

Maladies infectieuses

Estimation quantitative du risque de contamination d'un don de sang par des agents infectieux

Groupe de travail Afssaps, EFS, INTS, InVS

Sommaire

Abréviations	2
Résumé	3
Introduction	5
Méthodes	6
Résultats	7
1. Agents infectieux étudiés	7
2. Analyse des méthodes d'estimation du risque de contamination d'un don de sang par un agent infectieux	10
3. Infection à virus West Nile	18
4. Hépatite A	21
5. Hépatite E	29
6. Dengue	31
7. Infection à Hantavirus <i>puumala</i>	34
8. Mégalérythème épidémique	36
9. Infection à <i>Yersinia enterocolitica</i>	38
10. Fièvre Q	40
11. Leptospirose	43
12. Toxoplasmose	46
13. Leishmaniose viscérale	48
14. Maladie de Chagas	50
15. Infection à Chikungunya	56
Discussion	62
Références bibliographiques	65
Index des tableaux	74
Index des figures	75
Annexe : Méthode de calcul des intervalles de confiance d'une proportion par la méthode quadratique de Fleiss	76

Estimation quantitative du risque de contamination d'un don de sang par des agents infectieux

Institutions et personnes ayant contribué à ce travail

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé :

Jean-François Legras, Marc Martin, Élodie Pouchol, Isabelle Sainte-Marie

Établissement français du sang :

Azzedine Assal, Philippe Biagini, Marie-Hélène El Ghouzzi, Pierre Gallian, Pascal Morel

Institut national de la transfusion sanguine :

Syria Laperche

Institut de veille sanitaire :

Pascale Bernillon, Frédérique Biton, Cécile Brouard, Isabelle Capek, Élisabeth Delarocque-Astagneau, Henriette de Valk, Dominique Jeannel, Alexandra Mailles, Josiane Pillonel, Isabelle Quatresous, Ludovic Sanchez, Norbert Schwarz, Véronique Vaillant

Coordinateurs de rédaction :

Cécile Brouard, Henriette de Valk, Josiane Pillonel

Remerciements

Les auteurs remercient Brad J. Biggerstaff du National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins, Colorado, pour son aide technique.

Abréviations

Ac	Anticorps
ADN	Acide désoxyribonucléique
AES	Accident d'exposition au sang
AFS	Agence française du sang
Afssa	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ALAT	Alanine amino transférase
ARN	Acide ribonucléique
CDC	Centers for disease control and prevention
CGR	Concentré de globules rouges
CHU	Centre hospitalo-universitaire
Cire	Cellule interrégionale d'épidémiologie
CNR	Centre national de référence
CPA	Concentrés de plaquettes d'aphérèse
CVE	Courbe virémique estimée
Ddass	Direction départementale des affaires sanitaires et sociales
DFA	Départements français d'Amérique
DGAL	Direction générale de l'alimentation
DGS	Direction générale de la santé
DGV	Dépistage génomique viral
DOM	Département d'outre-mer
EFS	Établissement français du sang
FHSR	Fièvre hémorragique avec syndrome rénal
HTLV	Human T-lymphotropic virus
IFI	Immunofluorescence indirecte
Ig	Immunoglobuline
INTS	Institut national de la transfusion sanguine
InVS	Institut de veille sanitaire
LABM	Laboratoire d'analyses biologiques et médicales
LFB	Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies
MDS	Médicament dérivé du sang
PCR	Polymerase chain reaction
PSL	Produit sanguin labile
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORS	Observatoire régional de la santé
RT-PCR	Reverse transcriptase polymerase chain reaction
Tiac	Toxi-infection alimentaire collective
VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VHE	Virus de l'hépatite E
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VWN	Virus West Nile

L'existence d'un passage sanguin asymptomatique de certains virus, bactéries ou parasites, entraîne un risque de transmission de ces agents lors d'une transfusion sanguine. Si ce risque est actuellement bien maîtrisé pour certains agents infectieux (VIH, VHC, VHB), il n'est en revanche pas documenté et quantifié pour d'autres agents pathogènes, responsables d'infections non dépistées ou encore indétectables par sérologie au moment du don. Ce risque est généralement faible en situation endémique, mais il augmente dans le temps et l'espace lors de la survenue de cas groupés ou d'épidémies. Des mesures de prévention peuvent alors être mises en place (suspension de la collecte, mise en quarantaine des dons...). Ces mesures pouvant avoir d'importantes répercussions, notamment en terme de santé publique, en limitant l'approvisionnement des établissements de soins en produits sanguins labiles, il est important que leur mise en place et leur durée d'application soient adaptées au risque de transmission par transfusion. Des estimations quantitatives du risque de contamination d'un don de sang peuvent ainsi permettre d'orienter ces mesures de prévention.

C'est dans ce contexte que l'Institut de veille sanitaire (InVS) a initié, début 2005, ce projet visant à disposer *a priori* d'estimations quantitatives du risque de contamination d'un don de sang par des agents infectieux pour différents *scenarii* en termes d'incidence et de distribution spatio-temporelle.

Ce travail permet d'apprécier le risque de contamination d'un don de sang par un agent pathogène donné. En revanche, il ne permet pas d'estimer le risque de transmission au receveur, car il ne prend en compte ni l'efficacité de la transmission, ni l'efficacité des procédés de préparation des produits sanguins labiles, ni l'immunité du receveur.

Réalisé par un groupe de travail associant l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), l'Établissement français du sang (EFS), l'Institut national de la transfusion sanguine et l'InVS, ce rapport :

- propose une sélection d'agents infectieux posant un risque transfusionnel potentiel à étudier de façon prioritaire (virus West Nile, virus de l'hépatite A et E, virus de la dengue, Hantavirus, Parvovirus B19, virus Chikungunya, *Yersinia enterocolitica*, *Coxiella burnetii*, *Leptospira interrogans*, *Toxoplasma gondii*, *Leishmania spp.*, *Trypanosoma cruzi*) ;
- fait le point sur les différentes méthodes permettant l'estimation de risque, ainsi que sur leurs limites et leurs avantages ;
- documente, pour chaque agent infectieux jugé prioritaire, les paramètres nécessaires à l'estimation de risque et identifie les paramètres manquants ;
- développe des *scenarii* d'incidence plausibles en situations endémique et épidémique ;
- présente des estimations de risque de contamination d'un don de sang pour des situations endémiques et épidémiques passées lorsque les données étaient disponibles.

Ainsi, pour le virus West Nile, lors de l'épisode de cas groupés survenu dans le Var en 2003, le risque moyen de contamination d'un

don a été estimé à 6 dons pour 100 000. La méthode d'estimation majoritairement utilisée dans le cadre de ce projet a été validée pour ce virus, aux États-Unis, par confrontation des estimations avec les mesures directes de génome viral sur les dons de sang.

Pour le Parvovirus B19, le risque a pu être estimé directement à partir du dépistage génomique viral sur le plasma destiné au fractionnement. Sur une période de 10 ans, ce risque était de 12 dons virémiques pour 100 000 dons. Lors d'une période épidémique de février à septembre 2005, ce risque a atteint 23 pour 100 000 dons.

Le risque de contamination d'un don par *Leptospira* est faible, aussi bien en situation endémique qu'épidémique, estimé respectivement entre 0,02 et 0,08 pour 100 000 dons et 0,1 et 0,9 pour 100 000 dons selon les épisodes épidémiques étudiés.

En Guyane, le risque de contamination d'un don par *T. cruzi* a été estimé à 250 pour 100 000 dons. En raison de ce risque, les collectes ont été suspendues en Guyane depuis avril 2005. En métropole et aux Antilles, ce risque a été estimé en se basant sur la prévalence de cette infection estimée chez des personnes nées ou ayant séjourné en Amérique latine, ou dont la mère est née en Amérique latine, et sur les estimations du nombre de donneurs de sang appartenant à ces groupes à risque d'infection. Le risque de contamination d'un don par *T. cruzi* a été estimé à 0,68 pour 100 000 dons en métropole et à 3,28 pour 100 000 dons aux Antilles, correspondant respectivement à 17 dons et moins d'un don à risque par an. Depuis 2005, les personnes ayant séjourné plus de trois mois en Amérique latine sont temporairement exclues du don, ce qui a modifié ce risque. Par ailleurs, des études sont actuellement en cours pour affiner ces estimations, notamment à partir du dépistage sérologique des groupes à risque mis en place en mai 2007 pour les collectes en métropole, et en novembre 2006 pour les collectes aux Antilles.

Pour la dengue, lors de l'épidémie survenue en Martinique en 2001, le risque de contamination d'un don a été multiplié par un facteur de 24 par rapport à la période pré-épidémique. Le risque absolu, lors de cet épisode épidémique, a été estimé entre 58 et 649 dons contaminés pour 100 000 selon les hypothèses sur la proportion de formes asymptomatiques. Ces estimations, très élevées, sont à confronter avec l'absence de cas de transmission transfusionnelle de dengue documentée à ce jour par l'hémovigilance, sous réserve d'un biais déclaratif. Ceci souligne l'importance d'étudier l'efficacité de la transmission.

La méthode d'estimation de risque a été appliquée en temps réel à l'épidémie de Chikungunya survenue à La Réunion en 2005-2006. Des estimations du risque de contamination d'un don de sang par le Chikungunya ont ainsi été réalisées dès fin janvier 2006, simultanément à l'arrêt de la collecte de sang total par l'EFS, au moment où l'épidémie atteignait son maximum avec une incidence hebdomadaire estimée entre 15 000 et 45 000 cas. Ces estimations ont par la suite pu être affinées à l'aide de données d'incidence consolidées et de nouvelles connaissances sur les paramètres acquises au cours de l'épidémie. Lors du pic épidémique de février 2006, ce risque a été estimé à 1 500 dons contaminés sur 100 000. Ainsi, l'arrêt de la collecte a permis d'éviter

40 dons contaminés. Ces estimations ont été confortées par les résultats du dépistage génomique viral sur les dons plaquettaires, poursuivis pendant l'épidémie.

Pour les autres agents, les paramètres nécessaires à l'estimation de risque et des *scenarii* d'incidence ont été documentés en fonction des données disponibles. Toutefois, les données sur la fréquence et la durée du passage sanguin asymptomatique sont à ce jour insuffisantes pour pouvoir aboutir à des estimations chiffrées. Ces données mériteraient d'être complétées à l'occasion de recherches menées sur ces agents pathogènes.

Ce travail, qui a abouti, pour certains agents infectieux, à une estimation du risque de contamination d'un don de sang, constitue une première étape dans l'estimation du risque de transmission d'un agent infectieux d'un donneur de sang au receveur. L'étape suivante suppose la prise en compte d'autres éléments : efficacité de la transmission, efficacité des procédés de préparation des produits sanguins labiles, immunité du receveur. Elle pourrait être réalisée par des groupes de l'Afssaps qui réunissent des experts en sécurité transfusionnelle, en microbiologie et en épidémiologie.

Introduction

L'existence d'un passage sanguin asymptomatique de certains virus, bactéries ou parasites, pose un risque de transmission de ces agents lors d'une transfusion sanguine. Ce risque est bien maîtrisé pour certaines infections comme celles dues aux VIH, VHC et VHB, grâce à la sélection des donneurs en amont du don et à la qualification biologique du don (recherche des anticorps et/ou antigènes et recherche de l'ARN du VIH-1 et du VHC). Il persiste néanmoins un risque de transmission virale lié aux dons prélevés pendant la "fenêtre silencieuse", définie comme la phase précoce de l'infection qui précède l'apparition des marqueurs biologiques. Ce risque est bien documenté et régulièrement réévalué [1].

Cependant, il existe d'autres infections pour lesquelles la transmission par le sang est plausible ou même documentée, du fait d'un passage sanguin de l'agent infectieux chez un donneur infecté et asymptomatique au moment du don. Ces infections sont majoritairement des infections aiguës qui ne sont donc pas encore détectables par sérologie. En dehors d'un contexte d'épidémie, le risque de transmission est généralement faible du fait d'une courte durée du passage sanguin de l'agent et/ou d'une faible incidence de l'infection. Mais, dans un contexte de cas groupés ou d'épidémie, ce risque augmente et varie en fonction de la zone géographique et du temps. Des mesures de prévention peuvent alors être envisagées et éventuellement mises en place, basées ou non sur des évaluations de risque sanitaire. Ainsi, une épidémie de fièvre Q, à Chamonix, en 2002 [2], a conduit à un arrêt de la collecte dans la zone géographique de l'épidémie pendant plusieurs mois et à l'exclusion, dans la France entière, des candidats au don ayant séjourné dans la vallée de Chamonix pendant l'épidémie. Cette mesure a été prise au nom du principe de précaution, mais ne reposait pas sur une estimation quantitative du risque de transmission. De même, lors d'un épisode de cas groupés d'infections humaines par le virus West Nile (VWN), survenu dans le Var pendant l'été 2003 [3], des mesures de sécurisation des dons de sang ont été mises en place : information des médecins de collecte, exclusion temporaire des donneurs symptomatiques résidant ou ayant récemment séjourné dans le Var, renforcement de la sélection clinique pré-don et de l'information clinique post-don (sensibilisation des donneurs sur la nécessité de déclarer tout symptôme évoquant une infection à VWN, survenant dans les 14 jours suivant le don) et mise en quarantaine des produits sanguins labiles (PSL) issus de donneurs suspectés ou diagnostiqués d'infection à VWN après le don.

Ces mesures peuvent avoir de lourdes conséquences financières et logistiques, mais également en terme de santé publique, puisqu'elles limitent l'approvisionnement des établissements de soins par l'Établissement français du sang (EFS) en produits sanguins labiles. Il est donc important que leur mise en place soit proportionnée à l'importance du risque et que leur durée d'application soit adaptée. Ceci suppose une estimation quantitative du risque de contamination d'un don qui est d'autant plus difficile à réaliser en situation d'urgence.

C'est dans ce contexte que l'Institut de veille sanitaire (InVS) a initié, début 2005, un projet visant à disposer *a priori* d'estimations quantitatives du risque de contamination d'un don de sang par des agents infectieux pour différents *scenarii* en termes d'incidence et de distribution spatio-temporelle. Elles doivent permettre, en cas d'épidémie, de juger plus rapidement de la nécessité de mettre en place des mesures de prévention et d'orienter ces mesures. Ces estimations concerneront :

- les contaminations d'un don de sang par un donneur infecté et non pas les contaminations liées à un environnement souillé ou à une erreur technique ;
- le risque de contamination d'un don de sang et non pas le risque de contamination chez le receveur par un produit sanguin labile ;
- les agents dont l'infection est acquise sur le territoire français (métropole et départements d'outre-mer – DOM) et jugés prioritaires en raison de leur fréquence, de leur gravité et de leur potentiel épidémique.

En effet, l'estimation du risque d'infection d'un receveur doit prendre en compte des paramètres dépassant le cadre des missions de l'InVS tels que l'efficacité des procédés de préparation des produits sanguins labiles (la déleucocytation par exemple), l'efficacité de la transmission et l'immunité préalable des receveurs. Ce projet d'estimation du risque de contamination d'un don constitue une première étape, qui pourra par la suite être complétée par un projet développé au sein des structures expertes dans le domaine du risque transfusionnel.

Dans un premier temps, ce document décrit les différentes phases de la démarche méthodologique mise en œuvre. Puis, il présente les résultats de ces différentes étapes : sélection des agents infectieux étudiés, analyse des méthodes d'estimation du risque de contamination d'un don de sang puis, pour chaque agent infectieux (virus, bactéries puis parasites), l'état des connaissances sur les paramètres nécessaires à l'estimation de risque, des données d'incidence (le plus souvent en situations endémique et épidémique) et, lorsqu'elles ont pu être réalisées, des estimations du risque de contamination d'un don de sang par ces agents infectieux dans différents *scenarii* d'incidence plausibles. Enfin, ce rapport illustre l'application, menée dans le cadre de ce projet, à l'estimation de risque de contamination d'un don de sang en situation réelle, à l'occasion de l'épidémie de Chikungunya survenue à La Réunion en cours de projet.

Ce projet a été réalisé dans le cadre d'un groupe de travail réunissant des membres de l'InVS (Département des maladies infectieuses, Département international et tropical, Service documentation) et des experts de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps), de l'EFS et de l'Institut national de la transfusion sanguine (INTS). Ce groupe de travail a eu pour rôles de sélectionner les agents infectieux à étudier de façon prioritaire, d'identifier les travaux, documents et données existants, ainsi que d'autres experts extérieurs au groupe de travail, de valider les méthodes d'estimation et le choix des paramètres, et de valider le document final et les conclusions. L'ensemble des documents produits ont été validés au sein du groupe de travail à l'occasion de quatre réunions de travail.

Par ailleurs, au cours du processus de sélection des agents infectieux à étudier, le groupe a pu bénéficier de l'expertise des Centres nationaux de référence (CNR).

L'estimation quantitative du risque de contamination d'un don de sang s'est déroulée en cinq étapes :

- 1) identification des agents infectieux à étudier : les agents à étudier de façon prioritaire ont été sélectionnés à partir d'une première liste de près de 140 agents infectieux, en fonction des critères suivants qui ont été recherchés par une revue de la littérature et la consultation d'experts :
 - existence d'un passage sanguin asymptomatique,
 - endémicité de l'agent en France ou introduction probable,
 - gravité de l'infection,
 - fréquence,
 - potentiel épidémique,
 - absence de critères d'exclusion au don du sang,
 - transmission par transfusion documentée,
 - disponibilité des données,
 - absence d'autres groupes de travail sur le risque de transmission par le sang (ex. : prions) [4] ;

- 2) détermination du modèle à utiliser. À partir d'une revue de la littérature, les différentes méthodes d'estimation quantitative du risque ont été recensées, ainsi que leurs intérêts, leurs limites et leurs conditions d'application ;
- 3) estimation des paramètres du modèle pour chaque agent infectieux, à partir des données publiées et de la consultation d'experts. Il s'agissait notamment de données portant sur la proportion de formes asymptomatiques, la durée du passage sanguin de l'agent infectieux chez les sujets asymptomatiques et chez les sujets symptomatiques, avant l'apparition des symptômes, et de la proportion de cas détectés par les systèmes de surveillance ;
- 4) développement de *scenarii* de situations endémiques et épidémiques plausibles, à partir des données de surveillance et des investigations d'épidémies ;
- 5) application du modèle pour les différents *scenarii* développés. Cette dernière étape a ainsi abouti à des estimations quantitatives du risque de contamination d'un don de sang en situations endémique et épidémique.

1. Agents infectieux étudiés

Douze agents à étudier de façon prioritaire ont été retenus sur les critères précédemment cités (tableau 1).

Ils se répartissent en :

- 3 bactéries : *Yersinia enterocolitica*, *Coxiella burnetii* et *Leptospira* spp. ;
- 6 virus : virus de l'hépatite A, virus de l'hépatite E, virus West Nile, virus de la dengue, Hantavirus *puumala* et Parvovirus B19 ;
- 3 parasites : *Toxoplasma gondii*, *Leishmania* spp. et *Trypanosoma cruzi*.

Ces agents pathogènes ont été sélectionnés sur les principaux arguments suivants :

- *Yersinia enterocolitica* : de nombreux cas de transmission par transfusion ont été décrits [5-8]. La létalité des receveurs de PSL contaminés par *Yersinia enterocolitica* est très importante, supérieure à 50 % (choc septique, septicémie) [7]. Cette bactérie est en effet capable de croître dans les poches de sang réfrigérées et de libérer une endotoxine [7,9] ;
- *Coxiella burnetii* : la forte proportion de formes asymptomatiques et l'existence d'un potentiel épidémique élevé justifie que le risque de contamination d'un don de sang par cette bactérie dans un contexte épidémique soit quantifié ;
- *Leptospira* spp. : cette bactérie a été sélectionnée en raison de l'existence de nombreuses formes a- ou pauci-symptomatiques [10] et du potentiel épidémique. De plus, la bactériémie asymptomatique peut être longue, jusqu'à 10 jours ;
- virus de l'hépatite A : une quantification du risque de contamination d'un don de sang par ce virus est nécessaire, en raison de la forte proportion de formes asymptomatiques [11], de la durée importante de la virémie asymptomatique [12] et du fort potentiel épidémique de cette infection ;
- virus de l'hépatite E : des cas de transmission par transfusion ont été décrits [13]. Le potentiel épidémique de cette infection est élevé dans certains pays où l'eau est de mauvaise qualité microbiologique. D'importantes épidémies d'origine hydrique ont ainsi été décrites en Asie, en Afrique et au Mexique [14]. En France, en raison de la bonne qualité de l'eau de distribution, le potentiel épidémique de cette infection est faible. Quelques cas groupés ont cependant été décrits [15] et il est possible que l'incidence de cette infection soit en augmentation. Comme pour l'hépatite A, la proportion de formes asymptomatique est élevée [16,17] et la durée de la virémie est relativement longue (plusieurs semaines) [18] ;

- virus West Nile : en raison de son potentiel épidémique, de la forte proportion de formes asymptomatiques [19-21] et de l'existence de cas de transmission par transfusion documentés aux États-Unis [22,23], une estimation du risque de contamination d'un don par ce virus est nécessaire ;
- virus de la dengue : la forte proportion de formes asymptomatiques [24,25] et l'existence d'un potentiel épidémique élevé dans les DOM justifient que le risque de contamination d'un don de sang par ces virus dans un contexte épidémique soit quantifié ;
- Hantavirus *puumala* : une estimation du risque de contamination d'un don de sang est nécessaire, en raison du pourcentage élevé de formes asymptomatiques, de l'ordre de 90 % [26,27] et du potentiel épidémique. En effet, une épidémie est décrite environ tous les trois ans dans le quart Nord-Est de la France [28] ;
- Parvovirus B19 : cet agent pathogène a été sélectionné en raison de l'incidence élevée de cette infection et de sa gravité pour certains groupes à risque (patients atteints d'anémie hémolytique, immunodéprimés, femmes enceintes aux 1^{er} et 2^e trimestres) ;
- *Toxoplasma gondii* : Deux cas de contamination par transfusion ont été documentés [29,30], l'incidence de cette infection est très élevée [31] et la majorité des infections sont asymptomatiques [32] ;
- *Leishmania* spp. : le risque de transmission par transfusion des espèces responsables de la forme viscérale de cette parasitose mérite d'être estimé du fait du passage sanguin asymptomatique et d'une parasitémie de longue durée, de l'existence de cas suspects de contamination par transfusion et de l'endémicité élevée dans certaines zones du Sud de la France ;
- *Trypanosoma cruzi* : en raison de nombreux cas documentés de contamination par transfusion, de l'existence d'une phase asymptomatique et d'une parasitémie de longue durée, et de l'endémicité de cette infection en Guyane, une estimation du risque de contamination d'un don de sang est nécessaire dans ce DOM.

Par ailleurs, la survenue de l'épidémie de Chikungunya à l'île de La Réunion, en cours de projet, a suscité des interrogations quant au risque transfusionnel lié à ce virus. Du fait de l'existence d'une virémie asymptomatique, d'une proportion potentiellement élevée de formes asymptomatiques d'après les premières données de la littérature et de l'ampleur de l'épidémie, des estimations du risque de contamination d'un don de sang par le virus Chikungunya ont été réalisées en cours d'épidémie. Elles ont ensuite été adaptées en fonction de nouvelles connaissances acquises lors de l'épidémie, puis comparées aux résultats des tests de dépistage génomique viral réalisés sur les dons plaquettaires.

TABLEAU 1

AGENTS PATHOGÈNES ÉTUDIÉS EN PRIORITÉ ET CRITÈRES DE SÉLECTION

Infection	Agent	Transmission transmissi- onnelle documentée	Passage sanguin	Passage sanguin asymptomatique	Incidence en France	Potentiel épidémique	Gravité chez le receveur	Arguments par rapport à la sélection de l'agent
Bactéries								
Yersiniose	<i>Yersinia enterocolitica</i>	oui (plusieurs cas documentés)	oui	oui	+/-	+/-	Létalité > 50%	Nombreux cas de transmission par transfusion documentés/ létalité importante
Fièvre Q	<i>Coxiella burnetii</i>	1 cas suspecté	oui	oui	+/-	++	+	Proportion de formes asymptomatiques ++/ potentiel épidémique ++
Leptospirose	<i>Leptospira</i> spp.	1 cas suspecté en Inde	oui	oui/beaucoup de pauci-symptomatiques	Métropole +/- DOM ++	+	+++	Proportion de formes asymptomatiques ++/ potentiel épidémique +
Virus								
Hépatite A	VHA	oui	oui	oui/ longue virémie asymptomatique	++	+++	+	Durée de la virémie asymptomatique longue/ proportion de formes asymptomatiques élevée/ potentiel épidémique +++
Hépatite E	VHE	plusieurs cas documentés	oui	oui	+/-	France +/-	+ (femmes enceintes)	Cas de transmission par transfusion documentés/ proportion de formes asymptomatiques élevée/ longue durée de virémie
Fièvre à virus West Nile	Virus West Nile	Plusieurs cas documentés	oui	oui	+/-	France +/- US +++	+++	Risque transfusionnel démontré, proportion de formes asymptomatiques élevée, potentiel épidémique
Dengue	virus de la dengue	Pas de cas transfusionnel documenté mais au moins 4 cas rapportés de transmission post-AES*	oui	oui	Métropole (cas importés) +/- DOM ++	DOM +++	++	Proportion de formes asymptomatiques ++/ potentiel épidémique +++
Fièvre hémorragique avec syndrome rénal	Hantavirus <i>puumala</i>	1 cas documenté	oui	oui	Quart Nord-Est +	+	+++	Proportion de formes asymptomatiques ++/ potentiel épidémique +
Mégalérythème épidémique (5 ^e maladie)	Parvovirus B19	Plusieurs cas documentés	oui	oui	++	++	population générale +/- immunodéprimés, femmes enceintes, patients atteints d'anémie hémolytique +++	Maladie fréquente et grave pour certains groupes à risques
Infection à Chikungunya	Virus Chikungunya	Pas de cas transfusionnels documentés, mais plusieurs cas rapportés de transmission post-AES	oui	oui	Réunion : épidémie+++ depuis 2005 DOM +++ Cas importés en métropole et aux Antilles	+++	+	Potentiel épidémique +++/proportion de formes asymptomatiques ++
Parasites								
Toxoplasmose	<i>Toxoplasma gondii</i>	oui	oui	oui	+++	possible mais rare et d'extension limitée	+/- sauf chez les femmes enceintes et les immunodéprimés	Fréquence de l'infection asymptomatique
Leishmaniose viscérale	<i>Leishmania</i> spp.	Plusieurs cas suspects de transmission transmissi- onnelle	oui	oui	Cas sporadiques autochtones en métropole et en Guyane + cas importés	+/- possible	groupes à risque = immunodéprimés	Passage sanguin asymptomatique fréquent et de longue durée, endémique en Guyane et dans certaines zones du Sud de la France
Maladie de Chagas	<i>Trypanosoma cruzi</i>	oui +++ (nombreux cas documentés)	oui	oui, porteurs asymptomatiques de longue durée	Endémique en Guyane. Cas d'importation exceptionnels en métropole	faible	++	Risque transfusionnel démontré, parasitémie asymptomatique de longue durée

* AES : Accident d'exposition au sang

La raison de non-sélection des agents était le plus souvent l'absence de données sur la durée de passage sanguin (exemple : *Borrelia burgdorferi*) ou sur l'incidence (exemple : Tick-Borne Encephalitis).

En dépit du contexte actuel, les raisons pour lesquelles *Myxovirus influenzae* n'a pas été retenu parmi les agents pathogènes à étudier prioritairement sont présentées à titre d'exemple :

- il n'y a pas de consensus quant à l'existence d'une virémie (elle a été souvent recherchée et peu retrouvée). Comme de nombreuses maladies respiratoires, la porte d'entrée et l'organe cible du virus sont confondus. Il n'y a donc pas besoin d'une dissémination secondaire du virus *via* le sang pour le déclenchement des symptômes respiratoires classiques ;
- si elle existe, cette phase de virémie est probablement de courte durée et doit être plus intense chez les primo-infectés, soit chez les jeunes enfants (pour les virus grippaux classiques) qui ne sont pas donneurs

de sang. Une publication japonaise de 1997 rapporte la détection par RT-PCR des séquences virales dans des échantillons sanguins de 3/18 enfants ayant présenté un syndrome grippal, l'isolement à partir du sang dans 5/17 cas d'infections à virus *influenza* de type B et aucun (0/9) isolement à partir de sang d'enfants infectés par virus *influenza* de type A/H3 "classiques" [33]. Chez la souris et le porc, la virémie n'a été détectée que chez des sujets naïfs et entre le 1^{er} et 5^e jour après l'infection ;

- aucun cas de transmission de la grippe classique par transfusion n'a à ce jour été documenté.

Concernant les virus grippaux non classiques (virus de la grippe aviaire par exemple), il n'est pas possible de faire une estimation du risque de contamination d'un don de sang tant que ceux-ci ne sont pas identifiés, puis, ses caractéristiques physiopathologiques chez l'homme, établies.

2. Analyse des méthodes d'estimation du risque de contamination d'un don de sang par un agent infectieux

Le risque de contamination d'un don de sang par un agent infectieux résulte de la possibilité de prélever un donneur infecté pendant sa phase infectieuse (*i.e.*, dans notre contexte, présence de l'agent dans le sang) et asymptomatique. En effet, pour ce travail, il est fait l'hypothèse que tout donneur symptomatique est exclu du don lors de la sélection clinique pré-don. Ce risque dépend des critères d'exclusion des candidats au don et de la probabilité que le donneur soit infectieux et asymptomatique le jour du don. Cette probabilité dépend de l'ampleur de l'épidémie et des caractéristiques de l'infection telles que la durée du passage sanguin de l'agent, le type, la fréquence des symptômes et, le cas échéant, leur concomitance avec la phase infectieuse.

Dans la littérature, il existe peu de travaux portant sur l'estimation du risque de contamination d'un don de sang pour des infections caractérisées par un passage sanguin transitoire. Des chercheurs des CDC (Biggerstaff et Petersen) ont proposé deux approches d'estimation du risque qu'ils ont développées dans le contexte des premiers épisodes épidémiques d'infections par le VWN survenues aux États-Unis en 1999 et 2002 [34,35]. L'une permet d'estimer, dans un contexte d'épidémie donné, le risque moyen approché de prélever un don contaminé pendant l'épidémie. L'autre fournit une estimation du risque chaque jour de l'épidémie. Cette section présente ces deux approches ainsi qu'une discussion visant à argumenter le choix concernant le modèle adopté dans le cadre de ce projet¹.

2.1 ESTIMATION DU RISQUE MOYEN, APPROCHÉ PENDANT TOUTE L'ÉPIDÉMIE

Présentation du modèle

Le risque de contamination d'un don correspond à la probabilité de prélever un donneur qui soit infecté, virémique et asymptomatique. Il peut être obtenu par le produit de la probabilité qu'un donneur soit infecté (P1) et de la probabilité que le don soit fait un jour où le sujet

est en phase virémique et asymptomatique (P2). Une estimation de (P2) peut être obtenue en divisant le nombre de jours où un sujet infecté est infectieux et asymptomatique par le nombre de jours où il est susceptible de faire un don, c'est-à-dire la durée sur laquelle on calcule le risque (ici, la durée de l'épidémie).

En raisonnant globalement sur toute l'épidémie, on peut estimer la probabilité (P1) par le taux d'attaque de l'infection et la probabilité (P2) par la durée moyenne de virémie asymptomatique divisée par la durée de l'épidémie :

$$\text{risque moyen} \approx \text{taux d'attaque} \times \frac{\text{durée moyenne de virémie asymptomatique}}{\text{durée de l'épidémie}} \quad (1)$$

où la durée moyenne de virémie asymptomatique est la somme pondérée des durées moyennes de virémie asymptomatique relatives à chaque forme de l'infection :

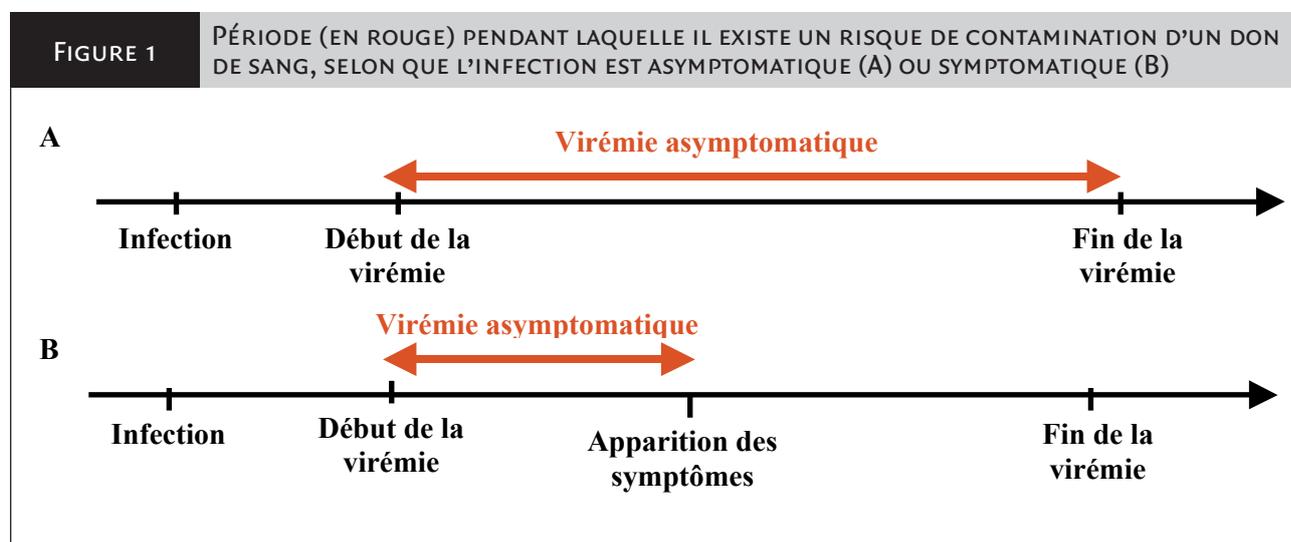
$$\text{durée moyenne de virémie asymptomatique} = p_{\text{sympto}} V_{\text{sympto}} + (1 - p_{\text{sympto}}) V_{\text{asympto}}$$

où p_{sympto} est la proportion de formes symptomatiques, V_{sympto} la durée moyenne de virémie avant symptômes chez les symptomatiques et V_{asympto} la durée moyenne de virémie chez les sujets asymptomatiques.

Notons que la relation (1) est une formule approximative ; cette estimation du risque sera dénommée dans le reste du rapport : "risque moyen approché".

Illustration

La période pendant laquelle un sujet infecté est susceptible de transmettre son infection au moment du don diffère selon que l'infection est symptomatique ou asymptomatique : elle correspond à la totalité de la période infectieuse pour les sujets asymptomatiques (figure 1A) ; par contre, seule la période de virémie précédant l'apparition des symptômes (virémie asymptomatique) est prise en compte pour les sujets symptomatiques (figure 1B). On considère en effet qu'un sujet développant des symptômes n'ira pas de lui-même donner son sang après l'apparition des signes, ou s'il se porte candidat au don, qu'il sera exclu à l'issue de la sélection clinique pré-don.



¹ Ces méthodes ont été développées par Biggerstaff et Petersen dans le cadre d'épidémies d'infections à VWN survenues aux États-Unis [35]. Dans toute cette partie, elles seront présentées dans le cas d'estimations de risque de contamination d'un don de sang par un virus.

Intervalle de confiance

Biggerstaff et Petersen proposent d'estimer les intervalles de confiance, pour ce risque moyen approché, en multipliant les bornes de l'intervalle de confiance du taux d'attaque (établi par une méthode standard) par le terme P2 de la relation (1).

Données nécessaires

- Taux d'attaque de l'infection chez les donneurs de sang : cette grandeur est rarement disponible directement car on ne dispose généralement au mieux que d'une estimation du taux d'attaque des formes diagnostiquées, et donc symptomatiques ; on fera souvent l'hypothèse qu'un donneur de sang a le même risque d'infection que n'importe quelle personne de la même zone géographique pendant la période d'étude. Il conviendra toutefois de vérifier que cette hypothèse est raisonnable (par exemple, dans le cas des infections par le VIH ou le VHC, cette hypothèse est aberrante et l'incidence doit être estimée directement chez les donneurs de sang) ; si possible, restreindre à la classe d'âge 18-65 ans correspondant à la population des donneurs de sang, notamment pour les infections avec un taux d'attaque différent selon les groupes d'âge.
- Paramètres relatifs à l'histoire naturelle de la maladie : proportion de formes asymptomatiques, durée totale de la virémie chez les sujets asymptomatiques et durée de la virémie pendant la phase d'incubation chez les sujets symptomatiques.

Analogie avec le modèle "taux d'incidence/période fenêtre"

La méthode d'estimation du risque moyen approché, décrite précédemment, est similaire dans son principe au modèle "taux d'incidence/période fenêtre" utilisé pour estimer le risque résiduel dans le cas des agents recherchés systématiquement dans le sang (VIH, VHC, VHB, HTLV). Bien qu'il existe un dépistage systématique des dons de sang pour ces virus, il existe un risque résiduel de transmission du fait de la non-réactivité des tests de dépistage dans le tout premier stade de l'infection pendant lequel le virus peut toutefois circuler dans le sang ; cette période est appelée période fenêtre, ou fenêtre silencieuse de l'infection. Le modèle "taux d'incidence/période fenêtre" a été développé aux États-Unis au milieu des années 1990 [36,37]. Son utilisation a été généralisée dans de nombreux pays développés où ce dépistage systématique a été instauré en routine [38], en particulier en France [1,39].

Dans le modèle "taux d'incidence/période fenêtre", le risque résiduel est estimé par le produit de la durée moyenne de la période fenêtre silencieuse (exprimée en fraction d'année) et de l'estimation de l'incidence de l'infection dans la population des donneurs de sang. Ce modèle est applicable dans des contextes d'incidence faible et supposée constante sur toute la période considérée [40].

Dans le modèle d'estimation du risque moyen approché proposé par Biggerstaff et Petersen, la durée de la virémie asymptomatique peut être vue comme une généralisation de la notion de fenêtre silencieuse (puisque l'on s'agit bien de la durée moyenne de virémie pendant laquelle l'infection du sujet n'est pas identifiée). Dans le modèle "taux d'incidence/période fenêtre", l'incidence de l'infection chez les donneurs de sang est utilisée pour estimer la probabilité qu'un donneur soit infecté (hypothèse raisonnable en cas d'incidence faible) ; dans le modèle de Biggerstaff et Petersen, cette probabilité est estimée par le taux d'attaque de l'infection sur la période de calcul

du risque qui est variable d'une épidémie à l'autre et en général plus courte qu'une année.

2.2 ESTIMATION DU RISQUE QUOTIDIEN PAR MODÉLISATION

Cette approche, développée initialement dans le cadre de la première épidémie d'infections à VWN survenue aux États-Unis dans le quartier de Queens à New York, en 1999 [34], a ensuite été modifiée et appliquée aux épisodes épidémiques observés dans six zones métropolitaines du Nord-Est des États-Unis en 2002 [35]. Elle nécessite de disposer d'une courbe épidémique (distribution des dates de début des signes des cas diagnostiqués).

L'approche proposée par Biggerstaff et Petersen fournit une estimation quotidienne du risque de contamination d'un don de sang pendant l'épidémie considérée, qui est supposé proportionnel au nombre de sujets infectés en phase virémique et asymptomatique ce même jour. L'évolution de ce nombre au cours du temps est appelée "courbe virémique". La partie la plus complexe et originale de cette approche concerne l'estimation de cette courbe virémique.

Elle repose sur une modélisation de la période de virémie asymptomatique pour chaque sujet infecté au cours de l'épidémie considérée. Les seules données observées étant les dates de début des signes des formes diagnostiquées, l'approche repose sur (i) des techniques d'augmentation de données en considérant l'ensemble des sujets infectés (et non uniquement les formes symptomatiques détectées) et en imputant une durée de virémie asymptomatique à chaque sujet infecté (symptomatique ou non) ; cette étape permet de calculer une courbe virémique cohérente avec les observations (courbe épidémique) et les connaissances (durées de virémie asymptomatique, proportion de formes symptomatiques) disponibles ; (ii) et sur des techniques de rééchantillonnage (*bootstrap*), consistant à répéter un grand nombre de fois l'étape d'imputation décrite ci-dessus ; cette répétition fournit un grand nombre de courbes virémiques plausibles, à partir desquelles on peut estimer une courbe virémique moyenne et des bandes de confiance autour du nombre de sujets virémiques et asymptomatiques chaque jour considéré.

Cette approche est présentée et illustrée en détails dans la partie consacrée au virus West Nile.

Données nécessaires

- Courbe épidémique.
- Les mêmes paramètres relatifs à l'histoire naturelle de l'infection par l'agent étudié que dans l'approche d'estimation du risque moyen approché : répartition des différentes formes cliniques de l'infection et durées de virémie asymptomatique associées à ces différentes formes cliniques. Ces paramètres peuvent être résumés par leur moyenne, mais un des intérêts de cette approche réside dans le fait qu'elle permet de prendre en compte la variabilité interindividuelle et/ou l'incertitude dont sont entachés ces paramètres.

2.3 COMPARAISON DES ESTIMATIONS DU RISQUE MOYEN OBTENUES PAR LES DEUX MÉTHODES

Une comparaison des deux approches a été réalisée par Biggerstaff et Petersen, dans le cadre d'épidémies d'infections à VWN dans six grandes villes américaines en 2002 [35]. Elle a montré une très bonne

concordance entre les deux méthodes pour l'estimation du risque moyen, incitant à opter pour l'approche la plus simple (estimation du risque moyen approché). Nous avons souhaité poursuivre cette étude comparative dans le contexte d'une épidémie française causée par un autre agent que le VWN. Ce travail a été réalisé dans le cas d'une épidémie d'hépatites aiguës A survenue dans la région Midi-Pyrénées en 1996-1997. Dans cet exemple également (présenté dans la partie consacrée au virus de l'hépatite A), les estimations du risque moyen sur l'épidémie obtenues par chaque méthode étaient très proches.

2.4 DISCUSSION

La première méthode (méthode approchée) fournit un risque moyen, supposé constant sur la période d'étude considérée. Dans un contexte d'épidémie ou de cas groupés, cette hypothèse est erronée par nature, car le risque évolue au cours de l'épidémie. Biggerstaff et Petersen précisent que cette expression du risque fournit une approximation du risque moyen pendant l'épidémie. Par ailleurs, le modèle considère une durée moyenne de passage sanguin asymptomatique et il peut exister une grande variabilité de cette durée d'un individu à l'autre. S'il est cohérent de considérer une valeur moyenne pour estimer un risque moyen, il faut toutefois noter que la méthode de calcul des intervalles de confiance du risque ne prend en compte ni l'incertitude ni la variabilité sur les paramètres du modèle (durée de passage sanguin de l'agent, proportion de formes symptomatiques...).

L'approche de modélisation fournit une vision plus fine puisqu'elle permet de visualiser les variations du risque en fonction du temps. Elle permet notamment d'estimer le risque maximal au cours de l'épidémie. Les bandes de confiance de la courbe virémique et l'intervalle de confiance de la moyenne du risque sur l'épidémie intègrent la variabilité interindividuelle des durées de passage sanguin. Nous verrons qu'elles peuvent également intégrer l'incertitude sur la proportion de formes symptomatiques. Dans ce rapport, cette approche est présentée dans deux exemples de manière rétrospective (c'est-à-dire, à partir de courbes épidémiques observées dans le passé) : tout d'abord, un exemple américain sur le VWN, puis, un exemple français sur le VHA. Cependant, il est possible aussi de l'utiliser de manière prospective, en simulant des *scenarii* plausibles d'épidémies futures.

Conclusion – Recommandations pour le projet

Dans le cadre de ce projet, la méthode d'estimation du risque moyen approché sera majoritairement utilisée, car la comparaison avec l'approche par modélisation a montré qu'elle fournissait une bonne approximation du risque moyen et parce que les données nécessaires à la méthode par modélisation sont rarement disponibles en pratique. Il faut par ailleurs souligner sa simplicité d'utilisation.

Les intervalles de confiance du risque moyen approché seront calculés selon les recommandations de Biggerstaff et Petersen, c'est-à-dire à partir de l'intervalle de confiance du taux d'attaque (scénario épidémique) ou de l'incidence (scénario endémique), par la méthode quadratique de Fleiss présentée en annexe [41].

Des difficultés dans l'estimation du taux d'attaque de l'infection chez les donneurs de sang sont à prévoir :

- cette donnée est rarement disponible directement, on ne dispose généralement que d'une estimation du taux d'attaque des formes diagnostiquées, donc symptomatiques, et ceci, le plus souvent en

population générale et non pas uniquement pour la population des donneurs de sang. Ainsi, il faudra souvent faire l'hypothèse qu'un donneur de sang a le même risque d'infection que n'importe quelle personne de la même zone géographique pendant la période d'étude. Il conviendra toutefois de discuter, pour chaque agent, de la plausibilité de cette hypothèse. Par exemple, dans le cas des infections par le VIH ou le VHC, il est bien connu que l'incidence chez les donneurs de sang est différente de celle dans la population générale, notamment du fait de la sélection des donneurs, et le modèle "taux d'incidence/période fenêtre" intègre une méthode d'estimation de l'incidence dans cette population (toutefois, cette estimation est possible du fait du dépistage systématique des dons). Mais l'exemple de ces virus est particulier dans la mesure où les donneurs présentant des facteurs de risque par rapport à ces virus sont exclus du don de sang. Pour la plupart des agents étudiés dans le cadre du projet, il n'existe pas de critère de sélection particulier si le donneur est asymptomatique. Ainsi, l'hypothèse que le risque d'infection est le même chez les donneurs qu'en population générale semble raisonnable. Par ailleurs, il conviendra, dans la mesure du possible, de se limiter à la classe d'âge 18-65 ans (correspondant à la population des donneurs de sang) si l'incidence de l'infection varie fortement en fonction de l'âge ;

- la taille de l'épidémie totale (l'ensemble des infections) est estimée à partir d'hypothèses sur la proportion de formes symptomatiques. Ce paramètre étant souvent mal connu, il faudra réaliser des analyses de sensibilité en faisant varier la valeur de ce paramètre.

D'autres méthodes seront utilisées pour certains agents infectieux (Parvovirus B19, maladie de Chagas).

2.5 ILLUSTRATION DES MÉTHODES D'ESTIMATION DU RISQUE DE CONTAMINATION D'UN DON DE SANG PAR DES AGENTS INFECTIEUX : L'EXEMPLE DE L'INFECTION À VIRUS WEST NILE (VWN)

Contexte

Le VWN est un virus transmis par les moustiques particulièrement présents dans les zones humides. Les oiseaux sauvages constituent un réservoir naturel de la maladie et jouent un rôle important dans la dissémination du virus. Les mammifères sont considérés comme des hôtes accidentels du virus. Il n'existe pas de contamination directe entre humains ou animaux. L'infection par le VWN s'exprime chez l'homme de façon variée et s'accompagne d'une virémie transitoire. Elle se traduit majoritairement par des formes asymptomatiques. La symptomatologie clinique se caractérise par des syndromes grippaux et, plus rarement, par des formes neurologiques sévères (méningites, encéphalopathies) qui peuvent être mortelles.

Le VWN a été identifié aux États-Unis pour la première fois en 1999, causant à cette occasion de nombreuses infections chez les oiseaux et les chevaux, ainsi qu'une épidémie de méningites et d'encéphalopathies à New York. Une étude séro-épidémiologique a été conduite au décours de l'épidémie de New York, dans le quartier du Queens [20]. Cette étude a permis d'estimer l'ampleur réelle de l'épidémie en mettant en évidence l'existence d'un très grand nombre d'infections non diagnostiquées incluant des formes complètement asymptomatiques, ainsi que des formes associées à des syndromes fébriles légers.

Plusieurs épisodes épidémiques sont survenus par la suite au Nord-Est des États-Unis, au cours desquels des cas de transmission du VWN par transfusion sanguine ont été documentés [22,23,42].

Paramètres sélectionnés par Biggerstaff et Petersen (2002-2003)

L'enquête sérologique réalisée lors de l'épidémie du Queens en 1999 [20] a permis d'estimer qu'il y avait eu environ 139 (IC 95 % : 61-217) personnes infectées pour une forme neurologique détectée (méningo-encéphalite) (ratio *R*). L'étude séro-épidémiologique avait également permis d'estimer que seulement 21 % des infections avaient été symptomatiques au cours de cette épidémie.

Le taux d'attaque des infections est obtenu en multipliant le taux d'attaque observé des formes neurologiques (dont le diagnostic et la notification peuvent être considérés proches de l'exhaustivité) et du ratio *R* d'apparition des formes neurologiques liées au VWN sur l'ensemble des infections survenues pendant l'épidémie.

La valeur du ratio *R* retenue dans le modèle est arrondie à 140 :1.

La durée d'incubation n'est pas connue précisément, mais elle semble être relativement courte, de 2 à 6 jours [43]. Des études expérimentales ont permis d'observer qu'il y a un décalage d'un à deux jours entre la contamination et la détectabilité du virus dans le sang (début de la virémie) [44].

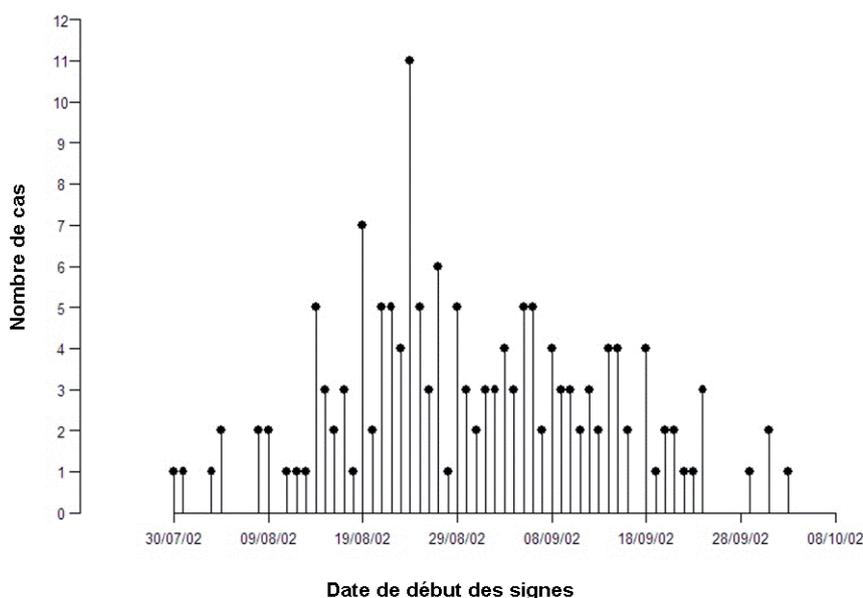
Southam et Moore ont rapporté des données sur la durée de la virémie observée dans une étude expérimentale d'inoculation du VWN à des patients atteints d'un cancer [44]. Biggerstaff et Petersen ont repris ces données sur la durée de virémie en sélectionnant celles qui concernaient des patients qui n'avaient pas montré de symptôme d'infection à VWN, considérant qu'ils étaient les plus représentatifs de la population des donneurs de sang. Pour ces 19 patients, la durée de virémie était comprise entre 1 et 11 jours, avec une moyenne de 6,2 jours.

Estimation du risque de contamination d'un don de sang par une modélisation des dates et durées de virémie au niveau individuel : description et illustration de l'approche développée par Biggerstaff et Petersen (2003)

Souhaitant poursuivre la comparaison entre les deux méthodes d'estimation du risque menée par Biggerstaff et Petersen, nous avons pris contact avec eux en début du projet, et Brad Biggerstaff a accepté de partager son code de calcul. Ceci nous a permis de nous approprier l'approche développée par cette équipe des CDC. Nous la présentons en l'illustrant par les données de l'épidémie d'infections à VWN survenue dans la métropole de Cleveland (Ohio, USA) en 2002 (Biggerstaff, communication personnelle, 2005). Dans cet exemple, 155 cas de méningo-encéphalites associées à une infection par le VWN avaient été diagnostiquées. La date de début des signes de ces cas se situait entre le 30 juillet et le 3 octobre 2002 (figure 2).

FIGURE 2

DISTRIBUTION DES DATES DE DÉBUT DES SIGNES DES 155 CAS DE MÉNINGO-ENCÉPHALITES, ÉPIDÉMIE D'INFECTIONS DU VWN À CLEVELAND (ÉTATS-UNIS), JUILLET-SEPTEMBRE 2002



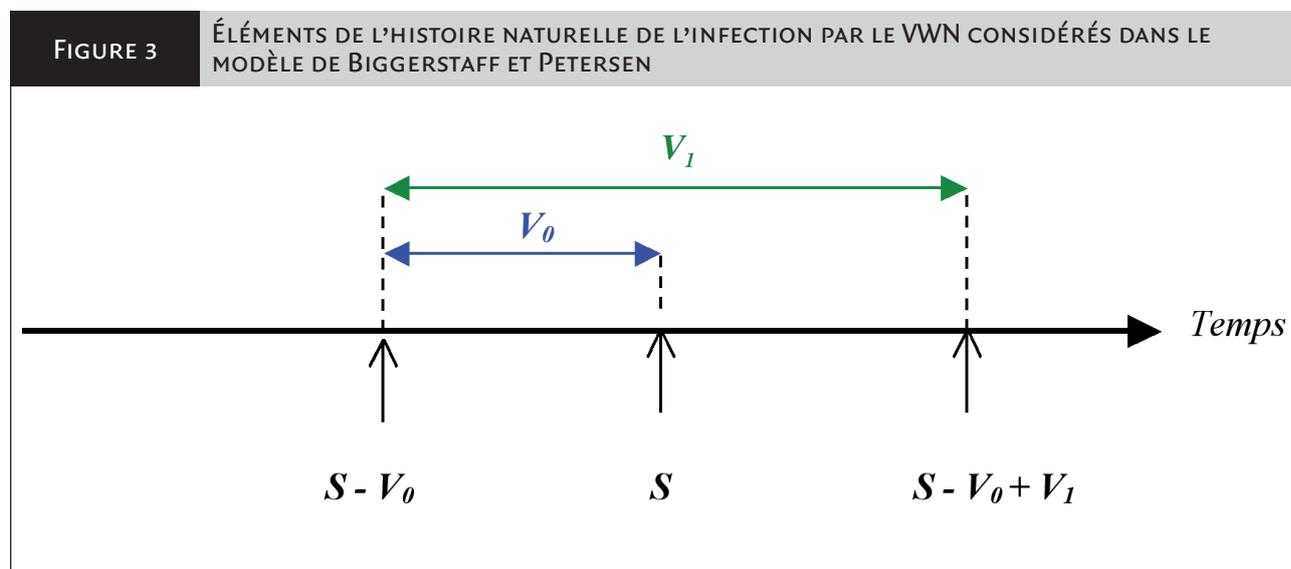
L'approche proposée par Biggerstaff et Petersen repose sur une modélisation au niveau individuel des dates et durées de virémie de l'ensemble des sujets infectés au cours de l'épidémie considérée. Dans le cas de l'infection par le VWN, les sujets infectés peuvent être classés en trois catégories : les sujets ayant développé une forme neurologique sévère (méningo-encéphalite), les sujets ayant présenté des symptômes plus légers et les sujets complètement asymptomatiques. Dans l'exemple présenté, les observations disponibles concernent uniquement les 155 sujets de la première catégorie. Étant donné la gravité de ces formes neurologiques, l'équipe des CDC avait fait l'hypothèse que leur détection était quasiment exhaustive. Le nombre total de sujets infectés dans la zone d'étude, au cours de l'épidémie, est estimé à partir du nombre de formes neurologiques détectées et du ratio R du nombre total d'infections sur le nombre de formes neurologiques (*i.e.*, 140 :1). Ainsi, dans notre exemple, le nombre total d'infections était estimé à $155 \times 140 = 21\ 700$.

L'imputation d'une durée de virémie asymptomatique est réalisée en attribuant une valeur de cette durée à chaque sujet infecté par tirage aléatoire dans une distribution caractérisant la variabilité de cette durée d'un individu à l'autre. Afin de positionner cette durée dans le

temps calendaire pour les sujets infectés non détectés (*i.e.*, les formes asymptomatiques et les formes symptomatiques légères), une date d'apparition de symptômes est attribuée à ces sujets (même si elle est fictive pour les formes asymptomatiques) par tirage aléatoire dans la distribution observée des dates de début des signes des 155 formes neurologiques détectées.

Une date de début et de fin de virémie asymptomatique sont alors attribuées à chaque sujet pour lequel on dispose d'une date de survenue des symptômes (les formes symptomatiques détectées). Pour les autres sujets infectés, la durée de virémie asymptomatique est "calée" sur celles des formes symptomatiques (sous l'hypothèse que la distribution temporelle des dates d'infection des formes symptomatiques détectées est similaire à celle de l'ensemble des personnes infectées dans la population).

On note V_0 la durée entre le début de la virémie et l'apparition des symptômes, V_1 la durée totale de la virémie et S la date d'apparition des symptômes. Ainsi, $S - V_0$ représente la date de début de virémie et $S - V_0 + V_1$ la date de fin de virémie (figure 3).



Notations : S = date de survenue des symptômes ; V_0 = durée entre début de la virémie et l'apparition des symptômes ; V_1 = durée totale de la virémie.

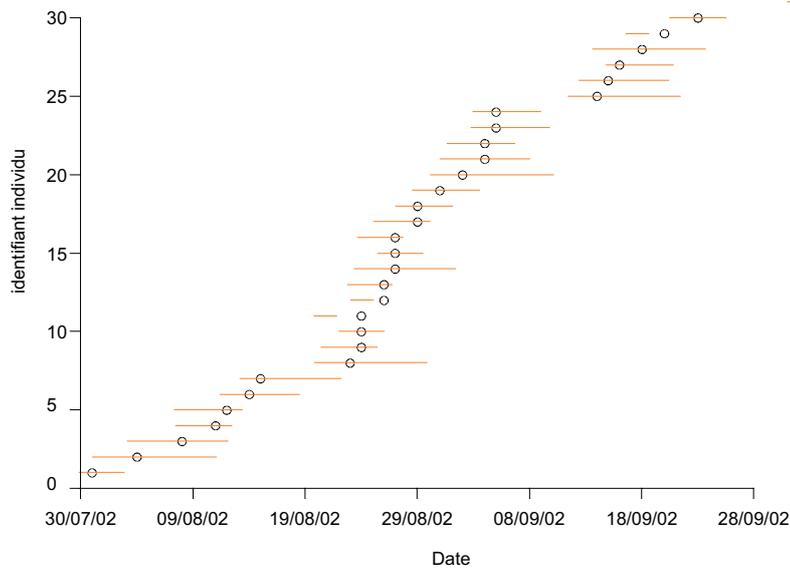
Notons que la date S n'est observée que pour les sujets ayant développé une forme neurologique. Une date S est attribuée à tous les autres sujets - même si elle n'a pas vraiment de sens pour les sujets asymptomatiques - en faisant l'hypothèse que la distribution des dates d'apparition des symptômes des formes neurologiques détectées est similaire à celle de l'ensemble des sujets infectés au cours de l'épidémie. Pour la modélisation, il est utile de considérer une date S pour les sujets asymptomatiques, même si elle est fictive, car elle permet de "positionner" dans le temps la période de virémie de ces sujets.

Une durée V_0 est attribuée à chaque sujet infecté, permettant de calculer la date de début de virémie $S - V_0$ de ce sujet. De même, une durée de virémie totale V_1 est attribuée à chaque sujet infecté, permettant ainsi de déterminer la date de fin de la virémie $S - V_0 + V_1$. On dispose alors, pour chaque sujet, d'une durée de virémie totale et de la position de cette durée au cours de l'épidémie. Notons qu'il est possible, pour certains cas symptomatiques, que les symptômes apparaissent après la fin de la virémie. Cette possibilité (illustrée sur la figure 4) est prise en compte dans le modèle.

Il est alors possible de calculer le nombre de sujets virémiques et asymptomatiques $V(t)$ chaque jour t de l'épidémie.

FIGURE 4

DATES ET DURÉES DE VIRÉMIE POUR UNE SÉLECTION DE 31 SUJETS INFECTÉS AU COURS DE L'ÉPIDÉMIE



L'axe des abscisses représente le temps calendaire. Chaque sujet est représenté par une ligne caractérisant sa durée de virémie. Les cercles représentent la date de survenue des symptômes et permettent de voir la période pendant laquelle chaque sujet est susceptible de transmettre son infection.

La courbe représentant l'évolution de $V(t)$ en fonction du temps est appelée courbe virémique, et c'est cette grandeur que l'on cherche à estimer.

Estimation de la courbe virémique

Il est particulièrement compliqué de conduire l'estimation de la courbe virémique par une approche statistique standard, basée sur l'écriture et la maximisation de la vraisemblance. De ce fait, Biggerstaff et Petersen ont réalisé cette estimation par une méthode de rééchantillonnage de type Bootstrap. Cette approche consiste à simuler un grand nombre (nBoot) de courbes virémiques correspondant à des réalisations plausibles du déroulement de l'épidémie en termes de périodes infectieuses, pour chaque sujet infecté. En pratique, chaque simulation comprend une étape d'imputation (des durées V_0 et V_1), suivie du calcul de la courbe virémique. En répétant ce processus un grand nombre de fois, on obtient un grand nombre de courbes virémiques à partir desquelles on peut estimer une courbe virémique moyenne (en

prenant à chaque date t la moyenne des nBoot valeurs des courbes virémiques simulées). On peut estimer des intervalles de confiance autour du nombre de sujets virémiques et asymptomatiques chaque jour de l'épidémie. On peut aussi facilement calculer le risque moyen sur la durée totale de l'épidémie en prenant la moyenne des valeurs $V(t)$ sur toutes les dates t de la période de calcul (durée de l'épidémie).

Hypothèses

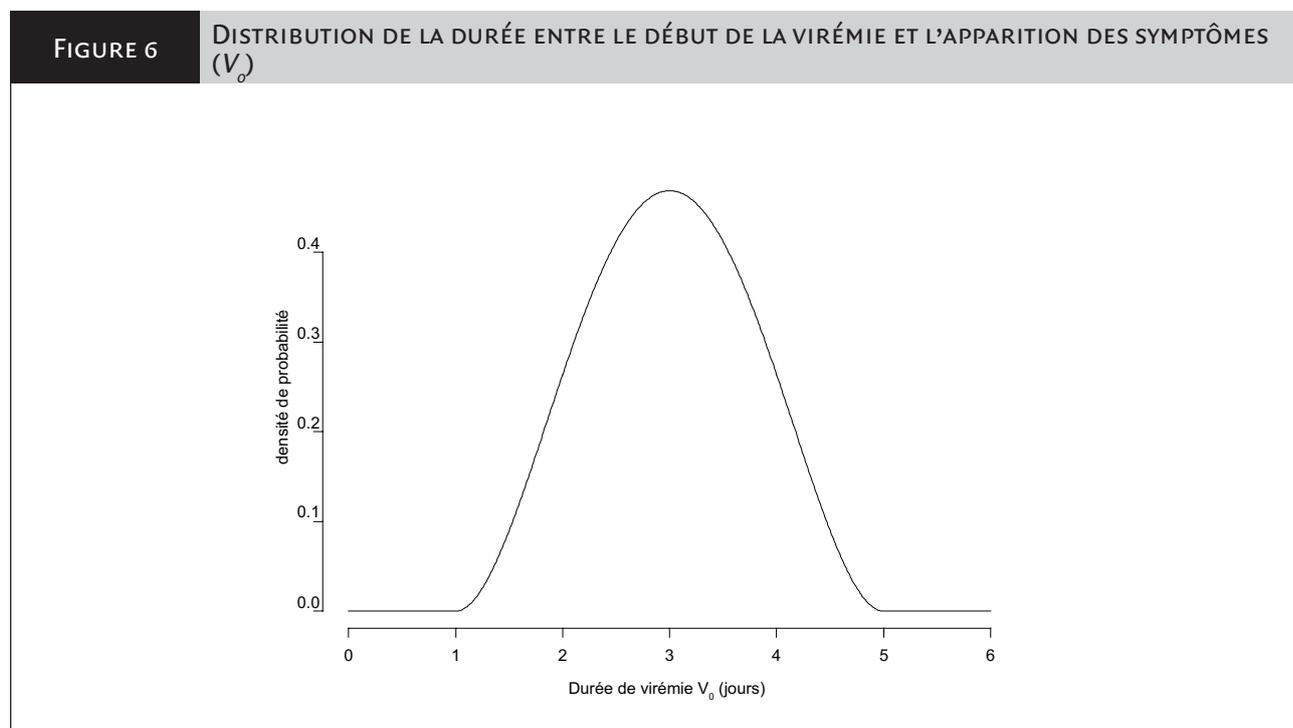
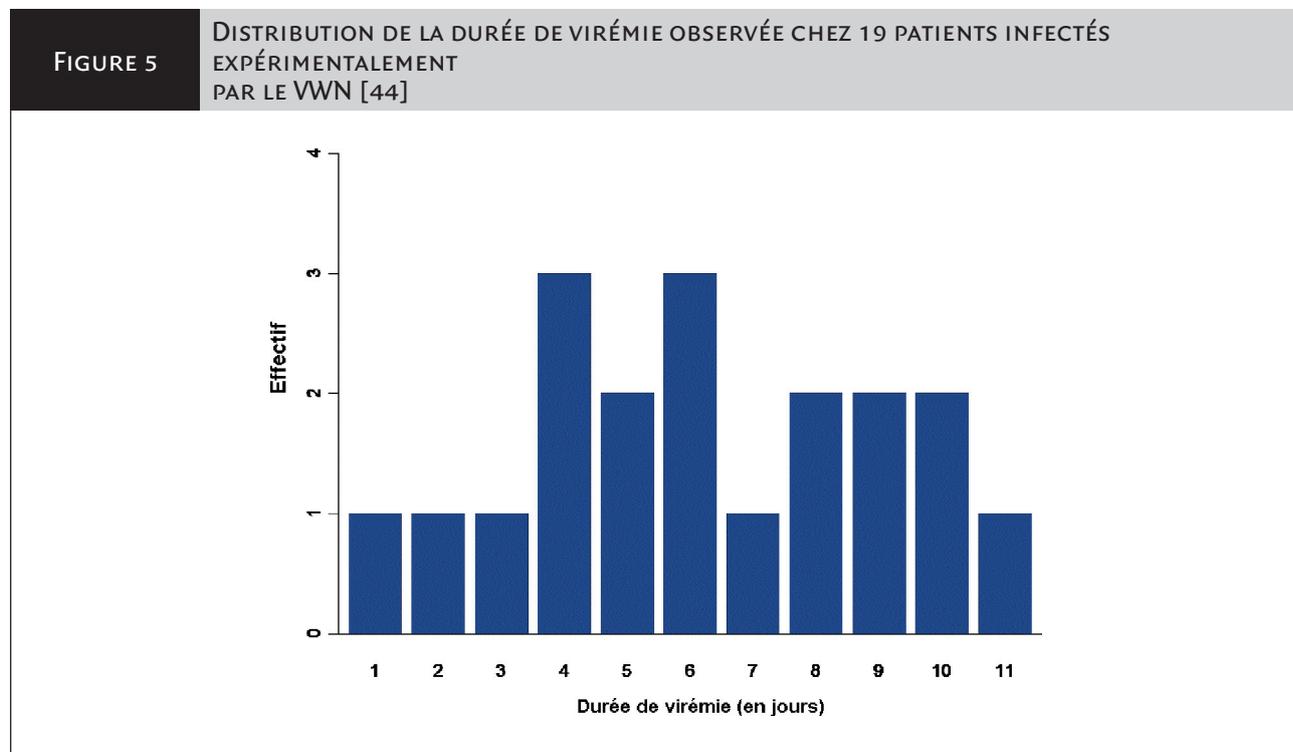
On considère que V_0 et V_1 sont des variables aléatoires vérifiant :

- les variables V_{0i} , pour $1 \leq i \leq n$ sont indépendantes et identiquement distribuées ;
- les variables V_{1i} , pour $1 \leq i \leq n$ sont indépendantes et identiquement distribuées ;
- pour tout i fixé ($1 \leq i \leq n$), V_{0i} et V_{1i} sont indépendantes ;
- pour tout i fixé ($1 \leq i \leq n$), les durées V_{0i} et V_{1i} sont indépendantes de la date calendaire S .

Les distributions dans lesquelles les valeurs individuelles de V_0 et V_1 sont échantillonnées pour chaque sujet infecté ont été déterminées à partir des données bibliographiques ou des meilleures connaissances disponibles :

- pour la durée de virémie totale (V_1), la distribution des données observées par Southam et Moore chez 19 sujets [44], illustrée sur la figure 5.

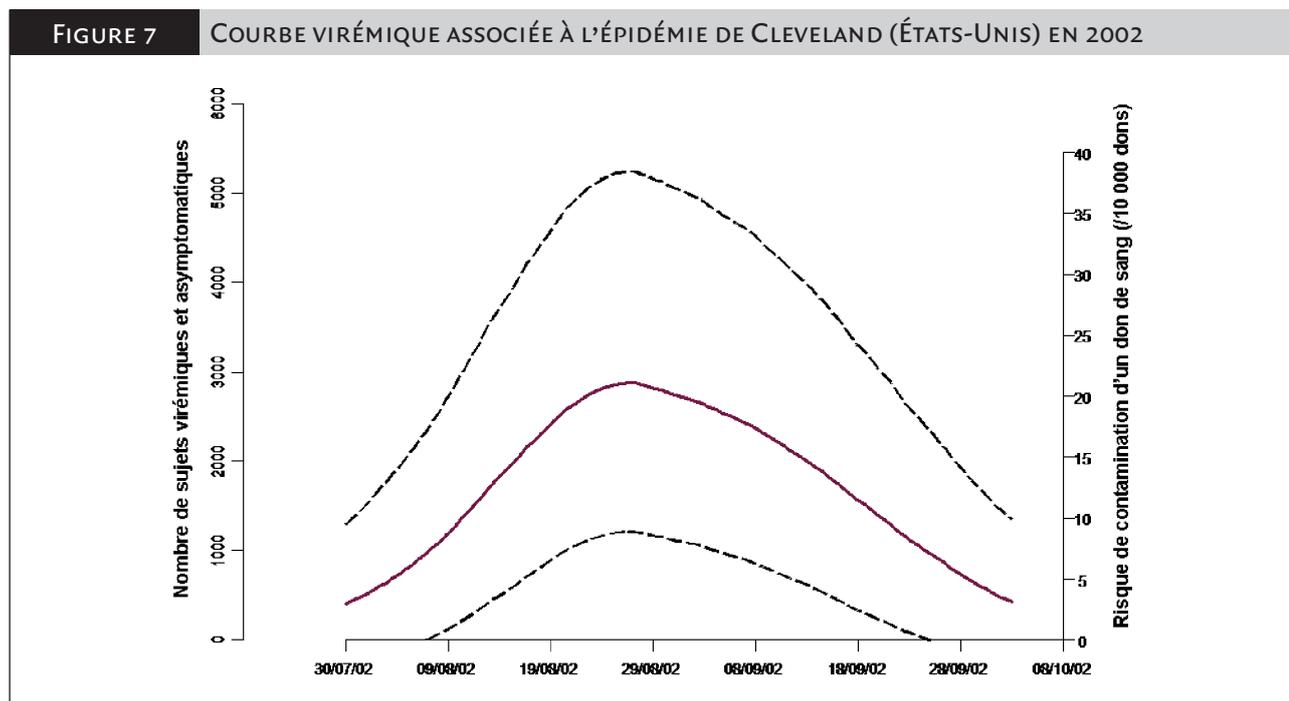
- pour la durée entre le début de la virémie et l'apparition des symptômes (V_0), une distribution continue symétrique, en forme de cloche, bornée par les valeurs 1 et 5, dont la densité de probabilité est illustrée sur la figure 6. Biggerstaff et Petersen ont adopté cette distribution en considérant que la durée V_0 est de 1 à 2 jours plus courte que la durée d'incubation.



Résultats

L'évolution du nombre de sujets virémiques et asymptomatiques, et du risque de contamination d'un don de sang, au cours de l'épidémie

d'infection à VWN survenue dans la métropole Cleveland en 2002, est illustrée sur la figure 7.



Le trait plein représente la courbe virémique estimée, les bandes de confiance à 95 % sont en pointillés.

Il est possible d'identifier le jour où le nombre de patients virémiques et asymptomatiques est maximal. Le risque maximum de contamination d'un don par le VWN au cours de l'épidémie considérée est obtenu en divisant le maximum de la courbe virémique par la taille de la population (figure 7). Ce risque est assimilable à une proportion de dons infectés.

Les estimations du risque de contamination d'un don de sang par le VWN obtenues par cette approche sont les suivantes :

- risque moyen [IC 95 %] = 12,33 [11,38 ; 13,28] pour 10 000 dons ;
- risque maximum [IC 95 %] = 20,77 [13,28 ; 32,44] pour 10 000 dons,

pour une épidémie caractérisée par 155 formes neurologiques sévères sur 65 jours, dans une population de 1 363 264 personnes.

Dans les six zones métropolitaines des États-Unis étudiées dans leur publication de 2003, Biggerstaff et Petersen obtiennent des estimations du risque variant entre 1,4 et 12,33/10 000 dons. Le risque maximum variait entre 3,02 et 21,32/10 000 dons. Le risque maximum était toujours environ deux fois supérieur au risque moyen [35].

Si l'on applique la méthode d'estimation du risque moyen approché pour cette même épidémie, le risque moyen sur l'épidémie est estimé par :

$$\text{Risque} = 140 \times \frac{0,21 \times 3 + 0,79 \times 6,2}{65} \times 0,1 \times \frac{155}{1\,363\,264}$$

$$= 13,54 \text{ pour } 10\,000 \text{ dons,}$$

avec un intervalle de confiance à 95 % de [11,53 ; 15,89] pour 10 000.

Soit un écart faible entre ce risque et le risque moyen estimé par l'approche de modélisation.

Validation

Les prédictions du modèle ont été comparées à des données de screening systématique du VWN dans les dons de sang par dépistage génomique viral mis en place aux États-Unis en 2003. Les résultats du dépistage "valident" les estimations réalisées par Biggerstaff [45-47].

3. Infection à virus West Nile

Après cette illustration des différentes méthodes d'estimation du risque de contamination d'un don de sang par le VWN lors des épidémies survenues aux États-Unis, ce chapitre présente maintenant la situation française. Il décrit la situation épidémiologique de l'infection à VWN en France et présente les estimations de risque de contamination d'un don de sang qui avaient été réalisées en 2003 lors de la survenue de cas groupés d'infections à VWN dans le Var, ainsi que les mesures de prévention mises en place.

3.1 CONTEXTE

Les modes de transmission et l'histoire naturelle de cette infection ont été décrits dans le chapitre précédent. La situation épidémiologique française de l'infection à VWN est très différente de celle observée aux États-Unis. En France, du fait de son écologie, le pourtour méditerranéen est une zone propice à l'introduction du VWN et à sa circulation. Plusieurs épisodes d'importance limitée ont été documentés depuis les années 60, en particulier en Camargue. Au cours de l'été 2003, un épisode de cas groupés d'infections à VWN est survenu dans le Var, à l'occasion duquel les estimations du risque de contamination d'un don de sang présentées ci-dessous ont été réalisées.

Depuis 2003, aucun cas humain confirmé autochtone n'a été identifié en métropole ou dans les DOM.

La surveillance de l'infection à VWN comprend quatre volets [48,49] :

- **un volet humain** avec identification, par un réseau de praticiens et laboratoires hospitaliers, des cas sévères d'infection à VWN confirmés par le CNR, et transmission de leurs données toutes les semaines aux Ddass et aux Cire. Les cas suspects d'infections sévères à VWN (patients de plus de 15 ans hospitalisés pour un état fébrile associé à des manifestations neurologiques de type encéphalite, méningite, polyradiculonévrite ou paralysie flasque aiguë) sont notifiés aux Ddass et aux Cire, et des échantillons sont analysés au CNR pour confirmation ou infirmation du diagnostic d'infection à VWN ;
- **un volet équin** avec déclaration des cas suspects d'encéphalites et confirmation par l'Afssa et le CNR ;
- **un volet aviaire** avec suivi de la séroconversion à VWN chez des poulets domestiques et des canards appelants ;
- **un volet entomologique** comportant des captures hebdomadaires de pools de moustiques avec, si nécessaire, la recherche du virus par le CNR des arbovirus.

Aucun cas de contamination par transfusion n'a été documenté en France.

3.2 PRÉSENTATION DES PARAMÈTRES

Les paramètres nécessaires à l'estimation du risque de contamination d'un don de sang ont été présentés dans le chapitre précédent.

La proportion de formes asymptomatiques a été estimée à 79 % par une enquête de séroprévalence menée à New York, lors de l'épidémie de 1999 [20].

La durée de la virémie chez les personnes asymptomatiques peut être estimée à partir d'une étude américaine sur des personnes infectées

expérimentalement par le VWN [44]. La durée moyenne de la virémie observée chez les 50 personnes qui n'ont pas développé de symptômes ou qui ont eu des symptômes modérés était de 6,3 jours (écart-type de 2,7 ; étendue de 1 à 11 jours).

Chez les personnes symptomatiques, la durée moyenne de la virémie avant l'apparition de symptômes peut être estimée à 3 jours (étendue de 1 à 5 jours) en soustrayant à la durée de la période d'incubation de 2 à 6 jours un délai d'apparition de la virémie après l'infection de 1 à 2 jours [43,50,51].

3.3 PRÉSENTATION DES DONNÉES D'INCIDENCE

Au cours de l'épisode de cas groupés d'infections à VWN dans le Var en 2003, 7 cas humains confirmés d'infection à VWN (3 avec une méningo-encéphalite et 4 avec un syndrome grippal), survenus entre le 14 août et le 28 août, ont été recensés par une recherche active auprès des établissements de soins du Var et dans l'entourage proche des cas identifiés. Quatre cas équins (encéphalites) survenus entre le 17 septembre et le 27 septembre ont également été recensés lors de cet épisode.

La durée de circulation virale du VWN peut être estimée par calcul du nombre de jours entre le 1^{er} cas et le dernier cas. Pour le Var, en 2003, l'intervalle est estimé à 42 jours (du 14 août au 27 septembre), en considérant qu'un cas humain est équivalent à un cas équin comme indicateur de circulation virale et que les dates d'infection des cas symptomatiques sont similaires à celles de l'ensemble des personnes infectées dans la population.

L'incidence de l'infection à VWN dans le Var, au cours de cette période, peut être estimée par deux méthodes :

- à partir de l'incidence des formes méningo-encéphalitiques ;
- à partir d'une enquête de séroprévalence menée en 2003 auprès des donneurs de sang du Var.

Estimation de l'incidence de l'infection à VWN à partir de l'incidence des formes méningo-encéphalitiques

L'incidence de l'infection à VWN peut être estimée à partir de l'incidence des formes méningo-encéphalitiques corrigée du ratio R "infections asymptomatiques et symptomatiques/formes méningo-encéphalitiques". Ce ratio a été estimé à 140 par l'enquête de séroprévalence de New York [20].

L'incidence de l'infection à VWN peut ainsi être estimée à :
I pour 100 000 = Incidence méningo-encéphalites pour 100 000 x R
= (3 x 100 000/921 555) x 140
= **45,6 cas pour 100 000** (IC 95 % : 11,8-145,2)

avec 921 555 = population du Var.

Estimation de l'incidence de l'infection à VWN à partir de l'enquête de séroprévalence

Afin de documenter l'importance de la circulation virale au cours de cet épisode, l'EFS Alpes-Méditerranée a réalisé une enquête de séroprévalence parmi les donneurs de sang du Var. Celle-ci a permis d'identifier un donneur porteur d'IgM anti-VWN parmi les 2 024 dons

du sang effectués entre le 28 août et le 27 septembre 2003. Ce donneur était négatif pour les IgG ainsi que pour la recherche d'ARN viral².

L'incidence de l'infection à VWN peut ainsi être estimée à :
 I pour 100 000 = 1/2 024
 = **49,4 cas pour 100 000** (IC 95 % : 2,6 - 320)

3.4 PRÉSENTATION DES ESTIMATIONS DE RISQUE

Étant donné le faible nombre de cas de méningo-encéphalites (3 cas), l'estimation du risque de contamination d'un don de sang par une approche par modélisation présentait un intérêt très limité. La méthode approchée a donc été utilisée pour estimer le risque moyen (tableau 2).

TABLEAU 2 ESTIMATION QUANTITATIVE DU RISQUE DE CONTAMINATION D'UN DON DE SANG PAR LE VWN LORS DE LA SURVENUE DE CAS GROUPÉS DANS LE VAR, 14 AOÛT-27 SEPTEMBRE 2003		
	Approche à partir de l'incidence des formes méningo-encéphalitiques corrigée du ratio R	Approche à partir de l'enquête de séroprévalence
Nombre de cas de méningo-encéphalites détectés	3	
Nombre de jours	42	42
Proportion de formes asymptomatiques	79 %	79 %
Durée de la virémie chez les symptomatiques avant l'apparition des symptômes	3 jours	3 jours
Durée de la virémie chez les asymptomatiques	6,3 jours	6,3 jours
Probabilité de prélever un donneur en phase de virémie asymptomatique	0,134	0,134
Incidence de l'infection pour 100 000 (formes symptomatiques et asymptomatiques)	45,6	49,4
Risque don infecté pour 100 000 [IC 95 %]	6,1 [1,6 ; 19,4]	6,6 [0,3 ; 42,8]

Pour les deux approches utilisées, cette méthode suppose que :

- la répartition des formes symptomatiques et asymptomatiques soit identique à celle estimée aux États-Unis ;
- les jours de collecte soient aléatoirement répartis sur la période de circulation virale.

Pour l'approche à partir de l'incidence des formes méningo-encéphalitiques corrigée par le ratio R, les hypothèses suivantes sont également faites :

- le risque d'infection est identique pour les donneurs de sang et l'ensemble de la population du Var ;
- le ratio R "infections asymptomatiques et symptomatiques/formes méningo-encéphalitiques" est le même dans le Var qu'à New York ;
- ce ratio est constant dans le temps ;
- le recensement des cas de méningo-encéphalites a été exhaustif ;
- la taille de la population à risque est constante.

L'approche à partir de l'enquête de séroprévalence s'appuie sur les hypothèses suivantes :

- le donneur IgM-VWN positif a été infecté au cours de la période épidémique étudiée ;
- aucun des donneurs ne se trouvait dans la fenêtre silencieuse au moment du don (négatif pour IgM, mais positif en ARN viral).

3.5 DISCUSSION

Les estimations du risque moyen de contamination d'un don de sang par le VWN dans le Var en août-septembre 2003 par les deux approches sont du même ordre de grandeur : autour de 6 dons potentiellement contaminés pour 100 000 dons. Ce risque est à rapporter au nombre de dons prélevés au cours de cette période, dans cette zone géographique, soit environ 2 000 dons. Ainsi, ce risque équivaldrait à un don potentiellement contaminé tous les huit ans, sous l'hypothèse d'une circulation virale identique à celle observée en 2003.

La validité de ces estimations repose sur de nombreuses hypothèses et des données obtenues aux États-Unis. Il est possible que dans l'épisode du Var, le ratio "infections asymptomatiques et symptomatiques/formes méningo-encéphalitiques" et la proportion de cas symptomatiques diffèrent de ceux observés aux États-Unis, puisque les virus sont très probablement différents. Toutefois, les données américaines permettent de disposer d'estimations dont l'ordre de grandeur est plausible. De plus, la concordance des estimations obtenues dans le Var par les deux approches conforte leur valeur.

² EFS Alpes-Méditerranée, de Micco P, Gallian P. Données communiquées lors des réunions du groupe de travail de l'Afssaps sur le risque de transmission du VWN par la transfusion et par la greffe.

Cependant, de nouvelles données ont été récemment publiées concernant le ratio "infections asymptomatiques et symptomatiques/ formes méningo-encéphalitiques" aux États-Unis qui a été estimé à 256 (IC 95 % : 112-401) [52], se rapprochant d'une estimation antérieure (140-320) obtenue à l'occasion d'une étude sérologique réalisée en Roumanie [19].

À la suite de l'épizootie équine survenue en 2000 en Camargue, une coordination interinstitutionnelle, sous l'égide de la Direction générale de la santé (DGS) et de la Direction générale de l'alimentation (DGAL), avait été mise en place dans le cadre de la surveillance de l'infection et de la circulation virale en métropole.

Lors de l'épisode de cas groupés humains dans le Var en 2003, les mesures suivantes de sécurisation des dons de sang ont été mises en place :

- information des médecins de collecte ;

- exclusion temporaire (pendant 28 jours après le début des signes cliniques ou 14 jours après la fin des signes cliniques) des donneurs symptomatiques résidant ou ayant récemment séjourné dans le Var ;
- renforcement de la sélection clinique pré-don et de la sensibilisation des donneurs sur la nécessité de déclarer tout symptôme évoquant une infection à VWN survenant dans les 14 jours suivant le don ;
- mise en quarantaine des produits sanguins labiles issus de donneurs suspectés ou diagnostiqués d'infection à VWN après le don.

De plus, une action de sensibilisation a été menée auprès des coordinations hospitalières de prélèvement d'organes, des équipes de greffe et des banques de tissus, pour renforcer la sélection clinique des donneurs prélevés dans l'arc méditerranéen et encourager un suivi des receveurs devant l'apparition d'un tableau infectieux inexplicable au décours immédiat de la greffe.

4. Hépatite A

4.1 CONTEXTE

Le virus de l'hépatite A est l'unique représentant du genre *Hepatitisvirus* au sein de la famille des *Picornaviridae*. C'est l'agent étiologique de l'hépatite virale de type A. L'homme est le principal réservoir de virus. En raison de l'excrétion fécale du virus, le mode de transmission est de type féco-oral, à l'origine de la contamination par contact direct d'une personne infectée avec une personne réceptive. La contamination peut être indirecte par consommation d'eau contaminée (eau de boisson, crudités...), dans les pays de haute ou moyenne endémicité, ou par ingestion d'aliments contaminés par un préparateur infecté [53].

En France, avec l'amélioration des conditions d'hygiène, l'incidence de l'hépatite A a fortement baissé dans les dernières décennies, comme en attestent les différentes enquêtes de prévalence des anticorps anti-VHA et, en particulier, celles réalisées régulièrement chez les jeunes recrues du service national (de 50 % en 1978 à 10 % en 1997) [54]. La baisse de l'immunité acquise avant l'âge adulte et la proportion d'infections symptomatiques plus élevée chez les adultes rendent compte d'un potentiel épidémique dans cette population.

L'hépatite A est une infection aiguë. Après une incubation silencieuse, de 30 jours en moyenne (entre 15 et 50 jours), elle se manifeste par des signes généraux de type fièvre, fatigue ou nausées, rapidement suivis d'un ictère. L'évolution est le plus souvent favorable en quelques semaines. Elle peut également être complètement asymptomatique ou se limiter aux signes généraux. La proportion de formes symptomatiques et la sévérité augmentent avec l'âge, avec une évolution possible vers une hépatite fulminante pouvant conduire au décès en l'absence de transplantation hépatique. La létalité est estimée entre 0,2 % et 0,5 % [55]. Le diagnostic est établi sur des critères biologiques d'hépatite aiguë (en particulier, franche élévation des ALAT, à plus de 10 fois la normale) et la détection d'immunoglobulines spécifiques de classe M (IgM anti-VHA) par technique ELISA. Celles-ci sont généralement détectables 5 à 10 jours avant l'ictère. L'ARN du virus peut-être

recherché dans le sang ou dans les selles, mais cet examen est rarement fait dans un but diagnostique. Cette technique a cependant permis d'étudier la durée de la virémie : celle-ci se produirait 1 à 2 semaines avant le pic des ALAT (donc les symptômes). La durée moyenne de la virémie chez un sujet infecté serait de 95 jours [12].

Des cas de transmission transfusionnelle ont été rapportés [56,57] à partir de donneurs asymptomatiques et dans certains cas, l'enquête transfusionnelle a montré que le donneur avait des ALAT normales et une recherche d'IgM anti-VHA négative au moment du don (mais PCR positive) [58,59].

L'hépatite A est une maladie à déclaration obligatoire depuis novembre 2005. Le critère de notification est la présence d'IgM anti-VHA dans le sérum. Les objectifs de cette surveillance sont de détecter des cas groupés (épidémie) au niveau départemental, d'estimer les taux d'incidence et de décrire les tendances et les expositions à risque. Un CNR des virus des hépatites à transmission entérique a été créé en 2002.

4.2 PRÉSENTATION DES PARAMÈTRES

Proportion de formes asymptomatiques

Plusieurs articles décrivent les différents symptômes observés lors d'épidémies. Dans ces articles, les données sont obtenues soit à partir de cas d'hépatite A recensés, soit à partir d'investigations dans lesquelles l'ensemble de la population à risque était testée [60-63]. Cependant, ces investigations concernent majoritairement des enfants. Or la proportion de formes symptomatiques chez les enfants, en particulier ceux de moins de 6 ans, est beaucoup plus faible que chez les adultes.

RS Koff [11] a rassemblé les données d'une épidémie d'hépatites A [60] avec celles de deux chapitres d'ouvrages spécialisés [64,65], sous forme d'un tableau récapitulatif des extrêmes des fréquences d'apparition des principaux symptômes observés lors d'une infection (tableau 3).

FRÉQUENCES MINIMALES ET MAXIMALES D'APPARITION DE DIFFÉRENTS SYMPTÔMES LORS D'ÉPIDÉMIES DE VHA [11]	
Symptômes	Fréquences minimales et maximales observées
Ictère (conjonctival)	40 - 80
Urines sombres	68 - 94
Asthénie	52 - 91
Perte d'appétit	42 - 90
Douleurs abdominales	37 - 65
Selles décolorées	52 - 58
Nausées - Vomissements	26 - 87
Fièvre	32 - 73
Maux de tête	26 - 73
Arthralgies	11 - 40
Myalgie	15 - 52
Diarrhées	16 - 25

Lors d'une investigation récente de cas groupés d'hépatites A survenus dans un groupe scolaire en France, impliquant des adultes et des enfants, l'utilisation de tests salivaires sérologiques de détection d'anticorps totaux IgM a permis d'estimer la proportion de formes symptomatiques chez l'adulte à 83,6 % [66]. Cette estimation est un peu supérieure à celle donnée par Koff [11]. En raison de l'incertitude autour de la proportion de formes symptomatiques chez l'adulte, une proportion fixe de 70 % a été utilisée, ainsi que les deux proportions extrêmes de 40 % et 90 %.

Durée de la virémie

Les données sur la durée de la virémie ont été obtenues par interrogation de la base Pubmed sur mots-clefs incluant le terme virémie chez l'homme. Les données concernant les adultes ont été retenues. Seuls les articles mentionnant comme méthode la RT-PCR pour la recherche de l'ARN dans le sang ont été considérés.

La plupart des publications concernent la durée de la virémie à partir de la date de survenue des symptômes. La date considérée est celle de la survenue des signes généraux [67,68]. Pour le calcul du risque de contamination d'un don de sang, il faut également connaître la durée de virémie avant les symptômes. Nous avons retenu l'article le plus complet sur la durée de la virémie [12]. Les patients étudiés avaient participé à un essai sur le vaccin contre l'hépatite B. Les patients qui présentaient une élévation des ALAT étaient suivis jusqu'au retour du niveau d'ALAT à la normale. Les sérums de ces patients ont été conservés et une recherche d'IgM anti-VHA réalisée si les marqueurs pour le VHB étaient négatifs. Les patients qui ont fait l'objet d'une étude de la virémie étaient ceux qui présentaient une séroconversion pour les IgM anti-VHA et pour lesquels il existait un sérum prélevé moins d'un mois avant la valeur pic des ALAT, soit au total 12 patients. Les durées de virémie sont exprimées en nombre de jours avant et après le pic des ALAT et sont données pour chacun des patients, ce qui est préférable à des données agrégées pour l'approche par modélisation (tableau 4).

TABLEAU 4 DURÉE DE VIRÉMIE (AVANT ET APRÈS LE PIC DES ALAT) OBSERVÉE SUR LES 12 PATIENTS DE L'ÉTUDE DE BOWER [12]		
Durée (en jours)	V_0 = Début de virémie/ Pic des ALAT	V_1 = Pic des ALAT/ Fin de la virémie
Observation chez les 12 patients volontaires	21	115
	33	65
	0	69
	29	18
	17	53
	0	36
	12	53
	29	34
	20	62
	0	62
	9	36
	20	44
Moyenne	15,8	54

4.3 PRÉSENTATION DES DONNÉES D'INCIDENCE

Une épidémie d'hépatites A aiguës, survenue entre décembre 1996 et juillet 1997 dans la région Midi-Pyrénées, a été retenue pour réaliser ce travail [69]. La détection de cette épidémie a reposé sur l'analyse d'un signalement de cas groupés à la fin du mois de février 1997 par des laboratoires d'analyse et de biologie médicale de deux départements de la région aux médecins inspecteurs de santé publique concernés. Une investigation a été conduite afin de confirmer la nature épidémique du problème, d'en décrire les caractéristiques et de générer une hypothèse quant au mode de transmission pour proposer des mesures de contrôle. Pour l'investigation de cette épidémie, un cas était défini comme une personne chez laquelle des anticorps IgM anti-VHA avaient été détectés dans le sérum entre le 1^{er} décembre 1996

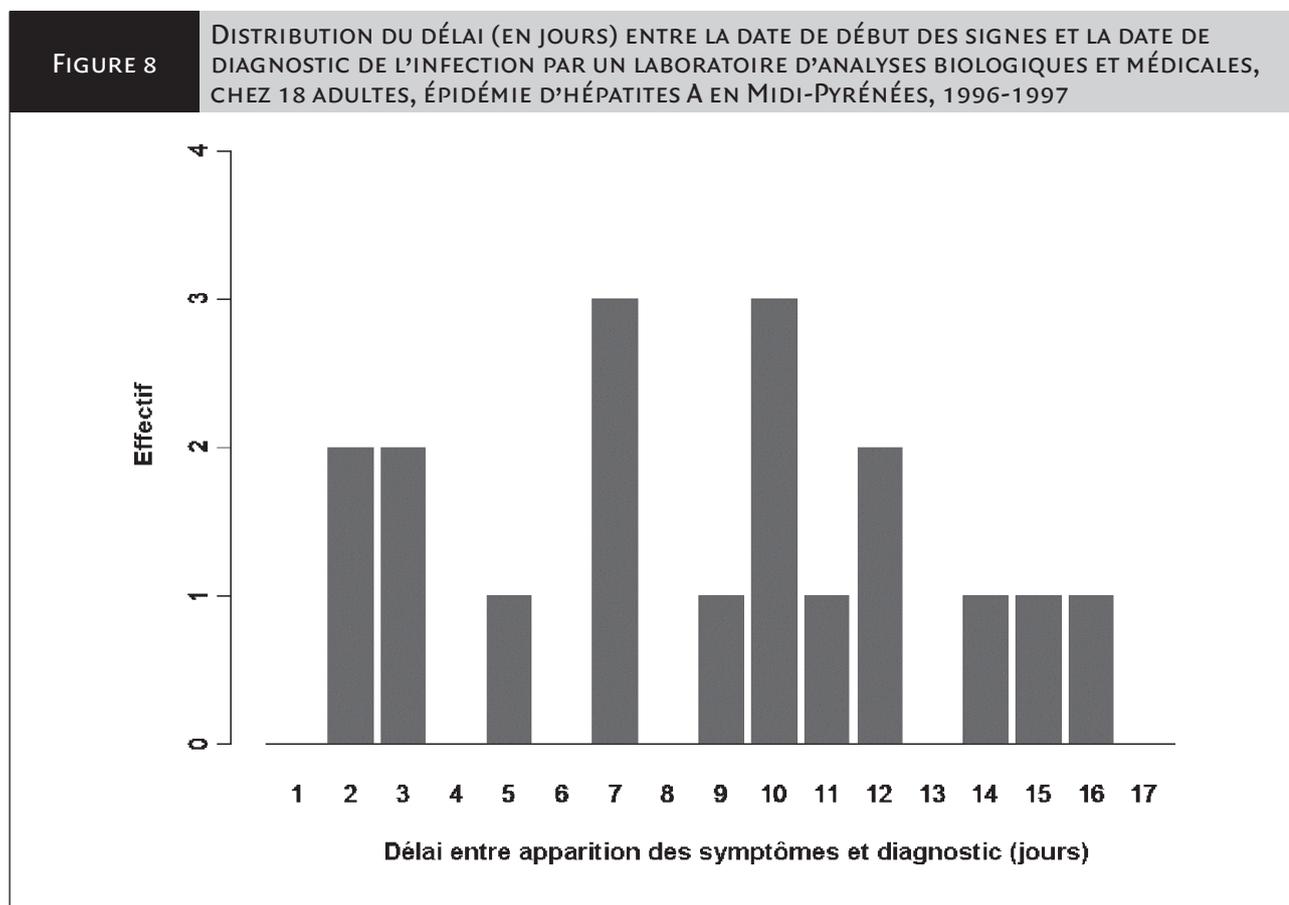
et le 31 mai 1997. Ces cas ont été recherchés auprès des laboratoires d'analyses et de biologie médicale et des laboratoires des centres hospitaliers de la région. La recherche des cas s'est déroulée en deux temps distincts : d'abord avec une recherche rétrospective pour la période du 2 décembre 1996 au 2 mars 1997, puis avec une recherche prospective pour la période du 3 mars 1997 et au-delà. Au total, 205 cas ont été recensés entre le 2 décembre 1996 et le 31 mai 1997. La plupart des cas observés avaient moins de 60 ans. Une étude de type cas-témoins a été réalisée sur 23 de ces patients infectés, dont 18 adultes. Les résultats de l'investigation ont suggéré le rôle de la consommation d'huîtres dans cette épidémie. Cependant, la source n'a pu être identifiée, en partie en raison d'un retard lors de la mise en place de l'investigation en rapport avec l'absence de système de surveillance avec relais départemental.

4.4 MÉTHODES D'ESTIMATIONS DU RISQUE DE CONTAMINATION D'UN DON DE SANG PAR LE VHA

Estimation par modélisation

Afin de conduire cette modélisation, l'approche et le programme de Biggerstaff ont été repris et adaptés pour prendre en compte les spécificités des données.

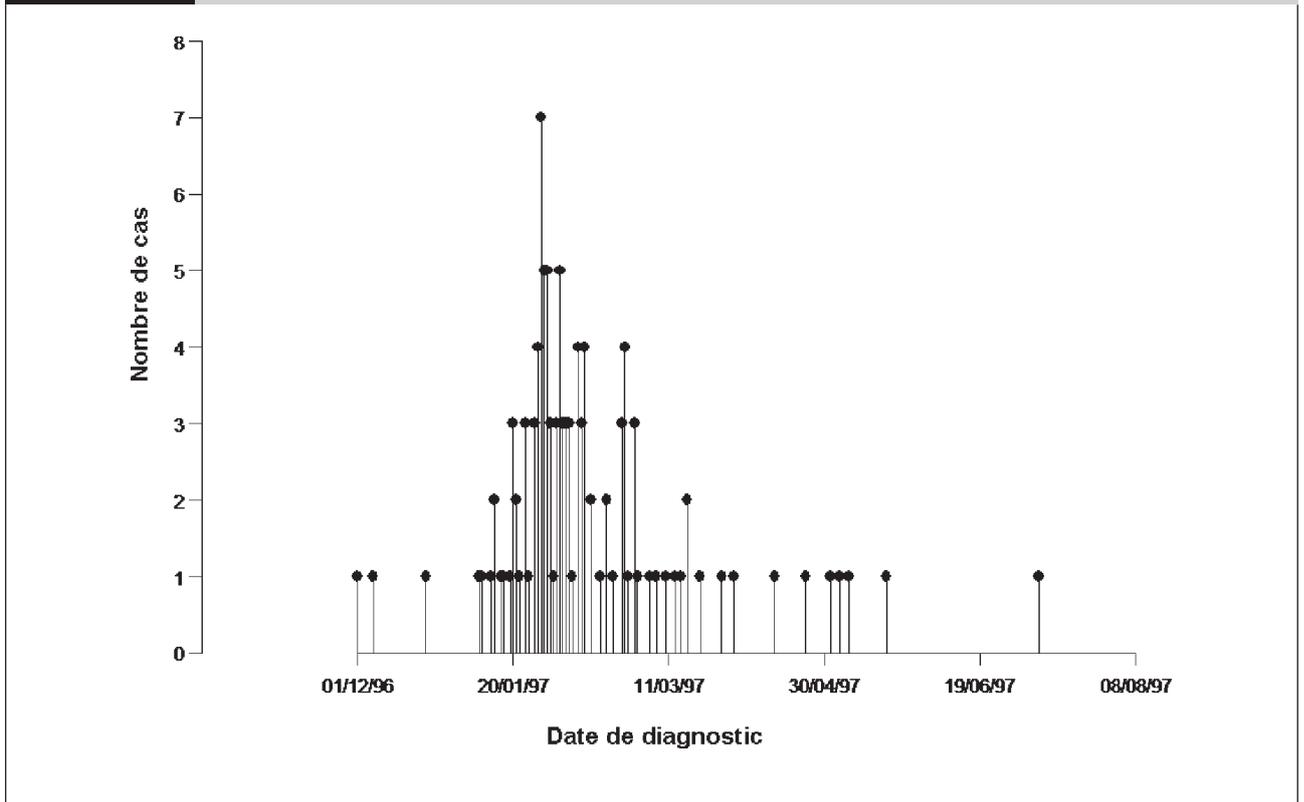
Ainsi, les dates de début des signes n'étaient disponibles que pour les 18 cas adultes inclus dans l'étude cas-témoins réalisée pour rechercher la source de l'épidémie. Pour les autres cas de l'épidémie, seule la date de diagnostic, décalée par rapport à la date de début des signes, était disponible. Nous avons utilisé la distribution observée de ce décalage sur les 18 cas de l'étude cas-témoins (figure 8), afin d'assigner une date de début des signes à chaque cas de l'épidémie.



Au total, 205 cas ont été recensés, dont 113 adultes. Par la suite, l'estimation de risque sera réalisée uniquement à partir de ces 113 cas (figure 9).

FIGURE 9

DISTRIBUTION DES DATES DE DIAGNOSTIC D'HÉPATITE A POUR LES 113 PATIENTS ADULTES NOTIFIÉS AU COURS DE L'ÉPIDÉMIE SURVENUE EN MIDI-PYRÉNÉES EN 1996-97

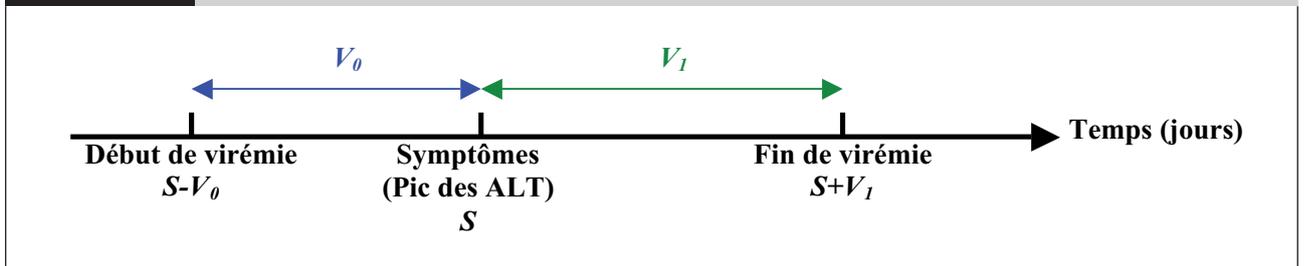


Soit n le nombre de patients contaminés par le VHA pendant l'épidémie. Soient, pour $i=1, \dots, n$, V_{0i} la variable aléatoire représentant la durée entre le début de la virémie et le jour d'apparition des symptômes du patient i , S_i la variable aléatoire représentant le jour d'apparition des symptômes, et V_{1i} la variable aléatoire représentant la durée entre les symptômes et la fin de la virémie. On considère que les asymptomatiques présentent une date d'apparition des symptômes fictive, car elles servent à la reconstruction de leurs périodes de virémie.

Pour chaque cas i , $S_i - V_{0i}$ représente le jour de début de virémie et $S_i + V_{1i}$ le jour de la fin de virémie. Soit D_i la variable aléatoire représentant le jour de la fin de la période à risque de transmission du virus par transfusion sanguine. Pour les symptomatiques, D_i est égal à S_i , et pour les asymptomatiques, D_i est égal à $S_i + V_{1i}$ (figure 10).

FIGURE 10

ÉLÉMENTS DE L'HISTOIRE NATURELLE DE L'HÉPATITE AIGÛE À UTILISÉS POUR L'ESTIMATION DU RISQUE



S = date de survenue des symptômes ; V_0 = durée entre début de la virémie et l'apparition des symptômes ; V_1 = durée totale de la virémie.

Les V_{0i} sont des variables aléatoires indépendantes et identiquement distribuées. Les V_{1i} sont indépendantes et identiquement distribuées. Les V_{0i} et les V_{1i} sont indépendantes.

On cherche à estimer le nombre de patients virémiques et asymptomatiques $V(t)$ pour chaque jour t :

$$V(t) = \sum_{i=1}^n I_{[S_i - V_{oi}; D_i]}(t)$$

où $I_{[t_1; t_2]}(\cdot)$ représente la fonction indicatrice de l'intervalle $[t_1; t_2]$ (valant 1 pour $t \in [t_1; t_2]$ et 0 sinon).

Estimation de la courbe virémique et du risque

Pour simuler une durée entre le début de la virémie et l'apparition de l'ictère, on tire aléatoirement une valeur dans les données issues de l'étude cas-témoins (figure 8). On soustrait cette valeur à la date de détection pour obtenir une date d'apparition des signes S_i .

Pour simuler une durée V_{oi} entre le début de la virémie et le pic des ALAT, on tire aléatoirement une valeur dans les données de durée fournies par l'étude de Bower (tableau 4). Comme on considère que le pic des ALAT coïncide avec l'apparition de l'ictère, en soustrayant cette valeur à la date d'apparition des symptômes, on obtient une date de début de virémie.

Pour déterminer les individus symptomatiques, on prend aléatoirement une proportion $(1-P_s)$ des infectés que l'on considérera comme asymptomatiques. Cette valeur P_s (proportion de symptomatiques) est considérée fixe à 70 % dans un premier temps.

Pour simuler une durée V_{ii} entre l'apparition des symptômes et la fin de la virémie, on tire aléatoirement une valeur dans les données de durée fournies par l'étude de Bower (tableau 4). Cette étape n'est réalisée que pour les individus désignés comme asymptomatiques dans l'étape précédente. En effet, il n'est pas nécessaire de connaître la date de fin de virémie pour les patients symptomatiques car nous faisons l'hypothèse qu'un patient symptomatique sera exclu du don lors de la sélection clinique pré-don.

On calcule ensuite le nombre de patients virémiques et asymptomatiques chaque jour t de l'épidémie.

Estimation du risque moyen approché

Le risque a été estimé selon la formule suivante :

$$\text{risque moyen} \approx \text{taux d'attaque} \times \frac{\text{durée moyenne de virémie asymptomatique}}{\text{durée de l'épidémie}}$$

où la durée moyenne de virémie asymptomatique est la moyenne pondérée des durées moyennes de virémie asymptomatique pour la forme symptomatique et la forme asymptomatique de l'infection.

La durée moyenne de la virémie asymptomatique (période pendant laquelle il existe un risque de contamination d'un don de sang) pour les symptomatiques est de 16 jours et celle des asymptomatiques est de 70 jours (tableau 4).

Les hypothèses pour les deux méthodes

Dans le cadre de l'investigation de cette épidémie, sur les 244 laboratoires contactés, 95 (38,9 %) ont participé au recensement rétrospectif des cas et 47 de ces 95 laboratoires ont par la suite signalé les cas de manière prospective. Malgré ce défaut de participation et sa variabilité au cours du temps, nous avons considéré que la courbe épidémique dont nous disposons représentait l'ensemble des cas d'hépatites aiguës symptomatiques diagnostiqués au cours de l'épidémie. Cette hypothèse ne compromettrait pas l'objectif de comparaison des deux méthodes d'estimation du risque.

Nous avons également fait les hypothèses suivantes :

- tous les cas notifiés au cours de cette épidémie ont présenté un ictère, avec l'argument qu'ils avaient dû développer des symptômes suffisamment caractéristiques d'une hépatite pour qu'on leur prescrive un bilan sanguin incluant une recherche d'IgM anti-VHA ;
- la distribution des dates de contamination des individus asymptomatiques est similaire à celles des cas symptomatiques ;
- la durée de la virémie totale est indépendante du fait d'être symptomatique et la durée de la virémie avant les symptômes est indépendante de la durée de la virémie après les symptômes ;
- un donneur de sang potentiel a le même risque d'infection par le VHA que n'importe quel habitant de la région concernée, du même âge et du même sexe.

Variation de la proportion de symptomatiques

Deux méthodes ont été utilisées pour prendre en compte l'incertitude sur la proportion de formes symptomatiques.

Dans la 1^{re} méthode, nous avons réalisé différentes estimations du risque de contamination d'un don de sang en faisant varier la proportion de formes symptomatiques de 40 % à 90 %. Cela a pour effet de changer l'estimation de la taille de la population des infectés.

Dans la 2^{de} méthode, nous avons pris en compte l'incertitude sur la valeur de la proportion de sujets symptomatiques en tirant ce paramètre dans une distribution Beta de moyenne 0,7 et d'écart-type 0,09. Les paramètres de la loi ont été choisis pour faire correspondre les valeurs possibles de la proportion de symptomatiques avec les données de la littérature (entre 40 % et 100 %).

4.5 RÉSULTATS DES ESTIMATIONS DE RISQUE RÉALISÉES

Avec l'approche par modélisation, le risque moyen estimé est de 0,21 don infecté pour 10 000 dons prélevés (IC 95 % : 0,19 - 0,23). Ce risque atteint un maximum de 0,53 pour 10 000 (IC 95 % : 0,42 - 0,69), le 20 janvier (tableau 5).

Le risque moyen estimé par la méthode approchée est également de 0,21 don contaminé pour 10 000 dons prélevés.

TABLEAU 5

ESTIMATIONS DU RISQUE DE CONTAMINATION D'UN DON OBTENUES PAR LES DEUX MÉTHODES, SOUS L'HYPOTHÈSE QUE 70 % DES SUJETS INFECTÉS AU COURS DE L'ÉPIDÉMIE ONT ÉTÉ SYMPTOMATIQUES

Date de diagnostic du premier cas	01/12/96
Date de diagnostic du dernier cas	08/07/97
Durée de l'épidémie (jours)	219 jours
Nombre de cas d'hépatites notifiés	113
Estimation du nombre d'infectés	161
Taille de la population*	1 130 371
Incidence (infections/100 000)	14,24
Risque moyen approché [IC 95 %] pour 10 000 dons	0,21 [0,18 ; 0,24]
Résultats modélisation	
Risque moyen [IC 95 %] pour 10 000 dons	0,21 [0,19 ; 0,23]
Risque maximum [IC 95 %] pour 10 000 dons	0,53 [0,42 ; 0,69]
Date de risque maximum	19/01/97

* Recensement 1999 (Insee).

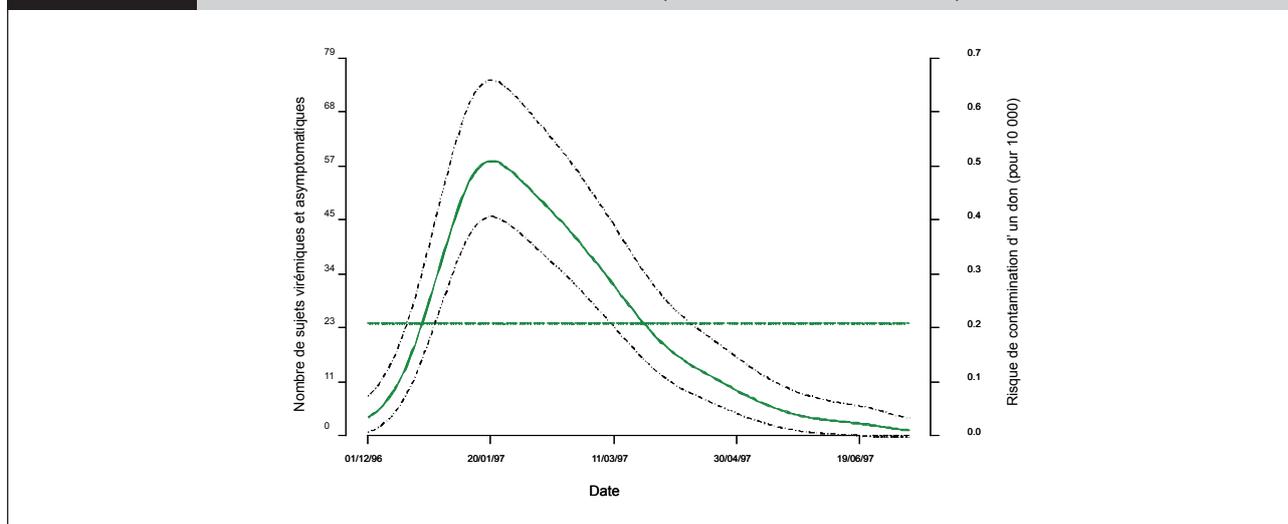
Comme attendu, la courbe virémique estimée (CVE) suit la forme de la courbe épidémique (figure 11).

Le risque moyen approché est très proche de celui déterminé par la CVE. L'intervalle de confiance du risque moyen calculé avec la CVE est inclus dans celui du risque moyen approché. On peut donc considérer que la méthode approchée est bien adaptée pour le calcul du risque sur toute la période de l'épidémie.

Le risque est maximal au cours de la 2nde quinzaine de janvier, au cours de laquelle il atteint une valeur 2,5 fois plus élevée que le risque moyen sur toute la période de l'épidémie (tableau 5). On observe également que le risque est plus de deux fois supérieur au risque moyen pendant un mois et demi (5 janvier-16 février 1997) (figure 11).

FIGURE 11

COURBE VIRÉMIQUE ESTIMÉE ET RISQUE DE CONTAMINATION D'UN DON DE SANG PAR LE VHA AU COURS DE L'ÉPIDÉMIE D'HÉPATITES A, RÉGION MIDI-PYRÉNÉES, 1996-1997



Le nombre de sujets virémiques et asymptomatiques se lit sur l'axe de gauche. Le risque de contamination d'un don de sang pour 10 000 dons sur l'échelle portée sur l'axe de droite. Les courbes en pointillés noirs sont les bandes de confiance à 95 % de la courbe virémique. Le trait horizontal vert représente le risque global moyen (illustre le fait qu'on suppose, dans ce cas, que le risque est constant pendant toute l'épidémie).

TABLEAU 6

RÉSUMÉ DES RÉSULTATS POUR LES DIFFÉRENTES PROPORTIONS DE SYMPTOMATIQUES P_s , ÉPIDÉMIE EN MIDI-PYRÉNÉES, 1996-1997

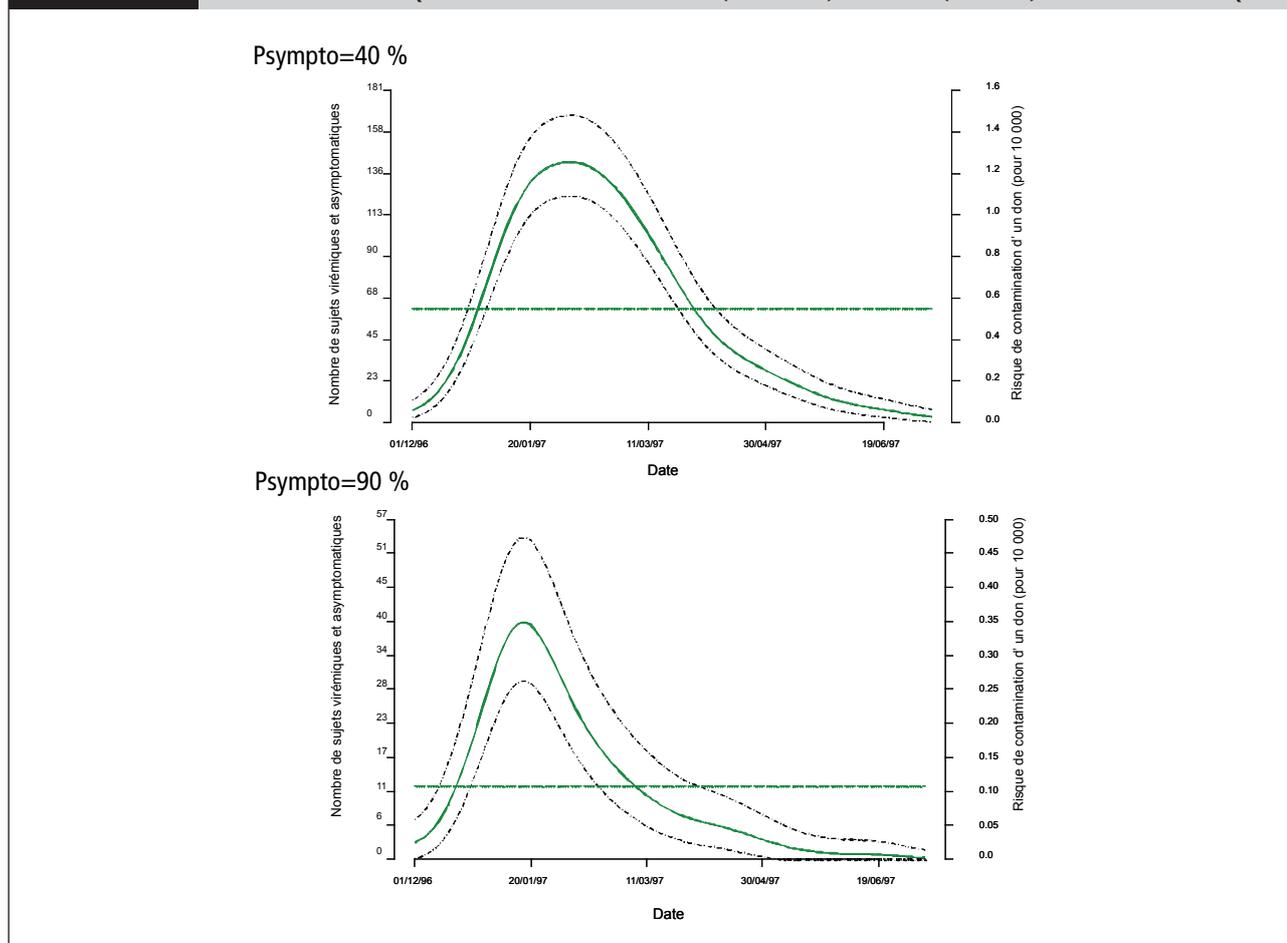
Scénario (sur 1 000 simulations)	$P_s = 70 \%$	$P_s = 40 \%$	$P_s = 90 \%$
Date de diagnostic du 1 ^{er} cas	01/12/96	01/12/96	01/12/96
Date de diagnostic du dernier cas	08/07/97	08/07/97	08/07/97
Durée de l'épidémie	219 jours	219 jours	219 jours
Nombre de cas d'hépatites notifiés	113	113	113
Estimation du nombre d'infectés	161	282	126
Taille de la population*	1 130 371	1 130 371	1 130 371
Incidence (infections/100 000)	14,24	24,95	11,15
Risque moyen approché /10 000 [IC 95 %]	0,21 [0,18 ; 0,24]	0,55 [0,49 ; 0,62]	0,11 [0,09 ; 0,13]
Résultats modélisation			
Risque moyen /10 000 [IC 95 %]	0,21 [0,19 ; 0,23]	0,54 [0,51 ; 0,57]	0,11 [0,09 ; 0,12]
Risque maximum /10 000 [IC 95 %]	0,53 [0,42 ; 0,69]	1,26 [1,09 ; 1,48]	0,34 [0,25 ; 0,46]
Date de risque maximum	19/01/97	05/02/97	16/01/97

* Recensement 1999 (Insee).

Le changement de la proportion de symptomatiques fait varier de façon importante l'incidence (tableau 6). De ce fait, le risque peut être multiplié par un facteur 5 (de 0,11 pour 10 000 avec 90 % de symptomatiques, à 0,54 pour 10 000 avec 40 % de symptomatiques).

Même dans ces deux *scenarii* extrêmes, on trouve un risque moyen approché proche du risque moyen estimé par l'approche de modélisation. Comme précédemment, ces risques moyens sont bien en-dessous du maximum atteint.

FIGURE 12 COURBES VIRÉMIQUES ESTIMÉES POUR 40 % (EN HAUT) ET 90 % (EN BAS) DE SYMPTOMATIQUES



On observe, en comparant les CVE présentées figure 12, que la courbe obtenue avec $P_s=90\%$ présente :

- une échelle verticale plus réduite ;
 - une allure plus abrupte ;
 - et un pic décalé vers la gauche ;
- par rapport à la CVE obtenue avec $P_s=40\%$.

Logiquement, plus la proportion de symptomatiques est faible, plus le nombre d'infectés est élevé et donc, plus le risque est également élevé.

La différence d'allure de ces deux courbes vient du fait que la proportion de symptomatiques est utilisée pour "couper" la période à risque d'un individu infecté et symptomatique au jour de l'apparition des

symptômes. Plus cette proportion est forte, plus il est nécessaire de "couper" de périodes à risque, et plus la courbe apparaît abrupte.

Plus la proportion de symptomatiques est faible, moins il y a de patients dont on doit réduire la période à risque. Ces personnes présentent donc un risque plus longtemps. Par suite, le jour où le risque atteint son maximum est décalé vers le futur (du 16/01 si on a 90 % de symptomatiques au 05/02 avec 40 % de symptomatiques).

Toutefois, ces deux valeurs de 40 % et 90 % sont peu plausibles. On considère en effet que garder une proportion de symptomatiques autour de 70 % est plus réaliste. Pour faire figurer l'incertitude de P_s , on tire cette valeur dans une distribution Beta.

TABLEAU 7		RÉSULTATS OBTENUS LORS DE LA SIMULATION AVEC P_s VARIANT AUTOUR DE 70 %, ÉPIDÉMIE EN MIDI-PYRÉNÉES, 1996-1997
Date de diagnostic du 1 ^{er} cas		01/12/96
Date de diagnostic du dernier cas		08/07/97
Durée de l'épidémie		219 jours
Nombre de cas d'hépatites notifiés		113
Estimation du nombre d'infectés		161
Taille de la population*		1 130 371
Incidence (infections/100 000)		14,24
Risque moyen approché/10 000 [IC 95 %]		0,21 [0,18 ; 0,24]
Résultats modélisation		
Risque moyen /10 000 [IC 95 %]		0,20 [0,14 ; 0,27]
Risque maximum /10 000 [IC 95 %]		0,52 [0,37 ; 0,73]
Date de risque maximum		21/01/97

* Recensement 1999 (Insee).

Comme attendu, lorsque l'on fait varier la proportion de symptomatiques P_s autour de 70 % (tableau 7), on observe sensiblement les mêmes résultats que lorsque P_s est fixé (tableau 5, tableau 6). L'intervalle de confiance de l'estimation du risque moyen obtenu par la modélisation est plus large, car il intègre l'incertitude sur la valeur de la proportion de symptomatiques.

4.6 DISCUSSION

Quelle que soit la méthode utilisée, le risque de contamination d'un don par le VHA a pu être sous estimé en raison du manque d'exhaustivité de recensement des cas lors de l'investigation de l'épidémie utilisée pour les calculs.

Lors de l'épisode épidémique étudié, le risque moyen de contamination d'un don par le VHA peut être considéré comme faible : inférieur à 1 don pour 10 000, quelle que soit la méthode utilisée. Les deux

méthodes fournissent des risques moyens très proches. Seule la méthode basée sur la modélisation donne une estimation du risque maximum : il est de l'ordre de 2 fois le risque moyen et encore inférieur à 1/10 000. Dans cet exemple, le risque maximum se situe à une période où l'épidémie n'avait pas encore été détectée.

Le paramètre qui fait varier l'estimation du risque est la proportion de formes symptomatiques. La prise en compte de l'incertitude autour de ce paramètre est autorisée par la méthode de modélisation. Avec la méthode approchée, il est possible de faire une estimation pour différentes proportions fixées.

L'hypothèse selon laquelle la durée de la virémie totale est indépendante du fait d'être symptomatique n'est pas vérifiable. Il est difficile d'apprécier l'impact sur l'estimation du risque du non respect de cette hypothèse.

5. Hépatite E

5.1 CONTEXTE

Le virus de l'hépatite E (VHE) a été identifié en 1990 comme agent d'hépatites aiguës de transmission féco-orale. Ce virus non enveloppé à ARN simple brin est le seul représentant du genre *hepevirus* dans la famille des *hepeviridae*. Virus ubiquitaire, le VHE est endémo-épidémique dans les régions où la fourniture d'eau potable et l'assainissement ne sont pas maîtrisés. Ainsi, d'importantes épidémies d'hépatites aiguës liées à la contamination des réseaux de distribution d'eau ont été décrites dans certains pays d'Asie, d'Afrique et d'Amérique latine [70,71]. L'existence d'un réservoir animal, en particulier porc, avec des virus génétiquement proches de ceux responsables de cas humains, fait considérer l'infection à VHE comme une zoonose.

Après une incubation de 20 à 75 jours, en moyenne de 40 jours, l'infection à VHE est cliniquement semblable à l'hépatite A. Elle peut être complètement asymptomatique ou symptomatique avec présence de signes généraux non spécifiques (asthénie, douleurs abdominales, nausées) suivis ou non d'un ictère. L'hépatite E peut évoluer vers une forme fulminante pouvant conduire au décès en l'absence de transplantation. Les formes sévères ont été essentiellement observées, dans les pays où le VHE est endémo-épidémique, chez les femmes enceintes (3^e trimestre), chez lesquelles la létalité peut dépasser 20 % [72]. Le diagnostic repose sur la sérologie (IgM, IgG) ou la détection du génome viral (PCR) dans le sang ou les selles. Le test ELISA pour la détection des anticorps de classe IgM manque de sensibilité (75 %). Dans les pays non endémiques, la mise en évidence des IgG peut suffire au diagnostic si la séroréactivité est élevée. La réalisation d'une PCR reste néanmoins nécessaire [72].

Dans les pays industrialisés présentant de bonnes conditions sanitaires, l'hépatite E est non endémique. Il existe des cas sporadiques, soit importés de pays où l'hépatite E est endémique, soit autochtones. Entre 2002 et 2005, le CNR des hépatites à transmission entérique a notifié 88 cas d'hépatite E parmi lesquels 46 (20 pour l'année 2005) n'avaient pas effectué de séjour en zone d'endémie au cours des six mois ayant précédé la maladie [73].

Dans les pays industrialisés, la prévalence des anticorps anti-VHE de type IgG, chez les donneurs de sang, est relativement élevée, de l'ordre de 0,9 % à 3,2 % en France [74,86] et 2,1 % en Allemagne [75]. Certaines études ont montré une prévalence des anticorps IgG anti-VHE plus élevée dans certains groupes à risque pour les maladies à transmission parentérale (transfusés, hémodialysés [76] et usagers de drogues par voie intraveineuse [77]). Cependant, d'autres études n'ont pas retrouvé ces résultats [78-80]. Des cas transfusionnels ont été documentés en Angleterre [13] et au Japon [81]. En France, en 2006, une hépatite E a été diagnostiquée chez un enfant de 7 ans qui avait reçu de multiples transfusions (globules rouges et plaquettes) au décours d'une chimiothérapie pour une tumeur rénale [82]. Le suivi médical dans le cadre du traitement a permis de détecter une élévation franche des ALAT. Le donneur dont la sérologie était négative au moment du don est resté asymptomatique. La comparaison des isolats du donneur et du receveur a confirmé l'origine post-transfusionnelle de la contamination de l'enfant [82].

5.2 PRÉSENTATION DES PARAMÈTRES

Durée de la virémie

Les données disponibles sur la durée de la virémie proviennent d'une épidémie d'hépatites E survenue en Inde, publiée en 2000 [18], et d'une infection expérimentale chez un volontaire sain par ingestion orale de VHE, publiée en 1993 [83]. Chez ce sujet, la virémie a été détectée par PCR à partir de 22 jours après l'inoculation. Le patient a présenté des signes cliniques (anorexie et douleurs abdominales) à partir du 30^e jour, puis un ictère à partir du 38^e jour. La virémie a persisté pendant la phase pré-ictérique, a commencé à diminuer avec la survenue de l'ictère et n'était plus détectable au 46^e jour, soit 16 jours après la survenue des premiers signes cliniques. Au cours de l'épidémie d'hépatite E survenue en Inde, le VHE n'était plus détectable dans le sang entre 15 et 21 jours après l'apparition des symptômes chez 5 patients sur 13 [18]. Il paraît donc raisonnable de considérer une durée moyenne de virémie de 16 jours après l'apparition des symptômes.

Sur la base de ces deux articles, la durée moyenne de virémie pour réaliser les estimations de risque pourraient être de :

- 8 jours avant l'apparition des symptômes pour les sujets symptomatiques ;
- 24 jours pour les sujets asymptomatiques, en supposant que la virémie soit de même durée chez les asymptomatiques et les symptomatiques.

Proportion de formes asymptomatiques

Pour estimer la proportion de formes asymptomatiques, on dispose de données provenant d'épidémies d'hépatites E survenues dans des zones endémiques (Pakistan, Népal). Au cours de l'épidémie survenue au Pakistan en 1988 [84], 8 personnes parmi les 10 ayant présenté une séroconversion étaient asymptomatiques (80 %). Au cours d'un épisode épidémique au Népal en 1995 [17], sur 488 personnes testées, 113 avaient des marqueurs d'une infection récente (IgM anti-VHE ou PCR positive). Parmi elles, 30 (27 %) avaient présenté des symptômes et 83 (73 %) étaient restées asymptomatiques. Dans une étude de cohorte réalisée au Népal [16], parmi 571 personnes sans IgG anti-VHE à l'inclusion dans l'étude, le taux d'incidence de l'hépatite E était de 64/1 000 personnes-années et le taux d'incidence de l'infection symptomatique de 20/1 000 personnes-années, soit une proportion de formes asymptomatiques de 69 %.

En faisant l'hypothèse que la proportion de formes asymptomatiques en zone non endémique est du même ordre que celle observée dans des zones endémiques, il semble raisonnable de considérer une proportion de formes asymptomatiques comprise entre 65 % (hypothèse basse) et 85 % (hypothèse haute).

5.3 PRÉSENTATION DES DONNÉES D'INCIDENCE

La séroprévalence retrouvée chez les donneurs de sang (de 1 à 3,2 % selon les études) [85,86] suggère une incidence élevée de l'infection. Cependant, les tests sérologiques utilisés dans les enquêtes de séroprévalence manquaient de spécificité [87] et ces estimations mériteraient d'être confirmées. Une nouvelle étude de séroprévalence sur environ 5 000 donneurs de sang, au sein de 6 EFS, est prévue prochainement (EFS. Communication personnelle, novembre 2006).

Les données issues du CNR des hépatites à transmission entérique, qui reçoit des échantillons de laboratoires hospitaliers ou privés pour diagnostic ou confirmation de diagnostic, ne permettent pas d'estimer une incidence.

5.4 DISCUSSION

En l'absence d'estimation fiable de l'incidence en France, il n'est actuellement pas possible de modéliser le risque de contamination d'un don de sang par le VHE.

Cependant, la mise en place par l'InVS en 2007-2008 d'un système de surveillance de l'hépatite E et les résultats de l'enquête de séroprévalence des EFS devraient permettre de contribuer à l'estimation de l'incidence de l'hépatite E en France et d'envisager, par la suite, la réalisation d'une estimation du risque de contamination d'un don de sang par le VHE.

6. Dengue

6.1 CONTEXTE

La dengue est une arbovirose transmise par les moustiques du genre *Aedes*. Les virus de la dengue, Flavivirus, appartiennent à la famille des *Flaviviridae* (à laquelle appartiennent également les virus West Nile et de la fièvre jaune). Il existe quatre sérotypes différents des virus de la dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 et DEN-4), sans immunité croisée entre eux.

La période d'incubation est habituellement de 4 à 7 jours (extrêmes : 3-14 jours) [53]. Cliniquement, la dengue peut être inapparente, se présenter sous des formes bénignes d'évolution généralement favorable en quelques jours ou sous des formes sévères parfois mortelles. Les formes bénignes et sévères débutent par la survenue brutale d'une forte fièvre, de céphalées, de myalgies et d'arthralgies. L'infection peut ensuite, dans certains cas, évoluer vers une dengue hémorragique ou une dengue avec syndrome de choc. La létalité des formes hémorragiques est en moyenne de 2,5 %, mais elle peut atteindre 20 % en l'absence de prise en charge thérapeutique adéquate [88].

Dans les Départements français d'Amérique (DFA), il existe un dispositif d'alerte et de surveillance de la dengue répondant aux objectifs de la surveillance en zone endémo-épidémique. Le système de surveillance repose sur un réseau de médecins sentinelles représentatifs, mais aussi sur la transmission des données des laboratoires de biologie médicale et du CNR des arboviroses localisé à l'Institut Pasteur de Cayenne. La détection des seuils épidémiques aux Antilles est basée sur des séries chronologiques historiques. Il existe un plan de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies de dengue qui définit les différents niveaux épidémiques en fonction d'indicateurs épidémiologiques et entomologiques (accessible sur www.invs.sante.fr).

La Réunion connaît ces dernières années une transmission sporadique de la dengue, avec parfois des épisodes épidémiques, le dernier datant de mai 2004. Depuis juillet 2006, le dispositif de déclaration obligatoire de la dengue est appliqué à ce département, visant à un signalement individuel et exhaustif des cas afin de déclencher au plus tôt des mesures de contrôle. De plus, il existe une surveillance basée sur les notifications d'un réseau de médecins sentinelles qui a su montrer en 2004 sa réactivité, ainsi que des données de sérologies dengue transmises régulièrement à l'Observatoire régional de la santé (ORS) et à la Cire (Cellule interrégionale d'épidémiologie).

Aucun cas de transmission par transfusion n'a été documenté à notre connaissance, mais au moins quatre cas de transmission après accident d'exposition au sang ont été décrits [89-92]. En France, malgré une circulation virale historique dans les DFA, aucun cas suspect de contamination transfusionnelle n'a été signalé au dispositif d'hémovigilance.

6.2 PRÉSENTATION DES PARAMÈTRES

Plusieurs auteurs ont décrit une détection précoce de la virémie, dès le premier jour de l'apparition des symptômes [93-95]. Chez les sujets symptomatiques, la durée de virémie est de 5 jours en moyenne (min= 3 jours ; max = 12 jours) [95, 96]. Pour les estimations de risque, la durée moyenne de virémie pour les asymptomatiques utilisée est de 5 jours (en faisant l'hypothèse que la durée moyenne de virémie est identique chez les symptomatiques et les asymptomatiques). Pour les sujets symptomatiques, la durée moyenne de virémie avant l'apparition des symptômes prise en compte est de 1 jour. En effet, ces estimations reposent sur l'hypothèse que les personnes symptomatiques sont exclues du don.

La proportion de formes asymptomatiques est très variable selon les épidémies [24,25]. Les estimations de risque sont donc réalisées selon deux hypothèses de proportions de formes asymptomatiques : une hypothèse basse à 15 % et une hypothèse haute à 80 %.

6.3 PRÉSENTATION DES DONNÉES D'INCIDENCE

Les estimations de risque de contamination d'un don de sang réalisées correspondent à deux *scenarii* d'incidence observés en Martinique en 2001: une période pré-épidémique et une période épidémique. Cette épidémie était liée au sérotype DEN-3 qui n'avait pas circulé dans cette zone depuis plus de 20 ans [97]. Les données d'incidence utilisées proviennent du système de surveillance de la dengue qui était basé sur un réseau de médecins sentinelles. Les cas identifiés par ce système étaient des cas suspects définis comme des personnes présentant l'association suivante :

- une fièvre élevée (> 38,5 °C) de début brutal évoluant depuis moins de 10 jours ;
- un syndrome algique : céphalées + arthralgie + myalgies + lombalgies + douleurs rétro-orbitaires ;
- en l'absence de tout autre point d'appel infectieux.

Situation pré-épidémique

- Période d'étude : semaines 1-30, année 2001, soit 210 jours.
- Estimation du nombre de cas de dengue par le système de surveillance : 1 028 cas.
- Zone d'étude : Martinique.
- Population d'étude : les données d'incidence n'étant pas disponibles par âge, les estimations de risque sont réalisées sur l'ensemble de la population martiniquaise, soit 390 000 individus.

Situation épidémique

- Période d'étude : semaines 31-52, année 2001, soit 154 jours.
- Estimation du nombre de cas de dengue par le système de surveillance : 18 557 cas.
- Zone d'étude : Martinique.
- Population d'étude : 390 000 individus.

6.4 PRÉSENTATION DES ESTIMATIONS DE RISQUE

Situation pré-épidémique

Le tableau 8 présente l'estimation de risque pour la période pré-épidémique.

Au cours de cette période pré-épidémique, le risque estimé est de l'ordre de 1 don contaminé pour 4 610 dons collectés.

TABLEAU 8	ESTIMATION QUANTITATIVE DU RISQUE DE CONTAMINATION D'UN DON DE SANG PAR LE VIRUS DE LA DENGUE EN PÉRIODE PRÉ-ÉPIDÉMIQUE, MARTINIQUE, SEMAINES 1-30 ANNÉE 2001	
	Hypothèse basse	Hypothèse haute
Estimation du nombre de cas	1 028	1 028
Nombre de jours	210	210
Proportion de formes asymptomatiques	15 %	80 %
Durée de la virémie chez les symptomatiques avant l'apparition des symptômes	1 jour	1 jour
Durée de la virémie chez les asymptomatiques	5 jours	5 jours
Probabilité de prélever un donneur en phase de virémie asymptomatique	0,8 %	2,0 %
Incidence de l'infection pour 100 000 (formes symptomatiques et asymptomatiques)	310	1 318
Risque don infecté pour 100 000 [IC 95 %]	2,4 [2,2 ; 2,5]	26,4 [25,7 ; 27,1]
Risque don infecté/nombre estimé de dons collectés au cours de la période	0,1/4 610 dons	1,2/4 610 dons

Situation épidémique

Le tableau 9 présente l'estimation de risque pour la période épidémique.

Au cours de cette période épidémique, le risque estimé est compris entre 2 et 24 dons contaminés pour 3 700 dons collectés.

TABLEAU 9	ESTIMATION QUANTITATIVE DU RISQUE DE CONTAMINATION D'UN DON DE SANG PAR LE VIRUS DE LA DENGUE EN PÉRIODE ÉPIDÉMIQUE, MARTINIQUE, SEMAINES 31-52 ANNÉE 2001	
	Hypothèse basse	Hypothèse haute
Estimation du nombre de cas	18 557	18 557
Nombre de jours	154	154
Proportion de formes asymptomatiques	15 %	80 %
Durée de la virémie chez les symptomatiques avant l'apparition des symptômes	1 jour	1 jour
Durée de la virémie chez les asymptomatiques	5 jours	5 jours
Probabilité de prélever un donneur en phase de virémie asymptomatique	1,0 %	2,7 %
Incidence de l'infection pour 100 000 (formes symptomatiques et asymptomatiques)	5598	23791
Risque don infecté pour 100 000 [IC 95 %]	58,2 [57,4 ; 58,9]	648,9 [645,2 ; 652,5]
Risque don infecté/nombre estimé de dons collectés au cours de la période	2,2/3 730 dons	24,2/3 730 dons

6.5 DISCUSSION

Ces estimations de risque fournissent des chiffres particulièrement élevés qu'il convient de nuancer par les éléments suivants :

- il existe de nombreuses incertitudes sur les paramètres utilisés pour ces estimations, en particulier sur la proportion de formes asymptomatiques, qui a un poids très important dans l'estimation de risque. Ainsi, le risque est multiplié par plus de 10 lorsque l'on passe de 15 à 80 % de formes asymptomatiques ;
- l'âge n'a pas pu être pris en compte pour réaliser ces estimations. Le risque pourrait ainsi être surestimé si l'incidence était plus élevée chez les enfants (non-donneurs de sang) que chez les adultes. Or, ceci est plausible du fait de l'absence de circulation dans cette zone, pendant plus de 20 ans, du sérotype DEN-3 à l'origine des cas en 2001 ;
- l'incidence de la dengue observée en 2001 en Martinique était particulièrement élevée par rapport aux années précédentes.

Il conviendrait également de vérifier les autres hypothèses faites pour l'estimation du risque par la méthode approchée.

Ces calculs pourraient être très prochainement affinés en reprenant l'exemple de l'épidémie de 2005 et 2006 aux Antilles-Guyane. En effet, une étude de séroprévalence réalisée en Guyane, d'octobre 2006 à janvier 2007, devrait permettre de disposer d'informations concernant la proportion de formes asymptomatiques et de corrélérer cela aux chiffres d'incidence mesurés au cours de l'épidémie. De même, une étude de séroprévalence est également prévue en Martinique.

Actuellement, en l'absence de cas transfusionnels documentés et de signalements par le biais du dispositif de l'hémovigilance, aucune mesure de prévention spécifique n'est envisagée vis-à-vis de la possible transmission par transfusion.

7. Infection à Hantavirus *puumala*

7.1 CONTEXTE

Hantavirus appartient à la famille des *Bunyaviridae*. Huit sérotypes sont connus dans le genre Hantavirus. Le sérotype *puumala* est le principal agent de la fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR) en France. Après une incubation de 15 jours en moyenne (minimum : 1 semaine, maximum : 2 mois), la FHSR se caractérise par un syndrome grippal accompagné d'algies sévères, d'une thrombopénie et d'une atteinte rénale pouvant entraîner une insuffisance rénale aiguë d'évolution le plus souvent favorable. Le principal réservoir du virus est un petit rongeur présent dans les milieux boisés, le campagnol roussâtre [98]. La contamination humaine se fait généralement par inhalation de poussières contaminées par les excréta d'animaux infectés. Les facteurs de risque connus, liés au mode de contamination, sont l'exercice d'une profession dans le secteur forestier, agricole ou du bâtiment, le travail du bois en forêt, des travaux de terrassement ou de nettoyage de locaux inhabités (granges, hangars...) [99,100].

La surveillance de cette infection est assurée par le CNR des fièvres hémorragiques virales de l'Institut Pasteur (Lyon) qui confirme le diagnostic sérologique et recueille des données épidémiologiques [101]. Environ un millier de cas ont été confirmés sérologiquement en France depuis 1982. La zone d'endémie se situe dans le quart Nord-Est, en particulier dans le massif des Ardennes, la Picardie, la Franche-Comté et la Lorraine. La FHSR pourrait suivre un cycle épidémique d'environ trois ans. Des épisodes épidémiques ont ainsi été décrits en 1990, 1993, 1996, 1999, 2003 [28] et 2005.

Un cas transfusionnel a été documenté en France en 1996 [102].

7.2 PRÉSENTATION DES PARAMÈTRES

Les données de la littérature concernant les paramètres nécessaires à l'estimation quantitative du risque de contamination d'un don sont assez parcellaires :

- pour la proportion de formes asymptomatiques, deux articles indiquent une proportion respectivement de 80-90 % [26] et 95 % [27], mais sans faire référence à une étude ayant permis de la déterminer et sans décrire les symptômes pris en compte ;
- pour la durée de la virémie asymptomatique, une étude chinoise portant sur 110 cas infectés par un sérotype autre que *puumala* indique que le virus n'est plus détectable dans le plasma 8 jours après l'apparition des symptômes (avec la technique et le niveau de sensibilité utilisés, non détaillés dans l'article) [103]. Par ailleurs, le seul cas rapporté de contamination par transfusion [102] suggère que la virémie peut survenir au moins 8 jours avant l'apparition des symptômes (la donneuse a présenté ses signes cliniques 8 jours après le don).

En raison du manque de données, notamment sur la distribution des durées de virémie, seule la méthode approchée peut être utilisée.

Les paramètres pris en compte pour les estimations de risque sont les suivants :

- une proportion de formes asymptomatiques de 80 % en hypothèse basse et de 90 % en hypothèse haute ;
- une durée de virémie asymptomatique de 8 jours pour les sujets symptomatiques (avant l'apparition des symptômes) et de 15 jours (8+7 jours) pour les sujets asymptomatiques (en faisant l'hypothèse que la virémie est de même durée chez les asymptomatiques que chez les symptomatiques).

Par ailleurs, du fait de l'existence de nombreuses formes paucisymptomatiques, généralement non détectées par le système de surveillance, l'estimation de l'incidence des formes symptomatiques est corrigée par le ratio "nombre de cas détectés par le système de surveillance/nombre de cas symptomatiques". Ce ratio est de 80 % en hypothèse basse (80 % des cas symptomatiques sont détectés) et de 20 % en hypothèse haute.

7.3 PRÉSENTATION DES DONNÉES D'INCIDENCE

Les données d'incidence utilisées proviennent du système de surveillance des hantaviroses assurée par le CNR des fièvres hémorragiques virales.

Des estimations du risque de contamination d'un don de sang par Hantavirus *puumala* ont été réalisées par deux *scenarii* : une situation endémique et une situation épidémique.

Situation endémique

Les données de surveillance ont été utilisées pour estimer l'incidence de l'infection hors période épidémique [101].

- période d'étude : 1^{er} octobre 2001 au 31 décembre 2002, soit 457 jours ;
- nombre de cas détectés par le système de surveillance : 80 cas (âgés de 15-69 ans³) ;
- zone d'étude : quart Nord-Est (Aisne, Ardennes, Aube, Côte-d'Or, Doubs, Jura, Marne, Haute-Marne, Meurthe-et-Moselle, Meuse, Moselle, Nord, Oise et Haute-Saône) ;
- population d'étude : personnes âgées de 15-69 ans résidant dans la zone d'étude, soit environ 6 026 616 individus.

Situation épidémique

Les données concernent l'épidémie survenue en 2005, au cours de laquelle 224 cas ont été détectés. L'estimation de risque a été réalisée sur les quatre départements où l'incidence était la plus élevée (136 cas détectés). Par ailleurs, l'âge étant documenté pour chaque cas, l'estimation de risque a pu porter uniquement sur les 18-65 ans, afin de mieux représenter la population des donneurs de sang.

- période d'étude : 3 janvier au 31 août 2005, soit 239 jours ;
- nombre de cas détectés par le système de surveillance : 136 cas (âgés de 18 à 64 ans) ;
- zone d'étude : Aisne, Ardennes, Jura et Meuse ;
- population d'étude : personnes âgées de 18-65 ans résidant dans la zone d'étude, soit environ 766 368 individus.

³ Classes d'âges pour lesquelles les données étaient disponibles.

7.4 PRÉSENTATION DES ESTIMATIONS DE RISQUE

Situation endémique

Le tableau 10 présente l'estimation de risque pour la situation endémique.

TABLEAU 10	ESTIMATION QUANTITATIVE DU RISQUE DE CONTAMINATION D'UN DON DE SANG PAR HANTAVIRUS <i>PUUMALA</i> EN SITUATION ENDÉMIQUE, 1 ^{ER} OCTOBRE 2001-31 DÉCEMBRE 2002, QUART NORD-EST	
	Hypothèse basse	Hypothèse haute
Nombre de cas détectés	80	80
Nombre de jours	457	457
Proportion de formes asymptomatiques	80 %	90 %
Durée de la virémie chez les symptomatiques avant l'apparition des symptômes	8 jours	8 jours
Durée de la virémie chez les asymptomatiques	15 jours	15 jours
Probabilité de prélever un donneur en phase de virémie asymptomatique	3,0 %	3,1 %
Proportion de cas symptomatiques détectés	80 %	20 %
Incidence de l'infection (formes symptomatiques et asymptomatiques)	8/100 000	64/100 000
Risque don infecté [IC 95 %]	0,24/100 000 dons [0,22 ; 0,26]	2,0/100 000 dons [1,94 ; 2,06]

Situation épidémique

Le tableau 11 présente l'estimation de risque pour la situation épidémique.

TABLEAU 11	ESTIMATION QUANTITATIVE DU RISQUE DE CONTAMINATION D'UN DON DE SANG PAR HANTAVIRUS <i>PUUMALA</i> EN SITUATION ÉPIDÉMIQUE, 3 JANVIER-31 AOÛT 2005, DÉPARTEMENTS DE L'AINES, DES ARDENNES, DU JURA ET DE LA MEUSE	
	Hypothèse basse	Hypothèse haute
Nombre de cas détectés	136	136
Nombre de jours	239	239
Proportion de formes asymptomatiques	80 %	90 %
Durée de la virémie chez les symptomatiques avant l'apparition des symptômes	8 jours	8 jours
Durée de la virémie chez les asymptomatiques	15 jours	15 jours
Probabilité de prélever un donneur en phase de virémie asymptomatique	5,7 %	6,0 %
Proportion de cas symptomatiques détectés	80 %	20 %
Incidence de l'infection (formes symptomatiques et asymptomatiques)	111/100 000	887/100 000
Risque don infecté [IC 95 %]	6,3/100 000 dons [5,9 ; 6,8]	53,1/100 000 dons [51,8 ; 54,4]

7.5 DISCUSSION

Ces estimations de risque seraient à rapporter au nombre de dons collectés dans ces zones géographiques au cours de ces périodes. Le risque de contamination d'un don de sang par Hantavirus *puumala* semble néanmoins modéré, même dans le cas d'une épidémie importante et en ciblant les départements les plus touchés.

Cependant, de nombreuses incertitudes existent par rapport aux paramètres utilisés pour réaliser cette estimation de risque (proportion de formes asymptomatiques, durée de la virémie asymptomatique et proportion de cas symptomatiques détectés par le système de surveillance). Ces estimations nécessiteraient d'être affinées si des données plus précises venaient à être disponibles.

8. Mégalérythème épidémique

8.1 CONTEXTE

Le Parvovirus B19, identifié en 1972, est un virus non enveloppé qui appartient à la famille des *Parvoviridae*. Il s'agit d'un virus ubiquitaire qui est responsable d'infections habituellement bénignes. Les modes de transmission du virus sont la voie respiratoire par contact direct entre personnes (mode de contamination le plus fréquent), la voie transplacentaire et la voie transfusionnelle [104-107]. La séroprévalence du Parvovirus B19 augmente avec l'âge : de 2 à 10 % chez les moins de 5 ans, de 40 à 60 % chez les adultes de plus de 20 ans et de 85 % chez les plus de 70 ans.

Les infections à Parvovirus B19 surviennent sous forme sporadique ou sont responsables d'épidémies hiverno-printanières. Elles sont asymptomatiques dans 20 à 30 % des cas. Après une période d'incubation qui peut durer jusqu'à 20 jours, l'infection aiguë à Parvovirus B 19 est responsable, chez l'enfant, du mégalérythème épidémique ou cinquième maladie. Chez l'adulte, elle peut se traduire par une éruption atypique ou des arthralgies. Chez les personnes présentant des anomalies hématologiques sous-jacentes aux dépens de la lignée érythrocytaire (anémies chroniques constitutionnelles ou acquises) ou une immunodéficience (constitutionnelle ou acquise), elle peut provoquer des anémies arégénératives profondes. Chez la femme enceinte, la primo-infection par le B19 peut être responsable d'avortement au cours du premier trimestre de grossesse, d'anasarque, de myocardite ou de mort fœtale au cours des trimestres suivants [108].

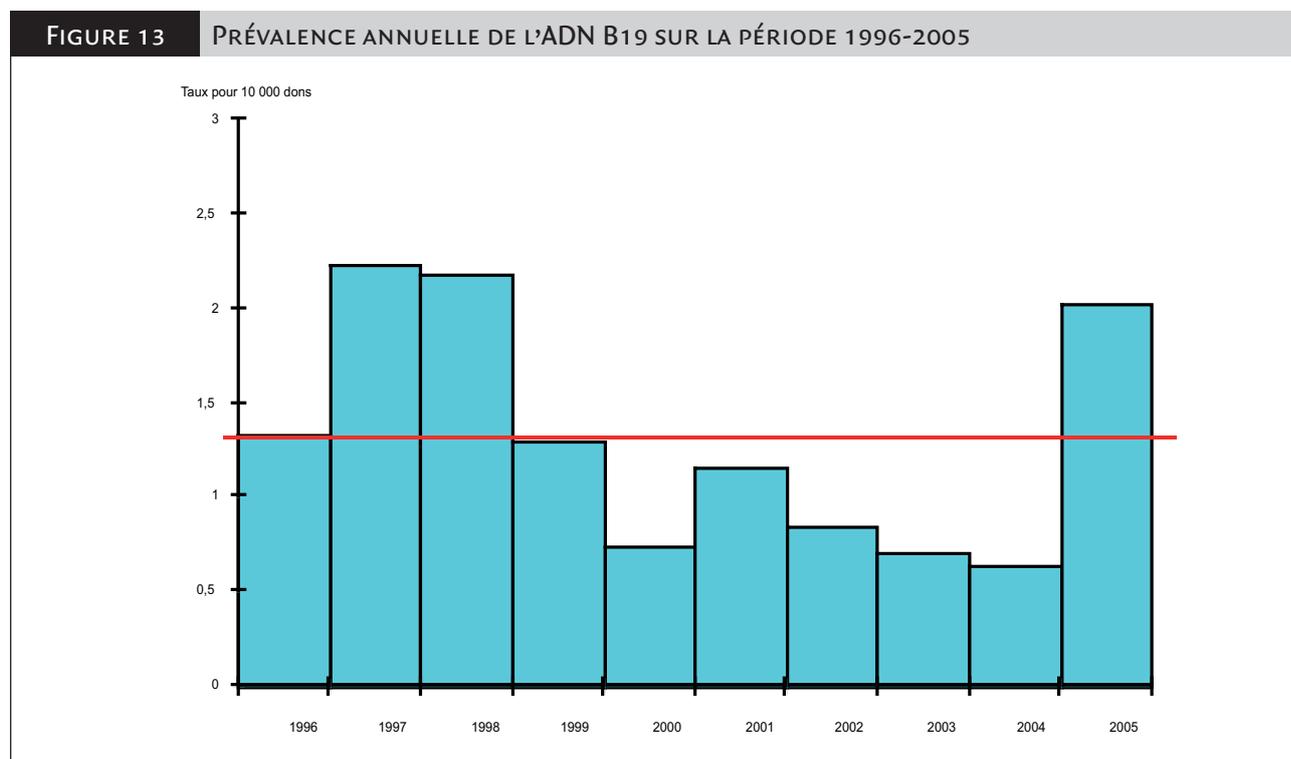
Chez les sujets immunocompétents, la primo-infection par le B19 se présente, sur le plan virologique, dans un premier temps (environ une semaine après la contamination), par un pic de virémie très élevée, avec une décroissance très rapide en quelques jours. Les anticorps de type IgM sont détectables une dizaine de jours après la contamination et sont rapidement suivis (environ une semaine) par les IgG [109]. Les IgM sont détectables quelques mois, attestant du caractère récent de l'infection, les IgG persistent des années, probablement toute la vie.

Jusqu'à ces derniers temps, il était admis que le virus disparaissait totalement de l'organisme du sujet immunocompétent, ou du moins de son sang circulant, dans les jours qui suivaient la réponse immunitaire spécifique initiale. Cependant, plusieurs équipes ont récemment fait état de virémies chroniques basses ($10\text{-}10^3$ copies/ml) chez des sujets immunocompétents totalement asymptomatiques [110-113], et ce, malgré la présence simultanée de l'anticorps anti-B19 de type IgG.

8.2 ESTIMATION DIRECTE DU RISQUE DE CONTAMINATION D'UN DON DE SANG

En France, il n'existe pas de système de surveillance des infections liées au Parvovirus B19, il est donc difficile d'appliquer la méthode utilisée pour les autres agents, dans la mesure où il n'existe pas de données d'incidence. Par contre, le Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB) a mis en place, depuis 1996, le dépistage génomique viral (DGV) du Parvovirus B19 sur le plasma destiné au fractionnement. Les données issues de ce dépistage permettent d'obtenir la prévalence des dons virémiques et d'estimer, donc de manière directe, le risque de contamination d'un don de sang par le Parvovirus B19.

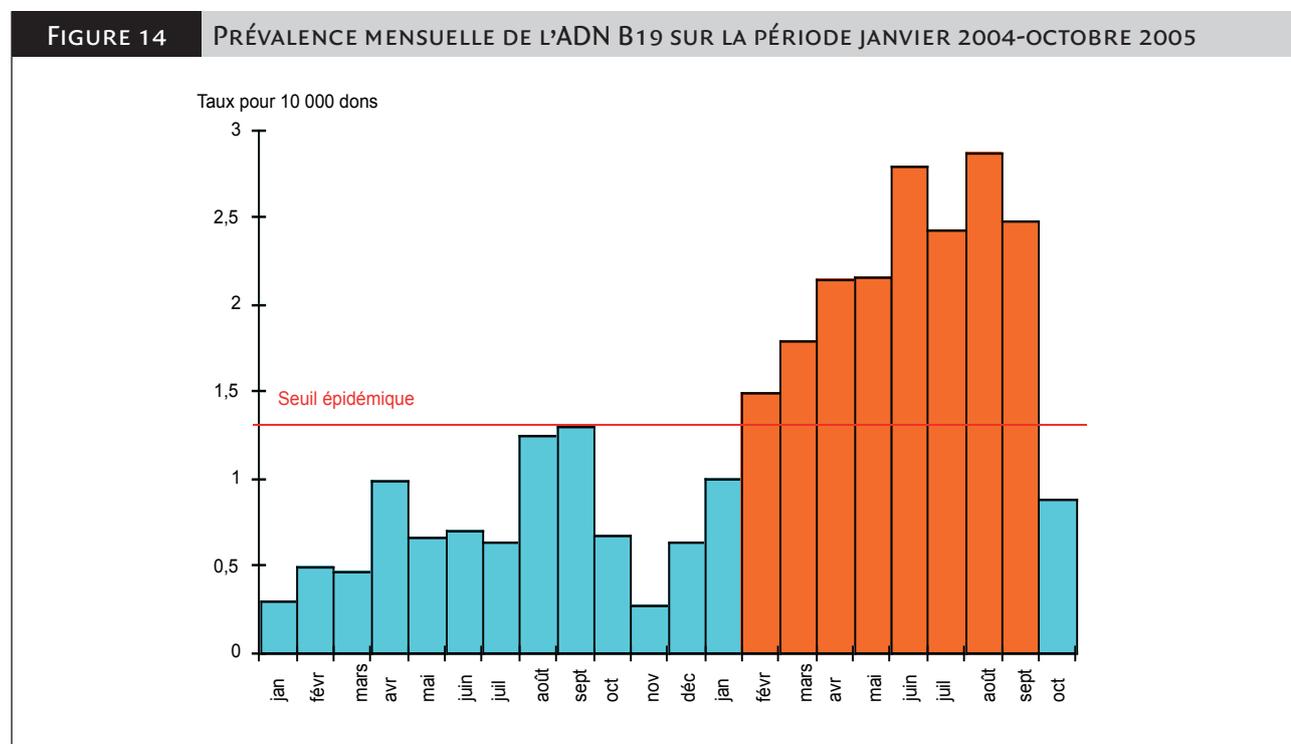
La prévalence de l'ADN du Parvovirus B19 a été analysée entre 1996 et 2005, montrant plusieurs épisodes épidémiques en 1997, 1998 et 2005 (figure 13).



Le trait rouge correspond à la prévalence moyenne de l'ADN B19 entre 1996 et 2005.
Source : LFB et EFS - Nord de France.

Sur cette période de 10 ans, la prévalence de l'ADN B19 est globalement de 1,2 don virémique pour 10 000 à un taux supérieur à 10^4 unités internationales/ml (seuil de détection minimal requis par le LFB), sur un total de 24,2 millions de dons testés en pool. Le risque qu'un don soit contaminé par le Parvovirus B19 avec une charge virale supérieure à 10^4 UI/ml peut donc être directement estimé à 1/8 200 dons.

Afin d'affiner cette estimation, une analyse mensuelle de la prévalence a été effectuée sur la période 2004-2005. Deux périodes ont été définies : une période endémique de janvier 2004 à janvier 2005 (prévalence mensuelle de l'ADN B19 inférieure à 1,3 pour 10 000 dons) et une période épidémique de février 2005 à septembre 2005 (prévalence supérieure à 1,3 pour 10 000 dons) (figure 14).



La zone en orange correspond à la période épidémique
Source : LFB et EFS - Nord de France.

En période endémique (janvier 2004 à janvier 2005), le risque de contamination est estimé à 0,7 pour 10 000 dons (min-max : 0,3-1,3), soit 1 pour 14 000 dons (1/33 000 - 1/7 500).

En période épidémique (février 2005 à septembre 2005), le risque de contamination est estimé à 2,3 pour 10 000 dons (min-max : 1,5-2,9), soit 1 pour 4 350 dons (1/6 500 à 1/3 500).

8.3 DISCUSSION

Les données du LFB fournissent des estimations directes de la proportion de dons contaminés par le Parvovirus B19. Cependant, ces données doivent être interprétées avec prudence.

D'une part, ces données sont intimement liées au seuil de sensibilité du DGV (le seuil minimal requis par le LFB est de 10^4 geq/ml). Toutefois, l'étude de Brown *et al.* [114] indique qu'en-dessous d'une virémie inférieure à $10^{3,5}$ geq par ml, il n'y aurait pas de risque de transmission. Donc, même si les risques estimés ici sous-estiment probablement le risque réel d'être en présence d'un don contaminé, ils correspondent probablement au risque de contamination d'un receveur non immunisé.

Par ailleurs, les virémies chroniques à taux bas ($10 \cdot 10^3$ copies/ml), observées chez des sujets immunocompétents totalement asymptomatiques, ne sont pas détectées par le DGV. Cependant, le risque de transmission à partir des dons de ces porteurs chroniques serait négligeable du fait du faible pouvoir contaminant du virus, qui se trouve en partie complexé aux anticorps également présents.

Enfin, il est important de rappeler que le risque estimé ici est celui lié au don et non celui du receveur. Ce dernier risque doit être analysé en fonction des caractéristiques du receveur : l'absence d'immunisation antérieure, l'existence d'une maladie hémolytique chronique ou l'existence d'une immunodéficience. Dans un article récent, Lefrère [115] fait un inventaire des risques en fonction de ces caractéristiques et propose des stratégies possibles pour la prévention de la contamination transfusionnelle.

L'InVS ne dispose pas de système de surveillance des infections à Parvovirus B19. Les données du LFB pourraient permettre d'alerter sur l'existence d'une épidémie, mais il existe un décalage de 3-4 mois entre le prélèvement du donneur et la réalisation du DGV. Par ailleurs, il s'agit de données nationales qui ne permettent pas de repérer d'éventuelles épidémies plus localisées.

9. Infection à *Yersinia enterocolitica*

9.1 CONTEXTE

Les yersiniose à *Yersinia enterocolitica* se manifestent après une incubation de 3 à 7 jours par une diarrhée fébrile (surtout chez le jeune enfant) avec une adénite méésentérique pouvant mimer une appendicite (surtout chez l'enfant plus âgé et l'adulte). Cette infection peut se compliquer d'un érythème noueux ou d'une arthrite post-infectieuse. *Yersinia enterocolitica* comprend 50 sérotypes et 5 biotypes ; la plupart des souches ne sont pas pathogènes pour l'homme. Les souches pathogènes appartiennent aux sérotypes O3, O8, O9, O5, 27 et aux biotypes 1B, 2, 3 4 et 5. Le diagnostic est établi par l'isolement de la souche dans les selles ou par la sérologie peu utilisée en routine.

Le réservoir est principalement animal (oiseaux, mammifères) ; le porc est le principal réservoir des souches pathogènes de *Yersinia enterocolitica*. La transmission est surtout d'origine alimentaire après ingestion d'aliments (surtout à base de porc) ou d'eau contaminée. La transmission interhumaine ou par contact avec des animaux infectés est possible.

Le CNR pour la peste et autres yersiniose (Institut Pasteur, Paris) reçoit des souches isolées par les laboratoires d'analyses biologiques et médicales pour caractérisation (confirmation du genre, détermination de l'espèce, biotypage, lysotypage, sérotypage, étude des souches atypiques). Depuis juin 2003, le CNR a mis en place un réseau constitué de 70 laboratoires volontaires répartis sur l'ensemble du territoire.

De 1991 à 2002, le CNR a reçu 3 972 souches de *Y. enterocolitica* dont 65 % appartenaient à des biotypes pathogènes (1b, 2, 3, 4, 5). Aucune épidémie n'a été détectée. Les cas identifiés se présentaient majoritairement sous forme de cas sporadiques (69 %) ou de cas groupés familiaux ; 52 % des épisodes de cas groupés étaient survenus à l'occasion d'un voyage à l'étranger. Deux toxi-infections alimentaires collectives (Tiac) et un épisode de 3 cas groupés en centre de soins pour personnes âgées ont été rapportés. Cliniquement, 75 % des cas ont présenté des diarrhées et 10 % des septicémies ; 0,7 % sont décédés [116].

Le nombre de cas annuel moyen d'infections à *Y. enterocolitica* confirmées a été estimé en France, pour les années 1990, entre 730 et 2 100, à partir de différentes sources disponibles [117].

Le potentiel épidémique de *Y. enterocolitica* semble faible. Le nombre d'épidémies rapportées dans la littérature l'est également : 6 épidémies recensées de 1976 à 1989 aux États-Unis [118]. Aucune épidémie n'a été identifiée en France.

La transmission de *Y. enterocolitica* par transfusion de concentrés globulaires est connue et bien documentée [5]. Elle est à l'origine de chocs septiques bactériens avec une létalité élevée (> 50 %). Physiologiquement, la translocation de la bactérie de la lumière intestinale vers le sang entraîne une bactériémie transitoire et asymptomatique qui peut entraîner la présence d'un faible inoculum bactérien dans le sang collecté lors du don. *Y. enterocolitica* étant capable de se multiplier à 4 °C, la charge bactérienne peut devenir élevée lorsque le sang est stocké de façon prolongée (106-109 UFC/ml si le produit sanguin est stocké plus de 21 jours) [6].

Depuis la description du 1^{er} cas de sepsis à *Y. enterocolitica* post-transfusionnel aux Pays-Bas en 1975, au moins 61 cas ont été rapportés dans la littérature internationale [5]. L'incidence de ces sepsis post-transfusionnels a été estimée à 1 cas pour 23,7 millions de concentrés de globules rouges (CGR) distribués entre 1998 et 2000 aux États-Unis [119], et à 1 pour 650 000 en Nouvelle-Zélande entre 1990 et 1995, avec une létalité de 1 pour 104 000 CGR [120]. En France, 11 cas dont 7 décédés ont été recensés de 1982 à 2003, à partir de données de la littérature, du CNR et de l'EFS [5]. L'incidence a été estimée à 1 cas pour 6,5 millions de CGR distribués en France depuis 1994 et la létalité à 1 cas pour 13 millions de CGR [5].

Plusieurs mesures, listées ci-dessous, ont été proposées pour réduire le risque de transmission transfusionnelle de *Y. enterocolitica*. Cependant, aucune d'entre elles ne permet une maîtrise totale du risque. Elles entraînent un coût supplémentaire et la plupart ont pour conséquence potentielle une exclusion d'un nombre important de donneurs.

- Exclusion temporaire du don des personnes ayant présenté une diarrhée ou des douleurs abdominales dans les 6 mois précédant le don ; cette mesure est non réalisable, car elle entraînerait une exclusion d'un nombre de donneurs trop important.
- Réduction de la durée de conservation des concentrés globulaires pendant une durée inférieure à 21/25 jours (en raison d'une phase de latence de 7 à 21 jours). Cette mesure peut entraîner un déficit en produits sanguins.
- Dépistage des donneurs récemment infectés par sérologie. Cette procédure entraînerait un coût supplémentaire important et ne permettrait pas de dépister les donneurs avec une infection très récente. De plus, les anticorps pouvant persister plusieurs mois, l'application de cette mesure dans les pays à haute endémicité entraînerait une exclusion de nombreux donneurs et une carence en produits sanguins.
- Déleucocytation qui limite la croissance de *Yersinia*. Cette mesure est appliquée en France depuis 1998, mais son efficacité sur la réduction du risque théorique de contamination par *Yersinia* ne serait que de 80 %.
- Recherche systématique de contaminations bactériennes avant la transfusion. Ceci nécessiterait des tests rapides, sensibles, spécifiques et peu coûteux, non disponibles actuellement.

9.2 PRÉSENTATION DES PARAMÈTRES

Une revue de la littérature et la consultation des experts du CNR n'a pas permis de déterminer les paramètres nécessaires à l'estimation quantitative du risque de contamination d'un don par *Y. enterocolitica*.

Proportion de formes asymptomatiques

L'existence d'un portage asymptomatique de souches pathogènes et non pathogènes de *Y. enterocolitica* a été mise en évidence dans différentes études par la réalisation de coprocultures chez des sujets symptomatiques (signes digestifs) et asymptomatiques. Ainsi, au Chili, *Y. enterocolitica* a été isolée des coprocultures de 1,1 % des malades et de 0,2 % des non-malades dans une 1^{re} cohorte d'enfants de 0 à 4 ans, et chez 1,9 % des malades et 0,6 % des non-malades dans une 2^e cohorte d'enfants plus jeunes. Il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre la pathogénicité des souches isolées et la survenue des symptômes [121]. Dans une étude réalisée aux Pays-Bas de 1996 à 1999 au cours de laquelle les agents infectieux responsables de gastro-entérite aiguë ont été recherchés dans les prélèvements de selles de

857 cas de gastro-entérite aiguë et de 574 témoins sans symptôme, *Yersinia* a été mise en évidence pour 1,1 % des témoins et 0,7 % des cas. Les porteurs asymptomatiques ont été retrouvés seulement chez les adultes de plus de 30 ans (1,6 % pour les 30-59 ans et 2 % pour les plus de 60 ans) [122].

Ce portage asymptomatique peut donner lieu à un passage sanguin transitoire. Il n'existe cependant pas de données sur la durée du portage ni sur la durée de la bactériémie.

Parmi les cas transfusionnels rapportés dans la littérature, des symptômes digestifs, le plus souvent mineurs et brefs dans les jours ou semaines précédant le don, ont été retrouvés chez les donneurs pour plusieurs cas [5;7;8;123-125] suggérant un portage prolongé. Pour d'autres cas, les donneurs étaient asymptomatiques [126-129]. Les sérologies *Yersinia* des donneurs testés après l'épisode transfusionnel étaient positives, suggérant une infection récente.

9.3 DISCUSSION

Le risque de transmission transfusionnelle de *Y. enterocolitica* est un des risques bactériens le mieux connu et le mieux documenté. Le nombre de cas rapportés dans la littérature internationale reste cependant faible. Les mesures de sécurité transfusionnelle actuelles permettent de limiter le risque, mais pas de le prévenir complètement. Des mesures supplémentaires pourraient être nécessaires en situation épidémique ; le potentiel épidémique de *Y. enterocolitica* semble cependant faible et aucune épidémie n'a, à ce jour, été rapportée en France.

Nous n'avons pas été en mesure de déterminer les paramètres nécessaires à l'estimation quantitative du risque de contamination d'un don par *Y. enterocolitica*.

10. Fièvre Q

10.1 CONTEXTE

La bactérie

La fièvre Q est une zoonose ubiquitaire due à *Coxiella burnetii*, bactérie intracellulaire stricte de petite taille. Classée initialement dans l'ordre des *Rickettsiales*, elle est maintenant classée, à la suite d'études phylogéniques récentes, dans la subdivision gamma des protéobactéries [130], proche des genres *Legionella*, *Francisella* et *Rickettsiella*. Les seules cellules hôtes, chez l'homme, sont les monocytes-macrophages. Après une entrée passive dans le macrophage, *Coxiella burnetii* est localisée dans un phagosome, qui fusionne rapidement avec des lysosomes pour former un phagolysosome. Le cycle intracellulaire aboutit à la formation de pseudo-spoires qui représentent la forme extracellulaire de la bactérie et qui peuvent survivre longtemps dans le milieu extérieur en raison d'une très forte résistance physico-chimique, à la dessiccation, à la chaleur, aux rayonnements et aux désinfectants. Elle présente une variation de phase antigénique : la phase I, naturelle, infectieuse et à l'origine d'une réponse immune, et la phase II, observée en culture, peu ou pas infectieuse.

Clinique

La durée d'incubation de la fièvre Q aiguë est d'environ 20 jours (2 à 3 semaines). L'infection aiguë est asymptomatique dans un peu plus de la moitié des cas, en particulier chez les enfants. L'infection aiguë symptomatique présente un polymorphisme clinique. Le plus souvent, le tableau clinique non spécifique se manifeste par un syndrome pseudo-grippal bénin qui dure de 2 à 14 jours. Il est plus sévère dans 5 à 10 % des cas, avec une hépatite, une pneumopathie, plus rarement une méningite, une méningo-encéphalite, une myocardite ou une péricardite. Environ 2 % des personnes infectées doivent être hospitalisées. Chez la femme enceinte, un avortement ou une prématurité peut apparaître dans la moitié des cas. Chez certains sujets à risque (femmes enceintes, porteurs d'une anomalie des valves cardiaques ou des vaisseaux sanguins, immunodéprimés), *Coxiella burnetii* est capable de se multiplier malgré la réponse déclenchée par la primo-infection, et une fièvre Q chronique peut alors se développer. Chez la femme enceinte, l'infection chronique se traduit par des avortements à répétition, une réactivation se produisant à chaque grossesse. Plus du tiers des porteurs d'une valvulopathie développeront une endocardite à hémocultures négatives, létale sans traitement dans 25 à 60 % des cas. On observe plus rarement des infections sur matériel prothétique, des ostéomyélites ou des infections d'anévrismes.

Diagnostic biologique

Le diagnostic de fièvre Q est basé sur la sérologie. Le test de référence est l'immunofluorescence. Ce test (si quantitatif) a une bonne spécificité, mais la séroconversion est tardive, 3 semaines après le début des signes cliniques. Un diagnostic définitif ne peut être affirmé qu'au moins 1,5 mois après le début des signes cliniques. Le développement d'une technique de PCR nichée en temps réel sur sang, à la phase précoce (avant la séroconversion), est en cours de développement [131].

Épidémiologie

Tous les animaux peuvent être réservoirs de *Coxiella burnetii*. Les ruminants domestiques représentent la source la plus souvent identifiée d'infection humaine et à l'origine des épidémies. L'environnement est également considéré comme source en raison des aérosols issus des sécrétions des animaux infectés. La bactérie se transmet à l'homme le plus souvent par voie aéroportée, suite à l'inhalation d'aérosols ou de poussières. Le contact direct avec des animaux infectés ou leurs produits de parturition est une voie de transmission moins fréquente. Quelques rares cas de transmission percutanée, verticale, sexuelle et par morsure de tiques ont également été rapportés.

L'incidence de la fièvre Q en France n'est pas connue avec précision et il existe probablement une importante diversité régionale. Différentes enquêtes réalisées majoritairement par les chercheurs du CNR de Marseille permettent d'estimer l'incidence annuelle de l'infection dans le Sud de la France, autour de 0,5 pour 1 000, entre 0,1 pour 1 000 et 1 pour 1 000 [132,133]. Dans cette hypothèse, le nombre annuel d'infections en France serait compris entre 6 000 et 60 000 cas, soit de 2 400 à 24 000 cas symptomatiques et de 120 à 1 200 hospitalisations [134].

Le potentiel épidémique de la fièvre Q est bien documenté et de nombreuses épidémies ont été rapportées dans le monde [135]. En France, 4 épidémies ont été investiguées depuis 1996. Une (29 cas) à Briançon (Hautes-Alpes), au printemps 1996, rattachée à un stockage de déchets animaux en plein air, dans un abattoir situé près d'un hélicoptère [136,137] ; une (10 cas) à Montoisson (Drôme) liée à des élevages caprins [138], une dans la vallée de Chamonix (Haute-Savoie), au cours de l'été 2002, liée à la transhumance de troupeaux d'ovins dans la vallée au cours de laquelle 132 cas ont été identifiés [2], et une dernière (15 cas) à Florac (Lozère), au printemps 2007, liée à des élevages ovins.

Fièvre Q et transfusion

Un seul cas de transmission par des produits sanguins labiles, survenu en 1977 aux États-Unis, a été décrit dans une publication canadienne [139].

Les produits de santé n'ont pas été identifiés par les études épidémiologiques comme responsables de transmission de la fièvre Q. Aucun cas de transmission par transfusion sanguine n'a été rapporté par l'hémovigilance en France.

Tous les produits sanguins labiles (PSL), y compris les PSL plasmatiques, peuvent théoriquement être contaminés du fait de l'éclatement possible des monocytes et des macrophages. La bactérie peut rester viable durant la conservation des PSL, même si elle est en-dehors des cellules. Les procédés de préparation des PSL ne permettent pas d'éliminer *Coxiella burnetii* ; en particulier la leucoréduction qui n'élimine pas tous les monocytes et macrophages. Un cas de transmission par greffe de moelle aurait également été signalé [140]. Pour les médicaments dérivés du sang (MDS), les différentes étapes d'extraction, purification, inactivation des procédés de préparation, et la filtration stérilisante finale à 0,2 µm, éliminent tout risque de contamination bactérienne.

Des études conduites lors de l'épidémie de Briançon ont contribué à documenter le risque transfusionnel de *C. burnetii*. L'épidémie circonscrite à la ville de Briançon, avec 29 cas recensés (dont 12 hospitalisations), a duré d'avril à juin 1996. L'alerte avait été donnée en juin.

L'Agence française du sang (AFS) avait mis en place des mesures immédiates d'arrêt des collectes dans la région de Briançon et de mise en quarantaine des PSL encore en stock et issus de la collecte dans la région de Briançon.

À la demande de l'AFS, le CNR avait réalisé un contrôle sérologique de la sérothèque des donneurs de sang, pour tous les dons collectés depuis le début de l'épidémie. Sur 620 échantillons contrôlés, 93 étaient positifs (séroprévalence de 15 %), dont 22 correspondaient à une fièvre Q évolutive, possible ou probable (soit 3,5 %) ; 12 témoignaient d'un contact récent inférieur à 2 ans ; 59 d'un contact ancien. Les produits déjà distribués ont fait l'objet d'une enquête chez les receveurs : 11 patients avaient reçu une transfusion, dont 4 ont pu être contrôlés, tous négatifs. Les prescripteurs et les patients transfusés, ainsi que le LFB, ont été informés.

Les collectes dans la région de Briançon ont été reprises en octobre 1996, après quatre mois d'interruption, pour éviter de devoir faire un contrôle sérologique systématique sur chaque don. Les pertes de dons du fait de cette épidémie et des mesures qui ont été prises ont été chiffrées à 600 prélèvements de sang total, 20 aphérèses plaquettaires et 52 aphérèses plasmatiques.

Lors de l'épidémie de la vallée de Chamonix, l'EFS a de nouveau pris, à titre conservatoire, des mesures d'interruption des collectes de sang à Chamonix et de mise en quarantaine des produits sanguins collectés les mois précédents dans cette région. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a réuni le 15 novembre 2002 un groupe d'experts *ad hoc* afin d'expertiser le risque de transmission de *Coxiella burnetii* par les PSL, les MDS et les greffons, et de définir les mesures à prendre pour toute nouvelle épidémie humaine survenant en France [140]. Ce groupe a ainsi estimé que, bien qu'il y ait très peu de données pour démontrer la transmission de l'agent responsable de la fièvre Q par les produits sanguins labiles, ce risque ne pouvait pas être écarté. Le risque provient essentiellement du prélèvement de donneurs asymptomatiques. La bactériémie relativement prolongée et le pouvoir infectant d'une seule bactérie conduisent à estimer que le surrisque causé par une épidémie par rapport à la situation de fond endémique, même si le nombre de cas reste généralement faible, peut être significatif. Aussi, compte tenu du caractère très ponctuel des épidémies de fièvre Q, et en l'absence de critères spécifiques d'exclusion et d'un dépistage systématique efficace, les mesures suivantes ont été recommandées pour les PSL :

- suspension des collectes auprès des donneurs résidant dans la zone de l'épidémie et, au niveau régional, auprès des donneurs ayant séjourné dans cette zone ;
- arrêt de distribution des PSL issus de dons prélevés depuis le début de l'épidémie et rappel de ceux distribués non encore utilisés, en vue de leur destruction ;
- information des prescripteurs et des receveurs pour les PSL déjà transfusés ;
- reprise des collectes quatre mois après la fin de l'épidémie, objectivée par la modélisation de la courbe épidémique.

Pour les MDS, il a été recommandé une mise en quarantaine du plasma pour fractionnement issu de dons prélevés depuis le début de l'épidémie, en vue de sa destruction. Cette recommandation n'a pas été motivée par l'identification d'un risque, mais du fait de la connaissance d'une non-conformité de cette matière première pour la préparation de MDS.

10.2 PRÉSENTATION DES PARAMÈTRES

Proportion de formes asymptomatiques

- La proportion de formes asymptomatiques est estimée à 60 % par les experts du CNR, à partir des données collectées majoritairement dans le Sud de la France [132].
- Lors de l'épidémie Briançon en 1996, une enquête sérologique avec recueil des signes cliniques a été réalisée sur un échantillon de la population. La séroprévalence était de 3,1 % et 61 % des séropositifs n'avaient pas de signes cliniques [137].
- Lors d'une épidémie survenue en Suisse en 1983, un recensement des cas symptomatiques et un dépistage sérologique des cas asymptomatiques parmi les résidents de la vallée concernée par l'épidémie (4 652 habitants) ont été réalisés ; 191 cas avec une infection symptomatique confirmée sérologiquement ont été recensés. Parmi les 3 036 personnes asymptomatiques testées, 224 avaient une sérologie positive en IgM. La proportion de formes asymptomatiques peut ainsi être estimée à 54 % (224/415). La proportion de formes asymptomatiques était plus élevée parmi les enfants de moins de 14 ans, qui représentaient 19 % des sérologies positives mais 5 % des cas symptomatiques [141].

Durée de la bactériémie

Le seul document que nous avons trouvé, qui mentionne la durée de la bactériémie, est le compte-rendu, non public, de la réunion d'expert de l'Afssaps dont l'objet était d'expertiser le risque transfusionnel de *Coxiella burnetii* [140]. Dans ce document, sont transcrites les informations suivantes qui ont été communiquées par un expert du CNR :

- "La bactérie se dissémine par voie hématogène. Elle est présente dans tous les organes et tous les tissus où l'on retrouve des monocytes et des macrophages. Il existe donc une bactériémie, et les bactéries, présentes dans les macrophages, sont infectieuses... Le site de persistance chez l'homme n'est pas connu ; chez les mammifères, cela semble être les glandes mammaires et l'utérus." ;
- "La bactériémie est relativement prolongée, jusqu'à quatre mois. Elle apparaît avant les éventuels signes cliniques. Le niveau de la bactériémie en fonction de la présence ou de l'absence de signes cliniques, ou de leur gravité, n'est pas connu. Il suffit cependant d'une bactérie pour qu'il y ait contamination. La bactérie est présente dans les monocytes-macrophages du sang, mais aussi dans le plasma suite à l'éclatement de ces cellules."

10.3 PRÉSENTATION DES DONNÉES D'INCIDENCE

Situation endémique

D'après les données du CNR, l'incidence annuelle de l'infection dans le Sud de la France est estimée entre 0,1 pour 1 000 et 1 pour 1 000 [132,133].

Situation épidémique

Les données concernant les épidémies françaises de 1996, 2000 et 2002 sont disponibles dans les rapports et publications correspondants.

- Briançon (Hautes-Alpes) [136] :
 - période épidémique : 30 mars 2005 au 15 juin 1996, soit 77 jours ;
 - zone épidémique : zone urbaine de Briançon (11 287 habitants) ;
 - nombre de cas détectés par le système de surveillance : 29 cas âgés de 18 à 60 ans.
- Montoisson (Drôme) [138] :
 - période épidémique : 4 octobre au 10 décembre 2000, soit 68 jours ;
 - zone épidémique : commune de Montoisson ;
 - nombre de cas détectés par le système de surveillance : 10 cas âgés de 24 à 64 ans.
- Vallée de Chamonix (Haute-Savoie) [2] :
 - période épidémique : 14 juin au 3 novembre 2002, soit 143 jours ;
 - zone épidémique : vallée de Chamonix (12 927 habitants) ;
 - nombre de cas détectés par le système de surveillance : 122 cas âgés de 17 à 90 ans.
- Florac (Lozère) :
 - période épidémique : 12 mars au 14 mai 2007, soit 64 jours ;
 - zone épidémique : commune de Florac ;
 - nombre de cas détectés par le système de surveillance : 15 cas âgés de 23 à 59 ans.

10.4 DISCUSSION

À ce jour, un seul cas de transmission de *Coxiella burnetii* par les PSL a été rapporté. Aucun cas de transmission par des PSL n'a été signalé au cours des épidémies de Chamonix, ni de Briançon. Au cours de cette dernière, des produits issus de donneurs testés sérologiquement positifs n'ont pas transmis la fièvre Q aux receveurs. En 2002, le réseau d'hémovigilance a rapporté un épisode où un receveur de PSL

issus d'un donneur diagnostiqué cliniquement et biologiquement n'a pas été contaminé [140]. Il est cependant possible que les cas post-transfusionnels ne soient pas détectés, en raison de la fréquence des formes asymptomatiques et de l'expression clinique atypique et souvent banale sous forme pseudo-grippale. Il n'est ainsi pas possible de conclure à un très faible niveau de transmission.

En raison d'une bactériémie prolongée et de l'efficacité incomplète des méthodes de préparation des PSL pour la destruction de *Coxiella burnetii*, la contamination d'un don est possible. De plus, en raison de la forte proportion de formes asymptomatiques, il existe un risque de prélever un donneur bactériémique asymptomatique. Ceci et la gravité potentielle de la maladie, ainsi que son important potentiel épidémique, justifient que le risque de transmission transfusionnelle de cette bactérie soit étudié et, si possible, quantifié.

Pour l'estimation quantitative du risque par la méthode approchée, il existe des données estimées pour l'incidence des cas sporadiques et des données précises sur trois épidémies françaises permettant de développer des scénarii de situations endémique et épidémique plausibles. La proportion de formes asymptomatiques observée ou estimée par les différentes sources d'information est cohérente, autour de 50 à 60 %. Pour la durée de la bactériémie, les seules données dont nous disposons à ce jour sont issues d'une source unique et non référencée.

Au total, en l'absence de données référencées sur la durée de la bactériémie et, en particulier, sur la durée de la bactériémie avant la phase symptomatique et du "poids" important de ces paramètres dans le calcul de l'estimation du risque, nous avons estimé que les données actuellement disponibles étaient insuffisantes pour une estimation "fiable".

Cependant, dans la mesure où nous disposons de données suffisamment fiables pour les autres "paramètres" du modèle, l'obtention de données plus précises sur la bactériémie pourrait permettre de réaliser une estimation quantitative du risque.

11. Leptospirose

11.1 CONTEXTE

La leptospirose est une zoonose due à plusieurs sérogroupes de l'espèce *Leptospira interrogans* pouvant atteindre l'homme par contamination, soit directe par contact avec des animaux infectés, soit indirecte par contact avec des eaux ou d'autres produits souillés par les urines des animaux infectés [142]. La leptospirose se manifeste sous diverses formes cliniques, allant du syndrome méningé isolé au syndrome abdominal pseudo-chirurgical fébrile [143]. Les formes plus bénignes peuvent rester subcliniques ou se limiter à un épisode fébrile non spécifique et bénin qui évolue spontanément vers la guérison. Dans les formes plus graves, la maladie peut évoluer sur un mode foudroyant vers la mort dans un tableau d'insuffisance hépato-rénale (maladie de Weil) [143,144].

Deux types d'exposition sont définis : l'exposition professionnelle et l'exposition au cours d'activités de loisirs. Le risque professionnel concerne en particulier les éleveurs et agriculteurs, les égoutiers, les mineurs, le personnel des abattoirs et les vétérinaires [143,144]. L'exposition au cours d'activités de loisirs concerne tout individu ayant des contacts avec les animaux (chasse, animaux domestiques...) ou avec l'eau souillée par les urines contaminées, à l'occasion de loisirs tels que la baignade en eau douce (lac, étang), la pêche ou le canotage [143,145,146]. Une étude réalisée en France métropolitaine a montré que les facteurs de risque de leptospirose les plus importants étaient les activités de loisirs, notamment la pratique du canoë-kayak, l'existence de lésions cutanées et le contact avec des rongeurs [147].

En France, la surveillance de cette pathologie est actuellement effectuée par le CNR des leptospires. En 2003, il a recensé 318 cas de leptospirose en France métropolitaine, soit une incidence de 0,5 pour 100 000 habitants. L'incidence est différente selon les régions. Ainsi, en 2003, l'incidence était la plus élevée en Champagne-Ardennes (1,42/100 000), en Aquitaine (1,41/100 000) et en Poitou-Charentes (1,16/100 000) [148]. Il existe une recrudescence saisonnière des cas recensés durant les périodes estivale et automnale. Outre-mer, les conditions climatiques sont à l'origine d'une incidence élevée (33,2 en Guadeloupe, 20,5 en Martinique, 10,3 à La Réunion, 10,2 en Guyane, 18,3 à Mayotte, 8,6 à Tahiti et 7,1 en Nouvelle-Calédonie, pour 100 000 habitants). Des épisodes de cas groupés ont été signalés à l'InVS et ont fait l'objet d'une investigation nationale pendant l'été 2003 [149] : en deux mois, 123 cas ont été signalés sur le territoire métropolitain et des cas groupés ont été identifiés dans l'Aube (7 cas) et en Dordogne (7 cas).

Un seul cas transfusionnel a été décrit dans la littérature indienne ([150] cité dans [151]), pour lequel il ne nous a pas été possible d'évaluer l'imputabilité à la transfusion.

11.2 PRÉSENTATION DES PARAMÈTRES

Les données de la littérature nécessaires pour réaliser l'estimation quantitative du risque de contamination d'un don sont peu nombreuses :

- pour la proportion de formes asymptomatiques, une étude de séroprévalence au Nicaragua, lors d'une épidémie en 1995, indique que sur 566 personnes testées, 85 (15 %) avaient des IgM positives et que parmi celles-ci, 25 (29,4 %) rapportaient des antécédents fébriles pendant les deux mois précédents [10]. La proportion de formes asymptomatiques atteindrait donc 70 %. Ce chiffre, issu d'une seule étude réalisée dans un contexte très différent de celui de la France métropolitaine, paraît très élevé. Deux hypothèses sur la proportion des formes asymptomatiques ont été retenues pour l'estimation quantitative : une hypothèse haute à 70 % et une hypothèse basse à 30 % ;
- pour la durée de la bactériémie asymptomatique, aucun élément n'a pu être trouvé dans la littérature. En s'appuyant sur l'expertise du CNR, nous avons estimé que la bactériémie pourrait débuter quelques heures avant l'apparition des symptômes et durer jusqu'à 7 à 10 jours après le début de la maladie. La durée de la bactériémie avant les premiers symptômes retenue pour cette estimation est de 6 heures, sous l'hypothèse que tous les cas symptomatiques sont détectés.

En raison du manque de données, seule la méthode approchée peut être utilisée.

Les paramètres pris en compte pour les estimations de risque sont donc les suivants :

- une proportion de formes asymptomatiques de 30 % en hypothèse basse et de 70 % en hypothèse haute ;
- une durée de bactériémie asymptomatique de 6 heures pour les sujets symptomatiques (avant l'apparition des symptômes) et de 10 jours pour les sujets asymptomatiques (en faisant l'hypothèse que la bactériémie soit de même durée chez les asymptomatiques et les symptomatiques).

11.3 PRÉSENTATION DES DONNÉES D'INCIDENCE

Les données d'incidence utilisées proviennent du CNR des leptospires.

Des estimations du risque de contamination d'un don de sang par *Leptospira* ont été réalisées en situations endémique et épidémique.

Pour ces estimations, nous faisons l'hypothèse que tous les cas symptomatiques sont détectés par le système de surveillance.

Situation endémique

Les données de surveillance ont été utilisées pour estimer l'incidence de l'infection hors période épidémique [101].

- période d'étude : 1^{er} juillet-31 août 2003, soit 60 jours⁴;
- nombre de cas détectés par le système de surveillance : 123 cas ;
- zone d'étude : France métropolitaine ;
- population d'étude : population entière (environ 60 000 000 d'habitants).

Situation épidémique

L'estimation a porté séparément sur les deux départements (Aube et Dordogne) où des cas groupés ont été identifiés :

- période d'étude : 1^{er} juillet-31 août 2003, soit 60 jours ;

- nombre de cas détectés par le système de surveillance : Aube : 7 cas ; Dordogne : 7 cas ;
- zone d'étude : Aube, Dordogne ;
- population d'étude : Aube : 294 000 habitants ; Dordogne : 392 000 habitants.

11.4 PRÉSENTATION DES ESTIMATIONS DE RISQUE

Situation endémique

Le tableau 12 présente l'estimation de risque pour la situation endémique.

TABLEAU 12	ESTIMATION QUANTITATIVE DU RISQUE DE CONTAMINATION D'UN DON DE SANG PAR LEPTOSPIROSE EN SITUATION ENDÉMIQUE, 1 ^{ER} JUILLET-31 AOÛT 2003, FRANCE MÉTROPOLITAINE	
	Hypothèse basse	Hypothèse haute
Nombre de cas détectés	123	123
Nombre de jours	60	60
Proportion de formes asymptomatiques	30 %	70 %
Durée de la bactériémie chez les symptomatiques avant l'apparition des symptômes	6 heures	6 heures
Durée de la bactériémie chez les asymptomatiques	10 jours	10 jours
Probabilité de prélever un donneur en phase de bactériémie asymptomatique	0,053	0,118
Incidence de l'infection pour 100 000 (formes symptomatiques et asymptomatiques)	0,3	0,7
Risque don infecté [IC 95 %] pour 100 000	0,02 [0,01 ; 0,02]	0,08 [0,07 ; 0,09]

⁴ Cette période a été choisie car, compte tenu de l'existence de cas groupés dans certains départements, le système de surveillance national avait été renforcé et était proche de l'exhaustivité.

Situation épidémique

Le tableau 13 présente l'estimation de risque pour deux situations de cas groupés dans l'Aube et la Dordogne.

TABLEAU 13	ESTIMATION QUANTITATIVE DU RISQUE DE CONTAMINATION D'UN DON DE SANG PAR LEPTOSPIROSE EN SITUATION ÉPIDÉMIQUE, 1 ^{ER} JUILLET-31 AOÛT 2003, DÉPARTEMENTS DE L'AUBE ET DE LA DORDOGNE			
	Aube		Dordogne	
	Hypothèse basse	Hypothèse haute	Hypothèse basse	Hypothèse haute
Nombre de cas détectés	7	7	7	7
Nombre de jours	60	60	60	60
Proportion de formes asymptomatiques	30 %	70 %	30 %	70 %
Durée de la bactériémie chez les symptomatiques avant l'apparition des symptômes	6 heures	6 heures	6 heures	6 heures
Durée de la bactériémie chez les asymptomatiques	10 jours	10 jours	10 jours	10 jours
Probabilité de prélever un donneur en phase de bactériémie asymptomatique	0,053	0,118	0,053	0,118
Incidence de l'infection pour 100 000 (formes symptomatiques et asymptomatiques)	3,4	7,9	2,5	5,9
Risque don infecté pour 100 000 [IC 95 %]	0,2 [0,1 ; 0,3]	0,9 [0,6 ; 1,4]	0,1 [0,1 ; 0,3]	0,7 [0,5 ; 1,1]

11.5 DISCUSSION

Ces estimations de risque seraient à rapporter au nombre de dons collectés dans ces zones géographiques, au cours de ces périodes. Le risque de contamination d'un don de sang par *Leptospira* semble néanmoins modéré, même en situation de cas groupés dans un département.

Cependant, de nombreuses incertitudes existent par rapport aux paramètres utilisés pour réaliser cette estimation de risque (proportion

de formes asymptomatiques, durée de la bactériémie asymptomatique et proportion de cas symptomatiques détectés par le système de surveillance). Ces paramètres mériteraient d'être affinés par la mise en place d'études adéquates.

Si d'éventuelles mesures à prendre pour la réduction du risque de transmission de la leptospirose par les PSL devaient être étudiées, le contexte de la surveillance de la leptospirose avec les délais de diagnostic actuellement incompressibles devrait être pris en compte.

12. Toxoplasmose

12.1 CONTEXTE

La toxoplasmose est une parasitose systémique due à un protozoaire intracellulaire, *Toxoplasma gondii*, appartenant à l'ordre des Coccidies. Il existe sous trois formes infestantes : tachyzoïtes, forme de multiplication rapide dans les phases aiguës de l'infection ; bradyzoïtes au sein de kystes latents dans les tissus ; sporozoïtes au sein des oocystes. Les hôtes définitifs (chats et autres félinés) se contaminent principalement en mangeant de la viande infectée des hôtes intermédiaires et excrètent des oocystes dans le milieu extérieur (sol, eau). Les hôtes intermédiaires (tous les homéothermes, mammifères comme oiseaux) hébergent des kystes tissulaires dans leurs muscles et leur cerveau, source de contamination par carnivorisme pour les hôtes définitifs, mais aussi pour les autres hôtes intermédiaires.

Chez l'homme, l'infection est le plus souvent asymptomatique. Les formes apparentes associent une fièvre souvent modérée à 38 °C, une polyadénopathie surtout cervicale, parfois un érythème buccal et une éruption maculo-papuleuse et un syndrome mononucléosique. Ces signes persistent plusieurs jours ou semaines. Chez le sujet immunodéprimé, l'infection primaire ou la réactivation peuvent être à l'origine de formes graves avec atteintes multiviscérales (abcès cérébral, chorioretinite, pneumonie, myocardite, myosite, etc.). Chez la femme enceinte, la primo-infection peut être à l'origine d'une toxoplasmose congénitale qui peut entraîner par ordre de gravité décroissante : une mort fœtale, une encéphalomyélite congénitale, une hydrocéphalie, des atteintes viscérales, des formes paucisymptomatiques avec retard psychomoteur ou une chorioretinite isolée, des formes inapparentes.

Le diagnostic repose sur la sérologie (présence d'IgM ou séroconversion) et sur la mise en évidence de *Toxoplasma gondii* par des techniques de coloration ou d'immunomarquage, par culture cellulaire ou par PCR.

L'homme se contamine par ingestion accidentelle d'oocystes présents dans des sols souillés par des excréments de chat (bacs à sables, litières) ou par consommation de viande (surtout de mouton) insuffisamment cuite contenant des kystes. Après la contamination digestive, le parasite diffuse rapidement par voie sanguine et lymphatique. La parasitémie diminue avec le développement de la réponse immunitaire. Sa durée est courte mais mal connue chez l'homme. Des toxoplasmes enkystés dans un greffon provenant d'un donneur immun peuvent être à l'origine d'une primo-infection chez le receveur non immunisé. Les organes transplantés à risque d'infection sont par ordre de fréquence décroissante : le cœur ou le cœur-poumon, le foie et le rein [152-155]. Des cas de transmission par transfusion de produits sanguins contenant des tachyzoïtes ont été rapportés, mais sont exceptionnels, probablement du fait de la brièveté de la parasitémie chez tout sujet récemment infecté [30,156]. C'est certainement pour la même raison qu'aucun cas de transmission par greffe de moelle n'a été décrit.

Il n'existe pas actuellement de système de surveillance de la toxoplasmose en France, mais une étude de la faisabilité de la surveillance des toxoplasmoses congénitales est en cours depuis l'été 2006. Par ailleurs, des enquêtes de séroprévalence sont réalisées à

des intervalles réguliers chez les femmes enceintes, dans le cadre des enquêtes périnatales. En France, la séroprévalence a longtemps été élevée (82 % en 1960, 66 % en 1982), mais elle a régulièrement diminué depuis 40 ans pour atteindre, chez les femmes enceintes, 54 % en 1995 et 44 % en 2003 [31,157], avec des variations régionales encore mal expliquées. Le nombre annuel d'infections a été estimé à 200 000 - 300 000 en France [31].

Des cas groupés et des épidémies ont été décrits mais sont rares. Dix-neuf épisodes de cas groupés de toxoplasmose survenus entre 1995 et 2001 dans différents pays du monde, et pour lesquels une origine commune de contamination a été mise en évidence ou suspectée, ont été publiés [158]. Le nombre de personnes infectées lors de ces épisodes est le plus souvent faible, situé entre 2 et 37 pour 18 des 19 épisodes. L'origine de la contamination était alimentaire [13 épisodes (68 %)], hydrique (2 épisodes), liée au contact avec des chats ou des oocystes dans l'environnement (3 épisodes) et indéterminé (1 épisode). Lors d'une épidémie d'origine hydrique au Canada, le nombre de cas identifiés était de 100, mais le nombre de personnes infectées était estimé entre 2 894 et 7 718 [159]. En France, un seul épisode de cas groupés a été rapporté [160] : il s'agit d'une Tiac concernant 5 personnes infectées suite à la consommation d'un gigot insuffisamment cuit.

12.2 PRÉSENTATION DES PARAMÈTRES

Les données de la littérature sont assez parcellaires concernant les paramètres nécessaires à l'estimation quantitative du risque de contamination d'un don :

- la proportion de formes asymptomatiques est élevée, estimée à 85 % [32], mais sans faire référence à une étude ayant permis de la déterminer et sans décrire les symptômes pris en compte ;
- pour la durée de la parasitémie asymptomatique : la parasitémie qui suit la contamination digestive est de courte durée et diminue avec le développement de la réponse immunitaire, mais sa durée est mal connue chez l'homme. Par PCR ou par subinoculation du sang à la souris, il est possible d'identifier le parasite ou l'ADN parasitaire plusieurs semaines après la contamination [161]. Il n'est pas décrit si cette parasitémie est permanente durant cette période ou transitoire et fugace. La parasitémie peut être prolongée davantage dans les formes sévères de toxoplasmose due à des souches atypiques [162]. Chez les patients immunodéprimés présentant une réactivation d'une infection acquise, la parasitémie est très fréquente en cas de localisation multiviscérale et plus rare en cas de toxoplasmose cérébrale, mais ces patients ne sont pas candidats au don de sang.

Les paramètres pris en compte pour les estimations de risque sont les suivants :

- une proportion de formes asymptomatiques de 85 % ;
- une durée de parasitémie asymptomatique de 1 jour (hypothèse basse) et de 21 jours (hypothèse haute). Nous avons supposé une même durée de parasitémie pour les sujets symptomatiques et pour les sujets asymptomatiques, car les symptômes étant le plus souvent mineurs, il est probable que les sujets symptomatiques puissent faire un don de sang malgré leurs symptômes.

12.3 PRÉSENTATION DES DONNÉES D'INCIDENCE

Les données d'incidence utilisées sont des estimations obtenues par modélisation des données de séroprévalence. Ils représentent la situation endémique. En raison de l'absence d'épidémie de toxoplasmose identifiée en France et du faible nombre de personnes infectées lors de la seule Tiac documentée en France, nous n'avons pas pu réaliser d'estimations de risque pour un scénario épidémique. Pour avoir un ordre de grandeur du risque de contamination d'un don de sang par *T. gondii* en situation épidémique, des données provenant d'une épidémie survenue au Canada ont été consultées.

12.4 PRÉSENTATION DES ESTIMATIONS DE RISQUE

Situation endémique

Le tableau 14 présente l'estimation de risque pour la situation endémique.

TABLEAU 14	ESTIMATION QUANTITATIVE DU RISQUE DE CONTAMINATION D'UN DON DE SANG PAR <i>TOXOPLASMA GONDII</i> EN SITUATION ENDÉMIQUE, 2003, FRANCE	
	Hypothèse basse*	Hypothèse haute*
Nombre de jours	365	365
Durée de la parasitémie	1 jour	21 jours
Probabilité de prélever un donneur en phase de parasitémie	1/365	21/365
Incidence de l'infection (formes symptomatiques et asymptomatiques)	500/100 000	500/100 000
Risque don infecté [IC 95 %]	1,37/100 000 dons [1,36 ; 1,37]	28,8/100 000 dons [28,7 ; 28,9]

*Par rapport à la durée de parasitémie.

Situation épidémique

Lors de l'épidémie de toxoplasmose liée à la consommation d'eau de distribution contaminée, survenue en 1995 au Canada dans la province Greater Victoria en Colombie-Britannique, le nombre de personnes infectées, entre le 1^{er} octobre 1994 et le 30 juin 1995, a été estimé entre 2 894 et 7 718, sur une population de 321 585 personnes. L'incidence de l'infection (symptomatique et asymptomatique) était donc comprise entre 900 et 2 400 pour 100 000 habitants, soit près de 2 à 5 fois plus élevée que l'incidence en situation endémique en France. Ainsi, en situation épidémique, le risque de contamination d'un don de sang par *T. gondii* pourrait être multiplié par un facteur 5.

12.5 DISCUSSION

La toxoplasmose est une infection très fréquente en France, avec une proportion de formes asymptomatiques élevée. Il est possible d'identifier le parasite ou l'ADN parasitaire plusieurs semaines après la contamination, mais la durée totale de la parasitémie effective n'est pas déterminée. Du fait de sa fréquence et de la forte proportion de sujets asymptomatiques, on pourrait s'attendre à une fréquence de contamination du don élevée. Toutefois, les infections transmises par transfusion de produits sanguins documentées sont exceptionnelles. Les estimations de la fréquence de dons contaminés réalisées en se basant sur des durées de parasitémie d'un jour (28 pour 2 millions de dons annuels) et de 21 jours (576 pour 2 millions de dons annuels) semblent élevées par rapport au nombre de cas documentés de

Situation endémique

En 2003, l'incidence annuelle de l'infection a été estimée à 300 000 cas, c'est-à-dire 500 par 100 000 habitants [31].

Situation épidémique

Comme scénario épidémique, nous nous sommes basés sur les incidences observées durant une épidémie d'origine hydrique survenue en Colombie-Britannique au Canada, en 1994-1995 [159].

receveurs infectés. Plusieurs explications (potentiellement associées) peuvent être avancées :

- la parasitémie serait en réalité plus brève (ou transitoire) et le risque estimé de contamination d'un don de sang serait ainsi surestimé ;
- la transmission au receveur pourrait être inefficace (ou peu efficace) du fait, par exemple, du cycle parasitaire (forme circulant dans le sang peu ou pas infectieuse) ;
- la proportion élevée de formes asymptomatiques rendrait difficile l'identification des cas transfusionnels et sous-estimerait ainsi le nombre de cas transfusionnels.

En l'absence de données plus précises sur la durée de la parasitémie, la validité des estimations reste très discutable et leur utilité, très limitée.

Le potentiel épidémique de *Toxoplasma* est faible. Il s'agit le plus souvent de Tiac impliquant un faible nombre de cas. Toutefois, des épidémies de plus grande taille sont possibles en cas de contamination hydrique. Ainsi, il pourrait être utile, en cas d'épidémie de toxoplasmose d'origine hydrique, d'estimer l'augmentation relative du risque par rapport à la situation endémique. Les épidémies d'origine hydrique touchent le plus souvent des populations facilement identifiables, car géographiquement limitées au réseau de distribution d'eau. L'estimation du risque relatif par rapport à la situation endémique pourrait permettre d'orienter les mesures de prévention.

13. Leishmaniose viscérale

13.1 CONTEXTE

La leishmaniose est une zoonose transmissible à l'homme, due à un protozoaire du genre *Leishmania*. Le réservoir est essentiellement animal (chiens et autres canidés sauvages). La transmission se fait par piqûre d'une femelle phlébotome (diptère hématophage). Les *Leishmania* sont présentes dans le tube digestif du phlébotome, sous forme extracellulaire. L'incubation est variable, de quelques semaines à plusieurs mois. Selon l'espèce de *Leishmania*, les manifestations cliniques de l'infection sont cutanées (*L. guyanensis*, *L. braziliensis*...) ou viscérales (*L. donovani*, *L. infantum*...). Dans la forme cutanée de l'infection, les *Leishmania* se multiplient dans les macrophages au site d'inoculation et sont responsables d'une lésion cutanée généralement localisée. Cette forme ne donne pas lieu à un passage sanguin du parasite. Dans la leishmaniose viscérale (kala-azar), les *Leishmania* diffusent à l'ensemble des organes du système des phagocytes mononucléés (foie, rate, ganglions, moelle osseuse). L'infection est souvent infraclinique. Le déclenchement et l'expression clinique de la maladie dépendent de la virulence du parasite et de l'immunité du sujet. Après un début insidieux, surviennent des accès fébriles, une asthénie, un amaigrissement, une splénomégalie très importante, une hépatomégalie, ainsi que des anomalies biologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie, augmentation des gammaglobulines...). L'évolution spontanée est mortelle en quelques mois.

La surveillance de cette infection est assurée, depuis 1998, par le CNR des *Leishmania* (laboratoire de parasitologie-mycologie du CHU de Montpellier) qui recense les cas métropolitains autochtones et importés de leishmanioses et, depuis 2003, les cas déclarés par le Centre hospitalier régional de Cayenne. En métropole, la leishmaniose viscérale autochtone est endémique dans certaines zones du Sud de la France (Pyrénées orientales, Cévennes, Provence, Côte-d'Azur et Corse), avec une transmission saisonnière plus ou moins intense et étendue. L'espèce en cause est *L. infantum*. Par ailleurs, le quart environ des cas de leishmaniose viscérale signalés au CNR sont importés. En Guyane, si la leishmaniose cutanée, majoritairement associée à l'espèce *L. guyanensis*, est très endémique, il n'y a, en revanche, aucune transmission des espèces responsables de la leishmaniose viscérale. Dans les autres DOM, il n'existe pas de transmission locale des leishmanies.

Concernant le risque de contamination par transfusion, seule la leishmaniose viscérale donne lieu à un passage sanguin de *Leishmania*. Du fait de l'existence de cette parasitémie, de formes asymptomatiques et de porteurs asymptomatiques de longue durée, la transmission par transfusion est théoriquement possible en métropole. Depuis les années 1950, plusieurs suspicions de contamination par transfusion ont été documentées dans différents pays, mais aucun cas n'a pu être démontré par la mise en évidence d'une infection leishmanienne chez le donneur et un sérodiagnostic négatif prétransfusionnel chez le receveur [163-169].

13.2 PRÉSENTATION DES PARAMÈTRES

Suite à une contamination, la période d'incubation avant l'apparition de signes cliniques patents est variable, mais habituellement comprise entre 3 et 8 mois [170]. Différentes épidémies de leishmanioses

viscérales [171] suggèrent qu'il y aurait 5 à 7 cas d'infections aiguës asymptomatiques pour un cas symptomatique. Par ailleurs, il existe des porteurs asymptomatiques de longue durée, mais la proportion de ces formes asymptomatiques n'est pas connue actuellement. Il est possible que le portage asymptomatique des *Leishmania* soit relativement fréquent dans le Sud de la France, comme en témoigne une étude menée à l'EFS de Nice qui montrait que chez 1,6 % des donateurs de sang (9/565), l'ADN leishmanien était détecté par PCR au niveau du sang périphérique (ce qui ne signifie pas la présence de parasites circulants) ; néanmoins, chez 2 d'entre eux (0,4 %), la mise en culture a été positive [172]. D'autre part, 13,5 % des donateurs présentaient une sérologie positive et une autre étude menée dans un foyer enzootique de leishmaniose canine dans la région de Nice a montré que 30 % de la population était porteuse d'anticorps anti-leishmanies [173]. Ces résultats indiquent qu'une proportion importante de la population de la région a eu un contact passé avec *L. infantum* sans présenter de manifestation clinique. Compte tenu des longues durées d'incubation, ainsi que de l'existence de formes asymptomatiques et de porteurs asymptomatiques "chroniques", il existe très probablement des cas de parasitémie asymptomatique d'assez longue durée. Toutefois, à ce jour, la durée du passage sanguin asymptomatique des *Leishmania* n'est pas quantifiée. L'étude de Le Fichoux et collaborateurs [172] suggère la présence intermittente et à faible densité de *L. infantum* dans le sang périphérique de sujets séropositifs asymptomatiques et immunocompétents.

13.3 PRÉSENTATION DES DONNÉES D'INCIDENCE

Le nombre de cas autochtones métropolitains de leishmaniose viscérale déclarés au CNR des *Leishmania* est de l'ordre d'une vingtaine de cas par an, 16 cas en 2006. Sur la période 2001-2003, 56 % des cas étaient liés à une immunodépression [174]. Par ailleurs, environ 5 cas de leishmaniose viscérale importés sont signalés chaque année au CNR. La surveillance par le CNR est un système passif dont la cible prioritaire sont les foyers de transmission en France. L'incidence de la leishmaniose viscérale, en particulier celle des cas importés, est probablement sous-estimée. Ainsi, on relève 75 cas annuels de leishmaniose viscérale dans les bases du PMSI : bien que cette source soit sujette à caution en terme d'épidémiologie, ce chiffre suggère néanmoins que le nombre de cas de leishmaniose viscérale clinique pourrait être sensiblement plus élevé que le nombre de cas signalés au CNR.

13.4 PRÉSENTATION DES ESTIMATIONS DE RISQUE

En ce qui concerne le risque lié au don de sang, le problème concerne essentiellement les régions où persistent des foyers actifs enzootiques conduisant à une exposition régulière des populations humaines. La leishmaniose viscérale importée ne sera pas à l'origine d'un nombre significatif de porteurs asymptomatiques parmi les personnes susceptibles de donner leur sang.

Étant donné la durée d'incubation et l'existence de porteurs de longue durée, la prévalence de la parasitémie est un paramètre plus important que l'incidence dans l'évaluation du risque. Une tentative d'estimation du nombre de dons à risque, c'est-à-dire prélevés chez des donateurs potentiellement parasitémiés, est présentée dans le tableau 15. Celle-ci montre que ce nombre pourrait se révéler important.

TABLEAU 15

ESTIMATION DU NOMBRE DE DONS À RISQUE EN FONCTION DES NOMBRES DE DONNEURS ET DE DONS EN 2005, DANS LES RÉGIONS AVEC FOYERS ENZOOTIQUES, ET DU NIVEAU HYPOTHÉTIQUE DE PRÉVALENCE DU PORTAGE ASYMPTOMATIQUE DE LEISHMANIES AVEC PARASITÉMIE

Région	Nb.donneurs / Nb dons	Prévalence parasitémie 1,6 %*		Prévalence parasitémie 0,4 %*	
		Donneurs +	Dons à risque	Donneurs +	Dons à risque
Pyrénées-Méditerranée	125 146 / 192 988	2 002	3 088	500	772
Alpes-Méditerranée	102 147 / 163 555	1 648	2 617	408	654
Total	227 293 / 356 543	3 650	5 795	908	1 426

* En appliquant les résultats de l'étude de Le Fichoux et al. chez les donneurs de sang de la région de Nice, proportion de donneurs PCR positifs, proportion de donneurs PCR et culture positifs [172].

13.5 DISCUSSION

Théoriquement, il existe un risque de contamination d'un don de sang par *Leishmania* en métropole. En l'absence de données sur la durée de la parasitémie asymptomatique, sur la proportion de formes asymptomatiques et sur la fréquence du portage asymptomatique chronique, ce risque est actuellement difficilement quantifiable. Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer ces paramètres. L'incidence des formes cliniques n'est pas non plus connue avec certitude, le nombre de cas signalés au CNR n'étant probablement pas exhaustif, en particulier pour les cas diagnostiqués hors des régions d'endémie. Le renforcement de la surveillance de la leishmaniose viscérale, dans le Sud de la France, devrait permettre de préciser l'incidence de cette infection, au moins dans ces régions. Étant donné les échanges avec des pays où existent des foyers actifs de leishmaniose viscérale, dans le bassin méditerranéen en particulier, il serait aussi souhaitable d'avoir une estimation plus précise de l'incidence annuelle des cas importés, d'autant que l'endémie leishmanienne est en progression dans de nombreuses régions du

monde. Néanmoins, le risque transfusionnel semble très limité, avec quelques rares cas probables de contamination rapportés dans la littérature et aucun démontré à ce jour. Il faut remarquer que les outils actuels de détection conduiraient à considérer un nombre de dons à risque dans le Sud de la France, sans commune mesure avec le risque de contamination pour le receveur objectivé par l'hémovigilance. Il est vraisemblable que la déleucocytation, systématique depuis août 1998, diminue considérablement le risque de contamination par *L. Infantum* des produits transfusés [172]. Il n'en est pas de même pour le risque de transmission lié aux greffes d'organe. Celui-ci est avéré, avec des séries de cas rapportés dans différents pays, y compris en France [175]. Enfin, l'enzootie canine est en progression dans le Sud de la France, avec des moyens de lutte restreints en l'absence de vaccin ou de traitement préventif, et le réchauffement climatique pourrait créer des conditions favorables à la multiplication des populations de phlébotomes. Une certaine vigilance doit donc être maintenue quant au risque transfusionnel lié à la transmission de la leishmaniose viscérale en France.

14. Maladie de Chagas

14.1 CONTEXTE

Rappel sur la maladie

La maladie de Chagas, aussi appelée trypanosomiase américaine, est une anthroponose due à un protozoaire, *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), exclusivement présent sur le continent américain. *T. cruzi* est transmis par les triatomes, des arthropodes proches des punaises, appartenant à la famille des Reduviidae.

La contamination humaine se fait principalement par piqûre de rédúve infecté. L'homme peut aussi être infecté :

- par voie alimentaire en ingérant des aliments, en particulier des jus de fruits, contaminés par des déjections de rédúves ;
- par voie transfusionnelle à partir d'un donneur infecté ;
- par voie congénitale ;
- lors d'accidents de laboratoire.

Chez l'homme, l'infection à *T. cruzi* évolue en trois phases :

- une phase aiguë qui débute une à deux semaines après la contamination et qui est majoritairement peu ou pas symptomatique. La forme symptomatique se caractérise par des signes locaux, puis généraux (fièvre, asthénie, anorexie, myalgies et des œdèmes de la face ou des membres inférieurs). Des complications, de type myocardite sévère et méningo-encéphalite, peuvent survenir et mettre en jeu le pronostic vital. Cette phase aiguë dure de quelques semaines à quelques mois ;
- une phase de latence asymptomatique qui dure des années, voire quelques décennies ;
- une phase chronique qui survient dans 30 à 40 % des cas et se manifeste principalement par des atteintes cardiaques (arythmie sévère ou cardiomyopathie) ou digestives (mégaoesophage, mégacolon), chroniques et irréversibles.

Diagnostic biologique

Le diagnostic de la maladie de Chagas est souvent difficile.

- En phase aiguë, le diagnostic repose sur la recherche du trypanosome dans le sang, sur l'utilisation du xénodiagnostic, de l'hémoculture ou de la PCR. Une PCR positive devra être confirmée sur 2 prélèvements de sang effectués à des dates différentes et, si possible, par un diagnostic parasitologique ou, tout au moins, une séroconversion ultérieure.
- Lors des phases asymptomatiques et chroniques, le diagnostic repose essentiellement sur le sérodiagnostic car la parasitémie est intermittente et faible.

Après contamination, la séroconversion intervient dans un délai de quatre à huit semaines. En cas de clairance parasitaire, le sérodiagnostic deviendra négatif dans un délai moyen de neuf mois après la contamination. En raison d'un manque de sensibilité et de spécificité des techniques sérologiques⁵, il est nécessaire de mettre

en œuvre au moins 2 techniques différentes (immunofluorescence indirecte, test de déviation du complément, hémagglutination passive, Elisa) et de réaliser un test de confirmation en cas de discordance.

Epidémiologie

La maladie de Chagas est endémique dans toute l'Amérique latine, à l'exception des territoires insulaires, avec des niveaux de prévalence et d'incidence variant suivant les régions en fonction des caractéristiques éco-épidémiologiques de la transmission, ainsi que de l'ancienneté et de l'efficacité des programmes de lutte.

En Guyane, la maladie de Chagas n'était pas endémique il y a quelques années malgré l'existence du vecteur et du réservoir. En effet, le cycle de *T. cruzi* étant essentiellement sylvestre et la quasi-totalité de la population vivant dans des zones côtières, le risque de contamination humaine était faible. De 1935 à 1994, seuls 11 cas ont été rapportés. Cependant, différents éléments plaident en faveur d'un changement récent de situation épidémiologique [176] :

- le nombre de cas diagnostiqués est en augmentation et la proportion de cas autochtones semble aussi croissante. Le bilan provisoire pour 2005 est de 36 cas de Chagas confirmés incluant 21 cas aigus, tous autochtones, et 12 cas chroniques dont 10 autochtones⁶ (données communiquées par le Dr Christine Aznar, Laboratoire de parasitologie mycologie du Centre hospitalier Andrée Rosemon à Cayenne) ;
- la présence de rédúves infectés en milieu résidentiel dans l'agglomération de Cayenne est démontrée par des cas de Chagas chez le chien domestique et par le taux d'infestation élevé par *T. cruzi* des rédúves capturés à proximité des habitations ;
- les bouleversements écologiques (déforestation, colonisation des espaces défrichés...) et la croissance rapide de la population favorisent les contacts hommes-vecteurs.

Maladie de Chagas et transfusion

Compte tenu de la fréquence élevée des formes a- ou paucisymptomatiques pendant la phase aiguë de l'infection, de l'existence d'une longue période de latence asymptomatique et du passage sanguin de *T. cruzi*, ce parasite est transmissible par transfusion. Dans les pays endémiques d'Amérique latine, le risque lié à *T. cruzi* est considéré comme le risque transfusionnel le plus important devant le VHC et le VIH [177,178]. Des cas de transmission par transfusion ont également été documentés aux États-Unis, au Canada et dans quelques pays d'Europe [179-185]. Ce risque transfusionnel est essentiellement lié aux porteurs chroniques, même si la parasitémie est faible et souvent intermittente.

Le risque de transmission au receveur à partir d'une unité de 500 ml infecté par *T. cruzi* a été estimé à 12-20 % [178]. *T. cruzi* survit 10 à 18 jours dans les poches de sang contenant un agent préservatif et conservées en banque de sang. Un seul parasite circulant peut générer une infection chez le receveur [178]. Les plaquettes seraient un composant particulièrement à risque [185]. Il existe des méthodes

⁵ S'il existe de nombreux kits commercialisés dans les pays d'Amérique latine, peu ont l'homologation européenne. Néanmoins, l'Afssaps a recensé, en septembre 2005, cinq dispositifs de diagnostic *in vitro* pour le dépistage sérologique de la maladie de Chagas qui disposent du marquage CE. D'autres tests sont en cours d'homologation.

⁶ Pour 3 patients asymptomatiques, la phase clinique est indéterminée.

de traitement des produits sanguins permettant d'inactiver les trypanosomes (le violet de gentiane étant le plus connu), mais ces méthodes ne sont utilisées que dans les pays ou régions à forte endémie.

En ce qui concerne la France, deux situations très différentes sont à considérer :

- en Guyane, l'ensemble de la population peut être considérée comme à risque de contracter la maladie de Chagas, avec une exposition variable selon le lieu de résidence et le mode de vie. Face au risque d'émergence de la maladie de Chagas en Guyane française, la collecte de sang a été suspendue en avril 2005 ;
- hors de ce département, et compte tenu des mécanismes possibles de transmission (vectorielle, alimentaire, materno-fœtale, transfusionnelle), les personnes à risque sont les suivantes :
 - les personnes nées en Amérique latine, dont la Guyane (y compris les enfants adoptés),
 - les personnes ayant séjourné en Amérique latine,
 - les personnes nées en France dont la mère est originaire d'Amérique latine,
 - les personnes nées en France dont la mère aurait séjourné en Amérique latine avant la grossesse,
 - les personnels de laboratoire travaillant sur *T. cruzi* ou manipulant des animaux de laboratoires originaires de zones d'endémie,
 - les personnes ayant des antécédents de transfusion.

14.2 PRÉSENTATION DE LA MÉTHODE D'ESTIMATION DU NOMBRE DE DONNEURS ET DE DONS POTENTIELLEMENT INFECTÉS

La méthode d'estimation du risque transfusionnel, utilisée pour la plupart des pathogènes étudiés dans cet ouvrage, ne s'applique pas à *Trypanosoma cruzi*, car il s'agit d'une infection évoluant vers la chronicité. Le paramètre principal est la prévalence de l'infection à *T. cruzi* chez les donneurs.

Le nombre de dons potentiellement infectés par *T. cruzi* sera estimé pour chaque groupe à risque, à partir de la relation suivante :

$$\text{Nombre de dons potentiellement infectés} = \frac{\text{[Nombre de donneurs à risque x prévalence estimée]}}{\text{x [nombre moyen de dons par donneur]}}$$

14.3 PRÉSENTATION DES DONNÉES NÉCESSAIRES

Guyane

Actuellement, il n'existe pas de système de surveillance de la maladie de Chagas. Par ailleurs, la séroprévalence de l'infection chez les donneurs de sang en Guyane n'a pas pu être estimée avant l'arrêt des collectes en avril 2005.

Entre janvier 2005 et avril 2005, 207 donneurs de sang prélevés en Guyane ont fait l'objet d'un dépistage sérologique reposant sur un seul test de dépistage (technique d'agglutination de particules). Avec cette

stratégie de dépistage, 5 d'entre eux ont été trouvés positifs. Toutefois, compte-tenu du manque de sensibilité et spécificité des tests dans une finalité de qualification biologique des dons de sang, il a été mis en évidence la nécessité de combiner et de confronter plusieurs tests, afin d'obtenir un dépistage sérologique fiable. La stratégie retenue est un dépistage par deux tests ELISA avec des préparations antigéniques distinctes et, en cas de discordance, un test de confirmation par IFI (rapport Afssaps non publié). Par la suite, l'ensemble de la sérothèque des donneurs prélevés durant cette période a été contrôlée en utilisant cette nouvelle stratégie de dépistage et aucun des donneurs n'a été trouvé porteur d'une infection à *T. cruzi*. [186-188]. A partir de deux études sérologiques en population, reposant elles aussi sur un seul test, une hypothèse basse de séroprévalence de 0,25 % en moyenne, dans la population guyanaise, peut être proposée en prenant en compte les performances des tests sérologiques mesurées en Amazonie brésilienne [176].

Métropole et DOM (hors Guyane)

Estimation du nombre de donneurs à risque

En août 2005, une étude a été menée par l'EFS dans 16 des 17 EFS régionaux, auprès de 170 000 candidats au don interrogés sur :

- un éventuel séjour en Amérique latine, y compris en Guyane ;
- leur pays de naissance et celui de leur mère.

Les résultats de cette étude permettent d'estimer le nombre de donneurs à risque pour les groupes à risque suivants :

- les personnes ayant séjourné en Amérique latine ;
- les personnes nées en Amérique latine ;
- les personnes dont la mère est née en Amérique latine.

Les autres groupes à risque ne seront pas pris en compte dans les estimations de risque pour les raisons suivantes :

- les personnes nées en France dont la mère aurait séjourné en Amérique latine avant leur grossesse, car l'enquête de l'EFS ne permettait pas d'estimer la proportion de donneurs dont la mère aurait séjourné en Amérique latine avant sa grossesse. Le risque transfusionnel lié à ce groupe à risque est cependant probablement extrêmement faible car il est le produit du risque d'infection de la mère et du risque de transmission congénitale (estimé à 5 %) [178] ;
- les personnels de laboratoire travaillant sur *T. cruzi* ou en contact avec des animaux de laboratoire originaires de zones d'endémie, parce que ce groupe ne concerne que quelques dizaines de personnes ;
- les personnes ayant des antécédents transfusionnels, car elles sont définitivement exclues du don de sang.

Les résultats de l'enquête menée par l'EFS (tableau 16) montrent que 2,1 % des candidats au don, en métropole, appartiennent à au moins un des trois groupes à risque présentés ci-dessus⁷ (avec des variations régionales allant de 0,2 à 3,9 %). Les Antilles, avec 11,6 % de donneurs à risque, sont particulièrement concernées de par leur proximité géographique avec l'Amérique latine.

⁷ Dans la suite de ce chapitre, les groupes à risque feront désormais référence aux trois groupes à risque suivants : les personnes ayant séjourné en Amérique latine, les personnes nées en Amérique latine et les personnes nées en France dont la mère est née en Amérique latine.

La plupart des donneurs à risque sont des personnes ayant séjourné en Amérique latine. La majorité des séjours sont de courte durée (moins d'un mois), mais 13 % des donneurs déclarant un séjour en Amérique latine y ont séjourné plus de 4 mois. Les candidats au don nés en Amérique latine et ceux nés d'une mère originaire d'Amérique

latine représentent une proportion équivalente, faible en métropole (0,3-0,4 pour 1 000 donneurs), mais plus importante aux Antilles (1,4-1,6 pour 1 000 donneurs). La proportion de donneurs nés en France d'une mère originaire d'Amérique latine a été estimée à 0,8 pour 10 000 en métropole.

TABEAU 16

NOMBRE DE CANDIDATS AU DON APPARTENANT À UN GROUPE À RISQUE POUR LA MALADIE DE CHAGAS EN FRANCE HORS GUYANE, ENQUÊTE EFS, AOÛT 2005

	Nombre de candidats au don	Personnes ayant séjourné en Am. latine	Personnes nées en Am. latine	Personnes dont la mère est née en Am. latine	Personnes nées en France dont la mère est née en Am. latine
		N (%)	N (‰)	N (‰)	N (pour 10 000)
Métropole	164 691	3 356 (2,0 %)	65 (0,4 ‰)	56 (0,3 ‰)	13* (0,8/10 000)*
Réunion	1 000	0	0	0	0*
Antilles	3 878	433 (11,2 %)	8 (2,1 ‰)	7 (1,8 ‰)	0*
Total	169 569	3 789 (2,2 %)	73 (0,4 ‰)	63 (0,4 ‰)	13* (0,8/10 000)*

* Estimation par différence, pour chaque EFS, entre le nombre de donneurs nés en Amérique latine et le nombre de donneurs dont la mère est née en Amérique latine, les données croisées étant indisponibles.

Estimation de la prévalence

En métropole et dans les autres DOM, la maladie de Chagas ne fait pas partie des pathologies d'importation surveillées. Actuellement, il n'existe pas de recommandation pour le dépistage de la maladie de Chagas chez les personnes à risque, en l'absence de signes cliniques. Il n'existe pas de donnée de séroprévalence en France. Une seule étude de séroprévalence dans un pays d'Europe a été retrouvée : sur 100 personnes latino-américaines résidant à Berlin en Allemagne, 2 avaient une sérologie positive confirmée [189]. Dans une revue récente sur les risques transfusionnels associés aux infections à protozoaires, une citation de données, chez les donneurs de sang en Espagne, fait état d'un séropositif sur 120 donneurs d'origine sud-américaine [190] (communication personnelle E Castro Izaguirre).

Les prévalences dans les groupes à risque sont estimées, lorsque cela est possible, à partir des données de la littérature. En général, celles-ci proviennent d'études sérologiques en population générale menées dans les pays d'endémie. Les estimations de séroprévalence varient de 0,25 % à 5 % dans la majorité des régions d'Amérique latine [178]. Des prévalences dépassant 10 % sont cependant rapportées dans certaines régions, notamment en Bolivie. Nous utiliserons une hypothèse vraisemblable de 1,5 % pour les estimations de risque et un intervalle de plausibilité basé sur des séroprévalences variant de 0,25 % à 5 %. Pour les donneurs rapportant un séjour en Amérique latine, en l'absence de données de prévalence dans ce groupe à risque, une estimation de l'incidence des infections à *T. cruzi* est utilisée. Cette estimation est réalisée à partir de l'incidence annuelle moyenne en Amérique latine [178] (200 000 nouveaux cas annuels pour 600 millions d'habitants, soit 3 pour 10 000) rapportée à la durée des séjours. Chez les donneurs dont la mère est née en Amérique latine, la prévalence peut être estimée en multipliant la prévalence estimée chez les mères par le risque de contamination par voie congénitale. Lorsque la mère est positive, le risque de contamination par voie congénitale varie de 1 % à 7 % et peut être estimé à 5 % en moyenne [178].

Le nombre annuel de donneurs est de 1,5 million, générant 2,5 millions de dons. Pour les Antilles, ces nombres sont de 16 000 donneurs et 18 000 dons. Nous ferons l'hypothèse que le nombre moyen de dons par donneur ne diffère pas selon l'appartenance ou non à un groupe à risque.

14.4 PRÉSENTATION DES ESTIMATIONS

Approche du risque de contamination d'un don en Guyane, en cas de reprise des collectes

En appliquant l'hypothèse basse de séroprévalence de 0,25 % proposée ci-dessus, il y aurait au moins 2 à 3 donneurs séropositifs pour 1 000. En se basant sur les données de 2004 (962 dons, 886 donneurs), **le risque serait au minimum de l'ordre de 2 dons potentiellement infectés par an.**

Estimation du risque de contamination d'un don en métropole et dans les DOM (hors Guyane)

Risque lié aux personnes ayant séjourné en Amérique latine

Métropole : Si l'on applique l'incidence annuelle moyenne en Amérique latine (3 pour 10 000) aux voyageurs, ce qui constitue une hypothèse haute, on obtient une estimation de l'incidence de 2,5 pour 100 000 voyageurs-mois de séjour⁸. En appliquant les résultats de l'étude de l'EFS (tableau 16), soit une proportion de 2,0 % de donneurs ayant séjourné en Amérique latine, à l'ensemble des donneurs en France (1,5 million de donneurs et 2,5 millions de dons annuels), on obtient :

- 30 000 donneurs annuels ayant séjourné au moins une fois en Amérique latine ;

⁸ L'incidence a été calculée en se basant sur l'hypothèse d'une durée moyenne de séjour d'un mois.

- 50 000 dons annuels provenant de donneurs ayant séjourné en Amérique latine.

En multipliant l'incidence par le nombre de donneurs, le risque est estimé à 1,25 don potentiellement infectés parmi les 50 000 dons annuels provenant de donneurs ayant séjourné en Amérique latine, soit un risque de **0,5 par million de dons**. Cela représente **entre 1 et 2 dons potentiellement infectés par an en métropole**.

Antilles : 11,2 % des donneurs interrogés rapportaient un séjour en zone d'endémie, ce qui correspond à environ 1 800 donneurs et 2 000 dons annuels à risque. En multipliant l'incidence par le nombre de donneurs, le risque est estimé à **2,8 par million de dons**, soit **un don potentiellement infecté tous les 20 ans**.

Risque lié aux donneurs nés en Amérique latine

Métropole : Les donneurs nés en Amérique latine représenteraient 4 pour 10 000 donneurs annuels (tableau 16). Il y a aurait donc 600 donneurs annuels appartenant à ce groupe à risque, correspondant à 1 000 dons annuels. En se basant sur la valeur de 1,5 % comme hypothèse vraisemblable de prévalence chez les donneurs de sang nés en Amérique latine, le risque est estimé à **6 par million de dons, en métropole**. Ceci correspond à environ **15 dons potentiellement infectés par an**, avec un intervalle de plausibilité allant de 2,5 à 50 dons annuels, selon le niveau de prévalence dans ce groupe à risque (tableau 17).

TABLEAU 17

ESTIMATION DES NOMBRES ANNUELS DE DONNS POTENTIELLEMENT INFECTÉS EN MÉTROPOLÉ PROVENANT DE DONNEURS NÉS EN AMÉRIQUE LATINE, SUIVANT LE NIVEAU DE PRÉVALENCE DANS LEUR PAYS D'ORIGINE

Prévalence	Nombre annuel de donneurs infectés	
	(N=600)	(N=1 000)
0,25 %	1,5	2,5
0,5 %	3	5
1,0 %	6	10
1,5 %	9	15
2,0 %	12	20
5,0 %	30	50

Antilles : Avec une proportion de donneurs nés en Amérique latine de l'ordre de 2 pour 1 000, soit 5 fois plus importante qu'en métropole, et une hypothèse de séroprévalence de 1,5 %, le risque serait de l'ordre de **30 par million de dons**, soit **1 don potentiellement infecté tous les 2 ans**.

Risque lié aux donneurs nés en France dont la mère est originaire d'Amérique latine

Métropole : La proportion de donneurs nés en France d'une mère née en Amérique latine serait de 0,8 pour 10 000 donneurs, soit 120

donneurs annuels correspondant à 200 dons annuels (tableau 18). En se basant sur une prévalence de 0,75 pour 1 000 chez ces donneurs, correspondant à une prévalence de 1,5 % chez leurs mères et un risque de transmission congénitale de 5 %, le risque est de l'ordre de **0,06 par million de dons**, soit **1 don potentiellement infecté tous les 7 ans**.

Antilles : Aucun donneur interrogé n'appartient à ce groupe à risque et le risque transfusionnel associé ne peut donc pas être estimé.

TABLEAU 18

ESTIMATION DU NOMBRE DE DONNS POTENTIELLEMENT INFECTÉS, EN MÉTROPOLÉ, PROVENANT DE DONNEURS DONT LA MÈRE EST NÉE EN AMÉRIQUE LATINE SUIVANT LE NIVEAU DE PRÉVALENCE DANS LEUR PAYS D'ORIGINE (RISQUE DE TRANSMISSION CONGÉNITALE DE 5 %)

Prévalence dans le pays d'origine de la mère	Prévalence théorique chez les donneurs à risque	
	(N=120)	(N=200)
0,5 %	0,25 ‰	0,05
1,0 %	0,50 ‰	0,10
1,5 %	0,75 ‰	0,15
2,0 %	1,00 ‰	0,20
5,0 %	2,50 ‰	0,50

Risque lié à l'ensemble des donneurs appartenant aux groupes à risque d'infection à *T. cruzi*

L'essentiel du risque est porté par les donneurs nés en Amérique latine, groupe dans lequel la prévalence est certainement la plus élevée. En cumulant les estimations présentées ci-dessus, le nombre annuel de donneurs infectés serait autour de 10 pour 1,5 million (soit près de 1 pour 100 000), générant environ **17 dons potentiellement infectés par an**. Le risque est donc de l'ordre de **6,8 par million de dons**. Aux Antilles, le risque serait de l'ordre de **32,8 par million de dons, soit moins d'1 don potentiellement infecté par an**.

14.5 DISCUSSION

Les mesures préventives de la transmission de la maladie de Chagas par la transfusion sanguine ont fait l'objet d'une mise en place progressive :

- en Guyane : les collectes ont été suspendues par arrêté préfectoral en date du 8 avril 2005 ;
- en métropole et dans les DOM hors Guyane :
 - les candidats ayant séjourné plus de trois mois en Amérique latine ont été temporairement exclus depuis avril 2005 aux Antilles et depuis octobre 2005 dans les autres départements français, dans l'attente de la mise en place en routine d'un dépistage sérologique des donneurs à risque (novembre 2006 aux Antilles et mai 2007 en Métropole)⁹ ,
 - la stratégie globale de gestion de ce risque transfusionnel repose actuellement sur :
 - la contre-indication temporaire au don pour tout donneur revenant de zone d'endémie depuis moins de quatre mois,
 - un dépistage sérologique chez tous les donneurs appartenant à un groupe à risque d'infection à *Trypanosoma cruzi*,
 - une contre-indication définitive des donneurs présentant un dépistage sérologique positif.

Guyane française

C'est dans ce département que le risque transfusionnel serait le plus important en l'absence de mesures de prévention. En se basant sur l'hypothèse très préliminaire d'une séroprévalence minimale de 0,25 %, le nombre annuel de dons potentiellement infectés serait au minimum de 2. En cas de reprise des collectes avec mise en place d'un dépistage systématique chez les donneurs, le risque résiduel serait à réévaluer en prenant en compte la période fenêtre (estimée entre quatre et huit semaines), en cas d'infection récente chez un donneur, et les performances des tests de sérodiagnostic. Cette estimation du risque résiduel serait un prérequis à une éventuelle reprise des collectes de dons de sang en Guyane.

Métropole et les DOM hors Guyane

Le risque transfusionnel est probablement faible mais non négligeable car, d'après les estimations présentées, il y aurait environ 10 donneurs annuels infectés par *Trypanosoma cruzi* qui généreraient autour de 17 dons potentiellement infectés par an, en France, avec un intervalle de plausibilité allant de 2 à 52 dons annuels selon les hypothèses sur le

niveau de prévalence dans les groupes à risque (donneurs ayant séjourné en Amérique latine, donneurs nés en Amérique latine, donneurs dont la mère est née en Amérique latine). Le risque est essentiellement lié aux donneurs nés en Amérique latine. Les Antilles sont particulièrement concernées, avec 11,6 % des donneurs appartenant aux groupes à risque, et le nombre de dons potentiellement infectés est estimé à 32,8 par million de dons. Ces estimations de risque sont encore très approximatives et doivent être interprétées avec prudence, en raison des deux principales limites suivantes :

- les proportions de donneurs appartenant aux différents groupes à risque ont été estimées à partir d'une enquête de l'EFS menée en août 2005. La période de l'étude pourrait avoir sélectionné une population de candidats au don aux caractéristiques différentes de celles de l'ensemble des donneurs ;
- les estimations de risque sont basées sur des hypothèses de séroprévalence pour les donneurs nés en Amérique latine ou dont la mère est née en Amérique latine et d'incidence de l'infection pour les personnes ayant séjourné en Amérique latine. Des estimations plus fiables pourront être obtenues grâce à la mise en place du dépistage chez les donneurs à risque.

Les estimations de nombre de dons à risque doivent par ailleurs être appréciées en tenant compte du risque de transmission au receveur, lequel a été estimé, en Amérique latine, entre 12 % à 20 % lorsque le donneur est infecté [178]. Enfin, certains modes de préparation et traitement des produits sanguins, comme la déleucocytation des produits sanguins labiles, pourraient également contribuer à réduire le risque de transmission au receveur.

Malgré ces limites, les conclusions provisoires suivantes peuvent être proposées :

- les donneurs français ayant séjourné en Amérique latine ont un risque faible de contamination mais leur nombre, estimé à 30 000 donneurs annuels en métropole, est important, et les durées de séjour variables. En appliquant l'incidence moyenne de la maladie de Chagas en Amérique latine, à cette population à risque, le nombre de dons issus de donneurs séropositifs est estimé à 0,5 par million de dons, soit 1-2 dons potentiellement infectés par an. Les Antilles sont particulièrement concernées car 11,2 % des donneurs rapportent au moins un séjour en Amérique latine et le nombre de dons potentiellement infectés est estimé à 2,8 par millions de dons, soit 1 don potentiellement infecté tous les 20 ans. Le risque lié aux donneurs ayant séjourné en Amérique latine pourrait augmenter, du fait de l'accroissement important des expatriations¹⁰ et du tourisme (notamment du tourisme vert)¹¹, et de l'émergence ou de la réémergence de la maladie de Chagas dans différentes régions ;
- les personnes nées en Amérique latine sont peu représentées chez les donneurs. Le risque transfusionnel associé dépend des niveaux de prévalence dans les pays d'origine (que l'on a fait varier entre 0,25 % et 5 %) et il est, en conséquence, non négligeable. D'après nos estimations, il serait à l'origine de la transfusion d'environ 15 dons potentiellement infectés par *T. cruzi*, avec un intervalle de plausibilité de 2,5 à 50 dons annuels suivant l'hypothèse retenue sur le niveau de prévalence ;
- les personnes nées en France de mère née en Amérique latine, et donc à risque de contamination par voie congénitale, sont peu

¹⁰ Statistiques de la Direction des Français à l'étranger et des étrangers en France, ministère des Affaires étrangères.

¹¹ Statistiques du ministère en charge du Tourisme.

⁹ Cette mesure est conforme à une nouvelle directive européenne (2006/17/CE, faisant suite à 2005/62/CE), mise en place en février 2006, relative à la qualité du sang transfusé, laquelle prévoit l'exclusion de tout donneur ayant séjourné plus de trois mois dans les régions d'endémie et n'ayant pas une sérologie négative. Ces donneurs pourront être réintégrés ultérieurement sur la base d'un sérodiagnostic négatif confirmé.

nombreuses parmi les donneurs. Le risque de contamination associé est faible, estimé à environ 1 don potentiellement contaminé tous les 7 ans (au maximum 1 don potentiellement infecté tous les 2 ans en prenant une hypothèse haute de 5 % de séroprévalence chez les mères). Cependant, pour un candidat au don dont la mère serait originaire d'une région de forte endémie, tels la Bolivie, la Colombie ou le Paraguay, son risque individuel d'être infecté est de l'ordre de 1 à 2 %. Des séroprévalences de 20 à 30 % ont été rapportées en 1980-1985 dans plusieurs pays du cône Sud, avant la mise en place des programmes de lutte à partir de 1991 [178]. De tels niveaux de séroprévalences existent toujours dans certaines régions, en Bolivie particulièrement. Aux États-Unis, une contamination par voie congénitale a été suspectée pour quelques donneurs séropositifs, sans autres facteurs de risque que des ascendants hispano-américains [182].

D'autres pays d'Europe et les pays d'Amérique du Nord sont confrontés à des questionnements similaires concernant le risque transfusionnel associé à la maladie de Chagas. D'après nos estimations, l'ordre de grandeur de la séroprévalence, chez les donneurs en France (hors Guyane), serait de 1 pour 100 000 (soit 0,001 %), soit 10 fois moindre que celui rapporté en 2002 à Miami et Los Angeles (USA), deux villes

à forte immigration latino-américaine¹² [191], et 20 fois moindre que l'estimation réalisée en 2006 en Californie et en Arizona [192]. Devant l'augmentation de la séroprévalence chez les donneurs, induite par l'accroissement de la population d'origine latino-américaine et par une plus grande participation de celle-ci au don de sang, les deux plus grands établissements de collecte de sang aux États-Unis ont mis en place un dépistage de l'infection à *T. cruzi* sur l'ensemble des dons en janvier 2007 [192]. L'Espagne a récemment mis en place un dépistage sérologique systématique chez les donneurs à risque [190]. Enfin, un communiqué récent de l'OMS fait état du risque d'extension de la maladie de Chagas vers les pays non endémiques *via* les phénomènes migratoires, du risque transfusionnel apparu en Europe et aux États-Unis et de la nécessité d'une stratégie mondiale de lutte contre la maladie de Chagas¹³.

La mise en place récente du dépistage sérologique ciblé des donneurs, en métropole et dans les DOM autres que la Guyane, va permettre une réduction considérable du risque transfusionnel lié à la maladie de Chagas et préviendra toute augmentation du risque transfusionnel si le nombre de candidats au don infectés devait s'accroître à l'avenir.

¹² Pour indication, la séroprévalence de *T. cruzi*, chez les donneurs de sang, était de 0,011 % à Miami et 0,013 % à Los Angeles, sur la période 1994-1998.

¹³ WHO/OMS. Communiqué du 13 avril 2007. WHO expands fight against Chagas disease with support from Bayer.

15. Infection à Chikungunya

La survenue de l'épidémie d'infections à Chikungunya à la Réunion en 2005-2006 a permis de mettre en application les méthodes étudiées dans le cadre de ce projet. C'est ainsi que des estimations de risque de contamination d'un don de sang ont été réalisées dans l'urgence lors de la phase ascendante de l'épidémie, fin janvier 2006. Par la suite, de nouvelles estimations portant sur les mêmes périodes ont été effectuées *a posteriori* en utilisant des paramètres et des données d'incidence affinés. Les estimations de risque ont également été comparées aux résultats du dépistage génomique viral mis en place dès janvier 2006 pour les concentrés de plaquettes d'aphérese.

15.1 CONTEXTE

Le virus Chikungunya est un arbovirus de la famille des *Togaviridae* du genre alphavirus, transmis par un moustique du genre *Aedes*. Il circule essentiellement en Afrique de l'Est, en Asie du Sud-Est et dans le sous-continent indien. La première épidémie a été identifiée en Tanzanie en 1952.

Environ quatre à sept jours après la piqûre de moustique infectante, une fièvre élevée apparaît brutalement, accompagnée d'arthralgies invalidantes touchant les extrémités des membres (poignets, chevilles, phalanges), de douleurs musculaires, d'œdèmes, de céphalées et parfois d'une éruption cutanée. L'évolution connue jusqu'à présent était généralement bénigne. Le diagnostic se fait par sérologie (détection des IgM dans le sérum à partir du 5^e jour après l'apparition des symptômes), RT-PCR ou culture virale.

Fin mars 2005, une épidémie d'infections à Chikungunya a été signalée aux Comores. En raison de la proximité géographique des Comores avec les îles de La Réunion et de Mayotte et d'importants mouvements de population entre ces différents territoires, un dispositif de vigilance a été mis en place début avril 2005 à La Réunion et à Mayotte. Le 29 avril 2005, un cas importé a été confirmé à Saint-Pierre et, le 4 mai 2005, trois cas autochtones cliniquement suspects ont été identifiés par le même clinicien à Saint-Pierre. Un cas suspect était défini comme un malade présentant une fièvre supérieure à 38,5 °C de début brutal et des arthralgies incapacitantes en l'absence de tout autre point d'appel infectieux. Un cas confirmé était un cas suspect avec une sérologie Chikungunya positive ou détection du génome viral par RT-PCR ou isolement du virus. De mars à décembre 2005, le système de surveillance reposait sur la recherche active et rétrospective des cas par les équipes de lutte antivectorielle dans l'entourage des cas signalés par le réseau de médecins sentinelles, les laboratoires de biologie médicale, des médecins libéraux ou les cas eux-mêmes. Après une phase épidémique du 28 mars au 10 juillet 2005 avec un pic à 450 cas, la semaine du 9 au 15 mai, et une période interépidémique pendant l'hiver austral, une recrudescence du nombre de cas a été observée à partir de début octobre, suivie d'une explosion du nombre

de cas à partir de mi-décembre (figure 16). À partir du 19 décembre 2005, en raison de la croissance exponentielle du nombre de cas et de la saturation des capacités d'investigation des équipes de lutte antivectorielle, une surveillance par un réseau de médecins sentinelles, plus adaptée à l'ampleur de l'épidémie, a été mise en place, permettant le suivi des tendances temporelles de l'épidémie. Le nombre total de cas suspects était obtenu par extrapolation à partir d'un coefficient de corrélation calculé à partir de séries historiques.

Le 20 janvier 2006, face à l'ampleur de l'épidémie, l'EFS suspendait la collecte de sang total et mettait en place la qualification des concentrés de plaquettes d'aphérese (CPA) par la recherche de génome viral par RT-PCR, dans les jours suivants. De plus, l'EFS a introduit en routine, à partir de mars 2006, une technique d'inactivation des agents pathogènes par un traitement photochimique des CPA faisant intervenir un psoralène et une irradiation UV (méthode Intercept®). C'est dans ce contexte que l'InVS a réalisé fin janvier une première estimation du risque de contamination d'un don de sang par le virus Chikungunya.

15.2 ESTIMATIONS DE RISQUE RÉALISÉES FIN JANVIER 2006

Présentation des paramètres

Peu de données sur l'infection à Chikungunya étaient disponibles en janvier 2006 pour déterminer les paramètres nécessaires à l'estimation du risque. Les informations connues pour d'autres arboviroses, comme la dengue, ont donc été utilisées pour certains paramètres.

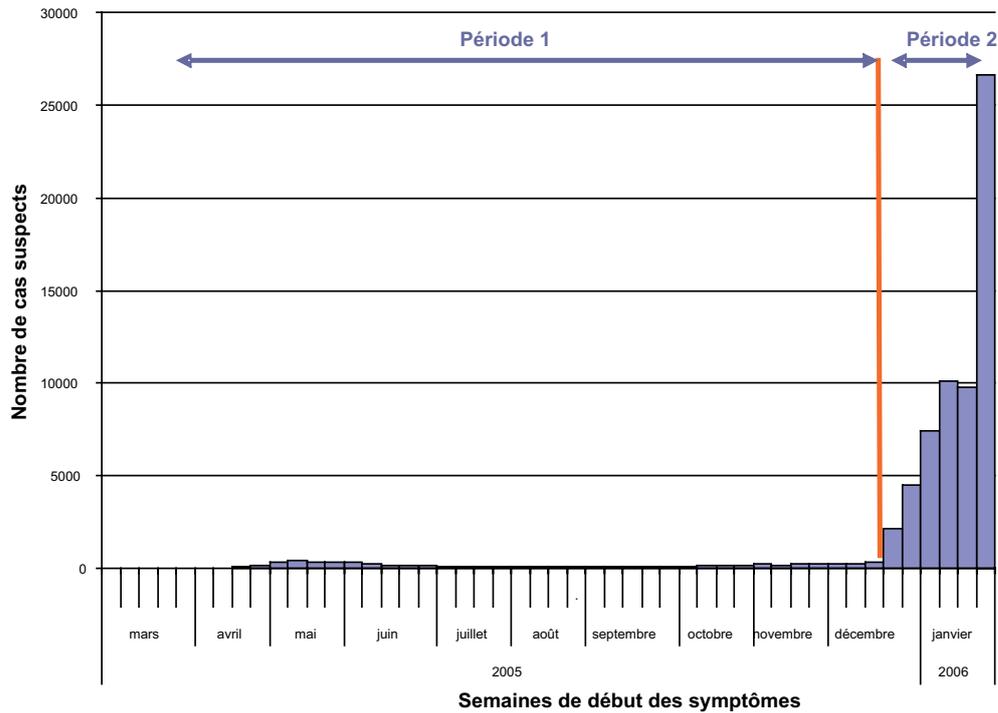
- Concernant la proportion de formes asymptomatiques, deux hypothèses ont été faites à partir des informations connues pour la dengue : une hypothèse basse à 30 % et une hypothèse haute à 70 % [24,25].
- Les durées de virémie asymptomatique utilisées étaient de 1,5 jour chez les symptomatiques avant l'apparition des symptômes sur la base des paramètres connus pour la dengue [95,96] (soit 24 à 48 heures avant l'apparition de symptômes) et de 7,5 jours chez les asymptomatiques en faisant l'hypothèse que la virémie a la même durée chez les sujets asymptomatiques que chez les sujets symptomatiques, soit 24 à 48 heures avant l'apparition de symptômes et 5 à 7 jours après leur apparition [193].

Présentation des données d'incidence

Ces données provenaient des systèmes de surveillance décrits ci-dessus et concernaient le nombre de cas ayant présenté des symptômes compatibles avec une infection à Chikungunya. Les estimations de risque ont été réalisées sur deux périodes d'incidences très différentes, la première période de mars à mi-décembre 2005, avant la survenue de la recrudescence épidémique de décembre 2005, et la seconde période de mi-décembre 2005 à mi-janvier 2006, correspondant à la phase ascendante du pic épidémique (figure 15).

FIGURE 15

DISTRIBUTION HEBDOMADAIRE DES CAS PRÉSENTANT DES SYMPTÔMES COMPATIBLES AVEC UNE INFECTION À CHIKUNGUNYA, PAR SEMAINE DE DÉBUT DES SIGNES CLINIQUES, LA RÉUNION, 28 MARS 2005-22 JANVIER 2006



Données d'incidence actualisées et disponibles début juillet 2006.

Période 1 : 28 mars au 18 décembre 2005 (semaines 13 à 50)

- Période d'étude : 266 jours.
- Nombre de cas estimés : 6 500 cas (tous âges).
- Zone d'étude : La Réunion.
- Population d'étude : ensemble de la population réunionnaise, soit 756 745 personnes.

Période 2 : 19 décembre 2005 au 22 janvier 2006 (semaines 51 à 3)

- Période d'étude : 35 jours.
- Nombre de cas estimés : 25 000 cas (tous âges).
- Zone d'étude : La Réunion.
- Population d'étude : 756 745 personnes.

Présentation des estimations de risque

Le tableau 19 présente les estimations de risque pour ces deux périodes. Ces estimations sont présentées à la fois sous la forme du nombre de dons contaminés pour 100 000 dons et du nombre de dons contaminés rapportés au nombre de dons collectés au cours de la période considérée.

TABLEAU 19

ESTIMATION QUANTITATIVE DU RISQUE DE CONTAMINATION D'UN DON DE SANG PAR LE VIRUS CHIKUNGUNYA RÉALISÉE FIN JANVIER 2006, LA RÉUNION, 28 MARS 2005-22 JANVIER 2006

	Période 1		Période 2	
	28 mars-18 décembre 2005		19 décembre 2005-22 janvier 2006	
	Hypothèse basse	Hypothèse haute	Hypothèse basse	Hypothèse haute
Nombre estimé de cas symptomatiques	6 500	6 500	25 000	25 000
Nombre de jours	266	266	35	35
Proportion de formes asymptomatiques	30 %	70 %	30 %	70 %
Durée de virémie chez les symptomatiques avant apparition des symptômes	1,5 j	1,5 j	1,5 j	1,5 j
Durée de virémie chez les asymptomatiques	7,5 j	7,5 j	7,5 j	7,5 j
Probabilité de prélever un donneur en phase de virémie asymptomatique	1,2 %	2,1 %	9,4 %	16,3 %
Incidence de l'infection (formes symptomatiques et asymptomatiques)	1 227/100 000	2 863/100 000	4 720/100 000	11 012/100 000
Risque don infecté/100 000 [IC 95 %]	15,2/100 000 dons [14,9 ; 15,5]	61,3/100 000 dons [60,6 ; 62,2]	445/100 000 dons [440 ; 450]	1 793/100 000 dons [1782 ; 1805]
Risque don infecté/nombre estimé de dons collectés au cours de la période	2/12 800 dons	8/12 800 dons	7/1 600 dons	29/1 600 dons

Sur l'ensemble des périodes 1 et 2, le risque estimé est de 9 à 38 dons infectés pour 14 400 dons collectés au cours de cette période.

Ces estimations ont pu être affinées quelques mois après grâce à de nouvelles données concernant les paramètres et des données d'incidence consolidées.

15.3 ESTIMATIONS DE RISQUE RÉALISÉES A POSTERIORI EN FONCTION DE NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

Présentation des paramètres

Rendus publics en novembre 2006, les premiers résultats de l'enquête de séroprévalence menée à La Réunion en août-septembre 2006 ont mis en évidence une proportion de formes asymptomatiques parmi les personnes infectées de 15 % (F. Favier, données non publiées). Ces résultats sont cohérents avec la comparaison des résultats d'une étude de séroprévalence menée en janvier-février 2006 sur 900 sérums de femmes enceintes (F. Favier, données non publiées) et du taux d'attaque calculé à partir des données de surveillance pour la même période, mettant en évidence des résultats assez proches et suggérant ainsi une faible proportion de formes asymptomatiques.

Pour la durée de la virémie chez les asymptomatiques, quelques rares cas avec mise en évidence du virus, au delà de cinq jours jusqu'à 12 jours après l'apparition des symptômes, ont été rapportés par le CNR des arboviroses, Institut Pasteur Lyon (données non publiées), et par le laboratoire de microbiologie, Hôpital de St-Pierre, La Réunion (données non publiées). Cependant, ces cas restent anecdotiques pour le moment et la durée moyenne de virémie pour les asymptomatiques utilisée pour les estimations réalisées en janvier 2006, soit 7,5 jours (correspondant à 1,5 jour avant et 6 jours après l'apparition des symptômes), reste donc raisonnable.

Aucune nouvelle donnée sur la durée moyenne de la virémie avant l'apparition des symptômes n'a été rapportée et la valeur de 1,5 jour est donc conservée.

Présentation des données d'incidence

Pour ces nouvelles estimations, des données d'incidence consolidées (incluant les cas déclarés avec un délai supérieur à une semaine entre la date de début des symptômes et la date de déclaration) ont été utilisées, soit 6 864 cas estimés (au lieu de 6 500) pour la période 1 et 34 002 cas (au lieu de 25 000) pour la période 2. Cette différence marquée pour la période 2 entre les nombres de cas estimés fin janvier et *a posteriori* s'explique par le fait que les incidences sont calculées en fonction de la date de début des symptômes et non de déclaration. L'estimation faite fin janvier ne comptabilisait donc pas tous les cas déclarés ultérieurement mais dont la date des symptômes était antérieure à fin janvier.

La cohérence entre les premiers résultats de l'enquête de séroprévalence menée à La Réunion (F. Favier, données non publiées), montrant une séroprévalence de 38 %, et celle de l'estimation par le système de surveillance de la proportion de la population ayant présenté des symptômes compatibles avec une infection à chikungunya, de 35 %, permet de conclure à une exhaustivité satisfaisante du système de surveillance.

Présentation des estimations de risque

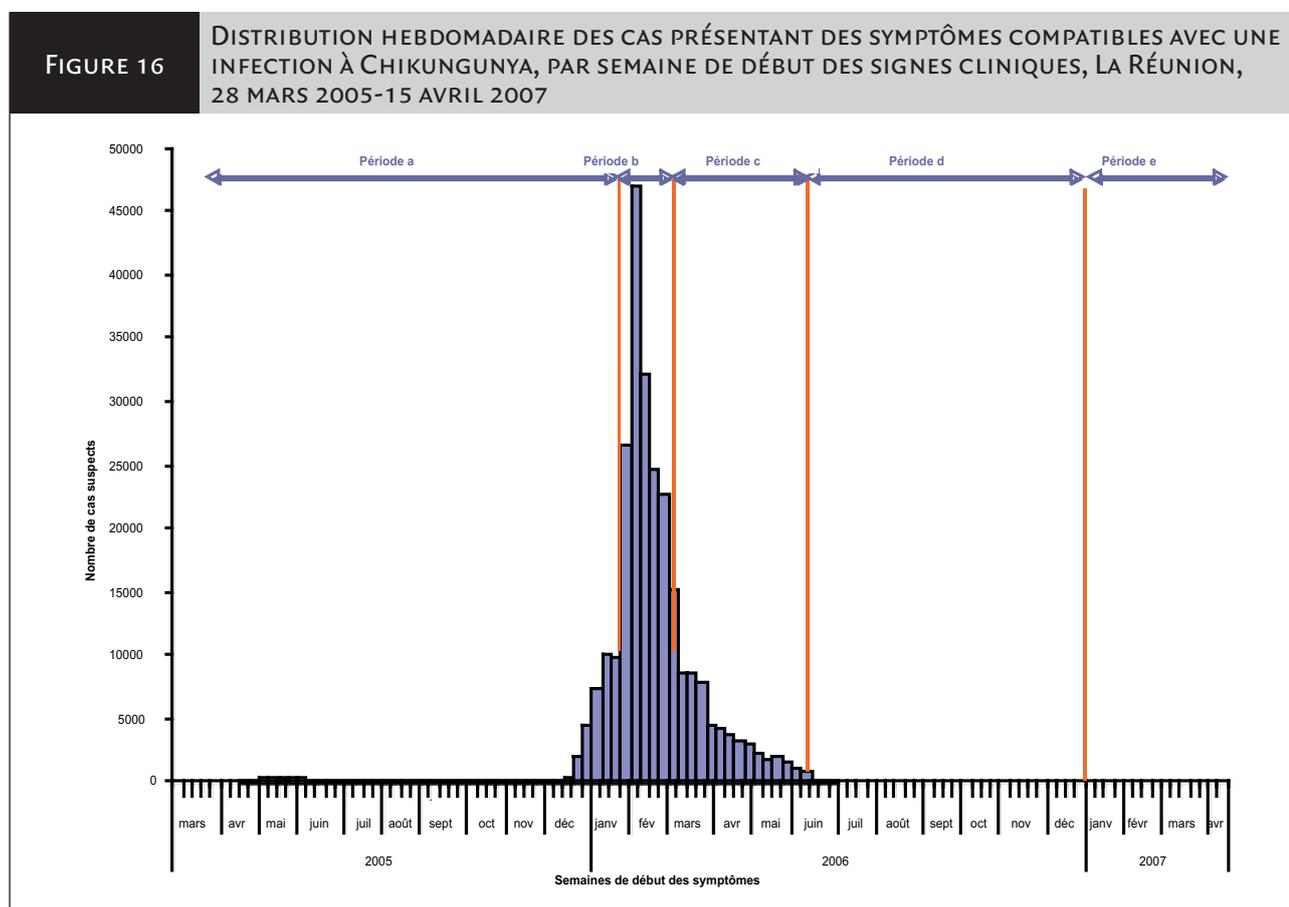
Le tableau 20 présente les nouvelles estimations réalisées *a posteriori*.

TABLEAU 20	ESTIMATION QUANTITATIVE DU RISQUE DE CONTAMINATION D'UN DON DE SANG PAR LE VIRUS CHIKUNGUNYA, RÉALISÉE <i>A POSTERIORI</i> , LA RÉUNION, 28 MARS 2005-22 JANVIER 2006	
	Période 1	Période 2
	28 mars-18 décembre 2005	19 décembre 2005-22 janvier 2006
Nombre estimé de cas symptomatiques	6 864	34 002
Nombre de jours	266	35
Proportion de formes asymptomatiques	15 %	15 %
Durée de virémie chez les symptomatiques avant apparition des symptômes	1,5 j	1,5 j
Durée de virémie chez les asymptomatiques	7,5 j	7,5 j
Probabilité de prélever un donneur en phase de virémie asymptomatique	0,9 %	6,9 %
Incidence de l'infection (formes symptomatiques et asymptomatiques)	1 067/100 000	5 286/100 000
Risque don infecté/100 000 [IC 95 %]	9,6/100 000 dons [9,4 ; 9,8]	363/100 000 dons [359 ; 366]
Risque don infecté/nombre estimé de dons collectés au cours de la période	1,2/12 800 dons	5,8/1 600 dons

Les risques estimés à partir des données "affinées" observées à La Réunion sont plus faibles que ceux estimés fin janvier à partir des premières données alors disponibles. Sur l'ensemble des deux périodes, le risque estimé est de 7 dons infectés pour 14 450 dons collectés au cours de cette période.

15.4 ESTIMATIONS DE RISQUE POUR L'ENSEMBLE DE L'ÉPIDÉMIE

En prenant en compte les paramètres et données d'incidence consolidés, des estimations de risque de contamination d'un don de sang par le virus Chikungunya ont été réalisées *a posteriori* pour différentes phases de l'épidémie, pour la période fin mars 2005 à mi-avril 2007 (figure 16).



Données disponibles en mai 2007.

Pour chaque phase, ces estimations de risque sont rapportées au nombre de dons collectés au cours de la période (ou à une estimation pour 2006) et sont mises en parallèle avec le nombre estimé de personnes infectées par le virus, qu'elles soient symptomatiques ou asymptomatiques (tableau 21).

ESTIMATION QUANTITATIVE DU RISQUE DE CONTAMINATION D'UN DON DE SANG PAR LE VIRUS CHIKUNGUNYA, RÉALISÉE A POSTERIORI, LA RÉUNION, 28 MARS 2005-15 AVRIL 2007		
TABLEAU 21	Estimation du nombre de dons infectés/ estimation du nombre de dons collectés au cours de la période*	Estimation du nombre de personnes infectées au cours de la période
Période a 28 mars 2005-22 janvier 2006 (S13-S3)	7 dons infectés/14 450 dons	48 100 personnes infectées
Période b 23 janvier 2006-5 mars 2006 (S4-S9)	29 dons infectés/1 940 dons	198 800 personnes infectées
Période c 6 mars 2006-11 juin 2006 (S10-S26)	10 dons infectés/4 710 dons	64 600 personnes infectées
Période d 12 juin 2006-31 décembre 2006 (S11-S52)	0,1 don infecté/9 760 dons	910 personnes infectées
Période e 1 ^{er} janvier 2007-15 avril 2007 (S1-S15)	0,01 don infecté/4 890 dons	90 personnes infectées
Total épidémie 28 mars 2005- 2 juillet 2006	47 dons infectés/35 750 dons	312 500 personnes infectées

*La collecte de sang total ayant été suspendue à partir du 20 janvier 2006, les estimations du nombre de dons collectés à partir de cette date sont fictives et correspondent au nombre de dons collectés en 2005 pour les mêmes périodes.

Lors du pic épidémique de février 2006 (période b), le risque estimé était de 1 500 dons contaminés pour 100 000. Au cours de la même période, près de 200 000 personnes auraient été infectées par transmission vectorielle.

D'après les estimations réalisées, la poursuite de la collecte après le 20 janvier 2006 aurait ainsi pu être à l'origine de la contamination potentielle d'environ 40 dons de CGR sur 21 300 dons.

Depuis janvier 2007, du fait du faible niveau de transmission, le risque de contamination d'un don de sang est extrêmement faible, de l'ordre de 0,01 pour 4 890 dons, soit un don contaminé tous les 21 ans (sur la base de 17 500 dons collectés par an à La Réunion).

15.5 COMPARAISON DÉPISTAGE GÉNOMIQUE VIRAL ET ESTIMATIONS DE RISQUE

Entre le 23 janvier 2006 et le 7 mai 2006, environ 500 dons de CPA¹⁴ ont été testés par RT-PCR. Deux d'entre eux étaient positifs, soit 0,4 % des dons. Ils provenaient d'un donneur en phase pré-clinique le jour du don, mais ayant présenté ses premiers signes cliniques le lendemain du don, et d'un donneur n'ayant pas présenté de symptômes.

Une estimation de risque a été réalisée, pour la même période, en utilisant les paramètres affinis (15 % de formes asymptomatiques ; 1,5 et 7,5 jours de durée moyenne de virémie asymptomatique respectivement chez les symptomatiques avant symptômes et chez les asymptomatiques) et les données d'incidence consolidées (216 077 cas détectés). Elle aboutit à une proportion de dons potentiellement contaminés de 0,7 %, proche de la proportion observée sur les dons de CPA.

15.6 DISCUSSION

L'épidémie d'infections à Chikungunya, survenue à La Réunion en 2005-2006, a permis une mise en application des méthodes étudiées dans le cadre de ce projet. Cependant, il convient de souligner le contexte très particulier de cette épidémie de très grande ampleur et qui a pu être très rapidement détectée du fait de l'absence de circulation virale au préalable à La Réunion et de la mise en place rapide d'un système de surveillance. Bien qu'il ne s'agisse pas d'une pathologie particulièrement récente ou rare, peu de données étaient initialement disponibles sur la proportion de formes asymptomatiques et la durée de la virémie. Des hypothèses ont par conséquent dû être faites, puis revues en fonction de nouvelles données. L'enquête de séroprévalence menée à La Réunion a ainsi permis de déterminer la proportion de formes asymptomatiques, paramètre prépondérant dans l'estimation de risque. Des études complémentaires sont encore nécessaires pour préciser les durées moyennes de virémie asymptomatique chez les symptomatiques et les asymptomatiques. Cet exemple souligne les limites de ces méthodes d'estimation de risque qui nécessitent des paramètres généralement peu étudiés et des données d'incidence fiables, ce qui est souvent difficile dans un contexte d'urgence. Les estimations d'incidence réalisées au cours de la phase ascendante du pic épidémique, dans un contexte d'urgence, avec peu de recul, ont néanmoins donné un ordre de grandeur du risque de contamination d'un don de sang par le virus Chikungunya. Les résultats de l'enquête de séroprévalence, proches des données d'incidence consolidées estimées à partir du système de surveillance, ont par la suite permis de conclure à une bonne exhaustivité du système de surveillance.

Ainsi, ce travail a permis d'avoir, dans un premier temps, un ordre de grandeur du risque de contamination d'un don de sang par le virus Chikungunya en situation d'urgence, puis, dans un second temps,

¹⁴ Donnée communiquée par l'EFS.

de préciser que ce risque était de l'ordre de 7 dons potentiellement contaminés sur 14 400 dons collectés, entre le 28 mars 2005 et le 22 janvier 2006, avant l'arrêt de la collecte. Selon les estimations, cette mesure de prévention aurait permis d'éviter 40 dons contaminés. Du fait du faible niveau de transmission du virus au sein de la population depuis janvier 2007, le risque de contamination d'un don de sang est devenu extrêmement faible, plaidant en faveur d'une reprise des collectes de sang total. Cette reprise a été effective le 14 juin 2007.

Les résultats assez proches du DGV sur les CPA et de l'estimation de risque réalisée *a posteriori* permettent de valider la méthode et

les paramètres utilisés. Au cours de cette période, aucun cas de transmission par transfusion n'a été rapporté, ce qui suggère que le risque de contamination d'un receveur qui dépend, entre autres de l'efficacité de la transmission, des procédés de préparation des produits sanguins labiles et de l'immunité du receveur, serait inférieur au risque de contamination d'un don.

Enfin, le risque de contamination par transfusion apparaît très faible au regard du risque de contamination par transmission vectorielle. Cette mise en parallèle renvoie à la problématique de déterminer l'acceptabilité ou non d'un risque sanitaire connu et quantifié.

Discussion

Ce projet, dont l'objectif principal était l'estimation du risque de contamination d'un don de sang par des agents infectieux, a ainsi permis :

- de sélectionner des agents infectieux posant un risque transfusionnel potentiel, à étudier de façon prioritaire ;
- de faire le point sur les différentes méthodes permettant l'estimation de risque ainsi que sur leurs limites et leurs avantages ;
- de documenter, pour chaque agent infectieux, les paramètres nécessaires à l'estimation de risque ou d'identifier les paramètres manquants qui nécessiteraient la mise en place d'études complémentaires ;
- de développer des *scenarii* d'incidence plausibles en situations endémique et épidémique ;
- de réaliser, pour certains agents infectieux, des estimations de risque de contamination d'un don de sang, pour des situations endémiques et épidémiques passées.

La liste d'agents infectieux à étudier prioritairement a été établie à partir de critères qui devront être rediscutés ou qui pourront évoluer en fonction de nouvelles connaissances. Cette liste est donc susceptible d'évoluer, notamment en cas d'émergence d'une maladie sur le territoire français, comme cela a été le cas pour l'épidémie de Chikungunya survenue à La Réunion en 2005-2006.

Certains risques théoriques n'ont donc pas été traités dans ce rapport, notamment le risque lié au virus leucotrope HHV8. La transmission par transfusion de HHV8 a été fortement suggérée par une étude récente réalisée en Ouganda [194], mais des études complémentaires sont nécessaires pour mieux documenter cette transmission. Par ailleurs, les méthodes de déleucocytation systématique pourraient probablement maîtriser ce risque de transmission, mais leur efficacité nécessite d'être évaluée. Ce risque théorique sera à estimer lorsque des données complémentaires seront disponibles sur le virus, la transmission et l'efficacité des mesures de déleucocytation.

Les méthodes d'estimation du risque de contamination d'un don analysées dans ce travail ont été développées par une équipe américaine (Biggerstaff et Petersen) dans le cas des épidémies d'infections à VWN survenues aux États-Unis à partir de 1999. La première approche développée consiste en une modélisation du risque quotidien de contamination d'un don. Elle permet ainsi de visualiser les variations de ce risque en fonction du temps et de déterminer le risque maximal au cours de l'épisode épidémique. Elle peut permettre de prendre en compte l'incertitude sur la proportion de formes asymptomatiques et la variabilité interindividuelle des durées de passage sanguin. Cette approche nécessite de disposer de la courbe épidémique, de la répartition des formes symptomatiques et asymptomatiques, et des durées de passage sanguin asymptomatique pour les formes symptomatiques et asymptomatiques, de préférence sous forme de distributions, afin de pouvoir intégrer la variabilité interindividuelle et/ou l'incertitude de ces paramètres.

Du fait de l'absence fréquente de telles données et afin de disposer d'une méthode plus simple, Biggerstaff et Petersen ont également développé

une méthode fournissant de façon rapide une approximation du risque moyen. Cette méthode approchée requiert de disposer d'une estimation de l'incidence de l'infection chez les donateurs de sang, dans la zone géographique et au cours de la période considérées, des proportions de formes symptomatiques et asymptomatiques, et des durées moyennes de passage sanguin asymptomatique pour ces formes. Cette méthode ne permet donc pas la prise en compte de la variabilité interindividuelle et/ou l'incertitude de ces paramètres, mais il est possible de réaliser différentes estimations en faisant varier la valeur de ces paramètres. Par ailleurs, elle calcule un risque moyen, donc constant sur la période d'étude considérée, tandis qu'en réalité, dans un contexte d'épidémie ou de cas groupés, ce risque évolue (avec l'incidence) au cours du temps. Les comparaisons de ces deux approches par Biggerstaff et Petersen, dans le cadre des épidémies d'infections à VWN survenues dans six grandes villes américaines en 2002, et par notre groupe de travail sur une épidémie d'infections à VWN à Cleveland en 2002 et une épidémie d'hépatites aiguës A survenue en France en 1996-1997, ont montré une très bonne concordance entre ces deux méthodes pour l'estimation du risque moyen. Ce résultat, ainsi que la rare disponibilité des données nécessaires à l'approche par modélisation et la simplicité d'utilisation de la méthode approchée, nous ont incités à utiliser cette méthode pour les autres agents infectieux étudiés.

Ces deux approches nécessitent de poser un certain nombre d'hypothèses dont il convient de vérifier la plausibilité. Les principales d'entre elles sont :

- les dates d'infection des cas symptomatiques sont similaires à celles de l'ensemble des personnes infectées dans la population. Cette hypothèse paraît plausible si l'agent ne se modifie pas au cours de l'épidémie (augmentation de la virulence de l'agent par exemple) ;
- le rapport des nombres de cas détectés et de cas non détectés par le système de surveillance est stable. Cette hypothèse n'est pas toujours vérifiée. La connaissance de l'existence d'une épidémie peut en effet conduire à une augmentation de la proportion de cas détectés au cours du temps (par exemple, par sensibilisation des médecins) ou bien à une diminution de cette proportion (par exemple, en cas d'absence connue de traitement ou de test de laboratoire) ;
- la répartition des formes symptomatiques et asymptomatiques est identique à celle documentée dans la littérature. Cette hypothèse est à vérifier au cas par cas. Elle peut varier selon la souche, la population (âge, immunité)... ;
- les jours de collecte sont répartis aléatoirement sur la période de circulation de l'agent. Cette hypothèse est probablement compromise par l'absence régulière de collecte certains jours (week-ends, jours fériés...), mais si la durée de la période étudiée s'étend sur plusieurs semaines, les collectes sont alors régulièrement réparties sur cette période (sauf événement exceptionnel) ;
- les sujets symptomatiques ne donnent pas leur sang, soit parce qu'ils ne se présentent pas au don du fait de leurs symptômes, soit parce qu'ils en sont exclus lors de la sélection clinique pré-don. Cette hypothèse semble assez solide pour certaines pathologies responsables de signes cliniques francs et de survenue brutale (dengue ou chikungunya par exemple), mais peut être mise en défaut si l'infection est peu symptomatique ;

- la taille de la population sur laquelle portent les estimations est constante. Cette hypothèse ne pose pas de problème dans le cas d'une épidémie de courte durée.

Qu'il s'agisse de la méthode approchée ou *a fortiori* de l'approche par modélisation, les paramètres relatifs à l'histoire naturelle de la maladie, nécessaires à l'estimation du risque, sont en pratique assez rarement disponibles ou suffisamment fiables. Des hypothèses doivent ainsi être faites et les estimations, réalisées selon différents *scenarii*. C'est le cas pour la proportion de formes asymptomatiques, qui est probablement variable et souvent mal connue. Or, comme l'ont montré divers exemples d'estimations, la proportion de formes asymptomatiques a un poids important dans l'estimation de risque. Ainsi, dans le cas de la dengue, le risque moyen estimé est multiplié par plus de 10 lorsque la proportion de formes asymptomatiques passe de 15 à 80 %. Par ailleurs, il est fait hypothèse que, chez les sujets asymptomatiques, le passage sanguin de l'agent infectieux est de même durée (et de même niveau) que chez les sujets symptomatiques, pour lesquels il est possible de trouver l'information. Il est cependant possible que le passage sanguin diffère selon la présence ou l'absence de symptômes, mais ceci est difficilement vérifiable. Il convient aussi d'être vigilant sur les performances des méthodes utilisées pour étudier le passage sanguin des agents infectieux. Ainsi, une méthode peu sensible peut conduire à une sous-estimation de la durée du passage sanguin. À l'inverse, une méthode très sensible peut permettre de détecter un faible niveau de contamination qui peut être insuffisant pour la transmission par transfusion. Enfin, il faudrait, dans l'absolu, tenir compte de la distribution des charges virales, bactériennes ou parasitaires, et disposer de seuils pour l'efficacité de la transmission par transfusion.

Les deux approches présentées nécessitent de disposer de l'incidence de l'infection chez les donneurs de sang de la zone géographique considérée, pendant la période à risque. Cette donnée est très rarement disponible. Elle est généralement estimée à partir de l'incidence des formes diagnostiquées, donc symptomatiques de l'infection dans l'ensemble de la population de la zone concernée. Ceci suppose que le risque d'infection soit le même pour les donneurs de sang et pour la population générale. Pour le VIH, le VHB et le VHC, cette hypothèse ne se vérifie pas, notamment en raison de la sélection des donneurs de sang, et l'incidence doit être estimée chez les donneurs de sang afin d'obtenir des estimations de risque non biaisées. Cependant, pour la plupart des agents étudiés dans le cadre de ce projet, cette hypothèse est raisonnable, car il n'existe pas de critères de sélection particuliers si le donneur est asymptomatique. L'estimation de l'incidence de l'infection chez les donneurs de sang, à partir de l'incidence de l'infection en population générale, semble donc raisonnable.

Lorsque l'incidence varie avec l'âge, en cas d'immunité pré-existante ou en cas d'exposition différente selon l'âge, il est important que l'incidence de l'infection dans la population générale porte sur la classe d'âge 18-65 ans, correspondant à la population des donneurs de sang.

En pratique, l'incidence de l'infection, chez les donneurs de sang, a le plus souvent été estimée à partir de l'incidence en population générale sans tenir compte des classes d'âge, car l'incidence par classes d'âges était rarement disponible. Cependant, pour la majorité des agents infectieux étudiés, le risque d'infection et l'exposition étaient peu

différents selon les classes d'âges. L'exemple de l'estimation de risque pour les cas groupés d'infections à VWN dans le Var, en 2003, suggère que l'estimation de l'incidence de l'infection chez les donneurs de sang par l'incidence en population générale peut être fiable. En effet, l'incidence estimée à partir de l'incidence des formes de méningo-encéphalites était très proche des résultats d'une enquête de séroprévalence menée chez les donneurs de sang du Var au moment de la survenue des cas groupés.

L'estimation de l'incidence de l'infection chez les donneurs de sang, à partir de l'incidence de l'infection en population générale, suppose aussi que tous les cas symptomatiques soient détectés par le système de surveillance (ou qu'il soit possible d'estimer le nombre total de cas symptomatiques à partir des cas détectés) et que la proportion de formes asymptomatiques soit connue et fiable pour pouvoir estimer l'incidence de l'ensemble des infections (symptomatiques et asymptomatiques).

Les résultats des estimations de risque doivent être interprétés avec circonspection. En effet, les incertitudes sur les hypothèses des méthodes d'estimation, sur les paramètres relatifs à l'histoire naturelle de la maladie et sur l'incidence de l'infection chez les donneurs de sang, se cumulent. Il faut aussi bien conserver à l'esprit que la méthode approchée fournit uniquement une estimation du risque moyen, tandis que le risque de contamination d'un don peut varier considérablement au cours de la période étudiée. Les analyses réalisées pour le VWN et le VHA ont par exemple montré que le risque moyen était environ deux fois plus faible que le risque maximal. Dans ce cas, il est préférable d'utiliser l'approche par modélisation ou d'estimer le risque moyen approché sur plusieurs périodes, correspondant à différentes phases de l'épidémie, comme cela a été fait pour le Chikungunya.

Ces estimations ont été réalisées *a posteriori*, sauf dans l'exemple de l'épidémie d'infections à Chikungunya qui a montré que les estimations de risque pouvaient être réalisées en cours d'épidémie, à condition de disposer d'un système de surveillance fiable et réactif. Il est cependant assez rare de disposer de données d'incidence "en temps réel" et donc de réaliser des estimations de risque en cours d'épisode épidémique (surtout s'il est de courte durée). L'approche par modélisation peut permettre de réaliser des estimations de risque de façon prospective, en simulant des *scenarii* d'évolution d'épidémie plausibles.

Les intervalles de confiance du risque moyen approché ont été calculés selon les recommandations de Biggerstaff et Petersen, c'est-à-dire à partir de l'intervalle de confiance du taux d'attaque (scénario épidémique) ou de l'incidence (scénario endémique), par la méthode quadratique de Fleiss [41]. Toutefois, les estimations du risque reposent sur plusieurs paramètres autres que l'incidence, et pour lesquels la variabilité n'a le plus souvent pas été prise en compte dans le calcul de l'intervalle de confiance. En effet, le nombre d'observations était le plus souvent trop faible pour déterminer cette variabilité. Par ailleurs, les paramètres sont entachés d'incertitude, liée à une insuffisance de connaissance ; c'est le cas en particulier des paramètres dont la valeur n'a pu être déterminée qu'à partir de dires d'experts. La propagation de l'incertitude et de la variabilité des paramètres peut être évaluée à l'aide de simulations Monte Carlo. Par manque de temps, nous n'avons pas réalisé ces simulations dans le cadre de cette étude. Toutefois, cela pourrait être envisagé, notamment pour les agents infectieux, pour lesquels nous disposons de connaissances et de données fiables.

Les estimations réalisées ont permis d'avoir un ordre de grandeur des risques de contamination d'un don. Les risques estimés sont limités dans l'espace et le temps, et doivent, dans la mesure du possible, être rapportés au nombre de dons collectés dans la zone géographique et pendant la période de l'épidémie. Ce nombre de dons contaminés est souvent très faible, notamment si l'épidémie est courte ou très localisée. Ainsi, pour plusieurs agents (VHA, VWN dans le Var, leptospirose), le risque estimé était inférieur à 1 don potentiellement contaminé pour 10 000 dons en situation épidémique. Pour d'autres agents comme le virus de la dengue ou le Chikungunya, le risque moyen de contamination d'un don de sang était élevé en phases épidémiques, jusqu'à près de 150 dons potentiellement contaminés pour 10 000 dons (pour le Chikungunya). La situation pourrait être source de préoccupation pour la dengue aux Antilles, pour laquelle l'estimation réalisée en phase pré-épidémique, en 2001, fournit un risque non négligeable (0,2-2,6 dons contaminés pour 10 000 dons). Toutefois, aucun cas de transmission de dengue ou de Chikungunya par transfusion n'a, à ce jour, été documenté.

Malgré les limites des méthodes présentées dans ce rapport, dans le cas du VWN et du Chikungunya, les estimations de risque réalisées ont pu être confrontées à des mesures directes de contamination des dons de sang, qui ont conforté nos estimations.

Ce travail concerne également des agents pathogènes responsables d'infections évoluant vers la chronicité (*Trypanosoma cruzi*, *Leishmania* spp.). Pour ces agents, le risque est essentiellement lié au portage chronique asymptomatique (les phénomènes épidémiques, s'ils existent, ont une influence plus limitée sur le risque transfusionnel). Le risque transfusionnel lié à ces agents est donc lié à la prévalence de l'infection chez les donneurs de sang, et à la fréquence et à la durée de la parasitémie asymptomatique. Pour ces deux agents, les données sont encore insuffisantes pour permettre des estimations fiables du risque de contamination d'un don.

Le travail réalisé dans le cadre de ce projet va permettre, en cas de survenue d'une épidémie liée à un agent infectieux potentiellement transmissible par transfusion, de :

- disposer de méthodes d'estimation du risque, et ainsi de déterminer celle qu'il est possible d'utiliser, en connaissant leurs avantages, leurs limites et leurs conditions d'application. Dans un contexte d'urgence, la méthode approchée est un outil de calcul rapide pouvant permettre une aide à la décision ;
- disposer, pour certains agents infectieux, de paramètres relatifs à l'histoire naturelle de la maladie ;
- pouvoir réaliser rapidement, dans un contexte d'urgence, une estimation du risque de contamination d'un don de sang. Cette estimation de risque pourra être mise en parallèle avec les estimations de risque réalisées dans ce travail en situations endémiques et épidémiques passées.

Il convient de rappeler que ce travail ne traite qu'une partie de l'estimation du risque transfusionnel. Ainsi, ce travail concerne uniquement :

- les contaminations d'un don de sang par un donneur infecté et non pas les contaminations liées à un environnement souillé ou à une

erreur technique (celles-ci concernent la majorité des contaminations mais sont très difficilement quantifiables) ;

- le risque de contamination d'un don de sang et non pas le risque de contamination chez le receveur, qui supposerait la prise en compte de facteurs dépassant le champ de compétences et le cadre des missions de l'InVS ;
- les agents dont l'infection est acquise sur le territoire français (métropole et DOM)¹⁵ et jugés prioritaires en raison de leur fréquence, de leur gravité et de leur potentiel épidémique.

Ce travail constitue une 1^{re} étape dans l'estimation du risque transfusionnel. Il a permis, pour certains agents infectieux, d'aboutir à une estimation de risque de contamination d'un don de sang. L'étape suivante, pour parvenir à une estimation du risque de transmission d'un agent infectieux d'un donneur de sang au receveur, est la prise en compte d'autres éléments telles l'efficacité de la voie de transmission transfusionnelle, l'efficacité des procédés de préparation des produits sanguins labiles sur les différents agents infectieux et l'immunité préalable du receveur. Dans ce dispositif, le rôle de l'InVS est de signaler tout dépassement de seuil épidémique pour des infections transmissibles par les produits sanguins, afin qu'une estimation du risque de contamination d'un don de sang, puis une estimation du risque de transmission au receveur, puissent être réalisées. Il revient ensuite aux gestionnaires et aux décideurs de déterminer la stratégie la plus adaptée. Celle-ci doit dépendre, entre autres, de la gravité de l'infection chez le receveur, de l'étendue et de la durée de l'épidémie, de l'existence de mesures de prévention et de contrôle, et de leurs conséquences sur la disponibilité des produits sanguins labiles. Il n'est donc pas possible de fixer des "seuils d'acceptabilité" à l'avance.

Les recommandations de ce projet sont :

- la réactualisation régulière du circuit de l'information et de l'alerte existants en matière de risque transfusionnel ;
- la mise en place d'un retour d'expérience, auprès de l'ensemble du groupe de travail, sur les futures épidémies posant un risque transfusionnel ;
- l'identification d'opportunités de recherche pour la mise en place d'études complémentaires afin de déterminer certains paramètres actuellement inconnus ou peu fiables (ex. : mise en place d'études de séroprévalence sur des bibliothèques inutilisées).

Les perspectives futures sont la réalisation d'estimations de risque de contamination d'un don de sang pour d'éventuels nouveaux agents infectieux, comme cela a été le cas pour le Chikungunya, et la finalisation des estimations si de nouvelles données viennent à être disponibles (pour la maladie de Chagas par exemple). Pour cela, ce groupe de travail est maintenu et est mobilisable en cas de besoin. Par ailleurs, ce projet pourrait être poursuivi par des groupes de travail de l'Afssaps, afin d'obtenir, pour certains agents infectieux, des estimations de risque de transmission d'agents infectieux du donneur de sang au receveur du produit sanguin labile.

¹⁵ À l'exception de la maladie de Chagas qui peut être acquise par les donneurs de sang en Amérique latine.

Références bibliographiques

- [1] 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;10:5-8.
- [2] Rey S, Denetiere G, Rousset E, Aubert M, Struggar S, Languille J *et al.* Épidémie de fièvre Q dans la vallée de Chamonix (Haute-Savoie), juin-septembre 2002. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2005.
- [3] Armengaud A. Bilan de la surveillance et de l'investigation des infections humaines à virus West Nile sur l'interrégion Sud en 2003. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2005.
- [4] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Évaluation du risque de transmission de l'agent de Creutzfeldt-Jakob par le sang et ses composants. Réunion du groupe d'experts du 16 novembre 2004. Saint-Denis : Afssaps, 2005.
- [5] Leclercq A, Martin L, Vergnes ML, Ounnoughene N, Laran JF, Giraud P *et al.* Fatal *Yersinia enterocolitica* biotype 4 serovar O:3 sepsis after red blood cell transfusion. *Transfusion* 2005;45:814-8.
- [6] Mollaret HH, Wallet P, Gilton A. Le choc septique transfusionnel dû à *Yersinia enterocolitica* : à propos de 19 cas. *Med Mal Infect* 1989;186-92.
- [7] Jensenius M, Hoel T, Heier HE. *Yersinia enterocolitica* septicemia after blood transfusion. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1995;115:940-2.
- [8] Tipple MA, Bland LA, Murphy JJ, Arduino MJ, Panlilio AL, Farmer JJ *et al.* Sepsis associated with transfusion of red cells contaminated with *Yersinia enterocolitica*. *Transfusion* 1990;30:207-13.
- [9] Arduino MJ, Bland LA, Tipple MA, Agüero SM, Favero MS, Jarvis WR. Growth and endotoxin production of *Yersinia enterocolitica* and *Enterobacter agglomerans* in packed erythrocytes. *J Clin Microbiol* 1989; 27:1483-5.
- [10] Ashford DA, Kaiser RM, Spiegel RA, Perkins BA, Weyant RS, Bragg SL *et al.* Asymptomatic infection and risk factors for leptospirosis in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 2000;63:249-54.
- [11] Koff RS. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection. *Vaccine* 1992;10 Suppl 1:S15-S17.
- [12] Bower WA, Nainan OV, Han X, Margolis HS. Duration of viremia in hepatitis A virus infection. *J Infect Dis* 2000;182:12-7.
- [13] Boxall E, Herborn A, Kochethu G, Pratt G, Adams D, Ijaz S *et al.* Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. *Transfus Med* 2006;16:79-83.
- [14] Guthmann JP, Klovstad H, Boccia D, Hamid N, Pinoges L, Nizou JY, *et al.* A large outbreak of hepatitis E among a displaced population in Darfur, Sudan, 2004: the role of water treatment methods. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1685-91.
- [15] Widdowson MA, Jaspers WJ, van der Poel WH, Verschoor F, de Roda Husman AM, Winter HL *et al.* Cluster of cases of acute hepatitis associated with hepatitis E virus infection acquired in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 2003;36:29-33.
- [16] Clayson ET, Shrestha MP, Vaughn DW, Snitbhan R, Shrestha KB, Longer CF *et al.* Rates of hepatitis E virus infection and disease among adolescents and adults in Kathmandu, Nepal. *J Infect Dis* 1997;176:763-6.
- [17] Clayson ET, Vaughn DW, Innis BL, Shrestha MP, Pandey R, Malla DB. Association of hepatitis E virus with an outbreak of hepatitis A at a military training camp in Nepal. *J Med Virol* 1998;54:178-82.
- [18] Aggarwal R, Kini D, Sofat S, Naik SR, Krawczynski K. Duration of viraemia and faecal viral excretion in acute hepatitis E. *Lancet* 2000;356:1081-2.
- [19] Tsai TF, Popovici F, Cernescu C, Campbell GL, Nedelcu NI. West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet* 1998; 352:767-71.
- [20] Mostashari F, Bunning ML, Kitsutani PT, Singer DA, Nash D, Cooper MJ *et al.* Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey. *Lancet* 2001;358:261-4.

- [21] Serosurveys for West Nile virus infection-New York and Connecticut counties, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:37-9.
- [22] Update: Detection of West Nile virus in blood donations-United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:916-9.
- [23] Investigations of West Nile virus infections in recipients of blood transfusions. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:973-4.
- [24] Waterman SH, Novak RJ, Sather GE, Bailey RE, Rios I, Gubler DJ. Dengue transmission in two Puerto Rican communities in 1982. *Am J Trop Med Hyg* 1985;34:625-32.
- [25] McBride WJ, Mullner H, LaBrooy JT, Wronski I. The 1993 dengue 2 epidemic in North Queensland: a serosurvey and comparison of hemagglutination inhibition with an ELISA. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59:457-61.
- [26] Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheeri A. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis* 2003;3:653-61.
- [27] Bremner JA. Hantavirus infections and outbreaks in 1993. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1994;4:R5-R9.
- [28] Mailles A, Vaillant V, Haeghebaert S, Fradet MR, Capek I, Zeller H. Recrudescence des infections à Hantavirus, France 2003. *Med Mal Infect* 2005;35:68-72.
- [29] Beauvais B, Garin JF, Lariviere M, Languillat G, Galal H. Toxoplasmose et transfusion. *Ann Parasitol Hum Comp* 1976;51:625-35.
- [30] Nelson JC, Kauffmann DJ, Ciavarella D, Senisi WJ. Acquired toxoplasmic retinochoroiditis after platelet transfusions. *Ann Ophthalmol* 1989;21:253-4.
- [31] Berger F, Le Strat Y, Goulet V, Desenclos JC. Estimation de l'incidence d'une maladie infectieuse à partir d'enquêtes répétées de séroprévalence - Application à la toxoplasmose en France. Journées de veille sanitaire, 29-30 novembre 2005, Paris.
- [32] Mead PS, Slutsker L, Dietz V, McCaig LF, Bresee JS, Shapiro C *et al.* Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis* 1999;5:607-25.
- [33] Tsuruoka H, Xu H, Kuroda K, Hosaka Y. Viremia in *influenza*: detection by polymerase chain reaction. *Nippon Rinsho* 1997;55:2714-8.
- [34] Biggerstaff BJ, Petersen LR. Estimated risk of West Nile virus transmission through blood transfusion during an epidemic in Queens, New York City. *Transfusion* 2002;42:1019-26.
- [35] Biggerstaff BJ, Petersen LR. Estimated risk of transmission of the West Nile virus through blood transfusion in the US, 2002. *Transfusion* 2003;43:1007-17.
- [36] 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;334:1685-90.
- [37] Lackritz EM, Satten GA, Aberle-Grasse J, Dodd RY, Raimondi VP, Janssen RS *et al.* Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus by screened blood in the United States. *N Engl J Med* 1995;333:1721-5.
- [38] Glynn SA, Kleinman SH, Wright DJ, Busch MP. International application of the incidence rate/window period model. *Transfusion* 2002;42:966-72.
- [39] Pillonel J, Laperche S, Saura C, Desenclos JC, Courouge AM. Trends in residual risk of transfusion-transmitted viral infections in France between 1992 and 2000. *Transfusion* 2002;42:980-8.
- [40] Kleinman S, Busch MP, Korelitz JJ, Schreiber GB. The incidence/window period model and its use to assess the risk of transfusion-transmitted human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection. *Transfus Med Rev* 1997;11:155-72.
- [41] Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions*. 2nd ed. New York: John Wiley, 1981.
- [42] 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.
- [43] Goldblum N, Sterk VV, Jasinskaklingberg W. The natural history of West Nile fever. II. Virological findings and the development of homologous and heterologous antibodies in West Nile infection in man. *Am J Hyg* 1957;66:363-80.

- [44] Southam CM, Moore AE. Induced virus infections in man by the Egypt isolates of West Nile virus. *Am J Trop Med Hyg* 1954;3:19-50.
- [45] Stramer SL, Fang CT, Foster GA, Wagner AG, Brodsky JP, Dodd RY. West Nile virus among blood donors in the United States, 2003 and 2004. *N Engl J Med* 2005;353:451-9.
- [46] Petersen LR, Epstein JS. Problem solved? West Nile virus and transfusion safety. *N Engl J Med* 2005;353:516-7.
- [47] Busch MP, Caglioti S, Robertson EF, McAuley JD, Tobler LH, Kamel H *et al.* Screening the blood supply for West Nile virus RNA by nucleic acid amplification testing. *N Engl J Med* 2005;353:460-7.
- [48] Perra A, Zientara S, Murgue B, Zeller H, Hars J, Mathieu B *et al.* La surveillance du virus West Nile en France. *Bull Epidémiol Hebd* 2002;33:161-3.
- [49] Capek I. La surveillance des infections à West Nile en France, 2001-2003. In: *Surveillance nationale des maladies infectieuses, 2001-2003*. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2005.
- [50] Goldblum N, Sterk VV, Paderski B. West Nile fever; the clinical features of the disease and the isolation of West Nile virus from the blood of nine human cases. *Am J Hyg* 1954;59:89-103.
- [51] Hannoun C, Corniou B, Causse G, Panthier R. Évolution des anticorps sériques dans quatre cas d'infections à virus West Nile. *Ann Inst Pasteur (Paris)* 1967;113:29-36.
- [52] Busch MP, Wright DJ, Custer B, Tobler LH, Stramer SL, Kleinman SH *et al.* West Nile virus infections projected from blood donor screening data, United States, 2003. *Emerg Infect Dis* 2006;12:395-402.
- [53] Dayal-Drager R. Dengue fever. In: Heymann DL, editor. *Control of Communicable Diseases Manual*. 18th ed. Washington: American Public Health Association; 2004. p.146-52.
- [54] Joussemet M, Depaquit J, Nicand E, Mac NC, Meynard JB, Teyssou R *et al.* Effondrement de la séroprévalence de l'hépatite virale A chez les jeunes français. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:447-5.
- [55] Bell BP, Shapiro CN, Alter MJ, Moyer LA, Judson FN, Mottram K *et al.* The diverse patterns of hepatitis A epidemiology in the United States-implications for vaccination strategies. *J Infect Dis* 1998;178:1579-84.
- [56] Lee KK, Vargo LR, Lê CT, Fernando L. Transfusion-acquired hepatitis A outbreak from fresh frozen plasma in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:122-3.
- [57] Diwan AH, Stubbs JR, Carnahan GE. Transmission of hepatitis A *via* WBC-reduced RBCs and FFP from a single donation. *Transfusion* 2003;43:536-40.
- [58] Gowland P, Fontana S, Niederhauser C, Taleghani BM. Molecular and serologic tracing of a transfusion-transmitted hepatitis A virus. *Transfusion* 2004;44:1555-61.
- [59] Garraud O, Conductier R, Odent-Malaure H, Carrieres J, Chopart P, Brenas F *et al.* Silent transfusion-transmitted hepatitis A virus infection in an infant. *Transfusion* 2004;44:1121-2.
- [60] Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, Redfield RR, Fields ML, Kelley PW. Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infections in adults. *Am J Epidemiol* 1985;122:226-33.
- [61] Yang NY, Yu PH, Mao ZX, Chen NL, Chai SA, Mao JS. Inapparent infection of hepatitis A virus. *Am J Epidemiol* 1988;127:599-604.
- [62] de Paula VS, Villar LM, Morais LM, Lewis-Ximenez LL, Niel C, Gaspar AM. Detection of hepatitis A virus RNA in serum during the window period of infection. *J Clin Virol* 2004;29:254-9.
- [63] Poovorawan Y, Theamboonlers A, Chongsrisawat V, Jantaradsamee P, Chutsirimongkol S, Tangkijvanich P. Clinical features and molecular characterization of hepatitis A virus outbreak in a child care center in Thailand. *J Clin Virol* 2005;32:24-8.
- [64] Koff RS, Galambos. *Viral Hepatitis*. In: Schiff editors. *Diseases of the Liver*. Philadelphia: Lippincott 1987;p.457-81.
- [65] Lemon SM, Day. Type A viral Hepatitis. In: Saunders WB, editor. *Infectious Diseases*. Philadelphia: Gorbach, Blacklow and Barlett, 1992;p.705-9.

- [66] Santa-Olalla P, Roque-Afonso AM, Couturier E, Cottrell B, Drougard C, Lecadet-Morin C *et al.* Utilisation de tests salivaires dans l'investigation d'une épidémie d'hépatite A, Auvergne, décembre 2004. *Bull Epidemiol Hebd* 2006;2-3:13-5.
- [67] Kwon OS, Byun KS, Yeon JE, Park SH, Kim JS, Kim JH *et al.* Detection of hepatitis A viral RNA in sera of patients with acute hepatitis A. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15:1043-7.
- [68] Costa-Mattioli M, Monpoeho S, Nicand E, Aleman MH, Billaudel S, Ferre V. Quantification and duration of viraemia during hepatitis A infection as determined by real-time RT-PCR. *J Viral Hepat* 2002;9:101-6.
- [69] Delarocque-Astagneau E, Hemery C, Duchen C. Épidémies d'hépatites aiguës virales A, Midi-Pyrénées 1997. Saint-Maurice: Réseau national de santé publique, 1998.
- [70] Castera L, Pawlotsky JM. Hepatitis E virus infection: epidemiology and prevention. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:521-37.
- [71] Emerson SU, Purcell RH. Running like water-the omnipresence of hepatitis E. *N Engl J Med* 2004;351:2367-8.
- [72] Buisson Y, Nicand E. Autochthonous hepatitis E in France. *Bull Acad Natl Med* 2006;190:973-80.
- [73] Nicand E, Enouf V, Caron M. Rapport d'Activité - Virus de l'hépatite E Bilan d'activité 2005. Service de Biologie HIA du Val-de-Grâce, Service de santé des armées;2006.
- [74] Balayan MS. Epidemiology of hepatitis E virus infection. *J Viral Hepat* 1997;4:155-65.
- [75] Dawson GJ, Chau KH, Cabal CM, Yarbough PO, Reyes GR, Mushahwar IK. Solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay for hepatitis E virus IgG and IgM antibodies utilizing recombinant antigens and synthetic peptides. *J Virol Methods* 1992;38:175-86.
- [76] Ayoola EA, Want MA, Gadour MO, Al-Hazmi MH, Hamza MK. Hepatitis E virus infection in haemodialysis patients: a case-control study in Saudi Arabia. *J Med Virol* 2002;66:329-34.
- [77] Zanetti AR, Dawson GJ. Hepatitis type E in Italy: a seroepidemiological survey. Study Group of Hepatitis E. *J Med Virol* 1994; 42:318-20.
- [78] Thomas DL, Yarbough PO, Vlahov D, Tsarev SA, Nelson KE, Saah AJ *et al.* Seroreactivity to hepatitis E virus in areas where the disease is not endemic. *J Clin Microbiol* 1997;35:1244-7.
- [79] Psychogiou M, Vaindirli E, Tzala E, Voudiclaris S, Boletis J, Vosnidis G *et al.* Hepatitis E virus (HEV) infection in haemodialysis patients. The Multicentre Haemodialysis Cohort Study on Viral Hepatitis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1093-5.
- [80] Christensen PB, Engle RE, Jacobsen SE, Krarup HB, Georgsen J, Purcell RH. High prevalence of hepatitis E antibodies among Danish prisoners and drug users. *J Med Virol* 2002;66:49-55.
- [81] Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, Sato S, Fukai K, Kato T *et al.* Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion* 2004;44:934-40.
- [82] Colson P, Coze C, Gallian P, Henry M, De Micco P, Tamalet C. Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg Infect Dis* 2007;13:648-9.
- [83] Chauhan A, Jameel S, Dilawari JB, Chawla YK, Kaur U, Ganguly NK. Hepatitis E virus transmission to a volunteer. *Lancet* 1993; 341:149-50.
- [84] Bryan JP, Iqbal M, Tsarev S, Malik IA, Duncan JF, Ahmed A *et al.* Epidemic of hepatitis E in a military unit in Abbotabad, Pakistan. *Am J Trop Med Hyg* 2002;67:662-8.
- [85] Balayan MS. Epidemiology of hepatitis E virus infection. *J Viral Hepat* 1997;4:155-65.
- [86] Boutrouille A, Bakkali-Kassimi L, Cruciere C, Pavio N. Prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in French blood donors. *J Clin Microbiol* 2007;45:2009-10.
- [87] Caspari G, Barbara JA. Anti-HEV in blood donors: what is test and what is virus? *Vox Sang* 2000;78:198-9.
- [88] World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control (2nd Ed.). Geneva: WHO, 1997.
- [89] de Wazieres B, Gil H, Vuitton DA, Dupond JL. Nosocomial transmission of dengue from a needlestick injury. *Lancet* 1998;351:498.

- [90] Wagner D, de With K, Huzly D, Hufert F, Weidmann M, Breisinger S *et al.* Nosocomial acquisition of dengue. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1872-3.
- [91] Nemes Z, Kiss G, Madarassi EP, Peterfi Z, Ferenczi E, Bakonyi T *et al.* Nosocomial transmission of dengue. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1880-1.
- [92] Langgartner J, Audebert F, Scholmerich J, Gluck T. Dengue virus infection transmitted by needle stick injury. *J Infect* 2002;44:269-70.
- [93] Russell PK, Yuill TM, Nisalak A, Udomsakdi S, Gould DJ, Winter PE. An insular outbreak of dengue hemorrhagic fever. II. Virologic and serologic studies. *Am J Trop Med Hyg* 1968;17:600-8.
- [94] Kuberski T, Rosen L, Reed D, Mataika J. Clinical and laboratory observations on patients with primary and secondary dengue type 1 infections with hemorrhagic manifestations in Fiji. *Am J Trop Med Hyg* 1977;26:775-83.
- [95] Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, Innis BL, Nimmannitya S, Suntayakorn S *et al.* Dengue in the early febrile phase: viremia and antibody responses. *J Infect Dis* 1997;176:322-30.
- [96] McBride WJ, Bielefeldt-Ohmann H. Dengue viral infections; pathogenesis and epidemiology. *Microbes Infect* 2000;2:1041-50.
- [97] Rigau-Perez JG, Ayala-Lopez A, Garcia-Rivera EJ, Hudson SM, Vorndam V, Reiter P *et al.* The reappearance of dengue-3 and a subsequent dengue-4 and dengue-1 epidemic in Puerto Rico in 1998. *Am J Trop Med Hyg* 2002;67:355-62.
- [98] Escutenaire S, Chalon P, De Jaegere F, Karelle-Bui L, Mees G, Brochier B *et al.* Behavioral, physiologic, and habitat influences on the dynamics of Puumala virus infection in bank voles (*Clethrionomys glareolus*). *Emerg Infect Dis* 2002;8:930-6.
- [99] Ilef D, Infuso A, Crowcroft N, Le Guenno B. Facteurs de risque de l'infection à Hantavirus : une enquête cas témoin dans les Ardennes belges et françaises. *Bull Epidemiol Hebd* 1999;8:3-4.
- [100] Clement J, McKenna P, Colson P, Damoiseaux P, Penalba C, Halin P *et al.* Hantavirus epidemic in Europe, 1993. *Lancet* 1994;343:114.
- [101] Deshayes F, Fradet MR, Schmitt M. Surveillance de la fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR), octobre 2001-décembre 2002, Résultats et évaluation. Saint-Maurice: InVS; 2003.
- [102] Ferry R, Pénalba C, Bourin F, Kerdraon G, Le Guenno B. Fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR) : un cas de séroconversion après transfusion érythrocytaire. Poster Journées nationales d'infectiologie.
- [103] Yao ZQ, Yang WS, Zhang WB, Bai XF. The duration of viremia patients with epidemic hemorrhagic fever. *Chin Med J (Engl)* 1989; 102:116-9.
- [104] Azzi A, Morfini M, Mannucci PM. The transfusion-associated transmission of parvovirus B19. *Transfus Med Rev* 1999;13:194-204.
- [105] Cohen BJ, Beard S, Knowles WA, Ellis JS, Joske D, Goldman JM *et al.* Chronic anemia due to parvovirus B19 infection in a bone marrow transplant patient after platelet transfusion. *Transfusion* 1997;37:947-52.
- [106] Zanella A, Rossi F, Cesana C, Foresti A, Nador F, Binda AS *et al.* Transfusion-transmitted human parvovirus B19 infection in a thalassemic patient. *Transfusion* 1995;35:769-72.
- [107] Jordan J, Tiangco B, Kiss J, Koch W. Human parvovirus B19: prevalence of viral DNA in volunteer blood donors and clinical outcomes of transfusion recipients. *Vox Sang* 1998;75:97-102.
- [108] Brown T, Anand A, Ritchie LD, Clewley JP, Reid TM. Intrauterine parvovirus infection associated with hydrops fetalis. *Lancet* 1984; 2:1033-4.
- [109] Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, Willman JS, Jones SE, Kidd IM *et al.* Experimental parvoviral infection in humans. *J Infect Dis* 1985;152:257-65.
- [110] Faden H, Gary GW Jr, Anderson LJ. Chronic parvovirus infection in a presumably immunologically healthy woman. *Clin Infect Dis* 1992;15:595-7.
- [111] Thomas I, Di Giambattista M, Gerard C, Mathys E, Hougardy V, Latour B *et al.* Prevalence of human erythrovirus B19 DNA in healthy Belgian blood donors and correlation with specific antibodies against structural and non-structural viral proteins. *Vox Sang* 2003;84: 300-7.

- [112] Candotti D, Etiz N, Parsyan A, Allain JP. Identification and characterization of persistent human erythrovirus infection in blood donor samples. *J Virol* 2004;78:12169-78.
- [113] Lefrere JJ, Servant-Delmas A, Candotti D, Mariotti M, Thomas I, Brossard Y *et al.* Persistent B19 infection in immunocompetent individuals: implications for transfusion safety. *Blood* 2005;106:2890-5.
- [114] Brown KE, Young NS, Alving BM, Barbosa LH. Parvovirus B19: implications for transfusion medicine. Summary of a workshop. *Transfusion* 2001;41:130-5.
- [115] Lefrere JJ, Maniez-Montreuil M, Morel P, Defer C, Laperche S. Sécurité des produits sanguins labiles et parvovirus B19. *Transfus Clin Biol* 2006.
- [116] Institut Pasteur. Réseau national de surveillance des *Yersinia* entéropathogènes. fascicule n°1 2003. Paris, Institut Pasteur.
- [117] Vaillant V, de Valk H, Baron E, Ancelle T, Colin P, Delmas MC *et al.* Foodborne infections in France. *Foodborne Pathog Dis* 2005; 2:221-32.
- [118] Bottone EJ. *Yersinia enterocolitica*: the charisma continues. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:257-76.
- [119] Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR, Gregory KR, Elder KV, Schreiber GB *et al.* Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion* 2001;41:1493-9.
- [120] Theakston EP, Morris AJ, Streat SJ, Baker BW, Woodfield DG. Transfusion transmitted *Yersinia enterocolitica* infection in New Zealand. *Aust N Z J Med* 1997;27:62-7.
- [121] Morris JG Jr., Prado V, Ferreccio C, Robins-Browne RM, Bordun AM, Cayazzo M *et al.* *Yersinia enterocolitica* isolated from two cohorts of young children in Santiago, Chile: incidence of and lack of correlation between illness and proposed virulence factors. *J Clin Microbiol* 1991;29:2784-8.
- [122] de Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, van Leeuwen NJ, Vinje J, van Duynhoven YT. Etiology of gastroenteritis in sentinel general practices in the netherlands. *Clin Infect Dis* 2001;33:280-8.
- [123] Strobel E, Heesemann J, Mayer G, Peters J, Muller-Weihrich S, Emmerling P. Bacteriological and serological findings in a further case of transfusion-mediated *Yersinia enterocolitica* sepsis. *J Clin Microbiol* 2000;38:2788-90.
- [124] Haverly RM, Harrison CR, Dougherty TH. *Yersinia enterocolitica* bacteremia associated with red blood cell transfusion. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120:499-500.
- [125] Bach A, Bohrer H, Mathias D. Transfusion-induced *Yersinia* infection. *Dtsch Med Wochenschr* 1990;115:1232-4.
- [126] Tipple MA, Bland LA, Murphy JJ, Arduino MJ, Panlilio AL, Farmer JJ *et al.* Sepsis associated with transfusion of red cells contaminated with *Yersinia enterocolitica*. *Transfusion* 1990;30:207-13.
- [127] Jones BL, Saw MH, Hanson MF, Mackie MJ, Scott J, Murphy WG. *Yersinia enterocolitica* septicaemia from transfusion of red cell concentrate stored for 16 days. *J Clin Pathol* 1993;46:477-8.
- [128] McDonald CP, Barbara JA, Hewitt PE, Hartley S, Telfer P, Gale R *et al.* *Yersinia enterocolitica* transmission from a red cell unit 34 days old. *Transfus Med* 1996;6:61-3.
- [129] Beresford AM. Transfusion reaction due to *Yersinia enterocolitica* and review of other reported cases. *Pathology* 1995;27:133-5.
- [130] Stein A, Saunders NA, Taylor AG, Raoult D. Phylogenetic homogeneity of *Coxiella burnetii* strains as determined by 16S ribosomal RNA sequencing. *FEMS Microbiol Lett* 1993;113:339-44.
- [131] Fournier PE, Raoult D. Comparison of PCR and serology assays for early diagnosis of acute Q fever. *J Clin Microbiol* 2003;41:5094-8.
- [132] Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:518-53.
- [133] Tissot DH, Raoult D, Brouqui P, Janbon F, Peyramond D, Weiller PJ *et al.* Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. *Am J Med* 1992;93:427-34.

- [134] Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, Gouvernet J, Fournier PE, Bernit E *et al.* Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:109-23.
- [135] Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Fièvre Q : Rapport sur l'évaluation des risques pour la santé publique et des outils de gestion des risques en élevage de ruminants. Maisons-Alfort : Afssa, 2004.
- [136] Armengaud A, Kessalis N, Desenclos JC, Maillot E, Brousse P, Brouqui P *et al.* Urban outbreak of Q fever, Briançon, France, March to June 1996. *Euro Surveill* 1997;2:12-3.
- [137] Carrieri MP, Tissot-Dupont H, Rey D, Brousse P, Renard H, Obadia Y *et al.* Investigation of a slaughterhouse-related outbreak of Q fever in the French Alps. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:17-21.
- [138] Rey S, Vianez-Gaide AM. Investigation sur des cas groupés de fièvre Q, Montoisson (Drôme). Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2003.
- [139] Canadian Diseases Weekly report. Comment on Q fever transmitted by blood transfusion- United States. *Can Dis Wkly Rep* 1977; 3:210 (Editorial).
- [140] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Risque de transmission de la fièvre Q (*Coxiella burnetii*) par les produits de santé. Saint-Denis : Afssaps, 2002.
- [141] Dupuis G, Petite J, Peter O, Vouilloz M. An important outbreak of human Q fever in a Swiss Alpine valley. *Int J Epidemiol* 1987; 16:282-7.
- [142] Baranton G, Postic D. La leptospirose humaine en France de 1986 à 1992. *Med Mal Infect* 1993; 23(n° spécial 2° CEMI):499-503.
- [143] Brouqui P, Baranton G, Raoult D. Les leptospiroses. *Encycl. Méd. Chir., Maladies Infectieuses*. 8-039-Q-10 éd. Paris: Éditions techniques, 1990.
- [144] Farr RW. Leptospirosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1-6.
- [145] Vinetz JM, Glass GE, Flexner CE, Mueller P, Kaslow DC. Sporadic urban leptospirosis. *Ann Intern Med* 1996; 125:794-8.
- [146] Jackson LA, Kaufmann AF, Adams WG, Phelps MB, Andreasen C, Langkop CW *et al.* Outbreak of leptospirosis associated with swimming. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:48-54.
- [147] Nardone A, Campèse C, Capek I. Les facteurs de risque de leptospirose en France métropolitaine. Une étude cas témoins, juillet 1999-février 2000. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2002.
- [148] Contribution à la surveillance de la leptospirose en France en 2003. Rapport du CNR des Leptospores. Paris : Institut Pasteur, 2003.
- [149] Capek I, Vaillant V. Leptospirose en France métropolitaine, été 2003. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2004.
- [150] Nedunchellian S, Venugopalan AT. Blood transfusion and leptospirosis. *Indian Veterinary Journal* 1997;74:790-1.
- [151] Narayan S. Microbes and blood transfusion. *Indian J Med Microbiol* 2001;19:119-26.
- [152] Chiquet C, Fleury J, Blanc-Jouvan M, Wallon M, Boibieux A. Toxoplasmose oculaire acquise (panuvéite) après transplantation hépatique. *J Fr Ophtalmol* 2000;23:375-9.
- [153] Giordano LF, Lasmar EP, Tavora ER, Lasmar MF. Toxoplasmosis transmitted *via* kidney allograft: case report and review. *Transplant Proc* 2002;34:498-9.
- [154] Wreghitt TG, Hakim M, Gray JJ, Balfour AH, Stovin PG, Stewart S *et al.* Toxoplasmosis in heart and heart and lung transplant recipients. *J Clin Pathol* 1989;42:194-9.
- [155] Speirs GE, Hakim M, Calne RY, Wreghitt TG. Relative risk of donor transmitted *Toxoplasma gondii* infection in heart, liver and kidney transplant recipients. *Clin Transplantation* 1988;2:257-60.
- [156] Beauvais B, Garin JF, Larivière M, Languillat G, Galal H. Toxoplasmosis and transfusion. *Ann Parasitol Hum Comp* 1976;51:625-35.

- [157] Ancelle T, Goulet V, Tirard-Fleury V, Baril L, du Mazaubrun C, Thulliez P *et al.* La toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995, résultats d'une enquête nationale périnatale. *Bull Epidemiol Hebd* 1996;51:227-9.
- [158] Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation - Rapport du groupe de travail "Toxoplasmose gondii" de l'Afssa. Maisons-Alfort : Afssa, 2005.
- [159] Bowie WR, King AS, Werker DH, Isaac-Renton JL, Bell A, Eng SB, *et al.* Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. The BC *Toxoplasma* Investigation Team. *Lancet* 1997;350:173-7.
- [160] Haeghebaert S, Le Querrec F, Bouvet Ph, Gallay A, Espié E, Vaillant V. Les toxi-infections alimentaires collectives en 2001. *Bull Epidemiol Hebd* 2002;50:249-53.
- [161] Guy EC, Joyson DH. Potential of the polymerase chain reaction in the diagnosis of active *Toxoplasma* infection by detection of parasite in blood. *J Infect Dis* 1995;172:319-22.
- [162] Carme B, Bissuel F, Ajzenberg D, Bouyne R, Aznar C, Demar M *et al.* Severe acquired toxoplasmosis in immunocompetent adult patients in French Guiana. *J Clin Microbiol* 2002;40:4037-44.
- [163] André R, Brumpt L, Dreyfus B, Passelecq A, Jacob S. Cutaneous leishmaniasis, cutaneous-glandular leishmaniasis and transfusional kala-azar. *Trop Dis Bull* 1958;55:379-81.
- [164] Cohen C, Corazza F, De Mol P, Brasseur D. *Leishmaniasis* acquired in Belgium. *Lancet* 1991;338:128.
- [165] Chung H, Chow KK, Lu JP. The first two cases of transfusion kala-azar. *Chin Med J* 1948;66:325-6.
- [166] Kostman R, Barr M, Bengtson E, Garnham PC, Hult G. Kala-azar transferred by exchange blood transfusion in two Swedish infants. *Proceedings of the Seventh International Congress of Tropical Medicine and Malaria*; Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1963 p.384.
- [167] Singh S, Chaudhry VP, Wali JP. Transfusion-transmitted kala-azar in India. *Transfusion* 1996;36:848-9.
- [168] Luz KG, da Silva VO, Gomes EM, Machado FC, Araujo MA, Fonseca HE *et al.* Prevalence of anti- *Leishmania donovani* antibody among Brazilian blood donors and multiply transfused hemodialysis patients. *Am J Trop Med Hyg* 1997;57:168-71.
- [169] Dey A, Singh S. Transfusion transmitted leishmaniasis: a case report and review of literature. *Indian J Med Microbiol* 2006;24:165-70.
- [170] Pearson R, Queiros Sousa A. *Leishmania* species: visceral (kala azar), cutaneous and mucosal leishmaniasis. In: Mandell GL, Douglas JE, Bennett R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 4th ed. Churchill Livingstone; 1995.
- [171] Ho M, Siongok TK, Lyerly WH, Smith DH. Prevalence and disease spectrum in a new focus of visceral leishmaniasis in Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1982;76:741-6.
- [172] Le Fichoux Y, Quaranta JF, Aufeuve JP, Lelievre A, Marty P, Suffia I *et al.* Occurrence of *Leishmania infantum* parasitemia in asymptomatic blood donors living in an area of endemicity in southern France. *J Clin Microbiol* 1999;37:1953-7.
- [173] Marty P, Lelievre A, Quaranta JF, Rahal A, Gari-Toussaint M, Le Fichoux Y. Use of the leishmanin skin test and western blot analysis for epidemiological studies in visceral leishmaniasis areas: experience in a highly endemic focus in Alpes-Maritimes (France). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;88:658-9.
- [174] Basset D, Pratlong F, Ravel C, Dereure J, Dedet JP. Les leishmanioses en France : synthèse des données recueillies de 2001 à 2003 au Centre national de référence des *Leishmania*. *Surveillance nationale des maladies infectieuses, 2001-2003*. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2005.
- [175] Basset D, Faraut F, Marty P, Dereure J, Rosenthal E, Mary C *et al.* Visceral leishmaniasis in organ transplant recipients: 11 new cases and a review of the literature. *Microbes Infect* 2005;7:1370-5.
- [176] Jeannel D, Noireau F, Chaud P. La maladie de Chagas en Guyane française : Évaluation en 2005 et perspectives. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2007.
- [177] Schmunis GA, Zicker F, Cruz JR, Cuchi P. Safety of blood supply for infectious diseases in Latin American countries, 1994-1997. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65:924-30.

- [178] World Health Organization. Control of Chagas Disease. Second report of the WHO Expert Committee. Technical Report Series no.905. Geneva, 2002.
- [179] Cimo PL, Luper WE, Scouros MA. Transfusion-associated Chagas' disease in Texas: report of a case. *Tex Med* 1993;89:48-50.
- [180] Grant IH, Gold JW, Wittner M, Tanowitz HB, Nathan C, Mayer K *et al.* Transfusion-associated acute Chagas disease acquired in the United States. *Ann Intern Med* 1989;111:849-51.
- [181] Lane DJ, Sher G, Ward B. Investigation of the second case of transfusion transmitted Chagas disease in Canada (abstract). *Blood* 2000;96(Pt 1):60a.
- [182] Leiby DA, Fucci MH, Stumpf RJ. *Trypanosoma cruzi* in a low- to moderate-risk blood donor population: seroprevalence and possible congenital transmission. *Transfusion* 1999;39:310-5.
- [183] Leiby DA, Lenes BA, Tibbals MA, Tames-Olmedo MT. Prospective evaluation of a patient with *Trypanosoma cruzi* infection transmitted by transfusion. *N Engl J Med* 1999;341:1237-9.
- [184] Nickerson P, Orr P, Schroeder ML, Sekla L, Johnston JB. Transfusion-associated *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic area. *Ann Intern Med* 1989;111:851-3.
- [185] Young C, Losikoff P, Chawla A, Glasser L, Forman E. Transfusion-acquired *Trypanosoma cruzi* infection. *Transfusion* 2007;47:540-4.
- [186] Aznar C, La RG, Laventure S, Carme B, Liegeard P, Hontebeyrie M. Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in French Guiana. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004;99:805-8.
- [187] Esterre P, Dedet JP. Current status of Chagas disease in French Guiana. *Rev Soc Bras Med Trop* 1987;20:139-42.
- [188] Sérié C. Rapport annuel 1971. Tome II. Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane française, 1972.
- [189] Met F. Prevalence and epidemiological significance of *Trypanosoma cruzi* infection among Latin American immigrants in Berlin. *Germany Infection* 1997;25:355-8.
- [190] Garraud O, Andreu G, Elghouzzi MH, Laperche S, Lefrere JJ. Measures to prevent transfusion-associated protozoal infections in non-endemic countries. *Travel Med Infect Dis* 2007;5:110-2.
- [191] Leiby DA, Herron RM, Jr., Read EJ, Lenes BA, Stumpf RJ. *Trypanosoma cruzi* in Los Angeles and Miami blood donors: impact of evolving donor demographics on seroprevalence and implications for transfusion transmission. *Transfusion* 2002;42:549-55.
- [192] Blood donor screening for chagas disease - United States, 2006-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:141-3.
- [193] Jupp PG, McIntosh BM. Chikungunya virus disease. In: Monath TP, Boca Raton FL, editors. *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*. CRC Press, 1988; p.137-57.
- [194] Hladik W, Dollard SC, Mermin J, Fowlkes AL, Downing R, Amin MM *et al.* Transmission of human herpesvirus 8 by blood transfusion. *N Engl J Med* 2006;355:1331-8.
- [195] Agresti A. Approximate is better than "exact" for interval estimation of binomial proportions. *The American Statistician* 1998; 52:119-26.

Index des tableaux

Tableau 1	Agents pathogènes étudiés en priorité et critères de sélection	8
Tableau 2	Estimation quantitative du risque de contamination d'un don de sang par le VWN lors de la survenue de cas groupés dans le Var, 14 août-27 septembre 2003	19
Tableau 3	Fréquences minimales et maximales d'apparition de différents symptômes lors d'épidémies de VHA [11]	21
Tableau 4	Durée de virémie (avant et après le pic des ALAT) observée sur les 12 patients de l'étude de Bower [12]	22
Tableau 5	Estimations du risque de contamination d'un don obtenues par les deux méthodes, sous l'hypothèse que 70 % des sujets infectés au cours de l'épidémie ont été symptomatiques	26
Tableau 6	Résumé des résultats pour les différentes proportions de symptomatiques P_s , épidémie en Midi-Pyrénées, 1996-1997	27
Tableau 7	Résultats obtenus lors de la simulation avec P_s variant autour de 70 %, épidémie en Midi-Pyrénées, 1996-1997	28
Tableau 8	Estimation quantitative du risque de contamination d'un don de sang par le virus de la dengue en période pré-épidémique, Martinique, semaines 1-30 année 2001	32
Tableau 9	Estimation quantitative du risque de contamination d'un don de sang par le virus de la dengue en période pré-épidémique, Martinique, semaines 31-52 année 2001	32
Tableau 10	Estimation quantitative du risque de contamination d'un don de sang par Hantavirus <i>puumala</i> en situation endémique, 1 ^{er} octobre 2001-31 décembre 2002, quart Nord-Est	35
Tableau 11	Estimation quantitative du risque de contamination d'un don de sang par Hantavirus <i>puumala</i> en situation endémique, 3 janvier-31 août 2005, départements de l'Aisne, des Ardennes, du Jura et de la Meuse	35
Tableau 12	Estimation quantitative du risque de contamination d'un don de sang par leptospirose en situation endémique, 1 ^{er} juillet-31 août 2003, France métropolitaine	44
Tableau 13	Estimation quantitative du risque de contamination d'un don de sang par leptospirose situation endémique, 1 ^{er} juillet-31 août 2003, départements de l'Aube et de la Dordogne	45
Tableau 14	Estimation quantitative du risque de contamination d'un don de sang par <i>Toxoplasma gondii</i> en situation endémique, 2003, France	47
Tableau 15	Estimation du nombre de dons à risque en fonction des nombres de donneurs et de dons en 2005, dans les régions avec foyers enzootiques, et du niveau hypothétique de prévalence du portage asymptomatique de leishmanies avec parasitémie	49
Tableau 16	Nombre de candidats au don appartenant à un groupe à risque pour la maladie de Chagas en France hors Guyane, enquête EFS, août 2005	52
Tableau 17	Estimation des nombres annuels de dons potentiellement infectés en métropole provenant de donneurs nés en Amérique latine, suivant le niveau de prévalence dans leur pays d'origine	53
Tableau 18	Estimation du nombre de dons potentiellement infectés, en métropole, provenant de donneurs dont la mère est née en Amérique latine suivant le niveau de prévalence dans leur pays d'origine (risque de transmission congénitale de 5 %)	53
Tableau 19	Estimation quantitative du risque de contamination d'un don de sang par le virus Chikungunya réalisée fin janvier 2006, La Réunion, 28 mars 2005-22 janvier 2006	58
Tableau 20	Estimation quantitative du risque de contamination d'un don de sang par le virus Chikungunya, réalisée <i>a posteriori</i> , La Réunion, 28 mars 2005-22 janvier 2006	59
Tableau 21	Estimation quantitative du risque de contamination d'un don de sang par le virus Chikungunya, réalisée <i>a posteriori</i> , La Réunion, 28 mars 2005-15 avril 2007	60

Index des figures

Figure 1	Période (en rouge) pendant laquelle il existe un risque de contamination d'un don de sang, selon que l'infection est asymptomatique (A) ou symptomatique (B)	10
Figure 2	Distribution des dates de début des signes des 155 cas de méningo-encéphalites, épidémie d'infections du VWN à Cleveland (États-Unis), juillet-septembre 2002	13
Figure 3	Éléments de l'histoire naturelle de l'infection par le VWN considérés dans le modèle de Biggerstaff et Petersen	14
Figure 4	Dates et durées de virémie pour une sélection de 31 sujets infectés au cours de l'épidémie	15
Figure 5	Distribution de la durée de virémie observée chez 19 patients infectés expérimentalement par le VWN [44]	16
Figure 6	Distribution de la durée entre le début de la virémie et l'apparition des symptômes	16
Figure 7	Courbe virémique associée à l'épidémie de Cleveland (États-Unis) en 2002	17
Figure 8	Distribution du délai (en jours) entre la date de début des signes et la date de diagnostic de l'infection par un laboratoire d'analyses biologiques et médicales, chez 18 adultes, épidémie d'hépatites A en Midi-Pyrénées, 1996-1997	23
Figure 9	Distribution des dates de diagnostic d'hépatite A pour les 113 patients adultes notifiés au cours de l'épidémie survenue en Midi-Pyrénées en 1996-97	24
Figure 10	Éléments de l'histoire naturelle de l'hépatite aiguë A utilisés pour l'estimation du risque	24
Figure 11	Courbe virémique estimée et risque de contamination d'un don de sang par le VHA au cours de l'épidémie d'hépatites A, région Midi-Pyrénées, 1996-1997	26
Figure 12	Courbes virémiques estimées pour 40 % et 90 % de symptomatiques	27
Figure 13	Prévalence annuelle de l'ADN B19 sur la période 1996-2005	36
Figure 14	Prévalence mensuelle de l'ADN B19 sur la période janvier 2004-octobre 2005	37
Figure 15	Distribution hebdomadaire des cas présentant des symptômes compatibles avec une infection à Chikungunya, par semaine de début des signes cliniques, La Réunion, 28 mars 2005-22 janvier 2006	57
Figure 16	Distribution hebdomadaire des cas présentant des symptômes compatibles avec une infection à Chikungunya, par semaine de début des signes cliniques, La Réunion, 28 mars 2005-15 avril 2007	59

Annexe : Méthode de calcul des intervalles de confiance d'une proportion par la méthode quadratique de Fleiss

Cette méthode est recommandée lorsque l'estimation ponctuelle de la proportion est proche de 0 ou de 1 [195].

Les bornes d'un intervalle de confiance de taille $(1-\alpha)$ sont définies par les expressions suivantes :

$$p_{\text{sup}} = \frac{\left(2np + c_{\alpha/2}^2 - 1\right) - c_{\alpha/2} \sqrt{c_{\alpha/2}^2 - \left(2 + \frac{1}{n}\right) + 4p(nq + 1)}}{2\left(n + c_{\alpha/2}^2\right)}$$

avec n = la taille de l'échantillon

p = l'estimation ponctuelle de la proportion

$q = 1-p$

$c_{\alpha/2}$ = le quantile $(1-\alpha/2)$ d'une distribution normale centrée réduite

Note : pour un intervalle de confiance à 95 %, $c_{\alpha/2} = 1,96$.

Estimation quantitative du risque de contamination d'un don de sang par des agents infectieux

Groupe de travail Afssaps, EFS, INTS, InVS

L'existence d'un passage sanguin asymptomatique de certains agents infectieux entraîne un risque de transmission de ces agents lors d'une transfusion sanguine. Si ce risque est actuellement bien maîtrisé pour certains agents infectieux (VIH, VHC, VHB), il n'est en revanche pas documenté et quantifié pour d'autres agents pathogènes, responsables d'infections non dépistées ou encore indétectables par sérologie au moment du don. Ce risque est généralement faible en situation endémique, mais il augmente dans le temps et l'espace lors de la survenue de cas groupés ou d'épidémies. Des mesures de prévention peuvent alors être mises en place (suspension de la collecte, mise en quarantaine des dons...). Ces mesures pouvant avoir d'importantes répercussions, notamment en limitant l'approvisionnement des établissements de soins en produits sanguins labiles, il est important qu'elles soient adaptées au risque de transmission par transfusion. Des estimations quantitatives du risque de contamination d'un don de sang peuvent ainsi permettre de les orienter.

C'est dans ce contexte que l'InVS a initié, début 2005, dans le cadre d'un groupe de travail associant l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), l'Établissement français du sang (EFS), l'Institut national de la transfusion sanguine (INTS) et l'Institut de veille sanitaire (InVS), ce projet visant à disposer *a priori* d'estimations quantitatives du risque de contamination d'un don de sang par des agents infectieux pour différents scénarii, en termes d'incidence et de distribution spatio-temporelle.

Quantitative estimate of the risk of blood donation contamination by infectious agents

The occurrence of asymptomatic presence of certain infectious agents in blood presents a risk of transmission of one of these agents during blood transfusion. Although well controlled for some infectious agents (HIV, HCV, HBV), this risk is nevertheless neither documented nor quantified for other pathogens that are responsible for serologically unscreened or undetectable infections at the time of blood donation. This risk is generally low in endemic situations, although it increases for particular time periods and locations when clustered cases or outbreaks occur. Prevention measures may then be implemented (interruption of blood collection, quarantined donations, etc.). These measures can have an important impact, particularly by limiting the supply of blood products to health care facilities. It is therefore important for these measures to be adapted to the risk of transmission through blood transfusion. Quantitative risk estimates of blood donation contamination can therefore contribute to guiding those measures.

In this context, in early 2005, the French Public Health Institute (InVS) started this project with a working group including the French Agency for the Safety of Health Products (Afssaps), the French Blood Agency (EFS), the National Institute for Blood Transfusion (INTS), with the aim of obtaining a priori quantitative risk estimates of contamination of a blood donation by infectious agents for various scenarios in terms of incidence and time-space distribution.

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

12 rue du Val d'Osne

94 415 Saint-Maurice Cedex France

Tél. : 33 (0)1 41 79 67 00

Fax : 33 (0)1 41 79 67 67

<http://www.invs.sante.fr>

ISSN : 1956-6956

ISBN-NET : 978-2-11-096995-8

Réalisé par DIADEIS-Paris

Dépôt légal : octobre 2007