

23 octobre 2012 / n° 39-40

Numéro thématique – Don de sang : surveillance du risque infectieux et sécurité transfusionnelle

Special issue – Blood donation: surveillance of infectious risks and transfusion safety

p.433 **Éditorial** / *Editorial*

p.434 **Sommaire détaillé** / *Table of contents*

Coordination scientifique du numéro / *Scientific coordination of the issue*: Josiane Pillonel, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France, et pour le comité de rédaction : Anabelle Gilg Soit Ilg et Hélène Therre, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice ; Bertrand Gagnière, Cire Ouest, Rennes, France

Éditorial / *Editorial*

Georges Andreu

Institut national de la transfusion sanguine, Paris, France

Le comité de pilotage pour la surveillance épidémiologique des donneurs de sang rend annuellement publiques les conclusions de l'évaluation du risque résiduel de transmission du VIH, de l'HTLV, du VHC et du VHB par transfusion en France. Cependant, la sécurité vis-à-vis des maladies transmissibles dépasse ce cadre, comme nous l'illustre ce numéro du BEH.

L'analyse de la diversité virale chez les donneurs de sang français entre 2000 et 2010 (S. Laperche et coll.) permet, pour le VIH, le VHB et le VHC, de mettre en regard la distribution des différents types viraux observés chez les donneurs de sang avec celle observée dans la population générale. Cette démarche pourrait paraître au premier abord comme un travail purement descriptif n'intéressant que les seuls spécialistes. Rien n'est plus faux et, pour ne prendre qu'un exemple, la corrélation observée entre les types viraux de VHC et les différents facteurs de risque retrouvés n'est pas qu'anecdotique, car elle permet d'alimenter la réflexion sur l'efficacité de la sélection lors de l'entretien préalable au don.

La France a choisi, il y a moins de 15 ans, de confier l'approvisionnement en produits sanguins labiles (PSL) des hôpitaux à l'Établissement français du sang (EFS), et de maintenir le Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA). Cette organisation est décrite dans l'article de B. Danic et coll., avec un développement particulier sur la sélection des donneurs de sang. Deux constats s'imposent : en premier lieu, contrairement à la période 1985-2000 où la demande en PSL avait diminué de plus de 40%, une croissance constante des besoins est observée depuis 2002 ; en second lieu, le vieillissement de la population, qui induit des besoins transfusionnels croissants, conduit également à une diminution du pourcentage de la population en âge de donner son sang. Dans un tel contexte, il devient essentiel que l'impact de toute nouvelle mesure de sécurité sur le nombre de personnes exclues du don soit évalué avant sa mise en œuvre. Cet article nous introduit également à deux débats de société autour du don de sang : l'ajournement permanent au don des hommes ayant eu des relations sexuelles avec un autre homme (HSH), et le principe éthique de bénévolat du don de sang.

Il y a trois grands groupes de risques liés aux agents transmissibles qui ne font pas l'objet de dépistage (P. Gallian et coll.) : des agents connus, de distribution géographique relativement stable, pour lesquels des tests de dépistage sont utilisables en routine (*Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma cruzi*) ou non (virus de la dengue), des agents émergents (ou ré-émergents) créant des épidémies dans des zones géographiques parfois très importantes (virus West Nile en Amérique du nord, Chikungunya à l'île de la Réunion), mais parfois beaucoup plus restreintes (foyers de virus West Nile sur l'arc méditerranéen), et enfin des agents dont l'impact réel en sécurité transfusionnelle est très difficile à évaluer (nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob). La multiplication des alertes dans les dix dernières années a conduit à la mise en place d'une cellule d'aide à la décision pilotée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les mesures sécuritaires prises doivent répondre à deux enjeux : d'une part, cibler au mieux les personnes à risque d'être des vecteurs de ces agents et, d'autre part, ne pas risquer d'induire une pénurie d'approvisionnement conduisant à d'autres risques sanitaires. La politique mise en œuvre à partir de 2007 pour prévenir la transmission de *Trypanosoma cruzi* est intéressante à cet égard, un dépistage étant fait chez toute personne ayant séjourné en zone d'endémie, même brièvement. L'expérience initiale a montré que des dépistages positifs n'ont été observés que chez des personnes nées en zone d'endémie, qui représentaient à peine 3% de l'ensemble des personnes testées¹. L'analyse de l'expérience est donc essentielle pour faire évoluer les mesures de sécurité afin de les rendre à la fois efficaces et adaptées.

Le caractère transmissible de certaines maladies n'est pas établi, mais fait l'objet de questionnement périodique. C'est le cas de l'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique. C'est tout le mérite du travail présenté dans ce numéro (J. Pillonel et coll., p. 455) d'avoir cherché à quantifier les dons

¹ El Ghouzzi MH, Boiret E, Wind F, Brochard C, Fittere S, Paris L, et al. Blood donors and blood collection: Testing blood donors for Chagas disease in the Paris area, France: first results after 18 months of screening. *Transfusion*. 2010;50(3):575–83.

issus de personnes en phase pré-clinique, même si un très large faisceau d'arguments plaide pour l'absence (ou l'extrême faiblesse) de transmission transfusionnelle de cette maladie.

Les données évolutives de prévalence et d'incidence des virus VIH, VHB, VHC et HTLV (J. Pillonel et coll., p. 438) doivent retenir notre attention : la diminution des prévalences chez les nouveaux donneurs, continue de 1992 à 2010, traduit clairement l'amélioration de leur sélection clinique ; pour autant, l'évolution du taux d'incidence chez les donneurs connus (et donc de son corollaire, le risque résiduel) qui, après une baisse spectaculaire de 1992 à 2000, reste stable depuis cette date, est plus perturbante. Cette longue période de stabilité nous indique que, avec les règles en vigueur et les modalités de communication actuelles avec les donneurs de sang, nous ne savons pas faire mieux. Dans le cas particulier du risque VIH, la part prise par les donneurs HSH, normalement ajournés de façon permanente, est de l'ordre de 50%. Une modélisation du risque dans l'hypothèse de critères d'ajournement modifiés, basée non pas sur la seule notion de HSH mais sur le nombre de partenaires dans la période précédant le don, est présentée dans ce numéro (J. Pillonel et coll., p. 443). Ce travail constitue un outil d'aide à la décision dans ce domaine, tout en ayant à l'esprit que ce qui n'y est pas apprécié, et qui doit l'être si l'on tient à améliorer la sécurité transfusionnelle, c'est l'impact de la modification proposée sur le comportement des HSH vis-à-vis du don de sang.

Enfin, on peut relever quelques absences dans ce numéro du BEH, non pas pour en faire reproche aux éditeurs mais plutôt pour susciter d'autres travaux et, qui sait, un futur numéro du BEH ? Une absence aisément compréhensible est la syphilis, toujours recherchée à chaque don mais dont on n'a pas identifié de cas de transmission transfusionnelle, au moins depuis que l'hémovigilance est en place. En revanche, les cas déclarés de transmission virale dans le cadre de l'hémovigilance mériteraient une analyse approfondie, au-delà des cas de transmission du VIH, VHB et VHC mentionnés (J. Pillonel et coll., p. 438). D'autres virus sont transmis, pour lesquels des mesures de prévention existent (cytomégalovirus), et d'autres non (parvovirus B19)². De même, les infections bactériennes transmises par transfusion n'ont pas été abordées ici. S'il est vrai qu'elles ne relèvent pas du champ du comité de pilotage pour la surveillance épidémiologique des donneurs de sang, il est aussi vrai qu'elles représentent le risque de décès post-transfusionnel par agent infectieux le plus élevé³. Une analyse complète des cas déclarés par le réseau d'hémovigilance pourrait aider à mieux cerner la réalité de ces risques.

² ANSM. Rapport d'activité hémovigilance 2011, p.38. Disponible à : <http://ansm.sante.fr>

³ ANSM. Rapport d'activité hémovigilance 2011, p.18. Disponible à : <http://ansm.sante.fr>

Sommaire détaillé / *Table of contents*

DON DE SANG : SURVEILLANCE DU RISQUE INFECTIEUX ET SÉCURITÉ TRANSFUSIONNELLE

BLOOD DONATION: SURVEILLANCE OF INFECTIOUS RISKS AND TRANSFUSION SAFETY

p.433 **Éditorial / Editorial**

p.435 **Le don de sang en France : les grands principes du don, son organisation, ses contre-indications médicales et les modalités de dépistage**

Blood donations in France: main principles, organisation, medical contra-indications, and screening procedures

p.438 **Surveillance épidémiologique des donneurs de sang et risque résiduel de transmission du VIH, de l'HTLV, du VHC et du VHB par transfusion en France entre 2008 et 2010**

Epidemiological surveillance of blood donors and residual risk of transfusion transmission of HIV, HTLV, HCV and HBV in France, 2008 to 2010

p.443 **Ajournement du don de sang des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes : impact sur le risque de transmission du VIH en France entre 2008 et 2010***

Deferral from donating blood of men who have sex with men: impact on the risk of HIV transmission by transfusion in France

p.447 **La surveillance de la diversité des virus VIH, VHB et VHC chez les donneurs de sang français entre 2000 et 2010**

Surveillance of HIV, HBV and HCV viral diversity in the French blood donor population, 2000 to 2010

p.452 **Risques liés aux agents transmissibles émergents qui ne font pas l'objet d'un dépistage systématique en transfusion sanguine**

Risks related to emerging pathogens that are not systematically screened in blood transfusion

p.455 **Estimation du nombre de donneurs de sang en phase préclinique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique en France**

Estimated number of blood donors expected to have preclinical sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in France

Le don de sang en France : les grands principes du don, son organisation, ses contre-indications médicales et les modalités de dépistage

Bruno Danic (bruno.danic@efs.sante.fr), Pierre Gallian, Dominique Legrand, Bertrand Pelletier

Établissement français du sang, La Plaine-Saint-Denis, France

Résumé / Abstract

Plus de 3 millions de dons de sang sont réalisés chaque année en France. Les besoins sont en constante augmentation, notamment en raison de l'allongement de l'espérance de vie. Le don de sang et de ses composants est une activité très réglementée et surveillée. C'est aussi une action humaine à forte composante sociale et solidaire qui soulève de nombreuses questions sociétales et éthiques, parfois polémiques. L'Établissement français du sang est l'organisme public chargé de l'autosuffisance en produits sanguins, dans le respect des principes éthiques inscrits dans la loi, et des règles de sécurité sanitaire garantissant la maîtrise des risques infectieux transfusionnels.

Blood donations in France: main principles, organization, medical contra-indications, and screening procedures

Over 3 million blood donations are collected each year in France, while blood supply is constantly increasing, especially because of longer life expectancy. Blood donation is a highly regulated and monitored activity. It is also a human action which raises many societal and ethical issues, sometimes controversial. The French Blood Service (Établissement français du sang) is the public institution in charge of blood supply, in compliance with the ethical principles enshrined in law, and with regulations ensuring transfusion safety and the control of infectious risks associated with blood transfusion.

Mots-clés / Keywords

Don du sang, sécurité transfusionnelle, donneurs, France / Blood donation, transfusion safety, blood donors, France

L'organisation du don de sang

En France, la collecte de sang humain et de ses composants en vue d'une utilisation thérapeutique ne peut être réalisée que par les établissements de transfusion sanguine agréés (article L.1221-2 du code de la santé publique). Depuis le 1^{er} janvier 2000, cette mission est assurée par l'Établissement français du sang¹ (EFS), établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la Santé. Le Centre de transfusion sanguine des Armées (CTSA) exerce la même activité pour assurer l'approvisionnement en sang des forces armées en opérations et celui des hôpitaux militaires de la région parisienne et de Toulon. L'EFS, doté d'un siège national et de 17 établissements de transfusion sanguine (ETS), est chargé de veiller à la satisfaction des besoins en matière de produits sanguins labiles (PSL) et à l'adaptation de l'activité transfusionnelle aux évolutions médicales, scientifiques et technologiques, dans le respect des principes éthiques. Il doit également approvisionner le Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB) en plasma, matière première nécessaire pour la production des médicaments dérivés du sang (MDS), que celui-ci fournit aux établissements de santé français. Chaque année, l'EFS organise sur l'ensemble du territoire près de 50 000 collectes de sang, en complément des dons recueillis sur ses 153 sites fixes.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé² (ANSM) évalue les produits

sanguins labiles, délivre les autorisations d'importation et d'exportation des produits sanguins, surveille la sécurité transfusionnelle dans le cadre de l'hémovigilance, inspecte les ETS et les établissements pharmaceutiques de fabrication des MDS, contrôle la qualité des produits sanguins, délivre les autorisations de mise sur le marché des MDS, surveille la sécurité des médicaments dérivés du sang dans le cadre de la pharmacovigilance et participe à l'élaboration des réglementations nationales et européennes. La veille sanitaire est assurée par l'Institut de veille sanitaire³ (InVS), qui surveille l'épidémiologie des donneurs de sang homologues et le risque résiduel (voir l'article de J. Pillonel et coll., p. 438 de ce numéro), alerte les pouvoirs publics en cas de menace sanitaire et contribue à l'évaluation des risques liés aux agents infectieux transmissibles par le sang.

Les dons

Le don de sang total est un prélèvement de 400 à 500 ml de sang veineux, prélevé aseptiquement dans une poche de recueil garantissant un système clos et stérile pour la séparation ultérieure des composants sanguins. Il est autorisé de l'âge de 18 ans à l'âge de 70 ans révolus. Chaque prélèvement permet la préparation d'un concentré de globules rouges (CGR), d'un concentré de plaquettes standard (CPS) et d'une unité de plasma destinée au LFB. En 2011, l'EFS a assuré la collecte de 2 541 842 dons de sang total.

Développée dans les années 1960, la technique d'aphérèse utilise des séparateurs cellulaires auto-

matisés qui permettent la centrifugation et la séparation des constituants sanguins pendant le don, au décours d'une circulation extracorporelle. La plupart des dons par aphérèse sont autorisés de 18 à 65 ans révolus, hormis le don de granulocytes, limité à l'âge de 50 ans. Les dons par aphérèse permettent l'obtention directe de PSL (plasma, plaquettes, globules rouges, granulocytes). Le volume prélevé varie de 500 à 750 ml, selon le type de don et le volume sanguin circulant du donneur. En 2011, l'EFS a collecté 601 510 dons par aphérèse.

Entre 2006 et 2011, le nombre de PSL transfusés en France a progressé de 19,3%, passant de 2 598 390 à 3 100 539. Le nombre total de dons recueillis par l'EFS a progressé de 20,9% sur la même période, permettant à la France non seulement de maintenir son autosuffisance en PSL, mais également de répondre aux besoins en plasma pour le LFB.

La sélection des donneurs

La sélection des donneurs de sang est réalisée dans un contexte réglementé [1-3]. Elle se décompose en trois étapes complémentaires :

- l'information pré-don, dont le contenu est défini dans les bonnes pratiques transfusionnelles ;
- la sélection des donneurs, qui s'appuie sur un questionnaire à compléter par le candidat au don, dont la forme et le contenu sont définis par l'ANSM, et dont les critères sont définis dans un arrêté ministériel ;
- la vigilance post-don, qui consiste à demander au donneur de signaler les événements médicaux susceptibles de survenir dans les deux semaines qui suivent le don.

¹ Établissement français du sang. Les activités de l'EFS. Disponible à : <http://www.dondusang.net/rewrite/head-ing1/902/les-activites-de-l-efs.htm?idRubrique=902>

² Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Activités. Disponible à : <http://ansm.sante.fr/Activites>

³ Institut de veille sanitaire. L'Institut. Disponible à : <http://www.invs.sante.fr/L-Institut/Qui-sommes-nous>

La réglementation concernant l'organisation du don, de la transfusion et des vigilances est transposée depuis dix ans à partir de plusieurs directives européennes [4-6]. En France, la sélection des candidats au don est systématiquement réalisée par un médecin. Le taux d'ajournement des candidatures à un don du sang est de l'ordre de 8,4%.

Sécurité du donneur

Les principales contre-indications au don pour la sécurité du donneur correspondent à des problèmes de santé qui pourraient être accentués par le prélèvement d'un volume de sang de 400 à 750 ml.

Les contre-indications permanentes sont les pathologies chroniques susceptibles d'être aggravées par la spoliation sanguine, notamment les maladies du cœur et des vaisseaux, les troubles connus de la coagulation du sang, les insuffisances respiratoires, parmi lesquelles l'asthme grave, et le diabète traité par l'insuline.

Les contre-indications temporaires sont une tension artérielle basse ou au contraire trop élevée, jusqu'à normalisation des valeurs ; des antécédents comitiaux jusqu'à trois ans après la dernière crise et l'arrêt du traitement ; une grossesse ou un accouchement au cours des six derniers mois ; un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dl chez la femme et à 13 g/dl chez l'homme.

Sécurité du receveur

Les principales contre-indications au don pour la sécurité du receveur sont liées à un risque de transmettre un agent infectieux ou une substance chimique ou biologique, qui seraient présents dans le sang du donneur et potentiellement délétères pour le malade transfusé.

Les contre-indications permanentes sont les infections actives connues comme transmissibles par le sang : hépatites virales, syphilis, infection par le VIH ou par le HTLV, maladie de Chagas, paludisme ; des situations d'exposition à des agents transmissibles non détectables tel le prion : séjours de plus d'une année cumulée au Royaume-Uni entre 1980 et 1996, traitement par hormone de croissance avant 1989, antécédent familial de maladie à prions, antécédent de greffe de cornée ou de dure-mère, antécédent de chirurgie de l'encéphale ou de l'œil avant avril 2001. Les contre-indications permanentes concernent également un antécédent de transfusion ou de greffe, d'usage de drogues par voie intraveineuse ou intramusculaire, incluant des substances dopantes hors contexte médical, en raison d'un risque potentiel d'exposition à un agent émergent, ainsi que des pratiques sexuelles à haut risque d'exposition à des agents transmissibles par voie sanguine (dans l'arrêté du 12 janvier 2009, les relations sexuelles entre hommes relèvent de cette définition).

Certains critères de sélection des donneurs de sang font l'objet d'une contestation grandissante, qui prend une dimension sociétale, médiatique et même politique, et alimente régulièrement le débat public. C'est particulièrement le cas de l'ajournement des hommes ayant eu une relation sexuelle avec un autre homme (voir l'article de J. Pilonel et coll.

p. 443 de ce numéro). À travers ce débat, émergent diverses questions récurrentes en matière de santé publique, comme celle du niveau de risque acceptable par la population ou encore celle de l'acceptation de mesures de prévention prises dans l'intérêt collectif, mais affectant les individus, et qui peuvent être perçues de ce fait comme des atteintes aux libertés individuelles [7].

Les contre-indications temporaires sont justifiées par :

- un risque bactériémique : une infection ou une fièvre de plus de 38°C et datant de moins de deux semaines, un soin dentaire (avec un délai variant de 24 heures après le traitement d'une carie, à une semaine après un détartrage ou une avulsion dentaire ou un traitement de racine) ;

- un risque d'exposition récente à un agent viral ou bactérien : un contact récent avec une personne atteinte de maladie contagieuse (le délai varie alors selon la période d'incubation), un vaccin vivant atténué datant de moins de quatre semaines ; une pratique sexuelle à risque circonscrite dans le temps : une relation sexuelle non protégée avec un nouveau partenaire ; une relation sexuelle, même protégée, avec un partenaire sexuel connu séropositif pour le VIH, l'hépatite virale B ou C, l'HTLV, ou avec un partenaire ayant des pratiques à risque connues ; des relations sexuelles avec plus d'un partenaire sexuel au cours des quatre derniers mois ; un risque d'exposition nosocomiale : une intervention chirurgicale avec hospitalisation de plus de 24 heures ou un examen endoscopique dans les quatre mois précédant le don ; un accident d'exposition au sang au cours des quatre derniers mois, incluant les accidents professionnels, les tatouages, les piercings (y compris pour boucles d'oreilles), l'acupuncture ou la mésothérapie lorsqu'elles ne sont pas réalisées avec des aiguilles personnelles ou à usage unique ; un séjour dans une zone de circulation d'un agent viral ou parasitaire transmissible par des arthropodes : paludisme et maladie de Chagas (délai de quatre mois), arboviroses telles que l'infection par le virus West Nile, la dengue ou le chikungunya (délai de quatre semaines).

L'arrêté prévoit d'ailleurs de s'adapter à toute situation épidémiologique particulière. En pratique, une cellule d'aide à la décision, pilotée par l'ANSM, peut être déclenchée à tout moment. Elle réunit des représentants de la Direction générale de la santé, de l'ANSM, de l'EFS, du CTSA, de l'Agence de la biomédecine (ABM), et des centres nationaux de référence des agents infectieux éventuellement concernés.

Les modalités de dépistage

Les tests de dépistage réalisés dans les laboratoires de qualification biologique du don (QBD) comprennent des tests sérologiques (recherche d'anticorps spécifiques dirigés contre un agent infectieux ou recherche d'antigène) et des tests de dépistage des génomes viraux (DGV). La réglementation prévoit un dépistage systématique, sur chaque don de sang, des marqueurs biologiques des infections virales causées par le VIH (anticorps anti-VIH 1+2 et DGV VIH-1), l'HTLV I-II (anticorps anti-HTLV I-II),

le virus de l'hépatite B (anticorps anti-HBc, antigène HBs) et le virus de l'hépatite C (anticorps anti-VHC et DGV VHC). L'agent responsable de la syphilis (*Treponema pallidum*) est dépisté sur chaque don par un test sérologique (TPHA). Pour des raisons techniques (test multiplex), le DGV du VHB est aussi réalisé de manière systématique.

Ce dépistage peut être complété en fonction de facteurs de risque recherchés lors de l'entretien pré-don (notion de voyage, de naissance en zone d'endémie) par la recherche d'anticorps dirigés contre les parasites responsables du paludisme (*Plasmodium species*) et/ou de la maladie de Chagas (*Trypanosoma cruzi*).

Un don est conforme dès lors que l'ensemble des tests de dépistage sont négatifs.

Outre les analyses sanguines prévues par la réglementation, l'EFS réalise un dépistage des anticorps anti-HLA chez les femmes participant au don de plasma thérapeutique ou au don de plaquettes par apheresèse, et ayant eu au moins un enfant. En complément de l'ajournement des personnes avec antécédent transfusionnel, cette mesure vise la réduction du risque de survenue du TRALI (*Transfusion Related Acute Lung Injury*) avec les PSL issus de ces dons.

L'éthique du don

Le don de sang en France est régi par des règles éthiques inscrites dans la loi du 4 janvier 1993 : anonymat, bénévolat, consentement éclairé et non profit (art. L 1221-1, L 1221-3, L1221-5 et L221-7 du code de la santé publique). Le débat « bénévolat du don versus rémunération » anime la transfusion sanguine depuis ses débuts [8;9]. Les arguments échangés sont d'ordre éthique, épidémiologique, économique et sociopolitique. Les arguments éthiques du système bénévole sont fondés sur les principes d'autonomie et d'intégrité de la personne humaine, et de non commercialisation du corps humain. Les partisans de la rémunération évoquent une approche utilitariste dont l'objectif est avant tout la satisfaction du plus grand nombre : disponibilité des produits sanguins pour les malades et compensation financière pour les personnes prélevées. Les études analysant les motivations au don dans les deux systèmes confirment des comportements différents des donneurs, le système bénévole privilégiant l'empathie et l'altruisme, tandis que le système rémunéré repose sur le bénéfice lié à la rémunération [10-13]. Les arguments épidémiologiques sont alimentés par des études basées sur l'analyse de la prévalence des marqueurs de maladies transmissibles sur les dons prélevés dans les deux systèmes [14]. Cette prévalence est significativement plus élevée sur les premiers dons effectués dans les systèmes rémunérés. L'impact de la pression de la rémunération sur la sécurité des donneurs est méconnu. Les arguments économiques sont mis en avant par les systèmes prônant la rémunération et s'appuient sur l'optimisation des structures et des investissements. Enfin, les arguments sociopolitiques du système bénévole se fondent sur les principes de justice sociale et d'équité face aux soins et à la maladie, et donc à la satisfaction des besoins en produits sanguins.

Si l'Organisation mondiale de la santé (OMS) prône le développement du don non rémunéré dans tous les pays, le constat international révèle une réalité contrastée. Le marché des MDS issus du fractionnement est très largement dominé par une industrie rémunérant les dons, et dont la tendance est à la concentration horizontale par absorption de laboratoires de fractionnement de taille critique et à l'intégration verticale par intégration de filières de prélèvement [15]. De leur côté, de nombreux pays en développement accèdent au don non rémunéré par un dispositif dit « de remplacement », qui consiste à solliciter les proches pour compenser les unités transfusées. Cette méthode masque souvent une rémunération indirecte de « donneurs » se faisant indemniser par la famille. Enfin, la définition du « don non rémunéré » fait elle-même l'objet de débats au sein de différentes instances européennes et internationales, afin d'en déterminer les limites, notamment au regard de certaines compensations forfaitaires octroyées dans certains pays.

En France, ce débat est latent au travers du statut de médicament attribué par la réglementation européenne aux dérivés sanguins faisant l'objet d'un procédé industriel. Cette définition s'applique aujourd'hui au fractionnement, mais pourrait s'étendre à des procédés de poolage et d'atténuation virale appliqués à certains plasmas thérapeutiques [16]. Cette situation place le LFB dans un univers international concurrentiel, auquel les hôpitaux français peuvent s'adresser sans contrainte monopolistique. De fait, les besoins en plasma destiné au fractionnement en France fluctuent au gré des marchés passés par les établissements de santé auprès du LFB ou de ses concurrents internationaux. Ces variations, parfois très importantes, impactent l'activité de collecte de l'EFS, qui doit s'adapter parfois de façon très rapide. Ainsi, la notion d'autosuffisance nationale ne s'applique en réalité qu'aux PSL (globules rouges, plaquettes et plasma thérapeutique), puisqu'une partie des MDS utilisés en France provient, au gré des marchés hospitaliers, des filières de fractionnement internationales.

Conclusion

En l'absence d'alternative à la transfusion de produits sanguins issus des dons, de nombreux défis attendent les organismes en charge de l'approvisionnement en produits sanguins dans les années à venir, en France comme dans la plupart des pays développés [17;18]. Le premier d'entre eux sera l'adéquation des dons à l'évolution des besoins dans un contexte de vieillissement de la population. Cette évolution démographique risque de s'accompagner d'une augmentation croissante de la consommation en produits sanguins directement liée au nombre d'habitants âgés de plus de 60 ans, tandis que la part des moins de 30 ans, correspondant à celle des nouveaux donneurs, diminuera. L'urbanisation massive oblige à adapter la collecte, et la multiplication des voyages risque d'augmenter le nombre d'ajournements en raison d'exposition à des agents viraux ou parasitaires. D'un point de vue qualitatif, les flux migratoires entraînent des modifications des fréquences phénotypiques érythrocytaires au sein de la population et l'augmentation de la prévalence d'hémoglobinopathies. La diversité de la population française s'accompagne aujourd'hui d'une diversité des groupes sanguins, dont la représentativité devient un enjeu majeur pour la réserve collective de produits sanguins disponibles [19]. Augmenter la participation au don de toutes les tranches d'âge de la population dans toute sa diversité est donc un enjeu de santé publique majeur pour les pays européens.

Références

- [1] Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique. JO du 10/11/2006.
- [2] Décision du 10 avril 2008 modifiant la décision du 28 février 2006 fixant la forme et le contenu du questionnaire que remplit le candidat au don de sang en application de l'article R. 1221-5 du code de la santé publique. JO du 22/04/2008.
- [3] Arrêté ministériel du 12 janvier 2009 fixant les critères de sélection des donneurs de sang. JO du 18/01/2009.
- [4] Directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain, et des composants sanguins, et modifiant la directive 2001/83/CE. JOCE du 08/02/2003.

- [5] Directive 2004/33/CE de la Commission du 22 mars 2004 portant application de la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au sang et aux composants sanguins. JOCE du 30/03/2004.
- [6] Directive 2005/62/CE de la Commission du 30 septembre 2005 portant application de la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil concernant les normes et spécifications communautaires relatives à un système de qualité dans les établissements de transfusion sanguine. JOCE du 01/10/2005.
- [7] Setbon M. Les risques sanitaires. *Med Sci*. 2000;16:1203-6.
- [8] Hermitte MA. Le sang et le droit. Essai sur la transfusion sanguine. Paris: Éditions du Seuil, Paris; 1996. pp. 84-126.
- [9] Steiner P. Don de sang et don d'organes : le marché et les marchandises « fictives ». *Rev Franç Sociol*. 2001;(42-2):357-74.
- [10] Trimmel M, Lattacher H, Janda M. Voluntary whole-blood donors, and compensated platelet donors and plasma donors: motivation to donate, altruism and aggression. *Transfus Apher Sci*. 2005;33(2):147-55.
- [11] Bednall TC, Bove LL. Donating blood: a meta-analytic review of self-reported motivators and deterrents. *Transfus Med Rev*. 2011;25(4):317-34.
- [12] Schulzki T, Seidel K, Storch H, Karges H, Kiessig S, Schneider S, et al; SIPLA study group. A prospective multicentre study on the safety of long-term intensive plasmapheresis in donors (SIPLA). *Vox Sang*. 2006;91(2):162-73.
- [13] Rodell MB, Lee ML. Determination of reasons for cessation of participation in serial plasmapheresis programs. *Transfusion*. 1999;39(8): 900-3.
- [14] Eastlund T. Monetary blood incentives and the risk of transfusion-transmitted infection. *Transfusion*. 1998;38(9):874-82.
- [15] Aballea P, Vieillerbière JL, Costa de Beauregard M. Les conditions de l'autosuffisance en produits sanguins du marché français. Paris: Inspection générale des affaires sociales; 2010. p 100-1.
- [16] Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, article 1^{er}, paragraphes 4 et 10. JOCE du 28/11/2001.
- [17] Carter MC, Wilson J, Redpath GS, Hayes P, Mitchell C. Donor recruitment in the 21st century: Challenges and lessons learned in the first decade. *Transfus Apher Sci*. 2011;45(1):31-43.
- [18] Greinacher A, Fendrich K, Hoffmann W. Demographic changes: the impact for safe blood supply. *Transfus Med Hemother*. 2010;37(3):141-8.
- [19] Noizat-Pirenne F, Bierling P. Drépanocytose et transfusion sanguine : la politique de l'Établissement français du sang. *Bull Épidémiol Hebd*. 2012;(27-28):325-7.

Surveillance épidémiologique des donneurs de sang et risque résiduel de transmission du VIH, de l'HTLV, du VHC et du VHB par transfusion en France entre 2008 et 2010

Josiane Pillonel (j.pillonel@invs.fr)¹, Dominique Legrand², Cécile Sommen¹, Syria Laperche³ pour le comité de pilotage pour la surveillance épidémiologique des donneurs de sang*

1/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

2/ Établissement français du sang, Saint-Denis, France

3/ Laboratoire de référence associé au Centre national de référence VIH et au Centre national de référence des virus des hépatites B, C et Delta, Institut national de la transfusion sanguine, Paris, France

* Le comité de pilotage pour la surveillance épidémiologique des donneurs de sang est composé de (par ordre alphabétique) :

- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé : L. Aoustin, M. Carlier, E. Pouchol, MP. Vo-Mai.
- Agence régionale de santé Languedoc-Roussillon (Coordonateur régional d'hémovigilance) : G. Daurat.
- Centre de transfusion sanguine des armées : A. Kerleguer.
- Direction générale de la santé : B. Willaert.
- Établissement français du sang : A. Assal, Y. Charpak, B. Danic, MH. Elghouzzi, P. Gallian, MF. Lecomte des Floris, P. Morel, B. Pelletier, D. Rebibo, C. Waller.
- Institut national de la transfusion sanguine : G. Andreu, S. Laperche.
- Institut de veille sanitaire: JC. Desenclos, J. Pillonel, C. Saura.

Résumé / Abstract

Introduction – La surveillance épidémiologique nationale des donneurs de sang a pour objectifs de suivre la prévalence et l'incidence des infections transmissibles par le sang (VIH, HTLV, VHC et VHB), de repérer les facteurs de risque et d'évaluer le risque résiduel de transmission de ces infections par transfusion. Elle concourt également à l'évaluation de la sélection des donneurs. Cet article présente les données de la période 2008-2010.

Méthodes – Les taux de prévalence ont été calculés chez les nouveaux donneurs et les taux d'incidence chez les donneurs connus ayant donné au moins deux fois sur la période 2008-2010. Le risque résiduel a été estimé à partir du modèle « taux d'incidence/période fenêtre ».

Résultats – Sur la période 2008-2010, le taux de prévalence de l'Ag HBs (7,3 pour 10⁴ nouveaux donneurs) était 1,9 fois plus élevé que celui du VHC (3,8 pour 10⁴), 9 fois supérieur à celui de l'HTLV (0,81 pour 10⁴) et 20 fois plus élevé que celui du VIH (0,37 pour 10⁴). Inversement, c'est pour le VIH que l'incidence était la plus élevée (1,05 pour 10⁵ donneurs-années), mais les taux sont plus proches : 0,72 pour 10⁵ pour le VHB, 0,53 pour 10⁵ pour le VHC et 0,19 pour 10⁵ pour l'HTLV. Le risque résiduel de transmettre ces infections par transfusion a été estimé sur la période 2008-2010 à 1/1 350 000 dons pour le VHB, 1/2 900 000 pour le VIH, 1/3 700 000 pour l'HTLV et 1/7 000 000 pour le VHC.

Conclusion – Grâce à l'amélioration constante de la sélection des donneurs, aux progrès réalisés dans la qualification biologique des dons et aux mesures de prévention prises dans la population générale pour prévenir ces infections, le risque de transmission du VIH, de l'HTLV, du VHC et du VHB par transfusion est devenu très faible depuis une dizaine d'années. Ces résultats confirment que la sécurité virale des produits sanguins labiles est aujourd'hui optimale, message qui doit être largement diffusé auprès des patients transfusés et des donneurs de sang.

Epidemiological surveillance of blood donors and residual risk of transfusion transmission of HIV, HTLV, HCV and HBV in France, 2008 to 2010

Background – The objectives of the national surveillance of French blood donors are to evaluate trends in prevalence and incidence of blood-borne infections (HIV, HTLV, HCV and HBV) in the blood donor population, to identify routes of contamination, and to assess the residual risk of transmitting these infections by transfusion. It also contributes to evaluate blood donor selection. This article presents data for the 2008-2010 period.

Methods – Prevalence rates were calculated among first-time donors and incidence rates among repeat donors who gave blood at least twice during the 2008-2010 period. Residual risk was estimated using the "incidence/window period" model.

Results – During the 2008-2010 period, the HBsAg prevalence (7.3 p. 10⁴ first-time donors) was 1.9 times higher than HCV prevalence (3.8 per 10⁴), 9 times higher than HTLV prevalence (0.81 per 10⁴) and 20 times higher than HIV prevalence (0.37 per 10⁴). Conversely, the incidence was the highest for HIV (1.05 per 10⁵ donor-years) but rates are closer: 0.72 per 10⁵ for HBV, 0.53 per 10⁵ for HCV and 0.09 per 10⁵ for HTLV. The residual risk of transmitting these infections by transfusion was estimated for the 2008-2010 period at 1 in 1,350,000 donations for HBV, 1 in 2,900,000 for HIV, 1 in 3,700,000 for HTLV, 1 in 7,000,000 for HCV.

Conclusion – Due to improvements in donor recruitments and selection, continuing progress in screening assays and preventive measures taken in the community to control infections, the residual risk of transmitting HIV, HTLV, HCV and HBV by transfusion has become, over the past ten years, very low. These results confirm that the viral safety of blood products is now optimal, message that should be widely disseminated among recipients and blood donors.

Mots-clés / Keywords

Donneurs de sang, VIH, HTLV, VHC, VHB, risque résiduel, DGV / Blood donors, HIV, HTLV, HCV, HBV, residual risk, NAT

Introduction

La surveillance épidémiologique nationale des donneurs de sang, commencée en 1992, permet de suivre la prévalence et l'incidence des infections transmissibles par le sang, de repérer d'éventuels nouveaux facteurs de risque et d'évaluer le risque résiduel de transmission de ces infections par transfusion [1;2]. Elle concourt ainsi à l'évaluation de la sélection des

donneurs, qui fait l'objet d'un arrêté ministériel [3]. Cette surveillance est aujourd'hui assurée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) et le Centre national de référence (CNR) des hépatites B et C en transfusion (Institut national de la transfusion sanguine) à partir des données et des informations recueillies par l'Établissement français du sang (EFS) et le Centre de transfusion des armées (CTSA), et en partenariat avec eux. Cet

article présente les données de la période 2008-2010 et les tendances depuis 1992.

Matériel et méthode

Les établissements de l'EFS et le CTSA rassemblent, chaque trimestre, des informations relatives aux dons (nombre de dons provenant de nouveaux donneurs et de donneurs connus) et aux donneurs

confirmés positifs (sexe, âge, type de donneur - nouveau/connu -, délai depuis le dernier don pour les donneurs connus, origine géographique et mode probable de contamination obtenu par hiérarchisation des facteurs de risque [2]). Depuis 2008, ces informations sont enregistrées dans une base de données, « QUED », gérée par l'EFS et accessible à l'InVS.

Définitions

Les nouveaux donneurs sont ceux qui effectuent leur premier don dans l'établissement et les donneurs connus, ceux ayant déjà consenti un ou plusieurs dons dans le même établissement, quelle que soit la date du don précédent.

Un donneur de sang positif pour le VIH, l'HTLV ou le VHC est défini par la présence d'anticorps (Ac) décelés par des tests de dépistage et confirmés par un test analytique (Western-Blot ou Immunoblot). Un donneur positif pour le VHB est défini par la présence de l'antigène HBs (Ag HBs) confirmée par un test de neutralisation.

De plus, depuis la mise en place du dépistage génomique viral (DGV) pour le VIH-1 et le VHC le 1^{er} juillet 2001, un donneur est déclaré positif pour l'un de ces virus par la seule présence de l'ARN du virus sans présence d'Ac. La mise en évidence d'Ac sur un prélèvement ultérieur permet de confirmer l'infection.

Enfin, le DGV pour la détection de l'ADN du VHB a été mis en place dans deux départements français d'Amérique (DFA - Guadeloupe et Martinique) et à la Réunion en 2005, au CTSa en 2006, et de manière progressive en France métropolitaine au cours de l'année 2010.

Prévalence, incidence et risque résiduel

Les taux de prévalence annuels sont calculés dans la population des nouveaux donneurs en rapportant le nombre total de positifs sur un an pour chacun des virus (VHB, VHC, VIH et HTLV) au nombre total de nouveaux donneurs sur la même année.

Les taux d'incidence sont calculés chez les donneurs connus ayant donné au moins 2 fois sur une période de trois ans, en rapportant le nombre de cas de séroconversions observées durant la période d'étude, divisé par le nombre de donneurs-années (D-A).

Le risque résiduel de transmission d'une infection virale, lié à la fenêtre silencieuse, est estimé à partir de l'équation suivante [4] :

Risque résiduel = taux d'incidence X (durée de la fenêtre silencieuse/365).

Les durées de la fenêtre silencieuse ont été obtenues à partir des données de la littérature : 12 jours pour le VIH et 10 jours pour le VHC, avec le DGV en minipool ; 51 jours pour l'HTLV et 38 jours pour l'Ag HBs [5,6].

Méthodes statistiques

La variable « mode probable de contamination », renseignée lors de la consultation post-don, n'était pas complète pour 21% des donneurs VIH positifs sur la période 2008-2010. Nous avons donc appliqué une méthode d'imputation multiple pour estimer les données manquantes à partir des valeurs observées de toutes les variables, et 20 bases de données ont été générées [ado ice, Stata® 11.0, Stata Corporation, College Station, Texas, USA] [7]. La proportion d'HSB parmi les donneurs VIH positifs a ensuite été calculée selon les règles de Rubin [8]. Cette méthode d'imputation, réalisée dans le cadre d'une étude sur l'impact des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes sur le risque résiduel VIH [9], n'a pas été appliquée pour les autres virus.

Les intervalles de confiance à 95% (IC95%) de l'incidence et du risque résiduel ont été obtenus par la méthode quadratique de Fleiss [10].

Résultats

Taux de dons positifs

Entre 2008 et 2010, sur un total de 8,8 millions de dons prélevés, 111 ont été confirmés positifs pour le VIH (0,12 pour 10⁴ dons), 99 pour l'HTLV (0,11 pour 10⁴), dont près de la moitié (44) ont été dépistés dans les deux DFA et un à la Réunion, 512 pour le VHC (0,58 pour 10⁴) et 905 pour l'Ag HBs (1,03 pour 10⁴). Tous les dons VIH étaient VIH-1 et, parmi ceux HTLV positifs, 97 étaient HTLV-I et 2 HTLV-II.

Sur cette période de trois ans, les taux de dons positifs pour le VIH et l'HTLV sont stables alors que les taux pour le VHC et l'Ag HBs ont diminué chez les nouveaux donneurs ($p < 0,001$) (tableau 1).

Taux de prévalence chez les nouveaux donneurs

Entre 2008 et 2010, sur un total de 1 220 000 nouveaux donneurs, 45 ont été confirmés positifs pour le VIH, 87 pour l'HTLV (dont 41 dans les deux DFA), 465 pour le VHC et 885 pour l'Ag HBs. Ainsi, sur cette période de trois ans, le taux de prévalence de l'Ag HBs (7,3 pour 10⁴ donneurs) était 2 fois plus élevé que celui du VHC (3,7 pour 10⁴), 10 fois supérieur à celui de l'HTLV (0,71 pour 10⁴) et 20 fois plus élevé que celui du VIH (0,37 pour 10⁴).

Alors que sur ces trois années, les taux de prévalence du VIH et de l'HTLV sont stables, ceux du VHC et de l'Ag HBs diminuent significativement ($p < 0,001$). L'analyse de tendance sur une plus longue période montre que tous les taux de prévalence ont diminué entre 1992 et 2010, d'un facteur 20 pour le VHC, 6 pour le VIH, 5 pour l'Ag HBs et 4 pour l'HTLV (figure 1). Alors que sur la période 1992-1998 la prévalence du VHC était, chaque année, supérieure à celle de l'Ag HBs, c'est l'inverse depuis 1999.

Taux d'incidence chez les donneurs connus

Sur la dernière période d'étude 2008-2010, 28 cas incidents ont été observés pour le VIH, 5 cas pour l'HTLV, 14 cas pour le VHC et 19 cas ont été estimés pour le VHB à partir des 8 cas observés pour l'Ag HBs. Rapportés aux 2 661 810 D-A de la période 2008-2010, les taux d'incidence ont été estimés à 1,05 pour 10⁵ D-A (IC95% : 0,71-1,54) pour le VIH, 0,19 (0,07-0,47) pour l'HTLV, 0,53 (0,30-0,91) pour le VHC et à 0,72 (0,44-1,14) pour le VHB.

Entre 1992 et 2010, à l'exception de l'HTLV, virus pour lequel les taux d'incidence sont très faibles tout au cours de la période, ces taux ont diminué au cours de la première décennie pour les trois autres virus et sont stables depuis. Entre les périodes 1992-1994 et 2002-2004, ils ont diminué d'un facteur 20 pour le VHB, 5 pour le VHC et 4 pour le VIH (figure 2).

Sexe et moyenne d'âge des donneurs confirmés positifs

Sur la période 2008-2010, le sexe ratio (H/F) le plus élevé est observé chez les donneurs VIH positifs (H/F=2,7), suivi de celui des porteurs de l'Ag HBs (H/F=2,3) et de celui des VHC positifs (H/F=1,4). Seul le sexe ratio des donneurs HTLV positifs (H/F=0,5) est inférieur à celui de la population totale des don-

Tableau 1. Dépistage du VIH, de l'HTLV, du VHC et de l'Ag HBs sur les dons de sang par type de donneurs et par année, France, 2008-2010 / Table 1. Screening of HIV, HTLV, HCV and HBsAg in blood donations by donor status and by year, France, 2008-2010

	Nouveaux donneurs			Donneurs connus			Ensemble des donneurs		
	2008	2009	2010	2008	2009	2010	2008	2009	2010
Nombre total de dons	530 743	559 779	469 299	2 287 946	2 441 542	2 535 564	2 818 689	3 001 321	3 004 863
Nombre de dons VIH positifs Taux pour 10 000 dons	16 0,30	11 0,20	18 0,38	23 0,10	22 0,09	21 0,08	39 0,14	33 0,11	39 0,13
Nombre de dons HTLV positifs Taux pour 10 000 dons	32 0,60	35 0,63	20 0,43	6 0,03	0 0,00	6 0,02	38 0,13	35 0,12	26 0,09
Nombre de dons VHC positifs Taux pour 10 000 dons	182 3,43	181 3,23	102 2,17	19 0,08	13 0,05	15 0,06	201 0,71	194 0,65	117 0,39
Nombre de dons Ag HBs positifs Taux pour 10 000 dons	339 6,39	322 5,75	224 4,77	5 0,02	5 0,02	10 0,04	344 1,22	327 1,09	234 0,78

Figure 1 Évolution du taux de prévalence du VIH, de l'HTLV, du VHC et de l'Ag HBs chez les nouveaux donneurs de sang en France entre 1992 et 2010 / *Figure 1 Trends in HIV, HTLV, HCV and HBsAg prevalence among first-time donors in France between 1992 and 2010*

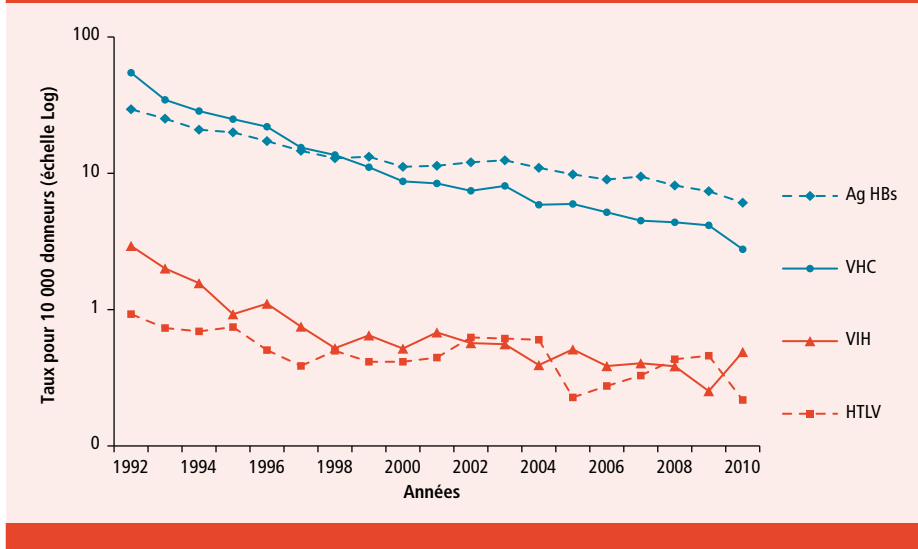
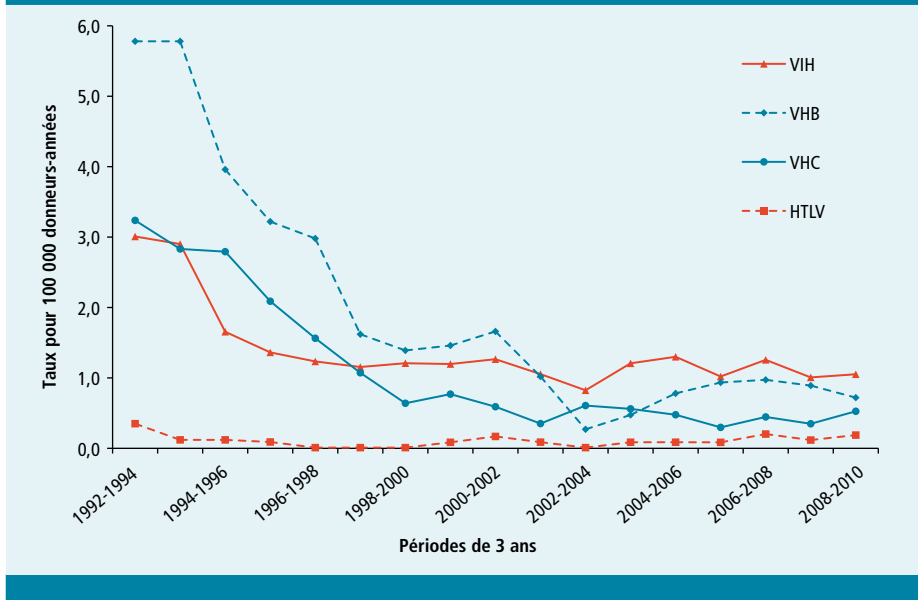


Figure 2 Évolution des taux d'incidence du VIH, de l'HTLV, du VHC et du VHB chez les donneurs connus en France entre 1992 et 2010 / *Figure 2 Trends in HIV, HTLV, HCV and HBV incidence among repeat donors in France between 1992 and 2010*



neurs, qui est de 1,0 (InVS 2010 données non publiées).

Sur la même période, l'âge moyen le plus élevé est observé chez les donneurs VHC positifs (43 ans), suivi de celui des HTLV positifs (41 ans). La moyenne d'âge des donneurs VIH positifs (37 ans) et celle des porteurs de l'Ag HBs (34 ans) est inférieure à celle estimée à 39 ans dans la population totale des donneurs (InVS 2010 données non publiées). Alors que pour le VIH, l'HTLV et l'Ag HBs, la moyenne d'âge est stable au cours du temps, celle des donneurs VHC positifs est passée de 35 ans en 1994 à 45 ans en 2010.

Mode probable de contamination

VIH

Sur les 111 donneurs confirmés positifs pour le VIH sur la période 2008-2010, l'imputation multiple a permis d'estimer à 52% (IC95% : 40-64) la propor-

tion d'hommes contaminés par voie hétérosexuelle et à 48% (IC95% : 36-60) celle des hommes contaminés par des relations sexuelles avec des hommes. Cette dernière proportion est de 40% (IC95% : 20-59) chez les nouveaux donneurs et de 53% (IC95% : 38-68) chez les donneurs connus. Chez les femmes, 97% ont été contaminées par voie hétérosexuelle. La proportion d'hommes contaminés par des relations sexuelles avec des hommes a tendance à augmenter depuis une dizaine d'années (elle était de 39% (IC95% : 28-51) sur la période 1999-2001).

HTLV

Sur les 54 donneurs confirmés positifs pour l'HTLV en France métropolitaine¹ sur la période 2008-2010, 2 étaient HTLV-II (3,7%) : un homme originaire du Vietnam et une femme ayant un partenaire sexuel

¹ L'HTLV étant endémique dans les DFA, les facteurs de risque ne sont présentés que pour les donneurs trouvés HTLV positifs en France métropolitaine.

originaire d'Afrique subsaharienne et pour laquelle la contamination s'est produite dans les quatre mois précédant le don.

Parmi les 52 donneurs infectés par l'HTLV-I, 31% (n=16) étaient originaires de zones d'endémie (21% d'Antilles-Guyane et 10% d'Afrique sub-saharienne) et 15% (n=8) étaient originaires d'autres zones géographiques (Algérie, États-Unis, Iran, Italie, Japon, Liban, Mauritanie, Tahiti). Parmi les 28 donneurs originaires de France métropolitaine, 21 (75%) ont pu être interrogés sur leurs facteurs de risque. Parmi eux, 12 (57%) ont été probablement contaminés par un partenaire né en zone d'endémie, 2 avaient un partenaire HTLV+, 1 a déclaré avoir des partenaires sexuels multiples et, pour 6 donneurs, le facteur de risque est inconnu.

VHC

Sur les 512 donneurs confirmés positifs pour le VHC sur la période 2008-2010, 392 (77%) ont pu être interrogés sur leurs facteurs de risque.

Les facteurs de risque les plus fréquents sont l'exposition à des soins incluant les explorations fonctionnelles et la petite chirurgie sans transfusion (28,9%) et l'usage de drogues par voie veineuse (28,7%). Un tatouage et/ou un piercing a été relevé dans 7,3% des cas et 5,2% avaient eu des antécédents de transfusion. La notion d'un partenaire sexuel positif pour le VHC a été évoquée par 3,1% des donneurs. Enfin, 2,3% ont évoqué un autre risque (familial principalement) et 1,8% étaient des professionnels de santé. Pour 13,9% des donneurs interrogés, aucun facteur de risque n'a pu être retrouvé. La répartition des facteurs de risque est différente selon le sexe, avec une proportion plus élevée d'usagers de drogues chez les hommes (37% versus 18%, $p < 10^{-3}$) (figure 3).

Ag HBs

Sur les 803 donneurs confirmés positifs pour l'Ag HBs sur la période 2008-2010 en France métropolitaine², 696 (87%) ont pu être interrogés sur leurs facteurs de risque.

Être originaire d'une zone d'endémie est le facteur de risque le plus fréquemment identifié (68% des cas). L'exposition nosocomiale (exploration fonctionnelle ou petite chirurgie sans transfusion) a été retrouvée chez 7% des donneurs et la transmission mère-enfant ou intra familiale chez 5% d'entre eux. La notion d'un partenaire sexuel infecté par le VHB a été identifiée chez 3% des donneurs et les séjours prolongés en zone d'endémie chez 2%. Les contaminations parentérales autres que la toxicomanie et la transfusion (tatouage, piercing...) sont évoquées par 2% des donneurs. Enfin, 0,4% étaient des professionnels de santé, 0,3% avaient eu des antécédents de transfusion et 0,3% des antécédents d'usage de drogue par voie intraveineuse. Pour 12% des donneurs interrogés, aucun facteur de risque n'a pu être retrouvé. La répartition des facteurs de risque n'est pas différente selon le sexe (figure 4).

² Le VHB étant endémique dans les DFA, les facteurs de risque ne sont présentés que pour les donneurs trouvés Ag HBs positifs en France métropolitaine.

Figure 3 Facteurs de risque du VHC chez les donneurs de sang en France selon le sexe, 2008-2010 / Figure 3 HCV risk factors among blood donors by sex in France, 2008-2010

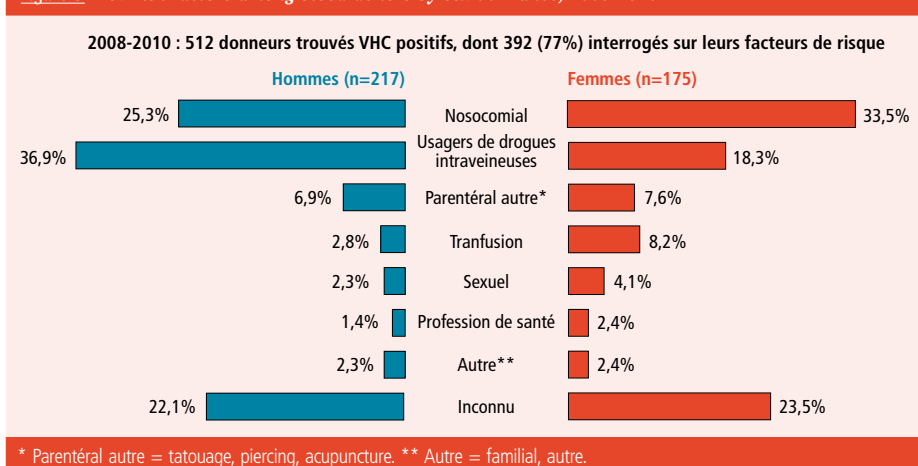
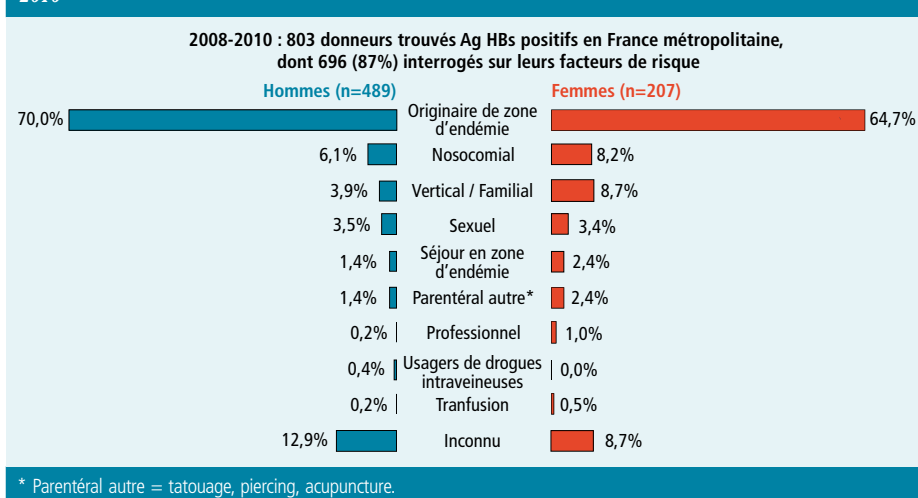


Figure 4 Facteurs de risque de l'Ag HBs chez les donneurs de sang en France métropolitaine selon le sexe, 2008-2010 / Figure 4 HBsAg risk factors among blood donors by sex in Metropolitan France, 2008-2010



Risque résiduel de transmission d'infections virales par transfusion et impact du DGV

Risque résiduel

Sur la période 2008-2010, le risque résiduel à été estimé à 1/2 900 000 (IC95% : 0 - 1/850 000) pour le VIH, à 1/7 000 000 (0 - 1/1 100 000) pour le VHC, 1/1 350 000 pour le VHB (0 - 1/730 000) et à 1/3 700 000 pour l'HTLV (0 - 1/1 100 000). Le risque HTLV tel qu'estimé ne prend pas en compte l'impact de la déleucocytation des produits sanguins labiles, réalisée systématiquement sur ces produits depuis le 1^{er} avril 1998. En effet, le virus, exclusivement intra-leucocytaire, est éliminé de fait par cette mesure.

Depuis 1992, c'est pour le VHC que le risque résiduel a le plus diminué, d'un facteur 30 entre les périodes 1994-1996 et 2000-2002, mais il est stable depuis 2002. C'est ensuite pour le VHB que la baisse est la plus forte avec une diminution d'un facteur 10 jusqu'en 2002-2004, suivie également d'une stabilisation. Pour le VIH, le risque a été divisé par 4 entre 1992 et 2001, et il est stable depuis (figure 5).

Impact du dépistage génomique viral

Entre le 01/01/2008 et le 31/12/2010, 8 des 111 donneurs VIH-1 positifs (7,2%) et 4 des 512 VHC positifs (0,8%) étaient ARN positifs et anticorps négatifs

(tableau 2). Cependant, sur les 8 dons ARN-VIH positifs, un aurait été écarté, car il était positif pour la syphilis. En trois ans, le DGV a donc permis d'écarter 7 dons infectés par le VIH et 4 dons par le VHC qui étaient négatifs pour les anticorps et les autres mar-

Tableau 2 Comparaison du gain estimé du DGV avec le gain observé entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2010 en France / Table 2 Predicted versus observed yield of NAT between 1 July 2008 and 31 December 2010 in France.

	Gain estimé* du DGV pour 1 million de dons	Gain observé du DGV	
		Nombre de dons DGV+ et Ac-	Gain pour 1 million de dons**
VIH	0,29 (IC95% : 0,07-1,02)	7***	0,79
VHC	0,95 (IC95% : 0,45-1,92)	4	0,45

* Obtenu par différence entre le risque résiduel sans DGV et celui avec DGV.

** Sur la base de 8,8 millions de dons collectés en France entre le 01/01/08 et le 31/12/2010.

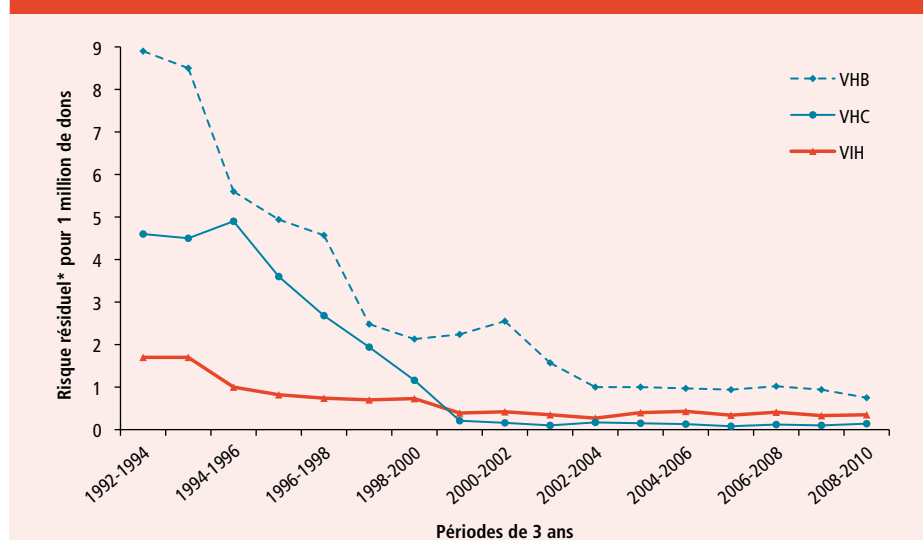
*** Un huitième don a été trouvé ARN positif et anticorps négatif pour le VIH, mais ce don, trouvé également positif pour la syphilis, aurait été écarté.

queurs à dépistage obligatoire. Rapportés aux 8,8 millions de dons collectés en France sur cette période, le gain est de 0,79 pour un million de dons pour le VIH, supérieur au gain estimé qui était de 0,29 (IC95% : 0,07-1,02) pour un million de dons, même si la différence n'est pas significative. À l'inverse, pour le VHC, le gain observé (0,45 pour un million de dons) est dans la limite inférieure du gain estimé.

Discussion

Chez les nouveaux donneurs, alors que les taux de prévalence du VHC, et de l'Ag HBs continuent à diminuer sur la période 2008-2010, celui du VIH reste stable à un taux (0,5 pour 10 000 donneurs) environ 70 fois plus faible que le taux de prévalence de 0,35% estimé dans la population générale [11]. Par comparaison, les taux de prévalence du VHC et de l'Ag HBs observés en 2010 sont respectivement 30 fois et 10 fois plus faibles que ceux estimés dans la population générale en 2004 (0,84% pour le VHC et 0,65% pour l'Ag HBs) [12]. Ces données

Figure 5 Évolution du risque résiduel de transmission d'infections virales par transfusion entre 1992 et 2010 en France / Figure 5 Trends in residual risk of transfusion-transmitted viral infections between 1992 and 2010 in France



* Le risque résiduel pour l'HTLV étant très faible, il n'est pas représenté

témoignent de l'efficacité de la sélection des donneurs de sang. Toutefois, la stabilisation du taux de prévalence du VIH observée au cours des dernières années montre qu'un seuil plancher semble être atteint pour ce virus.

Un phénomène comparable s'observe pour l'incidence du VIH, VHB et VHC chez les donneurs de sang dont les taux sont devenus si faibles qu'ils ne diminuent plus depuis une dizaine d'années : le taux le plus élevé est observé pour le VIH (1,05 pour 10⁵ D-A), 1,5 fois plus élevé que celui du VHB (0,72 pour 10⁵ D-A) et 2 fois plus élevé que celui du VHC (0,53 pour 10⁵ D-A). Ces incidences sont plus faibles que celles observées aux États-Unis : environ 2 fois plus faible pour le VIH, 4 fois plus pour le VHB et 6 fois plus pour le VHC [13]. Si l'épidémiologie de ces infections n'est pas superposable dans les deux pays et peut en partie expliquer ces différences, d'autres facteurs sont probablement à prendre en considération, notamment la sélection des donneurs de sang. Pour l'HTLV cependant, les taux d'incidence sont très proches dans les deux pays.

L'analyse des facteurs de risque montre que pour le VIH chez les hommes, on observe une proportion légèrement plus faible d'hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes que dans la déclaration obligatoire (DO) du VIH (48% versus 59%) [14], proportion qui peut cependant être considérée comme importante compte tenu de l'ajournement permanent les concernant [9]. Les femmes, comme dans la DO du VIH, sont majoritairement infectées par voie hétérosexuelle. Pour l'HTLV, plus des deux tiers des donneurs confirmés positifs sont originaires ou ont eu un partenaire sexuel originaire de zone d'endémie, principalement les DFA et l'Afrique subsaharienne. Pour le VHC, les facteurs de risque les plus fréquents sont l'exposition nosocomiale et l'usage de drogues (pratique qui est l'objet d'un ajournement permanent), mais le fait le plus marquant pour ce virus est l'augmentation importante de la moyenne d'âge des donneurs trouvés positifs entre 1994 (36 ans) et 2010 (45 ans). Cette augmentation est le signe du vieillissement de cette population, reflet de la diminution de l'incidence du VHC, et montre probablement aussi une amélioration de la connaissance du statut VHC dans la population générale, constat qui a également été décrit chez les donneurs de sang américains [15]. Enfin, pour l'infection par le VHB, les facteurs de risque reflètent ceux observés dans une population de porteurs chroniques de l'infection par le VHB, avec une majorité de cas originaires de zone d'endémie infectés principalement par voie verticale ou familiale.

Les résultats du DGV pour le VIH-1 et le VHC, observés sur la période 2008-2010, montrent que le bénéfice additionnel du DGV est presque 2 fois plus important pour le VIH que pour le VHC, ce qui s'explique par une incidence du VIH plus élevée que celle du VHC dans la population des donneurs de sang. Un article récent compare les gains observés du DGV pour le VIH, le VHC et le VHB dans 37 pays

du monde [16]. Cette comparaison montre que le gain du DGV est logiquement plus important dans les pays où l'incidence de ces infections est très élevée : par exemple, plus de la moitié des dons ARN-VIH positifs/Ac négatifs (35/72) observés en 2008 dans l'ensemble de ces pays étaient des dons d'Afrique du Sud.

Grâce à l'amélioration de la sélection des donneurs, aux progrès réalisés dans la qualification biologique des dons et aux mesures de prévention prises dans la population générale pour prévenir ces infections, les produits sanguins labiles présentent depuis une dizaine d'années un risque de transmission transfusionnelle du VIH, VHC, VHB et HTLV très faible. Pour le VHB, ce risque va encore diminuer avec la recherche de l'ADN viral mise en place au cours de l'année 2010. La comparaison de ces risques avec les données d'hémovigilance montre que le risque observé est inférieur au risque résiduel théorique, mais une diminution comparable sur la période 1994-2010 a cependant été observée. Sur la période 1994-1999, 13 effets indésirables receveurs (EIR) VIH, VHB et VHC ont été déclarés en cinq ans (9 VHC, 3 VIH et 1 VHB) et sur les 10 années suivantes (2000-2010), seuls 10 EIR ont été déclarés (4 VHC, 2 VIH et 4 VHB), alors même que la déclaration dans le système d'hémovigilance s'est améliorée au cours du temps [17;18]. L'ensemble de ces EIR étaient d'imputabilité probable ou certaine à la transfusion. Le risque résiduel, tel qu'estimé dans notre article, correspond au risque qu'un don soit infecté et non au risque qu'un receveur soit contaminé. De plus, ce risque théorique ne tient pas compte de la mortalité des receveurs, qui est de 50% dans les cinq années qui suivent la transfusion [19], ne permettant pas l'observation d'infections qui peuvent n'apparaître cliniquement et/ou biologiquement que de nombreuses années après la contamination.

L'ensemble de ces résultats confirme que la sécurité virale des produits sanguins labiles est aujourd'hui optimale, message qui doit être largement diffusé, non seulement auprès des patients transfusés, mais également auprès de la population des donneurs de sang.

Remerciements

Nous remercions pour leur collaboration active tous ceux et celles qui participent à la surveillance épidémiologique des donneurs de sang : les responsables des laboratoires de qualification des dons de l'EFS, qui réalisent les analyses de dépistage et ont la charge du recueil des informations nécessaires à cette surveillance et aux estimations du risque résiduel ; les correspondants d'hémovigilance de l'EFS, qui centralisent les données au sein de chacun des établissements ; les médecins des services de prélèvements, qui organisent notamment les consultations post-don.

Nous tenons également à remercier R. Caparros, A. Girault et M. Leclerc pour la saisie et l'exploitation des données, F. Marquer et M. Sillam pour la gestion de la base de données QUED et J-M. Bouteillé pour les extractions de données nécessaires aux estimations du risque résiduel transfusionnel.

Enfin, nous remercions M. Carlier de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour nous avoir fourni les données d'hémovigilance.

Références

- [1] Pillonel J, Laperche S. pour le comité de pilotage pour la surveillance épidémiologique des donneurs de sang. Surveillance épidémiologique des donneurs de sang homologues et risque résiduel en France entre 2003 et 2005. Bull Epidemiol Hebd. 2006;(51-52):411-4.
- [2] Pillonel J, Laperche S et le comité de pilotage. Surveillance épidémiologique des donneurs de sang homologues en France entre 1992 et 2002. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2004. 100 p. Disponible à : [http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB_5939](http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/(id)/PMB_5939)
- [3] Arrêté ministériel du 12 janvier 2009 fixant les critères de sélection des donneurs de sang. Disponible à : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEX000020104647&dateTexte=&categorieLien=id>
- [4] Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. N Engl J Med. 1996;334(26):1685-90.
- [5] Dodd R, Kurt Roth W, Ashford P, Dax EM, Vyas G. Transfusion medicine and safety. Biologicals. 2009;37(2):62-70.
- [6] Laperche S, Maniez M, Barlet V, El Ghouzi MH, Le Vacon F, Levayer T, et al. A revised method for estimating hepatitis B virus transfusion residual risk based on antibody to hepatitis B core antigen incident cases. Transfusion. 2008;48(11):2308-14.
- [7] Royston P. Multiple imputation of missing values: further update of ice, with an emphasis on interval censoring. Stata Journal. 2007;7:445-64.
- [8] Little RJ, Rubin D. Statistical analysis with missing data. 2nd ed. John Wiley & Sons Inc; 2002. 408 p.
- [9] Pillonel J, Heraud-Bousquet V, Pelletier B, Semaille C, Velter A, Saura C, et al. Ajournement du don de sang des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes : impact sur le risque de transmission du VIH en France. Bull Epidemiol Hebd. 2012;(39-40):443-7.
- [10] Fleiss J. Statistical methods for rates and proportions. 2nd ed. New York: John Wiley; 1981. 321 p.
- [11] Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Rapport 2010 du groupe d'experts sous la direction du Pr P. Yéni. La Documentation Française - Ministère de la Santé et des Sports. 2010. 417 p.
- [12] Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson JM, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. J Med Virol. 2010;82(4):546-55.
- [13] Zou S, Stramer SL, Dodd RY. Donor testing and risk: current prevalence, incidence, and residual risk of transfusion-transmissible agents in US allogeneic donations. Transfus Med Rev. 2012;26(2):119-28.
- [14] Cazein F, Le Strat Y, Pillonel J, Lot F, Bousquet V, Pinget R, et al. Dépistage du VIH et découvertes de séropositivité, France, 2003-2010. Bull Epidemiol Hebd. 2011;(43-44):446-54.
- [15] Murphy EL, Fang J, Tu Y, Cable R, Hillier CD, Sacher R, et al. Hepatitis C virus prevalence and clearance among US blood donors, 2006-2007: associations with birth cohort, multiple pregnancies, and body mass index. J Infect Dis. 2010;202(4):576-84.
- [16] Roth WK, Busch MP, Schuller A, Ismay S, Cheng A, Seed CR, et al. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. Vox Sang. 2012;102(1):82-90.
- [17] Carlier M, Vo Mai, Fauveau L, Ounnoughene N, Sandid I, Renaudier P. Dix-sept ans d'hémovigilance en France : bilan, perspectives. Transfus Clin Biol. 2011;18(2):140-50.
- [18] ANSM. Rapport d'activité hémovigilance 2011. Juillet 2012. 89 p. Disponible à : <http://ansm.sante.fr>
- [19] Wallis JP, Wells AW, Matthews JN, Chapman CE. Long-term survival after blood transfusion: a population-based study in the North of England. Transfusion. 2004;44(7):1025-32.

Ajournement du don de sang des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes : impact sur le risque de transmission du VIH en France entre 2008 et 2010*

Josiane Pillonel (j.pillonel@invs.sante.fr)¹, Vanina Heraud-Bousquet¹, Bertrand Pelletier², Caroline Semaille¹, Annie Velter¹, Christine Saura¹, Jean-Claude Desenclos¹, Bruno Danic³ pour le comité de pilotage pour la surveillance épidémiologique des donneurs de sang**

1/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

2/ Établissement français du sang, Paris, France

3/ Établissement français du sang de Bretagne, Rennes, France

* Ce texte est une version courte et actualisée avec les données de la période 2008-2010 de l'article initialement publié en anglais sous la référence suivante : Pillonel J, Heraud-Bousquet V, Pelletier B, Semaille C, Velter A, Saura C, *et al*; Blood Donor Epidemiological Surveillance Study Group. Deferral from donating blood of men who have sex with men: impact on the risk of HIV transmission by transfusion in France. *Vox Sang*. 2012;102(1):13-21.

** Le comité de pilotage pour la surveillance épidémiologique des donneurs de sang est composé de (par ordre alphabétique) :

- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé : L. Aoustin, M. Carlier, E. Pouchol, MP. Vo-Mai.
- Agence régionale de santé Languedoc-Roussillon (Coordonateur régional d'hémovigilance) : G. Daurat.
- Centre de transfusion sanguine des armées : A. Kerleguer.
- Direction générale de la santé : B. Willaert.
- Établissement français du sang : A. Assal, Y Charpak, B. Danic, MH. Elghouzzi, P. Gallian, MF. Lecomte des Floris, P. Morel, B. Pelletier, D. Rebibo, C. Waller.
- Institut national de la transfusion sanguine : G. Andreu, S. Laperche.
- Institut de veille sanitaire: JC. Desenclos, J. Pillonel, C. Saura.

Résumé / Abstract

Contexte – En France, les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) sont ajournés de façon permanente du don de sang. Cette mesure, jugée par certains comme discriminatoire, fait l'objet de débats publics. De plus elle n'est pas totalement respectée, car certains HSH ne déclarent pas leurs pratiques sexuelles avant le don.

Méthodes – Nous avons estimé la part du risque actuel de transmission du VIH par transfusion attribué aux HSH. Nous avons ensuite construit un modèle basé sur des données obtenues à partir d'enquêtes comportementales et épidémiologiques, afin d'évaluer l'impact d'une nouvelle stratégie consistant à n'exclure que les HSH multipartenaires au cours des 12 derniers mois.

Résultats – Vingt-huit séroconversions VIH sont survenues chez des donneurs réguliers entre 2008 et 2010, représentant un risque de 1 sur 2 900 000 dons. Quatorze séroconversions (50%) concernaient des HSH. Si tous les HSH s'étaient abstenus de donner leur sang, ce risque aurait été de 1 sur 5 700 000 dons, soit la moitié du risque actuel. La nouvelle stratégie se traduirait par un risque global de transmission du VIH de 1 sur 3 500 000 (proche du risque actuel) à 1 sur 700 000 dons (quatre fois plus élevé que le risque actuel).

Conclusion – Modifier la mesure actuelle d'ajournement des HSH peut augmenter le risque de transmission du VIH par transfusion. Toutefois, le modèle ne prend pas en compte l'amélioration possible de l'observance par les HSH d'une mesure moins stricte qui serait perçue comme plus équitable. À l'inverse, l'assouplissement de cette mesure pourrait encourager certains HSH à se faire dépister à l'occasion d'un don de sang. C'est pourquoi des études qualitatives devraient être mises en œuvre pour évaluer les motivations des HSH qui donnent actuellement leur sang, malgré la mesure d'ajournement, ainsi que les changements possibles de leur observance d'une nouvelle stratégie.

Deferral from donating blood of men who have sex with men: impact on the risk of HIV transmission by transfusion in France

Background – In France, men who have sex with men (MSM) are permanently excluded from blood donation. This measure, considered by some as discriminatory, has been the subject of public debates. Furthermore, the policy is not fully respected because some MSM do not report their sexual behaviour before donating.

Methods – We estimated the fraction of the current risk of transfusion-transmitted HIV attributed to MSM. We then constructed a model based on data obtained from behavioural and epidemiological surveys to assess the impact of a new strategy in which MSM would only be deferred if they report more than one sexual partner in the last 12 months.

Results – Twenty-eight HIV seroconversions occurred among repeat donors between 2008 and 2010, giving a risk of 1 in 2,900,000 donations. Fourteen of these seroconversions (50%) were MSM. If all MSM had abstained from donating blood, the risk would have been 1 in 5,700,000 donations, half the current risk. The new strategy would result in an overall HIV risk of between 1 in 3,500,000 (close to the current risk) to 1 in 700,000 donations (four times higher than the current risk).

Conclusion – Changing the current MSM deferral policy may increase the risk of transfusion-transmission of HIV. However, this does not take into account a possible better compliance of MSM with a less strict policy that would be perceived as more equitable. Conversely, relaxing the policy could encourage some MSM to seek an HIV test in blood centres. Thus, further qualitative studies are needed to assess the motivations of MSM who currently give their blood despite the lifetime deferral policy, and possible changes in their compliance with a new policy.

Mots-clés / Keywords

Sélection des donneurs de sang, risque résiduel VIH, hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes / Blood donor selection, HIV residual risk, men who have sex with men

En France, les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) sont ajournés de façon permanente du don du sang parce qu'ils ont un risque plus élevé d'être infecté non seulement par le VIH [1] mais aussi par d'autres infections transmissibles par transfusion, telles que l'hépatite B ou

la syphilis [2;3]. L'ajournement des HSH a commencé au début des années 1980, au moment où les relations sexuelles entre hommes sont apparues comme étant un mode de transmission important du VIH, alors que les techniques de détection du virus n'étaient pas encore disponibles.

Depuis 1985, année de mise en place du dépistage systématique du VIH sur les dons de sang, des progrès très importants ont été réalisés en matière de sécurité virale, progrès essentiellement dus à l'amélioration conjointe de la sélection des donneurs et des performances des tests de dépistage, incluant le dépistage

génomique viral (DGV). Malgré ces progrès, il existe encore un risque résiduel de transmettre le VIH par transfusion. Ce risque est essentiellement lié à la fenêtre silencieuse, définie comme la période allant de l'infection d'un individu à la détection des marqueurs de cette infection. La sélection des donneurs demeure donc un élément important pour assurer la sécurité virale des produits sanguins.

L'ajournement permanent des HSH fait l'objet de nombreux débats, principalement parce que ce critère est considéré par certains comme discriminatoire. Des associations demandent que les critères de sélection soient basés, comme pour les hétérosexuels, sur le comportement sexuel. De plus, l'ajournement permanent n'est que partiellement respecté car certains HSH viennent donner leur sang sans signaler des relations sexuelles avec des hommes. Ce constat soulève la question d'une modification de la mesure d'ajournement permanent.

Dans cette étude, nous avons évalué l'impact d'une mesure d'ajournement des HSH qui serait proche de celle appliquée aux hétérosexuels en France. Dans la stratégie étudiée, les HSH pourraient donner leur sang à condition de n'avoir eu qu'un seul partenaire sexuel au cours des 12 derniers mois. La seule différence avec les critères actuellement appliqués après une relation sexuelle à risque (hétérosexuelle ou homosexuelle féminine) est la durée, de 12 mois au lieu de 4 mois, après la fin du comportement à risque. Ce délai est justifié, dans notre analyse, par la disponibilité des études épidémiologiques sur ce critère au sein de la population des HSH. Cette proposition semble être plus acceptable par la communauté homosexuelle que celles évaluées dans des études précédentes basées sur différentes périodes d'abstinence sexuelle avant le don (1, 5 ou 10 ans) [4-8].

Dans la première partie de cette étude, nous avons estimé le risque de transmission du VIH par transfusion associé au défaut d'observance de la mesure actuelle par les HSH. Nous avons ensuite évalué l'impact de la nouvelle stratégie sur l'amplitude de ce risque.

Méthodes

Population d'étude

Depuis 1992 en France, tous les établissements de transfusion transmettent, chaque trimestre, le nombre total de dons homologues et de donneurs, selon le statut du donneur (nouveau ou connu) et les caractéristiques épidémiologiques (sexe, âge, mode probable de contamination, sous-type du VIH-1, origine géographique et statut du donneur) des donneurs confirmés VIH positifs au système national de surveillance des donneurs de sang [9]. La variable « mode probable de contamination », renseignée lors de la consultation post-don, n'était pas complète (données manquantes pour 30% des donneurs VIH positifs sur la période 1992-2010). Nous avons donc appliqué une méthode d'imputation multiple pour estimer les données manquantes à partir des valeurs observées et 100 bases de données ont été générées [ado ice, Stata® 11.0, Stata Corporation, College Station, Texas, USA] [10]. La proportion

d'HSH parmi les donneurs VIH positifs a ensuite été calculée selon les règles de Rubin [11].

Risque résiduel VIH sur la période 2008-2010, France

Le risque résiduel de transmettre le VIH par transfusion a été calculé, pour la période 2008-2010, en faisant le produit de l'incidence du VIH chez les donneurs de sang ayant donné au moins deux fois sur la période d'étude par la durée de la fenêtre silencieuse (en année) [12].

L'incidence du VIH est égale au nombre de donneurs réguliers étant devenus séropositifs pour le VIH pendant la période de trois ans divisé par le nombre de donneurs-années (DA), calculé en faisant la somme des délais entre le premier et le dernier don de chaque donneur pendant la période d'étude. La fenêtre silencieuse pour le VIH a été estimée à 12 jours avec l'utilisation du DGV en minipool [13].

Évaluation de la part du risque résiduel actuel attribuable aux HSH

Afin de mesurer l'impact actuel des dons de donneurs HSH sur le risque résiduel VIH, l'incidence du VIH chez les donneurs de sang a été décomposée en deux : l'incidence estimée chez les HSH et celle estimée pour les autres donneurs (hommes non HSH et femmes).

L'incidence du VIH chez les donneurs HSH est le nombre de donneurs HSH devenus séropositifs pour le VIH divisé par le nombre de DA estimé pour les HSH. Le dénominateur de ce taux a été estimé en appliquant au nombre total de DA masculins, la proportion d'HSH estimée dans l'enquête « Contexte de la sexualité en France » (CSF) de 2006 [14]. Le taux d'incidence a été calculé avec deux dénominateurs différents, en considérant une fourchette allant de 1,5% (hypothèse 1), proportion d'hommes ayant déclaré avoir eu des rapports sexuels avec d'autres hommes au cours des 12 derniers mois, à 4,1% (hypothèse 2), proportion d'hommes qui ont déclaré avoir eu, au cours de leur vie, des rapports sexuels avec des hommes [14]. Les risques résiduels correspondant ont ensuite pu être estimés sur la période 2008-2010 pour les donneurs HSH et pour les autres donneurs.

Les proportions d'HSH utilisées pour calculer le dénominateur sont celles observées dans la population générale sans prendre en compte l'impact de la mesure d'ajournement permanent des HSH, ce qui implique que l'incidence, et donc le risque résiduel VIH pour les donneurs HSH, doivent être considérés comme des estimations minimales, tout particulièrement avec l'hypothèse 2.

Évaluation de l'impact d'une nouvelle stratégie d'ajournement des HSH

Dans cette nouvelle stratégie, ne seraient exclus du don de sang que les HSH multipartenaires au cours des 12 derniers mois. La première étape du modèle a consisté à estimer le nombre d'HSH sexuellement actifs en France (N_{HSH}) :

$N_{HSH} = N_H * 1,5\%$, où N_H est le nombre d'hommes dans la population générale âgée de 18 à 65 ans

et 1,5% la proportion d'hommes ayant déclaré avoir eu des relations sexuelles avec des hommes dans les 12 derniers mois de l'enquête CSF2006 [14].

Nous avons ensuite estimé le nombre d'HSH ajournés du don (N_{HSHaj}), c'est-à-dire ceux ayant eu plus d'un partenaire sexuel dans les 12 derniers mois :

$N_{HSHaj} = N_{HSH} * 47,3\%$, où 47,3% est la proportion d'HSH ayant eu plus d'un partenaire sexuel dans les 12 derniers mois estimée dans l'enquête CSF2006 [14].

Le nombre d'HSH éligibles au don de sang ($E_{DS\ HSH}$) est alors obtenu par différence :

$$E_{DS\ HSH} = N_{HSH} - N_{HSHaj}$$

Nous avons ensuite fait l'hypothèse que la proportion d'HSH éligibles pour donner leur sang serait la même que celle des hommes donnant leur sang dans la population générale (p_{DS}). Comme l'incidence et le risque résiduel sont calculés chez les donneurs réguliers, nous avons divisé le nombre observé de donneurs réguliers masculins par le nombre d'hommes de la population générale âgée de 18 à 65 ans afin d'obtenir cette proportion :

$p_{DS} = 2,9\%$ sur la période 2008-2010.

Le nombre attendu d'HSH donnant leur sang (DS_{HSH}) a donc pu être estimé : $DS_{HSH} = E_{DS\ HSH} * p_{DS}$

À partir de ce nombre, nous avons estimé le nombre d'HSH nouvellement infectés par le VIH et donnant leur sang ($DS_{HSH\ VIH}$) :

$DS_{HSH\ VIH} = DS_{HSH} * I_{HSH}$ où I_{HSH} est l'incidence du VIH chez les HSH donnant leur sang.

Nous avons considéré deux scénarios, minimal (min) et maximal (max) pour I_{HSH} . Pour le scénario min, nous avons utilisé l'incidence VIH estimée chez les donneurs HSH pendant la période 2008-2010 (hypothèse 1 de l'estimation d'incidence, voir ci-dessus $I_{HSH.1}$). Pour le scénario max, nous avons utilisé l'incidence du VIH estimée en 2008 chez les HSH en France : 1,0% [1].

Pour le scénario max, nous avons en outre fait l'hypothèse que parmi les donneurs de sang HSH nouvellement infectés par le VIH, 25% ne donnerait pas leur sang car ils seraient diagnostiqués VIH positifs avant leur prochain don potentiel (pourcentage obtenu à partir des données de la déclaration obligatoire du VIH [15]). Dans le scénario min, nous n'avons pas appliqué cette restriction puisque l'incidence utilisée était directement obtenue à partir de la population des donneurs de sang.

Finalement, pour chaque scénario, le nombre annuel de cas incidents VIH chez des donneurs HSH a été multiplié par 3, pour obtenir le total sur la période de trois ans, et ajouté au nombre de cas incidents observé chez les autres donneurs (hommes non-HSH + femmes) pour obtenir le numérateur de l'incidence avec la nouvelle stratégie. Pour le dénominateur, nous avons utilisé l'estimation obtenue sous l'hypothèse 1 (voir paragraphe précédent).

Les intervalles de confiance à 95% (IC95%) de l'incidence et du risque résiduel ont été obtenus par la méthode quadratique de Fleiss, qui est adaptée quand les proportions sont proches de zéro [16].

Résultats

Risque résiduel du VIH en 2008-2010 en France

Entre le 01/01/2008 et le 31/12/2010, 28 séroconversions VIH ont été observées chez des donneurs de sang ayant donné au moins deux fois sur cette période, soit une incidence de 1,05 pour 100 000 donneurs-années. Le risque résiduel VIH a pu ainsi être estimé à 0,35 pour 1 million de dons ou 1 pour 2 900 000 dons (IC95% : 0-1 pour 850 000).

Évaluation de la part du risque résiduel VIH attribué aux HSH

Parmi les 28 cas incidents VIH observés entre 2008 et 2010, 23 étaient des hommes et 5 des femmes. Parmi les hommes, 12 ont déclaré, lors de la consultation post-don, avoir eu des relations sexuelles avec d'autres hommes (52%), pour 8 (35%), le mode probable de transmission était hétérosexuel et pour 3 (13%), il était inconnu. Après imputation multiple, le nombre estimé d'HSH était de 14 (65%) et le nombre de personnes contaminées par rapport hétérosexuel était également de 14 (9 hommes et 5 femmes).

Sous l'hypothèse 1, selon laquelle 1,5% des donneurs de sexe masculin seraient des HSH, le risque résiduel VIH lié aux dons prélevés chez des HSH est estimé à 23,1 pour 1 million de dons (tableau 1), risque qui serait environ 135 fois plus élevé que celui lié aux autres donneurs (0,17 pour 1 million). Sous l'hypothèse 2, dans laquelle 4,1% des donneurs de sexe masculin seraient des HSH, le risque résiduel VIH lié aux dons prélevés chez des HSH est estimé à 8,5 pour 1 million, risque qui serait environ 45 fois plus élevé que celui lié aux autres donneurs (0,18 pour 1 million).

Ainsi, si tous les HSH s'étaient abstenus de donner leur sang entre 2008 et 2010, le risque résiduel VIH aurait été de 1 pour 5 600 000 à 1 pour 5 700 000 dons, soit 2 fois plus faible que le risque actuel (1 pour 2 900 000 dons).

Impact d'une nouvelle stratégie d'ajournement des HSH

Le modèle utilisé pour évaluer cet impact estime que 4 546 HSH sexuellement actifs seraient susceptibles de donner leur sang chaque année (tableau 2). Selon le scénario choisi, entre 3 et 45 d'entre eux seraient nouvellement infectés par le VIH. Après avoir éliminé ceux qui n'auraient pas donné parce qu'ils auraient été diagnostiqués VIH positifs avant leur don de sang potentiel suivant (11 dans le scénario max), le nombre de cas incidents VIH chez des HSH a été estimé entre 3 et 34 pour une année et entre 9 et 102 sur la période 2008-2010.

Ces estimations ont été ajoutées aux 14 cas incidents observés pour les donneurs non HSH durant la même période afin d'obtenir le numérateur du taux d'incidence de la nouvelle stratégie (tableau 3). Cette stratégie pourrait aboutir à un risque allant de 1/3 500 000 dons (proche du risque actuel) à 1/700 000 dons (risque 4 fois plus élevé que le risque actuel), selon le scénario utilisé.

Discussion

Cette étude est la première à évaluer une majoration du risque de transmettre le VIH par transfusion asso-

Tableau 1 Incidence VIH et risque résiduel de transmission du VIH par transfusion chez les donneurs HSH et les autres donneurs, France, 2008-2010 / *Table 1* HIV incidence and residual risk of transfusion-transmitted HIV infection among MSM and other donors, France, 2008-2010

	Donneurs HSH	Autres donneurs
Nombre de cas incidents (séroconversions-S-)	$S_{HSH} = 14$	$S_{autres} = 14$
Nombre de donneurs-années (DA) Hypothèse 1 : 1,5% des donneurs masculins sont HSH Hypothèse 2 : 4,1% des donneurs masculins sont HSH	$DA_{HSH,1} = 19\,933$ $DA_{HSH,2} = 54\,484$	$DA_{autres,1} = 2\,641\,877$ $DA_{autres,2} = 2\,607\,326$
Incidence VIH (I) pour 100 000 donneurs-années Hypothèse 1 : 1,5% des donneurs masculins sont HSH Hypothèse 2 : 4,1% des donneurs masculins sont HSH	$I_{HSH,1} = 70,2$ $I_{HSH,2} = 25,7$	$I_{autres,1} = 0,53$ $I_{autres,2} = 0,54$
Risque résiduel (RR) pour 1 million de dons Hypothèse 1 : 1,5% des donneurs masculins sont HSH Hypothèse 2 : 4,1% des donneurs masculins sont HSH	$RR_{HSH,1} = 23,1$ $RR_{HSH,2} = 8,5$	$RR_{autres,1} = 0,17$ $RR_{autres,2} = 0,18$

Tableau 2 Estimation du nombre de séroconversions VIH chez les donneurs de sang HSH avec une nouvelle stratégie dans laquelle les HSH ne seraient ajournés que s'ils ont eu plus d'un partenaire sexuel au cours des 12 derniers mois, France, 2008-2010 / *Table 2* Estimate of HIV seroconversions among MSM blood donors under a new strategy in which MSM would only be deferred if they had more than one sexual partner in the last 12 months, France, 2008-2010

Nombre d'hommes âgés de 18 à 65 ans : N_H (Insee, population au 01/01/2009)	19 830 123	
Pourcentage d'HSH dans les 12 derniers mois (CSF 2006)	1,5%	
Nombre annuel d'HSH sexuellement actifs âgés de 18 à 65 ans : N_{HSH}	297 452	
Pourcentage d'HSH ayant eu plus d'un partenaire sexuel dans les 12 derniers mois (CSF 2006)	47,3%	
Nombre annuel d'HSH ajournés du don de sang : N_{HSHaj}	140 695	
Nombre d'HSH pouvant donner leur sang dans la population générale : $E_{DS\ HSH}$	156 757	
Pourcentage d'hommes donnant régulièrement leur sang : p_{DS}	2,9%	
Nombre de donneurs potentiels chez les HSH par an : DS_{HSH}	4 546	
Scénario	Min	Max
Taux d'incidence du VIH	0,05%	1,00%
Nombre de donneurs potentiels VIH+ chez les HSH par an : $DS_{HSH\ VIH}$	3	45
Pourcentage (nombre annuel) d'exclus car diagnostiqués VIH+ entre les 2 dons	–	25% (11)
Nombre de cas incidents VIH chez les donneurs HSH sur 3 ans	9	102

Tableau 3 Estimation du risque résiduel VIH (RR) avec une nouvelle stratégie dans laquelle les HSH ne seraient ajournés que s'ils ont eu plus d'un partenaire sexuel au cours des 12 derniers mois, France, 2008-2010 / *Table 3* Estimate of HIV residual risk (RR) under a strategy in which MSM would only be deferred if they had more than one sexual partner in the last 12 months, France, 2008 to 2010

Estimation	Nombre de cas incidents VIH	Nombre de donneurs-années (DA)	Taux d'incidence pour 10 ⁵ [IC95%]	Risque résiduel pour 1 million de dons [IC95%]	% du risque résiduel actuel
Actuelle	28	2 661 810	1,05 [0,71-1,54]	0,35 [0,0-1,18]	100%
Donneurs non HSH (actuel moins 14 HSH)	14	2 641 877	0,53 [0,30-0,91]	0,17* [0,0-0,70]	51%
Scénario minimal (en ajoutant 9 HSH)	23 (14 + 9)	2 661 810	0,86 [0,56-1,32]	0,33 [0,0-1,01]	81%
Scénario maximal (en ajoutant 102 HSH)	116 (14 + 102)	2 661 810	4,36 [3,62-5,25]	1,53 [0,0-4,03]	314%

* Estimation du risque résiduel VIH si la sélection des donneurs de sang était efficace, sous l'hypothèse 1 (voir tableau 1 : $RR_{autres,1}$).

ciée au défaut de d'observance de certains HSH vis-à-vis de la mesure d'ajournement permanent du don de sang actuellement appliquée pour toute relation sexuelle entre hommes. Malgré cette mesure, nous avons estimé que la moitié du risque

théorique de transmission du VIH par transfusion en France était attribuable aux HSH qui ne s'y conforment pas. Ce résultat témoigne des limites de l'ajournement permanent des HSH, qui semble vécu par certains HSH comme une discrimination leur

autorisant un détournement de cette mesure. Toutefois, d'autres motifs peuvent être à l'origine de la non-révélation d'une relation sexuelle entre hommes lors de l'entretien pré-don, dont la volonté de se faire tester pour le VIH dans un cadre neutre, comme cela a été montré dans une étude auprès de donateurs masculins américains [17].

La deuxième partie de l'analyse de risque a consisté en une évaluation de l'impact d'une mesure alternative consistant à n'ajourner que les HSH multipartenaires sur les 12 derniers mois avant le don, mesure proche de celle utilisée pour les hétérosexuels multipartenaires (avec un délai de 4 mois). Cette analyse de risque montre que la levée de l'ajournement du don de sang des HSH non multipartenaires pourrait induire malgré tout une augmentation du risque résiduel VIH pouvant, dans le scénario le plus pessimiste, multiplier par 4 le risque actuel. Cependant, cette analyse quantitative ne tient pas compte d'un éventuel changement de comportement des HSH face à une modification des critères de sélection. Comme la contre-indication permanente est perçue comme discriminatoire par une partie des HSH, certains détournent l'interdiction en dissimulant leur comportement sexuel lors de l'entretien pré-don. On peut supposer que les HSH qui souhaitent donner leur sang pourraient être davantage observants vis-à-vis d'une mesure basée sur un ajournement temporaire. *A contrario*, il faut également envisager l'hypothèse qu'un assouplissement de la mesure pourrait être interprété comme un signal indiquant que la sélection des donateurs est devenue une phase moins importante et, par conséquent, l'auto-exclusion pourrait en être réduite. La nouvelle mesure pourrait alors encourager à utiliser le don du sang comme un moyen de dépistage, situation dangereuse compte-tenu de la persistance d'une période de mutité biologique après une récente contamination. Malheureusement, ces changements comportementaux sont difficiles à évaluer et à anticiper, et montrent la complexité de l'estimation du véritable impact d'un assouplissement des critères de sélection dans le domaine des comportements sexuels à risque.

D'autres limites liées au modèle et aux données doivent être discutées. Nous avons fait l'hypothèse que tous les HSH ayant plus d'un partenaire au cours des 12 derniers mois seraient ajournés du don de sang. Cette hypothèse est probablement trop optimiste et pourrait conduire à sous-estimer l'impact de la stratégie proposée sur l'augmentation du risque résiduel VIH. À l'inverse, dans le scénario le plus pessimiste, nous avons utilisé l'incidence du VIH estimée dans la population totale des HSH en France (1%) et l'avons appliquée aux HSH déclarant ne pas avoir eu plus d'un partenaire au cours des 12 derniers mois. Ceci peut avoir conduit à une surestimation du risque. Une autre limite est que nos résultats sont obtenus à partir des donateurs réguliers. Cependant, les dons issus de ces donateurs représentent plus de 80% de l'ensemble des dons et, de plus, l'incidence du VIH est comparable entre les nouveaux donateurs et les donateurs réguliers [18]. Ainsi, nos résultats peuvent être extrapolés à l'ensemble des donateurs de sang.

Plusieurs études ont examiné différents scénarios modifiant les critères de sélection des HSH. Celles faites il y a une dizaine d'années ont montré que le risque d'accepter les HSH abstinents sur les 12 derniers mois pourrait augmenter de 8% le risque de transmission du VIH aux États-Unis [4] et jusqu'à 60% en Angleterre [5]. Dans une étude plus récente de 2009, Anderson et coll. ont estimé que cette augmentation de risque serait plus faible aux États-Unis : +3% pour une durée d'abstinence de 12 mois et +0,5% pour une durée de 5 ans [6]. De même, en Angleterre, Davison et coll. ont réévalué deux mesures alternatives à l'ajournement permanent : d'une part, l'ajournement des hommes ayant eu des relations sexuelles avec des hommes au cours des cinq dernières années avant le don et, d'autre part, l'absence d'ajournement spécifique aux HSH [8]. La première mesure n'augmenterait le risque que de 0,4% à 7,4% selon le niveau d'observance des HSH à cette mesure, et la deuxième l'augmenterait de 26,5% (18% à 43%). Cette évaluation a été refaite avec un ajournement d'un an au lieu de 5 ans : l'augmentation de risque serait alors comprise entre 0,5% et 9,9% [19]. Le risque additionnel lié à une mesure d'ajournement de 12 mois des HSH par rapport au risque actuel (ajournement permanent) serait compris entre 1 don VIH non détecté supplémentaire tous les 455 ans et 1 don tous les 21 ans [19]. C'est sur la base de cette nouvelle évaluation que les autorités sanitaires anglaises ont pris la décision d'autoriser, à partir du 7 novembre 2011, le don de sang aux HSH abstinents au cours des 12 mois précédant le don.

La nouvelle stratégie évaluée en France est moins stricte que celles évaluées dans les études étrangères [4-6;8]. Ainsi, dans notre scénario le plus pessimiste, l'estimation de l'impact sur le risque de transmission du VIH par transfusion est plus élevée. Leiss et coll. ont suggéré que toute augmentation de risque n'était pas acceptable d'un point de vue éthique [7]. Par conséquent, une stratégie consistant à accepter les HSH abstinents sur les 12 derniers mois, comme vient de le mettre en place l'Angleterre, serait probablement le changement le plus acceptable parce que le risque additionnel semble extrêmement faible selon les études récentes [6;8;19]. Cette mesure permet en effet de couvrir largement la fenêtre silencieuse du VIH pour les hommes ayant récemment eu des relations sexuelles à risque ou pour ceux dont le ou les partenaire(s) a (ont) pris ou pu prendre des risques. Afin que cette alternative puisse assurer un niveau de sécurité optimal, il est cependant indispensable qu'elle soit bien acceptée et respectée par les HSH.

Conclusion

Malgré la mesure d'ajournement permanent des HSH, la moitié du risque de transmission du VIH par transfusion en France est attribuable aux donateurs de sang HSH. Ce résultat soulève la question des limites de la stratégie actuelle et de l'intérêt d'une modification de ce critère de sélection. Notre étude a montré qu'une stratégie dans laquelle les HSH ne seraient ajournés que s'ils ont eu plus d'un partenaire sexuel au cours des 12 derniers mois peut

augmenter le risque de transmission du VIH par transfusion. Toutefois, cette analyse ne tient pas compte de l'amélioration possible de l'adhésion des HSH à une mesure moins stricte, qui serait perçue comme plus équitable. À l'inverse, l'assouplissement des critères de sélection des donateurs de sang pourrait être perçu comme indiquant que la sécurité transfusionnelle est complètement assurée par les tests biologiques et encourager des sujets ayant des comportements sexuels à risque à se faire dépister pour le VIH dans les établissements de transfusion. C'est pourquoi des études qualitatives devraient être mises en œuvre pour évaluer les motivations des HSH qui donnent actuellement leur sang malgré la mesure d'ajournement ainsi que les changements possibles de leur observance face à une nouvelle stratégie.

Remerciements

Nous remercions tous les collègues de l'Établissement français du sang et du Centre de transfusion sanguine des armées qui participent à la surveillance épidémiologique des donateurs de sang et M. Leclerc pour son assistance technique.

Références

- [1] Le Vu S, Le Strat Y, Barin F, Pillonel J, Cazein F, Bousquet V, et al. Population-based HIV-1 incidence in France, 2003-08: A modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(10):682-7.
- [2] Bouyssou-Michel A, Gallay A, Janier M, Dupin N, Alcaraz I, Picot E, et al. Surveillance de la syphilis en France, 2000-2006 : recrudescence des diagnostics en 2006. *Bull Epidemiol Hebd*. 2008;(5-6):39-42.
- [3] Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson JM, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol*. 2010;82(4):546-55.
- [4] Germain M, Remis RS, Delage G. The risks and benefits of accepting men who have had sex with men as blood donors. *Transfusion*. 2003;43(1):25-33.
- [5] Soldan K, Sinka K. Evaluation of the de-selection of men who have had sex with men from blood donation in England. *Vox Sang*. 2003;84(4):265-73.
- [6] Anderson SA, Yang H, Gallagher LM, O'Callaghan S, Forshee RA, Busch MP, et al. Quantitative estimate of the risks and benefits of possible alternative blood donor deferral strategies for men who have had sex with men. *Transfusion*. 2009;49(6):1102-14.
- [7] Leiss W, Tyshenko M, Krewski D. Men having sex with men donor deferral risk assessment: an analysis using risk management principles. *Transfus Med Rev*. 2008; 22(1):35-57.
- [8] Davison KL, Brant LJ, Presanis AM, Soldan K. A re-evaluation of the risk of transfusion-transmitted HIV prevented by the exclusion of men who have sex with men from blood donation in England and Wales, 2005-2007. *Vox Sang*. 2011;101(4):291-302.
- [9] Pillonel J, Le Marrec N, Girault A, David D, Laperche S. Epidemiological surveillance of blood donors and residual risk of blood-borne infections in France, 2001 to 2003. *Transfus Clin Biol*. 2005;12(3):239-46.
- [10] Royston P. Multiple imputation of missing values: further update of ice, with an emphasis on interval censoring. *Stata Journal*. 2007;7(4):445-64.
- [11] Little RJ, Rubin D: *Statistical analysis with missing data*. 2nd Ed. John Wiley & Sons, Inc. 2002. 408 p.
- [12] Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1685-90.
- [13] Pillonel J, Laperche S. Trends in risk of transfusion-transmitted viral infections (HIV, HCV, HBV) in France between 1992 and 2003 and impact of nucleic acid testing (NAT). *Euro Surveill*. 2005;10(2):5-8.
- [14] Bajos N, Bozon M. *Enquête sur la sexualité en France. Pratiques, genre et santé*. Paris: Éditions La Découverte. 2008. 609 p.

[15] Cazein F, Pillonel J, Bousquet V, Imouga L, Le Vu S, Le Strat Y, *et al.* Caractéristiques des personnes diagnostiquées avec une infection à VIH ou un sida, France, 2008. *BEHWeb* 2009(2). Disponible à : <http://www.invs.sante.fr/behweb/2009/02/r-2.htm>

[16] Fleiss J. *Statistical methods for rates and proportions*. 2nd Ed. New York: John Wiley; 1981. 321 p.

[17] Sanchez AM, Schreiber GB, Nass CC, Glynn S, Kessler D, Hirschler N, *et al.* The impact of male-to-male sexual experience on risk profiles of blood donors. *Transfusion*. 2005;45(3):404-13.

[18] Pillonel J, Barin F, Laperche S, Bernillon P, Le Vu S, Brunet S, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 incidence among blood donors in France, 1992 through

2006: use of an immunoassay to identify recent infections. *Transfusion*. 2008;48(8):1567-75.

[19] Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs (SaBTO). Donor Selection Criteria Review (April 2011). Disponible à : http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_129796?ssSourceSiteId=ab

La surveillance de la diversité des virus VIH, VHB et VHC chez les donneurs de sang français entre 2000 et 2010

Syria Laperche (slaperche@invs.fr)¹, Annabelle Servant-Delmas¹, Pierre Gallian², Josiane Pillonel³

1/ Laboratoire de référence associé au Centre national de référence VIH et au Centre national de référence des virus des hépatites B, C et Delta, Institut national de la transfusion sanguine, Paris, France
2/ Établissement français du sang, Saint-Denis, France
3/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Résumé / Abstract

Introduction – La surveillance de la diversité des virus VIH, VHB et VHC chez les donneurs de sang (DS) s'opère au sein du laboratoire associé aux centres nationaux de référence (CNR) des hépatites B et C et du VIH à l'Institut national de la transfusion sanguine (INTS). La période d'étude s'étend de 2000 à 2010.

Méthodes – Les échantillons plasmatiques provenant de tous les DS infectés par les virus considérés sont centralisés à l'INTS. Les charges virales plasmatiques, le génotypage par séquençage de diverses régions génomiques ainsi qu'un phénotypage par détermination de sérotypes sont les principaux outils de caractérisation virale utilisés.

Résultats – La proportion de sérotypes VIH-1 groupe M non-B a augmenté régulièrement pour dépasser 30% sur la période 2007-2010. Le génotype VIH-1 majoritaire est le génotype B (66,7%), suivi du génotype CRF02_AG (19,0%). La répartition des génotypes du VHB est la suivante : D (42,4%), A (27,2%), E (16,8%), B (6,3%), C (6,5%) et F (0,7%). Le génotype A1, d'origine africaine, est plus fréquent aux Antilles. Le plus fréquent des génotypes du VHC est le génotype 1 (57,4%), (51,2% 1b et 48,4% 1a), suivi par les génotypes 3 (21%), 2 (11,5%) et 4 (8,7%). Les distributions génotypiques du VHB et du VHC sont relativement stables.

Conclusion – Les génotypes infectant les DS les plus fréquents sont : le génotype B pour le VIH, le génotype D pour le VHB et le génotype 1b pour le VHC, avec une évolution génotypique essentiellement marquée, pour le VIH, par une augmentation des souches non-B. Ces observations sont en rapport avec la diffusion de ces virus dans la population française et les facteurs de risque identifiés chez les sujets étudiés.

Surveillance of HIV, HBV and HCV viral diversity in the French blood donor population, 2000 to 2010

Introduction – Surveillance of HIV, HBV, HCV viral diversity in French blood donor (BD) population is performed at the national reference laboratory for the study of HIV, HBV and HCV in transfusion at the National Blood Transfusion Center (INTS). The study period spans over 11 years from 2000 to 2010.

Methods – Plasma samples from all HIV, HBV or HCV positive BD are centralized at INTS for further investigations as: viral load determination, genotyping by sequencing of several viral genomic regions and serotyping.

Results – For HIV, HIV-1 group M non-B serotypes have regularly increased to reach more than 30% in the 2007-2010 study period. The most frequent genotype is genotype B (66.7%) followed by CRF02_AG (19.0%). HBV genotypes are globally distributed as follows: D (42.4%), A (27.2%), E (16.8%), B (6.3%), C (6.5%) and F (0.7%). A1 genotype, originated from Africa, is significantly most frequent in the West Indies. Regarding HCV, the highest proportion was observed for genotype 1 (57.4%), (51.2% 1b et 48.4% 1a), then for genotypes 3 (21%), 2 (11.5%) and 4 (8.7%). HBV and HCV genotype distributions were relatively stable over time.

Conclusion – The most identified genotypes in BDs were genotype B for HIV, D for HBV and 1b for HCV. Trends of viral diversity were especially marked in this study for HIV with an increase of non-B strains. Viral genetic variant distribution in BD was similar to that seen in the French general population and was in relationship with risk factors identified in investigated subjects.

Mots-clés / Keywords

Donneurs de sang, VIH, VHB, VHC, diversité virale, France / Blood donors, HIV, HBV, HCV, viral diversity, France

Introduction

Parmi les missions confiées aux centres nationaux de référence (CNR) des virus des hépatites B (VHB), C (VHC) et Delta, et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), figure celle d'assurer la surveillance de la diversité de ces virus, notamment dans la population des donneurs de sang. Cette surveillance virologique vient en complément de la surveillance épidémiologique réalisée depuis 1985 dans cette population (voir l'article de J. Pillonel et coll., p. 438 de ce numéro). Elle est exhaustive et s'opère au

travers d'une étroite collaboration entre l'Institut de veille sanitaire (InVS), l'Établissement français du sang (EFS), le Centre de transfusion des armées (CTSA), l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et l'Institut national de la transfusion sanguine (INTS), lequel abrite le laboratoire de référence pour les aspects transfusionnels liés à ces virus. L'objectif de cette surveillance est non seulement de déterminer la nature de la diversité des souches virales circulant chez les donneurs de sang, mais également d'évaluer la dynamique.

Matériel et méthodes

Matériel

Les échantillons plasmatiques provenant de tous les donneurs infectés par l'un de ces virus (VIH, VHB, VHC), prélevés en France métropolitaine et dans les départements d'outre-mer (DOM), sont centralisés à l'INTS depuis 2000 (2006 pour les DOM). Leur acheminement depuis la plasmathèque de l'EFS est régi par un arrêté du 6 février 2009, paru au journal officiel le 19 février 2009. Chaque échantillon s'accompagne d'un numéro d'identification permettant

d'accéder aux données épidémiologiques du donneur concerné.

Sur la période 2000-2010, le laboratoire a reçu 364 (94,6%) échantillons des 385 donneurs confirmés VIH positifs en France métropolitaine de 2000 à 2005, et de la France entière à partir de 2006. Sur cette même période, 3 505 (84,2%) échantillons des 4 160 donneurs confirmés Ag HBs positifs, dont 55 (41%) des 134 dons prélevées aux Antilles dans la période 2006-2010, et 2 160 (79,2%) échantillons des 2725 donneurs positifs pour le VHC, ont également été reçus.

Méthodes d'étude du VIH

La détermination de la charge virale (CV) plasmatique, réalisée rétrospectivement pour la période 2000 à 2003, et prospectivement à partir des dons de 2004, utilise une méthode (Cobas Taq Man HIV, Roche Diagnostics, Meylan, France) dont le seuil de quantification est de 40 copies/ml.

L'étude de la diversité virale est basée sur une technique de sérotypage des anticorps dirigés contre la glycoprotéine d'enveloppe gp120 du virus [1]. Cette méthode est essentiellement utilisée pour différencier les sous-types B des non-B. Depuis 2004, le séquençage de plusieurs fragments génomiques codant l'enveloppe virale, la transcriptase inverse (pol-RT) et la protéase (pol-prot) est également réalisé selon les protocoles adoptés par l'ensemble des laboratoires du CNR.

Méthodes d'étude du VHB

La détermination de la charge virale plasmatique est réalisée depuis 2005 avec une limite de quantification de 6 UI/ml (Cobas Taq Man HBV, Roche Diagnostics).

La diversité virale est analysée, d'une part, par la détermination du sérotype de l'Ag HBs grâce à un test immuno-enzymatique basé sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux de spécificité restreinte [2] et, d'autre part, par l'analyse phylogénique d'une région du génome des souches virales venue compléter le sérotypage en 2005 [3].

Méthodes d'étude du VHC

La quantification de l'ARN plasmatique est pratiquée avec une limite de quantification de 25 UI/ml (Cobas Taqman HCV, Roche Diagnostics).

Le génotype est déterminé sur chaque échantillon virémique par hybridation inverse [4] ou par séquençage d'un fragment d'environ 300 paires de bases de la région non structurale NS5b [5].

Les échantillons non virémiques bénéficient d'un sérotype par détermination de la spécificité des anticorps anti-NS4 [6].

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au test exact de Fischer : une différence a été considérée comme significative dès lors que $p < 0,05$.

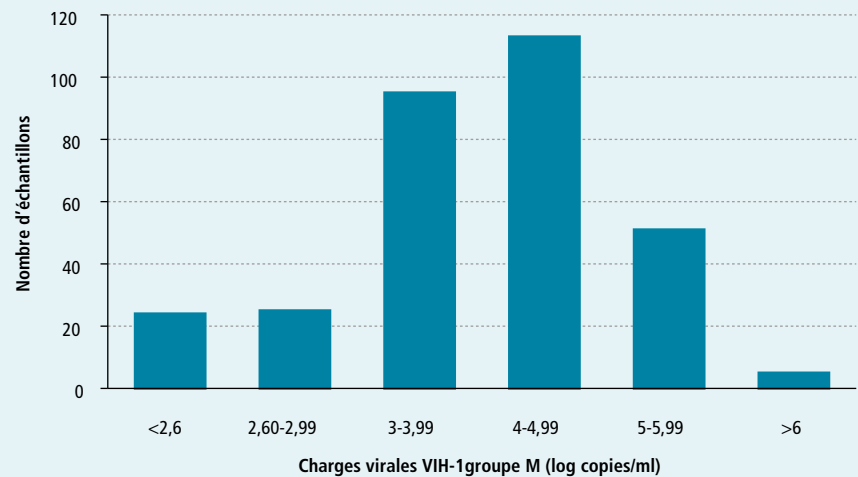
Résultats

Le VIH

Parmi les 364 donneurs VIH positifs étudiés sur la période 2000-2010, 3 étaient VIH-2 positifs (0,8%) et 1 était VIH-1 de groupe O.

Sur les 361 échantillons VIH-1 de groupe M reçus, 313 (86,7%) ont bénéficié d'une détermination de la CV

Figure 1 Répartition des charges virales VIH-1 groupe M (log copies/ml) chez les donneurs de sang sur la période 2000-2010, France / Figure 1 Distribution of HIV-1M group viral loads (log copies/ml) in blood donors from 2000 through 2010, France



plasmatique dont la figure 1 fournit la répartition. Sur la période 2004-2010, la moyenne des charges virales est de $3,99 \pm 0,999$ log copies/ml pour l'ensemble des échantillons et de $4,19 \pm 0,839$ log copies/ml pour les échantillons génotypés. La CV moyenne des génotypes CRF02_AG est plus élevée ($4,45 \pm 0,954$ log copies/ml) que celle des génotypes B ($4,13 \pm 0,809$ log copies/ml) ($p=0,04$).

Parmi les 24 donneurs de sang avec une CV inférieure à 2,6 log copies/ml, 21 avaient été testés pour l'ARN lors du don. Six d'entre eux, dont les CV s'échelonnaient entre 11 et 50 copies/ml, n'avaient pas été détectés par le dépistage génomique viral (DGV). Par ailleurs, 4 de ces 21 donneurs ne présentaient pas d'anticorps et se situaient en phase précoce de l'infection.

La proportion de sérotypes non-B s'est régulièrement accrue entre 1985 (4,4%) [7] et 2007 (31%) pour se stabiliser ensuite. La répartition des génotypes obtenus par séquençage entre 2004 et 2010 sur les 210 VIH-1 analysés est la suivante : 66,7% de génotypes B, 19,0% de CRF02_AG, 4,3% de C,

2,9% de F, 1,9% de G, 1% de CRF01_AE, CRF12_BF et CRF13_cpx respectivement, 0,5% de D, CRF06_cpx, CRF28_BF et Groupe O respectivement. On note par ailleurs une relative stabilité des proportions des différents génotypes (non montrée) avec toutefois une tendance à l'augmentation du génotype B en 2009 et 2010, qui devra être confirmée ultérieurement.

Parmi les 161 sujets VIH-1 (103 génotypes B, 31 génotypes CRF02_AG, 27 autres) ayant bénéficié du test d'infection récente [8], 41,7% des B, 38,7% des CRF02_AG et 55,5% des autres génotypes étaient infectés depuis moins de 6 mois (différence non significative).

Le type viral est associé à l'origine géographique comme le montre le tableau 1 : 74,0% des donneurs originaires d'Europe occidentale étaient infectés par une souche de génotype B, alors que 84,2% des donneurs originaires d'un pays d'Afrique subsaharienne l'étaient par une souche non-B. De plus, parmi les donneurs originaires de France ou d'autres pays d'Europe, ceux ayant eu un partenaire originaire

Tableau 1 Répartition des VIH-1 en sous-types B et non-B selon l'origine géographique des donneurs de sang sur la période 2000-2010, France / Table 1 Distribution of B and non-B subtypes HIV-1 according to the geographical origin of blood donors from 2000 through 2010, France

Origine géographique	Facteurs de risque	Sous-type B N (%)	Sous-type non-B N (%)	p*
France/Europe		188 (74,0)	66 (26,0)	0,01
	HSH ⁽¹⁾ /bisexuels	52 (85,2)	9 (14,8)	0,02
	UDI ⁽²⁾ et partenaires d'UDI	4 (80,0)	1 (20,0)	NS
	Hétérosexuels partenaires d'Africains	8 (30,8)	18 (69,2)	< 10 ⁻⁴
	Hétérosexuels autres partenaires	84 (78,5)	23 (21,5)	NS
	Transfusés	1 (100)	0	NS
	Inconnu/donneurs non revus	39 (72,2)	15 (27,8)	NS
Afrique subsaharienne		3 (15,8)	16 (84,2)	< 10 ⁻⁴
Afrique du Nord		7 (77,8)	2 (22,2)	NS
Autre		15 (93,8)	1 (6,3)	NS
Inconnu		6 (54,5)	5 (45,5)	NS
Total		219 (70,9)	90 (29,1)	

* Test exact de Fischer.

¹ HSM : hommes ayant eu des relations sexuelles avec des hommes ; ² UDI : usagers de drogues par voie intraveineuse.

d'un pays d'Afrique subsaharienne étaient plus souvent infectés par une souche non-B (69,2%) que les donneurs ayant un autre facteur de risque (21,1%).

Le VHB

Parmi les 2 997 dons VHB positifs étudiés avec succès sur la période 2000-2010, le sous-type *ayw2* (correspondant au génotype D, fortement prévalent dans le bassin méditerranéen) était le plus fréquent (34,3%), suivi du sous-type *adw2* (génotype A ou B, majoritaire en Europe occidentale) (25,2%). Les sous-types *ayw1* (génotype A, Afrique, ou B, Asie), *ayw4* (génotype E originaire d'Afrique subsaharienne) et *adr* (génotype C, asiatique) étaient en proportions respectives de 10,7%, 16,0% et 7,4%. Toutefois, une évolution des sous-types a été observée jusqu'en 2005 (figure 2), puisque l'on note une diminution significative ($p=0,004$) des souches *adw2* et *ayw3* ($p=0,001$) et une augmentation des souches *ayw4* ($p<10^{-4}$). Depuis 2005, une relative stabilisation des proportions est observée avec toutefois des fluctuations telles qu'une baisse des sous-types *ayw2* au profit des *ayw4*.

Une analyse moléculaire a été réalisée avec succès sur 1 575 dons Ag HBs positifs et/ou ADN positifs collectés entre 2005 et 2010. On note une prévalence globale plus élevée du génotype D (42,4%), suivie des génotypes A (27,2%) et E (16,8%) puis des génotypes B (6,3%), C (6,5%) et F (0,7%). La figure 3, montre que la proportion des génotypes est stable entre 2005 et 2009. En 2010, on note une diminution du génotype D (non significative) au profit des génotypes A et E.

L'origine géographique des donneurs est corrélée au génotype : 42,6% des génotypes A étaient originaires d'Europe (sous-type *adw2*) et 31,6% d'Afrique (sous-type *ayw1*), 59,6% des B et 56,9% des C étaient originaires d'Asie, 38,8% des D du bassin méditerranéen et 75,1% des E d'Afrique subsaharienne.

La comparaison des génotypes isolés chez les donneurs ayant fait un don aux Antilles (41% des 134 ayant donné dans la période) et chez ceux ayant donné en métropole entre 2005 et 2010 et à la Réunion entre 2008 et 2010, montre une prévalence plus élevée du génotype A aux Antilles (75% des souches contre 27,2%, $p<10^{-4}$). Parmi ceux-ci, 68,3% ($n=28$) sont des souches A1, décrites comme étant originaires d'Afrique et 17,1% ($n=7$) sont des souches A2, d'origine européenne.

Le tableau 2 montre que la CV moyenne était de 3,12 +/- 1,84 log UI/ml. Toutefois, les CV les plus élevées étaient observées pour les génotypes B (4,5 +/- 2,65 log UI/ml) et C (4,09 +/- 2,46 log UI/ml) ($p<10^{-3}$).

Le VHC

Du 1^{er} juillet 2001, date de la mise en place du dépistage génomique viral (DGV), jusqu'au 31 décembre 2010, la proportion de dons virémiques parmi les sujets VHC positifs était globalement de 71,0%, avec toutefois une baisse significative ($p<10^{-4}$) entre 2003 et 2006 ; la baisse observée entre 2008 et 2010 n'est pas significative (figure 4). Aucune différence dans les caractéristiques démographiques et épidémiologiques entre le

Figure 2 Évolution de la part relative (en %) des sous-types de l'Ag HBs chez les donneurs de sang entre 2000 et 2010, France (incluant les Antilles depuis 2006 et la Réunion depuis 2008) / Figure 2 Trends in HBsAg serotype distribution (%) in blood donors from 2000 through 2010, France (including the French West Indies and Reunion Island, from 2006 and 2008, respectively)

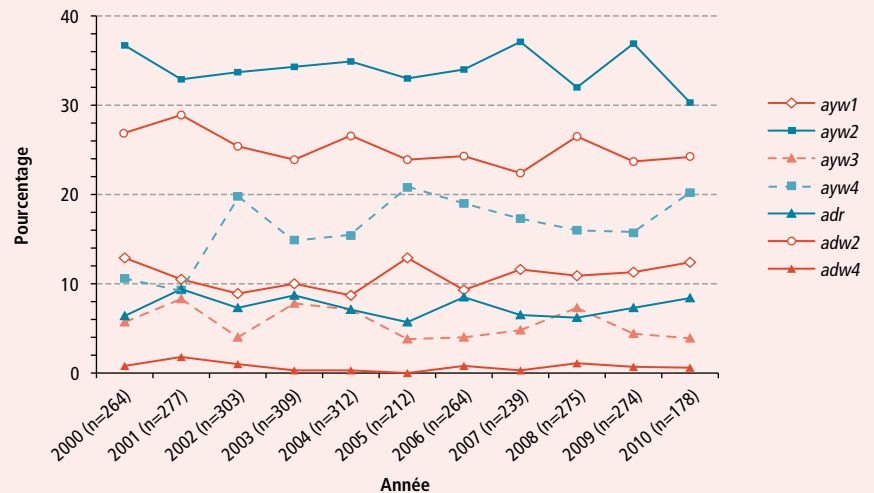


Figure 3 Évolution des proportions (en %) des différents génotypes du VHB chez les donneurs de sang infectés par le VHB entre 2005 et 2010, France / Figure 3 Trends in HBV genotype distribution (%) in blood donors from 2005 through 2010, France

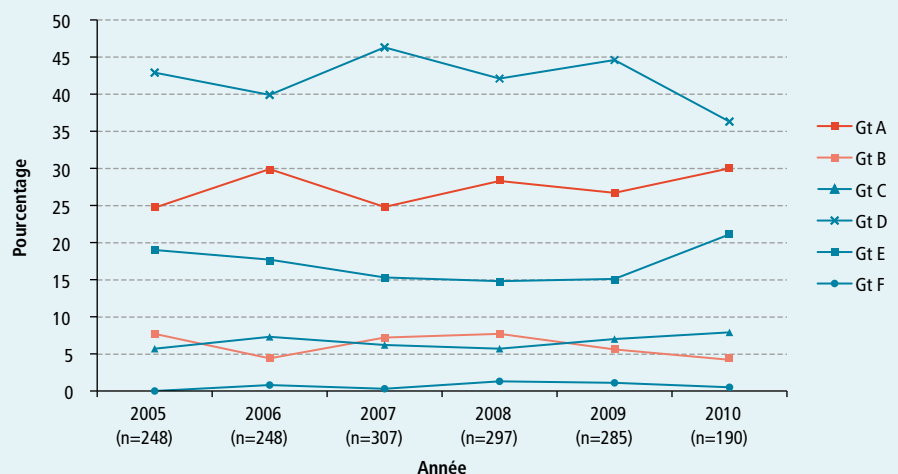


Tableau 2 Répartition des donneurs de sang virémiques pour le VHB par tranche de charge virale (CV) et par génotype (Gen) sur la période 2005-2010, France / Table 2 Distribution of HBV-DNA positive blood donors according to the viral loads (CV) and genotype (Gen) from 2005 through 2010, France

CV (log UI/ml)	Gen A (N=416)	Gen B (N=96)	Gen C (N=100)	Gen D (N=649)	Gen E (N=255)	Gen F (N=11)	Non typables (N=159)	Total (N=1 686)
<2	22,1	21,9	23,3	22,2	16,1	9,1	62,9	25,0
2-2,99	32,5	15,6	19,3	34,5	28,2	36,4	17,0	29,4
3-3,99	28,1	16,7	17,2	28,5	36,1	9,1	12,6	26,6
4-5,99	10,8	12,5	13,9	8,5	12,2	36,4	3,8	9,9
≥6	6,5	33,3	26,3	6,3	7,5	9,1	3,8	9,1
Moyenne*	3,07	4,5	4,09	3,03	3,35	3,85	1,81	3,12
Écart-type	1,63	2,65	2,46	1,59	1,57	1,85	1,64	1,84

* Différence significative ($p<10^{-3}$) entre génotypes B et C d'une part et les autres d'autre part (Gen F et non typables exclus).

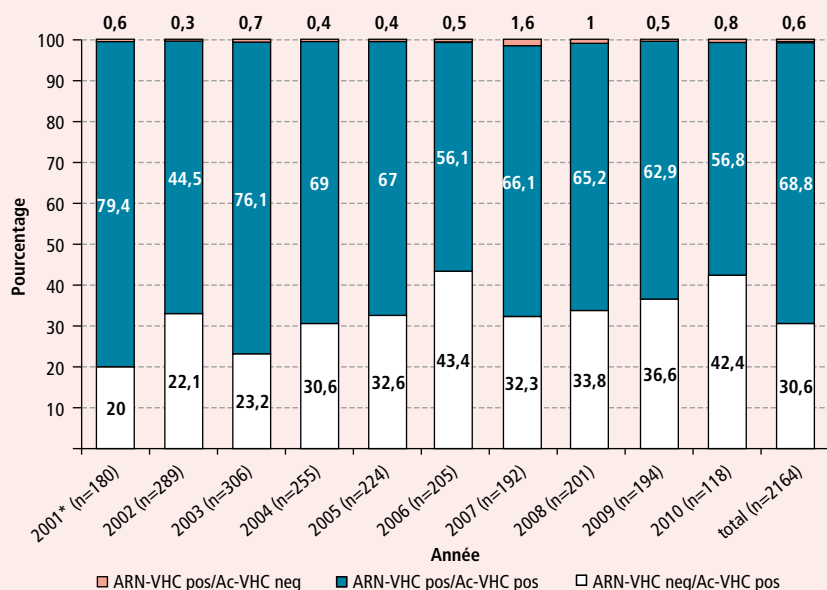
groupe des donneurs virémiques et celui des non virémiques n'a pu être mise en évidence pour expliquer ce phénomène.

Une différence significative ($p<10^{-4}$) entre les charges virales en fonction des génotypes a été

observée : les génotypes 1 (1a et 1b) et 2 regroupés avaient une charge virale moyenne plus élevée que les génotypes 3 et 4 ($p<10^{-4}$) (tableau 3).

Sur les 1 796 donneurs trouvés ARN VHC positifs entre 2000 et 2010, 1 644 (91,5%) ont bénéficié

Figure 4 Répartition (en %) des donneurs infectés par le VHC entre 2001 (semestre 2 : début du DGV-VHC) et 2010 en fonction de la virémie (n=2 164), France / Figure 4 Distribution (%) of HCV positive blood donors according to the viremia from 2001 (semester 2: HCV-NAT implementation) through 2010 (n=2,164), France



* Semestre 2.

Tableau 3 Répartition des donneurs de sang virémiques pour le VHC par tranche de charge virale et par génotype (Gen) sur la période 2007-2010, France / Table 3 Distribution of HCV-RNA positive blood donors according to the viral load and genotype (Gen) from 2007 through 2010, France

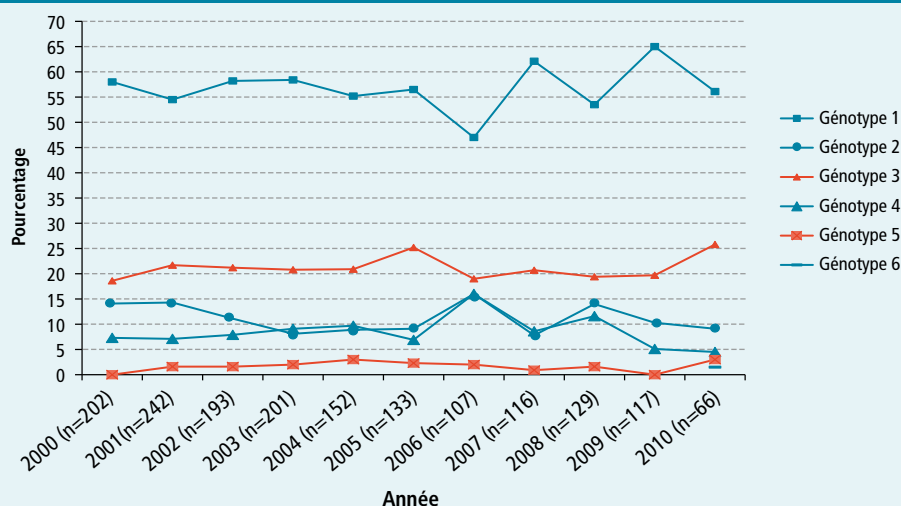
CV log UI/ml	Gen1a (N=137)	Gen1b (N=116)	Gen2 (N=46)	Gen3 (N=90)	Gen4 (N=34)	Gen5 (N=5)	NG ¹ (N=5)	Total (N=433)
<1,39	0,0	0,0	0,0	0,0	2,9	0,0	80,0	1,2
1,4-3	0,7	1,7	2,2	2,2	0,0	20,0	0,0	1,6
3-3,99	0,7	2,6	6,5	10,0	11,8	0,0	0,0	4,6
4-4,99	13,1	12,9	10,9	24,4	29,4	0,0	20,0	16,2
5-5,99	37,9	33,6	23,9	41,1	38,2	40,0	0,0	35,8
6-6,99	39,5	44,0	43,5	18,0	17,6	40,0	0,0	34,9
≥7	8,0	5,2	13,0	2,2	0,0	0,0	0,0	5,8
Moyenne*	5,87	5,84	5,87	5,21	5,10	5,33	5,59	5,62
Écart-type	0,83	0,89	1,15	1,18	1,38	1,57	2,49	1,08

¹ NG : non génotypables.

Sont exclus de ce tableau, 2 échantillons de 2010 de génotypes 1d (CV : 6,90 log UI/ml) et 6 (CV : 5,68 log UI/ml) respectivement.

* Différence significative ($p < 10^{-4}$) entre génotypes 1a, 1b, 2 d'une part et 3 et 4 d'autre part.

Figure 5 Évolution des proportions (en %) des génotypes du VHC chez les donneurs de sang virémiques pour la période 2000-2010, France / Figure 5 Trends in HCV genotype distribution (%) in HCV-RNA positive blood donors from 2000 through 2010, France



d'une détermination du génotype. Le plus fréquent était le génotype 1 (57,4%), suivi par le génotype 3 (21%), le génotype 2 (11,5%) et le génotype 4 (8,7%). Cette répartition est relativement stable au cours du temps malgré quelques fluctuations (figure 5), à l'image de l'année 2006 où une augmentation des souches de génotype 4, au détriment de celles de génotype 1, a été observée, tendances non confirmées par la suite. Parmi les donneurs infectés par le génotype 1, 51,2% étaient de sous-type 1b et 48,4% de sous-type 1a. L'analyse des souches de génotype 2 montre une très grande variabilité de ce génotype avec toutefois plus d'un quart des souches appartenant au sous-type 2a. Enfin, le génotype 4 est aussi très variable, en dehors des sous-types 4a et 4d, qui représentent respectivement 46,8% et 38,2% des souches de ce génotype respectivement. Les génotypes 3 et 5 sont remarquablement conservés et toutes les souches appartenant à ces génotypes se classent en 3a et 5a, respectivement.

Parmi les 189 donneurs non virémiques de la période 2008-2010, 119 (63%) ont été analysés pour déterminer le sérotype VHC, parmi lesquels 69 (58%) ont été sérotypés avec succès. La proportion de type 1 (75,6%) est plus élevée que chez les donneurs virémiques (57,4%, $p=0,003$).

Les facteurs de risques retrouvés chez les donneurs virémiques interrogés (66%) sont significativement liés ($p < 10^{-4}$) au génotype. Chez les donneurs ayant un génotype 1a, 3a, ou 4a, une proportion plus élevée (46,7%, 45,4% et 43,4%, respectivement) a été contaminé par toxicomanie intraveineuse comparativement aux autres génotypes (entre 9,1% pour le génotype 1b et 16,8% pour le génotype 1, $p < 10^{-4}$). Chez les donneurs avec un génotype 1b ou 2, une proportion plus élevée (45,0% et 48,4% respectivement) avait un facteur de risque nosocomial, comparativement aux autres génotypes (entre 8,5% pour le génotype 1a et 27,6% pour le génotype 4, $p < 10^{-4}$).

Particularités des cas incidents dépistés par la recherche de l'ARN-VIH-1 ou de l'ARN-VHC

Du 1^{er} juillet 2001, date de son introduction systématique sur tous les dons de sang, au 31 décembre 2010, 23,5 millions de dons ont été testés par le DGV, pratiqué en pools de 24 dons pour 60% des dons, et en pools de 8 dons pour les 40% restants. Parmi les 344 donneurs infectés par le VIH, 319 (92,7%) étaient positifs pour l'ARN et les anticorps, 15 (4,4%) ne l'étaient que pour l'ARN et 10 (2,9%) ne l'étaient que pour les anticorps. Parmi ces 10 derniers, 4 étaient infectés par un virus dont l'ARN n'est pas détectable par les outils du DGV utilisés (3 VIH-2 et 1 VIH-1 gO) et 6 avaient des charges virales trop faibles pour être détectées. Parmi les 15 donneurs ARN pos/Ac neg : 13 étaient des hommes et 2 des femmes ; l'âge moyen était de 32,8 ans (19-49) ; 11 étaient infectés par un génotype B, 2 par un génotype CRF02_AG et 2 par un génotype C ; 12 étaient des donneurs connus ; enfin, 7 hommes sur les 13 avaient eu des relations sexuelles avec des hommes, 3 hommes avaient été contaminés par voie hétérosexuelle, 1 femme avait

un partenaire africain, 1 femme avait eu un partenaire caribéen et, pour 3 donneurs, le mode probable de contamination était inconnu.

Sur cette même période, parmi les 2 334 donneurs avec des marqueurs d'infection par le VHC, 1 622 (69,5%) étaient positifs pour les anticorps et l'ARN, 698 (29,9%) n'étaient positifs que pour les anticorps et 14 (0,6%) ne l'étaient que pour l'ARN. Parmi ces 14 donneurs : 8 étaient des hommes et 6 des femmes ; l'âge moyen était de 41,6 ans (20-64) ; 8 étaient infectés par un génotype 1a ; 10 étaient des donneurs connus. Les facteurs de risque étaient les suivants : 5 avaient des partenaires VHC positifs, 2 des accidents exposant au sang, 1 endoscopie, 1 nosocomial, 5 inconnus.

Discussion

La surveillance virologique, telle qu'elle est réalisée par le CNR, a pour objectif de compléter le profil virologique des donneurs trouvés positifs pour le VIH, VHB ou VHC sur la base d'investigations biologiques multiples, dont celles visant à caractériser la diversité des souches virales. Pour chacun des trois virus d'intérêt, cette caractérisation est fondée sur deux types de méthodes : l'une, immunoenzymatique, vise à caractériser la spécificité phénotypique des anticorps (VIH et VHC) ou de l'antigène (VHB), l'autre utilise l'analyse moléculaire. Chacune de ces méthodes a ses limites, qui par ailleurs divergent en fonction de l'agent viral. Le sérotypage des anti-V3 du VIH ou celui de l'Ag HBs ne sont contributifs qu'à la condition de la présence d'un titre minimal du marqueur cible. Aussi, les infections récentes, notamment pour le VIH, échappent à la caractérisation par cette méthode. Par ailleurs, le sérotypage VIH a une très faible valeur prédictive positive pour les sous-types non-B. Le succès du sérotypage des anticorps anti-VHC, basé sur la spécificité des anticorps dirigés contre les protéines NS4 du virus, est conditionné par la présence de ceux-ci (70 à 80% des cas rencontrés chez les sujets non virémiques). Le séquençage, pourtant considéré comme la méthode de référence pour le typage viral, présente quant à lui l'écueil de ne pouvoir être opérationnel que chez les sujets virémiques, à des taux généralement supérieurs aux seuils de détection des dispositifs de PCR en temps réel utilisés pour la quantification des charges virales et pouvant varier en fonction des méthodes employées. Par ailleurs, les résultats issus du séquençage sont conditionnés par la région génomique étudiée. En effet, seul le séquençage complet des souches, incompatible avec des études moléculaires extensives, permet une classification exacte de celles-ci. Cependant, la bonne complémentarité des deux méthodes d'études utilisées donne accès à la connaissance optimale de la diversité virale.

La dynamique de cette diversité chez les donneurs de sang est sans conteste le fait marquant de ces 11 années de surveillance. Particulièrement marquée pour le VIH, avec une diminution régulière du génotype B, notamment chez les donneurs originaires de France, elle montre la diffusion des sous-types non-B dans la population française. Ces données sont en accord avec les observations faites en population

générale, où la proportion des sous-types non-B parmi les sujets découverts séropositifs et faisant l'objet d'une déclaration obligatoire depuis 2003 a diminué significativement entre 2003 (46%) et 2005 (38%) et s'est stabilisée en 2006-2010 autour de 39% [9]. Toutefois, le pourcentage de sous-types non-B est légèrement inférieur chez les donneurs de sang, en possible relation avec une moindre proportion de personnes d'origine africaine dans cette population, du fait notamment de l'existence de facteurs d'exclusion au don (paludisme par exemple). Il convient de noter qu'il n'y a pas de relation entre le caractère récent de l'infection déterminé par le test d'infection récente et le génotype.

La répartition des génotypes VHB observée dans notre population est sensiblement différente de celles décrites dans divers travaux réalisés en France. En effet, même si les génotypes A et D sont invariablement les plus prévalents, leurs proportions respectives varient de 24% à 51% pour le génotype A (27% dans notre population) et de 18% à 42% (42% dans notre population) pour le génotype D [10-12]. Les proportions relatives des différents génotypes viraux présentent une certaine stabilité, avec toutefois une diminution du génotype D au profit des génotypes A et E, qui mérite d'être confirmée dans les années à venir.

Le VHC présente quant à lui une répartition génotypique très stable et en accord avec les données de diversité virale obtenues en France [13]. La part plus importante de sérotype 1 observée chez les non virémiques peut provenir soit d'un biais lié à un défaut de la technique de sérotypage, qui serait plus performante dans la reconnaissance des types 1, soit d'une réalité épidémiologique avec les contaminations les plus anciennes et guéries à ce jour, qui seraient de génotypes 1. Cette observation devra être consolidée sur un effectif plus important.

Par ailleurs, la diversité virale observée chez les donneurs de sang français diffère de celle rapportée récemment sur le continent nord-américain chez des sujets ayant donné leur sang entre 2006 et 2009 [14]. En effet, chez les donneurs de sang américains, les souches du VIH identifiées appartiennent majoritairement au génotype B, avec 97,5% des souches analysées (66,7% en France). La répartition des génotypes du VHB est en faveur du génotype A (48,7% contre 27,2% en France), alors que le génotype D reste minoritaire (13,5% contre 42,4% en France). Enfin, la répartition des génotypes VHC est en faveur du génotype 1a, avec 55% (28,4% en France). Trois éléments sont susceptibles d'expliquer ces discordances : la proportion des cas incidents chez les donneurs américains est plus importante que chez les donneurs français, la nature de l'immigration entre les deux pays est très probablement différente, tout comme la sélection des donneurs.

L'étude des donneurs positifs uniquement pour les acides nucléiques viraux en l'absence d'anticorps, quoiqu'en nombre réduit, permet d'identifier certaines caractéristiques spécifiques de ces sujets nouvellement infectés, notamment en termes de diversité virale. Alors que pour le VIH, la répartition des génotypes ne semble pas différente de celle observée chez les donneurs présentant des anti-

corps, pour le VHC, 67% des cas incidents étaient contaminés par un génotype 1a contrastant avec les 28% observés chez les donneurs ARN et anticorps positifs. Ce génotype, fréquemment lié à la contamination par usage intraveineux de drogue, nous donne des indications sur les modes récents de contamination par ce virus. La recherche des facteurs de risque chez les donneurs concernés ici montre un partenariat avec un sujet positif pour le VHC, pour un tiers d'entre eux, et une exposition au virus non identifiée, pour un autre tiers. Cette observation n'est pas en contradiction avec l'hypothèse de l'usage de drogue, puisque la contamination par voie sexuelle pour le VHC n'est pas formellement établie.

Nonobstant la sélection qui en conditionne les caractéristiques, la population des donneurs de sang n'en demeure pas moins le reflet des phénomènes qui se produisent dans la population générale. Ainsi, l'observation de la diversité virale dans cette population permet d'évaluer indirectement la dynamique virale de notre pays, et ce d'autant plus que la surveillance qui en est faite est quasi exhaustive.

Remerciements

Les auteurs remercient tous les acteurs de l'EFS et du CTSA impliqués dans la collecte, la qualification biologique des dons, l'hémovigilance, la plasmathèque, pour leur collaboration précieuse dans le recueil des données et du plasma, qui constituent la base de la surveillance de la population des donneurs de sang en France.

Les membres du comité de pilotage pour la surveillance épidémiologique des donneurs de sang de l'InVS (G. Andreu, L. Aoustin, A. Assal, M. Carlier, J.C. Desenclos, Y. Charpak, B. Danic, M.H. Elghouzi, G. Daurat, P. Gallian, A. Kerleguer, S. Laperche, M.F. Lecomte des Floris, P. Morel, B. Pelletier, J. Pilonel, E. Pouchol, D. Rebibo, C. Saura, M.P. Vo-Mai, C. Waller, B. Willaert) où se tiennent des discussions constructives, et qui sont associés à cet article. Les membres de l'équipe du laboratoire de référence (L. Boizeau, F. Bouchardeau, R. Caparros, A. Girault, I. Houdoin, A.K. Houdah, C. Jourdain, L. Leballais, M. Mercier-Darty, C. Portal, A. Razer) sont également vivement remerciés pour leur assistance technique.

Références

- [1] Barin F, Lahbabi Y, Buzelay L, Lejeune B, Baillou-Beaufils A, Denis F, *et al.* Diversity of antibody binding to V3 peptides representing consensus sequences of HIV type 1 genotypes A to E: an approach for HIV type 1 serological subtyping. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1996;12(13):1279-89.
- [2] Laperche S, Girault A, Beaulieu MJ, Bouchardeau F, Couroucé AM. Determination of hepatitis B virus subtypes by an enzyme immunoassay method using monoclonal antibodies to type-specific epitopes of HBsAg. *J Viral Hepat*. 2001;8(6):447-53.
- [3] Servant-Delmas A, Mercier M, El Ghouzi MH, Girault A, Bouchardeau F, Pilonel J, *et al.* National survey of hepatitis B virus (HBV) polymorphism in asymptomatic HBV blood donors from 1999 to 2007 in France. *Transfusion*. 2010;50(12):2607-18.
- [4] Bouchardeau F, Cantaloube JF, Chevaliez S, Portal C, Razer A, Lefrère JJ, *et al.* Improvement of hepatitis C virus (HCV) genotype determination with the new version of the INNO-LiPA HCV assay. *J Clin Microbiol*. 2007;45(4):1140-5.
- [5] Laperche S, Saune K, Dény P, Duverlie G, Alain S, Chaix ML, *et al.* Unique NS5b hepatitis C virus gene sequence consensus database is essential for standardization of genotype determinations in multicenter epidemiological studies. *J Clin Microbiol*. 2006;44(2):614-6.
- [6] Bhattacherjee V, Prescott LE, Pike I, Rodgers B, Bell H, El-Zayadi AR, *et al.* Use of NS-4 peptides to identify type-specific antibody to hepatitis C virus genotypes 1, 2, 3, 4, 5 and 6. *J Gen Virol*. 1995;76(Pt 7):1737-48.
- [7] Barin F, Couroucé AM, Pilonel J, Buzelay L. Increasing diversity of HIV-1M serotypes in French blood donors over

a 10-year period (1985-1995). Retrovirus Study Group of the French Society of Blood Transfusion. *AIDS*. 1997;11(12):1503-8.

[8] Barin F, Meyer L, Lancar R, Deveau C, Gharib M, Laporte A, et al. Development and validation of an immunoassay for identification of recent human immunodeficiency virus type 1 infections and its use on dried serum spots. *J Clin Microbiol*. 2005;43(9):4441-7.

[9] Cazein F, Le Strat Y, Pillonel J, Lot F, Bousquet V, Pinget R, et al. Dépistage du VIH et découvertes de séropositivité, France, 2003-2010. *Bull Epidémiol Hebd*. 2011;(43-44):446-54.

[10] Halfon P, Bourlière M, Pol S, Benhamou Y, Ouzan D, Rotily M, et al. Multicentre study of hepatitis B virus genotypes in France: correlation with liver fibrosis and hepatitis B e antigen status. *J Viral Hepat*. 2006;13(5):329-35.

[11] Trimoulet P, Boutonnet M, Winnock M, Faure M, Loko MA, De Lédighen V, et al. Hepatitis B virus genotypes: a retrospective survey in Southwestern France, 1999-2004. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007;31(12):1088-94.

[12] Ganne-Carrié N, Williams V, Kaddouri H, Trinchet JC, Dziri-Mendil S, Alloui C, et al. Significance of hepatitis B virus genotypes A to E in a cohort of patients with chro-

nic hepatitis B in the Seine Saint Denis District of Paris (France). *J Med Virol*. 2006;78:335-40.

[13] Payan C, Roudot-Thoraval F, Marcellin P, Bled N, Duverlie G, Fouchard-Hubert I, et al. Changing of hepatitis C virus genotype patterns in France at the beginning of the third millennium: The GEMHEP GenoCII Study. *J Viral Hepat*. 2005;12(4):405-13.

[14] Delwart E, Slikas E, Stramer SL, Kamel H, Kessler D, Krzyztof D, et al; NHLBI-REDS-II Study Group. Genetic diversity of recently acquired and prevalent HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infections in US blood donors. *J Infect Dis*. 2012;205(6):875-85.

Risques liés aux agents transmissibles émergents qui ne font pas l'objet d'un dépistage systématique en transfusion sanguine

Pierre Gallian (pierre.gallian@efs.sante.fr)^{1,2}, Cécile Corbi³, Joliette Coste⁴, Élodie Pouchoi⁵, Dominique Legrand¹, Rémi Courbil¹, Pierre Tiberghien¹

1/ Établissement français du sang, La Plaine-Saint-Denis, France

2/ Université de la Méditerranée Aix-Marseille 2, Institut de recherche pour le développement, École des hautes études en santé publique, UMR D 190 « Émergence des pathologies virales », Marseille, France

3/ Établissement français du sang Centre-Atlantique, Tours, France

4/ Établissement français du sang Pyrénées-Méditerranée, Montpellier, France

5/ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Saint-Denis, France

Résumé / Abstract

La prévention des risques de contamination interhumaine des produits d'origine humaine par des agents pathogènes émergents ou ré-émergents est une préoccupation des autorités sanitaires. Classiquement, ces agents infectieux, qui ne font pas l'objet d'un dépistage en transfusion sanguine du fait de certaines caractéristiques (incidence de l'infection faible, présence dans le sang courte et transitoire...) peuvent constituer, au décours de circonstances épidémiologiques particulières (cas groupés, épidémies...), un problème de santé publique qui justifie leur surveillance et le recours éventuel à des moyens de prévention.

Chaque année, l'émergence ou la ré-émergence d'infections causées par des arbovirus (par exemple le virus West Nile) dans de nombreux pays nécessite une attention particulière. Les alertes transmises par les systèmes de surveillance sont analysées par une cellule d'aide à la décision qui choisit les mesures de prévention les plus adaptées. La prévention des infections à prions est réalisée par l'exclusion des donneurs ayant des antécédents familiaux de maladie neurodégénérative ou ayant reçu un traitement par des hormones de croissance extractives ou lors d'une greffe. La sélection a été renforcée en 1997, avec l'exclusion des donneurs antérieurement transfusés et, en 2001, avec celle des donneurs ayant séjourné plus d'un an cumulé au Royaume-Uni entre 1980 et 1996, période à risque au regard de l'épizootie d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) dans ce pays. La prévention des infections parasitaires (paludisme et maladie de Chagas) est réalisée par une éviction temporaire des donneurs de sang exposés au risque d'infection (quatre mois après le retour de zone à risque) complétée par un dépistage sérologique.

Risks related to emerging pathogens that are not systematically screened in blood transfusion

The prevention of human products contamination by emerging or re-emerging pathogens is a public health issue. Such pathogens are generally not subject to systematic blood screening because of their specific characteristics (e.g., low prevalence, short viremia...). However, on some occasions (clusters of cases, epidemics...), they can constitute a significant public health concern which requires specific surveillance and the implementation of prevention measures.

Each year, emergence or re-emergence of arboviral diseases such as West Nile fever requires specific attention in a variety of countries. Alerts received from the monitoring systems are analysed by a decision-making support unit in charge of selecting the most adapted prevention measures. Prevention of prion infections is conducted by excluding donors with a family history of dementia, those who received treatment with growth hormones or transplant patients. The selection was reinforced in 1997 with the exclusion of previously transfused donors, and in 2001 with the exclusion of donors who spent a total of one year in the UK between 1980 and 1996, which was a risk period with regard to BSE epizootic in this country. Prevention of parasitic infections (malaria and Chagas disease) is performed through the temporary exclusion of blood donors at risk of infection (four months after returning from a risk zone), followed by serological blood screening.

Mots-clés / Keywords

Donneurs de sang, arbovirus, prion, paludisme, maladie de Chagas / Blood donors, arbovirus, prion, malaria, Chagas disease

Introduction

Les agents pathogènes émergents constituent un enjeu de santé publique, en particulier dans des contextes épidémiques dont la survenue est difficilement prévisible. À titre d'exemple, le risque de prélever des dons contaminés par le virus West Nile

en 2003, lors de cas groupés dans le Var et lors du pic de l'épidémie de chikungunya à la Réunion en 2005-2006, ont été estimés par l'Institut de veille sanitaire (InVS) à respectivement 6 et 1 500 dons contaminés sur 100 000 [1]. Le calcul de ce risque pour les virus majeurs faisant l'objet d'un dépistage systématique est inférieur à 1 sur 1 million de dons

(voir l'article de J. Pillonel et coll., p. 438). Ces agents infectieux retiennent l'attention des autorités sanitaires car ils peuvent être responsables de pathologies sévères, en particulier chez des individus ayant un système immunitaire affaibli. Des moyens de prévention peuvent être mis en œuvre aux différentes étapes de la chaîne transfusionnelle : suspen-

sion de collecte, quarantaine, mise en œuvre de procédés d'inactivation des pathogènes pour certains produits sanguins, instauration temporaire de test de dépistage pour les populations à risque. À travers quelques exemples représentatifs, la problématique transfusionnelle induite par ces pathogènes ainsi que les possibles stratégies de prévention seront abordées.

Virus émergents ou ré-émergents

Parmi les agents transmissibles par le sang, de nombreux virus constituent une menace potentielle ou avérée, tels l'herpès virus humain type 8 (HHV8), le parvovirus B19, les virus des hépatites A et E, les entérovirus et les arbovirus [2].

Les arbovirus retiennent particulièrement l'attention, car leur incidence en santé humaine a pris au cours de la dernière décennie une importance croissante illustrée à travers de nombreuses épidémies. Ces affections virales sont caractérisées par l'existence de formes asymptomatiques et des virémies courtes (environ 7 à 10 jours). Les trois principaux arbovirus impliqués dans un risque de contamination des produits d'origine humaine sont le virus West Nile (WNV), les quatre sérotypes du virus de la dengue et le virus Chikungunya (Chik). Ce sont des virus à ARN, transmis à l'homme par piqûre de moustiques appartenant à différentes espèces. Ils peuvent être responsables d'un phénomène d'émergence dans un contexte épidémique, comme on a pu l'observer lors de l'introduction du WNV en 1999 sur le continent nord-américain ou avec le Chik en 2005-2006, lors de sa diffusion dans l'Océan Indien. Certains arbovirus sont impliqués dans des phénomènes de ré-émergence pouvant donner lieu à des épidémies humaines importantes (quatre sérotypes de la dengue en Martinique ou en Guadeloupe, WNV en Roumanie en 1996, en Grèce et en Russie en 2010-2012) ou à des foyers avec peu de cas décrits (WNV dans le département du Var en 2003), parfois récurrents (WNV dans la région de Vénétie en Italie).

Le risque de contamination d'un produit sanguin par un arbovirus nécessite la réunion de plusieurs conditions. En premier lieu, le donneur doit avoir résidé ou séjourné dans une région où le virus est présent. La circulation virale est liée à la présence du vecteur dans une aire géographique donnée et au cours d'une période donnée. Le risque est donc circonscrit, à la fois dans le temps (période estivale) et géographiquement, à une zone à risque déterminée par les autorités sanitaires lors d'une alerte. Enfin, le risque de transmission intervient lorsque le donneur infecté est à la fois virémique et asymptomatique lors du don. La proportion de formes asymptomatiques de ces infections constitue donc une donnée importante dans l'appréciation du risque. Elle est variable selon les virus (15% pour le Chik, 80% pour le WNV).

L'émergence en 1999 du WNV sur le continent nord-américain a conduit à une importante épidémie aux États-Unis. La circulation virale a été particulièrement intense en 2002, année au cours de laquelle des cas de transmission par des produits d'origine

humaine (tous les composants du sang et divers greffons) ont été décrits [3;4]. Les receveurs de produits sanguins infectés ont développé majoritairement des formes graves de la maladie (atteintes neurologiques). Entre 2003 et 2011, plus de 30 400 cas d'infection ont été diagnostiqués aux États-Unis, occasionnant 1 441 décès. La recherche du génome viral a permis d'écarter 2 485 dons infectés [5]. En France, au cours des années 2000, le WNV s'est manifesté sous forme d'épisodes de ré-émergences dans les départements du pourtour méditerranéen, avec essentiellement des cas d'infection équine.

Bien que la dengue soit l'arbovirose la plus répandue à travers le monde, seuls 3 cas de contamination par produits sanguins ont été décrits [6]. Dans tous les cas, aucune forme clinique sévère de la maladie n'a été constatée chez les receveurs de produits sanguins. Au cours des épidémies dans les départements français d'Amérique, régions considérées comme endémo-épidémiques pour les quatre sérotypes du virus de la dengue, aucun cas de transmission du virus par produits sanguins labiles (PSL) n'a été mis en évidence par le système d'hémovigilance.

À ce jour, aucun cas de transmission transfusionnelle du Chik n'a été observé. Le contexte d'émergence sur l'île de la Réunion, avec un fort potentiel épidémique (environ 30% de la population infectée) avait conduit à arrêter la collecte de sang total sur l'île en janvier 2006 et à avoir recours à l'approvisionnement en concentrés de globules rouges (CGR) par la métropole. Les produits plaquetaires préparés sur place ont été sécurisés par un procédé d'inactivation des agents pathogènes, associé à un dépistage de l'ARN viral.

Pour les pays européens où le vecteur (*Aedes albopictus*) est présent, la mise en évidence de foyers épidémiques de cas autochtones de dengue ou de Chik, à partir d'un cas index d'importation, constitue une menace avérée. Ce risque a été objectivé au cours de l'été 2007 en Italie [7]. Un migrant infecté par le Chik lors d'un voyage en Inde a été à l'origine d'une épidémie (248 cas) après son retour dans la région d'Émilie-Romagne. Ce type de menace est préoccupant dans les départements du Sud-Est de la France, où le vecteur s'est implanté à partir de 2005 (Alpes-Maritimes), puis a depuis fortement étendu son territoire le long du littoral méditerranéen (l'aire urbaine de Marseille est colonisée) et dans la basse vallée du Rhône. En 2010, 2 cas autochtones de dengue ont été détectés à Nice ainsi que 2 cas autochtones de Chik à Fréjus [8].

La circulation des agents pathogènes émergents fait l'objet d'une surveillance en France par l'InVS et, au niveau européen, par l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC). En cas d'alerte (cas humain(s) confirmé(s)), une cellule d'aide à la décision, pilotée par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM), évalue l'importance du risque de transmission par les produits d'origine humaine [9]. Il faut distinguer les alertes liées à la description d'une circulation virale en dehors du territoire français. Dans ce cas, une exclusion temporaire du don (28 jours) peut

être mise en œuvre pour les voyageurs de retour d'une zone à risque, en dehors des pays impaludés pour lesquels le risque est déjà couvert par une exclusion temporaire de quatre mois. En cas d'alerte mettant en évidence des cas autochtones, les mesures de prévention vont inclure l'arrêt des collectes dans la zone définie à risque et l'ajournement temporaire des donneurs résidant ou ayant séjourné dans la zone de circulation virale. Quelles que soient les circonstances, si les mesures prises ont un impact sur l'approvisionnement en produits sanguins, le recours à un test de dépistage pour les donneurs à risque peut être utilisé, dès lors qu'une technique sensible et adaptée aux attentes transfusionnelles est disponible. À ce jour, une trousse commerciale de recherche de l'ARN du WNV peut être mise en place en quelques jours sur les automates de dépistage génomique viral (DGV) des laboratoires de qualification biologique du don de l'Établissement français du sang (EFS). Au cours de ces dernières années, l'Italie et la Grèce ont eu recours à ce test qui a permis de détecter plusieurs donneurs infectés et asymptomatiques. À ce jour, il n'existe pas de trousse de DGV pour le dépistage des génomes des virus de la dengue et du Chik qui soient commercialisées et adaptées aux automates des laboratoires de l'EFS. Les techniques d'inactivation des agents pathogènes sont disponibles dans les territoires ultramarins et dans certains établissements métropolitains, permettant de sécuriser les PSL (produits plaquetaires et plasmas) pour lesquels ces procédés sont autorisés.

Prion - forme variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

Le variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) est une forme émergente d'encéphalopathie subaiguë spongiforme transmissible (ESST) qui constitue un groupe homogène de maladies neurodégénératives dont l'issue est toujours fatale. Les premiers cas de vMCJ furent décrits au Royaume-Uni en 1996 chez des sujets jeunes infectés *via* la consommation de viande de bœuf contaminée par l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB). L'évènement central de la maladie est le mauvais repliement (*misfolding*) d'une protéine prion (PrP), naturellement produite par l'hôte, en une forme infectieuse (PrP^{Sc}). Alors que dans la forme la plus fréquente d'ESST (MCJ sporadique), l'accumulation de la PrP^{Sc} est localisée dans le cerveau, dans la forme vMCJ, la PrP^{Sc} est aussi retrouvée en périphérie, dans les ganglions lymphatiques, la rate, l'appendice et les amygdales qui sont irrigués par le sang. Le risque de transmission secondaire par transfusion sanguine est désormais établi chez l'animal et l'Homme. Depuis l'interdiction d'utiliser les farines animales comme complément alimentaire, on assiste à un déclin régulier de l'incidence de la vMCJ. En juin 2012, 227 cas étaient recensés dans le monde, dont 176 cas au Royaume-Uni et 27 en France [10]. Cependant, l'estimation de la taille du réservoir de porteurs asymptomatiques, par ailleurs donneurs de sang potentiels, reste d'actualité. Une étude de prévalence visant à estimer la taille de ce réservoir est menée au Royaume-Uni [11]. La PrP^{Sc}

a été recherchée dans des échantillons d'appendicectomies et d'amygdales prélevés au pic d'épidémie (entre 1995 et 1999). Aujourd'hui, 3 appendices sur les 12 674 testés ont été trouvés positifs, indiquant une prévalence de 237 cas par million [IC95% 49-792] ou 41 250 porteurs asymptomatiques potentiels de l'agent infectieux sur 60 millions de sujets britanniques. En l'absence d'un test de dépistage, ces résultats renforcent l'importance des mesures de prévention mises en place pour réduire le risque de propagation secondaire du vMJC par les produits sanguins et par les instruments chirurgicaux.

Concernant l'évaluation du risque transfusionnel, des projections régulièrement réactualisées par le groupe d'experts de l'ANSM ont conduit en 2007 à une revue à la baisse du risque, de 1/120 000 à 1/360 000 en France, et à 1/50 000 au Royaume-Uni [12]. Chez l'Homme, l'infectiosité serait répartie à part égale entre les leucocytes et le plasma, avec des niveaux négligeables attribuables aux plaquettes et aux globules rouges. Au Royaume-Uni, 3 receveurs décédés de la forme vMJC avaient reçu des CGR non déleucocytés issus de donneurs ayant développé post-don un vMJC. La PrPEST a aussi été retrouvée dans les organes lymphoïdes d'un 4^e receveur, décédé d'une autre maladie. Toujours au Royaume-Uni, en 2009, la PrPEST a été mise en évidence dans un échantillon de rate d'un patient hémophile décédé. Ce patient avait reçu un lot de facteur VIII fabriqué à partir de plasma collecté en 1996 chez un donneur ayant développé une vMJC six mois après ce don. Il ne s'agit pas d'un cas clinique de vMJC puisque le sujet ne présentait aucun signe de neurodégénérescence à son décès.

En France, sur les 27 patients vMJC positifs, 3 avaient été donneurs de sang. Les enquêtes transfusionnelles n'ont révélé aucun receveur ayant présenté des symptômes pouvant évoquer une vMJC : à la différence du Royaume-Uni, la majorité (80%) des produits distribués avait été déleucocytée.

Actuellement, la recherche progresse vers la mise au point de tests basés sur la détection de la PrPEST dans le plasma par méthode immunoenzymatique (ELISA) ou reposant sur des techniques d'amplification. Toutefois, le développement se heurte à trois obstacles majeurs : le seuil de sensibilité à atteindre qui, chez le porteur asymptomatique, serait de l'ordre de la femtomole¹, la nature physicochimique exacte de la forme circulante, qui serait différente de celle du tissu cérébral, et la rareté des échantillons de sang de patients atteints de vMJC en tant que témoins positifs.

La déleucocytation du plasma et des PSL reste une approche efficace pour diminuer le risque de transmission, même si elle ne permet pas d'éliminer la totalité de l'agent infectieux. Un filtre de rétention des prions (P-Capt, société MacoPharma) applicable aux CGR déleucocytés a été étudié au Royaume-Uni. En France, deux filtres prototypes, combinant la déleucocytation et la rétention des prions, ont été évalués sur des CGR préparés à partir de sang de mouton contaminé [13]. Ainsi, les mesures de préventions indirectes gardent toute leur actualité. Des

critères d'exclusion des donneurs ont été mis en place dès 1992, tels que des antécédents familiaux de maladie neurodégénérative, un traitement par hormones de croissance extraites d'hypophyse humaine, une greffe avec tissu du système nerveux central. La sélection a été renforcée en 1997 avec l'exclusion des donneurs antérieurement transfusés et, en 2001, avec l'exclusion des donneurs ayant séjourné plus d'un an cumulé au Royaume-Uni entre 1980 et 1996 (période à risque au regard de l'épizootie d'ESB dans ce pays).

Prévention des infections parasitaires

Deux infections parasitaires transmissibles par le sang font l'objet d'un dépistage ciblé, car à l'origine d'infections transmises par transfusion ou par transplantation. Il s'agit du paludisme et de la maladie de Chagas.

Le paludisme est une parasitose due à un hématozoaire du genre *Plasmodium* et transmise à l'Homme par un moustique (genre *Anopheles*). Classiquement, quatre espèces du genre *Plasmodium* sont responsables de la maladie chez l'Homme : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. Récemment, une cinquième espèce, *P. knowlesi*, responsable du paludisme du singe, a été décrite comme infection humaine à fièvre quarte.

La transmission du paludisme par transfusion est connue depuis longtemps, puisque le premier cas de paludisme post-transfusionnel a été décrit en 1911 aux États-Unis. Elle est redoutable et ne doit pas être méconnue. Toutes les espèces plasmodiales peuvent être transmises par transfusion, et la contamination peut survenir avec un très faible nombre de parasites [14]. Le *Plasmodium* étant intra-érythrocytaire, la transmission peut avoir lieu non seulement à partir de CGR, mais également, avec un risque bien moindre, à partir des concentrés plaquettaires ou du plasma frais, quand de faibles quantités d'hématies parasitées persistent dans ces produits. La prévention du paludisme transfusionnel repose sur la sélection médicale du donneur et le dépistage des anticorps antipalustres. L'interrogatoire des donneurs par les médecins responsables des prélèvements (suivant des critères fixés dans l'arrêté du 12 janvier 2009 fixant les critères de sélection des donneurs de sang) permet d'identifier ceux étant à risque : ressortissants de pays d'endémie ou personnes ayant effectué un voyage dans une zone impaludée. L'éviction du don dans les quatre mois qui suivent le retour du pays endémique est complétée, lors du don suivant, par le dépistage sérologique. Le risque de faire un paludisme à *P. falciparum* plus de quatre mois après retour de zone d'endémie est d'environ 1% [15].

Le dépistage sérologique est basé sur la recherche d'anticorps anti-*plasmodium*, témoins d'un contact avec le parasite, par test ELISA [16]. Le test est complété, en cas de positivité, par une technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) ou une recherche d'antigène circulant ou du génome viral par PCR (*polymerase chain reaction*). Par manque de sensibilité, ni la recherche d'antigène du *Plasmodium*, ni le dépistage moléculaire ne font partie du

dépistage de cette parasitose en transfusion sanguine. Il n'existe pas aujourd'hui, en France, de calcul du risque résiduel de transmission du paludisme analogue à celui décrit pour les virus majeurs. Néanmoins, des données publiées montrent que, grâce aux mesures préventives mises en œuvre, le risque de paludisme post-transfusionnel est passé de 1 cas pour un million, il y a une vingtaine d'années, à 0,2 à 0,5 cas par million d'unités transfusées de nos jours [17-19]. En France, depuis une dizaine d'années, 2 cas de transmission transfusionnelle ont été décrits, tous les deux dus à *P. falciparum* et tous les deux mortels [17;20].

Le parasite responsable de la maladie de Chagas est *Trypanosoma cruzi*. Le vecteur du parasite est une espèce de punaise vivant en Amérique du Sud, les réduves. L'infection est paucisymptomatique en phase aiguë et asymptomatique en phase chronique. Dans les pays non endémiques, des cas de transmission par transfusion ou transplantation ont été documentés [21], notamment aux États-Unis et en Espagne, où l'immigration de personnes sud-américaines est très importante. Enfin, récemment, des cas de maladie de Chagas autochtones ont été décrits aux États-Unis.

Afin de prévenir le risque de transmission transfusionnelle, le dépistage systématique des anticorps anti-*Trypanosoma cruzi* a été instauré en mai 2007 chez les donneurs de sang à risque, couplé à l'exclusion du don du sang de tout donneur de retour d'un pays d'endémie depuis moins de quatre mois. Les critères de risque sont les suivants : donneur ayant séjourné ou étant né dans un pays endémique, donneur dont la mère est originaire d'un pays endémique. Le dépistage de la maladie de Chagas est sérologique, puisqu'en phase chronique de la maladie, le parasite circule peu dans le sang et en faible concentration, rendant sa détection directe plus aléatoire. Le test ELISA demeure l'outil de dépistage idéal en transfusion sanguine. Il est complété en cas de positivité d'un test d'IFI. Une difficulté importante dans l'interprétation des résultats des tests de dépistage est liée à l'absence de test de confirmation, l'IFI n'étant qu'un test alternatif d'aide à la décision en cas de discordance ou de positivité simultanée d'un ou de plusieurs tests ELISA de dépistage. La détection et la quantification du génome de *Trypanosoma cruzi* par PCR en temps réel n'étant positive que dans 60% des cas en phase chronique de la maladie, un résultat négatif ne permet pas d'exclure ce diagnostic. Des tests « maison » ont été développés, tels que des blots permettant la détection d'anticorps dirigés contre des antigènes spécifiques sécrétés par la forme trypomastigote du parasite en phase aiguë et chronique de la maladie. Ils sont appelés TESA Blot (*Trypanosoma cruzi Excreted/Secreted Antigen*) [22]. Il n'existe aucun test standardisé commercialisé. Une étude, menée entre mai 2007 et décembre 2008, fait état d'une faible prévalence de la maladie avec 5 dons séropositifs sur 32 748 donneurs à risques testés [23].

Conclusion

L'estimation du risque de contamination d'un produit sanguin par un agent pathogène émergent

¹ 10⁻¹⁵ mole

nécessite une analyse au cas par cas et la prise en compte de nombreux paramètres. Certains sont liés aux caractéristiques de l'agent infectieux (proportion de formes asymptomatiques, durée du portage sanguin, sensibilité aux procédés d'inactivation des agents pathogènes...), aux caractéristiques de l'hôte infecté (immunodépression, sévérité des signes cliniques chez les receveurs de PSL...). D'autres sont liés au contexte épidémiologique (abondance et capacité d'extension du vecteur, conditions climatiques et environnementales favorables...). La quantification du risque réalisée par l'InVS [24], l'impact sur l'approvisionnement en PSL, la possibilité de mettre en œuvre un test de dépistage sont des éléments importants pris en compte dans la décision et le choix de mettre en œuvre des mesures de prévention adaptées.

Références

- [1] Pillonel J, Brouard C, Laperche S, Barin F, Bernillon P, de Valk H; Groupe de travail Afssaps, EFS, INTS et InVS. Quantitative estimate of the risk of blood donation contamination by infectious agents. *Transfus Clin Biol*. 2009;16(2):138-45.
- [2] Pozzetto B, Garraud O. Emergent viral threats in blood transfusion. *Transfus Clin Biol*. 2011;18(2):174-83.
- [3] Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, Lanciotti RS, Page PL, Stramer SL, et al. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med*. 2003;349:1236-45.
- [4] Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, Trepka MJ, Blackmore CG, Hellinger WC, et al; West Nile Virus in Transplant Recipients Investigation Team. Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med*. 2003;348:2196-203.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention. West Nile Virus [Internet]. Atlanta: CDC. Disponible à : <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile>
- [6] Stramer SL, Linnen JM, Carrick JM, Foster GA, Kryztof DE, Zou S, et al. Dengue viremia in blood donors identified by RNA and detection of dengue transfusion transmission during the 2007 dengue outbreak in Puerto Rico. *Transfusion*. 2012;52(8):1657-66.
- [7] Sambri V, Cavrini F, Rossini G, Piaro A, Landini MP. The 2007 epidemic outbreak of Chikungunya virus infection in the Romagna region of Italy: a new perspective for the possible diffusion of tropical diseases in temperate areas? *New Microbiol*. 2008;31(3):303-4
- [8] La Ruche G, Souarès Y, Armengaud A, Peloux-Petiot F, Delaunay P, Desprès P, et al. First two autochthonous dengue virus infections in Metropolitan France, September 2010. *Euro Surveill*. 2010;15(39):19676.
- [9] Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Instruction n° DGS/R11-3/2012/168 du 23 avril 2012 mettant à jour le guide relatif aux modalités de mise en œuvre du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole. Disponible à : <http://www.sante.gouv.fr/la-dengue-les-documents-essentiels.html>
- [10] Institut de veille sanitaire. Maladie de Creutzfeldt-Jakob. Données épidémiologiques [Internet]. Saint-Maurice: InVS. Disponible à : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Maladie-de-Creutzfeldt-Jakob/Donnees-epidemiologiques>
- [11] Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, Edwards D, McCord L, Ritchie D, et al. Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J. Pathol*. 2004;(203)3:733-9.
- [12] Chadeau-Hayam M, Alperovitch A. Risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease in France. *Int J Epidemiol*. 2005;34(1):46-52.
- [13] Lacroux C, Bougard D, Litaïe C, Simmons H, Corbière F, Dernis D, et al. Impact of Leucocyte Depletion and Prion Reduction Filters on TSE Blood Borne Transmission. *PLoS One*. 2012;7(7):e42019.
- [14] Candolfi E. Le paludisme transfusionnel, les mesures de prévention. *Transfus Clin Biol*. 2005;12(2):107-13.
- [15] Seed CR, Kee G, Wong T, Law M, Ismay S. Assessing the safety and efficacy of a test-based, targeted donor screening strategy to minimize transfusion transmitted malaria. *Vox Sang*. 2010;98(3Pt):e182-e92.
- [16] Spencer B, Steele W, Custer B, Kleinman S, Cable R, Wilkinson S, et al. Risk for malaria in United States donors deferred for travel to malaria-endemic areas. *Transfusion*. 2009;49(11):2335-45.
- [17] Garraud O, Assal A, Pelletier B, Danic B, Kerleguer A, David B, et al. Overview of revised measures to prevent malaria transmission by blood transfusion in France. *Vox Sang*. 2008;95(3):226-31.
- [18] Bruce-Chwatt LJ. Transfusion malaria revisited. *Trop Dis Bull*. 1982;79(10):827-40.
- [19] Garraud O, Relave J, Flori P, Perraud R. Le risque de paludisme transfusionnel confronté à celui de la mutité biologique : deux données irréconciliables ? *Transf Clin Biol*. 2004;11(2):87-94.
- [20] Legros F, Danis M, Zuily E, Gentilini M. Paludisme en France métropolitaine en 1998. *CNRMI Bull*. 1999;15:1-34.
- [21] Flores-Chávez M, Fernández B, Puente S, Torres P, Rodríguez M, Monedero C, et al. Transfusional Chagas disease: parasitological and serological monitoring of an infected recipient and blood donor. *Clin Infect Dis*. 2008;46(5):e44-7.
- [22] Umezawa ES, Nascimento MS, Kesper N Jr, Coura JR, Borges-Pereira J, Junqueira AC, et al. Immunoblot assay using excreted-secreted antigens of *Trypanosoma cruzi* in serodiagnosis of congenital, acute and chronic Chagas' disease. *J Clin Microbiol*. 1996;34(9):2143-7.
- [23] Assal A, Corbi C. Maladie de Chagas et transfusion sanguine : un problème parasitaire émergent dans les pays non endémiques. *Transf Clin Biol*. 2011;18:286-91.
- [24] Institut de veille sanitaire. Estimation quantitative du risque de contamination d'un don de sang par des agents infectieux. Groupe de travail Afssaps, EFS, INTS, InVS. Saint-Maurice: InVS; 2007. 79 p. Disponible à : http://www.invs.sante.fr/publications/2007/contamination_sang/index.html

Estimation du nombre de donneurs de sang en phase préclinique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique en France*

Josiane Pillonel (j.pillonel@invs.sante.fr)¹, Jean-Philippe Brandel^{2,3,4}, Lucie Léon¹, Dominique Salomon^{3,5}, Stéphane Haïk^{2,3}, Isabelle Capek¹, Véronique Vaillant¹, Joliette Coste⁶, Annick Alperovitch^{3,5}

1/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

2/ Inserm, UMR-S 975, CNRS, UMR 7225, Université Pierre et Marie Curie, UMR 7225, S-975 (CRICM), Équipe maladie d'Alzheimer-maladies à prions, Paris, France

3/ Université Pierre et Marie Curie, Paris, France

4/ AP-HP, Cellule nationale de référence des maladies de Creutzfeldt-Jakob, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

5/ Inserm, U708 Neuroépidémiologie, Paris, France

6/ Établissement français du sang Pyrénées-Méditerranée, Montpellier, France

* Ce texte est une version courte de l'article initialement publié en anglais sous la référence : Pillonel J, Brandel JP, Léon L, Salomon D, Haïk S, Capek I, et al. Preclinical sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in French blood donors: an epidemiologic model-based study. *Transfusion*. 2012;52(6):1290-5.

Résumé / Abstract

Introduction – Une étude cas-témoin a récemment montré que les transfusés auraient un risque accru de développer une maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (MCJs), ce qui suggère que les donneurs de sang en phase préclinique silencieuse pourraient transmettre l'agent de la MCJs.

Méthode – Nous avons développé un modèle afin d'estimer le nombre de donneurs de sang susceptibles d'être en phase préclinique de MCJs au moment d'un don de sang, en prenant plusieurs hypothèses sur la durée d'infectiosité avant l'apparition des premiers signes cliniques. Les distributions par groupe d'âge et sexe des cas de MCJs, de la population des donneurs de sang, de la population générale et de la mortalité en population générale ont été utilisées dans le modèle.

Estimated number of blood donors expected to have preclinical sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in France

Background – A recent case-control study showed that transfusion recipients would be at an increased risk of developing sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD), suggesting that blood donors with silent preclinical sCJD could transmit the sCJD agent.

Methods – We developed a mathematical model to estimate the number of blood donors likely to be in the preclinical stage of sCJD when donating

Résultats – Entre 1999 et 2008, le modèle estime que, chaque année, au moment du don, une moyenne de 1,1 (écart-type (σ)=0,3) donneurs seraient en phase préclinique de MCJs si la durée d'infectiosité était égale à 1 an, 6,9 (σ =0,5) si la durée d'infectiosité était de 5 ans, 18,0 (σ =0,6) si elle était de 10 ans, et 33,4 (σ =1,1) si elle était de 15 ans.

Conclusion – Le nombre estimé de donneurs de sang à un stade préclinique de MCJs est limité. Ce résultat, ainsi que l'absence d'augmentation dans le monde du nombre de cas de MCJs au cours du temps, est en faveur d'un risque très faible, s'il existe, de transmission de la MCJs par transfusion.

Mots-clés / Keywords

Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique, donneurs de sang, infection silencieuse / Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, blood donors, silent infection

Introduction

Les premiers cas de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ), une encéphalopathie spongiforme transmissible humaine (EST) provoquée par l'agent infectieux de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), ont été décrits au Royaume-Uni en 1996 [1]. L'émergence de la vMCJ a soulevé des inquiétudes quant à l'innocuité des transfusions sanguines et des produits dérivés du sang. Trois cas de vMCJ liés à une transfusion et une personne infectée, mais décédée d'une autre maladie, ont été rapportés au Royaume-Uni [2]. Aucun autre cas de transmission liée à une transfusion de produits sanguins labiles provenant de patients décédés d'autres types de MCJ (sporadique, génétique ou iatrogène) n'a été signalé. Jusqu'à présent, les études sur le risque de transmission de la MCJ sporadique (MCJs) par transfusion sanguine avaient toutes donné des résultats négatifs [3-4], mais une étude cas-témoins italienne récente suggère la possibilité d'un lien entre les transfusions sanguines et la MCJs [5].

Les EST sont induites par l'accumulation dans le cerveau d'une forme à repliement anormal (PrP^{TSE}) de la protéine prion normale (PrP^C). La MCJs représente environ 80% des cas d'EST humaine. En France, la mortalité annuelle moyenne de la MCJs entre 1999 et 2008 était de 1,8 par million d'habitants¹. Du fait que la survie après l'apparition des premiers signes cliniques est seulement d'environ six mois, la mortalité et les taux d'incidence sont similaires. La MCJs survient très rarement avant l'âge de 50 ans et son incidence est maximale pour la tranche d'âge allant de 70 à 79 ans [6]. Mis à part l'âge, le seul autre facteur de risque bien établi pour la MCJs est le polymorphisme du gène de la protéine prion (PRNP) au codon 129 : les sujets homozygotes (méthionine-méthionine ou valine-valine au codon 129) ont un risque plus élevé de développer une MCJs que les sujets hétérozygotes (méthionine-valine) [7].

Dans cette étude, nous avons estimé le nombre annuel de donneurs de sang susceptibles d'être en

blood, under various assumptions about how long their blood might be infective prior to clinical onset. The model used distributions by age group and gender for: sCJD cases, blood donor population, French general population, and mortality in the general population.

Results – Using 1999-2008 data, modelling showed that, each year, an average of 1.1 (standard deviation (σ)=0.3) donors were within 1 year of sCJD onset at the time of blood donation, 6.9 (σ =0.5) donors were within 5 years, 18.0 (σ =0.6) were within 10 years, and 33.4 (σ =1.1) were within 15 years.

Conclusion – Few donors are expected to be in the late preclinical stage of sCJD at the time of blood donation. This result and that of the worldwide absence of any epidemic increase in sCJD over the years indicate that this risk of transfusion-transmitted sCJD, if any, is likely to be very low.

phase préclinique d'une MCJs, en faisant plusieurs hypothèses sur la durée d'infectiosité du sang avant l'apparition des signes cliniques. Les formes génétiques et iatrogènes de la maladie n'ont pas été prises en compte, car les sujets présentant des antécédents d'exposition à un risque iatrogène ou des antécédents familiaux de maladies à prions ne sont pas autorisés à donner leur sang.

Méthodes

Le nombre de donneurs de sang en phase préclinique de MCJs au moment du don a été estimé en utilisant les données et les hypothèses suivantes.

Données

Mortalité annuelle de la MCJs

En France, la surveillance de la MCJ est réalisée par le Réseau national de surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées, qui recense et enregistre les cas suspects de MCJ. Depuis 1993, ce registre a rejoint l'*European Union Collaborative Group on CJD* (EUROCJD), dont les méthodes de surveillance et de classification ont été décrites précédemment [3;4]. Un total de 959 décès liés à une MCJs probable ou confirmée à l'autopsie a été enregistré en France entre janvier 2000 et décembre 2008. Le sexe, l'année du décès et l'âge au moment du décès étaient des données disponibles pour chacun des cas. La survie après l'apparition des premiers signes cliniques de la MCJs étant très courte, nous avons utilisé, par souci de précision, les dates de décès plutôt que les dates d'apparition des premiers symptômes.

Données démographiques et mortalité

Les distributions par sexe et groupe d'âge (18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-65 ans) des donneurs de sang provenant des 17 centres de transfusion sanguine régionaux, sont centralisées chaque année par l'Institut de veille sanitaire (InVS). Sur la période d'étude (1999-2008), les sujets âgés de moins de 18 ans et ceux de plus de 65 ans n'étaient pas autorisés à donner leur sang.

Les distributions de la population générale par sexe, groupe d'âge et année ont été fournies par l'Institut

national de la statistique et des études économiques pour chaque année de 1999 à 2008².

Nous avons également utilisé les données de mortalité entre 1999 et 2008 en fonction de l'âge, du sexe et de l'année du décès de la population générale fournies par l'Institut national des études démographiques³. En effet, la MCJs ne survient généralement qu'après 60 ans, nous avons pris en compte la possibilité qu'une personne atteinte d'une MCJs préclinique puisse décéder d'une autre cause avant l'apparition des premiers symptômes.

Principales hypothèses

La principale difficulté a été l'incertitude liée à la durée de la phase préclinique de la MCJs. Les études expérimentales ont permis de fournir des données sur cette durée chez des modèles animaux, ce qui n'est pas nécessairement pertinent pour l'histoire naturelle de la MCJs. Nous avons donc étudié différents scénarios avec des périodes d'infectiosité de 1, 5, 10 ou 15 ans. Il importe de noter que plus la période d'incubation est longue, plus le nombre de personnes infectées par la forme anormale de la PrP est grand et plus le risque de décès du fait d'autres causes avant les premiers signes cliniques augmente. Nous avons également fait l'hypothèse que la distribution du polymorphisme *PRNP* chez les donneurs de sang était similaire à celle de la population générale et que les sujets incubant la MCJs avaient autant de chance de donner leur sang que la population générale, sauf au cours de l'année précédant leur décès. Nous avons en effet supposé qu'un patient décédé de la MCJs n'avait pas donné son sang au cours de l'année précédant sa mort. Enfin, nous avons fait l'hypothèse que la mortalité annuelle liée à la MCJs était stable au cours du temps. Par conséquent, la mortalité annuelle moyenne de la MCJs calculée de 2000 à 2008 nous a permis d'estimer la mortalité après 2008, lorsque nous avons pris en compte des durées d'infectiosité de 5, 10 et 15 ans. De la même façon, nous avons supposé qu'il n'y avait pas de tendance temporelle

¹ <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Maladie-de-Creutzfeldt-Jakob/Donnees-epidemiologiques>

² http://www.insee.fr/fr/themes/theme.asp?theme=2&sous_theme=0&type=2&nivgeo=0&numpage=2&nombre=2

³ http://www.ined.fr/fr/france/mortalite-causes-deces/deces_sexe_age/

des taux de mortalité de la population générale et nous avons ainsi appliqué les taux de 2008 aux années suivantes.

Le modèle

Nous avons estimé le nombre annuel de donneurs de sang en phase préclinique de MCJs par groupe d'âge et par sexe à l'aide d'un modèle mathématique décrit dans l'article publié dans *Transfusion* [8], en prenant plusieurs hypothèses sur la durée d'infectiosité avant l'apparition des premiers signes cliniques. Ce modèle a utilisé les distributions des cas de MCJs, les proportions de donneurs de sang et la distribution de la mortalité dans la population générale par groupe d'âge et sexe.

Résultats

Caractéristiques démographiques des personnes atteintes de MCJs

De 2000 à 2008, 959 cas de MCJs (556 confirmés par autopsie et 403 probables) ont été diagnostiqués chez 537 patients de sexe féminin (56%) et 422 patients de sexe masculin. L'âge moyen au décès était de 69,8 ans (écart-type (σ)=9,2 ; médiane, 71 ans ; extrêmes : 33-91 ans) (figure 1). Le nombre moyen de cas annuel de MCJs était égal à 106 (σ =17).

Caractéristiques démographiques de la population des donneurs de sang

Chaque année, environ 1,55 million de personnes ont donné leur sang, ce qui représente 4,1% de la population française âgée de 18 à 65 ans. La proportion de donneurs de sang était similaire entre les femmes et les hommes mais variait avec l'âge (figure 2) : la proportion des donneurs de sang était plus élevée (5,5%) pour la tranche d'âge des 18-29 ans et plus faible (2,4%) pour la tranche d'âge des 60-65 ans.

Nombre annuel estimé de donneurs de sang en phase préclinique de MCJs

Entre 1999 et 2008, le modèle a estimé que, chaque année, une moyenne de 1,1 (σ =0,3) donneurs seraient en phase préclinique de MCJs si la durée d'infectiosité était égale à 1 an, 6,9 (σ =0,5) si la durée d'infectiosité était de 5 ans, 18,0 (σ =0,6) si elle était de 10 ans, et 33,4 (σ =1,1) si elle était de 15 ans. La figure 3 montre que le nombre annuel estimé de donneurs de sang en phase préclinique de MCJs a été stable sur la période d'étude pour chaque période d'infectiosité.

Au cours de la période 1999-2008, le nombre moyen de dons par donneurs de sang était de 1,64 (25,4 millions de dons provenant de 15,5 millions de donneurs). En utilisant cette valeur, le risque qu'un don de sang provienne d'un donneur en phase préclinique de MCJs a été estimé à 1 sur 1 410 000 pour une période d'infectiosité de la MCJs de 1 an, à 1 sur 225 000 pour une période d'infectiosité de 5 ans et, respectivement, de 1 sur 86 000 et de 1 sur 46 500 pour des périodes d'infectiosité de 10 et 15 ans.

Figure 1 Distribution des cas de Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (confirmés et probables) en fonction de l'âge au décès. France, 2000-2008 / Figure 1 Distribution of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease cases (definite and probable) by age at death, France, 2000-2008

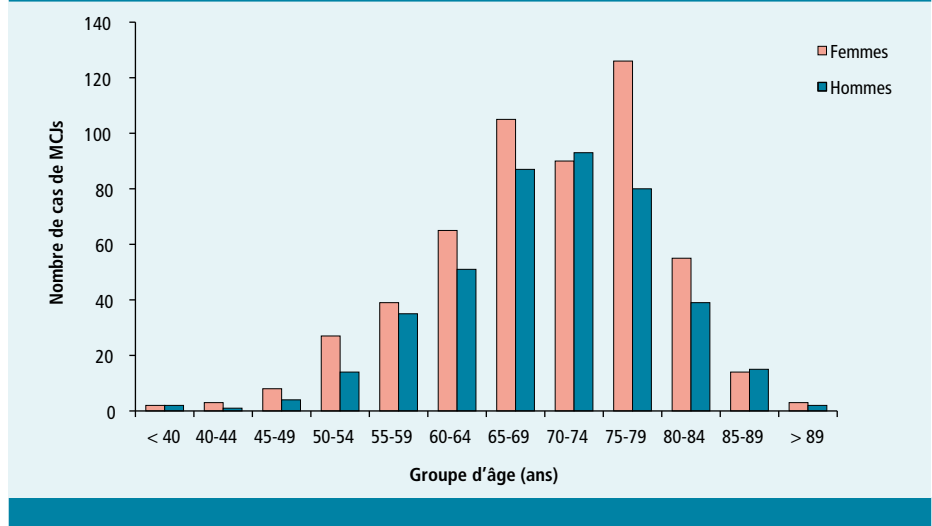


Figure 2 Distribution de la population des donneurs de sang, par groupe d'âge et année du don. France, 1999-2008 / Figure 2 Distribution of the blood donor population, by age group and year of donation, France, 1999-2008

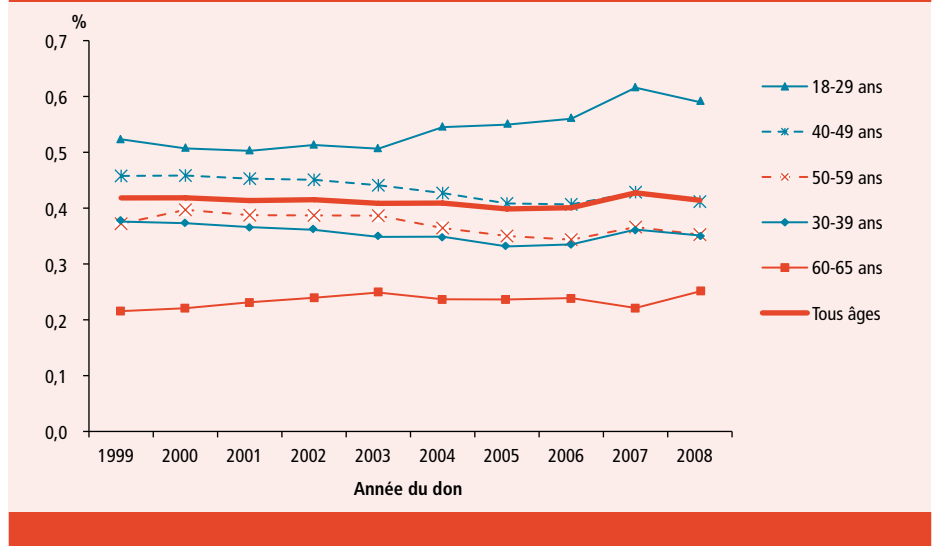
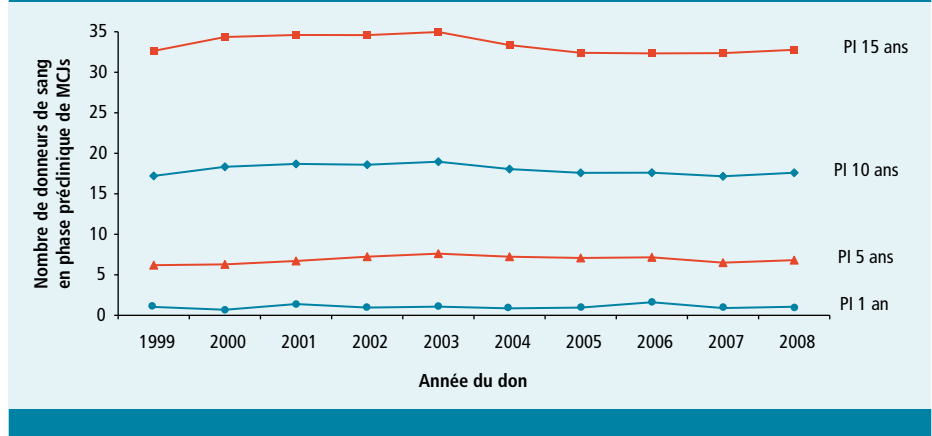


Figure 3 Nombre annuel attendu de donneurs de sang en phase préclinique de MCJs pour quatre périodes d'infectiosité (PI), France, 1999-2008 / Figure 3 Expected annual number of blood donors with preclinical sCJD for four periods of infectivity (PI). France, 1999-2008



Discussion

Le nombre annuel de donneurs en phase préclinique de MCJs serait compris entre 1 et 33, en considérant une phase préclinique infectieuse variant d'un an à

15 ans avant l'apparition des symptômes. Si l'on restreint cette période à 5 ans maximum, le risque théorique qu'un don de sang soit infecté varie de 1 sur 1,41 million à 1 sur 225 000. Ce risque est équi-

valent aux autres risques transfusionnels, que l'on estimait être de 1 sur 1,37 million de dons pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), 1 sur 860 000 pour le virus de l'hépatite C (VHC) et de 1 sur 470 000 pour le virus de l'hépatite B entre 1998 et 2000 en France, avant la mise en place du dépistage génomique viral pour le VIH-1 et le VHC [9].

La limite d'âge supérieure des donateurs de sang est récemment passée en France de 65 à 70 ans. Toutefois, l'impact de ce changement sur le nombre de donateurs en phase préclinique de MCJs est négligeable, puisqu'en 2010, moins de 1% des donateurs étaient âgés de 66 à 70 ans.

Ces estimations sont basées sur des données provenant du Réseau national de surveillance de la MCJ, considéré comme un registre de haute qualité au sein du groupe collaboratif EURO-CJD. Nous avons utilisé un modèle simple qui prend en compte les autres causes de décès et qui repose sur des hypothèses raisonnables. La principale difficulté a été la durée supposée de la phase préclinique infectieuse.

Bien que les modèles expérimentaux ne soient pas totalement pertinents pour les maladies à prions humaines, leurs résultats montrent que l'infectiosité du sang a pu être établie pour la tremblante du mouton, l'ESB, la vMCJ et le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker [10-12]. Il n'est cependant pas possible de déterminer clairement depuis combien de temps le sang est infectieux avant l'apparition des premiers signes cliniques de l'EST. Les quelques transmissions expérimentales montrent que le sang est infectieux au début de la période d'incubation chez environ un tiers des animaux, et chez tous les animaux une fois que la maladie est déclarée [7]. Dans les cas rapportés de transmission de la vMCJ par transfusion sanguine, les donateurs ont commencé à développer les premiers signes de la maladie dans les trois ans qui ont suivi le don, et la période d'incubation chez les receveurs allait de 5 à 9 ans.

Si un lien entre antécédents d'intervention chirurgicale et risque de MCJs a pu être suggéré dans certaines des études cas-témoins qui ont examiné ce lien [13;14], la relation entre transfusion et MCJs est encore plus incertaine. En effet, parmi l'ensemble des études qui ont analysé la possibilité d'une telle relation, une seule étude cas-témoin réalisée en Italie a montré une association significative entre la MCJs et une transfusion sanguine ayant eu lieu au moins 10 ans avant l'apparition des premiers signes cliniques de la MCJs chez le receveur (odds ratio ajusté, 5,05 [1,37-18,63]) [5]. Cependant, comme le soulignent les auteurs eux-mêmes, ce résultat est-il biologiquement plausible ou bien est-il la conséquence de biais dans le schéma de l'étude ? Les

études cas-témoins sur un lien éventuel entre transfusion et MCJs présentent en effet une fiabilité limitée, du fait notamment d'un biais de mémorisation. Une approche mieux appropriée consisterait à croiser les registres de MCJ aux dossiers des receveurs de transfusions sur une longue période.

Dans tous les pays, un grand nombre de mesures préventives ont été introduites afin de protéger les produits sanguins contre le risque d'agents infectieux. Il s'agit notamment de l'exclusion des personnes ayant des facteurs de risque particuliers, du dépistage des dons de sang pour des infections transmissibles par transfusion, du rappel et du retrait de tous les composants sanguins, produits plasmatiques et tissus issus de personnes ayant ultérieurement développé une maladie transmissible. Cependant, peu de ces mesures s'avèrent adaptées dans le cas de la MCJs. Aucun dépistage n'est pour l'instant disponible pour détecter la MCJs. L'exclusion des donateurs qui présentent des antécédents d'interventions chirurgicales neurologiques ou ophtalmologiques, qui ont reçu une greffe d'organe ou de tissu ou qui ont des antécédents familiaux de maladies à prions ou de démence, ainsi que celle des sujets ayant reçu un traitement à base d'hormones de croissance ou de gonadotrophines, réduit le risque potentiel de transmission de MCJ iatrogène ou génétique par transfusion, mais n'empêche pas le prélèvement de sang d'un donneur incubant une MCJs. Bien que des études aient suggéré que des antécédents d'intervention chirurgicale puissent être un facteur de risque pour la MCJs [13-15], il n'est pas envisageable de refuser tous les dons de sang provenant de sujets ayant subi une intervention chirurgicale. Ainsi, en France, seules deux mesures peuvent contribuer à réduire le risque théorique de MCJs liée à une transfusion : l'exclusion des personnes ayant reçu une transfusion sanguine et le retrait de tous les produits sanguins préparés à partir d'un don d'une personne dont on apprend *a posteriori* qu'elle est potentiellement atteinte de MCJs. Dans ce dernier cas, les produits sanguins labiles ont généralement déjà été utilisés au moment de la notification de la MCJs et seuls les produits dérivés du plasma sont encore en circulation. Ainsi, parmi les mesures visant à réduire le risque d'infection transmise par transfusion, très peu sont réellement efficaces pour minimiser le risque théorique de transmission de l'agent de la MCJs par transfusion.

D'un autre côté, il convient de garder à l'esprit que la MCJs n'est pas une maladie émergente. En effet, des centaines de milliers de personnes ont reçu du sang provenant de donateurs incubant la MCJs. L'absence au niveau mondial de toute augmentation dans des proportions épidémiques de la MCJs sur

une très longue période est rassurante et indique que le risque de transmission de la MCJs par le sang, s'il existe, est certainement très faible.

Remerciements

Nous remercions Pascale Bernillon (InVS) pour son aide concernant la méthodologie de l'étude.

Références

- [1] Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, *et al.* A new variant Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*. 1996;347:921-5.
- [2] Hewitt PE, Llewelyn CA, Mackenzie J, Will RG. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: results of the UK transfusion medicine epidemiological review study. *Vox Sang*. 2006;91(3):221-30.
- [3] van Duijn CM, Delasnerie-Lauprêtre N, Masullo C, Zerr I, de Silva R, Wientjens DP, *et al.* Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-95. European Union Collaborative Study Group of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). *Lancet*. 1998;351(9109):1081-5.
- [4] Zerr I, Brandel JP, Masullo C, Wientjens D, de Silva R, Zeidler M, *et al.* European surveillance on Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study for medical risk factors. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(7):747-54.
- [5] Puopolo M, Ladogana A, Vetrugno V, Pocchiari M. Transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion: risk factor and possible biases. *Transfusion*. 2011;51(7):1556-66.
- [6] [Institut de veille sanitaire. La maladie de Creutzfeldt-Jakob en France, 1992-2002. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2004. 2p. Disponible à : http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/%28id%29/PMB_5921
- [7] Alperovitch A, Zerr I, Pocchiari M, Mitrova E, de Pedro Cuesta J, Hegyi I, *et al.* Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*. 1999;353(9165):1673-4.
- [8] Pillonel J, Brandel JP, Léon L, Salomon D, Haïk S, Capek I, *et al.* Preclinical sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in French blood donors: an epidemiologic model-based study. *Transfusion*. 2012;52(6):1290-5.
- [9] Pillonel J, Laperche S, Saura C, Desenclos JC, Couroucé AM. Trends in residual risk of transfusion transmitted viral infections in France between 1992 and 2000. *Transfusion*. 2002;42(2):980-8.
- [10] Brown P. Creutzfeldt-Jakob disease: reflections on the risk from blood product therapy. *Haemophilia*. 2007;13 Suppl 5:33-40.
- [11] Brown P, Gibbs CJ, Rodgers-Johnson P, Asher DM, Sulima MP, Bacote A, *et al.* Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol*. 1994;35(5):513-29.
- [12] McCutcheon S, Alejo Blanco AR, Houston EF, de Wolf C, Tan BC, Smith A, *et al.* All clinically-relevant blood components transmit prion disease following a single blood transfusion: a sheep model of vCJD. *PLoS One*. 2011;6(8):e23169.
- [13] Collins S, Law MG, Fletcher A, Boyd A, Kaldor J, Masters CL. Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Lancet*. 1999;353(9154):693-7.
- [14] Ward HJ, Everington D, Croes EA, Alperovitch A, Delasnerie-Lauprêtre N, Zerr I, *et al.* Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and surgery: a case-control study using community controls. *Neurology*. 2002;59(4):543-8.
- [15] De Pedro-Cuesta J, Mahillo-Fernández I, Rábano A, Calero M, Cruz M, Siden A, *et al.* EURO-SURGYCJD Research Group. Nosocomial transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: results from a risk-based assessment of surgical interventions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(2):204-12.

La publication d'un article dans le BEH n'empêche pas sa publication ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec citation exacte de la source.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>

Directrice de la publication : Dr Françoise Weber, directrice générale de l'InVS
Rédactrice en chef : Judith Benrekassa, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Rédactrice en chef adjointe : Jocelyne Rajnchapel-Messai
Secrétaires de rédaction : Laetitia Gouffé-Benadiba, Farida Mihoub

Comité de rédaction : Dr Sabine Abitbol, médecin généraliste ; Dr Thierry Ancelle, Faculté de médecine Paris V ; Dr Pierre-Yves Bello, Direction générale de la santé ; Dr Juliette Bloch, CNSA ; Dr Sandrine Danet, ATIH ; Dr Claire Fuhrman, InVS ; Dr Bertrand Gagnière, Cire Ouest ; Anabelle Gilg Soit Ilg, InVS ; Dorothee Grange, ORS Ile-de-France ; Dr Rachel Haus-Cheymol, Service de santé des Armées ; Eric Jouglia, Inserm CépIdc ; Dr Nathalie Jourdan-Da Silva, InVS ; Dr Guy La Ruche, InVS ; Agnès Lefranc, InVS ; Dr Bruno Morel, ARS Rhône-Alpes ; Dr Valérie Schwoebel, Cire Midi-Pyrénées ; Hélène Therre, InVS.

Préresse : Bialec, 95, boulevard d'Austrasie - 54000 Nancy
N° INPI : 00 300 1836 - ISSN 0245-7466