

Risques infectieux émergents et actuels des transfusions sanguines

Michael P. Busch, MD, PhD

Steven H. Kleinman, MD

George J. Nemo, PhD

La transfusion sanguine aux États-Unis et dans d'autres pays développés n'a jamais été aussi sûre que maintenant. Au cours des décennies passées, il y a eu des diminutions considérables du risque d'infections sanguines cliniquement significatives transmises lors de transfusions. Ceci a été accompli grâce à une recherche approfondie pour caractériser les agents pathogènes transmis lors des transfusions, par le développement de stratégies permettant de mesurer les taux d'infection dans les populations de donneurs et de receveurs de sang, par l'identification de la dynamique d'une virémie précoce et par l'application de critères d'éligibilité progressivement plus restrictifs pour les donneurs, ainsi que par des méthodes de dépistage biologique de plus en plus sensibles.

De plus, le contrôle par la FDA américaine a été renforcé, permettant une amélioration de l'assurance-qualité des programmes de collecte de sang et des centres de transfusions. Les méthodes pour diminuer les agents pathogènes, déjà appliquées avec succès aux dérivés du plasma (albumine, concentrés de facteurs de la coagulation, préparations d'immunoglobulines) sont maintenant en développement pour les composés de cellules sanguines et le plasma frais. Si ces méthodes sont approuvées par la FDA et largement appliquées, elles pourraient pratiquement éliminer le risque de transmission par transfusion d'agents infectieux connus et émergents dans les pays ayant une technologie avancée. Ce progrès doit être mis en balance avec l'émergence continue de nouveaux agents pathogènes potentiellement transmissibles par transfusion et avec la disparité de la sécurité des transfusions sanguines dans les pays en voie de développement où les ressources sont insuffisantes pour permettre un dépistage de base des maladies infectieuses chez les donneurs.

Infections virales majeures et impact sur les tests des acides nucléiques

La figure résume les progrès accomplis au cours des vingt dernières années qui ont permis pratiquement l'élimination des infections virales

majeures transmises par transfusion.¹ Le sang est maintenant si sûr que l'approche classique permettant d'évaluer le risque transfusionnel (suivis prospectifs et études rétrospectives des receveurs ou études déterminant la fréquence des infections manquées dans le dépistage des donneurs en utilisant des méthodes de culture ou moléculaires) est maintenant pratiquement incapable de documenter les transmissions avec événements transfusionnels ou même de quantifier le risque.¹ Les estimations du risque de transmission du VIH, du VHB et du VHC se basent maintenant sur des modèles mathématiques qui intègrent les données de 4 sources potentielles de risque : les dons lors d'une fenêtre accompagnée de marqueurs négatifs, des variantes de souches virales non constamment détectées par les tests biologiques, des porteurs persistants séronégatifs ou des erreurs de procédure lors des tests.² Ces évaluations ayant pour base des modèles (2000-2001) indiquent des risques actuels par unité de 1 pour 1 800 000 pour le VIH et de 1 pour 1 600 000 pour le VHC, à la suite de l'introduction récente des techniques de dépistage utilisant les acides nucléiques (NAT). Le risque d'infection par le VHB, pour lequel le dépistage NAT n'est pas encore réalisé, est d'environ 1 pour 220 000 par unité.^{1,3}

La technologie des acides nucléiques a été introduite aux États-Unis en 1998 pour dépister chez tous les donneurs de sang volontaires l'ARN du VHC et du VIH de type 1.^{4,5} Cette technologie permet la détection de ces agents plus précocement au cours de la fenêtre, période de temps entre l'infection et la première apparition d'un virus détectable ou d'anticorps, que les tests actuellement utilisés de recherche des anticorps anti-VHC, anti-VIH-1 et des antigènes. Cette fenêtre pour le VIH-1, en utilisant une recherche d'anticorps, est d'environ 22 jours. La recherche de l'antigène p24 du VIH-1, qui a été introduite dans le dépistage des donneurs en 1995, diminue cette fenêtre à environ 16 jours. Les tests actuels NAT pour l'ARN du VIH-1 (pour des raisons logistiques et de coût, ces tests sont actuellement réalisés sur des minipools de plasma provenant de 16 à 24 dons) diminuent cette fenêtre à moins de 11 jours. La réduction de cette fenêtre pour l'ARN du VHC est encore plus considérable. Cette fenêtre pour le VHC, qui était environ de 70 jours en utilisant la recherche d'anticorps anti-

VHC, a été réduite à 8 à 10 jours en utilisant le test NAT VHC.²

Les trois années au cours desquelles le dépistage NAT minipool a été appliqué, plus de 30 millions de dons de sang ont été analysés aux États-Unis avec une détection de plus de 120 dons infectés par le VHC, mais anticorps négatifs (taux de détection de 1 pour 260 000 unités) et 9 dons à virémie VIH séronégatifs.⁵ Les études de suivi de ces cas ont confirmé que la raison principale pour les méthodes sérologiques de ne pas avoir dépisté ces unités de sang, a été que les dons avaient été faits durant la fenêtre de préséroconversion, avec un faible nombre de cas dû à des erreurs des analyses sérologiques et à des porteurs immunosilencieux.⁵

Les infections émergentes

En dépit de ces considérables progrès, il existe toujours une pression des législateurs, des autorités de contrôle et des public pour améliorer la sécurité des transfusions.⁶ Un récent cas de transmission du VIH impliquant une unité de globules rouges négative pour l'ARN du VIH en utilisant une technique NAT minipool a conduit à renouveler la pression pour appliquer des méthodes de dépistage NAT encore plus sensibles pour les donneurs individuels.⁷ Il est probable que le dépistage par la technique NAT du VHB, du virus de l'hépatite A et des acides nucléiques du parvovirus¹⁹ sera ajouté aux demandes de dépistage des donneurs de sang au cours des prochaines années.^{8,9} L'épidémie de transmission du virus West Nile, qui comprenait les premiers cas documentés de transmission par transfusion et transplantation, a conduit à faire un effort majeur pour développer et appliquer la

Affiliations des auteurs : Centre de transfusions du Pacific and University of California, San Francisco, et Blood Systems Inc, Scottsdale, Ariz (Dr Busch); Westat Inc, Rockville, Md, and University of British Columbia, Victoria (Dr Kleinman); et National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Md (Dr Nemo).

Correspondance et tirés-à-part : Michael P. Busch, MD, PhD, Blood Centers of the Pacific, 270 Masonic Ave, San Francisco, CA 94118 (e-mail: mpbusch@itsa.ucsf.edu).

Editeur de la section Mise à jour : Janet M. Torpy, MD, Editeur, et Sarah Pressman Lovinger, MD, Fishbein Fellow.

recherche du virus West Nile par la technique des NAT au cours de l'été 2003.¹⁰

Des complications non virales précédemment considérées comme relativement mineures, telle qu'une contamination bactérienne de composés sanguins, des lésions pulmonaires aiguës associées à une transfusion, et une immuno-modulation induite par la transfusion, ont reçu une attention croissante alors que les risques de transmission du VIH et du VHC ont diminué.¹¹⁻¹⁴ Les questions non virales sont maintenant le centre d'efforts importants pour développer des stratégies de dépistage des donneurs et des stratégies de prévention (application d'une réduction universelle des leucocytes dans tous les composés sanguins et cultures bactériennes de tous les composés plaquettaires).

Le concept d'un "village global" a également émergé, un agent infectieux potentiel transmis dans le sang présent dans n'importe quelle région du monde pouvant voyager vers les États-Unis au cours d'une nuit. Ceci a conduit à être plus soucieux du risque de transfusion d'agents parasitaires tels que le paludisme, le *Trypanosoma cruzi* (agent de la maladie de Chagas) et d'autres agents transmis par les tiques.^{15,16} En moyenne, il y a eu 2 à 3 cas par an de paludisme transmis par des transfusions aux États-Unis au cours des 40 dernières années, ce qui représente un taux de 0,25 cas par million d'unités administrées. La politique de prévention de la transmission du paludisme au cours d'une transfusion sanguine dépend

uniquement de l'interrogatoire du donneur sur ses voyages. Depuis 1982, tous les cas évaluables de transmission lors de transfusions proviennent de donneurs émigrants ou de résidents dans des zones endémiques. Dans la majorité des cas, le donneur n'avait pas donné une information correcte au cours de son interrogatoire.¹⁷ Il n'existe actuellement aucun test approuvé par la FDA pour le dépistage du paludisme chez les donneurs de sang.

À partir du milieu des années 80, 6 cas de maladie de Chagas fulminante après transfusion ont été rapportés en Amérique du Nord.¹⁵ Cependant, l'augmentation de l'immigration vers les États-Unis en provenance de pays où *T. cruzi* est endémique, a provoqué des inquiétudes sur le fait que la maladie de Chagas transmise par transfusion puisse devenir plus fréquente aux États-Unis. Les estimations de la séroprévalence de *T. cruzi* parmi les donneurs de sang aux États-Unis varient de 0,01 % à 0,20 % et sont plus élevées dans les régions ayant des taux plus importants de donneurs latino-américains.^{15,16} Comme avec le paludisme, il n'y a actuellement aucun test de dépistage approuvé. Cet agent ainsi que d'autres agents parasitaires sont susceptibles d'être inactivés par les méthodes de réduction des pathogènes actuellement en développement.

La variante de la maladie de Creutzfeld-Jakob est une affection neurologique dégénérative létale découverte pour la première fois en Angleterre en 1996. En décembre 2002, 129 cas

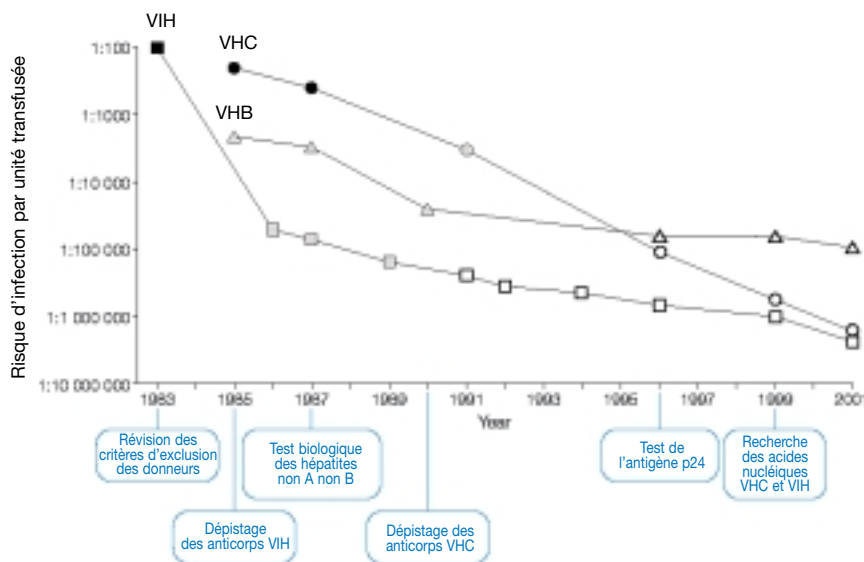
définitifs ou probables avaient été rapportés en Angleterre, trois cas ayant été rapportés ailleurs, mais supposés avoir été contractés en Angleterre, ainsi que six autres cas en France et 1 en Italie.¹⁸ L'agent étiologique de cette infection (probablement un prion) est le même agent qui provoque l'encéphalopathie bovine spongiforme, problème majeur de santé chez l'animal au cours de la dernière décennie, bien qu'aucun cas n'ait été rapporté à ce jour aux États-Unis.

La transmission de l'agent de l'encéphalopathie bovine spongiforme de l'animal vers l'homme et la détection du prion de la variante de la maladie de Creutzfeld-Jakob dans les tissus lymphoïdes chez l'homme ont établi une base biologique pour une possible transmission de cette affection par transfusion sanguine.¹⁹ La transmission de maladies associées au prion par transfusion sanguine a été rapportée dans plusieurs modèles animaux.²⁰ Aucun cas de variante de la maladie de Creutzfeld-Jakob transmise par transfusion n'a été rapporté à ce jour chez l'homme dans le monde. Cette affection étant une nouvelle maladie et d'autres encéphalopathies spongiformes transmissibles étant connues pour avoir de longues périodes d'incubation, la période d'observation de 6 ans à partir de la découverte de la maladie est trop courte pour tirer une conclusion ferme sur la transmission par transfusion.

Bien que le risque de transmission par transfusion de la variante de la maladie de Creutzfeld-Jakob reste théorique, des politiques de plus en plus strictes visant les donneurs (se basant sur la durée du séjour en Angleterre ou en Europe) ont été mises en place et sont actuellement révisées aux États-Unis. On espère que la révision de la politique concernant les donneurs permettra l'exclusion d'un nombre significatif de donneurs (3 %-5 %), mais aura en conséquence un impact négatif sur la disponibilité de sang pour les transfusions. Aucun test n'a encore été développé capable de détecter des prions anormaux dans le sang des porteurs asymptomatiques. Les méthodes de réduction des agents pathogènes en développement, qui ciblent les acides nucléiques et les enveloppes des virus et des cellules, ne sont pas efficaces contre les prions.

La variante de la maladie de Creutzfeld-Jacob représente un exemple de transmission interspécies (zoonotique) d'un agent infectieux, avec la possibilité d'une adaptation chez l'homme et d'une extension ultérieure aux donneurs et aux receveurs de sang. D'autres exemples significatifs incluent les origines du VIH-1 et du VIH-2 à partir du chimpanzé et le virus de l'immuno-déficience simiesque, et les virus humains T-lymphotropiques de type 1 et de type 2 à partir des virus T-lymphotropiques du primate. La surveillance dynamique de tels événements est importante.^{21,22} Il existe des travaux de recherche pour identifier les nouveaux agents transportés par le sang en utilisant de nouvelles stratégies moléculaires. Bien que certains

Figure. Déclin des risques de transmission lors des transfusions du VIH et des virus de l'hépatite B et de l'hépatite C.



Les données dérivent d'études soutenues par le National Heart, Lung, and Blood Institute. Les références spécifiques sont disponibles auprès des auteurs sur demande. Les estimations avant 1991 se basent sur les évaluations de la prévalence chez les donneurs (marqueurs en noir) ou sur les études de suivi des receveurs (marqueurs en gris). Les estimations après 1991 représentent des projections se basant sur des modèles mathématiques (marqueurs vides). Le risque estimé d'infection par unité transfusée en 2000-2001 été de 1:220 000 pour le VHB, 1:1 600 000 pour le VHC et de 1:1 800 000 pour le VIH.

exemples récents concernant des agents putatifs aient démontré la non pathogénicité de ces agents (exemple du virus de l'hépatite G [également connue sous le nom de VBG-C] ou l'absence de transmission par transfusion (exemple de l'herpesvirus humain de type 8),^{21,13,24} chaque agent nouvellement découvert nécessite une investigation sérieuse pour évaluer son implication vis-à-vis de la sécurité des transfusions. Pour résoudre ce problème, des investigations portant sur les agents putatifs à transmission sanguine doivent être accomplies de façon rapide et rigoureuse.²²

Impact des mesures de sécurité

Chaque découverte d'un nouvel agent infectieux chez l'homme conduit à envisager les implications potentielles pour la sécurité transfusionnelle, entraînant souvent l'extension de catégories d'exclusion ou des recommandations de dépistage. D'un autre côté, l'exclusion continue de donneurs menace les possibilités de transfusion sanguine. L'augmentation récente des donneurs potentiels après le 11 septembre 2001 a été malheureusement de courte durée et il existe à nouveau régulièrement une insuffisance de sang. Ceci est particulièrement préoccupant à New York et dans d'autres zones métropolitaines où l'exclusion des voyageurs en provenance d'Europe en raison du risque de maladie de Creutzfeld-Jakob, mise en place pour la première fois en 2002, a eu un impact majeur sur la fourniture de composés sanguins.

Il existe également une pression croissante pour contrôler l'escalade des coûts des soins de santé en général et des transfusions sanguines en particulier. La possibilité à fermer les périodes de fenêtre infectieuse en utilisant de nouveaux tests a entraîné une amélioration de la sécurité, mais à un coût extrêmement élevé. Bien que le dépistage sérologique des donneurs pour le VHB, le VIH et le VHC soit pratiquement équilibré en matière de coûts (le coût du dépistage étant équilibré par les économies de prévention des infections ou des maladies), le coût d'un dépistage par la méthode NAT dépasse 1 million de dollars par infection évitée ou par année de vie épargnée ajustée sur la qualité de vie (QALY).^{2,3,25} Bien que le problème de la sécurité du sang ait bénéficié d'un soutien politique et financier relativement fort au cours de la dernière décennie, il existe des signes montrant que des limites au financement futur de la sécurité du sang sont envisagées.^{6,25,26} Ceci renforce la nécessité de définir avec précision la valeur des nouvelles initiatives en matière de

sécurité et de réévaluer l'utilisation des anciennes procédures lors de l'introduction des nouvelles procédures. Les décisions concernant la politique de dépistage du sang doivent se baser sur des évaluations précises du bénéfice par rapport au coût des mesures de sécurité, à la fois d'un point de vue financier et du point de vue de la perte des donneurs potentiels.²⁶

Conclusions

L'élimination virtuelle des conséquences infectieuses sévères des transfusions est le résultat du partenariat efficace entre les scientifiques, les fabricants de tests et les autorités de contrôle du gouvernement. Cependant, la recherche d'une sécurité absolue (avec un risque zéro des transfusions) a des conséquences. L'environnement des autorités de contrôle et médico-légal aux États-Unis et dans d'autres pays développés a entraîné la mise en place de mesures extrêmement coûteuses qui offrent peu de bénéfices supplémentaires en matière de sécurité, tels que les NAT par lot, les NAT pour les autres pathogènes, l'exclusion de donneurs ayant passé un certain temps en Europe. D'autres initiatives en matière de sécurité ayant un coût élevé sont actuellement envisagées, telles que l'application des NAT aux dons individuels et les traitements de réduction des agents pathogènes dans les composés sanguins cellulaires. Des politiques strictes d'exclusion des donneurs sont également appliquées pour diminuer les risques d'agents infectieux émergents potentiels. Ces mesures peuvent être nécessaire pour regagner la confiance du public en matière de sécurité et pour gérer la fourniture de dérivés sanguins. Cependant, il est important de mettre en équilibre la sécurité et le besoin de maintenir une fourniture adaptée et abordable en matière de composés sanguins.

Finalement, il est critique que les ressources soient dirigées pour assister les pays en voie de développement afin d'établir une collecte permanente du sang, son traitement et des systèmes de transfusion.^{27,28} Ceci protégera les receveurs qui, dans ces pays, ont besoin d'une transfusion et à long terme augmentera la sécurité des transfusions dans les pays développés. En fonction des voyages internationaux, des agents infectieux nouveaux et émergents peuvent disséminer à partir de n'importe quelle région dans le monde. Une surveillance dynamique grâce à la collaboration entre les programmes de collecte du sang dans les pays en voie de développement est une protection majeure contre la survenue de ces événements.

Financement/soutien : ce travail a été soutenu par les bourses de recherche N01-HB-97077, 47114-77078, 47114-97079, 47114-97080, 47114-97081, et 47114-97082 du National Heart, Lung, and Blood Institute pour l'étude Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS)

BIBLIOGRAPHIE

1. Kleinman SH, Busch MP. The risks of transfusion-transmitted infection: direct estimation and mathematical modeling. In: Contreras M, ed. *Bailliere's Best Practice and Research Clinical Haematology, New Aspects of Blood Transfusion*. London, England: Baillière Tindall; 2000;13(4):631-649.
2. Busch MP. Closing the windows on viral transmission by blood transfusion. In: Stramer SL, ed. *Blood Safety in the New Millennium: AABB 2000 Emily Cooley Seminar Book*. Bethesda, Md: AABB Press; 2001:33-54.
3. Jackson BR, Busch MP, Stramer SL, et al. The cost-effectiveness of nucleic acid testing for HIV, hepatitis C virus and hepatitis B virus in whole blood donations. *Transfusion*. In press.
4. Busch MP, Dodd RY. Nucleic acid amplification testing and blood safety: what is the paradigm [editorial]? *Transfusion*. 2000;40:1157-1160.
5. Stramer SL, Caglioti S, Strong DM. NAT of the United States and Canadian blood supply. *Transfusion*. 2000;40:1165-1168.
6. Weinberg PD, Hounshell J, Sherman LA, et al. Legal, financial, and public health consequences of HIV contamination of blood and blood products in the 1980s and 1990s. *Ann Intern Med*. 2002;136:312-319.
7. Delwart EL, Kalmin ND, Jones TS, et al. First report of HIV transmission via an RNA-screened blood donation. *Transfusion*. In press.
8. Kleinman SH, Busch MP. HBV: amplified and back in the blood safety spotlight [editorial]. *Transfusion*. 2001;41:1081-1085.
9. Schmidt I, Blumel J, Seitz H, Willkommen H, Lower J. Parvovirus B19 DNA in plasma pools and plasma derivatives. *Vox Sang*. 2001;81:228-235.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Update: investigations of West Nile virus infections in recipients of organ transplantation and blood transfusion — Michigan, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51:879.
11. Jacobs MR, Palavecino E, Yomtovian R. Don't bug me: the problem of bacterial contamination of blood components: challenges and solutions [editorial]. *Transfusion*. 2001;41:1331-1334.
12. Popovsky MA. Transfusion-related acute lung injury. *Curr Opin Hematol*. 2000;7:402-407.
13. Blajchman MA, Dzik S, Vamvakas EC, et al. Clinical and molecular basis of transfusion-induced immunomodulation: summary of the proceedings of a state-of-the-art conference [review]. *Transfus Med Rev*. 2001;15:108-135.
14. Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR, et al. Transfusion-related acute lung injury: report of a clinical look-back investigation. *JAMA*. 2002;287:1968-1971.
15. Leiby DA. Parasites and other emergent infectious agents. In: Stramer S, ed. *Blood Safety in the New Millennium*. Bethesda, Md: American Association of Blood Banks; 2001:55-78.
16. Leiby DA, Read EJ, Lenes BA, et al. Seroepidemiology of Trypanosoma cruzi, etiologic agent of Chagas' disease, in US blood donors. *J Infect Dis*. 1997;176:1047-1052.
17. Mungai M, Tegtmeyer G, Chamberland M, Parise M. Transfusion-transmitted malaria in the United States from 1963 through 1999. *N Engl J Med*. 2001;344:1973-1978.
18. Department of Health. Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and bovine spongiform encephalopathy (BSE). Available at: <http://www.doh.gov.uk/cjd>. Accessibility verified January 8, 2003.
19. Turner ML, Ludlam CA. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Transfus Med Rev*. 2000;14:216-222.
20. Dodd RY, Busch MP. Animal models of bovine spongiform encephalopathy and vCJD infectivity in blood: two swallows do not a summer make [editorial]. *Transfusion*. 2002;42:509-512.
21. Chamberland ME. Emerging infectious agents: do they pose a risk to the safety of transfused blood and blood products? *Clin Infect Dis*. 2002;34:797-805.
22. Busch M, Chamberland M, Epstein J, et al. Oversight and monitoring of blood safety in the United States. *Vox Sang*. 1999;77:67-76.
23. Kleinman SH. Hepatitis C virus biology, epidemiology and clinical manifestations: implications for blood safety. *Transfus Med Rev*. 2001;15:201-221.
24. Cannon MJ, Dollard SC, Smith DK, et al. Bloodborne and sexual transmission of human herpes virus 8 in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2001;344:637-644.
25. AuBuchon JP, Kruskall MS. Transfusion safety: realigning efforts with risks. *Transfusion*. 1997;37:1211-1216.
26. Klein HG. Will blood transfusion ever be safe enough [editorial]? *JAMA*. 2000;284:238-240.
27. Sibinga CT. Transfusion medicine in developing countries. *Transfus Med Rev*. 2000;14:269-274.
28. Chamberland ME, Lackritz EM, Busch MP. HIV screening of the blood supply in developed and developing countries. *AIDS Rev*. 2001;3:24-35.