

ARN SARS-CoV-2 plasmatique quel risque pour la transfusion ?

Syria LAPERCHE

Centre National de Référence Risques Infectieux Transfusionnels, INTS, Paris

Laboratoire des virus d'intérêt transfusionnel et émergents EFS-PACAC, Marseille

Direction médicale, EFS Saint Denis

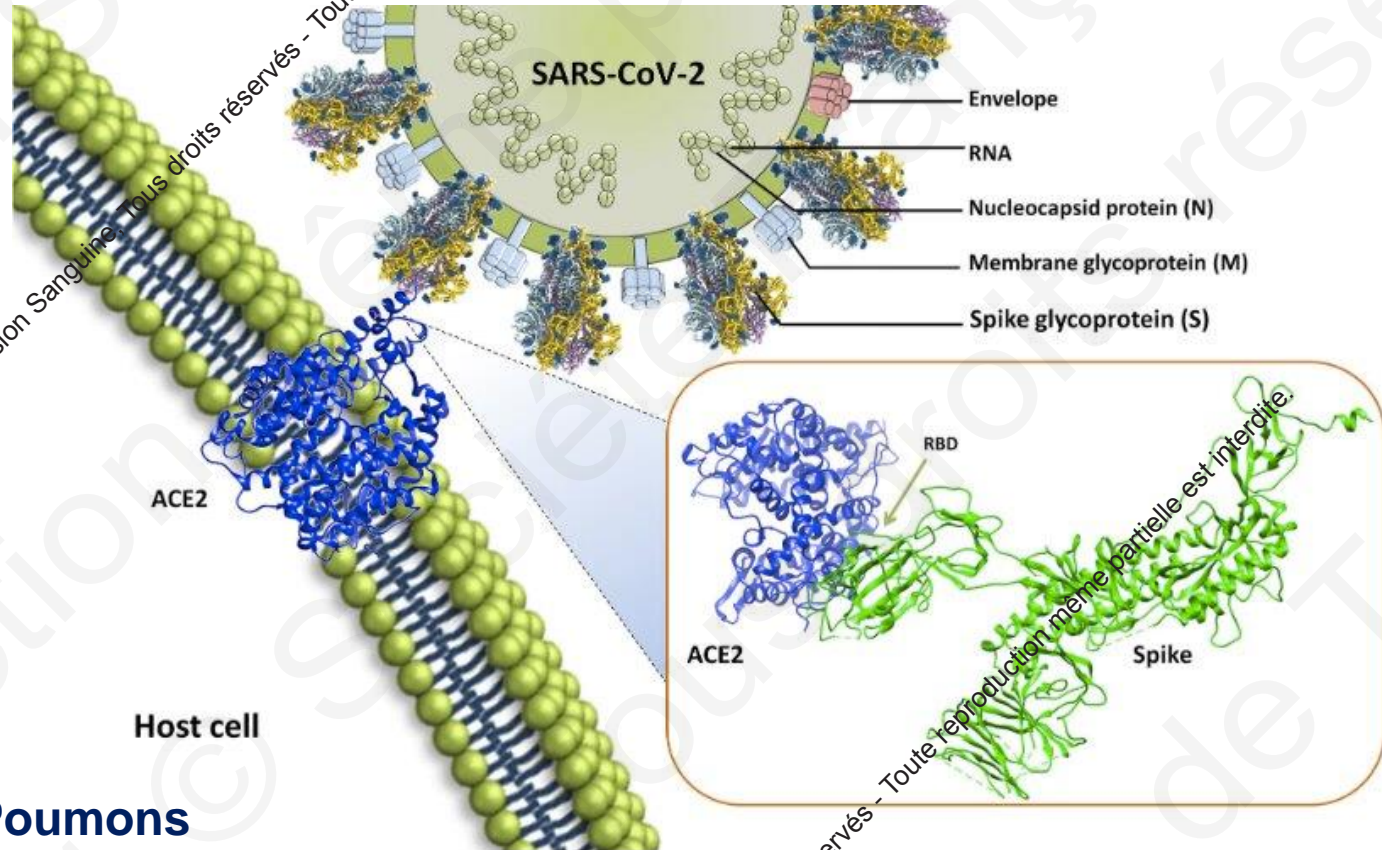
**XXX ème congrès de la SFTS
Marseille 24-26 novembre 2021**

Homologie

79% avec SARS-CoV-1

52% Mers-CoV

96% RaTG13-CoV (chauve souris)



Poumons

Coeur

Intestins

Vaisseaux sanguins

Muscles

Cellules immunitaires périphériques

Cellules hématopoïétiques périphériques

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Age as major risk factor

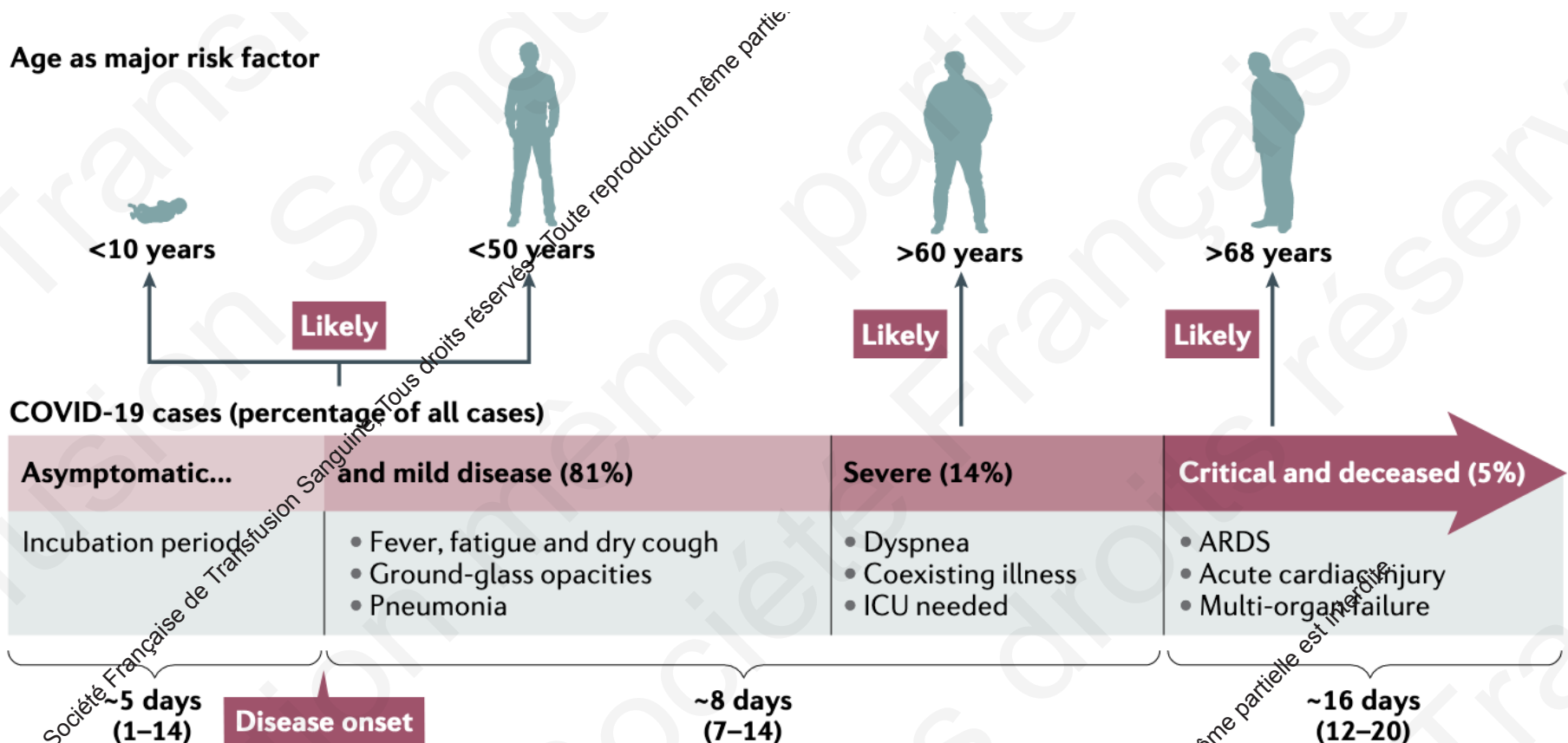
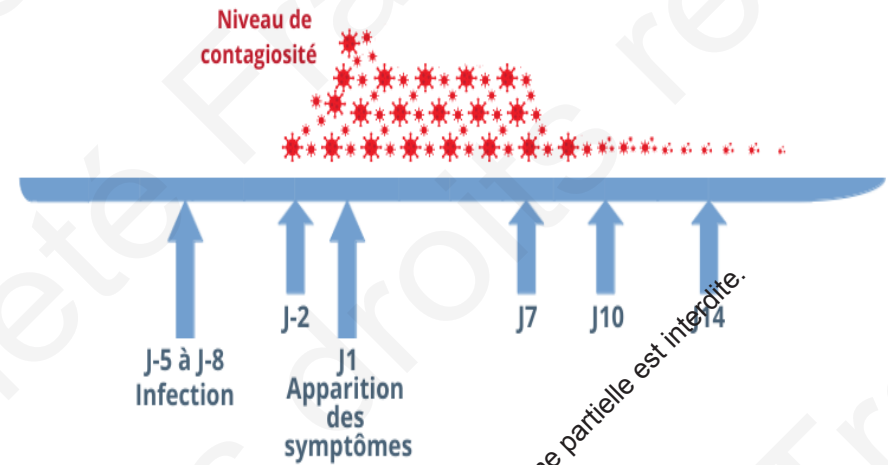


Fig. 4 | Clinical features of COVID-19. Typical symptoms of coronavirus disease 2019 (COVID-19) are fever, dry cough and fatigue and in severer cases dyspnea. Many infections, in particular in children and young adults, are asymptomatic, whereas older people and/or people with co-morbidities are at higher risk of severe disease, respiratory failure and death. The incubation period is ~5 days, severe disease usually develops ~8 days after symptom onset and critical disease and death occur at ~16 days. ARDS, acute respiratory distress syndrome; ICU, intensive care unit.

SARS-CoV-2 modes de transmission

- Aéroportée +++ y compris par sujets asymptomatiques ou pré symptomatiques

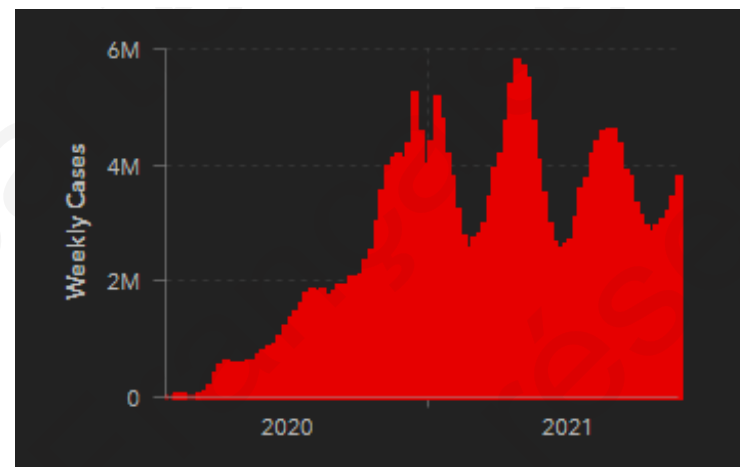


- Transplacentaire: décrite
- Fécale : possible
- Sanguine ???

Critères d'évaluation du risque transfusionnel lié à une émergence virale

- 1- Capacité du virus à infecter l'homme et à diffuser dans la population générale
- 2- Existence d'une virémie asymptomatique
- 3- Transmission par voie intraveineuse (formes infectieuses circulantes)
- 4- Capacité de survie durant la préparation et la conservation des produits sanguins (sensibilité à l'inactivation des pathogènes)
- 5- Gravité de l'infection chez les patients transfusés

Monde

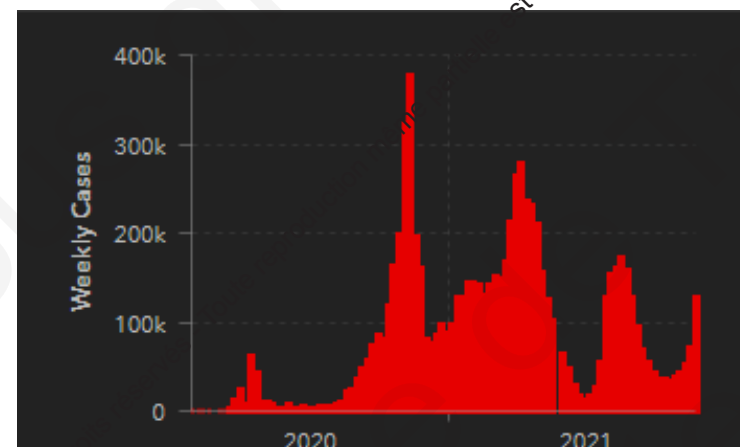


Last Updated at (M/D/YYYY)
22/11/2021, 10:21

Total Cases
257 643 035

Total Deaths
5 153 222

France

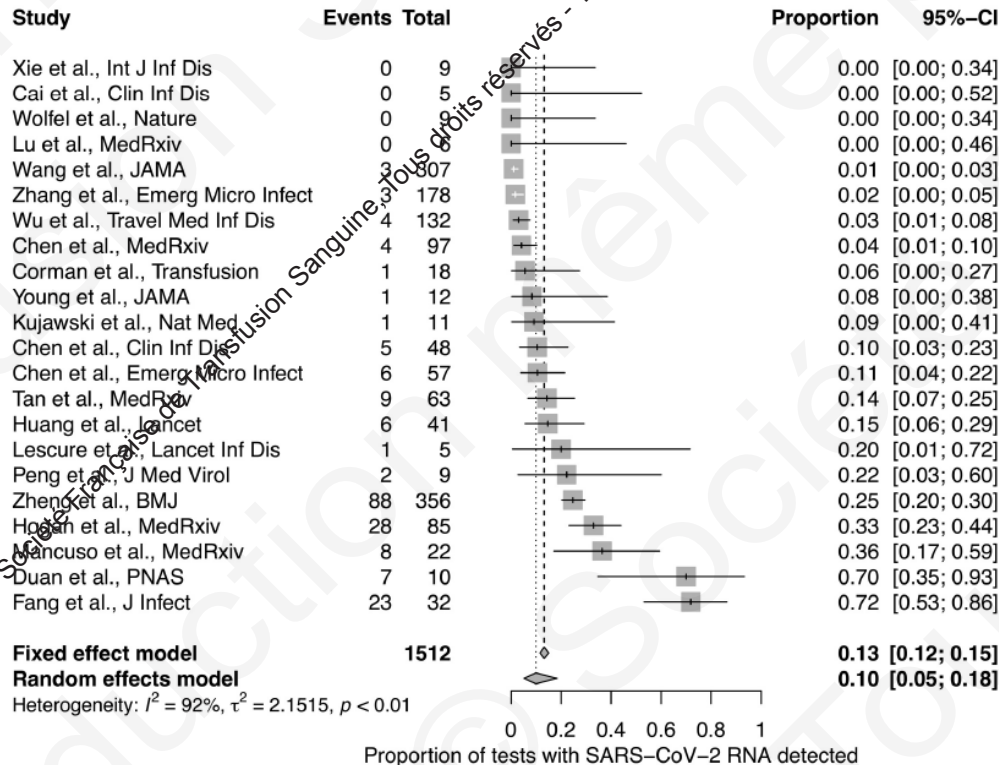


Last Updated at (M/D/YYYY)
22/11/2021, 10:21

Total Cases
7 517 669

Total Deaths
119 424

ARNémie SARS-CoV-2 chez les patients symptomatiques



- 10% (0-72%) (IC95% 5%-18%)
- Associée à la sévérité de l'infection
- Taux faibles 250 cp/ml (60-6000 cp/mL)

Figure 2. Prevalence of SARS-CoV-2 RNA in serum / plasma / whole blood samples from a systematic literature review. Point prevalence indicated for each study with confidence intervals showing citation and number of samples represented (Table 1).

ARNémie SARS-CoV-2 chez les DS asymptomatiques

		Pays	Type de dons	Période	méthode	N dons testés	N pos
Chaves	Transfusion 2021	Brésil	DS sans sélection prospectif	Juin-sept 2021	ID CDC RT-PCR	27 pos sur salive/4103	1
Bakkour	Transfusion 2021	USA	DS sans sélection rétrospectif	mars-sept 20	MPx16 MPx6 (Grifols)	257 930	3 (0,0012%)
<u>Chang</u>	EID 2020	Chine	DS sans sélection rétrospectif + prospectif + IPD	janv 20	MPx8 + ID (SYM-BIO LifeScience)	7 425	4 (0,05%) (2 IPD)
Chang	Transfusion 2020	Chine	DS sans sélection prospectif	fév-avril 20	MPx8 (5 méthodes≠)	98 342	
Le Cam	Transfusion 2021 soumis	France	DS sans sélection rétrospectif	mars 20	MPx4 (Grifols)	9672	1 (0,01%)
Pham	An Int Med 2020	USA	DS sans sélection prospectif	avril 20	MPx6 (Grifols)	800	1 (0,14%)
Waheed	J Lab Physicians 2020	Pakistan	DS sans sélection rétrospectif	mars-avril 20	ID (DAAN Gene Co, China)	690	2 (0,3%)
Busch	Com pers ISBT TTID-WP janv 2021	USA	IPD	mars 20-janv 21	ID (Grifols)	284	9 (3%)
Cappy	Blood 2020 + CNR RIT	France	IPD	fév 20-janv 21	ID (BioMérieux)	1092	37 (3,4%)



ARNémie SARS-CoV-2 chez les donneurs de sang asymptomatiques expérience française

(Cappy et al soumis)

1092 IPD (< 15 jours post-don) investiguées sur le plasma archivé :

- Dons de février 20 à Janvier 21
- 740 (68 %) confirmés SARS-CoV-2+ (RT-PCR NP ou Ag)
- 275 (25 %) suspectés SARS-CoV-2 (signes évocateurs sans résultat biologique disponible)
- 77 (7 %) cas contacts

37 (3,4%) ARN positifs

(SARS-COV-2 R-GENE® assay (BioMerieux; LOD 190 copies/mL)

- 32 (86,5%) symptomatiques délai symptômes r/p don : médiane 2 jours
- Biologie: Charges faibles (CT 36.5 - 42.0)
11 confirmés avec un autre test (qRT-PCR et/ou séquençage (n=7))
2/37 sérologie pos (Ac totaux)

ARN SARS-CoV-2 détectable chez des DS asymptomatiques = virus infectieux ?

Infectiosité du plasma issu de DS ARN SARS-CoV-2 POS

approche *in vitro* : culture cellulaire

UK	0/20 patients	Anderson Wellcome Open Res 2020
Corée	0/15 patients	Kim Osong Public Health Res Perspect. 2020
USA	0/16 DS	Bakkour Transfusion 2021
Canada	0/1 DS	Loubaki Transfusion 2021
France	0/27 DS	Cappy et al soumis Le Cam et al soumis

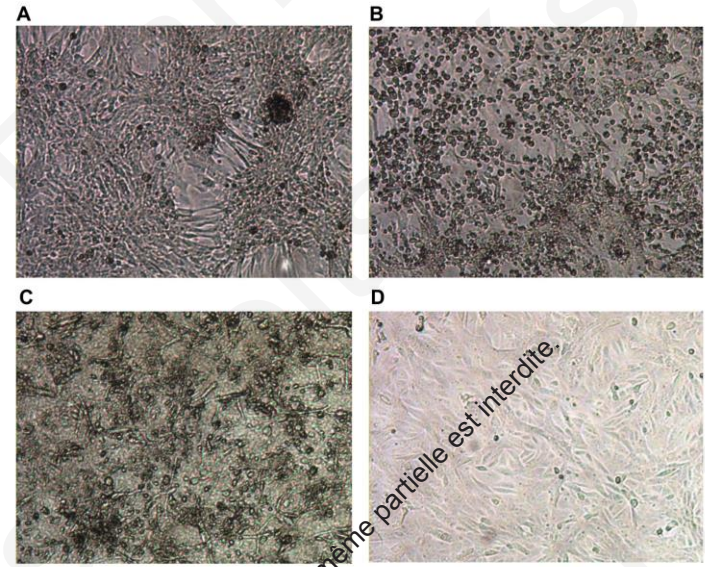


Figure 4. Typical images from cell culture in an *in vitro* system for SARS-CoV-2 culture. Top row shows controls: (A) Negative control Vero E6 cells in media; (B) Cytopathic effect (CPE) in Vero E6 cells spiked with Victoria/01/2020 SARS-CoV-2; Bottom row shows Vero E6 cells inoculated with 1/10 dilution of serum sample from sample VC12 (patient ID UKCOV040), that tested positive for SARS-CoV-2 RNA by RT-PCR; (C) Aberrant cellular effects at day 4 in a culture inoculated with VC12 at day 0; (D) Normal appearance of cells at day 7 inoculated with 1/10 dilution of the culture supernatant of the SARS-CoV-2-challenged culture, illustrated in (C). Raw unedited microscope images can be accessed individually on line*.

Pas de preuve d'infectiosité *in vitro* des plasmas ARN SARS-CoV-2 + en raison :

- soit d'une charge virale faible
- soit d'un traitement en cours (études patients)
- soit d'une absence de viabilité virale dans le plasma (formes dégradées?)

Infectiosité du plasma issu de DS ARN SARS-CoV-2 POS

approche « *in vivo* » : enquêtes descendantes

		N dons	N dons ARN+	N PSL transfusés				Receveurs	
				CGR	Gran	Plaq	Plasma	N	N+/N testés
Cappy	Blood 2020 + art soumis	3	37	4		18*	-	23	0+/4 (CGR)
Cho	J Infect Public Health 2020	1	ND	-		1	-	1	0+/1
Kwon	Vox sang 2020	6	0	3		6	-	9	0+/3
Lee	Transfusion Med 2020	1	0	-		1	-	1	0+/1
Liapis	Annals of hematology 2021	1	ND	1		1	-	2	0+/1
Politis	TCB 2020	1	ND	-		1	-	1	0+/1
Waheed	J Lab Physicians 2020	2	2	2		-	-	2	0+/2
Essa	Pediatric blood and Cancer 2020	1	ND			1			0+/1
Balagholi	Transf Apher Sci 2021	1	ND	1					0+/1
Luzzi	Transf Apher Sci 2021	6	ND	1 ST	1	4	-	6	0+/6

* Produits inactivés

Infectiosité du plasma issu de DS ARN SARS-CoV-2 POS approche « *in vivo* » : enquêtes ascendantes

Expérience française 2020

		Contexte transfusionnel	PSL impliqués			Dons ARN SARS-CoV-2 Pos / N testés		
			CGR	CPA	MCP	CGR	CPA	MCP
1	F/67	Myélome	3	-	2	0/3		
2	F/62	LAM	2	-	-	0/2	-	-
3	F/46	Aplasie sur chimiothérapie	8	-	5	0/8	-	0/3
4	F/5	Drépanocytaire allogreffe	2	22	1	0/2	0/17	0/8
5	M/nd	Infection pulmonaire	2	-	-	0/2	-	-
						0/17	0/17	0/11

Classement des variants du SARS-CoV-2 en France

(source SPF/ CNR virus respiratoires)

variant préoccupant, ou VOC (« variant of concern ») :

- augmentation de la transmissibilité ou impact défavorable sur l'épidémiologie du COVID-19 ;
- augmentation de la gravité ou un changement de présentation clinique ;
- diminution de l'efficacité des mesures de contrôle mises en place
- OU classement en VOC par l'OMS

variant à suivre, ou VOI (« variant under investigation » ou « variant of interest ») :

- changement phénotypique confirmé ou suspecté ET
- responsable d'une transmission communautaire ou multiples cas confirmés ou clusters, ou a été détecté dans de multiples pays
- OU classement en VOI par l'OMS

variant en cours d'évaluation : absence d'éléments virologiques, épidémiologiques ou cliniques probants en faveur d'un impact en santé publique en France, malgré la présence de mutations retrouvées chez un ou plusieurs variants d'intérêt/à suivre.

Tableau 1 : Classement des variants au 12/11/2021 et détection en France métropolitaine dans les enquêtes Flash

Variants préoccupants (VOC)	Variants à suivre (VOI)	Variants en cours d'évaluation (VUM)
20I (V1, B.1.1.7/Q.*, Alpha) Non détecté depuis Flash #24 (14/09)	21G (C.37, Lambda) Non détecté depuis Flash #16 (20/07)	20A (B.1.620) Non détecté depuis Flash #17 (27/07)
20H (V2, B.1.351*, Beta) Non détecté depuis Flash #20 (17/08)	21H (B.1.621/B.1.621.1, Mu) Non détecté depuis Flash #23 (07/09)	20B (B.1.1.318) Non détecté lors de Flash #26 (28/09)
20J (V3, P.1/P.1.*, Gamma) Non détecté depuis Flash #24 (14/09)		20D (C.365) Non détecté depuis Flash #19 (10/08)
21A/I/J (B.1.617.2/AY.*, Delta) >99,9% des séquences (Flash #26)		20D (C.1.2) Jamais détecté lors d'enquêtes Flash
		20A (B.1.640) Une détection lors de l'enquête Flash S43

La nomenclature OMS attribuée à certains variants est ajoutée entre parenthèses (alphabet grec)

Enquête Flash #26 réalisée le 28/09 : données sur 1237 séquences interprétables

Conclusion

- Malgré la détection d'ARN SARS-CoV-2 plasmatique il n'y a pas d'élément en faveur de l'existence d'une transmission virale par la transfusion en raison d'une CV trop faible et/ou de la présence de virus défectueux et /ou d'une voie de transmission non propice à l'infection
- Des mesures de précaution restent en vigueur: (HCSP 15/04/2021)
« 14 jours le délai de report des prélèvements de sang issus de donneurs ayant présenté une infection confirmée à virus SARS-CoV-2 après résolution des symptômes OU ayant été en contact avec un sujet infecté »
- Effet bénéfique et protecteur indirect de la vaccination sur un risque transfusionnel hypothétique
- Vigilance sur les variants

Remerciements

- L'équipe du CNR-RIT-INTS
- Les équipes de l'EFS
- Santé Publique France
- Le CNR virus respiratoires et grippe de l'Institut Pasteur, Paris
- L'IHU Marseille

