

XIV^e CONGRÈS NATIONAL
DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE VIGILANCE ET DE THÉRAPEUTIQUE
TRANSFUSIONNELLE

Du 23 au 25 novembre 2022
Le Corum - Palais des Congrès

Montpellier

SFVTT

Société Française de Vigilance
et de Thérapie Transfusionnelle

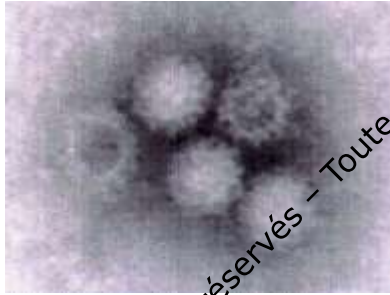
Un nouveau test de dépistage :
l'ARN du virus de l'hépatite E

Pr Jacques IZOPET

Institut Fédératif de Biologie – CHU Toulouse
Centre National de Référence Hépatite E
& INFINITY-INSERM UMR1291 / CNRS UMR5051



Virus de l'hépatite E



Microscopie électronique
Virus nu 27-34 nm

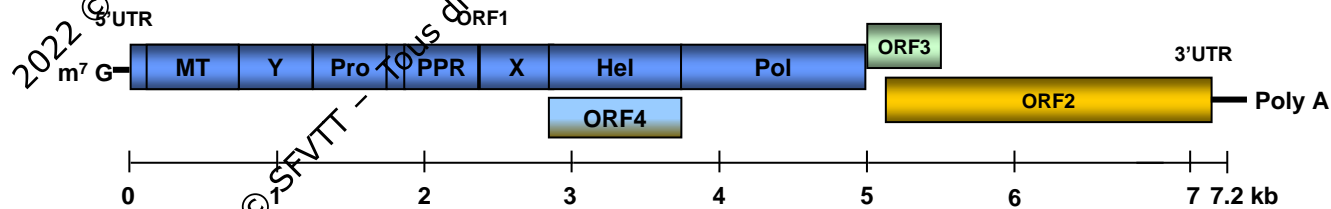
Balayan, *Intervirolgy* 1983



Capside icosaédrique
T = 3, 180 monomères

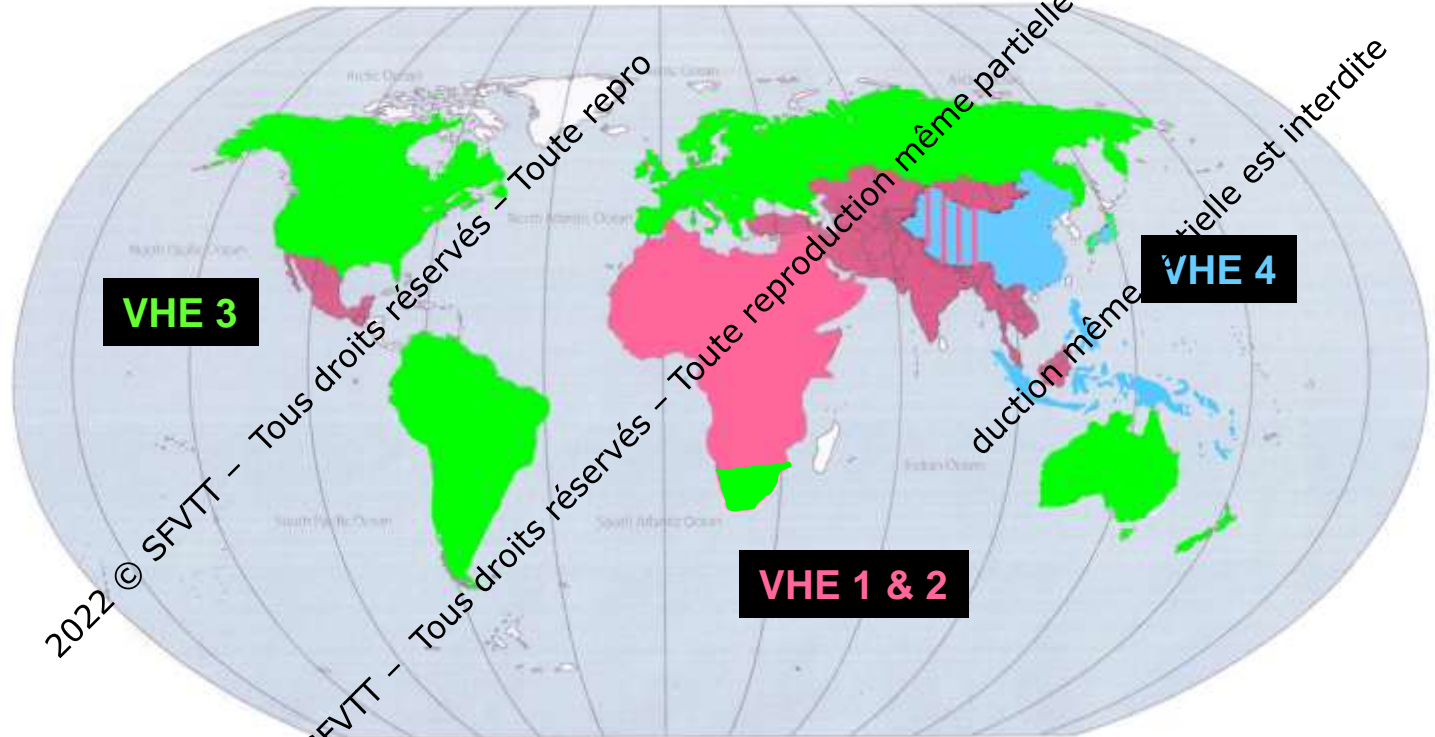
Xing, *J Biol Chem* 2010

ss (+) ARN 7.2 kb



Reyes, *Science* 1989 ; Tam, *Virology* 1990; Nair, *PLoS Pathog* 2016

Répartition géographique



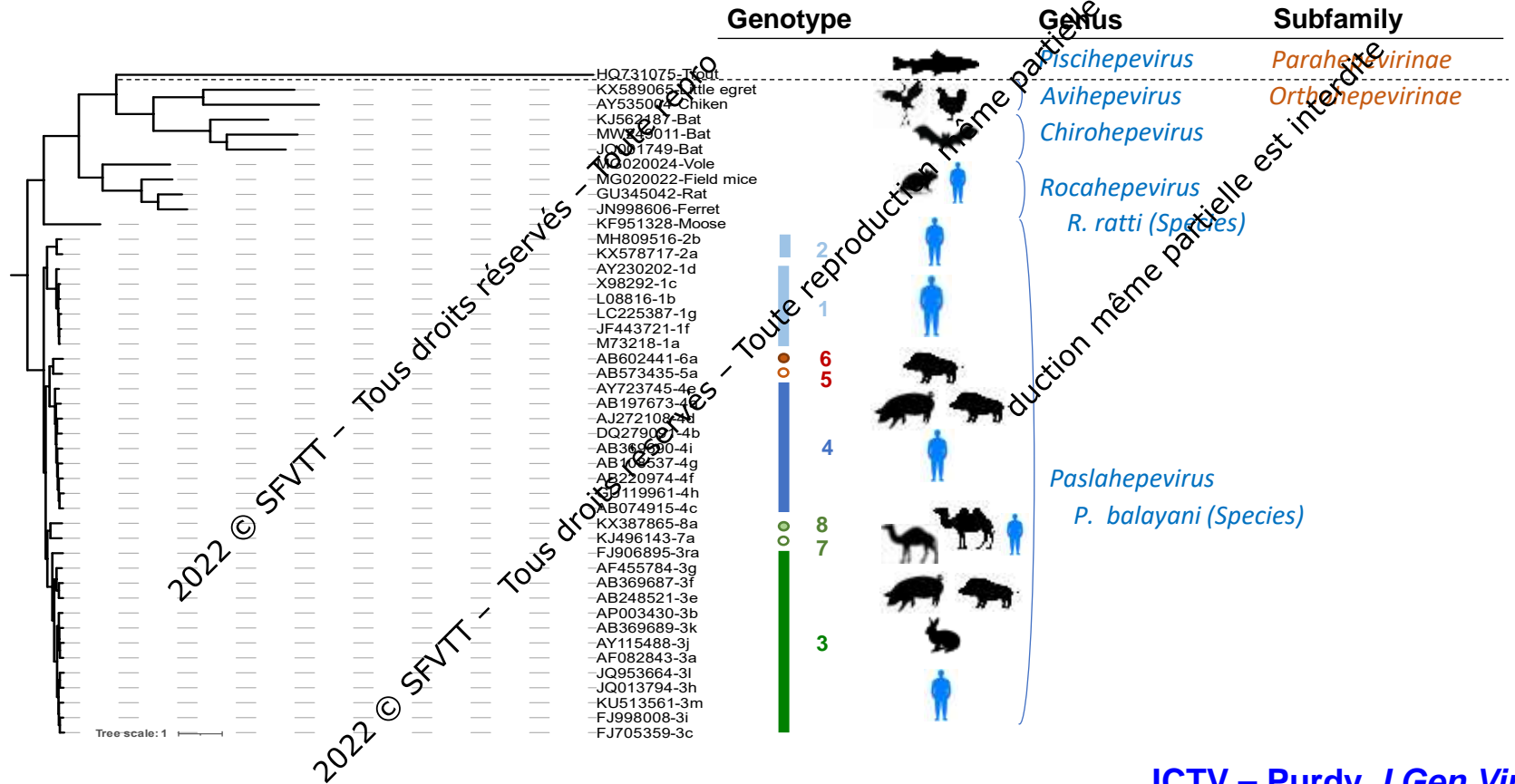
VHE 3

VHE 4

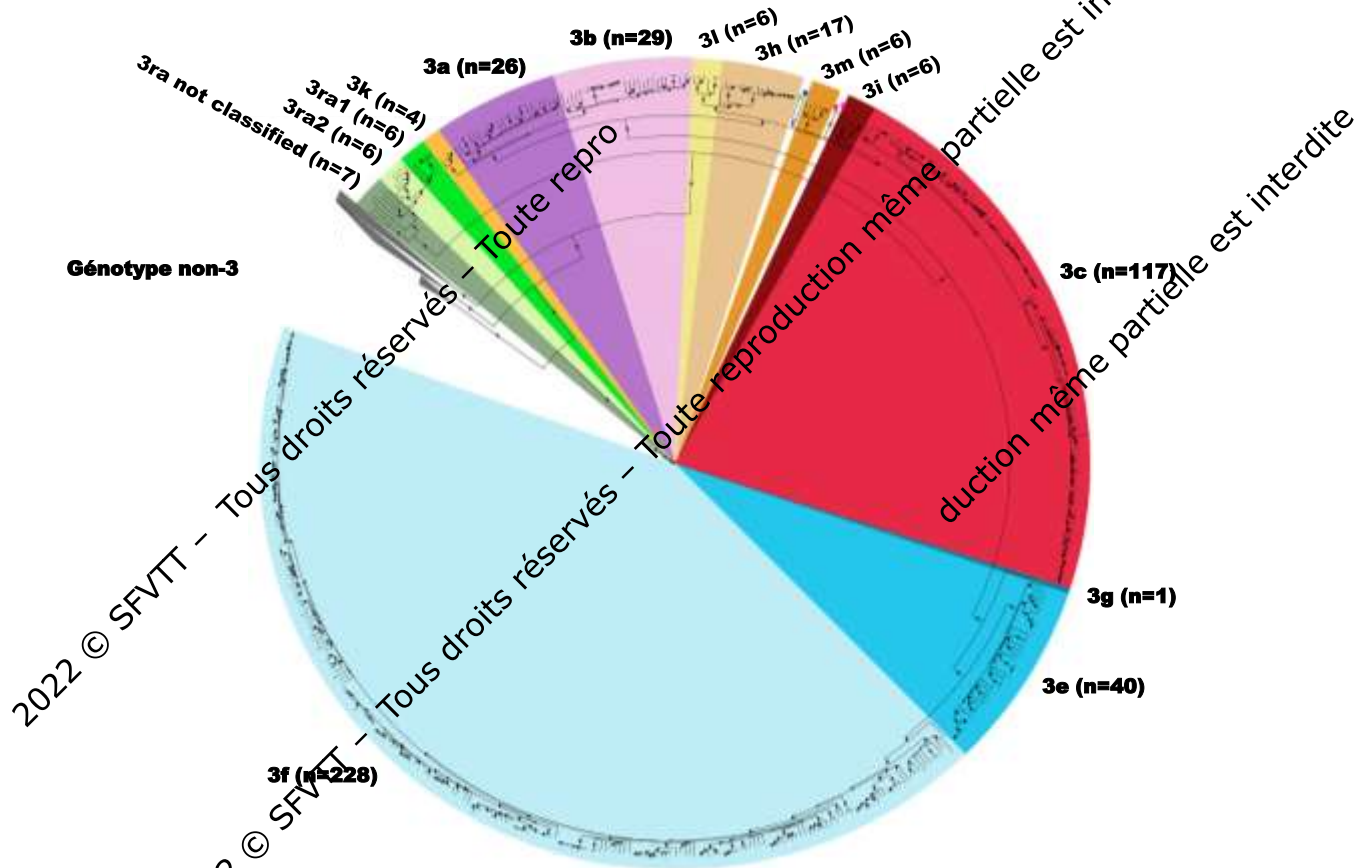
VHE 1 & 2

VHE 1 & 2 : strictement humains
VHE 3 & 4 : zoonotiques

Hepeviridae – Génomes complets

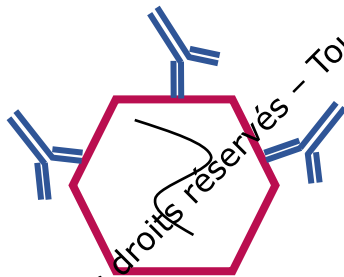


Génotype 3 – Génomes complets



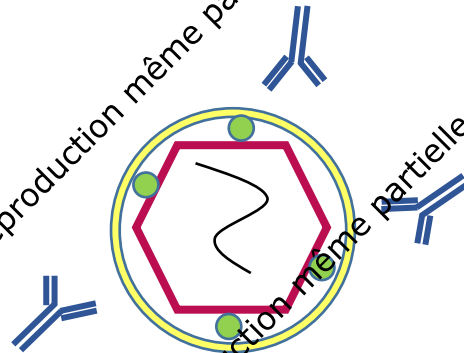
Les deux formes du VHE

Virus nu



Selles

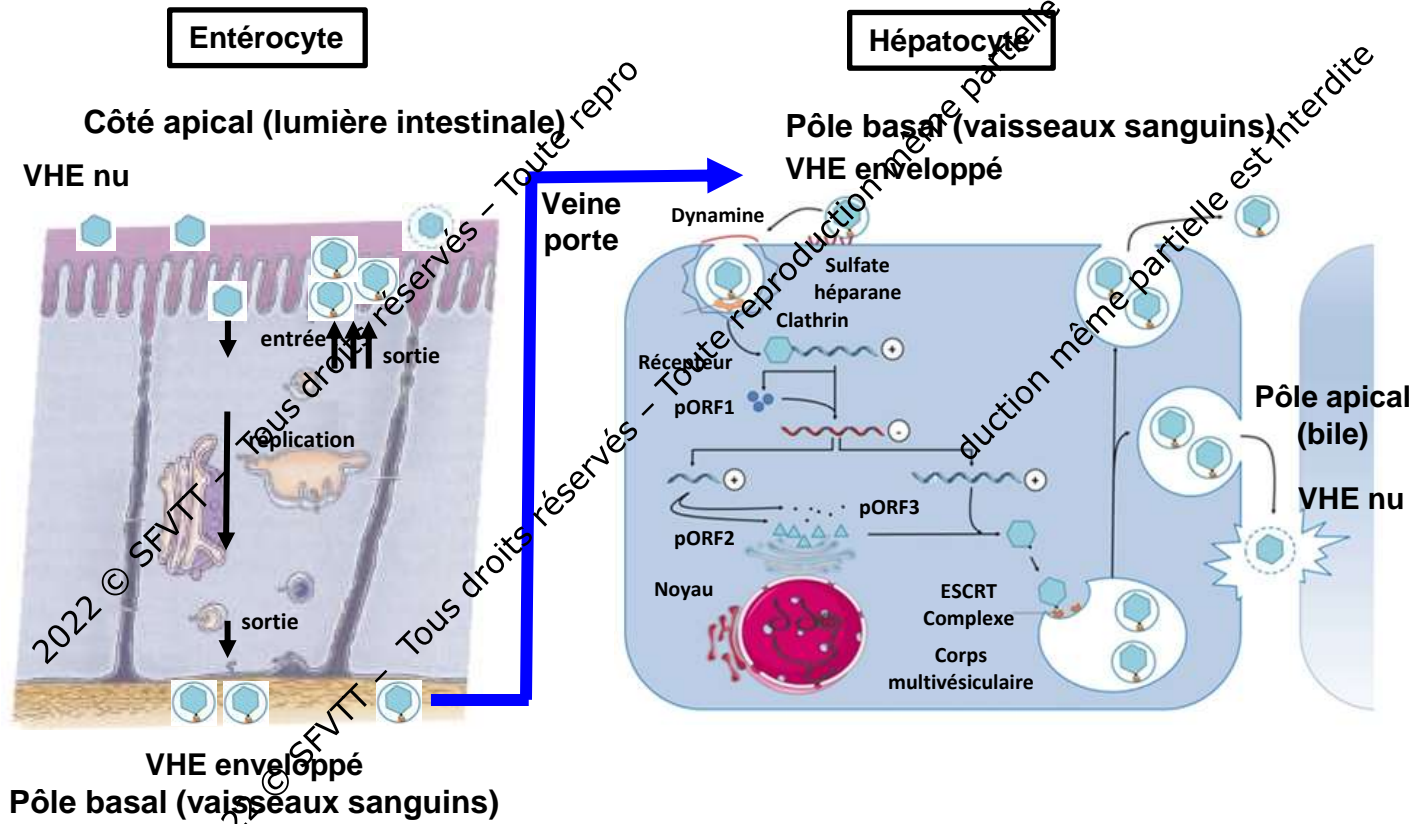
Virus quasi-enveloppé



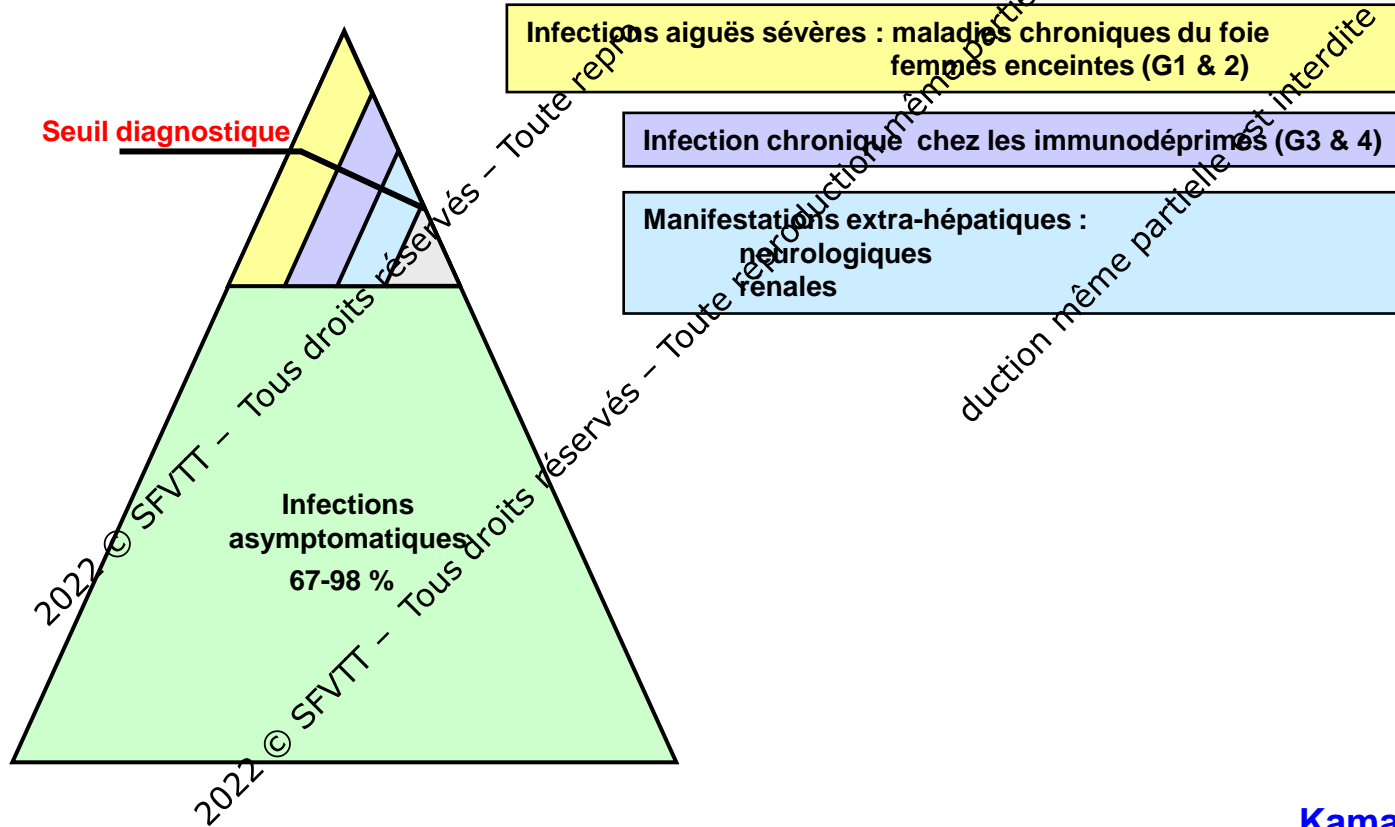
Sang et surnageant de culture

Entrée cellulaire & tropisme tissulaire
Protection contre les anticorps neutralisants

Tropisme hépatique et extra-hépatique

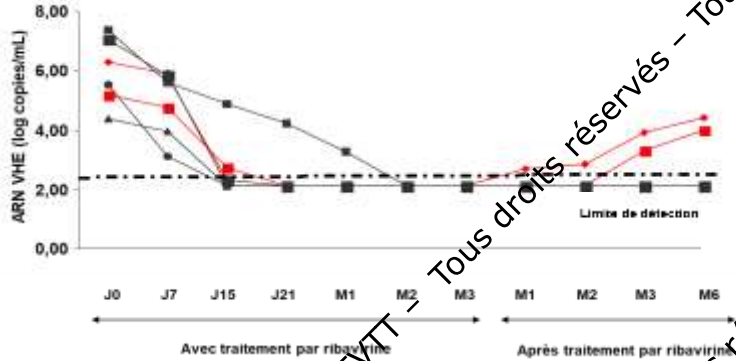


Conséquences cliniques



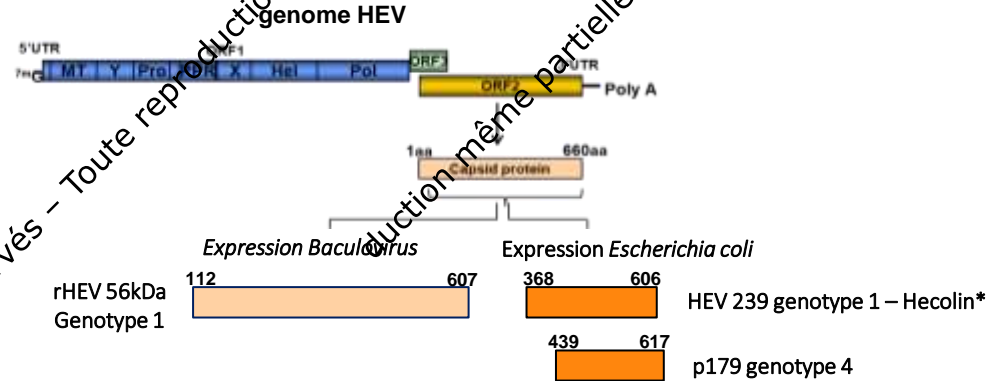
Traitement et vaccin

Ribavirine



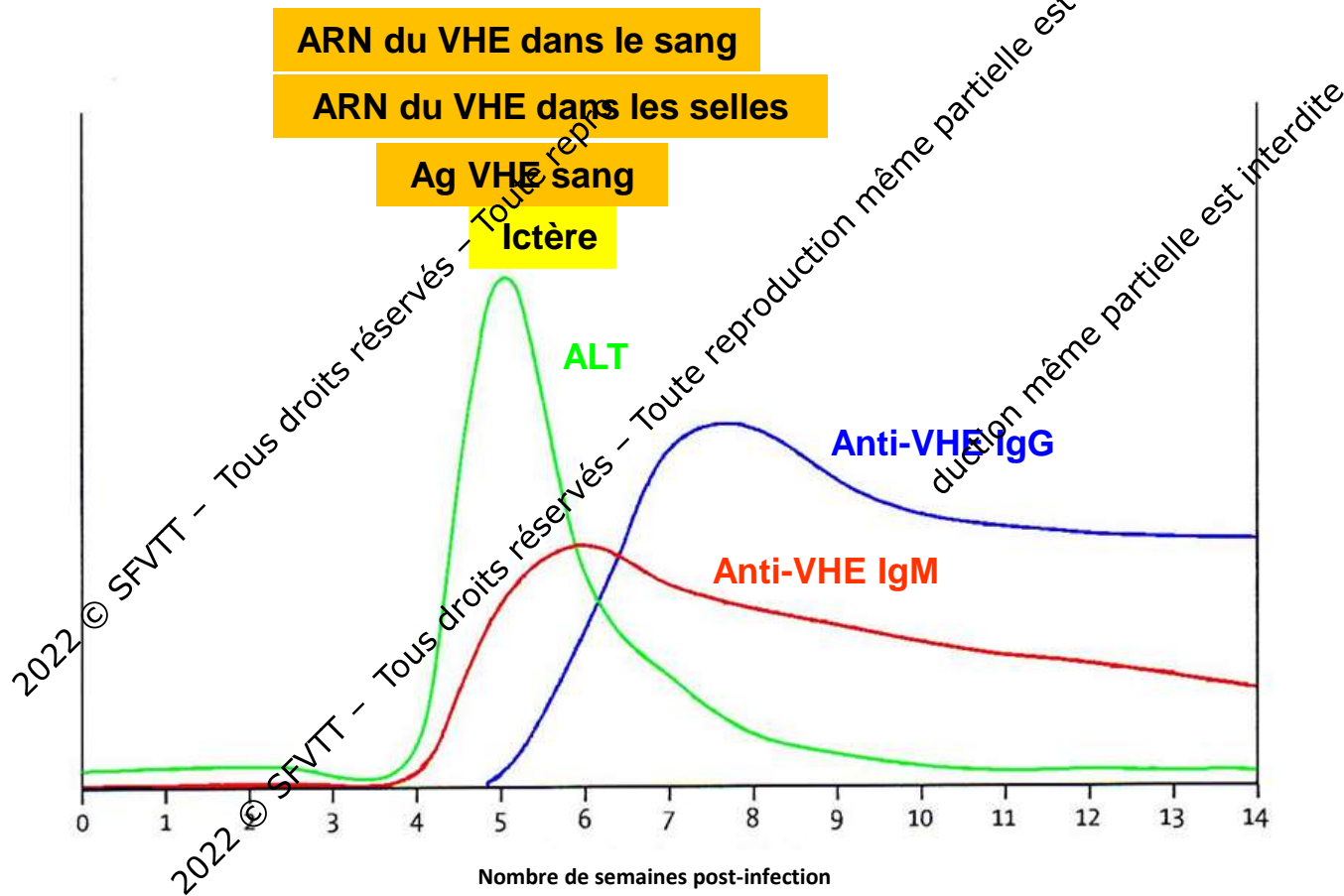
Kamar *Gastroenterology* 2010
 Kamar *New Engl J Med* 2014
 Kamar *Clin Infect Dis* 2020

Vaccin protéique



Shrestha *N Engl J Med* 2007
 Zhu *Lancet* 2010
 Zhang *N Engl J Med* 2015

Marqueurs VHE



Marqueurs indirects

- ✓ **Tests sérologiques disponibles : EIA et CLIA**
 - **Microplaques ou automates multiparamétriques**
 - **IgM anti-VHE, tests qualitatifs, détection 3-12 mois post-infection en fonction des tests**
 - **IgG, tests quantitatifs, limite de détection 0,25-2,5 UI/ml**
- ✓ **Pas d'utilité en transfusion pour le dépistage**

Marqueurs directs

- ✓ **Tests moléculaires de détection de l'ARN VHE**
 - Principe : amplification génique par PCR ou TMA
 - Automatisation extraction + amplification
 - LD : 5 – 20 UI/ml
 - Existence d'un standard international (génotype 3a)
- ✓ **Tests de mesure de l'Ag VHE :**
 - Principe : EIA ou CLIA
 - Microplaques ou automates multiparamétriques
 - Limite de détection : 800 – 80 000 UI/ml

Treameaux, *J Clin Virol* 2016

Dépistage génomique du VHE

Tests commercialisés

Nom du kit Fabricant	Real Star VHE Altona	Cobas VHE Roche	Procleix VHE Grifols	Procleix Ultra Plex E Grifols
Méthode	RT-PCR	RT-PCR	TMA	TMA
Type de dosage	Qualitatif	Qualitatif	Qualitatif	Qualitatif
Automate	Alto Star	Cobas 6800/8800	Panther	Panther
LD	5 – 20 UI/ml	20 UI/ml	10 UI/ml	5 UI/ml
Spécificité	100 %	100 %	100 %	100 %
Inclusivité	VHE 1-4	VHE 1-4	VHE 1-4	VHE 1-4

Aucune donnée pour VHE 5-8 et *Rocahepevirus ratti*

Examens complémentaires

- ✓ Quantification de l'ARN VHE: PCR
- ✓ Caractérisation de l'ARN VHE : génotypage par séquençage de 2^{ème} ou 3^{ème} génération
 - ciblé sur une région du génome : ORF2 ou polymerase
 - génome complet
 - ➔ sévérité des hépatites aiguës E : G4 > G3 & G3f > G3c
- ✓ Culture virale
 - isolement des souches atypiques
 - développement de tests de séroneutralisation

Jebblaoui, *Clin Infect Dis* 2013 ; Micas, *Front Microbiol* 2021

Subissi, *Epidemiol Infect* 2019 ; Abravanel, *Liver International* 2020

Don de sang

Stratégies de dépistage du VHE

Prévalence du VHE dans le pays
Ressources de santé
Coût-bénéfice du dépistage

Pas de dépistage	Dépistage sélectif	Dépistage universel
Danemark	France	Irlande
Suède	Autriche	Royaume Uni
USA	Luxembourg	Pays-Bas
Canada	Allemagne	Suisse
	Espagne	

Tests de dépistage génomique individuel vs minipools

- ✓ Tests individuels
 - Sensibilité maximale : 5-20 UI/ml
 - Coût élevé
- ✓ Minipools – Taille du pool & LD de la méthode

➔ MP-6, 12, 16, 24, 48, 96

- MP-96 utilisant RealStar PCR (LD 4.7 UI/ml) : 452 UI/ml
Vollmer, Transfusion 2019
- MP-24 utilisant Cobas PCR (LD 18.6 UI/ml) : 446 UI/ml
Westholter, J Hepatol 2018
- MP-6 utilisant Procleix TMA (LD 23 UI/ml) : 140 UI/ml
Gallian, Transfusion 2017

Prévalence chez les donneurs de sang

Pays à forte endémie

Population BD Pays	Anti-VHE IgG (%) Wantai	ARN VHE (+)	Références
Allemagne	29,5	1:1200 1:524	Vollmer, <i>J Clin Microbiology</i> 2012 Cordes, <i>J Hepatol</i> 2021
Pays-Bas	27,0	1:2671 1:600	Slot, <i>Eurosurveillance</i> 2013 Zaijer, <i>Hepatology</i> 2015
France	22,4	1:2218 1:744	Mansuy, <i>Hepatology</i> 2016 Gallian, <i>Emerg Infect Dis</i> 2014 Gallian, <i>Transfusion</i> 2017
Suisse	20,4		Niederhauser, <i>Eurosurveillance</i> 2018

Prévalence chez les donneurs de sang

Pays à faible endémie

Population BD Pays	Anti-VHE IgG (%) Wantai	ARN VHE (+)	Référence
Espagne	19,9	1:3333	Sauleda, <i>Transfusion</i> 2015
Autriche	10,5	1:8416	Fischer, <i>PLoS One</i> 2015
Italie	8,7	<1:10 000	Spada, <i>Blood Transfusion</i> 2018
Royaume Uni	12,0	1:2848 1:7000	Hewitt, <i>Lancet</i> 2014 Jaz, <i>Vox Sang</i> 2012 Beale, <i>Vox Sang</i> 2011
Ecosse	4,7	1:14 520	Cleland, <i>Vox Sang</i> 2013
	6,1	1:2481	Thom, <i>Eurosurveillance</i> 2018
Irlande	5,3	1:5000	O'Riordan, <i>Transfusion</i> 2016
Danemark		1:2330	Harritshoj, <i>Transfusion</i> 2016
Suède		1:7986	Baylis, <i>Vox Sang</i> 2012

Prévalence chez les donneurs de sang France – EFS

MP-6 & Procleix VHE

Année	N tests	N positif	Génotype VHE				Charge virale (log UI/ml) Médiane, écart
			3a	3f	3m	4	
2019	77 907	85	65 %	33 %	0 %	2 %	3,2 [1,1 – 7,2]
2020	84 978	47	63 %	32 %	5 %	0 %	3,5 [1,2 – 6,8]
2021	66 019	68	65 %	35 %	0 %	0 %	2,9 [1 – 7,1]

Taux de positivité : 1:917-1:1808

Prévalence chez les donneurs de sang France – CTSA

MP-4 & Procleix VHE

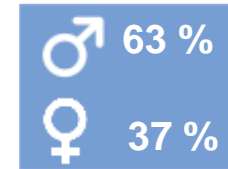
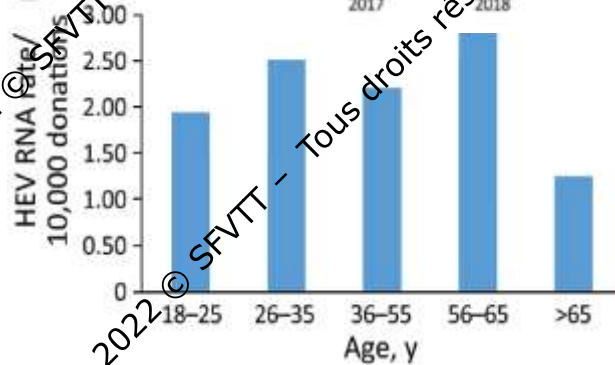
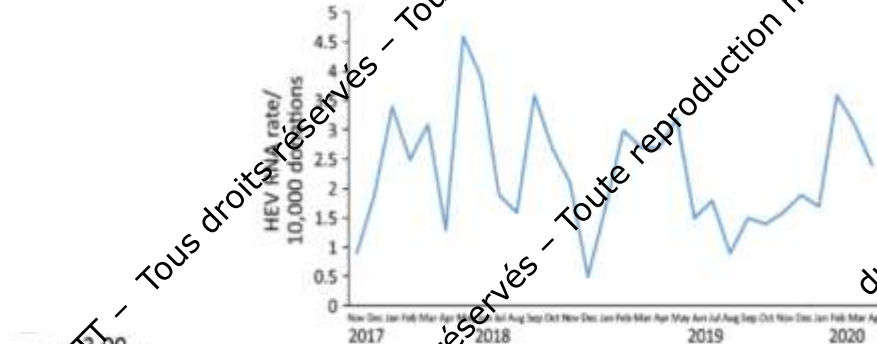
Année	N testé	N positif	Genotype VHE				Charge virale (log UI/ml) Médiane, écart
			3c	3f	3m	4	
2019	20 923	19	57 %	43 %	0 %	0 %	3,2 [1,8 – 5,7]
2020	20 840	17	91 %	9 %	0 %	0 %	2,9 [1,5 – 5,4]
2021	16 732	18	75 %	25 %	0 %	0 %	3,4 [1,5 – 4,3]

Taux de positivité : 1:1085

Prévalence chez les donneurs de sang Espagne - Catalogne

MP16 & Procleix VHE Novembre 2017 – Avril 2020

151/655 523 ARN VHE positifs soit 1:4341



Suivi de donneurs de sang ARN VHE positifs Espagne - Catalogne

Caractéristique	Don initial	Suivi 1 mois	Suivi 2 mois	Suivi 6 mois	> 1 an de suivi
Nbre de personnes	151	127	29	38	20
Intervalle entre les tests, jours (écart)		20 (8-61)	53 (36-90)	242 (110-364)	534 (371-945)
HEV RNA positive	151 (100,0)	80 (63,0)	7 (24,1)	0	0
HEV IgM positive	63 (42,0)	95 (74,8)	29 (100,0)	30 (78,9)	12 (60,0)
HEV IgG positive	45 (43,0)	99 (78,0)	28 (96,6)	38 (100,0)	18 (90,0)

Transmission transfusionnelle du VHE

- ✓ Modèles expérimentaux : macaque, porc, souris chimériques
- ✓ Transmission Donneur-Receiver avec identité de séquence génomique D-R

Japon Matsubayashi, *Japan Transfusion* 2004; Tamura, *Hepatology Research* 2007; Matsubayashi, *Transfusion* 2008; Mitsui, *Journal of Medical Virology* 2004; Satake, *Transfusion* 2017

Royaume-Uni Boxall, *Transfusion Medicine* 2006; Hewitt, *Lancet* 2014

France Colson, *Emerging Infectious Diseases* 2007; Haim-Boukobza, *Journal of Hepatology* 2012; Hauser, *Blood* 2014; Gallian, *Transfusion Medicine* 2019; Gallian, *Emerging Infect Dis* 2020

- ✓ Importance de la dose : charge virale (UI/ml) X volume (ml)

Risque de transmission par transfusion dose-dépendant

✓ Suivi de receveurs ayant reçu des produits sanguins contaminés par VHE

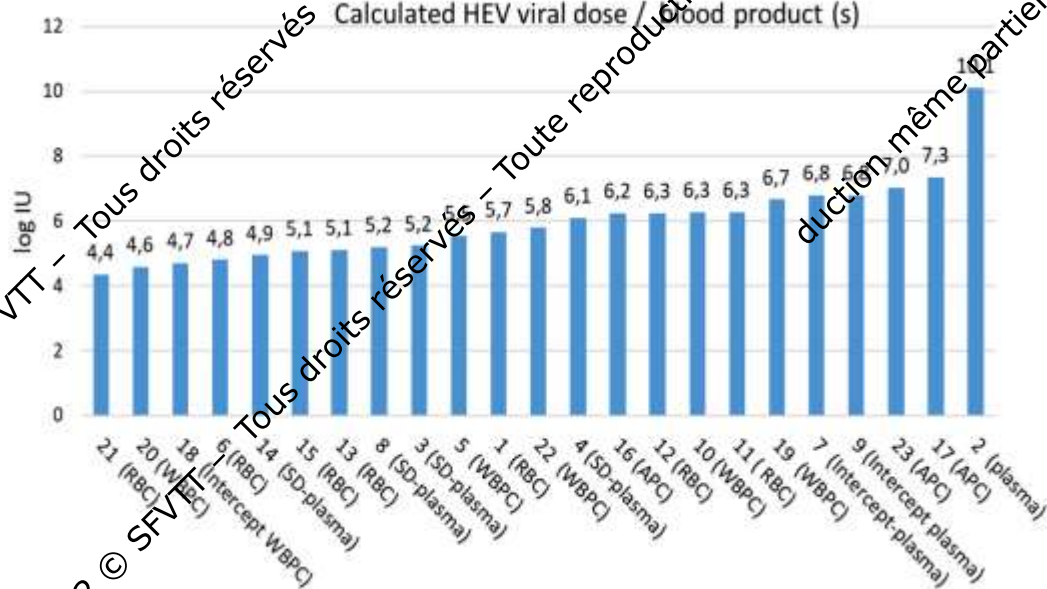
	Receveurs infectés	Dose infectieuse minimale
Etude britannique Hewitt, <i>Lancet</i> 2014 Tedder, <i>Transfusion</i> 2017	18/43 (42 %)	4,3 log UI
Etude japonaise Satake, <i>Transfusion</i> 2017	19	4,6 log UI

✓ Receveurs de plasmas SD contaminés par le VHE

→ Taux de transmission : 86 % si dose ARN VHE > 4,7 log UI
7 % si dose ARN VHE < 4,7 log UI

VHE transmis par transfusion France – 2006 - 2016

Dose médiane d'ARN VHE transfusée : 5,8 log UI



VHE transmis par transfusion France 2019 - 2021

Année	Produit sanguin	Charge virale (log UI/ml)	Donneur		Receveur	
			Génotype VHE	Dose infectieuse (log UI)	Preuve transmission	Maladie primaire
2019	Concentré plaquettes	5,9	3c	8,1	+	Hémopathie
	Concentré plaquettes	5,9	3c	8,1	+	Hémopathie
	Concentré plaquettes	5,6	3c	7,8	+	Hémopathie
	Concentré plaquettes	4,8	3c	7,1	+	Hémopathie
2020	Globules rouges	4,9	3f	7,3	+	Hémopathie
	Aphérèse plaquettaire	2,5	3f	5,1	+	Hémopathie
	Concentré plaquettes	6,0	3c	8,3	+	Hémopathie
	Globules rouges	6,0	3c	8,4	+	Cirrhose
2021	Concentré plaquettes	7,1	3f	9,4	+	Hémopathie

Doses infectieuses les plus faibles associées à une infection transfusionnelle

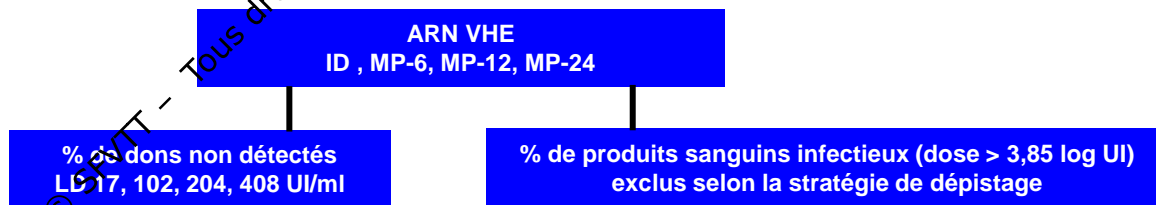
Concentré de plaquettes	3,8 log UI	Huzly, <i>Eurosurveillance</i> 2014
Concentré d'érythrocytes	4,5 log UI	Dreier, <i>Front Med</i> 2018
Plasma frais congelé	4,6 log UI	Satake, <i>Transfusion</i> 2017

Dépistage chez les donneurs de sang en France 2015 - 2021

✓ Sensibilité analytique des méthodes de détection de l'ARN VHE

	COBAS HEV 8800, Roche	Procleix HEV Panther, Grifols
LD 95% du fabricant	18,6 UI/ml	7,89 UI/ml
LD 95% observée Standard OMS 6329/10-G3a Analyse Probit	16,33 UI/ml	18,08 UI/ml

✓ Comparaison des stratégies de dépistage



Comparaison des stratégies de dépistage

388 dons positifs

	Volume plasma (ml)	N (%) de produits avec dose > 3,85 log UI	% de produits potentiellement infectieux (dose > 3,85 log UI) détectés selon la sensibilité du dépistage			
			ID – 17 UI/ml	MP-6 – 102 UI/ml	MP-12 – 204 UI/ml	MP-24 – 408 UI/ml
PFC	200	378 (97,1%)	100%	87%	80,4%	69,6%
CPA	130	377 (97,2%)	100%	87,3%	80,6%	69,8%
MCPx5	24	283 (72,9%)	100%	100%	100%	92,9%
CGR	15	253 (62,5%)	100%	100%	100%	100%
MCPx8	12,5	242 (62,4%)	100%	100%	100%	100%

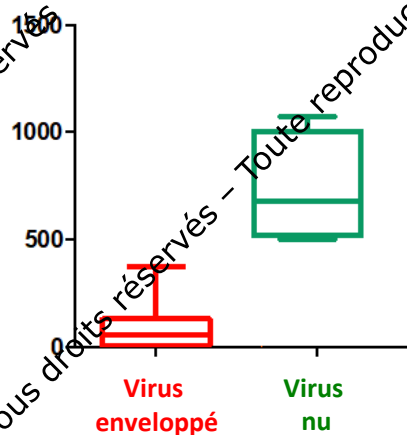
Durée de la virémie VHE après un dépistage génomique positif

- ✓ **Durée habituellement inférieure à 3 mois**
 - **durée maximale de 71 jours après un don positif**
Best Emerg Infect Dis 2022
 - **durée supérieure à 3 mois : 4/23 (17%)**
Westhölter J Hepatol 2018
- ✓ **Facteur impactant la durée d'ajournement**

Autres paramètres susceptibles d'influencer l'infectiosité du VHE

- ✓ Type de particule virale :
 - ➔ infectiosité plus faible des particules enveloppées

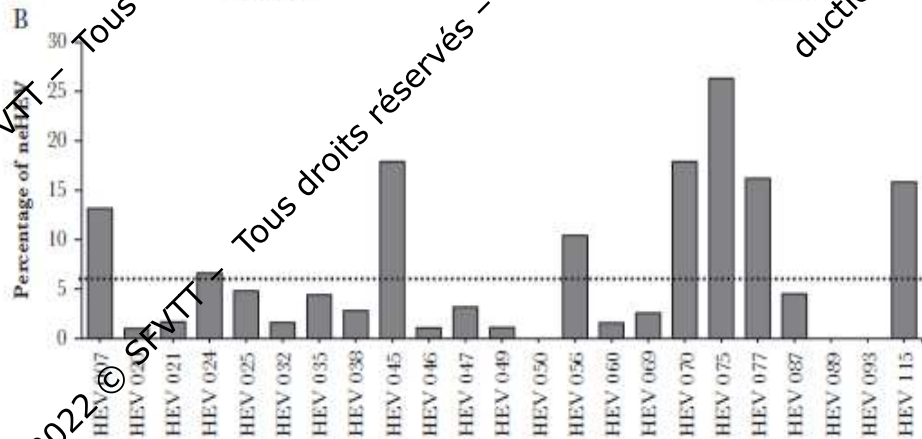
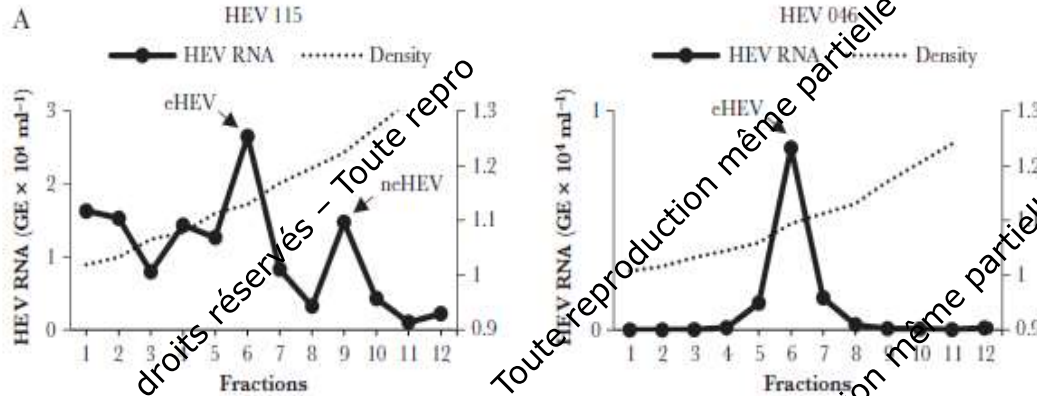
TCID 50/ 10⁶ copies ARN VHE



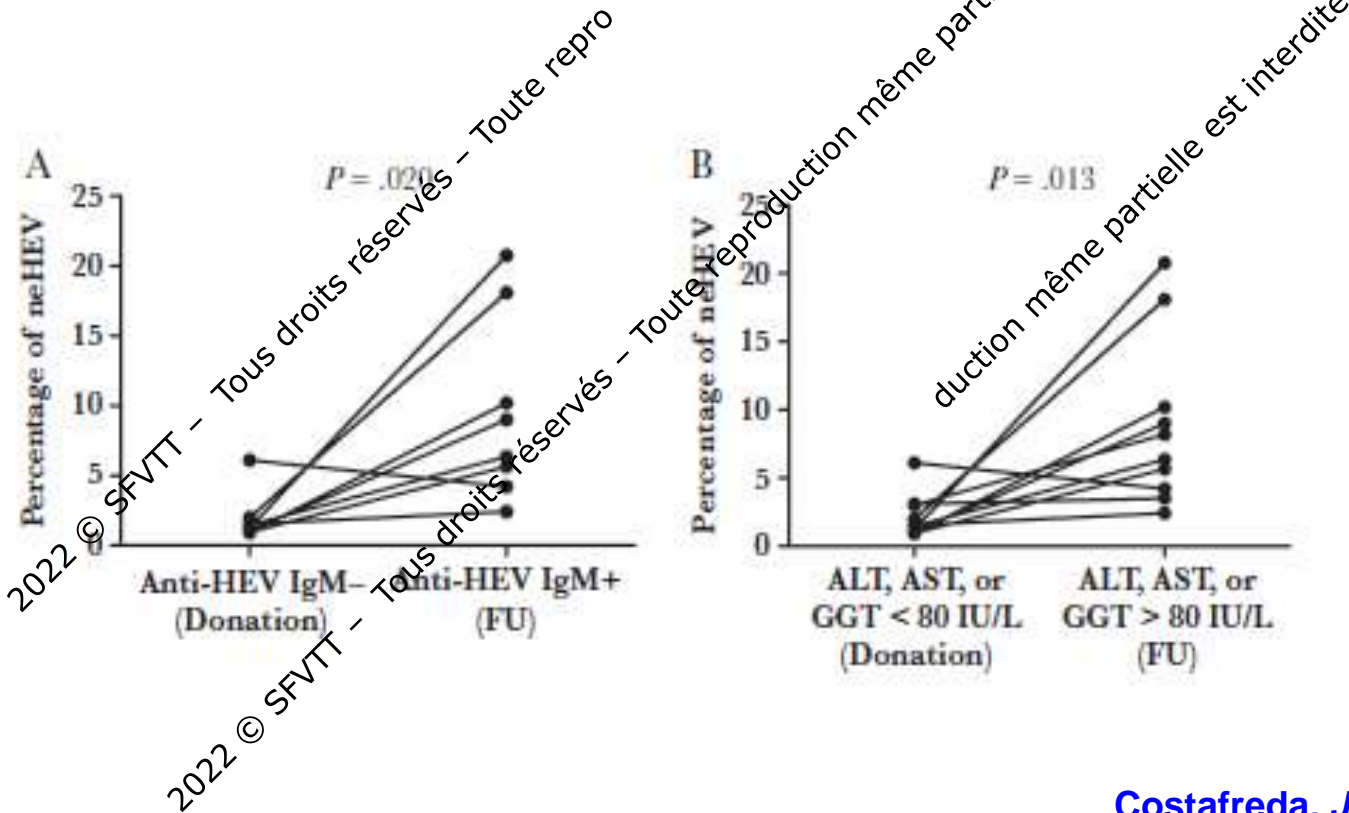
Chapuy-Regaud, *Biochimie* 2017

- ✓ Anticorps anti-VHE du donneur ou du receveur
 - ➔ neutralisation des particules nues
- ✓ Concentration d'antigène VHE (ORF2^S) : Marion, *J Infect* 2019

Présence de VHE nu dans le sang de certains donneurs



Suivi de donneurs avec séroconversion et/ou élévation des enzymes hépatiques



Conclusions

- ✓ **Le dépistage génomique universel du VHE permet d'améliorer la sécurité transfusionnelle**
- ✓ **La stratégie retenue doit être suffisamment sensible**
 - **dépistage unitaire : sécurité maximale**
 - **dépistage sur MP-6 : compromis sécurité & coût-efficacité**
- ✓ **Impact à évaluer à partir des données d'hémovigilance**

Remerciements

Service de Virologie

CHU de Toulouse

Centre National de référence VHE

Florence Abravanel

Sébastien Lhomme

Sabine Chapuy-Regaud

Martine Dubois

Mélanie Pucelle

Chloé Dimeglio

Noémie Ranger

Justine Latour

Nicolas Jeanne

Ecole Nationale Vétérinaire Toulouse

Jean-Luc Guérin – Stéphane Bertagnoli

EFS

Pierre Gallian

Syria Laperche

CTSA

Christophe Martinaud

Service de transplantation

CHU de Toulouse

Nassim Kamar

Olivier Marion

Service de Gastroentérologie

& Médecine Interne

CHU de Toulouse

Jean-Marie Peron

Laurent Aric

LBM français

Réseau CNR

LFB

Benoit Flan

Steve Simoneau

Bruno You