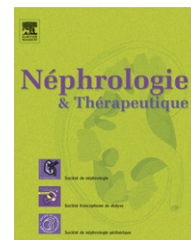


Disponible en ligne sur www.sciencedirect.comjournal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>

ÉDITORIAL

Prévalence et incidence du virus de l'hépatite C en hémodialyse : dépistage et prévention[☆]

Prevalence and incidence of hepatitis C virus in hemodialysis: Diagnosis and prevention

MOTS CLÉS

VHC ;
Hémodialyse ;
Infection nosocomiale ;
Transaminases ;
RT-PCR

KEYWORDS

HCV;
Haemodialysis;
Nosocomial infection;
Transaminases;
RT-PCR

Le virus de l'hépatite C (VHC) est l'agent principal des hépatites chroniques virales. Il peut conduire au développement d'une cirrhose, voire d'un hépatocarcinome. Parmi les patients à risque d'infection à VHC, il y a les insuffisants rénaux chroniques traités par dialyse. La prévalence de l'infection à VHC est beaucoup plus élevée chez les patients traités par dialyse que dans la population générale [1] et, est associée chez ces patients, à un taux de mortalité plus élevé comparativement aux dialysés VHC (–) [2,3]. L'infection à VHC entraîne une augmentation des transaminases (TGP). Cependant, chez les patients dialysés, le niveau des transaminases est plus bas que ce qui est observé dans la population générale [4] ou que chez des transplantés rénaux [5] mais cela pour des raisons non claires. De fait, chez le

dialysé, la seule mesure du taux de TGP n'est pas un bon outil pour éliminer une infection aiguë ou chronique due au VHC.

La prévalence de l'infection à VHC est très variable chez les patients dialysés d'un centre à l'autre ou d'un pays à l'autre et est beaucoup plus importante que dans la population générale. L'étude prospective, observationnelle DOPPS, effectuée chez des patients hémodialysés adultes, pris de façon aléatoire parmi 308 centres de dialyse de France, Allemagne, Italie, Japon, Espagne, Royaume-Uni et États-Unis a montré une prévalence moyenne de l'infection à VHC de 13 % [6] avec des extrêmes allant de 3 % au Royaume-Uni et en Allemagne à 23 % en Italie et en Espagne. Néanmoins, dans les pays émergents, la prévalence de l'infection à VHC chez les patients dialysés est beaucoup plus élevée [23,8 à 46,7 % au Brésil [7], 12,1 à 45,2 % en Inde [8], 34,6 % en Jordanie [9], ou 43,4 % en Arabie Saoudite [10]]. Dans ce numéro, Sekkat et al. rapportent la prévalence des anticorps anti-VHC et l'incidence de séroconversion à VHC dans cinq centres d'hémodialyse du Maroc [11]. En utilisant des tests Elisa de quatrième génération, ils retrouvent une prévalence très élevée de 68,3 %, avec des taux de prévalence très variables, allant de 11,1 à 91,3 % ! Cependant, on ne connaît pas le pourcentage de ces patients hémodialysés VHC (+) qui présentent une répllication virale puisque l'ARN du VHC n'a pas été mesuré.

La prévalence de l'infection à VHC est influencée par de nombreux facteurs tels que les modalités de dialyse : ainsi, les patients les plus à risque sont les patients hémodialysés en centre, suivis des patients hémodialysés à domicile, suivis des patients traités par dialyse péritonéale. Par ailleurs, plus la durée de traitement par dialyse est longue, plus le risque d'être infecté par le VHC est élevé. Un troisième facteur de risque important est la prévalence de l'infection à VHC dans l'unité d'hémodialyse. Enfin, si le patient a bénéficié de transfusions sanguines ou d'une transplantation rénale avant 1992, il est également à risque accru d'infection à VHC.

[☆] Kamar N. et al., Prévalence et incidence du virus de l'hépatite C en hémodialyse : dépistage et prévention, *Néphrologie & Thérapeutique* (2008), doi:10.1016/j.nephro.2007.11.006.

La détection des anticorps anti-VHC repose sur l'utilisation de tests Elisa de troisième génération. Ces tests Elisa sont sensibles, spécifiques et relativement peu chers. Du fait de leur très bonne performance, les tests de confirmation par immunoblot sont devenus obsolètes [12].

Les tests de quatrième génération permettent une détection simultanée des anticorps anti-VHC et des protéines VHC core. Quand ces tests de quatrième génération seront utilisés, cela permettra de diminuer encore un peu plus la « fenêtre sérologique ». Néanmoins, chez les patients qui présentent une hypergammaglobulinémie polyclonale, on peut avoir une discordance en ce qui concerne les résultats des tests Elisa anti-VHC de troisième génération.

La recherche d'acides nucléiques (ARN) du VHC est basée soit sur des tests qualitatifs, soit sur des tests quantitatifs. Les tests de PCR en temps réel permettent en même temps de détecter et de quantifier l'ARN du VHC avec un seuil de détection de 10 à 30 UI/ml. Le seuil de détection du test *transcription mediated amplification* (TMA) est de 10 UI/ml. Ces tests, pour effectuer la recherche d'ARN du VHC, doivent être effectués sur des échantillons sanguins prélevés sans héparine, acheminés dans les deux à six heures suivant le prélèvement au laboratoire et préparés dans des laboratoires équipés de façon adéquate pour éviter tout faux positif ou faux négatif [13].

Quels sont les tests à utiliser chez les patients hémodialysés ?

Il est important d'utiliser un test performant, sensible et spécifique, afin d'éviter des faux positifs qui pourraient conduire à investiguer une infection par le VHC non présente, ou à des faux négatifs chez un patient qui serait alors contaminant. Dans la littérature, la sensibilité des tests Elisa varie de 53 à 100 % et leur spécificité varie de 85 à 100 % [13]. Il est à noter que beaucoup de ces tests Elisa étaient de deuxième génération. Il n'y a pas d'association entre la prévalence de l'infection à VHC et la spécificité et la sensibilité des tests permettant de dépister le VHC. Dans des situations où la prévalence de l'infection du VHC est basse, un résultat Elisa positif ne correspond réellement à une infection VHC que dans 30 à 65 % des cas. Néanmoins, quand la prévalence de l'infection à VHC augmente, la valeur prédictive d'un test Elisa positif augmente. Cela signifie que dans les zones où la prévalence de l'infection à VHC est très basse, il y a un risque relativement élevé de tests Elisa anti-VHC faussement positifs. A contrario, dans les situations où la prévalence de l'infection à VHC est très élevée, la probabilité qu'un patient soit authentiquement infecté par le VHC alors que le test Elisa est négatif, peut aller jusqu'à 24 %. Ainsi, plus la prévalence de l'infection à VHC augmente, plus il existe un risque accru de test Elisa faussement négatif [13]. Si on applique cela à l'étude de Sekkat et al. effectuée dans des centres d'hémodialyse du Maroc, cela veut dire que pour mesurer la prévalence exacte, puis l'incidence réelle de l'infection à VHC dans un centre d'hémodialyse, il conviendrait que la recherche de l'infection à VHC soit basée sur la recherche d'acide nucléique et non pas sur des tests sérologiques, fussent-ils de quatrième génération (Murex® anti-VHC version 4). Ainsi, ces auteurs rapportent un taux de séroconversion de 4,6 % lors du suivi

chez 85 patients initialement VHC séronégatifs à l'inclusion. Il est donc possible que le taux réel d'incidence d'infection à VHC acquis pendant les six mois d'observation soit supérieur d'une part ; d'autre part, comme l'ARN du VHC n'a pas été recherché chez les patients anticorps anti-VHC (+) à l'inclusion, il n'est pas impossible que certains patients guéris de leur hépatite C aient pu être réinfectés pendant la période d'observation. Enfin, compte tenu d'un nombre important de patients ayant des anticorps anti-VHC à l'inclusion, il n'est pas impossible qu'il y ait également eu des faux positifs dans cette cohorte. Dans cette dernière, parmi les patients ayant séroconverti dans les six mois d'observation, uniquement un seul avait eu une transfusion sanguine. On peut donc conclure que la majorité de ces patients ont eu une infection nosocomiale à VHC. On sait que le risque de cette dernière croît avec la prévalence de l'infection à VHC dans le centre d'hémodialyse [14]. Ce taux élevé d'infection nosocomiale de novo à VHC soulève plusieurs commentaires : tout d'abord, il est indispensable de suivre de façon mensuelle les transaminases (TGP) chez les patients hémodialysés chroniques car il n'y a pas d'infection aiguë à VHC sans mouvement des transaminases même si le taux de ces dernières reste dans les limites de la normale. Il est alors important de comparer le niveau des TGP par rapport aux TGP de base pour un patient donné [15]. Dans les unités d'hémodialyse où la prévalence de l'infection à VHC est élevée lors de tout mouvement de transaminases, il convient de faire, non pas une sérologie anti-VHC, mais de rechercher directement l'ARN du VHC. Or cela est onéreux et n'est pas forcément accessible dans des unités d'hémodialyse de pays émergents. Enfin, cela pose la question de la prévention de la transmission nosocomiale de l'infection à VHC dans les unités d'hémodialyse. Cette transmission nosocomiale peut être démontrée par le séquençage de la région HVR1 du génome du VHC [16]. Bien évidemment, il est indispensable que toute l'équipe impliquée dans le centre ou l'unité d'hémodialyse respecte les précautions universelles d'hygiène (lavage des mains, port de gants, désinfection des surfaces, éviter le matériel partagé entre les patients, etc.) [13].

La mise en place rigoureuse de ces règles dans les centres d'hémodialyse où il y avait eu des cas de transmission nosocomiale de VHC, a souvent permis de réduire l'incidence ultérieure de l'infection à VHC [17]. Néanmoins, dans les centres où la prévalence de l'infection à VHC est très élevée, qui plus est, s'il existe une promiscuité entre les patients, le risque de transmission nosocomiale est très élevé et pose clairement dans ces unités, le problème d'isolement des patients VHC (+)/ARN (+) des autres [18]. Il existe un consensus pour dire que les générateurs de dialyse ne sont pas vecteurs de l'infection à VHC. De fait, on pourrait imaginer des séances où il y ait des secteurs dédiés aux patients VHC (+)/ARN (+). Les patients hémodialysés VHC (+)/ARN (+) ont très souvent une hépatite chronique C peu évolutive [19]. Cependant, les patients candidats à une transplantation rénale requièrent un traitement par interféron-alpha. En effet, les patients hémodialysés ont un taux de clairance virale élevée (30 à 50 % avec l'interféron-alpha standard) [20] et le risque de récurrence de l'infection à VHC après transplantation rénale chez ces patients répondeurs est nul malgré l'immunosuppression [21]. Par ailleurs, dans les unités de dialyse où le taux d'infection à VHC est élevé, le traitement des patients VHC (+)/ARN (+) permettrait de

diminuer à terme le taux de transmission nosocomiale. Cependant, le coût d'un traitement par interféron-alpha standard et a fortiori par interféron-alpha pégylé est très élevé et difficilement supportable pour le budget de la santé publique de pays émergents.

Références

- [1] Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology* 2002;36:3–10.
- [2] Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Miller LG. Clinical characteristics and mortality in hepatitis C-positive haemodialysis patients: a population based study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1662–9.
- [3] Nakayama E, Akiba T, Matumo F, Sato C. Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1896–902.
- [4] Guh J, Lai Y, Yang C, et al. Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron* 1995;69:459–65.
- [5] Perez RM, Ferreira AS, Medina-Pestana JO, et al. Is alanine aminotransferase a good marker of histologic hepatic damage in renal transplant patients with hepatitis C virus infection? *Clin Transplant* 2005 Oct;19(5):622–5.
- [6] Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2004;65:2335–42.
- [7] Moreira RC, Lemos MF, Longui CA, Granato C. Hepatitis C and hemodialysis: a review. *Braz J Infect Dis* 2005;9:269–75.
- [8] Saha D, Agarwal SK. Hepatitis and HIV infection during haemodialysis. *J Indian Med Assoc* 2001;99:194–9.
- [9] Bdour S. Hepatitis C virus infection in Jordanian haemodialysis units: serological diagnosis and genotyping. *J Med Microbiol* 2002;51:700–4.
- [10] Saxena AK, Panhotra BR. The impact of nurse understaffing on the transmission of hepatitis C virus in a hospital-based hemodialysis unit. *Med Princ Pract* 2004;13:129–35.
- [11] Sekkat S, Kamal N, Benali B, et al. Prévalence des anticorps anti-VHC et incidence de séroconversion dans cinq centres d'hémodialyse du Maroc. *Nephrol Ther* 2008.
- [12] Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C, et al. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 1998;27:1700–2.
- [13] KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int*, sous presse.
- [14] Dos Santos JP, Loureiro A, Cendoroglo Neto M, Pereira BJ. Impact of dialysis room and reuse strategies on the incidence of hepatitis C virus infection in haemodialysis units. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2017–22.
- [15] Salama G, Rostaing L, Sandres K, Izopet J. Hepatitis C virus infection in French hemodialysis units: a multicenter study. *J Med Virol* 2000;61:44–51.
- [16] Izopet J, Sandres-Sauné K, Kamar N, et al. Incidence of HCV infection in French hemodialysis units: a prospective study. *J Med Virol* 2005;77(1):70–6.
- [17] The Universitaires Cliniques St-Luc (UCL) Collaborative Group, Jadoul M, Cornu C, van Ypersele de Strihou C. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: a 54 month follow-up of the Belgian Multicenter Study. *Kidney Int* 1998;53(4):1022–5.
- [18] European Best practice guidelines for renal transplantation; part 1. Section VI.6. Prevention and management of HBV, HCV, and HIV in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1164–71.
- [19] Lemos LB, Perez RM, Lemos MM, et al. Hepatitis C in chronic kidney disease: predialysis patients present more severe histological liver injury than hemodialysis patients? *Am J Nephrol* 2007;27(2):191–6.
- [20] Kamar N, Ribes D, Izopet J, Rostaing L. Treatment of hepatitis C virus infection (HCV) after renal transplantation: implications for HCV-positive dialysis patients awaiting a kidney transplant. *Transplantation* 2006;82(7):853–6.
- [21] Kamar N, Toupance O, Buchler M, et al. Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(8):2092–8.

Lionel Rostaing^{a,d,*}

Nassim Kamar^{a,b}

Jacques Izopet^{c,d}

^aDepartment of nephrology,
dialysis and multiorgan transplantation, CHU Rangueil,
1, avenue Jean-Poulhès, TSA 50032,
31059 Toulouse cedex 9, France

^bInserm U858, IFR 31, 1, avenue Jean-Poulhès,
TSA 50032, 31059 Toulouse cedex 9, France

^cLaboratory of virology, CHU Purpan, 330,
avenue de Grande-Bretagne, TSA 40031,
31059 Toulouse cedex 9, France

^dInserm U563, IFR 30, 330, avenue de Grande-Bretagne,
TSA 40031, 31059 Toulouse cedex 9, France

*Auteur correspondant

Adresse e-mail : rostaing.l@chu-toulouse.fr
(L. Rostaing)

Reçu le 23 novembre 2007 ; accepté le 26 novembre 2007