

Risque résiduel de transmission du VIH, du VHC et du VHB par transfusion sanguine entre 1992 et 2002 en France et impact du dépistage génomique viral

Josiane Pillonel¹, Syria Laperche², le groupe « Agents transmissibles par transfusion³ » de la Société française de transfusion sanguine, l’Établissement français du sang³ et le Centre de transfusion sanguine des armées³

¹ Institut de veille sanitaire

² Centre national de référence du virus des hépatites B et C en transfusion sanguine (Institut national de la transfusion sanguine)

³ Toutes les personnes ayant participées à ce travail sont listées dans l'appendice

INTRODUCTION

La sécurité virale des produits sanguins labiles (PSL) n'a cessé de s'améliorer au cours de ces quinze dernières années grâce à l'amélioration de la sélection des donneurs d'une part et aux progrès réalisés dans le développement de réactifs de dépistage sans cesse plus performants d'autre part. Cependant, il persiste encore un risque transfusionnel de transmission des virus dont les marqueurs sont systématiquement dépistés. Avant la mise en place du dépistage génomique viral (DGV) pour le VIH-1 et le VHC, généralisé en France le 1^{er} juillet 2001, ce risque résiduel pouvait être attribué à quatre facteurs : (i) l'erreur technique, (ii) un variant viral non reconnu par certains réactifs, (iii) un don infectieux séronégatif chez un porteur chronique ou (iv) un don réalisé chez un sujet très récemment infecté ("fenêtre silencieuse"). Le risque dû à l'erreur technique conduisant à un résultat faux négatif est très faible : en France, ce risque a été récemment estimé, pour un million de dons, à 0,009 pour le VIH, 0,13 pour le VHC et 0,11 pour le VHB [1]. Les "variants" non reconnus par certains réactifs de dépistage sont extrêmement rares et à ce jour non documentés par les données de l'hémovigilance. Quant aux sujets séronégatifs porteurs chroniques de virus, un seul cas de VIH et 4 cas de VHC ont été rapportés dans le monde chez des donneurs de sang [1]. De plus, le DGV a contribué à rendre le risque lié aux donneurs immunosilencieux et aux erreurs de laboratoire vis-à-vis du VIH et du VHC négligeable. Le risque résiduel de transmission d'infections virales par transfusion de PSL est donc principalement lié aux dons prélevés pendant la fenêtre silencieuse qui précède l'apparition des marqueurs biologiques de l'infection lors de la phase précoce de l'infection.

Le moyen le plus direct pour estimer le risque de transmission d'agents infectieux par les produits sanguins est de suivre prospectivement les receveurs en évaluant le nombre de séroconversions. Le risque est devenu si faible aujourd'hui que ce type d'étude nécessiterait de suivre de manière exhaustive tous les receveurs et, de ce fait, n'est pas réalisable. La méthode proposée par Schreiber et utilisée dans cette étude pour estimer le risque résiduel est basée sur une équation mathématique simple qui prend en compte à la fois le taux d'incidence de chaque infection virale dans la population des donneurs et la durée de la fenêtre silencieuse [2].

L'objectif de cet article est d'analyser l'évolution du risque résiduel¹ de transmission du VIH, du VHC et du VHB, sur neuf périodes de trois ans de 1992-1994 à 1999-2002 et, pour le VIH et le VHC, de comparer les estimations du gain du DGV avec les résultats observés entre le 1^{er} juillet 2001, date de sa mise en place, et le 30 juin 2003.

MÉTHODE

Sur les sept premières périodes de trois ans, 1992-94, 1993-95, 1994-96, 1995-97, 1996-98, 1997-99 et 1998-2000, les estimations du risque résiduel ont été réalisées à partir des données des établissements de transfusion sanguine participant aux travaux du groupe « Agents transmissibles par transfusion » de la Société française de transfusion sanguine qui collectent actuellement plus de 50 % des dons en France. Sur les deux dernières périodes, 1999-2001 et 2000-2002, le risque résiduel a été estimé sur l'ensemble de la France.

La méthode utilisée pour estimer le risque résiduel repose sur l'équation suivante [2] :

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

Le taux d'incidence, calculé dans la population des donneurs connus, est le nombre de ceux qui ont séroconverti pendant la période d'étude de trois ans, divisé par le nombre de Personne-années (P-A). Le nombre de P-A a été calculé en faisant la somme des intervalles en jours entre le premier et le dernier don de chaque donneur faits pendant la période d'étude, divisée par 365. Les cas incidents pour lesquels le don antérieur n'a pas été transfusé en raison de la présence d'autres marqueurs (ALAT ou anti-HBc), ont été exclus de l'analyse. De plus, pour les deux dernières périodes 1999-2001 et 2000-2002, les cas trouvés ARN-VIH ou ARN-VHC positifs et anticorps négatifs entre le 1^{er} juillet 2001 et le 31 décembre 2002 ont également été exclus de l'estimation du risque. En effet, les dons antérieurs, précédant les 2 dons ARN-VIH positifs / anticorps négatifs respectivement de 70 et 142 jours ne pouvaient pas être infectieux puisque la fenêtre sérologique du VIH est de seulement 22 jours

¹ Le risque résiduel de l'HTLV qui est négligeable (taux d'incidence très faible et déleucocytation obligatoire de tous les dons) ne sera pas présenté dans cet article.

(6 - 38). De même, le don antérieur précédait le don ARN-VHC positif / anticorps négatifs de 141 jours alors que la fenêtre sérologique du VHC est de 66 jours (38 - 94).

Pour le VHB, afin de tenir compte du caractère transitoire de l'Ag HBs, une correction a été appliquée au taux d'incidence de l'Ag HBs pour estimer l'incidence de l'infection par le VHB selon une méthode développée par Korelitz et coll. [3] : le taux d'incidence du VHB est obtenu en multipliant le taux d'incidence de l'Ag HBs par la probabilité de trouver, avec le test Ag HBs fait sur le don qui suit l'infection, un donneur infecté par le VHB. Cette probabilité, qui dépend à la fois de la durée moyenne de l'Ag HBs (estimée à 63 jours [3]) et des intervalles entre le don antérieur négatif et le don Ag HBs positif a été estimée selon la période d'étude entre 33 % et 50 %.

Les durées de la fenêtre sérologique ont été obtenues à partir des données de la littérature : 22 jours (6 - 38) pour le VIH, 56 jours (25 - 109) pour l'Ag HBs et 66 jours (38 - 94) pour le VHC [4]. Avec le DGV en minipool, les durées de la fenêtre silencieuse ont été estimées à 12 jours pour le VIH et à 10 jours pour le VHC [4]. La taille des minipools est de 8 pour la technologie Chiron et de 24 pour la technologie Biomérieux/Roche qui sont les deux technologies utilisées actuellement en France. Avec ces minipools, les seuils de détection à 95 % de l'ARN du VIH-1 ont été estimés selon la méthode du Probit analysis à 233 copies/ml pour la technologie Chiron et à 694 copies/ml pour la technologie Biomérieux/Roche. Pour le VHC, les seuils à 95 % ont été estimés respectivement à 103 UI/ml et à 450 UI/ml [5].

Les intervalles de confiance à 95 % ont été obtenus par la méthode quadratique de Fleiss adaptée aux proportions proches de zéro [6]. Par ailleurs, afin de déterminer l'existence de tendances au cours du temps, le test du χ^2 d'Armitage pour l'analyse de tendance linéaire a été utilisé [6]. Comme ce test nécessite des estimations indépendantes, les tendances ont été testées sur 3 périodes distinctes (1992-1994, 1995-1997 et 1998-2000) périodes sur lesquelles le calcul du risque résiduel a été calculé à partir des données des mêmes établissements.

RÉSULTATS

Sur la dernière période d'étude 2000-2002, 28 cas incidents ont été observés pour le VIH, 13 cas pour le VHC et 13 cas pour l'Ag HBs. A partir de ces 13 cas incidents pour l'Ag HBs, le nombre de cas incidents pour l'infection à VHB a été estimé à 39 grâce au facteur de correction de Korelitz (voir méthode) (tableau 1).

Tableau 1

Taux d'incidence du VIH, du VHC et du VHB et estimations du risque résiduel sur la période 2000-2002 en France

Virus	Nombre de cas incidents	Taux d'incidence p.10 ⁶ P-A (IC à 95 %)	Risque résiduel estimé sur la période 2000-02	
			Exprimé en 1/n dons (IC à 95 %)	
			Sans DGV	Avec DGV
VIH	28	1,18 (0,80 - 1,73)	1/1 400 000 (1/7 700 000 - 1/550 000)	1/2 500 000 (0 - 1/750 000)
VHC	13	0,55 (0,31 - 1,97)	1/1 000 000 (1/3 125 000 - 1/400 000)	1/6 650 000 (0 - 1/1 000 000)
VHB*	39* (13 cas Ag HBs)	1,66* (1,20 - 2,29)	1/400 000 (1/1 200 000 - 1/145 000)	-

* Données ajustées pour tenir compte du caractère transitoire de l'Ag HBs

A partir des taux d'incidence, les risques résiduels ont été estimés sans DGV à : 1/1 400 000 pour le VIH, 1/1 000 000 pour le VHC et 1/400 000 pour le VHB (tableau 1).

Sur la base d'une fenêtre infectieuse résiduelle de 12 jours pour le VIH et de 10 jours pour le VHC avec le DGV en minipool, le risque résiduel est alors estimé à 1/2 500 000 dons pour le VIH et à 1/6 650 000 dons pour le VHC.

La figure 1 présente, l'évolution du risque résiduel sur les neuf périodes de trois ans.

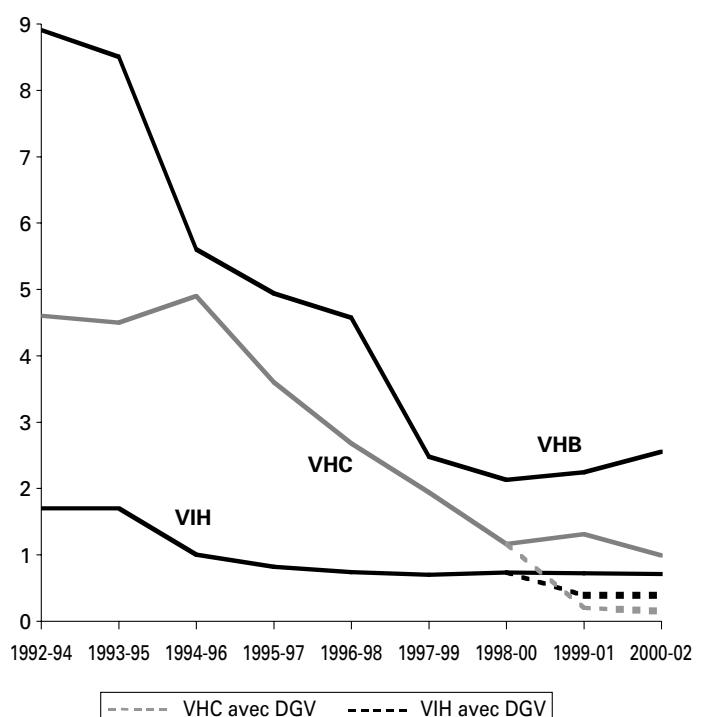
Avant le DGV, l'analyse de tendance a montré une diminution significative pour le VHB et le VHC jusqu'à la période 1998-2000, alors qu'une stabilisation est observée sur les deux dernières périodes. Pour le VIH, après une légère diminution sur les trois premières périodes, le risque résiduel est devenu stable à partir de la période 1994-1996.

Depuis la mise en place du DGV, le risque résiduel a été divisé par un facteur proche de 2 pour le VIH et de 7 pour le VHC mais ces différences ne sont pas significatives (figure 1).

Figure 1

Évolution du risque résiduel de transmission d'infections virales par transfusion en France entre 1992 et 2002

Risque résiduel pour 1 million de dons



Le tableau 2 compare, le gain estimé du DGV avec le gain observé pendant deux ans entre le 1^{er} juillet 2001 et le 30 juin 2003.

Tableau 2

Comparaison du gain estimé du DGV avec le gain observé entre le 1^{er} juillet 2001 et le 30 juin 2003 en France

VIRUS	Gain estimé* p. 1 million de dons (méthode du taux d'incidence)	Gain observé entre le 01/07/01 et le 30/06/03	
		Nb de dons DGV+ et Ac-	p. 1 million de dons**
VIH	0,32 p. 10 ⁶ dons (IC 95 % : 0,0 - 1,7)	2	0,41 p. 10 ⁶ dons
VHC	0,84 p. 10 ⁶ dons (IC 95 % : 0,2 - 2,3)	1***	0,20 p. 10 ⁶ dons

* obtenu par différence entre le risque résiduel sans DGV et celui avec DGV
** sur la base de 4,9 millions de dons collectés entre le 01/07/2001 et le 30/06/2003

*** un deuxième don a été trouvé ARN positif et anticorps négatifs pour le VHC mais ce don aurait été écarté du fait d'un taux d'ALAT supérieur au seuil d'exclusion des donneurs

Sur les deux premières années, le DGV a permis d'écartier 2 dons infectés par le VIH et 1 don par le VHC² qui étaient négatifs lors de la recherche des anticorps ou des autres marqueurs à dépistage obligatoire. Rapportés aux 4,9 millions de dons collectés en France sur cette période de deux ans, le gain est de 0,41 pour un million de dons pour le VIH, ce qui est très proche du gain estimé qui est de 0,32 pour un million de dons. Pour le VHC, le gain observé est de 0,20 pour un million de dons soit 4 fois inférieur au gain estimé qui est de 0,84 pour un million de dons mais la différence n'est pas significative.

DISCUSSION

Le risque résiduel de transmission d'infections virales par transfusion est si faible aujourd'hui qu'il est impossible de l'évaluer de manière directe à partir des données collectées chez les receveurs et seule une modélisation permet de fournir des estimations. Toutefois l'approche mathématique peut conduire à sous-estimer ou à surestimer ce risque.

Une sous-estimation peut provenir du fait que le calcul est réalisé à partir d'une population de donneurs connus ayant donné leur sang au moins deux fois sur une période de trois ans et exclut donc les nouveaux donneurs. Or, deux études françaises ont montré que le taux d'incidence du VIH chez les nouveaux donneurs était environ deux fois supérieur à celui des donneurs connus [7, 8]. Cependant, comme les dons issus de nouveaux donneurs ne représentent que 17 % de la totalité des dons, le risque résiduel du VIH avant le DGV peut être estimé à 1/1 200 000 dons sur l'ensemble des dons, ce qui est proche de notre estimation (1/1 400 000 dons).

Le risque résiduel, tel qu'il a été estimé, est directement lié à la durée de la fenêtre silencieuse qui a été déduite des données de la littérature. Or, alors que pour le VIH seule la durée de la fenêtre infectieuse a été utilisée (soit la durée totale depuis la contamination jusqu'à l'apparition de l'ARN ou des anticorps diminuée de 10 jours [4]), pour les autres virus, la durée totale de la fenêtre silencieuse a été prise en compte en raison de la méconnaissance de la phase d'éclipse considérée comme non infectieuse. Ceci surestime très probablement le risque évalué pour le VHC et le VHB.

Par ailleurs, sur les sept premières périodes d'étude, le risque résiduel a été estimé à partir des seuls établissements faisant parti du groupe de travail des « Agents transmissibles par transfusion » alors que sur les deux dernières périodes, il a été estimé pour la France entière. Toutefois, des extrapolations du risque à l'ensemble de la France réalisées sur chacune des sept premières périodes et pour chaque virus n'ont pas montré de différences significatives entre les estimations obtenues à partir des données du groupe de travail et les extrapolations nationales [1].

Enfin, l'estimation du risque lié au VHB est à ce jour la plus discutable dans la mesure où le taux d'incidence de l'infection est extrapolé à partir du taux d'incidence de l'Ag HBs qui est multiplié par un facteur de correction (se situant entre 2 et 3 selon la période d'étude) pour prendre en compte le caractère transitoire de ce marqueur. Pour repérer toutes les nouvelles infections dues au VHB, l'Ac anti-HBc représente le meilleur marqueur complémentaire de l'Ag HBs permettant une meilleure précision dans la comptabilisation de l'ensemble des cas incidents VHB. Toutefois, le manque de spécificité des tests de dépistage de l'Ac anti-HBc rend ce marqueur difficile à utiliser. Cependant, dans le contexte actuel d'une réflexion sur l'intérêt éventuel du DGV pour le VHB, une estimation directe du risque résiduel à partir de l'incidence de l'Ag HBs et des Ac

anti-HBc est à l'étude. Par ailleurs, la durée de la fenêtre sérologique de l'Ag HBs (56 jours) utilisée pour l'estimation du risque résiduel VHB a été établie à partir d'un réactif (AUSRIA II) dont le seuil de détection était d'environ 0,3 ng/ml (Mimms et al. *BMJ 1993* et Fong et al. *Med Virol 1994* [1]). Or, les réactifs actuellement utilisés sont plus sensibles puisqu'ils présentent un seuil de détection inférieur à 0,1 ng/ml permettant ainsi une réduction de la fenêtre sérologique d'une dizaine de jours. Ces deux éléments font que le risque résiduel VHB tel qu'il a été calculé est très probablement surestimé et qu'il nécessite une réévaluation.

Sur la dernière période, 2000-2002, le risque de transmission du VIH a été estimé à 1 pour 1 400 000 dons sans DGV et à 1 pour 2 500 000 dons avec DGV. Ce risque représente actuellement 1 don potentiellement infecté par an en France (IC à 95 % : 0 à 4 dons par an) et est environ 8 fois inférieur à celui de 1 pour 311 000 dons (IC à 95 % 1/683 000 – 1/190 000) estimé en 1990 en France [9]. Cette diminution est principalement liée aux mesures de prévention de l'infection par le VIH prises dans la population générale et à celles prises pour renforcer la sélection des donneurs, à l'amélioration de la sensibilité des tests sérologiques qui a permis de réduire la fenêtre silencieuse d'une moyenne de 45 jours en 1990 [10] à 22 jours en 1992 et enfin à la mise en place de la détection de l'ARN du VIH-1 qui a conduit à une diminution de 10 jours supplémentaires de cette fenêtre. Aux Etats-Unis, le risque résiduel calculé avec la même méthode sur la période 2000-2001 a été estimé avec le DGV (en minipool de 16 ou 24) à 1/2 135 000 [11], ce qui est très proche du risque trouvé en France.

Le risque de transmission du VHC a été estimé à 1 pour 1 000 000 dons sur la période 2000-2002 sans DGV et à 1 pour 6 650 000 dons avec DGV. Ce risque représente actuellement 1 don potentiellement infecté tous les 2,5 ans en France (IC à 95 % : 0 à 3 dons par an) et a considérablement diminué depuis le début des années 1990. Si la sélection des donneurs et les mesures préventives prises dans la population générale pour éviter notamment les infections nosocomiales ont eu un impact positif sur le risque, le principal facteur de cette diminution est l'amélioration au cours du temps des tests de dépistage sérologique, tests de 2^e puis de 3^e génération. Avec les tests de 1^{ère} génération utilisés en 1990 et 1991, le risque résiduel avait été estimé par des études prospectives de receveurs aux Etats-Unis à 1 pour 1 700 dons [12] alors qu'il a été estimé à 1/276 000 dons sur la période 2000-01 en l'absence de DGV, soit une diminution d'un facteur 160 [11]. Avec le DGV (en minipool de 16 ou 24), le risque résiduel du VHC a été estimé aux Etats-Unis sur la période 2000-2001 à 1/1 935 000 [11], soit une diminution supplémentaire d'un facteur 7.

Le risque de transmission du VHB, estimé à 1 pour 400 000 dons sur la période 2000-2002, représente actuellement 6 dons potentiellement infectés par an en France (IC à 95 % : 2 à 17 dons par an). Ce risque, qui est le plus élevé des trois virus, a diminué d'un facteur 4 entre 1992 et 2002. Si la sélection des donneurs et les mesures préventives prises pour éviter les infections nosocomiales ont eu, comme pour le VHC, un impact positif sur le risque, un autre facteur de cette diminution est probablement, pour le VHB, la vaccination dont la couverture dans la population générale est passée de 5,5 % en 1994 à 21,7 % en 2002 [13]. Aux Etats-Unis, le risque résiduel calculé avec la même méthode sur la période 2000-2001 a été estimé pour le VHB à 1/205 000 [11], ce qui est 2 fois plus élevé que celui calculé en France.

Depuis le 1^{er} juillet 2001, il est possible en France de comparer le gain estimé du DGV avec le gain observé. Pour le VIH, le gain de 0,41 pour un million de dons observé sur deux ans, entre le 1^{er} juillet 2001 et le 30 juin 2003, est superposable au gain estimé (0,32 pour un million). Aux Etats-Unis, les gains estimés et observés sont également très proches : en trois ans de DGV (en minipool de 16 ou 24), de mars 1999 à mars 2002, 12 don-

² Un deuxième don a été trouvé ARN positif et anticorps négatifs pour le VHC mais ce don aurait été écarté du fait d'un taux d'ALAT supérieur au seuil d'exclusion des donneurs.

neurs sur 35,7 millions de dons ont été trouvés ARN-VIH positifs/anticorps négatifs soit un gain observé de 0,3 pour 1 million [14] pour un gain estimé à 0,5 pour un million [15].

Pour le VHC, le gain de 0,20 pour un million de dons observé sur deux ans, bien que la différence ne soit pas significative, est inférieur au gain estimé (0,84 pour un million). En revanche aux Etats-Unis, le gain observé est légèrement supérieur au gain estimé : en trois ans de DGV (en minipool de 16 ou 24), 173 donneurs sur 38,6 millions de dons ont été trouvés ARN-VHC positifs/anticorps négatifs soit un gain observé de 4,5 pour 1 million de dons [14] pour un gain estimé à 3,1 pour un million [15]. Cette différence entre les deux pays est probablement liée à une incidence plus élevée du VHC dans la population américaine que dans la population française.

Enfin, les résultats observés du DGV en France confirment les tendances d'évolution du risque résiduel qui sont, dans la population des donneurs de sang, la diminution de l'incidence du VHC d'une part, et la stabilisation depuis quelques années de l'incidence du VIH d'autre part.

CONCLUSION

Avant le DGV, le risque global d'infection pour un receveur de produits sanguins labiles par le VIH, le VHB ou le VHC était faible et la diminution observée entre la période 1992-1994 (1/65 000 dons) et la période 2000-2002 (1/235 000 dons) était principalement liée à la diminution des taux d'incidence du VHB et du VHC. L'amélioration constante du recrutement et de la sélection des donneurs et les mesures prises pour éviter les infections nosocomiales sont les principaux facteurs qui peuvent expliquer ces évolutions.

Avec le DGV, le risque résiduel global (VIH,VHB et VHC) est de 1/325 000 dons, soit 28 % de moins qu'avant le DGV. Ce risque est principalement lié au VHB (1/400 000 dons), mais il est très probable que ce dernier soit surestimé et dans le contexte actuel d'une réflexion sur l'intérêt éventuel du DGV pour le VHB, ce risque doit faire l'objet d'une réévaluation.

Les résultats du DGV pour le VIH-1 et le VHC, observés entre le 1^{er} juillet 2001 et le 30 juin 2003, confirment la validité des estimations du risque résiduel données par le modèle même si pour le VHC le gain observé du DGV semble pour le moment plus faible que prévu. Par ailleurs, ces résultats montrent le bénéfice limité du DGV dû au faible risque résiduel au moment de sa mise en place.

APPENDICE

- En 2003, les **membres du groupe « Agents transmissibles par transfusion »** sont les suivants : Valérie BARLET, Jean-Philippe DESLYS, Françoise DURAND, Marie-Hélène ELGHOUZZI, Syria LAPERCHE, Jean-Marie LEMAIRE, Françoise LUNEL, Pascale MAISON-NEUVE, Michèle MANIEZ, Pascal MOREL, Laurence MOUILLOT, Josiane PILLONEL, Yves PIQUET, Winston SMILOVICI, Christian TREPO.

- Les **responsables des laboratoires de qualification des dons** de l'EFS ont en charge le recueil des informations nécessaires aux estimations du risque résiduel : Azzédine ASSAL, Valérie BARLET, Serge BERREBI, Jean-Louis CELTON, Claude CHUTEAU, Françoise DURAND, Marie-Hélène ELGHOUZZI, Pierre GALLIAN, Philippe GUNTZ, Philippe HALBOUT, Jean-Marie LEMAIRE, Thierry LEVAYER, Françoise MAIRE, Michèle MANIEZ, Pascal MOREL, Yves PIQUET, Josiane RELAVE, Pascale RICHARD, Patrick VOLLE, Jean-Pierre ZAPPITELLI.

- Les **correspondants d'hémovigilance de l'EFS** ont en charge de centraliser les données au niveau de chacun des établissements : Marie-Laure BIDET, Gilbert BROCHIER, Michel FEISSEL, Odile FONTAINE, Albane GIRARD, Jacques GIRARD, Michel JEANNE, Gerald KLEPPER, Marie-Françoise LECONE DES FLORIS, Dominique LEGRAND, Francis MEYER, Hélène ODENT-MALAURE, Abdel Karim OULD AMAR, Elisabeth PELISSIER, Jean-Yves PY, René TARDIVEL, Xavier TINARD, Chantal WALLER.

- Marcel JOUSSEMET du **Centre de transfusion sanguine des armées**.

RÉFÉRENCES

- [1] Pillonel J, Laperche S, Saura C, Desenclos JC, Courouze AM. Trends in residual risk of transfusion-transmitted viral infections in France between 1992 and 2000. *Transfusion* 2002; 42(8):980-988.
- [2] Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ for the Retrovirus Epidemiology Donor Study. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996; 334:1685-90.
- [3] Korelitz JJ, Busch MP, Kleinman SH, Williams AE, Gilcher RO, Ownby HE, Schreiber GB. A method for estimating hepatitis B virus incidence rates in volunteer blood donors. *Transfusion* 1997; 37:634-40.
- [4] Busch MP. Closing the windows on viral transmission by blood transfusion. In Stramer SL ed. *Blood Safety in the New Millennium*. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 2001: Chapter 2, pp. 33-54.
- [5] Assal A, Coste J, Barlet V, Laperche S, Cornillot C, Smilovici W, Pillonel J, Andreu G. Application de la biologie moléculaire à la sécurité virale transfusionnelle : le dépistage génomique moléculaire. *Transfus Clin Biol*. 2003 Juin; 10(3):217-26.
- [6] Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions*. 2nd edition. John Wiley and Sons 1981.
- [7] Pillonel J, Couroucé AM, Saura C, Desenclos J-C. Impact of the exclusion of donors having stayed in the United Kingdom on the residual risk of HIV transmission by blood transfusion. *Transfus Clin Biol* 2001; 8:85-93.
- [8] Couroucé AM et le groupe de travail Rétrovirus de la Société Nationale de Transfusion Sanguine. Anti-HIV in blood donors from 1990 to 1992 : seroprevalence, residual risk estimated and epidemiology. *Rev Fr Transfus Hémobiol* 1993; 36:327-37.
- [9] Le Pont F, Costagliola D, Rouzioux C, Valleron AJ. How much would the safety of blood transfusion be improved by including p24 antigen in the battery of tests? *Transfusion* 1995; 35:542-47.
- [10] Petersen LR, Satten GA, Dodd R, Busch M, Kleinman S, Grindon A, Lenes B. HIV seroconversion Study Group. Duration of time from onset of HIV type 1 infectiousness to development of detectable antibody. *Transfusion* 1994; 34:283-9.
- [11] Dodd RY, Notari EP 4th, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion* 2002; 42(8):975-9.
- [12] Nelson KE, Donahue JG, Stambolis V, Post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327:1601-2.
- [13] Denis F, Aufrère A, Abitbol V. La vaccination contre l'hépatite B en France. Enquête sur la couverture vaccinale en 2002. *Bull Acad Médecine* (soumis).
- [14] Stramer SL. Le diagnostic génomique viral et la sécurité transfusionnelle : trois années d'expérience aux Etats-Unis EURO'SAT 10^{es} Séminaires d'actualité transfusionnelle. Octobre 2002. <<http://www.ints.fr/eurosat>>
- [15] Glynn SA, Kleinman SH, Wright DJ, Busch MP; NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study. International application of the incidence rate/window period model. *Transfusion* 2002 Aug; 42(8):966-72.