

**étude de l'incidence et des facteurs de risque
de l'infection par le virus de l'hépatite C
chez les toxicomanes injecteurs
du nord et de l'est de la France**

RAPPORT DE FIN D'ETUDE

Janvier 2003

Ont contribué à ce travail :

Rédaction du protocole : Jean-Claude Desenclos, Julien Emmanuelli, Bernard Filoche, Jean Harbonnier, Danièle Ilef, Claude Jacob, Damien Lucidarme.

Suivi de la méthode d'enquête et du recueil des données, validation des résultats : les membres du conseil scientifique – Christian Cyran, Anne Decoster, Jean-Claude Desenclos, Julien Emmanuelli, Bernard Filoche, Didier Fréaux, Jean Harbonnier, Danièle Ilef, Claude Jacob, Pascal Josse, Damien Lucidarme, Anne-Françoise Van Hoenacker.

Recueil des données et des échantillons de salive : Virginie Boulongne, Christophe Delehaye, Chedli Delespierre, Patrick Djomboué, Jérôme End et Gabrielle Silberstein.

Participation au recrutement des sujets éligibles et à l'organisation des suivis : les équipes soignantes des centres Boris Vian, Charles Baudelaire, Cèdre Bleu, Le Square, Le Mail, l'UFATT.

Validation et saisie des données : Jean-Philippe Empana, Cécile Guitard, Florence Molinié, Iona Quintin, Mamadou Baldé, Chrystel Schepens.

Analyse des échantillons biologiques : Anne Decoster, François Hussenet, Catherine Delamare.

Coordination des acteurs et monitoring de l'enquête : Damien Lucidarme, Monique Vanderhaegen.

Secrétariat : Monique Vanderhaegen, Grégory Bargibant.

Rédaction du rapport d'analyse descriptive de la cohorte à l'inclusion: Mamadou Baldé, Chrystel Schepens, Danièle Ilef.

Rédaction du rapport d'analyse statistique : Amélie Bruandet, Yann Le Strat, Jean-Claude Desenclos.

Rédaction du rapport de fin d'étude : Damien Lucidarme.

I. Introduction *

II. Une idée *

III. Un projet *

A. Evaluation de la faisabilité *

1. Recensement des files actives. *
2. Incidence de l'hépatite C dans la population toxicomane *
3. Evaluer les possibilités d'utiliser la salive comme mode de dépistage des Ac anti-VHC sur prélèvements salivaires lors des suivis intermédiaires. *

B. Du projet initial au protocole de l'étude épidémiologique. *

1. Précision des objectifs *
2. Détermination des conditions d'inclusion et de suivi *
3. Choix des variables et rédaction du questionnaire *
4. Modalités de recueil des données *
5. Saisie et contrôle des données *
6. Aspects réglementaires et éthiques *

C. Evaluation du budget et recherche des financements. *

1. Evaluation budgétaire *

2. Sources de financement [*](#)

IV. Une étude [*](#)

A. Démarrage de l'étude [*](#)

B. Adaptations du protocole [*](#)

C. Recueil des analyses sanguines et du questionnaire de fin d'étude [*](#)

D. Analyse des données [*](#)

1. Description de la cohorte à l'inclusion [*](#)

2. Calcul de l'incidence et mise en évidence des facteurs de risques (annexeVII) [*](#)

3. Analyses complémentaires prévues [*](#)

E. Commentaires [*](#)

V. Conclusion [*](#)

VI. Annexe I : PROJET D'ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE C CHEZ LES TOXICOMANES DE LA COMMUNAUTE URBAINE DE LILLE [*](#)

VII. Annexe II : ETUDE DE L'INCIDENCE ET DES FACTEURS DE RISQUES DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE C CHEZ LES TOXICOMANES INJECTEURS DE LILLE ET DE METZ [*](#)

VIII. ANNEXE III : NOTICE D'INFORMATION et CONSENTEMENT DE PARTICIPATION [*](#)

IX. ANNEXE IV : QUESTIONNAIRE [*](#)

X. ANNEXE V : ORGANISATION PRATIQUE DANS CHAQUE CENTRE [*](#)

XI. ANNEXE VI : PRÉSENTATION DE LA COHORTE À L'INCLUSION [*](#)

XII. ANNEXE VII : MEMOIRE POUR LE DEA DE SANTE PUBLIQUE *

Liste des sigles et abréviations

GH-ICL : Groupe Hospitalier de l'Institut Catholique de Lille

CIRE : Cellule Inter-Régionale d'Epidémiologie

Ac : anticorps

VHC : virus de l'hépatite C

IV : intraveineux

CITD : Centre d'Information et de Traitement des Dépendances

UFATT :

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CCPPRB : Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale

InVS : Institut de Veille Sanitaire

RNSP : Réseau National de Santé Publique

ANRS : Agence Nationale de Recherche sur le SIDA

PHRC : P Recherche Clinique

DDASS : Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales

Ce rapport de fin d'étude est l'occasion d'exprimer la fierté éprouvée par chacun des membres du conseil scientifique devant le travail accompli. Cependant,

l'autosatisfaction permet rarement de progresser. C'est la raison pour laquelle ce document a pour objectif principal de détailler de façon chronologique les différentes étapes ayant jalonné cette étude depuis l'origine jusqu'à la fin du recueil de données en août 2001 en insistant sur les insuffisances et les erreurs qui ont émaillé ce travail.

Ce rapport est aussi l'occasion de remercier les enquêteurs pour la rigueur et la ténacité dont ils ont fait preuve et de rendre hommage à tous les acteurs de terrain (éducateurs, infirmiers, assistants sociaux), les techniciens de laboratoires, les secrétaires, mais aussi les internes en Santé Publique de la Cellule Inter-Régionale d'Epidémiologie (CIRE) dont la contribution enthousiaste a été décisive au succès de l'entreprise. Nos remerciements s'adressent aussi au Groupe Hospitalier de l'Institut Catholique de Lille (GH-ICL) qui a assumé la promotion de l'étude, et dont le service du personnel et le service financier ont assuré la gestion administrative pendant quatre ans. Nous remercions enfin les partenaires financiers qui nous ont accordé leur confiance et ont ainsi rendu possible la réalisation de ce travail.

I.

II. Introduction

L'étude de l'incidence et des facteurs de risques de contamination par le virus de l'hépatite C des toxicomanes intra-veineux qui se termine avec ce rapport a été initiée par deux équipes : l'équipe d'hépatogastro-entérologie du centre hospitalier St Philibert et celle du centre de prise en charge des toxicomanes Boris Vian de Lille. Ce premier projet a servi de base à l'élaboration du protocole et à la constitution du conseil scientifique de l'étude. Ce protocole validé sur le plan scientifique par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) (à cette époque : Réseau National de Santé Publique (RNSP)) a reçu les financements indispensables à sa mise en oeuvre. La phase de recueil de données a duré de mars 1999 à août 2001. L'analyse et la synthèse de ces données ont été réalisées en 2002 et sont en cours de publication.

III. Une idée

L'idée de départ des deux équipes soignantes à l'origine du projet était une double étude : une étude épidémiologique d'incidence de la séroconversion chez les utilisateurs de drogues intraveineuses (IV) fréquentant les centres de prise en charge des toxicomanes articulée à un protocole de traitement de l'hépatite C à la phase aiguë. L'introduction de la première version du protocole (cf Annexe 1) replace cette idée dans le contexte scientifique de l'époque.

« Le nombre de personnes toxicomanes dépendantes en France est estimée entre 150 000 et 300 000. Aux Etats-Unis, la toxicomanie IV est devenue le principal facteur de risque d'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) (1, 2). La prévalence de l'infection par le VHC dans la population toxicomane a fait l'objet de nombreux travaux dont les résultats sont concordants (3-12). Dans une étude menée à Lille en 1991-1992 dans une population consécutive de 104 toxicomanes intraveineux (IV) consultant dans un centre spécialisé pour sevrage, nous avons montré que la prévalence des marqueurs du VHC était de 72% (13). La contamination par le VHC était à la fois précoce et massive car 33 % des toxicomanes depuis moins de 6 mois et 99% des toxicomanes depuis moins de 2 ans étaient anticorps (Ac) anti-VHC positifs. Plus récemment des travaux sur le génotype de ces patients ont mis en évidence la prédominance des génotypes 1a et 3a (14). Ainsi, s'il est désormais clair que l'hépatite C dans la population toxicomane représente un défi majeur de santé publique pour les années à venir, de nombreuses questions restent sans réponses à l'heure actuelle. Quelle est l'incidence de l'hépatite C dans la population toxicomane depuis plus de 2 ans? Quels sont les facteurs de risques de séroconversions tardives? La contamination par voie non-IV est-elle marginale? Quel est le rapport coût/efficacité du dépistage régulier de l'hépatite C dans la population toxicomane? Quelles sont les implications thérapeutiques d'un dépistage précoce ?

Le traitement de l'hépatite C à la phase aiguë a fait l'objet de peu d'études contrôlées (15-18). Une méta-analyse de 4 essais randomisés contre placebo a été réalisée (19). Dans 3 essais le bras thérapeutique comprenait 3MU 3 fois par semaine pendant 3 mois. Le pourcentage de réponse complète à la fin du traitement était de 69 versus 29% dans le groupe placebo, le taux de réponse prolongé était de 53 versus 32% et le taux de disparition de l'ARN était de 41% versus 4% chez ces patients. Ainsi, il semble que l'hépatite aiguë C doit être traitée par au moins 3 MU 3 fois par semaine pendant 3 mois. Ces résultats sont -ils extrapolables à la population toxicomane? »

Ainsi, l'idée de départ était de suivre de façon prospective pendant une année une cohorte de toxicomanes injecteurs Ac anti-VHC négatifs. L'objectif principal était de déterminer le taux d'incidence et les facteurs de risque à l'inclusion de l'infection par le VHC dans la population étudiée. Le second objectif était de valider sur un large échantillon l'efficacité d'un traitement administré précocement en cas d'hépatite C aiguë.

Lancée en novembre 1996, cette proposition d'étude a reçu le soutien de la CIRE de Lille en février 1997 et le renfort de l'équipe du Centre Baudelaire de Metz en mars de la même année. Ainsi en quelques mois, un « noyau dur » enthousiaste et déterminé à transformer une idée en un projet puis en une étude était constitué.

IV. Un projet

Deux années se sont écoulées entre la constitution du premier groupe de travail et le démarrage effectif de l'enquête. Cette longue première phase consacrée à la recherche des financements indispensables a par ailleurs permis de transformer ce qui n'était que l'ébauche d'un travail de recherche épidémiologique en un véritable projet structuré. Le texte du projet finalisé à l'issue du conseil scientifique du 15 janvier 1999 (cf annexe II) rend compte de l'importance des modifications apportées. Ces modifications ont tenu compte de l'évaluation de la faisabilité par la validation d'un certains nombres d'hypothèses préalables.

A. Evaluation de la faisabilité

Il était prévu d'inclure 500 sujets injecteurs Ac anti-VHC négatifs. Le pourcentage de sujets perdus de vue était évalué de façon empirique à 40% et le taux d'incidence de la séroconversion à 15%. L'hypothèse de 50 séroconversions était avancée. Ce chiffre était considéré comme nécessaire pour donner à l'échantillon étudié la puissance statistique suffisante. Le succès de l'enquête reposait par conséquent sur trois hypothèses qui étaient :

- L'existence de files actives suffisamment larges dans les centres de soins ambulatoires aux toxicomanes
- Une incidence de la maladie suffisamment élevée pour qu'un nombre significatif d'événements puisse être enregistré
- Des modalités de suivi acceptables par la population étudiée permettant de limiter au strict minimum le nombre de sujet perdus de vue

1. Recensement des files actives.

La première étape a consisté à évaluer les files actives disponibles pour l'étude. L'hypothèse de départ était l'inclusion de 500 sujets injecteurs Ac anti-VHC négatifs. Outre les centres Boris Vian et Baudelaire, ont été inclus le CITD de Lille et les structures d'accueil non médicalisées (« boutiques ») de Lille, Ellipse et Point de repère; la participation de ces dernières était décidée, malgré les difficultés techniques à effectuer un suivi dans des structures de libre passage, en raison de la motivation très forte des équipes de ces centres et la présence, même épisodique d'une

consultation médicale. Le détail des files actives de chaque structure figure dans le tableau I et le chiffre de 1372 sujets potentiellement éligibles a été avancé. Ce chiffre élevé confirmait le caractère réaliste de l'inclusion de 500 sujets dans l'étude.

Tableau I. Files actives des différentes structures.

	Boris Vian (1996)	CITD (1997)	Ellipse (1996)	Point de repère (1996)	Baudelaire (1996)
file active	879	1141	843	300(estime)	819
sujets testés VHC	73%	79%	73%	73%	80%
VHC négatifs	64%	42%	58%	58%	67%
usagers IV	60%	57%	62%	62%	64%
fidélisation sur 2 ans	54%	-	75% *	-	63%
estimation du nombre de sujets éligibles	337	273	303	108	351

*venu au 3 rendez-vous pour vaccination anti-VHB

2. Incidence de l'hépatite C dans la population toxicomane

Une enquête préliminaire effectuée rétrospectivement à partir des données des centres Boris Vian de Lille et Baudelaire de Metz a permis d'approcher l'incidence de l'infection : 106 sujets séronégatifs ont bénéficié d'une deuxième sérologie dans un délai moyen de 490 jours. Parmi ces 106 sujets, on a observé 26 séroconversions, soit 18,6% personnes-années. En distinguant les sujets ayant eu une pratique IV et ceux n'en ayant pas eu, les taux observés étaient respectivement de 33,2% et 7,2% personnes-années. Ces résultats permettaient de considérer le taux d'incidence de 15% comme plausible.

3. Evaluer les possibilités d'utiliser la salive comme mode de dépistage des Ac anti-VHC sur prélèvements salivaires lors des suivis intermédiaires.

Compte tenu du mauvais état veineux des sujets toxicomanes IV et de la contrainte supplémentaire que représentait la nécessité d'un prélèvement veineux la réalisation d'une prise de sang trimestrielle était irréaliste. C'est la raison pour laquelle le dépistage des Ac anti-VHC sur prélèvements salivaires a été envisagé. La simplicité du recueil de salive a amené à proposer l'utilisation de ce support lors des rendez-vous intermédiaires.

Par conséquent, une étude préliminaire utilisant le test Elisa 3 abbott sur prélèvement salivaire (Bello et. Al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;17:570-2) a été effectuée entre octobre et décembre 1998. Les résultats de ce travail sont les suivants : 46 prélèvements ont été recueillis et 42 se sont révélés exploitables. Dans 4 cas, la quantité de salive était insuffisante. Il existait une concordance entre sérodiagnostic sanguin et salivaire dans 31 cas parmi les sujets positifs et dans 8 cas parmi les sujets négatifs. Il existait un faux-positif salivaire et deux faux négatifs salivaires. Par conséquent, dans ce travail, la sensibilité était de 94%, la spécificité de 89%, la

valeur prédictive positive de 97% et la valeur prédictive négative de 80%.

Ces résultats présentaient cependant une limite importante. Les dosages salivaires ont été effectués préférentiellement parmi des sujets soit ayant consulté pour hépatite chronique C évolutive, soit n'ayant jamais été en contact avec le virus. Les sujets ayant guéri de l'hépatite C c'est à dire Ac anti-VHC positifs, ARN du VHC négatif étaient peu ou pas représentés dans cet échantillon. Ce biais important a faussement élevé la sensibilité comme le montreront les travaux ultérieurs. Néanmoins, ces résultats encourageants ont amené le conseil scientifique à trancher en faveur de l'utilisation des tests salivaires pour les dosages intermédiaires en spécifiant que tout dosage douteux ou positif sur salive devrait être confirmé par un prélèvement sérique. De même, seuls les sujets bénéficiant d'une prise de sang finale avec détermination de l'Ac anti-VHC seraient pris en compte dans l'étude.

A. Du projet initial au protocole de l'étude épidémiologique.

Initialement, il était prévu d'effectuer une sérologie virale C, B et VIH associée à un questionnaire détaillé à l'inclusion. Une sérologie anti-VHC trimestrielle était prévue. Seuls les sujets présentant une séroconversion devaient bénéficier d'un interrogatoire minutieux à la recherche des modalités précises de contamination les semaines précédentes. L'application de questionnaires orientés à des sujets sélectionnés était contraire aux bonnes pratiques épidémiologiques. La seule façon de mettre en évidence des différences significatives était d'appliquer le questionnaire sans connaissance du résultat sérologique à la fois au sujet Ac anti-VHC positifs et Ac anti-VHC négatifs. ainsi, il est apparu nécessaire de coupler les sérologies intermédiaires à un questionnaire effectué dans ces conditions afin de ne pas biaiser le recueil de données parmi les sujets Ac anti-VHC positifs dans le suivi.

1. **Précision des objectifs**

Le projet d'étude thérapeutique a été séparé du projet d'étude épidémiologique et a fait l'objet d'un protocole séparé.

A l'objectif initial qui était une étude de l'incidence de la séroconversion a été ajouté un objectif de connaissance des facteurs de risques. Des hypothèses concernant ces facteurs de risques ont été formulées.

2. **Détermination des conditions d'inclusion et de suivi**

En concertation avec les centres, les conditions théoriques (usagers de drogues IV au moins une fois dans les 3 mois précédant l'inclusion volontaire) et pratiques (modalités de repérage, de convocation, de relance, signature du consentement et de l'engagement à participer,...) de l'inclusion et du suivi ont été déterminées. Les outils de suivi des inclusions par les centres ont été élaborés (tableau de bord par structure). Les centres étaient également chargés de la prescription et du suivi de la réalisation des sérologies sanguines initiale et finale.

3. **Choix des variables et rédaction du questionnaire**

Un groupe de travail composé de cliniciens et d'épidémiologistes a déterminé les variables d'intérêt et a proposé et testé le questionnaire d'inclusion et les questionnaires de suivi. De nombreuses réunions ont été nécessaires pour finaliser ces questionnaires. La version finale figure en Annexe IV.

4. **Modalités de recueil des données**

Le conseil scientifique a considéré que le recours à des enquêteurs extérieurs était nécessaire au bon déroulement de l'étude afin de :

- 1) éviter une surcharge de travail aux équipes soignantes qui aurait nuit au déroulement de l'enquête
- 2) de permettre une expression libre des sujets inclus notamment vis à vis de leurs pratiques d'injection sans avoir à craindre un quelconque jugement des équipes soignantes permettant ainsi la poursuite de la thérapie de ces sujets dans un climat de confiance mutuelle.

Le profil souhaité des enquêteurs était des jeunes gens ayant suivi ou poursuivant un cursus universitaire. Le recours à des anciens usagers de drogue a été d'emblée écarté. Compte tenu du nombre de centres et du budget de l'étude, le recrutement de 3 enquêteurs à mi-temps travaillant sur différents sites a été retenu. La mission d'orientation des sujets potentiellement éligibles a cependant été dévolue aux équipes soignantes afin de pallier aux absences éventuelles des enquêteurs.

L'organisation pratique du recueil de données sur chaque centre figure en Annexe V.

5. Saisie et contrôle des données

Le protocole initial prévoyait une saisie informatique conjointe par le Centre Lewis Carroll et le service de pathologie digestive de l'hôpital St Philibert. L'importance du travail et la durée prévisible de l'étude ont rapidement fait écarter cette hypothèse. L'organisation proposée a été la suivante : monitoring des inclusions et des suivis par le Centre hospitalier St Philibert. L'inclusion de chaque sujet par les enquêteurs a fait l'objet d'une fiche comportant des informations anonymisées : 1^{ère} lettre du nom, 3 premières lettres du prénom, mois et année de naissance, numéro de centre, numéro d'inclusion dans chaque centre, réalisation ou non de la prise de sang, réalisation ou non du questionnaire, réalisation ou non du test salivaire, date de la dernière injection. Il était convenu que les informations essentielles soient adressées soit par courrier à un rythme au moins bimensuel soit directement lors de contacts entre les enquêteurs et le coordinateur. Ce système permettait un contrôle en temps réel à la fois des inclusions et un monitoring aussi précis que possible des suivis permettant en contre-partie un retour d'informations aux différents centres et aux enquêteurs précisant à un rythme mensuel le nombre d'inclusions, le nombre de suivis par centre et le nombre de séroconversions.

La saisie des questionnaires serait effectuée à la CIRE par les internes successifs de santé publique sur le logiciel épi-info. Une rencontre mensuelle entre coordinateurs en terme de santé publique et enquêteurs permettait de s'assurer de la cohésion du recueil des données. L'organisation administrative proposée était la suivante : la promotion était assurée par le groupe hospitalier d'institut catholique de Lille et la gestion financière de l'étude par la comptabilité du GH-ICL.

6. Aspects réglementaires et éthiques

L'accord de la CNIL a été obtenu le 7 mai 1999

L'accord du CCPPRB de Lille a été obtenu le 2 février 1999

L'accord du CCPPRB de Lille pour l'étude thérapeutique de Lille a été obtenu le 4 mai 1999

La fiche d'information au patient et le formulaire de consentement figurent en Annexe III.

B. Evaluation du budget et recherche des financements.

1. Evaluation budgétaire

La première évaluation du budget (cf tableau II) envisageait un budget d'étude d'un million de francs dont environ 50% de masse salariale (salaires des enquêteurs) et 50% de frais de fonctionnement (sérologie de dépistage, frais de déplacement).

Il est rapidement apparu que ce budget initial pourrait être insuffisant dans l'hypothèse où le rythme des inclusions serait inférieur aux prévisions. C'est la raison pour laquelle une demande de budget complémentaire dans le cadre du PHRC a été effectuée alors que l'étude venait de débiter.

Tableau II. Evaluation du budget de l'étude

Dépenses	Evaluation de 1998	Evaluation de 1999
Secrétariat (convocations, relances, maintenance du fichier, petit matériel)	80 KF	80 KF
enquêteurs (9000 heures de vacation 100F/h TTC)	450 KF	900 KF
déplacements	10 KF	100 KF
- enquêteurs		70 KF
- membres du CS		
Frais de coordination		
tests de dépistage	330 KF	322,5 KF
- ELISA 3 2500 * 126 F		
- Salivettes 2500 * 3 F		

transports de prélèvements	40 KF	132 KF
Saisie des données		
exploitation des données	20 KF	60 KF
Frais de gestion	70 KF	
Frais divers	1 000 KF	1 672 KF
TOTAL		

2. Sources de financement

Les sources de financement ont été des fonds de recherche publique : InVS (action concertée hépatite C et Cellule Inter Régionale d'Epidémiologie), ANRS, PHRC 98, DDASS du Nord (mission SIDA), DDASS de Moselle (mission SIDA).

Une première tranche de financement d'un montant de 975 KF a été débloquée à l'automne 1998 permettant le démarrage de l'étude au premier trimestre 1999. Une seconde tranche de 300 KF a été débloquée à l'automne 1999 permettant l'élargissement de l'étude à trois nouveaux centres (Le Square à Lens, L'UFATT à Nancy, et le Mail à Amiens). La liste des partenaires financiers et le montant respectif de leur contribution figure sur le tableau III.

Tableau III . Financements obtenus

Organismes	Année	Montants
ANRS	1998	500 KF
InVS	1998	345 KF
DDASS du Nord	1998	100 KF
DDASS de la Moselle	1998	30 KF
PHRC 98	1999	300 KF

Un financement pour effectuer l'analyse statistique a été accordé en 2001 par l'Académie Nationale de Médecine.

I. Une étude

A. Démarrage de l'étude

Les inclusions ont débuté le premier mars 1999. Le protocole d'étude fixé à l'issue du conseil scientifique du 15 janvier 1999 prévoyait une période d'inclusion d'une année sur 5 centres et une période de suivi d'une année pour chaque sujet inclus. Les critères d'inclusion étaient les sujets Ac anti-VHC, VHB et VIH négatifs ayant injecté au moins une fois dans les 12 derniers mois et volontaires pour participer à l'étude. Les prélèvements salivaires effectués au cours de chaque entretien ont été analysés selon les techniques Abbott (Bello et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;17:570-2) et Pasteur (Mc Intyre et al.) chaque fois que possible (quantité de salive suffisante) afin d'augmenter la sensibilité du dépistage. Les laboratoires du CH St Philibert et du CH de Thionville ont effectué les dosages pendant toute la durée de l'étude à un rythme mensuel. Par contre, les analyses sériques étaient effectuées par le laboratoire choisi par le sujet inclus.

L'organisation logistique s'est déroulée conformément au protocole d'étude. L'investigateur principal avait un contact direct ou téléphonique hebdomadaire ou bimensuel avec chaque enquêteur. Une saisie régulière des questionnaires adressés directement ou par courrier à un rythme mensuel par les enquêteurs était effectuée à la CIRE. Une réunion mensuelle des enquêteurs lillois en présence de l'interne de la CIRE et de l'investigateur principal permettait une circulation fluide de l'information. Le conseil scientifique se réunissait à un rythme bimestriel.

B. Adaptations du protocole

A l'issue des trois premiers mois, un premier constat a pu être établi : le nombre d'inclusion était inférieure d'environ 50% aux prévisions les plus basses. Le CITD de Lille et les structures bas seuil (Ellipse, Point de Repère) présentaient de très grandes difficultés à inclure. En dépit des aménagements proposés dans l'emploi du temps des enquêteurs, cette situation a perduré. C'est la raison pour laquelle ces centres ont été fermés de fait. Le conseil scientifique a décidé à cette occasion d'élargir les critères d'inclusions aux sujets ayant injecté au moins une fois dans l'existence mais a rejeté la proposition d'inclure des non-injecteurs. Il a été décidé d'ouvrir un nouveau centre à partir de septembre 1999 (le Cèdre Bleu à Lille).

Après 6 mois d'enquête, un financement complémentaire a permis d'envisager l'ouverture de 3 nouveaux centres sur Lens, Nancy et Amiens en février et mars 2000. La phase d'inclusion dans ces centres a été de 6 mois.

C. Recueil des analyses sanguines et du questionnaire de fin d'étude

La seconde partie de l'étude a débuté en mars 2000 et s'est terminée en août 2001. Cette phase correspondait à la fin d'étude de chaque sujet inclus par l'obtention après 12 mois de suivi d'une sérologie de contrôle et d'un questionnaire final. Afin d'optimiser le recueil de ces résultats cruciaux pour la réussite de l'enquête, le conseil scientifique a décidé en mai 2000 de modifier le mode de rémunération des enquêteurs en proposant de transformer le salaire fixe en un salaire dont la composante variable en fonction de la réalisation des prises de sang finales représentaient jusqu'à 80% du montant. Afin que ces nouvelles modalités soient acceptables par les enquêteurs, une augmentation substantielle de la rémunération a été nécessaire.

D. Analyse des données

Deux analyses ont été réalisées à ce jour.

1. Description de la cohorte à l'inclusion

Cette première analyse descriptive des 326 sujets interrogés, parmi lesquels 220 étaient inclus après un contrôle de la sérologie par test sanguin, a été réalisée par la CIRE sur le logiciel Epi-Info version 6.04cfr. Elle a donné lieu à la publication d'un rapport reproduit en annexe VI.

2. Calcul de l'incidence et mise en évidence des facteurs de risques (annexeVII)

Cette analyse des données des 231 sujets suivis a été réalisée dans le cadre d'un mémoire de DEA dirigé par Jean-Claude Desenclos (InVS). La synthèse de ces résultats est en voie de soumission pour publication.

3. Analyses complémentaires prévues

Pour compléter les résultats obtenus, le comité scientifique a proposé que soient réalisées :

- une analyse spécifique des sujets sous traitement substitutif.
- une analyse en composante principale.

A. Commentaires

Le tableau IV résume les principaux résultats de l'enquête. La colonne 2 représente les résultats envisagés par les hypothèses de départ. Les colonnes 3 et 4 représentent les résultats effectivement obtenus par les centres ayant débuté l'étude en mars 1999 et la colonne 4 les résultats finaux de l'ensemble des centres.

Tableau IV. Discordances entre résultats attendus et résultats obtenus

	Potentielles	Attendues	Obtenues	Obtenues
	(Lille-Metz)	(Lille-Metz)	(Lille-Metz)	(6 centres)
Inclusions	1372 (100%)	549 (40%)	142 (10%)	231
Suivis M12	1372 (100%)	329 (60%)	109 (77%)	165 (71%)

Séroconversions	255 (18.6%)	50 (15%)	14 (13%)	16 (9%)
-----------------	----------------	-------------	-------------	------------

Alors qu'il était prévu d'inclure environ 500 sujets, 231 seulement ont été inclus dont 142 dans les centres ayant participé à l'enquête depuis le début. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette surestimation majeure du nombre d'inclusions potentielles : l'une des explications est le caractère redondant des files actives lilloises. La grande proximité géographique des centres fait que le même sujet peut être ainsi enregistré dans plusieurs files actives en même temps. Les passages uniques et les rendez-vous manqués avec les différents enquêteurs qu'il est difficile de quantifier sont d'autres explications plausibles.

Le tableau de description des files actives de Lille et Metz suggère une autre explication (tableau V). Alors que le pourcentage de sujets injecteurs entre 1996 et 1999 est resté stable dans les principales structures de Lille et de Metz, les files actives ont diminué de 22% à Lille et de 41% à Metz. Le nombre de sujets séronégatifs a baissé de 10% à Lille et de 10% à Metz témoignant d'un probable meilleur dépistage de l'hépatite C. La conjonction de ces deux éléments fait que le potentiel de sujets éligibles a chuté entre 96 et 99 de 30% sur Lille et 46% sur Metz. L'ouverture de nouveaux centres n'a pas pu compenser de façon suffisante ce déficit.

Tableau V Description des files actives de Lille et Metz

	Lille 1996	Lille 1999	Metz 1996	Metz 1999
File active	879	691 (- 22%)	819	481 (- 41%)
Séronégatifs	64%	57% (- 11%)	67%	60.7% (- 10%)
Injecteurs	60%	60%	64%	65%
Estimations	225-337	158-236 (- 30%)	197-351	102-191 (- 46%)

Les résultats de la seconde partie de l'étude caractérisée par l'obtention du questionnaire et des sérologies VHC et VIH finaux ont été meilleurs que prévu (71,4% de dossiers complets vs 60% attendus). Ces résultats qui ont en partie compensé le déficit d'inclusion ont permis d'atteindre le chiffre de 165 sujets analysables dans la cohorte. La qualité du suivi a probablement deux causes :

1. des causes « psychologiques ».

- La solidarité du conseil scientifique qui a, tout au long de l'enquête, pleinement rempli son rôle et a su s'adapter et prendre les décisions adéquates au fil

du temps.

- Une mobilisation constante de tous les intervenants de terrain.
- le contrat moral avec le sujet enquêté a renforcé la détermination des enquêteurs à entrer en contact avec les sujets suivis.
- le bénéfice individuel direct que représentait l'inclusion dans un protocole thérapeutique à la phase aiguë pouvait représenter pour les patients comme pour les équipes soignantes une motivation supplémentaire.

2. des causes « techniques »

- Le suivi sur prélèvement salivaire a représenté une aide indiscutable.
- Les modifications de rémunérations des enquêteurs ne sont probablement pas étrangères à la ténacité mise en œuvre pour retrouver les nombreux perdus de vue.

I. Conclusion

En conclusion, cette étude de cohorte est le résultat d'une collaboration multi-disciplinaire entre épidémiologistes, psychiatres, hépatologues et biologistes. Cette collaboration multi-disciplinaire est à l'origine du succès obtenu. Des résultats encore meilleurs aurait pu être obtenus si le nombre des inclusions potentielles n'avait pas été autant surestimé.

La participation d'un plus grand nombre de centres pendant une période d'inclusion plus courte aurait peut-être permis d'atteindre les objectifs fixés. La participation d'un plus grand nombre de centres aurait cependant compliqué la logistique de l'étude et peut être dilué la motivation de chaque centre.

En janvier 2003, le travail n'est pas achevé. La synthèse des résultats et leur exploitation sont en cours. L'émission de conclusions définitives serait par conséquent prématurée.

PARTICIPATION DE L'EQUIPE CLINIQUE A L'ETUDE

(J. Harbonnier)

L'investissement des équipes de soins a été déterminant dans une telle enquête prospective. L'enquêteur ne peut pas être présent pendant toutes les heures d'ouverture. Il donne des rendez-vous auxquels les patients inclus ne viennent souvent pas. C'est d'abord la secrétaire du centre qui détient énormément d'informations qui va rattraper sans arrêt les situations de rendez-vous manqués. Ensuite, le planning des rendez-vous cliniques, infirmiers et médicaux, peut aider l'enquêteur avec la secrétaire à repérer quand le patient revient voir ses référents infirmiers ou son médecin. Des messages sont laissés aux référents pour relancer le patient, le convaincre de rester un peu après son entretien de suivi pour voir l'enquêteur.

Cette collaboration étroite demande une bonne information de l'équipe pour qu'elle comprenne l'intérêt de l'enquête et s'investisse à fond dans cette relance permanente des patients inclus.

Les équipes ont également activement participé aux bilans, salivettes, prises de sang, collectes, envois, respect des délais, tous ce travail demande une disponibilité permanente.

Enfin, à la fin de l'étude, récupérer les patients « perdus du vue » demande également un gros investissement outre le fait que l'enquêteur avait un bonus de rémunération par patient retrouvé, c'est encore les équipes de suivi qui peuvent l'informer sur le fait qu'il est en post-cure, en prison, ou ailleurs, qu'il a repris contact, qu'on a eu telle information sur lui.

Le faible pourcentage de perdus de vue par rapport aux prévisions initiales peut être mis sur le compte de ce travail de collaboration.

Outre l'idée de l'enquête lancée par les cliniciens en toxicomanie et le gastro-entérologue coordinateur, les éléments cliniques et le nombre de réunions considérables en préalable et durant l'étude et au sein du comité scientifique, l'élaboration du questionnaire en collaboration avec l'épidémiologue, cet investissement des équipes cliniques toutes entières a été déterminant pour la réussite de l'étude et se mesure au prorata des inclusions et des patients retrouvés dans chaque centre.

II. Annexe I : PROJET D'ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE C CHEZ LES TOXICOMANES DE LA COMMUNAUTE URBAINE DE LILLE

CENTRE HOSPITALIER ST-PHILIBERT

Service d'hépatogastro-entérologie

Pr. B. Filoche

Dr. D. Lucidarme

Tel: 20 22 50 68

Fax: 20 22 50 70

CENTRE BORIS VIAN - CENTRE LEWIS CAROLL

Dr Harbonnier

Tel: 20 15 85 35

Fax : 20 42 83 76

C.I.T.D

Pr Parquet

Dr Foutrein

Tel : 20 44 60 98

Fax : 20 44 54 37

INTERLOCUTEUR

Laboratoires Roche

tél : 46 40 51 33

Fax : 46 40 52 92

INTRODUCTION

Le nombre de personnes toxicomanes dépendantes en France est estimée entre 150 000 et 300 000. Aux Etats-Unis, la toxicomanie IV est devenue le principal facteur de risque d'infection par le VHC (1, 2).

La prévalence de l'infection par la VHC dans la population toxicomane a fait l'objet de nombreux travaux dont les résultats sont concordants (3-12). Dans une étude menée à Lille en 1991-1992 dans une population consécutive de 104 toxicomanes IV consultant dans un centre spécialisé pour sevrage, nous avons montré que la prévalence des marqueurs du VHC était de 72 % (13). La contamination par le VHC était à la fois précoce et massive car 33 % des toxicomanes depuis moins de 6 mois et 90 % des toxicomanes depuis moins de 2 ans étaient Ac (Ac) anti-VHC positif. Plus récemment des travaux sur le génotype de ces sujets ont mis en évidence la prédominance des génotypes 1a et 3a (14).

Ainsi, s'il est désormais clair que l'hépatite C dans la population toxicomane représente un défi majeur de santé publique pour les années à venir, de nombreuses questions restent sans réponses à l'heure actuelle.

- Quelle est l'incidence de l'hépatite C dans la population toxicomane depuis plus de 2 ans ?
- Quels sont les facteurs de risques de séroconversions tardives ?
- La contamination par voie non-IV est-elle marginale ?
- Quel est le rapport coût/efficacité du dépistage régulier de l'hépatite C dans la population toxicomane?

- Quelles sont les implications thérapeutiques d'un dépistage précoce ?

Le traitement de l'hépatite C à la phase aiguë a fait l'objet de peu d'études contrôlées (15-18). Une méta-analyse de 4 essais randomisés contre placebo a été réalisée (19). Dans 3 essais le bras thérapeutique comprenait 3MU 3 fois par semaine pendant 3 mois. Le pourcentage de réponse complète à la fin du traitement était de 69 versus 29% dans le groupe placebo, le taux de réponse prolongé était de 53 versus 32% et le taux de disparition de l'ARN était de 41% versus 4% chez ces patients.

Ainsi, il semble que l'hépatite aiguë C doit être traitée par au moins 3 MU 3 fois par semaine pendant 3 mois.

- Ces résultats sont-ils extrapolables à la population toxicomane ?

- L'observance thérapeutique est un problème majeur dans la population toxicomane.

BUT DU PROJET

Objectif épidémiologique

1) Etude prospective de l'incidence du VHC dans la population toxicomane de l'agglomération lilloise.

Objectif thérapeutique

2) Etude de l'efficacité d'un traitement court à posologie supérieure (ex : MU/J (?) pdt 28 (?) jours) par rapport au traitement de référence (3MU 3 fois/semaine pdt 12 semaines).

OBJECTIF ÉPIDÉMIOLOGIQUE

METHODOLOGIE

Etude rétrospective préliminaire de faisabilité

L'hypothèse d'une incidence annuelle de 10 à 15 % de l'infection par le VHC paraît probable (20). La détermination rétrospective de cette incidence au sein de la population toxicomane de l'agglomération lilloise permettrait de lancer une étude prospective sur des bases de départ solides.

Modalités pratiques

L'ensemble des malades Ac anti-VHC négatifs ayant consultés entre le 1/4/94 (?) et le 1/4/96 (?) serait répertorié. Parmi ces malades, le groupe de malades ayant bénéficié d'au moins d'un second test de dépistage depuis la première détermination serait isolé. Le nombre de jour séparant les différentes déterminations serait calculé et convertis en "années-patients"

A partir de ces résultats, 3 groupes pourrait être individualisés

1) VHC (-) non vérifié (\pm perdus de vue)

2) VHC (-) retestés VHC (-)

3) VHC (-) retestés VHC (+) (cas incidents)

L'incidence annuelle de l'hépatite C ainsi calculée permettrait une évaluation plus précise de la taille de la cohorte étudiée prospectivement.

Etude prospective

Pendant une période d'inclusion dont la durée sera précisée par l'étude préliminaire, l'ensemble des toxicomanes VHC, VHB, et VIH négatifs des centres Boris Vian, Lewis Carroll, et du centre d'information et de traitement des dépendances (CITD) bénéficieront d'un dépistage trimestriel de l'hépatite C (ELISA 3). Lors de l'inclusion un questionnaire détaillé (Intersecteur spécialisé en toxicomanie - version 27/2/95 - Enquête multi-centrique 1995) sur les différents modes de toxicomanie sera rempli. Le suivi prospectif à la fin de la période d'inclusion devrait durer 12 mois.

Chaque séroconversion fera l'objet d'un interrogatoire minutieux à la recherche du mode précis de contamination dans les semaines précédentes.

modalités pratiques :

Patients :

Critères d'inclusion:

- Patients toxicomanes âgés de plus de 18 ans des deux sexes sans obligation de sevrage acceptant un suivi médical
- Ag HBs négatif
- Ac anti-VIH négatif
- Ac anti-VHC négatif

Méthodes

- Les questionnaires d'inclusion seront remplis aux centres Boris Vian, Lewis Carroll, et au CITD de façon anonyme.
- Les sérologies virales (VHC, VHB et VIH) à l'inclusions seront réalisés pour chaque patient à l'inclusion selon les modalités actuelles.
- Chaque séroconversion VHC sera confirmée par RIBA-3 et couplé à une détermination des transaminases
- Le génotype et la charge virale initiale sera déterminé pour chaque cas incident.

- En fin de suivi une sérologie de contrôle VHB et VIH serait réalisée.
- La saisie informatique anonyme des données serait effectuée par le centre Lewis Carroll et le service de pathologie digestive de l'hôpital St-Philibert.

RÉSULTATS ATTENDUS

- L'étude de l'incidence de l'hépatite C devrait apporter des informations beaucoup plus précises sur :
les modalités de contamination dans la population toxicomanes et permettre le cas échéant la mise en place de mesures préventives adaptées.
- L'évaluation du rapport coût/efficacité d'une telle stratégie de dépistage sera effectuée.
- La réalisation en fin de suivi de sérologies de contrôle VHB et VIH permettra l'étude de l'incidence du VHB et du VIH dans la même population.

OBJECTIF THERAPEUTIQUE

Un protocole thérapeutique randomisé ouvert sera proposé aux malades présentant une hépatite C incidente se verraient proposer selon les modalités suivantes :

- traitement court à posologie quotidienne et supérieure à 3MU pendant 28 jours versus
- traitement de référence : 3MU 3 fois/semaine pendant 12 semaines.

Critères d'inclusion

Patients toxicomanes âgés de plus de 18 ans des deux sexes sans obligation de sevrage acceptant un suivi médical

- Ag HBs négatif
- Ac anti-VIH négatif
- Ac anti-VHC positif
- ALAT \geq N
- Séroconversion datant de moins de 6 mois.

La régularité des ELISA trimestriel de dépistage représente une condition sine qua non au bon déroulement de l'étude. Toutefois, un écart de 3 mois par rapport à la date prévue de l'ELISA trimestriel serait toléré en cas de séroconversion pour inclure un malade dans le protocole thérapeutique.

Critères de jugement:

Critère de jugement principal:

Négatification de la PCR qualitative à la fin du traitement et 3 mois (?) après l'arrêt

Critère de jugement secondaire:

Normalisation des transaminases à la fin du traitement et persistant 3 mois (?après l'arrêt.

Modalités pratiques du protocole thérapeutique

- La trois premiers jours de traitement se déroulerait en milieu hospitalier.

- Avant tout traitement serait réalisé génotypage (inno-lipa) et quantification virale (Monitor Roche).

- La PBH ne serait pas un préalable au traitement.

- Une sérothèque serait réalisée durant les premiers jours de traitement et toutes les 4 semaines pendant la période thérapeutique.

PROBLEMES A RESOUDRE

Calendrier de l'étude :

Début de l'étude : Avril 1997 (?)

Durée des inclusions : 12 mois (?)

Période de suivi après la période d'inclusion : 12 mois.

Durée totale de l'étude : 24 mois

nombre de patients étudiés

Une évaluation préliminaire semble indispensable (cf supra)

Nombre des patients prévu pour la partie épidémiologique: 500 (?)

L'hypothèse d'un taux de perdu de vue précoce de 40 % est posée -> 300 malades devraient aller au bout de l'étude épidémiologique

Environ 50 malades devraient être inclus dans le protocole thérapeutique.

Formalités administratives

- Promotion de l'étude
- Soumission au comité d'éthique (CCPPRB)
- Assurance

Déroulement de l'étude

- Comment organiser les prélèvements sanguins (ELISA-3) successifs ?
- Comment assurer le meilleur suivi possible ?

coût de l'étude

- Les tests ELISA-3 trimestriels ne seraient pas réalisés en double exemplaire par souci d'économie.
- Les tests ELISA-3 seraient pris en charge par la sécurité sociale pour les assurés sociaux (70% des toxicomanes)
- Un financement est indispensable pour les tests ELISA-3 successifs (coût unitaire B 51 = 92 F) pour les toxicomanes sans couverture sociale. Compte-tenu des hypothèses sus-citées 300 tests semblent nécessaires (coût 28 000 F)
- Un financement est indispensable pour les PCR qualitative de fin de traitement et de suivi (Coût unitaire 600 F. Compte-tenu des hypothèses sus-citées 100 tests semblent nécessaires (coût 60 000 F)
- Compte-tenu des modalités de traitement hors AMM un financement de l'IFN semble indispensable afin de mener à bien le projet thérapeutique.
- Les modalités de prise en charge des frais d'hospitalisation au début du traitement restent à définir.

Références

1. Alter MJ, Hadler SC, Judson FN, Mares A, Alexander J, Hu PY et al. Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection. JAMA 1990;264:2231-5.

2. Weinstock HS, Bolan G, Reingold AL, Polish LB. Hepatitis C virus infection among patients attending a clinic for sexually transmitted diseases. *JAMA* 1993;269:392-4.
3. Roggendorf M, Deinhardt F, Rasshofer R, Eberle J, Hopf U, Möller B et al. Antibodies to hepatitis C virus. *Lancet* 1989;2:324-5.
4. Girardi E, Zaccarelli M, Tossini G, Puro V, Narciso P, Visco G. Hepatitis C virus infection in intravenous drug users: prevalence and risk factors. *Scand J Infect Dis* 1990;22:751-2.
5. Esteban JI, Esteban R, Viladomiu L, Lopez-Talavera JC, Gonzales A, Hernandez JM et al. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* 1989;2:294-7.
6. Mortimer PP, Cohen BJ, Litton PA, Van der Velde EM, Bassendine MF, Brinde AM et al. Hepatitis C virus antibody. *Lancet* 1989;2:798.
7. Lee SD, Chan CY, Wang YJ, Wu JW, Lai KH, Tsai YT et al. Seroepidemiology of hepatitis C virus infection in Taiwan. *Hepatology* 1991;13:830-3.
8. Bell L, Batey RG, Farrel GC, Crewe EB, Cunningham AL, Byth K. Hepatitis C in intravenous drug users. *Med J Aust* 1990;153:274-6.
9. Kelen GD, Green GB, Purcell RH, Chan DW, Qaqish BF, Sivertson KT et al. Hepatitis B and C in emergency department patients. *N Engl J Med* 1992;326:1399-404.
10. Donahue JG, Nelson KE, Munoz A, Vlahov D, Rennie LL, Taylor EL et al. Antibody to hepatitis C virus among cardiac surgery patients, homosexual men, and intravenous drug users in Baltimore, Maryland. *Am J Epidemiol* 1991;134:1206-11.
11. Van den Hoek JAR, Van Haastrecht HJA, Goudsmit J, De Wolf F, Coutinho RA. Prevalence, incidence, and risk factors of hepatitis C virus infection among drug users in Amsterdam. *J Infect Dis* 1990;162:823-6.
12. Pont J, Neuwald C, Salzner G. Prevalenz von Marken parenteral ubertragbarer Viren (HIV 1, HTLV 1, HBV, HCV) bei I.V. Drogenabhängigen in Österreich. *Infection* 1991;19:427-30.
13. Lucidarme D, Foutrein P, Creusy C, Forzy G, Foutrein-Comes MC, Muysen A, et al. Prévalence des marqueurs des hépatites C, B, et D, et aspects histopathologiques dans un groupe de toxicomanes intra-veineux. *Gastroenterol Clin Biol*;18:964-8.
14. Silini E, Bono F, Cividini A, Cerino A, Maccabruni A, Tinelli C, Brunon S, Bellobuono A and U. Mondelli M. Molecular epidemiology of hepatitis C virus infection among intravenous drug users. *Journal Of Hepatol* 1995;22 : 691-5 n°6.
15. Lampertico P, Rumi M, Romeo R, Craxi A; Soffredini R, Biassoni D, Colombo M. A multicenter randomized controlled trial of recombinant interferon alpha-2b in patients with acute transfusion-associated hepatitis C. *Hepatology* 1994 ; 19 : 19-22.
16. Takano S, Satomura Y, Omata M, Japan Acute Hepatitis Cooperative Study Group. Effect of interferon beta on non-A, non-B acute hepatitis : a prospective, randomized, controlled-dose study. *Gastroenterology* 1994 ; 107 : 805-811.

17. Viladomiu L, Genescà J, Esteban JI, Allende H, González A, Lopez-Talavera JC, Esteban R, et al. Interferon-alpha in acute post transfusion hepatitis C : a randomized, controlled trial. *Hepatology* 1992;15:767-9.
18. Hwang SJ, Lee SD, Chan CY, Lu RH, Lo KJ. A randomized controlled trial of recombinant interferon alpha-2b in the treatment of Chinese patients with acute post-transfusion hepatitis C. *J Hepatol* 1994; 21:861-6.
19. Poynard T, Leroy V, Cohard M, Thevenot T, Mathurin P, Opolon P, Zarski J-P. Meta-Analysis of Interferon Randomized Trials in the Treatment of Viral Hepatitis C : Effects of Dose and Duration ; *Hepatology* 1996 ; 24 : 778-789.
20. Chamot E, De Saussure Ph, Hirschel B, Deglon JJ, Perrin IH. Incidence of hepatitis C, hepatitis B and HIV infections among drug users in a methadone-maintenance programme. *AIDS* 1992, vol 6 n°4.

I. Annexe II : ETUDE DE L'INCIDENCE ET DES FACTEURS DE RISQUES DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE C CHEZ LES TOXICOMANES INJECTEURS DE LILLE ET DE METZ

CENTRE HOSPITALIER SAINT PHILIBERT

Service d'hépatogastroentérologie

Pr. Filoche, Dr. Lucidarme. Tél : 03 20 22 50 68 ; Fax : 03 20 22 50 69

Laboratoire de biologie

Pr Decoster . Tél : 03 20 22 50 10. Fax : 03 20 22 50 11.

INTERSECTEUR DE TOXICOMANIE DE LILLE

Centre Boris Vian - Centre Lewis Carroll

Dr. Harbonnier. Tél : 03 20 15 85 35 ; Fax : 03 20 42 83 76

CENTRE D'INFORMATION ET DE TRAITEMENT DES DEPENDANCES DE LILLE

Dr Vignau; Dr Foutrein. Tél : 03 20 44 60 98 ; Fax : 03 20 44 54 37

BOUTIQUE ELLIPSE

Mme Quilligan. Tél : 03 20 52 00 97 ; Fax : 03 20 86 01 23

BOUTIQUE POINT DE REPERE

Mr Le Stunff, Dr Andrejewski. Tél : 03 20 15 91 20. Fax : 03 20 15 91 29

INTERSECTEURS DES PHARMACODEPENDANCES DE LA MOSELLE

Centre Baudelaire

Dr. Jacob. Tél : 03 87 56 39 60 ; Fax : 03 87 56 39 51

C.H.R. DE.METZ-THIONVILLE

Service d'hépatogastroentérologie

Dr. Raabe. Tél : 03 87 55 33 37 ; Fax : 03 87 55 33 05

Laboratoire de biologie

Dr Capolaghi. Tél : 03 82 55 82 55

D.R.A.S.S. DE LILLE, CELLULE INTERREGIONALE D'EPIDEMIOLOGIE

Dr. Illef. Tél : 03 20 62 66 57 ; Fax : 03 20 86 02 38

Version Février 1999

1.Introduction

L'infection par le virus de l'Hépatite C (VHC) est un problème important de santé publique en France. La population infectée est estimée à 550 00 à 600 000 personnes [1] dont 80% sont potentiellement infectants.

Le VHC se transmet par contact avec du sang infecté. Si l'on estime que 30% des sujets infectés l'ont été par transfusion sanguine, ce risque est devenu quasi inexistant depuis les nouvelles procédures de recueil et de test des dons de sang.

Sans négliger les autres modes de transmission, les experts s'accordent à dire que le principal mode de transmission actuel est la toxicomanie intraveineuse (IV). Toutefois, l'incidence de cette infection chez cette population difficilement définissable est mal connue.

2. Etat des connaissances

La prévalence de l'infection par le VHC dans la population toxicomane a fait l'objet de nombreux travaux dont les résultats sont concordants [2-21]. Un taux élevé d'anticorps anti-VHC a été retrouvé (de 48% à 80% selon les études). Cette prévalence est plus élevée dans les enquêtes hospitalières que dans les enquêtes " de rue " : 48% dans l'enquête IREP [22] vs 80% dans un centre méthadone [15]. Dans les files actives des centres Boris Vian de Lille et Baudelaire de Metz, ce taux de prévalence est plus faible: respectivement 36% et 33%. Il faut toutefois préciser que ce taux concerne aussi bien les toxicomanes IV que les toxicomanes non IV. Le taux de séropositivité croît avec la durée de la toxicomanie [12,14] et avec l'âge des sujets [20].

Une pré-enquête effectuée rétrospectivement à partir des données des centres Boris Vian de Lille et Baudelaire de Metz permet d'approcher l'incidence de l'infection: 106 sujets séronégatifs ont bénéficié d'une deuxième sérologie dans un délai moyen de 490 jours. Parmi ces 106 sujets, on a observé 26 séroconversions, soit 18.6% personnes-années. En distinguant les sujets ayant eu une pratique IV et ceux n'en ayant pas eu, les taux observés étaient respectivement de 33.2% et 7.2% personnes-années.

C'est pour préciser ce taux d'incidence mais aussi les facteurs et conditions de prises de risque que cette enquête est mise en place.

En effet les mécanismes de cette transmission sont encore mal précisés.

Les campagnes de prévention du risque viral à destination des toxicomanes mises en place dans les années 85-95 visaient essentiellement le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et, en conséquence, les messages ciblaient le non partage des seringues sans évoquer le reste du matériel. Actuellement les partages de seringues ont fortement baissé: 13% dans l'enquête IREP96 (14% à Metz, 21% à Lille). Le partage des autres matériels est nettement plus important et varie de 50% pour le citron, 51% pour le coton, 54% pour l'eau, 59% pour la cuiller à 70% pour le produit.

Ces résultats laissent supposer que, hormis les seringues, les autres éléments du matériel utilisé par les toxicomanes sont susceptibles de transmettre le VHC et/ou que le VHC est plus résistant que le VIH aux désinfectants courants [22]. Afin de préciser ces mécanismes de transmission, le Réseau National de Santé Publique (RNSP), dans son action concertée Hépatite C, préconisait d'étudier les modes de transmission et les pratiques chez les toxicomanes [23].

3. Objectifs

Etudier l'incidence de la séroconversion VHC chez les toxicomanes IV et préciser les facteurs de risques susceptibles d'expliquer cette séroconversion

4. Méthode

4.1 type d'étude

Etude de cohorte prospective multicentrique

4.2 hypothèses

Les campagnes de prévention et les démarches de réduction des risques ont eu un impact sur la propagation du VIH chez les toxicomanes. Or parallèlement la non-régression de la transmission du VHC conduit à poser trois hypothèses:

- le VHC étant moins fragile que le VIH, il résiste mieux aux procédés de nettoyage et de désinfection des seringues mis en oeuvre par les toxicomanes
- la transmission du VHC est plutôt liée à l'échange du matériel d'injection
- les prises de risque par les toxicomanes ne sont pas aléatoires ; elles sont liées à des circonstances psycho-affectives

4.3 population étudiée

Les sujets éligibles dans la cohorte sont les toxicomanes

Û volontaires

Û fréquentant les centres de prise en charge des villes de Lille et Metz, à savoir:

- centre Boris Vian de Lille
- centre d'information et de traitement des dépendances(CITD) de Lille
- boutique Ellipse de Lille
- boutique point-repère de Lille
- centre Baudelaire de Metz...

Û s'étant injecté un produit au moins une fois durant les trois dernier mois.

Û dont la sérologie VHC n'est pas connue comme positive.

Seront retenus comme inclus ceux qui, après test sérologique, seront étiquetés VHC-négatifs.

	BORIS VIAN (1996)	CITD (1997)	ELLIPSE (1996)	POINT-REPÈRE (1996)	BAUDELAIRE (1996)
--	----------------------	----------------	-------------------	------------------------	----------------------

file active	879	1141	843	300(estime)	819
patients testés VHC	73%	79%	73%	73%	80%
VHC négatifs	64%	42%	58%*	58%*	67%
usagers IV	60%	57%	62%*	62%*	64%
fidélisation sur 2 ans	54%	-	75% venues 3 RV vaccin.	-	63%
estimation du nbre de sujets incluables	337	273	303	108	351

* application des taux de l'enquête IREP 96

Au total et au maximum, la population concernée par l'enquête s'élève à 1300-1400 personnes.

4.4 échantillon

La cohorte sera constituée le plus rapidement possible à partir du début de l'enquête en incluant au fur et à mesure de leur passage dans les structures participant à l'enquête tous les sujets volontaires répondant aux critères d'inclusion jusqu'à l'obtention d'un nombre suffisant de sujets séronégatifs.

Les sujets inclus lors du premier entretien se révélant finalement séropositifs seront inclus dans le premier temps de l'analyse (cf chapitre 4.7) mais ne seront pas inclus dans la cohorte.

La taille de la cohorte doit permettre de mettre en évidence un éventuel risque lié au matériel (hors seringues et aiguilles). Son calcul n'est pas aisé en l'absence de connaissance du taux de séropositivité chez les sujets toxicomanes IV ne partageant pas le matériel. On a considéré que cette séroprévalence chez les toxicomanes IV ne partageant pas le matériel était peu différente de celle observée chez les toxicomanes non IV c'est à dire environ 10%.

Si on se réfère aux taux de partage du matériel observé dans l'enquête IREP96 et une enquête " un jour donné " effectuée par la division SIDA du Nord, soit un rapport exposé/non exposé variant de 1/1 à 3/1, la taille de la cohorte pour mettre en évidence un risque relatif de 1.6 avec une puissance de 80% et un intervalle de confiance de 95% serait de 1050 à 1200.

La taille de la cohorte doit donc être de 1000 à 1200 personnes suivies pendant une année.

4.5 modalités de suivi

Chaque sujet inclus sera revu tous les trois mois pendant une durée totale maximum de 12 mois ou jusqu'à séroconversion VHC.

Le nombre de questionnaires par sujet inclus dans la cohorte ira donc de 2 à 5.

Les sujets qui seront découverts VHC positifs lors du premier contact seront exclus de la cohorte.

4.6 variables étudiées

4.6.1 à l'entrée dans la cohorte

I variables dépendantes:

état civil: sexe, âge, statut familial,

données socio-économiques: niveau d'études, revenus, domicile, protection sociale

I variables indépendantes:

histoire de la toxicomanie: âge de début de la toxicomanie et de l'injection, produits déjà utilisés, produits injectés, durée des périodes d'injection, lieux d'injection; en cas de " prise de risque " inhabituelle, circonstances psychosociales de cette prise de risque.

+ modalités de l'injection (seul ou en groupe)

résultats des tests sérologiques VHC (Elisa 3), VHB (Antigène HBs, Anticorps anti HBc), VIH (Elisa) effectués à l'entrée dans la cohorte (chaque test ELISA positif sera confirmé par un deuxième ELISA puis une recherche d'ARN en PCR pour la mise en route d'une procédure de prise en charge)

4.6.2 à l'entrée dans la cohorte et lors de chaque consultation de suivi

- pratique de la toxicomanie durant les trois derniers mois :

utilisation de seringue, aiguille, cuiller, coton, eau déjà utilisés par quelqu'un d'autre

caractéristiques de la personne ayant prêté (lien affectif, statut sérologique), raisons de l'emprunt

réutilisation par lui-même de ses propres seringues

méthodes de nettoyage des seringues et matériel empruntés et/ou réutilisés

modes de conservation et d'élimination des seringues.

- autres facteurs de risques : percing, tatouage, prise nasale, passage en détention.

- pratiques générales de prévention: vaccination VHB, utilisation de préservatifs
- résultat du test ELISA3 VHC confirmé par un deuxième test sur un second prélèvement en cas de positivité.

4.7 plan d'analyse

4.7.1 descriptif de la cohorte lors de sa constitution

- description de la cohorte:

nbre de sujets ayant eu une pratique de toxicomanie IV pendant les trois mois précédant l'enquête, vus en consultation une fois ou plus pendant toute la période, dont:

nbre de sujets rejetés d'emblée car connus séropositifs

nbre de sujets interrogés mais rejetés car découverts séropositifs

nbre de sujets inclus séronégatifs

description des caractéristiques d'état civil et socio-économiques de la cohorte

répartition des sujets séropositifs et séronégatifs par ville, par centre fréquenté (après avoir éliminé les doubles-comptes)

répartition par âge, sexe, statut familial, niveau d'études, types de revenus, types de domicile, existence ou non d'une protection sociale, du passage éventuel en détention.

répartition en fonction de l'ancienneté de la toxicomanie, de l'ancienneté de la toxicomanie IV, de la durée totale des périodes IV, des produits utilisés, des lieux d'injection les plus fréquents.

répartition en fonction de la stabilité affective et du sentiment de solitude

répartition en fonction des prises de risques habituelles (échanges de seringue, échange de matériel, réutilisation de seringue, de matériel)

répartition en fonction des attitudes de prévention en général (utilisation de préservatifs, vaccination VHB, prêt de matériel, mode de stockage)

répartition en fonction du statut sérologique pour les autres virus

4.7.2 taux d'incidence

par trimestre, calcul du taux de séroconversion global, par site, en fonction des variables indépendantes, en fonction de la pratique de la toxicomanie.

en fin d'étude, calcul de la densité d'incidence (nombre de séroconvertis/nombre de personnes années)

4.7.3 analyse univariée des facteurs de risque

- *description des prises de risques habituelles, des prises de risques occasionnelles et dans ce cas, description des circonstances de prise de risque.*
- pour chaque facteur de risque étudié, comparaison des sujets séronégatifs et des sujets séroconvertis. La comparaison des prises de risque se fera en fonction de l'interrogatoire à M moins 3 pour tenir compte du délai de séroconversion.

4.7.4 analyse multivariée

régression de Poisson incluant les facteurs de risques apparaissant liés à la séroconversion dans l'analyse univariée.

5. Echancier

Chaque sujet inclus sera suivi au maximum 18 mois. La phase d'inclusion ne devrait pas dépasser 9 mois.

Début de l'étude: Mars 1999

Inclusion: de mars 1999 à mars 2000

Suivi de la cohorte: de mars 1999 à mars 2001

Résultats: septembre 2001

6. Considérations éthiques et légales

6.1 Aspects éthiques

Les patients sont informés que leurs données seront traitées sur informatique en conformité avec les exigences de la Convention n° 108 du 28 janvier 1981 du Conseil de l'Europe et de la loi du 6 janvier 1978 dite "informatique et liberté" modifiée par la loi du 1er juillet 1994.

A cet égard, une notice d'information sera remise au patient. Il y est spécifié que le cours normal de la prise en charge de sa maladie ne sera pas modifiée.

Un consentement de participation sera signé par le patient pour accord. Le CCPPRB de Lille a émis un avis favorable à la mise en place de cette étude le 03 février 1999.

L'administration de l'enquête permettra par ailleurs de réitérer les conseils de prévention habituellement donnés. En cas de séroconversion une prise en charge

thérapeutique sera proposée. Les modalités de traitement figurent en annexe 5.

6.2 Confidentialité et communication des résultats

Toute ou partie de l'information recueillie lors de l'étude doit être considérée comme priorité confidentielle du promoteur et ne doit pas être divulguée à des personnes non autorisées sous quelle que forme que ce soit (publications ou présentations) sans l'accord de celui-ci.

7. Modalités pratiques de mise en oeuvre

7.1 partenaires du projet

7.1.1 le promoteur

Le promoteur est la personne physique ou morale qui assurera la responsabilité du lancement et la gestion de l'étude. Le responsabilité du promoteur sera :

- D'assurer un monitoring approprié
- D'assurer que l'étude est menée en respectant le protocole
- D'assurer avec les autorités légales le respect des obligations légales concernant les informations et les autorisations nécessaires à la réalisation de l'essai
- Le Groupe Hospitalier de l'Institut Catholique de Lille (GH-ICL) est le promoteur de cette enquête.

7.1.2 les acteurs

- Six centres de prises en charge des toxicomanes participent à l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique sur deux sites (Lille et Metz)

- Centre Boris Vian de Lille (Dr Harbonnier)
- CITD de Lille (Dr Vignau, Dr Foutrein)
- Boutique Point de Repère à Lille (Dr R Andrzejewski)
- Boutique Ellipse à Lille (Mme M Quilligan)
- Centre Baudelaire de Metz (Dr Jacob, Dr Schmitt)
- Centre Baudelaire de Thionville (Dr Jacob, Dr Schmitt)

- Le service de pathologie digestive de l'hôpital Saint Philibert

Le service de pathologie digestive de l'hôpital Saint-Philibert (Pr Filoche, Dr Lucidarme) sera chargé.

- D'assurer la logistique :
- Centralisation des inclusions
- Monitoring informatisé du suivi de l'étude
- De prendre en charge sur le plan thérapeutique les sujets présentant une séroconversion sur le site de Lille.

- Le service de pathologie digestive de l'hôpital de Metz

Le service de pathologie digestive de l'hôpital de Metz (Dr Raabe) prendra en charge sur le plan thérapeutique les séroconversions des sujets du site de Metz.

- Les laboratoires réalisant les tests de dépistage

Les prélèvements réalisés seront effectués dans les laboratoires de biologie du CH Saint Philibert et du CHR de Metz.

- La Cellule InterRégionale d'Epidémiologie (Dr Illef)

Cette cellule sera chargée de :

La saisie des données du questionnaire

Du contrôle de qualité des données

De l'analyse statistique

7.2 comité scientifique

Le Comité scientifique est le garant de l'éthique et du bon déroulement de l'étude. Il intervient en cas de litige et contribue à résoudre toutes les difficultés d'ordre scientifique. Il valide les compte-rendus et résultats de l'étude.

Il comprend 15 membres :

- un investigateur principal : Dr D. Lucidarme (Hôpital Saint-Philibert)

- un représentant de chaque structure-acteur
- Dr Andrzejewski (Boutique Point de Repère)
- Pr Decoster (Laboratoire de biologie, Hôpital Saint-Philibert)
- Pr Filoche (Hôpital Saint-Philibert)
- Dr Foutrein (CITD)
- Dr Harbonnier (Centre Boris Vian)
- Dr Jacob (Centre Baudelaire de Metz)
- Mme Quilligan (Boutique Ellipse)
- Dr Raabe (service de Gastro-entérologie, CHR de Metz)
- Dr Schmitt (Centre Baudelaire de Thionville)
- un épidémiologiste de la Cellule Inter Régionale d'Epidémiologie de Lille : Dr Ilef
- un épidémiologiste du RNSP : Dr Emmanuelli
- un épidémiologiste du CHRU de Lille : Dr Coignard
- un épidémiologiste de l'IREP : Dr Ingold
- un représentant ministériel : Dr Pons (délégation Sida Nord)

7.3 degré d'implication de chaque membre du conseil scientifique

- L'investigateur principal consacrera 3 demi-journées par semaine à contrôler le bon déroulement de l'étude à la fois :
sur Lille (contacts directs avec l'enquêteur et les différents membres de chaque structure-acteur)
sur Metz (contacts par téléphone et Fax)

La Centralisation des inclusions et le monitoring informatisé du suivi de l'étude seront assurés par le secrétariat du service de Pathologie Digestive de l'hôpital

saint Philibert)

Les représentants de chaque structure-acteur consacreront l'équivalent d'une demi-journée par semaine à contrôler l'organisation et la qualité du recueil des données au sein de leur équipe.

Un épidémiologiste de la Cellule Inter Régionale d'Epidémiologie de Lille consacrera deux demi-journées par semaine à assurer le contrôle de qualité des données et les analyses statistiques.

Modalités de coordination entre les deux sites

Une réunion de travail mensuelle sera organisée à Paris. Participeront à ces réunions : l'investigateur principal, les deux enquêteurs, l'épidémiologiste de la CIRE, un représentant de la structure-acteur de Metz et au moins un représentant d'une des structures de Lille.

7.5 moyens nécessaires

Un enquêteur par structure à mi-temps soit trois équivalents temps-plein pendant 1 an et trois équivalents mi-temps la seconde années seront nécessaires au bon déroulement de l'étude. Au salaire de base évalué à 100 000 F TTC par an par demi poste s'ajoutent des indemnités de déplacement et des frais de missions (exemple : téléphone portable avec forfait mensuel). Ces indemnités ont été évaluées à 100 000 F pour toute la durée de l'étude, ce qui correspond à une indemnité individuelle mensuelle d'environ 700 F.

Un examen sérologique (ELISA 3) coté B70 à la nomenclature (126 F) lors de l'inclusion et lors de chaque consultation de suivi sera réalisé sur prélèvement salivaire (24). Il est prévu d'inclure 1000 sujets et de les suivre pendant un an par intervalle trimestriel Cette estimation implique la réalisation théorique de 5000 tests salivaires. Compte-tenu de la compliance incertaine de la population de toxicomanes injecteurs étudiée, l'hypothèse d'un taux de perdu de vu de 50 % à été posée et prise en compte dans l'établissement du budget de l'étude.

Les sérologies initiales (VHC, VHB, VIH) réalisées sur prélèvement veineux ne sont pas prises en charge dans le cadre de l'enquête dans la mesure où elles correspondent à une pratique clinique conventionnelle de dépistage des personnes toxicomanes fréquentant les différentes structures participant à l'étude.

Des frais de secrétariat (petit matériel, courrier ...) inévitables ont été évalués à 80 000 F pour toute l'étude et pour l'ensemble des sites.

Le ramassage trois fois par semaine des prélèvements sanguins et salivaires et leur acheminement au laboratoire de l'hôpital saint Philibert pour les structures de Lille et du CHR de Thionville pour Metz nécessitent le concours d'une société de service. 600 navettes seront nécessaires pendant toute la durée de l'étude. A titre indicatif, un devis de transport de prélèvement est joint.

La coordination Lille Metz et les réunions semestrielles du comité scientifique ont été évaluées à 70 000 F de frais de déplacement.

Les questionnaires seront saisis par la Cellule Interrégionale d'Epidémiologie de Lille. Cette saisie ne sera pas facturée. L'analyse statistique des données de l'étude justifiera des prestations de statisticiens dont le coût a été évalué à 60 000 F.

La centralisation des inclusions et le monitoring informatisé du suivi de l'étude seront assurés par le secrétariat du service de Pathologie Digestive de l'hôpital Saint Philibert dans le cadre des activités du réseau « Hépatite C » Nord-Pas de Calais et ne constituent pas des surcoûts éventuels .

7.6 partenaires du projet

Les partenaires du projet sont :

1) Agence Nationale de recherche sur le SIDA (ANRS)

Adresse : 101 Rue Tolbiac 75013 PARIS

Montant du cofinancement obtenu : 500 000 Frs

2) Réseau National de Santé Publique (RNSP)

Adresse : 12 Rue du Val d'Osne 94415 SAINT MAURICE CEDEX

Montant du cofinancement obtenu : 345 000 Frs

3) DDASS Lille

Adresse : BP 2008 59011 LILLE CEDEX

Montant du cofinancement obtenu : 100 000 Frs

4) DDASS Moselle

Adresse : 27 Place Saint Thiébault 57045 METZ CEDEX 1

Montant du cofinancement obtenu : 30 000 Frs

7.7 recueil de l'information

7.7.1 premier recueil de données

Les consultants des centres participant à l'enquête proposent à tous les sujets répondant aux critères d'inclusion d'y participer. Ils recueillent le consentement du sujet, lui prescrivent un examen sérologique et l'adressent à l'enquêteur.

L'enquêteur administre le premier questionnaire en ignorant le statut sérologique du sujet. Ensuite il recueille la copie des examens sérologiques adressés au prescripteur.

Le prescripteur communique ses résultats au sujet; en cas de séropositivité au premier test ELISA, il fait confirmer ce résultat par un deuxième test, puis il engage

une prise en charge et prévient le sujet qu'il est exclu de l'enquête.

7.7.2 consultations de suivi

Modalités pratiques de suivi

Dix semaines après l'entretien précédent, en lien avec le secrétariat de chaque centre l'enquêteur convoque le sujet, lui administre un questionnaire de suivi et pratique un dépistage salivaire (salivette).

Moyens mis en œuvre en cas de non-réponse,

Il sera fait le plus grand nombre possible de relances par tous les moyens jugés appropriés par l'équipe soignante du sujet. Les relances pourront être :

directe par courrier ou par téléphone. La qualité des liens entre les infirmières de chaque centre et les sujets toxicomanes basée sur une relation de confiance est cruciale pour le bon déroulement de l'étude.

indirecte par l'intermédiaire de tierce personne familière du sujet fréquentant également le centre.

L'expérience acquise lors des campagnes vaccinales vis à vis de l'hépatite B laisse augurer une compliance de l'ordre de 70 % sur l'année. Ce chiffre a été pris en compte lors de la détermination de la taille de la cohorte.

Le recueil des résultats et la suite du suivi sont identiques à ceux du chapitre précédent.

7.8 validation des données et de la qualité du suivi

Les questionnaires sont transmis au fur et à mesure du recueil du résultat de l'examen sérologique à la cellule interrégionale d'épidémiologie qui vérifie l'exhaustivité du remplissage.

Les copies des résultats sérologiques sont transmises au service d'hépatologie de l'hôpital St Philibert qui contrôle le bon suivi du protocole et prépare les relances.

Dans chaque ville, un petit groupe de suivi local examine régulièrement les difficultés rencontrés et proposent le moyen de les résoudre tout en respectant la rigueur du protocole.

7.9 saisie et analyse des données

Les questionnaires seront saisis sur le logiciel EpiInfo et analysés sur ce même logiciel (analyse univariée) et sur EGRET (analyse multivariée)

8. Budget

Dépenses	En francs
secrétariat (convocations, relances, maintenance du fichier, petit matériel)	80 000
enquêteurs (9000 heures de vacation 100F/h TTC)	900 000
déplacements	100 000
- enquêteurs	70 000
- membres du conseil scientifique	
tests de dépistage	
- ELISA 3 2500 * 126 F	322 500
- Salivettes 2500 * 3 F	
transports de prélèvements	132 000
exploitation des données	60 000
TOTAL	1 672 000

Références

- 1.Desenclos JC, Dubois F, Couturier E, Pillonel J, Thoraval-Roudot F, Guignard E, Brunet JB, Drucker J. Estimation du nombre de sujets infectés par le VHC en France. BEH 5/1996, 22-23.
- 2.Roggendorf M, Deinhardt F, Rasshofer R, Eberle J, Hopf U, Möller B et al. Antibodies to hepatitis C virus. Lancet 1989;2:324-5.
- 3.Girardi E, Zaccarelli M, Tossini G, Puro V, Narciso P, Visvo G. Hepatitis C virus infection in intravenous drug users: prevalence and risk factors. Scand J Infect Dis 1990;22:751-2
- 4.Esteban JI, Esteban R, Viladomiu L, Lopez-Talavera JC, Gonzales A, Hernandez JM et al. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. Lancet 1989;2:294-7.

5. Mortimer PP, Cohen BJ, Litton PA, Van der Velde EM, Bassendine MF, Brinde AM, et al. Hepatitis C virus antibody. *Lancet* 1989;2:798.
6. Lee SD, Chan CY, Wang YJ, Wu JW, Lai KH, Tsai YT, et al. Seroepidemiology of hepatitis C virus infection in Taiwan. *Hepatology* 1991;13:830-3.
7. Bell L, Batey RG, Farrel GC, Crewe EB, Cunningham AL, Byth K. Hepatitis C in intravenous drug users. *Med J Aust* 1990;153:274-6.
8. Kelen GD, Green GB, Purcell RH, Chan DW, Qaqish BF, Sivertson KT et al. Hepatitis B and C in emergency department patients. *N Engl J Med* 1992;326:1399-404.
9. Donahue JG, Nelson KE, Munoz a, Vlahov D, Rennie LL, Taylor EL et al. Antibody to Hepatitis C virus among cardiac surgery patients, homosexual men, and intravenous drug users in Baltimore, Maryland. *Am J Epidemiol* 1991;134:1206-11.
10. Van den Hoek JAR, Van Haastrecht HJA, Goudsmit J, De Wolf F, Coutinho RA. Prevalence, incidence, and risk factors of hepatitis C virus infection among drug users in Amsterdam. *J Infect Dis* 1990;162:823-6.
11. Pont J, Neuwald C, Salzner G. Prevalenz von Markern parenteral übertragbarer Viren (HIV 1, HTLV 1, HBV, HCV) bei I.V. Drogenabhängigen in Österreich. *Infection* 1991;19:427-30.
12. Lucidarme D, Foutrein P, Creusy C, Forzy G, Foutrein-Comes MC, Muysen A, et al. Prévalence des marqueurs des hépatites C, B, et D, et aspects histopathologiques dans un groupe de toxicomanes intra-veineux. *Gastroenterol Clin Biol*;18:964-8.
13. Schmitt C, Bertel J, Jacob C. Fréquence des marqueurs sérologiques des hépatites B et C et du VIH dans une population de toxicomanes hospitalisés de 1990 à 1992. *Ann Med Int* 1994;145:7-12.
14. Crofts N, Hopper JL, Bowden DS, Breschkin AM, Milner R, Locarini SA. Hepatitis C virus infection among a cohort of Victorian injecting drug users. *Med J Aust* 1993;159:237-41.
15. Chamot E, De Saussure Ph, Hirschel B, Deglon JJ, Perrin IH. Incidence of hepatitis C, hepatitis B and HIV infections among drug users in a methadone-maintenance programme. *AIDS* 1992 ; 6 :4.
16. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Lyles CM, Cohn S, Thomas DL. Incidence and risk factors for hepatitis C among injection drug users in Baltimore, Maryland, *Jf Clinl microbiol*, Dec 1997, 3274-7.
17. Orduna A, Bratos MA, Gutierrez P, Almaraz A, Eiros JM, Martin JF, Gonzales JM, Caro-Paton A and Rodrigues-Torres A. Infection by hepatitis B and C virus in non-intravenous drug using female prostitutes in Spain, *Eur.J. Epidemiol.* 1992 ;8 : 656-9.
18. Thomas DL, Cannon RO, Shapiro CN, Hook EW; Alter MJ, and Quinn TC. Hepatitis C, Hepatitis B and Human Immunodeficiency Virus Infections among non-intravenous drug using patients attending clinics for sexually transmitted diseases, *J.Inf.Diseases* 1994;169:990-5.
19. Dubois F, Desenclos JC, Mariotte N, Goudeau A. Séro prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C dans un échantillon national d'assurés sociaux

volontaires à un examen de santé de la Sécurité Sociale. BEH 5/1996 17-9.

20.Löve A, Sigurdsson JR, Stanzeit B, Briem H, Rikardsottir H and Widell A. Characteristics of hepatitis C virus among Intravenous drug users in Iceland. Am J Epidemiol 1996 ;143 :631-5.

21. Fingerhood MI, Jasinski DR, Sullivan JT. Prevalence of hepatitis C in a Chemically Department Population, Arch Intern Med 1993 ;153, 2025-30.

22.Institut de Recherche en Epidémiologie de la Pharmacodépendance (IREP). Etude multicentrique sur les attitudes et les comportements des toxicomanes face au risque de contamination par le VIH et les virus de l'hépatite. Rapport de synthèse, Octobre 1996.

23.Groupe de l'action concertée de l'hépatite C. Réseau National de Santé Publique (RNSP), Action concertée sur l'épidémiologie de l'hépatite C. Octobre 1995.

24. Bello PY, Pasquier C, Gourney P, Puel J, Izopet J. Assessment of a hepatitis C virus antibody assay in saliva for epidemiological studies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;17:570-2.

II.

III. ANNEXE III : NOTICE D'INFORMATION et CONSENTEMENT DE PARTICIPATION

Consentement de participation

Etude de l'incidence et des facteurs de risque de l'infection par le virus de l'hépatite C chez les toxicomanes injecteurs de Lille et Metz

Je soussigné (nom, prénom)

Demeurant à

.....

Déclare avoir été informé(e) par le Docteur Et invité(e) à participer à l'étude de l'incidence et des facteurs de risque de l'infection par le virus de l'hépatite C chez les toxicomanes injecteurs de Lille et Metz. Il m'a été précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser.

J'ai reçu les renseignements contenus dans la notice d'information ci-jointe.

Je donne mon accord pour participer à cette étude.

J'accepte que les données recueillies soient traitées sur informatique en conformité avec les exigences de la convention n°108 du 28 janvier 1981 du conseil de l'Europe et de la loi du 6 janvier 1978 dite « informatique et libertés » (article 40) modifiée par la loi du 1^{er} juillet 1994. J'ai bien compris que je pourrais exercer à

tout moment mon droit d'accès et de rectification aux données me concernant par l'intermédiaire de mon médecin.

Je pourrais demander des informations complémentaires au Docteur

Fait en double exemplaires, le (date).....

Signature du patient Signature du médecin

Notice d'information au patient

Etude de l'incidence et des facteurs de risque de l'infection par le virus de l'hépatite C chez les toxicomanes injecteurs de Lille et Metz

Madame, Monsieur,

Vous êtes actuellement pris(e) en charge pour toxicomanie. Comme vous le savez, le sujet toxicomane est à haut risque de contamination par le virus de l'hépatite C, particulièrement en cas de pratiques intraveineuses régulières ou occasionnelles. Nous vous proposons dans le cadre de votre suivi, de participer à une étude épidémiologique. Le but de cette étude est de prévenir et de mieux connaître les modalités de contamination par le virus de l'hépatite C.

Votre participation à cette étude est volontaire et ne modifie pas les modalités de suivi qui existent habituellement et qui vous sont expliquées par votre médecin. Lors de chaque consultation trimestrielle, un test de dépistage du virus de l'hépatite C sur prélèvement salivaire sera fait. Pendant la période de suivi, des informations seront recueillies à l'occasion de chaque consultation, tous les 3 mois jusqu'à 12 mois. Vous pouvez à tout moment vous retirer de l'étude sans préjudice pour la poursuite de vos soins.

Les données recueillies seront traitées par informatique en conformité avec les exigences de la convention n°108 du 28 janvier 1981 du conseil de l'Europe et de la loi du 6 janvier 1978 dite « informatique et libertés » (article 40) modifiée par la loi du 1^{er} juillet 1994. Vous pourrez exercer à tout moment votre droit d'accès et de rectification aux données me concernant par l'intermédiaire de votre médecin.

Les informations vous concernant sont confidentielles et seront codées par un numéro de façon à préserver votre anonymat.

Cette étude a reçu l'avis favorable du Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) de Lille.

Vous pouvez bien entendu demander toutes informations complémentaires à votre médecin.

IV. ANNEXE IV : QUESTIONNAIRE

IDENTIFICATION

enquêteur: _____

Sexe M F

Date de Naissance |____|____|

ANTECEDENTS

- Dernière classe suivie ou dernier diplôme obtenu école primaire avant la troisième

CAP BEP BEPC baccalaureat après le bac

- Avez-vous déjà fait un test VHC ? oui non NSP

si oui, connaissez-vous le résultat ? oui non

si oui, date du dernier test négatif |____|____|____|

- Avez-vous déjà fait un test VHB ? oui non NSP

si oui, quel en était le résultat négatif positif NSP

- Avez-vous déjà fait un test VIH ? oui non NSP

si oui, quel en était le résultat négatif positif NSP

- Avez-vous déjà été incarcéré ? oui non

si oui, combien de fois? |____|____| combien de temps en tout |____|____|ans |____|____|mois

HISTOIRE DE L'USAGE DE PRODUITS

- Quel(s) produit(s) avez-vous déjà utilisé(s) ?

cannabis ou haschich 1 trichlo, colles, autres inhalants 2

cocaïne 3 crack 4

méthadone 5 subutex 6

amphétamines 7 benzodiazépines, tranquillisants 8

barbituriques 9 morphine 10

autres opiacés 11 alcool 12

héroïne 13 autres _____

- A quel âge avez-vous fait votre première injection ? |__|__|

Nom du âge de 1ère âge de 1ère depuis cet âge, faites-vous des injections durée totale

produit consommation injection régulièrement souvent rarement jamais d'injection

_____ r r r r |__|__|

- Avez-vous déjà été en substitution ? oui non

Si oui Subutex début |___|___|___| fin |___|___|___|

Méthadone début |___|___|___| fin |___|___|___|

CONDITIONS DE VIE ET ETAT PSYCHOLOGIQUE

- Avez-vous une protection sociale ? oui non en cours
- Habitez-vous de manière stable chez vous ? chez vos parents ? chez des amis ?

à l'hôtel ? en foyer, appartement thérapeutique, post-cure ? dans un squatt ?

autre ? _____ êtes-vous actuellement SDF ?

Commune de résidence _____ Vivez-vous seul ? en couple ?

- Avez-vous un(e) partenaire régulier(e) depuis plus de 6 mois ? oui non
- Vous sentez-vous? très seul ===1===|===2===|===3===|===4===|===5===|===6=== bien entouré
- Actuellement avez-vous un travail ? oui non
- Vos revenus actuels sont votre salaire ? celui de votre conjoint ?

une pension pour vous-même (RMI/AAH/ASSEDIC) ? pour votre conjoint ?

d'autres ressources ? Précisez _____

- Vous sentez-vous très dépressif ===1===|===2===|===3===|===4===|===5===|===6=== très heureux

Avez-vous déjà fait des tentatives de suicide ? oui non

au cours des trois derniers mois ? oui non

AU COURS DES 3 DERNIERS MOIS

- Etes-vous actuellement suivi en traitement de substitution ? oui non

Subutex Méthadone posologie |__|__| début |__|__|__|

- Avez-vous consommé des produits ? oui non
- Combien d'injections avez-vous pratiqué cette semaine ? |__|__|
- Quels produits **injecté injecté**

avez-vous ? 1 à plusieurs parfois 1 à plusieurs parfois

consommé fois/j (<8fois/sem) **consommé** fois/j (<8fois/sem)

cannabis, haschich 1 cocaïne 2

trichlo, colles, 3 crack 4

méthadone 5 subutex 6

amphétamines 7 benzodiazépines 8

barbituriques 9 morphine 10

autres opiacés 11 héroïne 12

alcool 13 autres 14

à combien de verres/semaine |__|__| à Précisez: _____

- Avez-vous **réutilisé vos propres seringues** ? oui non combien de fois en moyenne |__|__|

Pourquoi ? _____

Si oui, les aviez-vous prêté entre deux injections ? oui non

Quelles sont les raisons de cette pratique ? _____

Pensez-vous que cette pratique présente un risque pour la santé ? oui non

- Avez-vous **réutilisé votre propre matériel** (cuiller, fond alu, coton, citron, vinaigre, eau) ?

Si oui, lesquels ? cuiller ou fond alu coton citron ou vinaigre eau

toujours

jamais

souvent

rarement

Pourquoi ? _____

Si oui, l'aviez-vous prêté entre deux injections ? oui non

Quelle sont les raisons de cette pratique ? _____

Pensez-vous que cette pratique présente un risque pour la santé ? oui non

- Avez-vous **partagé avec quelqu'un ou utilisé le matériel de quelqu'un** ? oui non

Si oui, lesquels ? cuiller ou fond alu coton citron ou vinaigre eau

toujours

jamais

souvent

rarement

Quelle sont les raisons de cette pratique ? _____

Pensez-vous que cette pratique présente un risque pour la santé ? oui non

- Avez-vous utilisé une **seringue/aiguille ayant servi à quelqu'un** d'autre ? oui non

Quelle sont les raisons de cette pratique ? _____

Pensez-vous que cette pratique présente un risque pour la santé ? oui non

- Si partage ou réutilisation du matériel et/ou de seringue, avec qui ? (*plusieurs réponses possibles*)

votre partenaire sexuel un proche un inconnu un détenu NSP

Connaissiez-vous toujours leur sérologie

VIH ? oui non VHC ? oui non VHB? oui non

à pos o nég o NSP o à pos o nég o NSP o à pos o nég o NSP o

- Si partage, emprunt et/ou réutilisation de matériel, l'avez-vous désinfecté ? oui non

Si oui, comment ? _____

- Si partage, emprunt et/ou réutilisation de seringue, l'avez-vous désinfectée ? oui non

Si oui, comment ? _____

- Vous êtes-vous fait faire l'injection par un autre ? oui non

Quelle est la raison de cette pratique ? _____

Pensez-vous que cette pratique présente un risque pour la santé ? oui non

- Où vous procurez-vous habituellement vos seringues ? en pharmacie r

dans le cadre d'un programme d'échange r données par un ami (neuves) r

achetées dans la rue r prêtées par un ami (usagées) r

autre provenance r _____

- Avez-vous partagé une paille de sniff ? oui r non r
- Avez-vous eu un tatouage ? oui r non r un percing ? oui r non r

Où ont-ils été pratiqués ? _____

LA DERNIERE INJECTION

- Quand a-t-elle eu lieu ? |____|____|____| Avez-vous pratiqué l'injection vous-même ? oui r non r

- Où a-t-elle eu lieu ? chez vous r chez vos parents r chez des amis r

dans la rue r toilettes publiques r escalier, parking r

en prison r dans un squatt r autre r _____

- La seringue ayant servi à cette dernière injection était-elle

neuve r déjà utilisée par vous-même ? r déjà utilisée par un autre r

- Si la seringue n'était pas neuve, l'avez-vous désinfectée ? oui r non r

si oui, comment ? avec l'eau du robinet r avec de l'eau bouillante r

avec de l'eau de Javel r avec autre chose r _____

- Si vous avez emprunté la seringue d'un autre, pourquoi ? (2 réponses possibles)

pressé r première injection r

seringue nettoyée peur de se faire arrêter avec une seringue

pas d'argent pharmacies fermées

en prison pas de jeton

déjà VIH positif emprunt à des gens « sûrs »

déprimé en manque

par habitude autre _____

- Avez-vous utilisé une cuiller/alu et l'eau à plusieurs ? oui non
- Avez-vous réutilisé une cuiller/alu déjà utilisée par vous-même par un autre non
- Avez-vous refait le coton d'un autre ? oui non
- Qu'avez-vous fait de la seringue après l'injection ? (*une seule réponse possible*)

cachée pour plus tard jetée avec précaution détruite

gardée pour plus tard jetée sans précaution donnée

rendue (équipe/container)

- Qu'avez-vous fait du matériel après l'injection ? (*une seule réponse possible*)

jeté caché pour plus tard gardé pour plus tard donné

PRATIQUES DE PREVENTION

- Etes-vous vacciné contre le virus de l'hépatite B ? oui non

Si non, pourquoi ? _____

- Avez- vous utilisé des préservatifs au cours des rapports sexuels des trois derniers mois?

sans objet toujours fréquemment rarement jamais

Si pas systématique, pourquoi ? _____

- Que faites-vous habituellement de vos seringues usagées ?

jetées avec précaution à Les rendez-vous inutilisables ? oui non

jetées sans précaution échangées

- Que faites-vous habituellement de votre matériel usagé ? cuiller coton citron

je le garde

jeté sans précaution

jeté avec précaution

Précisez: _____

I. ANNEXE V : ORGANISATION PRATIQUE DANS CHAQUE CENTRE

A/ Centre Boris Vian (Lille)

L'enquêteur

L'enquêteur contactera les patients acceptant de participer à l'enquête. Il sera aidé par les référents infirmiers et médecins du centre avec l'accord du patient (fiche d'information). Il procédera au premier questionnaire (pré-inclusion) et fera pratiquer le test initial de dépistage du VHC grâce à une prescription de l'un des six médecins du centre (deux psychiatres temps plein, un mi-temps assistant, trois généralistes vacataires).

Les tests biologiques

Les tests biologiques (un Elisa et un deuxième si séropositivité) seront stockés au réfrigérateur et acheminés secondairement au laboratoire de biologie de l'Hôpital Saint Philibert où seront effectuées les analyses.

Le suivi

Afin de favoriser le suivi et les relances éventuelles, la secrétaire du Centre Boris Vian ouvre un fichier informatisé codé incluant les patients participants sous anonymat strict. Chaque patient du Centre Boris Vian a deux référents infirmiers et un référent médical. Ces référents pourront recontacter un patient qui ne serait pas venu au second rendez-vous avec l'enquêteur. L'équipe soignante avec une fréquence moyenne d'un rendez-vous hebdomadaire aura une fonction d'appui et de relance fondamentale par rapport aux rendez-vous trimestriels de l'enquêteur au cas où le patient oublierait ce rendez-vous pour l'administration du questionnaire et du test de dépistage.

B/ Centre Baudelaire (Metz)

L'enquêteur

Gère le recrutement des sujets avec le secrétariat et administre les questionnaires.

Les tests biologiques

Les tests biologiques sanguins et salivaires sont prescrits par les médecins du centre (2 psychiatres temps plein). Les tests biologiques (un Elisa et un deuxième si séropositivité) seront stockés et acheminés secondairement au laboratoire de biologie du CHR de Metz où seront effectués les analyses.

Le suivi

Une liste codée est ouverte au centre et permet à l'enquêteur de suivre ses patients inclus. L'équipe d'infirmiers du centre Baudelaire aide l'enquêteur pour recontacter d'éventuels perdus de vue.

C/ CITD (Lille)

Accueil des patients

Le CITD accueille :

des consultants directs

des patients antérieurement suivis par l'une des structures du dispositif spécialisé régional et envoyés au CITD.

des femmes enceintes et de jeunes mères usagers de drogues envoyées par les services d'obstétrique (les mères peuvent y être hospitalisées avec leur enfant)

Suivi des patients

Il existe plusieurs cadres de suivi des patients au CITD :

entretiens médicaux psychologiques ou sociaux en consultation programmée ou permanence d'accueil

hospitalisation (10 lits)

suivi ambulatoire conjoint avec la médecine de ville des traitements de substitution (réseau Lille-Toxicomanie)

soins ambulatoires par la Méthadone (50 places)

Visite de screening

Les tests biologiques (un Elisa et un deuxième si séropositivité) seront stockés et acheminés au laboratoire de biologie de l'Hôpital Saint Philibert où seront effectués les analyses. Les prélèvements de la visite initiale sont une charge supplémentaire dans les secteurs de consultation et de réseau mais compte-tenu du faible nombre de patients pourraient être réalisés sans moyen supplémentaire.

Phase d'inclusion et de suivi

Questionnaire

Pour des raisons tant méthodologiques que pratiques, il est indispensable que les questionnaires soient remplis par une seule et même enquêteur.

Prélèvements

Le travail de convocation et de suivi de la cohorte étant assuré par l'enquêteur, le prélèvement lui-même pourrait être fait par l'infirmière de consultation.

Au total

Il serait possible d'inclure et de suivre 200 patients dans l'étude. L'enquêteur aurait pour tâche de gérer la cohorte de patients (convocation, suivi des manquants...) d'informer et de relancer les personnels médicaux et paramédicaux recrutant les patients et de faire passer les questionnaires d'inclusion et de suivi trimestriel. Le CITD quant à lui, se chargerait de recruter les patients (vérification des critères d'inclusion et d'exclusion, information et recueil du consentement éclairé du patient) et de réaliser les actes techniques (prélèvements salivaires).

D/ Centre Ellipse

Fonctionnement d'Ellipse : ouverture de 10 à 18 heures du lundi au vendredi sans rendez-vous. Les soignants de la structure participent activement aux suivis (bilans). Les bilans sont prescrits par un médecin travaillant avec le centre. L'enquêteur gère l'information sur l'inclusion. Il gère un fichier codé et anonyme (manuel) sur les personnes intégrées dans l'étude. Il administre les questionnaires et les transmet à la CIRE.

Les résultats des différents tests de dépistage seront rendus par les médecins hépatologues de l'hôpital saint Vincent qui recevront les sujets de l'enquête en supplément de leur activité de consultation habituelle.

La gestion des vaccinations hépatite B à Ellipse qui sont menées à terme dans 70 % des cas donne une bonne idée du taux de compliance à l'enquête qui pourra être obtenu.

E/ Point de repère

L'enquête portera sur 12 mois sur un échantillon de personnes dont le nombre ne pourra être déterminé qu'à la fin, vu la spécificité du public accueilli au Point de Repère (personnes sans domicile fixe, marginalisées, possibilité de départ en cure etc...)

L'échantillon sera déterminé sur une période de 3 mois durant laquelle tous les usagers de drogues qui accepteront de faire partie de l'enquête participeront au questionnaire et bénéficieront de leur première sérologie (JO).

Les 5 tests de dépistage seront réalisées sur place par le médecin présent chaque matin (du lundi au vendredi) ou l'infirmière à l'ABEJ-SOLIDARITES. Un registre sera tenu par le médecin avec les noms, dates et résultats des sérologies.

Les dates de prises de sang à venir seront notées sur chaque fiche boisson, tenue à l'accueil qui permettent aux accueillis d'accéder au service gratuit du bar du Point de Repère, ainsi l'équipe d'accueil pourra le moment venu, orienter les personnes vers le médecin -comme nous le faisons actuellement pour les vaccinations hépatite B).

Saisie informatique et validation des questionnaires pour les différents centres

L'enquêteur transmet les questionnaires et les bilans pour saisie et validation au CIRE (Docteur ILEF) à la DRASS. Madame le Docteur ILEF sera chargée de la saisie et de la validation des questionnaires.

II.

III. ANNEXE VI : PRÉSENTATION DE LA COHORTE À L'INCLUSION

INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'Hépatite C (VHC) est un problème important de santé publique en France. La population infectée est estimée entre 550 000 et 600 000 personnes [1] dont 80% sont potentiellement infectant.

Le VHC se transmet par contact avec du sang infecté. Si l'on estime que 30% des sujets infectés l'ont été par transfusion sanguine, ce risque est devenu quasi inexistant depuis les nouvelles procédures de recueil et de test des dons de sang.

Sans négliger les autres modes de transmission, les experts s'accordent à dire que le principal mode de transmission actuel est la toxicomanie intraveineuse (IV). Toutefois, l'incidence de cette infection chez cette population difficilement définissable est mal connue.

C'est pourquoi, une cohorte de toxicomanes injecteurs, séronégatifs pour le virus de l'hépatite C a été constituée. Les sujets inclus dans cette cohorte ont été suivis pendant un an à raison d'une consultation trimestrielle.

L'objet du présent rapport est la description des inclus dans la cohorte à T0. Les résultats du suivi feront l'objet d'un rapport ultérieur.

CONTEXTE

La prévalence de l'infection par le VHC dans la population toxicomane a fait l'objet de nombreux travaux dont les résultats sont concordants [2-21]. Un taux élevé d'anticorps anti-VHC a été retrouvé (de 48% à 80% selon les études). Cette prévalence est plus élevée dans les enquêtes hospitalières que dans les enquêtes " de rue " : 48% dans l'enquête IREP 1996[22], 80% dans un centre méthadone [22], 58% dans l'enquête auprès des sujets fréquentant les programmes d'échange de seringue en mars 1998 [23]. Dans les files actives des centres Boris Vian de Lille et Baudelaire de Metz, ce taux de prévalence était plus faible en 1996: respectivement 36% et 33%. Il faut toutefois préciser que ce taux concernait aussi bien les toxicomanes IV que les toxicomanes non IV. Le taux de séropositivité croît avec la durée de la toxicomanie [12, 14] et avec l'âge des sujets [20].

Une pré-enquête effectuée rétrospectivement à partir des données des centres Boris Vian de Lille et Baudelaire de Metz a permis d'approcher l'incidence de l'infection: 106 sujets séronégatifs ont bénéficié d'une deuxième sérologie dans un délai moyen de 490 jours. Parmi ces 106 sujets, on a observé 26 séroconversions, soit 18.6% personnes-années. En distinguant les sujets ayant eu une pratique IV et ceux n'en ayant pas eu, les taux observés étaient respectivement de 33.2% et 7.2% personnes-années. C'est pour préciser ce taux d'incidence mais aussi les facteurs et conditions de prises de risque associés à la séroconversion que cette enquête de cohorte a été mise en place.

En effet les mécanismes de cette transmission sont encore mal précisés. Les campagnes de prévention du risque viral à destination des toxicomanes mises en place dans les années 85-95 visaient essentiellement le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et les messages ciblaient le non partage des seringues sans évoquer le reste du matériel. Actuellement les partages de seringues ont fortement baissé: 13% dans l'enquête IREP 1996 (14% à Metz, 21% à Lille), 18% dans l'enquête PES 1998. Le partage des autres matériels reste nettement plus important ; il varie, dans l'enquête IREP, de 50% pour le citron, 51% pour le coton, 54% pour l'eau, 59% pour la cuiller à 70% pour le produit ; il est de 70% dans l'enquête PES.

Ces résultats laissent supposer que, hormis les seringues, les autres éléments du matériel utilisé par les toxicomanes sont susceptibles de transmettre le VHC et/ou que le VHC est plus résistant que le VIH aux désinfectants courants [22].

Les campagnes de prévention et les démarches de réduction des risques ont eu un impact sur la propagation du VIH chez les toxicomanes. Or parallèlement la non-régression de la transmission du VHC conduit à poser trois hypothèses:

- le VHC étant moins fragile que le VIH, il résiste mieux aux procédés de nettoyage et de désinfection des seringues mis en œuvre par les toxicomanes
- la transmission du VHC est plutôt liée à l'échange du matériel d'injection
- les prises de risque par les toxicomanes ne sont pas aléatoires ; elles sont en partie liées à des circonstances psycho-socio-affectives.

Afin de préciser ces mécanismes de transmission, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS, exRNSP), dans son action concertée Hépatite C, préconisait d'étudier les modes de transmission et les pratiques chez les toxicomanes [24][25].

MÉTHODE

L'objectif de l'étude est d'étudier l'incidence de la séroconversion VHC chez les toxicomanes IV et préciser les facteurs de risques susceptibles d'expliquer cette

séroconversion

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective multicentrique.

Afin d'assurer le suivi de l'enquête tout au long du recueil des données (un an d'inclusion et un an de suivi de chaque sujet) un comité scientifique a été mis en place. Il comprend les gastro-entérologues, biologistes, épidémiologistes et les responsables des structures de prise en charge des toxicomanes engagés dans l'étude (liste page 2). Il est chargé de contrôler la mise en œuvre du protocole, d'examiner les difficultés de recueil des données et de proposer des adaptations du protocole pour résoudre ces difficultés.

L'avis du Comité Consultatif Pour la Recherche Biologique (CCPRB) et l'autorisation de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) ont été sollicités. L'autorisation de mettre en route la recherche a été accordée.

Les sujets éligibles dans la cohorte étaient les toxicomanes

Û volontaires

Û fréquentant les centres de prise en charge des villes de Lille et Metz, à savoir:

centre Boris Vian de Lille

centre d'information et de traitement des dépendances(CITD) de Lille

boutique Ellipse de Lille

boutique point-repère de Lille

centres Baudelaire de Metz et de Thionville

A ces structures incluses dès le début de l'étude ont été ajoutés progressivement d'autres centres d'accueil :

le centre Cèdre Bleu à Lille (en septembre 1999)

le centre Pont Neuf à Valenciennes (en février 2000)

le square à Lens (en février 2000)

l'UFATT à Nancy (en mars 2000)

Le Mail à Amiens (en mars 2000)

Û s'étant injecté un produit au moins une fois durant les trois dernier mois. Ce critère a été élargi, d'abord à une injection au moins dans les 12 derniers mois (décision du Conseil Scientifique du 15 janvier 1999), puis à une injection au moins une fois dans la vie (décision du Conseil Scientifique du 21 mai 1999).

Û dont la sérologie VHC n'est pas connue comme positive.

Etaient ensuite retenus comme inclus ceux qui, après test sérologique, ont été étiquetés VHC-négatifs.

La cohorte a été constituée du 1^{er} mars 1999 au 31 juillet 2000.

A l'inclusion, étaient pratiqués :

un test salivaire : les deux techniques Abbott [26] et Pasteur [27] ont été utilisées

des tests sérologiques : VHC (Elisa 3), VHB (Antigène HBs), VIH (Elisa)

un questionnaire (en annexe)

Les variables étudiées au travers du questionnaire étaient les suivantes :

état civil: sexe, âge, statut familial,

données socio-économiques: niveau d'études, revenus, domicile, protection sociale, passage en détention

histoire de la toxicomanie: âge de début de la toxicomanie et de l'injection, produits déjà utilisés, produits injectés, durée des périodes d'injection, lieux d'injection.

pratique de l'injection durant les trois derniers mois et lors de la dernière injection:

partage de seringue ou de matériel

caractéristiques des partenaires de partage (lien affectif, statut sérologique), raisons du partage

réutilisation par lui-même de ses propres seringues et de son propre matériel

méthodes de nettoyage des seringues et matériel partagés et/ou réutilisés

modes de conservation et d'élimination des seringues et du matériel.

autres facteurs de risques potentiels: tatouage, piercing, prise nasale.

pratiques générales de prévention: vaccination VHB, utilisation de préservatifs

L'enquête est présentée aux sujets éligibles par le référent soignant qui recueille le consentement du sujet et donne un rendez-vous avec un enquêteur.

Les données sont recueillies par des enquêteurs salariés recrutés à cet effet, dans la mesure du possible. En cas d'impossibilité de rencontre entre l'enquêteur et le sujet, un membre de l'équipe soignante peut être amené à recueillir les données.

Les salivettes sont recueillies au cours de l'entretien avec l'enquêteur. Le prélèvement sanguin est effectué dans le centre de soins si celui-ci est en mesure de le faire, sinon dans un laboratoire privé.

L'analyse de ces premières données a consisté en :

une description de la population incluse en première intention

une description de la population d'inclus strictement séronégatifs (Elisa négatif) au regard de leurs caractéristiques socio-démographiques et de leur pratique de la toxicomanie passée et actuelle.

RÉSULTATS

1. Caractéristiques socio-démographiques et antécédents des enquêtés

(n26)

Répartition des sujets enquêtés par centre et en fonction du statut sérologique

- Répartition par centre et par ville

Tableau 1 : répartition par centre, par ville et selon les résultats de la sérologie.

Centre	Ville	Région	Sérologie			TOTAL
			Elisa positif	Elisa négatif	Elisa non fait	
Boris Vian	Lille	N-Pde Calais	27	64	14	105
Ellipse	Lille	N-Pde Calais	3	3	2	8
Point de Repère	Lille	N-Pde Calais	1	1	3	5
CITD	Lille	N-Pde Calais	1	2	0	3
Le cèdre bleu	Lille	N-Pde Calais	9	21	8	38

Pont neuf	Valenciennes	N-Pde Calais	0	3	1	4
Le square	Lens	N-Pde Calais	0	32	3	35
Baudelaire	Metz	Lorraine	11	51	2	64
Baudelaire	Thionville	Lorraine	5	15	1	21
UFATT	Nancy	Lorraine	5	11	5	21
Le Mail	Amiens	Picardie	1	17	4	22
TOTAL			63	220	43	326

Les 326 sujets qui ont été interrogés sont des sujets présumés VHC séronégatifs à la suite d'un précédent test dont le résultat était négatif ou des sujets qui ignoraient leur statut sérologique VHC. Lors de l'entretien d'inclusion, 283 sujets ont été prélevés pour un test sanguin, les 43 autres n'ont pas subi de prélèvement sanguin ; cependant ils ont bénéficié d'un test salivaire.

Après réalisation des tests sanguins, 220 sujets se sont révélés séronégatifs et les 63 autres se sont révélés séropositifs. Les premiers ont ainsi été définitivement inclus dans la cohorte et les seconds définitivement exclus (Voir tableau 1). Parmi les 220 sujets inclus on a aucun sujet HBs positif et un seul sujet VIH positif.

Les sujets qui n'ont pas été prélevés font l'objet du même suivi que les sujets inclus, leur statut sérologique sanguin sera établi au cours ou au terme du suivi. L'historique de ce statut sera reconstitué par une investigation approfondie de leurs antécédents, en particulier si au cours ou au terme de ce suivi ils se révélaient séropositifs, afin de distinguer un cas incident d'un sujet qui ne devait pas être inclus.

Le nombre de sujets inclus est nettement inférieur aux prévisions établies à partir de l'étude des files actives des structures durant l'année 1996 ; il se rapproche plutôt du nombre de sujets correspondant à la définition de cas vus durant un mois en novembre 1999 [enquête DREES –Ministère de la santé].

Tableau 2 : comparaison par centre des nombres d'inclus dans la cohorte, des files actives et des données de l'enquête d'activité de novembre 99

Centre	Ville	File active annuelle		Enquête de nov. 99		Cohorte en cours	
		Sujets éligibles		File active 1 mois		Sujets inclus	
		1996	1999	total injecteurs	dont VHCnég.	total injecteurs	dont VHCnég.
Boris Vian	Lille	211-337	42-191	174	50	105	64
Ellipse	Lille	303	-	-	-	8	3
Point de Repère	Lille	108	-	-	-	5	1

CITD	Lille	170-273	-	-	-	3	2
Le cèdre bleu	Lille	-	-	15	7	38	21
Pont neuf	Valenciennes	-	-	-	-	4	3
Le square	Lens	-	-	44	18	35	32
Baudelaire	Metz	254-351 ³	125-191	134	51 ³	64	51
Baudelaire	Thionville	-	24-69	-	-	21	15
UFATT	Nancy	-	-	53	36	21	11
Le Mail	Amiens	-	-	53	27	22	17
TOTAL				473	189	326	220

Répartition en fonction des résultats des tests sérologiques

Chez les 326 sujets interrogés, 318 ont eu un test salivaire Pasteur et 264 un test salivaire Abbott, 5 n'ont eu aucun test salivaire mais seulement un Elisa.

En référence aux tests sérologiques, on peut estimer les qualités intrinsèques de ces tests :

Sensibilité à près de 60%(IC 95 : 45-73) et spécificité à 100%(IC 95 : 97-100) pour le test salivaire Abbott.

Sensibilité à plus de 70%(IC 95 : 58-81) et spécificité à 93%(IC 95 : 89-96) pour le test salivaire Pasteur.

Compte tenu des modalités de réalisation de ces tests, ces résultats doivent cependant faire l'objet d'une discussion et d'un contrôle.

Tableau 3 : répartition des résultats des tests salivaires en fonction du résultat du test sanguin

Tests salivaires		Tests sérologiques			Total
		Elisa positif (n)	Elisa négatif (n)	Elisa non fait (n)	(n)
Abbott	Positif	31	0	10	41

	Négatif	21	181	21	223
Pasteur	Positif	44	14	18	76
	négatif	18	201	23	242

Caractéristiques socio-démographiques et statut sérologique

Répartition par sexe et classe d'âge (tableau 4)

Les sujets sont majoritairement des hommes quel que soit le statut sérologique. Les sujets séropositifs sont plus âgés en moyenne de 2 ans.

Répartition en fonction du niveau scolaire (tableau 4)

La majorité des sujets est de niveau « brevet », qu'il s'agisse du BEPC ou d'un BEP. Il n'y a pas de différence significative entre les sujets séronégatifs et les sujets séropositifs, bien que le niveau scolaire semble un peu supérieur chez les sujets séro-négatifs.

Tableau 4 : Caractéristiques socio-démographiques et statut sérologique

Caractéristiques socio-démographiques		Elisa Positif	Elisa Négatif	répondants (n)	p
Age (moyenne)		28.57	26.91	283	0.02
Sexe	Hommes	50 (79.4 %)	185 (84.1 %)	283	0.38
	Femmes	13 (20.6 %)	35 (15.9%)		
Niveau scolaire	Primaire et collège	8 (12.7 %)	29 (13.2 %)	283	0.41
	BEPC, BEP	43 (68.3 %)	134 (60.9 %)		
	Baccalauréat	8 (12.7 %)	24 (10.9 %)		
	Etudes supérieures	4 (6.3 %)	33 (15.0 %)		
Travail		16 (25.4 %)	70 (31.8 %)	283	0.33
Protection sociale		60 (98.4 %)	213 (97.7 %)	279	0.76
Ressources	Salaire	16 (25.4 %)	68 (30.9 %)	283	0.43
	Pension	29 (46.0 %)	109 (49.5 %)		
	Revenus conjoint	2 (3.2 %)	2 (0.9 %)		

	Autres ressources	4 (6.3 %)	8 (3.6 %)		
	Sans ressources	12 (19.0 %)	33 (15.0 %)		
Logement	Personnel	25 (39.7 %)	90 (41.5 %)	280	0.58
	Chez les parents	24 (38.1 %)	92 (42.4 %)		
	Chez des amis	6 (9.5 %)	11 (5.1 %)		
	Précaire	8 (12.7 %)	24 (11.1 %)		
Passage en détention	Jamais	42(66.7%)	144(65.5%)	283	0.86
	Une fois	8 (38.1 %)	39 (51.3 %)	97	0.29
	Plusieurs fois	13 (61.9 %)	37 (48.7 %)		
Temps total de détention	Un an ou plus	11 (52.4 %)	32 (42.1 %)	97	0.40
	Moins d'un an	10 (47.6 %)	44 (57.2 %)		
Vie en couple		17 (31.5 %)	60 (31.1 %)	247	0.96
Partenaire sexuel régulier		29 (46.0 %)	105 (48.2 %)	281	0.77
Sentiment de solitude		23 (36.5 %)	109 (50.9 %)	277	0.04
Sentiment de bonheur		35 (55.6 %)	88 (40.4 %)	281	0.03
Tentative de suicide		19 (30.2 %)	87 (39.7 %)	282	0.17
Pratique antérieure de test sérologique	Test VHC	47 (77.0 %)	183 (88.8 %)	267	0.02
	Test VHB	44 (73.3 %)	181 (90.0 %)	261	0.001
	Test VIH	53 (85.5 %)	199 (93.4 %)	275	0.05

Répartition en fonction des revenus et de la couverture sociale (tableau 4)

Un peu moins du tiers des sujets a un travail et vit de son salaire. Il n'y a pas de différence entre les sujets séropositifs et les sujets séronégatifs. La quasi-totalité des sujets affirme avoir une protection sociale.

Répartition en fonction de l'habitat (tableau 4)

Environ 40% des sujets vivent chez leurs parents et autant chez eux. Quelques-uns vivent chez des amis et un peu plus de 10% ont un logement précaire (foyer, hôtel, squatt). Il n'y pas de différence entre les sujets séronégatifs et les sujets séropositifs, tant en ce qui concerne la précarité que l'autonomie du logement.

Répartition en fonction des passages en détention (tableau 4)

Deux tiers des sujets ne sont jamais allés en prison. Il n'y a pas de différence entre les sujets séronégatifs et les sujets séropositifs ni en ce qui concerne le nombre de séjours en prison ni en ce qui concerne la durée totale d'incarcération.

Données psycho-affectives

Sentiment de solitude et de bonheur (tableau 4)

Si l'on considère que les sujets répondant de 1 à 3 à la question « vous sentez-vous très seul.... très entouré ? » se sentent plutôt seuls et, à l'inverse, ceux répondant de 4 à 6 plutôt entourés, on observe une différence significative entre les sujets séropositifs et les sujets séronégatifs : ces derniers se sentent plus seuls que les sujets séropositifs.

De même, si l'on considère que les sujets répondant de 1 à 3 à la question « vous sentez-vous très dépressif.... très heureux ? » sont plutôt dépressifs et, à l'inverse, ceux répondant de 4 à 6 plutôt heureux, on observe une différence entre les sujets séropositifs et les sujets séronégatifs : ces derniers se sentent plus dépressifs.

Avant d'interpréter ces résultats, il conviendra de se rappeler que les sujets séropositifs sont des séropositifs qui s'ignoraient avant leur participation à l'étude.

figure 1 : variation du sentiment de solitude des sujets séronégatifs

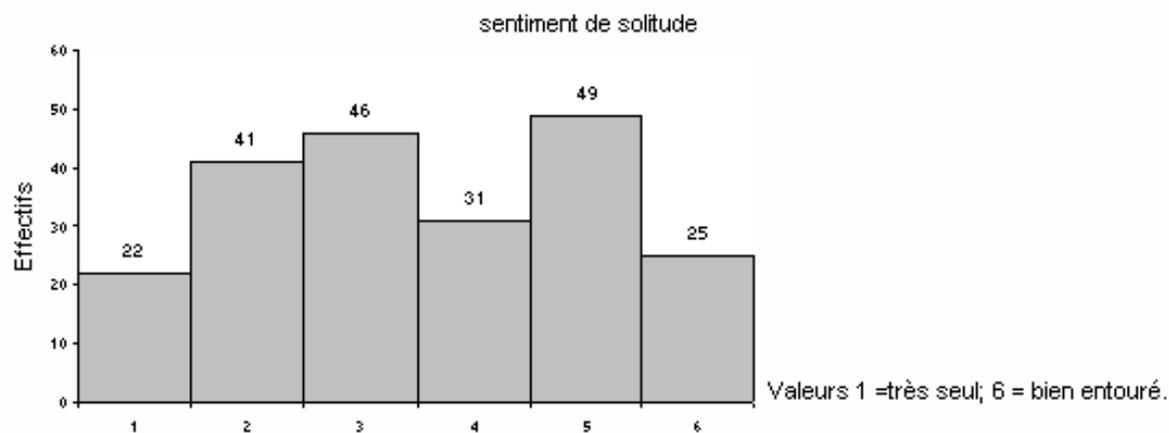
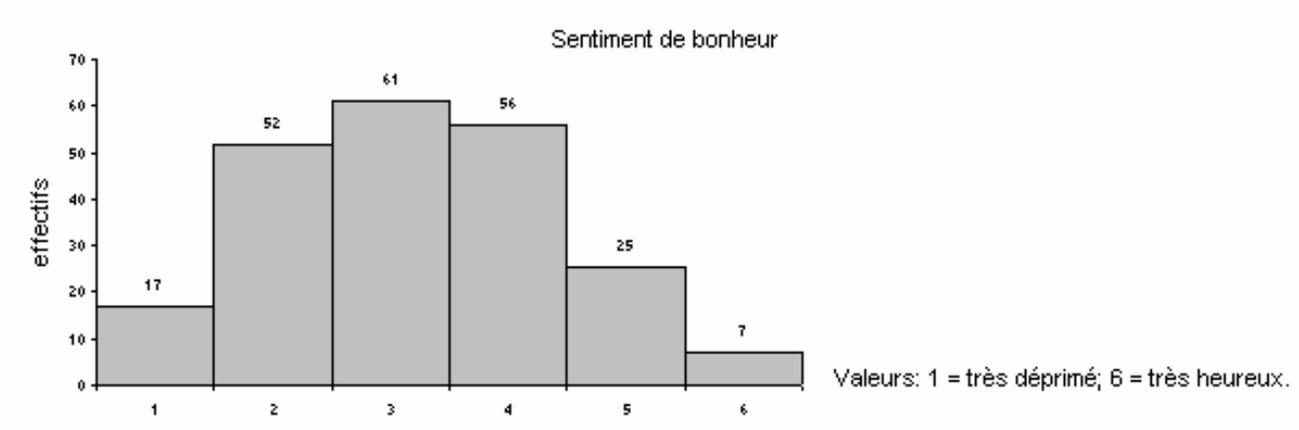


figure 2 : variation du sentiment de bonheur des sujets séronégatifs



Stabilité affective (tableau 4)

Un peu moins du tiers des sujets vit en couple et un peu moins de la moitié a un partenaire sexuel stable. Il n'y pas de différence entre les sujets séronégatifs et les sujets séropositifs.

Connaissance du statut sérologique (tableau 4)

Bien que le taux de pratique de tests antérieurs soit élevé, on observe une différence significative entre les sujets séropositifs et les sujets séronégatifs : quel que soit le virus testé, les sujets séronégatifs ont plus souvent pratiqué des test antérieurs.

histoire de la toxicomanie

Dans ce chapitre, sauf indication contraire, seront analysées uniquement les données concernant les sujets séronégatifs certains, c'est à dire les 220 sujets ayant eu un test Elisa négatif.

Produits antérieurement consommés (n = 220)

Tableau 5 : nature des produits consommés depuis le début de la toxicomanie

Produits consommés	Effectifs	Pourcentages
Héroïne	217	98.6 %
Cocaïne	211	95.9 %
Cannabis	194	88.2 %
Subutex®	190	86.4 %

Benzodiazépines	130	59.1 %
Amphétamines	96	43.6 %
Morphiniques	92	41.8 %
Méthadone®	91	41.4 %
Colles	79	35.9 %
Barbituriques	65	29.5 %
Crack	32	14.5 %
Ecstasy	32	14.5 %
LSD	30	13.6 %
Alcool	104	47.3 %

La quasi-totalité des sujets a consommé de l'héroïne et de la cocaïne, une grande majorité du cannabis, du subutex® ou des benzodiazépines. Moins de la moitié dit avoir déjà consommé de l'alcool.

Substitution (n = 220)

Près de 90% des sujets ont été ou sont en traitement de substitution, les 3/4 ont déjà reçu du subutex® et 1/3 de la méthadone®.

Tableau 6 : répartition des sujets en fonction de la substitution

	Effectifs	Pourcentages
Traitement substitutif actuel et/ou antérieur	196	89.1 %
Subutex®	119	54.1 %
Subutex® et méthadone®	45	20.5 %
Méthadone®	32	14.5 %

Ancienneté de la pratique IV et de la consommation (n(3)

L'âge de la première injection est en moyenne de 21ans sans différence entre les sujets séropositifs et les sujets séronégatifs. Cependant l'ancienneté et la durée totale de pratique de l'injection varie : elle est significativement plus élevée chez les sujets séropositifs.

Tableau 7 : histoire de l'injection

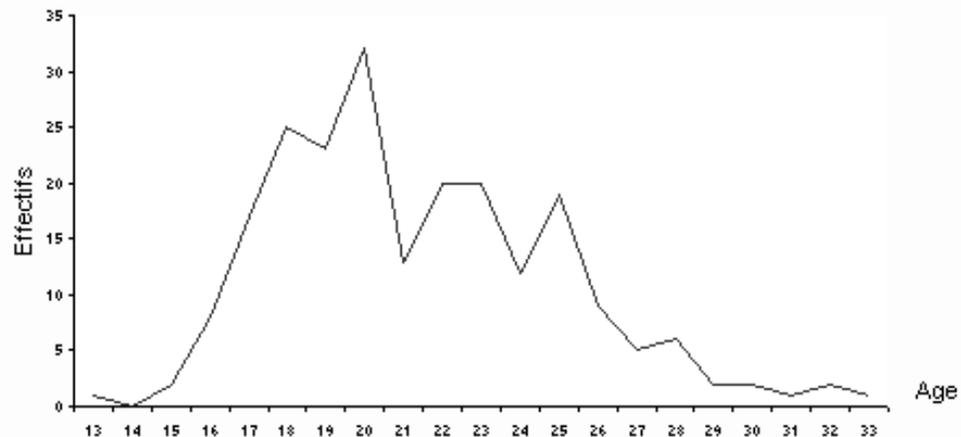
	Elisa négatif (n°0)	Elisa positif (nc)	p
Age de la première injection Moyenne (en années)	21.4	20.7	0.2
Ancienneté de la première injection Moyenne (en années)	5.52	7.87	0.0003
Durée totale de la période d'injection Moyenne (en années)	4.50	6.94	0.00006

Age à la 1 ère injection (n = 220)

Chez les sujets séronégatifs, l'âge de la première injection varie de 13 à 33 ans ; la moyenne est à 21.4 ans et la médiane à 21 ans. L'allure de la courbe pourrait évoquer une répartition bimodale avec un premier pic autour de 18-20 ans et un deuxième vers 25-26 ans.

Figure 3 : âge des sujets à la première injection

Moyenne = 21.39 (σ = 3.65) ; Médiane = 21 ; Minimum = 13 ; Maximum = 33.

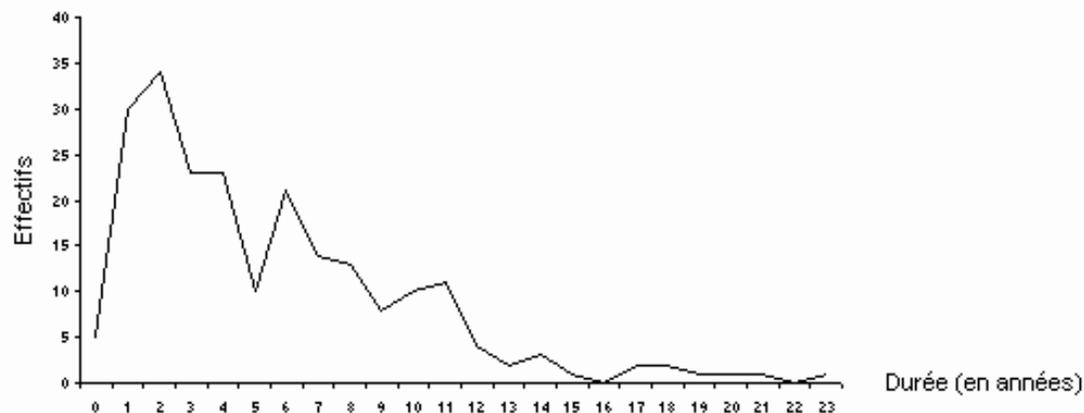


Ancienneté de la première injection (n = 220)

L'ancienneté de l'injection chez les sujets séronégatifs varie de moins de 1 an à 23 ans ; cependant, une grande proportion de sujets a une pratique de l'injection plus récente : un tiers depuis 2 ans maximum, deux tiers depuis 6 ans maximum.

Figure 4 : ancienneté de la première injection

Moyenne = 5.52 ($\sigma = 4.39$) ; Médiane = 4 ; Minimum = 0 ; Maximum = 23.



Ancienneté de l'usage des produits les plus consommés :

En moyenne, l'âge de la première consommation d'héroïne est de 19 ans et celle de cocaïne de 20 ans ; la pratique IV pour ces deux produits suit de 2 ans la première consommation. Pour le subutex, l'âge de la première consommation (en tant que « produit » et non en tant que substitution) est le même que l'âge de première injection,

soit 24 ans.

Tableau 8 : Age de 1^{ère} consommation et de 1^{ère} injection des produits les plus utilisés

Produit	Age moyen lors de la 1 ^{ère} consommation	Effectif des réponses	Age moyen lors de la 1 ^{ère} Injection	Effectif des réponses	Durée moy. pratique IV (mois)	Effectif des réponses
Héroïne	19.43	215	21.51	208	32	192
Cocaïne	20.22	196	22.57	154	31	143
Subutex®	23.66	125	23.86	90	15	79

pratiques de consommation de produits pendant les 3 mois précédant l'inclusion

Consommation de produit dans les 3 mois (n = 220)

Parmi les 220 sujets séronégatifs 206 ont répondu avoir consommé un produit dans les trois derniers mois, soit 93.6 % (tableau 9). Plus de la moitié a consommé du cannabis et/ou de l'héroïne.

Tableau 9 : répartition des sujets en fonction des produits consommés pendant les trois derniers mois (n = 206)

	Effectifs	pourcentages
Héroïne	134	65.0 %
Cannabis	105	51.0 %
Cocaïne	100	48.5 %
Subutex®	81	39.3 %
Benzodiazépines	31	15.0 %
Méthadone®	15	7.3 %
Amphétamines	10	4.9 %
Barbituriques	7	3.4 %
Crack	7	3.4 %

Ecstasy	7	3.4 %
Morphine	4	1.9 %
Opiacés	2	1.0 %
Colles	1	0.5 %
LSD	1	0.5 %
Alcool	60	29.1 %

Moins d'un tiers des sujets disent avoir consommé de l'alcool durant les trois derniers mois ; parmi ces 60 sujets ayant consommé de l'alcool, 52 précisent la quantité hebdomadaire consommée. Elle est dans plus de la moitié des cas égale ou inférieure à 14 verres/semaine, soit 2 verres/jour (tableau 10).

Tableau 10 : répartition des consommateurs d'alcool en fonction du nombre de verres consommés par semaine (n= 52)

Nombre de verres	Effectifs	Pourcentages
De 1 à 7	15	28.8 %
De 8 à 14	12	23.1 %
De 15 à 21	6	11.5 %
De 22 à 35	8	15.4 %
Plus de 35	11	21.2 %

Utilisation de la voie intraveineuse dans les 3 mois (n = 220)

Parmi les 220 sujets séronégatifs inclus, 133 ont utilisé la voie intraveineuse (IV) durant les trois derniers mois.

Les 2/3 d'entre eux ont pratiqué moins de 7 injections par semaine, soit, en moyenne, moins d'une injection par jour.

Tableau 11 : répartition des sujets en fonction de leur pratique d'injection dans les 3 mois :

Injection	Effectif	Pourcentage
Pas d'injection	87	39.5 %
Moins de 7 fois par semaine	90	40.9 %

1 à Plusieurs fois par jour	43	19.5 %
-----------------------------	----	--------

Au cours de la dernière semaine, la moitié de ces sujets injecteurs n'a pas pratiqué d'injection et un quart en a pratiqué une.

Tableau 12 :répartition des sujets injecteurs en fonction du nombre d' injections au cours de la dernière semaine (n = 133)

Nombre d'injections	Effectifs	Pourcentages
Pas d'injection dans la semaine	71	53.4 %
De 1 à 7	31	23.3 %
De 8 à 21	18	13.5 %
De 22 à 42	10	7.5 %
Plus de 42	3	2.3 %

Les trois produits injectés en très forte majorité sont l'héroïne, la cocaïne et le subutex®.

Tableau 13 : répartition des sujets injecteurs en fonction des produits injectés dans les 3 mois : (n = 133)

	Effectif	Pourcentage
Héroïne	80	60.2 %
Cocaïne	72	54.1 %
Subutex®	53	39.1 %
Méthadone®	4	3.0 %
Crack	4	3.0 %
Benzodiazépines	3	2.3 %
Amphétamines	2	1.5 %
Morphine	2	1.5 %
Barbituriques	1	0.8 %
Opiacés	1	0.8 %

Substitution dans les 3 mois (n = 220)

Au cours des trois derniers mois, les 3/4 des sujets ont été sous traitement substitutif, 41.8% sous subutex® et 33.2% sous méthadone®.

Parmi les 165 sujets sous traitement substitutif on retrouve 78 consommateurs (hors cadre thérapeutique) et 45 injecteurs d'un produit de substitution, principalement le subutex®

Tableau 14 : répartition des sujets en fonction d'un traitement substitutif éventuel

	Effectifs	Pourcentages
Substitution au cours des 3 derniers mois	165	75.0 %
Subutex	92	41.8 %
Méthadone	73	33.2 %

Parmi les 55 sujets qui déclarent ne pas être sous traitement substitutif on trouve 19 consommateurs et 12 injecteurs de Subutex®.

Tableau 15 : consommation de produits en fonction du type de substitution éventuel

Substitution	subutex®		Méthadone®		Total
	consommé	injecté	consommé	injecté	
Sans substitution	19	12	0	0	55
Subutex®	54	35	2	1	92
Méthadone®	9	6	13	3	73
Total	82	53	15	4	220

Pratiques à risque liées à l'utilisation du matériel d'injection (n = 133)

La seringue

Parmi les 133 sujets ayant pratiqué une injection durant les trois derniers mois, moins de 20% ne prennent aucun risque lié à la seringue : pas de réutilisation ni de partage.

Près de la moitié réutilisent leur propre seringue mais affirment ne la partager avec personne. Près du quart des sujets partagent la seringue (soit prêtent et réutilisent après, soit empruntent).

Seulement 3 personnes réutilisent leurs seringues par habitude et 5 pensent que ça n'est pas utile d'en changer, notamment dans la mesure où elles ne partagent pas le matériel ; La plupart des autres le font pour des raisons pratiques.

Ceux qui la prêtent le font pour dépanner.

Tableau 16 : répartition des sujets injecteurs en fonction de leur usage de la seringue

	Effectifs	Pourcentages
Ni réutilisation de sa seringue, ni partage de seringue	26	19.5 %
Réutilisation de sa propre seringue sans partage	62	46.6 %
Partage de seringue	32	24.1 %
Non réponse à au moins l'une des questions	13	9.8 %

La plupart des sujets se procurent principalement leurs seringues en pharmacie et, de façon beaucoup moins fréquente, dans les programmes d'échange. Plus de 5 % (seringue prêtée usagée ou achetée dans la rue) utilisent une seringue potentiellement contaminée (prêtée usagée ou achetée dans la rue).

Tableau 17 : Origine des seringues utilisées (plusieurs réponses possibles)

	Effectifs	Pourcentages
Pharmacie	105	78.9 %
Programme d'échange de seringues	25	18.8 %
Seringue donnée neuve	5	3.8 %
Seringue prêtée usagée	5	3.8 %
Achat dans la rue	2	1.5 %
Autre origine	7	5.3 %

Les 3/4 des sujets qui n'utilisent pas une seringue neuve à chaque injection affirment la désinfecter avant usage. Cette « désinfection » se résume à un nettoyage à l'eau une fois sur trois.

Tableau 18 : répartition des sujets qui réutilisent et/ou partagent des seringues en fonction du traitement de désinfection de ces seringues (n = 96) :

	Effectifs	Pourcentages
Non réponse	21	
Pas de désinfection	14	
Désinfection	61	72.2 %
Eau de javel	25	26.0 %
Eau	20	20.8 %
Alcool	13	13.5 %
Autre	3	3.1 %

Le matériel

Parmi les sujets ayant pratiqué une injection au cours des trois derniers mois, ceux qui ne réutilisent ni ne partagent leur matériel (20) sont un peu moins nombreux que ceux qui ne réutilisent ni ne partagent la seringue. Ceux qui le partagent plus nombreux (43) que ceux qui partagent leur seringue.

Là aussi, c'est plus souvent pour des raisons pratiques que l'on réutilise ; cependant, on note plus de sujets qui ne pensent pas utile de changer (18) ; seulement 4 le font par habitude. C'est d'abord la cuiller qui est gardée et réutilisée.

C'est aussi pour dépanner qu'ils prêtent leur matériel. Le partage se fait aussi pour des raisons pratiques (23) plutôt que par habitude (2) ou parce que les usagers ne jugent pas utile de ne pas partager (5). La cuiller et le coton sont les éléments du matériel le plus souvent partagés.

Tableau 19 : répartition des sujets injecteurs en fonction de leur usage du matériel

	Effectifs	Pourcentages
Ni réutilisation, ni partage de matériel	20	15.0 %
Réutilisation de matériel seul ; ni prêt, ni partage	48	36.1 %
Partage de matériel et/ou réutilisation et prêt de matériel	43	32.4 %
Non réponse à au moins l'une des questions	22	16.5 %

Tableau 20 : répartition des sujets qui réutilisent ou partagent du matériel en fonction des matériels réutilisés ou partagés

	réutilisation		partage	
	Effectifs	Pourcentages	Effectifs	pourcentages
Cuiller ou de fond d'aluminium	92	69.2 %	38	28.6 %
Coton	52	39.1 %	25	18.8 %
Citron	31	23.3 %	15	11.3 %
Eau	24	18.0 %	17	12.8 %
au moins 1 élément du matériel	96	72.2%	43	31.6%

Tableau 21 : répartition des sujets qui réutilisent et/ou partagent du matériel en fonction du traitement de désinfection de ce matériel (n = 100) :

	Effectifs	Pourcentages
Non réponse	26	26.0%
Pas de désinfection	19	19.0%
Désinfection	55	55.0 %
Eau de javel	24	24.0 %
Eau	13	13.0 %
Alcool	12	12.0 %
Autre	6	6.0 %

Partenaires de partage du matériel et/ou de la seringue

Les sujets qui partagent tout ou partie du matériel d'injection le font le plus souvent avec un proche (44/53 répondants à cette question), très rarement avec un inconnu ou un codétenu. Le statut sérologique vis à vis des virus transmissibles par voie sanguine leur est connu dans deux tiers des cas quel que soit le virus.

Tableau 22 : répartition des sujets en fonction des partenaires de partage (nS)

	Effectifs	Pourcentages
Proche	44	83.0 %
Partenaire sexuel	5	9.4 %
Inconnu	4	7.5 %
Détenu	1	1.9 %
De statut VHC connu	36	67.9 %
De statut VIH connu	36	67.9 %
De statut VHB connu	35	66.0 %

Injection par quelqu'un d'autre

Un tiers des 133 sujets (47) ayant pratiqué une injection au cours des trois derniers mois s'est fait faire cette injection par quelqu'un d'autre, la moitié par un proche. C'est parce qu'ils ne savent pas ou savent mal piquer (24) ou parce que ce sont les premières fois (15) qu'ils se font faire l'injection par un autre.

Tableau 23 : répartition des sujets se faisant faire l'injection par un autre en fonction du lien avec cette personne

	Effectifs	Pourcentages
Proche	26	55.3 %
Partenaire sexuel	5	10.6 %
Inconnu	3	6.4 %
Détenu	0	0.0%

Synthèse des pratiques à risque autour du matériel d'injection

Parmi les 133 sujets ayant pratiqué au moins une injection au cours des trois derniers mois, 108 ont répondu à toutes les questions concernant la pratique de l'injection. Seulement 10% d'entre eux affirment ne réutiliser ni seringue, ni matériel et seraient donc sans risque de transmission virale au cours de l'injection. On remarque cependant que parmi ces 12 sujets, 3 se font faire l'injection par un autre.

A l'opposé, on compte 29 sujets qui partagent seringue et/ou matériel. Les sujets qui réutilisent sans partager (44) ne seraient pas à risque si réellement ils ne partagent

jamais.... Il faut noter que parmi ceux-ci, 5 se font faire l'injection par un autre.

Tableau 24 : récapitulation des pratiques liées aux matériels

Pratique	Effectifs	Pourcentages
Ni partage, ni réutilisation	12	9.0 %
Réutilisation de matériel seul	6	4.5 %
Réutilisation de seringue seule	6	4.5 %
Réutilisation de seringue et de matériel	32	24.1 %
Réutilisation seringue et/ou matériel sans partage	44	33.1%
Partage de matériel sans réutilisation de seringue	5	3.8 %
Partage de matériel et réutilisation de seringue	16	12.0 %
Partage de matériel avec/sans réutilisation seringue	21	15.8%
Partage de seringue seule	0	0.0 %
Partage de seringue et réutilisation de matériel	9	6.8 %
Partage de seringue et de matériel	22	16.5 %
Partage de seringue avec/sans réutilisation matériel	31	23.3%
Non Réponse à une ou plusieurs questions	25	18.8 %

Autres pratiques à risques (n = 220)

Près de la moitié (46.6%) des 133 sujets ayant pratiqué une injection au cours des trois derniers mois, présentent un autre facteur de risque de transmission de virus par voie sanguine.

Ce risque est retrouvé dans une moindre proportion (33%) chez des sujets non injecteurs chez lesquels 31 sujets ont partagé une paille de sniff et/ou se sont fait faire un tatouage ou un piercing.

Tableau 25 : répartition des sujets séronégatifs en fonction des autres prises de risque que l'injection

	Injecteurs 3 mois	Non injecteurs 3 mois	Total
Partage de paille de sniff	48 (36%)	26 (29.9%)	74
Tatouage	20 (15%)	7 (8%)	27
Piercing	11 (4.2%)	5 (5.7%)	16
Sous-total (paille ou tatouage ou piercing)	62 (46.6%)	31 (35.6%)	93
total	133	87	220

description de la pratique de la dernière injection

Tous les sujets séronégatifs s'étant injecté un produit au moins une fois dans leur vie ont été interrogés sur les circonstances, le lieu et les modalités de leur dernière injection qu'elle soit récente ou ancienne (n°0).

Ancienneté et lieu de la dernière injection

Comme indiqué dans le chapitre précédent, 133 sujets ont pratiqué une injection dans les trois mois précédant l'inclusion. Parmi eux, un peu moins de la moitié a pratiqué au moins une injection dans la semaine précédente. Parmi les autres sujets de l'étude (87), certains n'ont plus pratiqué d'injection depuis fort longtemps : un quart depuis plus d'un an.

Tableau 26 : ancienneté de la dernière injection des sujets séronégatifs (n°0)

Ancienneté		Effectifs	Pourcentages
Moins de 1 an	0 à 7 jours	62	28.2 %
	8 jours à 3 mois	71	32.3 %
	3 à 12 mois	30	13.6 %
Plus de 1 an	1 à 5 ans	39	17.7 %
	Plus de 5 ans	18	8.2 %

Dans plus des trois quarts des cas, l'injection a eu lieu dans un espace privé et dans près de la moitié des cas chez soi. Si l'on compare en fonction de l'ancienneté de la dernière injection, on remarque que les injecteurs récents (moins de 1 an) sont plus nombreux à avoir fait cette dernière injection chez leurs parents (21.5 vs 7.0%); à

l'inverse les injecteurs plus anciens sont plus nombreux à avoir pratiqué cette dernière injection dans un lieu public (22.8 vs 15.3%).

Tableau 27 : lieu de la dernière injection des sujets séronégatifs en fonction de l'ancienneté de la dernière injection(n°0)

Lieu	Injecteurs 12 mois	Non injecteurs 12 mois	Effectifs	Pourcentages
Chez soi	74	27	101	45.9 %
Chez les parents	35	4	39	17.7 %
Chez des amis	23	10	33	15.0 %
Dans la rue	9	5	14	6.4 %
Dans un squat	10	2	12	5.5 %
Sur des escaliers	4	6	10	4.5 %
Dans des W C publics	2	0	2	0.9 %
Autre	5	2	7	3.2 %
Non réponse	1	1	2	0.9 %

Modalités de préparation et d'injection des produits

L'injection a été faite par le sujet lui-même dans 76.4% des cas. On observe une différence entre les injecteurs récents (moins de 1 an) et les injecteurs plus anciens (85.3% vs 50.9%).

La seringue utilisée était neuve dans deux tiers des cas. Si elle n'était pas neuve, elle a été « désinfectée » dans 70% des cas ; les modes de désinfection avaient parfois recours à des produits non reconnus comme désinfectants. Elle a été détruite ou rendue dans 79 cas ; elle serait significativement plus souvent détruite lorsqu'il s'agit d'usagers ayant injecté dans l'année (27.0% vs 47.4%) .

Tableau 28 : caractéristiques de la seringue utilisée

		Effectifs	Pourcentages
Type de seringue	Neuve	156	70.9 %

	Utilisée par soi même	50	22.7 %
	Utilisée par quelqu'un d'autre	11	5.0 %
	Non réponse	3	1.4 %
Désinfection si seringue réutilisée		43	70.5 %
Mode de désinfection	Eau simple	14	23.0 %
	Alcool	11	18.0 %
	Eau de javel	6	9.8 %
	Eau bouillante	6	9.8 %
	Autre	6	9.8 %
Devenir	Détruite	71	32.3 %
	Jetée avec précaution	86	39.1 %
	Jetée sans précaution	17	7.7 %
	Gardée	25	11.4 %
	Cachée	8	3.6 %
	Rendue	8	3.6 %
	Donnée	4	1.8 %
	Non réponse	1	0.5 %

Le matériel utilisé

L'utilisation de matériel ayant servi à quelqu'un d'autre ou l'utilisation à plusieurs du même matériel est plus fréquente que l'utilisation d'une seringue ayant servi à quelqu'un d'autre : 70 personnes, soit près d'un tiers des sujets ont utilisé du matériel non personnel. Le matériel usagé est jeté le plus souvent (60%) ; il peut être gardé ou caché pour être réutilisé (34.5%) ; dans un nombre de cas non négligeable (4.5%) il est donné à un autre usager.

-
-
-
-

Tableau 29 : caractéristiques du matériel utilisé

		Effectifs	Pourcentages
Ni réutilisation, ni partage		62	28.2%
Réutilisation, sans partage		79	35.9 %
Partage du matériel		63	28.6%
Non réponse		16	7.3%
Devenir du matériel (hors la seringue)	jeté	132	60.0 %
	Gardé	66	30.0 %
	Caché	10	4.5 %
	Donné	10	4.5 %
	Non réponse	2	0.9 %

perception des risques et pratiques de prévention

Perception des risques (n = 220)

Bien que cette question s'adresse à l'ensemble des sujets injecteurs au moins une fois dans leur vie et séronégatifs pour l'hépatite C, le taux de réponse à ces questions de perception des risques est faible.

L'analyse des réponses montre que la perception du risque n'est pas parfaite et que le risque lié au matériel est moins bien perçu que le risque lié à la seringue.

Tableau 30 : classement par ordre décroissant des pratiques perçues comme risquées pour la santé

	Effectifs	Pourcentages	Effectifs des répondants
Partage de seringue	53	94.6 %	56
Partage de matériel	51	82.3 %	62
Réutilisation de seringue	66	71.0 %	93
Réutilisation de matériel	43	56.6 %	76
Injection faite par quelqu'un d'autre	30	44.1 %	68

Pratiques de prévention (n = 220)

Un peu moins des deux tiers des sujets enquêtés sont vaccinés contre l'hépatite B. La raison principalement avancée de cette absence de vaccination est la négligence.

Moins d'un tiers de ceux qui ont des relations sexuelles dans les trois derniers mois utilisent systématiquement des préservatifs ; pour ceux qui ne l'utilisent pas, dans deux tiers des cas c'est parce qu'ils ont confiance dans leur(s) partenaire(s), dans un tiers des cas il s'agit de négligence ou de refus. Les éléments du matériel jetés ne le sont pas toujours avec précaution, surtout en ce qui concerne le coton.

-

Tableau 31 : pratiques de prévention

		Effectifs	Pourcentages
Vaccination contre le VHB		137	62.3 %
Utilisation de préservatif	Toujours	46	29.1 %
dans les 3 derniers mois	Fréquemment	17	10.8 %
(nbre de sujets concernés :158)	Rarement	23	14.6 %
	Jamais	72	45.6 %
Elimination des seringues usagées	Jetées avec précaution	179	81.4 %

(NR : 18)	dont rendues inutilisables	159	72.3 %
	Jetées sans précaution	16	7.3 %
	Echangée	7	3.2%
Elimination des cuillers	Jetées avec précaution	57	25.9 %
(NR : 7)	Jetées sans précaution	8	3.6 %
	Gardées	148	67.3 %
Elimination du coton	Jeté avec précaution	127	57.7 %
(NR : 13)	Jeté sans précaution	55	25.0 %
	Gardé	25	11.4 %
Elimination du citron	Jeté avec précaution	110	50.0 %
(NR :57)	Jeté sans précaution	28	12.7 %
	Gardé	25	11.4 %

DISCUSSION

Au total, 220 sujets s'étant injecté un produit au moins une fois au cours de leur vie, séronégatifs pour l'hépatite C et volontaires pour être suivis une fois par trimestre pendant un an ont été inclus dans la cohorte. La période d'inclusion a été de 17 mois en tout dans 11 structures d'accueil pour toxicomanes.

Le protocole initial prévoyait une durée d'inclusion inférieure (12mois), dans un nombre de structures également moins important (6). L'objectif étant l'inclusion de sujets toxicomanes « actifs », l'un des critères d'inclusion était un délai inférieur à trois mois entre la dernière injection et l'inclusion.

L'insuffisance du nombre des inclusions au regard des prévisions faites à partir des files actives des structures ont conduit à un élargissement des critères d'inclusion. Cette sous-estimation peut être en partie expliquée par :

- une baisse du nombre de nouveaux sujets suivis dans les structures entre 1996 et 1999 (baisse du nombre total de sujets dans les files actives de Boris Vian et Baudelaire respectivement de 21 et 13%)

- une augmentation de la prévalence des sérologies positives parmi ces sujets suivis (séropositivité vis à vis du VHC passe de 36 à 42% à Boris Vian et de 33 à 39% à Baudelaire)

- la non-inclusion des sujets « de passage » (non résidents dans le secteur géographique) dont le suivi serait impossible
- la présence discontinue des enquêteurs sur les sites d'accueil (qui sont donc certainement passés à côté de sujets éligibles)
- une surestimation du nombre de toxicomanes injecteurs

L'adaptation du protocole par le conseil scientifique a permis de réunir un nombre de sujets acceptable pour la réponse aux objectifs de l'enquête. La taille de notre cohorte est comparable à celle d'autres études internationales [17-28]. L'exploitation des données de suivi dira si ce nombre était suffisant. L'élargissement à des sujets qui, en principe, ne pratiquent plus d'injections, peut sembler inadéquat mais, selon l'expérience des professionnels des centres d'accueil pour toxicomanes, ces sujets sont toujours susceptibles de revenir à cette pratique après son arrêt.

Une des adaptations du protocole a été une modification des sites d'inclusion des sujets

de nouvelles structures d'accueil des toxicomanes ont été choisies comme sites d'inclusions ; participant à l'enquête de manière retardée, la mobilisation des équipes y a été plus tardive et la durée d'inclusion plus courte. Ces deux paramètres ont probablement constitué un biais dans le recrutement.

La recherche de sujets éligibles a très vite été relâchée dans les structures de type « boutiques » où dès le début est apparue la difficulté à rencontrer et à suivre des sujets séro-négatifs. Le quasi-abandon de l'inclusion dans ces structures n'a pas permis la participation de sujets pas encore pris en charge dans les structures de soins et, donc, plus jeunes dans la toxicomanie.

L'inclusion dans la cohorte ne pouvait se faire sans la certitude que le sujet était séronégatif à l'hépatite C. Cette certitude était donnée par le résultat d'un test Elisa. Les structures d'accueil pour toxicomanes n'ont pas toutes les moyens de pratiquer des prélèvements sanguins et un certain nombre de sujets n'a pu être inclus du fait qu'ils n'avaient pas fait pratiquer ce prélèvement. Ils ont cependant été suivis et sollicités à nouveau au cours de ce suivi pour faire ce prélèvement sanguin ; certains sujets, parmi ceux qui n'ont pas encore eu de test sérologique elisa, seront donc, de ce fait, encore inclus (s'ils pratiquent le test et s'il est négatif).

Les prélèvements salivaires effectués au cours de l'entretien ont pu être réalisés systématiquement. Ces tests salivaires n'étant pas complètement validés au moment de l'enquête, le conseil scientifique a, au début de l'inclusion, hésité entre les deux techniques proposées (Abbott (25) et Pasteur (26)). Finalement, chaque fois que c'était possible (quantité de salive suffisante), les deux techniques ont été effectuées sur chaque prélèvement.

L'éloignement des sites entre eux a fait reposer le recueil des données sur plusieurs enquêteurs ; la durée de l'enquête n'a pas permis que tous les enquêteurs participent jusqu'au bout au recueil ; la présence discontinue des enquêteurs a parfois (mais rarement) nécessité que des questionnaires soient administrés par l'équipe soignante de la structure. Pour toutes ces raisons, des biais ont pu être introduits. Une comparaison sur quelques variables socio-démographiques (travail, revenus, niveau d'études, protection sociale) montre une concordance entre enquêteurs mais une différence significative sur quelques-unes (sentiment de bonheur notamment) dont il est impossible de savoir s'il s'agit d'un biais d'interprétation systématique ou d'une différence entre les populations des sites.

Les caractéristiques de la cohorte d'inclus sont conformes au profil des sujets injecteurs séronégatifs pour l'hépatite C des files actives des structures de recrutement tel qu'il est décrit par l'enquête de novembre 1999 [réf], à savoir :

prédominance masculine (84.1% vs 82.5%)

moyenne d'âge (26.9 vs 27.7)

salariés (30.9% vs 39.1%)

protection sociale (97.7% vs 98.9%)

en majorité sous traitement substitutif (75% vs 64%)

Elles diffèrent sur certains paramètres de l'étude PES dans laquelle les sujets semblent en situation de plus grande précarité : logement précaire 23.4% vs 11.1 ; travail 19.1% vs 31.8% ; niveau d'études primaire et avant la 3^{ème} 22.6% vs primaire et collègue 13.2%.

Les centres à l'origine du plus grand nombre d'inclusions dans la cohorte sont les centres initiateurs du projet et participants depuis le début de l'inclusion : Boris Vian à Lille (64) et Baudelaire à Metz-Thionville (66). Ce sont aussi les structures qui ont les files actives les plus importantes.

Les sujets inclus ont tous été injecteurs au moins une fois dans leur vie ; cependant, certains ont cessé cette pratique depuis longtemps ; 60% de la population a pratiqué une injection dans le trimestre précédent. Les produits les plus utilisés en injection sont d'abord l'héroïne et la cocaïne, puis le subutex®. Les sujets sous traitement substitutif ont eu une pratique d'injection au cours des trois derniers mois, dans près d'un tiers des cas.

Les modalités d'injection étaient appréhendées par deux volets : la pratique des trois derniers mois et la pratique de la dernière injection. Pour les sujets n'ayant pas pratiqué d'injection dans les trois derniers mois, seul le dernier volet permettait de renseigner sur ces modalités et, l'injection étant plus ancienne, les réponses aux questions peuvent ne pas être totalement fiables. Par ailleurs, on observe, pour certains sujets, une discordance sur certains indicateurs entre les réponses à la pratique des trois derniers mois et celles de la pratique de la dernière injection.

Ainsi, la seringue n'est ni réutilisée, ni partagée, donc neuve, chez seulement 20% des sujets ayant pratiqué une injection dans les trois derniers mois (133) alors qu'elle serait neuve chez 70% des sujets inclus (220) pour leur dernière injection. Toujours lors de cette dernière injection, la seringue n'aurait été utilisée par quelqu'un d'autre que dans 5% des cas ; dans l'enquête IREP96 elle était partagée dans 13% des cas, dans l'enquête PES dans 18.6% des cas ; si l'on se réfère aux réponses des sujets ayant pratiqué une injection dans les trois derniers mois, le partage concernerait 24% des sujets, donc un peu plus que dans ces précédentes enquêtes.

Le matériel est partagé dans des proportions encore plus grandes que la seringue. Cependant, cette proportion est moindre que celles relevées par l'enquête IREP96 ou dans l'enquête PES : 32% chez les 133 sujets ayant pratiqué une injection au cours des trois derniers mois vs respectivement 59% et 70.2% ; la proportion de sujets qui n'ont ni réutilisé ni partagé le matériel est de 15%. Là encore, la description de la dernière injection diffère : parmi les 220 sujets inclus, 28% auraient utilisé une cuiller n'ayant jamais servi lors de la dernière injection.

La désinfection reste une notion encore imprécise puisque plus de 20% considèrent qu'un simple nettoyage à l'eau est une désinfection et que fort peu font référence à un produit réellement désinfectant.

Les lieux de pratiques de l'injection étaient étudiés dans le volet « dernière injection » uniquement. Dans les trois quarts des cas il s'agit de lieux privés où l'on peut penser que les risques sont moindres que dans les lieux publics, sauf s'il s'agit du domicile familial (près d'un sujet sur 5) où la pratique à l'insu des parents peut ne pas se faire dans les meilleures conditions d'hygiène.

Les autres pratiques à risque (partage de paille de sniff, tatouage, piercing) touchent un tiers des sujets. Ces pratiques touchent plus les sujets ayant pratiqué une injection au cours des trois derniers mois que ceux qui n'en n'ont pas pratiqué (46.6%vs 35.6%).

Malgré le faible taux de réponse aux questions sur la perception du risque, on peut remarquer que le fait de ne pas utiliser une seringue strictement personnelle n'est pas perçu « à risque » chez plus du quart des répondants et que cette non-perception du risque est plus élevée en ce qui concerne le matériel (près de la moitié). Le risque que représente le fait de se faire faire l'injection par un autre n'est perçu que par moins de la moitié des sujets répondants.

D'une manière plus générale, les pratiques de prévention ne sont pas généralisées :

un tiers des sujets n'est pas vacciné contre l'hépatite B, le plus souvent par négligence ; (dans les rapports d'activité 99 des centres ce sont plus de la moitié des sujets qui ne sont pas vaccinés ; de 48 à 80% selon les centres)

deux tiers des sujets ayant des relations sexuelles n'utilisent pas systématiquement un préservatif, un tiers par négligence ou refus.

CONCLUSION

Les sujets inclus dans la cohorte sont des sujets qui ont été injecteurs mais dont une forte proportion n'a pas pratiqué d'injection depuis plus de trois mois et certains depuis plus d'un an. Il s'agit de sujets pris en charge dans des structures de soins pour toxicomanes et une proportion importante est en traitement de substitution. Cependant, les sujets qui pratiquent encore occasionnellement ou régulièrement l'injection ont encore des pratiques à risque : partage de seringue dans 24% des cas, partage du matériel dans 28% des cas, partage de l'un et/ou de l'autre dans 38% des cas.

Ces constats devraient inciter à renforcer les messages de prévention sur le matériel mais aussi sur le partage de seringues qui n'est pas tout à fait abandonné, loin s'en faut.

L'analyse du suivi permettra d'affiner ces premiers résultats et d'identifier les facteurs de risques déterminants.

REFERENCES

1. Desenclos JC, Dubois F, Couturier E, Pillonel J, Thoraval-Roudot F, Guignard E, Brunet JB, Drucker J. Estimation du nombre de sujets infectés par le VHC en France 1994-95, BEH 5/1996 22-23.
2. Roggendorf M, Deinhardt F, Rasshofer R, Eberle J, Hopf U, Moller B et al. Antibodies to hepatitis C virus. Lancet 1989;2:324-5.
3. Girardi E, Zaccarelli M, Tossini G, Puro V, Narciso P, Visvo G. Hepatitis C virus infection in intravenous drug users: prevalence and risk factors. Scand J Infect Dis 1990;22:751-2
4. Esteban JI, Esteban R, Viladomiu L, Lopez-Talavera JC, Gonzalez A, Hernandez JM et al. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. Lancet 1989;2:294-7.
5. Mortimer PP, Cohen BJ, Litton PA, VanderVelde EM, Bassendine MF, Brind AM, et al. Hepatitis C virus antibody. Lancet 1989;2:798.
6. Lee SD, Chan CY, Wang YJ, Wu JC, Lai KH, Tsai YT, et al. Seroepidemiology of hepatitis C virus infection in Taiwan. Hepatology 1991;13:830-3.

7. Bell J, Batey RG, Farrel GC, Crewe EB, Cunningham AL, Byth K. Hepatitis C in intravenous drug users. *Med J Aust.* 1990;153:274-6.
8. Kelen GD, Green GB, Purcell RH, Chan DW, Qaqish BF, Sivertson KT et al. Hepatitis B and C in emergency department patients. *N Engl J Med* 1992;326:1399-404.
9. Donahue JG, Nelson KE, Munoz A, Vlahov D, Rennie LL, Taylor EL et al. Antibody to Hepatitis C virus among cardiac surgery patients, homosexual men, and intravenous drug users in Baltimore, Maryland. *Am J Epidemiol* 1991;134:1206-11.
10. Van den Hoek JA, Van Haastrecht HJ, Goudsmit J, De Wolf F, Coutinho RA. Prevalence, incidence, and risk factors of hepatitis C virus infection among drug users in Amsterdam. *J Infect Dis* 1990;162:823-6.
11. Pont J, Neuwald C, Salzner G. Antibody prevalence of parenterally transmitted viruses (HIV 1, HTLV 1, HBV, HCV) in Austrian intravenous drug users. *Infection* 1991;19:427-30.
12. Lucidarme D, Foutrein P, Creusy C, Forzy G, Foutrein-Comes MC, Muysen A, et al. Prévalence des marqueurs des hépatites C, B, et D, et aspects histopathologiques dans un groupe de toxicomanes intra-veineux. *Gastroenterol Clin Biol.* 1994;18:964-8.
13. Schmitt C, Bertel J, Jacob C. Fréquence des marqueurs sérologiques des hépatites B et C et du VIH dans une population de toxicomanes hospitalisés de 1990 à 1992. *Ann Med Int* 1994;145:7-12.
14. Crofts N, Hopper JL, Bowden DS, Breschkin AM, Milner R, Locarnini SA. Hepatitis C virus infection among a cohort of Victorian injecting drug users. *Med J Aust* 1993;159:237-41.
15. Chamot E, de Saussure P, Hirschel B, Deglon JJ, Perrin LH. Incidence of hepatitis C, hepatitis B and HIV infections among drug users in a methadone-maintenance programme. *AIDS* 1992 Apr ;6 :430-1.
16. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Lyles CM, Cohn S, Thomas DL. Incidence and risk factors for hepatitis C among injection drug users in Baltimore, Maryland. *J Clin Microbiol.* 1997 Dec ;35 :3274-7.
17. Orduna A, Bratos MA, Guttierrez P, Almaraz A, Eiros JM, Martin JF, Gonzalez JM, Caro-Paton A and Rodriguez-Torres A. Infection by hepatitis B and C virus in non-intravenous drug using female prostitutes in Spain. *Eur J Epidemiol.* 1992 Sep ;8(5) :656-9.
18. Thomas DL, Cannon RO, Shapiro CN, Hook EW 3rd, Alter MJ, and Quinn TC. Hepatitis C, Hepatitis B and Human Immunodeficiency Virus Infections among non-intravenous drug using patients attending clinics for sexually transmitted diseases. *J. Infect. Dis* 1994 May;169:990-5.
19. Dubois F, Desenclos JC, Mariotte N, Goudeau A. Séro prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C dans un échantillon national d'assurés sociaux volontaires à un examen de santé de la Sécurité Sociale. *BEH* 5/1996 17-19.
20. Löve A, Sigurdsson JR, Stanzeit B, Briem H, Rikardsottir H and Widell A. Characteristics of hepatitis C virus among Intravenous drug users in Iceland. *Am J Epidemiol* Vol 143, n°6, 1996 631-35.
21. Ingerhød MI, Jasinski DR, Sullivan JT. Prevalence of hepatitis C in a Chemically Dependent Population. *Arch Intern Med.* 1993 Sep ;153 :2025-30.

22. Institut de Recherche en Epidémiologie de la Pharmacodépendance (IREP). Etude multicentrique sur les attitudes et les comportements des toxicomanes face au risque de contamination par le VIH et les virus de l'hépatite. Rapport de synthèse, Octobre 1996.
23. Emmanuelli J, Lert F, Valenciano M, Caractéristiques sociales, consommation et risques chez les usagers de drogues fréquentant les programmes d'échange de seringues en France, Rapport InVS/INSERM, nov 99
24. Emmanuelli J, contribution à l'évaluation de la politique de réduction des risques « SIAMOIS », publication Institut de Veille Sanitaire, novembre 2000.
25. Groupe de l'action concertée de l'hépatite C. Réseau National de Santé Publique (RNSP), Action concertée sur l'épidémiologie de l'hépatite C. Octobre 1995.
26. Bello PY, Pasquier C, Gourney P, Puel J, Izopet J. Assessment of a hepatitis C virus antibody assay in saliva for epidemiological studies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998 Aug;17:570-2.
27. Mc Intyre PG, Laszlo J, Appleyard K, Ogden GR. Modified enzyme immunoassay to detect hepatitis C virus antibodies in oral fluid. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996 ;15:882-4.
28. Garfein RS, Doherty MC, Monterroso ER, Thomas DL, Nelson KE, Vlahov D. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1998 ;18(suppl1) :S11-S9
29. Hagan H, Thiede H, Weiss NS, Hopkins SG, Duchin JS, Alexander ER. Sharing of drug preparation equipment as a risk factor for hepatitis C ; Am J Public Health. 2001 Jan ; 91 (1) : 42-6.

I.

II. ANNEXE VII : MEMOIRE POUR LE DEA DE SANTE PUBLIQUE

Incidence et facteurs de risque de la séroconversion au virus de l'hépatite C

Auteur : Amélie BRUANDET

1. Introduction

La lutte contre l'hépatite C (VHC) constitue une priorité de santé publique. On estime que 3 % de la population mondiale est touchée par ce virus. En Europe, de 0,5 % à 2 % des sujets seraient atteints d'hépatite C selon les pays, avec un gradient Nord - Sud (1). En France, en 1994, le nombre de personnes séropositives pour le virus de l'hépatite C (VHC) était estimé entre 500 000 et 650 000 personnes, soit environ 1% de la population (2;3). Dans les pays occidentaux, le VHC serait responsable de 20% des hépatites aiguës, 70 % des hépatites chroniques, 40% des cirrhoses décompensées, 60% des carcinomes hépato cellulaires et 30 % des transplantations hépatiques (1;4;5).

Face à cette situation, un premier plan quadriennal national de lutte contre l'hépatite C était mis en place en France en 1999. Ce programme, actualisé en 2002, insiste sur l'importance du dépistage, de la prise en charge précoce, de la prévention primaire de l'infection ainsi que sur la formation et la recherche (6).

Le VHC se transmet par contact avec du sang infecté. L'incidence de l'infection par le VHC n'est pas connue en France. Aujourd'hui, le risque de contamination par transfusion sanguine a considérablement diminué suite à l'instauration des tests des dons de sang en 1991. L'usage de drogue intraveineux et l'exposition nosocomiale sont aujourd'hui les deux modes principaux de transmission (7;8).

La population d'usagers de cocaïne ou d'opiacés à problèmes était estimée entre 150 000 et 180 000 personnes en 1999 parmi lesquelles on comptait environ 80 à 100 000 injecteurs (9). Dans la population d'usagers de drogues intraveineux (UDIV), l'étude de la prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C a fait l'objet de nombreux travaux (2;3;10-21). La prévalence est estimée de 30% à 98% selon les études, réalisées en France ainsi que dans d'autres pays occidentaux.

Chez les UDIV, le mode de contamination le plus connu et le plus documenté est le partage de seringue (22-27). Néanmoins, d'autres modes de contamination existent. Pour comprendre le contexte dans lequel s'inscrit l'infection par le VHC chez les UDIV, il est nécessaire d'évoquer le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). En effet, les campagnes de prévention du risque viral à destination des UDIV mises en place dans les années 85-95 en France visaient essentiellement le VIH et les messages ciblaient le non partage de seringue sans évoquer le reste du matériel de préparation de l'injection (*cuiller* utilisée comme récipient, *coton ou filtre* utilisé pour filtrer le produit aspiré dans la cuiller avec la seringue, *eau* utilisée pour faire le mélange dans le corps de la seringue).

Actuellement les partages de seringues ont fortement baissé (9;28), ce qui a permis de limiter l'épidémie de VIH sans néanmoins avoir d'effet visible sur l'épidémie de VHC (12;29;30). Cette différence par rapport au VIH s'expliquerait notamment par une transmission plus facile du VHC par le sang lors du partage du matériel de préparation de l'injection qui reste important (31). En effet, dans plusieurs études, le taux de séroconversion chez des professionnels de santé victimes d'accidents d'exposition au sang était de 3 à 9% pour le VHC alors qu'il s'élevait à 0,25% pour le VIH (32). Par ailleurs, la prévalence plus élevée du VHC par rapport au VIH (2,5%) chez les UDIV augmente, à partage égal, le risque d'exposition au virus et ainsi la transmission (22;33).

Le partage du matériel de préparation de l'injection pourrait ainsi permettre la transmission du VHC de plusieurs manières. L'injection se réalise souvent à plusieurs. La personne réalisant le mélange de la drogue et de l'eau le fait dans le corps de sa propre seringue avant de le mettre dans le récipient commun (cuiller), le partage de la drogue étant en effet plus équitable sous forme de liquide. Si cette personne est virémique au VHC et si elle a déjà utilisé sa seringue pour elle-même (sans pour autant la partager), elle pourrait alors contaminer le liquide commun. Dans l'étape suivante, elle pourra aspirer le liquide commun, à travers un filtre (coton), dans une cuiller. Ici, c'est le contact de son aiguille déjà contaminée qui contaminerait le filtre puis la cuiller. Cuiller et filtre contamineraient alors le liquide commun dans lequel vont aspirer les compagnons d'injection (34).

Les cohortes prospectives publiées étudiant l'incidence et les facteurs de risque de la séroconversion au VHC ne tiennent compte dans leurs analyses que des données recueillies à l'inclusion des sujets dans la cohorte (35;36). Or, les comportements des toxicomanes concernant les pratiques de partage peuvent varier au cours du temps. La prise en compte de l'ensemble des informations recueillies au cours du temps au sein d'une cohorte prospective devrait permettre de mieux étudier l'association entre la séroconversion VHC et les pratiques de partage évoluant au cours du temps.

Ainsi, afin d'estimer l'incidence de l'infection par le virus de l'hépatite C chez les UDIV et d'identifier les modes de transmission, une étude de cohorte prospective d'UDIV séronégatifs pour le VHC a été réalisée dans le Nord et l'Est de la France et son analyse a pris en compte les variables au cours du suivi.

2. Matériel et méthodes

2.1 Objectifs

L'objectif était d'étudier l'incidence de la séroconversion au VHC chez les UDIV et les facteurs de risques associés à cette séroconversion.

2.2 Type d'étude et population d'étude

Une étude de cohorte prospective multicentrique a été mise en place.

Les sujets éligibles étaient les toxicomanes volontaires fréquentant des centres de prise en charge du Nord et de l'Est de la France, s'étant injecté un produit au moins une fois au cours de leur vie et dont la sérologie VHC n'était pas connue comme positive. Ont été définitivement inclus les sujets qui, après tests sérologiques, étaient VHC négatifs.

2.3 Recueil d'informations

Le recueil d'informations s'est déroulé du 1^{er} mars 1999 au 03 août 2001. L'enquête était présentée aux sujets éligibles par le référent soignant qui recueillait le consentement du sujet et fixait un rendez-vous avec un enquêteur formé.

A l'inclusion, les sujets inclus ont répondu à un questionnaire administré par l'enquêteur, ont bénéficié d'un prélèvement salivaire à l'aide d'une salivette, recueillie au moment de l'entretien et d'un prélèvement sanguin, effectué dans le centre de soins si celui-ci était en mesure de le faire sinon dans un laboratoire privé.

Le suivi des sujets inclus était prévu tous les 3 mois pendant une durée de 12 mois. A chaque consultation de suivi, un questionnaire était rempli par un enquêteur et un prélèvement salivaire par une salivette était réalisé. Si la salivette était positive, un test sérologique VHC était alors réalisé à partir d'un prélèvement sanguin. Sinon le test sérologique était réalisé à la fin de la période de suivi.

2.4 Questionnaires

A l'inclusion, les variables recueillies étaient les suivantes :

données socio-démographiques (âge, sexe, statut familial, niveau d'étude, revenu, domicile, protection sociale, passage en détention)

histoire de la toxicomanie (âge de début de la toxicomanie et de l'injection, produits déjà utilisés et injectés, durées des périodes d'injection...)

résultats des tests sérologiques VHC, VHB, VIH et du test salivaire VHC

pratique de l'injection durant les 3 derniers mois et lors de la dernière injection (partage de seringue ou de matériel, réutilisation de ses propres seringues et de son propre matériel, méthodes de nettoyage des seringues ou matériel partagés ou réutilisés...)

autres facteurs de risque potentiels : tatouage, piercing

pratiques de prévention : vaccination VHB, utilisation de préservatifs.

Les variables recueillies au cours du suivi étaient les mêmes que celles recueillies lors de l'inclusion, hormis les variables concernant l'histoire de la toxicomanie et la

situation socio-démographique (âge, sexe, scolarité, passage en détention). Alors que le questionnaire d'inclusion recueillait les informations des trois mois la précédant, le questionnaire de suivi renseignait sur la période écoulée depuis le dernier entretien (cette période peut en effet être supérieure à trois mois si la personne ne s'est pas présentée à un des entretiens de suivi).

2.5 Analyses biologiques

Les tests salivaires ont été réalisés selon la méthode décrite par Bello et coll (37). Le recueil de salive était réalisé à l'aide du système Salivette® (laboratoires Sarstedt, Allemagne). Il s'agit d'un coton que l'on doit mâcher pendant environ une minute de manière à l'imbiber de salive. La salive est ensuite extraite des cotons par centrifugation puis stockée au congélateur à -80° C. Pour dépister les anticorps anti-VHC sur la salive, un test ELISA de troisième génération (ELISA 3: enzyme-linked immunosorbent assay) était réalisé. Si le test était positif, il était confirmé par un second test ELISA 3. Les techniques des laboratoires Abbott (HCV3-0 EIA, laboratoires Abbott, Rungis, France) et des laboratoires Pasteur (Monolisa anti-HCV, Biorad, Marnes la Coquette, France) ont été utilisées. Si le test était positif avec l'une des deux techniques, un test sérologique était recommandé.

Les tests sérologiques ont été réalisés à l'aide d'un test ELISA 3. Si le test était positif, il était confirmé par un second test ELISA 3 puis une PCR qualitative (polymerase chain reaction) par la technique cobas amplicor hcv 2.0 (laboratoire Roche diagnostics, France) en vue de la mise en œuvre de la prise en charge clinique et thérapeutique.

2.6 Plan d'analyse

2.6.1 Définition des variables étudiées

Les variables listées dans le tableau I représentent l'ensemble des variables étudiées (avec différents codages possibles), sélectionnées ou non selon l'analyse.

Tableau II: Définition des variables recueillies à l'inclusion et lors du suivi (1)

INTITULÉ	DÉFINITION
Profil socio-démographique et conditions de vie	
Sexe	Homme, femme
Age ¹	Codage quantitatif
	Codage en classes: moins de 25 ans, plus de 25 ans
Région ¹	Est (Moselle et Meurthe et Moselle), Nord (Nord, Pas-de-Calais, Somme)
Pratique antérieure de test VHC, VIH ou VHB ¹	Oui, non
Niveau scolaire ¹	Primaire ou collège, bepc ou bep, baccalauréat, études supérieures
Passage en détention ¹	Oui (au moins une fois dans la vie), non

Protection sociale	Oui, non
Habitat	Personnel, parents, amis ou précaire (hôtel, foyer, squatt, sdf)
	Non précaire (personnel, parents, amis), précaire
Travail	Oui, non

Tableau I: Définition des variables recueillies à l'inclusion et lors du suivi (2)

INTITULÉ	DÉFINITION
Ressources	Salaire, pension, revenu conjoint, autre ou aucune
	Salaire, autre (pension, revenu conjoint, autre ou aucune)
Vit en couple	Oui, non
Partenaire sexuel régulier depuis plus de 6 mois	Oui, non
Vit en couple, partenaire régulier	Vit en couple ou a un partenaire sexuel régulier depuis plus de 6 mois, vit seul sans partenaire
Sentiment de solitude	Seul, entouré
Sentiment de bonheur ¹	Dépressif, heureux
Tentative de suicide	Oui, non
Pratiques de toxicomanie et autres prises de risque	
Ancienneté de l'injection ²	Injecteur depuis moins de 2 ans <i>versus</i> plus de 2 ans
Age à la première injection	Moins de 20 ans <i>versus</i> plus de 20 ans
Traitement de substitution	Oui (méthadone ou subutex au moment de l'entretien), non
Partage paille de sniff, tatouage ou piercing	Oui, non
Utilisation de préservatif	Oui (toujours ou sans objet (pas de rapport sexuel), non (jamais, rarement ou fréquemment)

Type d'injecteur	<ul style="list-style-type: none"> - Ancien : dernière injection date de 1 an - Occasionnel : dernière injection date de moins d'un an et plus de 7 jours ET fréquence d'injection: moins de 8 fois par semaine ou pas d'injection déclarée au cours des 3 derniers mois - Fréquent : dernière injection date de moins de 7 jours ET fréquence d'injection : au moins une fois par jour ou moins de 8 fois par semaine
Injecteur au cours des 6 mois précédant l'inclusion	Oui, non
Injection quotidienne de cocaïne	Oui, non
Injection quotidienne d'héroïne	Oui, non
Pratiques de partage	
Partage de seringue	Oui, non
Partage de matériel de préparation de l'injection	Distinction de Global (tout matériel de préparation), coton, cuiller et eau: oui, non
Partage ou prêt de matériel de préparation de l'injection	Mêmes codages que pour le partage de matériel
Réutilisation de matériel de préparation de l'injection	Mêmes codages que pour le partage de matériel
Partage de matériel de préparation de l'injection et seringue	<ul style="list-style-type: none"> - pas d'injection - injection sans partage - partage matériel de préparation exclusivement (c'est à dire sans partage de seringue). Distinction de Global (tout matériel de préparation), coton, cuiller et eau - partage de seringue (avec ou sans partage de matériel de préparation)

2.6.2 Caractéristiques et représentativité de la cohorte

La comparaison selon les variables étudiées de la cohorte finale (ayant bénéficié d'un test sérologique VHC) aux sujets perdus de vue (non suivis ou sans test sérologique final), permettant d'étudier la représentativité de la cohorte finale par rapport à la population incluse initialement, a été réalisée par un test du Khi deux (test

exact de Fisher bilatéral si les effectifs théoriques étaient ≤ 5 ou un test t.

2.6.3 Incidence de la séroconversion au VHC et étude univariée à l'inclusion

Le taux d'incidence de la séroconversion au virus de l'hépatite C est égal au rapport du nombre de nouveaux cas de séroconversion au cours de la période étudiée sur PA, le nombre de personnes années correspondantes.

La date d'inclusion a été fixée au jour de remplissage du questionnaire d'inclusion. Comme dans les autres études de cohorte du même type, la date de la séroconversion a été arbitrairement fixée à mi-chemin entre la date du prélèvement sanguin positif et la date du dernier test salivaire négatif qui le précède (environ trois mois avant) (18;22;25;35). La date de point a été fixée au jour du test sérologique final s'il était négatif ou à la date de la séroconversion s'il était positif. Le nombre de PA correspond à la somme des temps de participation de chaque sujet (temps de participation = date de point – date d'inclusion).

Ce taux d'incidence est étudié pour l'ensemble de la cohorte finale et calculé selon les variables socio-démographiques et prises de risques recueillies à l'inclusion.

Le rapport des taux d'incidence de ces variables (classe(s) exposée(s) sur classe de référence) nous permet d'estimer les risques relatifs (RR), mesurant leurs associations avec la séroconversion VHC. L'estimation des RR avec leur intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) est effectuée à partir d'un modèle de Poisson:

$$\lambda(t, Z_i) = \exp \alpha \times \exp \beta Z_i \quad (\text{a})$$

où $\exp \beta$ est l'estimation du RR de la variable Z.

2.6.4 Etude des facteurs de risque de séroconversion au VHC

En analyse de survie il est habituel d'utiliser comme outil principal la fonction de risque instantané pour l'individu i , notée $\lambda_i(t)$. Le modèle de Cox (38) exprime le risque instantané par :

$$\lambda(t|Z_i(t)) = \lambda_0(t) \exp(\beta Z_i(t)) \quad (\text{b})$$

où $Z_i(t)$ est le vecteur des variables de l'individu i , β est le vecteur des paramètres associés et $\lambda_0(t)$ est la fonction de risque de base. Nous supposons ici que les variables peuvent évoluer au cours du temps.

L'un des grands avantages du modèle de Cox est de pouvoir estimer les paramètres du modèle sans avoir à spécifier le risque de base, c'est pourquoi le modèle est dit semi-paramétrique.

L'estimation relativement simple des paramètres du modèle de Cox a rendu ce modèle très populaire. Cependant, ce modèle repose sur trois hypothèses importantes qu'il convient de vérifier : 1) le mécanisme de censure est indépendant de la survenue de l'événement d'intérêt, 2) la relation de l'effet des variables sur le risque instantané est log-linéaire, 3) les risques sont proportionnels c'est à dire que le rapport des risques instantanés de deux individus n'ayant pas les mêmes variables est

constant au cours du temps. Cette dernière hypothèse présente une limitation devant de nombreuses situations réelles pour lesquelles l'effet d'une variable (dépendante ou non du temps) sur la survenue de l'événement d'intérêt est susceptible d'évoluer au cours du temps.

A partir de la formulation du risque instantané (équation (b)), plusieurs modèles multiplicatifs de survie peuvent être proposés, selon la forme adoptée pour la fonction de risque de base (39). Lorsque l'on fait l'hypothèse que la fonction $\lambda_0(t)$ est constante au cours du temps ($\lambda_0(t) = \exp(\alpha) = \lambda$), on obtient un modèle de Poisson (modèle discret). Lorsque, dans un modèle de Poisson, la comparaison entre un groupe exposé et un groupe non-exposé est conditionnelle à une strate d'âge par exemple, le modèle de Cox (modèle continu) peut être considéré comme un cas particulier du modèle de Poisson lorsque la taille des strates d'âge tendent vers 0 (40). En terme d'estimation, les deux modèles ont donné des résultats très proches dans plusieurs études réelles (41;42).

Plusieurs modélisations ont été réalisées dans notre étude. La première prend en compte les informations recueillies lors de l'inclusion. La seconde tient compte de l'ensemble des données recueillies au cours du temps.

2.6.4.1 Analyse à l'inclusion

Cette analyse multivariée permet d'étudier les associations entre la séroconversion et les variables de partage plus celles sélectionnées recueillies à l'inclusion dans la cohorte. Les variables sélectionnées ont été celles associées avec la séroconversion VHC à l'étape univariée ($p < 0.20$) et celles connues comme étant des facteurs de risques établis dans la bibliographie.

Le modèle de Cox a été utilisé en introduisant des variables Z ne dépendant pas du temps. L'hypothèse des risques proportionnels a été testée selon deux méthodes. La méthode graphique établit une représentation de la fonction:

$$y = \log(-\log[S(t)]) \quad (c)$$

où $S(t)$ est la fonction de survie. Si l'hypothèse de proportionnalité est vraie, les courbes correspondantes doivent alors se déduire l'une de l'autre par une simple translation. La seconde méthode, quantitative, estime le risque des variables fixes Z transformées en une fonction qui dépend du temps à partir d'un modèle de Cox. Si ces nouvelles variables ne modifiaient pas le risque de manière significative, l'hypothèse des risques proportionnels n'était pas rejetée.

Le modèle de poisson a également été appliqué à ces données d'inclusion.

2.6.4.2 Analyse du suivi

Cette analyse permet l'étude des associations entre la séroconversion et les variables de partage plus celles sélectionnées, recueillies au cours du suivi (de l'inclusion à la date de point). Ces variables peuvent donc avoir évolué au cours du temps.

Théoriquement, l'introduction de variables dépendantes du temps dans le modèle de Cox est possible (équation (b)). Cette modélisation, qui a été appliquée ici, a l'avantage de pouvoir prendre en compte l'évolution dans le temps de certaines variables ce qui offre une alternative à la simple analyse de données à l'inclusion des individus. Lorsque qu'un paramètre qui ne dépend pas du temps (par exemple le sexe) est associé à une variable qui elle dépend du temps (par exemple *partage de matériel de préparation de l'injection*), il est habituel de considérer ce paramètre comme l'effet moyen dans le temps de la variable. En toute rigueur, ceci n'est vrai qu'en l'absence de censure. Un estimateur de l'effet moyen a été proposé (43) mais sa mise en pratique n'est pas encore très simple (notamment pour l'estimation de la

variance de l'estimateur). L'hypothèse des risques proportionnels a été testée selon la méthode décrite en 2.6.4.1 pour les variables ne dépendant pas du temps.

2.6.5 Logiciels utilisés

Une base de données a été créée avec le logiciel Epi Info version 6. Les questionnaires ont été saisis sur ce logiciel par des internes de santé publique. Une double saisie a été réalisée afin de valider les données informatisées avec la procédure VALIDATE. Cette validation a été réalisée par l'affichage des différences entre ces deux fichiers de saisie.

L'analyse des données a été réalisée avec le logiciel SAS version 8. L'analyse multivariée a été effectuée avec les procédures PROC PHREG pour le modèle de Cox et PROC GENMOD pour le modèle de Poisson.

3. Résultats

Caractéristiques et représentativité de la cohorte (Tableau II)

Parmi les 231 sujets inclus dans la cohorte, 165 ont eu un test sérologique VHC final. La cohorte qui fait l'objet de l'analyse comporte donc 165 sujets.

La population incluse comprend une majorité d'hommes, a une moyenne d'âge de 27 ans, est pour 65 % issue de la région Nord et a un niveau scolaire inférieur au baccalauréat pour 73 %. Cette population bénéficie d'une protection sociale, a un travail dans 32 % des cas et habite le plus souvent chez ses parents. Trente trois pour cent des sujets inclus ont déjà été incarcérés au moins une fois au cours leur vie et 16 % des personnes ont tenté de se suicider au cours des 3 derniers mois (sur 96 répondants à cette question).

On ne note pas de différence importante entre les 165 sujets étudiés et les 66 perdus de vue selon les caractéristiques recueillies à l'inclusion. Néanmoins, les sujets issus de la cohorte finale bénéficient plus souvent de protection sociale que ceux perdus de vue et se sentent moins souvent seuls. Concernant leurs pratiques de prévention, ils ont moins souvent réalisé de test sérologique VHC avant leur participation à l'étude. Ils ont commencé à s'injecter plus souvent après l'âge de 20 ans que les perdus de vue et sont plus souvent sous traitement de substitution.

Tableau III: Comparaison selon le profil socio-démographique et les pratiques de toxicomanie des sujets inclus (ayant eu une prise de sang finale) aux perdus de vue

		Inclus (n 5)		Perdus de vue (nf)		p	Total (n#1)	
		n	%	n	%		n	%
Age	(moyenne)	26,5		27,6		0,12	26.9	
Sexe	Hommes	136	82,4	59	89,4	0,19	195	84,4
	Femmes	29	17,6	7	10,6		36	15,6

Région	Est	55	33,3	25	37,9	0,51	80	34,6
	Nord	110	66,7	41	62,1		151	65,4
Niveau scolaire	Primaire, collège	22	13,3	9	13,3	0,65	31	13,4
	Bepc, bep	99	60	42	63,6		141	61
	Baccalauréat	16	9,7	8	12,1		24	10,4
	Etudes sup	28	17	7	10,6		35	15,2
Travail		47	28,5	27	40,9	0,07	74	32
Protection sociale		163	99,4	61	93,9	0,02	224	97
Ressources	Salaire	46	27,9	26	39,4	0,23	72	31,2
	Pension	84	50,9	30	45,5		114	49,4
	Revenu conjoint	3	1,8	0	-		3	1,3
	Autres ressources	7	4,3	1	1,5		8	3,5
	Sans ressources	25	15,2	9	13,6		34	14,7
Habitat	Personnel	72	43,9	23	35,9	0,33	95	41,7
	Parents	67	40,9	29	45,3		96	42,1
	Amis	10	6,1	2	3,1		12	5,3
	Précaire	15	9,2	10	15,6		25	10,8
Passage en détention		51	30,9	26	39,4	0,21	77	33,3
Vit en couple		47	33,3	16	26,2	0,32	63	31,2
Partenaire sexuel régulier		83	50,3	29	45,3	0,50	112	48,9
Sentiment de solitude		76	47,2	38	60,3	0,08	114	50,9
Sentiment de bonheur		94	57,3	44	67,7	0,15	138	60,3

Tentative de suicide		7	11,5	8	22,9	0,16	15	15,6
Pratique antérieure de test sérologique	Test VHC	136	87,2	58	95,1	0,09	194	84
	Test VHB	138	89,6	54	93,1	0,43	192	83
	Test VIH	149	92,6	60	95,2	0,56	209	90,5
Ancienneté de la première injection	<= 2 ans	41	24,9	18	27,3	0,70	59	25,5
	> 2 ans	124	75,2	48	72,7		172	74,5
Age à la première injection	<20 ans	99	60,0	52	78,8	0,01	151	65,4
	> ans	66	40,0	14	21,2		80	34,6
Traitement de substitution		131	79,4	43	65,2	0,02	174	75,3
Paille, tatouage ou piercing		68	42,5	30	45,5	0,68	98	43,4
Type d'injecteur	Ancien	47	28,5	12	18,2	0,12	59	25,5
	Occasionnel	49	29,7	28	42,4		77	33,3
	Fréquent	69	41,8	26	39,4		95	41,1
Partage seringue		22	23,9	13	29,6	0,53	35	25,7
Partage matériel		32	37,2	11	27,5	0,32	43	34,1

3.1 Taux d'incidence selon les variables d'inclusion

Les 165 sujets ont contribué à 178,4 personnes années pendant le suivi de la cohorte. Parmi ces 165 sujets, une séroconversion est survenue chez 16 d'entre eux soit un taux d'incidence global de 8,97 pour 100 personnes années (IC95 %: 4,57-13,4).

3.1.1 Taux d'incidence selon le profil socio-démographique et conditions de vie (Tableau III):

Le taux d'incidence est plus élevé chez les femmes avec 16,7 pour 100 personnes années. Les UDIV de moins de 25 ans ont un taux d'incidence plus élevé que les plus âgés. Ceux résidant dans les départements de Meurthe et Moselle ou Moselle ont un taux d'incidence plus élevé que les résidents du Nord, Pas-de-Calais et de la Somme. Le taux d'incidence est plus élevé chez ceux vivant en habitat précaire. Les UDIV ayant déjà effectué un passage en détention au cours de leur vie ont un taux d'incidence plus élevé que les autres.

3.1.2 Taux d'incidence selon les pratiques de toxicomanie et autres prises de risque (Tableau III):

Les UDIV s'injectant depuis moins de 2 ans ont une incidence significativement moins élevée que les autres. Ceux qui ont commencé l'usage intraveineux de la toxicomanie après l'âge de 20 ans ont un risque plus élevé que ceux qui ont commencé avant. Les UDIV qui n'ont pas été sous traitement de substitution au cours des trois derniers mois ont un risque plus élevé que ceux bénéficiant d'un traitement de substitution.

L'utilisation de paille, la réalisation de tatouage ou de piercing, n'augmentent pas le risque de séroconversion. Les UDIV ayant toujours utilisé des préservatifs au cours des trois derniers mois ou n'ayant pas eu de rapport sexuel ont un taux d'incidence plus faible que les autres.

Les injecteurs fréquents ont une incidence plus élevée que les injecteurs occasionnels ou anciens. Parmi les injecteurs, ceux qui déclarent s'injecter quotidiennement de la cocaïne ont un risque significativement plus élevé que les autres ce qui n'est pas le cas pour ceux qui déclaraient s'injecter quotidiennement de l'héroïne.

3.1.3 Taux d'incidence selon les pratiques de partage (Tableau IV):

A l'inclusion, les UDIV s'étant injecté au cours des trois derniers mois qui déclaraient partager la seringue ont un taux d'incidence 3 fois plus élevé (IC95 %: 0,9-9,8) que les autres. Ceux qui déclaraient partager le matériel de préparation de l'injection (cuiller, coton ou eau) ont un taux d'incidence 5 fois plus élevé que les autres injecteurs (IC95 %: 1,4-19,6). Le risque de séroconversion est 2,4 fois plus élevé chez les UDIV réutilisant leur matériel mais de manière non significative.

Quand on détaille le matériel de préparation de l'injection utilisé (coton puis cuiller puis eau), on retrouve les mêmes associations significatives pour le partage excepté pour l'eau où cette association n'est pas significative. Les injecteurs qui déclaraient réutiliser le coton ont un taux d'incidence 5,7 fois plus élevé (IC 95 %: 1,2-26,4) que ceux qui ne le réutilisaient pas. Le taux d'incidence chez les UDIV réutilisant la cuiller ou l'eau est respectivement 2,7 et 1,5 fois plus élevé que chez ceux ne les réutilisant pas mais de façon non significative.

Tableau IV : taux d'incidence et risque relatif univarié selon les variables à l'inclusion (n 5)

Variables d'intérêt		T _I ^a (pour 100 PA)	RR	IC95 % du RR
Sexe	Femmes (n))	16,67	1	-
	Hommes (n 6)	7,41	0,44	0,15-1,28
Age	> 25 ans (nv)	6,09	1	-
	<= 25 ans (n‰)	11,43	1,88	0,65-5,41
Région	Est (nU)	14,36	1	-
	Nord (n 0)	6,52	0,45	0,17-1,21

Habitat	Non précaire (n 9)	8,09	1	-
	Précaire (n)	17,84	2,21	0,63-7,74
Ressources	Salaire (nF)	6,50	1	-
	Autre (n 9)	9,83	1,51	0,43-5,31
Partenaire ou vie de couple	Oui (n†)	11,06	1	-
	Non (ne)	7,00	0,63	0,22-1,85
Passage en détention	Non (n 4)	7,10	1	-
	Oui (nQ)	13,57	1,91	0,71-5,13
Ancienneté de l'injection	> 2 ans (n 4)	6,03	1	-
	<= 2 ans (nA)	17,52	2,91**	1,09-7,74
Age à la première injection	< 20 ans (n™)	7,22	1	-
	>= 20 ans (nf)	11,83	1,64	0,61-4,36
Traitement de substitution	Non (n4)	14,09	1	-
	Oui (n 1)	7,70	0,55	0,19-1,57
Paille, tatouage ou piercing	Non (n')	10,28	1	-
	Oui (nh)	7,97	0,77	0,28-2,13
Utilisation de préservatif	Non (n= 82)	13,70	1	-
	Oui (nc)	8,70	0,61	0,21-1,77
Type d'injecteur	Ancien (nG)	3,86	1	-
	Occasionnel (nl)	9,23	2,35	0,46-12,10
	Fréquent (ni)	12,43	3,26	0,70-15,09

Injection dans les 6 derniers mois	Non (nb)	5,87	1	-
	Oui (n 3)	10,89	1,86	0,60-5,76
Injection quotidienne de cocaïne	Non (nw)	7,04	1	-
	Oui (n)	36,54	5,19**	1,67-16,10
Injection quotidienne d'héroïne	Non (ni)	10,88	1	-
	Oui (n')	14,22	1,31	0,39-4,34

Tableau V : taux d'incidence et risque relatif univarié selon les variables à l'inclusion : pratiques de partage (n-)

Variables d'intérêt		Ti ^a (pour 100 PA)	RR	IC95 % ^a du RR
Partage de seringue	Non (ne)	8,22	1	-
	Oui (n")	24,64	3,00*	0,91-9,82
Matériel de préparation de l'injection : global				
Partage	Non (nT)	4,94	1	-
	Oui (n2)	25,70	5,20**	1,38-19,61
Partage ou prêt	Non (nH)	5,51	1	-
	Oui (n6)	22,47	4,08**	1,08-15,62
Réutilisation	Non (n)	4,87	1	-
	Oui (nr)	13,19	2,35	0,30-18,35
Matériel de préparation de l'injection: Coton				
Partage	Non (ne)	6,91	1	-
	Oui (n!)	30,73	4,45**	1,36-14,57

Partage ou prêt	Non (nW)	6,19	1	-
	Oui (n&)	28,98	4,68**	1,37-15,99
Réutilisation	Non (nI)	3,64	1	-
	Oui (n@)	22,46	5,70**	1,23-26,37
Matériel de préparation de l'injection : Cuiller				
Partage	Non (nY)	6,11	1	-
	Oui (n')	26,52	4,34**	1,27-14,82
Partage ou prêt	Non (nT)	6,65	1	-
	Oui (n0)	23,43	3,52**	1,03-12,03
Réutilisation	Non (n!)	4,21	1	-
	Oui (ni)	13,77	2,68	0,34-20,97
Matériel de préparation de l'injection: Eau				
Partage	Non (nr)	8,99	1	-
	Oui (n)	28,65	3,19*	0,93-10,89
Partage ou prêt	Non(ne)	8,41	1	-
	Oui (n)	24,75	2,94*	0,83-10,43
Réutilisation	Non (ng)	9,60	1	-
	Oui (n)	14,30	1,52	0,39-5,87

3.2 Facteurs de risque de séroconversion

3.2.1 Analyse multivariée à l'inclusion

L'analyse des données recueillies à l'inclusion a été réalisée avec la population d'UDIV qui déclaraient avoir réalisé au moins une injection au cours des trois derniers mois (n-).

Le modèle de Cox a été utilisé pour modéliser le risque de séroconversion au VHC en fonction des pratiques de partage et de l'ensemble des variables retenues lors de l'étape univariée.

Le modèle de Poisson a également été utilisé avec les mêmes variables. Les résultats obtenus avec ce modèle, similaires à ceux obtenus par la modélisation de Cox, figurent en annexe. Les résultats du modèle multivarié de Cox qui sont présentés ici figurent dans le tableau V.

Les variables sélectionnées ont été celles qui étaient associées en analyse univariée, parmi la population d'injecteurs au cours des trois derniers mois à l'inclusion, à la séroconversion VHC avec un degré de signification inférieur à 0,20 (résultats non présentés). L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée pour l'ensemble des variables sélectionnées excepté pour la variable traitement de substitution pour laquelle la méthode graphique ne permettait pas de déduire les courbes l'une de l'autre. Une stratification a donc été réalisée pour cette variable.

Quatre modèles ont été étudiés pour estimer le risque de séroconversion associé au partage du matériel de préparation de l'injection (TableauV).

Le modèle 1 estime le RR du partage du matériel de préparation de l'injection globalement (coton, cuiller ou eau) en ajustant sur le partage de la seringue, le sexe, la région, l'habitat, le passage en détention, l'injection quotidienne de cocaïne et l'ancienneté de l'injection. Les modèles 2, 3 et 4 permettent d'estimer le RR associé, respectivement, au partage du coton, de la cuiller puis de l'eau en ajustant sur les mêmes variables que pour le modèle 1.

Le partage du matériel de préparation, quel que soit le type de matériel, a un RR ajusté de 2,7 non significatif. Les RR associés au partage du coton, de la cuiller et de l'eau sont respectivement de 2,7, 1,8 et 1,3, tous non significatifs. Le RR associé au partage de la seringue varie entre 2 et 3 selon les modèles et reste non significatif.

Les hommes ont un risque d'infection par le VHC significativement moindre que les femmes avec un RR qui va de 0,15 à 0,18 selon les modèles. Les injecteurs quotidiens de cocaïne ont un risque plus élevé (RR de 4 à 5, $p \cong 0,06$) que les autres injecteurs. Avoir effectué un passage en détention au cours de la vie augmente le risque de séroconversion (RR de 3,3 à 3,7). Cette association est proche de la significativité statistique ($p < 0,1$ pour le modèle 2).

Tableau VI: Risques relatifs ajustés estimés par des modèles de Cox: analyse des données recueillies à l'INCLUSION chez les injecteurs au cours des trois derniers mois (n-).

	Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3		Modèle 4	
	RR ^a ajusté	IC 95%	RR ajusté	IC 95%	RR ajusté	IC 95%	RR ajusté	IC 95%
Partage matériel	2,66	0,51-13,98	—	—	—	—	—	—
Partage coton	— ^b	—	2,73	0,66-11,23	—	—	—	—
Partage cuiller	—	—	—	—	1,78	0,33-9,39	—	—
Partage eau	—	—	—	—	—	—	1,34	0,25-7,25
Partage seringue	2,08	0,43-10,08	2,27	0,53-9,80	2,47	0,45-13,41	2,96	0,53-16,47
Sexe (Hommes/Femmes)	0,17*	0,03-1,11	0,16* * *	0,03-0,96	0,18***	0,03-1,18	0,15***	0,03-0,95

Région (Nord/Est)	0,52	0,12-2,30	0,58	0,13-2,69	0,50	0,12-2,15	0,46	0,11-2,01
Habitat (précaire/non)	2,55	0,54-12,17	3,07	0,65-14,50	2,75	0,58-13,10	3,01	0,65-13,92
Passage en détention	3,51	0,75-16,56	3,61*	0,78-16,76	3,27	0,71-15,15	3,30	0,71-15,42
Injection quotidienne de cocaïne	4,46*	0,90-22,05	4,51*** *	0,96-21,34	4,63*	0,95-22,61	4,59*	0,90-23,31
Injecteur depuis moins de 2 ans	0,93	0,75-1,16	0,94	0,76-1,16	0,93	0,75-1,16	0,92	0,74-1,13

3.2.2 Analyse du suivi

3.2.2.1 Analyse univariée

- Séroconversion selon les variables socio-démographiques et conditions de vie (Tableau VI)

Les hommes ont un risque relatif (RR) de séroconversion de 0,4 par rapport aux femmes. Les UDIV de moins de 25 ans ont près de deux fois plus de risque de séroconversion que les plus âgés. Les UDIV résidant dans les départements du Nord, Pas-de-Calais et de la Somme ont un RR de séroconversion de 0,5 par rapport aux résidents de Lorraine. L'habitat ne semble pas être associé à la séroconversion quand on tient compte de cette donnée au cours du temps.

- Séroconversion selon les pratiques de toxicomanie et autres prises de risque (Tableau VI)

Les UDIV s'injectant depuis moins de 2 ans ont près de 3 fois plus de séroconversion que les autres UDIV (IC95 %: 1,1-7,7). Ceux qui ont commencé l'usage intraveineux de la toxicomanie après l'âge de 20 ans ont 1,7 fois plus de séroconversion que les autres. Les UDIV qui ont bénéficié d'un traitement de substitution au cours de la période de suivi ont près de 3 fois moins de séroconversion que ceux n'en ayant pas eu. Cette association est proche de la significativité statistique (p=0,07).

Le RR de l'utilisation de paille, réalisation de tatouage ou de piercing est de 0,74, non significatif. Les UDIV ayant toujours utilisé des préservatifs au cours de la période de suivi ou n'ayant pas eu de rapport sexuel ont 3 fois moins de séroconversion que les autres. Cette association est proche de la significativité statistique (p=0,06).

Les injecteurs fréquents ont 1,3 fois plus de séroconversion que les injecteurs occasionnels. Les UDIV déclarant s'injecter quotidiennement de la cocaïne ont un risque 3 fois plus élevé que les autres contre 1,5 fois pour ceux qui déclaraient s'injecter quotidiennement de l'héroïne.

- Séroconversion selon les pratiques de partage (Tableau VI)

L'analyse des pratiques de partage au cours du suivi a été réalisée avec des variables en codages hiérarchiques (Tableau I). Quatre variables permettent l'étude du partage de matériel de préparation de l'injection en prenant en compte le partage de la seringue au sein de chaque variable.

La première variable étudie le partage du matériel de préparation de l'injection dans sa globalité, c'est à dire partage de coton, cuiller ou eau. Le RR de séroconversion associé à ce partage est de 3,6, proche de la significativité statistique (p=0,06). La deuxième variable permet d'étudier le partage du coton, qui est associé à la séroconversion avec un RR de 18,2 (IC95 %: 2,2-148,7). La troisième variable permet d'étudier le partage de la cuiller, qui est associé à la séroconversion avec un RR

de 3,6, proche de la significativité statistique ($p=0,06$). La quatrième variable permet d'étudier le partage de l'eau, qui est associé à la séroconversion avec un RR de 4,7 statistiquement significatif.

Le risque de séroconversion associé au partage de la seringue a été estimé à partir de ces quatre variables, il se situe entre 8,4 et 8,6 et est statistiquement significatif.

3.2.2.2 Analyse multivariée

Quatre modèles ont été étudiés pour estimer le risque de séroconversion associé au partage du matériel de préparation de l'injection (Tableau VII).

Le modèle 1 estime le RR du partage du matériel de préparation de l'injection globalement (coton, cuiller ou eau) et le partage de la seringue en ajustant sur le sexe, la région, le traitement de substitution, l'utilisation de préservatif, l'injection quotidienne de cocaïne et l'ancienneté de l'injection. Les modèles 2, 3 et 4 permettent d'estimer le RR associé au partage de la seringue et respectivement au partage du coton, de la cuiller puis de l'eau en ajustant sur les mêmes variables que pour le modèle 1.

Le partage du matériel de préparation a un RR ajusté de 2,5 non significatif. Le risque relatif associé au partage du coton est de 16,4 (IC95 %: 1,4-190,6). Les RR associés au partage de la cuiller et de l'eau sont respectivement de 2,5 et 4,9 (non statistiquement significatifs). Le RR associé au partage de la seringue varie entre 6,2 et 6,8 selon les modèles et est significatif.

L'association entre le traitement de substitution et la séroconversion, qui était proche de la significativité statistique en analyse univariée devient non significative, de même que l'association entre l'utilisation de préservatif et la séroconversion. L'ancienneté de l'injection n'est également plus associée de manière statistiquement significative avec la séroconversion.

Tableau VII: Risques relatifs non ajustés estimés à partir de modèles de Cox avec variables dépendantes du temps: analyse des données recueillies au cours du SUIVI (n 5).

Variables d'intérêt		RR ^a	IC95 % ^a du RR	p
Sexe ^b	Femmes	1	-	0,13
	Hommes	0,42	0,15-1,22	
Age ^b	> 25 ans	1	-	0,24
	<= 25 ans	1,85	0,64-5,33	
Région ^b	Est	1	-	0,16
	Nord	0,49	0,18-1,31	
Habitat	Non précaire	1	0,23-4,67	0,95
	Précaire	1,05		

Ressources	Salaire	1	-	0,35
	Autre	1,64	0,57-4,76	
Vit seul (sans Partenaire ou vie de couple)		0,81	0,28-2,34	0,70
Ancienneté de l'injection ^b	> 2 ans	1	-	0,04
	<= 2 ans	2,84	1,05-7,65	
Age à la première injection ^b	< 20 ans	1	-	0,29
	>= 20 ans	1,71	0,63-4,65	
Traitement de substitution		0,34	0,11-0,99	0,07
Paille, tatouage ou piercing		0,74	0,16-3,31	0,68
Utilisation de préservatif		0,33	0,09-1,17	0,06
Type d'injecteur	Occasionnel	1	-	0,64
	Fréquent	1,28	0,45-3,62	
Injection quotidienne de cocaïne		3,13	0,70-13,91	0,20
Injection quotidienne d'héroïne		1,47	0,33-6,48	0,63
Partage matériel de préparation ^c : global		3,55	0,43-29,20	0,06
Partage seringue		8,46	2,23-32,20	
Injection sans partage		1,28	0,28-4,29	
Pas d'injection		1	-	
Partage matériel de préparation ^c coton		18,21	2,23-148,71	0,02
Partage seringue		8,56	2,25-32,59	
Injection sans partage		1,17	0,35-3,96	
Pas d'injection		1	-	

Partage matériel de préparation ^c cuiller	3,55	0,43-29,20	0,06
Partage seringue	8,46	2,23-32,20	
Injection sans partage	1,28	0,38-4,29	
Pas d'injection	1	-	
Partage matériel de préparation ^c eau	4,72	0,55-40,28	0,05
Partage seringue	8,44	2,22-32,10	
Injection sans partage	1,25	0,37-4,20	
Pas d'injection	1	-	

Tableau VIII: Risques relatifs ajustés estimés à partir de modèles de Cox avec variables dépendantes du temps: analyse des données recueillies au cours du SUIVI (n 5).

		Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3		Modèle 4	
		RR ^a ajusté	IC 95%	RR ajusté	IC 95%	RR ajusté	IC 95%	RR ajusté	IC 95%
Partage matériel de préparation de l'injection ^b	Global	2,50	0,29-21,62	—	—	—	—	—	—
	Coton	— ^c	—	16,41**	1,41-190,6	—	—	—	—
Partage seringue	Cuiller	—	—	—	—	2,50	0,29-21,62	—	—
	Eau	—	—	—	—	—	—	4,88	0,52-45,89
Injection sans partage		6,82**	1,25-37,26	6,31**	1,13-35,35	6,82**	1,25-37,26	6,22**	1,12-34,60
		1,34	0,37-4,92	1,13	0,30-4,21	1,34	0,37-4,92	1,23	0,33-4,54
Pas d'injection		1	-	1	-	1	-	1	-
Sexe (Hommes/Femmes) ^d		0,50	0,15-1,60	0,62	0,18-2,19	0,50	0,15-1,60	0,50	0,16-1,58
Région (Nord/Est) ^c		0,91	0,29-2,85	0,78	0,24-2,52	0,91	0,30-2,85	0,87	0,28-2,75
Traitement de Substitution		0,41	0,12-1,40	0,37	0,11-1,27	0,41	0,12-1,40	0,38	0,11-1,32

Utilisation de préservatif		0,40	0,11-1,45	0,41	0,11-1,50	0,40	0,11-1,45	0,41	0,11-1,51
Injection quotidienne de cocaïne		1,14	0,17-7,91	1,16	0,16-8,53	1,14	0,17-7,91	1,25	0,17-8,97
Injecteur depuis moins de 2 ans		1,49	0,47-4,75	1,63	0,50-5,30	1,49	0,47-4,75	1,60	0,50-5,20

4. Discussion

4.1 Synthèse des résultats

L'incidence de l'infection par le VHC au sein de cette cohorte de toxicomanes intraveineux s'étant injecté au moins une fois dans leur vie était de 9 pour 100 PA. Elle était de 11 pour 100 PA chez ceux qui s'étaient injecté au moins une fois au cours des 6 mois précédant l'inclusion.

L'analyse des données recueillies au moment de l'inclusion des UDIV dans l'étude n'a pas permis de mettre en évidence d'association statistiquement significative entre le partage du matériel de préparation de l'injection, quel qu'il soit, et la séroconversion. Par ailleurs, le partage de la seringue n'était pas significativement associé à la séroconversion VHC. En revanche, cette analyse a mis en évidence une association statistiquement significative entre le sexe et la séroconversion, les femmes ayant un risque plus élevé. L'injection quotidienne de cocaïne augmentait également le risque de séroconversion de manière importante (RR de 4 à 5 selon les modèles, $p \leq 0,06$).

L'analyse de l'ensemble des données de cette cohorte, de l'inclusion à la date de point, a permis, à la différence de l'analyse des seules données à l'inclusion, de mettre en évidence des associations statistiquement significatives entre les pratiques de partage et la séroconversion VHC.

Ainsi, le partage du coton apparaît alors être un facteur de risque important et significatif (RR ,4, IC95 %: 1,4-190,6). Le partage de la cuiller, de même que celui de l'eau, augmentaient le risque mais de manière non significative. Le partage de la seringue était aussi un facteur de risque important avec un RR d'environ 6,5 (IC95 %: 1,1-35,3).

4.2 Validité des résultats

4.2.1 Biais de sélection

Parmi les 231 UDIV inclus dans la cohorte, 71 % ont été suivis et ont bénéficié d'un test sérologique final. La comparaison des 29 % d'UDIV perdus de vue aux autres a mis en évidence quelques différences concernant les caractéristiques socio-démographiques. Les sujets suivis sont des UDIV plutôt plus jeunes et ont moins souvent un travail. Ils ont plus souvent une protection sociale et sont plus souvent sous traitement substitutif. Il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant les pratiques de partage.

Au total, les différences entre les sujets inclus et les sujets suivis peuvent être à l'origine d'un biais de sélection qui peut affecter l'extrapolation de nos résultats à l'ensemble des UDIV. Ce biais peut être responsable d'une estimation du taux d'incidence moins élevé qu'il n'est en réalité, les sujets suivis étant mieux pris en charge (traitement substitutif notamment, dont l'absence augmente le risque de séroconversion). Néanmoins, étant donnée la conformité de nos chiffres avec les autres études d'incidence des pays occidentaux (cf. § 4.3.1), cette diminution peut être considérée comme négligeable.

Concernant l'étude des facteurs de risque, la sélection des sujets n'entraîne probablement pas de biais dans l'estimation du risque relatif, puisque la sélection des sujets (suivis *versus* perdus de vue) n'est pas associée à l'exposition (partage).

Les sujets de cette cohorte étaient recrutés dans des centres de prise en charge de toxicomanes. Il s'agit par conséquent de personnes souhaitant une prise en charge, médicale ou sociale. Cette population est évidemment sélectionnée et ne représente pas la population toxicomane dans sa totalité.

Les caractéristiques socio-démographiques des sujets participant à une enquête de la DREES au sein des établissements spécialisés dans l'accueil et la prise en charge des toxicomanes en novembre 1999 sont comparables aux caractéristiques des sujets inclus. Cependant, il faut noter qu'à la différence de notre étude, les toxicomanes pris en charge dans ces établissements n'ont pas tous expérimenté la voie intra-veineuse (62 % l'ont expérimentée), qui est un facteur associé à la séroconversion (44). Le fait d'avoir un échantillon de toxicomanes injecteurs entraîne peut-être une surestimation du taux d'incidence si on l'extrapole à la population des toxicomanes pris en charge dans les établissements de soins spécialisés. On peut néanmoins tenter d'estimer à 800 le nombre annuel de nouvelles contaminations au sein de cette population si l'on sait que 50 % des consultants de ces centres étaient séronégatifs pour l'hépatite C, ce qui représente environ 8700 consultants en 1999 (44). Même si nous savons que notre population n'est pas représentative de l'ensemble des usagers de drogues, l'incidence estimée dans cette cohorte permet de proposer un ordre de grandeur du nombre de nouvelles contaminations qui surviennent chez les usagers de drogue par voie veineuse. Ainsi, si l'on estime que parmi les 80 000 à 100 000 UDIV, 50 % sont infectés par le VHC soit 40 000 à 50 000 séronégatifs, le nombre de séroconversions annuelles par le VHC parmi les UDIV pourrait se situer entre 3600 et 4500 en France (9;10).

4.2.2 Biais de classement

4.2.2.1 Information sur la maladie : séroconversion VHC

Les prélèvements salivaires ont pu être réalisés systématiquement. Les tests salivaires n'étant pas validés au moment de l'enquête, les deux techniques disponibles (Abbott et Pasteur) ont été utilisées si les quantités de salive prélevées étaient suffisantes (37). Le test sérologique était recommandé si l'un des tests salivaires était positif.

L'évaluation de l'infection par le VHC a été réalisée par un test sérologique VHC chez l'ensemble des sujets. La lecture du test était faite sans avoir la connaissance du sujet et donc des pratiques de partage.

Au total, le classement des sujets dans les catégories "malades" et "non malades" n'est probablement pas à l'origine d'un biais (26).

4.2.2.2 Information sur l'exposition : variables relatives au partage

La fréquence d'administration des questionnaires (tous les 3 mois) a probablement permis de limiter le biais de mémoire lié à la mesure de l'exposition car les questions posées n'étaient pas trop éloignées de "l'événement". On ne peut néanmoins exclure un possible biais de classement sur l'exposition. Il est non différentiel, cette information étant recueillie avant, et donc indépendamment de la connaissance du statut sérologique VHC.

Les UDIV ont pu avoir donné des réponses "socialement désirables" à ces questions concernant l'exposition, puisqu'ils se présentaient dans des centres de prise en charge de toxicomanes. Là encore, cela a pu entraîner un biais de classement non différentiel sur l'exposition.

Ces deux biais potentiels de classement ont pour conséquence un effet de dilution et ont tendance à ramener le RR vers 1. Les associations entre la séroconversion et respectivement le partage de la seringue et du coton ne peuvent être dues à ce type d'erreur.

L'information sur l'exposition était recueillie par des enquêteurs formés, à l'aide d'un questionnaire standardisé. Il n'a pas été retrouvé de différence dans le codage sur l'exposition selon les enquêteurs.

4.2.3 Puissance

La puissance nécessaire pour mettre en évidence une association entre le partage du petit matériel et la séroconversion s'est trouvée limitée étant donné le nombre de sujets constituant la cohorte. Ainsi, l'analyse réalisée à l'inclusion avait une puissance de 68 % pour mettre en évidence un RR de 4,5 pour le partage du coton. L'utilisation de l'ensemble des données recueillies au cours du temps a néanmoins limité l'impact du manque de puissance de notre étude.

4.2.4 Méthode d'analyse

4.2.4.1 Analyse à l'inclusion

Ces données de survie peuvent être modélisées à l'aide de plusieurs modèles. Le modèle de Poisson est adapté dans le cas d'événements rares. Il permet en outre d'estimer les taux d'incidence. Le modèle de Cox est un cas particulier du modèle de Poisson et nécessite notamment la vérification de l'hypothèse des risques proportionnels.

Dans notre étude, les deux modèles ont été étudiés, donnant des résultats similaires en terme d'estimation des RR. L'étude de la littérature montre également que ces modèles fournissent des estimations de RR proches (39;41;42).

4.2.4.2 Analyse du suivi

Le modèle de Cox avec variables dépendantes du temps a permis de prendre en compte l'ensemble des données recueillies au sein de la cohorte, de l'inclusion à la date de point, ce qui a optimisé l'analyse du schéma de la cohorte. C'est la première fois que ce type de modèle est utilisé pour modéliser le risque de séroconversion VHC en fonction de variables dépendantes du temps. En effet, dans une étude récente du même type que la nôtre réalisée à Chicago, USA, les auteurs n'ont pas tenu compte des informations recueillies lors du suivi (35).

Une extension du modèle de Cox avec variables dépendantes du temps pourrait être envisagée en considérant que certaines variables (dépendantes du temps) ont des effets qui sont eux-mêmes variables dans le temps. Plusieurs modèles peuvent être considérés pour mesurer cette évolution dans le temps (45). Cependant, le nombre limité de sujets de notre étude et certaines données manquantes nous paraissent être des obstacles importants pour utiliser ces modèles.

Le codage utilisé pour l'analyse à l'inclusion pour les variables de partage de seringue ou de matériel (deux variables distinctes) n'a pas pu être utilisé pour l'analyse du suivi à cause de problèmes de colinéarité entre ces deux variables. Un codage hiérarchique a dû être utilisé (Tableau I), privilégiant le partage de seringue (une personne partageant la seringue et le matériel était classée parmi les partageurs de seringue). Ainsi, la classe partage de matériel était exclusive, ces sujets ne partageant que le matériel. Ce codage a sans doute diminué les "chances" de mettre en évidence l'effet du partage du matériel de préparation de l'injection sur le taux de séroconversion, puisque certaines observations étaient "perdues" en étant classées dans le partage de seringue. Le RR du partage du coton est néanmoins statistiquement significatif mais son estimation est peu précise. L'utilisation d'un codage en deux variables distinctes aurait peut-être permis d'améliorer la précision de l'estimation.

Concernant le codage de la variable 'injection quotidienne de cocaïne', un problème de colinéarité a également empêché l'utilisation du codage choisi initialement. Ce codage utilisé pour l'analyse à l'inclusion, opposait les classes 'injection quotidienne de cocaïne' à 'autre type d'injection'. Les non injecteurs n'étaient pas pris en compte. Le codage qui a dû être utilisé pour l'analyse du suivi opposait les injecteurs quotidiens de cocaïne à l'ensemble des autres toxicomanes. Ces deux codages expliquent certainement une partie de la différence observée dans les deux estimations de RR pour la cocaïne.

4.3 Comparaison des résultats

4.3.1 Incidence

L'estimation du taux d'incidence de la séroconversion VHC de notre étude est proche de celle estimée dans d'autres pays occidentaux. Ainsi, aux Etats - Unis, une étude prospective réalisée entre 1997 et 1999 a permis de l'estimer à 10 pour 100 PA chez les UDIV s'étant injecté au cours des 6 derniers mois (35). Dans une autre étude réalisée entre 1994 et 97 aux Etats - Unis, Hagan et coll l'estiment à 16,7 pour 100 PA dans une population de toxicomanes injecteurs au cours de l'année (36). Au Canada, le taux d'incidence a également été estimé autour de 16 pour 100 personnes années de 1994 à 1999, mais il s'agissait de toxicomanes s'étant injecté au cours du mois précédant l'inclusion dans la cohorte (24). Dans d'autres études prospectives plus anciennes, le taux d'incidence était estimé entre 4 et 16 pour 100 PA (21;26;46).

4.3.2 Facteurs de risque de séroconversion

Les associations mises en évidence lors de l'analyse à l'inclusion ont été retrouvées dans la littérature. Ainsi, dans une étude réalisée aux Pays - Bas, les femmes avaient un risque plus élevé que les hommes (18). L'injection de cocaïne a également été retrouvée comme facteur associé à la séroconversion dans d'autres études utilisant des données recueillies à l'inclusion dans une cohorte (26;47). Une étude réalisée au Canada a également mis en évidence les deux associations précédentes mais cette fois-ci en prenant comme informations, non pas celles recueillies à l'inclusion mais celles couvrant la période des 6 mois précédant la séroconversion (24).

L'association entre le partage de la seringue et la séroconversion a plusieurs fois été mise en évidence dans la littérature. Néanmoins, les données utilisées dans ces études de cohorte étaient uniquement celles recueillies à l'inclusion (22;25;26).

Thorpe et coll ont mis en évidence une association entre la séroconversion et respectivement le partage de la cuiller et de l'eau (35). Néanmoins, cette analyse multivariée tenait compte des seules données recueillies à l'inclusion des UDIV dans la cohorte. Dans une étude réalisée aux Etats - Unis, le partage de la cuiller et du coton était associé à la séroconversion chez des toxicomanes qui ne partageaient pas la seringue (36). Là encore, l'analyse ne tenait compte que de données qui étaient recueillies à l'inclusion dans l'étude.

Ainsi, à ce jour, aucune étude de cohorte du risque d'hépatite C chez les UDIV avec une analyse statistique prenant en compte l'ensemble des données recueillies de l'inclusion à la date de point n'a été publiée. Les associations mises en évidence dans notre étude ont pu être retrouvées dans la littérature, mais les méthodes statistiques utilisées ne permettaient pas d'optimiser le schéma des différentes cohortes. Les variations de comportement au cours du temps concernant les pratiques de partage peuvent en effet être prise en compte dans notre étude, permettant une estimation plus exacte de leurs associations avec la séroconversion, ce que ne peut pas faire un modèle utilisant des données "fixes", à un moment donné.

5. Conclusion

En plus d'estimer l'incidence de l'infection à VHC chez les UDIV, cette étude précise le rôle respectif du partage résiduel de seringue et du petit matériel d'injection (notamment le coton).

La mise en évidence d'une incidence élevée malgré l'application de mesures de réduction des risques montre la nécessité d'adapter la politique de prévention dans ce domaine (33;48). Un exemple nous vient d'Angleterre où le VHC avait une prévalence et un taux d'incidence moins élevés que dans la plupart des autres pays occidentaux (respectivement 30 % et 4,6 pour 100 personnes années)(13). La raison invoquée est une intensification de la politique de réduction des risques axée sur la délivrance de matériel stérile aux usagers de drogues (multiplication par 4 entre 1992 et 1998 du nombre de seringues délivrées). En Ecosse, où l'accès aux seringues n'a pas varié durant la même période, la prévalence était estimée à 60 % (34). Par ailleurs, la mise en évidence du partage du coton comme facteur associé à la

séroconversion dans notre étude montre la nécessité d'en tenir compte à la fois par la mise à disposition de petit matériel stérile dans les kits de prévention ainsi que par la diffusion de l'information dans les messages de prévention, les toxicomanes étant souvent peu avertis de ce risque (34). Ainsi, le nouveau kit de prévention appelé Stericup® (contenant un récipient, un filtre et un tampon post-injection stérile) mis en place en France depuis fin 1999 doit peut-être voir son contenu changer, par exemple en augmentant le nombre de filtres stériles. L'abandon de l'injection, grâce aux traitements de substitution, doit également être un des objectifs des politiques de réduction des risques infectieux chez les UDIV.

Au total, si l'augmentation de la distribution des seringues stériles à usage unique s'impose, il est également nécessaire d'augmenter la délivrance de matériel de préparation de l'injection stérile à destination des toxicomanes continuant à s'injecter.

Références

- (1) Proceedings of the European Association for the study of the liver International Consensus Conference on Hepatitis C, 26-27 February 1999. J Hepatol 1999;(31 Suppl 1):1-268.
- (2) Desenclos JC, Dubois F, Couturier E, Pillonel J, Roudot-Thoraval F, Guignard E et al. Estimation du Nombre de sujets infectés par le VHC en France, 1994-1995. B E H 1996; 5:22-23.
- (3) Dubois F, Desenclos JC, Mariotte N, Goudeau A. Hepatitis C in a French population-based survey, 1994: seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution, and risk factors. The Collaborative Study Group. Hepatology 1997; 25:1490-1496.
- (4) Desenclos JC. [Epidemiology of hepatitis C]. Rev Prat 2000; 50(10):1066-1070.
- (5) Di Bisceglie AM. Hepatitis C. Lancet 1998; 351(9099):351-355.
- (6) Programme national Hépatites virales C et B; 2002-2005. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, Ministère délégué à la santé, 2002.
- (7) Pillonel J, Laperche S. Surveillance des marqueurs d'une infection par le VIH, l'HTLV et les virus des hépatites B et C chez les donneurs de sang en France. B E H 2001; 46:207-209.
- (8) Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gobble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. N Engl J Med 1996; 334(26):1691-1696.
- (9) OFDT. Drogues et dépendances : indicateurs et tendances 2002. 2002.
- (10) Mathei C, Buntinx F, van Damme P. Seroprevalence of hepatitis C markers among intravenous drug users in western European countries: a systematic review. J Viral Hepat 2002; 9(3):157-173.
- (11) Murrill CS, Weeks H, Castrucci BC, Weinstock HS, Bell BP, Spruill C et al. Age-specific seroprevalence of HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infection among injection drug users admitted to drug treatment in 6 US cities. Am J Public Health 2002; 92(3):385-387.
- (12) Hernandez-Aguado I, Ramos-Rincon JM, Avinio MJ, Gonzalez-Aracil J, Perez-Hoyos S, de la Hera MG. Measures to reduce HIV infection have not been successful

to reduce the prevalence of HCV in intravenous drug users. Eur J Epidemiol 2001; 17(6):539-544.

(13) Hope VD, Judd A, Hickman M, Lamagni T, Hunter G, Stimson GV et al. Prevalence of hepatitis C among injection drug users in England and Wales: is harm reduction working? Am J Public Health 2001; 91(1):38-42.

(14) Bello PY, Pasquier C, Gourney P, et le GREATT. Prévalence de la contamination par le VIH et le virus de l'hépatite C et identification des facteurs de risques associés chez des usagers de drogue de Toulouse. B E H 1998; 20:81-83.

(15) Lucidarme D, Foutrein P, Creusy C, Forzy G, Foutrein-Comes MC, Muysen A et al. [Prevalence of hepatitis C, B and D markers and histopathological aspects in a group of intravenous drug addicts]. Gastroenterol Clin Biol 1994; 18(11):964-968.

(16) Schmitt C, Bertel J, Jacob C. [Incidence of serological markers of hepatitis B and C viruses and HIV in a population of drug abusers hospitalized from 1990 to 1992]. Ann Med Interne (Paris) 1994; 145(1):7-12.

(17) Denis B, Dedobbeleer M, Collet T, Petit J, Jamouille M, Hayani A et al. High prevalence of hepatitis C virus infection in Belgian intravenous drug users and potential role of the "cotton-filter" in transmission: the GEMT Study. Acta Gastroenterol Belg 2000; 63(2):147-153.

(18) Van Ameijden EJC, Van Den Hoek JAR, Mientjes GHC, Coutinho RA. A longitudinal study on the incidence and transmission patterns of HIV, HBV and HCV infection among drug users in amsterdam. European J Epidemiol 1993; 9(3):255-262.

(19) Broers B, Junet C, Bourquin M, Deglion JJ, Perrin L, Hirschel B. Prevalence and incidence rate of HIV, hepatitis B and C among drug users on methadone maintenance treatment in Geneva between 1988 and 1995. AIDS 1998; 12(15):2059-2066.

(20) Six C, Hamers F, Brunet JB, et les correspondants des CSSTH. Infections à VIH et VHC et mortalité chez les résidents de centres de soins spécialisés pour toxicomanes avec hébergement. B E H 1997; 16:67-68.

(21) Crofts N, Aitken CK. Incidence of bloodborne virus infection and risk behaviours in a cohort of injecting drug users in Victoria, 1990-1995. Med J Aust 1997; 167(1):17-20.

(22) Van beek I, Dwyer R, Dore GJ, Luo K, Kaldor JM. Infection with HIV and hepatitis C virus among injecting drug users in a prevention setting : retrospective cohort study. Br Med J 1998; 317(7156):433-437.

(23) Hahn JA, Page-Shafer K, Lum PJ, Ochoa K, Moss AR. Hepatitis C virus infection and needle exchange use among young injection drug users in san francisco. Hepatology 2001; 34(1):180-187.

(24) Patrick DM, Tyndall MW, Cornelisse PGA, Li K. Incidence of hepatitis C virus infection among injection drug users during an outbreak of HIV infection. CMAJ 2001; 165(7):889-895.

(25) Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Lyles CM, Cohn S, Thomas DL. Incidence and risk factors for hepatitis C among injection drug users in Baltimore, Maryland. J Clin Microbiol 1997; 35(12):3274-3277.

- (26) Garfein RS, Doherty MC, Monterroso ER, Thomas DL, Nelson KE, Vlahov D. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18(1):S11-S19.
- (27) Diaz T, Des J, Vlahov D, Perlis TE, Edwards V, Friedman SR et al. Factors associated with prevalent hepatitis C: differences among young adult injection drug users in lower and upper Manhattan, New York City. *Am J Public Health* 2001; 91(1):23-30.
- (28) Ingold FR, Toussirt M. [Attitudes and practices of drug users confronted with the risks of contamination by human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis B and C viruses]. *Bull Acad Natl Med* 1997; 181(3):555-567.
- (29) Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Les chiffres clés: SIDA et Hépatite C. Médecine-Sciences Flammarion, 1-86. 2000.
- (30) Hagan H, McGough JP, Thiede H, Weiss NS, Hopkins S, Alexander ER. Syringe exchange and risk of infection with hepatitis B and C viruses. *Am J Epidemiol* 1999; 149(3):203-213.
- (31) Emmanuelli J, Lert F, Valenciano M. Caractéristiques sociales, consommation et risques chez les usagers de drogue fréquentant les programmes d'échange de seringues en France. Institut de Veille Sanitaire, 1-62. 2002.
- (32) MacDonald M, Crofts N, Kaldor J. Transmission of hepatitis C virus: rates, routes, and cofactors. *Epidemiol Rev* 1996; 18(2):137-148.
- (33) Coutinho RA. HIV and hepatitis C among injecting drug users. *BMJ* 1998; 317(7156):424-425.
- (34) Imbert E. Hépatite C et usage de drogue: les clés de la prévention primaire. Réseaux Hépatites (à paraître) 2002.
- (35) Thorpe LE, Ouellet LJ, Hershov R, Bailey SL, Williams IT, Williamson J et al. Risk of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users who share injection equipment. *Am J Epidemiol* 2002; 155(7):645-653.
- (36) Hagan H, Thiede H, Weiss NS, Hopkins SG, Duchin JS, Alexander ER. Sharing of drug preparation equipment as a risk factor for hepatitis C. *Am J Public Health* 2001; 91(1):42-46.
- (37) Bello PY, Pasquier C, Gourney P, Puel J, Izopet J. Assessment of a hepatitis C virus antibody assay in saliva for epidemiological studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17(8):570-572.
- (38) Cox DR. Regression models and lifetables (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society Series B* 1972; 34:187-220.
- (39) Selmer R. A comparison of poisson regression models fitted to multiway summary tables and cox's survival model using data a from a blood pressure screening in the city of bergen, norway. *Stat Med* 1990; 9:1157-1165.
- (40) Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B et al. *Epidémiologie: principes et méthodes quantitatives*. Les Editions INSERM (Paris). 1995.
- (41) Aitkin M, Laird N, Francis B. A reanalysis of the Stanford heart transplant data (with discussion). *Journal of the American Sattistical Association* 1980; 78:264-292.

(42) Hoem JM. Statistical analysis of a multiplicative model and its application to the standardization of vital rates: a review. *International Statistical Review* 1987; 55:119-152.

(43) Xu R, O'Quigley J. Estimating average effect in proportional hazards regression. *Proceedings of the Joint Meetings of American Statistical Association* 1999.

(44) Tellier S. La prise en charge des toxicomanes dans les structures sanitaires et sociales. *Série Statistiques DREES Ministère de l'Emploi et de la Solidarité* 2001; 19:1-38.

(45) Quantin C, Abrahamowicz M, Moreau T, Bartlett G, MacKenzie T, Tazi MA et al. Variation over time of the effects of prognostic factors in a population-based study of colon cancer: comparison of statistical models. *Am J Epidemiol* 1999; 150(11):1188-1200.

(46) Brunton C, Kemp R, Raynel P, Harte D, Baker M. Cumulative incidence of hepatitis C seroconversion in a cohort of seronegative injecting drug users. *NZ Med J* 2001;98-101.

(47) Rezza G, Sagliocca L, Zaccarelli M, Nespoli M, Siconolfi M, Baldassarre C. Incidence rate and risk factors for HCV seroconversion among injecting drug users in an area with low HIV seroprevalence. *Scan J infect Dis* 1995;27-29.

(48) Moss AR, Hahn JA. Invited commentary: needle exchange--no help for hepatitis? *Am J Epidemiol* 1999; 149(3):214-216.

Annexe

Tableau IX: Séroconversion au VHC : analyse à l'INCLUSION chez les injecteurs au cours des trois derniers mois (n=). Risques relatifs ajustés estimés par des modèles de Poisson

	Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3		Modèle 4	
	RR ^b ajusté	IC 95%	RR ajusté	IC 95%	RR ajusté	IC 95%	RR ajusté	IC 95%
Partage matériel	2,44	0,46-13,01	—	—	—	—	—	—
Partage coton	—	—	2,74	0,67-11,11	—	—	—	—
Partage cuiller	—	—	—	—	1,54	0,28-8,37	—	—
Partage eau	—	—	—	—	—	—	1,25	0,23-6,86
Partage seringue	2,77	0,57-13,52	2,84	0,67-12,04	3,42	0,63-18,70	3,92	0,72-21,47
Sexe (Hommes/Femmes)	0,15**	0,02-0,97	0,13**	0,02-0,79	0,14**	0,02-1,00	0,13**	0,02-0,80
Région (Nord/Est)	0,49	0,11-2,13	0,59	0,13-2,67	0,47	0,11-2,00	0,44	0,10-1,90
Habitat (précaire/non)	2,25	0,44-11,44	2,71	0,55-13,27	2,48	0,49-12,63	2,67	0,55-13,07
Passage en détention	3,32	0,70-15,72	3,61*	0,77-16,84	3,19	0,68-14,88	3,23	0,69-15,19

Injection quotidienne de cocaïne	5,35**	1,03-27,79	5,40**	1,10-26,42	5,58**	1,09-28,63	5,50**	1,02-29,65
Injecteur depuis moins de 2 ans	1,07	0,86-1,35	1,07	0,86-1,33	1,08	0,86-1,36	1,10	0,88-1,36
Traitement de substitution	2,39	0,46-12,44	2,18	0,47-10,07	2,01	0,40-9,94	1,96	0,39-9,71