



VIRUS DE L'HEPATITE E et TRANSFUSION SANGUINE

PRÉSENTATION TACT 12 OCTOBRE 2018

12/10/2018

Médecin principal LEGER
CTSA



Plan

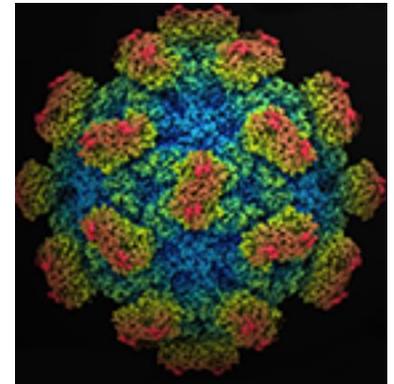
- 1/ Le virus de l'hépatite E
- 2/ Etude de séroprévalence et de virémie chez les donneurs de sang
- 3/ Principes du Dépistage Génomique Viral (DGV)
- 4/ Stratégie de dépistage au CTSA

1/ Le virus de l'hépatite E

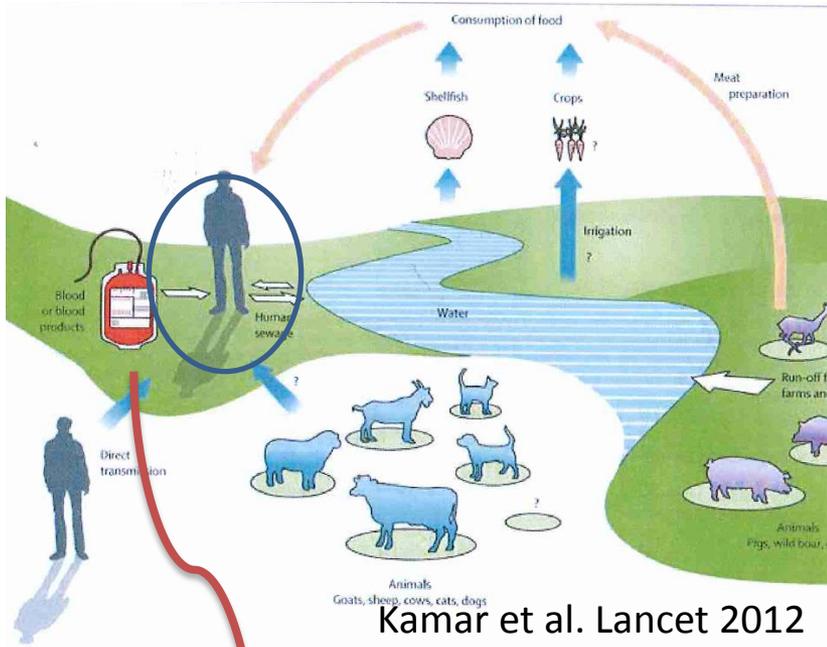


○ — L'agent pathogène

- Petit virus de 27 à 30 nm
- ARN
- Non enveloppé → méthode SD et IA inefficaces
- Organe cible = le foie
- 2 292 cas en 2016
- 70% des cas asymptomatique/pauci
- Pas de traitement spécifique



Comment se fait la transmission?



	Pays en voie de développement	Pays industrialisés
réservoir	humain	animal
génotype	1-2	3
transmission	Féco orale	alimentaire
mode	Endémo-épidémique	Sporadique Importée Autochtone (95% des cas)

26 cas de transmission transfusionnelle d'imputabilité certaine* entre 2006-2017

* Souches virales du receveur et du donneur non différenciables

Cas	Année Transf.	Age	Sexe	Pathologie	Greffe	Grade	Grade e/f/T	Découverte Infection	Sujet ID	Chronicité ?	Ribavirine	Référence publication
1	2006	8	M	Néphroblastome	non	1	2	aoû-2006	oui	Evolution favorable sans traitement	non	EID vol 13-4 avril 2007
2	2008	48	F	Rejet greffe rénale	oui, TR	2	2	janv-09	oui	virémie 15 mois puis traitement riba 18 mois, négativation après le ttt, virémique plus de 3 ans en tout	oui	(ann intern med 2016)
3	2011	57	M	Thyreotoxicose	non	1	2	déc-11	non	Evolution favorable sans traitement	non	
4	2011	55	M	Rejet greffe rénale	oui, TR	2	1	juil-11	oui	virémie 23 mois puis traitement riba 3 mois, virémique plus de 2 ans en tout	oui	(publi en cours)
5	2011	81	M	AHAI et cardiopathie ischémique	non	1	2	juin-11	non	Virémie 5 mois, décès un mois après fin de virémie	?	
6	2012	5	M	LAL	non	1	1	sept-12	oui	?	?	
7	2012	58	M	Cirrhose post HBV (contamination lors de la chirurgie de greffe)	oui, TH	2	2	juil-12	oui	virémie 5 mois puis traitement riba 7 mois, négativation 15 mois après la découverte	oui	(transplantation 2013)
8	2012	36	M	Rejet seconde greffe rénale	oui, TR	2	1	juin-12	oui	virémie 1 an, rib 12 sem puis rechute avec reprise ttt 24 sem	oui	(blood 2014)
9	2012	58	M	Cirrhose alcoolique	oui, TH	2	2	oct-12	oui	virémie > 1 an, négativation après 18 mois	oui	
10	2012	60	M	Cirrhose alcoolique : (contamination lors de la chirurgie de greffe)	oui, TH	2	1	nov-12	oui	virémique > 6 mois puis ribavirine 6 mois / Rechute puis reprise RBV 6 mois sans réponse mauvaise tolérance	oui	(blood 2014)
11	2013	41	F	LAM3	non	1	2	sept-13	oui	virémie 6 mois	oui	
12	2013	67	F	LNH	non	2	2	nov-13	oui	virémie 9 mois, puis début traitement 6 semaine car mauvaise tolérance, négativation 1 an après découverte infection	oui	
13	2013	64	M	Myélodysplasie	oui, CSH	1	2	oct-13	oui	Evolution favorable sans traitement	non	

Cas	Année Transf.	Age	Sexe	Pathologie	Greffe	Grade	Grade effT	Découverte Infection	Sujet ID	Chronicité ?	Ribavirine	Référence publication
14	2013	8E	M	LLC	non	1	2	juin-13	oui	Evolution favorable sans traitement, Négatvation 7 mois post-découverte	non	
15	2013	3E	M	Greffe rénale	oui, TR	1	1	sept-13	oui	virémie 5 mois puis traitement riba 5 mois, négatvation 10 mois post-découverte	oui	
16	2013	44	F	IRC	oui, TR	1	1	mai-14	oui	virémie 3 mois, traitement riba 3 mois, négatvation 9 mois post-découverte	oui	
17	2012-2013	50	M	LNH	oui, CSH	2	1	juil-14	oui	Evolution favorable sans traitement, Négatvation 18 mois post-découverte	non	
18	2014	55	F	LNH	oui, CSH	2	1	sept-14	oui	Chute virémie en 7 mois sans traitement, pas de date précise de négatvation	non	
19	2015	49	M	Choc hémorragique / Hémithorax	non	1	1	avr-15	non	traitement riba 3 mois peu de temps après découverte, négatvation 4 mois post-découverte	oui	EID vol 23 janv. 2017
20	2015	46	F	LAM	non	1	1	mars-15	oui	virémie indétectable après 1 mois puis positive faible et négatvation certaine 5 mois post-découverte	non	
21	2015	60	M	LAM	oui, CSH	1	1	déc-15	oui	instauration traitement riba suite à découverte virémie, négatvation 5 mois post-découverte	oui	
22	2015	56	M	insuffisance cardiaque	oui, cœur	2	2	nov-15	oui	virémie 3 mois, traitement riba 3 mois, négatvation 9 mois post-découverte	oui	Belliere J, et al. Transpl Infect Dis. 2017.
23	2016	18	M	LAL	non	2	2	nov-2016	oui	traitement ribavirine instauré rapidement, négatvation virémie 3 mois après découverte	oui	
24	2016	47	M	pneumopathie bilatérale	non	1	1	févr-17	non	Evolution favorable sans traitement ?	?	
25	2016	64	M	GVH sur seconde allogreffe	oui, CSH		1	aoû-17	oui	Pas de données	?	
26	2017	45	M	LNH avec allogreffe de CSH	oui, CSH		2	aoû-17	oui	traitement ribavirine instauré rapidement, négatvation virémie 2 mois après découverte	oui	

○ — Problématique

- hépatite fulminante chez les porteur d'hépatopathie
- Forme chronique dans 60% des cas chez les immunodéprimés qui conduit à une cirrhose dans 10% des cas
- Taux de létalité 1-4%



2/ Etude de séroprévalence et de virémie chez les donneurs de sang

○ — Séroprévalence

- IgG anti VHE: **22%** des donneurs de sang avec des disparités:
 - Sexe (25% hommes vs 19,5% femmes)
 - Age (31% après 45 ans vs 14% avant 45 ans)
 - Zone géographique (sud et nord est)
- Leur présence n'est pas protectrice

○ Etude Séroprévalence/Virémie

Hepatitis E virus infection in blood donors, France. Gallian P et al. Emerg Infect Dis. 2014.

2012-2013

Plasma SD

Pool de 96

558 pools correspondant à 53 234 dons

DGV versus séro

- **Fréquence ARN VHE pos: 0,045% (24/53 234)**
soit 1 / 2218 dons de plasma
CV moyenne de 274 808 UI/mL (entre 480 et > 5 M UI/mL)
 - 1 des plus fort taux d'europe (1/14 520 Ecosse, 1/7 040 en angleterre, 1/1 240 allemagne..)
 - Probablement sous-estimé
- Parmi ces 24 donneurs virémiques:
 - 2 ont des IgG anti VHE pos
 - 0 ont des IgM anti VHE pos.....
 - (en pool: au moins 20 des 22 pools étaient IgG pos..)

DGV versus séro (2)

Etude complémentaire entre 2014 et 2017: En pool de 6, plasma de quarantaine /IA

- Fréquence ARN VHE pos : 0,10% (190/192 723)

Soit 1 / 1014 don de plasma

CV moyenne de 50 561 UI/mL

3% de CV < 3 log10 en pool de 96 vs 53,5% en pool de 6

- Profil sérologique des dons:

IgG don	IgM don	N	%age
POS	POS	50	27,6
NEG	NEG	111	61,3
NEG	POS	10	5,5
POS	NEG	6	3,3
Non testés ou	incomplets	4	2,2

Stratégies dépistage VHE chez les donneurs

- DGV
- Stratégie en pool pour cout/efficience
- % de non détection:
 - Pool de 6: 22%
 - Pool de 12: 30%
 - Pool de 24:45%
- Dose minimale infectieuse 7056 UI ARN VHE (**CV don ARN+ = 120 UI/ml**)
données ANSM

Titre min detecté	unitaire	Pool 6	Pool 12	Pool 24
SD 95% UI/mL	12	72	144	288

- Pool inférieur à 6 permet de garantir un dépistage dans 100% des cas
- Pool de 24 permet de couvrir une large partie du risque transfusionnel VHE (prévention de tous les cas de transmission transfusionnelle français)



3/ Mise en place du DGV au laboratoire de QBD au CTSA

Equipement

1 pooler



1 RPI: Reagent Preparation Incubator



1 panther



Technologie Procleix Assays

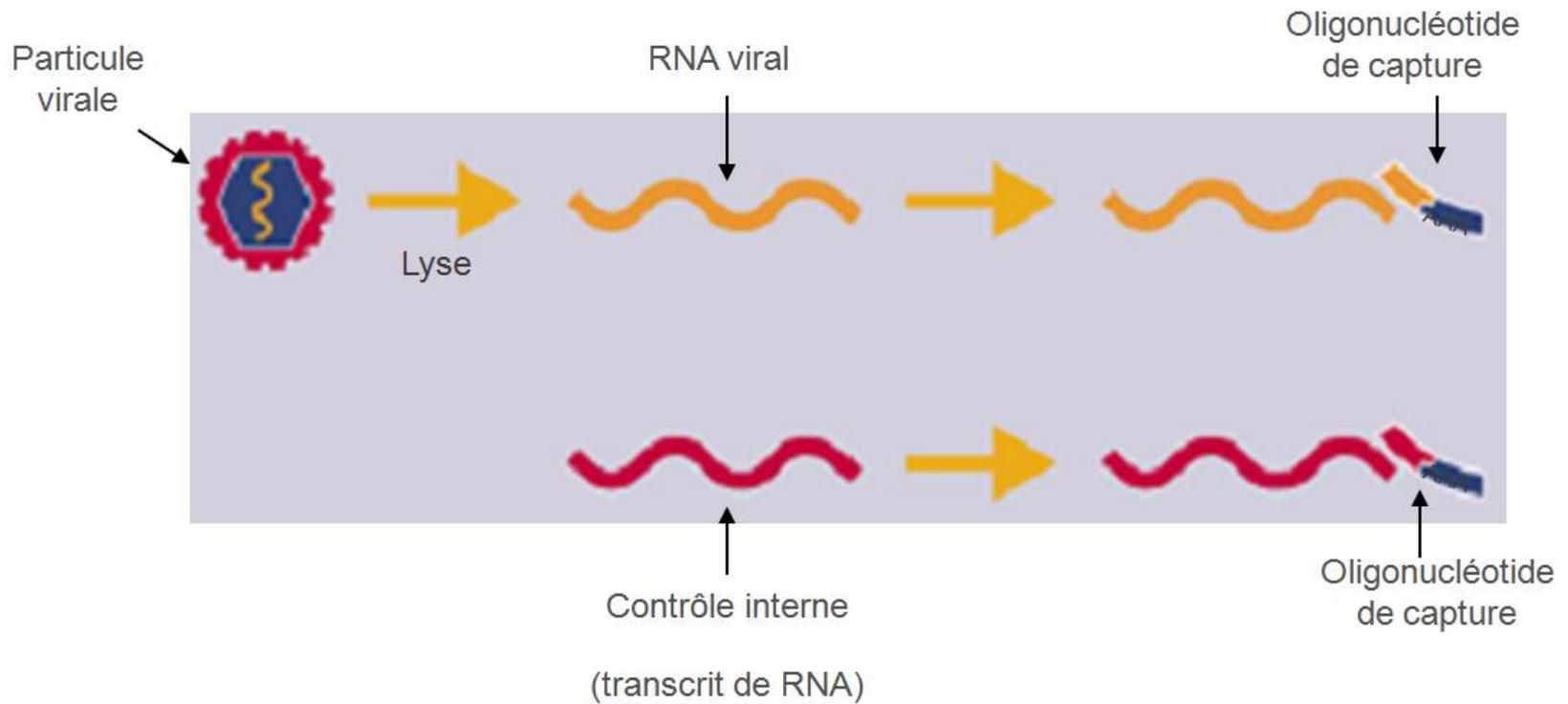
- Tests disponibles:
 - Procleix **HEV** Assay
 - Procleix Ultrio Elite Assay:
 - **HIV-1et-2**
 - **HCV**
 - **HBV**
 - Procleix **WNV** Assay
 - Procleix **ZIKA** Assay , Procleix **DENGUE** Assay
 - Procleix **HAV** Assay, Procleix **PARVOVIRUS B19** Assay
- Modalités:
 - Chargement continu
 - 3,5 heures pour le 1er résultat
 - puis toutes les minutes
 - Soit 275 échantillons en 8heures
 - Surveillance de plusieurs paramètres: température, inventaire, stabilité à bord..

○ — **Avantage du DGV**

- Hautement sensible et spécifique
 - Cible des séquences spécifiques d'acide nucléique viral
- Détection directe de l'ARN viral
- **Réduit** la fenêtre de détection

→ Apporte un niveau de sécurité supplémentaire à l'approvisionnement sanguin

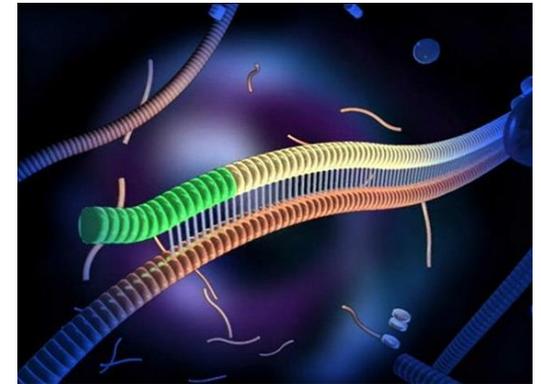
○ Capture de cible



→ Lavage magnétique

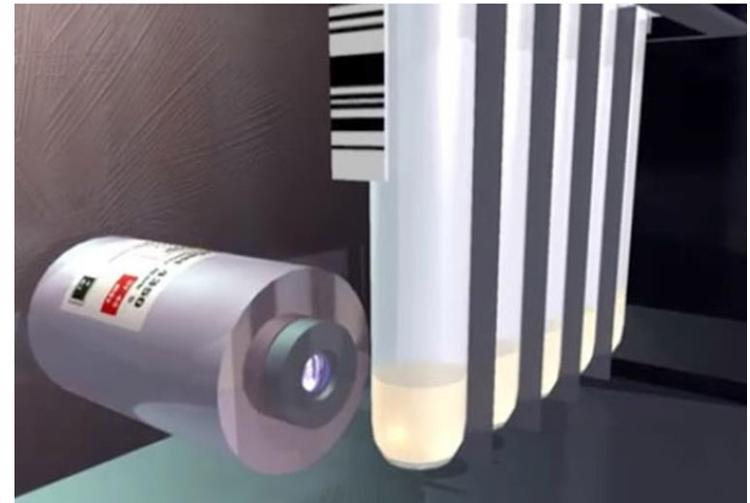
○ Amplification médiée par la transcription

- Ajout de réactif:
 - amorces
 - nucléotides
 - Enzyme: transcriptase enzyme (fabrication de l'ADN avec ARN ou ADN monocaténaire)
- Incubation à 42,7°C
- Test de protection de l'hybridation
 - Introduction de sondes ADN monocaténaires marquées (ester d'acridinium)
 - Sélection des molécules hybridées



○ Détection

- Différencie signal des amplicons spécifiques/CQI
- Détecte la sonde d'ADN qui s'est liée aux amplicons
- Désactivation





4/ Stratégie de dépistage au CTSA



- Dépistage sur **TOUS** les types de dons de sang (sang total, aphérèse, greffe)
- **En pool de 4**
- Etiquetage de TOUS les produits avec la mention : « VHE négatif »
- VHE fait **tous les jours** sous 2 conditions :
 - le nombre de dons < 200
 - la nécessité de prélever un tube EDTA avec gel supplémentaire
- Les produits VHE positifs seront détruits et un typage moléculaire sera envoyé au CNR.
- Pour le donneur: contre indication temporaire de 4 mois

- **Coût au test: 6,78 euros TTC**
- **Coût au don: 1,7 euros TTC**

Conclusion

- Virus nu, hyper endémique dans certaine région en France
- Séroprévalence élevée
- Méthode de dépistage disponible et fiable: le DGV
- Dépistage sur tous les dons au CTSA avant la fin de l'année
- Jusqu'où aller pour sécurité infectieuse de la transfusion? Evolution des arboviroses avec l'évolution climatique?