



**Donnons
au sang**
*Le pouvoir
de soigner*

LE VIRUS DE L'HEPATITE E : IMPLICATIONS EN TRANSFUSION SANGUINE

Pierre GALLIAN

Direction médicale EFS siège Saint Denis

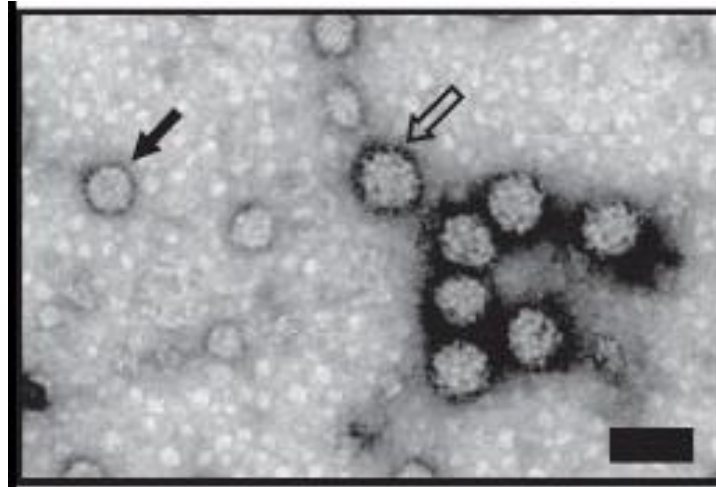
Unité des Virus Émergents (UVE) Aix-Marseille Université – IRD 190 – Inserm 1207 –Marseille, France

Rencontres TACT 21 Mars 2024 - Arles

↪ L'hépatite E est la première cause d'hépatite virale aiguë

↪ Mode transmission +++ = oro-fécal

- Virus à **ARN**, **non enveloppé**, Découvert en 1983
- Identification rétrospective lors d'épidémies d'ampleur dans des pays de faible revenu et liées au péril fécal
- Existe sous 2 formes: non enveloppé et «quasi enveloppé»



Nagashima S et al. J Virol. 2017

Connaissances scientifiques en progrès

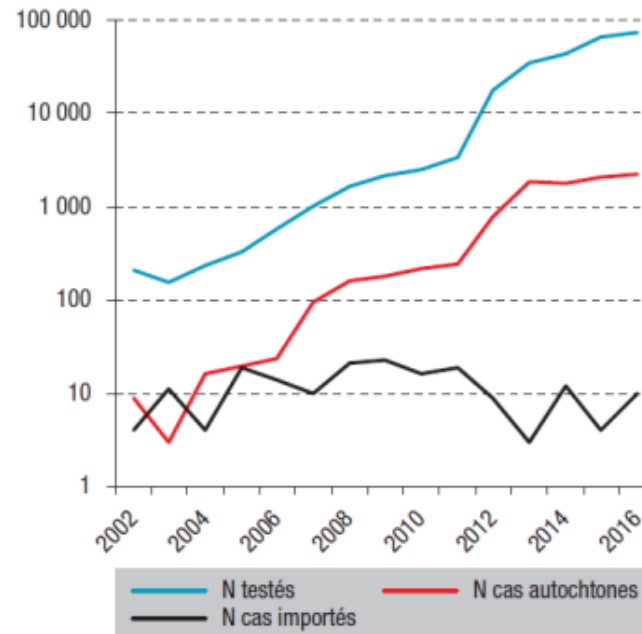
Diagnostic biologique :

- développement de la détection de l'ARN VHE en milieu hospitalier
- augmentation de la sensibilité des tests sérologiques (à partir de 2010)

ex : donneurs de sang en région Toulousaine = 16% avec anciens tests → 52% avec nouveaux tests

→ Identification de formes cliniques extra-hépatiques: (neurologiques, rénales,...)

→ Epidémiologie : maladie des voyageurs → cas autochtones



2245 cas en 2017 / 99% autochtones
Données CNR

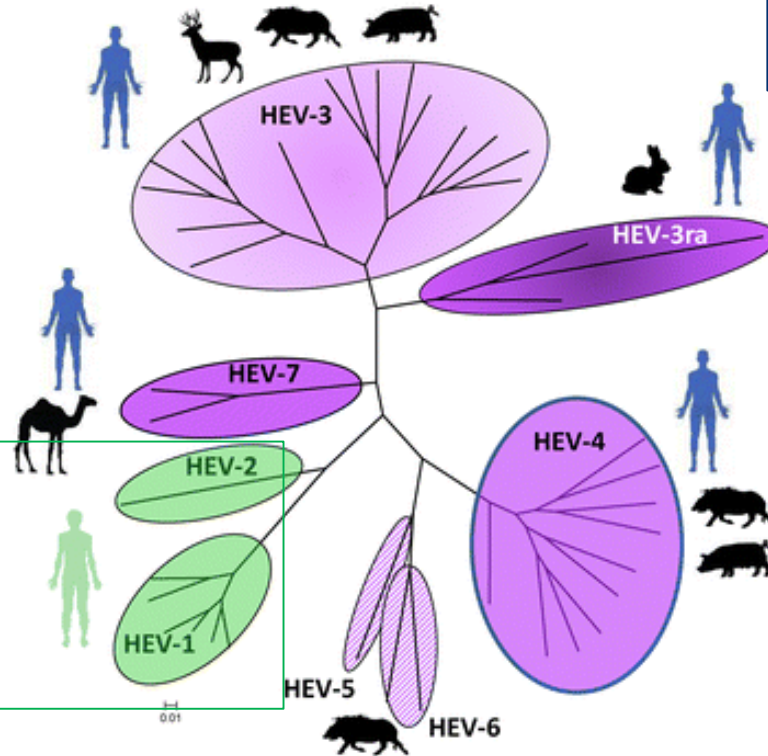
Classification et réservoirs

8 génotypes (Gt) dont 4 majeurs

Orthohepevirus A

↪ Gt 3 à 8
= zoonotiques
Gt 3 et 4 : animaux + humains

↪ Gt 1 et 2
= humains



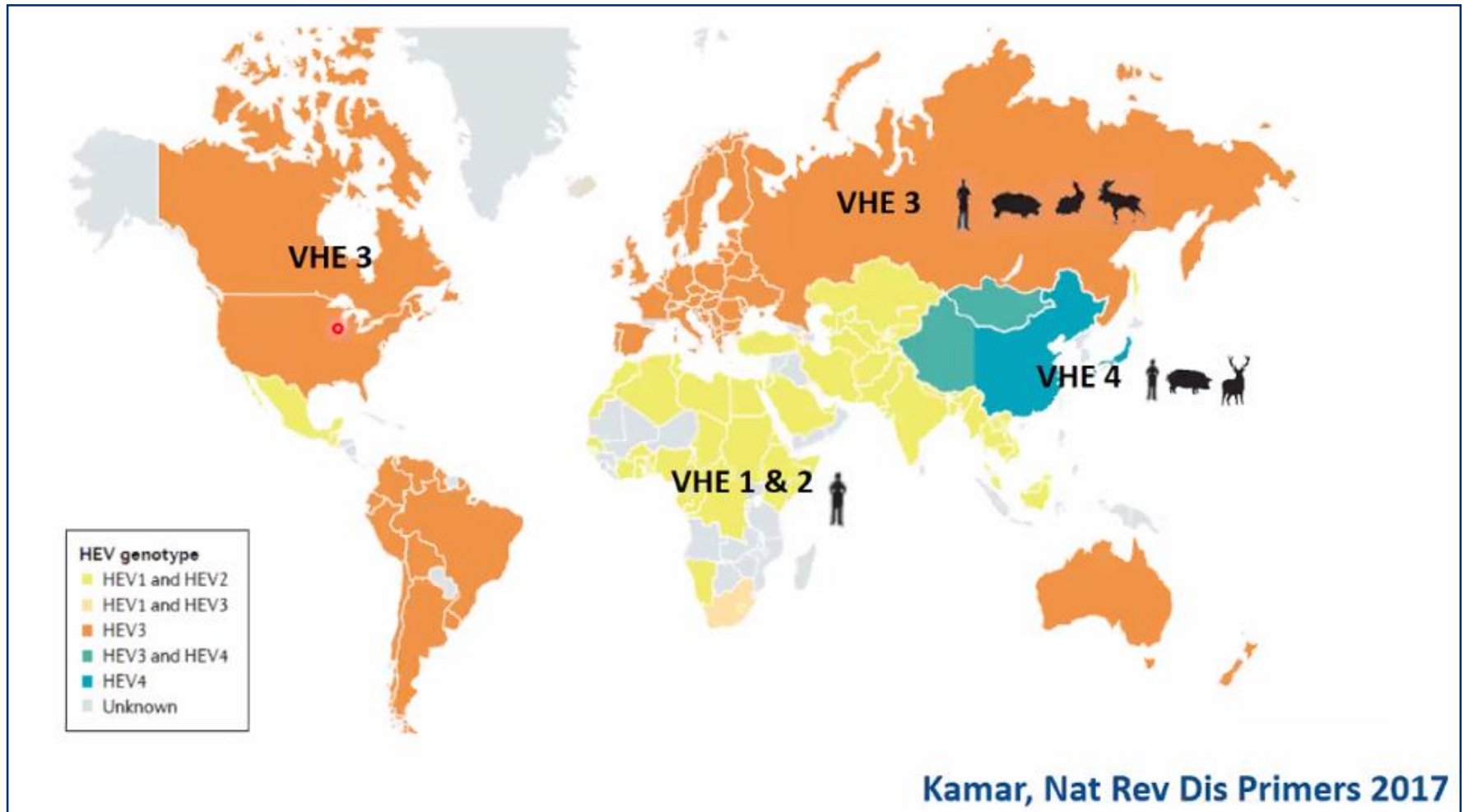


Virus de l'Hépatite E et sécurité transfusionnelle

- 1. Distribution géographique**
- 2. Modes de transmission**
- 3. Expressions cliniques**
- 4. Diagnostic virologique**
- 5. Epidémiologie**
- 6. Risque transfusionnel**
- 7. Eléments de sécurité transfusionnelle**
- 8. Bilan du DGV systématique**

1- DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE DES GÉNOTYPES

- Diffusion mondiale de l'infection



2- MODES DE TRANSMISSION

↪ Hydrique :

➤ Endémique et sporadique

Génotypes 1, 2 retrouvés que chez les humains

Pays à faible revenu: Afrique, Asie

- transmission féco-orale, eaux contaminées
→ **responsable d'épidémies**



↪ Zoonotique :

➤ Sporadique

Génotype 3 (gt 4) retrouvés chez les humains et les animaux
= en Europe

- zoonose / (porc, sanglier, cerf...)
- Transmission alimentaire +++
→ **responsable de cas sporadiques autochtones**



3- EXPRESSION CLINIQUE

La plupart des infections VHE de génotype 3 et 4 est asymptomatiques (67-98%) et spontanément résolutive. 

- **Incubation** : 3 à 5 semaines

- **Hépatite aiguë** : nausée, vomissement ictère...

- **Hépatite fulminante** : chez la femme enceinte (HEV 1& 2) et sujets présentant une hépatopathie chronique.

- **Manifestations extra hépatiques** : troubles neurologiques, atteintes rénales,...



- **Infection chronique** : = présence d'ARN-HEV-3 > 3 mois

Populations à risque = immunodéprimés (greffés d'organe, traitements immunosuppresseurs, patients VIH...)

4- DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

↪ TESTS SEROLOGIQUES :

- IgG (Standard OMS) → sensibilité de 0,25 à 2,5 UI/mL
Réversion possible
- IgM (persistance plusieurs mois selon les tests)
- Antigène (peu sensible)
- Test de séroneutralisation (à développer)

Intérêt en transfusion

Séroconversion
Etudes épidémiologiques

↪ DETECTION DU GENOME VIRAL : (Standard OMS)

- Virémie de plusieurs semaines
- TMA
- RT-PCR

Dépistage don de sang
Charge virale

↪ SEQUENCAGE :

- ORF1 +ORF2
- Génome complet

Génotypage
Enquêtes transfusionnelles
Epidémiologie moléculaire

5- EPIDÉMIOLOGIE : POPULATION DES DONNEURS DE SANG

↪ Epidémiologie moléculaire; ARN-VHE

Comparaison = vigilance: techniques de sensibilité différentes et taille de pool différentes

↪ Etudes seroépidémiologiques

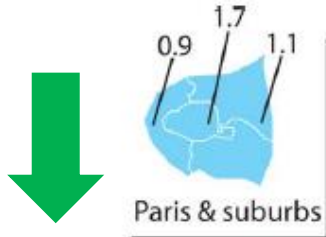
Comparaison = vigilance: techniques de sensibilité différente (IgG)

Prévalences ARN VHE :

Australie	1/ 74131	0,001%	(p6)	Hoad <i>et al</i> ; Vox sang, 2017
Ecosse	1/ 14520	0,007%	(p24)	Cleland <i>et al</i> ; Vox Sang, 2013
Japon (Hokkaido)	1/ 9050	0,011%	(p20)	Petrik <i>et al</i> ; <i>Jal forum</i> , Vox Sang, 2015
Suède	1/ 7986	0,012%	(p96)	Baylis <i>et al</i> ; Vox sang, 2012
Autriche	1/ 8416	0,012%		Fischer <i>et al</i> , Plos One, 2015
Angleterre	1/ 7040	0,014%	(p48)	Ijaz <i>et al</i> ; Vox Sang, 2012
Allemagne	1/ 6925	0,014%	(p96)	Corman <i>et al</i> ; Vox Sang, 2013
Irlande	1/ 4997	0,020%	(Unitaire)	O’Riordan <i>et al</i> ; <i>Transfusion</i> , 2016
Allemagne	1/ 4525	0,022%	(p96)	Baylis <i>et al</i> ; Vox sang, 2012
Espagne (catalogne)	1/ 3333	0,030%	(Unitaire)	Sauleda <i>et al</i> ; <i>Transfusion</i> , 2015
Angleterre SE	1/ 2848	0,035%	(p24)	Hewitt <i>et al</i> ; Lancet, 2014
Hollande	1/ 2700	0,037%	(p48)	Slot <i>et al</i> ; Eurosurv, 2013
Ecosse	1/ 2481	0,04%	(p24)	Thom <i>et al</i> , Eurosurv, 2018
Danemark	1/ 2330	0,043%		Harritshoj <i>et al</i> , <i>Transfusion</i> , 2016
France	1/ 2218	0,045%	(p96)	Gallian <i>et al</i> ; EID, 2014
Chine	1/ 1430	0,070%		Guo <i>et al</i> ; JCM, 2010
Allemagne	1/ 1240	0,080%	(p48)	Vollmer <i>et al</i> , JCM, 2012
France (plasma free)	1/ 1052	0,095%	(p6)	Gallian <i>et al</i> ; <i>Transfusion</i> , 2016
Allemagne	1/ 815	0,12%	(p24)	Westholter <i>et al</i> , <i>Viral hepatitis</i> , 2018
Hollande	1/ 658	0,15%	(p96)	Petrik <i>et al</i> ; <i>Jal forum</i> , Vox Sang, 2015
Allemagne	1/ 524	0,19%	(Unitaire)	Cordes <i>et al</i> , <i>J Hepatol</i> , 2021

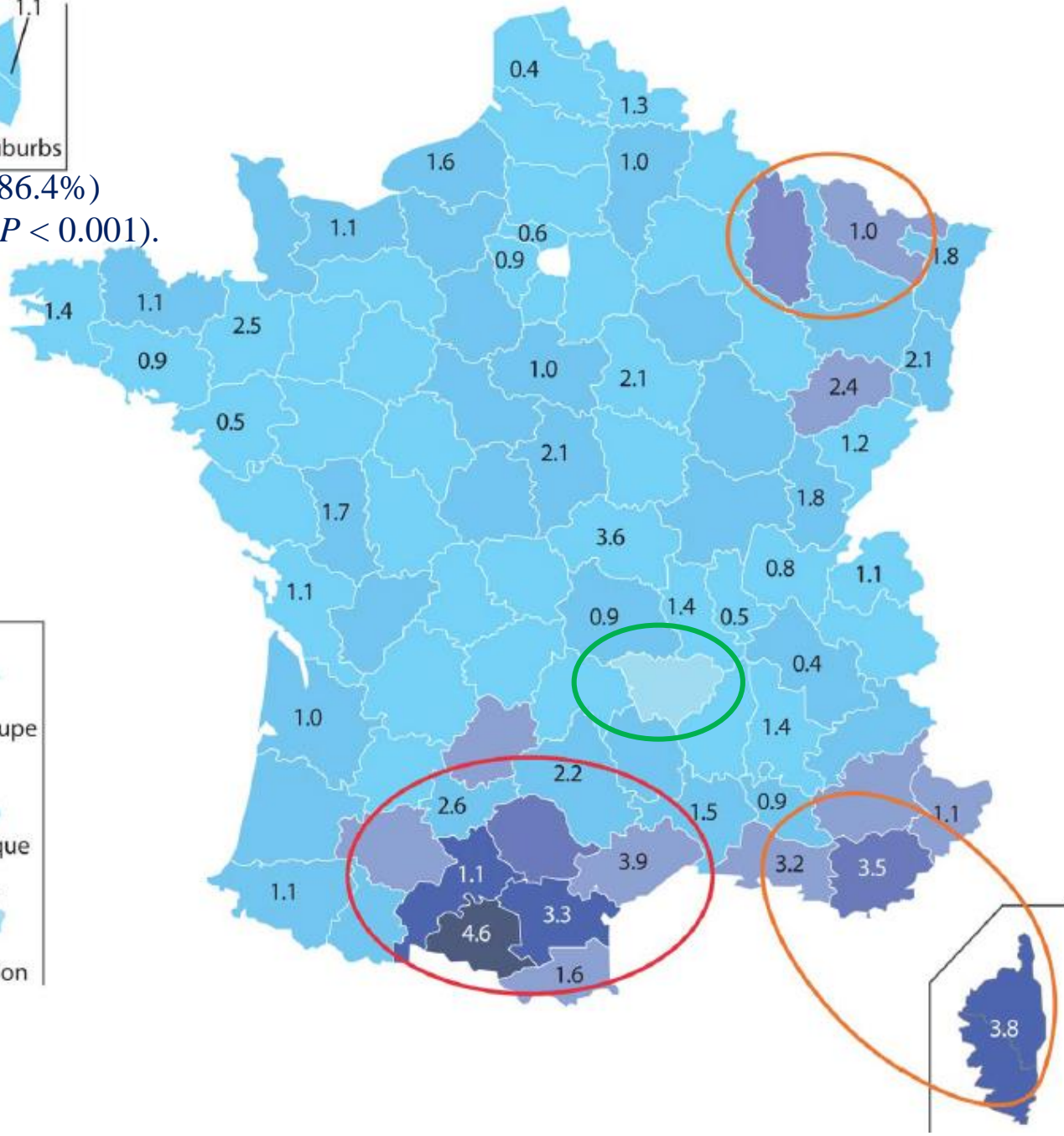
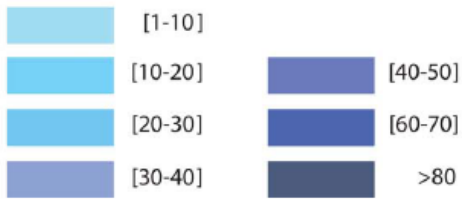
Prévalences IgG anti-VHE (technique Wantai) :

Ecosse	4,7%	Cleland <i>et al</i> ; Vox Sang, 2013
Irlande	5,3%	O’Riordan <i>et al</i> ; Transfusion, 2016
Canada	5,9%	Petrik <i>et al</i> ; <i>I^{al} forum</i> , Vox Sang, 2015
Australie	6,0%	Petrik <i>et al</i> ; <i>I^{al} forum</i> , Vox Sang, 2015
Italie	8,7%	Spada <i>et al</i> , Blood transfusion, 2018
Italie (Latium)	9%	Petrik <i>et al</i> ; <i>I^{al} forum</i> , Vox Sang, 2015
Angleterre/Galles	10-16%	Petrik <i>et al</i> ; <i>I^{al} forum</i> , Vox Sang, 2015
Autriche	13,5%	Fischer <i>et al</i> , Plos One 2015
USA	18,8%	Xu <i>et al</i> ; Transfusion, 2013
Espagne	20%	Sauleda <i>et al</i> ; Transfusion, 2015
Suisse	20,4%	Niederhauser <i>et al</i> ; Eurosurveillance 2018
France	22,4%	Mansuy <i>et al</i> ; Hepatology, 2016
Hollande	26,7%	Slot <i>et al</i> ; Eurosurveillance, 2013
Allemagne	29,5%	Volmer <i>et al</i> , J Clin microbiol 2012
Chine	32,6%	Guo <i>et al</i> ; JCM, 2010
Italie (Abruzzes)	46%	Petrik <i>et al</i> ; <i>I^{al} forum</i> , Vox Sang, 2015
France Sud-Ouest	52%	Mansuy <i>et al</i> , EID, 2011



seroprevalence IgG = **22.4%** (8%-86.4%)
 fonction de la zone géographique ($P < 0.001$).

H: 25% > F: 19,5% ($P < 0.001$).
 30,7% >45 ans vs
 14,7% <45 ans ($P < 0.001$).



Questionnaire : facteurs de risque

Présence d'IgG anti-HEV associée avec :

- age ($P < 0.001$)
- Consommation viande de porc ($P = 0.03$)
- Saucisse foie de porc ($P < 0.001$),
- charcuterie ($P < 0.01$),
- Abats ($P < 0.001$),
- Huitres ($P = 0.02$).

Boisson d'eau en bouteille associée avec un taux IgG anti-HEV plus faible ($P = 0.02$).

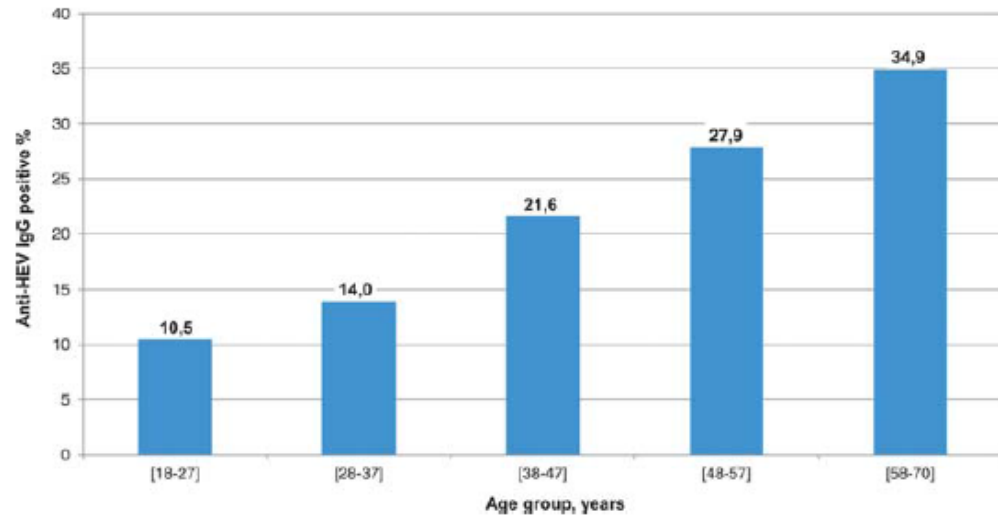


FIG. 2. Prevalence of anti-HEV IgG in donors by age group (square brackets).

Mais 8,6% des personnes IgG+ étaient sans risques alimentaires

6- COMPOSANTES DU RISQUE TRANSFUSIONNEL

➔ Donneur

- L'infection par le VHE est fréquente dans la population générale et donc chez les donneurs de sang (environ 1/1000 donneurs ARN-VHE positif)
- Virémie d'environ 30 jours et < 3 mois (dans de rares cas plus de 100 jours)
- Infection asymptomatique +++, comprenant la période virémique
- Facteurs d'exposition non spécifiques

➔ Produits sanguins

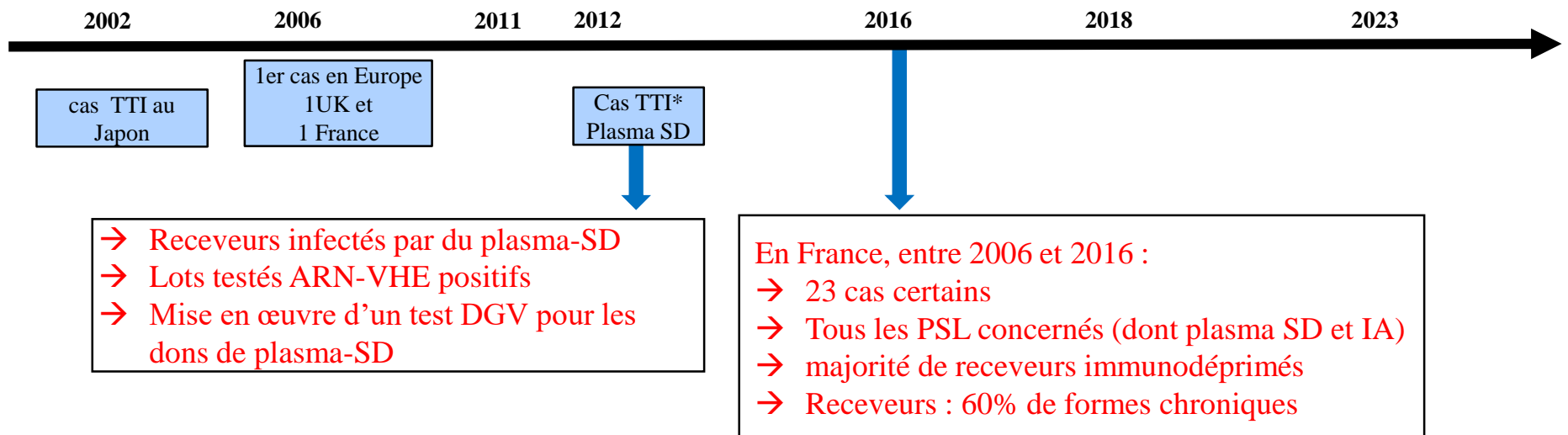
- Tous les PSL sont concernés y compris ceux bénéficiant d'1 technique d'atténuation des pathogènes (Amotosalen+UVA)
- Risque d'autant plus important que la charge virale du donneur est élevée et que le volume de plasma dans le PSL est important → notion de dose minimale infectieuse
- Pas de transmission par MDS observée

➔ Receveurs

- Sévérité chez les immunodéprimés (greffés d'organe, oncohématologie, VIH...) ou patient présentant une hépatopathie sous jacente :
 - Hépatites chroniques (>60% des patients transplantés infectés par le VHE)
 - Hépatites fulminantes
 - Décompensation

Virus de l'hépatite E :

→ Risque transfusionnel avéré



Bilan hémovigilance 2006-22 = 41 cas TTI* VHE certains – aucun lié au plasma depuis 2013

↪ Pas de décès associé à une contamination VHE par produits sanguins

7- MESURES PERMETTANT DE REDUIRE LE RISQUE DE FAIRE ENTRER UN DON ARN-VHE DANS LA CHAINE TRANSFUSIONNELLE

↪ Sélection des donneurs (non spécifique, peu efficace)

- Voyages en zone géographique à risque (forme endémique)
- Signes cliniques (mais formes asymptomatiques +++)

↪ Atténuation des pathogènes (non spécifique, inefficace)

- Résistance du virus au procédé d'atténuation en vigueur
- Méthode non applicable à tous les PSL (CGR)

↪ Dépistage biologique de l'infection (spécifique, efficace)

- Dépistage génomique viral par la détection de l'ARN viral plasmatique +++

Modalités du DGV VHE en France à partir de 2023 :

- Généralisation à l'ensemble des dons à visée thérapeutique.
- Le plasma d'aphérèse à destination exclusive du fractionnement (PLFB) est exclu du périmètre (non requis par la réglementation, ni par le cahier des charges du LFB en vigueur).
- Réalisé dans les 7 laboratoires de QBD
- Selon l'une des 2 méthodes :
 - en pools de 6 dons sur 90% des dons avec un test monoparamétrique VHE (Cobas VHE, système Cobas 8800, Roche Diagnostic)
95% LOD (études EFS): 17 UI/mL
 - en unitaire dans les TUM et 10% des dons de métropole pour les MCGST (nécessité d'un résultat rapide) avec un test multiplex détectant simultanément VIH-1, VIH-2, VHC, VHB et VHE (Ultriolex E, système Panther ART, Grifols)
95% LOD (études EFS): 3 UI/mL



Cobas 8800- Roche



Panther system- Grifols

Gestions des donneurs dépistés ARN-VHE positifs:

- Les donneurs sont **informés de l'infection par un courrier** spécifique et invités à consulter leur médecin traitant ou à prendre contact avec l'EFS si besoin. Des mesures d'hygiène sont également recommandées pour prévenir une contamination de l'entourage due à l'excrétion virale dans les selles.
- Ils sont **ajournés** pour une période **de 4 mois** correspondant à une durée de virémie maximale.
- **Au-delà des 4 mois** d'ajournement, le donneur pourra **à nouveau faire un don et sera testé pour l'ARN-VHE** comme tout donneur, ce qui permettra de qualifier les produits issus de ce don et de vérifier la clairance virale chez le donneur.

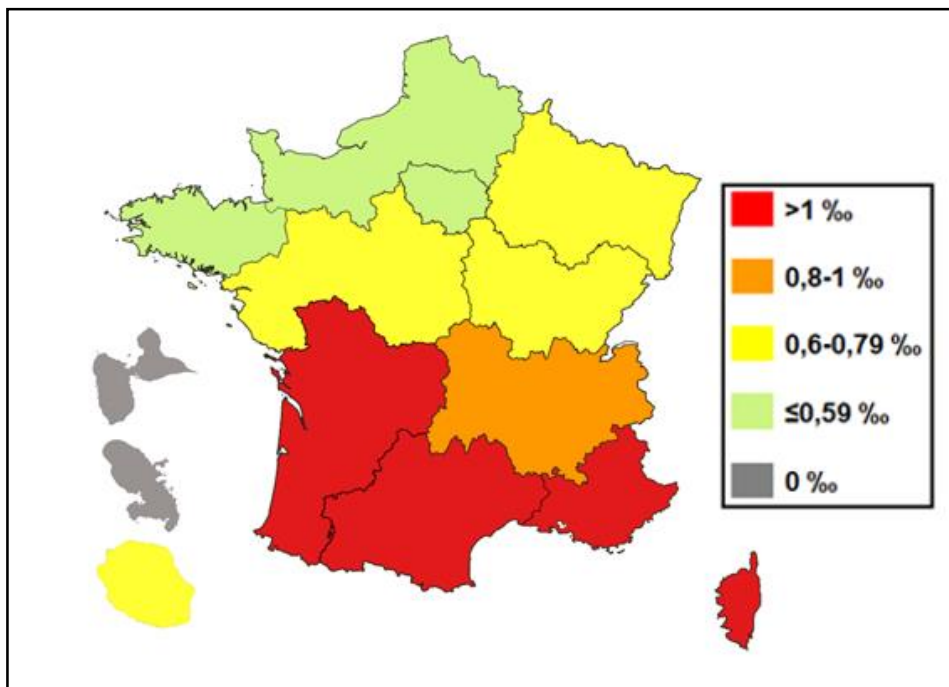
Gestion des dons ARN-VHE positifs:

- Surveillance virologique (CNR-VHE à Toulouse) :
Charge virale, génotypage, profil sérologique IgG et IgM
- Collection des plasmas d'intérêts à la plasmathèque nationale de l'EFS à Tours

8- BILAN DGV-VHE :

DGV ARN-VHE réalisé en QBD entre le 20 mars et le 31 Décembre 2023 :
1.800.845 dons testés, 1634 ARN-VHE positifs (1/1100 = 0,91/1000 dons)

0,5/1000 Nord-Ouest vs 1,9/1000 Sud-Ouest



33% des ARN VHE pos étaient séropositifs

5,5% IgM+/IgG-

5,5% IgM-/IgG+

22% IgM+/IgG+

Génotypage (n=472) → Génotype 3

75% 3c,

17% 3f,

3% 3m

ASPECTS HEMOVIGILANCE

- Enquête **descendante** réalisée lors de la découverte d'une virémie VHE chez un donneur connu, **seulement si le don antérieur date de moins de 4 mois** (si >4 mois : pas d'enquête)



Conclusion

- ↪ L'infection par le VHE est fréquente dans la population générale et donc chez les donneurs de sang (prévalence ARN-VHE = environ 1/1000). Absence de cas dans les Territoires Ultra Marins à ce jour,
- ↪ Disparités régionales. Apport du DGV VHE pour une meilleure connaissance de l'épidémiologie en France,
- ↪ Pas de cas de contamination rapporté depuis la mise en œuvre du DGV systématique,
- ↪ Pas de décès associé à une contamination VHE par produits sanguins.



MERCI POUR VOTRE ATTENTION

CONTACT

Pierre GALLIAN

Pierre.gallian@efs.sante.fr