



INSTITUT NATIONAL DE LA TRANSFUSION SANGUINE

Eléments de maîtrise du risque transfusionnel lié au virus de l'hépatite E

Syria LAPERCHE

Département des agents transmissibles par le sang
Centre National de Référence Risques Infectieux Transfusionnels
Institut National de la Transfusion Sanguine

Journée de médecine transfusionnelle
17^{ème} journée éducationnelle de la S.F.d' Hémaphérèse
24 novembre 2017

VHE généralités

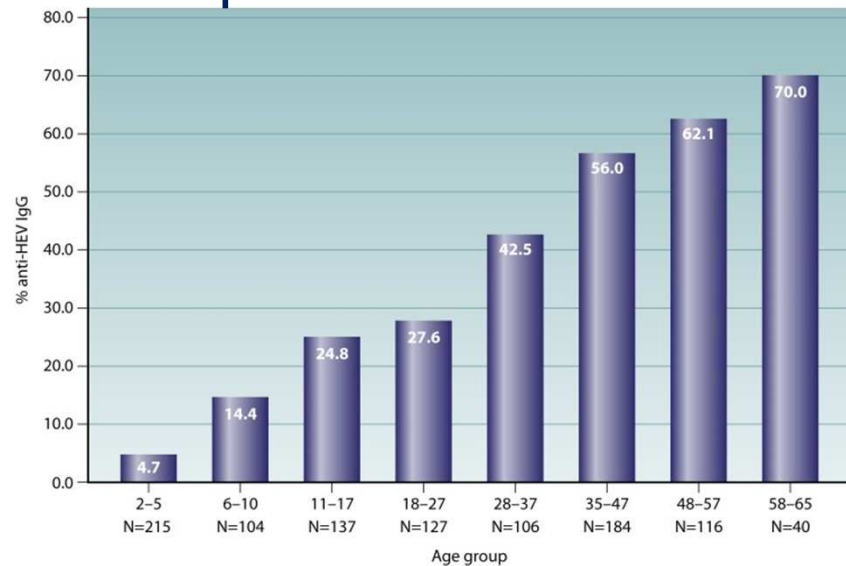
- *Hepeviridae*, virus à ARN, nu
- **Résistance** à ph acide, détergents, stabilité thermique
- 2 entités distinctes
 - Epidémique: pays à fbles conditions d'hygiène, transmission féco-orale, gt 1-2
 - **Autochtone** pays industrialisés, zoonose, transmission par voie alimentaire, gt 3(4)
- Incubation moy 40 jours
- Virémie : 4-6 semaines
- Clinique (gt3)
 - **67-98% asymptomatique**
 - hépatite aigue résolutive dans la plupart des cas en 3-4 semaines
 - manifestations extra hépatiques : neurologiques (5-20%), rénales, hématologiques..
 - Immunodéprimés : infection persistante (60%)

1- l'infection VHE autochtone est fréquente

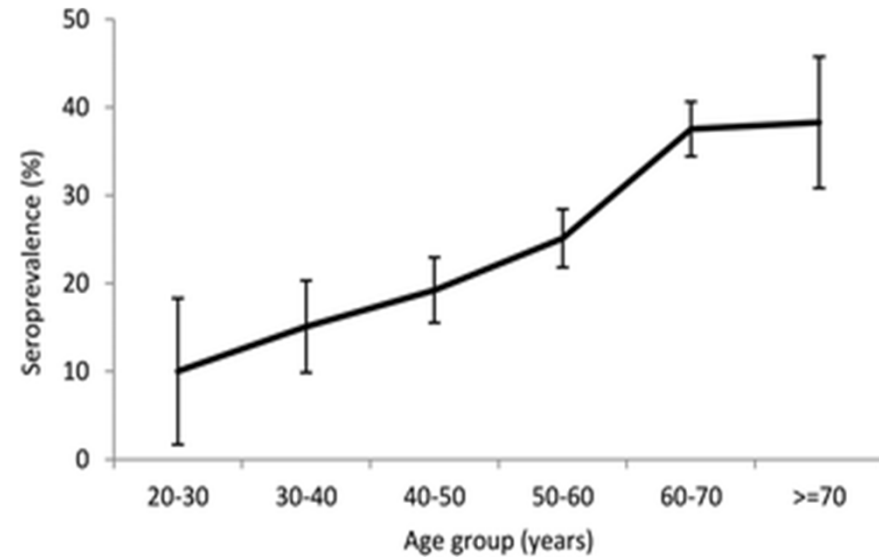
Seroprevalence IgG anti-VHE (test Wantai) chez les DS

Ecosse	4,7%	73/1559	Cleland, Vox Sang, 2013
Irlande	5,3%	57/1076	O'Riordan, Transfusion, 2016
Angleterre/ Galles	10%	58/595	Beale, Vox Sang, 2011
Norvège	14%	162/1200	Lange, Epidemio Inf, 2017
USA	18,8%	364/1939	Xu, Transfusion, 2013
Espagne	19,9%	216/1082	Sauleda, Transfusion, 2014
France	22,4%	2371/10 569	Mansuy Hepatology, 2016
Pays Bas	26,7%	1401/5239	Slot, Eurosurv, 2013
Italie (centre)	49%	153/313	Lucarelli Eurosurv, 2016
France Sud Ouest	52%	268/512	Mansuy, EID, 2012

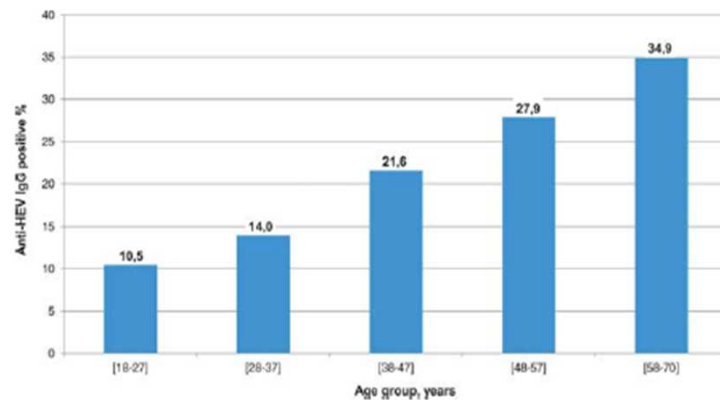
La séroprévalence IgG anti-VHE augmente avec l'âge et est plus fréquemment masculine



Anti-hepatitis E virus IgG distribution in Midi-Pyrenees area of France, according to age
[Kamar et al Clin Microbiol Rev. 2014](#)



Seroprevalence of antibodies against hepatitis E virus by age group in NL
[Van Gageldonk-Lafeber et al BMC Inf Dis 2017](#)



Donneurs de sang français
[Mansuy et al Hepatology 2016](#)

Hommes (25.0%, 95% CI 23.9-26.2) > femmes (19.5%, 95% CI 18.4-20.6) (P < 0.001)

FIG. 2. Prevalence of anti-HEV IgG in donors by age group (square brackets).

Infection à VHE : infection réémergente

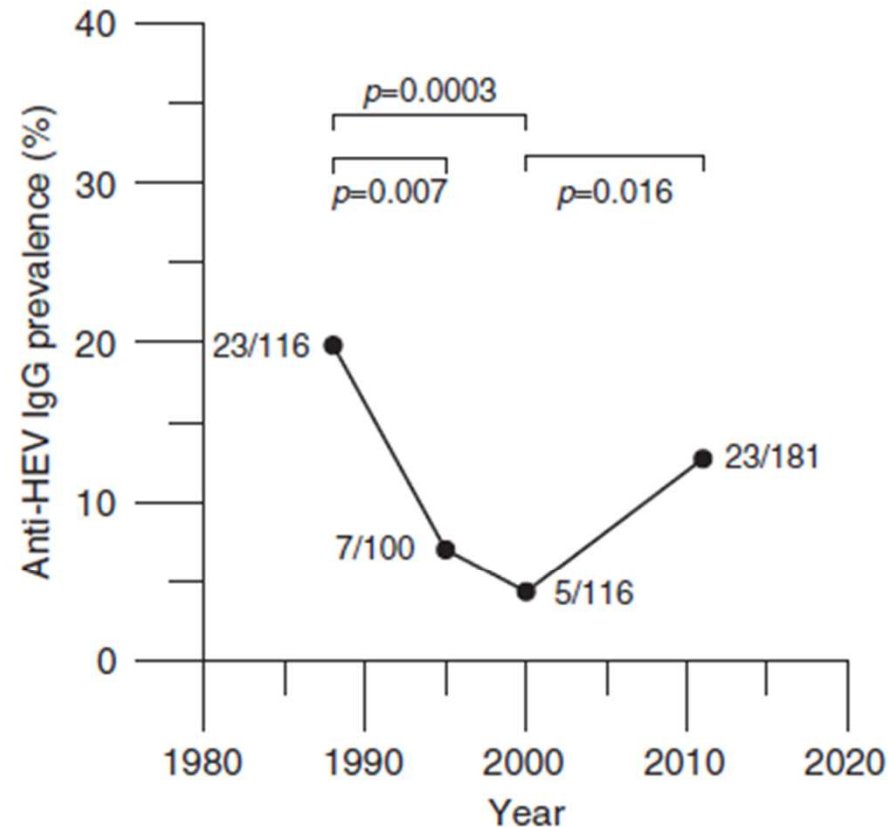


Fig. 2. Anti-HEV IgG seroprevalence among donors aged 18 to 21 in 1988, 1995, 2000, and 2011. The total number of samples and the number of anti-HEV-positive samples are indicated for each time point. The numbers above the bars denote the two-sided p values calculated using the chi-square method.

2- l'infection VHE autochtone est transmissible par transfusion

Infection à VHE données d'hémovigilance en France

21 produits impliqués de 2006 à 2015

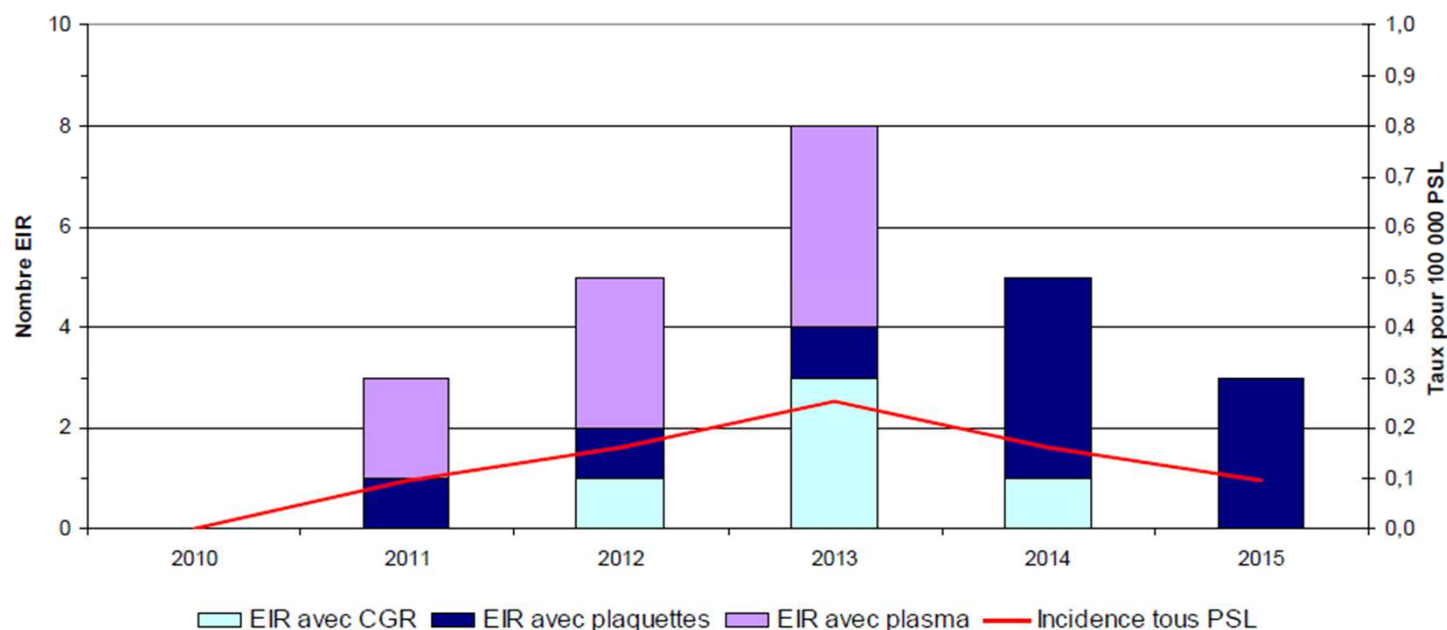
8 PFC dont 2 IA et 5 SD

5 CGR

8 plaquettes (4 CPA et 4 MCP dont 1 IA)

Incidence moyenne: 0,1 infection pour 100000 PSL délivrés

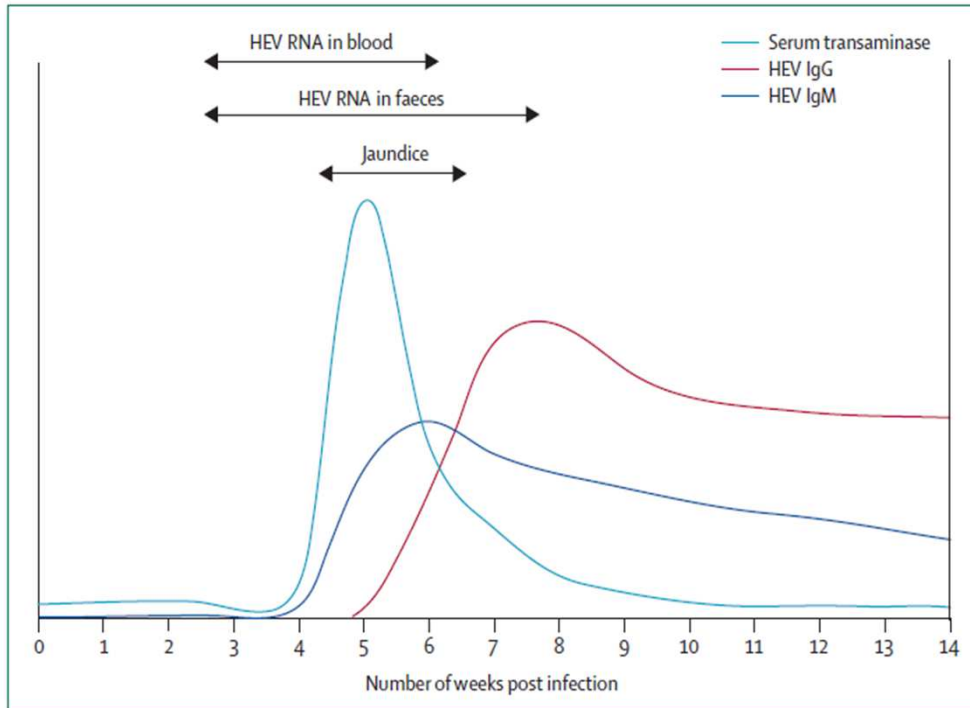
Figure 30 : Evolution des infections virales à VHE déclarées d'imputabilité 2 à 3, 2010-2015



VHE et risque transfusionnel : le donneur

Virémie

4 à 6 semaines



Kamar Lancet 2012

68,4 jours

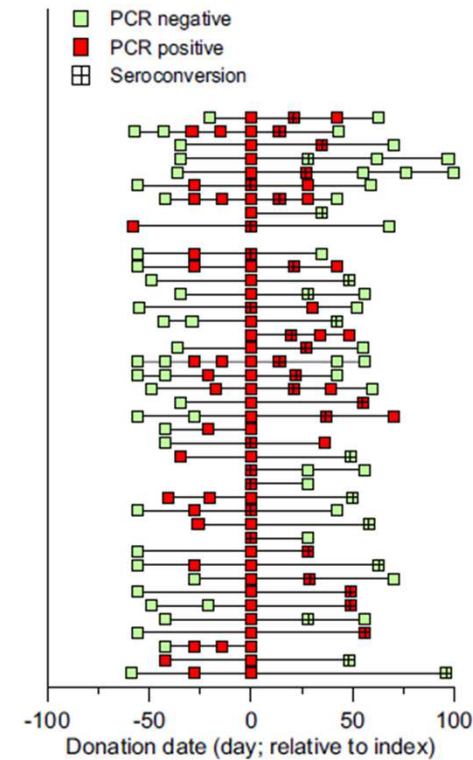


Fig. 3. Detection of HEV RNA in 167 sequentially sampled specimens from 41 blood HEV RNA-positive blood donors. The red and green symbols represent positive and negative results for the HEV-RNA test, respectively. + = the first anti-HEV IgG-positive donation.

Hogema Transfusion 2016

Prévalences ARN-VHE population des donneurs de sang

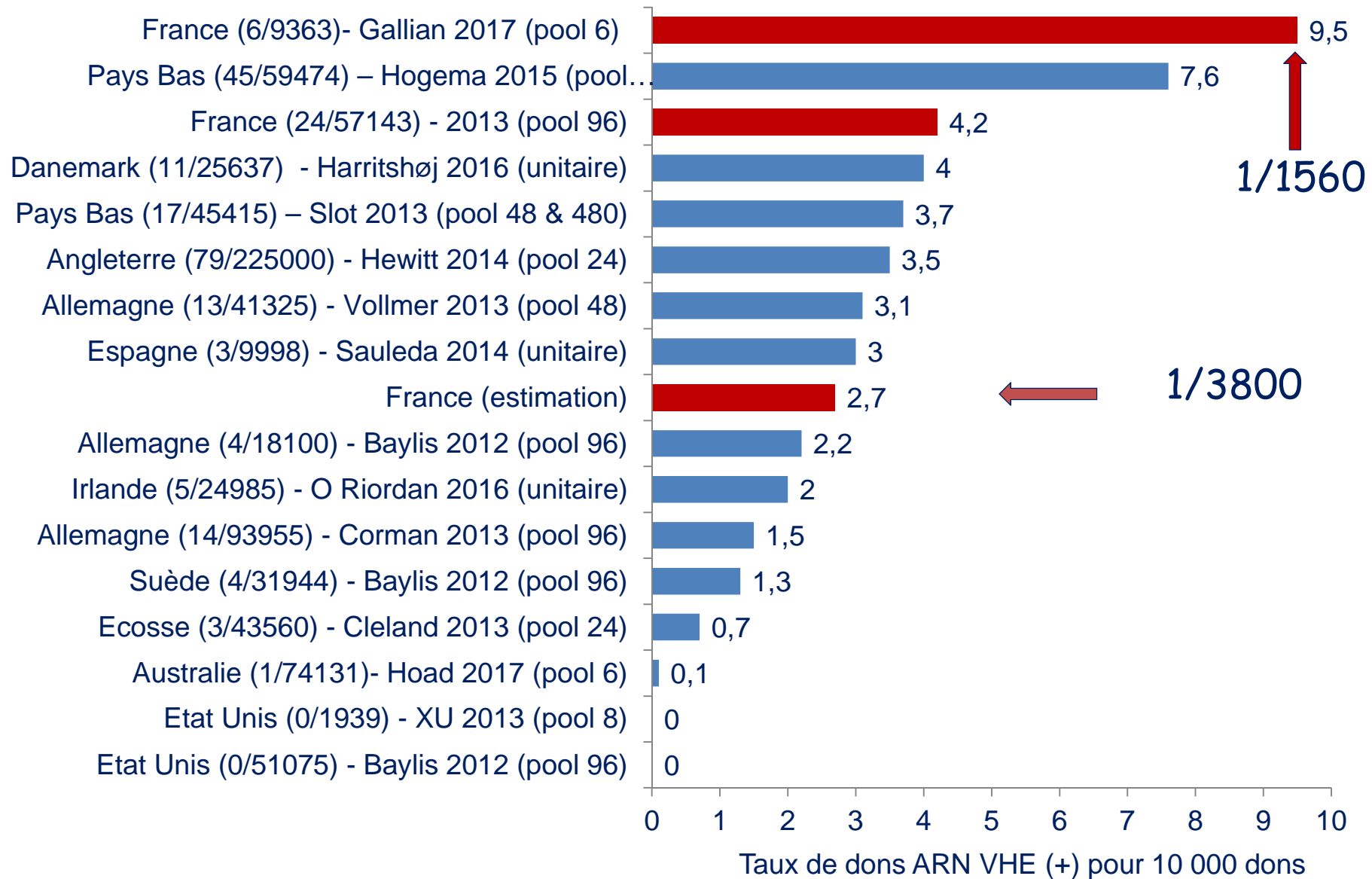


TABLE 1. Difference of prevalence of positive RNA HEV in French blood donors collected in two distinct areas according to the pool size and NAT methods

	HEV RNA prevalence		
	P96	P6	ID testing
Study period	December 2012-October 2014	December 2014-September 2015	June and July 2015
Screening method	RealStar HEV Altona	RealStar HEV Altona	Procleix HEV assay (Area 1) Cobas HEV (Area 2)
95% LOD (IU/mL)	23	23	12
Area 1 (South-East France)			
Alpes Méditerranée	1/855 (4/3,420)	1/852 (3/2557)	1/675 (4/2700)
Area 2 (Western France)			
Aquitaine Limousin	1/1,440 (6/8,644)	Not tested	1/1042 (1/1042)
Pays de Loire	1/2,620 (2/5,241)	1/2268 (3/6806)	1/734 (2/1469)
France: Areas 1 and 2	1/1,442 (12/17,305)	1/1560 (6/9363)	1/744 (7/5211)

Comparison of hepatitis E virus nucleic acid test screening platforms and RNA prevalence in French blood donors. Gallian P et al; Transfusion. 2017

3- L'infection par le VHE chez le receveur

Infection à VHE données d'hémovigilance en France

21 produits impliqués de 2006 à 2015

8 PFC dont 2 IA et 5 SD

5 CGR

8 plaquettes (4 CPA et 4 MCP dont 1 IA)

Incidence moyenne: 0,1 infection pour 100000 PSL délivrés

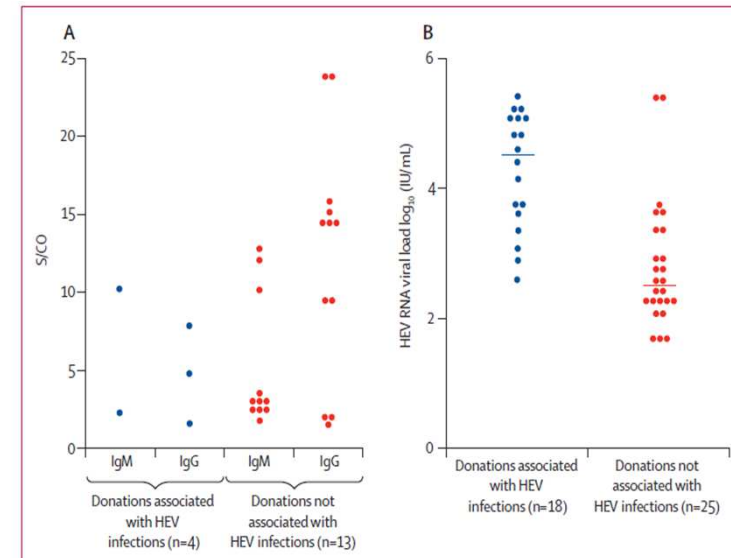
Patients

- 5- 88 ans
- sexe ratio : 3
- pathologies 8 transplantations (5 rein + 3 foie)
hémopathies
85% immunodéprimés
- Evolution 12 infections évolutives
9 hépatites chroniques tous ID traités par RBV

VHE et risque chez les receveurs

1- Infection post transfusionnelle à partir d'un don virémique non obligatoire

- 42% (18/43) des PSL infectés conduisent à la contamination
- 55% des receveurs sont contaminés si charge virale totale est > 20 000 UI
- Présence d'anti-VHE diminue la fréquence de la contamination ?
(Hewitt Lancet 2014 Tedder Transfusion 2017)
- DMI observée : 7056 UI
(Huzly Eurosurveillance 2014)



2- Sévérité de l'infection dépend de

- statut immunitaire du patient (60% persistance virale)
- efficacité thérapeutique (70 à 80%)

4- Mesures de prévention de la transmission transfusionnelle du VHE

Facteurs de risque associés à l'infection VHE en France

Etude de séroprévalence 10 569 donneurs de sang Français 2011-2012

Facteur de risque présence IgG	OR	IC 95%
Age >45 ans	1,83	1,66-2,02
Aire géographique	1,85	1,69-2,03
Consommation de viande de porc	1,53	1,04-2,24
Consommation d'abat	1,25	1,12-1,40
Consommation d'huitres	1,12	1,02-1,24
<i>Consommation eau en bouteille</i>	<i>0,84</i>	<i>0,72-0,97</i>

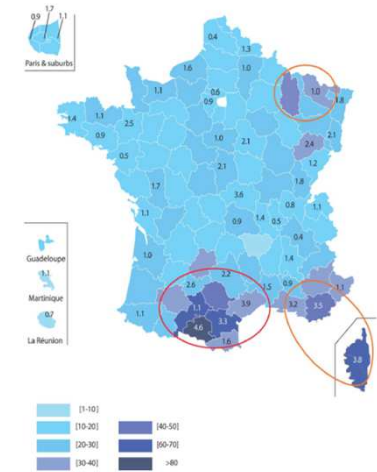


FIG. 1. Prevalence of anti-HEV IgG and IgM distribution in French administrative areas. A color scale describes the anti-HEV IgG seroprevalence class. Black numbers represent the seroprevalence of anti-HEV IgG in each administrative area.

➔ Sélection des candidats au don sur FR et clinique (60-98% asymptomatiques) non opérante

Prévention du risque transfusionnel VHE et inactivation

PSL	Procédé d'inactivation	Effet	Référence
Plasma	Intercept	Contamination	<i>Hauser et al . Blood 2014</i>
MCP	Intercept	Contamination	<i>Loyrion et al . Eurosurveillance 2017</i>
Plaquettes	Mirasol	Réduction in vitro 2-3 log	<i>Owada et al. Transfusion 2014</i>

 Inefficacité des méthodes d'inactivation des PSL

Processus décisionnel de la mise en place d'un dépistage biologique

- Critères de décision de la mise en œuvre?
 - fréquence de la virémie et risque ?
 - transmission transfusionnelle attestée?
 - gravité de la maladie?

- Choix du marqueur ?

- Disponibilité du dispositif/ automate et marquage CE ?

- Stratégie de dépistage

- Logistique (organisation, locaux, SI, coût..) ?

- Impact sur la disponibilité des produits

Stratégies de dépistage de l'ARN-VHE (1)

PAS DE DEPISTAGE

- + L'exposition à 13 dons est nécessaire pour que le risque transfusionnel devienne équivalent au risque alimentaire

Tedder Transfusion 2017

- Hétérogénéité des mesures sécuritaires
Epidémie de Chikungunya Antilles 2014 :
ratio DS/ Population générale ~ 1/1000

Stratégies de dépistage de l'ARN-VHE (2)

DEPISTAGE PARTIEL CIBLE PLASMA

- 60% des infections chroniques chez les immunodéprimés
 - Pas de cas de transmission avec le plasma depuis 2014
-
- Transmission par tous les PSL
 - Pathologies extra-hépatiques
 - Sévérité possible chez l'immunocompétent
- Loyrion EID 2017*
- Logistique pour assurer un stock suffisant sur tous les PSL

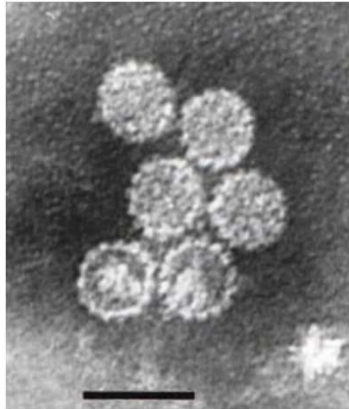
Stratégies de dépistage de l'ARN-VHE (3)

DEPISTAGE UNIVERSEL

- Sécurité transfusionnelle maximale sur tous les produits
 - Tests disponibles et sensibles (12 UI/ml)
 - Introduction dans 3 pays européens (IR, UK NL)
-
- Modalités à définir (pool/unitaire)

Conclusion

- 1- La contamination par le VHE dans sa forme autochtone est possible par transfusion mais reste principalement alimentaire
- 2- Nbre de déclarations eFIT faible au regard de l'incidence chez les DS
- 2- La mise en place de la recherche de l'ARN-VHE sur le plasma est efficace
- 3- La mesure sécuritaire transfusionnelle optimale est le DGV universel
- 4- Si la décision de son implémentation est prise les modalités de sa réalisation sont à définir à la lumière de la dose minimale infectieuse
- 5- Tolérance d'un risque acceptable?



MERCI POUR
VOTRE
ATTENTION