

# L'hépatite C et la santé publique

David M. Patrick, Jane A. Buxton, Mark Bigham, Richard G. Mathias

*La présente communication passe en revue les principaux aspects de la santé publique liés à la surveillance, à la transmission et à la prévention primaire de l'hépatite C. Aujourd'hui, au Canada, cette infection doit être déclarée dans toutes les provinces et dans tous les territoires. Bien que sa prévalence dans notre pays soit évaluée à moins de 1 %, celle qui est associée à l'utilisation de drogues injectables (UDI) est proche de 90 %. L'épidémiologie des nouvelles infections par le VHC au Canada se définit maintenant surtout par le comportement des UDI et les taux annuels d'incidence parmi les nouveaux utilisateurs de drogues injectables sont supérieurs à 25 %. Le VHC se transmet moins efficacement par d'autres voies d'exposition. La mise au point d'un vaccin efficace contre le VHC paraît impossible à l'heure actuelle. Certaines provinces vaccinent les personnes atteintes du VHC contre l'hépatite A et l'hépatite B. Plusieurs stratégies de réduction des préjudices attribuables à l'UDI ont été instituées au Canada, mais leur portée n'est pas suffisante et elles n'ont pas permis, jusqu'à présent, d'enrayer l'épidémie du VHC. On envisage actuellement des solutions sur le plan de la politique publique, notamment la légalisation et la réglementation des drogues injectables. Il est urgent de trouver de meilleures stratégies de prévention du VHC et de les évaluer soigneusement.*

Les praticiens de la santé publique sont chargés de la surveillance et de la prévention primaire de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC). Dans le présent document, nous passerons en revue les principaux aspects de la santé publique dans les domaines de la surveillance, de la transmission et de la prévention primaire.

## SURVEILLANCE

Il faut coordonner la surveillance pour déterminer l'incidence de l'infection par le VIH, ses facteurs de risque et ses modes de transmission. Un système bien organisé permettra d'évaluer les programmes existants et de cerner les problèmes nécessitant de nouvelles initiatives.

La Conférence de concertation sur le VHC organisée en 1998 par Santé Canada a recommandé trois modes de surveillance : la surveillance systématique cas par cas, la surveillance renforcée fondée sur des unités de santé sentinelles, et la surveillance renforcée visant des populations ou des endroits précis.<sup>1</sup> Au Canada, on a com-

mencé à produire des rapports nationaux sur le VHC en 1992, mais ce n'est que depuis le 1<sup>er</sup> janvier 1999 que l'on doit obligatoirement déclarer cette infection dans toutes les provinces et dans les territoires. En 1998, le Laboratoire de lutte contre la maladie (LLCM) a lancé un projet de surveillance renforcée pour les nouvelles infections par le VHC portant sur la collecte de données précises en interrogeant des médecins et des patients. Le projet s'étend maintenant au-delà des quatre villes initiales et comprend d'autres régions urbaines et rurales. La surveillance de l'infection symptomatique aiguë par le VHC peut être un moyen d'évaluer l'efficacité des mesures de prévention et de déterminer si l'on aurait pu en prendre d'autres.<sup>2</sup>

Le nombre de cas de VHC signalés au Canada a considérablement augmenté, puisqu'il est passé de 1 321 en 1992 à 21 885 en 1998 (on ne connaît pas encore le nombre définitif pour 1999),<sup>3</sup> essentiellement en raison d'une reconnaissance accrue des infections par le VHC contractées antérieurement. La prévalence de cette maladie au sein de la population canadienne est évaluée à 0,8 % (240 000 personnes sont actuellement infectées).<sup>4</sup> On a constaté une prévalence semblable de 1 % chez les femmes enceintes en Colombie-

Britannique<sup>2</sup> et dans une clinique communautaire d'encéphalographie en Ontario.<sup>5</sup>

## TRANSMISSION

Bien que l'on ait détecté l'acide ribonucléique (ARN) du VHC dans de nombreux liquides organiques et tissus (p. ex. : dans la salive, les larmes, le lait maternel, les sécrétions vaginales et le liquide séminal), la transmission de la maladie est essentiellement corrélée au contact avec le sang.<sup>6-8</sup> Les titres de 10<sup>6</sup> copies par millilitre ou plus du sérum ARN-VHC, mesurés par la méthode PCR-CDNA, sont plus généralement associés à la transmission du VHC, mais on ne peut pas déterminer un seuil précis de charge virale annonçant l'infection.<sup>9,10</sup> La transmission est également favorisée par le grand nombre de personnes infectées par le VHC – environ 85 % – qui développent une infection chronique. Pour le VHC, les risques de transmission à la suite d'une seule exposition percutanée sont intermédiaires (2,7-6 %), comparativement aux risques pour le VIH (0,3 %) et le virus de l'hépatite B (19-30 % dans une source positive HBsAg).<sup>11</sup>

### Usage de drogues injectables

Au Canada, c'est chez les utilisateurs de drogues injectables (UDI) que l'on cons-

Communicable Disease Epidemiology Services, UBC Centre for Disease Control, Vancouver, C.-B.  
Correspondance : Dr David Patrick, UBC Centre for Disease Control, 655 W 12 Ave, Bureau 2104, Vancouver, BC, V5Z 4R4, Tél. : 604-660-3199; Téléc. : 604-660-0197; Courriel : david.patrick@bccdc.hnet.bc.ca

tate la plupart des nouvelles infections par le VHC et près de 70 % des infections prévalentes.<sup>12</sup> La prévalence élevée du VHC chronique chez les UDI, de même que la transmission accélérée par le partage de seringues et d'autres matériels d'injection, et l'apport régulier de nouveaux utilisateurs potentiels de drogues injectables ont entraîné un taux d'incidence élevé et soutenu chez les UDI, même s'ils ne partagent pas souvent des aiguilles et des seringues.<sup>13</sup> Dans la cohorte des UDI à Vancouver et Montréal, on signale une prévalence du VHC de 87 % et de 70 % respectivement, et une incidence annuelle de 26 % et de 27 % respectivement.<sup>1,14,15</sup> L'étude ALIVE, aux États-Unis, fait état d'une augmentation considérable de la prévalence du VHC au cours des deux premières années de l'utilisation de drogues injectables. Les mesures de prévention devraient donc cibler les nouveaux UDI.<sup>16</sup> La plus grande flambée de VHC signalée récemment et attribuable à des causes médicales illustre l'efficacité remarquable de la transmission du VHC par des aiguilles usagées, non désinfectées, et d'autres matériels d'injection de drogues. Cette flambée s'est produite à la suite d'une campagne contre la bilharziose en Égypte, pendant les années 50 jusque dans les années 80, au cours de laquelle des milliers de personnes ont reçu des injections répétées de sel d'antimoine avec des aiguilles réutilisées.<sup>17</sup>

### Sang thérapeutique et produits sanguins

Aujourd'hui, les transfusions de sang qui, il y a plus de 10 ans, étaient à l'origine d'un grand nombre d'infections par le VHC, n'occasionnent que rarement de nouvelles infections.<sup>18</sup> La transmission du VHC par le sang thérapeutique ou les produits sanguins a fortement diminué depuis 1990, lorsque l'on a commencé à sélectionner les donneurs au Canada. Dans notre pays, on estime que de 10 à 15 % des infections cumulatives par le VHC auraient été contractées de cette façon.<sup>1</sup> Les méthodes d'inactivation virale adoptées pour les concentrés de facteur de coagulation et les immunoglobulines humaines préparées à partir du pool de plasma humain ont supprimé les risques de transmission du VHC par ces produits. La troisième génération

de dépistage de l'anti-VHC chez tous les donneurs de sang, imposée au Canada en 1996, a réduit les risques d'exposition au VHC par le sang à environ un don sur 120 000.<sup>19</sup> Depuis octobre 1999, et ce à titre expérimental, la Société canadienne du sang utilise l'épreuve d'amplification de l'acide nucléique pour le dépistage du VHC (pers. commun. P. Doyle, 2000). Les recommandations du Juge Krever sont également mises en oeuvre dans certaines provinces, notamment en Colombie-Britannique, où l'on a établi des registres pour les transfusions de sang et de produits sanguins, ainsi que des systèmes de localisation pour faciliter les recherches de dons antérieurs (donneurs positifs) et le retraçage des receveurs (receveurs positifs).

### Transmission de la mère à l'enfant (transmission verticale)

La transmission mère-enfant du VHC a été détectée chez près de 5 % des femmes enceintes infectées par le VHC, mais non par le VIH.<sup>10,20</sup> La co-infection par le VHC et le VIH est liée à des taux de transmission du VHC qui sont presque trois fois plus grands.<sup>2,10,21-23</sup> L'allaitement n'apparaît pas comme un risque épidémiologique évident de transmission du VHC de la mère à l'enfant chez les mères asymptomatiques atteintes du VHC, mais non du VIH, dont le sérum ARN du VHC n'est pas détectable.<sup>21,23-25</sup> Dans un nombre de cas plus restreint, les mères asymptomatiques n'ayant pas contracté le VIH, dont le sérum ARN du VHC détectable est inférieur à  $10^5$  à  $10^6$  copies/ml, mais dont l'ARN du VHC n'est pas détectable dans le lait maternel, ne courent guère de risques de transmettre le VHC en allaitant.<sup>26-28</sup> Les données sont conflictuelles en ce qui concerne la valeur de protection des césariennes de convenance.<sup>22</sup>

### Transmission sexuelle

Malgré certaines évaluations, selon lesquelles jusqu'à 20 % des nouvelles infections au VHC pourraient être attribuables à une exposition sexuelle,<sup>18</sup> on trouve dans la documentation toute une gamme de risques d'infection au VHC entre époux, que l'on estime être attribuables à la transmission sexuelle.<sup>29-35</sup> D'autres facteurs de

risque peuvent entrer en ligne de compte dans plusieurs cas de transmission sexuelle apparente entre partenaires sexuels.<sup>29,36,37</sup> Selon une étude japonaise portant sur l'exposition par voie parentérale, les risques de transmission entre époux étaient de moins de 1 %, <sup>38</sup> et il n'existait aucune preuve de transmission sexuelle du VHC aux maris de femmes ayant contracté l'hépatite C qui avaient reçu de l'immunoglobuline anti-D contaminée.<sup>39</sup> Les risques d'infection à la suite de relations sexuelles avec un porteur ont été estimés à 2,5 % sur une période de 20 ans.<sup>1</sup> Certaines études font état d'une prévalence accrue d'infection par le VHC chez les conjoints de partenaires sexuels infectés, comparativement à d'autres parents d'une même famille ou de conjoints de partenaires non infectés;<sup>30,40</sup> d'autres révèlent une corrélation avec la durée des relations sexuelles;<sup>41,42</sup> d'autres encore révèlent que l'âge est prédictif de l'infection au VHC entre conjoints et d'autres membres de la famille.<sup>29,31,32</sup> Le risque de transmission par pénétration anale est inconnu, bien qu'il soit biologiquement plausible qu'un taux élevé d'échange de petites quantités de sang puisse entraîner un plus grand risque de transmission.

### Transmission par contacts intimes non sexuels

Le risque de transmission du VHC par contacts familiaux non sexuels est très faible, et la plupart des études font état d'une prévalence de 2 à 3 % d'infection par le VHC par suite de ces contacts.<sup>29-35</sup> La transmission peut se faire à l'occasion d'échanges d'articles pouvant être contaminés par le sang, tels que les brosses à dents et les rasoirs.

### Autres risques

Il existe des preuves de transmission du VHC par le tatouage,<sup>43</sup> mais le perçage d'oreilles, l'acupuncture et l'électrolyse ne présentent guère de risques d'infection.<sup>44</sup> La prévalence de l'infection par le VHC chez les travailleurs de la santé est de l'ordre de 1 à 2 % – la même que dans le reste de la population – et les piqûres accidentelles avec des aiguilles constituent le facteur de risque le plus important associé à l'acquisition du VHC au travail.<sup>2</sup>

## PRÉVENTION

### Prévention de l'hépatite A

Contrairement aux patients atteints d'hépatite chronique B, ceux qui souffrent d'hépatite C présentent de grands risques de contracter l'hépatite fulminante et de mourir des suites de l'infection par le virus de l'hépatite A (VHA).<sup>45</sup> Le vaccin de l'hépatite A est sûr et efficace<sup>46</sup> et il devrait être fourni gratuitement aux patients ayant contracté le VHC et aux UDI. Certaines provinces, dont la Colombie-Britannique, font aussi vacciner la population contre l'hépatite B. Comme les UDI peuvent ne pas avoir normalement accès aux soins médicaux, il faut instituer des programmes ciblés pour les traiter. Le Conseil de santé de Vancouver-Richmond a mis sur pied un programme de ce genre en janvier 2000; des équipes d'infirmières ont vacciné 3 000 personnes à risque, que ce soit chez elles, dans le cadre d'un programme d'échange de seringues, dans des centres de désintoxication, dans des cliniques et à d'autres endroits, à l'est du centre-ville de Vancouver.

### Immunoprophylaxie

Les obstacles à la mise au point d'un vaccin pour la prévention primaire semblent déconcertants. Le VHC se caractérise par une grande mutation pendant la polymérisation de l'ARN. Une région fort variable de son génome code pour une partie exposée de la protéine d'enveloppe.<sup>47-49</sup> Peu de changements dans la partie exposée de l'enveloppe entraînent des contraintes fonctionnelles pour le virus, si bien que le VHC n'est guère affecté dans sa capacité de produire des essaims d'espèces apparentées mais génétiquement distinctes chez le même hôte. Il est donc une cible immunologique mobile.<sup>50</sup>

Bien que les allèles MHA classe 2, les réactions des cellules CD4 T, le phénotype de la cellule assistante et l'activité associée de la cytokine ont révélé une certaine association avec la clairance virale,<sup>51-56</sup> celle-ci n'est guère constatée chez la plupart des personnes infectées. Il n'y a pas de réaction protectrice clairement définie après l'infection naturelle. L'absence d'un modèle animal *in vitro* ou idéal a également entravé la mise au point d'un vaccin. Dans une

étude, cependant, un vaccin composé d'une glycoprotéine d'enveloppe a protégé des chimpanzés contre le léger risque intravéneux par la souche homologue.<sup>57</sup>

L'immunisation passive ne s'est pas révélée efficace pour la prophylaxie pré-exposition ou post-exposition.<sup>58</sup> L'exclusion systématique des personnes ayant contracté le VHC du pool des donateurs de sang permettra de garantir que l'on ne puisse pas facilement évaluer le moindre avantage théorique de l'immunoglobuline humaine.

### Réduction des préjudices

La réduction des préjudices peut réduire la transmission de nombreux pathogènes parentéraux. Procéder à l'échange de seringues, montrer à leurs utilisateurs comment les nettoyer et faire des injections à faibles risques peuvent réduire les risques de transmission du VHC. Mais même lorsque l'on a adopté ces mesures de réduction des préjudices, la majorité des UDI continuent de contracter l'hépatite C.<sup>59-63</sup>

Le meilleur moyen d'empêcher la transmission sexuelle du VHC est de réduire le nombre de partenaires et d'utiliser des condoms pour hommes ou pour femmes dans toutes les relations sexuelles.<sup>64</sup> Il ne fait aucun doute que les condoms contribuent à réduire les risques de transmission d'autres infections qui se transmettent plus facilement par les activités sexuelles, telles que le VIH et l'herpès génital. Ces stratégies sont recommandées pour toutes les relations occasionnelles, surtout dans le cas de pénétration anale, étant donné qu'on ne sait pas encore quelle est l'ampleur des risques associés à cette pratique. Il faudrait informer les couples monogames des risques de transmission et des stratégies susmentionnées, mais la décision quant à cette méthode de barrière revient normalement aux conjoints.

### Politique publique

La politique publique (y compris les stratégies de réduction des préjudices actuellement utilisées au Canada) n'a pas réussi à enrayer l'épidémie du VHC. Dans le cas de cette infection, les risques de transmission sont nombreux lorsque subsiste la moindre possibilité d'échange de seringues.

Certains estiment que l'utilisation de substances illégales constitue un mode de vie différent et qu'elle est une question de choix personnel. La pharmacologie et la réalité sociale qui est celle de la toxicomanie nous donnent d'autres perspectives sur ce point de vue. La cocaïne, par exemple, stimule une partie du cerveau qui normalement récompense ceux qui adoptent des mesures en matière de survie et d'auto-propagation.<sup>65</sup> Il en résulte un désir sincère de renouveler l'expérience qui risque de compromettre et non de favoriser la survie.

Plusieurs effets néfastes pour la santé inhérents à la consommation de drogues à mauvais escient sont reliés à leur pharmacologie et à la pratique de l'injection. Ces effets comprennent l'hypertension et les troubles vasculaires à cause des stimulants, les surdoses dans plusieurs catégories de drogues, l'introduction de micro-organismes dans la circulation et la perte de capacité de pouvoir s'occuper de soi-même et des autres. Ces conséquences constituent un fardeau pour les services d'assistance sociale et pour le système de santé, en plus des risques de négligence et de sévices auxquels sont exposés les enfants.

Il y a une autre série de préjudices découlant de l'interdiction, prévue par la loi, de plusieurs intoxicants dans notre société. Pour ceux qui s'y hasardent, le marché noir présente des risques de mort violente, de substances contaminées et de surdoses à cause de la puissance de certaines d'entre elles. Les toxicomanes qui commettent des dommages matériels et des crimes violents pour se payer des drogues coûteuses sont un fardeau pour notre société, tant sur le plan budgétaire que sur celui des services sociaux.

Il faut adopter des stratégies de prévention primaire pour intervenir auprès des personnes qui risquent de devenir toxicomanes ou de passer des drogues non injectables aux drogues injectables. Bien qu'ils ne soient pas une solution pour tous les toxicomanes, les traitements actuels, tels que le traitement d'entretien à la méthadone, la désintoxication et les traitements axés sur l'abstinence ont fait leurs preuves. Ils devraient donc être mieux financés et adoptés à une plus grande échelle.

Quant aux solutions aux problèmes de réglementation, elles ne font pas l'objet de suffisamment de recherches et suscitent la controverse. Il faut entreprendre des essais médicaux appropriés portant sur de nouvelles thérapies et sur les thérapies d'entretien afin de déterminer si l'on peut encore augmenter les avantages de la thérapie à la méthadone pour certains patients. En dépénalisant la possession simple des drogues, on allégerait le fardeau imposé au système judiciaire tout en permettant de se concentrer davantage sur le traitement des toxicomanes. Outre la dépénalisation, les utilisateurs accusés de petites infractions contre les biens pourraient comparaître devant un tribunal pour toxicomanes qui les dirigerait vers des installations de traitement plutôt que de les faire emprisonner.

La solution proposée par plusieurs défenseurs des droits des patients est, tout simplement, de légaliser et de réglementer l'usage des drogues (comme pour le tabac et l'alcool). Cette proposition vise à retirer les drogues illégales du Code criminel et à les placer dans un règlement sur la santé. Cette solution pourrait comprendre la vente ou la fourniture exclusives de drogues injectables par un pharmacien agréé, des règlements visant à limiter les points de vente, comme c'est actuellement le cas pour le tabac et l'alcool, des aiguilles jetables et des seringues contenant une dose connue de drogue stérile, des prix conformes à un approvisionnement autorisé (par opposition au marché noir) et des programmes pour aider les toxicomanes à se procurer un emploi et à le garder.

Plusieurs praticiens ont cependant des réserves quant à l'ampleur et aux conséquences de la légalisation des drogues.<sup>66-68</sup> Grâce à la légalisation, les drogues sûres seraient certes plus accessibles. Bien que cette mesure puisse contribuer à réduire les préjudices actuellement causés aux toxicomanes, la plus grande légitimité accordée à la consommation de drogues risquerait d'augmenter le nombre des toxicomanes. Bien que désireux de changer les choses pour le mieux, nous ne devons pas perdre de vue le principe *primum non parum*.

Que faire donc à la lumière de tout cela? On ne pourra pas trouver de solutions à l'épidémie de l'hépatite C et autres pro-

blèmes de toxicomanie en adoptant d'emblée des solutions de rechange ou en acceptant le statu quo. Il faut instituer des programmes efficaces ayant fait leurs preuves et envisager d'urgence de nouvelles initiatives novatrices, devant faire l'objet d'une mise en application bien réfléchie et d'une évaluation exhaustive.

## RÉFÉRENCES

1. LCDC. Hepatitis C – Prevention and control: A public health consensus. *CCDR* 1999;25S2:1-23.
2. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998;47:RR-19.
3. Division de la surveillance des maladies, Laboratoire de lutte contre la maladie, Santé Canada.
4. Remis RS, Group HCW. Estimating the number of blood transfusion recipients infected by hepatitis C virus in Canada, 1960-1985 and 1990-1992. Dans : The report of the expert panel on hepatitis C. Toronto: Secrétariat canadien du sang, Santé Canada, 1998.
5. Manuel DG, Johnson I, Fearon M, Hockin J. The prevalence of hepatitis C in a community based population, Ontario, 1996. *CCDR* 1999;25-23:193-99.
6. LCDC. Preventing the transmission of blood-borne pathogens in health care and public service settings. *CCDR* 1997;23S3.
7. Liou TC, Chang TT, Young KC, et coll. Detection of HCV RNA in saliva, urine, seminal fluid and ascites. *J Med Virol* 1992;37(3):197-202.
8. Wang JT, Wang TH, Sheu JC, et coll. Hepatitis C virus RNA in saliva of patients with posttransfusion hepatitis and low efficiency of transmission among spouses. *J Med Virol* 1992;36(1):28-31.
9. Mahajan L, Wyllie R, Steffen R, Kay M. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus and breast-feeding. [comment] *J Pediatrics* 1995;127(4):670-71.
10. Zanetti AR, Tanzi E, Newell ML. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999;31 Suppl 1:96-100.
11. European Collaborative Study. Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet* 1992;339:1007-12.
12. LCDC, Health Canada, Sentinel Health Unit Surveillance System (1994).
13. Crofts N, Jolley D, Kaldor J, et coll. Epidemiology of hepatitis C virus infection among injection drug users in Australia. *J Epidemiol Community Health* 1997;51:692-97.
14. The VIDUS project update #5, septembre 1999.
15. Patrick DM, Cornelisse PGA, Sherlock CH, et coll. Hepatitis C prevalence and incidence in Vancouver IDUs. Septième congrès annuel de l'Association canadienne de recherche sur le VIH, Québec (Québec), Canada, Avril-mai 1998. *Can J Infect Dis* 1998; 9 (Suppl A): Résumé C236.
16. Garfein RS, Vlahov D, Galai N, et coll. Viral infections in short-term injection drug users: The prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency and human T-lymphotropic viruses. *Am J Public Health* 1996;86:655-61.
17. Frank C, Mohamed M, Strickland GT, et coll. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 2000;355(9207):887-91.
18. Alter MJ. Hepatitis C virus infection in the United States. *J Hepatol* 1999;31 (Suppl 1):88-91.
19. Kleinman SH. Incidence/Window Period Model. *Transf Med Rev* 1997;11:155-72.
20. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 1997;75.
21. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, et coll. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1995;345:289-91.
22. Resti M. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:489-93.
23. Tovo P-A, Newell M-L. Hepatitis C in children. *Curr Opin in Infect Dis* 1999;12:245-50.
24. Thomas SL, Newell ML, Peckham CS, et coll. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: Risk of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol* 1998;27:108-17.
25. Resti M, Azzari C, Mannelli F, et coll. Mother to child transmission of hepatitis C virus: Prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. *BMJ* 1998;317:437-41.
26. Lin H-H, Kao J-H, Hsu H-Y, et coll. Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. [see comment] *J Pediatrics* 1995;126(4):589-91. Comment in: *J Pediatrics* 1995;127(4):670-71.
27. Kumar RM, Shahul S. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. *J Hepatol* 1998;29:191-97.
28. Garland SM, Tabrizi S, Robinson P, et coll. Hepatitis C - Role of perinatal transmission. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1998;38(4):424-27.
29. Caporaso N, Ascione A, Stroffolini T. Spread of hepatitis C virus infection within families. Investigators of an Italian Multicenter Group. *J Viral Hepatol* 1998;1:67-72.
30. Guadagnino V, Stroffolini T, Foca A, et coll. Hepatitis C virus infection in the family setting. *Eur J Epidemiol* 1998;14(3):229-32.
31. Sagnelli E, Gaeta GB, Felaco FM, et coll. Hepatitis C virus infection in households of anti-HCV chronic carriers in Italy: A multicentre case-control study. *Infection* 1997;25(6):346-49.
32. Diago M, Zapater R, Tuset C, et coll. Intrafamily transmission of hepatitis C virus: Sexual and non-sexual contacts. *J Hepatol* 1996;25(2):125-28.
33. Hou CH, Chen WY, Kao JH, et coll. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus in hemodialysis patients. *J Med Virol* 1995;45(4):381-85.
34. Demalia L, Vallebona E, Poima R, et coll. HCV transmission in family members of subjects with HCV related chronic liver disease. *Eur J Epidemiol* 1996;12(1):45-50.
35. Papanastasiou DA, Spiliopoulou I, Katinakis S, et coll. Lack of transmission of hepatitis C in household contacts of children with homozygous beta-thalassaemia. *Acta Haematol* 1997;97(3):168-73.
36. Dienstag JL. Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. *Hepatology* 1997;3 Suppl 1:66S-70S.
37. Tanaka K, Stuver So, Ikematsu H, et coll. Heterosexual transmission of hepatitis C virus among married couples in southwestern Japan. *Int J Cancer* 1997;72(1):50-55.
38. Nakashima K, Ikematsu H, Hayashi J, et coll. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus among the population of an endemic area of Japan. *JAMA* 1995;274:1459-61.

39. Meisel H, Reip A, Faltus B, et coll. Transmission of hepatitis C virus to children and husbands by women infected with contaminated anti-D immunoglobulin. *Lancet* 1995;345:1209-11.
40. Kumar RM. Interspousal and interfamilial transmission of hepatitis C virus: A myth or a concern? *Obstetrics and Gynecology* 1998;91(3):426-31.
41. Akahane Y, Kojima M, Sugai Y, et coll. Hepatitis C virus infection in spouses of patients with type C chronic liver disease. *Ann Intern Med* 1994;120(9):748-52.
42. Coltorti M, Caporaso N, Morisco F, et coll. Prevalence of hepatitis C virus infection in the household contacts of patients with HCV-related chronic liver disease. *Infection* 1994;22(3):183-86.
43. Abildgaard N, Peterslund NA. Hepatitis C virus transmitted by a tattooing needle. *Lancet* 1991;338:460.
44. Shimokura GH, Gully PR. Risk of hepatitis C virus infection from tattooing and other skin piercing services. *Can J Infect Dis* 1995;6(5):235-38.
45. Vento S, Garfano T, Renzini C, et coll. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338:286-90.
46. Comité consultatif national de l'immunisation. *Guide canadien d'immunisation*, 5<sup>e</sup> édition, 1998. Ottawa, ON: Santé Canada, 1998. (Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux, Canada, Cat no.H49-8/998E.)
47. Weiner AJ, Brauer MJ, Rosenblatt J, et coll. Variable and hypervariable domains are found in the regions of HCV corresponding to the flavivirus envelope and NSI proteins and the pestivirus envelope glycoproteins. *Virology* 1991;180:842-48.
48. Kato N, Ootsuyama Y, Ohkoshi S, et coll. Characterization of hypervariable regions in the putative envelope protein of hepatitis C virus. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;189:119-27.
49. Kato N, Ootsuyama Y, Tanaka T, et coll. Marked sequence diversity in the putative envelope proteins of hepatitis C viruses. *Virus Res* 1992;22:107-23.
50. Weiner AJ, Geysen HM, Christopherson C, et coll. Evidence for immune selection of hepatitis C virus (HCV) putative envelope glycoprotein variants: Potential role in chronic HCV infections. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:3468-72.
51. Minton EJ, Smillie D, Neal KR, et coll. Association between MHC class II alleles and clearance of circulating hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1998;178:39-44.
52. Lechmann M, Ihlenfeldt HG, Braunschweiger I, et coll. T- and B-cell responses to different hepatitis C virus antigens in patients with chronic hepatitis C infection and in healthy anti-hepatitis C virus-positive blood donors without viremia. *Hepatology* 1996;24:790-95.
53. Diepolder HM, Zachoval R, Hoffmann RM, et coll. Possible mechanism involving T-lymphocyte response to non-structural protein 3 in viral clearance in acute hepatitis C virus infection. *Lancet* 1995;346:1006-7.
54. Missale G, Bertoni R, Lamonaca V, et coll. Different clinical behaviors of acute hepatitis C virus infection are associated with different vigor of the anti-viral cell-mediated immune response. *J Clin Invest* 1996;98:706-14.
55. Tsai SL, Liaw YF, Chen MH, et coll. Detection of type 2-like T-helper cells in hepatitis C virus infection: Implications for hepatitis C virus chronicity. *Hepatology* 1997;25:449-58.
56. Diepolder HM, Gerlach JT, Zachoval R, et coll. Immunodominant CD4+ T-cell epitope within nonstructural protein 3 in acute hepatitis C virus infection. *J Virol* 1997;71:6011-19.
57. Choo QL, Kuo G, Ralston R, et coll. Vaccination of chimpanzees against infection by the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:1294-98.
58. Krawczynski K, Alter MJ, Tankersley DL, et coll. Effect of immune globulin on the prevention of experimental hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 1996;173(4):822-28.
59. Van den Hoek JAR, van Haastrecht HJA, Goudsmit J, et coll. Prevalence, incidence and risk factors of Hepatitis C virus infection among drug users in Amsterdam. *J Infect Dis* 1990;162:823-26.
60. Fisher DG, Fenaughty AM, Paschane AA, et coll. Hepatitis C virus infection among Alaskan drug users. *Am J Public Health* 1997;87(10):1722-24.
61. McCrudden EAB, Hillan KJ, McKay IC, et coll. Hepatitis virus infection and liver disease in injecting drug users who died suddenly. *J Clin Pathol* 1996;49:552-55.
62. Romanowski B, Campbell PJ, Preiksaitis JK, Fonseca K. Human immunodeficiency virus seroprevalence and risk behaviours in patients attending sexually transmitted disease clinics in Alberta. *Sex Transm Dis* 1997;24(8):487-94.
63. Garfein RS, Doherty MC, Monterroso ER, et coll. Prevalence and incidence of Hepatitis C virus infection among young adult injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1998;(Suppl 1):S11-S19.
64. Moyer LA, Mast EE, Alter MI. Hepatitis C: Part II. Prevention, counselling and medical evaluation. *Am Fam Phys* 1999;59(2):349-54.
65. Leshner AI, Koob GF. Drugs of abuse and the brain. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111(2):99-108.
66. DuPont RL, Voth EA. Drug legalization, harm reduction, and drug policy. *Ann Intern Med* 1995;123(6):461.
67. Schwartz RH. Legalization of drugs of abuse and the pediatrician. *Am J Dis Child* 1991;145(10):1153-58.
68. Millman RB. Pharmacology of the drugs of abuse and the development of public policy. *Mt Sinai J Med* 1991;58(5):416-20.