

RENCONTRE S TACT - 2017

Sophie LE CAM
Laboratoire de QBD Grand
OUEST – Angers
EFS Pays de la Loire



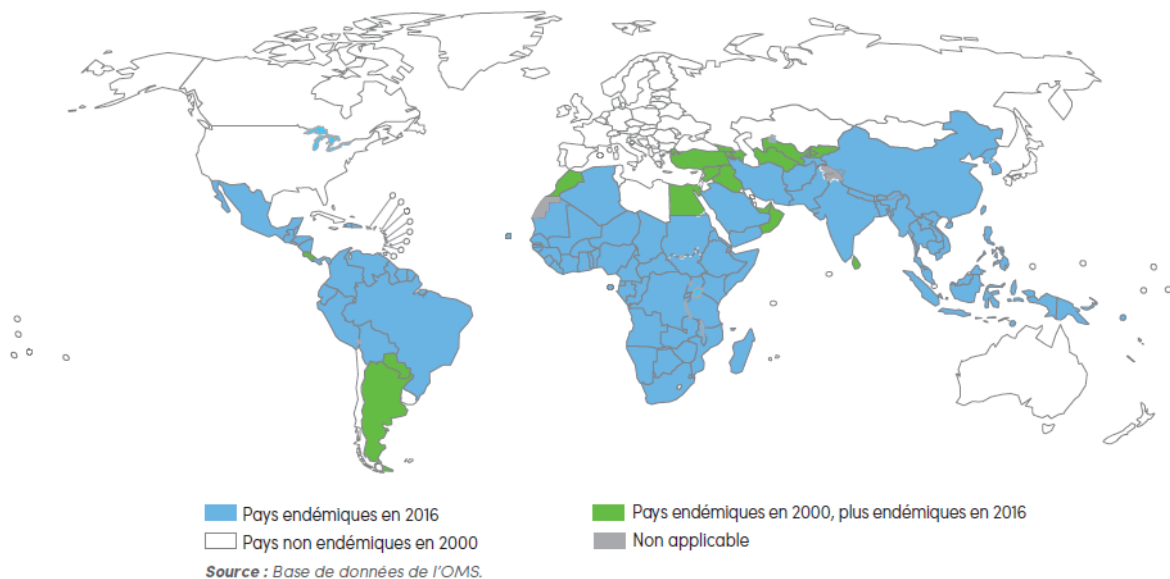
REVUE DES DERNIERS CAS DE PALUDISME POST- TRANSFUSIONNELS EN FRANCE

Période 2000-2015

EPIDEMIOLOGIE DU PALUDISME

Période 2000-2015 – au niveau mondial

Pays d'endémie paludique en 2000 et 2016

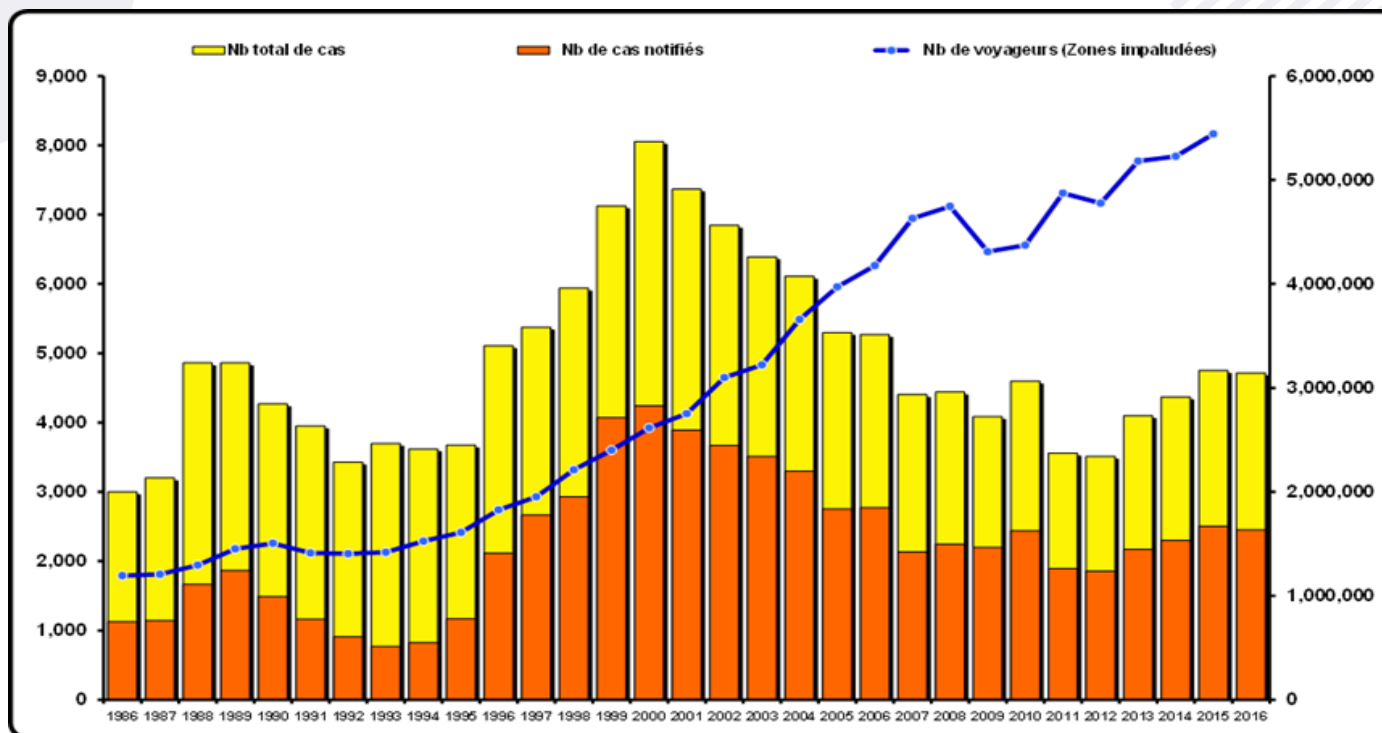


- En 2015: 212 millions de cas (dont 90% en Afrique), 429 000 décès (dont 99% *P. falciparum*)
- Entre 2000 et 2015: baisse globale de l'incidence (-41%), baisse de la mortalité (-62%)
- A ce jour, la moitié de la population mondiale reste exposée au risque de Paludisme

(rapport OMS sur le Paludisme 2016)

ÉPIDÉMIOLOGIE DU PALUDISME

Période 2000-2015 – en France



Evolution du paludisme d'importation, cas déclarés, cas estimés et nombre de voyageurs vers les zones impaludées, France métropolitaine 1996 à 2016. (CNR Paludisme – Pr s. HOUZE)

- En 2015/2016: stabilisation à env 4500 cas / ans
- 85% des accès palustre = *P. falciparum*
- 79% des cas chez des sujets d'origine Africaine résidant en France ou arrivant d'Afrique

LE PALUDISME

Notion de physiopathologie et d'immunologie (1)

➔ Agent du paludisme = *Plasmodium* sp

- 5 espèces : *P. falciparum*, *vivax*, *malariae*, *ovale*, *knowlesi*, transmis par les moustiques du genre Anophèle

➔ Hématozoaire présent dans les hématies = transmission possible par les CGR

- Survie du parasite > 3 semaines dans des CGR à 4°C

➔ Persistance du parasite = risque de faire un accès palustre (ou de le transmettre par transfusion)

- *P. falciparum* : improbable au delà de 4 mois (< 1% de risques)
- *P. ovale* et *vivax* : 2 à 3 ans (hypnozoïtes hépatiques)
- *P. malariae* >10 ans



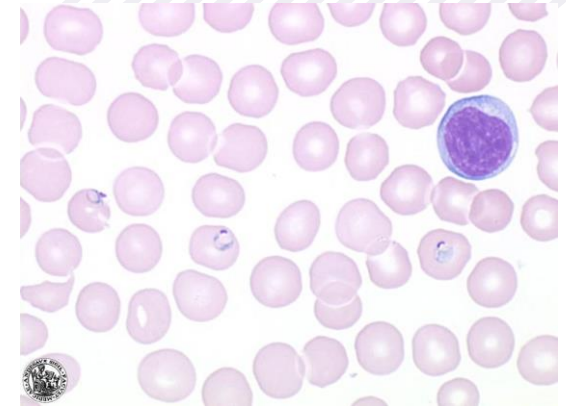
Persistance plus longue décrite notamment chez des sujets nés en zone d'endémie...

LE PALUDISME

Notion de physiopathologie et d'immunologie (2)

➤ Mécanisme physiopathologique:

- Inoculation du parasite lors d'une piqûre infectante par un moustique porteur du parasite
- Phase d'incubation = multiplication hépatique du parasite
- Relargage dans le sang circulant et invasion des GR → phase de multiplication érythrocytaire



Source photo: Hématocell.fr

➤ Clinique :

- fièvre 8 à 30 jours après l'infection, **maux de tête, douleurs musculaires, vomissements, diarrhées**
- cycles typiques alternant fièvre/ tremblements avec sueurs froides/ transpiration intense, = l'**accès palustre**. (cycles = coïncide avec la multiplication des parasites et l'éclatement des globules rouges)
- Accès grave : défaillances d'organes ou **neuropaludisme (obstruction des vaisseaux du cerveau par des hématie parasitée**
- **Autres formes clinique : paludisme viscéral évolutif, paludisme chez l'enfants, la femme enceintes, etc ...**

LE PALUDISME

Notion de physiopathologie et d'immunologie (3)

➔ Chez les voyageurs issus de pays non endémique :

- Parasite circulant = accès palustre
- Réaction immunitaire « classique »

➔ Chez sujets nés et ayant vécu plusieurs années en zone d'endémie, situation + complexe :

- Apparition d'une « prémunition » : immunité protectrice des symptômes de la maladie
- Possible présence de parasites circulants sans signes cliniques
- Et taux d'anticorps fluctuants

LE RISQUE TRANSFUSIONNEL

Evaluation théorique du risque de paludisme post-transfusionnel

- ↪ Risque transfusionnel lié aux caractéristiques des donneurs et des receveurs
- ↪ Population de donneurs: la France est le pays d'Europe avec le plus fort taux d'incidence du paludisme d'importation
 - Voyageurs de retour de zone d'endémie : **risque faible** à *priori* puisque symptomatiques
 - Donneurs nés ou ayant vécu en zone d'endémie: **risque moyen / fort** (potentiellement asymptomatiques)



Dans le même temps, actions de recrutement de donneurs dans les populations d'origines sub-sahariennes afin d'assurer une autosuffisance qualitative

- ↪ Population de receveurs
 - Non immunisés vis-à-vis du parasite
 - Terrains fragilisés
 - Retard diagnostic

LE RISQUE TRANSFUSIONNEL

Les cas de paludisme post-transfusionnel en France

- 1^{er} cas de PPT décrit en 1911 aux USA
- Entre 1960 et 1989: 120 à 150 cas de PPT répertoriés en France
- Dès 1986, introduction des premières mesures d'éviction des donneurs à risque et mise en œuvre des premières techniques de dépistage sérologique des donneurs (IFI) → **baisse drastique du nb de cas de PPT**
- Entre 2000 et 2015, 4 cas de paludisme post-transfusionnel (PPT)

CAS N°1 (2002)

↪ Receveur : 81 ans, admis pour hémorragie digestive, transfusion de 4 CGR

- fièvre 14 jours après la transfusion
- diagnostic de paludisme à *P. falciparum* après 4 jours de traitement antibiotiques inefficace
- décès

↪ Donneuse de 19 ans, d'origine Ghanéenne- vivant en France depuis 4 ans (sans voyage depuis son arrivée)

- Paillette du don en cause : PCR et sérologie (IFI) POSITIFS
- Prélèvement de contrôle: PCR, sérologie et examen direct à *P. falciparum* POSITIFS

↪ Donneuse éligible au don du sang au regard des règles en vigueur en 2002 car vivant en France depuis plus de 3 ans et sans avoir aucun symptômes (pas de sérologie prévue)

↪ Evolution des règles de sélection des donneurs dès septembre 2002: tout donneur né ou ayant vécu en zone d'endémie est testé en sérologie quel que soit le délai depuis son arrivée en France

CAS N°2 (2006)

↪ Receveur : 70 ans , éthylique chronique, admis pour hémorragie digestive, transfusion de 5 CGR

- Fièvre 10 j après la transfusion
- diagnostic de paludisme à *P. falciparum*
- décès

↪ Donneuse de 19 ans, originaire de côte d'Ivoire - vivant en France depuis 1 an lors du don – n'ayant jamais présenté de signes cliniques du paludisme

- Paillette du don en cause : sérologie (IFI) POSITIVE
- Prélèvement de contrôle: sérologie et examen direct à *P. falciparum* POSITIFS

↪ Donneuse NON éligible au don du sang

↪ Echec du questionnaire médical: révision du questionnaire pour le rendre plus compréhensible

CAS N°3 (2012)

↪ Receveuse: 75 ans, prothèse totale de hanche, transfusion de 2 CGR

- fièvre 15 jours après la transfusion
- diagnostic de paludisme à *P. falciparum*
- Décès 2 semaines plus tard

↪ Donneur de 25 ans, originaire du Bénin, vivant en France depuis 12 ans, notion d'accès palustre dans l'enfance

- Paillette du don en cause : sérologie ELISA de routine (LAb21) **négative**, IFI positive 1/40 et PCR positive à *P falciparum*
- Prélèvement de contrôle: sérologie ELISA de routine (LAb21) **négative**, IFI positive 1/80 et PCR positive à *P falciparum*, Goutte épaisse négative

↪ 1^{er} cas en France (et en Europe) de PPT décrit à partir d'un donneur négatif en ELISA de dépistage

↪ Limite de méthode de la technique ELISA pour les titres faibles d'anticorps

↪ Problématique des donneurs prémunis, asymptomatiques, avec une persistance d'une parasitémie très faible au long cours

CAS N°4 (2015)

↪ Receveuse: 85 ans, anémie sidéroblastique nécessitant des transfusions tous les 15j de CGR

- fièvre qq heures après une transfusion - diagnostic de paludisme à *P. malariae*
- Accès résolutif sous Chloroquine

↪ Donneur originaire des Comores, vivant en France depuis plus de 3 ans , notion d'accès palustre 20 ans auparavant

- Paillette du don en cause : sérologie ELISA de routine (LAb21), IFI et PCR **négatives**
- Paillette du don N+1: : sérologie ELISA de routine (LAb21) **négative**, IFI positive 1/160
- Echantillon de contrôle: sérologie ELISA de routine (LAb21) **Zone grise**, IFI positive (1/160), PCR positive à *P. malariae*

↪ Délai d'incubation long : 42 jours entre la transfusion du CGR en cause et l'apparition de symptômes

↪ Nouvelle illustration du portage asymptomatique de Plasmodium circulants chez des donneurs prémunis

↪ Limite de méthode de la trousse ELISA actuelle pour la détection des espèces *P. malariae* et *P. ovale*

LE RISQUE TRANSFUSIONNEL

Cas de paludisme post-transfusionnel en France : BILAN

↪ Entre 2000 et 2015, 4 cas de paludisme post-transfusionnel (PPT)

| Année | Espèce | Origine du donneur | Issue pour le receveur | Origine |
|-------|----------------------|--------------------|---------------------------------|---|
| 2002 | <i>P. falciparum</i> | Ghana | Décès | Donneuse éligible – pas de tests sérologique si retour > 3ans |
| 2006 | <i>P. falciparum</i> | Côte d'Ivoire | Décès | Donneuse non éligible |
| 2012 | <i>P. falciparum</i> | Benin | Décès | Limite de méthode ELISA de dépistage |
| 2015 | <i>P. malariae</i> | Comores | Accès résolutif sous traitement | Limite de méthode ELISA de dépistage |

↪ Tous les donneurs impliqués étaient nés en zone d'endémie

↪ *P. falciparum* fatal dans 3/3 cas

LA PRÉVENTION DU PPT EN FRANCE

Moyens de prévention existants actuels

- ↪ Evolution des règles de sélection des donneurs au regard des risques épidémiologiques et des cas de PPT

- ↪ Règles en vigueur en France (dernière MAJ mai 2016):
 - Ajournement des donneurs de retour de zone d'endémie ou ayant présenté des signes fébriles en retour de zone d'endémie depuis **moins de 4 mois**
 - Réalisation systématique d'une sérologie paludisme pour:
 - ◆ Tout donneur ayant voyagé en zone d'endémie, au 1^{er} don suivant le retour
 - ◆ Tout donneur né ou ayant vécu > 6 mois en zone d'endémie: à chaque don pendant les 3 ans suivant le retour
 - ◆ Tout donneur né ou ayant vécu > 6 mois en zone d'endémie: au 1^{er} don si retour depuis plus de 3 ans

LA PRÉVENTION DU PPT EN FRANCE

Le risque résiduel en 2017

↪ Lié à une défaillance :

- **de sélection des donneurs**: oubli de mention d'un voyage ou mauvaise compréhension des questions par le donneur, erreur humaine (ex: oubli de prescription de l'examen PALU par le médecin), etc...
- **de la méthode de dépistage** : cf cas n° 3 et 4

↪ En France, le risque résiduel de PPT à l'heure actuelle est estimé entre 0,2 et 0,5 cas pour 1 Million d'unités transfusées (soit 1 cas tous les 1 à 2 ans)

LA PRÉVENTION DU PPT EN FRANCE

Le rôle de la biologie: les tests de sérologie

↪ Objectif des laboratoires de QBD:

- Avoir à disposition le meilleur test de dépistage possible → **sensibilité la plus proche de 100%** , mais également **spécifique** pour éviter de détruire inutilement des produits
- Veille technologique pour évaluer en permanence les nouveaux réactifs

↪ Situation actuelle (chiffres 2016 – QBD métropole)

- ↪ 6,5% des dons ont été testés pour le paludisme en France
- ↪ 0,17% des dons ont été rejetés pour une sérologie POS ou IND

↪ Les limites actuelles:

- Les techniques sérologiques se heurtent aux limites posées par l'immunité des donneurs prémunis: limites incompressibles des techniques de sérologies
- La sérologie palustre n'est pas un axe majeur de recherche et développement des industriels (marché de niche)

LA PRÉVENTION DU PPT EN FRANCE

Autres moyens de détection / prévention du PPT

↪ Quid d'une méthode de détection DIRECTE du parasite dans le sang des donneurs ?

- Rappel: dose « contaminante » estimée (théorique) = 1 parasite / poche de CGR
- Détection antigénique : seuil de détection trop élevé (env 100 parasites / μL)
- Technique de PCR : apparition de technique avec des seuils de détection très faibles (0,2 parasites / μL) - Sensibilité à priori toujours insuffisante – problème de coût

↪ Inactivation des pathogènes dans les CGR ?

- Serait efficace sur *Plasmodium sp*
- Essais menés en Afrique notamment...
- Rapport coût / efficacité / risques ?

LE PPT AILLEURS DANS LE MONDE

La stratégie française vs autres pays

➔ Chaque pays a défini sa politique au regard de l'épidémiologie du paludisme sur son territoire, des cas PPT, de la faisabilité et du coût des tests de dépistage

- Certains pays ajournent systématiquement les donneurs de retour de zone d'endémie = Canada, USA ...
- Pays avec stratégie en 2 temps : ajournement + test de dépistage = France, Angleterre, Australie...

➔ Avantages de la stratégie en 2 temps choisie par la France

- Ajournement moins longs → moins de pertes de dons et de donneurs
 - ◆ Aux USA: la stratégie d'ajournement systématique faite perdre env 50 000 dons / an
 - ◆ En Australie, la mise en œuvre des tests sérologiques + réduction de l'ajournement : gain annuel de 65 000 CGR + 7000 plaquettes
- Tests de dépistage → dépistent des donneurs à risques au-delà de la période d'ajournement
 - ◆ Aux USA : 7 cas de PPT entre 2002 et 2013 chez des donneurs originaire d'Afrique de l'Ouest...

Merci

↪ Contact

Sophie LE CAM

Laboratoire de Qualification biologique des dons Grand Ouest – Angers

◆ e-mail : sophie.lecam@efs.sante.fr



efs.sante.fr