



# CNR Risques infectieux transfusionnels

Syria LAPEROCHE MD, PhD

Département des Agents Transmissibles par le Sang  
Institut National de la Transfusion Sanguine

RICAI  
18 -19 décembre 2017

# Mesures générales de prévention de la transmission infectieuse par la transfusion sanguine

Mesures	Objectifs	Moyens
Hygiène environnement de la collecte	Eviter la contamination bactérienne du produit sanguin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Désinfections environnement /peau</li> <li>• Détournement des 30 premiers ml</li> </ul>
Ajournement temporaire ou définitif des candidats au don à risque	Ne pas prélever les sujets potentiellement infectés	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspension des collectes</li> <li>• Séjours en zone de circulation virale active</li> <li>• Facteurs d'exposition, comportements/situations à risque</li> <li>• Signes cliniques</li> <li>• Information post don</li> </ul>
La qualification biologique des dons (QBD)	Faire un diagnostic d'infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dépistages systématiques et obligatoires</li> <li>• Dépistages « à la carte »</li> <li>• Dépistages orientés</li> </ul>
La préparation des produits issus du don de sang	Réduire (éliminer) la présence d'agents infectieux dans le produit sanguin durant sa préparation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucoréduction</li> <li>• Inactivation des pathogènes</li> <li>• Sécurisation plasma (quarantaine)</li> <li>• Préparation des MDS</li> </ul>
Vigilance scientifique et épidémiologique	Prévenir le risque émergent	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alertes</li> <li>• Réseaux internationaux</li> </ul>
Hémovigilance	Collecter les incidents transfusionnels	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réseau médical et institutionnel</li> </ul>

# Principales mesures visant à réduire le risque infectieux transfusionnel en France

1956	Anticorps- <i>Treponema pallidum</i>	Syphilis	Systématique
1971	AgHBs	HBV	Systématique
1985	Ac-HIV-1	HIV-1	Systématique
1986	Ac- <i>Plasmodium falciparum</i>	Paludisme	<u>Ciblé donneur</u>
1988	Ac-HBc <i>Taux des ALAT (supprimé 12/03)</i>	Hep nonA-nonB	Systématique
1990	Ac-HCV	HCV	Systématique
1991	Ac-HTLV	HTLV-1/-2	Systématique
1997	Exclusion des donneurs transfusés	Agents non dépistés	Systématique
1998	Leucodéplétion des produits cellulaires	nvCJD, HTLV, CMV	Systématique
2000	Exclusion des donneurs ayant fait un séjour de plus de 12 mois cumulés dans les îles britanniques entre 80 et 96	nvCJD	Systématique
2001	Dépistage des Génomes Viraux (DGV) HIV-1, HCV	Risque résiduel HCV, HIV	Systématique
2006	Inactivation CPA	arbovirus	Systématique (Antilles Réunion)
2007	Dépistage des Ac- <i>Trypanosoma Cruzii</i>	Chagas	<u>Ciblé donneur</u>
2010	DGV HBV	Risque résiduel HBV	Systématique
2012	DGV HEV	HEV	<u>Partiel</u> sur plasma (ciblé receveur)
2017	Inactivation CPA	Risque bactérien	Systématique (tout territoire)

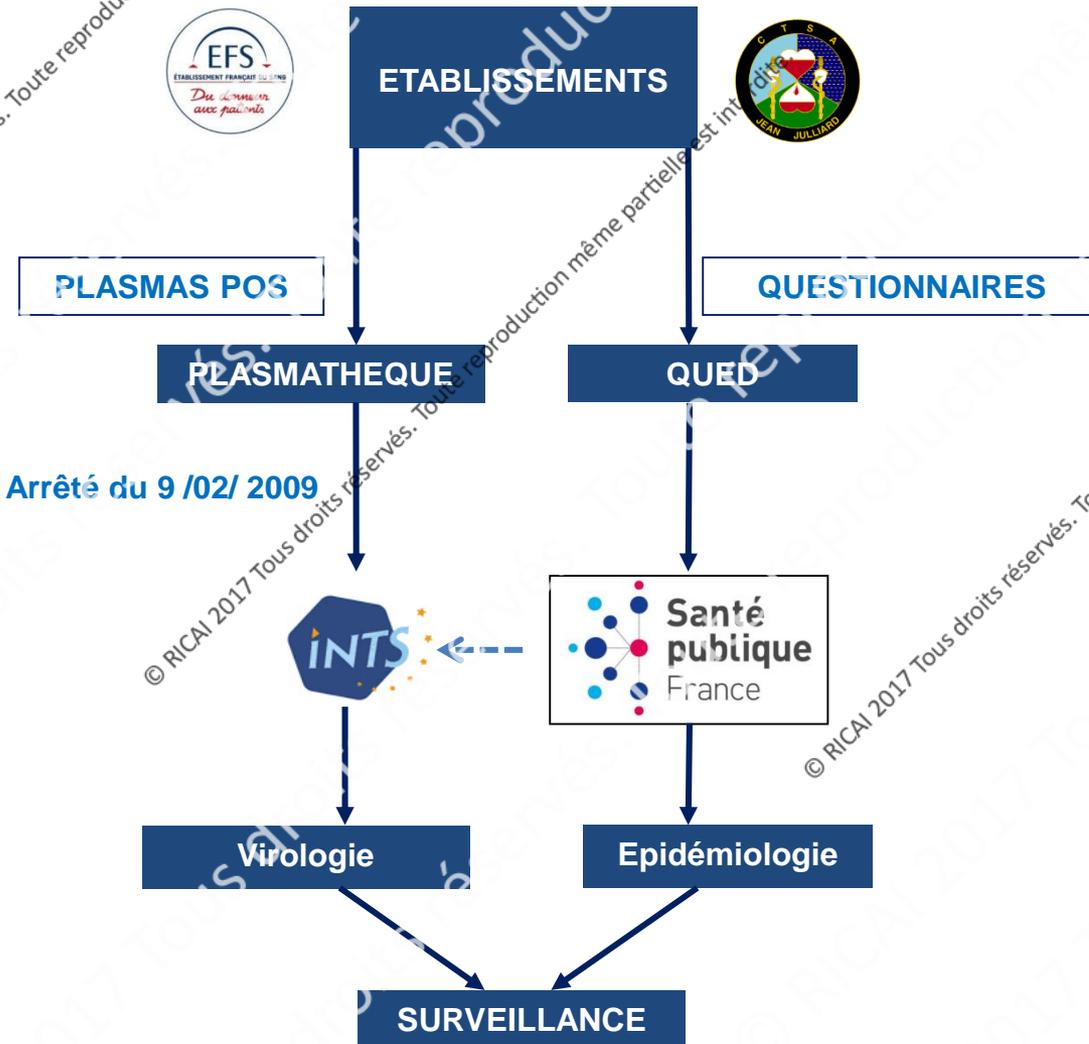
# La référence infectieuse et transfusion : l'expérience acquise

2001-17: Laboratoire de référence associé aux CNR VIH et VHB, VHC, Delta  
Nomination par arrêtés sur 3 mandats quinquennaux consécutifs

1 Surveillance nationale prospective et exhaustive des donneurs de sang (depuis 1985) et estimation du risque résiduel viral en partenariat avec les opérateurs (EFS, CTSA) et SpF

- Suivi les indicateurs épidémiologiques des infections virales transmissibles et dépistées systématiquement
- Identification des caractéristiques épidémiologiques et biologiques des donneurs confirmés positifs en lien avec leur statut (donneur connu, primo donneur)

# Surveillance des donneurs de sang en France: méthode générale



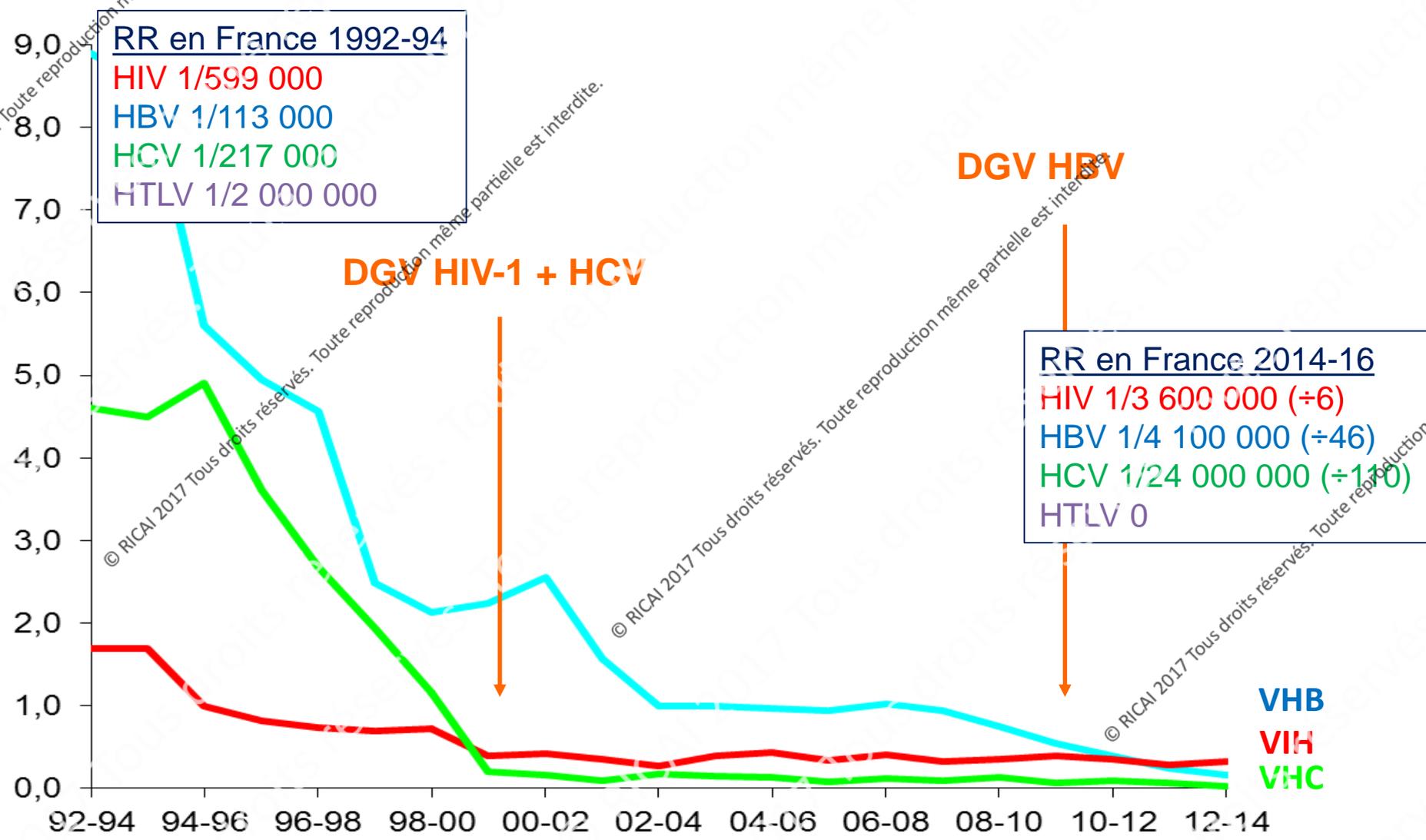
## TRIMESTRIELS

- Nombre de dons (nouveaux/connus)
- Pour chaque donneur confirmé positif :  
sexe, âge, type de donneur (nouveau/connu), origine géographique, facteurs de risque et délai depuis le dernier don.

## ANNUELS

- Répartition par sexe et âge des donneurs
- Synthèse des marqueurs viraux chez les donneurs.

# Risque résiduel transfusionnel viral en France 1992 - 2016 (par million de dons)



Source :SpF, INTS, EFS, CTSA

# La référence infectieuse et transfusion : l'expérience acquise

## 2001-17: Laboratoire de référence associé aux CNR VIH et VHB, VHC, Delta Nomination par arrêtés sur 3 mandats quinquennaux consécutifs

1. Surveillance nationale prospective et exhaustive des donneurs de sang (depuis 1985) et estimation du risque résiduel viral en partenariat avec les opérateurs (EFS, CTSA) et SpF

- Suivi des indicateurs épidémiologiques des infections virales transmissibles et dépistées systématiquement
- Identification des caractéristiques épidémiologiques et biologiques des donneurs confirmés positifs en lien avec leur statut (donneur connu, primo donneur)

## 2. Surveillance de la diversité virale chez les donneurs de sang (depuis 2000)

- Veille de l'émergence à impact transfusionnel
- Contribution à la connaissance des souches virales circulant en population générale et liaison avec les modes de contaminations

# Méthodes de la surveillance virologique au CNR

	HBV	HCV	HIV	HTLV
Compléments sérologiques	Titrage AgHBs AgHBe, AchBe Anti HBe totaux, IgM Anti Delta	Ag/Ac EIA Immuno Blot	Ag/Ac EIA Western Blot	ImmunoBlot
Sérotypage	AgHBs (Laperche 2001)	Anti-NS4 (adapté de Murex)	Gp120 (V3) (Barin. CNR VIH)	
Charge virale LdQ	Cobas Taq Man 6 UI/ml	Cobas Taq Man 25 UI/ml	Cobas Taq Man 34 copies /ml	
Génotypage mutations	Séquençage POL, S, preC/C	Inholipa 5'NC/Core Séquençage NS5b, NS3	Séquençage gp41, RT, protéase	

# Intérêt de la surveillance virale chez les donneurs de sang

- 1- population sentinelle de la population générale malgré la sélection
  - distribution géotypique similaire à celle de la population générale
  - liée aux facteurs de risque connus
- 2- veille sur l'émergence de variants à impact diagnostic potentiel
  - 6% des souches HBV chez les DS sont mutées dans l'AgtHBs
- 3- bibliothèque plasmatique d'échantillons caractérisés HIV, HCV, HBV, HTLV (n >8000)
  - évaluation des dispositifs de dépistage et de caractérisation virale (30 publications 2000-15)
- 4- contribue à l'évaluation de la stratégie de dépistage
  - impact des CV sur les méthodes de dépistage

	HBV	HIV	HCV
Période	2005-15	2000-15	2005-15
Nombre	2779	460	770
Moyenne	6,96 log UI/ml	5,01 log cps/ml	6,36 log UI/ml
Médiane	<b>2,48 log UI/ml</b>	4,09 log cps/ml	5,82 log UI/ml

# La référence infectieuse et transfusion : l'expérience acquise

## 2001-17: Laboratoire de référence associé aux CNR VIH et VHB, VHC, Delta Nomination par arrêtés sur 3 mandats quinquennaux consécutifs

1. Surveillance nationale prospective et exhaustive des donneurs de sang (depuis 1985) et estimation du risque résiduel viral en partenariat avec les opérateurs (EFS, CTSA) et SpF

- Suivi des indicateurs épidémiologiques des infections virales transmissibles et dépistées systématiquement
- Identification des caractéristiques épidémiologiques et biologiques des donneurs confirmés positifs en lien avec leur statut (donneur connu, primo donneur)

2. Surveillance de la diversité virale chez les donneurs de sang (depuis 2000)

- Veille de l'émergence à impact transfusionnel
- Contribution à la connaissance des souches virales circulant en population générale et liaison avec les modes de contaminations

3. Vigilance et évaluation de la stratégie globale du dépistage

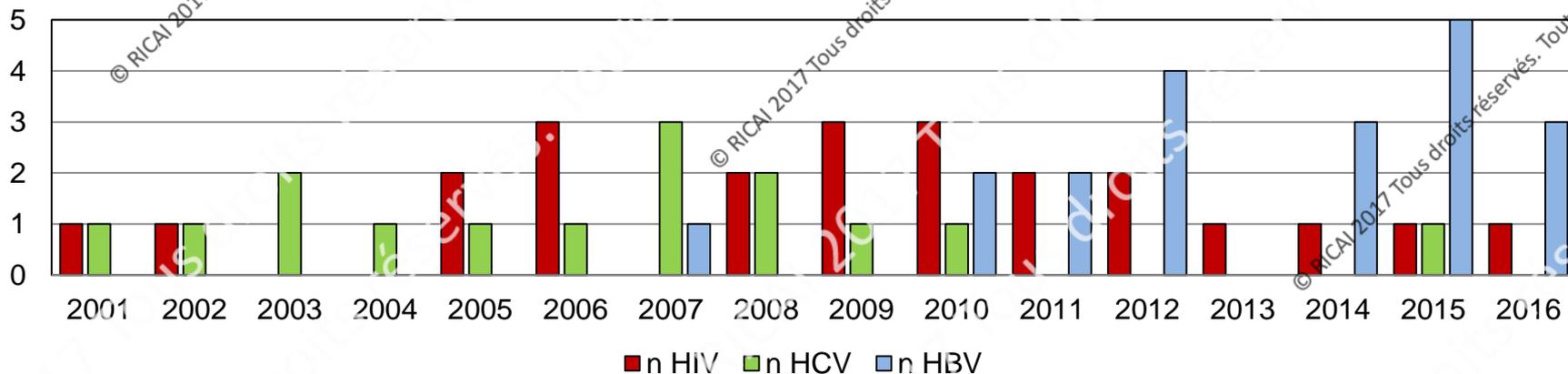
# Bilan global du DGV des DS en France entre 2001 à 2016

	N dons testés	N DGV pos/séro neg <sup>(1)</sup>	Bénéfice net DGV <sup>(2)</sup>
HIV	43.0 millions	23	21
HCV	43.0 millions	15	13
HBV (2010)	19.5 millions	20	20

(1) Pour les marqueurs sérologiques obligatoires de l'infection concernée

(2) Dons DGV positifs/ sérologie négative pour tous marqueurs recherchés

Nombre de cas DGV pos/séro neg par année



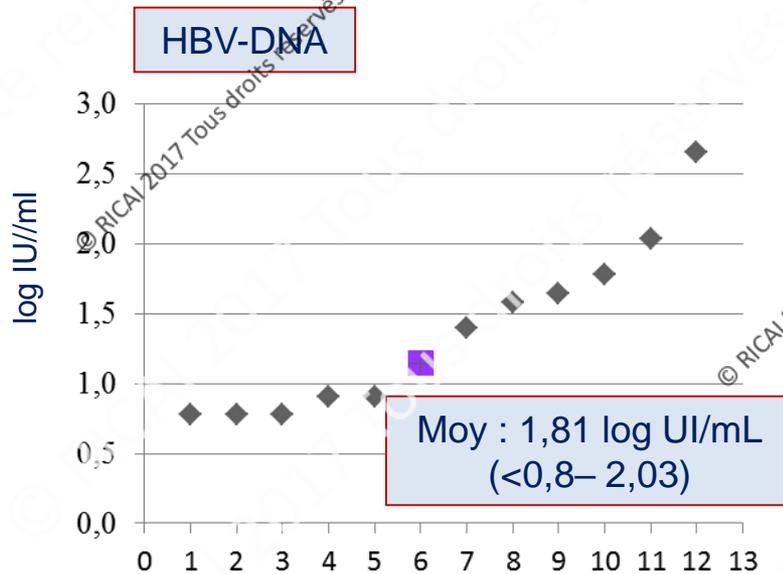
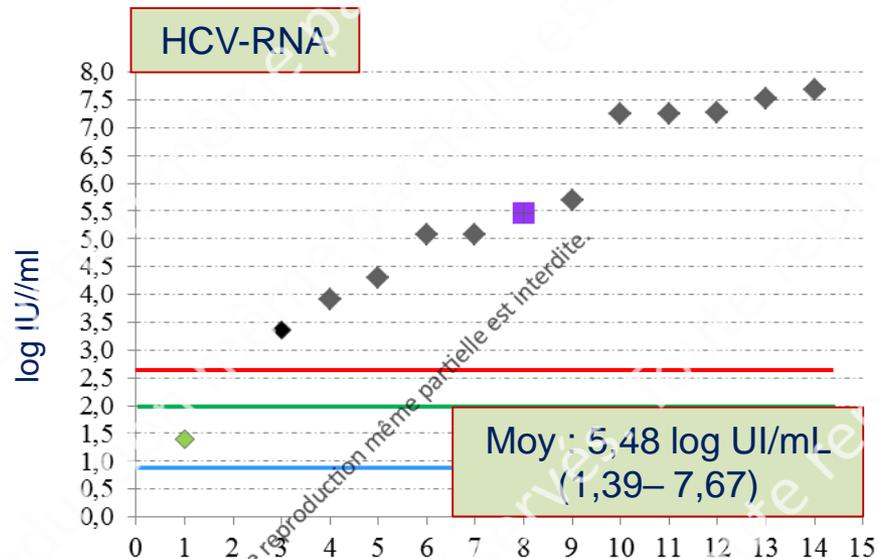
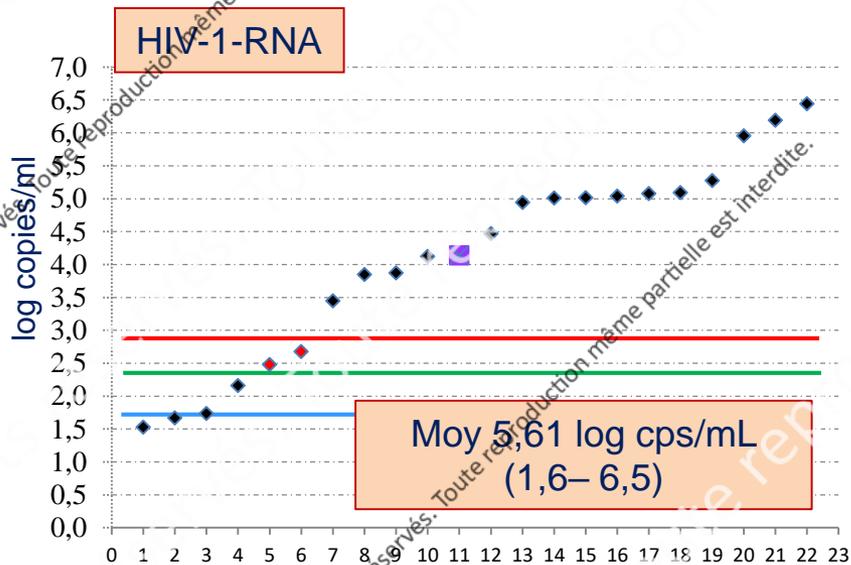
# Impact du changement de stratégie DGV en 2010 sur le nombre de cas DGV pos /sérologie neg

	2001-2010	2011-2016	p
	Pools x8 ou x24	unitaire	
N dons testés	25.2 millions	17.6 millions	
Gain par million de dons			
HIV	0.59 (n=15)	0.45 (n=8)	NS
HCV	0.56 (n=14)	0.06 (n=1)	0.007 <sup>(2)</sup>
HBV	Non applicable <sup>(1)</sup>	0.91 (n=16)	

(1) DGV unitaire partiel à partir de 2005

(2) Test Chi 2

# Distribution des charges virales des dons DGV pos/sérologie neg en France entre 2001 et 2016



Limite de détection théorique  
du DGV

x24 ———

X8 ———

x1 ———

■ Point médian

# La référence infectieuse et transfusion : l'expérience acquise

## 2001-17: Laboratoire de référence associé aux CNR VIH et VHB, VHC, Delta Nomination par arrêtés sur 3 mandats quinquennaux consécutifs

1. Surveillance nationale prospective et exhaustive des donneurs de sang (depuis 1985) et estimation du risque résiduel viral en partenariat avec les opérateurs (EFS, CTSA) et SpF

- Suivi des indicateurs épidémiologiques des infections virales transmissibles et dépistées systématiquement
- Identification des caractéristiques épidémiologiques et biologiques des donneurs confirmés positifs en lien avec leur statut (donneur connu, primo donneur)

2. Surveillance de la diversité virale chez les donneurs de sang (depuis 2000)

- Veille de l'émergence à impact transfusionnel
- Contribution à la connaissance des souches virales circulant en population générale et liaison avec les modes de contaminations

3. Vigilance et évaluation de la stratégie globale du dépistage

4. Investigations de profils biologiques complexes

5. Enquêtes transfusionnelles

2017 Seroconversion HIV donneur régulier (5 dons dans l'année précédant la SC), Homme, 57 ans, pas de FR déclaré, partenaire féminine HIV neg

		Ac HIV	(Ultrio ID ) LDD 95% 39 UI/ml (23 cps/ml)	CV (Cobas Taq Man) LDD 95% 17 cp/ml = 29 UI/ml LdQ 34 cps/ml	Génotype
Don N	J0	POS	POS	12 000 cps/ml	B
Contrôle	J12	POS	POS	14 000 cps/ml	B (99.9 % homologie 539 pb envelope)
Don N-1	J-135	NEG	NEG	Pos <34 cps/ml	B

R1	CGR	M 22	Greffé moelle	ARN neg 5 j post transfusion	DCD à J6 post transfusion
R2	MPC-IA	F 63	LAM 5	Neg M6 post transfusion	
MDS	Plasma				Pas d'enquête

# CNR RIT : futures orientations

2017-2021: Nomination du CNR « Risques infectieux transfusionnels »  
(Arrêté du 7 mars 2017)

1. Poursuite et développement des missions confiées sur les agents viraux à dépistage obligatoire dans le cadre des activités de référence des précédentes mandatures

- Surveillance
- Veille technique
- Evaluation de la stratégie globale
- Evaluation des mesures sécuritaires par l'analyse moléculaire

2. Mise en place et développement des nouvelles missions

- Elargissement du champ infectieux à d'autres agents à impact transfusionnel
- Transversalité et complémentarité: expertise coordonnée avec les CNR spécifiques et l'ensemble des parties prenantes (SpF, EFS, CTSA, ABM, ANSM, DGS, associations de patients, associations de DS)



AIDE A LA DECISION

## A. Les infections virales

- HIV** évaluer la compliance aux nouvelles mesures de sélection des DS (HSH) par l'étude des clusters moléculaires en lien avec le mode de transmission
- HBV** impact des infections occultes dans la sécurité transfusionnelle
- HCV** pertinence sur le maintien du dépistage des Ac vs ARN
- HTLV** révision des mesures sécuritaires
- Risque receveur en cas de suppression du dépistage des Ac en Métropole*
- Sans déleucocytation: 2 receveurs par an*
- Déleucocytation avec 90% d'efficacité : 1 receveur tous les 192 ans*
- HEV** réflexion concertée sur la mise en place d'un dépistage systématisé de l'ARN
- Arboviroses** bilan des mesures, recueil de données épidémiologiques et virologiques pour anticiper les futures mesures
- Emergents** veille pro active sur les agents non connus (métagénomique projet ANSM)
- Veille sur les agents nouvellement identifiés

## B. Les infections bactériennes

- 1- Surveillance de l'émergence d'un phénomène nouveau lié soit à une bactérie particulièrement agressive, ou au produit lui-même
- 2- Poursuite de la réflexion en lien avec l'ANSM sur la validation des cas d'IBTT dans un contexte d'infections nosocomiales possibles
- 3- Veille et surveillance des mesures de sécurisation de la transfusion et alerte en cas d'émergence sur la base des remontées des effets indésirables de donneurs.
- 4- Analyse multidisciplinaire des données issues de l'hémovigilance
- 5- Inventaire et alimentation prospective de la soucho-thèque hébergée à l'ANSM.

## C. Les infections parasitaires (Paludisme)

- Animer une réflexion multidisciplinaire sur les donneurs asymptomatiques chroniques en lien avec l'équipe du CNR Paludisme, l'ANSM et l'EFS.
- Eléments d'étude :
  - *Estimation du nombre de donneurs asymptomatiques dangereux et prévision de l'évolution de leur prévalence chez les donneurs en France.*
- Optimisation des mesures préventives

## D. Les infections prioniques

- Projet collaboratif avec l'EFS pour évaluer le potentiel de transmissibilité à partir d'une bibliothèque de couple de donneurs/receveurs

# Remerciements

## **CNR/INTS**

Laure BOIZEAU  
Daniel CANDOTTI  
Rémi CAPARROS  
Pierre CAPPY  
Johanna GOMEZ  
Clémence HAMON  
Cathy JOURDAIN  
Lucilia LOPES  
Quentin LUCAS  
Christine PORTAL  
Virginie SAUVAGE  
Micheline THAUVIN  
Annabelle SERVANT-DELMAS  
Et les anciens...

## **EFS et le CTSA**

Tous les collègues qui participent à la surveillance des DS

## **Santé Publique France**

Josiane PILLONEL

## **CNR-VIH**

Francis BARIN

## **CNR-Hépatites B, C et Delta**

Jean- Michel PAWLOTSKY  
Stéphane CHEVALIEZ