



PLACE DU DEPISTAGE DE L'AG VHC DANS LA QUALIFICATION BIOLOGIQUE
DES DONS DE SANG, DE CELLULES, D'ORGANES ET DE TISSUS.

Rapport d'étape du groupe d'experts réuni sous l'égide de
l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

JUILLET 2000

Composition du groupe d'experts :

Experts en Virologie : AM. Couroucé (INTS), E. Dussaix (Hôpital Paul Brousse), C. Rouzioux (CHU Necker-Enfants Malades), JM. Seigneurin (CHU de Grenoble).

Experts en Epidémiologie et Santé Publique : D. Costagliola (INSERM SC 4), JC Desenclos (InVS), J. Pillonel (InVS).

Experts en Hépatologie : P. Marcellin (Hôpital Beaujon), S. Pol (CHU Necker-Enfants Malades).

Etablissement Français du Sang : V. Barlet (EFS Rhône Alpes), C. Cornillot (EFS), F. Durand (EFS Bretagne), P. Hervé (EFS), B. Mercier (EFS Bretagne).

Etablissement Français des Greffes : A. Bigorie, B. Loty.

Afssaps : JF Legras, S. Lucas, P. Maisonneuve, R. Petermann-Kdher, F. Poisson, E. Pouchol, I. Sainte-Marie, C. Saura, JH Trouvin.

Présidente du groupe : C. Rouzioux (CHU Necker-Enfants Malades).

Coordination de la rédaction : C. Rouzioux (CHU Necker-Enfants Malades)
C. Saura (Afssaps).

Liste des abréviations utilisées

Ac anti-VHC:	Anticorps dirigés contre le Virus de l'Hépatite C
AFS :	Agence Française du Sang
Afssaps :	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
Ag VHC :	Antigène du Virus de l'Hépatite C
ADN :	Acide désoxyribonucléique
ARN :	Acide ribonucléique
CHU :	Centre Hospitalo-Universitaire
DGS :	Direction Générale de la Santé
DGV :	Dépistage Génomique Viral
EFG :	Etablissement français des greffes
EFS :	Etablissement Français du Sang
EMA :	European Agency for the Evaluation of Medicinal products
ETS :	Etablissement de Transfusion Sanguine
FDA :	Food and Drug Administration (USA)
INTS :	Institut National de la Transfusion Sanguine
InVS :	Institut National de Veille Sanitaire
LFB :	Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies
PSL :	Produits Sanguins Labiles
SFTS :	Société Française de Transfusion Sanguine
VIH:	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VHB :	Virus de l'Hépatite B
VHC :	Virus de l'Hépatite C

SOMMAIRE

Introduction	5
<u>1- Hépatite C : épidémiologie et marqueurs d'infections</u>	7
1-1 Epidémiologie VHC et histoire naturelle	7
1-2 Marqueurs biologiques de l'infection VHC.....	9
1-2-1 Synthèse des données disponibles.....	9
1-2-2 Estimation du délai ARN VHC – Ag VHC.....	10
<u>2- Risques résiduels de transmission du VHC par les produits sanguins labiles</u>	13
2-1 Les sources de risque résiduel.....	13
2-2 Les estimations de risques résiduels.....	13
<u>3- Etat des techniques pour la détection de l'ARN du VHC et de l'Ag VHC</u>	17
3-1 Réactif Ag VHC.....	17
3-1-1 Synthèse sur le réactif “ Ortho antibody to HCV core antigen ELISA ”	17
3-1-2 Etude de faisabilité menée par l'EFS	18
3-2 Dépistage génomique viral.....	19
3-2-1 Technologies disponibles et en développement.....	19
3-2-2 Résultats des études de faisabilité menées par l'EFS	20
<u>4- Estimation des bénéfices respectifs de la détection de l'Ag VHC et de l'ARN du VHC</u>	
4-1 Estimations de l'apport sur la source majeure de risque résiduel.....	23
4-2 Impact sur les autres sources de risque résiduel.....	23
4-3 Autre source de données en matière d'apport du DGV /Ag VHC.....	24
4-4 Conclusions.....	25
<u>5- Gain pour la santé publique et coûts/efficacité</u>	26
5-1 Estimation des gains pour la santé publique	26
5-2 Estimation du ratio coût-efficacité.....	27
<u>6- Point sur la situation internationale en matière de DGV et de test Ag VHC</u>	30

<u>7- Discussion</u>	32
7-1 Evolution de l'apport et du ratio coût/ efficacité du DGV et de l'Ag VHC.....	32
7-2 Comparaison des performances, de la faisabilité et des conditions de généralisation de l'Ag VHC et du DGV.....	33
7-3 Examen des alternatives et avis du groupe.....	33
<u>8- Synthèse et conclusions</u>	36
ANNEXE	39

Introduction

En janvier 2000, un réactif de dépistage de l'Ag VHC développé par les laboratoires ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS a été enregistré par l'Afssaps. Ce réactif basé sur une technique immuno-enzymatique permet la détection d'un nouveau marqueur de l'hépatite C, l'antigène du core du VHC, dans le sérum ou le plasma des personnes récemment infectées c'est à dire pendant une partie de la fenêtre sérologique qui précède l'apparition des anticorps anti-VHC. La détection des anticorps anti-VHC est aujourd'hui réalisée en routine sur chaque don de sang, de cellules, d'organes et de tissus en prévention du risque de transmission de ce virus par les produits biologiques d'origine humaine.

Ce test présenterait donc un intérêt dans la détection des infections récentes à VHC chez les donateurs et dans la réduction du risque résiduel de transmission du VHC par les produits biologiques d'origine humaine à l'instar des techniques d'amplification et de détection génique (dépistage génomique viral ou DGV) qui permettent aussi la détection de l'ARN du VHC dans le sang au cours de la fenêtre sérologique.

L'intérêt de l'introduction du dépistage génomique viral dans la qualification biologique des dons, a fait l'objet de plusieurs expertises dont les plus récentes sont celles menées par l'AFS (cf. rapport " Apport des techniques de biologie moléculaire pour la sécurité des produits sanguins labiles ", février 1998) et par la DGS (cf. rapport " Intérêt de la détection des acides nucléiques des virus VIH, VHB et VHC en matière de transfusion sanguine et de greffe ", 4 décembre 1998). A la suite de ces expertises, le secrétaire d'état à la santé et à l'action sociale a annoncé en février 1999 sa décision en faveur de l'introduction progressive du dépistage génomique viral (DGV) dans la qualification biologique des dons de sang, de façon à permettre sa généralisation à l'ensemble des établissements de transfusion sanguine (ETS) dans le courant de l'an 2000. La priorité devait être donnée à la mise en place du dépistage de l'ARN du VHC. Cependant, compte tenu de l'évolution technologique prévisible, les autorités sanitaires ont également demandé d'envisager l'extension possible de cette nouvelle technique à la détection d'autres virus. L'AFS a été chargée, par le Ministre de la Santé, de la coordination des différentes phases menant à la généralisation du DGV en France au cours de l'année 2000. Cette mesure de généralisation du DGV a été dictée par le souci de faire bénéficier la sécurité transfusionnelle des progrès technologiques dans des délais rapides, mais toutefois compatibles avec la réorganisation du réseau transfusionnel prévue pour 2000-2005. En réponse à ces commandes, l'AFS, aujourd'hui l'EFS, a mis en place un programme d'actions et d'études de faisabilité qui se sont déroulées entre mars 1999 et mai 2000.

L'introduction du dépistage génomique viral dans la qualification biologique des greffons (tissus, cellules, organes) n'a pas fait l'objet de recommandation officielle des autorités sanitaires à ce jour.

C'est dans ce contexte que l'Afssaps en liaison avec l'EFS et l'EFG et en accord avec les autorités sanitaires, a mis en place un groupe d'experts multidisciplinaire chargé de l'évaluation technique globale nécessaire pour déterminer la place du dépistage de l'Ag VHC sur les dons de sang, de cellules, de tissus et d'organes. La réflexion de ce groupe d'experts s'inscrit donc dans le prolongement des travaux d'expertise menés par l'AFS et la DGS.

Concernant les dons de sang, la question de la place du dépistage de l'Ag VHC doit être analysée de manière comparative avec l'intérêt et la faisabilité de l'introduction du DGV tels qu'ils peuvent être évalués sur la base des données épidémiologiques les plus récentes et des conclusions des études menées par l'EFS et rendues en juin 2000.

De part son approche multidisciplinaire, le groupe a identifié les différents points à documenter pour répondre aux questions posées.

- ***en transfusion sanguine : place de la détection de l'Ag VHC par rapport au DGV***

Dans le contexte de l'épidémiologie de l'infection à VHC en France notamment chez les donateurs de sang et des estimations en matière de risque résiduel, l'évaluation de la question s'appuiera sur les aspects suivants :

- les performances des techniques de détection de l'Ag VHC et de l'ARN du VHC et leurs perspectives d'évolution, leur faisabilité sur le terrain et les conditions de leur généralisation,
- le bénéfice actualisé de l'apport des deux techniques (Ag VHC, DGV) en terme de sécurité des produits sanguins labiles (PSL) et de santé publique,
- le ratio coût/efficacité de ces techniques exprimé en coût par pathologie évitée.

L'évaluation de ces 3 grands critères devrait permettre de dégager les avantages et les inconvénients des 2 techniques et de proposer leur place respective dans la qualification des dons de sang aujourd'hui et dans l'avenir. Les conséquences de l'introduction éventuelle d'un nouveau test notamment sur l'intérêt de poursuivre le dosage des ALAT, seront également discutées.

- ***dans le domaine des greffes : place de l'Ag VHC dans la qualification des greffons***

L'intérêt que pourrait présenter la détection de l'Ag VHC sera analysé pour les différents types de greffons sur la base des éléments suivants :

- la réglementation en matière de sécurité sanitaire des greffons (sélection des donateurs, dépistages obligatoires, dérogations possibles en situation d'urgence vitale),
- l'estimation de l'apport du dépistage de l'Ag VHC,
- la faisabilité du test et éventuellement son coût.

De même, l'impact de l'introduction de ce test sera discuté (autres marqueurs testés / ALAT, dérogation en cas d'urgence vitale, importations).

Compte tenu du calendrier fixé à l'Afssaps par les autorités sanitaires pour le rendu de son évaluation concernant spécifiquement les dons de sang et de la date de disponibilité de certains résultats (modélisations, risque résiduel, faisabilité), le présent rapport est limité à la place de l'Ag VHC par rapport au DGV dans la qualification biologique des dons de sang. Il sera complété ultérieurement pour couvrir également la question relative à la qualification biologique des greffons.

1- Hépatite C : épidémiologie et marqueurs d'infections

7-1 Epidémiologie VHC et histoire naturelle

- ***Epidémiologie de l'hépatite C en France (source InVS)***

Le virus de l'hépatite C (VHC) est transmis par l'intermédiaire du sang ou de produits biologiques contenant du sang. Ce virus qui s'est répandu de manière très silencieuse par la transfusion sanguine pendant plusieurs décennies, a ensuite touché massivement les toxicomanes intraveineux. Plus récemment, il a été mis en évidence que ce virus pouvait être transmis par différents actes de soins, ce qui a incité au renforcement des précautions standards dans le domaine des soins. En France, la prévalence de la séropositivité VHC était de 1,1 % en 1995 (500 000 à 650 000 personnes infectées dont 80% environ sont porteuses du virus). La prévalence varie selon les régions (1,7% en Provence Côte d'Azur) et augmente avec l'âge, en particulier chez les femmes après 50 ans. En 1994, environ 20% des patients infectés par le VHC connaissaient leur statut sérologique. Bien qu'il n'existe pas d'estimation récente de cette proportion sur une étude en population, on a estimé, en 1999, que plus de 50% des patients touchés par le VHC connaissaient leur statut sérologique. Le risque résiduel transfusionnel est aujourd'hui devenu très faible (cf § 2). La transmission chez les toxicomanes reste importante (10 à 20 pour 100 personnes-années chez les toxicomanes séronégatifs pour le VHC) malgré les mesures de réduction des risques. La transmission sexuelle est très limitée et le risque de transmission de la mère à l'enfant est d'environ 3% et concerne principalement les mères infectées par le VHC et le VIH. En 1997, les décès imputables à l'hépatite C ont été estimés à environ 1800 en France.

- ***Histoire naturelle de l'hépatite C et résultats actuels du traitement***

Quatre-vingts pour cent des cas d'hépatite aiguë C sont anictériques, pauci ou asymptomatiques. Les formes sévères sont exceptionnelles. On estime qu'environ 60 à 85% des sujets infectés par le virus de l'hépatite C deviennent porteurs chroniques avec une virémie persistante. Parmi les patients développant une hépatite chronique, le risque de cirrhose est de l'ordre de 10 à 20 % après 20 ans d'évolution. Ce taux d'évolution vers la cirrhose varie selon le sexe, l'âge à l'infection, la durée d'infection et la prise d'alcool (1-4). Avec le traitement actuel des hépatites C chroniques, associant l'interféron alpha et la ribavirine, une réponse complète prolongée est obtenue dans 40% des cas (5,6). Au stade de l'hépatite aiguë, le traitement par l'interféron alpha en monothérapie peut permettre d'obtenir une guérison dans environ 40% des cas ; la bithérapie pourrait être plus efficace.

- ***Epidémiologie chez les donneurs de sang***

Les caractéristiques démographiques et épidémiologiques des donneurs de sang font l'objet d'une surveillance nationale par l'InVS en collaboration avec le centre national de référence pour les hépatites B et C en transfusion (INTS), l'EFS et l'Afssaps. Ainsi, depuis 1990, date de mise en place de la détection des Ac anti-VHC sur les dons de sang, les taux de dons positifs et les caractéristiques des donneurs infectés par le VHC sont disponibles.

Le taux de dons dépistés " anti-VHC positifs " parmi les dons issus de nouveaux donneurs qui donnent pour la première fois, est passé de 48,3 pour 10 000 dons en 1992 à 13,4 en 1998 (7-9) et 10,5 pour 10 000 dons en 1999 (0.1 %). Ces nouveaux donneurs représentent une population sélectionnée par le recrutement et l'entretien médical pré-don mis en oeuvre par les établissements de transfusion sanguine (ETS). Le taux de prévalence de cette population sélectionnée est 10 fois inférieur à la prévalence estimée de la population générale et a été divisé par 5 depuis 1992. Cette décroissance qui se poursuit, est la conséquence des efforts de sélection développés par les ETS mais aussi des actions de santé publique de prévention

et d'information à l'échelon de la population générale. Ces actions visant notamment la prise en charge des personnes infectées, a conduit à l'augmentation du pourcentage des personnes infectées ayant connaissance de leur statut.

Chez les donneurs "connus " ayant déjà donné antérieurement sélectionnés à la fois par l'entretien médical et les dépistages de qualification biologique¹ réalisés à l'occasion de chaque don, le taux des dons anti-VHC positifs est passé de 6,80 pour 10 000 en 1992 (7) à 0,24 en 1998 (9) et 0,17 en 1999. La baisse importante de ce taux est principalement liée à l'éviction progressive des donneurs positifs par le dépistage des Ac anti-VHC.

En effet, parmi ces donneurs connus positifs, une grande partie n'avait encore jamais été dépistée pour ce marqueur ou l'avait été par des tests de 1^{ère} génération utilisés jusqu'en 1991. Le nombre de ces donneurs connus qui avaient eu un don antérieur anti-VHC négatif par des tests de 2^{ème} ou 3^{ème} génération, s'élevait à environ 30 cas par an entre 1994 et 1996, à 20 cas en 1997-98 et à 16 cas seulement en 1999. Ainsi, "le taux de nouvelles infections" parmi les dons issus de donneurs connus est passé de 0,13 pour 10 000 dons en 1996 à 0,07 en 1999. Ainsi, la décroissance du taux de dons positifs chez les donneurs connus est également liée à une baisse de l'incidence du VHC.

Le sexe ratio (H/F) des donneurs positifs pour les anticorps anti-VHC est stable au cours du temps, voisin de 1,30. Par rapport à la population totale des donneurs de sang (sexe ratio : 1,2) les prévalences des donneurs avec anticorps anti-VHC sont comparables chez les hommes et chez les femmes (10). En revanche, la prévalence des Ac anti-VHC varie beaucoup en fonction de l'âge : chez les hommes, un pic est observé entre 30 et 39 ans alors que chez les femmes la prévalence la plus élevée est notée entre 50 et 65 ans (10).

En 1998, le facteur de risque majoritaire retrouvé chez les nouveaux donneurs était la toxicomanie (31%) suivie par le risque nosocomial (18 %) (9). S'il est difficile d'associer une infection VHC à une exposition nosocomiale chez un nouveau donneur, l'imputabilité nosocomiale est plus probable chez les donneurs connus où l'exposition est encadrée par le don négatif et le don positif. Une exposition nosocomiale a été retrouvée dans 30 % des cas chez ces donneurs connus (11,12) entre 1994 et 1998, alors qu'elle n'a été rapportée que dans 14 % des cas en 1999.

Ces données épidémiologiques observées sur la population des donneurs de sang témoignent d'une meilleure maîtrise de la sélection des donneurs vis-à-vis de l'infection VHC résultant à la fois des mesures préventives de portée générale et du renforcement global de la sélection des donneurs mise en oeuvre par les ETS comme en témoigne la baisse des prévalences des autres marqueurs viraux chez les nouveaux donneurs (7-10). Cette meilleure maîtrise résulte aussi de modifications dans les modes de transmission du VHC en France et d'une très probable baisse de l'incidence de l'infection VHC dans la population générale en dehors du groupe des usagers de drogues par voie IV (13).

Dans la mesure où les autres modes de transmission du VHC en dehors de l'usage de drogues par voie IV sont aujourd'hui mineurs (transfusion, exposition professionnelle, transmission familiale), cette réduction est probablement la conséquence d'une meilleure maîtrise du risque nosocomial. Celle-ci résulte vraisemblablement du développement du matériel à usage unique, d'une prise de conscience de la transmission nosocomiale du VHC (14,15) par les professionnels de santé et les autorités sanitaires ainsi qu'une meilleure connaissance des modalités de stérilisation du matériel médico-chirurgical (16). Bien que le risque nosocomial ne soit pas mesurable, cette hypothèse est confortée par la tendance à la

¹ Qualification biologique du don : dépistage systématique des Ac anti-VIH 1 et 2, de l'Ag HBs, des Ac anti-HBc, des Ac anti-VHC, des Ac anti-HTLV I et II, dosage des ALAT et sérodiagnostic de la syphilis. Dépistage des anticorps antipaludéens en cas d'exposition.

diminution de la part de ce mode de contamination chez les donneurs connus récemment infectés par le VHC.

La réduction de l'incidence de l'infection VHC traduit le fait qu'il s'agit d'une " épidémie ancienne " dont les modes de transmission en dehors de l'usage de drogues par voie IV, apparaissent maintenant mieux connus et mieux maîtrisés. Cette évolution de l'épidémiologie de l'infection VHC en France présente un intérêt majeur pour comprendre l'évolution à la baisse du risque résiduel VHC.

1-2 Marqueurs biologiques de l'infection VHC

L'ordre chronologique d'apparition des marqueurs spécifiques de l'infection par le VHC dans le sérum d'un individu en phase de primo-infection VHC, sont l'ARN du VHC suivi de l'Ag VHC et enfin les Ac anti-VHC. Dans un pourcentage important de primo-infections, une élévation des ALAT est observée après l'apparition des marqueurs de virémie (ARN, Ag) et avant la séroconversion.

Les Ac anti-VHC qui persistent tout au long de l'infection et au delà, sont dépistés en routine sur les dons de sang depuis mars 1990. Trois générations de réactifs ont été développées depuis 1990, chacune apportant un progrès significatif dans la détection des infections récentes et chroniques. Les deux autres marqueurs détectés par des techniques dont le développement est plus récent, sont présents notamment pendant une partie de la fenêtre sérologique VHC, période critique où le sang des individus récemment infectés peut être infectieux alors que leur sérologie est négative.

Pour estimer l'intérêt respectif de la détection de l'ARN du VHC ou de l'Ag VHC au cours de la fenêtre sérologique, il est nécessaire de disposer de la cinétique de leur apparition dans le sérum des individus en début d'infection. Les délais qui séparent la détection des différents marqueurs (ARN-Ag-Ac), sont naturellement dépendants des techniques utilisées et notamment de leur seuil de détection.

A cette fin, une synthèse des données disponibles en juin 2000 a été établie (cf 1-2-1) et un modèle a été spécifiquement élaboré par D. Costagliola pour estimer le délai médian entre la détection de l'ARN du VHC et celle de l'Ag VHC.

1-2-1 Synthèse des données disponibles

Les données disponibles permettant d'estimer la date d'apparition des différents marqueurs d'une infection VHC après une contamination proviennent de 2 sources : des études rétrospectives sur des hépatites C post-transfusionnelles et les séroconversions observées chez des donneurs de plasma (panels commerciaux).

L'estimation du délai d'apparition des Ac anti-VHC repose sur une série de 21 cas d'hépatites post-transfusionnelles analysées rétrospectivement pour lesquelles on dispose de la date d'infection (17). Dans cette étude, les Ac anti-VHC sont détectables par les réactifs de 3ème génération en moyenne 66 jours (18) après la transfusion avec des variations pouvant aller de 38 à 94 jours. L'augmentation des ALAT précède généralement la détection des Ac d'environ 16.7 jours en moyenne (19).

Il semble établi aujourd'hui que l'ARN du VHC, premier marqueur de l'infection détectable dans le sérum, apparaît environ 12 jours après l'infection (20).

La seconde source de données, à savoir les panels de séroconversion préparés à partir des dons de plasmaphérèse, s'est récemment considérablement enrichie avec la généralisation du DGV sur minipools de plasma destiné au fractionnement aux USA et la mise en quarantaine obligatoire des poches de plasma pendant 60 jours permettant de récupérer des prélèvements très précoces issus de donneurs virémiques. Toutefois, pour ces panels, la date de contagion n'est pas disponible.

L'analyse de ces panels, particulièrement informatifs sur la dynamique de la charge virale au cours de la fenêtre sérologique, n'est pas publiée à jour. Les premiers résultats présentés en congrès (21) par M. BUSCH indiquent que la fenêtre sérologique VHC pourrait être divisée en 3 phases successives. La première dite "éclipse", phase de réplication du virus dans l'organisme, au cours de laquelle aucun marqueur ne serait détectable de façon constante même si des virémies transitoires de faible titre seraient observées dans un pourcentage non négligeable de cas. Cependant, l'existence même et l'origine de ces pics virémiques restent à confirmer. De plus, le caractère infectieux du sang au cours de l'éclipse n'est pas documenté. La seconde phase est celle de la montée de la charge virale en quelques jours avec un temps de doublement voisin de 17 heures (M. BUSCH, communication orale). Enfin, la 3ème phase dite "en plateau" présenterait une charge virale très élevée (10^5 à 10^7 copies/mL) et sa durée avant apparition des anticorps serait assez reproductible et plutôt de 60 jours que de 40 jours comme parfois rapporté (20).

L'antigène de capsid du VHC, comme l'ARN viral, fait partie intégrante du virus. Ces deux marqueurs suivent donc une cinétique parallèle d'apparition dans le plasma. Cependant, la sensibilité des techniques de détection de l'ARN viral étant supérieure à celle du test Ag, la détection de l'ARN viral précède le plus souvent celle de l'antigène. Les premières études publiées ont montré que la détection de l'ARN du VHC précédait de quelques jours celle de l'Ag VHC (22-24).

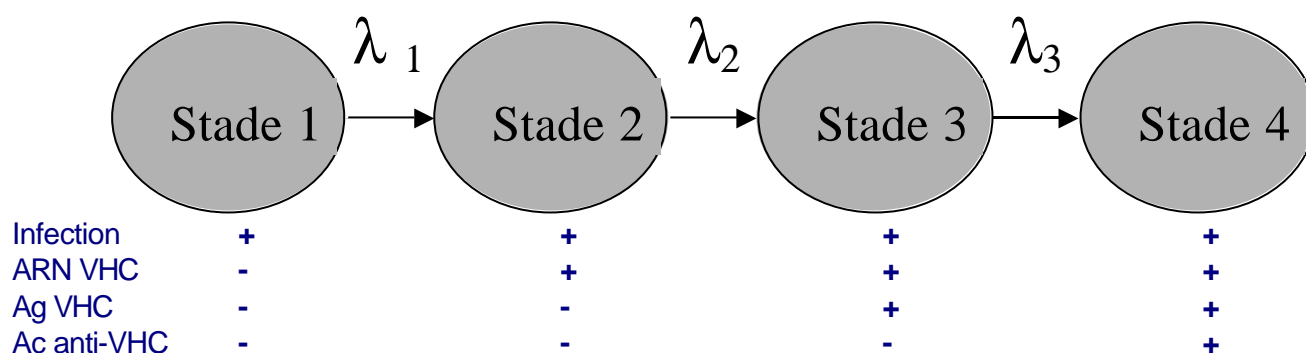
1-2-2 Estimation du délai ARN VHC - Ag VHC

Afin d'estimer au mieux le délai médian entre la détection de l'ARN du VHC et celle de l'Ag VHC, D. Costagliola a mis au point un modèle de Markov, classiquement utilisée dans ce type de situation (25,26), permettant d'intégrer toutes les données à ce jour disponibles à savoir :

- les données du dossier d'enregistrement du réactif Ortho (séries d'échantillons correspondant à 50 donneurs prélevés avant la séroconversion = panels commerciaux)
- les résultats obtenus par A.M. Couroucé sur 20 cas de séroconversions VHC observées chez des hémodialysés.

Dans la mesure où la date de contagion de ces sujets n'est jamais connue, le modèle a visé à estimer les délais entre les stades 2 et 3 et les stades 3 et 4 du modèle, représenté par le schéma suivant.

MODELE



Les résultats obtenus (délais exprimés en jours) sont rapportés par le tableau ci-dessous.

Ortho (N=50)	Moyenne	Médiane
ARN - Ag	6	4
Ag - Ac	78	54
ARN - Ac	85	61

Ortho+AMC (N=70)	Moyenne	Médiane
ARN - Ag	7	5
Ag - Ac	193	133
ARN - Ac	200	141

Il est à noter que tous les panels ne contribuent pas à l'estimation de tous les délais entre les différentes phases. Les Ac anti-VHC ont été détectés par des réactifs de 3ème génération. La technique utilisée pour la détection de l'ARN du VHC est le plus souvent la technique Monitor Roche dont le seuil de détection est environ de 10^3 copies/mL.

Les délais estimés entre la détection de l'Ag ou de l'ARN et des Ac sont supérieurs à 130 jours lorsque sont prises en compte les données relatives aux 70 panels. Ces mêmes délais sont de l'ordre de 60 jours lorsque seuls les panels commerciaux sont pris en compte. Cette seconde estimation est plus proche des données présentées au chapitre § 1-2-1. L'allongement du délai lié à la prise en compte des séroconversions chez les hémodialysés pourrait s'expliquer par un état d'immunodépression chez ces patients, ainsi que la forme du modèle choisi qui suppose que le temps de passage dans un stade donné suit une loi exponentielle et qui accentue l'impact de quelques longs délais observés dans la série d'échantillons étudiés par AM Couroucé.

Au total, nous retiendrons que le délai médian qui sépare la détection de l'ARN du VHC de celle de l'Ag VHC se situe entre 4 et 5 jours. Les résultats de cette modélisation sont cohérents avec le délai d'environ 60 jours de virémie à haut titre (phase de plateau) évoqué par les données les plus récentes relative à la cinétique de la charge virale pendant la fenêtre sérologique VHC.

Références (chapitre 1)

1. Hoofnagle et al. The clinical spectrum of disease. Hepatology, 1997, 26 (suppl 1) : 15S-20S
2. Seeff et al. Natural history of hepatitis C. Hepatology, 1997, 26 (suppl. 1) : 21S-28S
3. Marcellin P. et al. Hepatitis C : the clinical spectrum of the disease. J. Hepatol 1999 ; 31 (suppl. 1) : 9-16
4. Alberti et al. Natural history of hepatitis C. J Hepatol 1999, 31 (suppl. 1) : 17 –24.
5. Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet,1998,352 : 1426-32.

6. Mc Hutchinson J.G, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med*, 1998, 339 : 1485-92.
7. Pillonel J, Saura C, Couroucé AM. Dépistage 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. *BEH* 1996;3:9-11.
8. Saura C, Pillonel J, Couroucé AM. Dépistage des marqueurs des infections transmissibles par le sang sur les dons collectés en France de 1993 à 1995. *Transfus Clin Biol* 1997;4:403-415.
9. Couroucé AM, Pillonel J, Saura C. Dépistage des marqueurs des infections transmissibles par transfusion sur les dons collectés en France de 1996 à 1998. *Transfus Clin Biol* 2000;7:153-70.
10. Pillonel J, Saura C, Couroucé AM. Prévalence du VIH, de l'HTLV et des virus des hépatites B et C chez les donneurs de sang en France 1992-1996. *Transfus Clin Biol* 1998;5:305-312.
11. Couroucé AM, Pillonel J, Saura C. Infections récentes par le virus de l'hépatite C chez les donneurs de sang et facteurs de risque. *BEH* 1998;4:13-14.
12. Pillonel J, Couroucé AM, Saura C. 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. *Bulletin épidémiologique annuel*, ed RNSP 1999;161-165.
13. F. Roudot-Thoraval . Epidémiologie de l'hépatite C. *Méd Mal Infect* 2000, 30 : 27-33.
14. Simon N, Couroucé AM, Lemarrec N, Trépo C, Ducamps S. A twelve year natural history of hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. *Kidney Int*, 1994, 46 : 504-11.
15. Andrieu J, Barny S, Colardelle P, Maisonneuve P, Giraud V, Robin E et al. Prévalence et facteurs de risque de l'infection par le virus de l'hépatite C dans une population hospitalière en gastroentérologie. *Gastroenterol Clin Biol* 1995, 19 : 340-5.
16. Mise en place des CLIN, lettre circulaire de mars 1999 pour la prévention du risque de transmission nosocomiale du VHC en hémodialyse, Guide Bonnes Pratiques de désinfection des dispositifs médicaux...(liste non-exhaustive).
17. Barrera J.M, Francis B, Ercilla G. et al. Improved detection of anti-HCV in post-transfusion hepatitis by a third-generation Elisa. *Vox Sang*. 1995;68:15-18.
18. Couroucé AM, Pillonel J for the Retrovirus and Viral Hepatitis Working Groups of the French Society of Blood Transfusion. Transfusion-transmitted viral infection. *N. Engl. J. Med*. 1996;335:1609-10.
19. Busch MP, Korelitz JJ, Kleinman SH. et al. Declining value of alanine aminotransferase in screening of blood donors to prevent posttransfusion hepatitis B and C virus infection. *Transfusion* 1995;35:903-910.
20. Busch MP and Kleinman SH. Nucleic acid amplification testing of blood donors for transfusion-transmitted infectious diseases. *Transfusion* 2000;40:143-159.
21. M. BUSCH : présentation orale lors du 7^{ème} workshop EPFA/NIBSC : Nucleic Acid Amplification Tests for the detection of Blood Borne Viruses. Madrid. Mai 2000.
22. Peterson J, Green G, Lida K et al. Detection of hepatitis C core antigen in the antibody negative "window" phase of hepatitis C infection. *Vox sanguinis* 2000;78:80-85.
23. Couroucé AM, Le Marrec N, Bouchardeau F. et al. Efficacy of hepatitis C virus core antigen detection during the pre-seroconversion period. *Transfusion* 2000, sous presse.
24. Bruzzone BM, Ciucci A, Picasso M. Clinical evaluation of a new assay for detection of HCV core antigen. *Antiviral Therapy* 2000;5 (suppl.1):69 (abstract).
25. Horsburgh et al. Duration of HIV infection before detection of antibody. *Lancet*, 1989, 637 –640.

26. Busch MP, Lee LL, Satten GA, Henrard DR, Farzadegan H, Nelson KE, Read S, Dodd RY, Petersen LR. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. *Transfusion* 1995;35:91-97.

2- Risques résiduels de transmission du VHC par les produits sanguins labiles

2-1 Les sources de risque résiduel

Aujourd'hui, le risque résiduel théorique de transmission du VHC par les produits sanguins labiles (PSL) est associé à 4 sources possibles (1) :

- les dons infectieux prélevés pendant la fenêtre sérologique qui précède la détection des Ac qui, d'après la littérature, constituent la source majeure du risque de transmission des virus pathogènes (1),
- les dons issus de donneurs qui ne développent pas une réponse immune complète dans les délais habituels (séroconversions atypiques). Ces cas sont vraisemblablement très peu fréquents même si un cas a été documenté chez un donneur français en 1998. Ce donneur est resté virémique pendant plus de 28 mois de suivi prospectif et a sans doute été à l'origine de l'infection de plusieurs receveurs (2,3). D'autres cas ont été évoqués depuis la mise en place du DGV dans de nombreux pays mais ils restent très peu nombreux et mal documentés. Leur fréquence n'est pas mesurable en l'état actuel des données et de toute façon très inférieure à celle des donneurs récemment infectés (4);
- les virus variants entraînant une réponse immunitaire non reconnue par les réactifs de dépistage actuels dont l'existence et la fréquence ne sont pas documentées à ce jour en l'absence de cas d'hépatites chroniques de type hépatite C (ARN VHC + / Ac -),
- les erreurs techniques et humaines susceptibles de conduire à l'attribution d'un résultat d'analyse erroné et à la transfusion de PSL infectieux (erreur de dépistage, d'identification, de gestion informatique des données...). Le risque associé à ces erreurs est fonction de leurs fréquences et du taux de dons positifs. Sous l'hypothèse d'une fréquence maximale d'erreur de 0.1 % (1,4), la probabilité que l'erreur porte sur un don séropositif pour l'un des 4 principaux marqueurs (Ac anti-VIH, Ag HBs, Ac anti-VHC, HTLV) est en France de 1.25 par an et pour le VHC, de 0.5 par an soit une infection tous les 2 ans. Cependant, cette estimation ne repose pas sur une estimation de la fréquence des erreurs techniques et humaines en France.

Aujourd'hui, parmi les différentes sources de risque résiduel, seul celui lié aux dons effectués pendant la fenêtre sérologique est réellement mesurable et estimé régulièrement.

2-2 Estimations du risque résiduel VHC lié à la fenêtre sérologique

- Méthode

Ces estimations sont réalisées depuis 1994 grâce aux données des ETS participant au groupe de travail " Agents Transmissibles par Transfusion Sanguine " qui a fait suite fin 1999 aux groupes Rétrovirus et Hépatites Virales de la Société Française de Transfusion Sanguine. (5-7).

La méthode utilisée (8) est basée sur le calcul du taux d'incidence du VHC chez des donneurs ayant fait au moins 2 dons sur la période de 3 ans considérée et sur l'estimation de la durée de la fenêtre sérologique obtenue à partir des données de la littérature (9).

Le nombre de cas incidents correspond au nombre de donneurs qui, pendant la période de 3 ans ont effectué en France un don négatif suivi d'un don positif confirmé pour les Ac anti-VHC. Les cas incidents pour lesquels le don antérieur n'a pas été transfusé en raison de la présence d'autres marqueurs (par exemple, la présence de l'Ac Anti-HBc ou une concentration élevée d'ALAT) ont été exclus pour le calcul du risque résiduel.

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

L'estimation du risque résiduel a été faite en multipliant le taux d'incidence (exprimés pour 100 000 personne-années) par la durée de la fenêtre sérologique exprimée en fraction d'une année. Des extrapolations nationales ont pu être réalisées à partir de ces estimations.

- Risque résiduel sur la période 1997-1999 :

Sur la dernière période de 3 ans (1997-1999), un total de 19 cas incidents Ac anti-VHC ont été recensés sur l'ensemble de la France.

A partir du taux d'incidence (voir tableau) et de la durée de la fenêtre sérologique dont la moyenne a été estimée à 66 jours, le risque résiduel de transmission du VHC par transfusion de PSL a été estimé, sur la période 1997-1999, à 1 pour 700 000 dons (1/1 950 000 - 1/300 000) pour la France entière.

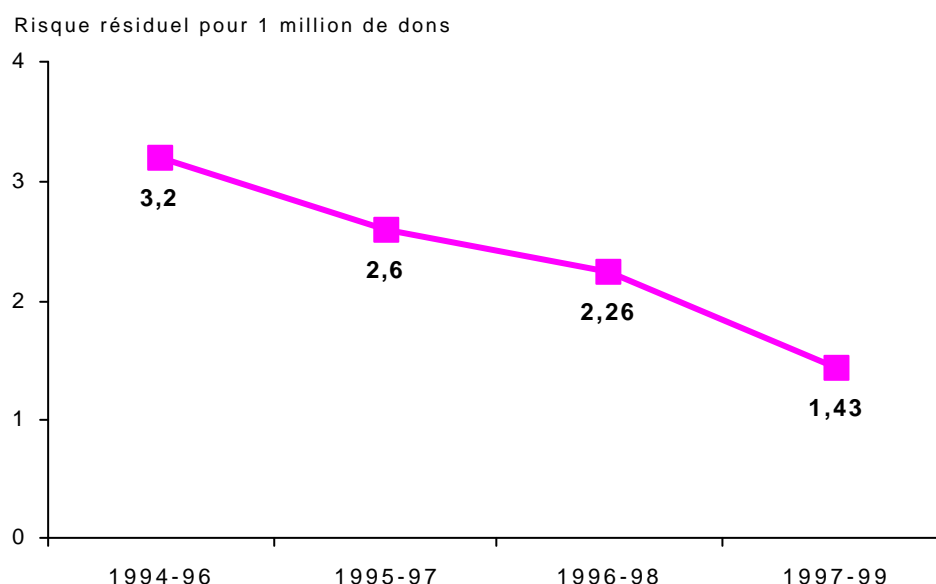
Tableau : Estimation du risque résiduel de transmission du VHC pour la période 1997-1999

	Cas Incidents	Personnes Années (P-A)	Taux d'incidence p. 100 000 P-A (IC 95%)	Fenêtre sérol. (écart)	Risque résiduel p. 1 million de dons (IC 95%)
France	19	2 397 000	0,79 (0,49 – 1,26)	66 (38 –94)	1,43 (0,51 – 3,25)

- Evolution du risque résiduel de transmission du VHC

Le risque résiduel de transmission du VHC, a considérablement diminué. Pour l'ensemble de la France il est passé de 1 pour 300 000 dons sur la période 1994-1996 à 1 pour 700 000 dons sur la période 1997-1999 (voir figure).

Figure : Evolution du risque résiduel de transmission du VHC de 1993 à 1999



Les tests de dépistage des Ac anti-VHC ayant peu évolué entre 1996 et 1999 (utilisation des tests de troisième génération), cette réduction du risque résiduel s'explique par la diminution du taux d'incidence du VHC dans la population des donneurs de sang qui a significativement baissé entre les deux périodes 1994-1996 et 1997-1999 (cf §1).

Une sous-estimation de ce risque peut provenir du fait que le calcul ne prend pas en compte tous les dons mais seulement ceux provenant de donateurs ayant donné au moins deux fois sur la période de 3 ans qui représentent 83 % de l'ensemble des dons. Les dons issus de donateurs nouveaux ou occasionnels qui ne donnent qu'une fois sur la période ne sont pas pris en compte. Or, la prévalence des Ac anti-VHC chez les nouveaux donateurs est supérieure à celle des donateurs connus, ce qui laisse supposer que l'incidence de l'infection chez ces donateurs est probablement supérieure à celle des donateurs connus. Parmi les donateurs prélevés pendant la fenêtre sérologique et identifiés notamment par le LFB grâce à l'expérience acquise en 3 ans de dépistage de l'ARN du VHC sur minipools, deux donateurs sur 5 étaient issus de nouveaux donateurs. En utilisant ce rapport certes fondé sur un nombre très limité de cas, on peut estimer que le risque associé aux dons issus de nouveaux donateurs seraient environ 3.2 fois plus élevé que celui associé aux dons issus de donateurs connus. Ainsi, sous cette hypothèse, le risque total associé aux dons prélevés pendant la fenêtre sérologique pourrait atteindre 1.97 par million de dons, ce qui reste dans l'intervalle de confiance du risque estimé pour la période 1997-1999.

Ce modèle pourrait également surestimer le risque dans la mesure où la durée de fenêtre sérologique prise en compte dans le calcul est la durée totale séparant l'infection de la détection des Ac alors que l'on ignore si le sang des individus prélevés au cours de la première phase de la fenêtre sérologique dite éclipse, est infectieux. Les nouvelles données disponibles non publiées indiquent qu'au cours de cette phase et dans un pourcentage non négligeable de cas, des virémies transitoires de faible intensité seraient observées. De plus, les 66 jours de fenêtre sérologique utilisés pour le calcul du risque sont fondés sur des infections post-transfusionnelles. Il est possible que cette durée soit différente chez des sujets infectés par d'autres modes de transmission tels que la toxicomanie ou l'exposition nosocomiale (matériel contaminé). Par conséquent, on peut en conclure que la surestimation du risque lié à la durée retenue pour la fenêtre sérologique est vraisemblablement faible et non mesurable à ce jour.

En conclusion, nous retiendrons que le risque résiduel de transmission du VHC peut être estimé à 1 sur 700 000 dons sur la période 1997-1999 et qu'il a été réduit de moitié par rapport à la période 1994-1996. Compte tenu de la diminution observée en 1999 du nombre de nouvelles infections chez les donateurs connus, et que le calcul du risque résiduel porte sur une période incluant les années 1997 et 1998, il est très probable que le risque diminue encore au cours des prochaines années.

Références (chapitre 2) :

1. Busch MP and Kleinman SH. Nucleic acid amplification testing of blood donors for transfusion-transmitted infectious diseases. Report of the Interorganizational Task Force on Nucleic Acid Amplification testing of Blood Donors Transfusion 2000;40:143-159.
2. Durand F., Marcellin P., Beauplet A. Evidence of HCV viremia without detectable anti-HCV in a blood donor. Annals of Internal Medicine. A paraître
3. Durand F, Danic B, Tardivel R, Semana G, Gouezec H, Martinot M, Marcellin P, Beauplet A. Découverte d'une infection chronique par le VHC sans séroconversion chez un donneur de sang en France pendant 28 mois. Transfus Clin Biol,2000,7, 3 : 242-250
4. Busch MP, Watanabe KK, Smith JW, et al. False-negative testing errors in routine viral marker screening of blood donors. Transfusion, 2000; 40 : 585-589.
5. Couroucé AM, Pillonel J for the Retrovirus and Viral Hepatitis Working Groups of the French Society of Blood Transfusion. Transfusion-transmitted viral infection. N. Engl. J. Med. 1996;335:1609-10.

6. Couroucé AM, Pillonel J et les groupes de travail Rétrovirus et Hépatites Virales de la Société Française de Transfusion Sanguine. Risque de transmission d'infections virales par transfusion de dérivés sanguins labiles. *médecine thérapeutique* 1997;10:858-862.
7. Pillonel J, Couroucé AM. Dépistage des marqueurs d'une infection par le VIH et les virus des hépatites B et C chez les donneurs de sang en France et risque résiduel de transmission de ces virus par transfusion sanguine. *Eurosurveillance* 1998;vol.3-n°7:76-79.
8. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ for the Retrovirus Epidemiology Donor Study. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N. Engl. J. Med.* 1996;334:1685-90.
9. Barrera JM, Francis B, Ercilla G, Nelles M, Achord D, Darner J, Lee SR. Improved detection of anti-HCV in post-transfusion hepatitis by a third-generation ELISA. *Vox Sang* 1995;68: 15-18.

3- Etat des techniques pour la détection de l'ARN du VHC et de l'Ag VHC

3-1 Réactif Ag VHC

3-1-1 Synthèse sur le réactif “ Ortho antibody to HCV core antigen ELISA ”

- **Caractéristiques du réactif :**

Le réactif “ Ortho Ag VHC ” est un test ELISA qualitatif destiné à détecter l'antigène de core du virus de l'hépatite C (Ag VHC). Il est proposé dans le cadre du dépistage des donneurs de sang et du diagnostic précoce d'une infection par le VHC. Le test, de type sandwich, se déroule en trois étapes et a pour support réactionnel des micropuits recouverts de deux anticorps monoclonaux spécifiques de la partie C-terminale de l'Ag VHC. Le conjugué utilisé est constitué de 2 anticorps monoclonaux spécifiques de la partie N-terminale de l'Ag VHC. Un test de neutralisation est disponible pour confirmer un résultat positif.

Concernant la capacité théorique du réactif à identifier les différents génotypes du VHC, les séquences des 4 anticorps monoclonaux présents dans le réactif ont été examinées. Les épitopes reconnus par ces anticorps sont situés dans des régions de la protéine de capsid susceptibles d'être le siège de mutations. Ces mutations peuvent entraîner des réactions faussement négatives du fait d'une diminution d'affinité des anticorps correspondants à ses épitopes. La capacité du réactif à reconnaître les différents génotypes du VHC mériterait d'être vérifiée sur des échantillons de génotypes différents.

- **Sensibilité clinique / génotypes :**

Une étude interne réalisée par la société ORTHO a porté sur 395 dons provenant de 50 donneurs. Sur ces 395 échantillons, 214 échantillons sont ARN positifs et anticorps anti-VHC négatifs, et parmi eux, 177 soit 82,7% sont positifs répétables avec le test de détection de l'Ag VHC.

Une étude réalisée par A.M. COUROUCE a porté sur 167 échantillons (6 échantillons individuels de donneurs de sang ARN positif, anti-VHC négatif et 161 prélèvements, de 29 patients hémodialysés de différents génotypes). Sur les 99 échantillons ARN positif et anticorps anti-VHC négatifs 86,9% (86/99) ont été trouvés positifs pour l'Ag VHC. Dix des 13 (77%) échantillons AgVHC négatif avaient un nombre de copies d'ARN/ml inférieur à 10^5 copies/ml. Sur les 79 échantillons avec un nombre de copies d'ARN/ml supérieur à 10^5 , 76 étaient positifs en AgVHC soit 96,20%. Deux autres études complémentaires ont donné des résultats comparables en terme d'échantillons Ag VHC trouvés positifs parmi des échantillons ARN VHC positifs.

Il serait souhaitable de disposer de davantage de résultats concernant la capacité du réactif à détecter tous les génotypes du VHC notamment le génotype 4 qui est de plus en plus fréquent et pour lequel on dispose de très peu de résultats. Cependant, il faut prendre en compte la difficulté d'accès à des sérums informatifs (sujets en phase de séroconversion infectés par différents génotypes).

- **Performances analytiques :**

En terme de reproductibilité les coefficients de variation observés sont pour la reproductibilité intra-plaque compris entre 14,4 et 21,2%, pour la reproductibilité inter-plaque compris entre 9,3 et 10,5% et pour la reproductibilité inter-jour compris entre 3,4 et 6,2%.

L'étude de spécificité a été menée sur 17 305 échantillons répartis en 3 catégories : sérum, plasma EDTA et plasma citraté 4% et les résultats de spécificité sont respectivement de 99,89%, 99,71% et 100%. Parmi ces échantillons, 5 448 ont été testés par l'EFS Nord de France qui, au total a testé 9932 échantillons sur le gestionnaire de microplaques OSP avec une spécificité de 99.95 %.

L'étude des réactions croisées réalisée avec des échantillons provenant de différentes catégories cliniques n'a présenté aucun faux positifs.

L'étude des interférences dues au mode de prélèvement des échantillons a montré que :

- pour les échantillons négatifs, les échantillons de plasma prélevés sur EDTA donnent des valeurs de DO plus élevées que les échantillons de sérums ou de plasma hépariné ou citraté.

- pour les échantillons positifs, les résultats obtenus pour les échantillons de sérum ou de plasma sont équivalents. Seuls les résultats des échantillons de plasma hépariné ou citraté sont supérieurs à ceux des échantillons de sérum ou de plasma EDTA.

L'étude des interférences dues aux substances biochimiques a montré que les échantillons hémolysés ne devaient pas être utilisés.

Enfin, aucun résultat faussement négatif n'a été mis en évidence avec des échantillons fortement titrés en Ag VHC recombinant.

3-1-2 Etude de faisabilité menée par l'EFS

L'EFS a conduit en partenariat avec les laboratoires ORTHO CLINICAL SYSTEM, une étude de faisabilité du dépistage de l'Ag du VHC sur 4 plateaux techniques de qualification biologique du don. Les objectifs de cette étude étaient de valider la faisabilité du test avec les différents gestionnaires de microplaques utilisés en transfusion (OSP, BEP, MPP) c'est à dire dans des environnements de laboratoires différents. Les paramètres étudiés étaient ceux de la validation analytique (robustesse, fidélité), la faisabilité du test (facilité de mise en oeuvre, praticabilité, délai de rendu de résultats) et sa spécificité. La sensibilité analytique n'a pas été évaluée faute de panels.

Cette étude s'est déroulée entre avril et mai 2000. Les résultats obtenus permettent de dégager les points suivants :

- la validation analytique (robustesse, reproductibilité) a fourni des résultats satisfaisants sur OSP et MPP et des résultats très moyens sur BEP. L'utilisation de ce réactif semble requérir une maintenance rigoureuse et adaptée des gestionnaires (les conditions d'utilisation des agitateurs-incubateurs sont sans doute à préciser)
- les résultats de faisabilité sont acceptables avec les gestionnaires OSP et MPP; en revanche, la faisabilité du test sur BEP paraît aujourd'hui exclue en raison du nombre élevé de positifs initiaux (2,4 à 17 %). Les prélèvements sur EDTA et un défaut de lavage pourraient expliquer en partie le taux le plus élevé de faux positifs qui a conduit un des laboratoires à stopper l'étude.

L'EFS a conclu à une faisabilité du test dans les laboratoires de qualification équipés de gestionnaires OSP ou MPP à condition de mettre en place une maintenance adaptée de la chaîne de qualification. En revanche, la faisabilité du test sur BEP serait exclue en l'état actuel des données en raison d'un grand nombre de positifs initiaux.

Le groupe d'experts a pris note des résultats présentés par l'EFS et en déduit les points suivants :

- ***le dépistage de l'Ag VHC par le réactif commercialisé par les laboratoires ORTHO est actuellement faisable sur les gestionnaires OSP et MPP,***
- ***sa généralisation nécessiterait la réorganisation de l'activité de dépistage de laboratoires notamment ceux équipés de BEP et/ou d'automate intégré (PRISM) alors que certains d'entre eux ne sont pas pérennes (transfert d'activité prévu dans les 3 à 6 mois),***
- ***le délai de généralisation du test est estimé à environ 3 mois, ce délai incluant d'une part, le temps de réorganisation des laboratoires et d'autre part, la durée nécessaire au fabricant pour produire le réactif en quantité suffisante pour couvrir les besoins de l'EFS.***

3-2 Dépistage génomique viral

3-2-1 Technologies disponibles et en développement

Dans le cadre des études de faisabilité conduites par l'EFS qui ont débuté en mars 1999 alors que le test Ag VHC n'était pas disponible, un appel à soumission a été adressé aux industriels du domaine afin que ces études soient réalisées au moyen des outils les plus adaptés à la détection des ARN du VHC et du VIH sur les dons de sang en France. Ainsi, quatre types de chaîne de DGV ont été identifiés sur la base des propositions des industriels. Deux d'entre elles utilisent les techniques de RT-PCR commercialisées par les laboratoires Roche Diagnostics dans leurs réactifs "Ampliscreen VIH et VHC" automatisées sur l'automate d'amplification et de détection Cobas. Ces réactifs sont actuellement en cours d'évaluation pour leur enregistrement. Les 2 chaînes se distinguent entre elles par leur couplage à deux automates différents d'extraction des acides nucléiques : le BioRobot (Qiagen) et le Extractor Nuclisens (Organon Teknica).

Les deux autres chaînes utilisent la technologie TMA (Transcription Mediated Amplification) développée par Genprobe et commercialisée par Chiron qui permet la détection simultanée en biphase des ARN du VIH et du VHC. Ces deux dernières se distinguent par leur application sur pool d'échantillons ou sur échantillon unitaire. La technologie TMA est enregistrée par l'Afssaps depuis novembre 1999.

Il s'agit aujourd'hui des principales techniques utilisées de par le monde pour la réalisation du DGV sur les dons de sang et de plasma. Des techniques "maisons" et la technologie TaqMan sont également utilisées dans d'autres pays (Allemagne, Japon) mais aucun réactif n'est commercialisé pour leur utilisation.

Parmi les principaux développements à court et à moyen terme, il faut noter :

- Roche proposera pour la fin d'année 2000, un réactif Ampliscreen pour la détection de l'ADN du VHB ;
- la disponibilité fin 2000, d'un réactif TMA pour la détection de l'ADN du VHB intégré dans un réactif triplex (VIH, VHB, VHC) ; le réactif TMA biphase restera sur le marché ;
- pour le dépistage unitaire, le développement en cours du TIGRIS qui utilise la technologie TMA de détection en biphase de l'ARN VIH et VHC entièrement automatisée et fermée depuis l'identification du tube jusqu'au rendu du résultat ; cet automate est annoncé pour 2002 ;
- les laboratoires Roche développent également un automate intégré basé sur la technologie TaqMan ; celui-ci ne serait pas disponible avant 2003.

3-2-2 Résultats des études de faisabilité menées par l'EFS

Les études de faisabilité menées par l'EFS avaient deux principaux objectifs. Le premier était de comparer la faisabilité des 4 chaînes identifiées suite aux propositions des industriels sous tous les aspects de faisabilité (performances analytiques, faisabilité, impact sur la chaîne transfusionnelle, contraintes, coût). Cette comparaison multiparamétrique devait bien entendu permettre de choisir les techniques les plus adaptées à la généralisation du DGV ainsi que ses contraintes techniques et économiques.

Le second était de préparer la généralisation du DGV pour l'an 2000 c'est à dire à court terme. A cette fin, l'EFS a associé à ces études un nombre important de professionnels de la transfusion réunis dans un comité de pilotage, tant pour la réalisation de l'étude que pour l'élaboration de son protocole afin de couvrir tous les aspects organisationnels et de gestion de la qualité du process DGV (logistiques, qualification des matériels, validation analytique, gestion informatique des résultats).

Cette étude qui a démarré en mars 1999, a fait appel à une méthodologie lourde et rigoureuse. Elle s'est achevée fin mai 2000. Sur 15 mois, 12 ont été dédiés à la conception, à la méthodologie et à l'organisation de l'étude et 3 mois aux essais sur le terrain. Ces 3 mois ont comporté une phase d'un mois pour la qualification des matériels et la validation des chaînes selon les protocoles communs préétablis et une phase de dépistage en routine de 2 mois.

Les chaînes de DGV testées ont été définies à partir des propositions des industriels (cf 3-2-1). Seule la technique TMA, a été testée en unitaire, Chiron revendiquant sa faisabilité. Les autres chaînes de DGV ont fait appel à un poolage des échantillons compte tenu des limites de cadence des automates disponibles et des contraintes de temps pour le rendu des résultats dans un délai compatible avec la distribution des PSL. Le choix de la taille des pools est un compromis entre la faisabilité et le seuil de détection de l'ARN du VHC qui ne devait pas être supérieur à 10^4 copies/mL ou 4000 UI/mL. (cf. 1-2). Ainsi, la chaîne Qiagen-Roche faisait appel à des pools de 10, la chaîne Organon-Roche des pools de 48 et la chaîne Chiron des pools de 8. Parmi les autres pré-requis, tous les PSL homologues devaient être qualifiés en DGV y compris les concentrés de plaquettes d'aphérèse. Hormis la technique TMA unitaire, chaque chaîne a été testée sur 2 sites différents.

Les principaux résultats de cette étude sont résumés ci-après :

Résultats de la phase préliminaire :

- tous les matériels ont été qualifiés selon les protocoles préétablis et les résultats de qualification sont conformes aux spécifications attendues.
- sur le plan de la gestion informatique, des solutions provisoires ont été adoptées pour la durée de l'étude mais un véritable ensemble informatique cohérent et sécurisé est jugé nécessaire.
- sur le plan de la validation analytique des chaînes, tous les critères évalués en terme de robustesse, de sensibilité analytique, de sensibilité clinique, de fidélité et de spécificité ont été trouvés conformes aux spécifications pré-définies dans les protocoles de validation. Il est à noter l'absence de contamination sur l'ensemble des chaînes et la spécificité qui a atteint 100%.
- ainsi, l'EFS a conclu à l'issue de cette phase, que les performances des différentes chaînes sont conformes aux attentes à l'exception de la chaîne Qiagen-Roche dont les

seuils de détection sont inférieurs à ceux attendus notamment pour VIH tout en restant conformes aux pré-requis (VHC < 4000 UI/ml).

Résultats de la phase de routine : 135 288 dons testés par les 4 chaînes sur 7 sites :

- aucun échantillon virémique et sérologiquement négatif n'a été détecté ; les 13 dons Ac anti-VHC positifs étaient ARN positifs et ont été identifiés par DGV; Un échantillon Ac anti-VIH positif a été également identifié virémique ;
- la robustesse des chaînes a été confirmée : les pourcentages de positifs initiaux, de faux-positifs, de séries invalides, de résultats invalides sont restés faibles
- la spécificité est jugée excellente (100%)
- le suivi des contrôles internes a montré que les seuils de détection de toutes les chaînes DGV en routine étaient un peu supérieurs à ceux déterminés lors de la validation analytique. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que ces témoins internes avaient été fixés à 3 fois les seuils de détection déterminés lors de la phase analytique, sur une série restreinte d'analyses (4 à 8). Ces seuils sont restés inférieurs à ceux annoncés par les fabricants.
- la faisabilité a été évaluée par chaîne et par site par le recueil de plusieurs indicateurs. En terme d'organisation, la mise en place du DGV a souvent conduit à une optimisation du travail au sein des laboratoires. En général, le laboratoire de DGV démarrait 2 heures avant la qualification sérologique et rendait ses résultats une heure après. L'impact sur les autres activités transfusionnelles, a été très réduit puisque 99 % des dons ont été qualifiés DGV. Le 1% restant n'a pas été qualifié le plus souvent en l'absence de tube spécifique (autres motifs : panne, urgence vitale pour CPA). Une analyse de risque a été conduite pour chacune des chaînes. Elle a montré que la plupart des anomalies rapportées concernent l'extraction (48 %) et les connexions des automates entre eux (22 %) et que les erreurs manuelles possibles entraînaient un résultat soit invalide soit faux positif. Une rupture de la traçabilité a été identifiée dans la chaîne Organon-Roche, celle-ci nécessite d'être sécurisée. L'appréciation portée par les techniciens et les cadres a révélé que toutes les chaînes sont jugées généralisables sauf celle utilisant l'automate d'extraction Biorobot en raison de son manque de rendement d'extraction pour l'ARN VIH et de son manque de fiabilité. Des améliorations sont considérées nécessaires au niveau de l'informatisation du process. Enfin, il a été souligné que la chaîne Chiron unitaire nécessitait une rotation importante du personnel compte tenu du caractère très répétitif de cette technologie essentiellement manuelle.

En conclusion, l'EFS considère que " cette étude montre que le dépistage des ARN du VHC et du VIH-1 en termes de performances analytiques et de faisabilité, peut être intégré dans la qualification biologique des dons avec les solutions techniques suivantes Chiron (unitaire et pool de 8), Organon-Roche en pool de 48 voire de 24 ". Parallèlement à la généralisation, l'EFS préconise la recherche, en partenariat avec les industriels, d'améliorations de l'étape d'extraction des acides nucléiques et de la gestion informatique des résultats.

Les conditions de généralisation du DGV comprennent l'équipement des laboratoires qui passe par un appel d'offres européen soumis à des règles strictes imposant des délais incompressibles, le recrutement de cadres et la formation des personnels pour les sites n'ayant pas participé aux études, la mise en place d'un réseau informatique opérationnel entre les sites rattachés au même laboratoire. Selon l'EFS, la mise en œuvre du schéma d'organisation territoriale de la transfusion sanguine (STOTS) prévu sur 2000-2005 actuellement en cours qui ramènera à terme le nombre de plateaux techniques de 27

actuellement à 18, ne serait pas un préalable à la mise en place du DGV. Selon l'EFS, le délai nécessaire à la généralisation du DGV est difficile à estimer aujourd'hui (appel d'offre, recrutement/formation de personnel). Un délai de 6 mois apparaît un minimum dès lors que la décision sera prise.

Le groupe d'experts a pris note des résultats et des conclusions de l'EFS concernant la faisabilité du DGV et retient les faits suivants :

- ***la faisabilité du DGV au moyen de 3 des 4 technologies testées au cours de l'étude EFS dans des laboratoires expérimentés et préparés ;***
- ***le délai de généralisation estimé à 6 mois par l'EFS ; ce délai inclut essentiellement l'implantation du DGV sur tous les futurs plateaux techniques avec le recrutement et la formation des personnels nécessaires, l'aménagement des locaux, la réalisation des améliorations techniques et informatiques jugées nécessaires à l'échelon des laboratoires, l'équipement des laboratoires et enfin, la mise en place d'un réseau informatique opérationnel et validé.***
- ***les conditions de généralisation du DGV sont donc beaucoup plus lourdes que celles du test Ag VHC.***

4- Estimation des apports respectifs de la détection de l'Ag VHC et de l'ARN du VHC

4-1 Estimations de l'apport sur la source majeure de risque résiduel

A partir des estimations de risque résiduel de transmission du VHC par les PSL et des performances des technologies, il est possible d'estimer l'apport théorique de la détection de l'Ag du VHC et/ou de la détection de l'ARN du VHC sur la réduction du risque résiduel VHC.

Nous posons pour hypothèse que la détection de l'ARN du VHC permet de réduire la fenêtre sérologique de 60 jours en moyenne sachant que les différentes technologies testées par l'EFS à savoir celles dont la généralisation est envisageable à ce jour, sont capables de détecter au moins 10^5 copies/ml (seuil retenu $<10^4$ copies/mL). Il est vraisemblable de penser que ces technologies dont le seuil est inférieur permettront de gagner encore quelques jours pendant la phase de montée de la virémie mais ce bénéfice reste très difficilement estimable (données non publiées).

Nous considérerons ainsi que l'Ag VHC est détectable 55 jours avant les Ac soit au maximum 5 jours après l'ARN VHC.

Ces estimations sont rapportées dans le tableau ci-après.

An- nées	Taux d'incidence pour 100 000 p/a (IC 95 %)	Fenêtre sérologi- -que en jours	Risque résiduel pour 1 million de dons	Nombre annuel de dons prélevés pendant la fenêtre *	Réduction de la fenêtre par une technique DGV	Gain annuel en dons détectés grâce au DGV	Réduction de la fenêtre par l'Ag VHC	Gain annuel en dons détectés grâce au test Ag VHC
1995- 1997	1,44 (1,0 -1,9)	66 jours (38 - 94)	2,60 (1,1- 5,2)	7,0 dons (3-14)	- 60 jours (-91%)	6,4 dons (3-13)	-55 jours (83 %)	5,8 dons (3-12)
1997- 1999	0,79 (0,49 – 1,26)	66 jours (38 -94)	1,43 (0,51 – 3,25)	3,6 dons (1-8)	- 60 jours (-91%)	3,3 dons (1-7)	-55 jours (83 %)	3,0 dons (1-7)

* calcul pour un effectif de 2.7 millions de dons par an pour 1995-1997 et de 2.5 millions de dons par an pour 1997-1999.

Ce tableau montre que l'apport de la détection de l'ARN du VHC et celui du dépistage de l'Ag VHC en nombre de dons infectieux supplémentaires détectés diminuent nettement entre les 2 périodes et ne sont pas significativement différents l'un de l'autre. L'apport du test Ag VHC ou de la détection de l'ARN du VHC permettrait en moyenne de détecter aujourd'hui 3 dons (1-7) potentiellement infectieux par an.

4-2 Impact sur les autres sources de risque résiduel

Il a été mentionné au chapitre 2 que la source majeure de risque était associée aux dons effectués pendant la fenêtre sérologique. D'après les estimations précédentes, ce risque serait réduit de plus de 80 % par le test Ag VHC ou le DGV.

Le DGV ou la détection de l'Ag VHC réduiraient également le risque associé aux séroconversions atypiques. Le seul cas de portage immunosilencieux avait une charge virale supérieure à 10^5 copies/ml et a été détecté par le test Ag VHC.

Le risque lié aux erreurs techniques et humaines serait également réduit par le DGV puisque la plupart des dons séropositifs sont virémiques. En revanche, ce risque serait sans doute

réduit dans des proportions moindres par l'Ag VHC dont les performances ne sont pas connues pendant la phase chronique de l'infection.

Il est à noter que la baisse de l'incidence VHC qui conduit à la baisse du nombre supplémentaire de dons infectieux détectés par les 2 techniques, peut rendre moins négligeable à terme le risque associé aux erreurs techniques et humaines, même si ce dernier n'est pas réellement estimable.

Ainsi, il est important de signaler que, dans ce contexte d'apport limité, l'introduction d'une nouvelle technologie ne doit pas entraîner une augmentation significative du risque d'erreur qui serait susceptible de mettre en péril le faible bénéfice attendu (identification des tubes, gestion informatique des données et résultats, compression de personnel dans les laboratoires pour absorber la sur-charge de travail...).

4-3 Autre source de données en matière d'apport du DGV /Ag VHC

Bien qu'imparfaite, cette estimation de l'apport du DGV ou de l'Ag VHC est cohérente avec une autre source d'information indirecte fournie par les résultats de détection de l'ARN du VHC obtenus par le LFB.

Le LFB a introduit début 1998 la détection de l'ARN du VHC sur des minipools de plasma pour fractionnement de taille inférieure à 1200. La technique utilisée a évolué au cours du temps : il s'agissait au départ d'une technique maison capable de détecter 500 copies/ml et aujourd'hui la technique utilisée est la technique Amplicor Roche capable de détecter 100 copies/ml. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-après.

Résultats

Période	Nombre de plasmas testés	Résultats
Dons prélevés de juillet 1997 à décembre 1998	3 353 000	5 positifs dont les charges virales sont comprises entre $2 \cdot 10^5$ et $6 \cdot 10^7$ copies/ml
Dons prélevés entre janvier 1999 et mai 2000	2 611 900	0
total	5 964 900	5

Parmi ces 5 donneurs, 4 correspondent à des donneurs prélevés pendant la fenêtre sérologique qui ont séroconverti dans les semaines qui ont suivi leur don virémique. Le cinquième correspond au cas de portage immunosilencieux qui a séroconverti après un suivi de 28 mois (cf § 2-1). Pendant cette même période, un don virémique supplémentaire a été détecté en 1998 suite à la séroconversion d'un donneur alors que la charge virale du don antérieur virémique n'aurait pas été détectée en pool de 1200 ($6 \cdot 10^4$ copies/ml). Aucun autre cas de transmission du VHC par transfusion d'imputabilité vraisemblable ou certaine n'a été rapporté au réseau d'hémovigilance pour des PSL transfusés entre 1997 à 1999.

Ces résultats sont cohérents avec :

- la rareté des cas de portage immunosilencieux
- la faible fréquence des erreurs (aucun cas détecté par le LFB)
- la faible fréquence des dons aujourd'hui prélevés pendant la fenêtre sérologique (au total 5 sur 6 millions de dons) même si tous ne sont pas détectés par la méthode mise en œuvre par le LFB sur les minipools de 1200,
- la décroissance de l'incidence et du risque résiduel VHC sur deux périodes (1997-1998, 1999-2000).

4-4 Conclusions

L'apport de la détection de l'ARN du VHC et celui du dépistage de l'Ag VHC ne sont pas significativement différents. L'apport de l'une ou l'autre de ces techniques est estimé aujourd'hui à 3 dons (1-7) potentiellement infectieux détectés chaque année.

Cet apport extrêmement limité qui a nettement diminué depuis 1996, est susceptible de baisser encore dans les années à venir.

Ces estimations sont cohérentes avec les résultats obtenus par le LFB depuis la mise en place de la détection de l'ARN du VHC sur le plasma destiné au fractionnement.

Dans ce contexte de bénéfice très réduit, il est important de signaler que l'introduction d'une nouvelle technique ne doit pas augmenter le risque d'erreur technique ou humaine susceptible de réduire encore voire d'annuler le faible gain attendu.

5- Gain pour la santé publique et ratio coût /efficacité

5-1 Estimation des gains pour la santé publique

A partir des nombres de dons infectieux supplémentaires qui pourraient être détectés par l'introduction du DGV ou du test Ag VHC dans la qualification biologique des dons (cf § 4), il est possible d'évaluer le gain, en terme de santé publique, à savoir le nombre annuel de infections évitées. L'estimation de ce gain potentiel est utile pour mettre en perspective les coûts entraînés par la mise en place de nouveaux tests par rapport aux bénéfices que la collectivité peut en attendre.

A ce stade et compte tenu du fait que le DGV permet également la détection de l'ARN du VIH, il est nécessaire d'estimer successivement le gain apporté par le DGV et l'Ag VHC en nombre d'hépatites C évitées et le gain apporté par le DGV en nombre d'infections VIH évitées.

Gain du DGV et de l'Ag VHC en nombre d'hépatite C évitées

L'estimation du nombre d'infections évitées repose sur les données suivantes :

- la probabilité d'infection en cas de transfusion d'un PSL issu d'un don positif pour l'Ag VHC ou l'ARN VHC est de 100%
- un don donne lieu en moyenne à la préparation de 1.2 PSL cellulaire, le plasma frais congelé n'étant pas pris en compte eu égard à sa sécurisation systématique (traitement par solvant-détergent ou quarantaine).

Le même nombre de dons supplémentaires détectés par la détection de l'ARN du VHC et par celle de l'Ag VHC a été retenu en l'absence de différence significative (cf § 4).

Périodes	Dons détectés par DGV ou Ag VHC par an*	Infections VHC évitées par an
1995-1997	6 (3-13)	7 (4 -16)
1997-1999	3 (1 – 7)	4 (1 - 8)

*calcul pour un effectif de 2.7 millions de dons pour 1995-1997 et 2.5 millions de dons par an pour 1997-1999.

Gain du DGV en nombre d'infections VIH évitées

Cette estimation a été conduite selon la même méthode que celle utilisée pour estimer l'apport de la détection de l'ARN du VHC (1). Elle prend notamment en compte l'incidence de l'infection VIH chez les donneurs de sang, la cinétique propre de l'ARN du VIH au cours de la fenêtre sérologique infectieuse VIH et sa réduction d'environ 50 % par la détection unitaire de l'ARN du VIH. Les résultats de cette estimation figurent dans le tableau ci-après.

Années	Taux d'incidence VIH pour 100 000 p/a (IC 95 %)	Fenêtre sérologique infectieuse VIH en jours	Risque résiduel VIH pour 1 million de dons	Nombre annuel de dons prélevés pendant la fenêtre *	Réduction de la fenêtre sérologique en jours par la détection de l'ARN VIH	Gain apporté par la détection de l'ARN du VIH en nombres de don infectieux détecté et d'infection évitée par an
1995-1997	1,04 (0,6 – 1,4)	22 (6-38)	0,63 (0,1-1,6)	1,7 dons (0-4)	-11 jours (- 50 %)	0,85 don (0-2) 1,0 infection (0- 2)
1997-1999	0,96 (0.62-1.46)	2 (6-38)	0,58 (0,10-1,53)	1,5 dons (0-4)	- 11 jours (- 50 %)	0,73 don (0-2) 0,9 infection (0-2)

*calcul pour un effectif de 2.7 millions de dons par an pour 1995-1997 et 2.5 millions de dons par an pour 1997-1999.

Ces résultats sont vraisemblablement surestimés par le fait que la fenêtre sérologique infectieuse est sans doute aujourd'hui inférieure à 22 jours. Cette réduction de la fenêtre résulte de l'amélioration de la sensibilité clinique des réactifs de dépistage des Ac anti-VIH (2). Cette sensibilité ne cesse de progresser notamment avec l'émulation créée par le développement des réactifs combinés détectant à la fois l'Ag VIH-1 et les Ac anti-VIH 1 et 2. De plus, la réduction de la fenêtre sérologique de 11 jours est basée sur une détection unitaire de l'ARN du VIH. Ces estimations montrent néanmoins que la mise en place du DGV éviterait moins de une infection par an.

Au total, en terme d'infections VHC évitées, le gain apporté par la détection de l'Ag VHC ou celle de l'ARN VHC est identique et s'élève à 4 infections VHC évitées par an. Pour le DGV qui permet en plus la détection de l'ARN du VIH, il faut ajouter le gain d'environ une infection VIH évitée par an, laquelle infection est toujours considérée comme une infection chronique et sévère.

5-2 Estimation du ratio coût/efficacité de ces techniques

D. Costagliola, I. Durand-Zalesky, S. Loubière et M. Rotily avaient mis au point un modèle permettant d'estimer le ratio coût/efficacité de l'introduction d'un nouveau test de dépistage en 1998 pour le rapport à la DGS (3).

Pour le présent rapport, D. Costagliola a actualisé les données entrant dans le modèle.

Ce modèle prend en compte l'efficacité définie comme le nombre annuel d'infections, de pathologies chroniques, de pathologies sévères et de décès évités et le nombre d'années de vie gagnées grâce à l'introduction du nouveau test. Il inclut d'une part un modèle d'histoire naturelle et sous traitement de l'infection à VHC, y compris les évolutions récentes, et d'autre part la distribution de l'âge et de l'espérance de vie des transfusés.

Le coût du test est estimé généralement en sommant les coûts directs (dépistage) et les coûts induits (confirmation, prise en charge des sujets dépistés) et en retranchant les coûts évités (prise en charge des infections évitées).

Pour utiliser ce modèle, il est donc nécessaire de connaître les coûts par don des deux types de techniques. Ces estimations de coût sont en cours à l'EFS. En l'état actuel des données, les chiffres provisoires indiquent un coût par don testé de 40 F pour le dépistage de l'Ag VHC et un coût qui varie entre 40 et 72 F pour le DGV (VIH et VHC) selon les techniques et la taille des pools. Ces coûts prennent en compte les frais en matériel, personnel et réactifs mais ne comprennent pas les charges de structure ni les frais logistiques. Pour les autres chaînes

DGV, les coûts ont été calculés sur la base des prix de réactifs consentis par les laboratoires lors de l'étude de faisabilité (environ 40 % de remise). Il s'agit, par conséquent, de coûts provisoires susceptibles d'être revus.

Afin de couvrir tout le champ des coûts possibles, le groupe a retenu des hypothèses allant de 20 F à 40 F par don et par virus détecté, ce qui correspond pour le DGV à un coût global de 40 à 80 F par don pour les 2 virus. Les résultats de ces estimations détaillées figurent dans le tableau figurant en annexe. L'affectation de la moitié du coût du DGV à chacun des 2 virus détectés paraît raisonnable dans la mesure où le nombre de pathologie sévère évitée par le DGV est peu différent pour les 2 infections.

Résultats :

- *Estimation de l'efficacité*

L'efficacité a été calculée à partir du nombre d'infections VHC évitées par année de dépistage DGV ou Ag VHC en prenant en compte l'impact du traitement en bithérapie et l'espérance de vie des receveurs. Compte tenu de l'évolution à la baisse du risque résiduel VHC, nous retiendrons l'efficacité moyenne comme hypothèse de travail maximaliste du bénéfice des deux technologies. Dans ces conditions, une année de dépistage de l'Ag VHC ou de DGV éviterait 0,69 hépatite C chronique (0,17- 1,38), 0,06 pathologie sévère (0,02-0,12), 0,02 décès et permettrait de sauver 0,1 année de vie (0,025- 0,2).

- *Estimation du ratio coût/efficacité du test Ag VHC*

Les hypothèses minimale et maximale retenues pour le coût de dépistage de l'Ag VHC sont 20 et 50 F/don. Dans ces conditions, le coût d'une infection VHC évitée par ce dépistage sera compris entre 12,5 MF et 31,5 MF, le coût d'une hépatite C chronique évitée entre 72,5 et 182 MF, le coût d'une pathologie sévère évitée entre 830 MF et 2,1 milliards de F et le coût d'un décès évité entre 3,3 et 8,3 milliards de F. Enfin, le coût d'une année de vie gagnée s'élèverait à 500 millions et 1,3 milliards de F.

- *Estimation du ratio coût/efficacité du DGV*

Les hypothèses minimale et maximale retenues pour le coût de dépistage de l'ARN du VHC sont également comprises entre 20 F et 40 F par don et par virus détecté soit un coût global susceptible de varier entre 40 et 80 F/don. Les hypothèses de calcul pour estimer le ratio coût/efficacité sont donc du même ordre que celles retenues pour le calcul du ratio coût/efficacité du dépistage de l'Ag VHC.

Ainsi, le coût d'une infection VHC évitée par DGV serait compris entre 12,5 MF et 25,1 MF, le coût d'une hépatite C chronique évitée entre 72,5 et 145 MF, le coût d'une pathologie sévère évitée entre 830 MF et 1,7 milliards de F et le coût d'un décès évité entre 3,3 et 6,6 milliards de F. Enfin, le coût d'une année de vie gagnée s'élèverait entre 500 MF et 1 milliard de F.

Il est à noter que des estimations américaines présentées récemment donnaient approximativement des valeurs du même ordre (pour 8 \$/don soit 60 F/don, une infection VHC évitée avait été estimée à 1,8 million de \$ soit environ 13 MF).

Le coût d'une infection VIH évitée par le DGV s'élèverait à la moitié de son coût annuel global soit, sous les mêmes hypothèses, 50 ou 100 MF. Cette dernière estimation ne prend pas en compte l'impact des traitements et de l'âge des receveurs sur l'évolution de l'infection VIH.

Conclusion

Le DGV ou l'Ag VHC permettrait d'éviter aujourd'hui chaque année en moyenne 4 infections VHC dont 0,7 hépatite C chronique et 0,06 pathologie sévère. Les coûts d'une infection VHC et d'une pathologie sévère évitée par ces techniques, seraient respectivement au minimum de 12,5 MF et 830 MF. Pour le DGV, le coût d'une infection VIH évitée serait d'au moins 50 MF. Ces coûts seraient encore supérieurs si le prix du DGV dépassait 40 F par don et si le risque résiduel VHC évoluait encore à la baisse.

Quelles que soient les hypothèses du coût, l'introduction de l'une ou l'autre de ces techniques dans la qualification biologique du don représenterait un coût considérable pour la collectivité hors de proportion avec le faible bénéfice attendu et largement supérieur au coût habituellement consenti dans le domaine de la santé publique.

Références (chapitre 5) :

1. Saura C, Couroucé A.M., Pillonel J., Costagliola D., Flan B., Defer C., Coste J., Rouzioux C. Risk-Benefit analysis of nucleic acid testing : the French Experience. *Biologicals*,1999,27 : 343-348.
2. Couroucé A.M. Sensibilité des trousses de dépistage des anticorps anti-VIH. Réévaluation 1999. *Transfus Clin Biol.*,1999, 6 : 381-94.
3. Loubière, S ; Rotily, M ; Durand-Zaleski, I ; Costagliola, D. Including polymerase chain reaction in screening for hepatitis C virus RNA in blood donations is not cost-effective, soumis.

6- Point sur la situation internationale en matière de DGV et de test Ag VHC

La détection des génomes viraux sur les pools de plasma destiné au fractionnement a été généralisée par les industriels du fractionnement dans la majorité des pays suite à la recommandation de l'EMEA (1). Le DGV en fractionnement constitue un contrôle de la qualité des pools de plasma de départ qui permet de maîtriser leur charge virale résiduelle VHC. Tous les médicaments dérivés du sang sur le marché depuis le 1er juillet 1999 sont issus de pools testés et ARN VHC négatifs.

En revanche, l'introduction du DGV dans la qualification biologique des dons est plus hétérogène.

En Europe, l'Allemagne et les Pays-Bas ont réglementairement introduit la détection de l'ARN du VHC depuis respectivement le 1^{er} avril 1999 et le 15 juillet 1999.

En Allemagne, la plupart des centres de transfusion détectent également l'ARN du VIH et l'ADN du VHB. La fréquence des dons virémiques est de 1 sur 1,4 millions de dons pour le VHC et un sur 3,3 millions de dons pour le VIH.

Aux Pays-Bas, la détection de l'ARN du VIH est prévue pour octobre 2000. A ce jour, aucun don ARN VHC positif /Ac anti-VHC négatif n'a été identifié sur environ 1 million de dons testés. La fréquence attendue des dons virémiques identifiés par le DGV est de 1 don tous les 1 ou 2 ans pour chacun des 2 virus.

L'Autriche aurait également introduit la détection des acides nucléiques VIH, VHB et VHC mais aucun détail n'est disponible.

Au Royaume-Uni, la mise en place du DGV est en cours. A ce stade, la détection de l'ARN du VHC est centralisé au BPL (centre de fractionnement national) et seuls les PSL congelés sont délivrés sur la base des résultats du DGV. Courant 2000, il est prévu une déconcentration du DGV sur 3 sites afin de pouvoir libérer tous les PSL. En octobre 1999, un don ARN VHC positif avait été détecté sur 1,4 millions de dons testés.

Des études sont en cours en Italie et en Espagne. Le Luxembourg sous-traite le DGV en Allemagne.

Aux Etats-Unis, le DGV s'est développé très vite depuis le secteur du fractionnement vers la transfusion. C'est une nouvelle approche pour les autorités de réglementation (2). La FDA a recommandé le développement du DGV mais n'a pas encore réglementer le DGV (normes, recommandations techniques) alors que la plupart des centres de transfusion sanguine ont mis en place le DGV sous procédure IND. Des guidelines ont été élaborés pour les réactifs de détection des acides nucléiques et pour valider le process de dépistage sur pools. Pour la FDA, il est nécessaire d'y voir parfaitement clair et d'accumuler des données avant de réglementer. Selon la FDA, l'expérience acquise aujourd'hui montre que le DGV sur pool " fonctionne " et qu'il faut poursuivre le développement des techniques unitaires automatisées pour la transfusion. Aux Etats-Unis, les résultats obtenus sont globalement cohérents avec les estimations des risques résiduels réalisées selon le même modèle que celui utilisé en France. La fréquence des dons virémiques séronégatifs dépistés par la Croix Rouge Américaine est de l'ordre de 1/300 000 dons pour l'ARN du VHC et 1 pour 2.8 millions de dons pour l'ARN du VIH. Dans les centres de plasmaphérèse, un donneur pour 3 000 à 4 000, est identifié virémique.

Le Canada a également introduit la détection de l'ARN du VHC en novembre 1999. Sur environ 400 000 dons testés en 8 mois, aucun don virémique n'a été identifié à ce jour.

Le Japon a introduit la détection génomique du VIH, du VHC et du VHB depuis juillet 1999. La fréquence des dons virémiques séronégatifs pour le VHC est d'environ 1/500 000 dons et de

un pour 2,6 millions pour le VIH. Des études sont en cours pour l'introduction prochaine du DGV en Australie.

Concernant le test Ag VHC, aucun pays à notre connaissance n'a mis en place le test pour la qualification des dons de sang même si quelques pays s'interrogent (Italie, Brésil).

Si la plupart des grands pays industrialisés ont introduit ou sont sur le point d'introduire le DGV, peu d'entre eux sont pourvus à ce jour d'une réglementation compte tenu de l'évolutivité des technologies. En effet, il ne paraît pas souhaitable de figer l'évolution de ces technologies par des normes.

Les différentes alternatives techniques de DGV aujourd'hui en place présentent un niveau d'automatisation variable mais jugé insuffisant pour permettre un dépistage unitaire. L'évolutivité de la technologie traduit le fait qu'elle peut encore être considérée comme en développement pour ce qui est de son application au dépistage de masse.

La fréquence des dons virémiques identifiés par le DGV observée par les pays qui ont mis en place le DGV, est très faible ($< 1 / 10^6$ dons en Europe) et toujours inférieure ou égale aux estimations fournies par les modèles.

Au plan international, il est admis que le DGV représente un coût considérable pour la collectivité qu'il faut chercher à réduire. Il est également admis que peu de pays ont évalué le ratio coût/efficacité du DGV et encore moins en ont tenu compte dans leur décision de le mettre en place. En effet, peu de pays disposent des données épidémiologiques nationales permettant d'estimer les risques résiduels et d'assurer leur suivi.

Références

1. Committee for Proprietary Medicinal products (CPMP) : the introduction of nucleic acid amplification technology (NAT) for the detection of hepatitis C virus RNA in plasma pools(CPMP/BWP/390/97). Addendum to note for guidance on plasma derived medicinal products (CPMP/BWP/269/95). 24 mars 1998.
2. Hewlett I. Nucleic acid amplification testing of blood donors for transfusion-transmitted infectious diseases. Transfusion 2000;40:143-159

7- DISCUSSION

La discussion a abordé l'évolution des apports de l'Ag VHC et du DGV pour la sécurité transfusionnelle et la santé publique, l'évolution de leur ratio coût/efficacité ainsi que la comparaison de leur faisabilité et de leurs conditions de généralisation. Enfin, les différentes stratégies alternatives en matière d'introduction de l'Ag VHC ou du DGV dans la qualification biologique du don, ont été discutées.

7-1 Evolution de l'apport et du ratio coût/efficacité du DGV et de l'Ag VHC

L'apport que présente aujourd'hui la détection du DGV et de l'Ag VHC en terme d'infections VHC et VIH évitées est très limité pour un ratio coût/efficacité très élevé. Il est nécessaire d'évaluer les perspectives d'évolution de l'apport et du coût/efficacité de ces techniques dans l'avenir.

Le DGV est une technologie évolutive qui permettra dans quelques années un dépistage unitaire avec une automatisation complète de la chaîne de dépistage (automate intégré). Il est susceptible aussi de permettre dans l'avenir le développement de technologies multiplex permettant la détection de plusieurs virus en même temps (multiplex VIH, VHB, VHC) voire la détection d'autres agents infectieux (bactéries, parasites). Il pourrait également être considéré comme un outil disponible pour permettre la détection de nouveaux virus émergents pathogènes.

Le test Ag VHC présente quant à lui des perspectives d'évolution plus restreintes limitées à la détection d'un seul marqueur (amélioration des performances analytiques, couplage possible avec le test Ac) qui dépendront notamment de son adoption ou non pour la qualification biologique des dons.

S'il est admis que le DGV permettrait aujourd'hui, avant toute autre technique, la détection d'un nouvel agent infectieux, son introduction dans la qualification biologique des dons pour ce seul motif, est contesté. L'aspect fermé des systèmes de DGV adaptés au dépistage de masse et les problèmes posés par la propriété industrielle, ne permettront pas l'introduction d'un nouveau marqueur du jour au lendemain. En outre, la mise à disposition de l'outil ne dispense pas de la réflexion sur l'intérêt d'introduire un nouveau dépistage. Le maintien d'un outil DGV de ratio coût/efficacité très élevé au sein de la qualification biologique du don pour le jour où l'on en aura besoin, est discutable. Il est vrai qu'en cas de besoin, davantage que l'outil, c'est l'expérience des professionnels en biologie moléculaire qui serait appréciable mais là encore, le prix à payer apparaît élevé.

Concernant l'évolution du ratio coût/efficacité du DGV, il convient de discuter l'argument souvent avancé selon lequel le DGV permettrait d'éliminer certains tests et ainsi de générer des économies qui permettront de le financer. Pour ce qui concerne le dosage des ALAT qui permet de réduire la fenêtre sérologique de 16 jours environ, son impact sur le risque résiduel VHC est aujourd'hui extrêmement faible (vraisemblablement moins de un don par an). En conséquence, l'arrêt du dosage des ALAT n'apportera pas un gain substantiel à la détection de l'ARN du VHC. L'intérêt du dosage des ALAT vis-à-vis de la prévention de la transmission du VHC par les PSL, se pose même en l'absence de DGV /Ag VHC. En revanche, la question de l'intérêt des ALAT en terme de prévention d'un risque de transmission d'un nouvel agent émergent hépatotrope, subsiste et mérite une expertise propre. Enfin, les ressources susceptibles d'être dégagées de l'arrêt de certains dépistages comme le dosage des ALAT et le dépistage des Ac anti-HTLV dans le contexte de la déleucocytation, ne sauraient en aucun cas justifier l'introduction de tests dont l'apport est très faible et le coût/efficacité très élevé.

7-2 Comparaison des performances, de la faisabilité et des conditions de généralisation de l'Ag VHC et du DGV

Les performances techniques du DGV apparaissent légèrement supérieures à celles du test Ag VHC en raison de leur seuil de détection plus bas mais cette différence n'induit pas un gain mesurable en terme d'apport compte tenu de la faiblesse de l'incidence VHC aujourd'hui.

D'après les études menées par l'EFS, les performances analytiques et la faisabilité du DGV sont apparues satisfaisantes ainsi que celles du test Ag VHC avec au moins 2 questionnaires de microplaques sur les 3 utilisés par les laboratoires de qualification du don.

Il faut néanmoins souligner la rigueur apportée à la méthodologie et à la préparation de l'étude DGV (qualification des matériels, validation des techniques, formation des personnels) qui sont pour beaucoup dans les bons résultats obtenus dans cette étude. Les délais impartis pour la réalisation de l'étude Ag VHC n'ont pas permis la même préparation même si celle-ci n'aurait pu justifier des mêmes efforts.

La généralisation du test Ag VHC est envisageable dans des délais courts (de l'ordre de 3 mois) après une réorganisation de l'activité de qualification biologique du don inhérente à l'introduction de tout nouveau marqueur et le rééquipement d'un nombre réduit de laboratoires. Cette réorganisation et les investissements qu'elle requiert ne sont cependant pas du même ordre que ceux exigés par la généralisation du DGV.

L'étude de faisabilité DGV a clairement montré que le DGV serait faisable et qu'il serait généralisable, selon l'EFS, dans des délais de l'ordre de 6 mois. Ce délai est nécessaire pour le recrutement et la formation des personnels nécessaires, l'aménagement des locaux, la réalisation des améliorations techniques et informatiques jugées nécessaires à l'échelon des laboratoires, l'équipement des laboratoires et enfin, la mise en place d'un réseau informatique opérationnel et validé.

7-3 Examen des alternatives et avis du groupe

Plusieurs alternatives peuvent être envisagées à court et moyen terme. Afin de faciliter la formulation de l'avis du groupe, celles-ci sont abordées successivement.

- **1^{ère} alternative : Introduction du dépistage de l'Ag VHC ou du DGV :**

Si une technologie devait être mise en place, le DGV serait celle proposée par le groupe compte tenu du fait qu'il apparaît faisable et que son bénéfice bien que très limité, serait supérieur compte tenu de la co-détection du VIH qui induit un gain supplémentaire très faible mais stable. L'argument de l'introduction du DGV fondé sur son potentiel d'évolution et de son gain à venir, n'est pas partagé par tous puisque ce potentiel d'évolution ne permet pas d'envisager à court terme des apports significatifs en terme de sécurité transfusionnelle et de santé publique y compris dans l'hypothèse de l'arrêt de certains marqueurs. De plus, le maintien d'un outil coûteux dans l'attente d'un intérêt à venir, est difficilement recevable.

L'introduction du DGV devrait néanmoins se faire dans des conditions qui n'engendreraient pas une désorganisation des activités des ETS notamment en matière de qualification des dons, et de traitement informatique des informations de façon à ne pas mettre en péril le faible gain attendu. De ce fait, il ne serait pas opportun de prendre le moindre risque par un calendrier trop serré.

Un autre intérêt du DGV par rapport au dépistage Ag VHC est la possibilité de disposer de plusieurs alternatives technologiques pour éviter la situation de dépendance vis-à-vis d'un seul

fournisseur, ce qui n'est jamais souhaitable (concurrence technologique, économique, liberté de choix par rapport à la pression exercée par les industriels).

Malgré l'absence de justification en terme de bénéfice attendu, l'avantage du test Ag VHC est qu'il fait appel à une technique ELISA dont la généralisation, moins contraignante, serait possible dans des délais courts.

- **2^{ème} alternative : Ag VHC puis DGV**

La généralisation du DGV est envisageable sous un délai plus long compte tenu des contraintes préalables liées à l'équipement des laboratoires (appel d'offres, locaux), la mise au point de solutions pérennes et validées pour le traitement informatique des données DGV et la formation des personnels.

Ainsi, la solution qui consisterait à introduire le dépistage de l'Ag VHC en attendant le DGV pourrait être envisagée. Cette solution pourrait permettre d'attendre soit des améliorations des chaînes actuelles (traçabilité, informatique, extraction) soit l'automatisation complète. Elle ne pourrait s'envisager que pour un délai minimum d'un an.

L'ensemble du groupe n'est pas favorable à cette solution pour les raisons suivantes :

- le bénéfice attendu ne justifie aucune urgence dans la mise en place de l'Ag VHC,
- l'introduction successive, même avec un délai d'un an, des 2 technologies nécessiterait des investissements s'accompagnant de réorganisation de l'activité des plateaux techniques. Cette double réorganisation s'inscrirait dans le contexte de plateaux techniques qui sont en pleine restructuration (certains sont appelés à disparaître et d'autres à absorber une nouvelle part d'activités). Deux paramétrages successifs de l'informatique, seraient nécessaires. C'est à ce niveau que l'on peut redouter de générer un risque d'erreur susceptible de mettre en péril le faible gain attendu de ces nouvelles techniques. Ce double investissement qui serait demandé aux professionnels pour mettre en place d'abord l'Ag VHC puis le DGV ne se justifierait ni en terme de santé publique ni en terme de calendrier dans l'hypothèse où le DGV serait généralisable sous 6 mois à 1 an.

- **3^{ème} alternative : ni Ag VHC ni DGV**

Les experts du groupe ont pris en considération les points suivants :

- les gains attendus du DGV en terme d'infections VHC évitées sont susceptibles d'évoluer à la baisse et sont extrêmement réduits pour le VIH ; ces gains sont faibles et ne conduiront pas à un risque zéro qui reste illusoire,
- les ratios coût/efficacité de la détection de l'ARN du VIH et de l'ARN du VHC iront eux aussi en augmentant avec les progrès de prise en charge médicale des pathologies associées à ces infections et peut-être avec le développement des automates intégrés permettant le DGV unitaire,
- l'apport du DGV en terme de santé publique dans les années à venir n'apparaît pas clairement identifié même si cette technologie est considérée comme une technologie d'avenir dans d'autres domaines (biologie médicale, recherche) ; c'est pourquoi le fait d'introduire aujourd'hui le DGV pour la détection future d'un agent pathogène émergent, relève quasiment de l'application du principe de précaution puisque le bénéfice n'en est pas mesurable à ce jour.

- l'apport du DGV ne serait pas augmenté de façon significative par l'arrêt éventuel d'autres dépistages (ALAT) ; de même, son ratio coût/efficacité n'en serait pas réduit et le financement de mesures non coût/efficace ne saurait se justifier par les ressources dégagées du fait de l'arrêt de tests devenus inutiles. A ce titre, la réflexion sur l'intérêt du dosage des ALAT aujourd'hui est à mener quelle que soit la décision arrêtée in fine en matière de DGV/Ag VHC.
- l'implantation du DGV pour un bénéfice aussi faible, confisquerait des ressources importantes (entre 100 et 200 MF par an) qui pourraient être utilisées plus efficacement à des fins de prévention et de prise en charge des personnes atteintes par le virus de l'Hépatite C puisque 50 % d'entre elles ignorent encore leur statut sérologique (environ 200 000) et sont par conséquent privées de l'accès aux traitements disponibles.
- la mise en place de mesures qui, comme le DGV, présentent un ratio coût/efficacité aussi élevé en matière de pathologies VIH et VHC évitées ou au nom du principe de précaution pour les virus émergents, hypothèque lourdement l'avenir des décisions dans le domaine de la transfusion sanguine et de la santé publique. En effet, ce type de décision est susceptible non seulement d'imposer l'adoption de toute nouvelle mesure aussi peu coût/efficace mais aussi d'interdire la possibilité de revenir sur une mesure en place dont le ratio coût/efficacité serait de même niveau.

Sur la base de ces éléments, les experts ne voient pas l'intérêt d'introduire l'une ou l'autre de ces technologies à ce jour.

8- SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS

La question posée de la place du dépistage de l'Ag VHC dans la qualification biologique des dons de sang a été analysée de manière comparative avec l'intérêt et la faisabilité de l'introduction du dépistage génomique viral (DGV).

L'évaluation de la place éventuelle du test de dépistage de l'Ag VHC dans la qualification biologique des dons, a conduit à une réévaluation des données scientifiques et épidémiologiques actualisées en juin 2000. Cette réévaluation a permis de constater la diminution significative du risque résiduel de transmission du VHC par les produits sanguins labiles estimé aujourd'hui à 1 sur 700 000 dons. Les données épidémiologiques les plus récentes indiquent que ce risque qui a beaucoup diminué depuis 1994, pourrait encore évoluer à la baisse. Cette réduction du risque résiduel a pour conséquence directe une diminution significative de l'apport du DGV par rapport aux précédentes estimations de 1998, ce qui constitue un élément nouveau et majeur dans l'évaluation de la question posée.

D'après les conclusions des études de faisabilité menées par l'EFS et rendues en juin 2000, le dépistage de l'Ag VHC serait généralisable sous un délai minimal de 3 mois. Ce délai est requis par la réorganisation de l'activité de dépistage des laboratoires pour absorber la gestion de ce nouveau marqueur et notamment ceux dont les équipements nécessiteraient d'être modifiés ou complétés. Concernant le DGV, les études menées par l'EFS ont montré la faisabilité du DGV au moyen de 3 des 4 technologies testées dans des laboratoires expérimentés et préparés. Selon l'EFS, le délai de généralisation serait de 6 mois. Ce délai devrait permettre l'implantation du DGV sur tous les futurs plateaux techniques avec le recrutement et la formation des personnels nécessaires, l'aménagement des locaux, la réalisation des améliorations techniques et informatiques jugées nécessaires à l'échelon des laboratoires, l'équipement des laboratoires et enfin, la mise en place d'un réseau informatique opérationnel et validé. L'organisation et les investissements nécessaires à la mise en place du DGV sont néanmoins sans commune mesure avec ceux requis par la généralisation du test Ag VHC.

D'après les données de la littérature et les résultats de modélisation permettant d'intégrer le maximum de données disponibles réalisée par le groupe de travail, le délai médian qui sépare la détection de l'ARN du VHC de celle de l'Ag VHC est estimé entre 4 et 5 jours. Le délai entre la détection de l'ARN du VHC et celle des Ac anti-VHC, c'est à dire la durée de réduction de la fenêtre sérologique par le DGV, serait d'environ 60 jours.

Compte tenu de la faible incidence du VHC aujourd'hui, le délai modeste entre la détection de l'ARN du VHC et celle de l'Ag VHC n'induit pas de différence significative dans l'apport de ces deux technologies. Cet apport est estimé pour les 2 technologies à 3 dons (1-7) potentiellement infectieux détectés chaque année soit 4 infections VHC dont 0,7 évoluerait vers une forme chronique et 0,06 vers une pathologie sévère. Cet apport avait été estimé à 14 infections VHC évitées dont 2,5 hépatites C chroniques et 0,2 pathologie sévère sur la période 1994-96. Il a donc nettement diminué et est susceptible de baisser encore dans les années à venir. Ces estimations sont cohérentes avec les résultats obtenus par le LFB depuis la mise en place de la détection de l'ARN du VHC sur le plasma destiné au fractionnement qui a permis d'identifier 5 plasmas virémiques sur 6 millions de dons prélevés en 1997-1998 et 0 sur 2,6 millions prélevés en 1999 et 2000. Pour le DGV qui permet à la fois la détection de l'ARN du VHC et celui du VIH, il faut ajouter le gain d'environ une infection VIH évitée par an, laquelle infection est toujours considérée comme une infection chronique et sévère.

Les coûts d'une infection VHC et d'une pathologie sévère évitée par le DGV ou le test Ag VHC seraient respectivement au minimum de 12,5 MF et 830 MF. Une année de vie gagnée

coûterait au minimum 500 MF. Pour le DGV, le coût d'une infection VIH évitée serait d'au moins 50 MF. Ces coûts minimaux seraient encore plus élevés si le prix du DGV dépassait 40 F par don et si le risque résiduel VHC évoluait encore à la baisse.

Quelles que soient les hypothèses de coût retenues, cette estimation des ratio coût/efficacité du DGV et du test Ag VHC montre que le coût des infections évitées par l'ajout de ces techniques dans la qualification biologique du don est considérable pour la collectivité et apparaît largement supérieur au coût habituellement consenti dans le domaine de la santé publique.

En conséquence, le groupe d'experts rend les avis suivants :

1. Compte tenu du faible apport de l'Ag VHC ou du DGV en terme d'infections et de pathologies évitées conduisant à des ratios coût/efficacité très élevés, le groupe d'experts ne recommande pas l'introduction de l'une ou l'autre de ces technologies dans la qualification biologique des dons. De plus, le bénéfice à l'égard du VHC est susceptible d'évoluer à la baisse compte tenu notamment des actions de prévention et de santé publique menées actuellement en ce sens. Par ailleurs, l'apport du DGV dans les années à venir, n'est pas clairement identifié et ne justifie pas non plus les investissements requis aujourd'hui sur des techniques non pérennes susceptibles d'être inadaptées au nouvel enjeu. Il est à noter que l'apport du DGV ne serait pas augmenté par l'arrêt éventuel d'autres dépistages (ALAT) et son ratio coût/efficacité n'en serait pas réduit. Le dégagement de ressources lié à l'arrêt de tests devenus inutiles ne saurait justifier son financement. En revanche, quelle que soit la décision en matière de DGV ou de test Ag VHC, l'intérêt du dosage des ALAT aujourd'hui mérite d'être réévalué.
2. Cette position du groupe repose sur une nouvelle évaluation du bénéfice et des estimations minimales de ratio coût/efficacité de ces technologies, paramètre qui a rarement été pris en compte dans la décision d'introduction du DGV à l'échelon international. Ces données essentielles proviennent du dispositif de surveillance épidémiologique de la population des donneurs de sang et de l'évaluation des risques résiduels mis en place en France depuis 1994 (AFS, InVS, INTS) qui permet de suivre et de prévoir leur évolution afin d'estimer l'apport des techniques de dépistage comme l'Ag VHC ou le DGV. Le maintien de ce dispositif de veille épidémiologique est essentiel dans l'avenir.
3. Si une technologie devait être mise en place, le DGV serait celle proposée par le groupe dans la mesure où il est faisable et où son bénéfice bien que limité, serait supérieur du fait de la co-détection du VIH qui induit un gain supplémentaire très faible mais stable. L'argument de l'introduction du DGV fondé sur son potentiel d'évolution et sur son gain à venir, n'apparaît pas recevable en raison de son coût qui serait hors de proportion avec un bénéfice non mesurable. Cependant, le groupe attire l'attention sur le fait que la mise en place du DGV devrait néanmoins se faire dans des conditions qui n'engendreraient pas une désorganisation des activités des ETS notamment en matière de qualification des dons, et de traitement informatique des informations de façon à ne pas mettre en péril le faible gain attendu. De ce fait, il ne serait pas opportun de prendre le moindre risque par un calendrier trop serré.
4. La solution qui consisterait à introduire le dépistage de l'Ag VHC en attendant le DGV n'est pas recommandée par le groupe dans la mesure où le double investissement (organisation, équipement, énergie), même pour un an, qui serait alors demandé aux professionnels pour mettre en place d'abord l'Ag VHC puis le DGV, ne se justifierait ni en terme de santé publique ni en terme de calendrier.

5. En conclusion, le groupe considère que ni le test Ag VHC ni le DGV n'a sa place aujourd'hui dans le dépistage initial des dons de sang. Cependant, ces technologies et en particulier, celles faisant appel à la biologie moléculaire ont leur place dans le cadre des analyses complémentaires nécessaires à la qualification biologique des dons et dans le maintien de la veille scientifique et épidémiologique dans le domaine de la transfusion.

6. Enfin, le groupe d'experts attire l'attention sur les 3 points suivants :

- L'importance de disposer de plusieurs alternatives technologiques pour éviter la situation de dépendance vis-à-vis d'un seul fournisseur,
- La mobilisation des ressources que nécessiterait l'implantation du DGV ou de l'Ag VHC (100 à 200 MF par an) qui pourraient être utilisées beaucoup plus efficacement notamment et par exemple, à des fins de prévention et de prise en charge des personnes atteintes par le virus de l'Hépatite C puisque 50 % d'entre elles ignorent encore leur statut sérologique (environ 200 000 personnes) et sont, par conséquent, privées de l'accès aux traitements disponibles.
- L'impact de la mise en place de mesures qui, comme le DGV ou le test Ag VHC, présentent un ratio coût/efficacité aussi élevé, hypothèque les décisions à venir dans le domaine de la transfusion sanguine et de la santé publique. En effet, ce type de décision est susceptible, non seulement d'imposer l'adoption de toute nouvelle mesure aussi peu coût/efficace, mais aussi d'interdire la possibilité de revenir sur une mesure dont le ratio coût/efficacité serait du même ordre.

ANNEXE

Résultats des estimations des ratios coût/efficacité

Hypothèses	Infection à VHC évitée	Hépatite C chronique évitée	Pathologie sévère évitée	Décès évité	Année de vie gagnée
Efficacité minimum par année de dépistage	1	0,17	0,02	0,0	0,025
C/E pour 80 F/don/ virus	200 MF	1,2 milliard de F	13.2 milliards de F	52.5 milliards de F	8 milliards de F
Efficacité moyenne par année de dépistage	3,96	0,69	0,06	0,02	0,099
C/E* pour 20 F/don/virus	12,5 MF	72,5 MF	830 MF	3,3 milliards de F	501 MF
C/E pour 40 F/don/virus	25,1 MF	145 MF	1,7 milliards de F	6,6 milliards de F	1,0 milliard de F
C/E* pour 50 F/don/ virus	31,5 MF	182 MF	2,1 milliards de F	8,3 milliards de F	1,3 milliards de F
C/E* pour 80 F/don/ virus	50,4 MF	291 MF	3,3 milliards de F	13,3 milliards de F	2 milliards de F
Efficacité maximale par année de dépistage	8	1,38	0,12	0,03	0,200
C/E* pour 20F/don/virus	6,2 MF	35,6 MF	408 MF	1,6 milliards de F	0,25 milliard de F

Efficacité :

- efficacité évaluée avec traitement d'emblée par bithérapie (Ribavirine + Interféron)
- efficacité minimale : borne inférieure de l'intervalle de confiance du nombre d'infections à VHC évitées par an soit 1 (cf § 5)
- efficacité moyenne : valeur moyenne soit 4 infections à VHC évitées par an
- efficacité maximale : borne supérieure de l'intervalle de confiance du nombre d'infections à VHC évitées par an soit 8 (cf § 5)

*C/E = Ratio Coût/efficacité sous différentes hypothèses de coût par don = coût par infection évitée, pathologie évitée (hépatite chronique ou pathologie sévère), par décès évité et par année de vie gagnée.