

2

Transmission nosocomiale en hémodialyse

Les patients hémodialysés constituent une population à haut risque d'infection par le virus de l'hépatite C (VHC). Malgré une diminution globale des chiffres de prévalence et d'incidence au cours de ces dix dernières années, les infections *de novo* persistent. Ces infections sont d'origine nosocomiale non transfusionnelle. L'imputabilité, difficile à établir sur des études épidémiologiques à grande échelle, bénéficie aujourd'hui de la disponibilité d'outils virologiques permettant de tracer l'origine des infections et de préciser le mécanisme de transmission. Après avoir décrit l'intérêt mais aussi les limites de ces outils, seront abordés les tendances épidémiologiques de l'infection à VHC en hémodialyse, les mécanismes de transmission du virus, les conséquences de l'infection chez les sujets infectés et les stratégies actuelles de prévention.

Outils virologiques

Bien qu'ayant certaines limites, la détection et la caractérisation de l'ARN viral présentent un très grand intérêt diagnostique.

Virus de l'hépatite C

Le VHC est un virus à ARN monocaténaire linéaire à polarité positive, enveloppé, dont le diamètre est d'environ 50 nm. Six géotypes majeurs 1-6 ont été identifiés (Simmonds, 1999). La comparaison des séquences nucléotidiques virales des individus infectés indique une variabilité génétique d'environ 30 % entre géotypes, 20 % entre sous-types au sein d'un même géotype et 10 % entre souches au sein d'un même sous-type. À l'échelle individuelle, le VHC existe sous la forme d'une population hétérogène de variants génétiquement proches constituant la quasi-espèce virale.

Tests de diagnostic

Les tests indirects permettent la mise en évidence des anticorps anti-VHC. Les tests utilisés pour le dépistage sont aujourd'hui des tests immunoenzymatiques de 3^e génération (Pawlotsky, 2002 ; Richter, 2002). Certains tests sérologiques permettent également la détermination du génotype.

Les tests directs permettent la mise en évidence de l'ARN VHC ou de l'antigène de capsid du virus (Pawlotsky, 2002 ; Richter, 2002). Si l'ARN VHC et l'antigène de capsid sont des paramètres de détection et de quantification du virus, seul l'ARN permet la caractérisation virale. Celle-ci consiste à identifier le génotype par différentes techniques d'hybridation moléculaire ou à déterminer la séquence nucléotidique de différentes régions génomiques.

Intérêts

La recherche des anticorps anti-VHC est une méthode de dépistage, mais la mise en évidence de l'infection repose sur la recherche de l'ARN viral. La caractérisation génomique permet de tracer l'origine d'une infection.

Élaboration d'algorithmes diagnostiques performants

Les anticorps anti-VHC sont des marqueurs d'exposition au virus, et non des marqueurs d'infection. Les tests sérologiques de 3^e génération présentent des performances excellentes en termes de sensibilité et de spécificité (Dalekos et coll., 1998). Cependant, en cas d'infection aiguë, la mise en évidence des anticorps s'effectue habituellement 1 à 12 semaines après l'élévation de l'activité des alanine aminotransférases (ALAT). L'identification d'une infection à VHC repose sur la mise en évidence de l'ARN VHC ou de l'antigène de capsid ; les tests vis-à-vis de ce dernier ont une sensibilité moindre que ceux ciblés sur l'ARN VHC. Les tests de mise en évidence de l'ARN sont aujourd'hui standardisés. La limite de détection des différents tests commercialisés est parfaitement établie grâce à des standards internationaux. Les contrôles de qualité réalisés dans les laboratoires au cours de ces trois dernières années ont montré leur fiabilité.

Chez un individu immunocompétent, une infection aiguë se caractérise par une élévation des ALAT, l'absence d'anticorps anti-VHC et la présence d'ARN VHC. Une infection chronique se caractérise par la présence d'anticorps anti-VHC et d'ARN VHC, une infection ancienne et guérie par la présence d'anticorps anti-VHC et l'absence d'ARN VHC. Ces données s'appliquent aux patients hémodialysés pour lesquels l'immunodépression n'altère pas de manière significative la fréquence de détection des anticorps anti-VHC avec les tests actuels (Salama et coll., 2000).

16 Bien que les hémodialysés présentent des valeurs d'ALAT plus faibles que les sujets à fonction rénale normale (Guh et coll., 1995 ; Yasuda et coll., 1995 ;

Caramelo et coll., 1996 ; Fabrizi et coll., 1997), la mesure longitudinale de ce paramètre constitue un excellent indicateur d'infection aiguë. Ainsi, une élévation des ALAT au-delà du taux de base à l'échelle individuelle doit inciter, en l'absence d'autre étiologie évidente, à rechercher l'ARN VHC (Fabrizi et coll., 1998 ; Salama et coll., 2000).

Détermination de l'origine d'une infection : lien de causalité

La connaissance du génotype du VHC peut dans certains cas être utile pour écarter l'origine d'une infection, lorsque le sujet nouvellement infecté et le sujet source potentiel ne sont pas porteurs du même génotype. Lorsque les génotypes des virus des sujets nouvellement infectés et des sujets sources potentiels sont identiques, il est nécessaire de déterminer la séquence de régions génomiques variables telles que la région hypervariable HVR-1 du gène E2 ou la région NS5B. Les séquences virales obtenues ainsi que des séquences contrôles permettent ensuite la réalisation d'analyses phylogénétiques par différentes méthodes (Whelan et coll., 2001). La robustesse des liens génétiques objectivés par ces méthodes doit ensuite être testée par une méthode statistique de ré-échantillonnage (Whelan et coll., 2001). En règle générale, plusieurs régions génomiques sont analysées avec différentes méthodes et différents panels de séquences. Il est ainsi souvent possible d'établir la cause d'une infection.

Limites

Les conclusions les plus intéressantes sont obtenues lorsque les analyses phylogénétiques sont orientées par le contexte épidémiologique. Les liens génétiques entre les souches virales doivent être étudiés idéalement au moment de l'événement de transmission. En effet, après l'événement de transmission, les populations virales évoluent chez le sujet nouvellement infecté et chez les sujets sources potentiels. La reconstruction de la chaîne de transmission devient alors beaucoup plus difficile et la région génomique la plus pertinente dans ces circonstances n'a pas été clairement établie (Allain et coll., 2000 ; Cochrane et coll., 2002 ; Salemi et coll., 2002). De plus, des évolutions génétiques avec convergence virale ont été décrites. En pratique, il est souhaitable d'étudier au moins 2 régions génomiques soumises à des pressions sélectives différentes (par exemple, HVR-1 et NS5B).

D'autres difficultés sont liées à l'obtention de valeurs faibles inférieures à 70 % lors de la méthode de ré-échantillonnage ou à des discordances dans les liens génétiques observés selon les régions génomiques étudiées. Il est alors nécessaire de cloner le virus et de séquencer un nombre suffisamment élevé de clones (en règle générale supérieur à 20) afin d'identifier le ou les variants ayant été à l'origine de l'infection.

Enfin, les études moléculaires ne permettent pas de déterminer le sens de la transmission virale (individu A → individu B ou individu B → individu A).

Elles ne permettent pas non plus d'établir le caractère direct ou indirect de la transmission (individu A → individu B ou individu A → X ? → individu B).

Prévalence et incidence

Depuis la maîtrise de la contamination par transfusion sanguine, la transmission nosocomiale non transfusionnelle représente la source majeure de transmission du VHC en hémodialyse.

Virus transmissibles par le sang

Le véhicule de la transmission du VHC en hémodialyse est le sang. Il en est de même pour d'autres virus hépatotropes comme le virus de l'hépatite B (VHB) et celui de l'hépatite D (VHD), pour les rétrovirus VIH et HTLV, et pour des virus fréquents dans la population générale mais dénués de pouvoir pathogène (virus de l'hépatite G – GBV-C ou VHG – et *transfusion transmitted virus* – TTV –).

Historiquement, les hémodialysés ont été fréquemment infectés par le VHC à l'occasion de transfusions sanguines, lors de l'administration de produits sanguins ou lors de transplantations (Zeldis et coll., 1990 ; Chan et coll., 1993 ; Pereira et Levey, 1997). Ces modes de transmission ont aujourd'hui disparu en raison du dépistage sérologique des anticorps anti-VHC chez les donneurs de sang et d'organes depuis 1990 et du moindre recours à la transfusion grâce à l'utilisation d'érythropoïétine pour traiter l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale. L'introduction du dépistage génomique en 2001 chez les donneurs de sang a encore réduit le risque de transmission du virus par transfusion (Pillonel et coll., 2002). La toxicomanie par voie injectable ou intranasale ne constitue qu'un mode mineur de transmission chez les hémodialysés (Zeldis et coll., 1990 ; Pereira et Levey, 1997). Le mode essentiel de transmission est aujourd'hui la transmission nosocomiale non transfusionnelle probablement liée aux accès vasculaires répétés constituant à la fois une porte d'entrée pour les infections et une source de dissémination lors de saignements.

Prévalence

Quel que soit le pays, la prévalence des anticorps anti-VHC en hémodialyse est plus élevée que dans la population générale. Elle est de 20 % en Europe du Sud (Morales et coll., 2000 ; Petrosillo et coll., 2001), 15 à 42 % en France (Pol et coll., 1993 ; Couroucé et coll., 1995 ; Dussol et coll., 1995 ; Olmer et coll., 1997 ; Salama et coll., 2000), moins de 5 % en Europe du Nord (Morales et coll., 2000 ; Schneeberger et coll., 2000) et 10 à 50 % aux États-Unis (Roth, 1995 ; Pereira et Levey, 1997 ; Natov et coll., 1998 ; Stehman-Breen et

coll., 1998). Il importe de noter qu'à l'intérieur d'un même pays, la prévalence varie d'un centre à l'autre (Natov et coll., 2000 ; Salama et coll., 2000). Au cours de la dernière décennie, la prévalence des anticorps anti-VHC chez les hémodialysés tend à diminuer mais elle reste toujours à des niveaux élevés (Jadoul et coll., 1993 et 1998). De plus, cette tendance reste à confirmer en raison des variations au cours du temps dans les tests utilisés et dans les stratégies de dépistage. Les études les plus récentes conduites à grande échelle avec des tests sérologiques de 3^e génération et des tests standardisés pour la mise en évidence de l'ARN VHC montrent que la prévalence de l'ARN VHC chez les sujets porteurs d'anticorps anti-VHC est d'environ 70 % (Salama et coll., 2000 ; Schneeberger et coll., 2000). Ce chiffre est similaire à celui observé chez des individus à fonction rénale normale (Tong et coll., 1995 ; Hoofnagle, 2002).

Incidence

Des études prospectives monocentriques (Simon et coll., 1994 ; Forns et coll., 1997 ; Iwasaki et coll., 2000 ; Vladutiu et coll., 2000) ou multicentriques (Jadoul et coll., 1993 ; Fabrizi et coll., 1998 ; Jadoul et coll., 1998 ; Kobayashi et coll., 1998 ; Schneeberger et coll., 2000 ; Petrosillo et coll., 2001) ont permis d'établir l'incidence de l'infection à VHC en hémodialyse. L'incidence annuelle varie selon les études entre 0 % et plus de 10 % (tableau 2.1).

Tableau 2.1 : Incidence de l'infection à VHC dans des centres d'hémodialyse

| Auteur, année | Pays | Type d'étude | Période | Nombre de patients | Incidence annuelle (%) |
|----------------------|------------|---------------|-------------|--------------------|------------------------|
| Simon, 1994 | France | monocentrique | 1980 à 1992 | 217 | 1,8-4,3 |
| Forns, 1997 | Espagne | monocentrique | 1991 à 1995 | 114 | 2,3 |
| Jadoul, 1993 et 1998 | Belgique | 15 centres | 1991 à 1995 | 963 | 1,41 ; 0* |
| Fabrizi, 1998 | États-Unis | 4 centres | 1994 à 1995 | 274 | 0,73 |
| Kobayashi, 1998 | Japon | 7 centres | 1990 à 1995 | 179 | 1 |
| Iwasaki, 2000 | Japon | monocentrique | 1992 à 1997 | 142 | 0,9 |
| Vladutiu, 2000 | Roumanie | monocentrique | 1993 à 1998 | 180 | 6,7-10,2 |
| Schneeberger, 1998 | Pays-Bas | 34 centres | 1997 à 1998 | 2 286 | 0,5 |
| Petrosillo, 2000 | Italie | 58 centres | 1997 à 1998 | 3 926 | 0,95 |

* : 1,41 = incidence 1993 ; 0 = incidence 1998

Plusieurs études ont montré une diminution des chiffres d'incidence au cours des dernières années (Simon et coll., 1994 ; Jadoul et coll., 1998) mais pas toutes (dos Santos et coll., 1996 ; Natov et coll., 1998 ; Lombardi et coll., 1999 ; Schneeberger et coll., 2000 ; Vladutiu et coll., 2000). La diminution

globale de l'incidence est vraisemblablement liée à la réduction de la transmission du virus par transfusion après 1990 mais également à un meilleur respect des règles d'hygiène universelles (Jadoul et coll., 1998).

Un autre indicateur d'incidence est la fréquence des individus chez lesquels l'ARN VHC est détectable alors que les anticorps anti-VHC ne sont pas détectés avec des tests de 3^e génération. Un chiffre de 5/1 077 (0,5 %) a été déterminé dans une étude multicentrique française (Salama et coll., 2000). Ce résultat est parfaitement cohérent avec l'incidence annuelle de 0,4 % obtenu dans la même population suivie pendant 3 ans (Izopet et coll., 2001). Dans une étude multicentrique néerlandaise, la fréquence des hémodialysés anti-VHC (-)/ARN VHC (+) était de 0,23 % (Schneeberger et coll., 1998).

Mécanismes de transmission

Les données disponibles montrent que l'infection virale C peut trouver un milieu propice à sa diffusion dans les unités de dialyse.

Éléments en faveur d'une transmission nosocomiale non transfusionnelle

La comparaison de la population générale et de la population des hémodialysés indique une prévalence élevée de l'infection chez ces derniers. Plusieurs éléments sont en faveur d'une transmission nosocomiale non transfusionnelle du VHC.

Données épidémiologiques

Il a été montré que la prévalence des anticorps anti-VHC chez les hémodialysés était liée à la durée de dialyse indépendamment du nombre de transfusions sanguines (Pereira et Levey, 1997 ; Salama et coll., 2000). La prévalence de l'infection à VHC est plus élevée en centre qu'en autodialyse ou en dialyse péritonéale (Chan et coll., 1991 ; Dussol et coll., 1995 ; Morales et coll., 2000 ; Natov et coll., 2000 ; Salama et coll., 2000). Une incidence élevée de l'infection à VHC a également été observée dans des unités où la prévalence de l'infection était élevée (dos Santos et coll., 1996 ; Pujol et coll., 1996 ; Kobayashi et coll., 1998). Enfin, il a été observé dans de nombreuses études des infections *de novo* à VHC chez des hémodialysés non toxicomanes n'ayant jamais été transfusés (Jadoul et coll., 1993 ; Simon et coll., 1994 ; Salama et coll., 2000 ; Schneeberger et coll., 2000).

Études moléculaires

Les analyses moléculaires ayant permis de confirmer la transmission nosocomiale non transfusionnelle en hémodialyse peuvent être classées en deux catégories selon qu'elles ont été réalisées à titre systématique ou dans un

contexte épidémique (tableau 2.II). Les régions génomiques étudiées sont le plus souvent la région HVR-1 de E2 ou la région NS5B.

Tableau 2.II : Études moléculaires visant à documenter la transmission nosocomiale non transfusionnelle du VHC en hémodialyse

| Auteur, année | Pays | Type d'étude | Région analysée | Génotype (nb de nouveaux cas) |
|----------------------|-----------------|---------------------|-----------------|-------------------------------|
| Sampietro, 1995 | Italie | systématique | 5'NC | 4 |
| Zeuzem, 1996 | Allemagne | systématique | 5'NC et NS5 | non précisé |
| De Lamballerie, 1996 | France | systématique | E2-HVR1 | 1b |
| Munro, 1996 | Grande-Bretagne | systématique | NS5A | 1a |
| Mizuno, 1996 | Japon | systématique | E2-HVR1 | 1b |
| Irish, 1999 | Grande-Bretagne | systématique | NS5B | 2 |
| Hosokawa, 2000 | Japon | systématique | E2-HVR1 | 1b |
| Abacioglu, 2000 | Turquie | systématique | NS5B | 2a |
| Allander, 1994 | Suède | contexte épidémique | E2-HVR1 | 1b (4) |
| Stuyver, 1996 | Belgique | contexte épidémique | C | 1b (23) |
| Le Pogam, 1998 | France | contexte épidémique | NS5B | 4 (4) |
| Izopet, 1999 | France | contexte épidémique | E2-HVR1 | 1b (6), 1a (4) |
| Katsoulidou, 1999 | Grèce | contexte épidémique | NS5B | 4 (5) |
| Grethe, 1999 | Allemagne | contexte épidémique | E2-HVR1 | 1a (14) |
| Halfon, 2002 | France | contexte épidémique | E2-HVR1 | 1a (2) |
| Koluko, 2002 | Japon | contexte épidémique | E1 | 1b (11) |

Les études réalisées en dehors de tout contexte épidémique retrouvent parfois chez les patients hémodialysés un génotype très rarement observé dans la population générale (Sampietro et coll., 1995 ; Abacioglu et coll., 2000). Il a été montré une homogénéité des variants VHC chez les patients hémodialysés infectés d'une même unité comparés à l'hétérogénéité des variants de patients infectés issus de la population générale (Sampietro et coll., 1995).

Toutes les analyses phylogénétiques réalisées (Sampietro et coll., 1995 ; de Lamballerie et coll., 1996 ; Munro et coll., 1996 ; Mizono et coll., 1998 ; Irish et coll., 1999 ; Abacioglu et coll., 2000 ; Hosokawa et coll., 2000), sauf une (Zeuzem et coll., 1996), montrent chez les patients dialysés dans le même centre des groupements génétiques des souches VHC circulantes.

Les études réalisées dans un contexte épidémique en raison de la survenue de cas groupés d'infections observés dans un même centre sur une courte période de temps sont plus informatives car elles permettent en général de déterminer le ou les cas index ayant transmis le virus (Allander et coll., 1994 ; Stuyver et coll., 1996 ; Le Pogam et coll., 1998 ; Izopet et coll., 1999 ; Katsoulidou et coll., 1999 ; Grethe et coll., 2000 ; Halfon et coll., 2002 ; Kokubo et coll., 2002).

Mécanismes de transmission nosocomiale non transfusionnelle

Trois principaux mécanismes peuvent théoriquement contribuer à la transmission nosocomiale du VHC chez les patients hémodialysés :

- par le personnel soignant infecté par le VHC ;
- par les générateurs de dialyse contaminés ;
- la transmission croisée lors des soins.

La transmission du VHC au personnel soignant lors d'un accident d'exposition au sang a été décrite en hémodialyse (Abiteboul et coll., 2002 ; Cariani et coll., 1991 ; Lombardi et coll., 1999), mais elle sort du cadre de cette revue.

Personnel soignant

La transmission du virus par le personnel soignant infecté par le VHC a été décrite dans différentes situations cliniques : chirurgien (Esteban et coll., 1996 ; Brown, 1999 ; Duckworth et coll., 1999 ; Ross et coll., 2002) ou infirmier-anesthésiste (Ross et coll., 2000). Ce mécanisme de transmission n'a pas été décrit en hémodialyse. La plupart des études publiées ne rapportent pas le statut VHC du personnel soignant. Lorsque cela est réalisé, le personnel ne possède pas d'anticorps anti-VHC.

Générateurs de dialyse

Dans certains pays comme les États-Unis, les dialyseurs peuvent être réutilisés après décontamination (CDC, 2001). Il a été montré dans une étude portugaise que l'incidence de l'infection à VHC en hémodialyse était la plus élevée dans des unités où les dialyseurs étaient systématiquement réutilisés quel que soit le statut VHC (dos Santos et coll., 1996). Une étude à Taiwan a également montré que la prévalence des anticorps anti-VHC était plus élevée chez les sujets pour lesquels les dialyseurs étaient réutilisés (Hung et coll., 1995). Cependant, cette association n'a pas été retrouvée dans d'autres études (Lin et coll., 1991 ; Jadoul et coll., 1993).

Dans les pays où les dialyseurs sont à usage unique, comme en France, la transmission du virus par l'intermédiaire des générateurs a été évoquée à de multiples reprises, mais elle n'a jamais été prouvée (Simon et coll., 1994 ; Le Pogam et coll., 1998 ; Delarocque-Astagneau et coll., 2002). La transmission du VHC pourrait avoir été liée à l'absence de stérilisation des générateurs entre les séances (Le Pogam et coll., 1998). Dans d'autres études, l'absence de désinfection des générateurs entre deux séances consécutives n'était pas associée à un risque accru d'infections (Jadoul et coll., 1993 et 1998).

Une contamination interne des générateurs pourrait être liée au passage de particules virales dans le dialysat, notamment avec des membranes à haute perméabilité lorsque la pression transmembranaire élevée conduit à des microruptures du filtre (Noiri et coll., 2001). La présence de l'ARN VHC dans le dialysat a été montrée dans plusieurs études (Sampietro et coll., 1994 ; Lombardi et coll., 1995 ; Valtuille et coll., 1998 ; Noiri et coll., 2001).

Cependant, la fréquence de détection est faible (environ 13 %) et les résultats restent controversés (Caramelo et coll., 1994 ; Hubmann et coll., 1995 ; Manzini et coll., 1996). Il importe de noter que la transmission du virus par le générateur suppose une résistance à la désinfection réalisée entre les séances et un retour de virus infectieux du dialysat vers le sang ce qui confère à ce mécanisme une probabilité très faible. Enfin, il a été rapporté que l'inondation de capteurs de pression veineuse ou artérielle pourrait en l'absence de maintenance spécifique conduire à une contamination du circuit interne du générateur (CDC, 2001 ; Delarocque-Astagneau et coll., 2002).

Transmission croisée

Le mode principal de transmission du VHC en hémodialyse est la transmission croisée de patient à patient lors des soins du fait de brèches dans l'application des règles d'hygiène universelles. Un sous-effectif en personnel a été identifié comme un facteur de risque majeur (Petrosillo et coll., 2001). La mise en évidence d'ARN VHC sur les mains du personnel souligne le risque de transmission manuportée (Alfurayh et coll., 2000). L'absence d'utilisation systématique de gants ou l'absence de changement de gants entre deux patients a été constatée dans de nombreuses études (Jadoul et coll., 1993 ; Okuda et coll., 1995 ; Schneeberger et coll., 1998). La transmission pourrait également être liée à la dispersion de sang contaminé dans l'environnement direct du patient (Jayasekera, 2001) ou au partage de différents dispositifs tels que des flacons multidoses (Kokubo et coll., 2002).

Plusieurs études moléculaires indiquent que les individus nouvellement infectés sont porteurs de virus génétiquement proches de ceux présents chez des sujets dialysés le même jour et lors de la même séance (Allander et coll., 1994 ; de Lamballerie et coll., 1996 ; McLaughlin et coll., 1997 ; Izopet et coll., 1999 ; Savey et coll., 2003). Dans ces circonstances, il est clair que la transmission du VHC n'implique pas les générateurs de dialyse, puisque ceux-ci ne sont pas partagés. D'ailleurs, la constatation d'un lien génétique entre les virus d'un sujet nouvellement infecté et d'un autre sujet infecté ayant été dialysé sur le même générateur lors de la séance précédente ne démontre pas la transmission par le circuit interne du générateur, le virus pouvant avoir été transmis par l'environnement extérieur au générateur. Enfin, une étude reposant sur la confrontation d'analyses moléculaires par clonage et séquençage de la région HVR-1 et d'analyses sérologiques, et sur un audit des pratiques a conclu à une transmission croisée de patient à patient plutôt qu'à une transmission liée au partage de générateurs (Mizuno et coll., 1998).

Caractéristiques de l'infection à VHC en hémodialyse

L'infection à VHC en hémodialyse est, comme en population générale, souvent asymptomatique en phase aiguë. L'infection chronique conduit habituellement à des hépatopathies modérées.

Infection aiguë

Comme dans la population générale, l'infection aiguë à VHC est très souvent asymptomatique (Okuda et coll., 1998 ; Espinosa et coll., 2002). Il n'a pas été décrit d'hépatites fulminantes. Une élévation des ALAT au-delà du taux de base des patients est régulièrement observée (Espinosa et coll., 2000 ; Salama et coll., 2000). La mise en évidence de l'ARN VHC, possible dès la première semaine après la contamination, précède la détection des anticorps anti-VHC. Dans une étude comportant 19 cas d'infection aiguë, 75 % des patients ont présenté une séroconversion après 1 mois, 93 % après 2 mois et 100 % après 3 mois (Espinosa et coll., 2002). Le passage à une infection chronique a été observé chez 79 % des patients (Espinosa et coll., 2002) et chez 92 % dans une autre étude (Okuda et coll., 1998).

Infection chronique

La concentration sérique de l'ARN VHC est plus faible chez les hémodialysés que chez des patients infectés à fonction rénale normale (Rampino et coll., 1999). Il a été suggéré que cela pourrait être lié à l'adsorption des particules virales sur les membranes de dialyse (Okuda et coll., 1996).

Les hémodialysés chroniquement infectés par le VHC présentent une activité normale des ALAT dans plus de 70 % des cas (Pol et coll., 1993 ; Pereira et Levey, 1997 ; Salama et coll., 2000). Il importe toutefois de noter que l'activité des ALAT est significativement plus élevée chez les hémodialysés infectés par VHC que chez les sujets anti-VHC (+)/ARN VHC (-) ou anti-VHC (-) (Salama et coll., 2000 ; Espinosa et coll., 2002).

Sur le plan histologique, plusieurs études ont montré que les hémodialysés infectés par le VHC présentaient des hépatopathies modérées (Rampino et coll., 1999 ; Alric et coll., 2002). D'autres études ont montré néanmoins des stades avancés de fibrose ou de cirrhose chez plus de 22 % des patients (Sterling et coll., 1999 ; Martin et coll., 2000). En fait, l'histoire naturelle de l'infection à VHC chez l'hémodialysé est difficile à apprécier, compte tenu d'un taux plus élevé de morbidité et de mortalité par rapport à la population générale. Deux études ont montré un risque accru d'hépatocarcinome chez les hémodialysés infectés par le VHC (Maisonneuve et coll., 1999 ; Nakayama et coll., 2000) et plusieurs études ont montré que la mortalité des patients hémodialysés anti-VHC (+) était supérieure à celle des patients hémodialysés anti-VHC (-) (Pereira et coll., 1998 ; Stehman-Breen et coll., 1998 ; Espinosa et coll., 2001a).

Après transplantation rénale, il a été observé une élévation de la concentration sérique de l'ARN VHC et une évolution plus sévère de l'hépatopathie (Rostaing et coll., 1998 ; Campistol et coll., 2002 ; Fabrizi et coll., 2002 ; Pol et coll., 2002). Une étude longitudinale a montré que la progression de la fibrose après transplantation rénale n'était pas liée à l'élévation de la virémie ou au génotype VHC mais à une faible diversification des populations virales

(Izopet et coll., 2000). Il importe de noter toutefois que la survie des transplantés rénaux anti-VHC (+) est supérieure à celle des patients hémodialysés anti-VHC (+) (Knoll et coll., 1997 ; Wolfe et coll., 1999).

Stratégies de prévention

Une meilleure connaissance des mécanismes de transmission du VHC en hémodialyse et la disponibilité d'outils virologiques performants permettent aujourd'hui de proposer des stratégies rationnelles de prévention.

Respect des règles d'hygiène

Tous les auteurs considèrent cette mesure comme prioritaire. Il a été pendant longtemps proposé que le strict respect des règles d'hygiène universelles permettait de prévenir la transmission du VHC en hémodialyse : utilisation systématique de gants, lavage fréquent des mains, nettoyage et désinfection des surfaces, instruments et machines, absence de partage d'objets entre patients (Jadoul et coll., 1998 ; Kellerman et coll., 1999 ; CDC, 1998 ; Department of health, 2002). La persistance de la transmission du VHC dans les unités d'hémodialyse, y compris dans les pays à haut niveau d'hygiène, a conduit à introduire récemment des recommandations spécifiques à l'hémodialyse, avec en particulier des programmes de formation et de surveillance (CDC, 2001 ; *European renal association*, 2002).

Malheureusement, il a été noté à plusieurs reprises un écart considérable entre la théorie et la pratique (Arenas Jimenez et coll., 1999). Les raisons évoquées pour expliquer les brèches dans le respect des règles d'hygiène ont été : une prise en compte prioritaire de la protection individuelle du personnel soignant (Sepkowitz, 1998), l'absence d'évaluation de l'impact des mesures de sensibilisation à l'hygiène (Arenas Jimenez et coll., 1999), le faible intervalle de temps entre les séances de dialyse et la nécessité de respecter les plannings.

Surveillance biologique

Il n'existe pas à ce jour de recommandations précises concernant l'utilisation des tests biologiques dans les centres d'hémodialyse. Il a été montré que le dépistage des infections à VHC par les tests sérologiques de 3^e génération était plus efficace que le dépistage par mesure de l'activité des ALAT (Saab et coll., 2001). Un algorithme basé sur la mesure mensuelle de l'activité des ALAT et la recherche systématique de l'ARN VHC par PCR, uniquement en cas d'élévation de cette dernière au-delà de l'activité de base du patient, a été récemment proposé (Salama et coll., 2000).

En pratique, le statut VHC doit être déterminé à l'entrée dans une unité d'hémodialyse par des tests sérologiques de 3^e génération et la recherche de

l'ARN VHC. Les sujets anti-VHC (-)/ARN (-) ou anti-VHC (+)/ARN (-) bénéficient ensuite d'une recherche de l'ARN VHC en cas d'élévation de l'activité des ALAT, surtout si aucun nouveau médicament n'a été administré. Cette stratégie, qui évite la réalisation de tests virologiques systématiques, pourrait être coût-efficace. En cas de suspicion de transmission nosocomiale, le génotype VHC doit être déterminé et si nécessaire une caractérisation par séquençage permettra de confirmer le mode de transmission.

Dispositif de signalement

Il existe dans certains pays un dispositif de signalement en cas d'infection aiguë afin de mettre en œuvre rapidement une enquête épidémiologique et interrompre la chaîne de transmission. En France, la réglementation prévoit un signalement des nouveaux cas d'infection à VHC aux CCLIN (Centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales) et à la DDASS (Direction départementale des affaires sanitaires et sociales).

Réduction du réservoir viral

Le diagnostic d'une infection aiguë à VHC en hémodialyse doit faire discuter la mise en œuvre d'un traitement antiviral par interféron alpha (IFN alpha) avec un double objectif : éliminer le virus et limiter le risque de transmission à d'autres patients. Le taux d'éradication virale chez un patient hémodialysé traité au stade aigu de l'infection semble aussi élevé que celui observé chez des sujets non dialysés mais il existe très peu d'études sur cette question, et ces dernières portent sur un faible nombre des patients (Gursoy et coll., 2001 ; Izopet et coll., 2001 ; Espinosa et coll., 2002). Ce taux d'éradication était de 85 % après un traitement de 4-12 mois à 3 millions d'unités administrées 3 fois par semaine ($3 \text{ MU} \times 3/\text{semaine}$) (Izopet et coll., 2001), mais il n'était que de 26 % et 50 % après un traitement de 3 mois respectivement à $3 \text{ MU} \times 3/\text{semaine}$ et à $6-10 \text{ MU} \times 3/\text{semaine}$ (Gursoy et coll., 2001). Un taux d'éradication spontanée de 75 % a également été rapporté (Espinosa et coll., 2002).

Au stade chronique de l'infection, plusieurs études réalisées au cours de ces dix dernières années ont montré que l'interféron alpha présentait chez les hémodialysés une efficacité au moins égale, voire supérieure, à celle observée chez des sujets non dialysés (Koenig et coll., 1994 ; Pol et coll., 1995 ; Raptopoulou-Gigi et coll., 1995 ; Casanovas Taltavull et coll., 1995 ; Chan et coll., 1997 ; Izopet et coll., 1997 ; Campistol et coll., 1999 ; Huraib et coll., 1999 ; Pol et coll., 1999 ; Degos et coll., 2001 ; Espinosa et coll., 2001b ; Hanrotel et coll., 2001). Les taux d'éradication virale allaient de 16 % à 64 %, pour des posologies de 1,5 à $3 \text{ MU} \times 3/\text{semaine}$ pendant 6 à 12 mois. Plusieurs auteurs ont rapporté des observations de transplantés rénaux VHC (+) qui avaient éradiqué l'ARN viral après un traitement par IFN alpha en cours de dialyse, et n'avaient pas rechuté malgré la mise en route du traitement

immunosuppresseur (Izopet et coll., 1997 ; Campistol et coll., 1999 ; Huraib et coll., 1999).

La tolérance de l'IFN alpha est moindre par rapport aux patients non dialysés avec 15 à 60 % d'interruptions thérapeutiques. Les principaux effets secondaires observés sont : des symptômes généraux (syndrome pseudo-grippal, asthénie, perte de poids, malaise, myalgies...), des manifestations cardiovasculaires, des troubles hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie), des manifestations neurologiques (confusion, épilepsie, démence, troubles visuels, leucoencéphalopathies postérieures...) et des manifestations digestives (anorexie, diarrhée) (Koenig et coll., 1994 ; Casanovas Taltavull et coll., 1995 ; Pol et coll., 1995 ; Raptopoulou-Gigi et coll., 1995 ; Chan et coll., 1997 ; Izopet et coll., 1997 ; Campistol et coll., 1999 ; Huraib et coll., 1999 ; Degos et coll., 2001 ; Espinosa et coll., 2001b ; Hanrotel et coll., 2001 ; Kamar et coll., 2001).

L'efficacité supérieure de l'IFN alpha chez l'hémodialysé chronique par rapport à la population générale mais aussi la tolérance médiocre au traitement sont liées à des différences de pharmacocinétique. Il a été montré qu'après la première injection sous-cutanée de 3 MU d'IFN alpha, la concentration maximale (Cmax), le temps nécessaire pour atteindre la Cmax, l'aire sous la courbe de la concentration d'IFN alpha et la demi-vie de l'IFN alpha étaient significativement plus élevés chez dix patients hémodialysés chroniques VHC (+) que chez dix autres patients VHC (+) mais ayant une fonction rénale normale (Rostaing et coll., 1998 ; Chatelut et coll., 1999).

L'utilisation de l'interféron pégylé est contre-indiquée chez les hémodialysés chroniques. En effet, la pégylation de l'interféron diminue sa clairance rénale, augmente sa demi-vie et augmente sa concentration plasmatique. De ce fait, le risque d'effets indésirables est majeur dans cette population. L'utilisation de la ribavirine est aussi contre-indiquée chez les hémodialysés chroniques en raison du risque élevé d'anémie hémolytique (Bruchfeld et coll., 2001).

En France, le schéma recommandé par la Conférence de consensus de février 2002 est de 3 MU \times 3/semaine pendant 6 à 12 mois (Anaes, 2002). Ce traitement est discuté en priorité pour les hémodialysés VHC (+) en attente de greffe rénale en fonction de l'âge et de l'état général. En effet, après la transplantation l'interféron alpha est contre-indiqué en raison de la survenue d'un nombre élevé de rejets aigus. D'autre part, la morbidité et la mortalité sont accrues chez les sujets infectés par le VHC par comparaison aux sujets non infectés. L'examen histologique du foie est indispensable car il permet de proposer après traitement une transplantation combinée foie-rein en cas de cirrhose.

Isolement

Cette mesure très controversée consiste à tenir compte du statut VHC dans l'organisation des soins par hémodialyse au sein d'un même centre. Il importe

de noter que l'éventuelle mise en œuvre de cette mesure doit s'appuyer sur la présence ou l'absence d'ARN VHC chez les sujets dialysés, et non sur la présence ou l'absence d'anticorps anti-VHC. En effet, les sujets ARN VHC (-)/anti-VHC (+) ne sont pas susceptibles de transmettre le virus ; en revanche, ils peuvent être réinfectés, car les anticorps anti-VHC ne sont pas protecteurs. Le tableau 2.III synthétise les arguments en faveur de cette mesure et ceux s'opposant à sa mise en œuvre.

Tableau 2.III : Arguments contre l'isolement, arguments pour l'isolement

| Arguments contre | Arguments pour |
|--------------------------------------|--|
| Infectiosité limitée du VHC | Efficacité prouvée pour VHB |
| Manque de performances des tests VHC | Vaccin VHC non disponible |
| Risque de surinfection | Différentes stratégies possibles selon les centres : |
| Coût | - isolement complet par secteur - séances dédiées |

L'infectiosité limitée du virus, le manque de performance des tests pour le diagnostic d'une infection à VHC, le risque accru de surinfection et le coût sont les principaux arguments contre l'isolement (Jadoul, 1995 ; Widell et coll., 1995 ; Jadoul, 1996 ; Natov et coll., 1998). De plus, il a été montré que le seul renforcement de l'application des règles d'hygiène universelles constituait un moyen efficace de prévention (Niu et coll., 1992 ; Gilli et coll., 1995 ; Jadoul et coll., 1998). Cependant, on sait à présent que l'infectiosité du VHC en hémodialyse est loin d'être négligeable, les tests actuels ont prouvé leur fiabilité et aucune étude n'a montré une sévérité accrue de l'hépatopathie après surinfection. D'ailleurs, admettre un risque accru de surinfection en cas de regroupements de sujets porteurs du virus consiste implicitement à admettre un risque accru d'infection chez des sujets non infectés dialysés à proximité de sujets infectés.

La stratégie d'isolement associée à l'amélioration de l'hygiène a prouvé son efficacité pour limiter la transmission du virus de l'hépatite B dans les centres d'hémodialyse avant l'introduction de la vaccination anti-VHB (Tokars et coll., 1998). Cette mesure reste recommandée aujourd'hui pour les patients infectés par le VHB (CDC, 2001). Malgré des recommandations d'isolement par différents groupes selon le statut VHC, aucune étude n'a réellement montré l'efficacité d'une stratégie d'isolement dans la transmission du VHC en hémodialyse. En effet, cette mesure a toujours été accompagnée d'un renforcement du respect des règles d'hygiène (Calabrese et coll., 1991 ; Muller et coll., 1992 ; Pol et coll., 1993). En l'absence de vaccin disponible contre le VHC, des stratégies plus rationnelles d'isolement peuvent être discutées aujourd'hui grâce à une meilleure connaissance des mécanismes de transmission du virus. Un isolement complet par secteur (patients/générateurs/personnel) a permis de réduire des chaînes de transmission mais il pose à

l'évidence des problèmes économiques et logistiques. L'utilisation de générateurs dédiés pourrait être envisagée si la contamination interne des générateurs était un mécanisme fréquent de transmission, ce qui n'est pas le cas. En revanche, l'organisation de séances de dialyse dédiées en fonction du statut VHC pourrait en théorie réduire la transmission croisée de patient à patient, mécanisme essentiel de la transmission nosocomiale. Une stratégie d'isolement dans les centres à prévalence élevée d'infection à VHC a été récemment proposée à l'échelon européen (*European renal association*, 2002).

En conclusion, malgré les recommandations d'application stricte des règles d'hygiène universelles, la transmission nosocomiale du VHC en hémodialyse persiste, avec une incidence annuelle estimée à 0,5 %. Les infections surviennent sous la forme de cas groupés d'allure épidémique ou de cas sporadiques. Le mécanisme principal est une transmission croisée favorisée par la proximité physique entre un patient infecté et un patient non infecté.

Le strict respect des règles d'hygiène universelles constitue la base des stratégies de prévention. Cependant, dans un environnement médical où le risque d'exposition au sang est constant et la prévalence de l'infection à VHC parfois très élevée, des mesures complémentaires pourraient également renforcer la prévention, en particulier dans des situations d'urgence ou d'activité intense.

De nouveaux algorithmes de surveillance biologique permettent l'identification des nouveaux cas, la mise en œuvre d'analyses phylogénétiques afin d'établir la causalité, le signalement des cas aux autorités sanitaires et la proposition d'un traitement antiviral. Le traitement des patients chroniquement infectés en attente de greffe rénale présente non seulement un intérêt individuel mais également un intérêt collectif car il contribue à réduire le réservoir viral. Enfin, l'organisation de séances de dialyse dédiées selon que les patients sont porteurs ou non du virus est envisageable lorsque la prévalence de l'infection dans le centre est élevée.

BIBLIOGRAPHIE

ABACIOGLU YH, BACAKSIZ F, BAHAR IH, SIMMONDS P. Molecular evidence of nosocomial transmission of hepatitis C virus in a haemodialysis unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000, **19** : 182-186

ABITEBOUL D, LAMONTAGNE I, LOLOM I, TARANTOLA A, DESCAMPS J et coll. Incidence des accidents exposant au sang chez le personnel infirmier en France métropolitaine, 1999-2000 : résultats d'une enquête multicentrique dans 32 hôpitaux. *BEH* 2002, **51** : 256

ALFURAYH O, SABEEL A, AL AHDAL MN, ALMESHARI K, KESSIE G et coll. Hand contamination with hepatitis C virus in staff looking after hepatitis C-positive hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2000, **20** : 103-106

ALLAIN JP, DONG Y, VANDAMME AM, MOULTON V, SALEMI M. Evolutionary rate and genetic drift of hepatitis C virus are not correlated with the host immune response : studies of infected donor- recipient clusters. *J Virol* 2000, **74** : 2541-2549

ALLANDER T, MEDIN C, JACOBSON SH, GRILLNER L, PERSSON MA. Hepatitis C transmission in a hemodialysis unit : molecular evidence for spread of virus among patients not sharing equipment. *J Med Virol* 1994, **43** : 415-419

ALRIC L, DI-MARTINO V, SELVES J, CACOUB P, CHARLOTTE F et coll. Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2002, **123** : 823-825

ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé). Conférence de consensus : Traitement de l'hépatite C. Paris, 2002. Résumé consultable sur le site : <http://www.anaes.fr/ANAES/framedef.nsf/WebMasterparpage/71e60e94c17622aec125667f0023974b?OpenDocument>

ARENAS JIMENEZ MD, SANCHEZ-PAYA J, ARENAS JIMENEZ D. Standard precautions in haemodialysis--the gap between theory and practice. *Nephrol Dial Transplant* 1999, **14** : 823-825

BROWN P. Surgeon infects patient with hepatitis C. *BMJ* 1999, **319** : 1219

BRUCHFELD A, STAHL L, ANDERSSON J, SCHVARCZ R. Ribavirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection – a pilot study. *J Viral Hepat* 2001, **8** : 287-292

CALABRESE G, VAGELLI G, GUASCHINO R, GONELLA M. Transmission of anti-HCV within the household of haemodialysis patients. *Lancet* 1991, **338** : 1466

CAMPISTOL JM, ESFORZADO N, MARTINEZ J, ROSELLO L, VECIANA L et coll. Efficacy and tolerance of interferon-alpha(2b) in the treatment of chronic hepatitis C virus infection in haemodialysis patients. Pre- and post-renal transplantation assessment. *Nephrol Dial Transplant* 1999, **14** : 2704-2709

CAMPISTOL JM, ESFORZADO N, MORALES JM. Hepatitis C virus-positive patients on the waiting list for transplantation. *Semin Nephrol* 2002, **22** : 361-364

CARAMELO C, NAVAS S, ALBEROLA ML, BERMEJILLO T, REYERO A et coll. Evidence against transmission of hepatitis C virus through hemodialysis ultrafiltrate and peritoneal fluid. *Nephron* 1994, **66** : 470-473

CARAMELO C, BARTOLOME J, ALBALATE M, DE SEQUERA P, NAVAS S et coll. Undiagnosed hepatitis C virus infection in hemodialysis patients : value of HCV RNA and liver enzyme levels. *Kidney Int* 1996, **50** : 2027-2031

CARIANI E, ZONARO A, PRIMI D, MAGNI E, INCARBONE C et coll. Detection of HCV RNA and antibodies to HCV after needlestick injury. *Lancet* 1991, **337** : 850

CASANOVAS TALTAVULL T, BALIELLAS C, SESE E, IBORRA MJ, BENASCO C et coll. Interferon may be useful in hemodialysis patients with hepatitis C virus chronic infection who are candidates for kidney transplant. *Transplant Proc* 1995, **27** : 2229-2230

CDC (Centers for disease control and prevention). Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Recomm Rep* 1998, **47** (RR-19) : 1-39

CDC (Centers for disease control and prevention). Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Recomm Rep* 2001, **50** (RR-5) : 1-43

Consultable à l'adresse : <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5005.pdf>

CHAN TM, LOK AS, CHENG IK. Hepatitis C infection among dialysis patients : a comparison between patients on maintenance haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1991, **6** : 944-947

CHAN TM, LOK AS, CHENG IK, CHAN RT. A prospective study of hepatitis C virus infection among renal transplant recipients. *Gastroenterology* 1993, **104** : 862-868

CHAN TM, WU PC, LAU JY, LOK AS, LAI CL et coll. Interferon treatment for hepatitis C virus infection in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997, **12** : 1414-1419

CHATELUT E, ROSTAING L, GREGOIRE N, PAYEN JL, PUJOL A et coll. A pharmacokinetic model for alpha interferon administered subcutaneously. *Br J Clin Pharmacol* 1999, **47** : 365-371

COCHRANE A, SEARLE B, HARDIE A, ROBERTSON R, DELAHOOKE T et coll. A genetic analysis of hepatitis C virus transmission between injection drug users. *J Infect Dis* 2002, **186** : 1212-1221

COUROUCÉ AM, BOUCHARDEAU F, CHAUVEAU P, LE MARREC N, GIRAULT A et coll. Hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysed patients : HCV-RNA and anti-HCV antibodies (third-generation assays). *Nephrol Dial Transplant* 1995, **10** : 234-239

DALEKOS GN, BOUMBA DS, KATOPODIS K, ZERVOU E, SFEROPOULOS G et coll. Absence of HCV viraemia in anti-HCV-negative haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998, **13** : 1804-1806

DEGOS F, POL S, CHAIX ML, LAFFITTE V, BUFFET C et coll. The tolerance and efficacy of interferon-alpha in haemodialysis patients with HCV infection : a multicentre, prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2001, **16** : 1017-1023

DE LAMBALLERIE X, OLMER M, BOUCHOUAREB D, ZANDOTTI C, DE MICCO P. Nosocomial transmission of hepatitis C virus in haemodialysis patients. *J Med Virol* 1996, **49** : 296-302

DELAROCQUE-ASTAGNEAU E, BAFFOY N, THIERS V, SIMON N, DE VALK H et coll. Outbreak of hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit : potential transmission by the hemodialysis machine ? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002, **23** : 328-334

DEPARTMENT OF HEALTH (London). Good practice guidelines for renal dialysis/transplantation units. Prevention and control of blood-borne viruses infection. 2002 : 72 p.

Consultable à l'adresse : <http://www.doh.gov.uk/cmo/renalguide/dialtransplant.pdf>

DOS SANTOS JP, LOUREIRO A, CENDOROGLIO 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** : 2017-2022

DUCKWORTH GJ, HEPTONSTALL J, AITKEN C. Transmission of hepatitis C virus from a surgeon to a patient. The Incident Control Team. *Commun Dis Public Health* 1999, **2** : 188-192

DUSSOL B, BERTHEZENE P, BRUNET P, ROUBICEK C, BERLAND Y. Hepatitis C virus infection among chronic dialysis patients in the south of France : a collaborative study. *Am J Kidney Dis* 1995, **25** : 399-404

ESPINOSA M, MARTIN-MALO A, ALVAREZ DE LARA MA, SORIANO S, ALJAMA P. High ALT levels predict viremia in anti-HCV-positive HD patients if a modified normal range of ALT is applied. *Clin Nephrol* 2000, **54** : 151-156

ESPINOSA M, MARTIN-MALO A, ALVAREZ DE LARA MA, ALJAMA P. Risk of death and liver cirrhosis in anti-HCV-positive long-term haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001a, **16** : 1669-1674

ESPINOSA M, RODRIGUEZ M, MARTIN-MALO A, ALVAREZ DE LARA MA, GONZALEZ R et coll. Interferon therapy in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection induces a high rate of long-term sustained virological and biochemical response. *Clin Nephrol* 2001b, **55** : 220-226

ESPINOSA M, MARTIN-MALO A, ALVAREZ DE LARA MA, GONZALEZ R, RODRIGUEZ M et coll. Natural history of acute HCV infection in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002, **58** : 143-150

ESTEBAN JI, GOMEZ J, MARTELL M, CABOT B, QUER J et coll. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med* 1996, **334** : 555-560

EUROPEAN RENAL ASSOCIATION. European best practice guidelines for haemodialysis (Part 1). Section VI. Haemodialysis-associated infection. VI.6 Prevention and management of HBV, HCV and HIV in HD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002, **17** (Suppl. 7) : 78-81

FABRIZI F, LUNGI G, ANDRULLI S, PAGLIARI B, MANGANO S et coll. Influence of hepatitis C virus (HCV) viraemia upon serum aminotransferase activity in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997, **12** : 1394-1398

FABRIZI F, MARTIN P, DIXIT V, BREZINA M, COLE MJ et coll. Acquisition of hepatitis C virus in hemodialysis patients : a prospective study by branched DNA signal amplification assay. *Am J Kidney Dis* 1998, **31** : 647-654

FABRIZI F, POORDAD FF, MARTIN P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology* 2002, **36** : 3-10

FORNS X, FERNANDEZ-LLAMA P, PONS M, COSTA J, AMPURDANES S et coll. Incidence and risk factors of hepatitis C virus infection in a haemodialysis unit. *Nephrol Dial Transplant* 1997, **12** : 736-740

GILLI P, SOFFRITTI S, DE PAOLI VITALI E, BEDANI PL. Prevention of hepatitis C virus in dialysis units. *Nephron* 1995, **70** : 301-306

GRETHE S, GEMSA F, MONAZAHIAN M, BOHME I, UY A 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** : 152-158

GUH J, LAI Y, YANG C, CHEN S, CHUANG W et coll. Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron* 1995, **69** : 459-465

GURSOY M, GUR G, ARSLAN H, OZDEMIR N, BOYACIOGLU S. Interferon therapy in haemodialysis patients with acute hepatitis C virus infection and factors that predict response to treatment. *J Viral Hepat* 2001, **8** : 70-77

JADOUL M, CORNU C, VAN YPERSELE DE STRIHOUC. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission : a 54 month follow-up of the Belgian Multicenter Study. The Universitaires Cliniques St-Luc (UCL) Collaborative Group. *Kidney Int* 1998, **53** : 1022-1025

JAYASEKERA H. Hepatitis C virus : overview of clinical and technical perspectives. *Edtna Erca J* 2001, **27** : 125-128

KAMAR N, KANY M, BORIES P, RIBES D, IZOPET J et coll. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in hepatitis C virus- positive long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001, **37** : E29

KATSOULIDOU A, PARASKEVIS D, KALAPOTHAKI V, ARVANITIS D, KARAYIANNIS P et coll. Molecular epidemiology of a hepatitis C virus outbreak in a haemodialysis unit. Multicentre Haemodialysis Cohort Study on Viral Hepatitis. *Nephrol Dial Transplant* 1999, **14** : 1188-1194

KELLERMAN S AND ALTER MJ. Preventing hepatitis B and hepatitis C virus infections in end-stage renal disease patients : back to basics. *Hepatology* 1999, **29** : 291-293

KNOLL GA, TANKERSLEY MR, LEE JY, JULIAN BA, CURTIS JJ. The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C-positive end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1997, **29** : 608-614

KOBAYASHI M, TANAKA E, OGUCHI H, HORA K, KIYOSAWA K. Prospective follow-up study of hepatitis C virus infection in patients undergoing maintenance haemodialysis : comparison among haemodialysis units. *J Gastroenterol Hepatol* 1998, **13** : 604-609

KOENIG P, VOGEL W, UMLAUFT F, WEYRER K, PROMMEGGER R et coll. Interferon treatment for chronic hepatitis C virus infection in uremic patients. *Kidney Int* 1994, **45** : 1507-1509

KOKUBO S, HORII T, YONEKAWA O, OZAWA N, MUKAIDE M. A phylogenetic-tree analysis elucidating nosocomial transmission of hepatitis C virus in a haemodialysis unit. *J Viral Hepat* 2002, **9** : 450-454

LE POGAM S, LE CHAPOIS D, CHRISTEN R, DUBOIS F, BARIN F et coll. Hepatitis C in a hemodialysis unit : molecular evidence for nosocomial transmission. *J Clin Microbiol* 1998, **36** : 3040-3043

LIN HH, HUANG CC, SHEEN IS, LIN DY, LIAW YF. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in the hemodialysis unit. *Am J Nephrol* 1991, **11** : 192-194

LOMBARDI M, CERRAI T, DATTOLO P, PIZZARELLI F, MICHELASSI S et coll. Is the dialysis membrane a safe barrier against HCV infection ? *Nephrol Dial Transplant* 1995, **10** : 578-579

LOMBARDI M, CERRAI T, GEATTI S, NEGRONI S, PERTUSINI L et coll. Results of a national epidemiological investigation on HCV infection among dialysis patients. (Survey by the Italian Branch of EDTNA/ERCA). *J Nephrol* 1999, **12** : 322-327

MAISONNEUVE P, AGODOA L, GELLERT R, STEWART JH, BUCCIANTI G et coll. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease : an international collaborative study. *Lancet* 1999, **354** : 93-99

MANZINI P, AMORE A, BRUNETTO MR, MARTINA G, VERME G et coll. Is hepatitis C virus RNA detectable in dialysis ultrafiltrate ? *Nephron* 1996, **72** : 102-103

- MARTIN P, CARTER D, FABRIZI F, DIXIT V, CONRAD AJ et coll. Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates [see comment]. *Transplantation* 2000, **69** : 1479-1484
- MCLAUGHLIN KJ, CAMERON SO, GOOD T, MCCRUDEN E, FERGUSON JC et coll. Nosocomial transmission of hepatitis C virus within a British dialysis centre. *Nephrol Dial Transplant* 1997, **12** : 304-309
- MIZUNO M, HIGUCHI T, KANMATSUSE K, ESUMI M. Genetic and serological evidence for multiple instances of unrecognized transmission of hepatitis C virus in hemodialysis units. *J Clin Microbiol* 1998, **36** : 2926-2931
- MORALES JM, CAMPISTOL JM. Transplantation in the patient with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 2000, **11** : 1343-1353
- MULLER GY, ZABALETA ME, ARMINIO A, COLMENARES CJ, CAPRILES FI et coll. Risk factors for dialysis-associated hepatitis C in Venezuela. *Kidney Int* 1992, **41** : 1055-1058
- MUNRO J, BRIGGS JD, MCCRUDEN EA. Detection of a cluster of hepatitis C infections in a renal transplant unit by analysis of sequence variation of the NS5a gene. *J Infect Dis* 1996, **174** : 177-180
- NAKAYAMA E, AKIBA T, MARUMO F, SATO C. Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2000, **11** : 1896-1902
- NATOV SN, LAU JY, BOUTHOT BA, MURTHY BV, RUTHAZER R et coll. Serologic and virologic profiles of hepatitis C infection in renal transplant candidates. New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Am J Kidney Dis* 1998, **31** : 920-927
- NATOV SN, PEREIRA BJ. Routine serologic testing for hepatitis C virus infection should be instituted among dialysis patients. *Semin Dial* 2000, **13** : 393-398
- NIU MT, ALTER MJ, KRISTENSEN C, MARGOLIS HS. Outbreak of hemodialysis-associated non-A, non-B hepatitis and correlation with antibody to hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1992, **19** : 345-352
- NOIRI E, NAKAO A, OYA A, FUJITA T, KIMURA S. Hepatitis C virus in blood and dialysate in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001, **37** : 38-42
- OKUDA K, HAYASHI H, KOBAYASHI S, IRIE Y. Mode of hepatitis C infection not associated with blood transfusion among chronic hemodialysis patients. *J Hepatol* 1995, **23** : 28-31
- OKUDA K, HAYASHI H, YOKOZEKI K, IRIE Y. Destruction of hepatitis C virus particles by haemodialysis. *Lancet* 1996, **347** : 909-910
- OKUDA K, HAYASHI H, YOKOZEKI K, KOBAYASHI S, KASHIMA T et coll. Acute hepatitis C among renal failure patients on chronic haemodialysis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998, **13** : 62-67
- OLMER M, BOUCHOUAREB D, ZANDOTTI C, DE MICCO P, DE LAMBALLERIE X. Transmission of the hepatitis C virus in an hemodialysis unit : evidence for nosocomial infection. *Clin Nephrol* 1997, **47** : 263-270
- PAWLOTSKY JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002, **36** : S65-73

PEREIRA BJ, LEVEY AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997, **51** : 981-999

PEREIRA BJ, NATOV SN, BOUTHOT BA, MURTHY BV, RUTHAZER R et coll. Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int* 1998, **53** : 1374-1381

PETROSILLO N, GILLI P, SERRAINO D, DENTICO P, MELE A et coll. Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis. *Am J Kidney Dis* 2001, **37** : 1004-1010

PILLONEL J, LAPERCHE S, SAURA C, DESENCLOS JC, COUROUCÉ AM. Trends in residual risk of transfusion-transmitted viral infections in France between 1992 and 2000. *Transfusion* 2002, **42** : 980-988

POL S, ROMEO R, ZINS B, DRISS F, LEBKIRI B et coll. Hepatitis C virus RNA in anti-HCV positive hemodialyzed patients : significance and therapeutic implications. *Kidney Int* 1993, **44** : 1097-1100

POL S, THIERS V, CARNOT F, ZINS B, ROMEO R et coll. Efficacy and tolerance of alpha-2b interferon therapy on HCV infection of hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1995, **47** : 1412-1418

POL S, ZYLBERBERG H, FONTAINE H, BRÉCHOT C. Treatment of chronic hepatitis C in special groups. *J Hepatol* 1999, **31** : 205-209

POL S, VALLET-PICHARD A, FONTAINE H, LEBRAY P. HCV infection and hemodialysis. *Semin Nephrol* 2002, **22** : 331-339

PUJOL FH, PONCE JG, LEMA MG, CAPRILES F, DEVESA M et coll. High incidence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients in units with high prevalence. *J Clin Microbiol* 1996, **34** : 1633-1636

RAMPINO T, ARBUSTINI E, GREGORINI M, GUALLINI P, LIBETTA C et coll. Hemodialysis prevents liver disease caused by hepatitis C virus : role of hepatocyte growth factor. *Kidney Int* 1999, **56** : 2286-2291

RAPTOPOULOU-GIGI M, SPAIA S, GARIFALLOS A, XENOU P, ORPHANOU H et coll. Interferon-alpha 2b treatment of chronic hepatitis C in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995, **10** : 1834-1837

RICHTER SS. Laboratory assays for diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *J Clin Microbiol* 2002, **40** : 4407-4412

ROSS RS, VIAZOV S, GROSS T, HOFMANN F, SEIPP HM et coll. Transmission of hepatitis C virus from a patient to an anesthesiology assistant to five patients. *N Engl J Med* 2000, **343** : 1851-1854

ROSS RS, VIAZOV S, ROGGENDORF M. Phylogenetic analysis indicates transmission of hepatitis C virus from an infected orthopedic surgeon to a patient. *J Med Virol* 2002, **66** : 461-467

ROSTAING L, IZOPET J, CISTERNE JM, ARNAUD C, DUFFAUT M et coll. Impact of hepatitis C virus duration and hepatitis C virus genotypes on renal transplant patients : correlation with clinicopathological features. *Transplantation* 1998, **65** : 930-936

- ROTH D. Hepatitis C virus : the nephrologist's view. *Am J Kidney Dis* 1995, **25** : 3-16
- SAAB S, BREZINA M, GITNICK G, MARTIN P, YEE HF Jr. Hepatitis C screening strategies in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001, **38** : 91-97
- 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
- SALEMI M, VANDAMME AM. Hepatitis C virus evolutionary patterns studied through analysis of full-genome sequences. *J Mol Evol* 2002, **54** : 62-70
- SAMPIETRO M, GRAZIANI G, BADALAMENTI S, SALVADORI S, CALDARELLI R et coll. Detection of hepatitis C virus in dialysate and in blood ultrafiltrate of HCV-positive patients. *Nephron* 1994, **68** : 140
- SAMPIETRO M, BADALAMENTI S, SALVADORI S, CORBETTA N, GRAZIANI G et coll. High prevalence of a rare hepatitis C virus in patients treated in the same hemodialysis unit : evidence for nosocomial transmission of HCV. *Kidney Int* 1995, **47** : 911-917
- SAVEY A, SIMON F, LEPOUTRE A, IZOPET J, DESENCLOS JC, FABRY J. Investigation de 22 cas de contamination par le virus de l'hépatite C dans un centre d'hémodialyse, Béziers, 2001-2002. *BEH* 2003, **16-17** : 104-107
- SCHNEEBERGER PM, TOONEN N, KEUR I, VAN HAMERSVELT HW. Infection control of hepatitis C in Dutch dialysis centres. *Nephrol Dial Transplant* 1998, **13** : 3037-3040
- SCHNEEBERGER PM, KEUR I, VAN LOON AM, MORTIER D, DE COUL KO et coll. The prevalence and incidence of hepatitis C virus infections among dialysis patients in the Netherlands : a nationwide prospective study. *J Infect Dis* 2000, **182** : 1291-1299
- SEPKOWITZ KA. How safe is safe enough ? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998, **19** : 386-387
- SIMMONDS P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999, **31** : 54-60
- SIMON N, COUROUCÉ AM, LEMARREC N, TRÉPO C, DUCAMP S. A twelve year natural history of hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1994, **46** : 504-511
- STEHMAN-BREEN CO, EMERSON S, GRETCH D, JOHNSON RJ. Risk of death among chronic dialysis patients infected with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1998, **32** : 629-634
- STERLING RK, SANYAL AJ, LUKETIC VA, STRAVITZ RT, KING AL et coll. Chronic hepatitis C infection in patients with end stage renal disease : characterization of liver histology and viral load in patients awaiting renal transplantation. *Am J Gastroenterol* 1999, **94** : 3576-3582
- STUYVER L, CLAEYS H, WYSEUR A, VAN ARNHEM W, DE BEENHOUWER H et coll. Hepatitis C virus in a hemodialysis unit : molecular evidence for nosocomial transmission. *Kidney Int* 1996, **49** : 889-895
- TOKARS JI, MILLER ER, ALTER MJ, ARDUINO MJ. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1995. *Asaio J* 1998, **44** : 98-107
- TONG MJ, EL-FARRA NS, REIKES AR, CO RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995, **332** : 1463-1466
- VALTUILLE R, FERNANDEZ JL, BERRIDI J, MORETTO H, DEL PINO N et coll. Evidence of hepatitis C virus passage across dialysis membrane. *Nephron* 1998, **80** : 194-196

VLADUTIU DS, COSA A, NEAMTU A, STATE D, BRAILA M et coll. Infections with hepatitis B and C viruses in patients on maintenance dialysis in Romania and in former communist countries : yellow spots on a blank map ? *J Viral Hepat* 2000, **7** : 313-319

WHELAN S, LIO P, GOLDMAN N. Molecular phylogenetics : state-of-the-art methods for looking into the past. *Trends Genet* 2001, **17** : 262-272

WIDELL A, MANSSON S, PERSSON NH, THYSELL H, HERMODSSON S et coll. Hepatitis C superinfection in hepatitis C virus (HCV)-infected patients transplanted with an HCV-infected kidney. *Transplantation* 1995, **60** : 642-647

WOLFE RA, ASHBY VB, MILFORD EL, OJO AO, ETTENGER RE et coll. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999, **341** : 1725-1730

YASUDA K, OKUDA K, ENDO N, ISHIWATARI Y, IKEDA R et coll. Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis : clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology* 1995, **109** : 1295-1300

ZELDIS JB, DEPNER TA, KURAMOTO IK, GISH RG, HOLLAND PV. The prevalence of hepatitis C virus antibodies among hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1990, **112** : 958-960

ZEUZEM S, SCHEUERMANN EH, WASCHK D, LEE JH, BLASER C et coll. Phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates from hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996, **49** : 896-902