

PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8201**Risque de transmission du virus Chikungunya à la population belge par transfusion sanguine ou transplantation**

13 septembre 2007

1. INTRODUCTION ET QUESTIONS

Le Chikungunya est une maladie virale due à un Alphavirus appartenant à la famille des Togaviridae. Cette maladie se manifeste de façon sporadique en Afrique, en Inde et dans le Sud-Est de l'Asie. Dans les régions touchées, la transmission virale s'effectue par l'intermédiaire de moustiques, principalement les deux espèces d'*Aedes* (*A. aegypti* et *A. albopictus*) connues pour transmettre les virus de la fièvre jaune ou de la Dengue. Cette affection se manifeste par les mêmes symptômes que la Dengue: fièvre, maux de tête, fatigue, douleurs musculaires. Elle s'en distingue cependant par la présence d'arthralgies plus douloureuses (surtout au niveau des poignets et chevilles). La seule manière d'établir la différence est d'effectuer un examen sérologique tout en sachant qu'il peut exister des réactions croisées entre ces virus.

Suite à l'apparition d'une grande épidémie sévissant dans de nombreuses îles du sud-ouest de l'Océan indien et en Inde depuis 2005, le Chikungunya ne peut plus être considéré comme une maladie rare (INVS, 2006; Yergolkar et al., 2006). L'étendue géographique ainsi que le nombre de personnes atteintes sont en effet considérables: 266.000 cas ont été recensés à La Réunion en 2005 et 2006, et plus que 1.400.000 cas suspects ont été signalés en Inde au cours de l'année 2006. Au Sri Lanka, plus de 200.000 cas auraient été recensés durant cette même année. En Asie du Sud-Est, où il n'y avait plus eu d'épidémie pendant plusieurs années, la Malaisie et l'Indonésie ont vu réapparaître des infections dans le courant de 2007. Le Pakistan, les Maldives et le Gabon ont aussi été atteints. La souche virale qui circule actuellement sur le pourtour de l'Océan indien est très virulente et a causé des centaines de cas de formes graves de type méningo-encéphalite et hépatite, parmi les patients immunodéprimés. Plus de 200 décès officiels ont été associés à l'épidémie à La Réunion. Par ailleurs, les patients qui récupèrent gardent un état affaibli pendant de longues périodes et des formes récidivantes et parfois invalidantes de la maladie existent (INVS, 2007).

Au printemps 2006, le European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC, 2006) a commencé à informer les pays membres de l'Union européenne du risque possible de transmission de la maladie à partir de patients infectés revenant du pourtour de l'Océan indien. La persistance du virus Chikungunya dans le sang de la personne infectée pendant 3 à 12 jours et le nombre important de personnes rentrant régulièrement des lieux touristiques endémiques, rendent nécessaire la mise en place de mesures appropriées afin de garantir un approvisionnement sûr et permanent en composants ou dérivés sanguins et en greffons de tissus ou d'organes. Eurostat a estimé qu'en 2004 plus de 1,4 millions de personnes avaient voyagé depuis Madagascar, l'île Maurice, Mayotte, La Réunion et les Seychelles vers le continent européen.

Les risques ont été examinés par le groupe de travail « Chikungunya ». L'avis provisoire des membres de ce groupe de travail a été approuvé le 10 septembre 2007 puis validé par le Collège du CSS le 13 septembre 2007.

Mission

1. Faire le point sur la situation en Belgique, y compris la connaissance de la maladie par le corps médical;
2. Evaluer le risque de transmission du virus Chikungunya à la population belge par transfusion sanguine ou transplantation en tenant compte des avancées récentes dans le domaine de la réduction des pathogènes et de l'efficacité des critères employés pour promouvoir l'exclusion des donneurs de sang ou de greffes.

2. CONCLUSIONS

Mission 1. Le Conseil Supérieur de la Santé constate que le Chikungunya est bien connu et surveillé au niveau des services de médecine des voyages. Il recommande de donner au corps médical une information actualisée afin d'intensifier le dépistage des cas importés.

Le CSS appuie le programme de surveillance entomologique actuellement organisé en Belgique étant donné que l'apparition de foyers permanents de moustiques-vecteurs ne peut pas être exclue en raison de l'intensification du réchauffement climatique.

Mission 2. Le CSS est d'avis que la transmission par voie sanguine du Chikungunya ne constitue qu'un risque minime, particulièrement depuis l'introduction d'une mesure d'exclusion générale pendant 28 jours des candidats donneurs ayant voyagé en dehors de l'Europe. La viro-inactivation peut offrir une sécurité complémentaire pour diminuer encore le risque de transmission du virus Chikungunya étant donné qu'il n'est pas possible d'exclure totalement le fait que le virus puisse être contracté dans nos régions.

En ce qui concerne les donneurs d'organes, de cellules ou de tissus, la même période d'exclusion que celle d'application pour la transfusion devrait être utilisée. Pour les tissus soumis à une viro-inactivation validée, le CSS est d'avis qu'il n'y a très probablement pas de risque de transmission du virus Chikungunya.

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

a) La situation en Belgique

L'évaluation du risque potentiel de transmission nécessitera d'abord une quantification des cas importés de Chikungunya en relation avec le nombre de touristes revenant des régions touchées. En effet, le virus Chikungunya persiste dans le sang de la personne infectée pendant 3 à 12 jours occasionnant une virémie dont la charge virale peut atteindre 10^9 particules virales/ml de sérum. Etant donné cette phase de virémie, une transmission par transfusion sanguine ou transplantation existe potentiellement.

En France, par exemple, pas moins de 898 cas importés ont été identifiés (INVS, 2007b). Au Royaume-Uni, environ 133 cas ont été recensés (HPA, 2007). La voie de transmission du virus à certains patients n'ayant pas voyagé récemment n'est pas connue à l'heure actuelle.

Le Chikungunya fait partie des maladies transmissibles de la catégorie des fièvres hémorragiques virales. Au niveau réglementaire, ces fièvres hémorragiques font objet d'une obligation de surveillance et de contrôle au niveau européen (Décision N° 2119/98/CE).

Suivant les dispositions légales des pays membres, il y a lieu soit de déclarer tout cas de maladie à fièvre hémorragique virale, soit de ne déclarer que les cas concrets où la symptomatique clinique correspond à une forme hémorragique.

En Belgique, en vertu de l'article 1^{er} de l'arrêté royal du 1^{er} mars 1971 relatif à la prophylaxie des maladies transmissibles, modifié par l'arrêté royal du 18 novembre 1976, toutes les « *fièvres hémorragiques ou non* » causées par les Arbo- et Togavirus doivent obligatoirement être déclarées. Le virus Chikungunya fait partie de la famille des Togaviridae; tous les cas de la maladie apparaissant sur le territoire belge devraient donc être recensés et déclarés. Le médecin traitant est tenu de déclarer tout diagnostic clinique de fièvre hémorragique virale. Par contre, les laboratoires d'analyses médicales déclarent toute présence de virus indépendamment des symptômes cliniques.

Actuellement, près de trente cas sont connus en Belgique et tous ces patients ont séjournés dans les régions touchées. Le CSS constate qu'au niveau des services de médecine des voyages le Chikungunya est bien connu et surveillé. Néanmoins, le CSS souligne que ces cas ne sont probablement pas représentatifs. Un cas suspect est actuellement défini comme un malade provenant d'une région à risque et présentant brusquement une fièvre supérieure à 38,5 °C associée à des arthralgies invalidantes. Cependant, le corps médical en général n'est pas toujours informé de l'étendue du problème (apparition du virus dans des régions réputées non à risque) et n'envisage dès lors pas le diagnostic différentiel. C'est pourquoi le CSS recommande de délivrer au corps médical une information actualisée afin d'intensifier le dépistage des cas importés.

La diminution du risque de transmission nécessitera d'autre part une prévention du risque associé à l'importation des moustiques vecteurs en Europe suite à la multiplication des échanges commerciaux. A ce niveau, il faudra considérer cet autre facteur non négligeable qu'est le réchauffement climatique favorisant la remontée progressive de certaines espèces vers le Nord. Par exemple, des foyers à *Aedes albopictus* sont effectivement présents en France (entre Menton et Nice et autour de Bastia en Corse), en Espagne, aux Pays-Bas, en Albanie, en Grèce, à Chypre, ainsi que dans une grande partie du Nord et du Centre de l'Italie. Ce moustique a également été retrouvé dans certains sites de dépôt de pneus à travers le territoire français (INVS, 2007). Dans ces zones où le moustique vecteur s'est établi, une personne ayant été contaminée à l'étranger peut servir de point de départ à l'apparition d'un foyer infectieux.

En Belgique, l'inventaire des espèces présentes ou apparues sur le territoire est incomplet. Le dernier recensement intégral des moustiques remonte à la première moitié du siècle passé. Actuellement le pays s'est doté d'un projet de recherche, baptisé "*MoDiRisk*" (*Mosquitoes vectors of Disease: spatial biodiversity, drivers of change and Risk*) visant un vaste recensement des moustiques présents sur près de mille sites de capture répartis à travers tout le pays. Le CSS rappelle qu'un premier foyer d'*Aedes albopictus* avait été découvert près d'Anvers en 2000 (Schaffner et al., 2004). Des larves de moustiques avaient été importées (des Etats-Unis) avec une cargaison de pneus. Avec l'intensification du réchauffement climatique dans nos contrées la possibilité d'une apparition de foyers permanents ne peut pas être exclue. Dans ce contexte, le CSS souligne que l'émergence du virus West Nile aux Etats-Unis en 1999, qui a été suivie d'une extension rapide à travers tout le continent, illustre que les arbovirus auxquels appartient également le virus Chikungunya peuvent devenir un risque dans des pays à climats tempérés.

En conséquence, le CSS appuie cette initiative de surveillance entomologique et, particulièrement, la surveillance accrue des sites de stockage de pneus. Les résultats de cette surveillance permettront de focaliser les efforts d'identification précoce de transmissions locales et de mettre en œuvre des mesures efficaces de contrôle du vecteur.

b) *Evaluation du risque de transmission du virus Chikungunya à la population belge par transfusion sanguine ou transplantation*

Lors de la période d'incubation, qui varie de 4 à 7 jours après la piqûre infectante par le moustique, le virus Chikungunya prolifère dans l'organisme humain. Au cours des derniers jours de l'incubation, le virus pourrait être présent dans le sang avant l'apparition des symptômes. Durant cette phase il y a cependant peu de chance de le transmettre à d'autres moustiques piquants ou à d'autres humains via transfusion sanguine ou transplantation.

Ensuite, durant la phase de virémie, le virus se réplique et la charge virale peut atteindre 10^9 particules virales/ml de sérum. Cette phase persiste 3 à 12 jours. Au cours de cette phase sanguine le virus peut être retransmis à d'autres moustiques et une propagation à d'autres humains par transfusion de composants sanguins ou par transplantation est concevable. Néanmoins, la responsabilité de la transfusion a été exclue après surveillance de 3900 composants sanguins transfusés à la Réunion (AFSSAPS, 2006). Des cas de transmission mère-enfant ont été décrits.

En Belgique, différentes mesures de prévention d'un tel risque transfusionnel sont en place:

1. Une combinaison de critères d'exclusion des donneurs de sang permet d'écarter de manière efficace les personnes asymptomatiques:

a) La transmission du virus Chikungunya a lieu par l'intermédiaire de moustiques dont les principales espèces sont répandues dans les pays tropicaux et sub-tropicaux. Ces pays recouvrent essentiellement la zone où la malaria est endémique. Etant donné que la malaria fait partie des maladies infectieuses à exclure chez tout donneur de sang, les candidats donneurs arrivant d'un pays où la malaria est endémique sont écartés du don pendant 6 mois (AR du 1 février 2005; Annexe, 2., a) Infections);

b) Une note d'information demandant l'exclusion pendant 21 jours des donneurs ayant séjourné sur les îles du sud-ouest de l'Océan indien a été diffusée auprès des établissements et centres de transfusion sanguine (v. Annexe 1);

c) Récemment, le CSS a émis un avis visant à exclure tout candidat donneur ayant voyagé en dehors de l'Europe pendant 28 jours (CSS n° 8307). Etant donné que la phase de virémie du Chikungunya ne dépasse pas cette période d'exclusion temporaire, cette mesure de précaution simple prévient de manière efficace sa transmission par transfusion de composants sanguins.

Le CSS constate que le respect de la règle d'exclusion générale garantit l'efficacité de la prévention du risque transfusionnel en ce qui concerne les candidats donneurs arrivant des pays cités dans l'avis n° 8307 du CSS. Dès lors, le CSS estime qu'il n'y a pas lieu de recommander un dépistage systématique du virus lors de chaque don suspect.

2. La mise en place de méthodes globales de réduction des pathogènes permet de diminuer la présence de nombreux virus dans les composants sanguins (CSS n° 8339). Cependant, l'efficacité de ces méthodes de viro-inactivation dépend de la charge initiale dans le composant à traiter et de la charge minimale considérée comme infectante.

Le CSS recommande de tenir compte des caractéristiques suivantes lors de la validation des méthodes de réduction des pathogènes pour le virus Chikungunya:

a) Le virus Chikungunya appartient à la famille des Togaviridae dans le genre Alphavirus qui sont des virus enveloppés dont l'enveloppe contient deux glycoprotéines;

b) La charge virale du Chikungunya à l'acmé de la virémie est très élevée, de l'ordre de 10^9 particules virales/ml de sérum;

c) Le virus Chikungunya est hautement agrégé aux plaquettes (Larke & Wheelock, 1970).

Le CSS rappelle que plusieurs méthodes de réduction des pathogènes ont déjà été validées pour plusieurs membres de la famille des Togaviridae, en l'occurrence le virus Semliki Forest et le virus Sindbis. Bien qu'il n'y ait pas encore de validation définitive publiée pour le virus Chikungunya, une première étude de faisabilité vient d'être présentée (Sawyer & Dupuis, 2006).

Il faut remarquer que certains patients parmi les cas recensés au Royaume-Uni (HPA, 2007) n'avaient pas voyagé récemment. La possibilité d'une infection acquise localement ne peut dès lors pas être exclue. La viro-inactivation peut offrir une sécurité complémentaire pour diminuer le risque de transmission du virus Chikungunya contracté éventuellement dans nos régions. Etant donné que ce virus est hautement agrégé aux plaquettes, la viro-inactivation semble une mesure de prévention avantageuse pour diminuer la présence du virus dans ce composant sanguin. En Belgique, le plasma frais congelé doit être viro-inactivé (AR du 1^{er} février 2005, Art. 10, I, 1^o).

Vu l'absence d'épidémies locales, le CSS estime que la transmission par transfusion sanguine du Chikungunya constitue seulement un risque minime, particulièrement depuis l'introduction d'une mesure d'exclusion générale pendant 28 jours des candidats donneurs ayant voyagé en dehors de l'Europe. Dans le nord-est de l'Italie, une transmission autochtone vient d'être identifiée tout récemment (PROMED, 2007). A ce jour, plus de 150 patients symptomatiques ont été recensés. Le patient à l'origine de la contamination est un voyageur qui a été probablement infecté en Inde. En conséquence, le ECDC conseille d'appliquer également à cette région ses recommandations spécifiques pour les voyageurs (ECDC, 2007). Le CSS, quant à lui, avait recommandé en son avis n° 8307 que la règle générale d'exclusion soit complétée par une règle spécifique en cas de besoin. Une note d'information concernant le nord-est de l'Italie vient d'être diffusée (v. Annexe 3).

En ce qui concerne les donneurs de d'organes, de cellules ou de tissus, dès l'émission de l'avis du CSS concernant l'exclusion des donneurs de sang ayant voyagé en dehors de l'Europe (CSS n° 8307), une note d'information demandant l'adaptation de cette mesure aux cellules et tissus a été diffusée (v. Annexe 2).

Le CSS recommande d'appliquer les mêmes mesures d'exclusion que pour le don du sang dans la mesure du possible aux différents donneurs d'organes, de cellules ou de tissus. En ce qui concerne le don d'organes, il est donc important que cet avis soit diffusé au niveau des coordinateurs de transplantation.

Il est probable mais non démontré que les procédures de traitement de certains tissus tel l'os ont un pouvoir inactivant sur le virus Chikungunya comme sur d'autres virus enveloppés, tel le VIH.

4. REFERENCES

- AFSSAPS. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Epidémie de Chikungunya à la Réunion et transfusion sanguine. Hémovigilance 2006;13:9-10.
- CSS. Conseil Supérieur de la Santé. Avis concernant l'exclusion (temporaire) des donneurs de sang ayant voyagé à l'étranger. Avis n° 8307. Bruxelles: Conseil Supérieur de la Santé; 2007.
- CSS. Conseil Supérieur de la Santé. La viro-inactivation du plasma frais congelé. Avis n° 8339. Bruxelles: Conseil Supérieur de la Santé; 2007.

- ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Consultation on Chikungunya risk assessment for Europe. Stockholm: ECDC; 2006.
- ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Outbreak of chikungunya fever in North-East Italy. ECDC 2007; 4 Sep. <<http://www.ecdc.eu.int>>. Accessed 5 September 2007.
- HPA. Health Protection Agency. Imported chikungunya virus in the United Kingdom, 2006. Health Protection Report 2007;1(15):13 April.
- INVS. Institut de Veille Sanitaire. Infection par le virus Chikungunya à l'île de la Réunion. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Numéro hors série, 31 janvier 2006. Paris: InVS; 2006.
- INVS. Institut de Veille Sanitaire. Surveillance active des formes émergentes hospitalières de chikungunya. La Réunion, avril 2005-mars 2006. Paris: InVS; 2007.
- INVS. Institut de Veille Sanitaire. Cas de chikungunya importés en Métropole durant l'épidémie à la Réunion. Bilan de la surveillance à partir des données de laboratoire. 1^{er} avril 2005 - 31 janvier 2007. Paris: InVS; 2007b.
- Larke RP, Wheelock EF. Stabilization of chikungunya virus infectivity by human blood platelets. J. Infect. Dis. 1970; 122:523-31.
- PROMED. ProMED-mail. Chikungunya – Italy (Emilia Romagna): confirmed. ProMED-mail 2007; 2 Sep: 20070902.2889. <<http://www.promedmail.org>>. Accessed 2 September 2007.
- Sawyer L, Dupuis K. Inactivation of Chikungunya Virus in Plasma and Platelets Using Helinx™ Technology, as Utilized in the INTERCEPT Blood System™. Presented at the XXIX International Congress of the International Society of Blood Transfusion (ISBT); 2006 Sep 2-7; Cape Town, South Africa.
- Schaffner F, Van Bortel W, Coosemans M. First record of *Aedes (stegomyia) albopictus* (Skuze, 1894) in Belgium. J. Am. Mosq. Control Assoc. 2004; 20:201-203.
- Yergolkar PN, Tandale BV, Arankalle VA, Sathe PS, Sudeep AB, Gandhe SS et al. Chikungunya outbreaks caused by African genotype, India. Emerg. Inf. Dis. 2006;12:1580-3.

5. ANNEXES

1. Note d'information « *La sélection des donneurs et l'épidémie de Chikungunya* » du Président de la Cellule de Coordination « Organes, sang, tissus et cellules » du SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement, du 01/03/06 adressée aux établissements et centres de transfusion, aux banques de tissus et cellules, et aux centres de transplantation.
2. Note d'information « *Exclusion des donneurs ayant séjourné à l'étranger* » de l'Administrateur général de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, du 29/06/07 adressée aux directeurs de banques de tissus et cellules.
3. Note d'information « *Chikungunya en Italie* » de l'Administrateur général de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, du 04/09/07 adressée aux directeurs des établissements de transfusion.

6. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Les noms des membres et experts du CSS sont annotés d'un astérisque *.

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de l'avis:

BAETEN Martine	(transfusion sanguine);
ERNOTTE Brigitte	(transfusion sanguine);
GILLET Philippe	(transfusion sanguine);
GOUBAU Patrick*	(virologie, médecine des voyages);
MUYLLE Ludo*	(sang, tissus et cellules - AFMPS, UA);
THOMAS Isabelle	(TSE, virologie - ISSP);
TOUNGOUZ Michel	(immunologie, hématologie, transfusion - ULB);
VANDEKERCKHOVE Bart	(biologie clinique, thérapie cellulaire - UGent).

Le groupe de travail a été présidé par M. TOUNGOUZ Michel et le secrétariat scientifique a été assuré par HÜBNER Roland.