



## ENQUÊTE

### ÉTUDE CAS-TÉMOINS SUR LES SÉROCONVERSIONS V.I.H. CHEZ LE PERSONNEL DE SANTÉ APRÈS EXPOSITION PERCUTANÉE À DU SANG CONTAMINÉ

États-Unis, France et Royaume-Uni, janvier 1988-août 1994

Traduit de l'anglais (source : CDC - Case-control study of HIV seroconversion in health-care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood France, United Kingdom and United States, January 1988-August 1994. - MMWR 1995; 44; n° 50)

Les expositions professionnelles au sang représentent un risque de contamination par le V.I.H. pour le personnel de santé (P.S.). Si les études prospectives montrent que le risque de contamination après exposition percutanée à du sang infecté par le V.I.H. est estimé à 0,3 % environ, les facteurs de risque de contamination n'ont toutefois pas encore été identifiés. Pour mettre en évidence les facteurs de risque potentiels, le CDC, en collaboration avec les autorités sanitaires françaises et britanniques, a mené une étude cas-témoins rétrospective à partir des déclarations faites aux systèmes nationaux de surveillance des États-Unis, de France et du Royaume-Uni. Ce rapport décrit cette étude et en résume les résultats, qui suggèrent que parmi les facteurs de risque de contamination par le V.I.H. figurent certaines caractéristiques de l'exposition accidentelle et du patient source. La prise d'une prophylaxie par l'AZT par les soignants a par ailleurs été retrouvée comme associée à un moindre risque de contamination par le V.I.H.

Les « cas » ont été définis comme des soignants ayant subi une exposition professionnelle percutanée documentée à du sang infecté par le V.I.H. (par exemple piqûre, ou coupure avec un objet tranchant comme un scalpel ou un bistouri), et ayant séroconverti après l'exposition sans autre mode d'exposition au V.I.H. Les « témoins » ont été définis comme des soignants ayant subi une exposition professionnelle percutanée documentée à du sang infecté par le V.I.H., qui étaient séronégatifs au moment de l'exposition et le restaient 6 mois plus tard. Les cas ont été identifiés grâce aux déclarations dans les systèmes nationaux de surveillance (1) des contaminations professionnelles par le V.I.H. et les témoins grâce aux déclarations faites dans le cadre d'un système de surveillance passif géré par le CDC depuis 1983, qui inclut les données provenant d'environ 300 établissements de soins aux États-Unis.

L'étude a inclus tous les cas déclarés aux États-Unis, correspondant à une exposition accidentelle survenue entre janvier 1988 et août 1994 et tous les témoins, exposés après janvier 1988, ayant été suivis au moins 6 mois à la date d'août 1994. Les cas et les témoins identifiés aux États-Unis, avant 1988, ont été exclus de l'analyse, car l'information sur certaines variables n'avait

pas été recueillie systématiquement et l'utilisation d'une prophylaxie par l'AZT n'était pas courante avant 1988. Pour les mêmes raisons, l'analyse a été limitée aux cas déclarés en France depuis 1990 et au Royaume-Uni depuis 1989.

Les informations recueillies sur le P.S. étaient l'âge, le sexe, la profession, le lieu de travail, la proposition et l'utilisation éventuelles d'une prophylaxie antirétrovirale, le délai entre l'exposition et le début de la prophylaxie, la dose journalière et la durée du traitement. Les informations sur le patient source comportaient le stade de l'infection V.I.H. (Sida, symptomatique ou asymptomatique), la prise de traitements antirétroviraux au moment de l'exposition accidentelle et la notion de maladie en phase terminale (par exemple, décès dû au Sida dans les 2 mois après l'accident). Les informations recueillies sur l'exposition accidentelle incluaient le type de matériel utilisé, le calibre de l'aiguille creuse, le type de procédure en cours, la notion de procédure réalisée dans l'urgence, l'utilisation de gants, le délai entre l'utilisation du matériel et l'exposition, la présence visible de sang du patient source sur le matériel en cause, et la gravité de la lésion. La gravité de la lésion a été définie comme suit : lésion superficielle (égratignure superficielle sans saignement visible), modérée (pénétration cutanée et apparition d'un saignement), ou profonde (piqûre ou blessure profonde avec ou sans saignement).

Ont été inclus dans l'étude : 31 cas (23 des États-Unis, 5 de France et 3 du Royaume-Uni) et 679 témoins (provenant de 190 des établissements déclarants). Sur les 31 expositions des cas, 29 (94 %) étaient survenues par piqûres (toutes avec des aiguilles creuses) et 2 (7 %) étaient le fait d'objets tranchants. Sur les 679 expositions des témoins, 620 (91 %) étaient des piqûres (incluant 594 aiguilles creuses et 26 aiguilles pleines) et 59 (9 %) concernaient d'autres objets tranchants.

74 % des cas et des témoins avaient été accidentés entre 1990 et 1994, alors que l'utilisation de la prophylaxie par l'AZT était devenue plus fréquente.

Entre 1990 et 1994, l'AZT avait été proposé à 17 (81 %) des 21 cas. De septembre 1990 (quand le recueil de l'information sur une proposition éventuelle d'AZT aux témoins devint systématique) jusqu'en 1994, l'AZT avait été proposé à 268 (79 %) des 338 témoins. Cette prophylaxie avait été prise par 9 cas (29 %) et 247 témoins (36 %) [odds ratio (O.R.) brut à 0,7 avec un intervalle de confiance à 95 % compris entre 0,3 et 1,7]. Les doses et la durée du traitement pour les cas et les témoins étaient en général de 1 000 mg par jour pendant 3 à 4 semaines; étant donné le petit nombre de cas ayant pris de l'AZT, il n'a pas été possible de mettre en évidence des différences dans les doses ou la durée de traitement entre les cas et les témoins.

Toutes les variables qui étaient statistiquement significatives en analyse univariée, ainsi que les variables potentiellement importantes en termes de prévention (comme l'usage de gants, la proposition éventuelle d'AZT et sa

(1) CDC in cooperation with state and local health departments (United States), le Réseau national de Santé publique (France) et the Public Health Laboratory Service Communicable Disease Surveillance Center (United Kingdom).

(2) L'information sur le stade terminal du patient source manquait pour 19 % des cas et 48 % des témoins; l'information sur la présence de sang visible sur le matériel manquait pour 3 % des cas et 6 % des témoins. En attribuant la valeur zéro aux données manquantes et en incluant ces variables dans le modèle, ces P.S. ont été conservés dans l'analyse et leur effet confondant potentiel a pu ainsi être évalué. Aucune interaction significative n'a été retrouvée dans le modèle entre facteurs de risque ou entre les facteurs de risque et les variables à valeur manquante. Quand tous les P.S. ayant des valeurs manquantes pour n'importe quel facteur étaient exclus de l'analyse, tous les facteurs restaient significatifs, avec des odds ratio ajustés similaires mais des intervalles de confiance plus larges.

prise) ont été prises en compte dans l'analyse de régression logistique. D'après cette analyse, les facteurs associés à une contamination par le V.I.H. étaient une lésion profonde, un matériel visiblement souillé par le sang du patient source, une procédure impliquant une aiguille placée directement dans une veine ou une artère, et un patient source en phase terminale du sida. En outre, les cas étaient significativement moins nombreux à avoir pris de l'AZT que les témoins [O.R. ajusté = 0,2;  $p < 0,01$ ] (tabl. 1) (2). L'O.R. brut pour la prise d'AZT était différent de l'O.R. ajusté car la prise d'AZT a été plus fréquente à la fois chez les cas et chez les témoins. Lorsque l'exposition était caractérisée par les autres facteurs de risque. En limitant l'analyse aux cas enregistrés aux États-Unis, tous les facteurs demeuraient significatifs.

Le degré de sensibilité à l'AZT des souches virales des patients source et des cas est inconnu. L'information sur le traitement antirétroviral chez le patient source était disponible pour 7 cas et pour 124 témoins qui avaient pris de l'AZT; 5 cas (71 %) et 87 témoins (70 %) avaient été exposés à du sang provenant de patients source qui recevaient de l'AZT au moment de l'accident.

Tableau 1. – Facteurs de risque de transmission du V.I.H. chez le personnel de santé après exposition percutanée à du sang infecté par le V.I.H. Étude cas-témoin : États-Unis, France et Royaume-Uni (janvier 1988-août 1994)

Facteur de risque	Odds ratio ajusté*	Intervalle de confiance à 95 %
Blessure profonde . . . . .	16,1	6,1-44,6
Sang visible sur le matériel. . . . .	5,2	1,8-17,7
Procédure avec aiguille en intraveineux ou artériel direct . . . . .	5,1	1,9-14,8
Patient source en phase terminale de sida . . . . .	6,4	2,2-18,9
Prophylaxie par l'AZT. . . . .	0,2	0,1-0,6

\* Tous significatifs ( $p < 0,01$ ).

Rapporté par: *State and territorial health departments; CDC Cooperative Needlestick Surveillance Group, United States. D. Aiteboul, Institut national de Recherche et de Sécurité et Groupe d'étude sur le risque d'exposition au sang, Paris; F. Lot, Réseau national de Santé publique, Saint Maurice, France. J. Heptonstall, Public Health Laboratory Service Communicable Disease Surveillance Center, Londres, Royaume-Uni. Division of HIV/AIDS Prevention, National Center for Prevention Services; Hospital Infections Program, National Center for Infectious Diseases, CDC, United States.*

#### Note éditoriale du MMWR

Les résultats publiés dans ce rapport montrent que, parmi le personnel de santé de l'étude, le risque de transmission du V.I.H. après exposition percutanée à du sang infecté par le V.I.H., est associé à 3 facteurs :

1. – Le risque augmente si l'exposition implique une grande quantité de sang, c'est-à-dire si :

- le matériel est visiblement souillé par le sang du patient source,
- la procédure est réalisée avec une aiguille en intraveineux ou intra-artériel direct,
- la lésion est profonde;

2. – Le risque augmente si le patient source est au stade terminal du sida, ce qui reflète probablement la plus importante charge virale en fin de vie ou d'autres facteurs, comme la présence de souches virales induisant la formation de syncytia;

3. – L'analyse de ces données montre que la prise d'AZT après l'exposition accidentelle pourrait avoir un effet protecteur. Après ajustement sur les autres facteurs associés au risque de transmission du V.I.H., d'après le modèle, le risque de contamination chez le P.S. qui a pris de l'AZT est réduit d'environ 79 % [43 % - 94 %] sur la base d'un O.R. ajusté de 0,21 [0,06-0,57].

Cependant, les limites de l'étude doivent être prises en considération pour interpréter ces résultats. Une étude cas-témoins rétrospective n'est pas la meilleure méthode pour évaluer l'efficacité de l'AZT. L'approche optimale, qui consisterait en un essai prospectif randomisé AZT/placebo, n'a pas été possible en raison de la nécessité d'inclure un grand nombre de P.S. et du taux relativement faible de séroconversion V.I.H. après exposition professionnelle. Les limites potentielles de cette étude sont de 5 ordres au moins :

1. – Les cas et les témoins ont été identifiés en utilisant des sources de données différentes;
2. – Si la proposition d'AZT et l'incitation à le prendre ont été plus importantes chez les témoins que chez les cas, alors la prise de cette prophylaxie pourrait être statistiquement associée avec l'absence de séroconversion, même si l'AZT n'est pas réellement protecteur. Cependant, les données disponibles n'indiquent pas que la proposition d'AZT ait été plus forte chez les témoins;

3. – Un biais de déclaration pourrait être intervenu si le P.S. avait déclaré préférentiellement les expositions accidentelles qu'il croyait être plus à risque de contamination par le V.I.H.; cette tendance serait vraisemblablement similaire entre les cas et les témoins;

4. – Un biais d'observation pourrait avoir modifié certaines données, en particulier les variables subjectives telles que la gravité de la lésion: en effet, pour les témoins, l'information a été obtenue prospectivement peu après l'exposition alors que, pour les cas, l'information a été le plus souvent obtenue après la séroconversion V.I.H. Cependant, pour la plupart des variables étudiées, un recueil objectif était disponible grâce à la déclaration d'accident et au dossier médical;

5. – Le nombre de cas inclus est faible.

Bien que des échecs de l'AZT dans cette indication aient été publiés, cette étude est la première qui mette en évidence l'efficacité de l'AZT en prophylaxie après une exposition accidentelle au V.I.H. chez des P.S. Les études réalisées sur des animaux ont donné des résultats peu concluants. Chez l'homme, les études ont montré que l'AZT réduisait le taux de transmission périnatale et apportait un bénéfice dans le traitement précoce de l'infection V.I.H. Cependant, les implications de ces résultats pour une prophylaxie par l'AZT après accident sont incertaines. Les effets secondaires à court terme de l'AZT chez les P.S. sont essentiellement des troubles gastro-intestinaux et une asthénie.

#### Note de la rédaction

Suit un paragraphe où il est rappelé que l'AZT n'est pas approuvé par la « Food and Drug Administration » dans l'indication d'une prophylaxie après accident et qu'aucune recommandation n'a pu être faite pour ou contre l'utilisation d'une telle prophylaxie en raison de données limitées sur son efficacité et sa toxicité. Le service de santé publique américain (PHS) est en train d'évaluer les implications de cette étude et les autres informations disponibles pour réviser éventuellement les recommandations concernant la conduite à tenir après exposition au V.I.H., et en particulier l'utilisation d'une prophylaxie par des agents rétroviraux.

En France, une note d'information sur la conduite à tenir après exposition accidentelle au sang a été diffusée récemment (3) Cette note a été le résultat d'une consultation faite auprès du Conseil supérieur d'hygiène et du groupe de travail « Médicaments et Sida » de l'Agence du médicament approuvé par la commission d'A.M.M. Elle demande que la zidovudine soit disponible dans tous les services d'urgence ouverts 24 h/24 et puisse être prescrite en urgence en cas d'exposition majeure à du sang infecté par le V.I.H. chez un soignant, quel que soit son lieu d'exercice. Une exposition majeure est définie par une blessure profonde avec une aiguille creuse contenant du sang, telle une aiguille de prélèvement veineux ou artériel, auprès d'un patient source dont on a la preuve immédiate qu'il est séropositif. La prescription de zidovudine dans cette indication engage la responsabilité du prescripteur, puisque non validée par l'A.M.M. Cette prescription doit être faite uniquement par le conseiller médical (médecin volontaire formé servant de référent dans l'établissement) ou en son absence par le médecin des urgences. Si une décision de mise sous prophylaxie est prise, le traitement doit être débuté rapidement, dans les 4 premières heures après l'accident et si possible dans la première heure. Il est important de rappeler qu'aucune donnée n'est disponible à ce jour sur l'innocuité pour le fœtus de l'administration de zidovudine pendant les premiers mois de grossesse De ce fait, une contraception efficace chez la femme s'impose en cas de mise sous traitement.

Néanmoins, si le bénéfice d'une chimioprophylaxie paraît maintenant démontré, le choix de la prophylaxie post-exposition mérite d'être discuté étant donné qu'il a été montré que les associations d'antirétroviraux sont plus efficaces sur la charge virale que les monothérapies. D'autre part, la fréquence de l'utilisation de l'AZT chez les patients infectés augmente le risque de contact avec une souche résistante à cet antiviral. Dans les critères du choix, il faut prendre en compte que dans une indication prophylactique, chez un sujet non malade par définition, l'innocuité et la tolérance du ou des produits utilisés doivent être excellentes. Enfin, il faut certainement envisager le cas où le patient source a été multi-traité et risque donc d'héberger des souches résistantes à de nombreuses molécules antirétrovirales. Une réflexion sur ce thème est actuellement en cours, dans le cadre de la mise à jour des recommandations sur les protocoles et modes de soins les plus appropriés à la prise en charge des personnes atteintes par le V.I.H. (réactualisation du « rapport Dormont »). Dans ce cadre, un groupe de travail sur le risque professionnel face au V.I.H. est chargé de faire des propositions avant l'été. La recommandation d'une prophylaxie par une association de type AZT + 3 TC est envisagée comme cela est proposé aux États-Unis.

(3) Note d'information DGS/DH/DRT n° 81 du 25 septembre 1995 relative aux mesures de prévention de la transmission du virus de l'immunodéficience humaine chez les professionnels de santé et à la conduite à tenir en cas d'accident avec exposition au sang ou à un autre liquide biologique.