

# Impact de l'émergence virale sur la sécurité transfusionnelle

Syria Laperche

*Département des agents transmissibles par le sang*

*CNR HBV, HCV, HIV en Transfusion,*

*INTS, Paris*

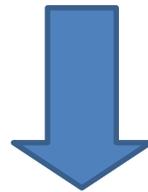
15ème Congrès de la Société Française d'Hémaphérèse

Paris, 10-12 décembre 2014

1

## Maladie émergente selon l'OMS

maladie dont l'apparition ou la recrudescence crée / peut créer un problème de santé publique.



Emergence infectieuse = déficit pour la sécurité transfusionnelle

# Les facteurs d'émergence

---

Augmentation de

- la densité des réservoirs de virus,
- l'adaptation des vecteurs,
- la densité de population,
- des contacts de l'homme avec réservoirs

ou vecteurs

1. Facteurs climatiques (Pluies, Modifications climatiques...)
2. Facteurs liés aux activités humaines (Migration, Transports aériens, tourisme sexuel...)
3. bouleversements de l'écosystème (déforestations...)

Modification de l'agent pathogène (émergence de variants antigéniques)

Statut immunitaire de l'Hôte (immunosuppression et lutte anti-virale)

# Facteurs d'impact de l'émergence infectieuse sur le risque transfusionnel

---

- Agent
  - Virémie
  - Pathogénicité
- Donneur
  - Résidant ou ayant séjourné dans une région de circulation active
  - Virémie, aigue ou chronique, asymptomatique
- Produits sanguins
  - Efficacité de la transmission sanguine par l'importance de l'inoculum+++
  - Degré d'inactivation/Type de produit
- Receveurs
  - Pathologie sous-jacente
  - Statut immunitaire

# Emergence et leviers de sécurité dans les étapes de la chaîne transfusionnelle

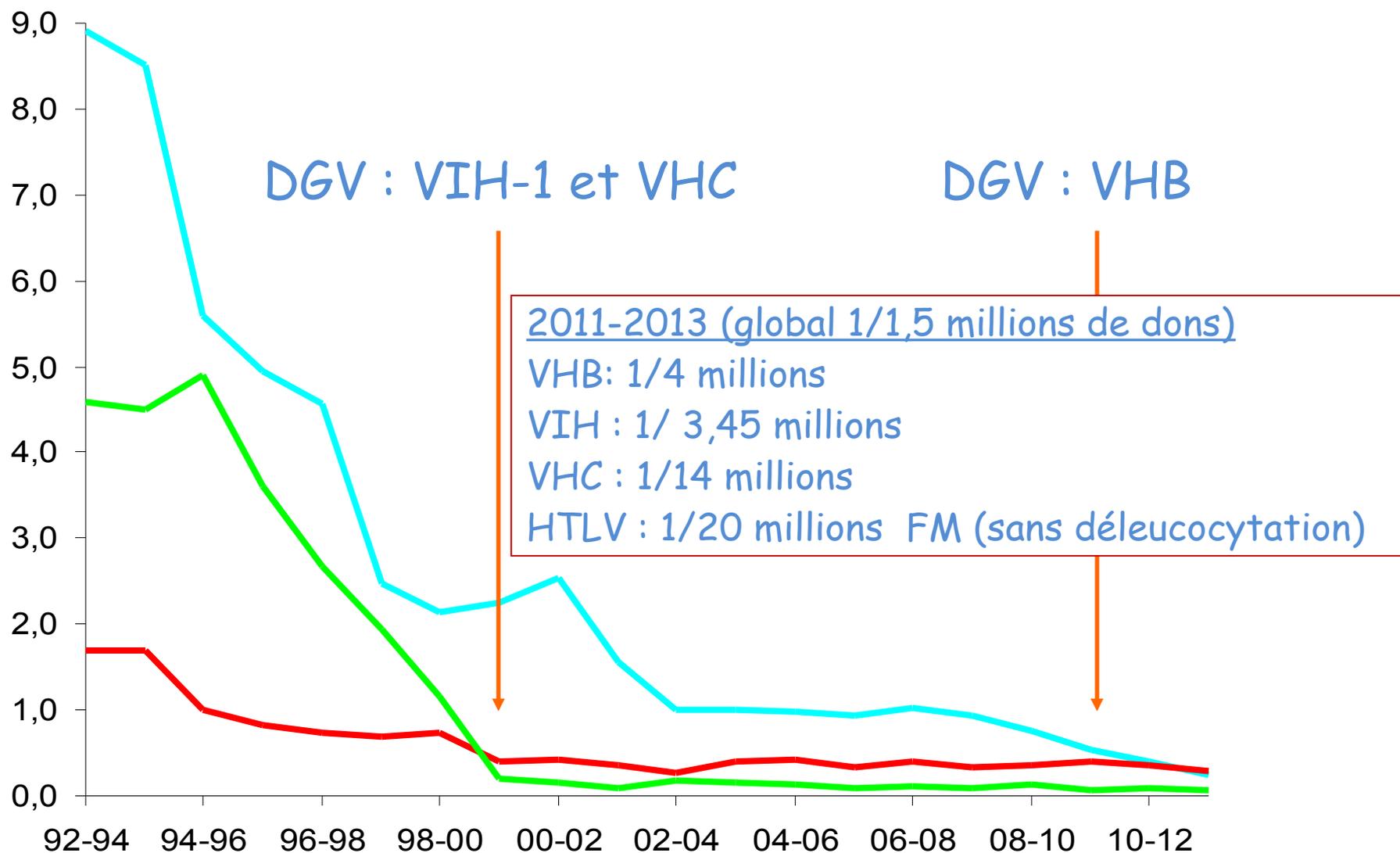
---

- Ajournement des sujets à risque
  - Séjours en zone d'endémie
  - Signes cliniques
  - Information post don
  - Suppressions ponctuelles de collecte
- Dépistage d'un marqueur biologique de virémie
- Inactivation du produit sanguin

# Mesures visant à réduire le risque infectieux transfusionnel

1956	Dépistage en RPR puis TPHA	Syphilis
1971	Dépistage de l'Ag HBs	VHB
1985	Dépistage des Ac-VIH-1	VIH-1
1987	Dépistage ciblé Plasmodium falciparum	Paludisme
1988	Dépistage des Ac-HBc	HNANB ALAT (supprimé 12/03)
1989	Dépistage des Ac-VIH-1/2	VIH-1 + VIH-2
1990	Dépistage des Ac-VHC	VHC
1991	Dépistage des Ac-HTLV-I systématique	HTLV
1997	Exclusion des donneurs transfusés	Agents non dépistés
1998	Leucodéplétion des produits cellulaires	HTLV, CMV, prions
2000	Exclusion des donneurs ayant fait un séjour de plus de 12 mois cumulés dans les îles britanniques entre 80 et 96	nv CJD
2001	Dépistage Génomique Viral (DGV) VIH-1 VHC	risque résiduel VIH/VHC
2006	Inactivation CPA+ (Antilles Réunion)	
2007	Dépistage ciblé des Ac-Trypanosoma Cruzii	Chagas
2010	DGV étendu au VHB	risque résiduel VHB

# Risque résiduel de transmission d'infections virales pour 1 million de dons entre 1992 et 2013



# Transmission d'infections virales par transfusion de 2000 à 2013 déclarées

Année de transfusion	VHC	VIH	VHB	TOTAL
2000				
2001	1	1	1	3
2002		1		1
2003			1	1
2004				
2005				
2006			1	1
2007			1	1
2008				
2009				
2010				
2011				
2012				
2013				
<b>TOTAL</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>7</b>

~1/1 million de receveurs 8

# Quels sont les défis virologiques émergents avec impact potentiel sur la sécurité transfusionnelle en 2014?

---

## Arboviroses

- Chikungunya
- West Nile Virus
- Dengue
- ZIKA.....

HEV

# Arboviroses

---

- Arbovirus : virus transmis par un arthropode
- Vecteur -> limitation géographique ou saisonnière
- Virémie courte, précédant les signes cliniques
- En général pas de portage chronique du virus
- Formes asymptomatiques +++ ou peu spécifiques (syndrome pseudo grippal, éruptions...)
- Formes graves: Système nerveux central, fièvres hémorragiques

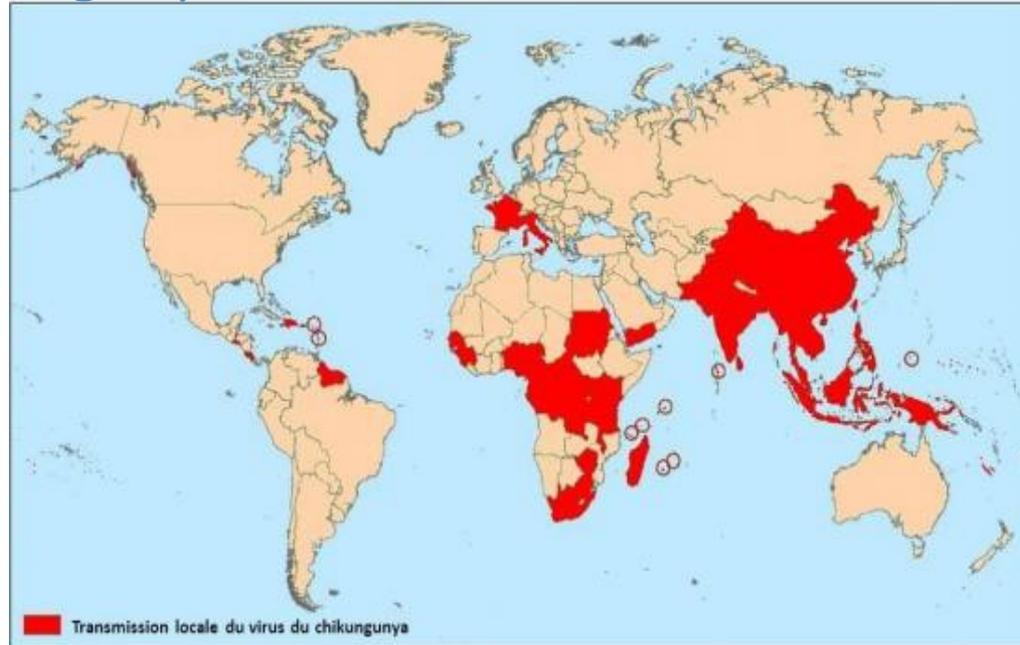
# Le Chikungunya



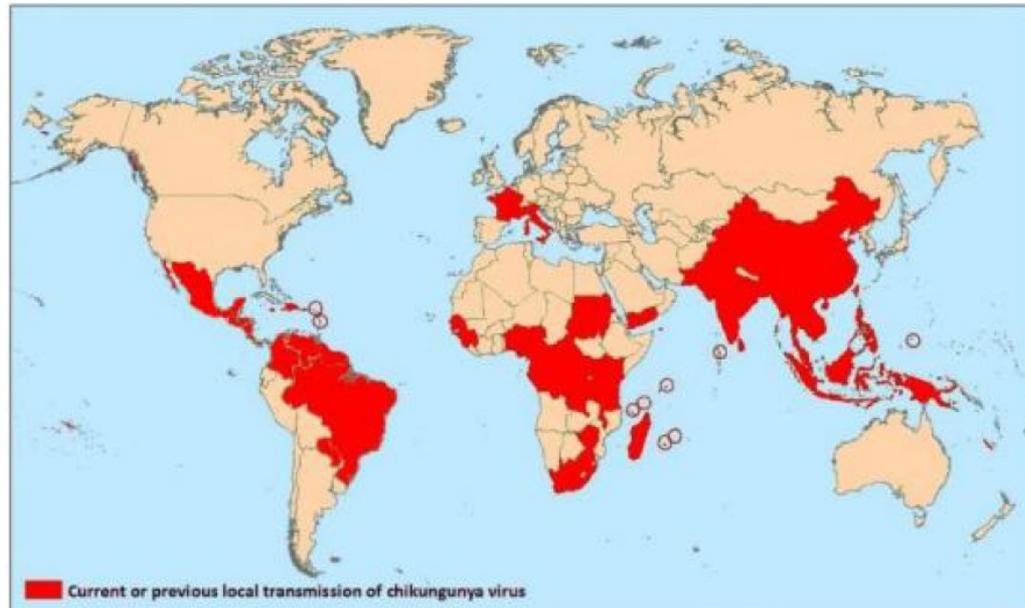
- Arbovirus de la famille des *Togaviridae*, genre *Alphavirus* (marcher courbé en swahili), Virus enveloppé à ARN
- Vecteur : Moustique *Aedes* (*aegypti*, *albopictus*, *polynesiens*...)
- 1ère épidémie identifiée en Afrique de l'Est en 1952 (Tanzanie) Thaïlande (58-70), Cambodge (61-62) Vietnam (64), Sri Lanka (65), Calcutta (64), Madras(65-73), Indonésie (82-85-98)...
- Incubation moy 4 - 7 jours (1-12j)
- Virémie : 5-7jours (2 j avant signes cliniques)
- Clinique (>80%) : Fièvre brutale élevée (2 -5 jours) avec arthralgies invalidantes, myalgies, céphalées, oedèmes, éruption cutanée

# Circulation du Chikungunya dans le monde (InVS)

Juillet 2014



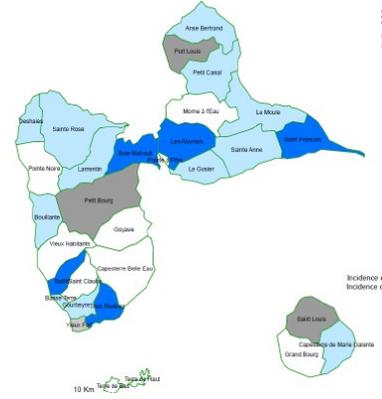
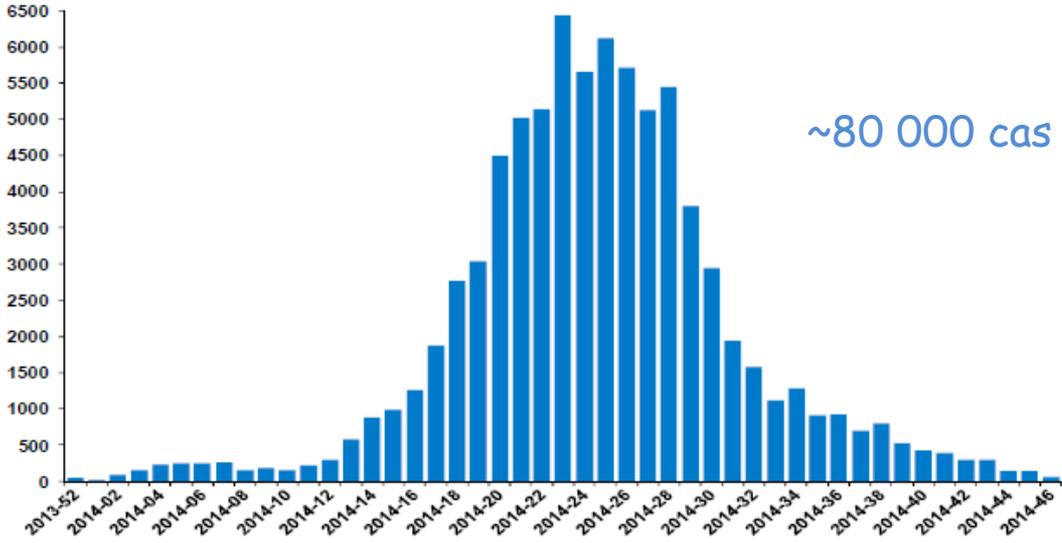
Novembre 2014



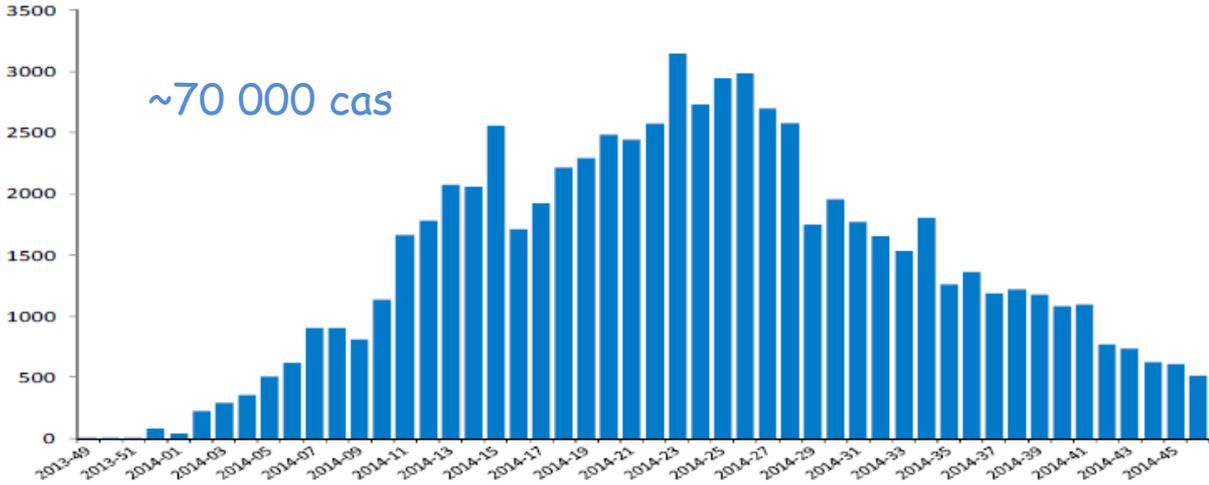


# Situation épidémiologique Chikungunya en Guadeloupe et Martinique au 16 novembre 2014

Nombre hebdomadaire de cas cliniquement évocateurs de chikungunya, vus en médecine de ville, estimé à partir des données du réseau de médecins sentinelles - S2014-52 à S2014-46—Guadeloupe



Nombre hebdomadaire de cas cliniquement évocateurs de chikungunya, vus en médecine de ville, estimé à partir des données du réseau de médecins sentinelles - Martinique—S2013-49 à S2014-46



# CHIK: Mesures de prévention du risque transfusionnel en France métropolitaine en 2014

---

## **A** Pour les voyageurs de retour de zone à risque :

- 1) Pays en zone «PALU» : ajournement des donneurs 4 mois ex: Haïti, République Dominicaine.
- 2) Autres pays : ajournement 28 jours après le retour en France métropolitaine.

## **B** Collecte en zone de circulation virale :

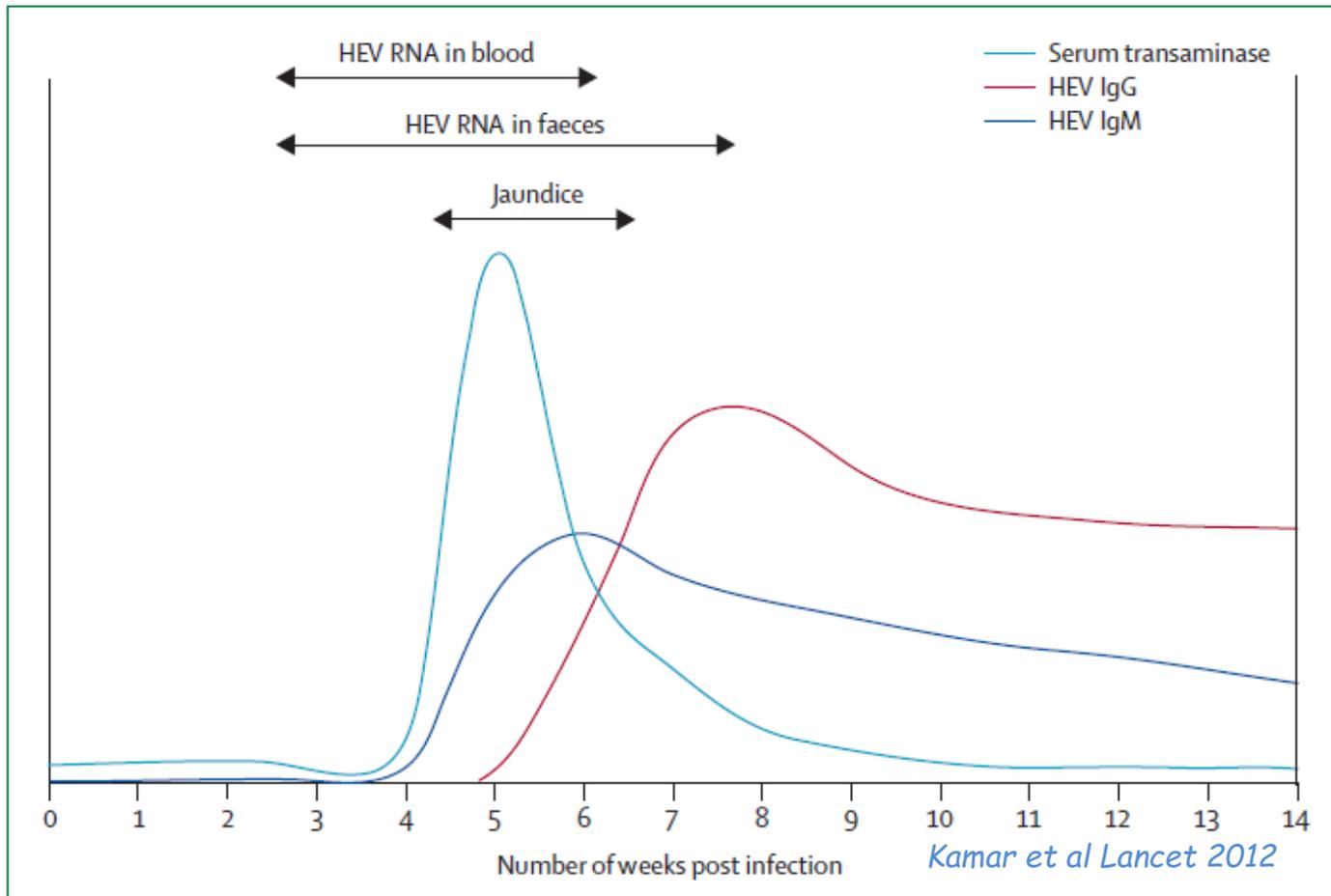
- 1) Plasmas : approvisionnement par la métropole : plasma traité par SD
- 2) Produits plaquettaires : technique d'atténuation des pathogènes (Amotosalen)
- 3) Concentrés de Globules Rouges :
  - Quarantaine de 72 heures + information post-don
  - Dépistage du génome viral de l'ARN CHIKV : depuis le 24/02/14 pour tous les dons de Martinique et Guadeloupe.  
~1/250 dons ARN pos en pic épidémique

# VHE généralités

---

- Famille : Hepeviridae, Genre : hepevirus, virus à ARN non enveloppé
- Identifié en 1983 mais « connu » depuis les années 50.
- 2 entités distinctes
  - Épidémique: PEV, transmission féco-orale, gt 1-2
  - Autochtone: pays industrialisés, zoonose, transmission par voie alimentaire, gt 3(4)
- Incubation moy 40 jours
- Clinique
  - Immunocompétent (2%) : manifestations générales voire neurologiques (Guillain Barré, méningites, encéphalites...)
  - hépatite aigue résolutive dans la plupart des cas en 3-4 semaines
  - Immunodéprimés : hépatite chronique (60%)

# VHE et risque transfusionnel



Virémie = 4 semaines

Formes asymptomatiques : 98%

## Prévalences IgG Anti-VHE :

### Test IgG Anti-VHE Wantai

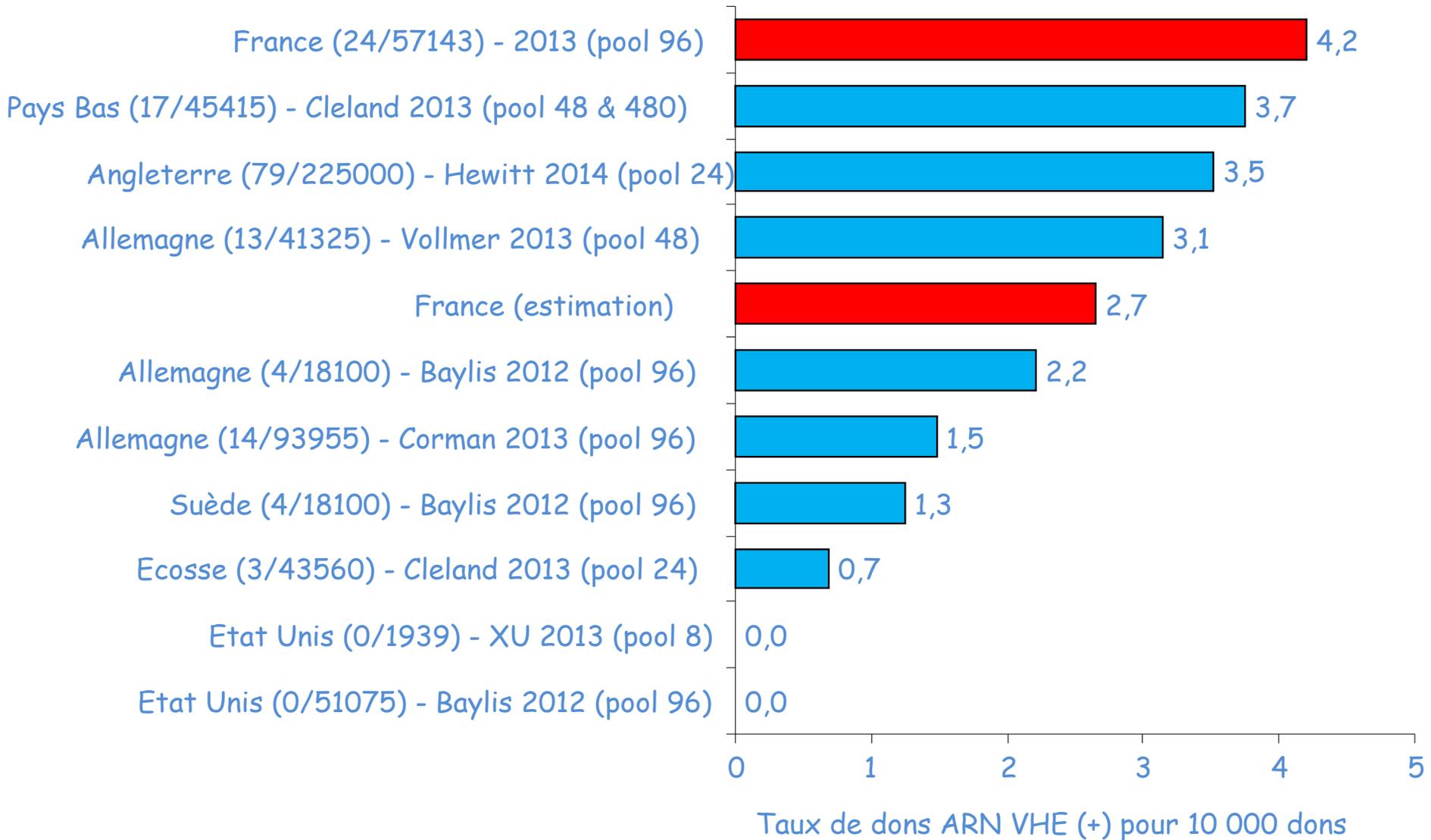
Ecosse	73/1559	4,7%	Cleland <i>et al</i> ; Vox Sang, 2013
Angleterre/Galles	58/595	10%	Beale <i>et al</i> ; Vox Sang, 2011
USA	364/1939	18,8%	Xu <i>et al</i> ; Transfusion, 2013
<b>France</b>		<b>23%</b>	<i>rédaction en cours</i>
Hollande	1401/5239	26,7%	Slot <i>et al</i> ; Eurosurv, 2013
Chine	14608/44816	32,6%	Guo <i>et al</i> ; JCM, 2010
<b>France Sud-Ouest</b>	<b>268/512</b>	<b>52%</b>	Mansuy <i>et al</i> , EID, 2011

## 3 VHE et transfusion : données

---

- Transmissible par transfusion : cas décrits en Asie et en Europe
- France: 15 cas décrits entre 2006 et 2013
- Tous PSL impliqués (yc Plasma Intercept)
- Fin 2012 : DGV VHE sur plasma destiné au PFC-SD (pool de 96)  
juin 2013 : 1 / 2000 dons ARN- VHE + (8/16 749 dons)
- Estimation du risque qu'un don de sang soit infecté par le VHE  
(InVS) : 1 / 3 800 dons (IC 95% : 1 / 6 200 - 1 / 2 700)

# Taux de dons ARN VHE positifs pour 10 000 dons : comparaisons internationales



# 13 Risque VHE pour le receveur

---

➤ 788 dons ARN VHE pos dans la chaîne transfusionnelle par an

➤ Quelle est la probabilité pour un receveur ayant reçu un produit virémique d'être infecté par le VHE ?

Dose minimale infectieuse ?

Pouvoir immuno-protecteur des Ac anti-VHE ?

➤ Quelle est la probabilité pour un receveur ayant reçu un produit virémique de développer une infection sévère (hép chronique) ?

- % d'immunodéprimés chez receveurs ?

- Proba pour un immunodéprimé de développer une hép chronique ? 60%

- Mortalité des receveurs immuno-déprimés ?

# Risque VHE pour le receveur

---

*Hewitt P. Lancet 2014*

▪ Prévalence ARN-VHE : 1 / 2 848 (0,04%; 79/225 000 dons)

▪ Suivi de 43 receveurs de PSL ARN VHE pos\* : 18 (42%) infectés

- Le risque dépend du PSL transfusé (inoculum) :

4/10 (40%)

(50%)

(100%)

1/1 (100%)

CGR 4/16 (25%)

Concentré de plaquettes

Plaquettes d'aphérèses 7/14

Plasma frais congelé 2/2

Concentré de granulocytes

- Transmission du VHE + élevée si pas d'Ac détectables et une CV élevée dans le don

- 1/43 receveur : hépatite post-transfusionnelle (ictère léger)

➔ Pas d'urgence de mettre en œuvre le dépistage du VHE

# VHE et transfusion en bref en 2014

---

- La transmission transfusionnelle par PSL (MDS non décrite) du VHE est une réalité mais le risque réel doit encore en être établi avec précision
- Les immunodéprimés sont des sujets à risque mais on n'en connaît pas la proportion (ni la réelle définition) parmi les transfusés
- Le risque d'infection environnemental est supérieur au risque transfusionnel (cf données de l'hémovigilance)
- Dépistage de l'ARN du VHE sur le plasma-SD exigé par la pharmacopée européenne

# Conclusion

---

Les agents infectieux ont un avantage évolutif sur les humains

- adaptabilité
- modifications de la virulence et des modes de transmission
- développement de résistances aux drogues
- haut potentiel répliatif

L'équilibre entre les hommes et les agents infectieux dépend des changements démographiques et des comportements humains

En cas d'émergence, la coordination au niveau mondial fait preuve d'efficacité dans l'identification et le contrôle de la menace

# Conclusion

---

- Risque transfusionnel viral maîtrisé dans les pays industrialisés : menace de demain risque émergent
- 2 niveaux sécuritaires
  - Vigilance et recherche proactive (outils innovants + biothèques)
  - Mesures préventives spécifiques
- Lutte anti-émergence transfusionnelle : constats
  - Rationnel de la mise en place des mesures sécuritaires hétérogène
  - Risque receveur négligé
  - Impact risque transfusionnel dans un contexte épidémique mal évalué

*(Chik Réunion 2005-07 : 47 infections transfusionnelles évitées contre 312500 à 757000 sujets infectés par piqûre de moustique)*

  - Coût efficacité manquant

# Remerciements

---

InVS

Josiane Pillonel

Département des maladies infectieuses

ANSM

Equipe PSL (direction Biovac)

cellule d'aide à la décision

EFS

Di... G... li...