

Répartition des génotypes du virus de l'hépatite C parmi les nouveaux cas d'infection par le virus de l'hépatite C en Colombie-Britannique (2000-2013)

Andonov A^{1*}, Lin L¹, McGuinness L², Krajden M²

¹ Laboratoire national de microbiologie, Agence de la santé publique du Canada, Winnipeg (Manitoba)

² Laboratoire de microbiologie et de référence en santé publique, Centre de contrôle des maladies de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique)

* Auteur-ressource : Anton.Andonov@phac-aspc.gc.ca

Résumé

Contexte : La caractérisation des nouveaux cas d'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est importante afin de comprendre l'épidémiologie et la propagation du VHC.

Objectif : Décrire la répartition des génotypes du virus de l'hépatite C (VHC) des nouveaux cas d'infection par le VHC dans la province de la Colombie-Britannique pour la période de 2000-2013.

Méthodologie : Analyse descriptive transversale de données pluriannuelles sur les génotypes du VHC. Les tendances au fil du temps pour la proportion des divers génotypes du VHC sont présentées seulement pour les nouveaux cas (fortuits) d'infection par le VHC.

Résultats : Pour les cas aigus, le génotype 1a reste le type dominant du VHC en circulation (50 %), suivi par le génotype 3a (34 %). Le génotype 1b du VHC a diminué, tandis que le génotype 2 a été relativement stable. L'observation des grappes de souches de VHC liées phylogénétiquement a indiqué une source commune de l'infection.

Conclusion : La surveillance accrue de l'hépatite fournit un mécanisme pour surveiller les différentes souches du VHC actuellement en circulation au sein de la collectivité. Même si le génotype 1a du VHC demeure le plus prévalent, on a observé des changements dans la fréquence relative des génotypes 1 et 3. Cela peut avoir des répercussions importantes pour le contrôle et la prévention de l'infection.

Introduction

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est une cause importante de maladie hépatique, avec une prévalence mondiale de 2,8 % qui touche environ 185 millions de personnes (1). Au Canada, le VHC demeure un problème de santé publique important. Une récente étude de l'Ontario a classé le VHC premier de 51 pathogènes en fonction de leur contribution relative au fardeau global des maladies infectieuses (2). Le virus de l'hépatite C est classé dans le genre *Hepacivirus*, famille des *Flaviviridae* et se caractérise par une grande variabilité génétique. Selon la plus récente documentation, il existe sept génotypes et au moins 67 sous-types (3). Les génotypes du VHC diffèrent dans leur répartition géographique par rapport à l'endémicité et à la voie de transmission de la maladie. En Europe, le génotype 3a est devenu courant chez les utilisateurs de drogues injectables (UDI), remplaçant même les génotypes prédominants 1b et 1a dans certains cas (4, 5). Des études menées aux États-Unis (6) et au Canada (7) ont déterminé la souche 1a comme étant le génotype prédominant. Une étude préliminaire sur le génotypage des patients atteints d'hépatite C chronique en Colombie-Britannique dans les années 1990 a indiqué que les trois principaux génotypes étaient les suivants : le génotype 1 (59,1 %), le génotype 2 (18,2 %) et le génotype 3 (22,7 %) (8). Selon une nouvelle analyse de cette étude à l'aide d'une approche de classification à jour, les génotypes 1a et 1b étaient presque répartis uniformément (54 % et 46 % pour les génotypes 1a et 1b du VHC, respectivement).

Les génotypes du VHC et le niveau de la charge virale sont importants pour les traitements à base d'interféron. Par exemple, le sofosbuvir est moins efficace chez les patients infectés par le génotype 3 et requiert un plus long schéma thérapeutique (9). Le génotypage du VHC est également important comme outil de laboratoire pour déterminer les éclosions et les grappes de transmission de cas (10, 11).

Les données disponibles sur l'infection par le VHC au Canada sont fondées sur la déclaration obligatoire des cas au Système canadien de surveillance des maladies à déclaration obligatoire (SCSMDO), mais elles ne permettent pas de déterminer les taux d'infections fortuites (12). Le Système de surveillance accrue des souches de l'hépatite (SSASH), qui comprend la collecte de données épidémiologiques et de laboratoire supplémentaires, a été conçu pour déceler les cas fortuits (13).

Le SSASH a été lancé dans l'ouest du Canada en 2000 et sept autres sites se sont joints de 2004 à 2010 (Toronto, Hamilton, London, Thunder Bay, Montréal, Saskatoon et les Territoires du Nord-Ouest).

L'objectif du présent document est de décrire la répartition des génotypes du virus de l'hépatite C (VHC) des nouveaux cas d'infection par le VHC dans la province de la Colombie-Britannique pour la période de 2000-2013. L'accent est mis sur la Colombie-Britannique, car elle est la seule province participant au SSASH où l'ensemble de la population fait l'objet d'une surveillance.

Documents et méthodologie

Population à l'étude

Les données du SSASH de la Colombie-Britannique ont été recueillies par deux sites : la Vancouver Coastal Health Authority (VCHA), qui comprenait les communautés de Richmond, Vancouver, la rive nord, Sunshine Coast, la région Sea to Sky, Powell River, Bella Bella et Bella Coola; et le Centre de contrôle des maladies de la Colombie-Britannique, qui comprenait la VCHA et le Centre de contrôle des maladies de la Colombie-Britannique pour le reste de la province.

Les deux sites présentaient des différences importantes. Par exemple, de 2009 à 2011, les taux d'infections fortuites par le VHC dans la VCHA sont demeurés principalement inchangés; 4,42, 3,23 et 5,11 cas pour 100 000 habitants, tandis que les taux pour le reste de la Colombie-Britannique étaient plus faibles et ont continué à décroître (2,15, 1,48 et 1,41 cas pour 100 000 habitants) (*Données non publiées du SSASH*). Le taux d'incidence a atteint un sommet chez les personnes âgées de 40 à 49 ans, pour la population de la VCHA, comparativement à celui observé chez les personnes âgées de 20 à 39 ans pour le reste de la province. Plus d'hommes que de femmes ont été infectés dans la VCHA, tandis que le rapport H:F était plus faible dans le reste de la province. Étonnamment, 82 % des nouveaux cas d'infection par le VHC touchaient les femmes âgées de 0 à 19 ans. Le principal facteur de risque au cours des 12 mois précédant le diagnostic pour les deux sites était l'utilisation de drogues injectables (UDI); 50 % pour la VCHA et une autre proportion de 30 % ont signalé la non-utilisation de drogues injectables (NUDI), tandis que dans le reste de la province, le taux déclaré d'UDI était de 70 %. Un autre facteur de risque important déterminé était des antécédents d'incarcération (15 %).

Sources des données

Définitions de cas pour l'infection aiguë par le VHC

Dans le SSASH, une infection aiguë par le VHC répond à l'un des deux critères suivants : a) la séroconversion d'anticorps anti-VHC négatifs à positifs dans une période de douze mois ou (b) des données probantes d'hépatite C chronique, nécessitant des critères cliniques et de laboratoire. Les analyses en laboratoire de l'infection par le VHC dans la province de la Colombie-Britannique sont en grande partie centralisées au Centre de contrôle des maladies de la Colombie-Britannique. Les échantillons soumis aux fins de dépistage de janvier 2000 à mars 2013 ont été utilisés dans le cadre de cette enquête pour déterminer la séroconversion des anticorps anti-VHC. À partir de 2000-2001, le Centre de contrôle des maladies de la Colombie-Britannique a recueilli des renseignements auprès de tous les patients de la province présentant des preuves de séroconversion et a envoyé les échantillons aux fins de génotypage au Laboratoire national de microbiologie (LNM). En 2002, la Vancouver Coastal Health Authority a également été recrutée pour déterminer

les récents cas d'infection par le VHC, selon la définition de cas clinique (b). Le Centre de contrôle des maladies de la Colombie-Britannique a continué à recueillir des renseignements et des échantillons selon les critères de laboratoire de la séroconversion des anticorps anti-VHC (a). Les échantillons des nouveaux cas fortuits d'infection par le VHC décelés par la VCHA ont également été transmis au LNM aux fins de génotypage.

Détermination du génotype du VHC

L'ARN du VHC a été extrait de 250 µL de sérum à l'aide de la trousse de l'ARN viral QIAamp (QIAGEN Inc., Mississauga, Ontario, Canada) ou du système automatisé d'extraction des acides nucléiques NucliSENS easyMag (bioMérieux Inc, Durham, États-Unis) et amplifiée par la RT-PCR, en utilisant des amorces spécifiques pour la région 5' non codante (5'-NCR), le noyau et les gènes E1 et NS5B (des renseignements supplémentaires sont disponibles sur demande).

Les amplicons ont été purifiés sur gel avant de subir le séquençage Sanger. Les données de séquençage ont été utilisées pour déterminer le génotype du VHC de chaque échantillon viral et une analyse plus approfondie a été effectuée afin de déterminer leur lien phylogénétique. Les distances génétiques ont été estimées par une analyse de Kimura à deux paramètres et un arbre phylogénétique a été construit par la méthode de vraisemblance maximale à l'aide de MEGA 5.05 (8). Les relations taxonomiques importantes ont été obtenues par une analyse bootstrap de rééchantillonnage (200 répétitions) à l'aide de la méthode de vraisemblance maximale.

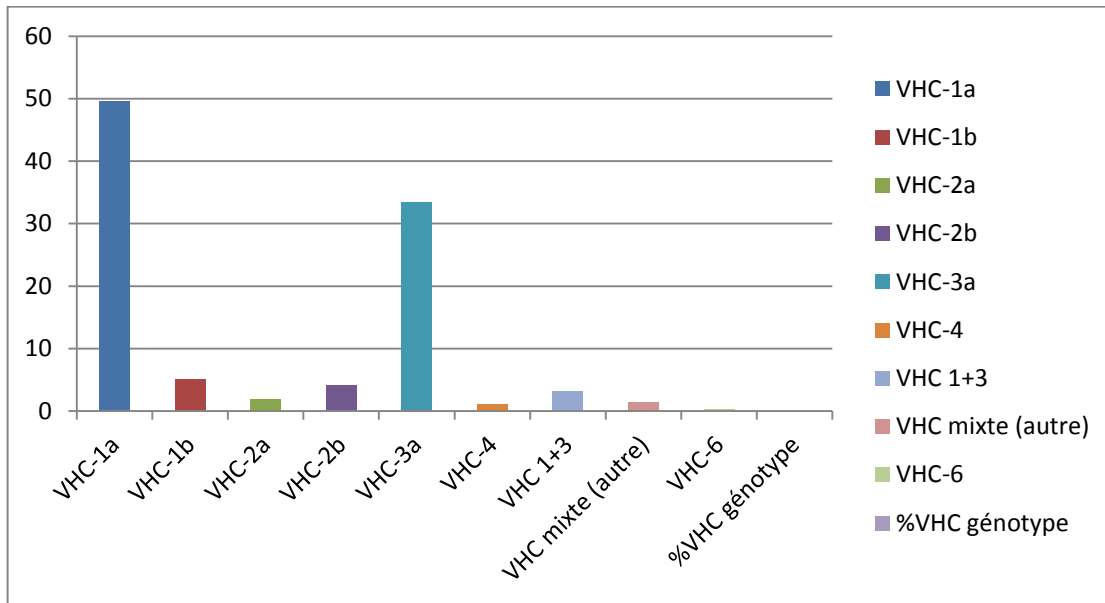
Analyse statistique

La proportion des génotypes 1 et 3 a été analysée par le test du chi carré. Les valeurs de p inférieures à 0,05 ont été considérées comme significatives. La pertinence de la reconstruction phylogénétique a été évaluée par une analyse bootstrap et des grappes de cas ont été recensées avec des seuils bootstrap supérieurs à 90 % et un seuil de distance génétique maximale de 0,05. Les paires de distances génétiques des séquences connexes ont été évaluées à l'aide de MEGA 5.05.

Résultats

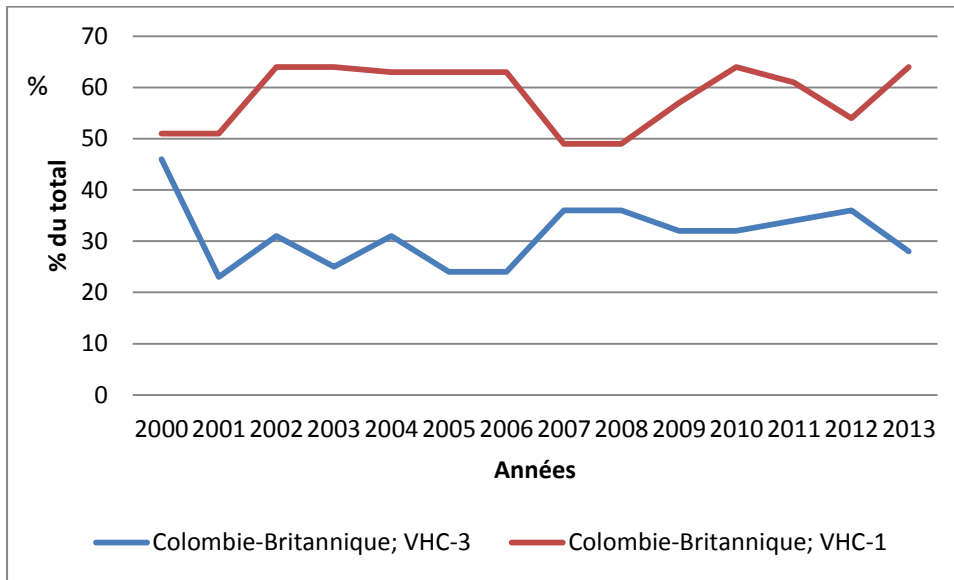
De 2000 à 2013, 918 échantillons génotypés ont été analysés; 258 de la VCHA et 660 du reste de la Colombie-Britannique. La **Figure 1** présente la répartition cumulative des génotypes du VHC pour la province. Le génotype 1a est demeuré la souche dominante du VHC en circulation parmi les cas d'infection aiguë par le VHC (50 %), suivi par le génotype 3a qui représentait 34 % des nouveaux cas d'infection par le VHC. Les génotypes 2 et 1b du VHC étaient presque répartis uniformément à 6 % pour 2a+2b et 5 % pour 1b, respectivement. Une petite proportion (3 %) des cas présentait une infection double par les génotypes 1 et 3, ce qui est cohérent avec le fait que ces deux génotypes sont les deux plus fréquents en circulation. On n'a observé aucune différence du profil de distribution des génotypes en comparant les deux sites géographiques.

Figure 1 : Répartition des génotypes du VHC par les cas d'infection aiguë ou récente par le VHC en Colombie-Britannique (2000-2013)



En 2000, les génotypes 1 et 3 du VHC étaient répartis uniformément parmi tous les cas d'infection aiguë par le VHC dans la province (**Figure 2**); toutefois, au cours de la période d'observation de 13 ans qui a suivi, le génotype 1 était significativement plus courant que le génotype 3 ($p < 0,05$). Une exception notable est la période de deux ans de 2007-2008 lorsque la différence entre le génotype 1 (49 %) et le génotype 3 (36 %) n'était pas statistiquement significative. Une autre observation importante est l'augmentation de génotype 3. Lorsque l'on compare la proportion moyenne du génotype 3 pour la période de 2001-2006 avec celle de 2007-2012, on observe une augmentation statistiquement significative au niveau de confiance de 95 %.

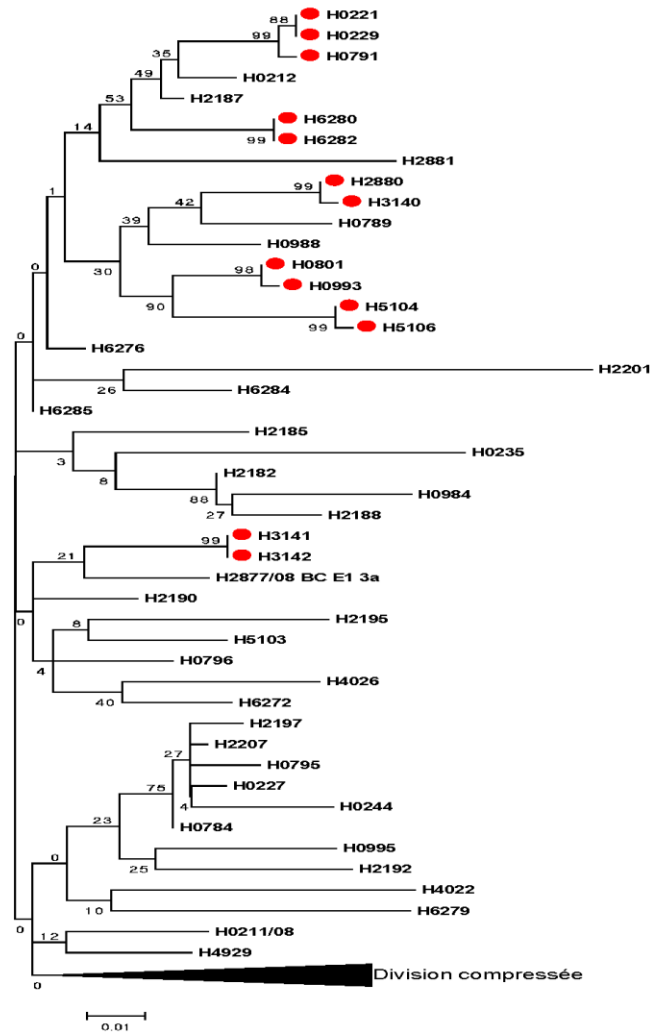
Figure 2 : Proportion des génotype 1 et 3a du VHC parmi les cas d'infection aiguë ou récente par le VHC en Colombie-Britannique (2000-2013)



Le génotype 2 vient au troisième rang des génotypes du VHC les plus courants, même s'il a fluctué de 0 % à un peu plus de 10 % tout au long de la période d'observation. Toutefois, en raison du nombre limité, il est difficile d'évaluer la tendance. La comparaison des génotypes 1a et 1b révèle une tendance vers une réduction du génotype 1b, passant d'une moyenne de 13 % pour les trois premières années de l'enquête (2000-2002) à environ 3 % au cours des dix dernières années, tandis que le niveau du génotype 1a a augmenté depuis 2000 et est demeuré relativement stable par la suite. L'évaluation de la répartition des génotypes entre les deux sites montre une tendance similaire, avec de légères variations d'année en année.

Le génotypage fondé sur les séquences du VHC de différentes régions génétiques permet un génotypage et un sous-typage précis du VHC, mais il permet également d'effectuer une analyse phylogénétique. La **Figure 3** montre que l'analyse phylogénétique peut mener à l'identification de grappes de transmission même en l'absence de données épidémiologiques exhaustives. Les zones encadrées montrent des séquences identiques ou presque identiques qui, lorsqu'elles sont présentes dans différents échantillons, indiquent une transmission statistiquement plausible par la même source.

Figure 3 : Arbre phylogénétique fondé sur le gène E1 du virus de l'hépatite C



Discussion

Au cours des 13 dernières années, près de 90 % des nouveaux cas d'infection par le VHC en Colombie-Britannique appartiennent aux génotypes 1 et 3. La prévalence du génotype 1a est demeurée stable au cours des dix dernières années, tandis que le génotype 3a a lentement augmenté. Le génotype 1b du VHC a considérablement diminué au cours de la période d'observation de 13 ans. Cela indique un changement dans l'épidémiologie des génotypes du VHC depuis le début des années 1990 chez les personnes atteintes d'une infection aiguë (14).

Comparativement à des études antérieures effectuées à l'échelle nationale (7) et en Colombie-Britannique (14), le génotype 1a du VHC demeure le génotype dominant parmi les nouveaux cas d'infection par le VHC. Par contre, la fréquence du génotype 1b a diminué au cours des dix dernières années. Au cours des dernières décennies, ce génotype était associé à la transmission liée aux produits sanguins, qui a pratiquement été éliminée depuis 1990 à la suite du dépistage sanguin.

Le fait que le SSASH a été en mesure de déceler un changement dans le profil génotypique lié à une modification d'un facteur de risque particulier (dans ce cas, la transfusion de produits sanguins) met en évidence sa capacité à

assurer le suivi des changements dans l'épidémiologie des infections fortuites par le VHC. Contrairement à d'autres études transversales signalant des données courantes sur le géotypage, le SSASH surveille les tendances des infections fortuites par le VHC et leur lien avec des activités à risque.

En Europe, le géotype 3a a été fortement associé aux utilisateurs de drogues injectables et a été le géotype prédominant au cours des deux dernières décennies (4, 15). En revanche, en Colombie-Britannique, le géotype 1a est demeuré dominant même si, certaines années, on a observé des taux similaires des géotypes 1a et 3a (2000, 2007 et 2008). Cela indique que la transmission du géotype 3 peut augmenter lentement au fil du temps.

L'étude du SSASH a été en mesure de déceler les grappes de cas de souches apparentées au moyen d'une analyse phylogénétique. Une publication récente de la Vancouver Injection Drug Use Study (VIDUS) a également décelé un regroupement de vastes réseaux chez les utilisateurs de drogues injectables à Vancouver (11). Dans l'étude VIDUS, les facteurs associés de façon indépendante au regroupement comprenaient l'âge inférieur à 40 ans, l'infection par le VIH, la séroconversion du VHC et l'échange de seringues. Dans cette étude, la plupart des patients dont les souches du VHC ont été observées dans les mêmes grappes de cas (**Figure 3**) n'ont pas pu être localisés ou ont refusé d'être interrogés, mais les données épidémiologiques recueillies ont révélé au moins deux des facteurs de risque mentionnés ci-dessus. Il convient de noter que l'étude VIDUS confirme également les conclusions sur la répartition des géotypes 1a (48 %), 1b (6 %), 2a (3 %), 2b (7 %) et 3a (33 %) (10).

Une limite inhérente à tous les systèmes de surveillance de l'hépatite C est que les infections sont rarement symptomatiques et que la plupart des cas demeurent inaperçus. Cet inconvénient est atténué dans une certaine mesure par l'utilisation de deux définitions de cas fortuits; celle fondée sur la séroconversion permettra de déterminer les infections asymptomatiques, en particulier parmi les personnes dont les tests de dépistage continus sont attribuables à leur propre sensibilisation au fait d'avoir possiblement été exposées à l'infection. De plus, ce ne sont pas tous les cas fortuits qui répondent favorablement aux demandes d'entrevues de suivi et, par conséquent, les renseignements sur les facteurs de risque peuvent être incomplets. Les nouveaux cas d'infection par le VHC déclarés dans certaines régions (la Fraser Health Authority) sont faussés en raison de la présence des établissements correctionnels fédéraux et provinciaux situés au sein de cette autorité en matière de santé. Enfin, pour les cas présentant plus d'un facteur de risque, l'analyse n'a pas tenu compte de la confusion potentielle par d'autres facteurs possibles.

Conclusion

Les données du SSASH fournissent un portrait exhaustif de la répartition des géotypes du VHC chez les personnes atteintes d'une infection aiguë en Colombie-Britannique et soulignent l'importance de la surveillance par sentinelle pour la surveillance des tendances des maladies importantes pour la santé publique. La surveillance de ces tendances fournit de l'information sur la dynamique de transmission et, lorsqu'elle est combinée avec la phylogénétique, permet la détermination de grappes de transmission en l'absence de données épidémiologiques adéquates. Cela permettra d'orienter le choix et la planification des antiviraux à action directe contre le VHC et d'autres futures stratégies de prévention et de traitement.

Remerciements

Nous tenons à remercier tous les chercheurs sur le site qui ont participé au SSASH au cours des 13 dernières années, Warren Hill et Ciro Panessa (Centre de contrôle des maladies de la Colombie-Britannique) ainsi que Monica Lindergger et Margot Smythe (VCHA).

Conflit d'intérêts

Aucun

Financement

Le SSASH a été établi et financé par l'Agence de la santé publique du Canada.

Références

- (1) Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of Hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013; 57:1333-42.
- (2) Kwong JC, Ratnasingham S, Campitelli MA, Daneman N, Deeks SL, Manuel DG, Allen VG, Bayoumi AM, Fazil A, Fisman DN, Gershon AS, Gournis E, Heathcote EJ, Jamieson FB, Jha P, Khan KM, Majowicz SE, Mazzulli T, McGeer AJ, Muller MP, Raut A, Rea E, Remis RS, Shahin R, Wright AJ, Zagorski B, Crowcroft NS. The impact of infection on population health: Results of the Ontario burden of infectious diseases study. *PLoS One*. 2012; 7:e44103. doi: 10.1371/Epub 2012 Sep 4.
- (3) Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, Simmonds P. Expanded classification of Hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014; 59:318-27.
- (4) Bourlière M, Barberin JM, Rotily M, Guagliardo V, Portal I, Lecomte L, Benali S, Boustière C, Perrier H, Jullien M, Lambot G, Loyer R, LeBars O, Daniel R, Khiri H, Halfon P. Epidemiological changes in Hepatitis C virus genotypes in France: evidence in intravenous drug users. *J Viral Hepat*. 2002; 9:62-70.
- (5) Westin J, Lindh M, Lagging LM, Norkrans G, Wejstål R. Chronic Hepatitis C in Sweden: Genotype distribution over time in different epidemiological settings. *Scand J Infect Dis*. 1999; 31:355-8.
- (6) Ditah I, Ditah F, Devaki P, Ewelukwa O, Ditah C, Njei B, Luma HN, Charlton M. The changing epidemiology of Hepatitis C virus infection in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2001 through 2010. *J Hepatol*. 2014; 60:691-8.
- (7) Chaudhary RK, Tepper M, Eisaadany S, Gully PR. Distribution of Hepatitis C virus genotypes in Canada: Results from the LCDC Sentinel Health Unit Surveillance System. *Can J Infect Dis*. 1999; 10:53-56.
- (8) Tamura K, Peterson D, Peterson N, Stecher G, Nei M, and Kumar S MEGA5: Molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Molecular Biology and Evolution*. 2011; 28:2731-2739.
- (9) Sofia MJ. Beyond sofosbuvir: What opportunity exists for a better nucleoside/nucleotide to treat Hepatitis C? *Antiviral Res*. 2014; 107:119-24.
- (10) Widell A, Christensson B, Wiebe T, Schälén C, Hansson HB, Allander T, Persson MA. Epidemiologic and molecular investigation of outbreaks of Hepatitis C virus infection on a pediatric oncology service. *Ann Intern Med*. 1999;130:130-4.
- (11) Jacka B, Applegate T, Krajden M, Olmstead A, Harrigan PR, Marshall BD et al. Phylogenetic clustering of Hepatitis C virus among people who inject drugs in Vancouver, Canada. *Hepatology*. 2014; Jul 12. doi: 10.1002/hep.27310.
- (12) Trubnikov M, Yan P, Archibald C. Estimation de la prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C au Canada, 2011. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2014;40-19; 429-436.
- (13) Wu HX, Wu J, Wong T, Donaldson T, Dinner K, Andonov A, Ip Chan J, Moffat B, Baptiste B, Furseth J, Poliquin D, Bolesnikov G, Giulivi A, Paton S. Enhanced surveillance of newly acquired Hepatitis C virus infection in Canada, 1998 to 2004. *Scand J Infect Dis*. 2006; 38(6-7):482-9.
- (14) Altamirano M, Delaney A, Wong A, Marostenmaki J, Pi D. Identification of Hepatitis C virus genotypes among hospitalized patients in British Columbia, Canada. *J Infect Dis*. 1995; 17:1034-8.
- (15) Pawlotsky JM, Tsakiris L, Roudot-Thoraval F, Pellet C, Stuyver L, Duval J, Dhumeaux D. Relationship between Hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic Hepatitis C. *J Infect Dis*. 1995;171:1607-10.