

Garantir un approvisionnement en sang sûr et suffisant pendant les flambées de virus Zika

Lignes directrices provisoires

Février 2016

WHO/ZIKV/HS/16.1



Organisation
mondiale de la Santé

1. Introduction

1.1 Contexte

Les présentes lignes directrices ont été élaborées car l'infection à virus Zika pourrait présenter un risque pour la sécurité transfusionnelle. Elles font suite à la déclaration par le Directeur général de l'OMS le 1^{er} février 2016 d'une urgence de santé publique de portée internationale concernant les groupes de cas de microcéphalie et les autres troubles neurologiques potentiellement associés au virus Zika. Actuellement, les connaissances biologiques sur le virus Zika sont limitées et nous manquons de preuves irréfutables du lien entre l'infection et les complications potentielles. Les présentes lignes directrices seront régulièrement révisées et mises à jour à la lumière des informations qui verront le jour.

Le virus Zika est un flavivirus transmis par un moustique, apparenté à la dengue. Il se transmet aux humains par la piqûre d'un moustique du genre *Aedes* infecté. Ce moustique transmet également les virus de la dengue, du chikungunya et de la fièvre jaune [23].

L'infection à virus Zika est suivie d'une période d'incubation qui précède l'apparition des symptômes cliniques, qui ne se manifestent que chez une minorité des individus touchés. Les infections asymptomatiques sont communes, comme cela a été décrit pour l'infection par d'autres flavivirus comme la dengue et la fièvre à virus West Nile. Il a été établi que seul un individu infecté par le virus Zika sur cinq développe des symptômes [4,13]. Les symptômes de l'infection à virus Zika ressemblent à ceux d'autres arbovirus comme la dengue, et sont entre autres la fièvre, les éruptions cutanées, la conjonctivite, les douleurs musculaires et articulaires, et les céphalées. Ces symptômes sont généralement modérés et durent habituellement 2 à 7 jours. La période d'incubation est probablement de quelques jours à une semaine [4,24], certaines publications laissant entendre qu'elle pourrait se prolonger jusqu'à douze jours [9]. L'ARN du virus Zika a été retrouvé dans le sang, les urines et la salive des patients pendant la phase aiguë de la maladie, puis dans le liquide séminal au terme de cette phase. Le virus infectieux a été détecté dans le sperme plus de deux semaines, et peut-être jusqu'à dix semaines, après la disparition des symptômes cliniques de l'infection à virus Zika, et des cas probables de transmission sexuelle ont été décrits [7,8,14,15].

Une association entre l'infection à virus Zika pendant la grossesse et une microcéphalie des nouveau-nés est suspectée et est en cours d'examen afin de déterminer le lien de causalité [12,21]. On a redouté l'existence d'une corrélation entre le virus Zika d'une part et le syndrome de Guillain-Barré et d'autres complications neurologiques auto-immunes d'autre part lors d'une flambée en 2013-2014 en Polynésie française, et les études sur la question se poursuivent [6,16].

Pendant la flambée de virus Zika en Polynésie française entre novembre 2013 et février 2014, 1 505 donneurs de sang sains ont été testés au cours de tests par amplification génomique, et l'ARN du virus Zika a été retrouvé chez 42 d'entre eux (2,8 %). Les donneurs de sang chez qui l'ARN du virus Zika avait été détecté ont été contactés rétrospectivement pour faire des recherches sur l'occurrence d'un « syndrome ressemblant à la fièvre Zika » (éruption cutanée et/ou conjonctivite et/ou douleurs articulaires) après leur don de sang. Sur ces 42 donneurs, 11 ont déclaré qu'ils avaient présenté un syndrome ressemblant à la fièvre Zika de 3 à 10 jours après leur don. Aucune transmission du virus Zika par l'intermédiaire d'une transfusion n'a été documentée dans le cadre de cette étude [3,13]. En revanche, une transmission de flavivirus apparentés (virus de la dengue et virus West Nile) par transfusion sanguine a été relevée [2,18,22]. Dernièrement, deux cas probables de transmission du virus Zika par transfusion sanguine ont été signalés à Campinas (Brésil) [19].

1.2 Public cible

Ces lignes directrices sont destinées à être utilisées par les autorités sanitaires nationales et les services de transfusion sanguine afin de servir de base générique pour élaborer des lignes directrices adaptées à la situation locale.

2. Garantir un approvisionnement en sang sûr et suffisant dans les pays où la transmission du virus Zika se poursuit

2.1 Garantir l'approvisionnement en sang en renforçant la collecte dans les zones non touchées

L'approvisionnement en sang pendant une flambée de virus Zika devrait idéalement être maintenu en intensifiant la

collecte de sang dans les zones non touchées. Dans celles-ci, on envisagera de demander aux donneurs s'étant récemment rendus dans des zones de transmission de l'infection à virus Zika de reporter leur don de sang de 28 jours à compter de leur départ des zones en question (soit deux fois la période maximale d'incubation présumée [9]). Il est fondamental que les autorités de santé publique collaborent avec les services de transfusion sanguine afin d'établir des mécanismes permettant d'accéder régulièrement aux dernières données épidémiologiques sur la transmission du virus Zika dans le pays.

Des campagnes efficaces de sensibilisation du grand public aux besoins en sang ainsi que l'éducation et la motivation des donneurs de sang potentiels sont des éléments importants dans les zones à faible risque, de même que les stratégies visant à reporter les dons des personnes exposées récemment au virus Zika dans une zone touchée.

2.2 Mesures visant à réduire le risque pour l'approvisionnement en sang dans les zones où la transmission est active

Il peut être nécessaire de maintenir la collecte de sang dans les zones touchées pendant une flambée de virus Zika afin de garantir un accès ininterrompu et rapide à des quantités suffisantes de sang et de constituants sanguins. Cela pourrait être le cas lorsqu'une flambée touche une grande partie ou la totalité d'un pays, ou quand il est impossible pour des raisons logistiques d'obtenir du sang dans des régions où le virus Zika ne sévit pas.

Les mesures suivantes de réduction de la transmission du virus Zika par la transfusion peuvent être envisagées dans les zones de transmission active du virus Zika.

a. Report temporaire des dons

Les dons des personnes suivantes devraient être reportés d'au moins 28 jours après la disparition totale des symptômes :

- i. les donneurs pour lesquels une infection récente par le virus Zika a été confirmée ;
- ii. les donneurs présentant des antécédents cliniques compatibles avec la maladie à virus Zika, par exemple de la fièvre ou une éruption cutanée associée à une conjonctivite, à des douleurs articulaires, à des céphalées ou à un état de malaise [17].

Les partenaires d'hommes ayant eu une infection à virus Zika confirmée ou présumée au cours des trois derniers mois devraient reporter leur don de 28 jours à compter de dernier rapport sexuel.

Il convient d'informer les donneurs de sang et de les encourager à transmettre des données après leur don ; il faut leur demander d'informer les services de transfusion s'ils se sentent mal a posteriori et présentent des signes et des symptômes pouvant laisser penser qu'il s'agit d'une

infection à virus Zika ou s'il reçoivent un diagnostic d'infection à virus Zika dans les 14 jours suivant leur don de sang. Les constituants du sang correspondants n'ayant pas été transfusés devraient être rappelés. Les patients ayant déjà reçu du sang ou des constituants du sang issus des dons concernés devraient être suivis et les données relatives à une transmission due à la transfusion devraient être collectées.

b. Tests sur les dons de sang

Le virus Zika pourrait être recherché dans les dons de sang grâce à des tests adaptés.

L'ARN viral est le premier marqueur détectable d'une infection à virus Zika. Les tests par amplification génomique sont par conséquent les plus adaptés pour le dépistage des donneurs. En revanche, il n'existe à l'heure actuelle aucun test par amplification génomique pour la détection de l'ARN du virus Zika conçu pour tester les donneurs de sang. Les tests par amplification génomique sensibles conçus aux fins de diagnostic peuvent être utilisés pour le dépistage à petite échelle des donneurs de sang après validation respective. Les tests par amplification génomique mis sur pied en interne peuvent également être adaptés, mais devraient être correctement validés pour le dépistage des donneurs.

En théorie, l'antigène viral est un autre marqueur potentiellement détectable pendant la période virémique d'incubation et lors d'une infection asymptomatique. Pourtant, les tests de recherche des antigènes sont généralement moins sensibles par rapport aux tests par amplification génomique, et aucun test commercial de recherche des antigènes du virus Zika n'est disponible à ce jour. Les anticorps dirigés contre le virus Zika peuvent être détectés dans les phases avancées de l'infection et on estime qu'ils ne constituent pas des indicateurs d'une infection active. La réactivité croisée des anticorps contre des flavivirus apparentés (par exemple la dengue, la fièvre jaune) dans les tests visant à lutter contre le virus Zika peut potentiellement poser problème.

L'OMS fait actuellement son possible pour fournir des préparations de référence internationale pour l'ARN et les anticorps du virus Zika, à utiliser pour une évaluation comparative des tests de diagnostic et de dépistage.

c. Réduction des agents pathogènes dans les constituants du sang

Les techniques de réduction des agents pathogènes pourront être utilisées. Ces techniques existent actuellement pour le plasma et les plaquettes, mais pas pour le sang total ou les hématies. L'efficacité de différentes techniques a été prouvée contre d'autres flavivirus (par exemple le virus West Nile et la dengue) [10,11,20] et, en l'absence d'informations propres au virus Zika, on suppose que ces techniques fonctionnent aussi contre le virus Zika.

d. Mise en quarantaine des constituants du sang

Les constituants du sang ayant une durée de conservation suffisante (par exemple les hématies) peuvent être gardés en quarantaine de 7 à 14 jours avant d'être libérés après confirmation du donneur qu'il n'a pas présenté de symptômes correspondant à la phase aiguë de l'infection à virus Zika pendant la quarantaine. Même si la plupart des infections à virus Zika sont asymptomatiques, cette mesure pourrait prévenir la transfusion d'au moins une partie des constituants du sang provenant de sujets virémiques. Étant donné que les plaquettes se caractérisent par une durée de conservation plus limitée, une quarantaine de trois jours peut être envisagée.

2.3 Sélection d'une stratégie appropriée de réduction des risques

La décision d'arrêter les dons de sang dans les zones touchées ou de mettre en place des stratégies appropriées de réduction des risques devrait être fondée sur l'épidémiologie et l'évaluation des risques. En outre, un certain nombre de facteurs devraient également être pris en compte à l'heure de prendre des décisions [1].

Le report des dons pour réduire le risque de transmission du virus Zika est une mesure peu sensible et peu spécifique. La sensibilité des procédures de report des dons pose un problème particulier en raison du taux élevé d'infections asymptomatiques [13].

La mise en œuvre de tests supplémentaires coûte cher et sera probablement compliquée pour certains pays. Il ne sera pas évident de développer, de valider et d'utiliser des tests fondés sur l'ARN mis sur pied en interne, en particulier dans les pays où les infrastructures ou les capacités des laboratoires des services de transfusion sont limités.

Les techniques de réduction des agents pathogènes nécessitent des étapes de traitement supplémentaires qui pourraient retarder la libération des constituants du sang. Leurs répercussions seraient modestes lorsque la plupart des transfusions concernent le sang total ou les hématies. Il convient de mesurer les avantages de ces techniques par rapport à leur coût et au risque général d'infection à virus Zika dans la zone.

La mise en quarantaine des constituants du sang est parfois déjà appliquée pour d'autres agents pathogènes comme le chikungunya. Par conséquent, cette mesure pourrait facilement être adaptée concernant l'infection à virus Zika. Une période de quarantaine de 7 à 14 jours est proposée pour les hématies, en se fondant sur les données scientifiques limitées dont on dispose actuellement au sujet de la période d'incubation de l'infection à virus Zika ; néanmoins, cette mesure devrait être moins efficace pour l'infection à virus Zika en raison de la part relativement élevée d'infections asymptomatiques.

2.4. Groupes de transfusés potentiellement à haut risque

D'après les données dont nous disposons, l'infection à virus Zika chez la femme enceinte peut potentiellement être associée à des complications graves pour la grossesse et le fœtus. En attendant d'en savoir plus et en se fondant sur le principe de précaution, des stratégies de réduction des risques devraient être appliquées aux femmes enceintes et à d'autres groupes pour lesquels il pourrait exister un risque accru de complications graves après une infection à virus Zika.

3. Mesures pour les services de transfusion sanguine dans les pays sans transmission active du virus Zika

Les pays sans transmission active du virus Zika peuvent envisager de demander aux donneurs potentiels s'étant rendus récemment dans des zones ou des pays de transmission du virus Zika de reporter leur don de 28 jours (soit deux fois la période maximale d'incubation présumée) à compter de leur départ des zones en question. Un report temporaire du don devrait également être envisagé pour les partenaires sexuels des hommes préalablement infectés ou potentiellement exposés au cours des trois mois précédents [15].

Dans certains pays, il se peut que la politique existante de report des dons prévoit déjà le report temporaire des dons pour les donneurs s'étant rendus dans des pays où circulent des agents pathogènes transmis par les moustiques associés à un risque de transmission par la transfusion, par exemple le virus de la dengue ou les parasites du paludisme. Ainsi, les dons de personnes revenant d'un grand nombre de pays de transmission du virus Zika seront reportés en vertu d'une politique préexistante de report temporaire des dons. Dans les pays où de nombreuses personnes se rendent dans les régions touchées, il pourra être nécessaire d'évaluer l'impact du report des dons de sang sur la disponibilité du sang et de comparer les risques et les avantages de la mise en œuvre d'une telle mesure. Les tests sélectifs sur les donneurs de sang revenant des pays touchés peuvent être considérés comme une alternative au report des dons.

Les services de transfusion sanguine de tous les pays devraient surveiller les informations épidémiologiques et renforcer l'hémovigilance afin de détecter toute transmission potentielle du virus Zika par la transfusion. Il est recommandé que les pays où une transmission future du virus Zika est probable (par exemple les pays où est présent le moustique *Aedes*) élaborent un plan de préparation afin de garantir un approvisionnement en sang sûr et suffisant pendant une période de transmission du virus Zika.

4. Élaboration des lignes directrices

4.1 Remerciements

Les présentes lignes directrices provisoires ont été élaborées par les Départements Prestation de services et sécurité (SDS), et Médicaments essentiels et produits de santé (EMP) de l'OMS à Genève, en collaboration avec le Département Médicaments et technologies sanitaires, Systèmes et services de Santé (MT/HSS) de l'OPS.

Nous remercions pour leurs commentaires les experts de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (France), du Laboratoire des hémodérivés de l'Université nationale de Cordoba (Argentine), du National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (États-Unis), du Centro Nazionale Sangue (Italie), du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (Suède), de la Food and Drug Administration (États-Unis), la Fondation ProSangue (Brésil), de Santé Canada (Canada), de la Health Science Authority (Singapour), du Groupe de collaboration ibéro-américain de médecine transfusionnelle (G-CIAMT), du Paul-Ehrlich-Institut (Allemagne), du National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH (États-Unis), des programmes nationaux du sang (Argentine, Brésil, Équateur, Mexique), de l'Institut national de la santé (INS) (Colombie), du New Zealand National Blood Services (Nouvelle-Zélande), du NHSBT Blood and Transplant (Royaume-Uni), du Northshore University Hospital (États-Unis), du Centre régional d'hémothérapie de l'Hôpital pédiatrique Dr. JP Garrahan (Argentine), de Swissmedic (Suisse), de l'Université de Campinas (Brésil), de la Division Systèmes et services de santé du Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique, ainsi que du programme Sécurité transfusionnelle du Bureau régional de l'OMS pour la Méditerranée orientale.

4.2 Méthodes d'élaboration des lignes directrices

Les ébauches de ces lignes directrices provisoires ont été rédigées par l'OMS et diffusées dans le but de recueillir les commentaires des experts externes reconnus pour leur savoir-faire dans le domaine et pour l'intérêt qu'ils y portent, notamment des membres du réseau OMS des responsables de la réglementation applicable au sang, du Groupe de collaboration ibéro-américain de médecine transfusionnelle (G-CIAMT) et des ministères de la santé/des programmes nationaux du sang dans les pays touchés.

On dispose actuellement de données factuelles limitées sur la biologie du virus Zika, sa période d'incubation, la période virémique d'infection et le lien de causalité avec des complications graves potentielles. Les preuves de l'efficacité des mesures visant à garantir la sécurité transfusionnelle et l'approvisionnement en sang pendant les flambées de virus

Zika sont limitées, et les présentes recommandations sont issues des bonnes pratiques mises en œuvre lors des flambées de maladies à virus transmis par un moustique (par exemple la dengue, le chikungunya et le virus West Nile).

4.3 Déclaration d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts n'a été relevé pour aucun contributeur.

4.4 Date de révision

Les présentes recommandations ont été rédigées dans le cadre d'une procédure d'urgence et resteront en vigueur jusqu'en août 2016, sauf si elles sont révisées avant. Le Département Prestation de services et sécurité du Siège de l'OMS à Genève sera chargé de la révision des présentes lignes directrices au moment voulu, ainsi que de leur mise à jour le cas échéant afin de refléter l'évolution de la base de connaissances, de même que le développement et la mise à disposition de nouvelles technologies.

5. Références

1. Asia Pacific Blood Network (APBN), APBN white paper: Dengue and the blood supply. 14 March 2011. Available at: <https://apbnonline.com/images/apbn%20dengue%20white%20paper.pdf>
2. Chuang VW, Hong TY, Leung YH, et al. Review of dengue transmission. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11 : 775.
3. Bierlaire D, Beau F, Lastere S, Musso D, Broult J. Virus Zika en Polynésie française: hémovigilance receveur. *Transfusion Clinique et Biologique* 2014; 21:234-242
4. Centre for Disease Control and Prevention(CDC), Atlanta. [internet]. Zika virus. Available at: <http://www.cdc.gov/zika/index.html>
5. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009 Jun 11;360(24):2536-43.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome – 10 December 2015. Stockholm: ECDC. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-americas-association-with-microcephaly-rapid-risk-assessment.pdf>
7. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddock AD. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:880-2.
8. Gourinat A, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika Virus in Urine. *Emerg Infect Dis.* 2015 Jan; 21(1): 84-86
9. Iosifidis S, Mallet HP, et al. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2014 Jul; 44 (7): 302-7
10. Irscha J, Lin L. Pathogen Inactivation of Platelet and Plasma Blood Components for Transfusion Using the INTERCEPT Blood System™. *Transfus Med Hemother.* 2011 Feb; 38(1): 19-31. doi: 10.1159/000323937
11. Marschner S., Goodrich R. Pathogen Reduction Technology Treatment of Platelets, Plasma and Whole Blood Using Riboflavin and UV Light. *Transfus Med Hemother* 2011;38:8-18 (DOI:10.1159/000324160)

12. Mlakar J, Korva M, Tul N, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa1600651
13. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zizou K. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill*. 2014;19:20771.
14. Musso D, Roche C, Tu-Xuan N, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau VM, Detection of Zika virus in saliva, *Journal of Clinical Virology* 68 (2015) 53-55
15. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 2015;21:359-61.
16. Pan American Health Organization/World Health Organization. Epidemiological Update: Neurological syndrome, congenital anomalies and Zika virus infection. 17 January, Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2016
17. Pan American Health Organization/World Health Organization. 2016 Epidemiological Update: Zika virus infection. 16 October Washington, D.C., PAHO/WHO, 2015. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32021&lang=en
18. Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, et al. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States. *N. Engl. J. Med*. 2003; 349(139): 1234-45
19. Reuters. Brazil reports Zika infection from blood transfusions. 4 February 2016, available at <http://www.reuters.com/article/us-health-zika-brazil-blood-idUSKCN0VD22N> (accessed 10 February 2016).
20. Seltsam A. and Müller T.H., UVC Irradiation for Pathogen Reduction of Platelet Concentrates and Plasma. *Transfus Med Hemother* 2011;38:43-54 (DOI:10.1159/000323845).
21. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:59-62
22. Tambyah PA, Koay ES, Poon ML, et al. Dengue haemorrhagic fever transmitted by blood transfusion. *N. Engl. J. Med*. 2008; 259: 1526-7
23. World Health Organization. Factsheet Zika virus. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/en/>
24. World Health Organization Regional office for Western Pacific. Fact sheet: Zika virus. Available at: http://www.wpro.who.int/mediacentre/factsheets/fs_05182015_zika/en/

© Organisation mondiale de la Santé 2016

Tous droits réservés. Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé sont disponibles sur le site Web de l'OMS (www.who.int) ou peuvent être achetées auprès des Editions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; courriel : bookorders@who.int . Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux Editions de l'OMS via le site Web de l'OMS à l'adresse http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les traits discontinus formés d'une succession de points ou de tirets sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.