
AVIS

relatif à l'actualisation des connaissances sur le risque de transmission des *Borrelia* via les produits sanguins labiles ou les greffes

27 Juin 2017

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a reçu le 4 avril 2017 une saisine de la Direction générale de la santé lui demandant d'actualiser l'avis du 19 février 2016 [1] concernant la transmission des *Borrelia* par les produits sanguins labiles, les greffes d'organes, de tissus et de cellules, au vu des dernières données scientifiques publiées.

Transmission *via* les produits sanguins labiles

Une transmission d'agents infectieux par transfusion de produits sanguins labiles nécessite plusieurs conditions : prélèvement des produits sanguins chez un donneur en phase de bactériémie, viabilité de la bactérie pendant toute la durée de conservation des produits et capacité à induire la maladie chez le receveur.

Dans la borréliose de Lyme, la bactériémie est précoce, contemporaine de la présence de l'érythème migrant, avec un inoculum faible, voire très faible. Sa durée, habituellement de quelques jours, peut atteindre un mois. La bactérie peut survivre plusieurs semaines dans des concentrés de globules rouges [2]. Un modèle animal murin a montré une transmission de *Borrelia burgdorferi* *via* des produits sanguins directement transfusés sans phase de fractionnement, de réfrigération ou de stockage [3].

Concernant *Borrelia miyamotoi*, seul agent de fièvres récurrentes présent dans les tiques en Europe occidentale et notamment en France [4], la bactériémie se manifeste par un syndrome pseudo-grippal durant 2 à 5 jours. Deux à trois épisodes récurrents espacés de 9 jours en moyenne [5] sont possibles chez des patients non traités par antibiothérapie lors du premier accès fébrile. Un modèle murin atteste de la transmission de *B. miyamotoi* *via* une transfusion de produits sanguins fraîchement prélevés ou conservés pendant 7 jours [6], ce qui ne correspond pas aux durées de conservation conventionnelle pour une utilisation chez l'Homme.

Ainsi, dans son avis du 19 février 2016, le HCSP concluait qu'un risque transfusionnel théorique ne pouvait être exclu pour la borréliose de Lyme. Cependant, aucun cas humain de contamination *via* les produits sanguins humain labiles n'a été rapporté dans la littérature. De même, aucun cas de transmission par des greffes d'organes, de tissus ou de cellules n'a été documenté. Le HCSP encourageait la conduite d'études complémentaires sur les différents modes de transmission des *Borrelia*.

Afin de réactualiser son avis en fonction de l'état des connaissances, le HCSP s'est intéressé à la seule nouvelle étude sur ce thème publiée depuis l'avis du HCSP [1] et parue en mars 2016 dans *Transfusion* [7]. Les auteurs ont étudié la capacité de survie de *Borrelia miyamotoi* dans les différents types de produits sanguins, labiles (concentrés de globules rouges, unités plaquettaires, plasma frais) conservés dans les mêmes conditions de température et de durée que celles utilisées habituellement en médecine humaine. Les produits sanguins infectés ont été injectés à des souris SCID (*severe combined immunodeficiency*) et à des souris

immunocompétentes après différents temps de conservation. Les souris SCID peuvent être contaminées par des concentrés de globules rouges infectés quelle que soit la durée de stockage, par du plasma frais injecté le même jour que celui du prélèvement et par des unités plaquettaires. En revanche, il n'a pas été observé de transmission par du plasma frais congelé après une durée de stockage de 30 jours. Les souris SCID ont présenté une charge bactérienne élevée qui n'a pas diminué dans le temps. Dans le petit effectif de souris immunocompétentes de l'étude, la transmission de *B. miyamotoi* par les globules rouges, les plaquettes et le plasma frais a été constatée mais de façon moins constante ; aucune transmission n'a été observée avec du plasma frais congelé conservé 30 jours. La charge bactérienne est significativement plus basse que chez les souris SCID avec disparition de la bactériémie en 7 à 9 jours. Il ressort de cette étude qu'il existe chez des souris SCID une transmission de *B. miyamotoi* via les globules rouges ou les plaquettes utilisés dans les conditions de stockage habituelles, avec un risque de développer l'infection.

L'extrapolation de ces résultats à l'Homme appelle cependant les plus grandes réserves. En effet, il faut prendre en compte que les différentes espèces de souris demeurent les hôtes naturels de *Borrelia* et sont de ce fait plus réceptives à l'agent infectieux que l'Homme. De plus, les inocula utilisés dans ce modèle expérimental étaient très élevés (de 10^3 à 10^4 bactéries/ml), bien supérieurs à ceux généralement observés dans les prélèvements sanguins de patients infectés par *B. burgdorferi* [8].

Par ailleurs, une étude effectuée par le Centre national de référence des *Borrelia* sur 575 échantillons sanguins prélevés en France de 2010 à 2016 chez des patients fébriles après morsure de tique avérée ou suspectée n'a pas mis en évidence d'ADN de *B. miyamotoi* ou d'autres agents de fièvres récurrentes dans le sang [4].

Les patients immunodéprimés, qui représentent une proportion importante des personnes transfusées, peuvent développer des infections graves (encéphalites notamment) avec *B. miyamotoi* [9]. Chez ces patients, la quantité de bactéries nécessaire au développement de l'infection est plus faible que chez une personne immunocompétente. En l'absence de moyen d'inactivation efficace, un risque de transmission de *B. miyamotoi* chez ces patients ne peut être exclu, même s'il n'a jamais été rapporté.

Enfin, la sélection clinique des candidats au don de sang (personnes *a priori* immunocompétentes) comportant à l'interrogatoire pré-don des questions adaptées (signes cliniques en faveur d'une infection, syndrome fébrile dans les 14 jours précédant le don) auxquelles une réponse positive conduit à l'exclusion du donneur [10] et l'absence à ce jour de cas rapportés de borrelioses transmises par transfusion font toujours considérer ce risque comme théorique.

Transmission via les greffes d'organes, de tissus ou de cellules

Concernant le risque de transmission par greffes d'organes, de tissus ou de cellules, l'Agence de la biomédecine a procédé à une recherche bibliographique entre 2015 et 2017 et n'a identifié aucune publication mentionnant une transmission de *Borrelia* par cette voie.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique :

- **souligne :**
 - qu'il n'existe aucun cas rapporté de transmission de *Borrelia* à l'Homme par transfusion sanguine ou par greffe ;
 - que, dans l'hypothèse où un donneur asymptomatique serait en phase bactériémique, la charge bactérienne serait inférieure à celle de l'inoculum utilisé dans les modèles expérimentaux animaux ;
 - que la transposition à l'Homme des résultats de l'étude publiée en 2016 et réalisée sur des souris avec *B. miyamotoi* appelle les plus grandes réserves ;
 - que l'ADN de *B. miyamotoi* n'a pas été détecté à ce jour dans des échantillons sanguins humains en France.

- **ne modifie pas ses recommandations du 19 février 2016 [1].**

Ces préconisations élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis sont susceptibles d'évoluer en fonction des nouvelles données.

L'avis a été voté par voie électronique le 27 juin 2017 par la Commission spécialisée Maladies infectieuses et maladies émergentes : 15 membres sur 18 membres qualifiés ont participé au vote. Aucun conflit d'intérêt soumis à déport, le texte a été approuvé à l'unanimité des votants.

Références

1. Avis du HCSP relatif à la borréliose de Lyme du 19 février 2016. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=564>
2. Nadelman RB et al. Survival of *Borrelia burgdorferi* in human blood stored under blood banking conditions. *Transfusion* 1990 ; 30(4) :298-301.
3. Gabitzsch ES et al. Transfer of *Borrelia burgdorferi* s.s infection via blood transfusion in a murine model. *J Parasitol* 2006; 92 (4):869-70.
4. CNR *Borrelia*. Rapport d'activité 2016 (non encore publié, données transmises par le CNR).
5. Krause PJ et al. *Borrelia miyamotoi* infection in nature and humans. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21 (7): 631-639.
6. Krause PJ, et al. Blood transfusion transmission of the tick-borne relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in mice. *Transfusion* 2015; 55(3): 593-97.
7. Thorp A, Tonnetti L. Distribution and survival of *Borrelia miyamotoi* in human blood components. *Transfusion* 2016: 56; 705-711.
8. Wormser GP, Bittker S., Cooper D., et al. Yield of Large-volume Blood cultures in patients with early Lyme disease. *J. Infect. Dis.* 2001; 184; 1070-1072?
9. Gugliotta JL, et al. Meningoencephalitis from *Borrelia miyamotoi* in immunocompromised patient. *N Engl J Med* 2013 ; 368 ; 240-245.
10. Référentiel de sélection du donneur de mars 2014. (Guide interne de l'Etablissement Français du Sang destiné aux médecins de collecte - édition juillet 2016).

Liste des membres du Groupe de travail ayant répondu à cette saisine

Céline CAZORLA, HCSP

Christian DEVAUX, HCSP

Rachid DJOUDI, Etablissement français du sang

Sophie LUCAS-SAMUEL, Agence de la biomédecine

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies infectieuses et maladies émergentes

Le 27 juin 2017

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr