

LES VIRUS TRANSMISSIBLES PAR LE SANG

L. FKI BERRAJAH , H. KARRAY HAKIM

Laboratoire de Microbiologie CHU Habib Bourguiba de Sfax

Introduction :

La transfusion sanguine est un geste généreux, nécessaire pour les syndromes anémiques graves de nombreuses maladies et pour subvenir aux conséquences des saignements qu'entraînent certains gestes chirurgicaux majeurs. Mais l'apparition et surtout l'expansion de maladies virales graves, à transmission sanguine (infection à VIH, Hépatite B, Hépatite C, ...) ont fait rediscuter le bien fondé de la transfusion sanguine et ont nécessité l'application de mesures sécuritaires très strictes. En effet si le donneur était atteint d'une virémie lorsqu'on a obtenu son sang, la transfusion sanguine pourrait ainsi être contaminée. Cette contamination n'est pas constante, elle est fonction de la transmissibilité des virus présents dans le sang.

Transmissibilité des virus présents dans le sang :

Un très grand nombre de virus pathogènes pour l'homme ont une ou plusieurs phases de virémie au cours de leur multiplication dans l'organisme. Cette virémie peut correspondre soit à une généralisation de l'infection qui a été initiée à un site de multiplication primaire proche de la porte d'entrée du virus c'est l'exemple du virus de l'hépatite A (VHA) ; comme elle peut témoigner de la reprise temporaire de la multiplication virale pour certains virus persistant dans l'organisme de façon latente après la primo-infection tel que le CMV ; la virémie peut aussi traduire la multiplication chronique du virus dans un organe cible dont la production virale est libérée en permanence dans le courant sanguin, c'est le cas du virus de l'hépatite C (VHC) ou du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Par ailleurs les virus présents dans le sang peuvent s'y trouver à l'état libre ou associés à des éléments cellulaires dont les leucocytes. La notion de virémie n'implique pas forcément que le virus soit

transmissible par le sang. La transmissibilité du virus dépend de nombreux autres facteurs à savoir :

- La durée de la virémie, plus elle est fugace, moindre est le risque de transmission.
- L'intensité de la virémie, plus la charge virale sanguine, plasmatique ou cellulaire est importante plus le risque est grand.
- La résistance physique du virus en particulier pour les virus libres, si le virus peut conserver son infectiosité longtemps après avoir été prélevé de l'organisme ou après avoir subi un traitement physico-chimique supposé inactivateur ex vivo, le risque est là encore plus grand, à l'opposé la présence conjointe d'anticorps neutralisants circulants tend à diminuer l'infectiosité des virus.

Ainsi on distingue :

- Des virus majeurs transmissibles par le sang à savoir le VIH, le VHB et le VHC pour lesquels le dépistage est systématique, ils sont transmissibles dans près de 90 % des cas.
- Les HTLV 1 et 2 avec une transmissibilité de 30 à 60 %, leur dépistage est systématique notamment dans les régions endémiques pour ces virus.
- Le CMV pour lequel le dépistage chez les donneurs est plutôt occasionnel
- Le virus West Nile, pour lequel le dépistage chez les donneurs de sang a été rendu obligatoire au Canada et aux USA depuis Août 2003 à l'occasion de la dernière épidémie.
- D'autres virus sont susceptibles d'être transmis par la transfusion dans la mesure où ils entraînent une phase de virémie, mais pour lesquels le dépistage n'est pas réalisé en routine en raison d'un risque de transmission très faible du fait d'une virémie très courte (VHA, Parvovirus B19) ou de la présence de signes cliniques concomitants contre-indiquant le don, ou encore de l'absence de pathologies associées au virus (VHG), de la fréquence élevée d'adultes immunisés dans la population générale (VHA, Parvovirus B19), de l'absence d'outils simples de détection de l'agent

lui même, de la réduction du risque de transmission de certains virus à localisation principalement intra leucocytaire par les procédures de déleucocytation systématique dans certains pays (EBV, HHV6, HHV8).

Quelques exemples de virus transmissibles par le sang :

Le virus de l'hépatite B

Plus de 300 millions d'individus sont porteurs chroniques du VHB dans le monde . En Tunisie, le portage chronique de l'Ag HBs est de 5 à 6%. Le VHB est responsable lors de la primo-infection d'une hépatite aiguë B qui est le plus souvent asymptomatique. Cette infection peut dans 5 à 10 % des cas passer à la chronicité : il peut s'agir soit d'un portage chronique du virus de façon asymptomatique soit d'une hépatite chronique qui peut évoluer vers la cirrhose ou l'hépatocarcinome.

Le VHB se transmet par voie parentérale ainsi les toxicomanes par voie intraveineuse et les polytransfusés sont des sujets à risque. Le VHB se transmet aussi par voie sexuelle, en effet il s'agit d'une infection sexuellement transmissible. En plus, ce virus se transmet verticalement de mère à enfant. Enfin des cas de transmission intra-familiales sont décrits. Par ailleurs la transmission sanguine se fait par les produits labiles du sang ainsi que les produits stables, le virus étant présent à l'état libre dans le sang et dans les cellules mononucléées sanguines.

Le VHB est responsable avant 1971 de 30 à 50% des hépatites post transfusionnelles. La prévalence de l'infection à VHB est particulièrement élevée chez les polytransfusés. Cette prévalence varie largement en fonction de la prévalence des porteurs du virus chez les donneurs de sang, ainsi la prévalence de l'Ag HBs chez des patients polytransfusés est de 1.2 % en France (la prévalence chez la population générale étant de 0.3 %), elle est de 5.9 % en Italie et de 16.5 % en Egypte(3 ,4).

Le dépistage systématique de l'infection à VHB chez les donneurs de sang ou d'organes a été introduit en Tunisie en 1975, il est basé sur la recherche de l'Ag HBs pour exclure du don tous ceux qui ont ce marqueur dans leurs sérum. En effet, l'Ag HBs est le premier paramètre à apparaître après la contamination par le VHB dans un délais de un à trois mois. De plus sa présence témoigne d'une infection par le VHB qu'elle soit aiguë ou chronique. Dans certains pays développés, d'autres marqueurs sont aussi

recherchés à savoir les transaminases et les Ac anti-HBc, et seront ainsi exclus du don les sujets Ag HBs positifs et ceux qui ont des transaminases supérieures à la normale et/ou des Ac anti HBc. Ce dernier marqueur a été utilisé pour détecter les porteurs chroniques à virémie faible manquant d'Ag HBs détectable. Cependant la présence d'Ac anti HBc en l'absence d'Ag HBs est plus fréquemment corrélée avec une hépatite B résolutive.

Malgré le dépistage systématique de l'infection par le virus de l'hépatite B chez les donneurs de sang et la disponibilité d'un vaccin efficace, on observe encore des infections post-transfusionnelles par le VHB, ceci pourrait être lié à plusieurs facteurs à savoir :

- la contamination par un sang infectant mais qui ne serait pas porteur de l'Ag HBs par défaut de sensibilité.

- un prélèvement réalisé au moment de la fenêtre virologique dans le cas d'une infection débutante.

- une infection par un virus mutant au niveau du gène S codant pour l'Ag HBs, lesquels mutants échappent aux tests de dépistage usuels de l'Ag HBs ; ces mutants ne pouvant être diagnostiqués que par de nouveaux tests Ag HBs ou mieux les tests moléculaires.

- une couverture vaccinale insuffisante chez les patients exposés à des transfusions répétées, mais aussi certains patients même vaccinés et porteurs d'un taux d'Ac considéré protecteur peuvent être contaminés par une souche virale mutante ayant la possibilité d'échapper à l'immunité vaccinale.

Dans le but de diminuer davantage le risque de transmission du VHB par les produits sanguins de nouveaux tests sont en cours d'évaluation à savoir des tests Ag HBs très sensibles (seuil de détection entre 0.07 et 0.12 ng) et les tests moléculaires sur pool de sérum ou unitaire(2).

Le virus de l'hépatite delta

C'est un virus défectif, ne pouvant infecter que les sujets infectés par le VHB. Ainsi la prévention de l'infection à VHD revient à la prévention de l'infection à VHB. Donc, malgré sa transmission parentérale, le dépistage de l'infection à VHD chez les donneurs de sang est inutile.

Le virus de l'hépatite C

Le VHC de découverte relativement récente en 1989 est responsable de 90 % des hépatites non A-non B à transmission parentérale.

Plus de 150 millions de personnes sont infectées dans le monde, En Tunisie la prévalence des Ac

anti-VHC chez les donneurs de sang va de 0.5 à 1.3 % . L'infection aiguë par le VHC est le plus souvent asymptomatique, elle passe à la chronicité dans 60 à 80% des cas avec un risque élevé de développer une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire.

Le mode de transmission majeur du VHC est la voie parentérale notamment la transfusion sanguine et la toxicomanie (qui représente à elle seule 60 à 70 % des voies de transmissions). La transmission sexuelle et la transmission de mère à enfant sont rares, plus fréquente est la transmission intra-familiale.

La transmission du virus par transfusion se fait par les produits sanguins suivants : culot globulaire, concentré cellulaire de globules blancs et de plaquettes, les produits dérivés du sang (PFC ou facteurs de coagulation) et les immunoglobulines administrées à forte dose. En effet, le VHC est présent à l'état libre dans le sang, mais peut aussi se répliquer dans les cellules mononucléées du sang. Le risque de contamination post-transfusionnelle par le VHC est fonction du nombre d'unité transfusée, de la date de la transfusion par rapport à l'instauration du dépistage de l'infection chez les donneurs de sang, du type du produit transfusé et du statut des donneurs. Ainsi les malades polytransfusés dont les hémophiles ont été très exposés notamment avant l'introduction du dépistage systématique de l'infection à VHC chez les donneurs de sang. En effet la prévalence de l'infection par le VHC a atteint en France chez les hémophiles 70 à 90 % (PFC facteur VII et IX). En Tunisie 78% avant janvier 1994 et 22% après (1) .

Une réduction du risque de contamination a été obtenue grâce :

- à la mise en place des tests de dépistages systématiques de l'infection et ce par la recherche des Ac anti- VHC en utilisant des tests de dépistage de type ELISA de plus en plus performants et sensibles. En Tunisie ce dépistage a été instauré dès 1994. Dans les pays développés il est associé au dosage des transaminases.
- à l'utilisation de produits sanguins viro-inactivés
- au remplacement dans certains pays, des fractions coagulantes par des produits recombinants.

Toutefois il reste un risque minime notamment du fait de la fenêtre sérologique. En effet après une contamination récente par le VHC les Ac anti-VHC sériques apparaissent en moyenne 6 semaines après la contamination pouvant aller jusqu'à 3 mois . Par ailleurs l'introduction récente du dépistage génomique viral DGV a permis de raccourcir la

fenêtre sérologique, l'ARN viral étant détecté dès le huitième jour après la contamination et de réduire ainsi le risque de contamination. En effet dans une étude française le risque résiduel pour le VHC est passé de 1/1.000.000 avant le DGV à 1/6.650.000 après le DGV (7) . Seulement le pris de revient de ce test fait qu'il n'a été introduit que dans les pays industrialisés. Il est aussi possible de raccourcir la fenêtre sérologique par la recherche de l'Ag de capside. Ce test a été nouvellement mis sur le marché, il est de moindre sensibilité et spécificité que le DGV, toutefois il est moins coûteux et de pratique plus facile.

Le virus de l'immunodéficience humaine

Jusqu'à fin 2002 ≈ 42 millions de personnes ont été infectées par le VIH. Il s'agit d'une infection qui passe à la chronicité systématiquement. C'est un virus fragile qui se transmet par voie sexuelle, sanguine(transfusion sanguine, toxicomanie IV, accident professionnel) et verticale. La contamination par transfusion sanguine se fait par les produits sanguins labiles, et les facteurs de coagulation(le virus étant présent dans les lymphocytes monocytes et aussi à l'état libre dans le sang). Ainsi le risque de transmission a été majeur quand la transfusion a été faite au début de l'épidémie, avant l'instauration du dépistage. Dans une étude menée dans treize pays européens la prévalence de patients séropositifs pour le VIH a été estimé entre 1.56 % et 2.56% (5) .

Le risque d'infection transfusionnelle par le VIH a été réduit grâce à la sélection de donneurs de sang sans facteurs de risque de l'infection, au dépistage systématique des Ac anti-VIH1 et VIH2 (introduit en Tunisie en Décembre 1987) , par la généralisation des procédures d'inactivation virale des produits sanguins stables seulement ces produits restent peu accessibles aux patients tunisiens. En France la responsabilité de la transfusion dans les cas de SIDA a décru de 1987 (8.2 %) à 1994 (2 %) .

Néanmoins il persiste un faible risque lié à l'absence de procédés systématisés d'inactivation virale pour les produits labiles, aux dons de sang effectués au cours de la fenêtre sérologique qui est différente selon la performance du test utilisé, elle a pu être réduite jusqu'à 22 jours pour les tests de 3ème et 4ème génération. D'autre part la recherche de l'Ag P24 permet de raccourcir la fenêtre virologique jusqu'à deux semaines. Enfin la détection de l'ARN viral circulant ou de l'ADN proviral dans les lymphocytes par PCR a permis de

réduire la fenêtre virologique à 11 jours. Ce test a nouvellement été introduit dans le dépistage systématique du VIH chez les donneurs de sang dans les pays industrialisés. Une étude faite en France montre que le DGV permet d'éviter un don infectieux non dépisté pour 2.5 millions de dons soit un don/an (7).

HTLVI HTLVII (virus T-lymphotrope humaine de type I et II)

Ces rétrovirus sont caractérisés par une répartition géographique assez particulière, ainsi le HTLVI est fréquent au Japon, aux Caraïbes, en Afrique intertropicale, en Amérique du sud et Océanie. Le HTLVII est rencontré au Panama, Colombie, Amazonie brésilienne, Venezuela et sud des Etats Unis. Ces virus sont faiblement endémiques en Amérique du nord et en Europe. Ainsi la séroprévalence des Ac anti- HTLVI est de 1 à 45% selon la région géographique. Cliniquement l'infection par ces virus est majoritairement asymptomatique mais dans quelques cas le HTLVI peut être responsable de lymphome T de l'adulte ou d'une neuromyelopathie, le HTLVII moins pathogène que HTLVI, de rares cas de neuromyelopathie lui ont été rattachés.

Ces virus se transmettent par voie sanguine (transfusion, toxicomanie), sexuelle et verticale de mère à enfant. La contamination post transfusionnelle implique la présence de composants cellulaires dans le produit sanguin administré, cette contamination dépend du type du dérivé cellulaire. En outre, le pouvoir transmetteur du sang diminue avec la durée de conservation sous forme liquide des concentrés de GR (déclin avec le temps de la viabilité lymphocytaire). Tout comme l'infection par le VIH, les porteurs d'Ac anti-HTLV sont porteurs du virus. Ainsi le dépistage systématique chez les donneurs de sang est réalisé par la recherche d'Ac anti-HTLV, ce dépistage est systématique dans certaines zones d'endémie ainsi que dans quelques pays riches en dépit d'une faible prévalence de l'infection; ce dépistage n'est donc pas indiqué en Tunisie.

Le Cytomégalovirus*

C'est un virus ubiquitaire, pour lequel la prévalence de la séropositivité varie de 24 à 75% en Europe et aux Etats Unis, elle peut atteindre jusqu'à 100% dans les pays à bas niveau d'hygiène. En Tunisie les Ac anti-CMV sont présents chez 97.14 % des donneurs de sang (8).

Cliniquement la primo-infection du sujet sain est le plus souvent asymptomatique mais le virus va persister dans l'organisme sous forme latente à vie avec possibilité de réactivation le plus souvent asymptomatique. Chez l'immunodéprimé l'infection primaire et surtout l'infection secondaire peuvent être graves.

La transmission se fait essentiellement par voie aéropharyngée; d'autres voies de transmission sont aussi possibles: la voie sexuelle, la transfusion de sang non déleucocyté, la greffe d'organe ou la transmission de mère à enfant. Ainsi le risque transfusionnel est fonction du produit sanguin administré, du nombre d'unités reçues et du temps de conservation du produit sanguin en effet seules 2 à 12 % des unités de sang séropositives transmettraient l'infection. La transfusion sanguine de produits cellulaires séropositifs en CMV est particulièrement grave chez le grand prématuré né de mère séronégative avec une fréquence élevée d'infection post-transfusionnelles à type de pneumopathie, hépatite ou encéphalite. Ces infections graves peuvent être prévenues par l'utilisation de concentrés globulaires séronégatifs en CMV ou congelés-décongelés déleucocytés sur filtres.

Parvovirus B19

C'est un virus ubiquitaire, résistant, il est responsable chez l'enfant d'une fièvre éruptive et chez l'adulte sain d'une arthrite. Cependant il est potentiellement grave chez le fœtus où il peut entraîner une anasarque, chez l'immunodéprimé où il peut entraîner des anémies chroniques et chez les sujets atteints d'anémies hémolytiques où il est responsable d'une érythroblastopénie aiguë. Le Parvovirus B19 se transmet essentiellement par voie respiratoire, mais aussi par voie transplacentaire de mère à fœtus. Sa transmission par voie sanguine est rare. En don unique, le risque est de 1/20000 à 1/50000; néanmoins, par dépistage de l'acide nucléique viral par PCR ce chiffre peut atteindre 1/3000 voire 1/4000 en période d'épidémie. Le risque est majoré lors de l'administration de plasma, même traité par solvant/détergent, ou de concentré de facteurs anti-hémophiliques. La transmission est tributaire de la charge virale, un nombre de copies génomiques de 10^4 /ml semble nécessaire pour qu'il y ait séroconversion.

Le virus d'Epstein Barr : EBV

C'est un virus ubiquitaire qui infecte 95% de la population mondiale. Il a un tropisme pour les lymphocytes B, où il établit une infection latente. La primo-infection est souvent asymptomatique ou se manifeste par la mononucléose infectieuse. Par ailleurs l'infection, surtout la réactivation du virus chez l'immunodéprimé, peut conduire à des syndromes lymphoprolifératifs à type de lymphome. L'EBV se transmet essentiellement par la salive, mais il peut aussi se transmettre par transfusion sanguine notamment de culots cellulaires contenant un grand nombre de lymphocytes B infectés par l'EBV. Dans des circonstances très particulières (enfants EBV-négatifs devant recevoir des quantités importantes de sang ou certains tissus ou organes), la sélection de donneurs séronégatifs pourrait être envisagée. Par ailleurs l'utilisation de plus en plus systématique de la décontamination antivirale des produits sanguins dont la déleucocytation permet de prévenir la transmission sanguine de l'EBV.

Le virus West Nile

C'est un arbovirus qui infecte les oiseaux et se transmet accidentellement à l'homme par un vecteur moustique. L'infection par ce virus évolue sur un mode épidémique, en effet des épidémies ont été décrites en Afrique dont la Tunisie, en Asie, au sud de l'Europe et récemment au Canada et aux USA. Cliniquement l'infection peut être asymptomatique, peut se manifester par un syndrome pseudogrippal ou entraîner des formes neurologiques plus graves. Pendant longtemps on pensait que le seul mode de transmission de ce virus à l'homme était la piqûre de moustique mais depuis Août 2002 il a été démontré grâce à de multiples études (6, 3) que ce virus se transmettait aussi par transfusion sanguine (concentrés globulaires et plaquettaires, PFC) et transplantation d'organe. Cette transmission sanguine est favorisée par une phase de virémie, par la fréquence des formes asymptomatiques et par une évolution sous un mode épidémique de l'infection. Cette transmission sanguine a été au Canada et aux USA à l'origine de l'instauration depuis juillet 2003 du dépistage de cette infection chez les donneurs de sang par l'utilisation des tests moléculaires.

Coronavirus du SRAS

Ce virus a été identifié en Mars 2003. C'est l'agent de l'épidémie de SRAS qui a pris naissance en Chine en Novembre 2002 avec une extension aux pays de voisinages et à distance (le Canada). Sur le plan clinique c'est l'agent du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), mais des manifestations respiratoires et digestives moins sévères voire des formes asymptomatiques lui ont été attribuées. Ce virus se transmet par voie aérienne, mais sa transmission par le sang a été évoquée. Ainsi parmi les précautions prises lors de l'épidémie était d'écarter des dons de sang les sujets ayant présenté des signes cliniques évoquant une infection par le SRAS CoV pendant les 10 derniers jours précédant le don.

Les agents transmissibles non conventionnels : Prions

Ce sont des agents infectieux non viraux, responsable de l'encéphalopathie subaiguë spongiforme transmissible. Ces agents se transmettent classiquement par la consommation de dérivés bovins notamment les abats. Par ailleurs les études épidémiologiques réalisées chez l'homme n'ont trouvé aucun rapport entre l'apparition d'une maladie de Creutzfeld-Jacob et les ATCD de transfusion sanguine. Cependant des études expérimentales réalisées chez l'animal ont mis en évidence la présence de l'agent infectieux dans le sang et notamment les cellules mononucléées. Ainsi devant un risque théorique de transmission il a été recommandé dans les pays touchés par la maladie d'écarter du don de sang les personnes ayant des ATCD de transfusion ou de greffe d'organes, de tissus et de cellules homologues ou ayant reçus des hormones hypophysaires d'origine humaine.

Conclusion

La sécurité virale des produits sanguins n'a cessé de s'améliorer au cours de ces quinze dernières années, notamment grâce aux progrès réalisés dans le développement de réactifs de dépistage sans cesse plus performants. Mais aussi, par l'utilisation plus fréquente voire systématique de multiples méthodes d'inactivation virale efficaces sur un grand nombre de virus. Cependant, il persiste encore un risque de transmission d'infection virale

par transfusion. Ce risque peut être dû à différents facteurs : l'erreur technique, mais exceptionnellement responsable de faux négatifs ; un variant non reconnu par certains réactifs (rarement observé) ; un don infectieux séronégatif chez un porteur chronique (quelques cas ont été rapportés avec le VIH et VHC); un virus émergent non encore identifié ; et surtout un prélèvement réalisé chez un sujet très récemment infecté lors de la fenêtre silencieuse, là encore cette fenêtre a été réduite grâce à l'utilisation de tests de plus en plus sensibles et aussi à l'introduction récente des tests de dépistage génomiques. Ainsi le risque infectieux est resté de mieux en mieux maîtrisé cependant on ne pourra jamais le on ne peut que tendre vers le risque zéro.

Références :

1. Ajmi. El Kallel N, La prise en charge de l'hémophilie à Sfax : à propos de 78 cas. Thèse de Médecine, Sfax, 2002
2. Busch MP , Le DGV ne devrait – il pas remplacer la recherche d'Ag HBS et/ ou d'antiHBC dans le dépistage du virus de l'hépatite B, chez les donneurs de sang ? Transfusion Clinique et biologique 11 (2004) 26-32.
3. De Montalembert M, Costagliola DG, Lefère JJ, et al. Prevalence of markers for human immunodeficiency virus type 1 and 2, human T-lymphotropic virus type 1, cytomegalovirus and hepatitis B and C in multiply transfused thalassemia patients. Transfusion 1992 ; 32 : 509-12.
4. El –Beshlawy, Kaddah N, El-Hassan A et al. The frequency of blood borne viruses (HBV, HCV and HIV) among Egyptian thalassemic children. In : Beusard Y, Lubin B, Rosa J. Sickle cell disease and thalassemia : new trends in therapy. Paris : INSERM, John Libbey Eurotext, 1995 : 314.
5. Lefrère JJ, Girot R, and WHO working group on haemoglobinopathies : HIV infection in polytransfused thalassaemic patients. Lancet 1987 ; 2 : 686.
6. Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, et al. Transmission of West Nile Virus through Blood Transfusion in the United States in 2002. The N Engl J Med 2003;349:1236-45.
7. Pillonel J, Laperche S, le groupe « Agents Transmissibles par Transfusion » de la Société française de transfusion sanguine, l'Etablissement français du sang, Centre de transfusion sanguine des armées : 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. Transfusion Clinique et Biologique 2004 ; 11 : 81-86
8. Triki A, Prévalence des anticorps anti-CMV chez les donneurs de sang de la région de Sfax. Intérêt en transfusion sanguine. Thèse de Médecine, Sfax, 1996
9. West Nile Virus Screening of Blood Donations and Transfusion-Associated Transmission--- United States, 2003 <http://www.cdc.gov/mmwr/poewiew/mmwrhtml/mm5313a1.htm>

Pour adresser à la Revue JIM Des articles

des mises au point
des cas cliniques....
des critiques.....

.... Envoyez – les par e-mail : jim_sfax_fms@yahoo.fr

et pour plus de détails consultez en dernière page les « instructions aux auteurs »