

Dépistage de la maladie de Chagas chez les donneurs de sang

Chagas disease screening in the blood donor population

A. Assal · B. Pelletier · B. David · P. Tiberghien

Reçu le 2 octobre 2009 ; accepté le 5 octobre 2009
© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France

Résumé En mai 2007, l'Établissement français du sang (EFS) a introduit le dépistage systématique des anticorps anti-*Trypanosoma cruzi* chez les donneurs de sang à risque : donneurs originaires d'une zone d'endémie, donneurs nés de mères originaires d'une zone d'endémie, résidents ou voyageurs, ayant séjourné en zone d'endémie, quelle que soit la durée de ce séjour. Cinq dons sur 163 740 ont été trouvés positifs, provenant tous de sujets originaires de zone d'endémie. Parmi les dons, 1 374 ont été classés indéterminés, car présentant des résultats discordants aux deux tests Elisa utilisés en dépistage. Les auteurs discutent des difficultés soulevées par le dépistage systématique des voyageurs et résidents ainsi que les avantages et les inconvénients de la stratégie adoptée. Ils présentent des arguments en faveur de sa simplification.

Mots clés Transfusion · Maladie de Chagas · *Trypanosoma cruzi* · France

Abstract In May 2007, the French Blood Service (*Établissement français du sang*, EFS) introduced systematic screening of at-risk blood donors for anti-*Trypanosoma cruzi* antibodies. This concerned donors originating from an endemic area, donors with mothers originating from such an area and individuals who had lived in or travelled to endemic areas, whatever the length of their stay. Five samples out of 163,740 were positive, all from individuals originating from an endemic area. One thousand three hundred seventy-four blood donations were considered as equivocal because they had discordant results on the two Elisa tests used in screening. The authors discuss difficulties presented by routine screening of travellers and residents as well as the advantages and drawbacks of the strategy used. They present arguments in favour of its simplification.

Keywords Transfusion · Chagas disease · *Trypanosoma cruzi* · France

A. Assal (✉) · B. Pelletier · B. David · P. Tiberghien
Établissement français du sang, 20, avenue du Stade-de-France,
F-93218 La-Plaine Saint-Denis cedex, France
e-mail : azzedine.assal@efs.sante.fr

Introduction

En Amérique latine où elle est endémique, la maladie de Chagas ou trypanosomose humaine américaine à *Trypanosoma cruzi* est transmise essentiellement par voie vectorielle [11,17], mais elle peut également l'être par voie congénitale, par voie orale, par transfusion sanguine ou par transplantation d'organes.

En zone d'endémie, la maladie de Chagas posttransfusionnelle a une incubation qui peut dépasser les 120 jours. Chez le sujet immunocompétent, elle peut être asymptomatique ou paucisymptomatique. Elle peut également se manifester par une fièvre irrégulière au long cours, résistante aux antibiotiques, associée ou non à une hépatosplénomégalie. En cas de transfusion d'unités de sang suspectes d'être infectées par *T. cruzi*, la prise immédiate de benznidazole ou de nifurtimox semble être efficace pour prévenir le développement éventuel de la maladie.

Dans les pays non endémiques, des cas de transmission par transfusion ou transplantation ont été documentés [2-6, 9,16,18], notamment aux États-Unis et en Espagne, où l'immigration de sujets sud-américains est très importante [8,13,14].

Afin de prévenir le risque transfusionnel, l'Établissement français du sang (EFS) a introduit le dépistage systématique des anticorps anti-*T. cruzi* chez les donneurs de sang à risque, en mai 2007.

Chez qui et comment est réalisé le dépistage ?

Donneurs de sang à risque

Les critères d'identification des donneurs à risque, mis en œuvre en mai 2007, ont été confirmés dans l'arrêté du 12 janvier 2009 relatif à la sélection des donneurs de sang :

- les sujets ayant des antécédents de maladie de Chagas sont définitivement contre-indiqués au don du sang ;
- les donneurs qui sont nés ou qui ont résidé en zone d'endémie, quelles que soient la date et la durée de leur

séjour, sont temporairement contre-indiqués au don du sang pendant les quatre mois suivant leur retour de zone d'endémie. Passé ce délai, si les tests sérologiques de dépistage des anticorps anti-*T. cruzi* sont négatifs, ces donneurs sont autorisés à donner leur sang ;

- tout donneur né d'une mère née en zone d'endémie est autorisé à donner son sang, à condition que les tests sérologiques de dépistage soient négatifs lors du premier don.

Tests utilisés

La prévention de la transmission de la maladie de Chagas par le sang est basée sur le dépistage des anticorps anti-*T. cruzi* chez les donneurs de sang à risque. En 1994, la Pan-American Health Organization (PAHO) a recommandé l'utilisation simultanée d'au moins deux tests différents pour le dépistage des anticorps anti-*T. cruzi*. En 2002, un rapport de l'OMS, considérant que les tests avaient connu des améliorations de leur qualité, notamment en termes de sensibilité et de spécificité, ne recommandait plus que l'utilisation d'un seul test, correctement sélectionné pour le dépistage dans les centres de transfusion sanguine [17]. Cependant, des études plus récentes sur l'efficacité des différentes stratégies de dépistage en transfusion sanguine incitent au maintien de l'utilisation simultanée de deux tests différents [12]. L'EFS a choisi de suivre les recommandations de 1994 en utilisant deux tests Elisa de composition antigénique différente, sélectionnés à la suite d'une évaluation comparative de plusieurs tests commerciaux [1] :

- un test utilisant un lysat parasitaire purifié : Elisa Cruzi[®] (BioMérieux) ;
- un test utilisant des antigènes recombinants : BioElisa Chagas[®] (BioKit).

En cas de positivité ou de discordance des deux Elisa et en l'absence d'un véritable *gold standard* pour la confirmation de la sérologie, un test alternatif est alors utilisé. Il s'agit d'un test d'immunofluorescence indirecte (IFI) : Immunofluor Chagas[®] (Biocientifica, Argentine).

L'algorithme d'interprétation est le suivant :

- les deux tests Elisa sont négatifs. Le résultat de la sérologie est considéré comme étant négatif, et le donneur est éligible au don du sang ;
- les deux tests Elisa sont positifs, confirmés par un résultat positif de l'IFI. La sérologie est considérée comme positive. Le donneur est contre-indiqué définitivement du don du sang. Il est adressé à un médecin référent, spécialiste de médecine tropicale. Les produits sanguins issus de son don de sang sont détruits ;
- les deux tests Elisa sont discordants. Quel que soit le résultat de l'IFI, le résultat global est classé « indéterminé ». Le donneur est ajourné et invité à revenir pour

un contrôle sérologique dans un délai d'environ un mois. Les produits sanguins sont détruits. Selon les résultats du contrôle, le donneur peut être soit réintégré au don du sang, soit définitivement contre-indiqué et orienté vers un médecin référent.

Bilan du dépistage

Une enquête de séroprévalence des anticorps anti-*T. cruzi* a été effectuée auprès des 17 établissements de l'EFS, portant sur une période de 20 mois, allant du 1^{er} mai 2007 au 31 décembre 2008.

Durant cette période, 4 637 479 dons de sang ont été collectés dont 163 742 ont été testés pour la recherche d'anticorps anti-*T. cruzi* (3,5 %). Parmi ces derniers, 162 363 dons (99,15 %) ont été séronégatifs. Cinq dons séropositifs ont été détectés (0,003 % ou 1 pour 32 748 dons). Les donneurs séropositifs étaient tous originaires de zone d'endémie :

- trois donneurs étaient d'origine bolivienne : il s'agissait de nouveaux donneurs (donnant leur sang pour la première fois) ;
- deux donneurs étaient originaires du San Salvador : un nouveau donneur et un donneur régulier. Des dons de sang avaient été antérieurement prélevés chez ce dernier, avant la mise en place du dépistage systématique chez les personnes à risque. Les produits sanguins issus de ses dons avaient été transfusés à deux receveurs décédés depuis d'une affection sans lien avec la maladie de Chagas, ce qui a rendu impossible toute investigation à leur niveau.

Le nombre de dons ayant un résultat « indéterminé », c'est-à-dire lié à une discordance des deux tests Elisa, s'élevait à 1 374 (0,85 %), dont une majorité (95,1 %) étaient négatifs en IFI.

Discussion et conclusion

La séroprévalence de la maladie de Chagas chez les donneurs à risque est de 1 pour 32 800 dons chez les donneurs testés en France. Les cinq donneurs séropositifs étaient tous originaires de zone d'endémie. Comparativement, aucun cas de positivité confirmée n'a été observé dans le groupe des donneurs ayant voyagé en zone d'endémie. Néanmoins, ce résultat est à prendre avec précaution, car étant donné la très faible prévalence attendue chez ces derniers, il faudra tester un échantillon beaucoup plus important de cette population avant d'observer un cas de séropositivité.

L'affirmation d'un très faible niveau de risque, voire d'une absence de risque, chez les donneurs de sang ayant voyagé en zone d'endémie est basée sur le fait que ces individus sont censés séjourner dans des hôtels dans lesquels, en principe, ne pénètrent ni ne vivent les vecteurs. C'est ignorer la

pratique croissante d'un écotourisme qui met de plus en plus souvent en contact les visiteurs avec les triatomés sauvages, avec des animaux sauvages ou domestiques infectés – car la trypanosomose américaine est avant tout une zoonose – ou incite ces mêmes visiteurs à partager le repas, les boissons et aussi le toit des habitants d'un monde rural, où la transmission vectorielle perdure malgré les programmes de lutte menés avec succès. En tout état de cause, même si pour un touriste le risque de s'infecter est extrêmement faible, il est à mettre en balance avec les conséquences d'une contamination transfusionnelle par *T. cruzi* qui, paucisymptomatique, pèsera plus ou moins lourdement sur l'avenir du transfusé ou risquera d'avoir des conséquences cliniques gravissimes si le receveur est immunodéprimé [4]. Une analyse de risque devrait donc être réalisée avant toute modification de la stratégie actuelle qui intègre le dépistage de la maladie chez les voyageurs et les résidents en zone d'endémie.

Le nombre de résultats indéterminés est de 0,85 %. Ces résultats ont conduit à l'ajournement de 1 374 donneurs. Une très grande majorité de ces résultats indéterminés (95,1 %) est due à la réactivité d'un seul test Elisa, non confirmée par le test d'IFI. Il s'agit probablement là de faux-positifs liés à un défaut de spécificité de l'un des tests.

Une révision de la stratégie de dépistage adoptée peut être envisagée aujourd'hui pour plusieurs raisons :

- les tests nouvellement disponibles ont de meilleures performances en termes de sensibilité et de spécificité, et leur réalisation est encadrée par des pratiques d'assurance de la qualité qui en garantissent la fiabilité [1,10,12]. La pratique de ce dépistage à l'EFS, depuis mai 2007, a permis de constater que les défauts de spécificité des tests s'additionnent lorsqu'ils sont utilisés simultanément, augmentant les difficultés d'interprétation, notamment en l'absence d'un test de confirmation de bonne qualité ;
- un rapport des experts de l'OMS, datant de 2002, préconise l'utilisation d'un seul test de dépistage en transfusion sanguine. Cette recommandation est aujourd'hui appliquée dans de nombreux pays : en Grande-Bretagne, aux États-Unis, dans la majorité des régions espagnoles et également au Brésil qui est pourtant un pays endémique où les cas de maladie de Chagas sont nombreux ;
- une étude comparative des différents tests sérologiques, réalisée sous l'égide de l'OMS et publiée en 2009, préconise l'utilisation d'un seul test pour le dépistage des anticorps anti-*T. cruzi* chez les donneurs de sang [10].

L'utilisation d'un seul test convenablement choisi est donc parfaitement envisageable en France. Elle devrait réduire considérablement le nombre de donneurs ajournés. Cependant, lors des ateliers de consensus sur la maladie de Chagas, organisés par la Société de pathologie exotique en juin 2009, les experts parasitologues, sur la base des données scientifiques actuellement disponibles, se sont prononcés

pour le maintien de l'utilisation de deux tests Elisa simultanés. Ils ont également recommandé de continuer le dépistage des donneurs ayant voyagé en zone d'endémie, tant qu'une analyse de risque n'a pas démontré que l'abandon du dépistage chez cette catégorie de donneurs ne fera pas courir de risque aux receveurs de produits sanguins.

Une autre difficulté dans l'interprétation des résultats des tests de dépistage est liée à l'absence de test de confirmation. Dans la mesure où elle a les mêmes performances qu'un test Elisa, l'IFI est un test alternatif d'aide à la décision en cas de discordance ou de positivité simultanée des deux tests Elisa de dépistage, mais il ne s'agit pas stricto sensu d'un test de confirmation [12]. Il n'existe pas de test *gold standard* pour la sérologie de la maladie de Chagas. Toutefois, le test de radio-immunoprécipitation (RIPA), utilisé notamment aux États-Unis, constitue aujourd'hui la méthode de référence pour la sérologie de cette maladie [7]. Ce test, qui nécessite la culture du parasite et l'utilisation de radio-isotopes, est d'utilisation difficile et n'est pas commercialisé. Quelques tests « maison » tels que des TESA blots (*Trypanosoma excreted secreted antigens*) sont utilisés dans certains pays d'Amérique latine [15], mais aucun test de confirmation standardisé n'est aujourd'hui commercialisé. La commercialisation prochaine d'un test TESA blot et d'un immunoblot pour la confirmation des résultats de la recherche des anticorps anti-*T. cruzi* devrait grandement faciliter la stratégie de dépistage de la maladie de Chagas chez les donneurs de sang.

Remerciements Les auteurs remercient les responsables des laboratoires de qualification biologique des dons de l'EFS d'avoir bien voulu fournir les données relatives aux résultats de dépistage de la maladie de Chagas chez les donneurs de sang dans les établissements régionaux de l'EFS : Barlet Valérie, Baumgart Dominique, Beolet Marylise, Brochier Gilbert, Chuteau Claude, Elghouzzi Marie-Hélène, Farce Fabienne, Gallian Pierre, Guntz Philippe, Le Vacon Françoise, Manoliu Claudia, Maugard Claude, Morel Pascal, Piquet Yves, Relave Josiane, Rits Michel, Tunes Virginie.

Déclaration de conflit d'intérêt : Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Assal A, Aznar C (2007) Chagas disease screening in the French blood donor population. Screening assays and donor selection. *Enferm Emergentes* 9:36–40
2. Fores R, Sanjuan I, Portero F, et al (2007) Chagas disease in a recipient of cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 39:127–8
3. Flores-Chávez M, Fernández B, Puente S, et al (2008) Transfusional Chagas disease: parasitological and serological monitoring of an infected recipient and blood donor. *Clin Infect Dis* 46(5):e44–e7

4. Grant IH, Gold JW, Wittner M, et al (1989) Transfusion-associated acute Chagas disease acquired in the United States. *Ann Intern Med* 111(10):849–51
5. Lane DJ, Sher G, Ward B, et al (2000) Investigation of the second case of transfusion transmitted Chagas disease in Canada (abstract). *Blood* 96(11):60a
6. Leiby DA, Lenes BA, Tibbals MA, Tames-Olmedo MT (1999) Prospective evaluation of a patient with *Trypanosoma cruzi* infection transmitted by transfusion. *N Engl J Med* 341(16):1237–39
7. Leiby DA, Wendel S, Takaoka DT, et al (2000) Serologic testing for *Trypanosoma cruzi*: comparison of radioimmunoprecipitation assay with commercially available indirect immunofluorescence assay, indirect hemagglutination assay and enzyme-linked immunosorbent assay kits. *J Clin Microbiol* 38:639–42
8. Leiby DA, Herron RM Jr, Read EJ, et al (2002) *Trypanosoma cruzi* in Los Angeles and Miami blood donors: impact of evolving donor demographics on seroprevalence and implications for transfusion transmission. *Transfusion* 42:549–55
9. Nickerson P, Orr P, Schroeder ML, et al (1989) Transfusion-associated *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic area. *Ann Intern Med* 111(10):851–3
10. Otani MM, Vinelli E, Kirchhoff LV, et al (2009) WHO comparative evaluation of serologic assays for Chagas disease. *Transfusion* 49:1076–82
11. Pelloux H, Aznar C, Bouteille B (2006) Trypanosomiases. *Rev Prat* 56:2209–16
12. Pirard M, Iihoshi N, Boelaert M, et al (2005) The validity of serologic tests for *Trypanosoma cruzi* and the effectiveness of transfusional screening strategies in a hyperendemic region. *Transfusion* 45:554–61
13. Piron M, Vergés M, Muñoz J, et al (2008) Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in at-risk blood donors in Catalonia (Spain). *Transfusion* 48(9):1862–68 [Epub 2008 Jun 2]
14. Schmunis GA (2007) Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz Rio de Janeiro* 102(Supl. 1):75–85
15. Silveira-Lacerda EP, Silva AG, Junior SF, et al (2004) Chagas' disease: application of TESA blot in inconclusive sera from a Brazilian blood bank. *Vox Sang* 87:204–7
16. Villalba R, Fornés G, Alvarez MA, et al (1992) Acute Chagas' disease in a recipient of bone marrow transplant in Spain: case report. *Clin Infect Dis* 14(2):594–5
17. World Health Organization (2002) Control of Chagas Disease; second report of the WHO Expert Committee. WHO technical reports series, 905
18. Young C, Losikoff P, Chawla A, et al (2007) Transfusion-acquired *Trypanosoma cruzi* infection. *Transfusion* 47(3):540–4