

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 190

VIRUS EMERGENTS
ET TRANSFUSION SANGUINE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Hanae HALOUA
Née le 16 Février 1992 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Transfusion sanguine – Virus – Emergence – Risque.

JURY

| | | |
|---|---|-------------------|
| Mme. S. EL HAMZAOU Professeur de Microbiologie | | PRESIDENT |
| Mr. Y. SEKHSOKH Professeur de Microbiologie | | RAPPORTEUR |
| Mr. A. GAOUZI Professeur de Pédiatrie | } | JUGES |
| Mme. S. TELLAL Professeur de Biochimie | | |
| Mme. M. NAZIH Professeur d'Hématologie Biologique | | |

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique



Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie

Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila

Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Chef de Service des Ressources
Humaines
Abdellah KHALIL

Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhousain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-ptysiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie biologique
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. : LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

| | |
|---------------------------------|--|
| Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie – chimie |
| Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie – chimie |
| Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootchnie |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbes | Pharmacologie |
| Pr. HAMZAOUI Laila | Biophysique |
| Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine | Biologie moléculaire |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| Pr. REDHA Ahlam | Chimie |
| Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

A la mémoire de mon père

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. J'espère être un aussi bon médecin que toi, papa.

Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.

A ma tendre mère

Le symbole du dévouement et du sacrifice, pour son amour son écoute permanente et son soutien inconditionnel.

Ma mère qui a toujours été là dans les moments les plus difficiles de ma vie, qui m'a soutenu, protégé et tant inspiré pour devenir , un tant soit peu, un médecin aussi dévoué et bienveillant que toi.

Je te dédie cette thèse maman pour t'exprimer toute ma gratitude et je te dis tout simplement : je t'aime maman, Merci.

A mon très cher frère, son épouse et leur fille

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.

Malgré la distance, vous êtes toujours dans mon cœur. Je vous remercie pour votre hospitalité sans égal et votre affection si sincère.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mon très cher mari

Tu es ma raison de vivre, ma source de bonheur et de fierté, toujours compréhensif, toujours présent. Tu es un mari exemplaire.

Je t'admire passionnément.

A tous les membres de ma famille, petits et grands

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la plus sincère.

A ma belle famille

Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille.

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

À tous mes très chers amis (es)

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.



Remerciements

A nôtre maître et Président du jury de thèse

Mme EL HAMZAOUI Sakina

Professeur de microbiologie

Nous avons été très sensibles à la gentillesse et à la cordialité de votre accueil.

Nous sommes fiers de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.

Veillez trouver ici, l'assurance de notre profond respect, notre reconnaissance et notre gratitude.

A notre maître et rapporteur de thèse :

Mr Sekhsokh Yassine

Professeur de microbiologie

Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidé tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension, flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration. Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.

Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse

Mr GAOUZI Ahmed

Professeur de Pédiatrie

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi les membres de notre jury de thèse.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre gratitude et notre profond respect.

Veillez nous permettre de vous formuler l'assurance de notre haute considération et de notre sincère reconnaissance.

A Notre maître et juge de thèse

Mme TELLAL Saida

Professeur de Biochimie

Vous avez aimablement accepté de juger notre thèse.

Nous avons pu apprécier vos qualités professionnelles et humaines.

*Veillez trouver ici cher maitre, le témoignage de notre reconnaissance
et de nos sincères remerciements*

A Notre maître et juge de thèse

Mme NAZIH Mouna

Professeur d'Hématologie biologique

Nous sommes très touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.

Nous sommes très honorés de votre présence parmi notre jury de thèse.

Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre vive gratitude et de nos respectueux sentiments.



Liste des abréviations

Liste des abréviations

| | |
|---------------|---|
| AABB | : American association blood banks |
| ARN | : Acide ribonucleique |
| CHIKV | : Chikungunya virus |
| CIVD | : Coagulation intravasculaire disséminée |
| CJD | : Maladie de Creutzfeldt-Jakob |
| CMV | : Cytomégalovirus |
| CPA | : Concentrés plaquettaires d'aphérèse |
| CTS | : Centre de transfusion sanguine |
| DENV | : Dengue virus |
| DGV | : Dépistage génomique viral |
| DHF | : Dengue hemorrhagic fever |
| DSS | : Dengue shock syndrome |
| ECDC | : European centre for disease prevention and control |
| ELISA | : Enzyme linked immuno-sorbent assay |
| FDA | : Food and drug administration |
| HTLV | : Virus lymphotrophiques-T humains |
| ID-NAT | : Individuals nucleic acid tests |
| IF | : Immunofluorescence |
| LCS | : Liquide cérébro-spinal |
| MCPS | : Mélange de concentrés plaquettaires standard déleucocytés |
| MP-NAT | : Minipools nucleic acid tests |
| NAT | : Nucleic acid tests |

| | |
|----------------|---|
| OMS | : Organisation mondiale de la santé |
| PCR | : Polymerase chain reaction |
| PSL | : Produit sanguine labile |
| RAI | : Recherche d'anticorps irréguliers |
| RFNH | : Réactions fébriles non hémolytiques |
| RGCH-PT | : Réaction du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle |
| RT-PCR | : Reverse transcription polymerase chain reaction |
| TRALI | : Transfusion-related acute lung injury |
| TS | : Transfusion sanguine |
| TTZ | : Transmission transfusionnelle du virus zika |
| WNV | : West Nile virus |
| ZIKV | : Zika virus |



Liste des illustrations

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Moustique <i>Aedes albopictus</i> (« tigre ») | 37 |
| Figure 2 : Pays et zones à risque de transmission de la dengue dans le monde en 2010 (d'après l'Organisation mondiale de la santé) | 38 |
| Figure 3 : Eruption de la dengue | 44 |
| Figure 4 : Éruption de la dengue avec pétéchies | 45 |
| Figure 5 : Évolution de la répartition d' <i>A. albopictus</i> . En bleu : <i>A. albopictus</i> avant 1980 ; en orangé : nouvelles implantations de <i>A. albopictus</i> depuis 1980 | 48 |
| Figure 6 : Schéma du cycle viral de chikungunya | 49 |
| Figure 7 : Carte de la distribution du virus. En bleu : cas importés ; en rouge : présence endémo-épidémique de chikungunya | 51 |
| Figure 8 : Schéma diagnostique biologique. IgG : immunoglobulines G ; IgM : immunoglobulines M | 55 |
| Figure 9 : <i>Culex</i> , le vecteur du West Nile virus | 57 |
| Figure 10 : Cycle du West Nile virus | 60 |
| Figure 11 : Cycle de transmission du virus West Nile | 60 |
| Figure 12 : Pays et zones à risque de transmission du virus West Nile dans le monde en 2010..... | 63 |
| Figure 13 : Propagation du virus Zika au niveau mondial depuis 1947 (tirée de http://www.who.int/emergencies/zika-virus/zika_timeline.pdf?ua=1) | 73 |
| Figure 14 : Éruption cutanée dans une infection à ZIKV | 75 |
| Figure 15 : Formule approximative du risque moyen de transmission par transfusion d'un arbovirus lors d'une épidémie | 89 |
| Figure 16 : Situation géographique de Sistan et Balouchestan | 96 |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau I : Classification clinique de la dengue (OMS) | 42 |
| Tableau II : Répartition des souches de West Nile virus | 57 |
| Tableau III : Conditions pour l'émergence (ou la réémergence) réelle ou apparente d'un virus ou d'un agent transmissible non conventionnel (prion) ... | 80 |
| Tableau IV : Exemples d'arbovirus présentant un risque transfusionnel potentiel ou avéré | 83 |
| Tableau V : Statistiques annuelles du WNV aux États-Unis 2002-2014 | 86 |



Sommaire

| | |
|---|----|
| Introduction | 1 |
| Chapitre I : Transfusion sanguine | 4 |
| I. Généralités sur la transfusion sanguine | 5 |
| 1. Définition de la transfusion sanguine | 5 |
| 2- Bases immunologiques de la transfusion | 6 |
| 2-1 Systèmes de groupes sanguins | 6 |
| 2-1-1 : Système ABO | 6 |
| 2-1-1-1 : Antigènes | 6 |
| 2-1-1-2 : Anticorps..... | 7 |
| 2-1-2 : Système Rhésus | 8 |
| 2-1-3 : Autres systèmes | 9 |
| 2-2 - Règles transfusionnelles | 9 |
| 3- Composants sanguins à usage thérapeutique | 10 |
| 3-1- Composants érythrocytaires | 11 |
| 3-1-1 : Sang total | 11 |
| 3-1-2 : Concentré de globules rouges | 11 |
| 3-2- Composants plaquettaires | 11 |
| 3-3- Composants plasmatiques | 12 |
| 3-3-1 : Composants labiles à durée de conservation courte: Plasma frais congelé (PFC) | 12 |

| | | |
|-------|---|----|
| 3-3-2 | : Composants stables à longue durée de conservation: Albumine, Fibrinogène, Facteurs de coagulation | 12 |
| II- | Sécurité transfusionnelle | 12 |
| 1- | Sélection médicale des candidats au don de sang..... | 13 |
| 2- | Qualification biologique des dons | 13 |
| 2-1 | : Immuno-hématologie..... | 14 |
| 2-2 | : Recherche d'Anticorps Irréguliers (RAI)..... | 14 |
| 2-3 | : Épreuve directe de compatibilité..... | 14 |
| 2-4 | : Sérologie virale..... | 15 |
| 2-5 | : Diagnostic génomique viral | 15 |
| 3- | Stérilité bactérienne | 15 |
| 4- | Leuco-réduction des PSL | 16 |
| 5- | Réduction microbiologique et sécurisation des PSL | 16 |
| III- | Effets secondaires de la transfusion | 17 |
| 1- | Risques infectieux | 17 |
| 1-1 | Transmission de virus | 17 |
| 1-1-1 | Transmission du virus de l'hépatite B | 18 |
| 1-1-2 | Transmission du virus de l'hépatite C | 18 |
| 1-1-3 | Autres virus d'hépatites virales à transmission transfusionnelle potentielle | 19 |
| 1-1-4 | Transmission du virus de l'immunodéficience humaine | 19 |

| | | |
|-------|--|----|
| 1-1-5 | Transmission d'autres virus | 20 |
| 1-1-6 | Autres virus à risque transfusionnel : Les arbovirus (West Nile Virus, virus chikungunya, virus de la dengue...) | 21 |
| 1-2 | Transmission de bactéries | 22 |
| 1-2-1 | Treponema pallidum | 22 |
| 1-2-2 | Brucella | 23 |
| 1-2-3 | Choc endotoxinique (Yersinia enterocolitica, Acinetobacter sp., Escherichia coli ...) | 23 |
| 1-3 | Transmission de parasites | 24 |
| 1-3-1 | Paludisme post-transfusionnel | 24 |
| 1-3-2 | Maladie de Chagas | 25 |
| 1-3-3 | Babésioses | 25 |
| 1-4 | Risque lié au prion | 25 |
| 2- | Risques immunologiques | 26 |
| 2-1 | Accidents hémolytiques | 26 |
| 2-2 | Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI) | 26 |
| 2-3 | Réaction du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle | 27 |
| 2-4 | Réactions fébriles non hémolytiques (RFNH) post-transfusionnelles | 28 |
| 3- | Risques métaboliques | 28 |
| 3-1 | Surcharge volémique | 28 |
| 3-2 | Hémochromatose de surcharge | 29 |

| | |
|---|-----------|
| Chapitre II : Virus émergents : Les arbovirus | 30 |
| I - Définition : arbovirus..... | 31 |
| II - Hétérogénéité virologique et classification des <i>Arbovirus</i> | 32 |
| III - Caractères généraux communs aux <i>Arbovirus</i> | 33 |
| 1 - Caractères virologiques communs aux <i>Arbovirus</i> | 33 |
| 2 - Caractères physiopathologiques | 34 |
| 3 - Caractères épidémiologiques..... | 34 |
| IV – Principales arboviroses humaines..... | 35 |
| 1- Dengue | 35 |
| 1-1 - Historique | 35 |
| 1-2 Epidémiologie..... | 35 |
| 1-2-1 Agent pathogène..... | 35 |
| 1-2-2 Vecteur et réservoir | 36 |
| 1-2-3 Répartition géographique..... | 37 |
| 1-3 Physiopathologie..... | 38 |
| 1-4 Etude clinique | 41 |
| 1-5 Diagnostic biologique | 45 |
| 2 - Chikungunya..... | 46 |
| 2-1 Epidémiologie..... | 47 |
| 2-1-1 : Agent pathogène..... | 47 |
| 2-1-2 Vecteurs | 47 |

| | |
|---|----|
| 2-1-3 Réservoirs..... | 49 |
| 2-1-4 Répartition géographique..... | 50 |
| 2-2 - Physiopathologie | 51 |
| 2-3 Formes cliniques..... | 52 |
| 2-3-1 Forme classique | 52 |
| 2-3-2 Cas particulier des arthralgies et arthrites | 52 |
| 2-3-3 Formes rares et graves du chikungunya de l'adulte et de l'enfant observées à la Réunion | 53 |
| 2-4- Diagnostic biologique | 54 |
| 3- West Nile Virus | 56 |
| 3-1 - Épidémiologie | 56 |
| 3-1-1- Agent pathogène | 56 |
| 3-1-2- Vecteur : un Culex..... | 57 |
| 3-1-3- Réservoir : les oiseaux..... | 58 |
| 3-1-4- Transmission du virus West Nile..... | 58 |
| 3-1-5- Répartition géographique | 61 |
| 3-2 - Physiopathologie | 63 |
| 3-3 - Etude clinique..... | 66 |
| 3-3-1 Fièvre à West Nile | 66 |
| 3-3-2 Méningite et encéphalite à West Nile..... | 66 |
| 3-3-3 Paralysie flasque à West Nile | 67 |

| | |
|---|-----------|
| 3-4 - Diagnostic biologique | 68 |
| 3-4-1 Diagnostic direct..... | 68 |
| 3-4-2 Diagnostic indirect..... | 69 |
| 4- Virus ZIKA | 70 |
| 4-1 Epidémiologie..... | 70 |
| 4-1-1 Agent pathogène..... | 70 |
| 4-1-2 Vecteur | 70 |
| 4-1-3 Réservoir | 70 |
| 4-1-4 Modes de transmission | 71 |
| 4-1-5 Répartition géographique | 71 |
| 4-2 Physiopathologie..... | 73 |
| 4-3 Etude clinique | 74 |
| 4-3-1 Formes bénignes..... | 74 |
| 4-3-2 Complications neurologiques..... | 76 |
| 4-4 Diagnostic biologique | 77 |
| Chapitre III : Virus émergents et transfusion sanguine | 78 |
| I – Emergence virale et risque transfusionnel | 79 |
| 1 – Concept d’émergence et de réémergence virale | 79 |
| 2 – Conditions pour qu’un agent infectieux constitue un risque transfusionnel | 81 |
| II – Risque transfusionnel des arboviroses | 82 |

| | |
|--|-----|
| 1- Généralités sur le risque transfusionnel des arboviroses | 82 |
| 2- Risques liés au WNV | 84 |
| 2-1- Expérience de la croix rouge américaine au cours de l'épidémie du West Nile virus 2003-2012 | 84 |
| 2-2 En Europe | 87 |
| 3-Impact du virus de Chikungunya sur la transfusion sanguine : Epidémies de l'île de la Réunion et du Nord de l'Italie..... | 89 |
| 4-Fréquence de l'infection par le virus de la dengue chez les donneurs de sang dans la province du Sistan et du Baluchestan en Iran | 94 |
| 5- Virus Zika et transfusion sanguine | 101 |
| Conclusion | 109 |
| Résumés | 111 |
| Références bibliographiques et webographiques | 115 |



Introduction

Les arboviroses correspondent à un vaste ensemble de maladies (plus de 130 actuellement identifiées) dues à des virus transmis à l'homme par des arthropodes (moustiques, tiques, phlébotomes ...) après contamination à partir d'un réservoir animal.

A priori, les arbovirus, ou du moins une grande partie d'entre eux, remplissent tous les critères pour constituer des agents infectieux transmis par le sang :

- Ils sont introduits dans la circulation générale lors de la pique ou de la morsure par l'agent vecteur.
- Une grande partie des infections dont ils sont responsables sont asymptomatiques.
- La durée de la virémie s'étale en moyenne sur une huitaine de jours mais peut être beaucoup plus prolongée.

Pourtant le risque transfusionnel attaché aux arboviroses n'a été reconnu que tardivement, à l'aube du XXI^e siècle pour les plus anciennes et beaucoup plus récemment pour les autres. Ce paradoxe tient au fait que ces pathologies, connues pour la plupart depuis les années 1950, ont été décrites principalement dans des pays tropicaux de faible niveau socio-économique où le risque transfusionnel a été longtemps négligé, même pour les agents les plus pathogènes. Il a fallu attendre que ces pathologies s'implantent dans des territoires appliquant les règles de l'hémovigilance moderne pour que le risque transfusionnel soit formellement identifié : réémergence de l'infection à virus West Nile (WNV) en Amérique du Nord à partir de 1999, épidémie due au virus chikungunya (CHIKV) dans l'île de la Réunion en 2005–2006, épidémies de

dengue à Hong-Kong, dans les Caraïbes et au Brésil entre 2002 et 2012, épidémie à virus Zika (ZIKV) en Polynésie française en 2013 et au Brésil en 2016 ...

Les outils diagnostiques et épidémiologiques disponibles dans les pays développés ont permis de faire la part entre les cas post-transfusionnels et ceux transmis par des vecteurs.

Les arboviroses peuvent être importées au Maroc à l'occasion de don de sang par les expatriés, les migrants vivant au Maroc, les militaires et voyageurs marocains occasionnels en Afrique subsaharienne. D'où le choix de ce sujet de thèse.

Les objectifs de ce travail sont de :

- Définir la transfusion sanguine, et décrire la sécurité transfusionnelle ainsi que les effets secondaires de celle-ci.
- Synthétiser les caractéristiques des principales arboviroses.
- Décrire le risque transfusionnel des arbovirus émergents, et les mesures de contrôle de ces agents pathogènes.

Chapitre I :
Transfusion sanguine

I. Généralités sur la transfusion sanguine :

1. Définition de la transfusion sanguine :

La transfusion sanguine (TS) est une discipline aux confins de l'hématologie et de l'immunologie ; elle implique la médecine, la biologie, la bio-industrie et la sociologie ; par ailleurs elle repose sur l'éthique. Elle consiste à administrer le sang ou l'un de ses composants (globules rouges, plaquettes, granulocytes, plasma, protéines) provenant d'un ou plusieurs sujets sains appelés "donneurs" vers un ou plusieurs sujets malades appelés "receveurs". Le fait que le sang d'un seul donneur puisse être utilisé pour plusieurs malades tient à ce que, désormais les indications réelles du sang total étant très restreintes, le sang est fractionné en ses composants qui sont alors utilisés séparément.

Au sens large du terme, la TS regroupe les étapes suivantes :

- Don du sang
- Transformation du sang
- Sa conservation
- Sa réinjection

Lors du don de l'homme sain à l'homme malade, le produit sanguin ne doit pas être considéré comme un médicament ordinaire, ce serait une erreur scientifique.

En effet il s'agit de produits spécifiques dont les risques sont liés à leur origine humaine.

L'éthique de TS comporte trois aspects singuliers :

- Le don est bénévole, volontaire et anonyme

- Aucun profit n'est possible
- Le sang et ses dérivés doivent être gratuits pour le malade [1].

2- Bases immunologiques de la transfusion : [1,2]

2-1 Systèmes de groupes sanguins

On définit un groupe sanguin comme un ensemble de gènes allotypiques, génétiquement induits et déterminés, génétiquement indépendants les uns des autres, exprimés à la surface d'un ou de plusieurs types d'éléments figurés du sang : les globules rouges, les polynucléaires, les lymphocytes, les monocytes et les plaquettes.

Actuellement, environ trente systèmes de groupes sanguins érythrocytaires sont identifiés.

2-1-1 : Système ABO

Le système ABO, découvert en 1900 par Landsteiner, se définit par ses antigènes et par ses anticorps :

2-1-1-1 : Antigènes

Les deux antigènes du système ABO (A B « zéro », historiquement pour zéro agglutination) sont A et B. Les gènes les conditionnant sont codominants. Un gène O (récessif par rapport à A et B) amorphe explique le groupe O. Il existe de nombreuses variantes - ou sous-groupes -aux antigènes A et B, les antigènes A1 et A2 pour A et une série dite groupes A et B faibles pour A et B. Dans la pratique courante, ces sous-groupes sont d'intérêt mineur.

2-1-1-2 : Anticorps

- Anticorps réguliers « naturels » :

Ces anticorps appartiennent soit à la classe des IgM, soit aux classes IgM et IgG. Ils sont peu agressifs sur le plan immunologique.

- Anticorps immuns

Ils apparaissent à la suite de stimulations antigéniques variées:

- Soit lors d'une allo-immunisation (grossesse ABO incompatible principalement : mère O, enfant A ou B par exemple);

- Soit lors d'une hétéro-immunisation, les substances A et B étant très répandues dans la nature. Les anticorps immuns anti-A et/ou anti-B, le plus souvent présents chez des personnes de groupe O, doivent être connus en transfusion sanguine car ils définissent le donneur universel dangereux. L'activité des anticorps immuns (qui appartiennent à la classe des IgG) est telle qu'ils peuvent, lors d'une perfusion de sang total (voire de concentrés érythrocytaires) de groupe O à un receveur de groupe A par exemple, attaquer les hématies de ce dernier et les détruire, entraînant un accident hémolytique. Ces composants ne doivent donc pas être transfusés à un malade autre que du groupe O.

De plus, la mention de la présence d'anticorps immuns doit figurer très lisiblement sur l'étiquette du conteneur. Il est possible d'identifier des anticorps immuns anti-B chez des sujets A et des anticorps immuns anti-A chez des sujets

B. Ceci n'a d'intérêt que si les sangs A ou B sont destinés à la transfusion de personnes AB.

2-1-2 : Système Rhésus

Le système RH comprend une cinquantaine d'antigènes de nature polypeptidique. Seuls 5 d'entre eux présentent un intérêt clinique en médecine transfusionnelle. Il s'agit des antigènes D (RH1), C (RH2), E (RH3), c (RH4) et e(RH5).

Deux gènes (RHD et RHCE), adjacents et de structure très voisine, localisés sur le chromosome 1, contrôlent l'expression de ces antigènes.

Le gène RHD détermine l'expression d'une protéine exprimant l'antigène D. On note sa présence chez 85% des individus en France dits: Rhésus positifs (Rh +).

Chez les autres, dits Rhésus négatifs (Rh -), il existe une délétion complète du locus RHD, à l'état homozygote qui conduit à l'absence de protéine RHD sur la membrane érythrocytaire et donc à l'absence d'antigène D.

Contrairement aux anticorps anti-A ou anti-B dits naturels, la grande majorité des anticorps dans le système Rhésus résulte d'une réponse immunitaire induite par une grossesse ou une transfusion sanguine incompatible.

On considère l'antigène D comme le plus immunogène, suivi par les antigènes E et c. On estime que près de 80% des sujets RH- transfusés avec du sang RH+ vont produire un anticorps anti-D pouvant persister plusieurs mois ou années. Une nouvelle exposition à l'antigène D va entraîner une réponse immunologique secondaire rapide pouvant conduire à des accidents immunologiques graves.

La fréquence et l'importance transfusionnelle des anticorps anti-D justifient le respect systématique et obligatoire de la compatibilité RHD en transfusion

sanguine. L'incompatibilité fœto-maternelle implique fréquemment ces anticorps.

Les autres antigènes du système Rhésus, significativement moins immunogènes, entraînent l'apparition moins fréquente d'anticorps après transfusion ou grossesse incompatible. Il faut noter toutefois leur fréquence non négligeable et leur présence contre-indique toute transfusion incompatible pour chacun des antigènes C, E, c, e.

La compatibilité doit être respectée pour les 5 antigènes Rhésus dans les transfusions de globules rouges, spécialement chez les patients de sexe féminin avant la ménopause et dans les pathologies impliquant des transfusions répétitives et/ou chroniques.

2-1-3 : Autres systèmes

Système KELL, système DUFFY , système Kidd , système MNS , Lewis , etc.

2-2 - Règles transfusionnelles : [3]

Indépendamment des conséquences de l'allo-immunisation, processus en définitive physiologique, la transfusion érythrocytaire comporte un danger qui lui est propre : celui de l'incompatibilité ABO. Le transfuseur doit tout à la fois éviter le choc transfusionnel immédiat (incompatibilité ABO) et l'allo-immunisation, source potentielle de difficultés ultérieures, non seulement chez les malades transfusés chroniques mais également chez les femmes en âge de procréer. Sur le plan conceptuel, il faut distinguer l'antigénocompatibilité et la sérocompatibilité.

○ L'antigénocompatibilité est la situation transfusionnelle dans laquelle le composant sanguin injecté n'apporte pas au receveur d'antigène susceptible d'initier une allo-immunisation. Ceci est impossible à réaliser pour l'ensemble des systèmes sanguins cellulaires, ce qui a peu d'importance dans la mesure où de très nombreuses membranes ne sont pas antigéniques. L'antigénocompatibilité protège du choc transfusionnel et de l'allo-immunisation.

○ La sérocompatibilité est obtenue lorsque les anticorps éventuellement présents dans le plasma du receveur sont dépourvus de spécificités dirigés contre des antigènes du donneur, de sorte qu'ils ne réagissent pas avec le composé sanguin injecté. Dans ce cas, si le choc transfusionnel est par définition évité, l'alloimmunisation demeure une possibilité ultérieure par l'apport de cellules dont les membranes sont constituées de molécules génétiquement différentes de celles des cellules du receveur.

3- Composants sanguins à usage thérapeutique : [2,3,4]

Les composants sanguins dont on cite, les globules rouges, les plaquettes sanguines, les polynucléaires neutrophiles, l'albumine, les protéines coagulantes, et les immunoglobulines, ne sont généralement pas disponibles à l'état pur. Ils sont souvent « contaminés » par d'autres principes actifs du sang (ou du plasma) désignés alors sous le vocable logique de « contaminants ». Un élément sanguin peut être, selon l'effet recherché, soit un principe actif, soit un contaminant.

Cette dualité doit être connue de tout prescripteur, qui se doit de rechercher l'effet transfusionnel maximum et de limiter au mieux les effets secondaires liés à la présence de ces contaminants.

Classiquement, les composants cellulaires appartiennent, en raison de leur faible durée de conservation notamment à 4°C, à la catégorie des produits instables ou labiles.

Certains composants plasmatiques peuvent également entrer dans cette catégorie (plasma frais), mais la plupart d'entre eux sont dits produits stables, leur durée de conservation pouvant être extrêmement longue. Ils sont issus du fractionnement industriel du plasma et leur traitement par des moyens physiques (chaleur) et chimiques (solvants-détergents) qui les rendent exempts des virus actuellement connus et recensés.

3-1- Composants érythrocytaires :

3-1-1 : Sang total : [3]

La contenance d'une poche de sang total (correspond à un don) est d'environ 450 ml, dont 60 ml de solution anticoagulante. Le sang total n'est pratiquement plus utilisé car il représente un mélange de composants dont les conditions de survie et de conservation ex vivo, sont différentes.

3-1-2 : Concentré de globules rouges

Il s'agit d'une suspension de globules rouges, obtenue par centrifugation d'une poche de sang total, suivie de la soustraction aseptique du plasma (déplasmatisation).

3-2- Composants plaquettaires :

On distingue les mélanges de concentrés plaquettaires standard déleucocytés (MCPS) obtenus à partir d'un prélèvement de sang total. Son volume moyen est de 40 ml. La durée de conservation au CTS ne doit pas

excéder 5 jours à 20°C, et les concentrés plaquettaires d'aphérèse (CPA) obtenus par cytophérèse effectuée à l'aide d'un séparateur de cellules.

3-3- Composants plasmatiques : [5]

3-3-1 : Composants labiles à durée de conservation courte: Plasma frais congelé (PFC)

Le PFC est obtenu par séparation du sang total (après centrifugation) dans les 6 heures qui suivent le prélèvement chez le donneur. Le composant ou unité thérapeutique est conservé entre -30°C et -40°C, et doit être perfusé dans les 2 heures qui suivent sa décongélation rapide à 37°C.

Il peut aussi être issu à partir d'aphérèse et possède des propriétés identiques au plasma issu de sang total.

3-3-2 : Composants stables à longue durée de conservation: Albumine, Fibrinogène, Facteurs de coagulation :

Ils sont obtenus par fractionnement du plasma. L'une de leurs qualités primordiales, est de ne pas transmettre de virus.

II- Sécurité transfusionnelle : [6]

Un ensemble de mesures ; dont certaines spécifiques et d'autres indirectes, allant d'un renforcement de la sélection des donneurs de sang jusqu'au traitement physico-chimique des produits sanguins ; a été instauré au fil du temps pour conforter la sécurité transfusionnelle infectieuse.

1- Sélection médicale des candidats au don de sang

Fondamentale dans la dimension infectieuse de la sécurité transfusionnelle, la sélection des candidats au don, recherche divers éléments d'exposition aux agents de transmissibilité sanguine, à travers l'entretien médical qui précède tout don de sang. C'est notamment le cas des sujets symptomatiques, des sujets recourant ou ayant recouru à la toxicomanie, des sujets ayant un mode de vie les exposant à un risque accru d'infections sexuellement transmissibles, enfin les sujets ayant séjourné en pays d'endémie palustre ou chagasique.

L'exclusion du don, qu'elle soit temporaire ou définitive, peut s'effectuer à différentes étapes : auto-exclusion à la suite de l'information et de la responsabilisation préalable du donneur ; exclusion lors de la visite médicale précédant le don ; exclusion à posteriori, puisque le donneur est encouragé à signaler au centre de collecte, une fois son don effectué, un facteur de risque oublié ou omis, ou la survenue ultérieure d'un symptôme évocateur d'un état infectieux (information post-don). Dans ce dernier cas, l'unité prélevée est immédiatement retirée du circuit de distribution des produits sanguins.

2- Qualification biologique des dons :

Étape sécuritaire tout aussi essentielle, cette qualification est basée sur des analyses systématiques obligatoires, des analyses obligatoires orientées et des examens facultatifs. Leurs résultats permettent de qualifier le don et d'autoriser l'utilisation transfusionnelle des produits sanguins correspondants.

La qualification biologique des dons vise à :

- Assurer la sécurité du receveur vis à vis des risques liés à la compatibilité immuno-hématologique et aux maladies transmissibles par le sang.

Le laboratoire réalise sur les échantillons plusieurs analyses, divisées en trois secteurs :

2-1 : Immuno-hématologie

Réalisation des groupages :

Il est réalisé pour chaque patient nécessitant ou susceptible de recevoir une transfusion sanguine. Afin d'être valide, le groupage sanguin doit être réalisé sur deux échantillons distincts afin d'éviter toute erreur d'identification d'échantillon ou erreur de prélèvement (échantillon d'un autre patient). Le groupage sanguin comprend le groupe sanguin ABO et le phénotype RH-K (antigènes RH1(D), RH2(C), RH3(E), RH4(c), RH5(e), KELL1(K)).

2-2 : Recherche d'Anticorps Irréguliers (RAI)

Elle consiste à dépister et éventuellement à identifier, sur du sérum ou du plasma du receveur de PSL, les Ac dirigés contre les Ag érythrocytaires. Cette RAI doit permettre d'éviter toute réaction entre les anticorps du malade devant recevoir une transfusion sanguine et les concentrés de globules rouges (CGR) qui devront être transfusés.

2-3 : Épreuve directe de compatibilité

Analyse complémentaire de la RAI qui consiste à tester l'échantillon du receveur vis-à-vis des hématies du produit sanguin à transfuser. En absence de réactivité, l'unité est déclarée compatible.

Cette technique n'est pratiquée que dans certains cas afin de ne pas retarder les transfusions des patients quand ce test ne présente aucun intérêt. On l'utilise lorsque le patient présente, ou a présenté, dans son sérum ou plasma des anticorps anti-érythrocytaires, ou lorsque l'on doit transfuser un nouveau-né

suite à une incompatibilité foeto-maternelle (Test direct à l'antiglobuline positif ou anticorps présent chez la mère).

2-4 : Sérologie virale:

Recherche les Ac produits par le donneur à la suite du contact d'un agent pathogène (Virus de l'immunodéficience humaine-1 & 2, Virus de l'hépatite C, Virus de l'hépatite B, Human T Lymphotropic Virus I+II, syphilis, Paludisme, Chagas) et les Ac anti-HBs. Ces anticorps sont recherchés par des tests immunoenzymatiques (ELISA, IF, Western-Blot, EIA....) ;

2-5 : Diagnostic génomique viral:

Recherche l'ARN des virus VIH-1, l'ARN du VHC et l'ADN par VHB par biologie moléculaire. Des analyses sont également réalisées afin de rechercher l'antigène HBs.

- Participer à l'information du donneur lorsque des anomalies ou des particularités sont mises en évidence à l'occasion de ses analyses.
- Réaliser des enquêtes sur les résultats anormaux de donneurs.
- Participer au moyen des résultats biologiques recueillis, à des missions de santé publique (épidémiologie).

3- Stérilité bactérienne :

Outre les règles strictes d'éviction du don par rapport à l'existence d'un éventuel foyer infectieux ou d'une infection récente, la prévention d'une contamination bactérienne par un PSL repose sur le maintien d'un dispositif de recueil stérile, clos et à usage unique, commençant au prélèvement du donneur et aboutissant à la transfusion du malade. L'étape du prélèvement est cruciale.

Aussi, afin d'éviter une contamination lors de la ponction veineuse au moment de la traversée de la peau, des pratiques rigoureuses de désinfection cutanée sont de rigueur. Il n'existe pas, à ce jour, de test systématique de stérilité des PSL suffisamment efficace pour prévenir de manière radicale le risque bactérien transfusionnel. Les techniques d'inactivation des pathogènes sont efficaces sur les concentrés de plaquettes, ce qui constitue un argument pour leur déploiement. Enfin, l'ouverture du circuit ou des poches que peuvent nécessiter certaines transformations du PSL impose des mesures de stérilité très strictes et des délais d'intervention très courts, au demeurant précisés et imposés par les textes réglementaires.

4- Leuco-réduction des PSL :

Elle est réalisée dans les 24 heures qui suivent le prélèvement du sang du donneur, grâce à un filtre intégré au dispositif de prélèvement. La durée de conservation de ces produits n'est pas réduite comparativement aux produits non déleucocytés, lorsque la technique est réalisée en système clos, ce qui est habituellement le cas. Ce procédé sécuritaire a un impact direct sur le risque microbiologique en réduisant le risque lié aux virus exclusivement intra-leucocytaires (CMV, HTLV-I/II, virus du groupe Herpès).

5- Réduction microbiologique et sécurisation des PSL :

Deux méthodes d'inactivation des pathogènes, qui ont la particularité d'être non spécifiques d'un agent donné, sont actuellement appliquées (en France) au plasma thérapeutique :

-L'une fait appel au procédé physico-chimique des « solvants détergents », qui détruit les membranes des agents pathogènes pourvus d'une enveloppe (comme notamment VIH, VHB et VHC) ;

-L'autre utilise l'exposition lumineuse et un psoralène qui, intercalé dans les acides nucléiques et exposé à un rayonnement ultraviolet UVA, entraîne le blocage irréversible de la réplication afin de détruire l'acide nucléique des agents pathogènes qui en sont pourvus (virus, bactéries, parasites – mais non le prion).

III-Effets secondaires de la transfusion :

Les effets secondaires de la transfusion sanguine sont essentiellement :

- D'ordre infectieux, par la transmission de germes
- D'ordre immunologique
- D'ordre métabolique

1- Risques infectieux : [6]

Grâce à la maîtrise des divers éléments constituant la « chaîne transfusionnelle», depuis le prélèvement du donneur jusqu'à la transfusion du patient, le risque de transmission transfusionnelle d'un agent infectieux, est actuellement presque totalement maîtrisé, tout au moins pour des agents viraux tels que le VIH, les VHB et VHC, et le HTLV.

1-1 Transmission de virus : [7,8]

La transmission de virus par la transfusion est pratiquement et exclusivement le fait des composants instables. Si l'introduction du VIH chez un receveur demeure possible, et à juste titre la plus redoutée, celle de virus des

hépatites, notamment du groupe de virus dits non-A non-B non-C, est en fait désormais la plus réelle et demeure responsable de troubles biologiques et cliniques plus ou moins graves. D'autres virus (CMV par exemple) peuvent être, entre autres, également responsables d'hépatites. Le Parvovirus B 19 a été reconnu responsable d'anémies chez des sujets immunodéprimés.

1-1-1 Transmission du virus de l'hépatite B : [6]

Environ 350 millions d'individus sont porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (VHB) dans le monde. La majeure partie des sujets virémiques chroniques, est asymptomatique. La prévention de la transmission transfusionnelle repose, d'une part, sur l'entretien médical précédant le don, permettant de sélectionner les sujets exempts de circonstances ayant pu les mettre en contact avec le virus ; et d'autre part ; sur le dépistage de l'antigène de surface du virus (Ag HBs), des anticorps anti-HBc dirigés contre la capsid virale, et sur la détection systématique de l'ADN viral.

Quoique très faible, le risque de transmission du VHB justifie la vaccination systématique des receveurs appelés à devenir des transfusés chroniques.

1-1-2 Transmission du virus de l'hépatite C : [6]

Le nombre d'individus porteurs du virus de l'hépatite C (VHC) sur la planète est estimé à 170 millions. À l'instar du VHB, la sévérité de l'infection est liée aux complications du portage chronique (cirrhose, hépato-carcinome, pathologies autoimmunes), portage chronique qui survient dans 60 à 80 % des cas.

Les stratégies d'éviction appliquées aux populations à risque pour VIH et les mesures de viro-atténuation par solvant-détergent ou de sécurisation du plasma, ont contribué, quant à elles, à réduire significativement le risque de transmission. En 1990, un test de détection des anticorps anti-VHC a été systématisé sur tous les dons de sang et, à ce dépistage, est venu s'ajouter en 2001 la détection de l'ARN par le dépistage génomique viral (DGV).

1-1-3 Autres virus d'hépatites virales à transmission transfusionnelle potentielle : [6]

L'hépatite A dont la virémie est très brève, ne constitue pas un risque transfusionnel majeur, d'autant que les receveurs sont souvent immunisés. Aussi, et en grande partie pour cette raison, bien que des infections transfusionnelles aient été rapportées, aucune mesure biologique spécifique n'est prise à ce jour pour éviter la transmission de ce virus par les PSL.

L'hépatite E, dont la transmission est également (et avant tout) fécale-orale et alimentaire, n'a été que récemment pleinement pris en compte comme à risque de transmissibilité sanguine.

1-1-4 Transmission du virus de l'immunodéficience humaine : [9]

Le risque réel de transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) par la transfusion, est constitué par les porteurs viropositifs séronégatifs, c'est-à-dire dans la règle des sujets dont la contamination est récente (moins de 3 mois) et n'a pas encore conduit à la génération d'anticorps anti-VIH. C'est pourquoi les établissements de transfusion sanguine ont mis sur pied un système d'exclusion a priori (l'idéal étant l'autoexclusion spontanée) des individus dont le comportement est considéré comme étant à risque : essentiellement

homosexuels ou hétérosexuels à partenaires multiples, utilisateurs de drogues injectables par voie intraveineuse.

Le taux de prévalence du virus du Sida (VIH) est estimé à 0,01% pour l'ensemble des dons testés pour les 10 dernières années.

1-1-5 Transmission d'autres virus :

◆ Virus HTLV 1 et 2 « Human T lymphotropic virus »:

Ces virus sont responsables d'un syndrome neurologique particulier, la paraparésie spastique tropicale, et d'un syndrome hématologique, la leucémie à lymphocytes T de l'adulte. La prévention de la transmission transfusionnelle des HTLV 1 et 2, repose sur l'élimination par le transfuseur des donneurs séropositifs.

◆ Virus cytomégalovirus (CMV) :

Le CMV a une prévalence très élevée dans la population générale, et donc dans celle des donneurs de sang. Il n'induit pas de manifestation clinique sévère chez les sujets immunocompétents. En revanche, chez les prématurés et les sujets immunodéprimés, il peut être responsable de complications graves à type de pneumonie interstitielle, de chorioretinite nécrosante, de colite ulcéreuse ou d'encéphalite [6].

◆ Virus d'Epstein-Barr (EBV) :

Virus très répandu dans l'espèce humaine, tous les composants sanguins qui contiennent des lymphocytes B contaminés et viables, sont contaminants. La prévention de la transmission de l'EBV est pratiquement impossible, car il est très difficile d'éliminer tous les lymphocytes présents dans les composants

labiles, encore que de très grands progrès aient été accomplis grâce à l'emploi de filtres performants.

◆ Virus parvovirus B19 :

L'impact transfusionnel de ce virus transmissible par transfusion de PSL est mal apprécié, mais réduit par le fait que nombre de receveurs sont immunisés, comme l'est une bonne partie de la population adulte, à la suite d'une contamination aérienne antérieure (le plus souvent dans l'enfance) et passée inaperçue [6].

1-1-6 Autres virus à risque transfusionnel : Les arbovirus (West Nile Virus, virus chikungunya, virus de la dengue...) : [10]

Quelques situations épidémiques suggérant la possibilité d'une émergence infectieuse à impact transfusionnel ont pu, par le passé, imposer l'instauration en urgence de mesures préventives aussi amples que la suspension de la collecte, la mise en quarantaine des dons, voire le développement d'un dépistage dédié. De telles mesures comportant d'importantes répercussions en termes de santé publique, notamment par la limitation de l'approvisionnement des établissements de soins en produits sanguins labiles, il convient que leur mise en place et la durée de leur application soient adaptées au risque de transmission transfusionnelle qu'elles sont censées combattre.

Les arboviroses, outre le fait d'être des infections transmises par des vecteurs (des moustiques essentiellement), ont pour dénominateur commun d'être responsables d'explosions épidémiques dès lors que les conditions d'une expansion entomologique sont réunies. Ces infections présentent la particularité d'être responsable de virémie en règle générale de courte durée (moins d'une

semaine en moyenne), mais précédant l'apparition des signes cliniques de 1 à 2 jours, période durant laquelle un sujet est infectieux et peut passer le filtre de l'entretien pré-don. Ceci justifie les mesures conservatoires en vigueur qui imposent une exclusion temporaire de 28 jours des sujets ayant fait un séjour ne serait-ce que d'une nuit dans les pays ou zones géographiques où les virus sévissent.

1-2 Transmission de bactéries : [3]

Le risque de complications infectieuses liées à une contamination bactérienne du produit est rare, mais sa gravité peut être extrême si le receveur est immunodéprimé. Toutes les mesures d'asepsie et de rigueur dans la conservation des produits diminuent ce risque qui, cependant, ne sera écarté que par l'utilisation en routine de techniques d'inactivation des pathogènes. La contamination des PSL peut conduire à un incident transfusionnel par contamination bactérienne de gravité variable en fonction de facteurs déclenchants propres au PSL, à la bactérie, au receveur et d'autres facteurs encore mal élucidés.

1-2-1 *Treponema pallidum* :

Cet agent fragile est responsable de la syphilis et sa transmission est assurée par des PSL, récemment prélevés (moins de trois jours), et conservés à +4°C ou +20°C. Après 48 heures de conservation à -20°C, le PFC n'est pas dangereux. En fait, la syphilis post-transfusionnelle est devenue exceptionnelle.

Elle se traduit un à quatre mois après la perfusion de sang ou composants par une entrée directe dans la phase secondaire (éruption généralisée, fièvre,

adénopathies). Le diagnostic clinique est confirmé par la sérologie : TPHA et surtout test de Nelson.

1-2-2 Brucella :

La brucellose se traduit, après une incubation d'une semaine à quatre mois, par l'apparition d'un syndrome associant céphalées, myalgies, sudation et fièvre ondulante. La possibilité de transmission de ce germe doit conduire à l'élimination du don des personnes ayant présenté une brucellose depuis moins de deux ans.

1-2-3 Choc endotoxinique (*Yersinia enterocolitica*, *Acinetobacter* sp., *Escherichia coli* ...) :

Les accidents liés à la perfusion de sang contaminé par des bactéries, rarissimes depuis l'apparition des poches plastiques, sont redoutables et souvent mortels. Ils réalisent un choc endotoxinique et sont dus à la contamination du sang, généralement au moment du prélèvement. Pratiquement tous les composants peuvent en être responsables. La contamination peut être due à une pollution à priori du matériel, parfois à des dérogations graves aux règles de conservation en secteur clinique des composants délivrés par le centre de transfusion.

Les produits labiles sont le plus souvent en cause. Les germes incriminables sont nombreux et appartiennent en règle au groupe des bactéries psychrophiles à Gram négatif (se multipliant à des températures inférieures à 20°C) telles que *Yersinia enterocolitica* [11]. Dans la pratique, l'identification du germe est souvent difficile. Les manifestations cliniques apparaissent en cours de transfusion et sont pathognomoniques. Elles imposent l'arrêt immédiat de la

transfusion : frisson intense plus ou moins prolongé avec hyperthermie, cyanose, refroidissement des extrémités, diarrhée, douleurs abdominales violentes, vomissements, CIVD, collapsus, puis oligo-anurie.

1-3 Transmission de parasites : [12]

Le risque de transmission d'affection parasitaire est extrêmement faible en raison d'une prévention spécifique (paludisme, trypanosomiase), avec ajournement des donneurs exposés et détection biologique systématique des dons potentiellement infectés.

1-3-1 Paludisme post-transfusionnel:

Les efforts de prévention portent essentiellement sur *Plasmodium falciparum*, même si les agents des autres formes de paludisme comme *P. vivax* et *P. malariae* peuvent être occasionnellement transmis par voie transfusionnelle.

Le parasite étant intra-érythrocytaire, tous les PSL contenant des globules rouges peuvent être en cause, et la dose infectante nécessaire peut être très faible.

P. falciparum résiste à 4 °C, mais l'infectiosité diminue en fonction de la durée de conservation, de sorte qu'aucun cas de transmission n'a été rapporté avec un produit ayant plus de 20 jours de conservation.

Le paludisme transfusionnel est d'expression clinique variable, avec une symptomatologie se manifestant de quelques jours à 10 ou 15 jours après la transfusion contaminante.

Le diagnostic doit dès lors être évoqué devant toute fièvre inexplicquée survenant dans les deux mois qui suivent une transfusion. Il repose sur la mise

en évidence directe du parasite. Les mesures prophylactiques à type d'exclusion temporaire d'une durée variable mais définie dans chaque cas, associée selon les situations à une sérologie chez le donneur, reposent sur des éléments anamnestiques bien précis (antécédents d'infection ancienne, notion d'exposition possible en zone d'endémie).

1-3-2 Maladie de Chagas:

Pathologie chronique due à *Trypanosoma cruzi* dont le vecteur est une punaise, le réduve. Elle est responsable, pendant sa phase chronique, de défaillances multiviscérales. Cette pathologie s'observe essentiellement dans les zones rurales de l'Amérique du Sud où sévit le réduve.

1-3-3 Babésioses :

Les babésioses sont des maladies parasitaires dues à un hémoprotazoaire, elles font l'objet d'une attention particulière sur le continent nord-américain. Le vecteur est une tique, l'homme étant un hôte accidentel. Elles donnent des tableaux cliniques variables, allant de formes asymptomatiques à des défaillances multiviscérales.

La prévention biologique est difficile dans les zones d'endémie car, à ce stade, ni la sérologie ni la biologie moléculaire ne sont satisfaisantes. Aussi, la sélection médicale des donneurs reste le principal recours.

1-4 Risque lié au prion : [6]

Le prion, agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (CJD) et de l'encéphalite spongiforme bovine (ESB), fait partie des agents transmissibles non conventionnels (ATNC). Jusqu'à l'épidémie dite de la « vache folle », qui a été identifiée au Royaume-Uni dès 1985, et l'adaptation de l'agent causal

responsable de la forme variante de la MCJ (CJDv) à l'espèce humaine, jamais un prion humain n'avait été mis en cause dans une transmission transfusionnelle.

Toutefois, en vertu du principe de précaution et en l'absence de test de dépistage, des mesures préventives ont été prises précocement :

- Les sujets apparentés au premier degré à un malade atteint de la forme familiale de MCJ sont écartés de manière définitive du don du sang ;
- Les patients ayant subi une intervention neurochirurgicale avec ouverture de la dure-mère ;
- Les candidats au don ayant séjourné pendant plus de six mois en Grande-Bretagne ou en Irlande entre le 1er janvier 1980 et le 31 décembre 1996.

2- Risques immunologiques : [13]

2-1 Accidents hémolytiques :

Ces accidents résultent le plus souvent d'un conflit entre un Ag apporté par le produit sanguin et un Ac présent chez le receveur. La qualité des techniques de laboratoire et de leur automatisation, fait que les risques majeurs sont à présent concentrés autour des erreurs d'identification des échantillons des patients prélevés pour analyse ou des confusions de poches de concentrés de GR, lors de la pose de la transfusion.

2-2 Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI) :

Le TRALI (SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigue post-transfusionnel) est une cause potentielle de mortalité transfusionnelle. C'est un œdème aigu pulmonaire (OAP) lésionnel qui survient moins de six heures après

la fin d'un épisode transfusionnel et le plus souvent dans les deux premières heures. Il se manifeste par une dyspnée avec cyanose et expectoration riche en protéines, associée à des infiltrats bilatéraux pouvant aller jusqu'à un aspect de poumon blanc sur le cliché thoracique et une désaturation artérielle.

La prévention des TRALI immunologiques est fondée sur l'éviction de la filière des PSL contenant un volume important de plasma d'une seule donneuse ayant eu des grossesses. Du fait que les sujets susceptibles d'avoir été préalablement immunisés par une transfusion, sont, en France, exclus du don de sang, la principale source d'Ac apportés par la transfusion et pouvant être responsables de TRALI est en effet l'allo-immunisation anti-HLA et anti-HPA post-gravidique.

2-3 Réaction du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle :

La réaction du greffon contre l'hôte (RGCH) post-transfusionnelle (RGCH-PT) est un accident exceptionnel et gravissime. Il est dû à la réaction de cellules immunocompétentes du donneur se multipliant chez un receveur incapable de les éliminer. La RGCH-PT s'apparente à la RGCH aiguë observée dans les greffes de cellules souches hématopoïétiques allogéniques dont elle emprunte la symptomatologie. Elle survient, dans un délai de 8 à 10 jours, après la transfusion et se manifeste par des lésions dermatologiques évoluant du tronc aux extrémités, une diarrhée aqueuse profuse, et une atteinte hépatique. À cette triade classique vient s'ajouter, vers la troisième ou quatrième semaine, une pancytopénie dont les complications hémorragiques et infectieuses conduisent le plus souvent à la mort.

Le diagnostic repose sur des biopsies cutanées et hépatiques, et sur la mise en évidence d'un chimérisme cellulaire sanguin. La survenue d'une RGCH-PT obéit aux trois conditions de toute RGCH : des cellules immunocompétentes sont présentes dans le produit injecté ; l'hôte possède des Ag d'histocompatibilité que ne possède pas le donneur ; les cellules de l'hôte ne sont pas en mesure de rejeter les cellules immunocompétentes injectées.

La prévention se fait par l'irradiation des PSL. La leucoréduction systématiquement appliquée à tous les PSL contribue probablement à la rareté de cette complication.

2-4 Réactions fébriles non hémolytiques (RFNH) post-transfusionnelles :

Les RFNH représentent un ensemble d'EI transfusionnels qui se manifestent habituellement par un syndrome «frissons/hyperthermie » marqué par la survenue dans un délai au plus de 2 heures après la transfusion de tremblements et de frissons importants, d'une sensation de froid, de malaise avec parfois des céphalées, des nausées et des vomissements. La fréquence de cet « EI-receveur (EIR) » a singulièrement décru depuis la leucoréduction systématique des PSL.

3- Risques métaboliques :

3-1 Surcharge volémique :

Elle est due à une transfusion massive de PSL entraînant une augmentation rapide de la pression artérielle. Elle peut survenir chez les patients avec une insuffisance cardiaque ou une anémie chronique.

La surcharge volémique se caractérise par une détresse respiratoire aigue et une insuffisance cardiaque.

Elle peut se compliquer de troubles métaboliques par surcharge en citrate (anticoagulant utilisé dans les poches de recueil de sang total), de troubles d'hémostase (chute des facteurs de coagulation par dilution)

3-2 Hémochromatose de surcharge :

Cas particulier de l'hémochromatose : Surcharge ferrique au niveau du foie chez des polytransfusés au long cours (en particulier les drépanocytaires, les thalassémiques). Le traitement est préventif par l'injection d'un chélateur du fer, la desferrioxamine (Desferal).

Chapitre II :
Virus émergents :
Les arbovirus

Les arboviroses, ou du moins certaines d'entre elles, figurent parmi les plus fréquentes des maladies virales de l'homme. Surtout tropicales, ces affections sont transmises par des arthropodes hématophages, cette particularité est précisément à l'origine de leur définition. Il s'agit d'un regroupement assez artificiel d'un grand nombre de maladies différentes par leur symptomatologie et surtout leur épidémiologie.

Le diagnostic précis nécessite de recourir à des examens biologiques qui, pour la plupart, ne peuvent être effectués que dans des laboratoires spécialisés. Leur prévention est difficile tant sur le plan technique que pour des raisons financières dans la mesure où les pays concernés sont le plus souvent des pays à faibles ressources budgétaires [14].

La fréquence des arboviroses et la gravité de certaines d'entre elles, imposent néanmoins aux médecins praticiens, ainsi qu'aux pharmaciens de bien les connaître.

I - Définition : arbovirus

On désigne sous le nom d'arbovirus (terme forgé d'après l'expression anglo-saxonne arthropod-borne virus), un vaste ensemble de virus répondant à la définition suivante : «un arbovirus: est un virus habituellement transmis dans les conditions naturelles, de vertébré à vertébré, par un arthropode hématophage, qui constitue le vecteur biologique»

L'expression « dans les conditions naturelles » signifie que des contaminations peuvent intervenir en l'absence d'arthropode vecteur, dans des circonstances particulières : infections de laboratoire lors de la manipulation de ces virus (par aérosol ou par piqûre), infections iatrogènes à l'occasion, par exemple de transfusion de sang infectieux [14].

II - Hétérogénéité virologique et classification des *Arbovirus*

Hormis quelques rares exceptions, tous les *Arbovirus* connus appartiennent à cinq familles de virus :

- *Togaviridae* : virions sphériques, à capsidie icosaédrique, enveloppés, d'un diamètre de 50 à 70 nm, à génome à ARN monocaténaire, linéaire, de polarité positive. Parmi les trois genres que comprend cette famille, un seul, le genre *Alphavirus* est composé d'*Arbovirus* (28 virus). Il s'agit des *Arbovirus* du « groupe A » de l'ancienne classification de Casals ;

- *Flaviviridae* : virions sphériques, à capsidie icosaédrique, enveloppés, d'un diamètre de 40 à 50 nm, à génome à ARN monocaténaire, linéaire, de polarité positive. Seul le genre *Flavivirus* comporte des virus transmis par arthropodes (68 virus). Il représente les *Arbovirus* du « groupe B » de l'ancienne classification de Casals ;

- *Bunyaviridae* : virions sphériques, enveloppés, d'un diamètre de 90 à 120 nm, à génome à ARN monocaténaire, trisegmenté (ce qui permet des réassortiments génétiques), de polarité négative. Au sein de cette grande famille, trois genres comprennent des *Arbovirus* : les *Bunyavirus* (138 virus), les *Phlebovirus* (43 virus), les *Nairovirus* (24 virus) ;

- *Reoviridae* : virions sphériques, à capsidie icosaédrique, non enveloppés, d'un diamètre de 60 à 80 nm, à génome à ARN bicaténaire, linéaire, formé de 10 (ou 12) segments. Deux genres nous intéressent ici : les genres *Orbivirus* (69 virus) et *Coltivirus* (2 virus) ;

- *Rhabdoviridae* : virions en forme de « balle de fusil », enveloppés, mesurant environ 70 sur 180 nm, à nucléocapsidie à symétrie hélicoïdale, à

génomique à ARN monocaténaire, linéaire, de polarité négative. Parmi les genres constituant cette famille, deux seulement comportent des *Arbovirus* : les genres *Vesiculovirus* (18 virus) et *Lyssavirus* (16 virus).

En outre, un grand nombre d'*Arbovirus*, encore trop mal connus, n'ont pu être classés avec certitude dans un genre donné ou même dans une famille ; ils demeurent donc « non classés » pour le moment [14].

III - Caractères généraux communs aux *Arbovirus*

Malgré la grande hétérogénéité du groupe déjà mentionnée, les *Arbovirus* présentent un certain nombre de propriétés communes, sur les plans virologique, pathologique, épidémiologique.

1 - Caractères virologiques communs aux *Arbovirus*

Hormis les *Rhabdoviridés*, les *Arbovirus* sont des virus de petite taille (le plus souvent entre 25 et 100 nm), enveloppés : ils sont constitués d'une capsidie généralement icosaédrique, entourée d'une enveloppe de nature glycoprotéique. De ce fait, ils sont sensibles à l'éther, au chloroforme, au désoxycholate de sodium. Il convient surtout de retenir que l'acide nucléique constituant leur génome est toujours un ARN, parfois subdivisé en plusieurs segments. Ils se répliquent dans le cytoplasme des cellules infectées. Une autre propriété importante est leur sensibilité à la chaleur, ce qui en fait des virus très fragiles (sauf de rares exceptions), très vite inactivés lorsqu'ils ne sont plus hébergés dans une cellule vivante. Pour les conserver au laboratoire ou dans un prélèvement, il convient donc de les maintenir à très basse température, à un pH déterminé, en présence d'un cryoprotecteur. Au laboratoire, ils peuvent

généralement être cultivés sur culture de cellules : fibroblastes de poulet, rein de singe, de chien, de hamster, de porc... ou, pour certains d'entre eux, sur des lignées cellulaires d'arthropodes (cellules de moustiques ou de tiques) [14].

2 - Caractères physiopathologiques

Comme nous le verrons ultérieurement, l'infection par un *Arbovirus* se déroule toujours à peu près selon les mêmes modalités, quel que soit le virus en cause : dissémination du virus par voie sanguine et lymphatique, infection, en fonction du tropisme du virus, de différents organes-cibles dans lesquels a lieu la réplication virale.

Selon le virus en cause, différents organes peuvent ainsi être atteints. Survient alors une réponse immune, humorale et cellulaire, de la part de l'organisme, avec présence d'anticorps sériques de différents types. Les infections arbovirales sont toujours des maladies aiguës aboutissant, suivant les cas, soit à une guérison avec ou sans séquelle, soit au décès. En cas de guérison, il s'établit une immunité solide, durable, spécifique du virus en cause [14].

3 - Caractères épidémiologiques

La circulation des *Arbovirus* dans la nature suit un cycle impliquant tour à tour des vertébrés et des arthropodes hématophages. Ce caractère, sur lequel est fondée la définition arbitraire du groupe, suppose de leur part une propriété très particulière : l'aptitude à pénétrer et à se répliquer alternativement dans deux milieux extrêmement différents, les cellules d'un arthropode à température ambiante, d'une part, et celles d'un vertébré généralement homéotherme, d'autre part.

Les vertébrés impliqués dans les cycles épidémiologiques des *Arbovirus* sont généralement des mammifères ou des oiseaux, plus rarement des reptiles ou des amphibiens.

Le plus souvent, l'homme n'est pas un hôte habituel. Il n'est infecté qu'accidentellement : presque toutes les arboviroses sont des zoonoses.

En raison du nombre et de la variété des vertébrés et des vecteurs impliqués, les cycles épidémiologiques naturels des *Arbovirus* sont généralement très complexes [14].

IV – Principales arboviroses humaines

1- Dengue

1-1 - Historique

Décrite depuis la fin du dix-huitième siècle la dengue est devenue la plus fréquente et la plus répandue des arboviroses dans le monde intertropical. Avant 1970, seulement 9 pays étaient concernés par les formes hémorragiques de dengue (DHF): en un quart de siècle, ce nombre allait être multiplié par plus de 4 et continue à croître [15].

1-2 Epidémiologie

1-2-1 Agent pathogène

La dengue, ou « grippe tropicale », est une arbovirose tropicale due à un virus enveloppé à ARN simple brin positif. Cette affection est due à un complexe de 4 virus appartenant à la famille des *Flaviviridae* et au genre *Flavivirus*.

Il existe quatre sérotypes de virus (dénommés Dengue 1, 2, 3 et 4) qui comportent chacun de nombreux sous-types de virulence variable, ne conférant pas d'immunité croisée durable entre eux. Les quatre virus en cause, sont au sein du genre *Flavivirus*, proches les uns des autres, mais pas assez toutefois pour entraîner, chez l'homme, une protection croisée efficace et durable. La réplication de ces virus enveloppés, qui mesurent environ 50 nm, est cytoplasmique. Ces virus sont particulièrement fragiles, rapidement tués à la chaleur. Ils sont hémagglutinants à un pH de l'ordre de 6,2 ou 6,4 et cultivables sur différents types de cellules en culture. Ils sont identifiables par neutralisation à l'aide de sérums très spécifiques ou d'anticorps monoclonaux, ou encore par des techniques Elisa [14].

1-2-2 Vecteur et réservoir

Les virus de la dengue sont transmis par la piqûre d'un moustique anthropophile *A aegypti* qui représente le principal vecteur et réservoir de la maladie, du fait d'une transmission transovarienne du virus à sa descendance (oeufs, larves) ; *A albopictus* est un deuxième vecteur potentiel.

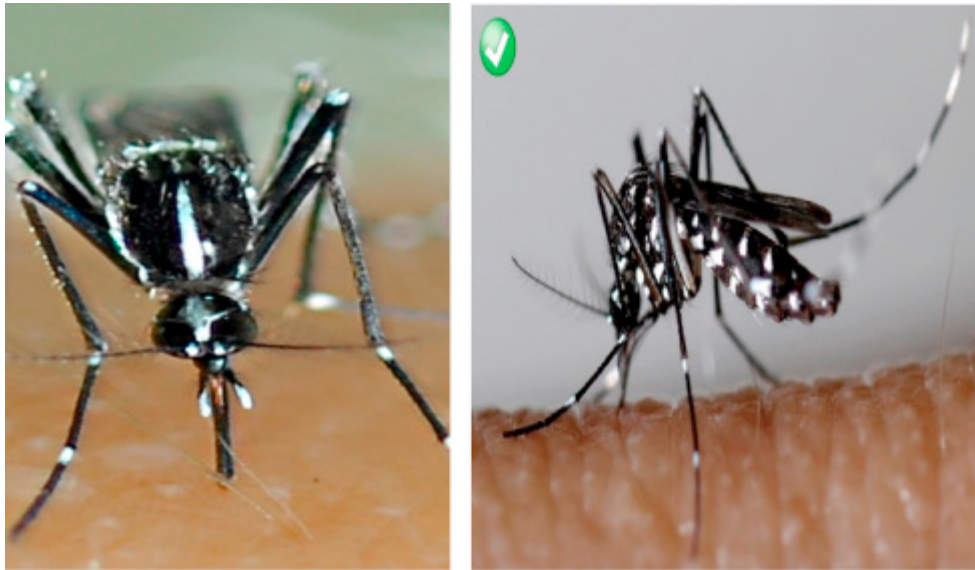


Figure 1 : Moustique *Aedes albopictus* (« tigre ») [15].

1-2-3 Répartition géographique

La distribution géographique de la maladie est conditionnée par celle de ces vecteurs dont les biotopes sont étroitement associés à la présence et aux activités de l'homme :

L'homme représente le principal hôte amplificateur du cycle viral : le virus circule dans le sang du sujet infecté sur une période de 2 à 7 jours correspondant à peu près à celle de la fièvre ;

En Asie et Amérique, *A aegypti* se reproduit dans des gîtes fabriqués par l'homme : jarres en terre cuite, bidons métalliques ou tout autre récipient pour stocker de l'eau mais aussi des ordures ménagères et pneus usagés où se collecte l'eau de pluie ;

En Afrique, les gîtes à *Aedes* sont également naturels comme les trous d'arbre ou aisselles de feuilles. Au cours des dernières années, *A albopictus*, deuxième vecteur en Asie, s'est établi aux États-Unis et dans plusieurs pays d'Amérique latine, aux Caraïbes et certains pays d'Europe et d'Afrique, la diffusion rapide de cette espèce a été attribuée au commerce international de pneus usagés [16].

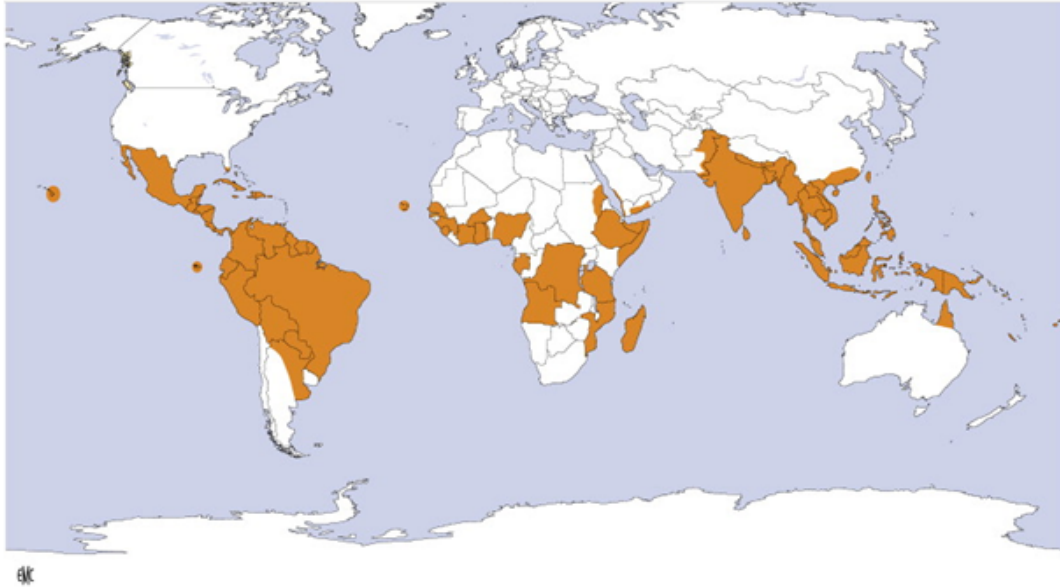


Figure 2 : Pays et zones à risque de transmission de la dengue dans le monde en 2010 (d'après l'Organisation mondiale de la santé) [17].

1-3 Physiopathologie

En l'absence de modèle animal performant, la physiopathologie de la dengue n'est pas encore bien comprise.

Après la piqûre d'un *Aedes* infecté par un DENV, les premières cibles virales sont les cellules dendritiques dermiques. De nouveaux virions sont produits localement et la migration de ces cellules vers les ganglions

lymphatiques va permettre la présentation du DENV au lymphocyte T, et l'atteinte de nouvelles cellules cible (monocytes et macrophages).

L'issue de cette infection (asymptomatique ou non, sévère ou non) est sous la dépendance d'interactions complexes entre des facteurs viraux, les caractéristiques génétiques, et le statut immunologique de l'hôte vis-à-vis des DENV (immunité préexistante à un ou plusieurs sérotypes de DENV) [18,19].

Même si la fièvre dengue hémorragique peut survenir au cours d'une première infection par l'un des DENV, de nombreuses études épidémiologiques, menées en Asie comme en Amérique, ont montré que le risque de survenue de cette forme clinique était accru en cas de dengue secondaire.

La séquence des sérotypes infectants, la Co-circulation de plusieurs sérotypes et le délai entre deux infections semblent aussi moduler le risque de survenue d'une fièvre dengue hémorragique.

Ces observations ont permis à *Halstead* dans les années 1970 de proposer la théorie de la «Facilitation immunologique» par des anticorps non neutralisants hétérologues complexés aux DENV qui «facilitent» l'entrée de ces virus dans les cellules cibles par l'intermédiaire du récepteur du fragment FC des immunoglobulines (anti body-dependent enhancement [ADE]).

Les lymphocytes T répondant mieux au précédent virus qu'au virus de l'infection présente. Cette réponse immunologique inadaptée pourrait se traduire par une réplication virale plus importante, un délai dans l'élimination virale, une activation excessive de ces cellules T et une libération accrue de cytokines pro-inflammatoires pouvant altérer la perméabilité de l'endothélium vasculaire.

Ainsi tout se passerait comme si une hypo-réactivité initiale du système immunitaire favorisant un inoculum viral élevé aboutissait dans un deuxième temps à une hyperréactivité avec libération massive de médiateurs conduisant aux manifestations sévères de la dengue.

Des facteurs génétiques et immunogénétiques semblent jouer un rôle important dans la survenue de la fièvre dengue hémorragique. Plusieurs études, dont une menée à Haïti, montrent un risque moins important d'évolution vers une fièvre dengue hémorragique chez les patients ayant des origines africaines. Le phénotype HLA semble avoir une importance avec, selon les populations, des allèles «Protecteurs» et d'autres associés à un risque accru de dengue hémorragique.

Enfin l'âge peut conditionner l'expression clinique de la dengue. L'infection primaire est le plus souvent asymptomatique chez l'enfant, le risque d'avoir des symptômes augmentant avec l'âge. La situation est différente pour une dengue secondaire. Actuellement la dengue hémorragique est observée le plus souvent chez l'enfant dans le Sud-est Asiatique et chez l'adulte dans la région des Amériques.

Une étude menée à Cuba a montré que la dengue hémorragique est plus sévère en termes de morbidité et de mortalité chez les enfants et les adultes de plus de 50 ans. Cette étude confirme la plus grande sensibilité des enfants au syndrome de fuite plasmatisque.

Les formes sévères de DHF / DSS sont associées au jeune âge, au sexe féminin, à l'ascendance non africaine et à la préexistence de l'immunité contre d'autres sérotypes. La plupart des cas graves sont associés à une réponse

hétérotypique d'anticorps confirmant l'infection secondaire comme principal facteur de risque de DHF / DSS [20,21].

L'immunité contre un sérotype différent n'est ni nécessaire ni suffisante pour le développement du DHF / DSS. Des formes sévères de DENV peuvent se produire au cours des infections primaires [22].

1-4 Etude clinique : [23]

La dengue commune réalise un tableau aigu de type pseudo-grippal, avec en particulier des céphalées rétro-orbitaires marquées et une éruption érythémateuse, prurigineuse (fièvre éruptive) mais inconstante. La gravité de la dengue est liée à la possibilité de formes hémorragiques et/ou avec choc (classiquement, DHF : *Dengue Haemorrhagic Fever*, DSS : *Dengue Shock Syndrome*) dont le risque augmente en cas de réinfestation. L'OMS met aujourd'hui plutôt l'accent sur une classification binaire opposant dengue commune et dengue sévère, en fonction d'éventuels signes de gravité.

Tableau I : Classification clinique de la dengue (OMS) : [23]

| | | | | | |
|---|---|--|---------------------|---|--|
| DENGUE COMMUNE | <p>Vie/séjour en zone d'endémie + fièvre + deux des critères suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nausées/vomissements – Douleurs – Signe du lacet positif – Leucopénie <p>Tout signe d'alerte :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Douleur abdominale – Vomissements persistants – Epanchement liquidien – Saignement muqueux – Léthargie/anxiété – Hépatomégalie > 2 cm – Hausse de l'hématocrite – Baisse rapide des plaquettes | | | | |
| DENGUE SEVERE | <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td>Fuite plasmatique (état de choc/épanchement liquidien + détresse respiratoire)</td> </tr> <tr> <td>Saignements sévères</td> </tr> <tr> <td> <p>Atteinte organique sévère :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Transaminases > 1 000 UI/L – Détérioration de l'état de conscience – Atteinte cardiaque, etc. </td> </tr> <tr> <td> </td> </tr> </table> | Fuite plasmatique (état de choc/épanchement liquidien + détresse respiratoire) | Saignements sévères | <p>Atteinte organique sévère :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Transaminases > 1 000 UI/L – Détérioration de l'état de conscience – Atteinte cardiaque, etc. | |
| Fuite plasmatique (état de choc/épanchement liquidien + détresse respiratoire) | | | | | |
| Saignements sévères | | | | | |
| <p>Atteinte organique sévère :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Transaminases > 1 000 UI/L – Détérioration de l'état de conscience – Atteinte cardiaque, etc. | | | | | |
| | | | | | |

Le diagnostic de dengue est évoqué devant l'association d'un contexte épidémiologique particulier (résidence ou voyage en zone d'endémie, présence de vecteurs potentiels) d'une part, d'un syndrome pseudo-grippal sévère, de manifestations cutanées éventuelles (éruption, purpura) d'autre part. Ces données seront étayées par la présence de certaines anomalies biologiques : de la NFS (numération formule sanguine : neutropénie, lymphopénie, syndrome mononucléosique, thrombopénie, absence d'anémie), des transaminases et CPK (créatine-phosphokinases). Ce diagnostic est confirmé par l'isolement viral par PCR dans le sang, dans les 2 premiers jours de la maladie, puis ultérieurement par la sérologie.

Les manifestations dermatologiques sont essentiellement partagées entre l'éruption et les hémorragies cutanéomuqueuses. Elles seraient plus fréquentes avec les sérotypes DEN-4.

Une éruption précoce de type exanthème maculopapuleux peut survenir dans les premières 24 heures mais semble souvent passer inaperçue. Elle atteint en premier le visage, avant de s'étendre au reste du corps et peut comporter des îlots blancs de vasoconstriction.

L'éruption dite secondaire, roséoliforme ou morbilliforme, signe généralement la défervescence thermique et annonce souvent la guérison. De fait, une hypersudation intense est souvent associée. Cette éruption secondaire débute en général 3 à 6 jours après le début de la fièvre, et serait présente environ une fois sur deux. Sa topographie est essentiellement tronculaire et rhizomélique, d'évolution centrifuge, avec atteinte palmoplantaire et du visage. À l'inverse, une évolution centripète a également été rapportée. Un prurit est fréquemment associé et peut exister même sans éruption visible. Il présente

certaines caractéristiques particulières comme une hyperesthésie et une prédominance palmoplantaire. Il n'y a, en général, pas de desquamation.



Figure 3 : Eruption de la dengue [23].

La physiopathologie de l'éruption de la dengue est mal comprise, mais pourrait être d'origine immunoallergique.

La présence d'hémorragies cutanéomuqueuses mineures n'est pas nécessairement un signe de gravité, mais impose une surveillance des plaquettes, de l'hématocrite et la recherche de signes éventuels de CIVD. La présence d'un purpura doit être recherchée, notamment au niveau du voile du palais. Des pétéchies peuvent être aussi observées sur le corps, en particulier au niveau des membres inférieurs, et sont parfois associées à l'éruption.



Figure 4 : Éruption de la dengue avec pétéchie [23].

1-5 Diagnostic biologique

Trois types de méthode permettent le diagnostic de dengue : sérologique avec la détection d'IgM par technique ELISA (de routine) ou épreuve d'inhibition de l'hémagglutination (IHA) (de référence) ; virologique avec inoculation sur lignée cellulaire de moustique et révélation par anticorps monoclonaux ; moléculaire avec les techniques d'amplification génomique (PCR) et de séquençage.

L'isolement du virus est possible pendant les 5 premiers jours de la maladie. La détection d'antigènes viraux dans le sang ou des tissus peut se faire aussi par immunohistochimie.

La présence d'IgM suggère une infection récente mais les IgM peuvent persister 2 à 3 mois. De plus les tests Elisa donnent des réactions croisées avec d'autres *Flavivirus* : pour un diagnostic de dengue « confirmé », il faudra donc exiger soit l'identification du virus soit une augmentation significative du titre d'anticorps (augmentation d'un facteur ≥ 4) [16].

2 - Chikungunya

Le virus *chikungunya* (CHK) est un *arbovirus* du genre *alphavirus*, transmis par les moustiques *Aedes*, et responsable d'une maladie aiguë caractérisée par une fièvre et des arthralgies invalidantes. Ces dernières font la particularité de l'infection à CHK, et la distinguent notamment de la dengue avec laquelle elle est souvent confondue en raison de similitudes cliniques, géographiques et du partage d'une partie de leurs vecteurs. Le terme « chikungunya » qui désigne indistinctement le virus et la maladie, fait référence à ces arthralgies particulières : il signifie en effet « celui qui marche courbé » en langue swahili. Jusqu'en 2005 la maladie était peu connue, avait la réputation d'être exclusivement bénigne et ne constituait pas une pathologie émergente ou d'importation reconnue.

La situation s'est totalement modifiée depuis l'épidémie de 2005-2006 qui a touché les pays de l'océan Indien et plus particulièrement l'Inde et la Réunion. Les dernières estimations font état de plus d'un million et demi de cas en Inde depuis 2006. L'épidémie réunionnaise a surpris par son intensité (266000 cas), sa rapidité, son impact socioéconomique et par l'émergence de nouvelles formes cliniques, rares mais potentiellement graves. Depuis, la circulation virale dans l'océan Indien a diminué, mais des épidémies continuent de se déclarer en Afrique et en Asie. Une zone tempérée a été touchée durant l'été 2007 à partir d'un cas importé du Sud de l'Inde : l'Italie.

L'implantation du vecteur sur les quatre continents et sa capacité à transmettre la maladie à des personnes non immunes fait de CHK une des arboviroses émergentes des années à venir. De plus, l'absence de traitement

spécifique et de vaccin, la difficile lutte contre le moustique renforcent le caractère imprévisible que pourrait avoir une nouvelle épidémie [24].

2-1 Epidémiologie

2-1-1 : Agent pathogène

Le virus CHK est un arbovirus classé dans le genre *Alphavirus*, famille des *Togaviridae*. C'est un virus à acide ribonucléique (ARN) linéaire monocaténaire, d'un diamètre de 60–70 nm, possédant une enveloppe (« *toga* » : la toge). Il est sensible à la dessiccation, et inactivé par la chaleur, sèche ou humide, supérieure à 58 °C.

Les analyses phylogénétiques des différentes souches de CHK ont suggéré une origine africaine du virus, et ont identifié trois philogroupes distincts : un lignage ouest-africain, un lignage asiatique et un lignage regroupant les isolats du Centre, de l'Est et du Sud de l'Afrique. Le virus rattaché à l'épidémie de 2005–2006 dans l'océan Indien appartient à ce dernier lignage africain. Il reste difficile d'établir des différences épidémiologiques ou cliniques entre ces différentes lignées. Il existe des interactions complexes entre les différents sous-groupes viraux, les vecteurs compétents et des hôtes immunisés ou non [24].

2-1-2 Vecteurs :

Ils appartiennent principalement au genre *A aegypti* et *A albopictus* en Asie et dans l'océan Indien, et à une variété plus grande d'*Aedes* en Afrique (*Aedes africanus*, *Aedes furcifer*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes taylori*). Les culex et anophèles ont été exceptionnellement incriminés dans la transmission du virus CHK. Durant l'épidémie dans l'océan Indien en 2005–2006, c'est *A albopictus* qui a devancé *A aegypti* comme vecteur principal de la maladie. *A albopictus* est

un « élégant » moustique baptisé « moustique tigré d'Asie » en raison de ses pattes rayées et de son corps ponctué de taches blanches (« *albo-pictus* »). Il est surtout un moustique d'une grande adaptabilité, résistant et résilient, tout particulièrement en milieu urbain. Grâce à ses œufs robustes, il peut se maintenir dans la nature tout au long de la saison sèche, larves et adultes étant capables d'éclore à la saison des pluies suivante. Ces œufs peuvent ainsi voyager à distance sur des supports inertes contenant de l'eau. Originaire d'Asie du Sud-Est, et initialement selvatique, *A albopictus* s'est considérablement répandu pour atteindre toutes les îles de l'océan Indien, puis les régions extrême-orientales. Il a atteint l'Amérique du Nord et s'y est développé à partir de 1985, où il est devenu un vecteur du virus *West Nile*. Plus récemment *A albopictus* a envahi des zones plus tempérées dans le pourtour méditerranéen comme le Sud de la France et l'Italie [24].

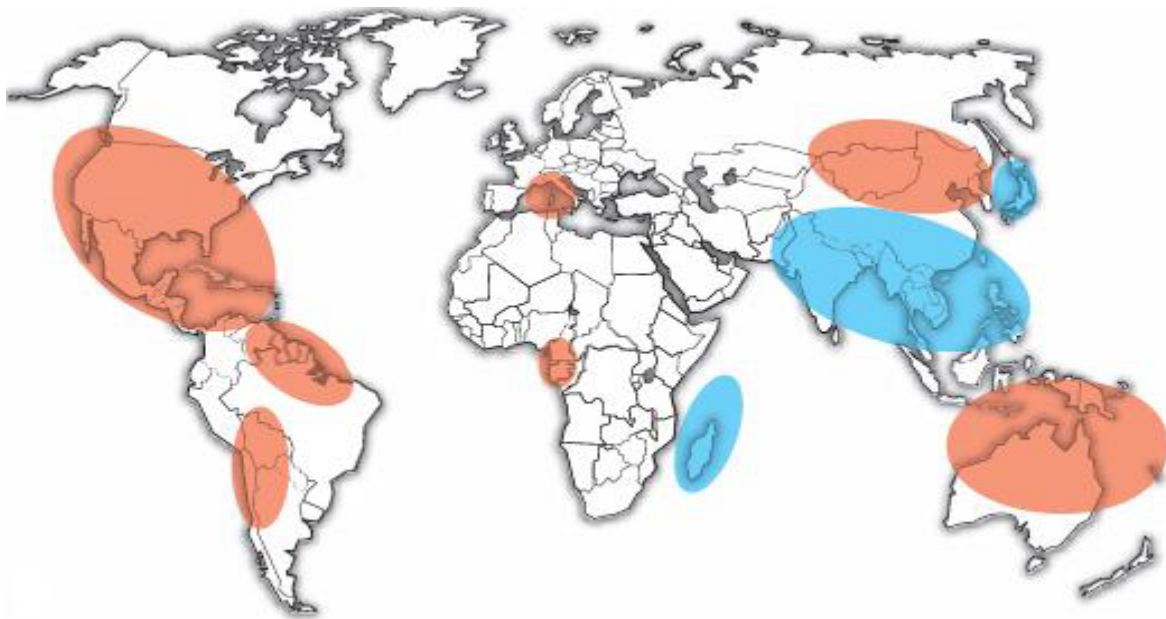


Figure 5 : Évolution de la répartition d'*A albopictus*. En bleu : *A albopictus* avant 1980 ; en orangé : nouvelles implantations de *A albopictus* depuis 1980 [24].

2-1-3 Réservoirs

En période épidémique, c'est l'homme qui sert de réservoir au virus CHK. Hors période épidémique, ce sont essentiellement des singes, mais également des rongeurs, oiseaux, et autres vertébrés qui constituent le réservoir, en un cycle sauvage moustique - animal -moustique. Des épizooties se produisent chez les singes, lorsqu'une majorité d'animaux ne sont pas ou plus immunisés. Ces derniers développent une forte virémie, mais pas de maladie clinique apparente du moins les singes verts, chimpanzés, et macaques d'Asie. Sur l'île de la Réunion, aucun réservoir animal n'a encore pu être clairement identifié [24].

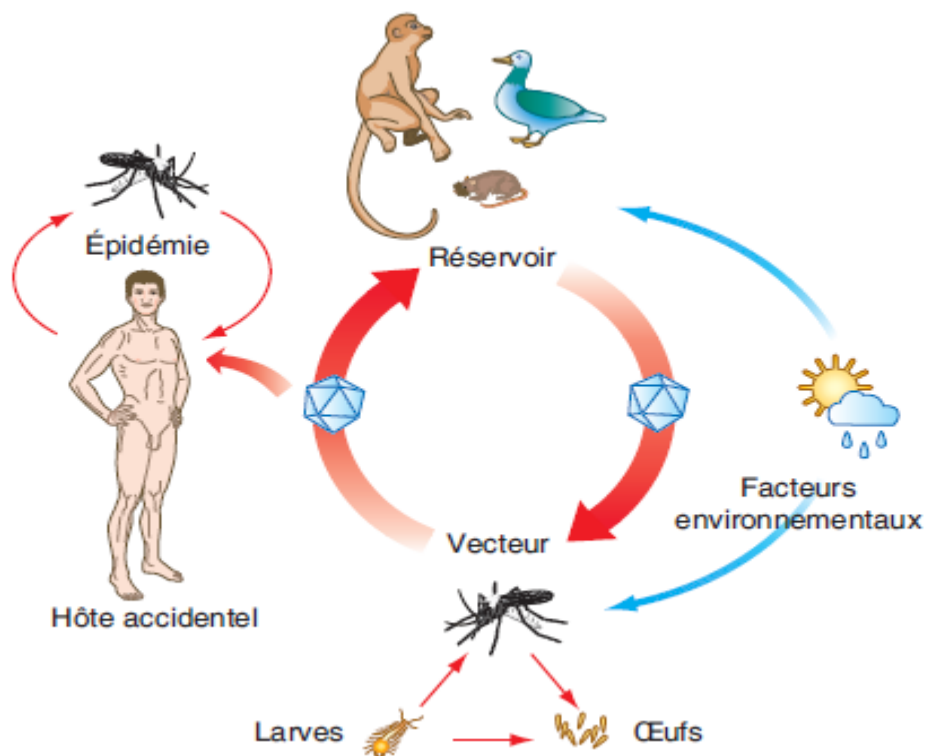


Figure 6 : Schéma du cycle viral de chikungunya [24].

2-1-4 Répartition géographique

La présence du virus est désormais confirmée sur les quatre continents, dans sa forme endémique, épidémique ou sous la forme de cas importés. Au départ limité à l'Afrique de l'Est (Tanzanie, Ouganda, République du Congo), il a gagné l'Ouest de l'Afrique en touchant le Sénégal dès 1996, puis le Bénin, la Côte-d'Ivoire la Guinée et le Nigeria. En Asie et notamment en Asie du Sud-Est, des épidémies ont été fréquemment signalées de 1960 à nos jours : l'Inde, le Vietnam la Malaisie et surtout l'Indonésie ont été les plus touchés. En 2005–2006, l'océan Indien a connu une intense circulation virale (Réunion, Comores, Mayotte, Madagascar, Maurice, Seychelles). La propagation du virus dans des zones touristiques et la globalisation des échanges avec celles-ci a fait que des cas importés ont depuis 2006 été diagnostiqués dans quasiment toute l'Europe et en Amérique du Nord. Des cas sont ainsi survenus en France (métropolitaine, mais aussi Antilles françaises et Guyane) du fait des relations privilégiées entretenues avec les îles de l'océan Indien, dans les pays scandinaves, en Allemagne, en Italie, etc. Dans ce dernier pays, l'équation simple reliant virus, vecteur et possibilité d'implantation a d'ailleurs pu être vérifiée : plus de 200 cas secondaires, c'est-à-dire contaminés par un *A albopictus* autochtone ayant prélevé un virus sur un malade encore en phase virémique, ont été diagnostiqués à la fin de l'été 2007. En France, la présence du vecteur dans le Sud-Est du territoire rend possible la transmission virale autochtone et plusieurs départements ont mis en place un système de surveillance renforcé [24].

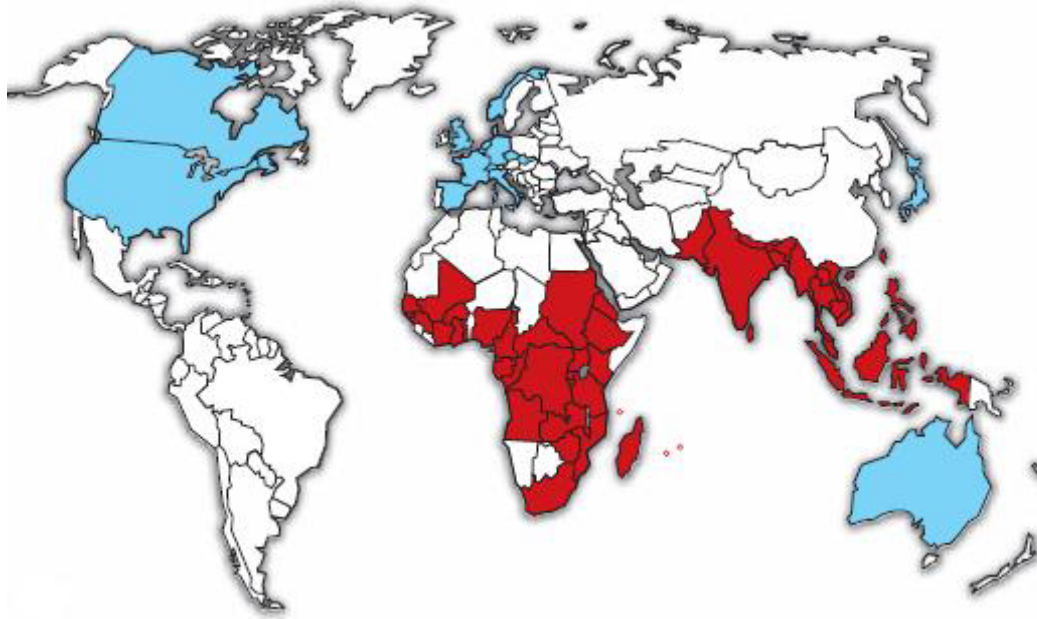


Figure 7 : Carte de la distribution du virus. En bleu : cas importés ; en rouge : présence endémo-épidémique de chikungunya [24].

2-2 - Physiopathologie

Les mécanismes de l'infection humaine à CHK sont encore imparfaitement élucidés. D'après un modèle murin reproduisant les données anatomopathologiques humaines, une fois introduit dans l'organisme, après une réplication dans l'endothélium des capillaires sinusoides du foie, le virus gagne ses sites d'élection, les fibroblastes articulaires, des muscles et de la peau où il est responsable d'arthralgies, myalgies et d'exanthème. Ainsi, les organes symptomatiques correspondent aux organes infectés et les fibroblastes des tissus conjonctifs constituent la cible majeure.

L'aptitude du CHK à disséminer dans l'organisme serait inversement corrélée à l'âge, donc plus importante chez le nouveau-né. Celle-ci ferait intervenir l'immunité innée, notamment l'interféron de type I. Ainsi, les

nouveau-nés sont plus susceptibles de manifester des localisations atypiques, notamment un neurotropisme, ce qui semble être vérifié ; dans notre expérience, la proportion de nouveau-nés infectés présentant une encéphalopathie est supérieure à celles des enfants infectés présentant une forme neurologique [25].

2-3 Formes cliniques

2-3-1 Forme classique :

Les symptômes cliniques sont précédés d'une phase d'incubation silencieuse moyenne de 4 à 7 jours (extrêmes : 1 à 12 jours). Le début est volontiers brutal avec une fièvre élevée, des céphalées, des dorsalgies, des myalgies et des arthralgies. Ces dernières sont souvent au premier plan et touchent principalement les extrémités (chevilles, poignets, phalanges, mais également les grosses articulations). Des signes cutanés sont rencontrés dans 30 à 50 % des cas environ (œdème facial, éruption cutanée, purpura minime). L'évolution générale est le plus souvent bénigne en moins de 10 jours. Les atteintes articulaires peuvent persister plusieurs mois avec un caractère erratique, invalidant. Les femmes y seraient plus exposées que les hommes [24].

2-3-2 Cas particulier des arthralgies et arthrites :

Jusqu'à l'épidémie réunionnaise, ces formes cliniques n'avaient fait l'objet que de descriptions anecdotiques. Des manifestations articulaires à type d'arthrite ou d'arthropathie étaient mieux connues avec des alphavirus voisins tels que les virus *O'Nyong Nyong*, *Sindbis* et *Igbo Ora* en Afrique, le *Mayaro* en Amérique du sud, le *Ross River* et le *Barmah Forest* en Australie. Ces derniers ont d'ailleurs été rattachés à des phénomènes de « polyarthrites épidémiques » en Australie.

La récente phase épidémique qu'a connue le virus CHIKV entre 2005 et 2006 a permis de dévoiler des formes et des fréquences d'arthropathies méconnues. À la Réunion, 96,6 % des cas ont présenté des douleurs articulaires pendant leurs symptômes. Dans les pays où des cas importés ont été recensés, 100 % des voyageurs ont eu, dans les 10 jours qui ont suivi le début des symptômes, des douleurs articulaires. Toutes les atteintes articulaires ont été décrites : arthralgies, arthrites simples, arthrites fébriles, ténosynovites intéressant les petites comme les grosses articulations.

Il semble toutefois que des atteintes distales symétriques et nombreuses touchant les doigts, les poignets, les chevilles et les orteils soient les plus fréquemment constatées. Chez une proportion bien moins importante de malades, les douleurs articulaires ont été prolongées, voire sont réapparues plusieurs semaines ou plusieurs mois après la phase aiguë, constituant ainsi une véritable seconde phase de la maladie. Ces polyarthrites chroniques intéressaient préférentiellement des articulations initialement touchées, mais pouvaient aussi se voir dans des localisations initialement indemnes. Dans de plus rares cas, des tableaux de ténosynovites chroniques subaiguës ont été décrits [24].

2-3-3 Formes rares et graves du chikungunya de l'adulte et de l'enfant observées à la Réunion :

Jusqu'en 2005, le virus CHIKV n'était pas connu pour mettre en jeu le pronostic vital. En Asie, d'où provenaient la majorité des données disponibles, aucun décès ni aucune forme clinique grave particulière n'avaient été rapportés.

Les choses ont changé en 2006 avec l'épidémie réunionnaise :

834 cas dits émergents hospitaliers (pédiatriques et adultes) y ont été diagnostiqués. Parmi eux, 247 étaient des cas graves d'infection par le CHK et 67 sont décédés. Chez les 222 cas adultes graves, la moyenne d'âge était de 70 ans avec un sex-ratio (H/F) de 0,9, la plupart présentaient des antécédents médicaux ou suivaient un traitement médical au long cours. Les manifestations les plus fréquemment observées étaient cardiovasculaires (61 %) avec des cas de myo-/péricardites, neurologiques (53 %) avec des méningoencéphalites (15) et des syndromes de Guillain-Barré (4), hépatiques (19 %) avec 16 cas d'hépatites aiguës, respiratoires (53 %) et rénales (44 %). Pour les 65 adultes décédés où l'infection par le CHK figurait sur le certificat de décès comme cause principale ou associée, la manifestation la plus fréquemment renseignée était une décompensation cardiaque, décrite chez 18 (28 %) des cas [24].

2-4- Diagnostic biologique :

Il existe deux types de tests diagnostiques : la *reverse transcription-polymerase chain reaction* (RT-PCR), et la sérologie spécifique immunoglobuline M (IgM) ou IgG anti-CHK. En pratique, aucun de ces tests n'est encore commercialisé, chaque laboratoire ayant développé sa propre technique. Un test de détection par immunofluorescence indirecte (Euroimmun AGTM) est actuellement en cours d'évaluation.

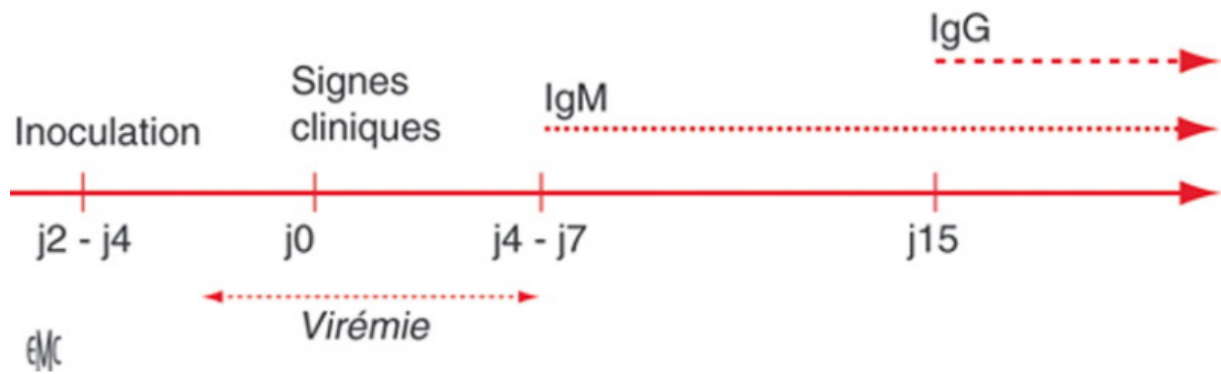


Figure 8 : Schéma diagnostique biologique. IgG : immunoglobulines G ; IgM : immunoglobulines M [24].

Les prélèvements réalisés dans les laboratoires sont envoyés dans les centres nationaux ou internationaux de référence des arboviroses (pour la France : Institut Pasteur de Lyon, Laboratoires Marcel Mérieux et Institut de médecine tropicale du Service de santé des Armées de Marseille). La RT-PCR est utile en phase initiale virémique ($j0-j7$), dans les formes graves ou dans le cas de transmission materno-fœtale, sur des prélèvements (biopsie, liquides de bulles). Ce type de prélèvement doit être acheminé au laboratoire à 4°C en 6 à 12 heures idéalement. La sérologie, quant à elle, utilise une gamme technique classique (inhibition de l'hémagglutination, fixation du complément, immunofluorescence, *enzyme linked immunoabsorbent assay* [Elisa]). Elle est de pratique plus aisée. Les IgM peuvent être mises en évidence dès le 5^e jour, et persistent de quelques semaines à 3 mois ; les IgG se positivent à partir de la 2^e quinzaine et peuvent être détectées pendant des années. La spécificité de la sérologie n'est pas bien établie, notamment la possibilité de faux positifs par réactions croisées avec les IgM de la dengue ou d'autres arbovirus. La culture est réservée aux laboratoires spécialisés (centres de référence). Elle est utile en

début d'épidémie pour confirmer avec certitude la nature du virus en cause. C'est le contexte épidémique qui doit guider la démarche clinique et l'indication des tests diagnostiques. Il n'est en effet pas utile de confirmer biologiquement chaque cas en période épidémique. La sérologie peut en revanche être proposée en début d'épidémie dans des zones à risque, dans les formes atypiques ou sévères et chez le voyageur de retour d'une zone d'endémie.

Enfin, le diagnostic biologique s'applique également, avec des techniques adaptées de PCR, de détection d'antigène, de culture virale, au diagnostic de l'infection du moustique par le CHK [24].

3 - West Nile Virus

3-1 - Épidémiologie

Le virus West Nile (WNV) ou virus du Nil occidental a été isolé en 1937 dans la province West Nile de l'Ouganda, lors d'une recherche de fièvre jaune dans le prélèvement sanguin d'une femme atteinte d'un syndrome fébrile. Des travaux menés en Égypte ont mis en évidence la transmission vectorielle du WNV par des moustiques du genre *Culex*, le réservoir aviaire et la possibilité d'infecter l'homme et les chevaux [17].

3-1-1- Agent pathogène :

Le WNV appartient à la famille des *Flaviviridae* genre *Flavivirus*. Il fait partie d'un complexe de virus comprenant principalement les virus de l'encéphalite japonaise, de l'encéphalite de Saint-Louis, de l'encéphalite de Murray Valley. Les études phylogénétiques ont permis de distinguer quatre lignages [17].

Tableau II : Répartition des souches de West Nile virus [26].

| Souche | Répartition géographique |
|----------------|--|
| Lignage 1 | Pourtour méditerranéen, Europe centrale et sud Asie, Australie |
| Lignage 2 | Afrique subsaharienne |
| Lignage 3 et 4 | Europe centrale (Russie) |

3-1-2- Vecteur : un Culex

La transmission de ce virus s'effectue par la piqûre d'un moustique femelle infesté, du type *Culex*, avec différentes espèces selon la région : *Culex pipiens* (Est des Etats-Unis), *Culex tarsalis* (Ouest des Etats-Unis), *Culex quinquefasciatus* (Sud-est des Etats-Unis), *Culex modestus* en France et en Russie [26].



Figure 9 : *Culex*, le vecteur du West Nile virus [26].

3-1-3- Réservoir : les oiseaux

De nombreux animaux peuvent être infectés (chevaux, chats, chiens, écureuils, lapins, reptiles...), mais les mammifères ne sont que des hôtes accidentels, voire une « impasse parasitaire », car le virus ne se développe pas assez pour entraîner une virémie susceptible d'infester un moustique lors d'un repas sanguin, le cycle du virus s'effectuant essentiellement entre les oiseaux et le moustique [26].

3-1-4- Transmission du virus West Nile

Le cycle naturel fait intervenir des moustiques et des oiseaux, avec une phase de multiplication chez le vecteur et le réservoir. Les moustiques ornithophiles du genre *Culex* constituent les vecteurs habituels. La principale espèce impliquée est *Culex pipiens*. Le WNV a été isolé de *Culex modestus* en Camargue en 1964. Le WNV a été décelé dans plusieurs dizaines d'espèces de moustiques du genre *Culex*, mais aussi chez des moustiques d'autres genres tels qu' *Aedes* ssp. ou *Anopheles* ssp. Cela ne signifie pas qu'ils soient tous des vecteurs compétents. Le rôle d'autres arthropodes a été suggéré, le WNV pouvant être isolé chez des tiques et transmis par ces dernières aux poulets. Cependant, ce vecteur potentiel semble d'importance minime pour le cycle du WNV dans la nature.

WNV est capable de persister dans des moustiques adultes en hibernation et est doué d'une transmission verticale transovarienne. Ces deux phénomènes sont avancés pour expliquer la « survie » du virus pendant l'hiver des régions tempérées. La transmission survient alors à la période favorable au développement massif des populations vectorielles, généralement à la fin de

l'été. Dans les régions tropicales, la transmission peut se produire tout au long de l'année.

Il a été démontré par des prévalences élevées d'anticorps spécifiques dans plusieurs espèces aviaires sauvages et domestiques que les oiseaux sont les réservoirs habituels et les hôtes amplificateurs du WNV.

L'infection est le plus souvent inapparente, mais la virémie atteint des titres suffisamment élevés pour permettre l'infection de nouveaux moustiques. Expérimentalement, la virémie dure généralement 3 à 4 jours, mais elle peut persister plusieurs semaines chez certaines espèces. Le portage prolongé par des oiseaux migrateurs est suspecté, sans aucune certitude, de jouer un rôle dans la dissémination géographique du WNV. De plus, le commerce des animaux, l'explosion du trafic aérien (transport de moustiques) et les perturbations de l'environnement pourraient être impliqués.

D'autres espèces animales peuvent être infectées : rongeurs, batraciens, reptiles, etc. Leur positionnement éventuel dans le cycle écologique n'est pas connu. L'homme, le cheval et les autres grands mammifères sont des hôtes accidentels et constituent autant d'impasses épidémiologiques. En effet, les charges virales atteintes dans le sang circulant sont insuffisantes pour infecter un moustique lors de son repas sanguin [17].

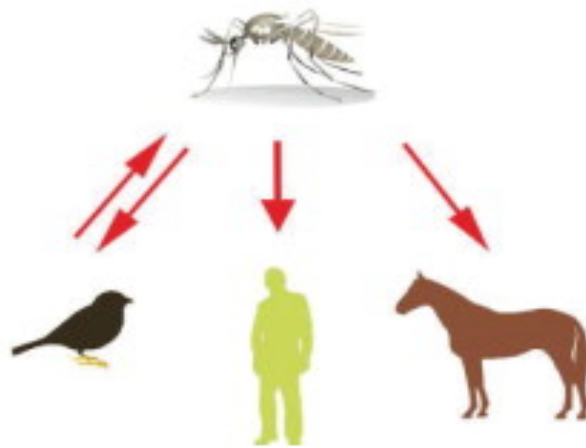


Figure 10 : Cycle du West Nile virus [26].

Les stigmates sérologiques d'infection sont décelables dans de nombreuses espèces mammifères domestiques ou sauvages, mais le WNV n'est pathogène que pour l'homme et le cheval [17].

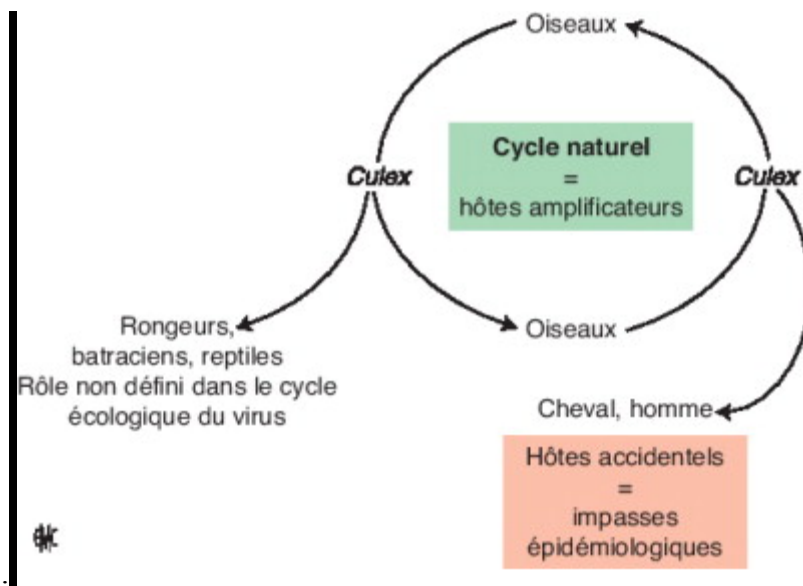


Figure 11 : Cycle de transmission du virus West Nile [17].

L'inoculation à l'homme par le moustique est de très loin prépondérante, mais l'épidémie nord-américaine a permis de mettre en évidence d'autres modes de transmission : transfusion sanguine, greffe d'organe, mère-enfant par passage transplacentaire, voire allaitement. De manière plus anecdotique : contamination de laboratoire par voie percutanée ou infection par aérosols chez des éleveurs de volaille [17].

3-1-5- Répartition géographique :

Dans les années 1950, le WNV est principalement connu en santé animale, causant des épizooties équine avec des taux de mortalité élevés par méningoencéphalite. WNV n'est pas considéré comme un pathogène significatif pour l'homme, jusqu'aux observations, en Israël, d'une première épidémie en 1951 puis de formes sévères avec encéphalites et décès en 1957. Avant de diffuser sur le pourtour méditerranéen. En 1962-1963, le WNV a été détecté dans le Sud-Est de la France, avec une épizootie chez les chevaux de Camargue et le recensement de quelques cas humains d'encéphalite en

Camargue et dans le Languedoc. Le WNV sévit depuis plusieurs décennies dans le sous-continent indien. Le virus Kunjin isolé en 1963 en Australie, et circulant également en Asie du Sud-Est, a été rattaché au WNV dont il constitue un sous-type. En 1974, une épidémie de plusieurs milliers de cas cliniques a eu lieu en Afrique du Sud, après des pluies soutenues dans la province aride du Cap. Alors que les épisodes restaient auparavant sporadiques, le WNV est, depuis les années 1990, présent dans tous les pays méditerranéens et dans plusieurs pays d'Europe centrale, particulièrement dans les grands deltas fluviaux. L'épidémie survenue en 1996 en Roumanie a été marquée par un demi-millier de cas d'encéphalites, dont 17 mortels, et a fait entrer l'infection à

WNV parmi les préoccupations de santé publique en Europe. Une épidémie d'ampleur et de sévérité similaires a frappé Volgograd en 1999.

Un tournant majeur dans l'épidémiologie de l'infection à WNV a été, en cette même année 1999, son émergence dans le Nouveau Monde plus précisément dans la ville de New York. Un cluster de cas de méningoencéphalites a été identifié, parallèlement à une atteinte d'élevages de chevaux et à une hécatombe parmi certaines espèces d'oiseaux urbains telles que les corvidés, notamment les corneilles, geais bleus et corbeaux. L'ampleur de l'épisode de 1999 est attestée par une estimation séroépidémiologique de 8 200 infections asymptomatiques et de 1 700 syndromes fébriles, et sa gravité par le recensement d'une soixantaine de cas neurologiques et sept décès. Dans les années qui ont suivi, le WNV a diffusé d'est en ouest, pour devenir endémique dans la quasi-totalité des États-

Unis (à l'exception de l'Alaska et d'Hawaii) et au Canada. Center for Disease Control and Prevention (CDC) a initialement répertorié les méningites et encéphalites à WNV, puis, à partir de 2003, a étendu la déclaration à l'ensemble des fièvres à WNV. Près de 30 000 cas d'infection à WNV ont été notifiés, dont plus de 12 000 cas de méningo- et/ou encéphalite et 1 200 décès. Si le pic épidémique s'est produit en 2002-2003, un millier de cas et une cinquantaine de décès ont été notés en 2010. Du nord vers le sud, le WNV a dans le même temps atteint l'Amérique centrale et du Sud et plusieurs îles de la Caraïbe. Le WNV est aujourd'hui présent sur cinq continents [17].

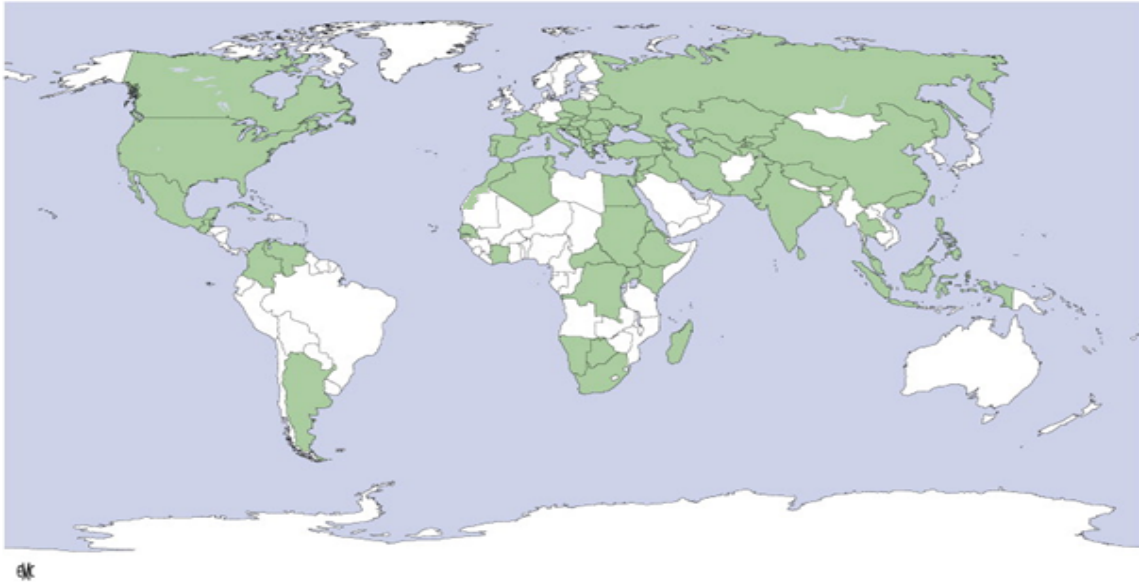


Figure 12 : Pays et zones à risque de transmission du virus West Nile dans le monde en 2010 [17].

3-2 - Physiopathologie

Si l'on se fonde sur les connaissances acquises sur le VWN et d'autres Flavivirus, après piqûre du moustique, le virus se répliquerait dans la peau avant d'être transporté par les cellules dendritiques jusqu'aux ganglions lymphatiques où la réponse immunitaire se met en place. Le virus se propagerait ensuite aux tissus lymphoïdes secondaires et entrerait dans la circulation avant de gagner les organes et le système nerveux central. Dans certains cas, le virus peut être inoculé directement dans la circulation sanguine court-circuitant certaines de ces étapes. Le mécanisme d'entrée du virus dans le système nerveux central n'est pas totalement compris mais plusieurs mécanismes ont été envisagés : une perméabilisation de la barrière hémato-encéphalique par les facteurs sécrétés circulants (TNF- [*tumor necrosis factor*], MMP9 [*matrix metalloproteinase*]) le transport axonal rétrograde à partir des terminaisons nerveuses des neurones

périphériques, la transcytose ou l'infection des cellules endothéliales des capillaires du cerveau, le transport du virus par les cellules périphériques infectées pénétrant dans le cerveau [27,28].

○ **Encéphalites arbovirales :**

Après son émergence sur le continent américain où il fut introduit à New-York en 1999, le VWN devint la première cause d'encéphalites arbovirales aux États-Unis. Dès 1999, la neuropathologie induite par le VWN fut documentée avec l'autopsie de quatre patients décédés d'encéphalite après un épisode fébrile accompagné de faiblesses musculaires. L'examen des tissus cérébraux montra des nodules microgliaux dispersés - notamment dans le tronc cérébral - composés de lymphocytes, histiocytes, avec une infiltration de cellules mononuclées périvasculaires, essentiellement des lymphocytes T CD8.

L'infection des neurones a été rapportée avec perte de la structure cellulaire et apoptose. Les cellules mononuclées inflammatoires participeraient à l'élimination du virus dans le cerveau mais pourraient également participer à l'immunopathogénèse en détruisant les neurones infectés et en sécrétant des cytokines inflammatoires toxiques pour les cellules environnantes. La destruction des neurones et l'inflammation induites par l'entrée du virus, dans le système nerveux seraient responsables des conséquences à long terme observées chez des patients ayant développé des symptômes plus sévères notamment la persistance parfois plusieurs mois de la fatigue musculaire causée par une neuropathie axonale [29].

Des troubles de la mémoire, des troubles cérébraux et des perturbations sensorielles à long terme ont également été rapportés [30].

Les infections du système nerveux central (SNC) par un virus neurotrope, peuvent être caractérisées par trois propriétés différentes : neuroinvasive (la capacité de pénétrer dans le SNC) neurotropisme (la capacité d'infecter les cellules nerveuses) et neurovirulence (la capacité de provoquer le syndrome neurologique). Toutes ces caractéristiques ont été rapportées lors des épidémies de NY99 (New York 1999) et Isr98 (Israël 1998).

La neuroinvasion du WNV (Isr98/ NY99) chez les humains a été démontrée par le premier isolement du virus provenant d'un patient avec encéphalite aux États-Unis, et par immuno-histochimie et PCR sur les cerveaux des quatre premiers cas humains mortels d'encéphalite à New York en 1999, qui ont montré l'infection du tronc cérébral et de la moelle épinière par le VWN. Le neutropisme peut être démontré indirectement par l'observation des pertes de neurones moteurs de la moelle épinière et des signes de neuropathie axonale chez les patients infectés, et par détection des antigènes du VWN dans le cytoplasme des neurones d'un patient décédé par pan-méningo-encéphalite fulminante [31]. Parmi de nombreuses études cliniques d'infection humaine par le VWN, aux États-Unis comme en Israël, les propriétés neurovirulentes ont été clairement démontrés, tel que rapporté par Weiss et al, qui soulignait la prédominance de symptômes gastro-intestinaux et neurologiques chez les patients hospitalisés à New York et New Jersey en 2000 [32]. Fait intéressant, ces auteurs ont constaté que chez les humains, la gravité de la maladie a été associée avec l'âge, avec une moyenne d'âge de 71 ans, tandis qu'une autre étude a montré que l'âge de 75 ans ou plus présente un facteur de risque indépendant [30,33].

3-3 - Etude clinique

La plupart des infections à WNV sont inapparentes. Seuls 20 % des personnes infectées développent des symptômes, après 2 à 14 jours d'incubation. Il s'agit généralement d'un syndrome pseudogrippal. Les atteintes viscérales sont très rares : myocardite, pancréatite, hépatite fulminante, rhabdomyolyse, orchite, chorioretinite, uvéite. Les principales complications sont neurologiques, mais se rencontrent chez moins de 1 % des sujets infectés [17].

3-3-1 Fièvre à West Nile

La fièvre à West Nile peut être modérée, mais est souvent supérieure à 39 °C. Elle s'accompagne habituellement de céphalées, myalgies, rash cutané (noté dans presque la moitié des cas), possibles adénopathies généralisées, asthénie commune et manifestations digestives fréquentes de type nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales. Ce syndrome fébrile aigu ne dépasse pas 1 semaine, mais l'asthénie est souvent prolongée quelques semaines ou quelques mois [17].

3-3-2 Méningite et encéphalite à West Nile

Suivi ou non d'une phase prodromique d'un à quelques jours, le tableau clinique du syndrome méningé est celui d'une méningite virale aiguë classique avec fièvre, céphalées, raideur nucale, photophobie. En cas d'encéphalite, on peut observer une altération de la conscience, une désorientation et plus rarement divers autres signes centraux : dysarthrie, tremblements, ataxie, mouvements involontaires, parkinsonisme. L'encéphalite à WNV ne comporte pas d'éléments cliniques spécifiques par rapport aux autres encéphalites à

arbovirus. Dans ces formes neuro-invasives, le liquide cébrospinal (LCS) montre entre 10 et 100 leucocytes/mm³ avec une prédominance de neutrophiles tôt dans l'infection suivie d'un shift vers une lymphocytose. La protéinorachie est usuellement élevée et la glycorachie tend à être normale. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (RMN) apparaît souvent normale, mais des anomalies ont été décrites dans les leptoméniges, le cortex, la substance blanche sous-corticale, le tronc cérébral, le vermis cérébelleux, le thalamus ou les noyaux profonds comme la substantia nigra.

Les encéphalites ou méningoencéphalites représentent deux tiers des cas et les méningites pures un tiers. Ces dernières sont de meilleur pronostic qu'en cas de composante encéphalitique, en termes de mortalité et de séquelles neurologiques. Si la majorité des patients guérissent complètement en quelques jours ou en quelques mois, la mortalité peut atteindre des proportions de l'ordre de 4 % à 14 % . Il s'agit presque exclusivement d'encéphalites. Les facteurs de mauvais pronostic sont un âge supérieur à 65 ans et un déficit immunitaire [17].

3-3-3 Paralysie flasque à West Nile

Il s'agit d'une atteinte de type poliomyélitique caractérisée par une paralysie aiguë, flasque et asymétrique survenant 1 à 2 semaines après un syndrome pseudogrippal modéré. Ce prodrome viral est très inconstant et le diagnostic étiologique peut se révéler difficile en dehors d'un contexte épidémique. La RMN peut objectiver des dommages sélectifs des cornes antérieures de la moelle épinière. Le pronostic est variable, allant d'une guérison complète en quelques semaines à des séquelles motrices, sans corrélation établie avec la sévérité de l'atteinte initiale .La plupart des suspicions de syndrome de Guillain-Barré ont été infirmées par les analyses électrophysiologiques, quand

elles ont été réalisées, et il semble que les neuropathies démyélinisantes soient rares [17].

3-4 - Diagnostic biologique : [17]

Le diagnostic doit être évoqué devant un syndrome fébrile aigu ou une atteinte neurologique (méningite, encéphalite ou myélite) associés à un séjour en région enzootique. Face à cette situation, une exposition particulière aux moustiques ou une chronologie post-transfusion sanguine ou greffe tissulaire peuvent retenir l'attention. Les symptômes étant non spécifiques, un diagnostic biologique doit être prescrit.

3-4-1 Diagnostic direct

Le WNV étant un agent de classe 3, son isolement par culture cellulaire nécessite un laboratoire de sécurité biologique de niveau 3. Il n'est pratiqué que dans des instituts hautement spécialisés. Le WNV a rarement été isolé du LCS de patients atteints de méningoencéphalite. Des techniques immunohistochimiques ont été publiées pour le diagnostic post-mortem.

Le diagnostic direct repose principalement sur la détection du génome viral par RT-PCR conventionnelle ou en temps réel. L'intérêt en est limité en pratique clinique par le fait que la virémie n'est détectable que dans les premiers jours de la maladie et rarement au stade où apparaissent les signes neurologiques. Dans le LCS, le génome viral n'est détecté que dans un peu plus de la moitié des cas de méningoencéphalite aiguë à WNV sérologiquement confirmés. La négativité de la RT-PCR dans le LCS ne permet pas d'exclure l'infection à WNV.

3-4-2 Diagnostic indirect

La sérologie continue de tenir un rôle prédominant dans le diagnostic de l'infection à WNV chez l'homme. Les tests sérologiques permettent la détection d'anticorps spécifiques du WNV dans le sérum ou le LCS. La méthode la plus utilisée est l'Elisa, en particulier l'immunocapture (*IgM antibody capture* [MAC]-Elisa).

Le critère le plus probant est la séroconversion ou l'augmentation d'un facteur 4 du titre d'anticorps entre un échantillon sérique obtenu dans les premiers jours de la maladie et un échantillon prélevé 3 semaines plus tard.

La détection d'IgM anti-WNV suggère une infection récente. Le rendement de ce paramètre est maximal entre 8 et 21 jours après le début des signes cliniques, un prélèvement plus précoce risquant d'être négatif et les IgM déclinant généralement au-delà de 3 à 4 semaines. Cependant, les IgM spécifiques pouvant persister plus de 1 an après l'épisode infectieux, leur positivité n'est pas synonyme d'infection en cours. Les IgG apparaissent 15 à 30 jours après le contage, persistent des années et témoignent vraisemblablement d'une protection définitive. La principale limite de la sérologie est l'existence de réactions croisées avec des flavivirus appartenant au même complexe antigénique, mais aussi avec les virus de la dengue.

Certains laboratoires, dotés du niveau de sécurité biologique 3, font appel à un test de séroneutralisation pour confirmer les réactions Elisa positives. La comparaison est effectuée avec une batterie d'autres flavivirus choisis en fonction du contexte clinicoépidémiologique. La spécificité est démontrée par un titre de séroneutralisation quatre fois supérieur pour le WNV. Cela peut être

difficile à objectiver par la variété des réponses en cas d'antécédent d'infection par un flavivirus.

La présence d'IgM spécifiques dans le LCS permet le diagnostic devant une suspicion de méningite, encéphalite ou myélite à WNV.

4- Virus ZIKA :

4-1 Epidémiologie

4-1-1 Agent pathogène

Le génome du ZIKV est un ARN monocaténaire d'environ 11 kilobases, il a été entièrement séquencé en 2006. Trois lignées sont décrites : Afrique de l'Ouest, Afrique de l'Est et Asie. Les souches ayant émergé récemment dans la région Pacifique (Yap et Pf) appartiennent à la lignée asiatique [34].

4-1-2 Vecteur

ZIKV a été isolé de nombreuses espèces d'*Aedes* dont : *Ae. africanus*, *Ae. luteocephalus*, *Ae. furcifer*, *Ae. apicoargenteus*, *Ae. vitattus* et *Ae. aegypti*. Les études de compétence vectorielle ont montré la compétence d'*Ae. aegypti*, principal vecteur de la dengue dans le monde et présent dans l'ensemble des régions tropicales et intertropicales, à transmettre le ZIKV. *Ae. albopictus* est aussi compétent pour transmettre le ZIKV [34].

4-1-3 Réservoir

Les réservoirs du ZIKV ne sont pas clairement identifiés. Plusieurs épizooties en Afrique suggèrent que ZIKV serait principalement maintenu par un cycle selvatique impliquant les primates non humains. Des études sérologiques suggèrent que d'autres mammifères puissent être réservoirs

(buffles, chèvres, éléphants, zèbres, lions, hippopotames, impalas, moutons, rongeurs, gnous, kongoni) [34].

4-1-4 Modes de transmission

Si le principal mode de transmission du ZIKV résulte de piqûres de moustiques infectés, des cas de transmission non vectorielle ont été décrits.

Un cas de transmission par voie sexuelle a été suspecté en 2008. Deux cas de transmission périnatale ont été démontrés lors de l'épidémie de la Polynésie française en 2013–2014 avec détection du génome viral dans le lait maternel, posant la question d'une possible transmission du ZIKV par l'allaitement maternel. Lors de l'épidémie de ZIKV en Polynésie française un protocole de dépistage génomique viral des donneurs de sang a été mis en place. De novembre 2013 à février 2014, l'ARN du ZIKV a été dépisté chez 2,8 % (42/1505) des donneurs de sang alors qu'ils étaient totalement asymptomatiques au moment du don, confirmant le risque potentiel d'infection par voie transfusionnelle. Ces résultats appellent à la vigilance des autorités compétentes quant au risque de fièvre Zika post-transfusionnelle dans les zones de circulation du virus [35].

Un cas de contamination en laboratoire a été décrit [36].

4-1-5 Répartition géographique :

ZIKV a été isolé pour la première fois en 1947 chez un singe macaque rhésus utilisé comme sentinelle lors d'une surveillance de la fièvre jaune dans la forêt Zika, au bord du lac Victoria sur la presqu'île d'Entebbe en Ouganda.

Par la suite, il fut isolé chez le moustique en 1948 et pour la première fois chez l'homme en 1954 au Nigéria.

La première épidémie survenue hors Afrique a été décrite en 2007 en Micronésie (île de Yap, États Fédérés de Micronésie) où 49 cas ont été confirmés biologiquement et où les données sérologiques ont montré que 73 % de la population de plus de 3 ans aurait été infectée.

La Polynésie française a été, quant à elle, touchée d'octobre 2013 à avril 2014 ; le taux d'attaque aurait été de 66 % et des atteintes neurologiques liés au virus y sont décrits pour la première fois. Le virus a ensuite circulé en Nouvelle-Calédonie et dans d'autres îles du Pacifique (île Cook, île de Pâques, Samoa, Salomon, Fiji et Vanuatu).

Les premiers cas sur le continent américain ont été rapportés au Brésil en mai 2015 (plus d'un million et demi recensés). Là encore, des cas sévères notamment de malformations fœtales ont été enregistrés au cours de cette épidémie.

Depuis janvier 2016, ce sont 23 pays d'Amérique du sud, d'Amérique centrale et des Caraïbes (dont des départements français d'Amérique : Guyane, Martinique et Guadeloupe) qui sont touchés. De nombreux cas d'importation ont également été rapportés en Amérique du nord, en Asie et en Europe. L'ampleur de cette épidémie est due à l'importante aire de distribution des moustiques vecteurs ainsi qu'au fait que les populations y soient immunologiquement naïves au virus du zika [37].

pathogène. Ces réactions se traduisent par la formation d'un oedème dans la coupe de peau, ce qui correspond bien à l'un des symptômes observé chez les patients atteints de fièvre *Zika* [38,39,40].

Un tropisme neuronal reste quant à lui à démontrer bien que des études publiées en 1952 et 1971 aient établi dans un modèle murin qu'une injection intracérébrale de *virus Zika* induisait une atteinte neurologique. Ainsi, dans ces expériences, les chercheurs, ont détecté une réplication du virus dans les neurones et les cellules gliales associée à des inclusions intracytoplasmiques et à une dégénérescence neuronale. Chez l'homme, l'autopsie de patients infectés a révélé par RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction) la présence d'ARN viral dans le cerveau de même que dans d'autres organes (foie, rate, rein, coeur), ce qui pose des interrogations quant aux sites de réplifications du virus [41,42,43].

4-3 Etude clinique

4-3-1 Formes bénignes

La durée d'incubation moyenne des infections à ZIKV n'est pas connue avec précision mais est estimée à environ une semaine. Dans un seul cas, la durée d'incubation a été déterminée avec certitude (82 h) chez un patient infecté volontairement avec le ZIKV en 1954.

Les principaux signes cliniques associent : fièvre (parfois absente), éruption cutanée maculo-papuleuse parfois prurigineuse (voire insomniente) pouvant toucher toutes les parties du corps y compris les paumes des mains et les plantes des pieds, conjonctivite non purulente, myalgies, arthralgie des extrémités (poignets/chevilles) parfois associées à un œdème [34].

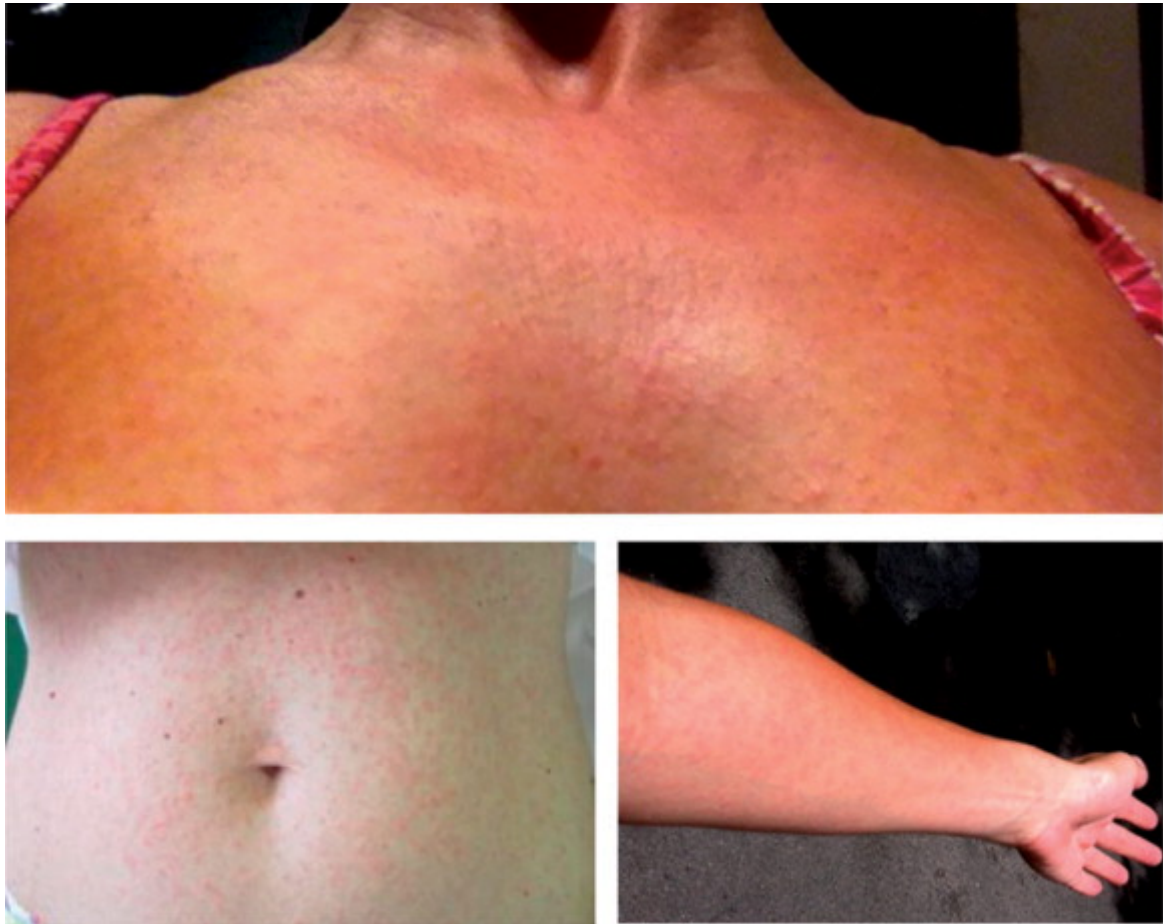


Figure 14 : Éruption cutanée dans une infection à ZIKV [34].

D'autres signes ont été ponctuellement rapportés : céphalées (douleurs rétro-orbitaires), troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, constipation), toux ; aucun signe n'est pathognomonique de fièvre Zika. Ces signes peuvent être dissociés dans le temps. Chacun de ces signes peut être absent : formes non fébriles, absence d'éruption...

En période épidémique, le diagnostic sera facilement évoqué, à condition que le virus à l'origine de l'épidémie soit identifié.

En période inter épidémique, étant donné l'absence de symptomatologie spécifique et la similarité des tableaux cliniques avec d'autres pathologies donnant une présentation de type « *dengue like* », le diagnostic clinique ne pourra être que présomptif.

En cas de suspicion de cas importé, seule la notion de séjour en zone endémique permettra d'évoquer le diagnostic [34].

Avant l'épidémie de la Polynésie française, la fièvre Zika était décrite comme une pathologie fébrile bénigne spontanément résolutive en 4 à 7 jours sans complication sévère, ni décès [35]. Les formes asymptomatiques sont fréquentes mais leur proportion n'est pas connue [34].

4-3-2 Complications neurologiques

L'incidence moyenne des cas de syndromes de Guillain-Barré (SGB) (maladie auto-immune inflammatoire du système nerveux périphérique avec paralysie ascendante) en Pf est de 5 cas par an, durant l'épidémie de ZIKV, 40 cas de SGB ont été diagnostiqués soit une incidence 20 fois supérieure à celle habituellement constatée.

Si l'implication du ZIKV dans la survenue des SGB ne peut être formellement démontrée, l'association spatio-temporelle entre les cas de SGB et de fièvre Zika amène à penser que le ZIKV est impliqué dans ces complications neurologiques.

Ces observations doivent sensibiliser les cliniciens à évoquer le diagnostic d'infection à ZIKV devant tout syndrome fébrile et/ou éruptif chez un voyageur de retour d'une zone de circulation du virus, principalement si les tests de diagnostic spécifique du DENV sont négatifs [34].

4-4 Diagnostic biologique

Biologiquement, une neutropénie et une thrombopénie modérées peuvent être observées mais ne sont pas discriminantes car elles peuvent être présentes dans de nombreuses pathologies infectieuses virales ou bactériennes et sont fréquentes dans les arboviroses. De rares cas de thrombopénies profondes ont cependant été rapportés [44].

Le diagnostic de certitude est établi par la détection de l'ARN viral par RT-PCR qui permet l'amplification du génome viral et la détection de deux amorces ciblant des régions spécifiques du génome de ZIKV. La virémie, souvent peu importante, peut ainsi être détectée jusqu'à une semaine après le début des symptômes. ZIKV est également détectable dans d'autres liquides biologiques : la salive, l'urine, le sperme, le liquide céphalorachidien, le lait maternel ou le liquide amniotique. Notons que la détection de ZIKV par RT-PCR dans les urines est possible jusqu'au 14^e jour après le début des symptômes soit 7 jours de plus qu'au niveau sanguin.

La détection indirecte de ZIKV par la recherche d'immunoglobulines spécifiques anti-ZIKV par technique Elisa dans le sérum des patients infectés, permet un diagnostic de l'infection plus tardif que la RT-PCR puisque les IgM anti-ZIKV n'apparaissent que dans un délai de 3 à 5 jours après la survenue des symptômes et peuvent être détectables plusieurs mois après l'infection. La spécificité est cependant médiocre en raison de réactions croisées avec les autres *Flavivirus* [37].

*Chapitre III :
Virus émergents et
transfusion sanguine*

I – Emergence virale et risque transfusionnel :

1 – Concept d'émergence et de réémergence virale :

L'Institute of Medicine of the National Academies (États-Unis) a défini une infection émergente comme une infection nouvelle, réémergente ou résistante aux thérapies courantes dont l'incidence chez l'homme a cru au cours des deux dernières décennies ou menace de croître au cours des prochaines années. Le saut d'espèce constitue la modalité la plus emblématique d'émergence avec apparition d'une nouvelle infection jusque là inconnue (pandémie HIV, épidémie de SARS, variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob [MCJv]. . .) ; la variabilité des virus (et notamment des virus à ARN) peut également susciter l'émergence d'un nouvel agent viral comme en font foi les différentes pandémies grippales. L'extension d'une infection du fait du déplacement de son vecteur naturel suite à des changements climatiques et à l'intensification des déplacements intercontinentaux est illustrée par la dissémination récente de plusieurs arboviroses (infections virales transmises par des invertébrés) dans des régions jusque-là épargnées. Par ailleurs, les nouvelles technologies permettent l'identification de « nouveaux » pathogènes sans doute présents depuis très longtemps mais jusque là méconnus ; on parle dans ce cas de pseudo-émergence dont l'illustration la plus typique est la découverte de HCV, longtemps suspecté (agent de l'hépatite dite non A non B) mais identifié seulement en 1989 grâce à l'avènement des techniques de biologie moléculaire. Enfin, il ne faut pas négliger les réémergences d'origine humaine, qu'elles soient accidentelles (grippe dite russe dans les années 1970) ou volontaires (bioterrorisme) [45].

Tableau III : Conditions pour l'émergence (ou la réémergence) réelle ou apparente d'un virus ou d'un agent transmissible non conventionnel (prion) [45].

| Modalités d'émergence ou de réémergence | Exemples empruntés au risque transfusionnel (avéré ou supposé) |
|---|--|
| Saut d'espèce | Retrovirus (HIV-1, HIV-2, simian foamy virus) (adaptation de virus de primates non humains à l'homme) Variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (adaptation de prions des bovidés à l'homme) |
| Déplacement des vecteurs en relation avec des changements climatiques ou l'intensification des voyages intercontinentaux | Arbovirus (virus de la dengue, virus Chikungunya, virus West Nile) |
| Découverte de nouveaux agents du fait de la disponibilité de nouvelles technologies (pseudo-émergence) | Virus de l'hépatite C (HCV) Virus GBVc/HGV et TTV/SEN-V Virus HHV-8 |
| Emergence d'origine humaine volontaire (bioterrorisme) ou accidentelle | Virus de la variole |
| Variations génétiques | Variants de HIV-1 ou du virus de l'hépatite B (HBV) Variants des virus grippaux (virus A/H5N1) |

2 – Conditions pour qu'un agent infectieux constitue un risque transfusionnel :

Tous les agents infectieux émergents ou réémergents ne présentent pas le même risque pour la transfusion des PSL. Les conditions nécessaires (mais pas forcément suffisantes) pour une transmission transfusionnelle sont les suivantes:

- L'agent doit être présent dans le sang (de façon libre ou associé aux cellules sanguines) à un stade de l'infection (plus cette phase est prolongée, plus le risque transfusionnel est important)

- Cette phase de présence sanguine doit coïncider avec une période asymptomatique ou pauci-symptomatique de l'infection de manière à permettre au donneur de passer le filtre de la qualification clinique

- L'agent infectieux doit être doté d'un pouvoir pathogène reconnu (ce qui exclut des virus comme GBVc/HGV ou TTV que l'on sait être présents dans le sang mais qui sont orphelins de pathologie, y compris chez les patients immunodéprimés)

- L'agent infectieux doit résister aux traitements habituels des PSL (par exemple, de nombreuses bactéries sont inactivées par le pouvoir bactéricide du sérum pendant la phase initiale de conservation des PSL.

En ce qui concerne le risque de développement d'une infection sévère suite à la transmission d'un agent infectieux par voie transfusionnelle, l'état immunitaire du receveur joue évidemment un rôle majeur (bien montré, par exemple, pour les infections à virus West Nile [WNV] ou à virus chikungunya [CHIK-V] [45].

II – Risque transfusionnel des arboviroses :

1-Généralités sur le risque transfusionnel des arboviroses :

Les principales arboviroses pour lesquelles un risque post-transfusionnel a été formellement identifié ou fortement suspecté sont présentées dans le tableau IV, mais il est vraisemblable que plusieurs autres arboviroses puissent également être à l'origine, de façon ponctuelle, d'infections post-transfusionnelles chez des receveurs transfusés avec des PSL provenant de donneurs virémiques asymptomatiques au moment du don [46].

Tableau IV : Exemples d'arbovirus présentant un risque transfusionnel potentiel ou avéré [46].

| Données virologiques <i>Famille/Genre</i> | Distribution géographique | Incubation (jours) | % de formes non symptomatiques | Principaux signes cliniques | vaccin | Cas transfusionnels avérés |
|---|--|--------------------|--------------------------------|--|------------|----------------------------|
| Flaviviridae/Flavivirus (ARN sb, enveloppé) | | | | | | |
| West Nile virus (WNV) | Asie, Afrique, Europe, Amériques | 2-14 | 80 | Fièvre Encéphalite | Non | Oui, nombreux |
| Zika virus (ZIKV) | Afrique, Océanie, Indes, Asie du sud-est | 3– 12 | 75 | Fièvre Rash Conjonctivite Arthralgies | Non | Oui |
| Dengue virus (DENV, sérotypes 1 à 4) | Monde (surtout régions intertropicales) | 2-14 | 75 | Fièvre Dengue hémorragique Choc | Oui | Oui |
| Togaviridae/Alphavirus (ARN sb, enveloppé) Chikungunya virus (CHIKV) | Afrique, Antilles, Océans Pacifique, Asie, Europe, Indien et | 1-12 | 15 | Fièvre Arthralgies | Non | Non |

2 Risques liés au WNV :

2-1- Expérience de la croix rouge américaine au cours de l'épidémie du West Nile virus 2003-2012 :

Jusqu'en 1999, le virus du Nil occidental, un flavivirus transmis par les moustiques, était endémique dans de nombreuses régions d'Afrique, d'Europe méridionale, du Moyen-Orient, d'Asie du Sud-Ouest, d'Inde et d'Australie. Cependant, cette année-là, une épidémie inattendue s'est produite dans le Queens, à New York, marquant les premiers cas autochtones en Amérique. Au total, 17 cas humains confirmés et 20 cas humains probables, avec 4 décès, ont été signalés au 28 septembre 1999 [47].

Le WNV s'est propagé rapidement sur toute la côte Est et jusqu'à l'ouest des montagnes Rocheuses [48], avec un total de 4305 cas humains cliniques signalés à la fin de 2002. Par la suite, le WNV s'est propagé dans tout l'hémisphère occidental. Il est généralement reconnu que l'épidémie aux États-Unis est unique et que, dans d'autres régions d'endémicité, les épidémies sont habituellement limitées géographiquement et temporellement et ne sont pas comparables à la situation aux États-Unis.

Les bases de la nature explosive et soutenue de l'épidémie américaine demeurent floues; des facteurs multiples probables sont en jeu, y compris le climat; les oiseaux migrateurs; et les modes d'alimentation hybrides (humains et oiseaux) du premier moustique vecteur, *Culex pipiens*, aux États-Unis [49].

De mars à août 2012, dans les États où l'épidémie a été le plus intense, la température moyenne a été la plus élevée depuis 118 ans. Or la chaleur

augmente l'infectivité du moustique (abondance des moustiques, augmentation de la réplication virale).

Bien qu'il ait été reconnu que l'infection par le WNV était presque toujours aiguë, la taille et l'expansion rapide de l'épidémie aux États-Unis ont fait craindre que la transmission par transfusion soit possible.

En 2002, Biggerstaff et Petersen [50] ont estimé que le risque potentiel moyen de transmission par transfusion dans le Queens, à l'époque, était de 0,18 à 0,27 par 1000 unités.

Le modèle a été appliqué de nouveau au cours de l'épidémie de 2002 avec 6 régions métropolitaines à forte incidence estimées avec un risque de 0,15 à 1,23 infections par 1000 unités [51]. La publication initiale a été immédiatement suivie d'un rapport sur les 23 premiers cas d'infection par le WNV transmise par transfusion et de maladie [52].

À ce jour, c'est en 2002 qu'il y a eu le plus grand nombre d'infections à WNV au pays, suivi de près par 2003 et 2012 (selon les estimations des cas de maladie neuro-invasive du WNV signalés aux centres de contrôle et de prévention des maladies).

Tableau V : Statistiques annuelles du WNV aux États-Unis 2002-2014 [53].

| Year (No.) Reported | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|--|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| WNND (18 725) | 2946 | 2866 | 1148 | 1309 | 1495 | 1227 | 689 | 386 | 629 | 486 | 2873 | 1267 | 1262 |
| WNV-RNA confirmed-positive donations (4355)* | N/A | 714 | 224 | 417 | 437 | 481 | 218 | 161 | 182 | 139 | 752 | 307 | 303 |
| Transfusion cases [^] (36) | 23 | 6 | 1 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 1*** | 0 | 1 | 0 | 0 |

WNND: West Nile virus neuroinvasive disease

N/A: not available

À la suite de ces découvertes, les organismes de transfusion sanguine, l'industrie du diagnostic, les organismes de réglementation et les organismes de santé publique ont travaillé ensemble pour élaborer et mettre en œuvre des tests d'acides nucléiques (nucleic acid tests : NATs) pour le WNV-ARN dans les dons de sang. Les méthodes sont devenues disponibles et ont été largement mises en œuvre dans le cadre des protocoles Investigational New Drug à l'été 2003. Le programme de tests, reposant sur une combinaison de tests de minipools (MP-NAT) et de dons individuels (ID-NAT), a connu un succès remarquable et a mené à l'identification et à l'interdiction de 4355 dons positifs au WNV jusqu'à la fin de 2014, dont bon nombre sont considérés comme infectieux.

Les premières expériences ont révélé qu'il y avait toujours un petit nombre d'infections à WNV parmi les receveurs de sang et qu'elles étaient attribuables à une virémie de faible niveau qui a échappé à la détection par MP-NAT (impliquant 6 ou 16 échantillons) pendant les périodes d'épidémies. En conséquence, des critères ont été élaborés pour que ce diagnostic soit individuel en période et zones épidémiques et minipool hors saison ; comme déterminé par une variété de mesures discutées dans un récent Bulletin de l'Association de l'AABB (American Association Blood Banks) [54]. Ces approches ont été validées et modifiées au besoin. Il a été démontré que leur utilisation appropriée a essentiellement éliminé le risque de WNV transmis par transfusion à l'échelle nationale.

L'analyse des données provenant des tests de donneurs de sang a fourni des informations sur la distribution des infections, l'importance et la fréquence des infections asymptomatiques et les limites de l'infectiosité par voie intraveineuse. Elle a également soutenu des enquêtes de santé publique et a démontré l'intérêt d'avoir des plates-formes disponibles pour le test ARN à grande échelle.

2-2 En Europe :

En France, la stratégie de sécurisation de la transfusion vis-à-vis du risque VWN est proposée par une cellule d'aide à la décision pilotée par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). Cette stratégie, évaluée chaque année, a évolué avec l'expérience.

Jusqu'en 2009, les donneurs de retour d'Amérique du Nord (États-Unis, Canada, Mexique) entre le 1^{er} juin et le 30 novembre étaient systématiquement exclus du don pour une durée de 28 jours.

Pour les autres pays, les décisions étaient prises au cas par cas, lorsque des infections humaines étaient déclarées.

Depuis 2010, du fait des limites de la prise de décision au cas par cas, la mesure d'exclusion systématique de 28 jours est appliquée a priori aux pays où des cas humains sont survenus l'année précédente.

Pour l'Italie et l'Espagne, pays frontaliers dans lesquels beaucoup de personnes séjournent, la mesure « a priori » ne s'applique pas. Comme pour les pays sans cas humain l'année précédente, la décision est au cas par cas en fonction des signalements.

Les cartes actualisées par l'ECDC (European Centre for Disease prevention and Control) à un rythme hebdomadaire sont un appui précieux pour la prise de décision en fonction de l'épidémiologie internationale.

En 2011, il n'y a pas eu de mesure d'exclusions par excès et trois pays ont fait l'objet de mesure au cas par cas (Albanie, Macédoine et Ukraine).

Par ailleurs, le dispositif de surveillance du VWN en France a permis l'identification d'un cas importé, en provenance de Grèce. En présence de cas humain(s) autochtone(s) en France métropolitaine, des mesures d'arrêt des collectes dans la zone de transmission et l'exclusion des donneurs ayant séjourné dans cette zone sont prévues. Si ces mesures avaient un impact trop important, la mise en place d'un DGV est aussi prévue [55].

3-Impact du virus de Chikungunya sur la transfusion sanguine : Epidémies de l'île de la Réunion et du Nord de l'Italie

Le risque de transfusion d'un arbovirus est lié à la durée de la virémie, à l'incidence de l'infection dans le groupe de donneurs et à la proportion d'infections asymptomatiques [51].

Les facteurs atténuant le risque transfusionnel du CHIKV sont la durée relativement courte de virémie typique des arbovirus et la proportion élevée d'infections symptomatiques qui pourraient retarder le don de donneurs potentiels. D'autre part, l'incidence de l'infection par le virus CHIKV est souvent extrêmement élevée.

En utilisant des modèles mathématiques créés à l'origine pour estimer le risque transfusionnel du WNV [51-56], le risque de transfusion de CHIKV a été estimé pour les épidémies de la Réunion et du nord de l'Italie [57,58].

$$\text{Average Risk} = \frac{[(Da \times Pa) \times (Ds \times Ps)] \times I}{Lo}$$

Figure 15 : Formule approximative du risque moyen de transmission par transfusion d'un arbovirus lors d'une épidémie [59].

Pa : Proportion de personnes infectées qui restent asymptomatiques;

Da : Durée de la virémie pour les personnes qui restent asymptomatiques;

Ps : Proportion de personnes infectées qui deviennent symptomatiques;

Ds : durée de la virémie avant l'apparition des symptômes chez les personnes qui deviennent symptomatiques;

I : L'incidence de l'infection dans le pool de donneurs;

Lo : La longueur de l'épidémie.

Le risque se rapproche du produit de l'incidence de l'infection dans le pool de donneurs et de la probabilité que le don se produise lorsqu'un donneur potentiel est virémique, ce qui correspond à la durée moyenne de la virémie divisée par la durée de l'épidémie. La formule suppose que les personnes symptomatiques ne donneront pas après le début des symptômes et, par conséquent, pour la proportion de personnes qui deviennent symptomatiques ne prend en compte que la période de virémie asymptomatique.

Pour la Réunion, les hypothèses des paramètres du modèle étaient (1) une virémie asymptomatique de 1,5 jour chez les personnes devenues symptomatiques par la suite, (2) 85% des personnes infectées devenaient symptomatiques et ne faisaient pas de dons pendant qu'ils l'étaient, (3) une virémie de 7,5 jours pour les personnes restées asymptomatiques et (4) sur la base d'extrapolations issues de la surveillance des cas cliniques, 41,3% de la population a été infectée [58].

Bien que les prélèvements sanguins, à l'exception des plaquettes, aient été arrêtés tôt dans l'épidémie, le risque de transmission transfusionnelle estimé était de 13 par 10 000 dons, atteignant un maximum de 150 par 10 000 dons au plus fort de l'épidémie. Le modèle a été validé par des tests d'ARN du CHIKV sur des plaquettes données au cours d'une période de 3 mois. Pendant cette période, le modèle a estimé un risque transfusionnel de 0,7%, ce qui correspondait bien à la proportion de 0,4% de donneurs plaquettaires avec l'ARN du CHIKV.

En utilisant des paramètres de modèle légèrement différents (période de virémie de 8 jours et comprenant uniquement les personnes restées asymptomatiques), les autorités italiennes ont calculé chaque semaine le risque estimé de transmission par transfusion [57]. Dans l'ensemble de la région

touchée, les risques hebdomadaires estimés ont atteint un maximum de 0,11 pour 10 000 dons; cependant, le risque hebdomadaire estimé dans les municipalités variait de 2,6 pour 10 000 dons.

Quatre facteurs déterminent en grande partie l'impact du CHIKV sur la médecine transfusionnelle:

- Prévalence de la virémie chez les donneurs de sang,
- Impact clinique sur les transfusés infectés,
- Disponibilité de mesures pour réduire la transmission transfusionnelle
- Les coûts et les perturbations encourus par ces mesures.

Comme ci-dessus, la prévalence estimée de la virémie chez les donneurs de sang peut être considérable et il est probable que la plupart ou presque tous les receveurs deviendraient infectés sur la base des taux élevés de virémie observés parmi les personnes infectées.

L'efficacité de l'exclusion des donneurs présentant des symptômes compatibles avec l'infection par le CHIKV pour réduire le risque de transmission des transfusions au cours des épidémies est inconnue. Le fait qu'au moins 75% des personnes infectées deviennent symptomatiques justifie cette mesure; cependant, la virémie précédant l'apparition des symptômes limiterait l'utilisation de cette approche. Le report du don de toutes les personnes vivant ou ayant voyagé dans des zones d'épidémie, comme ce qui a été fait en Italie et à la Réunion, est probablement très efficace [57,58]. Néanmoins, cette mesure a eu un impact considérable sur les services transfusionnels italiens malgré la distribution géographique limitée de l'épidémie et l'incidence relativement faible

de la communauté et malgré l'utilisation d'un algorithme de risque défini pour cibler précisément quand et où les prélèvements devraient être arrêtés [57].

L'arrêt des prélèvements sanguins dans les zones où le risque estimé dépassait 0,026 par 10 000 dons, chiffre basé sur le risque actuel de transmission du virus de l'hépatite B post-transfusionnel, a entraîné une perte de 5130 U de globules rouges et 2871 L de plasma frais congelé et une perte économique supérieure à 1,3 million d'euros. À la Réunion, lorsque des prélèvements sanguins de routine ont été suspendus pendant l'épidémie, les globules rouges et les composants plasmatiques ont été importés de France et les composants plaquettaires prélevés localement par aphérèse ont été inactivés photochimiquement pour réduire le risque de transmission virale.

La disponibilité d'autres sources de sang prélevé a permis la suspension du prélèvement de sang pendant les épidémies en Italie et à la Réunion; Cependant, cette option peut ne pas être réalisable dans la plupart des régions du monde en développement.

À l'instar du WNV aux États-Unis et au Canada [60,61], le dépistage de l'ARN du virus CHIKV réduirait considérablement le risque de transmission de la transfusion. Cependant, la nature géographique et temporelle sporadique des épidémies de CHIKV et la transmission autochtone du CHIKV ne se sont pas produites dans les Amériques, créant une analyse de rentabilité pour le développement et la mise en œuvre des tests de détection des acides nucléiques CHIKV. Néanmoins, si des épidémies surviennent dans les Amériques, les préoccupations du public entraîneront indubitablement une demande de dépistage des dons de sang, qui, si elle est mise en œuvre, sera une entreprise coûteuse dont la rentabilité, immédiate ou future est incertaine.

Perspectives futures :

L'impact du CHIKV sur la médecine transfusionnelle dépend en grande partie de l'épidémiologie future incertaine du CHIKV dans le monde. Les épidémies dans la plupart des régions tropicales d'Asie, d'Afrique et du Pacifique continueront probablement d'avoir un impact limité sur la médecine transfusionnelle car les transmissions transfusionnelles ne peuvent pas être facilement séparées des acquisitions transmises par les moustiques et ne sont donc pas détectées. Des mesures telles que l'arrêt des collectes de sang pour réduire le risque de transmission dans les zones touchées peuvent ne pas être pratiques et entraîner des pénuries de sang. La mise en œuvre des tests de dépistage des acides nucléiques CHIKV, qui ne sont pas encore disponibles, peut ne pas être faisable logistiquement ou financièrement dans les milieux pauvres en ressources et ne peut même pas être justifiée par des considérations coûts-avantages.

Bien que les épidémies dans les régions tempérées aient été jusqu'ici rares, elles pourraient augmenter en fréquence en raison de la propagation mondiale de *A albopictus*, de l'émergence de souches CHIKV mieux adaptées à ce moustique et de l'augmentation du nombre de voyageurs revenant des zones tropicales. Bien que les facteurs entomologiques, sociologiques et environnementaux puissent limiter la portée des foyers dans les zones tempérées, l'expérience de l'épidémie en Italie indique que même de petites épidémies auront un impact important sur la médecine transfusionnelle [59].

4-Fréquence de l'infection par le virus de la dengue chez les donneurs de sang dans la province du Sistan et du Baluchestan en Iran :

Globalement, au cours des trois dernières décennies, le défi posé par la dengue s'est intensifié à un rythme étonnant sans aucun signe de ralentissement. On estime que la dengue affecte annuellement au moins 50-100 millions de personnes. La dengue est endémique dans plus de 120 pays et 3,6 milliards de personnes sont exposées à l'infection, principalement dans les pays situés entre les tropiques du Cancer et du Capricorne [62]. Plus de 70% des personnes à risque résident dans la région Asie-Pacifique, faisant de cette région un épiceutre de l'activité de la dengue [63].

Bien que la dengue ait fait son retour dans des endroits qui ont été contrôlés avec succès pendant des décennies, comme les Amériques et Singapour, le virus a également franchi la barrière subtropicale-tempérée en réclamant de nouveaux territoires. La transmission de la dengue a étendu sa portée dans des endroits aussi éloignés que Bueno Aires en Argentine et aussi loin au nord que le Népal, Ningbo en Chine et en France au cours de la dernière décennie [63].

La majorité des cas de dengue ne sont pas signalés en raison de la forte proportion de cas subcliniques et de notifications non obligatoires dans de nombreux pays [64].

Les maladies infectieuses émergentes constituent des menaces pour la population humaine en général, y compris les transfusés.

Le virus de la dengue peut être classé comme pathogène du sang car il existe un stade de virémie dans la dengue. Si le sang est donné lorsque les taux plasmatiques d'ARN viral vont de $10^{5.5}$ to $10^{9.3}$ copies / ml, on peut s'attendre à une infection des receveurs du sang contaminé [65].

Les zones géographiques dans lesquelles se produisent les quatre sérotypes du virus de la dengue (DENV-1-4) se sont étendues ces dernières années. Les voyageurs des régions endémiques pourraient servir de véhicules pour la propagation; ainsi, le taux d'introduction de nouveaux virus dans une population est augmenté.

De nombreuses recherches ont été effectuées au Moyen-Orient en raison d'un important problème de santé mondial déclaré par l'OMS; Cependant, en Iran, aucune étude générale n'a été réalisée sur le virus de la dengue. Bien que certaines espèces d'*Aedes* aient été signalées en Iran, *Aedes* responsable de la transmission du virus de la dengue n'a pas encore été signalé en Iran; d'autre part, au Pakistan, ces espèces ont été signalées [66].

Considérant les situations climatiques et géographiques au milieu du transit entre l'Asie de l'Est et les autres pays, la ville de Chabahar dans le Sistan et la province du Baluchestan a été sélectionnée pour étudier la fréquence de l'infection par le virus de la dengue chez les donneurs iraniens.

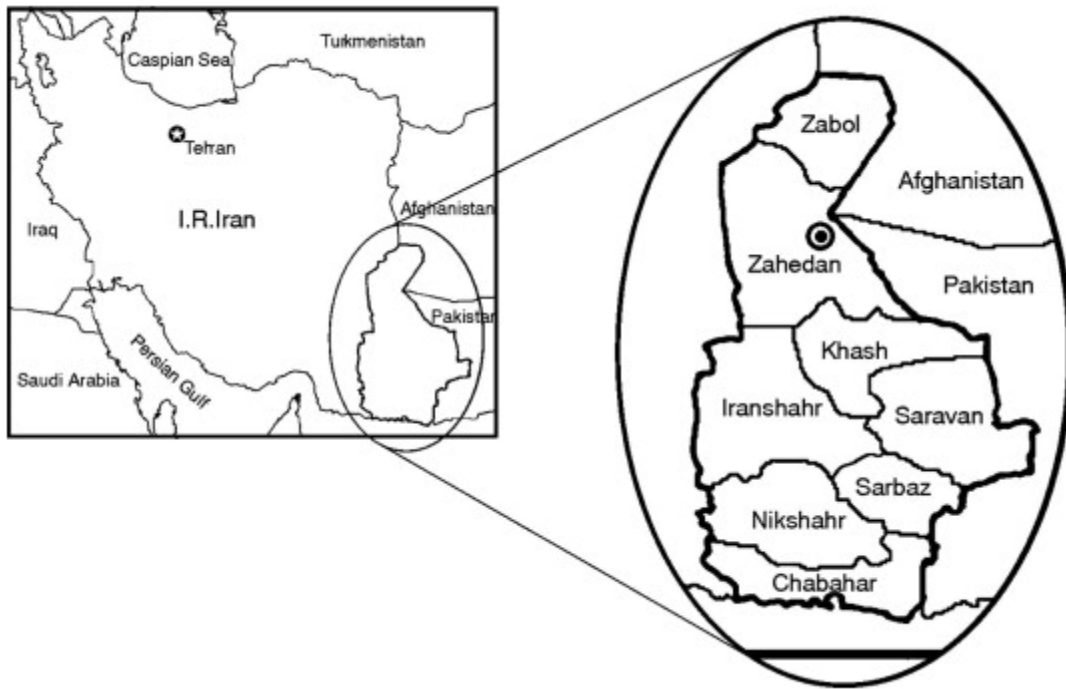


Figure 16 : Situation géographique de Sistan et Balouchestan [67].

• **Matériaux et méthodes :**

Des échantillons de sang ont été prélevés sur 540 donateurs volontaires en bonne santé qui se sont référés au Centre du sang de Chabahar pour un don de sang. Chaque donneur a rempli un questionnaire sur les paramètres concernant la maladie et a signé la partie de consentement relative à leur volonté de participer à cette recherche. Ces paramètres comprenaient l'état matrimonial, l'éducation, le transport et le voyage dans un pays endémique. L'âge du donneur de sang de 17 à 65 ans selon les exigences de la transfusion sanguine iranienne a également été pris en compte dans le questionnaire.

La présence de l'infection par DENV a été étudiée par détection d'IgG à DENV par ELISA en utilisant le kit ELISA Indirect Panbio DENV IgG avec une sensibilité de 97,9% (Panbio, Australie). Le dépistage sérologique a été

effectué par des tests ELISA en raison de sa haute sensibilité. Cependant, les résultats ELISA réactifs pour le DENV IgG ont été confirmés par le kit Euroimmun du test d'immunofluorescence (IFA) (Euroimmun, Allemagne) [67].

• Résultats

Sur les 540 échantillons testés avec la méthode ELISA, 30 échantillons étaient positifs et 11 étaient équivoques pour les anticorps anti-DENV IgG.

Pour détecter les anticorps IgG, l'ajustement nécessaire a été effectué sur la base d'études locales sur la population locale. Il n'y a pas d'étude sur la population iranienne jusqu'à présent; par conséquent, les échantillons équivoques étaient également considérés comme positifs. En conséquence, 41 échantillons ELISA réactifs ont été davantage évalués par IFA. Parmi ceux-ci, il y avait 30 échantillons positifs par ELISA, 24 confirmés par IFA et 11 échantillons équivoques par ELISA, 8 échantillons également confirmés; En tout, 32 échantillons ont été confirmés positifs par IFA, ce qui signifie que, sur 540 échantillons, 7,6% étaient positifs par ELISA et 5,9% étaient positifs par IFA. Par conséquent, 78% de tous les tests ELISA positifs ont été confirmés par IFA.

Tous les échantillons positifs ont été analysés par différents paramètres mentionnés dans le questionnaire. Le nombre de donneuses par rapport aux hommes était faible puisque seulement 26 femmes ont participé à l'étude. Tous les échantillons positifs appartenaient à des donneurs masculins et personne n'avait de symptômes de maladie et voyageaient à l'étranger selon leurs questionnaires. Il n'y avait pas de corrélation entre l'état matrimonial, l'âge, l'éducation et le portage des donneurs de sang [67].

•Discussions

Malgré des millions de cas de dengue signalés dans le monde chaque année, le nombre de rapports sur la transmission de la dengue associés aux dons de sang et d'organes est faible. Il est possible que certaines dengues liées à la transfusion n'aient pas été signalées [64].

Il est postulé que le virus de la dengue représente une plus grande menace pour la sécurité du sang que le WNV dans le monde entier; mais, cette hypothèse a été négligée parce que la dengue se produit principalement dans les pays en développement.

Bien que la surveillance et la notification officielle de la dengue à l'OMS par les pays des régions de l'Afrique et de la Méditerranée orientale soient insuffisantes, des cas de dengue ont été signalés au Pakistan, en Arabie saoudite, au Yémen, au Soudan et à Madagascar en 2005-2006 [68].

De nombreux Iraniens voyagent dans d'autres pays, notamment en Asie du Sud-Est, en tant que destinations touristiques attrayantes. Outre le sud-est de l'Asie, l'Arabie saoudite est plus critique car la dengue est endémique dans cette région et il ne faut pas oublier que des milliers d'Iraniens s'y rendent chaque année comme pèlerins, ce qui peut augmenter la probabilité de l'infection. Des études récentes ont démontré que la dengue est la deuxième cause la plus fréquente de fièvre chez les voyageurs de retour. Par conséquent, les voyageurs pourraient introduire des sous-types de virus plus virulents dans des régions où seule une maladie bénigne a été observée auparavant [66].

Le dépistage des donneurs est un facteur important pour assurer la sécurité transfusionnelle. Alors que les cas de dengue au stade virémique présentent

généralement une forte fièvre et sont donc facilement détectés par le dépistage standard des donneurs de sang, les cas asymptomatiques et pré-symptomatiques importants dans la transmission transfusionnelle peuvent facilement échapper au dépistage de base du don de sang [69].

En Iran, dans le cadre du processus de sélection des donneurs, tous les donneurs sont interrogés par des médecins afin que seuls ceux qui sont jugés en bonne santé puissent donner leur sang. Dans l'interview, on demande aux donneurs s'ils ont des symptômes de fièvre au cours des deux dernières semaines. Beaucoup de maladies différentes avec des symptômes semblables à ceux de la grippe, comme la fièvre, les frissons, les douleurs, la toux et les maux de gorge sont également examinés.

Pour maintenir la sécurité transfusionnelle, un système d'hémovigilance a été mis en place en Iran. Ce programme surveille toutes les complications qui peuvent découler des transfusions sanguines.

Il existe un système de rappel dans les services de transfusion sanguine iraniens, qui a été mis en place pour les donneurs qui peuvent avoir développé des symptômes ou qui peuvent être diagnostiqués avec une infection après un don. Cela permettra de retirer le don de l'inventaire conformément aux normes et règlements de l'organisation de transfusion sanguine iranienne.

Malgré toutes les considérations mentionnées et en fonction des résultats obtenus, certains des donneurs sains sont infectés par le virus DENV, ce qui n'a pas pu être reconnu lors de la sélection du donneur. Par conséquent, une attention particulière devrait être accordée aux critères de sélection des donneurs.

Étant donné que certains cas d'infection à DENV ont été reconnus au Sistan et au Baluchestan, sa prévalence devrait également être étudiée dans d'autres régions d'Iran. La présence d'anticorps anti-DENV IgG signifie que le donneur a été infecté par le virus de la dengue dans le passé ou le présent, mais un titre élevé d'IgG est diagnostiqué comme une infection active. La comparaison des résultats d'ELISA et d'IFA a permis de conclure que la méthode ELISA, en raison de sa sensibilité élevée et de ses faux positifs faibles d'environ 20%, pourrait être utilisée comme test sérologique de dépistage primaire. En outre, comme la réactivité croisée sérologique à travers le groupe des flavivirus (Dengue, Encéphalite japonaise, virus du Nil occidental, Encéphalite de Murry Valley, fièvre jaune, encéphalite à tiques, etc.) est courante au niveau des IgG, des tests de confirmation supplémentaires comme le test de Séroneutralisation par réduction des plages de lyse ou le test NS-1 sont recommandés [67].

•Conclusion :

Le risque de virus de la dengue dans l'approvisionnement en sang a été démontré par des études récentes. Il est raisonnable que seulement quelques cas de transmission de la dengue aient été identifiés malgré au moins 50 millions d'infections de la dengue qui surviennent chaque année [70].

Bien qu'elle soit transitoire, la virémie asymptomatique de la dengue est un risque potentiel pour l'approvisionnement en sang [71]. Dans la présente étude en Iran, qui a été réalisée pour la première fois, un taux similaire (30/540) de donneurs de sang asymptomatiques infectés par le virus de la dengue a été signalé. Cependant, l'exclusion primaire des donneurs est le facteur le plus important dans la prévention de la transmission du virus de la dengue par la transfusion, ce qui ne permet pas de traiter le risque de prélèvement sanguin

chez les donneurs virémiques asymptomatiques [69]. Par conséquent, il convient de mentionner que le dépistage est coûteux; mais, la confiance dans l'approvisionnement en sang pourrait l'emporter sur les considérations de coût-efficacité [72]. De plus, l'inactivation des agents pathogènes dans les produits sanguins pourrait être envisagée.

5- Virus Zika et transfusion sanguine :

Il existe une incertitude quant à l'impact du ZIKV sur l'approvisionnement en sang. Les preuves actuelles suggèrent que la transmission transfusionnelle est probable; cependant la pénétrance clinique n'a pas été établie. Seuls 4 cas possibles de transmission transfusionnelle du ZIKV ont été signalés, tous rapportés au Brésil.

Le premier cas était un patient ayant reçu une greffe hépatique et ayant reçu un concentré plaquettaire d'un donneur de sang qui avait présenté des symptômes 2 jours après le don et ayant été trouvé positif au ZIKV; le receveur a été testé positif pour ZIKV mais est resté asymptomatique.

Le deuxième cas de transmission transfusionnelle suspectée était une victime de blessure par balle qui a reçu plusieurs transfusions de différents donneurs. Le patient est décédé des suites directes de ses blessures. Plusieurs mois plus tard, dans le cadre d'une étude épidémiologique, l'échantillon de sang archivé du receveur a été testé positif au ZIKV. Ce patient avait été dans une unité de soins intensifs pendant 3 mois et une étude rétrospective a révélé qu'il avait reçu des dons de 18 donneurs et que 1 des échantillons de rétention était positif pour le ZIKV. Le donneur positif a été contacté, et il a rapporté que 3 jours après le don, il a développé une éruption cutanée, une conjonctivite, un prurit, une douleur généralisée et une hypotension. Il avait reçu un diagnostic de

DENV sans confirmation de laboratoire, dans le cadre d'une épidémie en cours dans la région. Cependant, une faible variation génétique du virus circulant empêche la confirmation définitive de la transmission transfusionnelle; par conséquent, la transmission vectorielle est possible.

Deux autres cas doivent encore être publiés [73].

Plusieurs facteurs compliquent la détermination de la transmission. Premièrement, étant donné la grande ampleur de l'épidémie, les receveurs et les donneurs ont probablement été infectés par les moustiques; ainsi, les receveurs peuvent avoir déjà développé des anticorps, qui pourraient fournir une immunité contre la TTZ. Deuxièmement, le fardeau de l'infection par le virus Zika est situé dans les pays à faibles ressources où l'hémovigilance fait défaut, de sorte que même si la TTZ survient, les symptômes qui en découlent peuvent être attribués à la transmission vectorielle ou à la maladie sous-jacente. Ceci est particulièrement le cas lorsque des tests de diagnostic ne peuvent pas être effectués pour différencier les différents arbovirus. Troisièmement, la diversité virale est faible; par conséquent, il est difficile de conclure qu'un cas spécifique est définitivement transmis par transfusion étant donné l'explication plus plausible de la transmission vectorielle.

Néanmoins, le taux élevé d'infections asymptomatiques pendant les épidémies suscite des inquiétudes, les donneurs de sang pouvant ne pas savoir qu'ils ont été infectés par le virus Zika, ce qui présente un risque pour la sécurité transfusionnelle [74].

Il existe des preuves que le virus Zika est prévalent dans la population de donneurs de sang au cours des épidémies. Une étude réalisée durant l'épidémie de ZIKV 2013-2014 en Polynésie française a révélé que 2,8% (42/1505) des

donneurs de sang qui étaient asymptomatiques au moment du don étaient positifs pour le ZIKV par PCR [75]. Parmi ces donneurs positifs, 11 sont devenus symptomatiques après le don. Cependant, l'infection par le virus Zika n'a été signalée chez aucun des receveurs après la transfusion. Après le dépistage initial des donneurs de sang à Porto Rico (du 3 avril au 11 juin 2016), 68 (0,5%) des 12 777 donneurs ont été testés positifs par PCR.

- **Stratégies d'atténuation :**

Bien qu'elles ne soient pas uniques au ZIKV, les mesures disponibles pour protéger l'approvisionnement en sang comprennent : la sélection des donneurs, la mise en quarantaine des composants sanguins, le dépistage en laboratoire et / ou l'utilisation de la réduction des agents pathogènes [76]. L'application de ces mesures varie selon qu'elles sont situées dans une zone endémique ou non endémique [77].

- ◆ Sélection des donneurs

Le 1er février 2016, le Comité des maladies transfusionnelles transmissibles de l'AABB a émis des recommandations initiales pour contrer le risque de TTZ [78]. Ceux-ci comprenaient l'exclusion des donneurs pendant 28 jours après le voyage dans les zones touchées par le ZIKV. Le 16 février, les directives de la FDA (food and drug administration) pour l'industrie ont été publiées pour une mise en œuvre immédiate dans les centres de collecte de sang [79]. Semblable à celle de l'AABB, il y a une exclusion de 4 semaines après un voyage dans des régions où la transmission du virus Zika est active, un diagnostic confirmé d'infection par le virus Zika ou un signalement d'une exposition virale possible. La principale différence entre le bulletin initial de l'AABB et les directives de la FDA est l'insistance de la FDA à utiliser le

questionnement direct des donneurs plutôt que le recours à l'exclusion par l'AABB. Une autre différence est la recommandation de la FDA d'élargir l'enquête à d'autres modes de transmission tels que le contact sexuel avec un individu à risque de ZIKV après un voyage dans une zone de transmission active du ZIKV dans les 3 mois précédant le don; L'AABB a publié plus tard un bulletin mis à jour qui reflétait les directives de la FDA. Il convient de noter qu'aucune des deux recommandations n'a été précédée d'une analyse quantitative des risques.

L'utilisation du questionnaire sur l'historique des donneurs présente des limites. L'histoire du voyage est difficile en raison d'une épidémie en expansion rapide. Plus précisément, de nouvelles zones touchées par le ZIKV sont continuellement identifiées, soulignant ainsi la nécessité d'un suivi actif de l'épidémie, non seulement au moment du don, mais aussi dans les deux semaines suivant le don. À cette fin, les donneurs sont invités à aviser le centre de transfusion sanguine si de nouvelles informations (c.-à-d. Un nouveau développement de symptômes ou de signes compatibles avec le ZIKV) sont révélées après le don. En outre, le recours passif à la notification des donateurs est à la fois imprévisible et peu fiable.

Dans les régions endémiques, l'exclusion fondée sur les antécédents de voyage ou l'exposition possible n'est pas possible. La FDA a mandaté l'arrêt des collections dans les zones actives à moins que des tests de donneurs ou d'inactivation des agents pathogènes ne soient en place. L'interruption des collectes a des conséquences négatives à la fois sur la disponibilité du sang à court et à long terme, car les donneurs peuvent être perdus ou ne pas revenir au besoin. La suspension des collections suppose également que la capacité

d'approvisionner une région d'ailleurs est réalisable. Bien que cela ait été le cas à Porto Rico, cela peut ne pas être vrai pour d'autres régions où les risques de pénurie de sang peuvent l'emporter sur le risque théorique de TTZ [73].

◆ Quarantaine de composants sanguins :

Bien qu'imparfait, la mise en quarantaine des produits est une stratégie qui a été utilisée pour atténuer le risque infectieux.

L'approche de quarantaine utilise la libération retardée des produits en attendant l'information qu'aucun symptôme ou signe ne se développe après le don. La période de quarantaine est déterminée par la période virémique, pour le ZIKV, de 7 à 14 jours, pour les globules rouges. Les limitations comprennent à la fois la forte proportion d'infections asymptomatiques, la faible faisabilité de l'utilisation des plaquettes compte tenu de la courte durée de conservation associée et la logistique inhérente au suivi des donneurs et à la gestion des stocks dans les milieux à faibles ressources [73].

◆ Tests de dépistage :

Le développement et la mise en œuvre de tests de dépistage chez les donneurs pour les infections émergentes sont difficiles et coûteux. Dans certaines situations, des tests de diagnostic peuvent être mis en œuvre ou adaptés pour le dépistage des donneurs comme cela a été fait lors de l'épidémie de 2014 en Polynésie française [75].

Il n'y a pas encore de tests de dépistage de donneurs de sang autorisés par la FDA pour l'infection par le virus Zika. En février 2016, la FDA a exigé que la collecte de sang soit suspendue dans les zones actives des Zika aux États-Unis à moins que le dépistage ou l'inactivation des agents pathogènes ne puisse être

réalisés; En conséquence, le prélèvement de sang a cessé à Porto Rico le 2 mars 2016. En réponse, un test Zika NAT (test de Cobas Zika, Roche Molecular Systems, Inc, Pleasanton, CA) a ensuite été développé et mis en œuvre à Puerto Rico le 3 avril. 2016. Un total de 68 donneurs NAT-positifs (0,5%) ont été identifiés au cours des 10 premières semaines de dépistage [80]. La mise en œuvre du dépistage NAT a permis de reprendre la collecte de sang à Porto Rico et dans d'autres zones touchées où les prélèvements avaient été suspendus. Si l'épidémie de ZIKV s'étendait à des régions de la partie continentale des États-Unis, la disponibilité récente d'un test permettrait un dépistage à haut débit, minimisant ainsi la perturbation de l'approvisionnement en sang. En préparation, les centres de transfusion du Texas et de Floride ont également mis en place des tests.

La mise en œuvre des tests des donneurs doit être clairement définie. Le moment choisi (c'est-à-dire, quand lancer le test) reste incertain. En outre, la portée géographique de la mise en œuvre (par exemple, régionale vs nationale); la saisonnalité; et, dans le cas des zones non endémiques, si les tests doivent être limités à des populations spécifiques (par exemple, les voyageurs qui reviennent de zones endémiques) ou si un inventaire limité de sang testé pour les populations à haut risque (femmes enceintes) doit être adressé. En utilisant le CMV comme exemple, une approche d'inventaire sélective de longue date a été utilisée avec succès pour prévenir les infections à CMV chez les receveurs séronégatifs pour le CMV. Fait à noter, le risque de microcéphalie congénitale associée au ZIKV (~ 1% -13%) [81] est inférieur à celui de la maladie congénitale après une primo-infection à CMV pendant la grossesse (32%) [82].

◆ Réduction des agents pathogènes :

La réduction des agents pathogènes (également l'inactivation des agents pathogènes) fait référence à diverses approches (par exemple, inactivation photochimique, traitement par solvant-détergent et ultrafiltration) qui sont efficaces contre plusieurs agents pathogènes. L'inactivation photochimique (par exemple INTERCEPT [Cerus Corporation, Concord, Californie], Mirasol [Terumo BCT, Lakewood, CO], et THERAFLEX UV [Macopharma, Mouvaux, France]) combine l'addition de composés photosensibles (par exemple, amotosalène et riboflavine) au sang avec exposition à la lumière UV; les dommages associés empêchent les pathogènes de se répliquer. Fait important, l'inactivation photochimique s'est révélée efficace contre un large éventail de bactéries, de protozoaires et de virus à enveloppe lipidique, y compris le virus ZIKV. La réduction des agents pathogènes est particulièrement avantageuse compte tenu de la cocirculation potentielle des flavivirus pour lesquels elle a démontré son efficacité (bien qu'aucun d'entre eux ne semble présenter un risque suffisant pour justifier un dépistage de routine). L'inactivation des agents pathogènes dans les concentrés plaquettaires a déjà été utilisée pour le ZIKV lors de l'épidémie de 2013 en Polynésie française.

Néanmoins, la disponibilité (partiellement régie par l'homologation) des différentes technologies varie à travers le monde. Aux États-Unis, la FDA permet la collecte et la préparation de plaquettes et de plasma dans les zones où la transmission du virus ZIKV est active si une technique d'inactivation des agents pathogènes approuvée par la FDA est utilisée. À ce jour, INTERCEPT (Cerus Corporation) et OCTOPLAS (Octapharma, Lachen, Suisse) sont agréés par la FDA aux États-Unis pour le traitement des plaquettes (INTERCEPT) et

du plasma (INTERCEPT et OCTOPLAS). Mirasol est marqué CE pour l'utilisation du sang total en Europe. Malgré l'efficacité, il existe des obstacles à l'utilisation élargie, y compris l'absence d'un processus unique qui peut être appliqué à tous les composants sanguins, le coût relativement élevé de la mise en œuvre, et les étapes supplémentaires nécessaires au cours du traitement [73].



Conclusion

Le risque transfusionnel lié aux arbovirus se pose dans deux situations différentes, celle liée à une épidémie autochtone et celle liée aux donneurs de retour de voyage en zone de circulation des virus.

Avec l'expansion géographique des arbovirus, leurs zones de circulation ne sont plus strictement superposables aux zones de paludisme et ne sont donc plus totalement couvertes par les mesures d'exclusion des donneurs quatre mois après leur retour.

L'élaboration de recommandations doit prendre en compte à la fois le risque de transmission lié à la transfusion et le risque pour l'approvisionnement en produits sanguins. La prise de décision au cas par cas en fonction de l'épidémiologie internationale et des émergences nécessite une structure flexible, capable de proposer et mettre en œuvre rapidement des mesures adaptées à des situations difficilement prédictibles.

Les mesures de prévention applicables sont la suspension des collectes, la quarantaine des produits et l'information post-don, l'instauration de tests de dépistage, l'inactivation des agents infectieux pour certains produits et, pour les donneurs de retour de zones de circulation des virus, l'exclusion temporaire du don.



Résumés

Résumé

Titre : Virus émergents et transfusion sanguine

Auteur : Haloua Hanae

Mots clés : Transfusion sanguine, virus, émergence, risque

La transfusion sanguine constitue l'une des activités les plus sensibles et délicates dans un système de santé, en raison de la nature humaine des produits utilisés. La sécurité virale en demeure une préoccupation constante.

Les arboviroses, outre le fait d'être des infections transmises par des vecteurs (des moustiques essentiellement), ont pour dénominateur commun d'être responsables d'explosions épidémiques dès lors que les conditions d'une expansion entomologique sont réunies. Ces infections présentent la particularité d'être responsable de virémie en règle générale de courte durée (moins d'une semaine en moyenne), mais précédant l'apparition des signes cliniques de 1 à 2 jours, période durant laquelle un sujet est infectieux et peut passer le filtre de l'entretien pré-don.

Pourtant le risque transfusionnel attaché aux arboviroses n'a été reconnu que tardivement, à l'aube du XXI^e siècle pour les plus anciennes et beaucoup plus récemment pour les autres. Ce paradoxe tient au fait que ces pathologies, connues pour la plupart depuis les années 1950, ont été décrites principalement dans des pays tropicaux de faible niveau socio-économique où le risque transfusionnel a été longtemps négligé. Il a fallu attendre que ces pathologies s'implantent dans des territoires appliquant les règles de l'hémovigilance moderne pour que le risque transfusionnel soit formellement identifié.

Nous décrivons dans ce travail les différentes expériences de multiples pays ayant expérimenté des entraves majeures lors de la réalisation de transfusions sanguines, dues aux épidémies d'arboviroses.

Abstract

Title : Emerging viruses and blood transfusion

Author : Haloua Hanae

Key words : Blood transfusion, virus, emergence, risk

Blood transfusion is one of the most sensitive and delicate activities in a health system because of the human nature of the products used. Viral safety remains a constant concern.

Arboviruses, in addition to being vector-borne infections (mainly mosquitoes), have the common denominator of being responsible for epidemic explosions when the conditions for an entomological expansion are met. These infections have the particularity of being responsible for viremia as a rule of short duration (less than a week on average), but preceding the appearance of clinical signs of 1 to 2 days, a period during which a subject is infectious and can pass the filter of the pre-donation interview.

However, the risk of transfusion associated with arboviroses was only belatedly recognized at the dawn of the 21st century for the oldest and much more recently for the others. This paradox is due to the fact that these pathologies, known for the most part since the 1950s, have been described mainly in tropical countries of low socio-economic level where the risk of transfusion has long been neglected. It was not until these pathologies were implanted in territories applying the rules of modern hemovigilance so that the risk of transfusion is formally identified.

We describe in this work the different experiences of multiple countries having experienced major obstacles when carrying out blood transfusions, due to epidemics of arboviruses.

ملخص

العنوان : الفيروسات الناشئة وعلاقتها بتحاقن الدم

من طرف : الحلوة هناء


الكلمات الأساسية : تحاقن الدم، فيروسات ناشئة، مخاطر.

يعد نقل الدم من أكثر الأنشطة حساسية في النظام الصحي بسبب الطبيعة البشرية للمنتجات المستخدمة بحيث تبقى السلامة الفيروسية مصدر قلق دائم.

الاروبوفيروسات، بالإضافة إلى كونها عدوى تنتشر عن طريق النواقل (أساسا البعوض)، لديها قاسم مشترك الذي يتجلى في كونها مسؤولة عن أوبئة عديدة حالما تتحقق شروط التكاثر الحشري. هذه العدوى لها خصوصية كونها موجودة في الدم لمدة قصيرة (أقل من أسبوع في المتوسط)، وذلك قبل ظهور العلامات السريرية من يوم إلى يومين، بحيث يكون خلالها المصاب معدياً ويمكن أن يتجاوز المقابلة السابقة للتبرع بالدم.

ومع ذلك ، فإن مخاطر تحاقن الدم المرتبطة بالاروبوفيروسات تم الاعتراف بها مؤخرًا فقط: في أوائل القرن ال 21 بالنسبة للقديمة منها و في الآونة الأخيرة بالنسبة للحديثة منها. ويرجع هذا الأمر إلى أن هذه الأمراض ، المعروفة في معظمها منذ خمسينيات القرن العشرين ، قد تم وصفها أساسا في البلدان الاستوائية ذات المستوى السوسيواقتصادي المنخفض التي رأت إهمال مخاطر تحاقن الدم لفترة طويلة. و لن يتم الاهتمام بهاته المخاطر حتى انتشارها بالدول التي تطبق القوانين الحديثة لسلامة تحاقن الدم.

وصفنا في هذا العمل التجارب المختلفة لبلدان متعددة واجهت عوائق جمة عند إجراء عمليات تحاقن الدم ، بسبب أوبئة الاروبوفيروسات.



*Références
bibliographiques
et webographiques*

- [1] **Lefrère JJ, Rouger P.** ABREGES : Pratiques nouvelles de la transfusion sanguine. 3^{ème} ed. Elsevier Masson; 2009
- [2] **Genetet B.** Transfusion sanguine.Traité EMC hématologie.Elsevier Masson SAS;1992
- [3] **Muller JY.** Transfusion sanguine : Produits sanguins labiles.Elsevier Masson SAS;2011
- [4] **AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé).**Transfusion de globules rouges : produits, indications, alternatives.Transfus.Clin Biol 2002;9:333-56.
- [5] **AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé).**Transfusion de plasma frais congelé : produits, indications. Transfus Clin Biol 2002;9:322-32
- [6] **Laperche S, et al.**Transfusion sanguine: en toute sécurité infectieuse.La Presse Medicale; 2014.
- [7] **Couroucé AM, Pillonel J, Saura C.** Dépistage des marqueurs des infections transmissibles par transfusion sur les dons collectés en France de 1996 à 1998.Transfus Clin Biol 2000;7:153-70
- [8] **Lefrère JJ.** Biologie moléculaire et sécurité transfusionnelle.Transfus Clin Biol 1998;5:22-38

- [9] **Mifdal H, El Maliki B, Benchenni N.** Dépistage et risque résiduel en transfusion sanguine au Centre national de transfusion sanguine de Casablanca. 1er symposium international de virologique. Marrakech 2003;2:5–10.
- [10] **Lefrère JJ, Rouger P.** ABREGES : Transfusion sanguine. Elsevier Masson 5ème éd 2015;4:151-87
- [11] **Garnier F, Drouet M, Denis F.** Bactériologie médicale. Elsevier Masson SAS 3^{ème} éd 2016 ;11:111-7.
- [12] **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.** Transfusion de plasma frais congelé : produits, indications. Transfus Clin Biol 2002;9:322-32.
- [13] **Muller J-Y, et al.** Sécurité immunologique des transfusions. La Presse Medicale;2014.
- [14] **Rodhain F.** Fièvre jaune, dengue et autres arboviroses. EMC, Maladies infectieuses 2001.
- [15] **Sorge F, Minodier P, Velayudhan-Deschamps N.** Archives de pédiatrie 2016;23 :1284-90.
- [16] **Bourgeade A, Marchou B.** Fièvre jaune, dengue, encéphalite japonaise et virose West Nile, 4 arboviroses majeures. Médecine et maladies infectieuses 2003 ;33:385–95.
- [17] **Dussart P, Cesaire R, Sall A.** Maladies infectieuses, Elsevier Masson SAS 2012;9:1-24

- [18] **Rothman A.L.** Dengue: defining protective versus pathologic immunity. *The Journal of clinical investigation* 2004;113:946-51.
- [19] **Appanna R. et al.** Susceptible and protective HLA class 1 alleles against dengue fever and dengue hemorrhagic fever patients in a Malaysian population. *PloS one* 2010;5
- [20] **Sangkawibha N. et al.** Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand I. The 1980 outbreak. *American journal of epidemiology* 1984;120:653-69.
- [21] **Kliks S.C. et al.** Antibody-dependent enhancement of dengue virus growth in human monocytes as a risk factor for dengue hemorrhagic fever. *American journal of tropical medicine and hygiene* 1989;40:444-51.
- [22] **Morens D.M. et al.** Dengue shock syndrome in an American traveler with primary dengue 3 infection. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 1987;36:424-6.
- [23] **Desruelles F.** Dengue, chikungunya et autres arboviroses. In :Mokni M. *Dermatologie infectieuse*. Elsevier Masson SAS ; 2014,75-8.
- [24] **Lassel L, Pialoux G.** Infection à chikungunya. *Traité de médecine AKOS* 2008 ;3 :1-8.
- [25] **Gérardin P.** Aspects pédiatriques de la dengue et du chikungunya. *Archives de pédiatrie* 2010 ;17 : 86–90.
- [26] **Bouree P, Bisaro F, Ensaf A, Pierre AL.** *Option Bio* 2014;25:18-21.

- [27] **Petersen LR., Marfin AA, Gubler DJ.** West Nile virus. *JAMA* 2003; 290:524-8.
- [28] **Gubler DJ.** The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems. *Arch. Med. Res* 2002;33:330-42.
- [29] **Lanciotti RS, Ebel GD, Deubel V, Kerst A J, Murri S, Meyer R.et al.** Complete genome sequences and phylogenetic analysis of West Nile virus strains isolated from the United States, Europe and Middle East. *Virology* 2002 ;298:96-105.
- [30] **Solomon T J, How Ooi M, Beasley D W, Mallewa M.** West Nile encephalitis. *Brit Med* 2003;326:865-9.
- [31] **Sampson B, Armbrustmacher V.** West Nile encephalitis. The neuropathology of four fatalities. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2001;951:172-8.
- [32] **Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J, O'Leary D, Murray K. et al.** the 1999 West Nile Outbreak Response Working Group (2001) The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *New Engl. J. Med.* 2001;344:1807-14.
- [33] **Omalu BI , Shakir AA, Wang G, Lipkin WI., Wiley CA.** Fatal fulminant pan-meningo-polioencephalitis due to West Nile virus. *Brain Pathol* 2003;13:465-72.
- [34] **Nhan TX, Cao-Lormeau VM, Musso D.** *Revue francophone des laboratoires* 2014;2014:45-52

- [35] **European center for disease prevention and control.** rapid risk assessment. Zika virus infection outbreak, French Polynesia 14 february 2014;1-12.Disponible en ligne : <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Zika-virus-French-Polynesia-rapid-risk-assessment.pdf> [consulté le 24 mars 2018].
- [36] **Filipe A.R., Martins C.M., and Rocha H.** Laboratory infection with Zika virus after vaccination against yellow fever. Arch Gesamte Virusforsch 1973;43:315-9.
- [37] **Eftekhari-Hassanlouie S, Le Guern A,Oehler E.**La fièvre zika.La revue de médecine interne 2017;38:526-30.
- [38] **Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, et al.** Biology of Zika virus infection in human skin cells. Journal of Virology 2015;89:8880-96.
- [39] **Institut de Recherche pour le Développement.** Comment le virus zika infecte les cellules humaines. 2016 ; N° 483.
- [40] **Cordel N, Hébert V, Herrmann C.** Exanthème associé à l'infection par le virus Zika : données virologiques chez 2 patients. Journées Dermatologiques de Paris 2016;143:226.
- [41] **Dick GWA.** Zika virus II Pathogenicity and physical properties. Trans R Soc Trop Med Hyg 1952;46:521-34.
- [42] **Bell TM, Field EJ, Narang HK.** Zika virus infection of the central nervous system of mice. Arch Gesamte Virusforsch 1971;35:183-93.

- [43] **World Health Organization.** Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas. In : Epidemiological Alert. Geneva-WHO 2015.
- [44] **Karimi O., Goorhuis A., Schinkel J., Codrington J., Vreden S.G.S., Vermaat J.S., et al.**Thrombocytopenia and subcutaneous bleedings in a patient with Zika virus infection. Lancet 2016;387:939-40.
- [45] **Pozzetto B, Garraud O.**Transfusion clinique et biologique 2011 ;18:174-83
- [46] **Pozzetto B, Garraud O.**Transfusion clinique et biologique 2016 ;23:20-7.
- [47] **Centers for Disease Control and Prevention.**Outbreak of West-Nile-like viral encephalitis – New York 1999. Morb Mortal Wkly Rep. 1999;48:845-9.
- [48] **Petersen LR., Hayes EB.**Westward Ho? The spread of West Nile virus. N Engl J Med 2004;351:2257-9.
- [49] **Kramer L.D., Styer L.M., Ebel G.D.**A global perspective on the epidemiology of West Nile virus. Annu Rev Entomol 2008;53:61-81.
- [50] **Biggerstaff BJ., Petersen LR.**Estimated risk of West Nile virus transmission through blood transfusion during an epidemic in Queens, New York City. Transfusion 2002;42:1019-26.

- [51] **Biggerstaff BJ, Petersen LR.**Estimated risk of transmission of the West Nile virus through blood transfusion in the US, 2002. *Transfusion* 2003;43:1007-17.
- [52] **Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, Lanciotti RS, Page PL, Stramer SL, et al.**Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med* 2003;349:1236-45.
- [53] **Dodd RY, Gregory KR, Stramer SL.***Transfusion Medicine Reviews* 2015;29:153-61.
- [54] **Stramer SL,Markowitz MA.**Association Bulletin #13-02 – West Nile virus nucleic acid testing – revised recommendations. <http://www.aabb.org/programs/publications/bulletins/Pages/ab13-02.aspx>
- [55] **Paty MC.***Transfusion clinique et biologique* 2013 ;20:165-73.
- [56] **Biggerstaff BJ,Petersen LR.**Estimated risk of West Nile virus transmission through blood transfusion during an epidemic in Queens, New York City. *Transfusion* 2002;42:1019-26.
- [57] **Liumbruno GM.,Calteri D,Petropulacos K, et al.**The chikungunya epidemic in Italy and its repercussion on the blood system. *Blood Transfus* 2008;6:199-210.

- [58] **Brouard C, Bernillon P, Quatresous I, et al.** Estimated risk of Chikungunya viremic blood donation during an epidemic on Reunion Island in the Indian Ocean, 2005 to 2007. *Transfusion* 2008;48:1333-41.
- [59] **Petersen LR, Stramer SL, Powers AM.** Chikungunya virus: possible impact on transfusion medicine. *Transfusion Medicine Reviews* 2010;24:15-21.
- [60] **Stramer S.L, Fang C, Foster G.A, et al.** West Nile virus among blood donors in the United States, 2003 and 2004. *N Engl J Med* 2005;353:451-9.
- [61] **Busch M.P, Caglioti S, Robertson E.F, et al.** Screening the blood supply for West Nile virus RNA by nucleic acid amplification testing. *N Engl J Med* 2005;353:460-7.
- [62] **A-Nuegoonpipat A, Berlioz-Arthaud A, Chow V, Endy T, Lowry K, Mai LQ, et al.** Sustained transmission of dengue virus type 1 in the Pacific due to repeated introductions of different Asian strains. *Virology* 2004;329:505-12.
- [63] **Lee ching ng.** Dengue: lessons, challenges and new approaches, challenges in dengue surveillance and control. *WPSAR* 2011;2:1-3.
- [64] **Ng LC, Lam S, Teo D.** Epidemiology of dengue and chikungunya viruses and their potential impact on the blood supply. *ISBT Sci Ser* 2009;4:357-67.

- [65] **Wilder-Smith A,Chen LH,Massad E,Wilson ME.**Threat of dengue to blood safety in dengue-endemic countries.*Emer Infect Dis* 2009;15:8-11.
- [66] **Chinikar S,Ghiasi SM,Moradi M.,Madihi S.R.**Laboratory detection facility of dengue fever (DF) in Iran. The first imported case. *Int J Infect Dis* 2010;8
- [67] **Aghaie A,Aaskov J,Chinikar S,Niedrig M,Banazadeh S,Mohammadpour HK.**Frequency of dengue virus infection in blood donors in Sistan and Baluchestan province in Iran.*Transfusion and Apheresis Science* 2014;50:59-62
- [68] **Guzman MG,Halstead SB,Artsob H,Buchy P,Farrar J,Gubler DJ,et al.** Dengue: a continuing global threat. *Nat Rev Microbiol* 2010;8:7-16.
- [69] **Wiwanitkit V.**Non vector-borne transmission modes of dengue. *J Infect Dev Ctries* 2010;4:51-4.
- [70] **Chiueh TS.**Transfusion transmission risk of dengue viruses in an endemic area. *ISBT Sci Ser* 2011;6:313-5.
- [71] **Tambyah PA,Koay ES,Poon ML,Lin RV, Ong BK.**Dengue hemorrhagic fever transmitted by blood transfusion. *N Engl J Med* 2008;359:1526-7.

- [72] **Trent D, Shin J, Hombach J, Knezevic I, Minor P.** World Health Organization working group on technical specifications for manufacture and evaluation of dengue vaccines. *Vaccine* Geneva Switzerland 2009;28:8246-55.
- [73] **Jimenez A, Shaz BH, Bloch EM.** Zika Virus and the Blood Supply: What Do We Know?. *Transfusion Medicine Reviews* 2017;31:1-10.
- [74] **Marano G, Pupella S, Vaglio S, Liunbruno GM, Grazzini G.** Zika virus and the never-ending story of emerging pathogens and transfusion medicine. *Blood Transfus* 2016;14:95-100.
- [75] **Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al.** Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill* 2014;19.
- [76] **Pozzetto B, Memmi M, Garraud O.** Is transfusion-transmitted dengue fever a potential public health threat?. *World J Virol* 2015;4:113-23.
- [77] **Petersen LR, Busch MP.** Transfusion-transmitted arboviruses. *Vox Sang* 2010;98:495-503.
- [78] **AABB.** Association bulletin #16-03; Zika, dengue, and chikungunya viruses. February 1, 2016 ed.

- [79] **Food and Drug Administration (FDA)**. Recommendations for donor screening deferral, and product management to reduce the risk of transfusion-transmission of Zika virus: guidance for industry. Silver Spring, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and. Research, 2016.
- [80] **Kuehnert MJ, Basavaraju SV, Moseley RR, Pate LL, Galel SA, Williamson PC, et al**. Screening of blood donations for Zika virus infection—Puerto Rico, April 3–June 11, 2016. *Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65.
- [81] **Johansson MA, Mier Y, Teran-Romero L, Reefhuis J, Gilboa SM, Hills SL**. Zika and the risk of microcephaly. *N Engl J Med* 2016;375:1-4.
- [82] **Naing ZW, Scott GM, Shand A, Hamilton ST, van Zuylen WJ, Basha J, et al**. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2016;56:9-18.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

الفيروسات الناشئة وعلاقتها بتحاغن الدم

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيدة: **هناء الحلوة**

المزودة في: 16 فبراير 1992 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: تحاغن الدم - فيروسات - ناشئة - مخاطر.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيدة: سكيمة الحمزاوي
أستاذة في علم الأحياء الدقيقة
السيد: ياسين سخسوخ
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
السيد: أحمد كاووزي
أستاذ في طب الأطفال
السيدة: سعيدة طلال
أستاذة في الكيمياء الحيوية
السيدة: منى نزيه
أستاذة في علم الدم البيولوجي