

VHE free or not VHE free

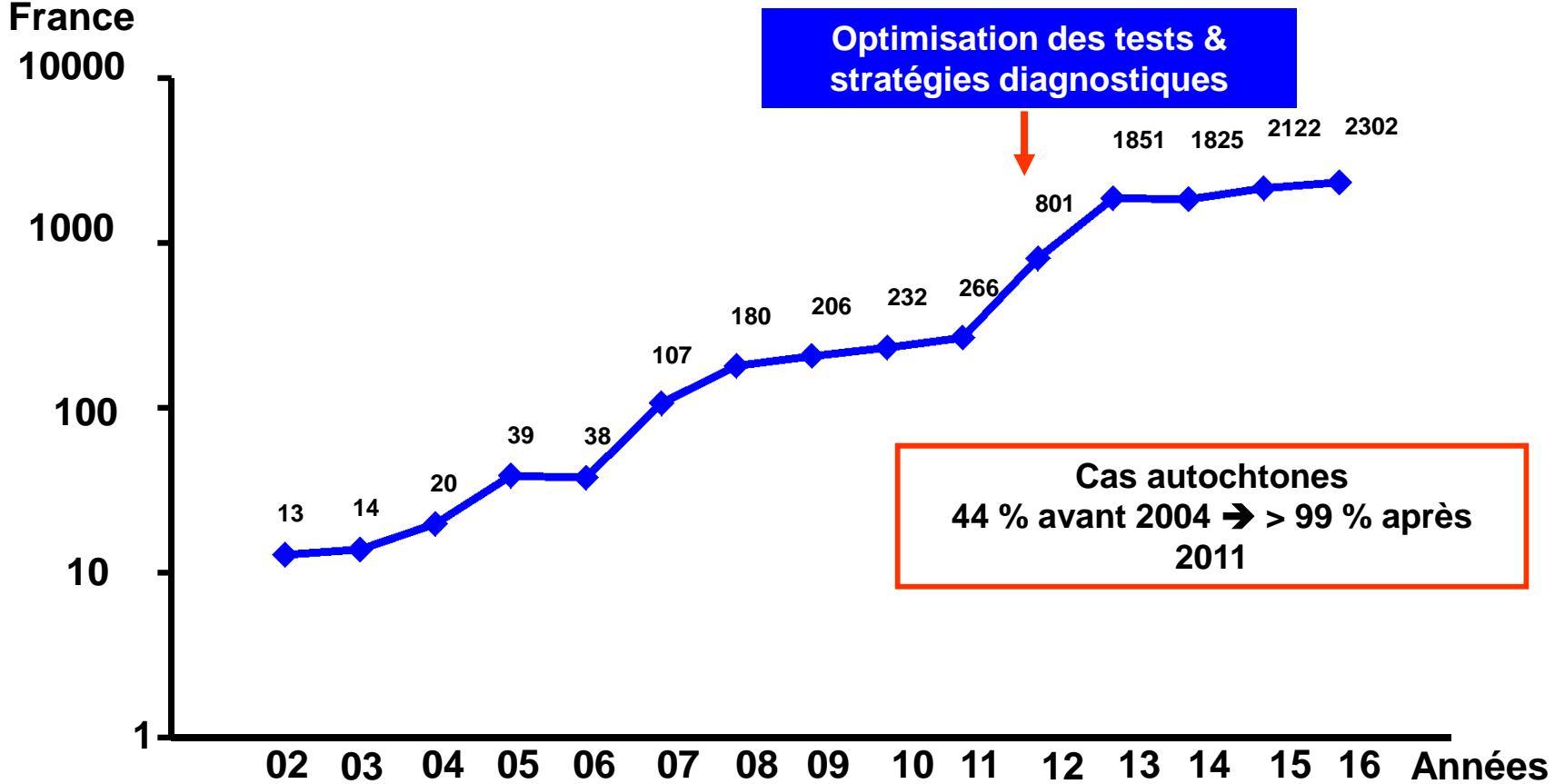
Florence ABRAVANEL

CHU Toulouse Purpan & INSERM U1043
CNR Hépatite E



VHE: 1^{ère} cause d'hépatite aiguë virale en France

Nombre de cas en France

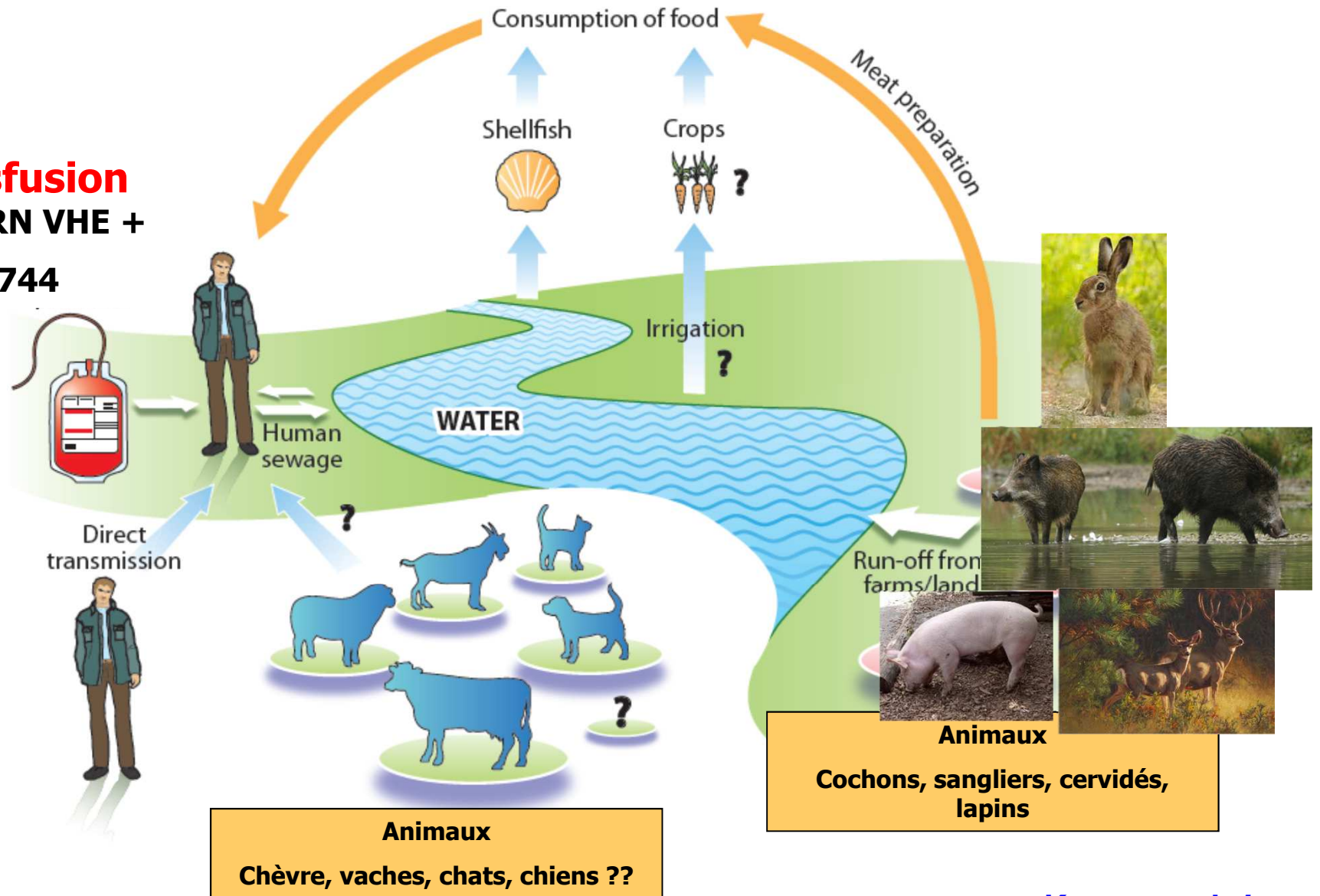


Transmission en Europe

Transfusion
Dons ARN VHE +

1/744

Gallian,
Transfusion 2017



Kamar et al, Lancet 2

Transmission via l'alimentation

✓ Etude de 1034 porcs à l'abattoir

- Détection Ac VHE: 59%
- 0/ 1034 muscle ARN VHE +
- 29/1034 (2,8%) foie ARN VHE +

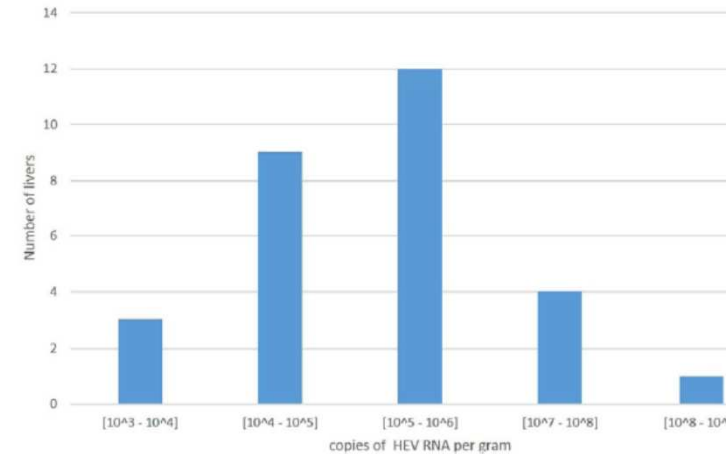


Fig. 1. HEV quantification in livers (HEV RNA copies per gram of liver).

Feurer, Int J food microbiol, 2017



Saucisses de foie (44% ARN VHE +)
Mansuy EID 11



Figatelles (58% ARN VHE +)

Colson JID 10

Pathogénèse

✓ **La plupart des infections sont **asymptomatiques****

Rein, *Hepatology* 2012 ; Said, *Emerg Infect Dis* 2009;
Guillois, *Clin Infect Dis*, 2015 → 70%

Pays en développement

Pays industrialisés

Génotypes 1 & 2 (inter-humain)

Génotypes 3 & 4 (zoonotique)

Adultes jeunes 15-35 ans

Adulte > 50 ans

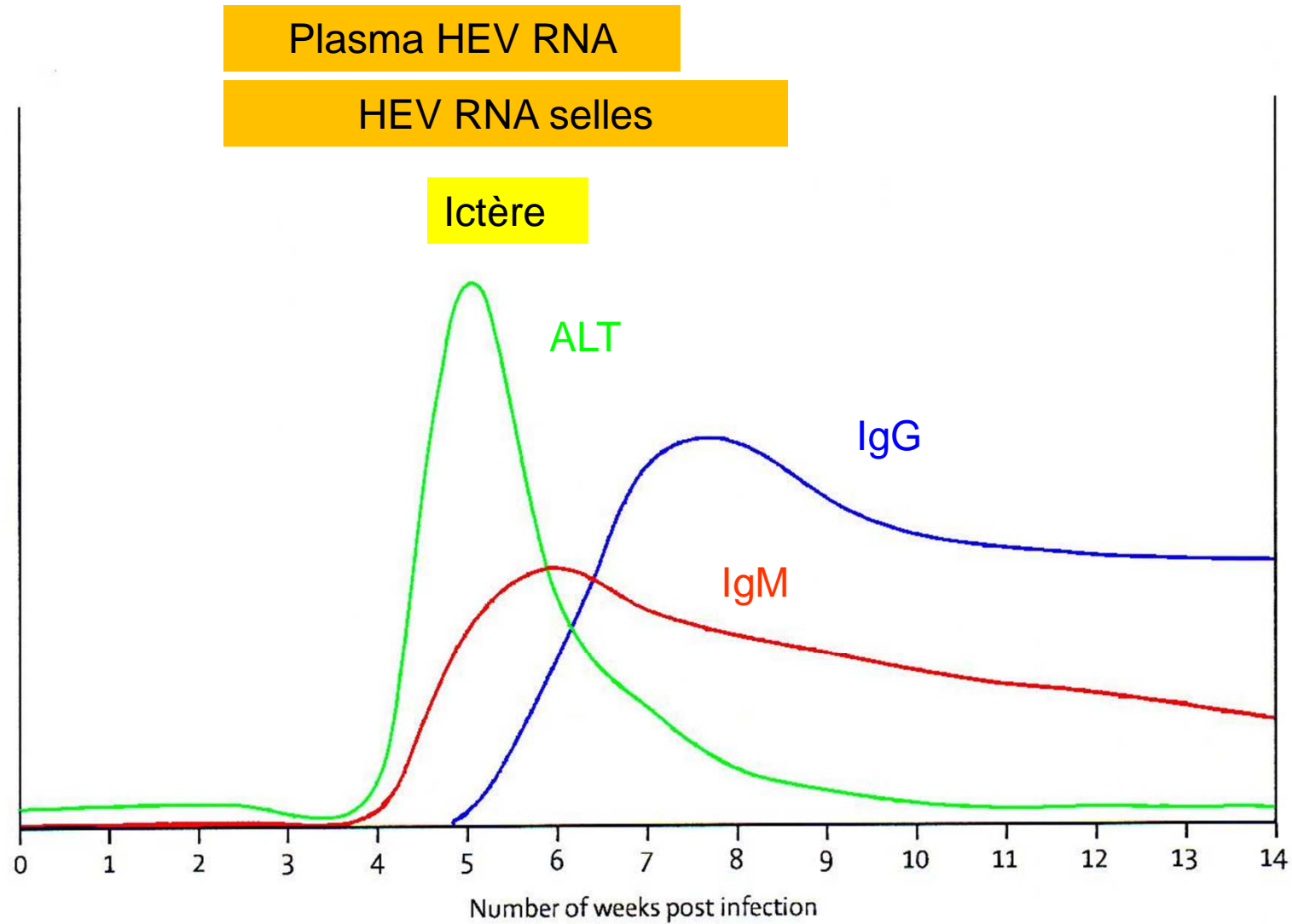
Homme

Homme

Formes fulminantes chez la femme
enceinte ou le sujet avec hépatopathies
chroniques
Khuroo, J Viral Hep 2003

Formes fulminantes chez le sujet avec
hépatopathies chroniques
Dalton, Lancet 2007; Peron, J Viral Hep 2007

Histoire naturelle



Manifestations extra-hépatiques

✓ **Glomerulonephrite** ± cryoglobulines

Kamar, *AJKD* 05 ; Kamar, *Am J Transplant* 11 ; Kamar, *Transplantation* 12, Pishke, *Lancet Infect Dis* 15; Guinaut, *Am J Kidney Dis*, 16



✓ **Thrombopénie, pancréatite aiguë**

Colson, *J Clin Microbiol* 08 ; Fouquet, *J Clin Virol* 10 ; Deniel, *J Clin Virol* 11

✓ **Atteintes neurologiques: ≈ 15%**

→ Guillain-Barré, Parsonage-Turner, méningo-encéphalites, multinévrite, ...

Kamar, *Am J Transplant* 10 ; Kamar, *Emerg Infect Dis* 11 ;
Maurissen, *Infection* 11 ; Despierres, *Emerg Infect Dis* 11 ;
Geursvankessel, *Clin Infect Dis* 13 ;
van den Berg, *Neurology* 14 ; van Eijk, *Neurology* 14...

Infection chronique chez les immunodéprimés

✓ Patients transplantés d'organe solides

Kamar, *NEJM* 2008 ; Gerolami, *NEJM* 2008 ;
Haagsma, *Liver Transpl* 2008 ; Halac, *Gut* 2011

✓ Patients en hémato-oncologie

Peron, *J Gastroenterol Hepatol* 2006 ;
Tamura, *Hepatol Res* 2007 ; Ollier, *Ann inter Med* 2009
Mansuy, *Clin Infect Dis* 2009 ; Tavitian, *J Clin Virol* 2010; *Emerg Infect Dis* 2015

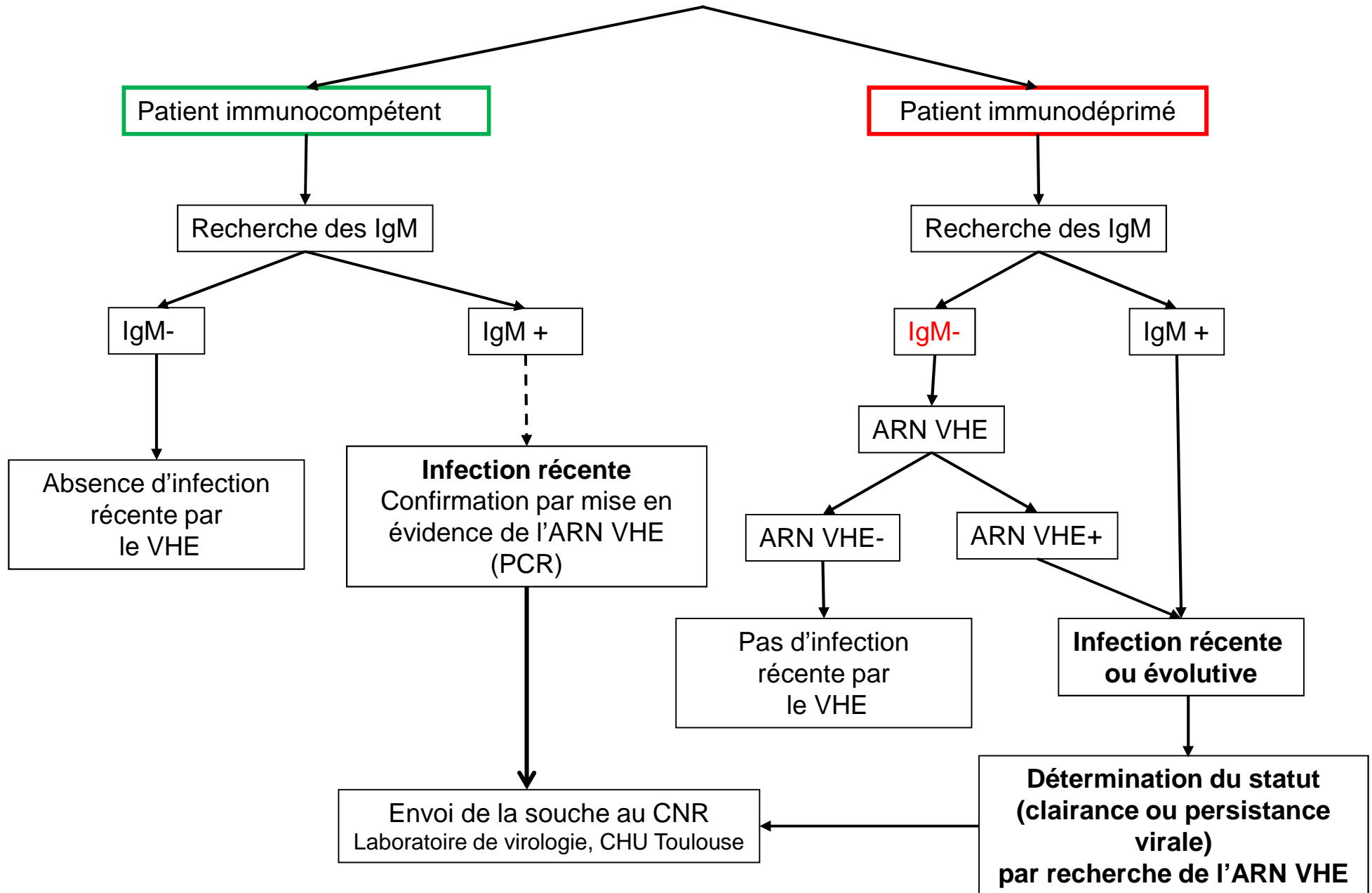
✓ Patients infectés par infection avec $CD4 < 200/mm^3$

Dalton, *NEJM* 2009 ; Colson, *J Clin Virol* 2009 ; Kenfak, *Emerg Infect Dis* 2011;
Kuniholm, *Hepatology* 2015

✓ Patients sous immuno-thérapie ?

Pourcentage d'évolution vers une infection chronique : 60%

Diagnostic d'une hépatite E aiguë



Risque de transmission transfusionnel ?

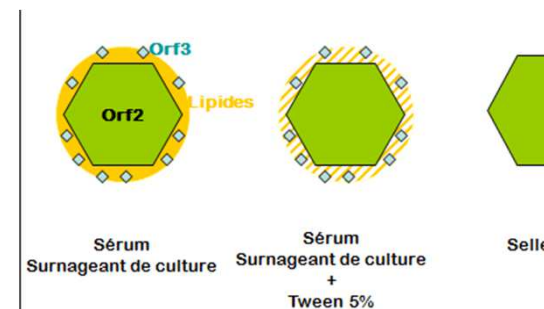
✓ **Modélisation :**

→ Dose minimal infectieuse $\sim 10^4$ UI

Infection pas systématique

→ Exposition à 13 dons infectés nécessaire pour que le risque transfusionnel soit équivalent au risque alimentaire

Hewitt, *Lancet* 2014, Tedder, *Transfusion* 2017



✓ Etude rétrospective de 60 transplantés ayant présenté une infection par le VHE

→ 7 ont été transfusés avec transmission démontrée pour 3/60 (5 %)

Lhomme, *Emerg Infect Dis* 2017

Transmission transfusionnelle: case report

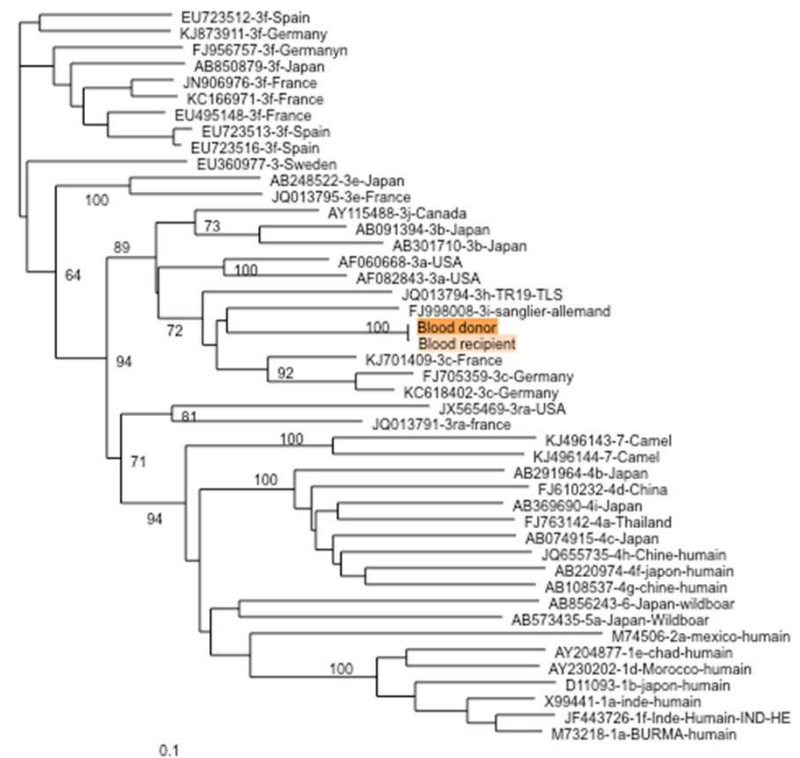
✓ Etude rétrospective de 60 transplantés ayant présenté une infection par le VHE

→ Hépatite E transfusionnelle chez un greffé cardiaque de 56 ans

→ Polyneuropathie : ARN VHE positif plasma, sang, LCR

→ Echec du traitement par Ribavirine

→ Décès par défaillance polyviscérale

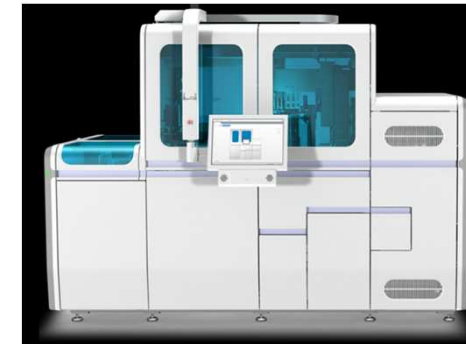


Stratégies de prévention pour les receveurs de PSL

- ✓ **Rationnel**
 - prévalence élevée des dons virémiques VHE
 - fréquence élevée de receveurs immunodéprimés
- ✓ **Méthodes d'inactivation**
 - amotosalen, + UV : non efficace pour VHE
Hauser, Blood 2014 ; Loyrion, Emerg Infect Dis 2017
 - riboflavine + UV : effet limité pour VHE
Owada, Transfusion 2014
- ✓ **Vaccin VHE non disponible et efficacité non démontrée dans le contexte d'une exposition IV**
- ✓ **Dépistage génomique VHE**

Dépistage génomique VHE

Pays	Dépistage génomique VHE			
	Implanté	A l'étude	En évaluation	Non recommandé
Danemark				X
France		X		
Allemagne		X		
Grèce			X	
Irlande	X			
Italie			X	
Pays-Bas	X			
Portugal			X	
Espagne			X	
Suisse		X		
Royaume-Uni	X			



Cobas 6800 Roche[®]



Procleix Grifols[®], su
Panther Hologic[®]

Domanovic, *Eurosurveillance* 2017

Stratégies de prévention pour les receveurs de MDP

- ✓ **Aucun cas rapporté de transmission du VHE par les MDP**
- ✓ **Pharmacopée européenne : ARN VHE sur le pool de plasma (virus inactivé)**
- ✓ **Procédés de fabrication des MDP : validation d'étapes d'inactivation/élimination du VHE**

Yunoki, Biologicals 2016 ; Farcet, Transfusion 2016

Conclusion

- ✓ **Prévalence élevée de l'infection à VHE**
- ✓ **Infections le plus souvent asymptomatiques mais pouvant être sévères :**
 - **insuffisance hépatique si hépatopathie pré-existante**
 - **hépatite E chronique chez l'immunodéprimé**
- ✓ **Risque transfusionnel documenté :**
 - ➔ **stratégies optimales de prévention à définir**

Remerciements

Service de Virologie

CHU de Toulouse

Centre National de référence VHE

Jacques Izopet

Sébastien Lhomme

Martine Dubois

Jean-Michel Mansuy

Sabine Chapuy-Regaud

Caroline Lefèvre

Romain Carcenac

Service de transplantation

CHU de Toulouse

Nassim Kamar

Olivier Marion

Service de Gastroenterologie

& Médecine Interne

CHU de Toulouse

Jean-Marie Péron

Laurent Alric

Ecole Nationale Vétérinaire Toulouse

Jean-Luc Guérin – Stéphane Bertagnoli

LBM français

Réseau CNR

EFS & INTS

Pierre Gallian

Yves Piquet

Syria Laperche

LFB

Benoit Flan

Steve Simoneau

Bruno You

Truro UK

Harry Dalton

Richard Bendall