



**DOCUMENT PÉDAGOGIQUE DU COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL :  
TRANSFUSION ET CYTOMÉGALOVIRUS DANS LE  
SYSTÈME CANADIEN D'APPROVISIONNEMENT EN SANG**

Préparation : Dre Susan Nahirniak  
Dre Lani Liebermann  
Dre Jutta Preiksaitis  
Dre Donna Wall

Représentante du ministère provincial : Judy Hoff (Saskatchewan)

Date de publication originale : Le 4 mai 2017

Le cytomégalovirus (CMV) est un virus herpétique dont la séroprévalence se situe entre 40 et 80 % et varie selon l'âge, l'origine géographique et le statut socio-économique.<sup>1,2,3</sup> Le CMV se transmet par contact direct avec des tissus ou des sécrétions (sang, salive, urine ou lait maternel). Il demeure latent pendant une période indéterminée, dans les cellules mononucléaires et parfois dans d'autres tissus, chez les personnes ayant déjà été infectées, mais les personnes en bonne santé sont généralement asymptomatiques. Une infection par le CMV peut causer des complications graves chez les personnes immunodéprimées, comme la pneumonie interstitielle, l'hépatite, la rétinite et l'encéphalite.

La pathogenèse du CMV transmis par transfusion est incertaine. Bien qu'on ait mis l'accent sur la possible infectiosité des donneurs de sang en séroconversion, on a décrit la réactivation du CMV chez les individus séropositifs comme faisant partie du vieillissement normal. Par ailleurs, il se peut aussi que le CMV se transmette par une réactivation ultérieure du virus chez une personne ayant reçu une transfusion de cellules infectées de manière latente uniquement. Contrairement à d'autres virus transmissibles par transfusion, les dépistages effectués par les fournisseurs de sang dépendent des analyses sérologiques qui déterminent s'il y a eu une exposition préalable au CMV. Conçues comme des tests de diagnostic permettant de détecter une infection active au CMV, les méthodes actuelles de test des acides nucléiques ne sont pas autorisées pour le dépistage, car elles ne peuvent pas détecter les faibles taux d'ADN du CMV chez les donneurs en séroconversion. En outre, l'ADN du CMV observé chez ces individus pourrait représenter de l'ADN libre du CMV dans des cellules non infectieuses, plutôt que des virions infectieux.<sup>4,5</sup> Actuellement, les cliniciens qui demandent des unités « CMV négatives » au Canada reçoivent des composants provenant de donneurs ne possédant pas d'anticorps IgG ou IgM détectables. Les globules rouges et les produits plaquettaires déleucocytés avant l'entreposage sont considérés comme sûrs du point de vue du cytomégalovirus.

Par le passé, il y a eu des cas d'infections à la suite d'une transmission du CMV par voie transfusionnelle, à des taux pouvant atteindre 60 % avec du sang total labile chaud<sup>7</sup>.



Cependant, les techniques actuelles de réduction leucocytaire avant l'entreposage ont entraîné un fort déclin du taux de transmission, qui est aujourd'hui estimé à 1 sur 13 575 000.<sup>8</sup> En 2016, Maria Mainou et ses collègues ont procédé à une revue systématique et à une méta-analyse de onze études pour évaluer l'impact de la déleucocytation – avec ou sans analyses sérologiques du sang des donneurs – sur la réduction des risques d'infection par le CMV liés à la transfusion. Bien que la qualité de certaines études puisse soulever des préoccupations, aucune des études n'indiquait une augmentation des risques d'infection par le CMV (données cliniques ou résultats d'analyses de laboratoire) lors de la comparaison des unités déleucocytées aux unités non testées (n = 5); des unités déleucocytées aux unités séronégatives pour le CMV (n = 3) et des unités déleucocytées à des unités déleucocytées séronégatives pour le CMV (n = 2).<sup>9</sup>

En 2012, on a demandé au Comité consultatif national d'évaluer les données sur la transmission du CMV par voie transfusionnelle et le rapport risque-bénéfices en cas de modification de la méthode de dépistage du CMV afin d'aider les services de transfusion des hôpitaux canadiens et la Société canadienne du sang à aborder a) la complexité que représente les pratiques cliniques très variées en ce qui concerne les demandes de produits séronégatifs pour le CMV, b) la disponibilité limitée des composants séronégatifs (en particulier les produits plaquettaires HLA compatibles) qui retarde souvent les transfusions et c) les difficultés que cause la gestion de doubles stocks. En raison des améliorations continues du procédé de déleucocytation et des données sur les pratiques au Canada et les pays où il n'est pas obligatoire d'utiliser des composants sanguins séronégatifs pour le CMV, même pour les patients à risque élevé, les membres du groupe de travail sur le CMV du Comité consultatif national ont considéré qu'il ne faisait aucun doute que l'élimination de l'utilisation systématique de composants séronégatifs pour le CMV réduirait le taux de gaspillage des composants, améliorerait la capacité du fournisseur de sang à répondre à la demande et réduirait le coût par unité sans compromettre la sécurité du patient.

Au mois de février 2017, le Comité consultatif national a approuvé les recommandations suivantes :

**Recommandation n° 1**

**Le Comité consultatif national recommande que les produits déleucocytés, c'est-à-dire dépourvus de CMV, et les produits séronégatifs pour l'IgG anti-CMV soient considérés comme équivalents, sauf pour les transfusions intra-utérines.**

**Recommandation n° 2**

**Le Comité consultatif national recommande que la Société canadienne du sang mette fin au processus actuel de test et de fourniture d'unités séronégatives pour le CMV aux installations hospitalières, et qu'elle mette au point un nouveau processus visant à conserver un stock réduit de composants sanguins séronégatifs pour le CMV destinés uniquement aux transfusions intra-utérines.**



### **Recommandation n° 3**

**Le Comité consultatif national recommande que la Société canadienne du sang étudie la possibilité de constituer une petite réserve de composants sanguins séronégatifs pour le CMV sur lequel elle réalisera un test de dépistage et un test des acides nucléiques, juste pour la transfusion intra-utérine.**

En ce qui concerne la fourniture de composants séronégatifs pour le CMV destinés à la transfusion intra-utérine, le risque pour cette population précise était compensé par la capacité du fournisseur de sang à répondre aux besoins cliniques. Au Canada, les transfusions intra-utérines sont relativement peu fréquentes, pratiquées dans des services hautement spécialisés, généralement prévues et nécessitent déjà des phénotypes spéciaux et des modifications de globules rouges ou de plaquettes. Par conséquent, la Société canadienne du sang est en mesure de fournir des unités séronégatives pour cette population à haut risque.

Les membres du groupe de travail du Comité consultatif national sont conscients qu'il n'existe pas de méthode de test des acides nucléiques pour le CMV approuvée comme méthode de criblage à haut débit; cependant, grâce à la petite réserve nécessaire pour la transfusion intra-utérine, on pourra peut-être, à l'avenir, ajouter un test des acides nucléiques pour le CMV, si cela est jugé bénéfique pour réduire le risque pendant la fenêtre sérologique chez les fœtus.

Il existe différents modes d'infection congénitale par le CMV, à savoir : a) l'infection initiale d'une femme enceinte séronégative, b) la réinfection d'une femme déjà séropositive ou c) la réactivation du virus chez une femme déjà séropositive, la transmission du CMV par voie transfusionnelle étant potentiellement impliquée dans les deux premiers modes d'infection. La transfusion intra-utérine est l'un des rares cas où les leucocytes du donneur arrivent à survivre de façon extrêmement prolongée chez le receveur, ce qui augmente les chances de réactivation du CMV dans les unités qui présentent une infection latente. Parmi les fœtus infectés par voie congénitale, 10 % présenteront une microencéphalie, un retard de croissance, une hépatosplénomégalie, des cytopénies, une chorioretinite, des anomalies touchant le système nerveux central et une perte auditive liée au nerf sensoriel à la naissance. Le taux de mortalité peut atteindre 29 %. Par ailleurs, 10 à 15 % des nourrissons asymptomatiques à la naissance présenteront des symptômes, le plus souvent une perte auditive liée au nerf sensoriel.<sup>10</sup> Étant donné l'importance et le fardeau cliniques pour les nouveau-nés infectés, la difficulté à surveiller les infections fœtales et l'absence de traitement intra-utérin efficace, on a formulé les recommandations ci-dessus.

Ces recommandations ne s'appliquent PAS aux nouveau-nés présentant un faible poids de naissance. La raison principale en est que le CMV est excrété dans le lait maternel, or la transmission par cette voie est bien plus risquée que la transmission par voie transfusionnelle. Selon une étude prospective impliquant 462 mères et 539 nourrissons dont le poids de naissance était inférieur ou égal à 1 500 g, le taux de séoprévalence chez les mères s'élevait à 76,2 %. Vingt-sept des nourrissons avaient développé une infection postnatale par le CMV à douze semaines à cause d'un allaitement à du lait maternel séropositif. La maladie était en



phase symptomatique chez cinq de ces nourrissons et elle a entraîné la mort de trois d'entre eux.<sup>11</sup> Par ailleurs, le rapport risque-bénéfices est également altéré par le fait que le dépistage du CMV pourrait être effectué en analysant l'urine, la salive ou une tache de sang séché dans la plupart des services qui prennent en charge les nourrissons à faible poids de naissance. Il serait alors possible de mettre au point un traitement contre l'infection par le CMV dans la période postnatale avec du ganciclovir et d'autres agents antiviraux, quel que soit le mode d'infection.<sup>10</sup> Certaines personnes sont également d'avis qu'il faut profiter de la nature protectrice d'un transfert passif des anticorps contre le CMV chez les donneurs séroconvertis pour prévenir l'infection chez ces nourrissons allaités. Enfin, aucune augmentation des cas d'infection n'a été constatée dans les deux hôpitaux canadiens (Hospital for Sick Kids et Stollery Children's Hospital) qui n'utilisent plus de produits sanguins séronégatifs pour le CMV pour les nouveau-nés présentant un faible poids à la naissance depuis plus de dix ans.



## RÉFÉRENCES CITÉES

1. Lancini DV, Faddy HM, Ismay S, Chesnau S, Hogan C, Flower RL. Cytomegalovirus in Australian blood donors: seroepidemiology and seronegative red blood cell component inventories. *Transfusion* 2016; 56(6 Pt2):1616-21.
2. Roback JD. CMV and blood transfusions. *Reviews in medical virology* Jul-Aug 2002 12(4):211-219.
3. Furui Y, Satake M, Hoshi Y, Uchida S, Suzuki, K, Tadokora, K. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in Japanese blood donors and high detection frequency of CMV DNA in elderly donors. *Transfusion Complications*. 2013 Volume 53, 2190-2197.
4. Preiksaitis JK. Prevention of transfusion-acquired CMV infection: is there a role for NAT? *Transfusion* 2003 Mar; 43(3):302-5.
5. Ziemann M, Krueger S, Maier AB, Unmack A, Goerg S, Henning H. High prevalence of cytomegalovirus DNA in plasma samples of blood donors in connection with seroconversion. *Transfusion* 2007; 47(11):1972-83.
6. Drew WL, Tegtmeier GE, Alter HJ, Laycock ME, Miner RC, Busch MP. Frequency and duration of plasma CMV viremia in seroconverting blood donors and recipients. *Transfusion* 2003; 43:309-13.
7. Allain JP, Stramer SL, Carneiro-Prioetti AB, et al. Transfusion Transmitted Infectious Diseases. *Biologicals* April 2009; 37(2):71-77.
8. Seed CR, Wong J, Polizzotto MN, Faddy H, Keller AJ, Pink J. The residual risk of transfusion transmitted cytomegalovirus infection associated with leucodepleted blood components. *Vox Sang* 2015; 109:11-17.
9. Mainou M, Alahdab F, Tobian AA, Asi N, Mohammed K, Murad MH, Grossman BJ. Reducing the risk of transfusion transmitted cytomegalovirus infection: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2016; 56(6 Pt2):1569-80.
10. Nyholm JL, Schleiss MR. Prevention of maternal cytomegalovirus infection: current status and future prospects. *Intl J Wom Health* 2010; 2:23-35.
11. Josephson CD, Caliendo AM, Easley KA, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes MT, Patel RM, Hilyer CD, Roback JD. Blood Transfusion and Breast Milk Transmission of Cytomegalovirus in Very Low-Birth-Weight Infants A Prospective Cohort Study. *JAMA Pediatr* 2014; 168(11):1054-1062.

## AUTRES RESSOURCES PRISES EN COMPTE POUR LA FORMULATION DES RECOMMANDATIONS

### Transfusion néonatale

Delaney M, Mayock D, Knezevic A, Norby-Slycord C, Kleine E, Patel R, Easley K, Josephson C. Postnatal cytomegalovirus infection: a pilot comparative effectiveness study of transfusion safety using leukoreduced only transfusion strategy. *Transfusion* 2016 Aug; 56(8):1945-50.

### Transplantations de cellules souches hématopoïétiques

Hall S, Danby R, Osman H, Peniket A, Rocha V, Craddock C, Murphy M, Chaganti S. Transfusion in CMV seronegative T-depleted allogeneic stem cell transplant recipients with CMV-unselected blood components results in zero CMV transmissions in the era of universal leukocyte reduction: a UK dual centre experience. *Transfusion Medicine* 2015; 25(6):418-23.



Kekre N, Tokessy M, Mallick R, McDiarmid S, Huebsch L, Bredeson C, Allan D, Tay J, Tinmouth A, Sheppard D. Is cytomegalovirus testing of blood products still needed for hematopoietic stem cell transplant recipients in the era of universal leukoreduction? *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(12):1719-24.

Nash T, Hoffmann S, Butch S, Davenport R, Cooling L. Safety of leukoreduced, cytomegalovirus (CMV)-untested components in CMV-negative allogeneic human progenitor cell transplant recipients. *Transfusion* 2012 Oct; 52(10):2270-2.

Thiele T, Kruger W, Zimmerman K, Itterman T, Wessel A, Steinmetz I, Dolken G, Greinacher A. Transmission of cytomegalovirus (CMV) infection by leukoreduced blood products not tested for CMV antibodies: a single-center prospective study in high-risk patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion* 2011; 51(12):2620-6.

Boeckh M, Nichols WG, Papanicolaou G, Rubin R, Wingard JR, Zaia J. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: Current status, known challenges, and future strategies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003 Sep; 9(9):543-58.

#### **Transplantation d'organes pleins**

Preiksaitis JK, Sandhu J, Strautman M. The risk of transfusion-acquired CMV infection in seronegative solid-organ transplant recipients receiving non-WBC-reduced blood components not screened for CMV antibody (1984 to 1996): experience at a single Canadian center. *Transfusion* 2002 Apr; 42(4):396-402.

Preiksaitis J, Nahirniak S, Mabilangan C, Fearon M, O'Brien S. Residual risk of transfusion-acquired cytomegalovirus (CMV) infection in CMV seronegative solid organ transplant recipients receiving CMV seronegative organs and leukodepleted blood products. 2015. Poster Presentation, Canadian Society of Transplantation.

#### **Pratique internationale**

Heddle NM, Boeckh M, Grossman B, Jacobson J, Kleinman S, Tobian AA, Webert K, Wong EC, Roback JD. AABB Committee Report: Reducing Transfusion Transmitted Cytomegalovirus Infections. *Transfusion* 2016 Jun; 56(6 Pt2):1581-7.

Lieberman L, Devine DV, Reesink HW, Panzer S, Wong J, Raison T, Benson S, Pink J, Leitner GC, Horvath M, Compernelle V, Prado Scuracchio PS, Wendel S, Delage G, Nahirniak S, Dongfu X, Krusius T, Juvonen E, Sainio S, Cazenave JP, Guntz P, Kientz D, Andreu G, Morel P, Seifried E, Hourfar K, Lin CK, O'Riordan J, Raspollini E, Villa S, Rebullà P, Flanagan P, Teo D, Lam S, Ang AL, Lozano M, Sauleda S, Cid J, Pereira A, Ekermo B, Niederhauser C, Waldvogel S, Fontana S, Desborough MJ, Pawson R, Li M, Kamel H, Busch M, Qu L, Triulzi D. Prevention of transfusion transmitted cytomegalovirus (CMV) infection: Standards of care. *Vox Sang* 2014 Oct; 107(3):276-311.



Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs (SaBTO). Cytomegalovirus Tested Blood Components Position Statement. March 2012. Available online: [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_132965](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_132965). Accessed April 26th, 2016.

Smith D, Lu Q, Yuan S, Goldfinger D, Fernando LP, Ziman A. A Survey of current practice for prevention of transfusion transmitted cytomegalovirus in the United States: Leucoreduction versus cytomegalovirus seronegative. *Vox Sang* Jan 2010; 98(1):29-36.