

Quinze ans de DGV en France

Bilan et enseignements

Syria Laperche

Département des agents transmissibles par le sang
Centre National de Référence des hépatites B et C et du VIH en
Transfusion
Institut National de la Transfusion Sanguine
Paris, France



© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

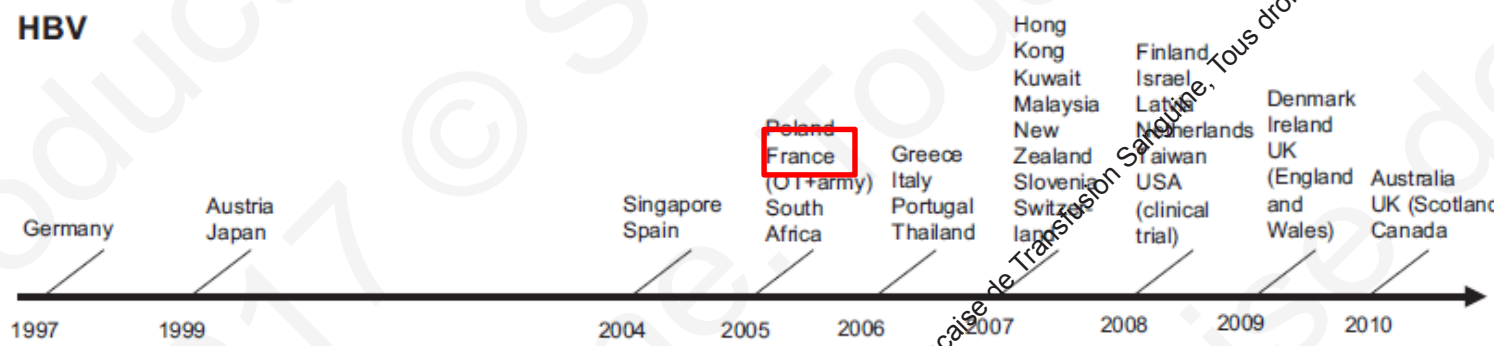
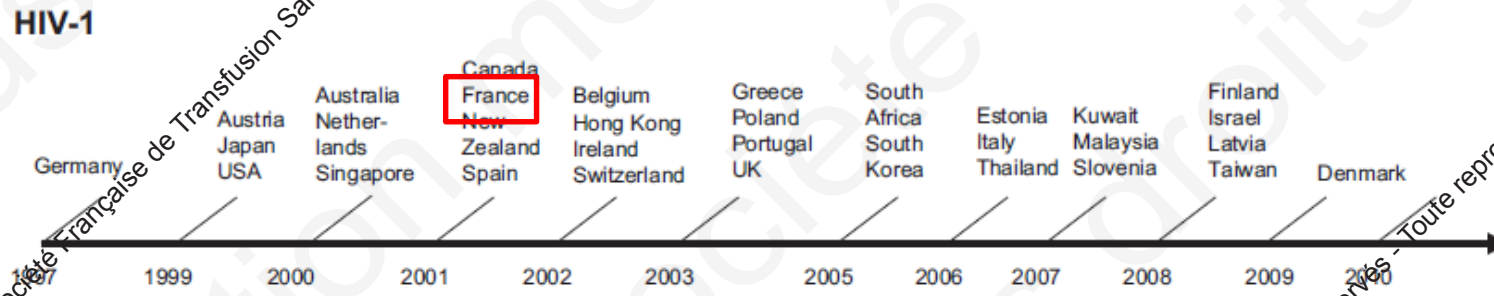
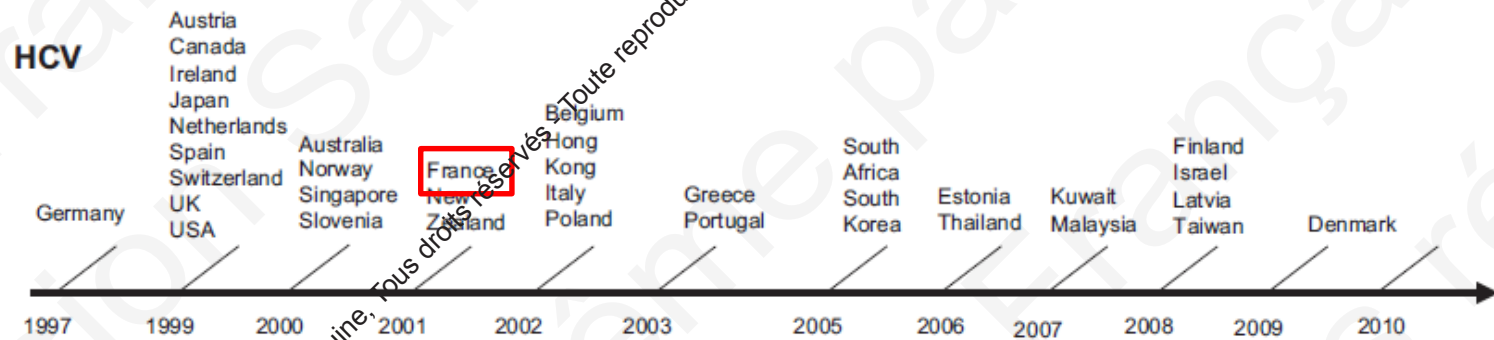
© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Je soussignée Syria Laperche déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt susceptible d'influencer mon propos durant cette présentation

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle.

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

Introduction of NAT testing



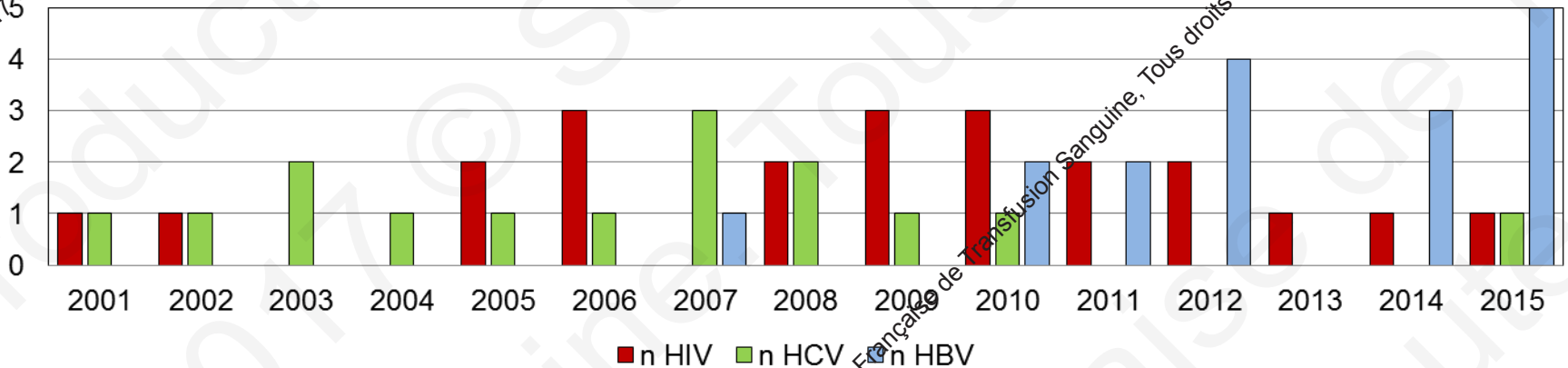
Bilan global du DGV en France entre 2001 à 2015

	N dons testés	N DGV pos/séro neg ⁽¹⁾	Bénéfice net DGV ⁽²⁾
HIV	40.0 millions	22	20
HCV	40.0 millions	15	13
HBV	16.5 millions	17	17

(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



© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Bilan du DGV HIV en France

01/07/2001 au 31/12/2015

40.0 millions de dons testés

ARN	Ac	N=486
positif	Positif	450 (92.6%)
Négatif	Positif	14* (2.9%)
Positif	Négatif	22 ** (4.5%)

*6 HIV-2, 7 HIV-1 CV fbles (0 depuis 2008) 1 HIV-1 gO
* 1 anti HBc + 1 Syph

Caractéristiques épidémiologiques des donneurs DGV HIV pos/ Ac neg en France (2001-2015)

	Ac nég / ARN pos (n = 22)
Statut	18 DC / 4 ND Délai médian inter-don DR: 125 jours (28-1959)
Sexe ratio	10 (20H / 2 F)
Age	Moy : 34,5 ans (19 - 50)
Facteurs de risque	
Hommes	11 HSH (11 DC) 6 risque hétérosexuel 3 risque non identifié
Femmes	2 hétéro : 1 part. Africain / 1 part. caraïbe

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Bilan du DGV HCV en France

01/07/2001 au 31/12/2015

40.0 millions de dons testés

ARN	Ac	N = 2798
Positif	Positif	1851 (66.2%)
Négatif	Positif	932 (33.3%)
Positif	Négatif	15* (0.5%)

* 9 FS (1 ALT, 1 anti-HBc)
1 Immunosilencieux (4 mois)
5 sans suivi

Caractéristiques épidémiologiques des donneurs DGV HCV pos/ Ac neg en France (2001-2015)

	Ac neg / ARN pos (n = 15)
Statut	10 DC / 5 ND Délai médian inter-don DR: 379jours (77-1515)
Sexe ratio	1,1 (8 H / 7 F)
Age	Moy : 40,6 ans (19 - 64)
Facteurs de risque	6 partenaire VHC + (50%) 3 non investigués 3 risque non identifié (25%) 2 AES 1 nosocomial

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Répartition des génotypes des dons DGV pos/ Ac nég et comparaison avec les dons DGV pos / Ac pos

HIV Génotypes	ARN pos /Ac pos (2001-2015) n = 382	ARN pos/ Ac nég (2001-2015) n=21	p
B	68,1%	71,4%	NS
CRF02	15,4%	14,3%	NS
C	3,1%	14,3%	NS
Autres	13,4%	0%	NA

HCV Génotypes	ARN pos /Ac pos (2000-2015) n = 2006	ARN pos/ Ac nég (2001-2015) n=13	p
1a	29,7%	61,5%	0,02
1b	26,2%	7,7%	NS
3a	21,0%	23,1%	NS
4	8,5%	7,7%	NS
Autres	14,6%	0%	NA

Bilan du DGV HBV en France

2005 au 31/12/2015

16,5 millions de dons testés

ADN	AgHBs	Anti-HBc	N = 1583		Stade présumé de l'infection
Pos	Pos	Pos	1430	90,3%	Chronique
Pos	Pos	Neg	8	0,5%	Précoce
Pos	Neg	Pos	43	2,7%	OBI
Pos	Neg	Neg	17	1,1%	FS
Neg	Pos	Pos	85	5,4%	Chronique à CV fble

% d'infections B occultes chez les DS anti-HBc pos /AgHBs neg en France

Année	2011	2012	2013	2014	2015	2011-2015
N anti-HBc pos/ HBsAg neg	3389	3195	2986	2932	3005	15507
N OBI	8	11	4	5	9	37
% OBI	0,24%	0,34%	0,13%	0,17%	0,30%	0,24%

= 72% (43/60) des ADN positifs/ AgHBs neg

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Caractéristiques des donneurs DGV HBV pos/ AgHBs neg/anti-HBc neg en France (2001-2015)

	AgHBs neg / ADN pos (n = 17) 2005– 31/12/2015
Statut	10 DC / 7 ND Délai médian inter-don DR: 221 jours (28-1393)
Sexe ratio	1.4 (10 H / 7 F)
Age	Moy : 28,7ans (18 - 57)
Facteurs de risque	7 partenaire VHB ou à risque endémique (41%) 4 risque non identifié (25%) 1 HSH 1 piercing 4 non investigués
Anti-HBs pos	8/13 (61%) 14-414 mUI/ml Vaccination : 4 certains/2 possible/2? Séroconversion HBc : 4 (2 absence à J28 et M8, 2 non investigués)

Répartition des génotypes des dons DGV HBV pos /AgHBs nég/ AchBc nég et comparaison avec les dons DGV pos/AgHBs pos

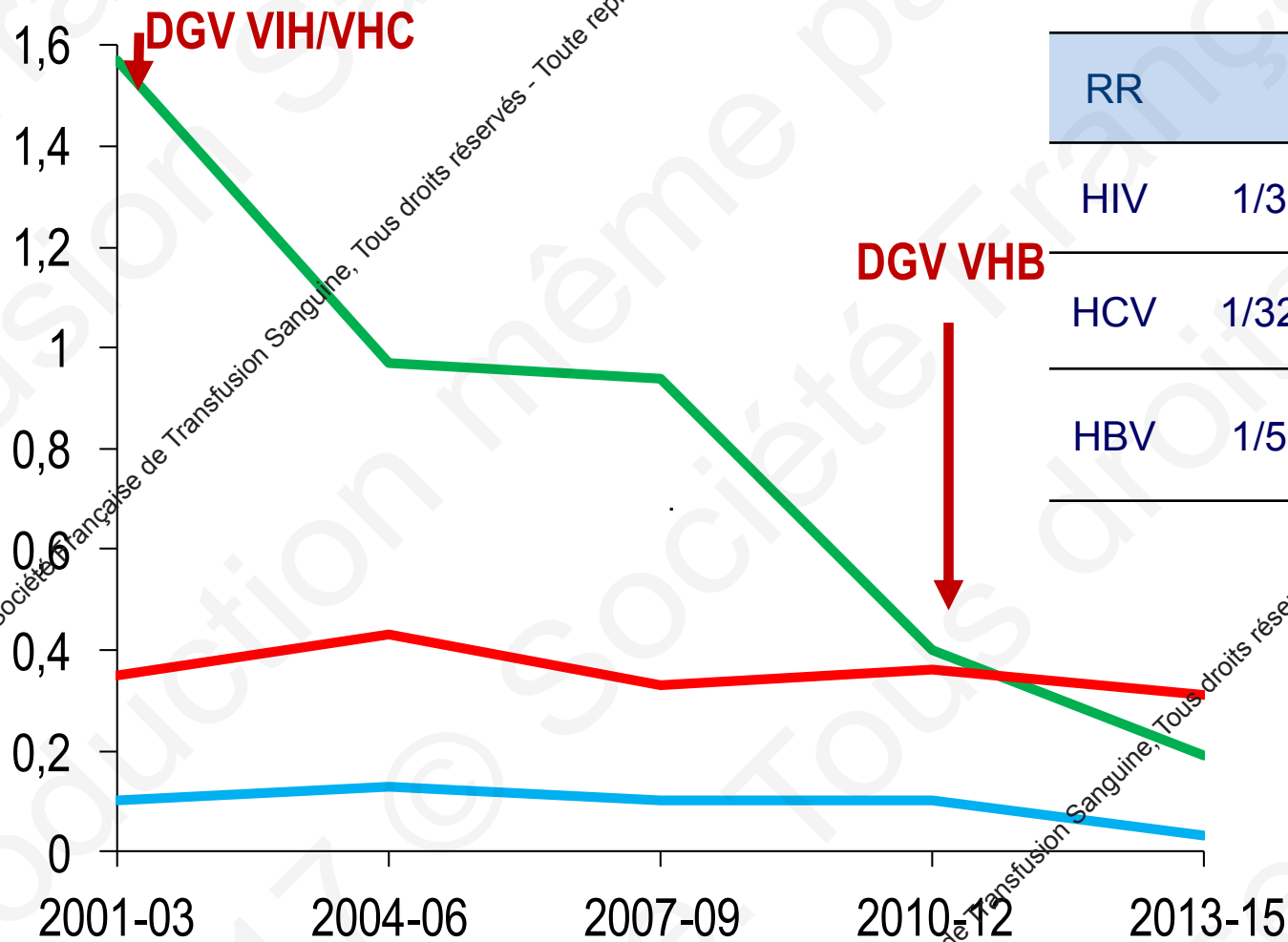
HBV Génotypes	ADN pos /AgHBs pos (2004-2015) n = 2626	ADN pos/ AgHBs et Anti-HBc nég (2005-2015) n=17	p
A	27,3%	35,7%	NS
B	5,7%	14,3%	na
C	5,5%	0%	na
D	42,6%	14,3%	0,01
E	18,2%	35,7%	na
F	0,6%	0%	NS

DGV en France : Comparaison des bénéfices estimé et observé (2013-15; 8.5 million dons)

	Estimations*		Observations
	par million de dons	N (DGV+/ serologie neg)	par million de dons
HIV	0,26 (IC 95% : 0,05 – 0,99)	3	0,35
HCV	0,17 (IC 95% : 0,02 – 0,85)	1	0,12
HBV	0,14 (IC 95% : 0,01 – 0,80)	5	0,59

* Différence entre RR avec et sans DGV

Risque résiduel viral par million de dons en France depuis l'introduction du DGV



RR	2013-15	
HIV	1/3 200 000	1 par an
HCV	1/32 000 000	1/10-11 ans
HBV	1/5 300 000	1/2 ans

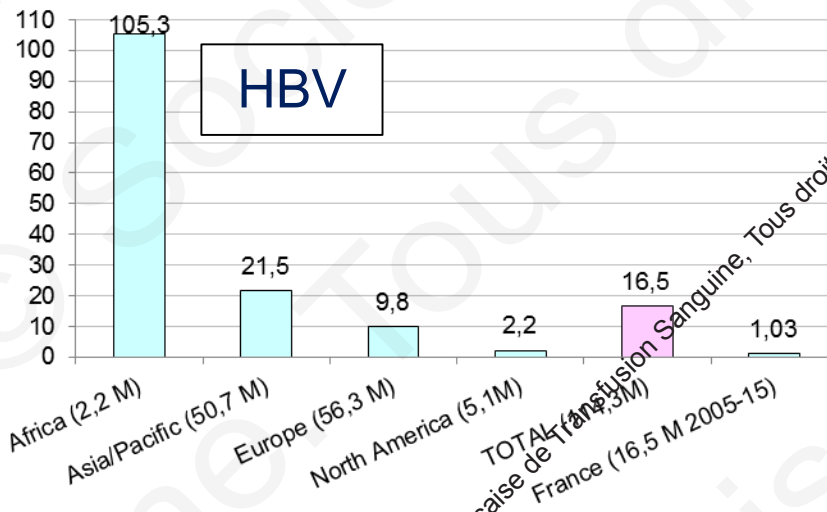
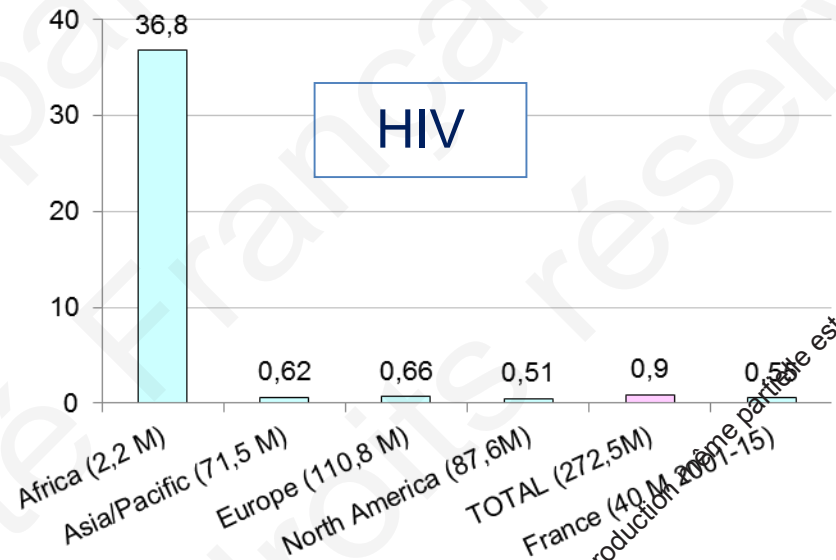
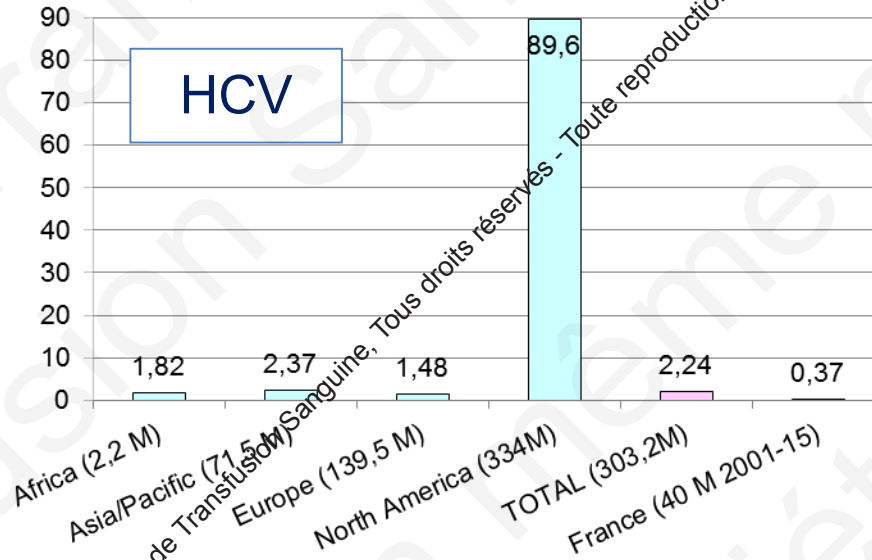
HIV : stable

HBV ÷ 8

HCV ÷ 4

Bénéfice du DGV dans le monde depuis l'introduction jusqu'en 2009

Par million de dons



Contributions du DGV hors sécurité transfusionnelle

TECHNIQUE

- Introduction des méthodes de biologie moléculaire en QBD
- Développements technologiques

CLINIQUE

- Diagnostic et prise en charge du donneur/patient.
- Progrès dans la connaissance de certaines entités pathologiques virales méconnues
 - Infections occultes B
 - Elites controlers de l'infection à VIH

VIROLOGIQUE

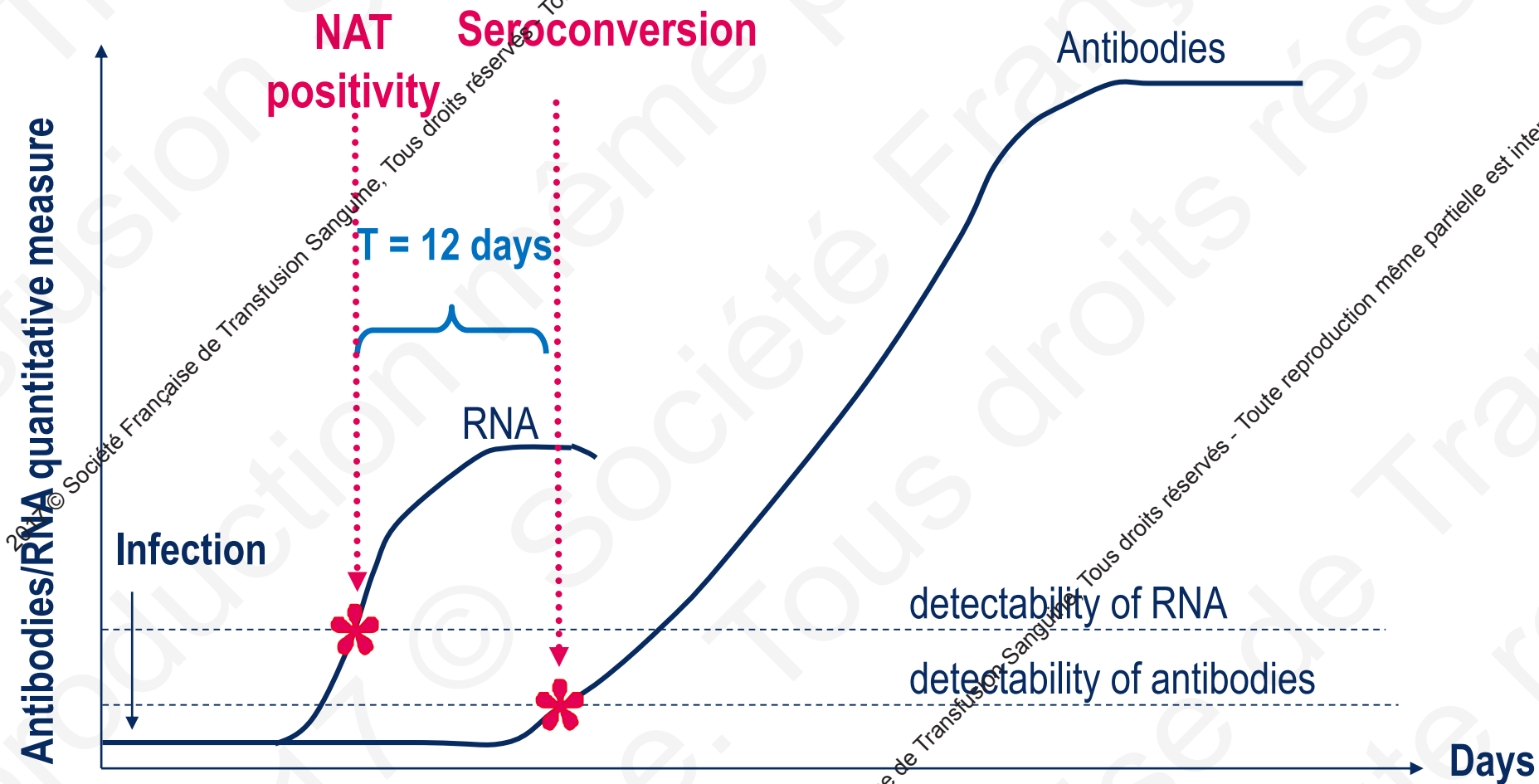
- Approche des doses minimales infectieuses par voie sanguine.
- Caractérisation de la phase précoce de l'infection et durée des viremies

EPIDEMIOLOGIQUE

- Mesure de l'incidence et calcul du risque transfusionnel sur l'ensemble des donneurs

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine - Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

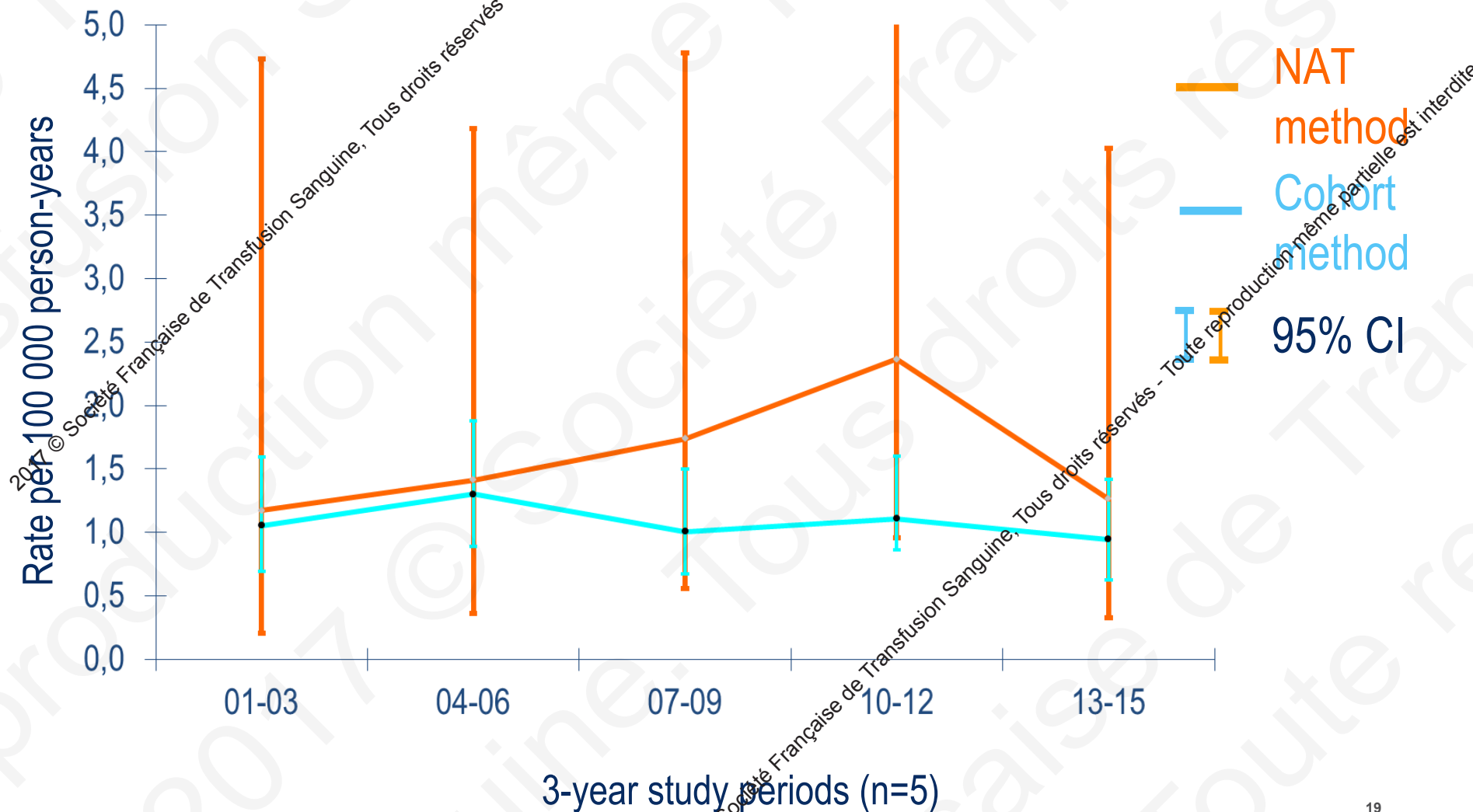
PRINCIPE DE LA MÉTHODE DGV POUR ESTIMER L'INCIDENCE HIV-1



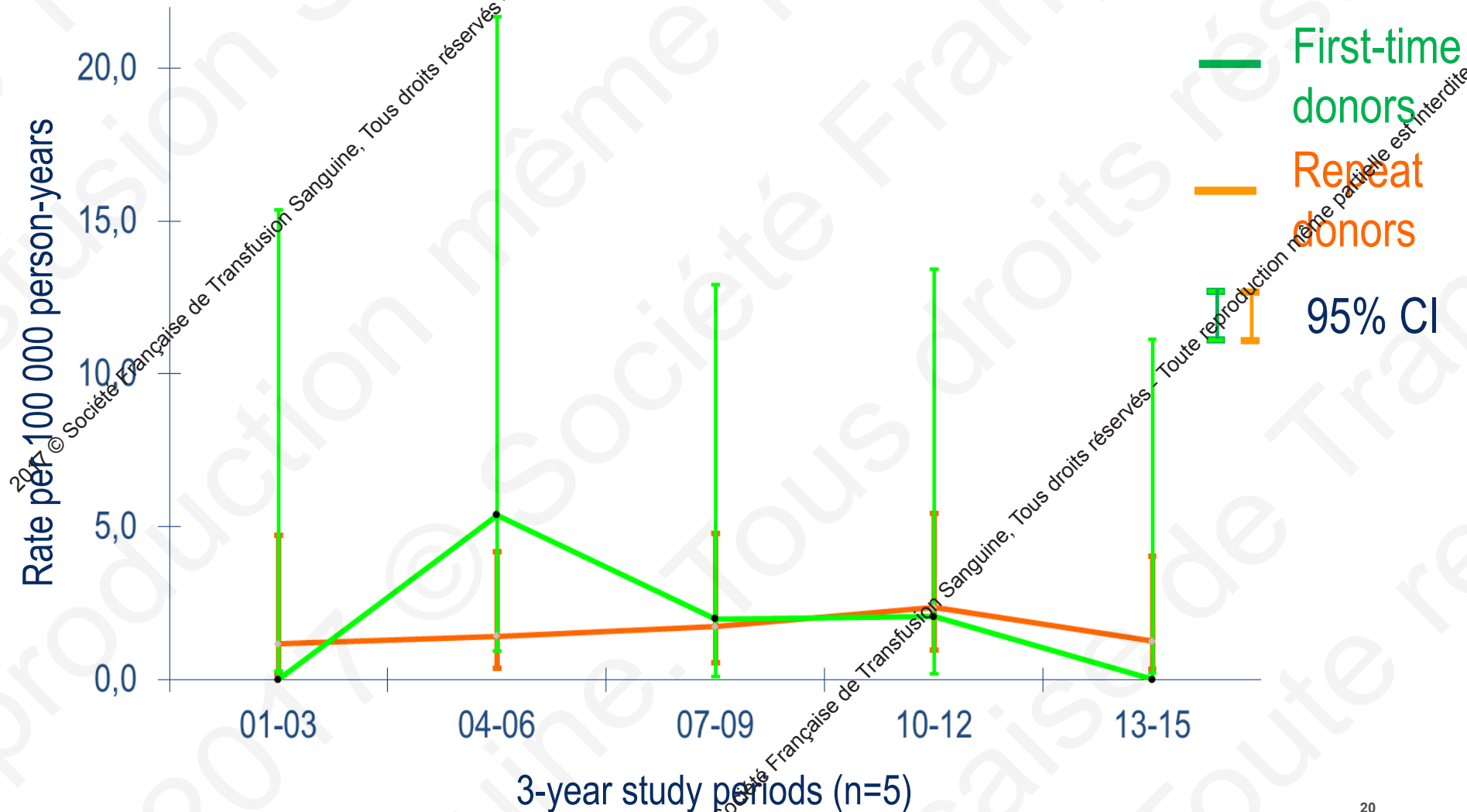
$$\text{Incidence} = \frac{\text{(n RNA pos \& Ab neg cases)}}{\text{(negative donations X (12 / 365))}}$$

¹ Busch et al. Transfusion 2005

HIV-1 INCIDENCE CHEZ LES DONNEURS RÉGULIERS COMPARISON METHODES DGV ET COHORTE



INCIDENCE HIV-1 ESTIMÉE PAR LA MÉTHODE DGV NAT EN FONCTION DU STATUT DU DONNEUR (2001-2015)



DGV questions et perspectives en 2017

Peut-on changer les modalités du DGV ?

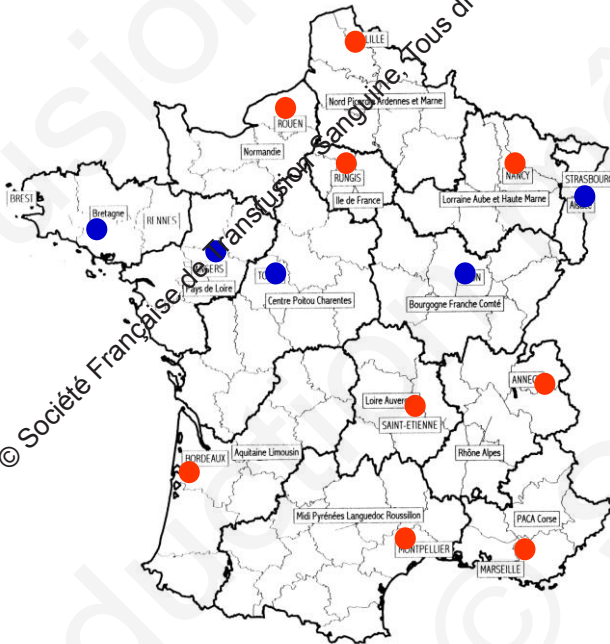
Revenir aux pools ?

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle.

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Organisation du DGV en France de 2001 à 2015

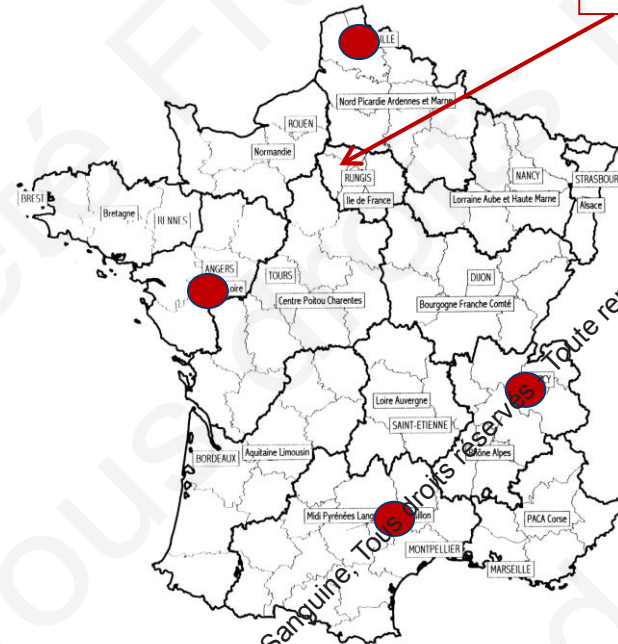
2001 à 2010
HIV-1/HCV



-  Réunion
-  Guyane
-  Guadeloupe
-  Martinique

-  n=9 : bioMérieux/Roche, pool 24 (60%)
-  n=5 : TMA, Procleix HIV/HCV pool 8 (40%)
-  n=4 : TMA, Procleix HIV/HCV unitaire

Depuis 2010
HIV-1/HCV/HBV



CTSA
Procleix Ultrio unitaire

-  Réunion
-  Guadeloupe
-  Martinique

-  n=4 TMA, Ultrio /Tigris unitaire (généralisé en 2013)
-  n=4 TMA, Ultrio unitaire /Panther (2014)

Gain de sensibilité du DGV en France entre 2001 à 2015

	Sensibilité analytique UI/ml (Probit analysis 95%)		
	2001-2010 ⁽¹⁾		>2010 ⁽²⁾
	Nuclisens/Ampliscreen x24	TMA x8	TMA x1
HIV (cps/ml)	694	233	20 (32,9 UI/ml)
HCV (UI/ml)	450	103	7,5
HBV (UI/ml)	na	na	10,9

÷ 7 - 35

÷ 14 - 60

(1) Pelispy/ Accurun : Coste IPFA Athènes 2002

(2) WHO : Assal et al Transfusion 2009

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

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

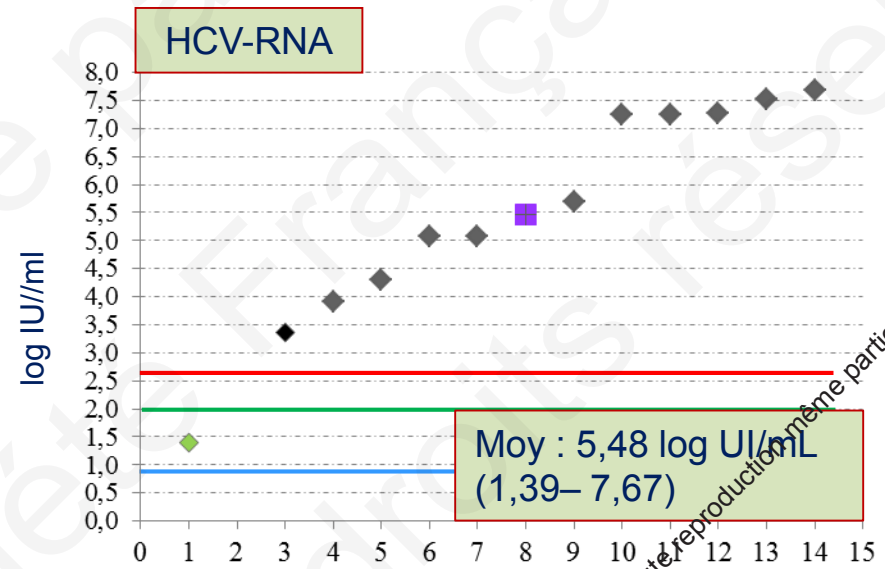
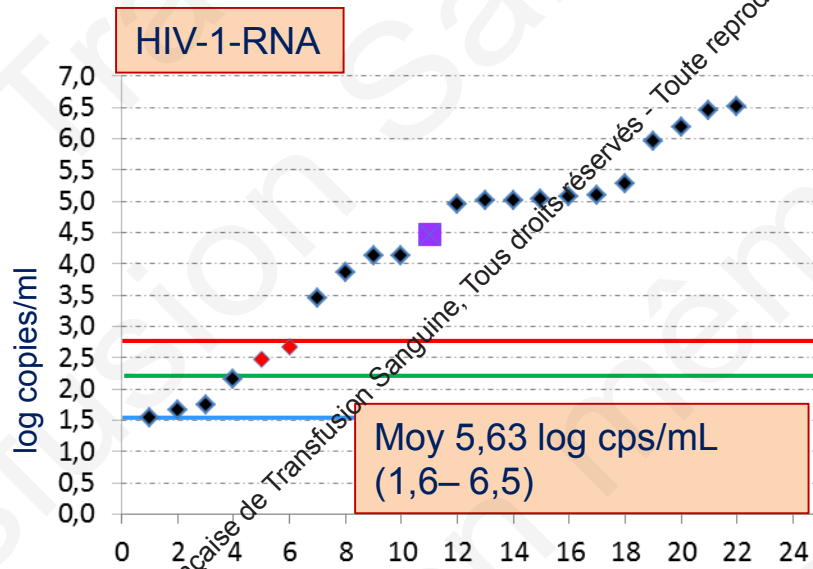
	2001-2010	2011-2015	p
	Pool x8 ou x24	unitaire	
N dons testés	25.2 millions	14.7 millions	
Gain par million de dons			
HIV	0.59 (n=15)	0.47 (n=7)	NS
HCV	0.56 (n=14)	0.07 (n=1)	0.04 ²
HBV	Non applicable (1)	0.88 (n=13)	

(1) DGV unitaire partiel à partir de 2005

(2) Fisher test

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

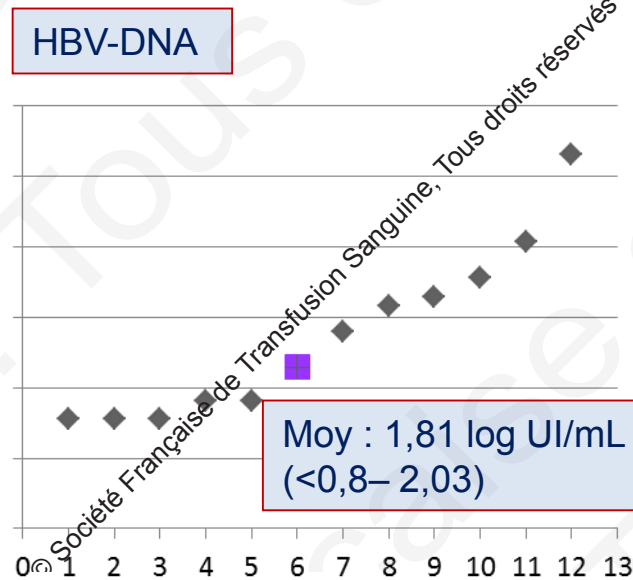
Distribution des charges virales des dons DGV pos/sérologie neg en France entre 2001 et 2015



Limite de détection théorique
du DGV

x24 ———
X8 ———
x1 ———

■ Point médian



DGV questions et perspectives en 2017

Peut-on s'affranchir de la sérologie?

- HIV : difficultés persistantes dans la détection de l'ensemble de la diversité virale (HIV-2 etc..)

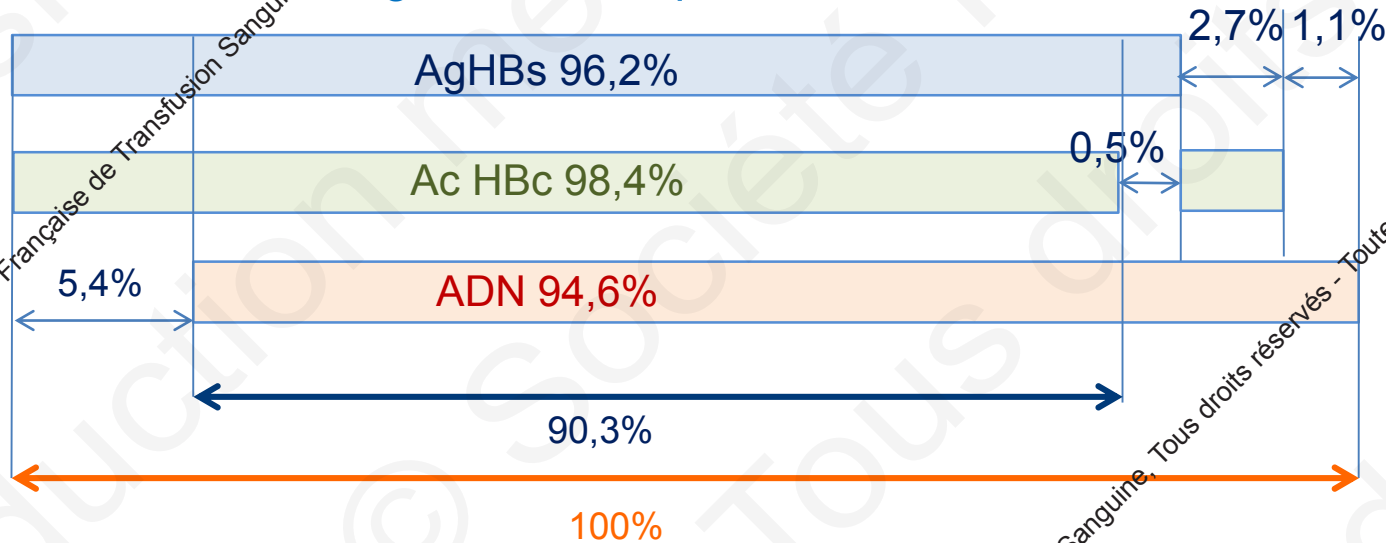
2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

DGV questions et perspectives en 2017

Peut-on s'affranchir de la sérologie?

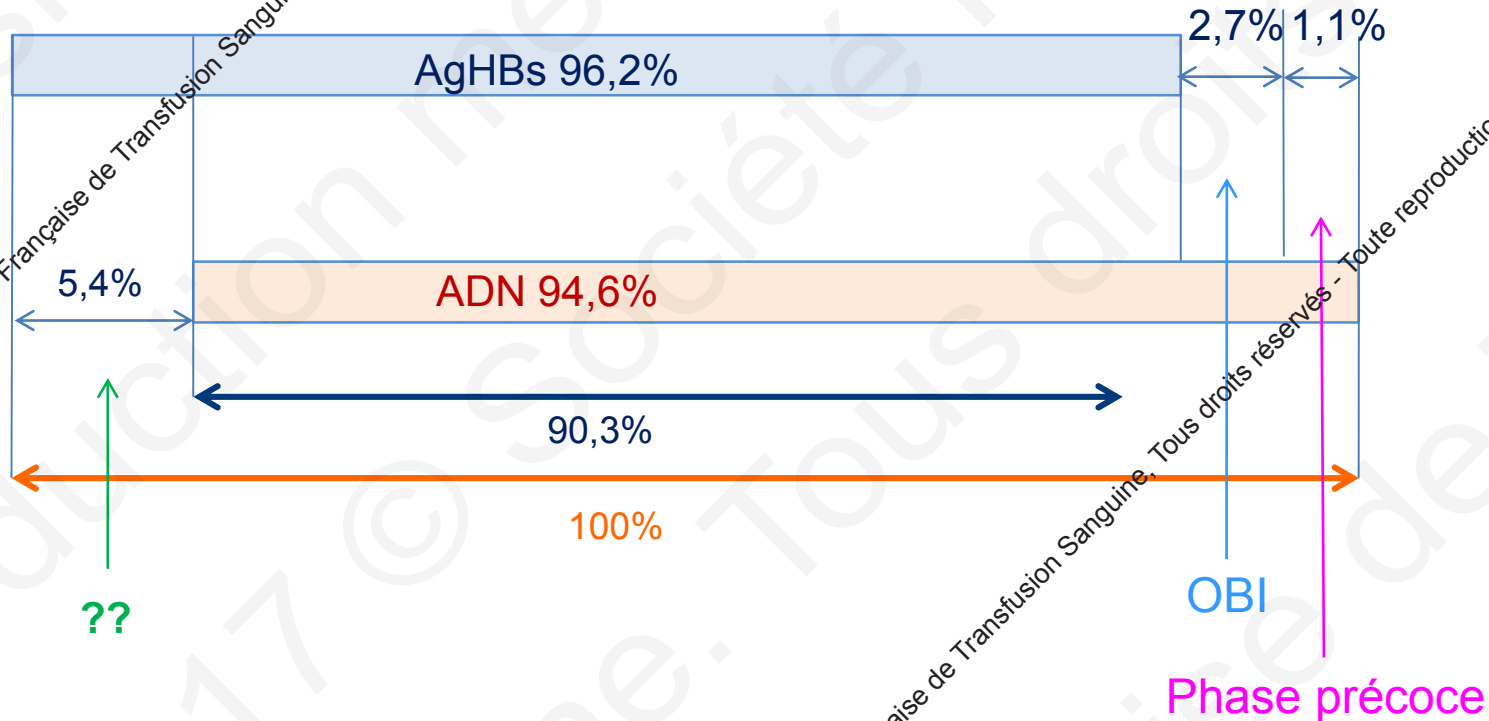
- HIV : difficulté persistante dans la détection de l'ensemble de la diversité virale (HIV-2 etc.)
- HBV : doit-on garder 3 marqueurs?



DGV questions et perspectives en 2017

Peut-on s'affranchir de la sérologie?

- HIV : difficulté persistante dans la détection de l'ensemble de la diversité virale (HIV-2 etc.)
- HBV : doit-on garder 3 marqueurs?

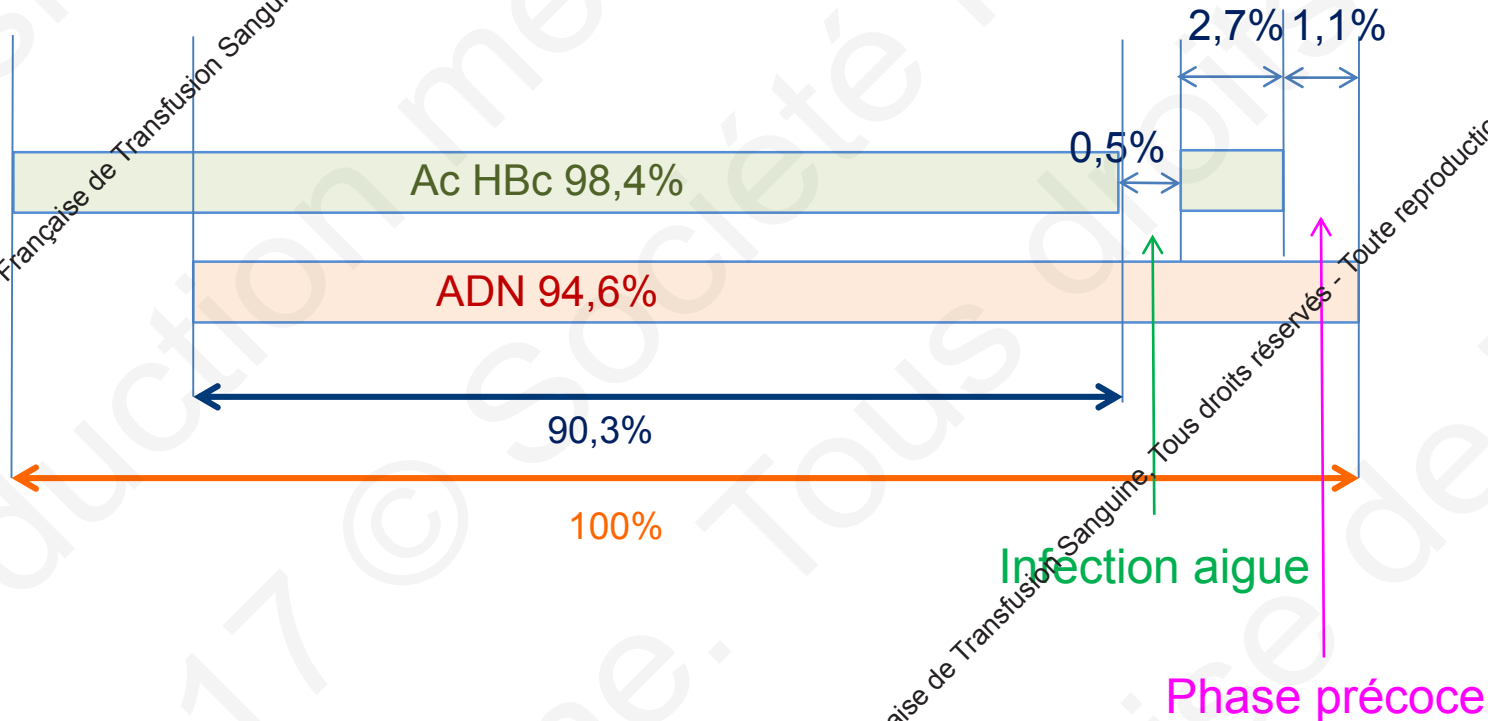


2017 © Société Française de Transfusion Sanguine - Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

DGV questions et perspectives en 2017

Peut-on s'affranchir de la sérologie?

- HIV : difficulté persistante dans la détection de l'ensemble de la diversité virale (HIV-2 etc.)
- HBV : doit-on garder 3 marqueurs?



2017 © Société Française de Transfusion Sanguine - Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

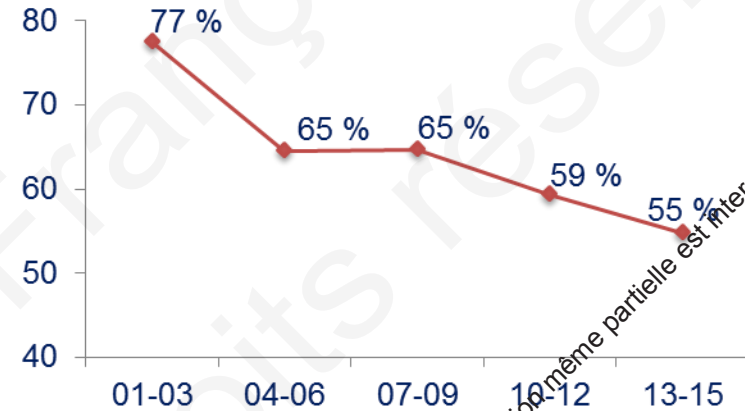
2017 © Société Française de Transfusion Sanguine - Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

DGV questions et perspectives en 2017

Peut-on s'affranchir de la sérologie?

■ HCV

- Diminution progressive de la proportion des dons HCV virémiques
- 0,4% des anti VHC pos / DGV neg sont virémiques (données CNR)
- Valeur ajoutée de la détection des Ac-HCV / ARN modérée



Pourcentage d'infections HCV évitées en fonction de la stratégie

CGR	DGV unitaire+ anti-HCV	99,93%
	DGV unitaire	99,92%
Plasma	DGV unitaire+ anti-HCV	99,87%
	DGV unitaire	99,81%

Bruhn et al Transfusion 2015

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Conclusion

15 ans de DGV systématique en France ont permis:

1- la réduction du risque de transmission virale par transfusion

50 infections (HIV+ HCV+ HBV) post transfusionnelles évitées pour 40 millions de dons testés, 72 millions de produits

Mais combien d'infections sévères chez les receveurs?

2- Une meilleure connaissance de certaines pathologies

3- La réponse rapide et adaptée aux émergences à impact transfusionnel

4- Un outil épidémiologique supplémentaire

Quelques questions non résolues

- Adéquation entre sensibilité / DMI / risque acceptable
- Place respective des différentes solutions sécuritaires : détection moléculaire / diagnostic immunologique / inactivation des pathogènes à revoir en fonction du contexte épidémiologique, clinique, thérapeutique, financier

Remerciements

Josiane Pillonel, Santé publique France

Pierre Tiberghien, Etablissement Français du sang

Céline Roche-Longin, Centre de Transfusion Sanguine des Armées

Tous les professionnels de l'EFS et du CTSA qui participent au recueil des données

L'équipe du CNR-RIT