

La majorité des premières injections a eu lieu entre 1983 et 1992. La proportion de V.I.H.* se situe entre 30 et 41 % chez ceux qui ont utilisé de la drogue injectable pour la première fois entre 1978 et 1982, entre 9 et 20 % pour les années 1983 à 1989 (excepté pour 1986 où la proportion est de 6 %) et entre 2 et 4 % pour les années 1990 à 1994.

Au cours du semestre I/95, 31 % des résidents déclarent soit avoir été testés séronégatifs plus de 12 mois avant leur entrée dans les C.S.S.T.H. ou à une date inconnue, soit ne jamais avoir été testés, soit encore ignorer le résultat du test. Cette proportion diminue au cours des semestres (46 % au II/93, 37 % au I/94 et 34 % au II/94).

Au semestre I/95, 88 % (166/189) des résidents se déclarent séropositifs sont suivis médicalement lors de leur séjour dans les C.S.S.T.H. (au moins une consultation médicale par semestre spécifiquement liée à l'infection par le V.I.H.), 8 % (15/189) ne le sont pas et pour 4 % (8/189), l'information n'est pas disponible. Cette proportion de suivi reste identique d'un semestre à l'autre. La comparaison entre les semestres montre une baisse progressive de la proportion des résidents V.I.H.+ symptomatiques (47 % au II/93, 42 % au I/94, 43 % au II/94 et 39 % au I/95) [$p < 0,05$]. Environ la moitié des résidents séropositifs suit un traitement (51 % au II/93, 48 % au I/94, 53 % au II/94 et 49 % au I/95).

3. Influence de l'infection à V.I.H. sur l'activité des équipes

Au semestre I/95, chez les résidents avec dates d'entrée et de sortie connues, la durée moyenne de séjour des séropositifs est de 3 mois et 20 jours alors que celle des séronégatifs est significativement plus courte, 2 mois et 23 jours. La durée moyenne de séjour des résidents V.I.H.+ symptomatiques est de 4 mois et 16 jours comparée à 2 mois et 17 jours chez les asymptomatiques. Ces durées de séjour plus longues pour les séropositifs symptomatiques s'observent à chaque semestre.

La charge de travail liée à la prise en charge des résidents infectés par le V.I.H. varie d'un centre à un autre selon la proportion de séropositifs hébergés et selon la proportion de résidents symptomatiques. Les séropositifs symptomatiques requièrent un suivi médical intense, qui se fait soit au centre même, soit par un médecin à proximité ou soit dans une consultation spécialisée en milieu hospitalier.

Au semestre I/95, 15 décès ont eu lieu dont 8 chez des séropositifs et 7 chez des séronégatifs. 6 décès sont directement liés à l'infection par le V.I.H. et 9 décès sont liés à d'autres causes : l'overdose dans 4 cas, le suicide dans 2 cas, la prise de médicaments associée à l'alcool dans 2 cas et un malaise cardiaque dû probablement à une overdose dans le dernier cas. Si l'on considère le risque de mortalité en fonction du statut V.I.H. et de la durée de séjour moyenne selon le statut V.I.H., on obtient un taux de mortalité annuel de 14,0 % chez les séropositifs (8/189 ou 3,32 % en 3 mois et 20 jours) et de 2,7 % chez les séronégatifs (7/1 147 ou 0,61 % en 2 mois et 23 jours). La mortalité est donc 5,2 fois supérieure chez les séropositifs que chez les séronégatifs hébergés dans les centres. Pour les semestres précédents, sur

les décès non liés au V.I.H. pour lesquels nous avons obtenu l'information, 6 sur 6 étaient dus à des overdoses au II/94 et 8 sur 9 au I/94 (information non disponible au II/93).

DISCUSSION - CONCLUSION

L'enquête sur l'infection à V.I.H. chez les résidents des C.S.S.T.H. porte sur une population d'U.D. ayant suivi au moins une cure de désintoxication. Les données fournies par cette étude ne sont donc probablement pas généralisables à l'ensemble des U.D. De plus, les résultats de prévalence être basés sur la déclaration du statut sérologique par les résidents et non sur enquête sérologique.

La comparaison entre les semestres étudiés montre une baisse constante et significative de la prévalence de l'infection à V.I.H., de 21 % au second semestre 1993 à 15 % au premier semestre 1995. La diminution de la prévalence du V.I.H. dans les C.S.S.T.H. doit être interprétée avec prudence. En effet, cette diminution est principalement due à la diminution de la prévalence dans les groupes d'âges supérieurs à 25 ans, alors que chez les moins de 25 ans, la prévalence reste stable. La baisse de prévalence chez les « vieux » U.D. est probablement due en partie à la mortalité par Sida des personnes infectées depuis longtemps et aussi à des changements de fréquentations de structures sanitaires par les U.D. infectés par le V.I.H. puisqu'on constate une baisse progressive de la proportion des symptomatiques au cours des semestres. Il faut noter par ailleurs que les traitements de substitution ne sont pas pratiqués dans les C.S.S.T.H.

La proportion de résidents non testés depuis 12 mois diminue au cours des semestres mais reste néanmoins élevée. Il est important de proposer le test à ces résidents lors de leurs séjours dans les C.S.S.T.H.

Le nombre de décès dans les C.S.S.T.H. est élevé. Le taux de mortalité chez les séropositifs est estimé à 14 % par an et est essentiellement lié directement à l'infection à V.I.H. (75 % des cas). Ce taux est 5 fois supérieur à celui des séronégatifs estimé à 2,7 % par an et dû principalement à des overdoses.

Les résultats de cette enquête nous fournissent des informations démographiques, de toxicomanie et d'infection par le V.I.H. des personnes prises en charge par les C.S.S.T.H. qui sont indispensables pour évaluer et améliorer la prise en charge de ces personnes.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] C. SIX, R. ANCELLE-PARK, J. B. BRUNET et al. - L'infection à V.I.H. chez les résidents des centres de soins spécialisés pour toxicomanes avec hébergement (juillet-décembre 1993). - *B.E.H.* 1995, 5 : 17-18.

REMERCIEMENTS

Nous remercions de leur participation active toutes les équipes des C.S.S.T.H. et J. Gerbier (Centre européen de surveillance épidémiologique du Sida).

ESTIMATION DU RISQUE DE TRANSMISSION DES VIRUS DES HÉPATITES B ET C, ET DES RÉTROVIRUS PAR TRANSFUSION DE DÉRIVÉS SANGUINS LABILES

A.-M. COUROUCÉ*, J. PILLONEL**

et les groupes de travail rétrovirus et hépatites virales de la S.F.T.S. : Baudelot J., Botté C., Boudart D., Durand F., Elghouzi M.H., Escher J., Lemaire J.-M., Maisonneuve P., Maniez M., Mattlinger B., Menault M., Moncharmont P., North M.-L., Piquet Y., Smilovici W., Tirtaine C.

INTRODUCTION

Le moyen le plus direct et le plus sûr pour estimer le risque de transmission d'agents infectieux par les produits sanguins est de suivre prospectivement des receveurs en évaluant le nombre de séroconversions. Avec un risque faible tel qu'il est devenu aujourd'hui, le nombre de receveurs nécessaires pour avoir une réponse précise est trop élevé pour que ces études soient réalisables. Une autre possibilité est d'étudier les dons de sang avec des tests qui mettent en évidence des séquences nucléotidiques des virus. De telles études qui nécessitent un très grand nombre de dons, sont également difficiles à réaliser, peu fiables et excessivement onéreuses.

D'autres moyens sont donc nécessaires pour évaluer le risque résiduel.

Ce risque peut être dû à différents facteurs : l'erreur de manipulation, un variant non reconnu par certains réactifs tel le V.I.H. 1 groupe O et un don infectieux séronégatif chez un porteur chronique ou chez un sujet très récemment infecté (fenêtre sérologique). Le risque dû à l'erreur est très faible; en effet, en prenant une hypothèse haute de 0,25 % d'erreur, la probabilité de faire une erreur sur un don V.I.H. positif serait de 1 pour 10 millions et sur un don V.H.C. positif de 1,3 par million. Les « variants » non reconnus par certaines trousses de dépistage sont extrêmement rares. Quant aux sujets séronégatifs porteurs chroniques de virus, ils n'ont été décrits avec les réactifs de dépistage actuels que chez des immunodéprimés mais jamais chez des donneurs de sang.

Le risque le plus élevé est dû aux donneurs qui se présentent très tôt après la contamination, avant l'apparition des marqueurs sérologiques qui sont recherchés sur chaque don. Cette étude a évalué le risque dû à cette « fenêtre sérologique », en utilisant le modèle proposé par le groupe REDS (Retrovi-

rus Epidemiology Donor Study) basé sur l'incidence des séroconversions. Ce risque a été évalué pour le virus de l'immunodéficience humaine (V.I.H.), pour le virus des leucémies/lymphomes T humains (H.T.L.V.), pour le virus de l'hépatite B (V.H.B.) et pour le virus de l'hépatite C (V.H.C.).

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Cette étude a été réalisée grâce aux données des établissements de transfusion sanguine (E.T.S.) appartenant aux groupes de travail Rétrovirus et Hépatites virales de la S.F.T.S., qui représentent environ le tiers de l'activité totale des E.T.S. français.

La méthode utilisée est basée sur le calcul des taux d'incidence de chacune des infections chez des donneurs ayant fait au moins 2 dons pendant la période d'étude et sur les estimations des durées respectives des fenêtres sérologiques.

La période d'étude s'étend du 01/01/92 au 31/12/94 (3 ans) pour le V.I.H., l'H.T.L.V. et le V.H.B., et du 01/01/93 au 31/12/94 (2 ans) pour le V.H.C. en raison de l'évolution des techniques de dépistage des anticorps anti-V.H.C.

Le nombre de cas incidents correspond au nombre de donneurs qui, pendant la période d'étude, avaient fait un don négatif suivi d'un don positif confirmé pour l'un des marqueurs, anti-V.I.H., anti-H.T.L.V., Ag HBs ou anti-V.H.C. Pour le V.H.B., l'anticorps anti-HBc aurait été un meilleur marqueur que l'Ag HBs pour repérer toutes les infections par ce virus. Mais le manque de spécificité des tests de dépistage de l'anticorps anti-HBc et l'absence de test de confirmation rendent ce marqueur inutilisable pour l'objectif à atteindre. Une correction a donc été faite pour tenir compte du caractère transitoire de l'Ag HBs. Un calcul fait à partir des données du groupe Hépatites virales, a estimé que la probabilité de détecter une infection V.H.B. chez un donneur par la recherche de l'Ag HBs sur le don postérieur à l'infection était de 40 %.

* Institut national de transfusion sanguine - Paris.

** Réseau national de Santé publique - Saint-Maurice.

Le dénominateur exprimé en personne-années, a été calculé en faisant la somme des intervalles en jours (divisée par 365) entre le premier et le dernier don de chaque donneur faits pendant la période d'observation.

La durée de la « fenêtre » sérologique a été estimée à partir des données de la littérature [1-5]. L'estimation du risque résiduel a été faite en multipliant les taux d'incidence (exprimés pour 100 000 personne-années) par la durée de la fenêtre sérologique exprimée en fraction d'une année.

RÉSULTATS

Les E.T.S. des groupes de travail Rétrovirus et Hépatites virales qui collectent environ 1 million de dons chaque année ont observé sur une période de 3 ans (1992 à 1994) un total de 26 cas incidents anti-V.I.H., de 3 cas incidents anti-H.T.L.V. et de 21 cas incidents Ag HBs. Sur une période de 2 ans (1993-1994), ils ont observé un total de 14 cas incidents anti-V.H.C.

Pour estimer le risque résiduel, il n'a été retenu que les cas où le don antérieur à la découverte de la séropositivité était transfusable. C'est ainsi que 2 cas incidents anti-V.I.H. ont été déduits en raison d'un résultat positif pour l'anti-HBc sur le don antérieur et que 3 cas incidents anti-V.H.C. ont été également déduits en raison d'un taux d'A.L.A.T. supérieur au seuil d'exclusion. Les nombres de cas incidents qui ont servi à calculer le risque résiduel, ont donc été de 24, 3, 21 et 11 respectivement pour le V.I.H., l'H.T.L.V., le V.H.B. et le V.H.C.

Le risque résiduel de transmission d'un agent infectieux par transfusion de dérivés sanguins labiles dû aux dons faits pendant la période sérologique silencieuse (dons infectieux séronégatifs) a été estimé à (tabl. 1) :

- 1 pour 588 000 dons (1/3 300 000 - 1/227 000) pour le V.I.H. ;
- 1 pour 2 millions de dons (1/10⁷ - 1/450 000) pour l'H.T.L.V. ;
- 1 pour 112 000 dons (1/333 000 - 1/43 500) pour le V.H.B. ;
- 1 pour 217 000 dons (1/714 000 - 1/83 000) pour le V.H.C.

Sur le plan national et sur la même période de 3 ans, le nombre de cas incidents pour le V.I.H. était de 86. Les éventuels dons antérieurs anti-V.I.H. négatifs non transfusés en raison de la présence d'autres marqueurs n'ont pu être déduits, car l'information n'était pas disponible. Pour l'H.T.L.V. (hors les départements d'Antilles - Guyane), le nombre de cas incidents était de 3, aucun cas autre que ceux observés par les E.T.S. du groupe Rétrovirus n'ayant été signalé. Le risque résiduel sur le plan national a ainsi été estimé à 1 pour 588 000 dons (1/3 330 000 - 1/280 000) pour le V.I.H. et à 1 pour 7 millions de dons (0 - 1/830 000) pour l'H.T.L.V.

La probabilité pour qu'un receveur soit contaminé après l'exposition au virus est proche de 100 % pour le V.I.H., le V.H.C. et le V.H.B. Elle est beaucoup plus faible pour l'H.T.L.V. où environ 40 % des receveurs transfusés avec des produits cellulaires H.T.L.V. positifs sont infectés [2].

Le risque résiduel, tel qu'il a été estimé, dépend beaucoup de la longueur de la fenêtre sérologique qui a été déduite des données de la littérature. Pour le V.I.H., la longueur de la fenêtre infectieuse a été utilisée, c'est-à-dire la durée totale depuis la contamination jusqu'à la séroconversion diminuée de 10 jours [1]. Pour les autres virus, c'est la durée totale de la « fenêtre » qui a été considérée [2-5] en raison de la méconnaissance de la période initiale non infectieuse. Ceci surestime très probablement le risque évalué pour l'H.T.L.V., le V.H.C. et le V.H.B. D'un autre côté, il est possible que les délais de séroconversion soient sous-estimés puisqu'ils sont déduits d'observations faites chez des sujets infectés par transfusion et non par voie sexuelle ou par des aiguilles contaminées comme le sont généralement les donneurs de sang. Il faut aussi souligner que le risque V.H.C. estimé sur une période de 2 ans seulement, souffre probablement de plus d'imprécisions que celui estimé pour les 3 autres virus.

Malgré ces imperfections, le risque V.I.H. estimé à 1 pour 588 000 dons est très similaire à celui qui avait été estimé par 2 autres modes de calcul : 1 pour 533 000 dons en 1992 [7] et 1 pour 520 000 et 540 000 dons en 1993 et 1994 respectivement [6]. Il est devenu très inférieur à celui de 1 pour 311 000 estimé en 1990 [7] et de 1 pour 270 000 estimé en 1989 ce qui est dû au renforcement de l'interrogatoire médical pré-don et aussi à l'amélioration de la sensibilité des tests de dépistage qui ont permis de raccourcir la fenêtre sérologique.

Comme pour le V.I.H., le risque de transmission du V.H.C. a considérablement diminué en raison de l'amélioration des tests de dépistage, tests de 2^e puis de 3^e génération. Ce risque a été estimé en 1993-1994 à 1 pour 217 000 dons. Avec les tests de 1^{re} génération qui ne reconnaissent que 60 % des infections V.H.C., le risque résiduel avait été estimé par des études prospectives de receveurs aux États-Unis à 1 pour 3 300 dons à 1 pour 1 700.

Les risques de transmission du V.H.C. et du V.H.B. restent les plus élevés, ce qui peut s'expliquer par une période sérologique silencieuse qui paraît la plus longue et pour le V.H.B. par un taux d'incidence élevé. Ils représentent 88 % du risque infectieux total. Cependant, la pathologie liée à une infection V.I.H. est beaucoup plus grave et affecte un pourcentage de sujets beaucoup plus important qu'une infection V.H.C. ou V.H.B.

Si l'on excepte l'H.T.L.V. pour lequel le risque de transmission, le risque d'infectiosité et le risque de développer une pathologie grave sont les plus faibles, c'est pour le V.I.H. que le risque résiduel est le plus faible et pour le V.H.B. qu'il est le plus élevé. Cela peut s'expliquer par une incidence plus élevée de l'infection V.H.B. que V.I.H. dans la population générale qui est elle-même liée à une prévalence plus forte associée à une efficacité plus grande de la transmission sexuelle du V.H.B. que du V.I.H.

Grâce à l'action conjuguée du renforcement de l'interrogatoire médical pré-don et de l'amélioration constante des tests de dépistage, on peut espérer que le risque résiduel devenu faible diminuera encore. Quant au V.H.B., une large vaccination de la population des donneurs de sang contre ce virus serait un moyen efficace de réduire ce risque.

Tableau 1. - Estimation du risque résiduel (1992-1994)
Données des groupes de travail Rétrovirus et Hépatites virales

	Cas incidents	Personne-années	Taux d'incidence pour 100 000 personne-années (I.C. 95 %)	« Fenêtre sérologique » Jours (écarts)	Risque résiduel par million (I.C. 95 %)
Anti-V.I.H.	24	864 268	2,78 (1,8-4,2)	22 (6-38)	1,7 (0,3-4,4)
Anti-H.T.L.V.	3	864 268	0,38 (0,1-1,1)	51 (36-72)	0,5 (0,1-2,2)
Ag HBs	21	908 258	2,31 (1,5-3,6)	56 (25-109)	3,5 (1,0-10,8)
Total VHB*			5,78 (4,4-7,7)		8,9 (3,0-23,0)
Anti-VHC**	11	432 501	2,54 (1,3-4,7)	66 (38-94)	4,6 (1,4-12,1)

* Corrigé en raison du caractère transitoire de l'antigénémie HBs en divisant le taux d'incidence par 0,4.

** 1993-1994.

DISCUSSION

Le risque estimé dans cette étude est la probabilité qu'un receveur soit transfusé avec un produit sanguin provenant d'un donneur infecté mais séronégatif, car prélevé avant la séroconversion. Cette étude ne prend pas en compte les autres causes (erreurs, variants) pouvant participer pour une faible part au risque.

Cette estimation tient compte de la population de donneurs ayant donné leur sang au moins 2 fois pendant la période. Elle ne tient donc pas compte des dons provenant de donneurs occasionnels ou provenant de nouveaux donneurs n'ayant pas renouvelé leur geste, dont la proportion est probablement faible. Il a par ailleurs été estimé que le risque V.I.H. dû aux premiers dons était seulement 1,4 fois plus élevé que celui dû aux dons faits par des donneurs réguliers [6]. En conséquence, le risque dû à la totalité des dons ne doit pas être très différent de celui qui a été estimé.

Le risque V.I.H. estimé sur le plan national est le même que celui estimé à partir des données des 12 E.T.S. du groupe Rétrovirus (1 pour 588 000 dons). Il avait déjà été montré que les données de ce groupe relatives au V.I.H. étaient représentatives des données nationales [6]. Quant à l'H.T.L.V., les 2 estimations sont très différentes car les sujets originaires de zones d'endémie ne sont pas répartis uniformément sur le territoire.

Malgré l'interrogatoire médical pré-don, il reste encore un taux d'exposition au virus de 0,14 pour l'H.T.L.V., de 1,7 pour le V.I.H., de 4,6 pour le V.H.C. et de 8,9 pour l'H.B.V. pour 1 million de dons, soit un risque total de 15,3 pour 1 million de dons ou 1 pour 65 360 dons.

RÉFÉRENCES

- [1] BUSCH MP, LEE LLL, SATTEN GA, HENRRARD DR, FARZADEGAN H, NELSON KE, READ S, DODD RY, PETERSEN LR. - **Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion : implications for screening of blood and tissue donors.** - *Transfusion* 1995 ; 35 : 91-97.
- [2] MANNS A, WILKS RJ, MURPHY EL, HAYNES G, FIGUEROA JP, BARNETT M, HANCHARD B, BLATTNER WA. - **A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-I and risk factors associated with seroconversion.** - *Int J Cancer* 1992 ; 51 : 886-91.
- [3] BARRERA JM, FRANCIS B, ERCILLA G, NELLES M, ACHORD D, DARNER J, LEE SR. - **Improved detection of anti-HCV in post-transfusion hepatitis by a third-generation ELISA.** - *Vox Sang* 1995 ; 68 : 15-18.
- [4] MIMMS LT, MOSLEY JW, HOLLINGER FB, AACH RD, STEVENS CE, CUNNINGHAM M, VALLARI DV, BARBOSA LH, NEMO GJ. - **Effect of concurrent acute infection with hepatitis C virus on acute hepatitis B virus infection.** - *BMJ* 1993 ; 307 : 1 095-97.
- [5] FONG TL, DI BISCEGLIE AM, BISWAS R, WAGGONER JG, WILSON L, CLAGGETT J, HOOFNAGLE JH. - **High levels of viral replication during acute hepatitis B infection predict progression to chronicity.** - *J Med Virol* 1994 ; 43 : 155-58.
- [6] COUROUCÉ A.M. et le groupe de travail « Rétrovirus » de la Société française de transfusion sanguine. - **Séropositivité V.I.H. dans les dons de sang : prévalence, risque résiduel et épidémiologie.** - *T.C.B.* 1995 ; 5 : 357-63.
- [7] LE PONT F, COSTAGLIOLA D, ROUZIOUX C, VALLERON AJ. - **How much would the safety of blood transfusion be improved by including p 24 antigen in the battery of tests ?** - *Transfusion* 1995 ; 35 : 542-47.