SÉCURISATION DES DONS DE SANG ET AGENTS INFECTIEUX ÉMERGENTS

Dr Pierre GALLIAN, Direction Médicale de l'EFS

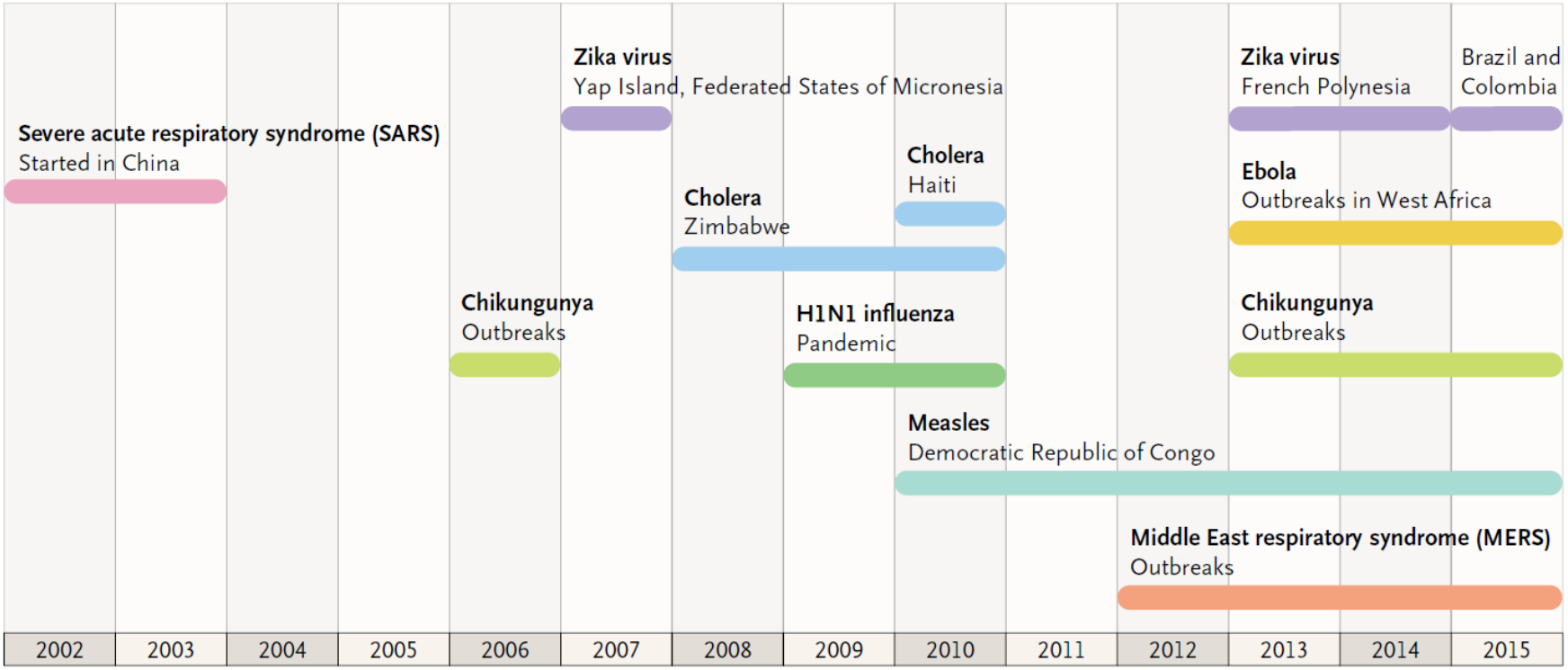


Figure 1. Major Emerging and Reemerging Infectious-Disease Outbreaks, Epidemics, and Pandemics, 2002 through 2015.

The Neglected Dimension of Global Security — A Framework for Countering Infectious-Disease Crises

Peter Sands, M.P.A., Carmen Mundaca-Shah, M.D., Dr.P.H., and Victor J. Dzau, M.D.

RISQUE TRANSFUSIONNEL :

Prélever un donneur

1) Au cours de la phase asymptomatique ou pré-symptomatique d'une infection

et

2) Présenter un pathogéne infectieux dans le sang

Dépistage de maladies transmissibles

VHB : AG-HbS, AC-HbC, DGV → FS = 55→25 Jours (AG HbS) → VHB : RR 1 / 2 Millions unités
VHC : AC-HCV, DGV → FS = 90→10 Jours → VHC : RR 1 / 8 Millions unités
VIH : AC-VIH I et II, DGV → FS = 22→11 Jours → VIH : RR 1 / 3 Millions unités
HTLV : AC-HTLV I et II
Syphilis : AC anti-tréponème sur tous les dons
CMV sur certains dons
Paludisme : AC sur certains dons
Emergence WNV (Risque Avéré: encéphalite), Dengue (Risque Théorique), CHIK (Risque Théorique)
Plasma VHE (Plasma TRT) (Hépatite Chronique, Greffe CSH, transplantation et Immuno-Dép (VIH et Onco) B19/VHA (Plasma LFB)

Caractéristiques immuno-hématologiques

Détermination des groupes sanguins ABO.D, RH.K, Etendu
Dépistage AC anti-Groupes Sanguins
AC anti-HLA sur certains dons

IPD → Don de Sang Total ← Entretien médical ← Candidat au Don

Don de Sang Total → Déleucocytation Centrifugation → Séparation

- Congélation → O- Plasma (TRT.SEC 2 mois / FRACTION) → 1 an -25°
- Mélange 5 PQ → O- MCP 5J/20-24°
- Solution C → O- CGR 42J/2-6°

SÉCURISATION DES DONS DE SANG

ET VIRUS ÉMERGENTS

Dr Pierre GALLIAN, Direction Médicale de l'EFS

VIRUS ZIKA
INTRODUCTION DANS LES CARAÏBES
FIN 2015

Des particularités → réactivité

Risque transfusionnel : inconnu → probable

Des outils de dépistage : absents →disponibles mais non marqués CE

Bilan des épidémies terminées de Zika au 10 novembre 2016

	Guadeloupe	Guyane	Martinique
Semaine de début d'épidémie	2016-17	S2016-01	2016-03
Durée de l'épidémie (semaines)	22	36	39
Semaine de fin d'épidémie	2016-38	S2016-36	2016-41
Semaine du pic épidémique	2016-23	S2016-17 et 19	2016-11
Nombre cumulé de cas cliniquement évocateurs	28 345	9 700	35 190
Nombre cumulé de formes neurologiques sévères *(dont nb cumulé de SGB)*	110 (74) 65 (37)	8 (5)	37 (32)
Nombre cumulé de femmes enceintes positives Zika	589	1 034	551
Nombre cumulé d'anomalies cérébrales fœtales *(dont nb cumulé de microcéphalies)*	28 (10) À venir (1 premier cas à ce jour)	14 (3)	14 (7)
Nombre de décès	2	0	1

Virus ZIKA : Epidémie aux Antilles

Mesures de prevention mises en oeuvre pour les produits sanguins

Martinique, Guadeloupe & Guyane

MESURES PRE EXITANTES (mises en oeuvre dans un contexte de circulation de la Dengue):

- CGR : QUARANTAINE DE 3 Jours & INFORMATION POST DON RENFORCÉE
- PLAQUETTES : ATTENUATION DES PATHOGENES :Intercept®
- Plasma : APPROVISIONNEMENT par la metropole

Arbovirus	Genus	INTERCEPT Log_{10} Reduction
West Nile Virus	Flavivirus	>6.8
Dengue	Flavivirus	>5.6[1]
Chikungunya	Alphavirus	>6.4
Zika	Flavivirus	>6.6[2]

[1] Musso D. et al, Transfusion. 2014 54, 2924-30
[2] Aubry M. et al. Transfusion, 2016

MESURES SPECIFIQUES :

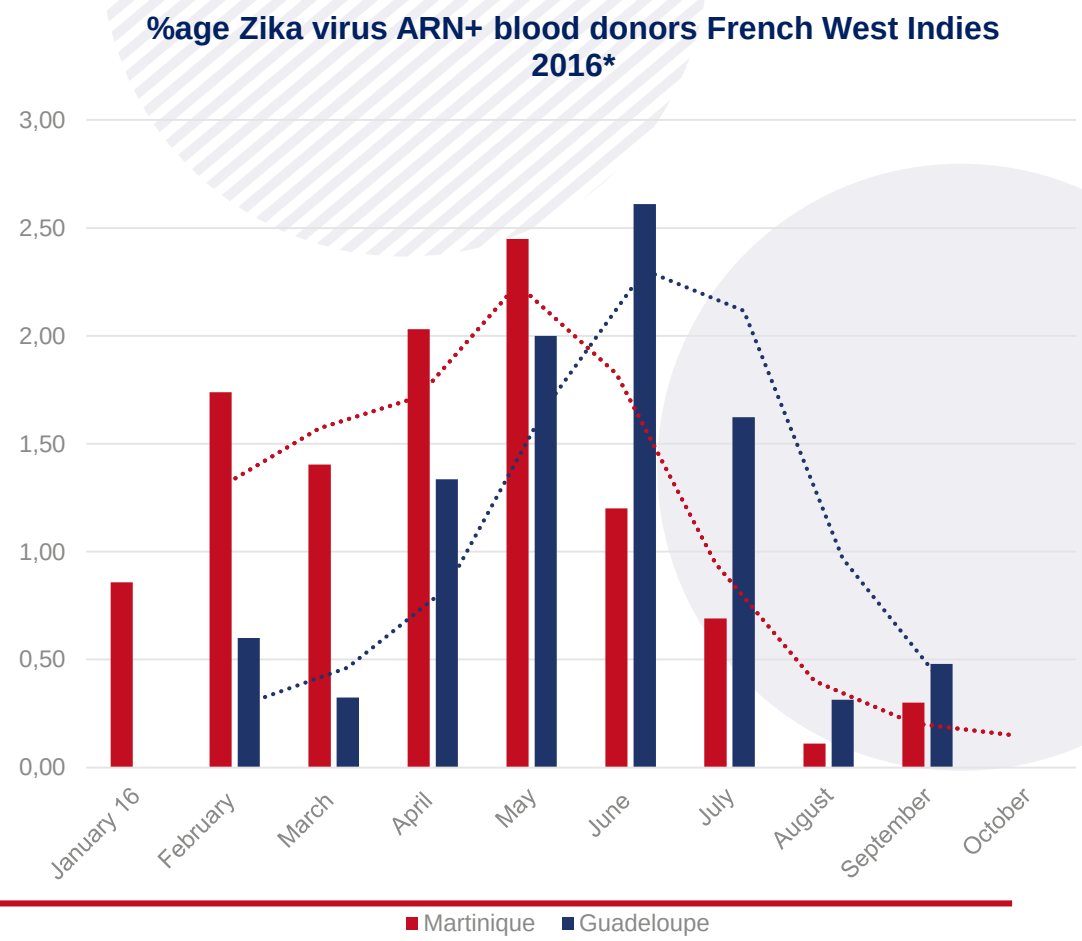
- Depuis le 4 janvier 2016, Transfusion des femmes enceintes par des CGR collectés en metropole

Depuis le 15 fevrier 2016, dépistage unitaire du genome viral

DGV unitaire de l'ARN du virus ZIKA

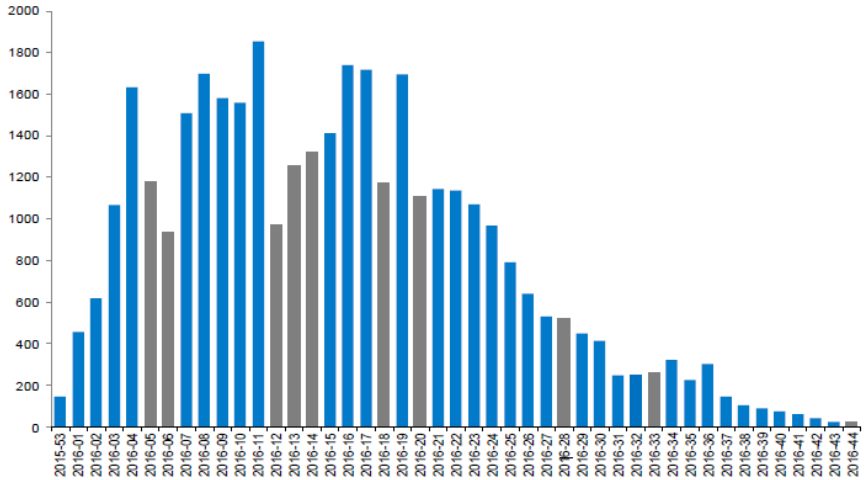
- DGV unitaire, plateforme semi automatique (RealStar® Zika Virus RT-PCR Kit, Altona) mise en oeuvre dans un laboratoire dédié à Marseille.

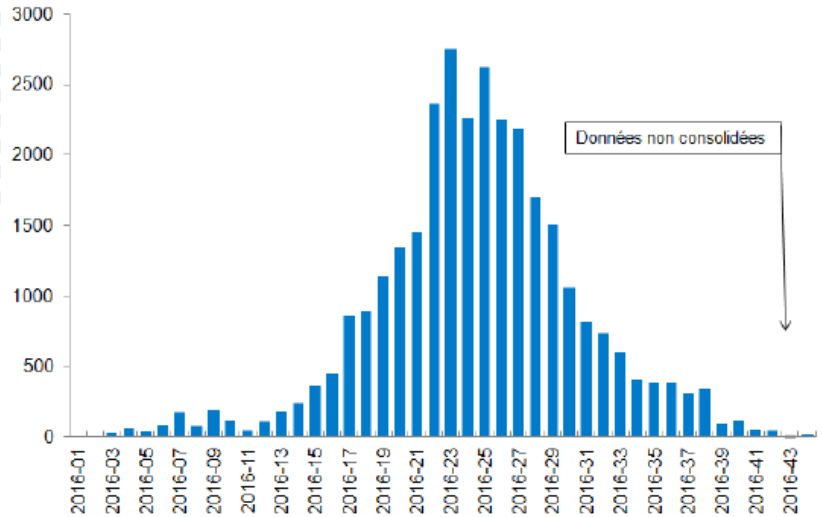
- DU 19 JAN AU 1ER NOV 2016,
- 14309 DONS TESTÉS
- 147 DONS ZIKV RNA POSITIFS (1,03 %).
- - 90 ZIKV RNA POSITIFS /8406 DONS TESTES EN MARTINIQUE (1,07%)
- -57 ZIKV RNA POSITIFS /5903 DONS TESTES EN GUADELOUPE (0,97%)



* Pierre Gallian, data to be published

Epidémie ZIKA aux Antilles
Surveillance des cas cliniquement évocateurs





Martinique: cas cliniques évocateurs = 36680
(au 4 nov 2016)

Guadeloupe: cas cliniques évocateurs = 30590
(au 4 nov 2016)

Virus ZIKA : Mesures de prevention en métropole

- ✓ Ajournement de 28 jours des donneurs ayant voyagé ou residé dans une zone de circulation virale,

- **MESURES SPECIFIQUES - 16 mai 2016:**

  - ✓ Ajournement de 28 jours des donneurs ayant eu des rapports sexuels avec un homme avec un diagnostic d'infection par le Zika-V ou un homme ayant séjourné dans une zone de circulation virale dans les 3 mois precedent le dernier contact sexuel,

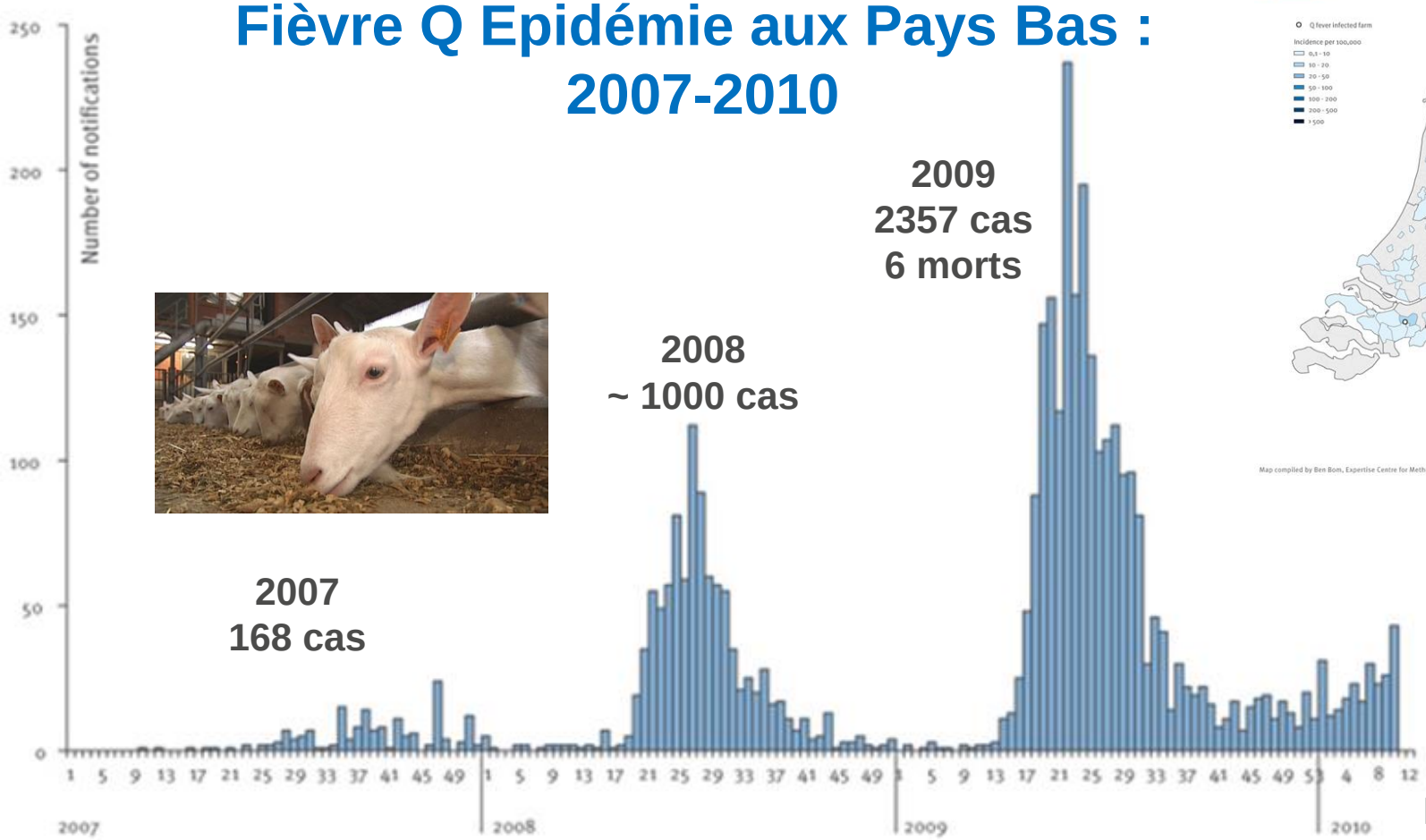
SÉCURISATION DES DONS DE SANG

ET INFECTIONS BACTERIENNES

Dr Pierre GALLIAN, Direction Médicale de l'EFS

INFECTIONS BACTÉRIENNES: EMERGENCE

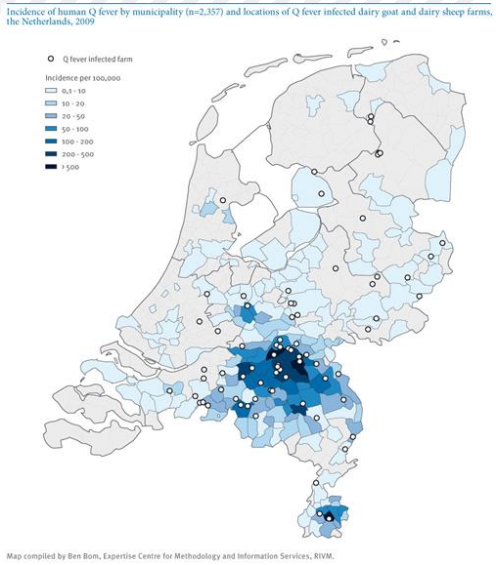
Fièvre Q Epidémie aux Pays Bas : 2007-2010



2007
168 cas

2008
~ 1000 cas

2009
2357 cas
6 morts



2010
482 cas
7 morts

DGV:
7000 tests,
Pas de positif

Eurosurveillance, Volume 15, Issue 12, 25 March 2010

Fièvre Q : Epidémie en France

1996	Briançon (Ht Alpes)	29 cases
2000	Montoison (Drôme)	10 cases
2002	Chamonix (Ht Savoie)	99 cases
2007	Florac (Lozére)	14 cases

limitation géographique

Consequences : ++++

- **Arrêt momentané des collectes de sang :**
  2 mois (Florac), 4 mois (Briançon).

- **Ajournement des donneurs exposés aux risques d'infection (vallée de Chamonix residents & touristes)**

- **Destruction de PSL (51 dons, collecte de Florac)**

INFECTIONS BACTERIENNES TRANSMISES PAR TRANSFUSION(IBTT)

Origines possibles des contaminations :

Bactériémie asymptomatique du donneur (ex abcès dentaires)

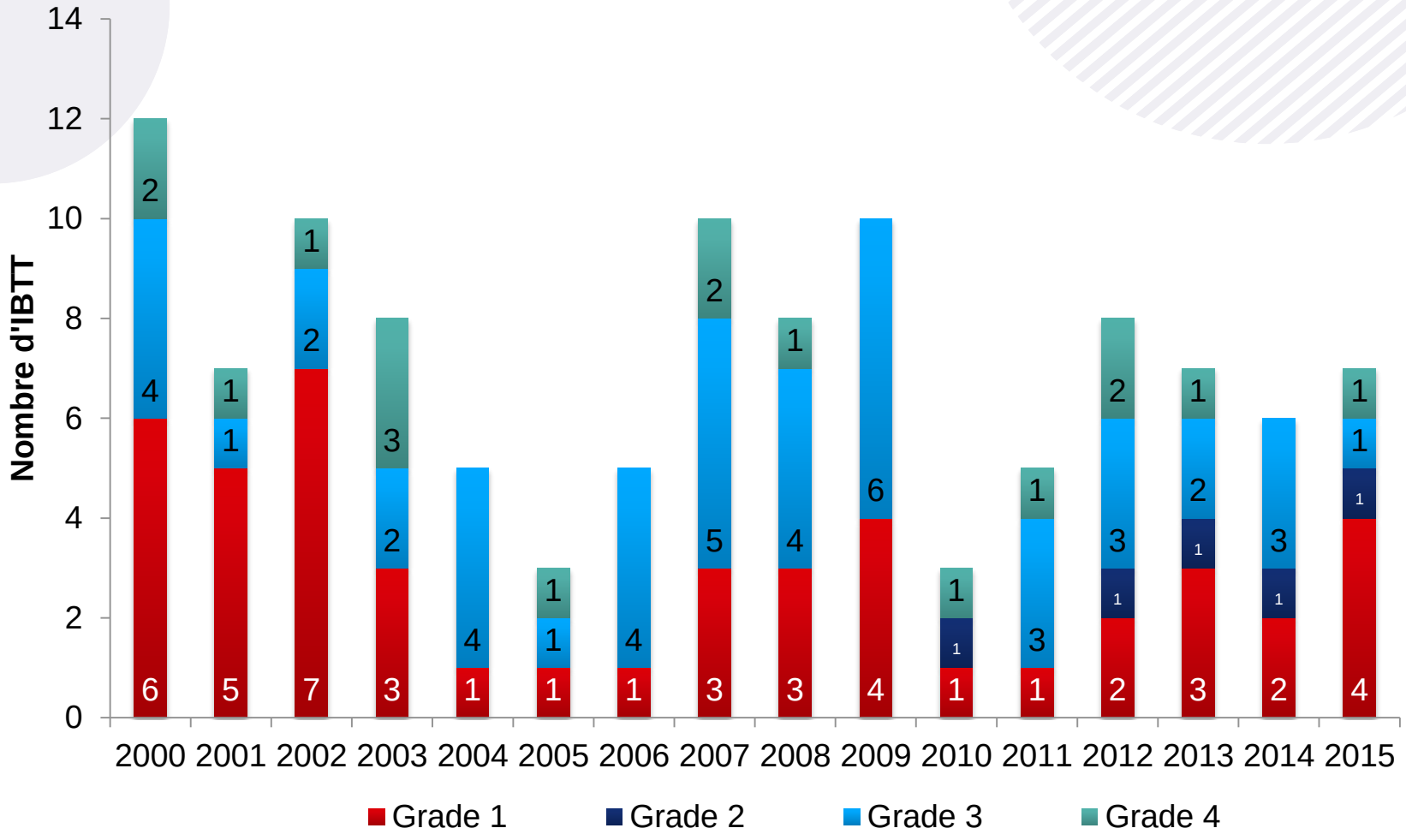
Bactéries cutanées

Environnement (circuit ouvert +++)

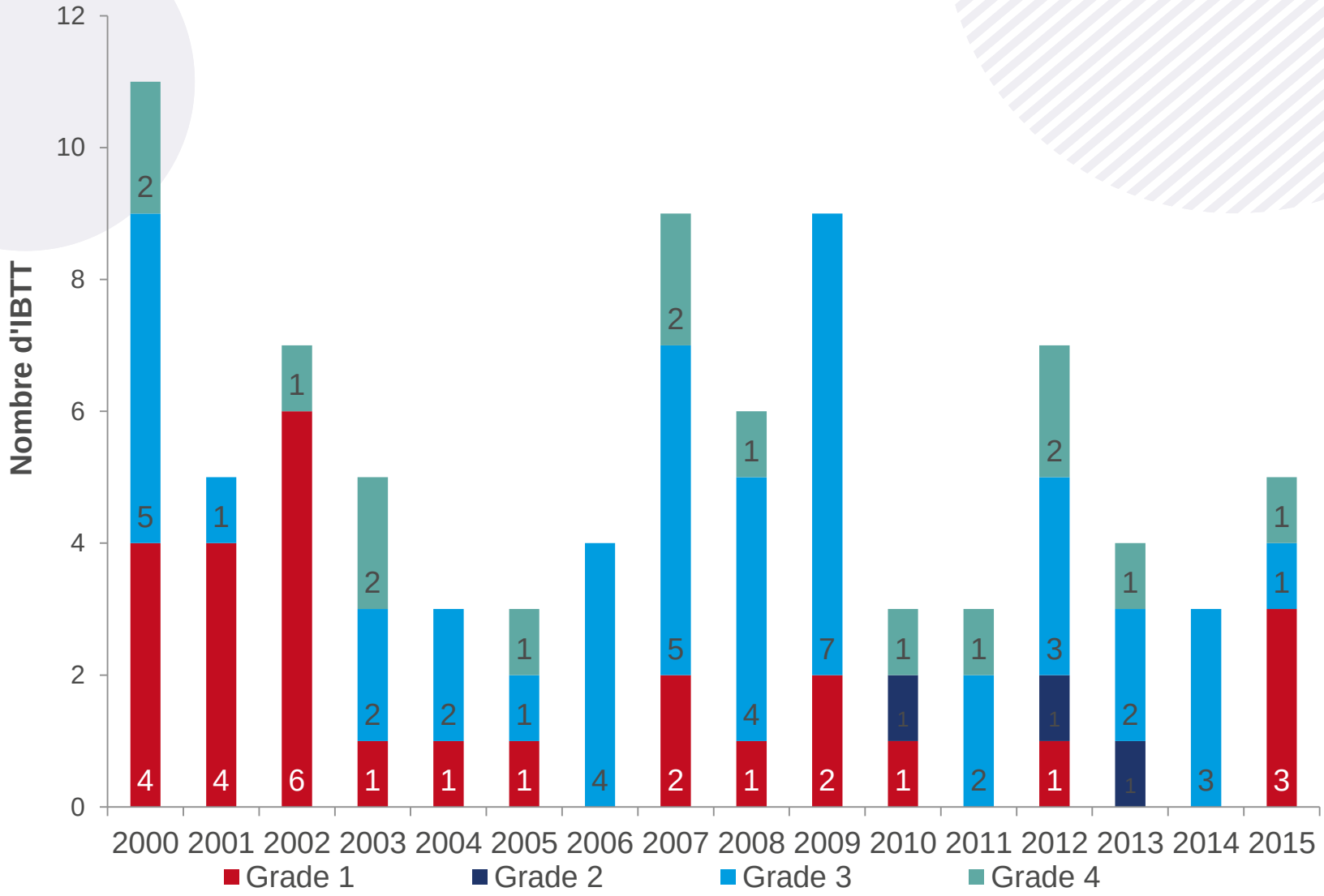
Stockage des PSL

- **Rupture de la chaîne du froid**
- **Température de stockage des CP (+20°C à +24°C)**

Evolution IBTT – Tous PSL (2000-2015)



Evolution IBTT – Plaquettes (2000-2015)

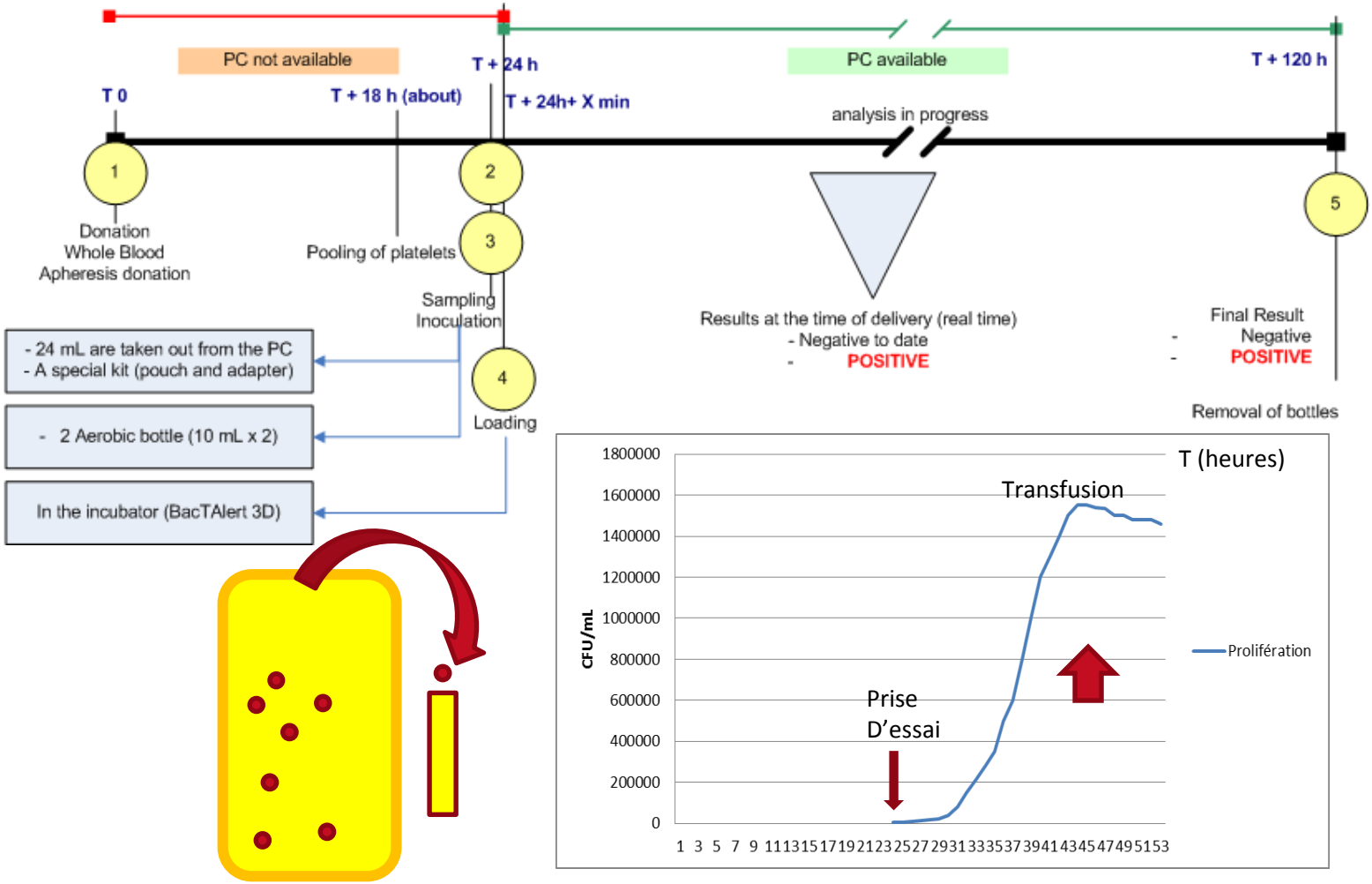


IBTT: Mesures de prevention

- **Prévenir la contamination du PSL**
  - **Sélection médicale des donneurs**
  - **Procédure de désinfection de la peau**
  - **Dérivation des premiers ml du prélèvement**
  - **Information donneur : information post - don**
  - **Déleucocytation systématique de tous les PSL**
  - **Préparation en circuit clos**
- **Éviter la multiplication bactérienne**
  - **Respect des températures de conservation et de transport des PSL**
- **Dépister la contamination : examen visuel du PSL à la distribution**

Les approches de la détection (Bact-Alert)

- La culture automatisée : test type précoce



Inactivation / atténuation (des pathogènes) des bactéries

PLASMA

- ✓Plasma frais congelé déleucocyté viro-atténué par solvant-détergent (PVA- SD)
- ✓Plasma frais congelé déleucocyté issu d'aphérèse viro-atténué par le bleu de méthylène (PVA-BM)
- ✓Plasma frais congelé d'aphérèse déleucocyté traité pour atténuation d'agents pathogènes par amotosalen (PFCAD-IA)
- ✓En développement : Pasteurisation du plasma (chauffage du plasma 10 heures / + 60° C et addition d'un mélange stabilisateur)

PLAQUETTES

- ✓ Plaquettes Amotosalen-HCl + UVA (technique Intercept® de Cerus) Autorisé en France pour les plaquettes (2005)
- ✓ Plaquettes UVC (Macopharma)
- ➢Riboflavine (vit B2) + UV (technique Mirasol ® de Caridian)

- Le risque bactérien (Plaquettes+++) constitue le risque infectieux le plus important de la transfusion,
- Un ensemble de « petites mesures » a permis de réduire le risque d’IBTT,
- Améliorer encore la prévention = les petits moyens, méthode de détection, méthode d’inactivation des pathogènes.

SÉCURISATION DES DONS DE SANG

ET PARASITOSES SANGUINES

Dr Pierre GALLIAN, Direction Médicale de l'EFS

PREVENTION DU PALUDISME TRANSFUSIONNEL
PREVENTION DE LA MALADIE DE CHAGAS

- AJOURNEMENT DES DONNEURS EXPOSES A L'INFECTION
- DEPISTAGE SEROLOGIQUE

- ATTENUATION DES PATHOGENES

PARASITOSES EMERGENTES ?

Babésiose (USA)

Leishmaniose,…

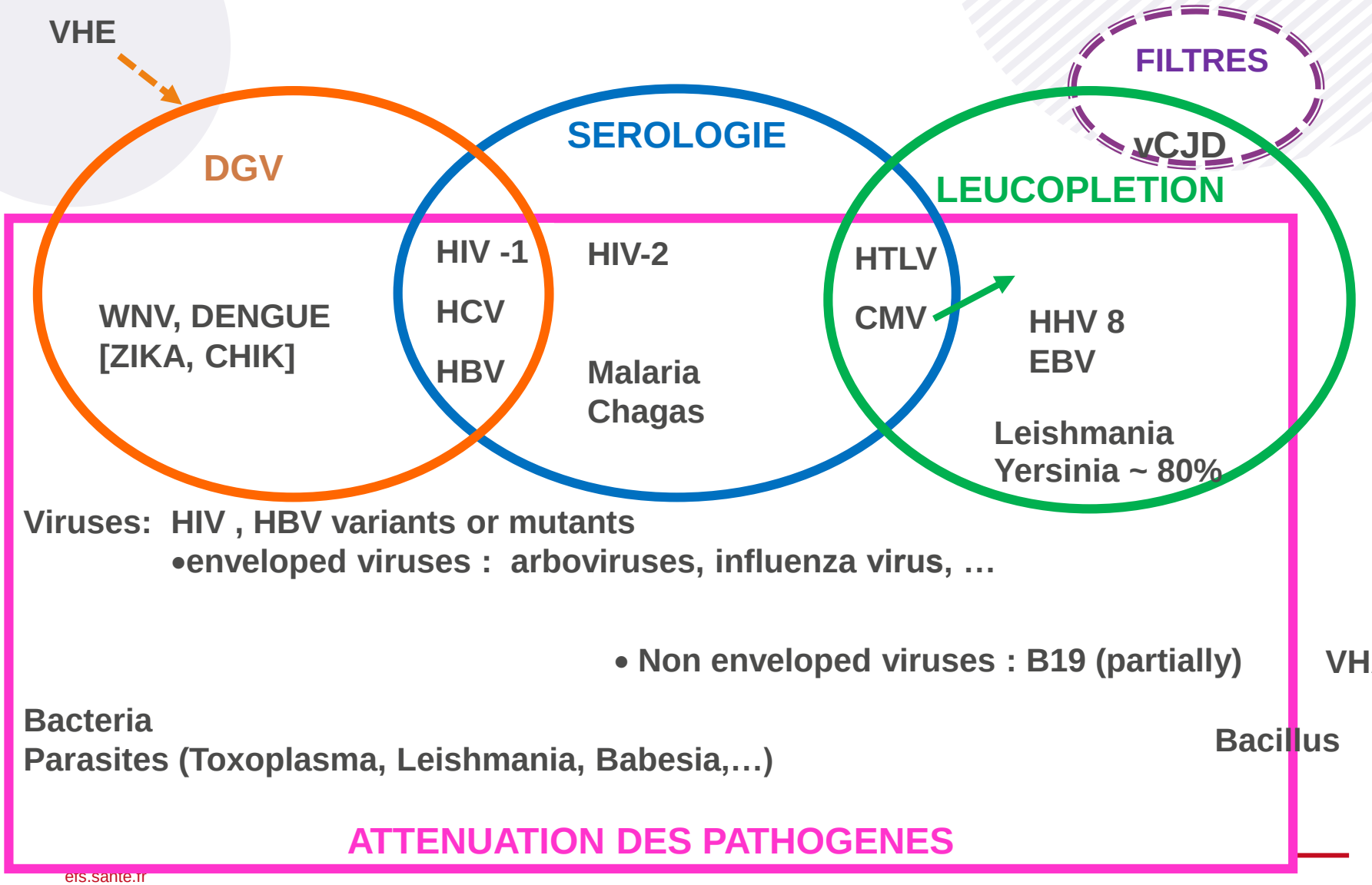
Prevention des infections

transmissibles par Transfusion

MESURES DE PREVENTION SPECIFIQUES	LIMITES	EXEMPLES
Dépistage Génome Viral en QBD	Disponibilité de l'outil de dépistage/marquage CE Limite de détection (CV faibles, PrEP*) Variabilité génomique	Kit CE WNV disponible sur Tigris et Panther Kit CE DENGUE disponible sur Panther Kit Zika disponible sur Panther, attente CE CHIK = ? HIV HIV-2
Dépistage sérologique	Profil immunosilencieux PrEP*	Pl falciparum (2012) HIV
MESURES DE PREVENTION NON SPECIFIQUES	**LIMITES**	**EXEMPLES**
Arrêt de la collecte +/- Approvisionnement Ajournement des donneurs exposés	Autosuffisance (plaquettes +++) Gestion phénotypes particuliers	CHIK à la Réunion
Sélection des donneurs Quarantaine + IPD	Proportion des formes asymptomatiques Compliance du donneur	Formes asymptomatiques : CHIK = 15%, WNV = 80%
Déleucocytation	Leucocytes résiduels → irradiation	
Désinfection peau Dérivation premiers mL du prélèvement Respect stérilité lors de la production Respect conditions de conservation Contrôles visuels des PSL	Essentiellement risque bactérien	
Détection bactérienne	Risque bactérien	
Atténuation des pathogènes	Autorisation pour plaquette et plasma CGR en cours d'évaluation Large spectre mais des exceptions Dépassement si CV forte > capacité atténuation (?)	Bactéries sporulées, virus nus (ex : VHE)

***PrEP =Pré Exposition Prophylaxie**

PRÉVENTION = ENSEMBLE DE MESURES



CONCLUSIONS

La sélection médicale des donneurs, les conditions de prélèvement et de préparation des PSL et la qualification biologique permettent aujourd'hui d'assurer une sécurité que l'on peut qualifier de très satisfaisante vis-à-vis des risques microbiologiques classiquement associés à la transfusion.

Ainsi les risques de transmission résiduels pour le VIH, VHC VHB et l'HTLV sont (période 2013-2015) :

- **HIV : 1 / 3,2 millions**
- **HCV : 1 / 32 millions**
- **HBV : 1 / 5,3 millions**
- **HTLV : 1 / 20.0 millions**

- Le risque parasitaire parait bien maitrisé même si de rares cas de transmission par transfusion sont rapportés en France (depuis 2000, 3 cas de paludisme post –transfusionnel en 2002, 2007 et 2012).

- Il persiste en revanche un risque microbiologique bactérien, notamment pour les plaquettes qui se traduit annuellement en France par 3 à 5 infections bactériennes graves transmises par transfusion (IBTT) responsables de 1 grades IV (décès)/an en moyenne ces 4 dernières années,

  - **CP : 1,63 / 100.000 dons (2009-2015)**

Réflexion en cours des autorités de tutelle pour la mise en œuvre d'une stratégie

Emergents → Veille + Réactivité