

Le virus de l'hépatite E : point sur le risque transfusionnel

Pr Jacques IZOPET

Institut Fédératif de Biologie – CHU Toulouse

Centre National de Référence Hépatite E

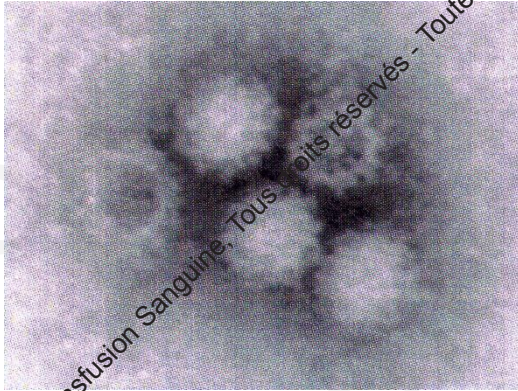
& INFINITY-INSERM UMR1291 / CNRS UMR5051



Risque de transmission de l'animal à l'homme

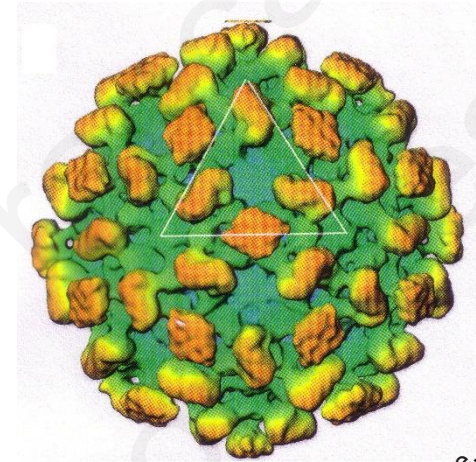
Virus					
Classement des risques	Score de classement des risques	Virus	Genre	Famille	Détection dans les hôtes
1	91.18	Lassa virus	<i>Mammarenavirus</i>	Arenaviridae	Régional
2	87.14	SARS-CoV-2	<i>Betacoronavirus</i>	Coronaviridae	Semiglobal
3	87.00	Ebolavirus	<i>Ebolavirus</i>	Filoviridae	Régional
4	86.49	Seoul virus	<i>Hantavirus</i>	Bunyaviridae	Global
5	86.49	Nipah virus	<i>Henipavirus</i>	Paramyxoviridae	Semiglobal
6	86.38	Hepatitis E virus	<i>Orthohepevirus</i>	Hepeviridae	Global
7	85.70	Marburg virus	<i>Marburgvirus</i>	Filoviridae	Régional
8	85.04	SARS-CoV	<i>Betacoronavirus</i>	Coronaviridae	National-large
9	84.78	Simian immunodeficiency virus	<i>Lentivirus</i>	Retroviridae	Semiglobal
10	84.69	Rabies virus	<i>Lyssavirus</i>	Rhabdoviridae	Global

Virus de l'hépatite E



Microscopie électronique
Virus nu 27-34 nm

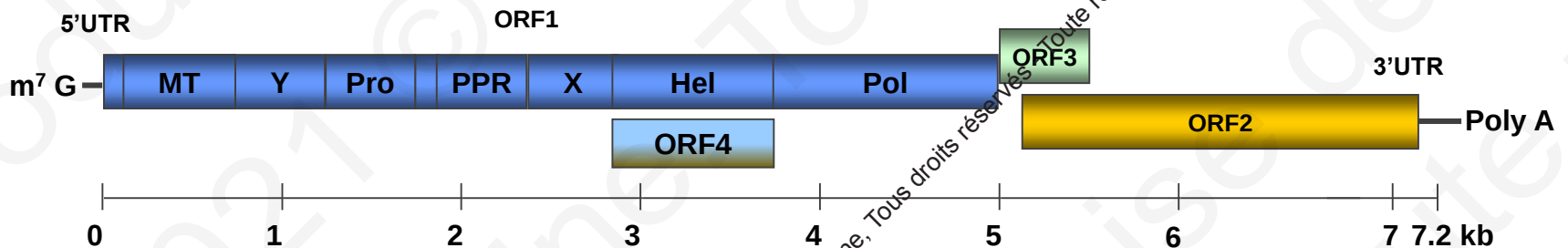
Balayan, *Intervirolgy* 1983



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

Hepeviridae – Génomes complets

Orthohepevirus

Orthohepevirus A

1 seul sérotype

Orthohepevirus B

Avian-usa

Avian-Europe

Avian-australia

Orthohepevirus C

Rat

Rat

Ferret

Orthohepevirus D

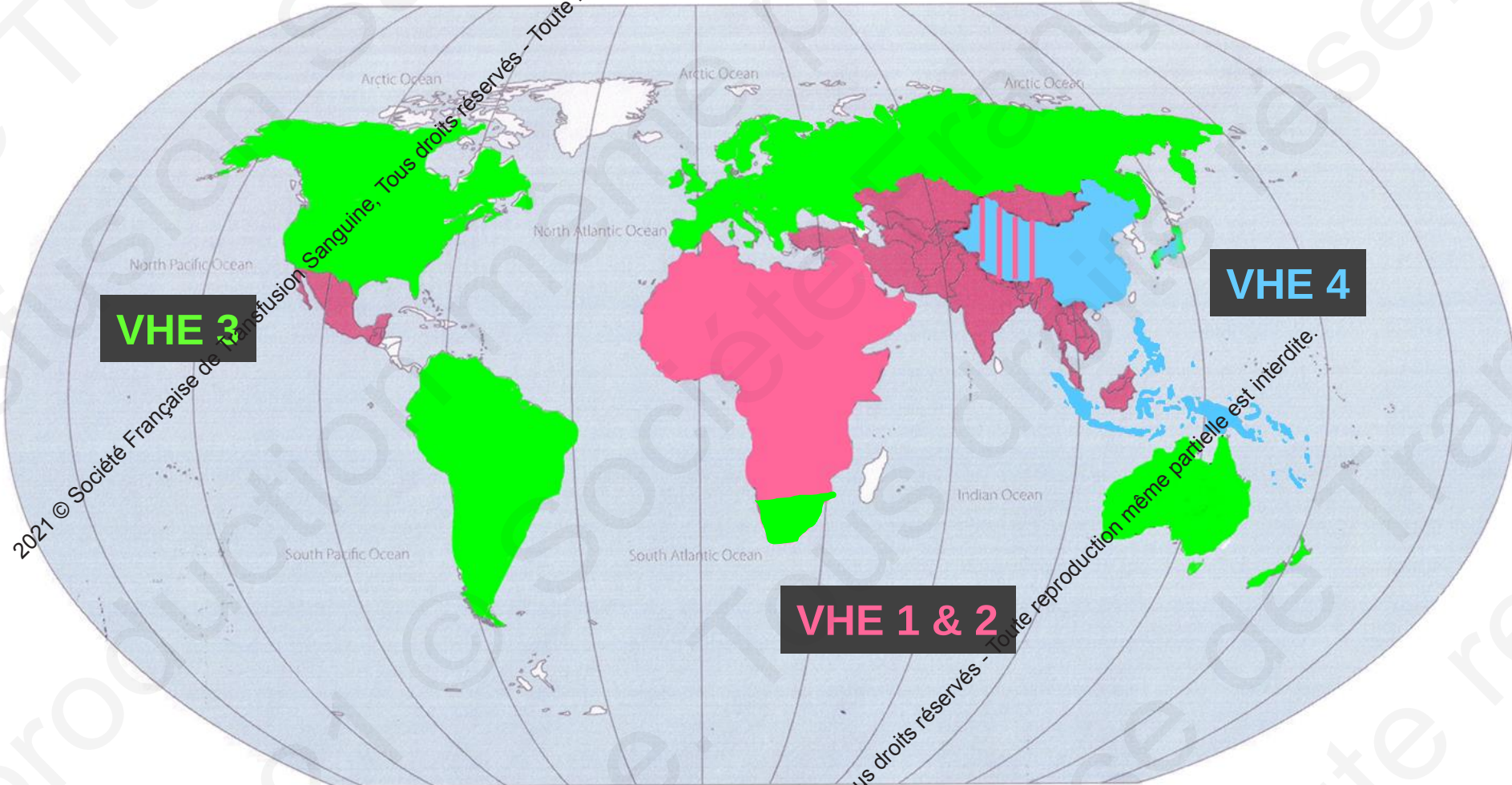
Trout

Piscihepevirus

0.1

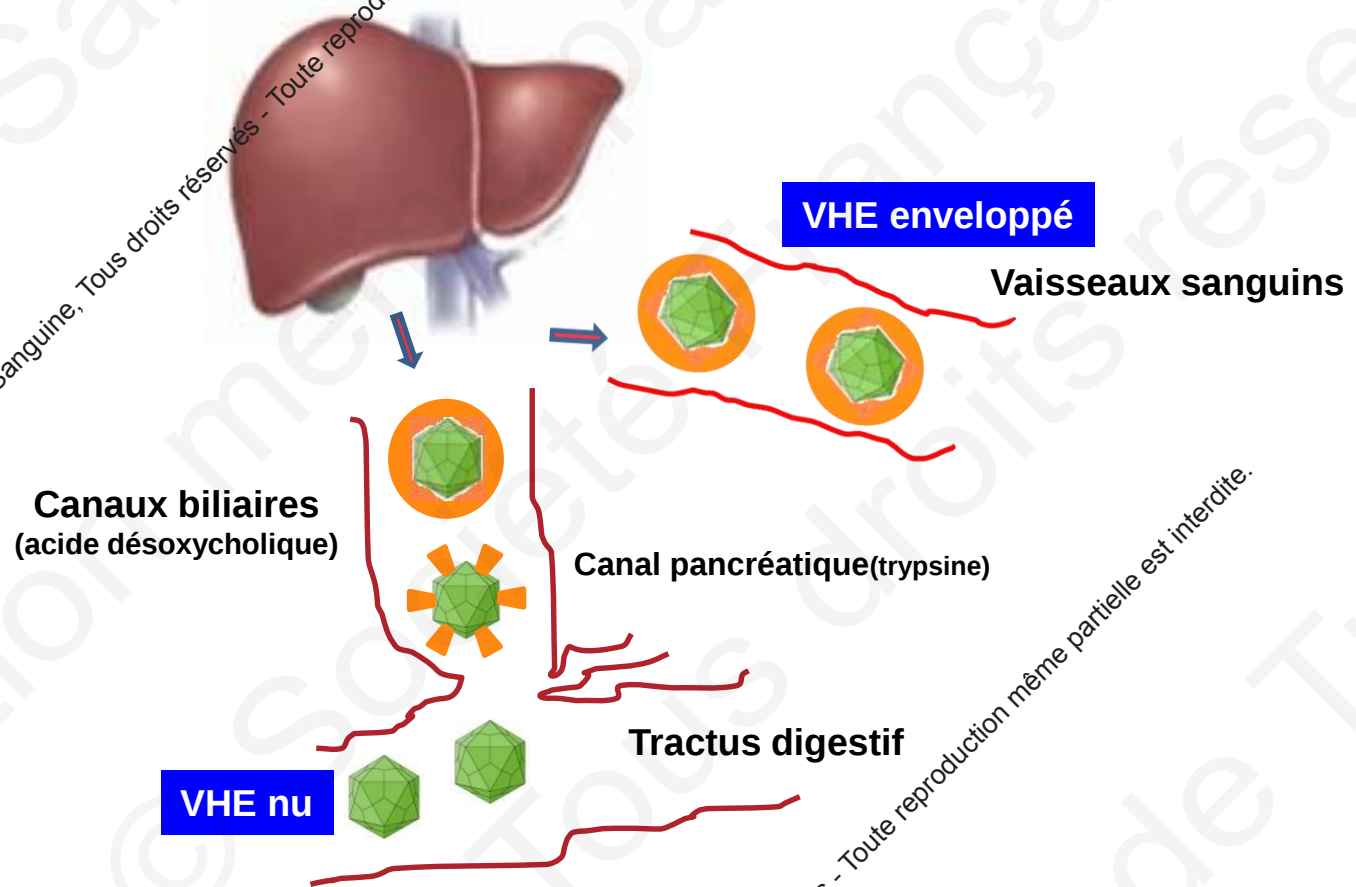
Abravanel, *Emerg Infect Dis* 2009; Izopet, *Emerg Infect Dis* 2012;
Smith, *J Gen Virol* 2014; Smith, *J Gen Virol* 2016

Répartition géographique



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

Un virus quasi-enveloppé



Entrée cellulaire, tropisme tissulaire & infectivité
Protection contre les anticorps neutralisants

Takahashi, *J Clin Microbiol* 2010; Feng, *Trends Microbiol* 2014; Yin, *J Virol* 2016;
Chapuy-Regaud, *Biochimie* 2017

Protéine de capside

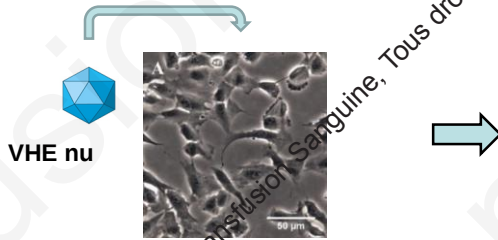


VHE nu

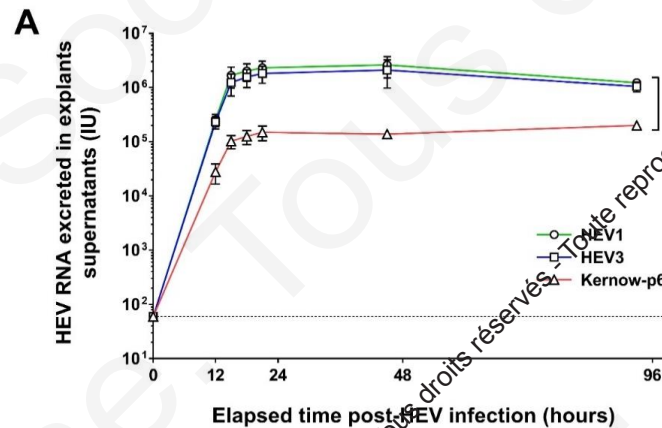
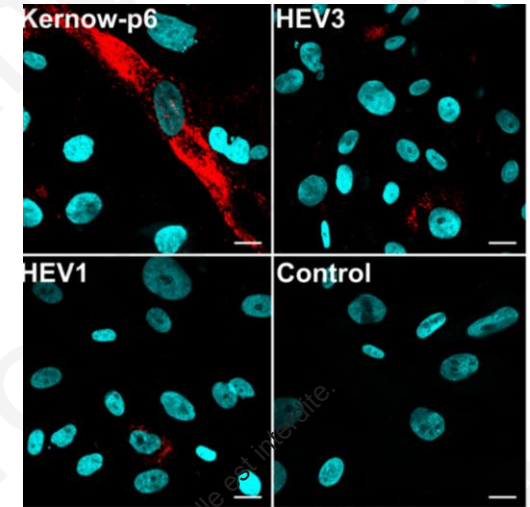
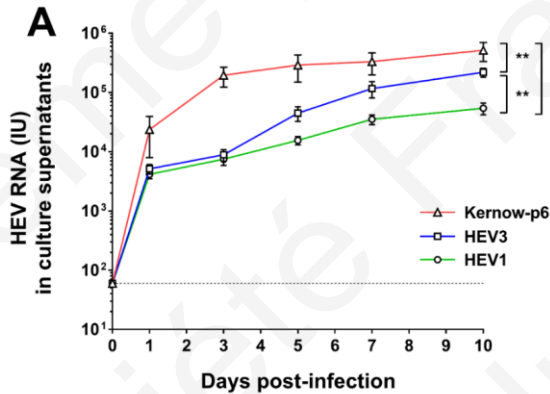
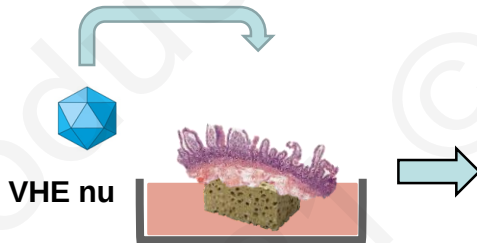
Kamar, *Nat Rev Dis Primers* 2017; Chapuy-Regaud, *Biochimie* 2017; Montpellier, *Gastroenterology* 2018; Yin, *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; Capelli, *J Virol* 2018; Marion *J Infect* 2019; Sayed *J Infect Dis* 2019

Tropisme intestinal du VHE

Le VHE peut se répliquer dans les cellules intestinales primaires



Le VHE peut infecter les tissus intestinaux humains

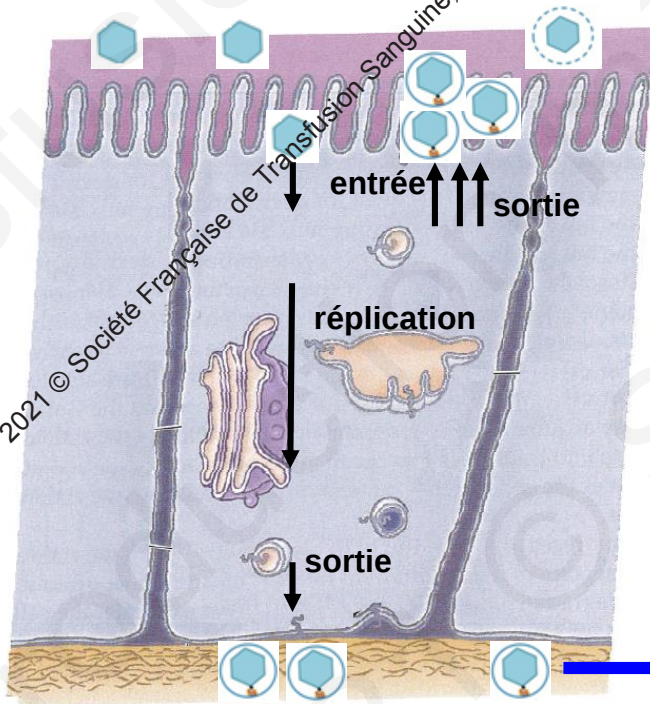


Nouveau concept

Entérocyte

Côté apical (lumière intestinale)

VHE nu



VHE enveloppé

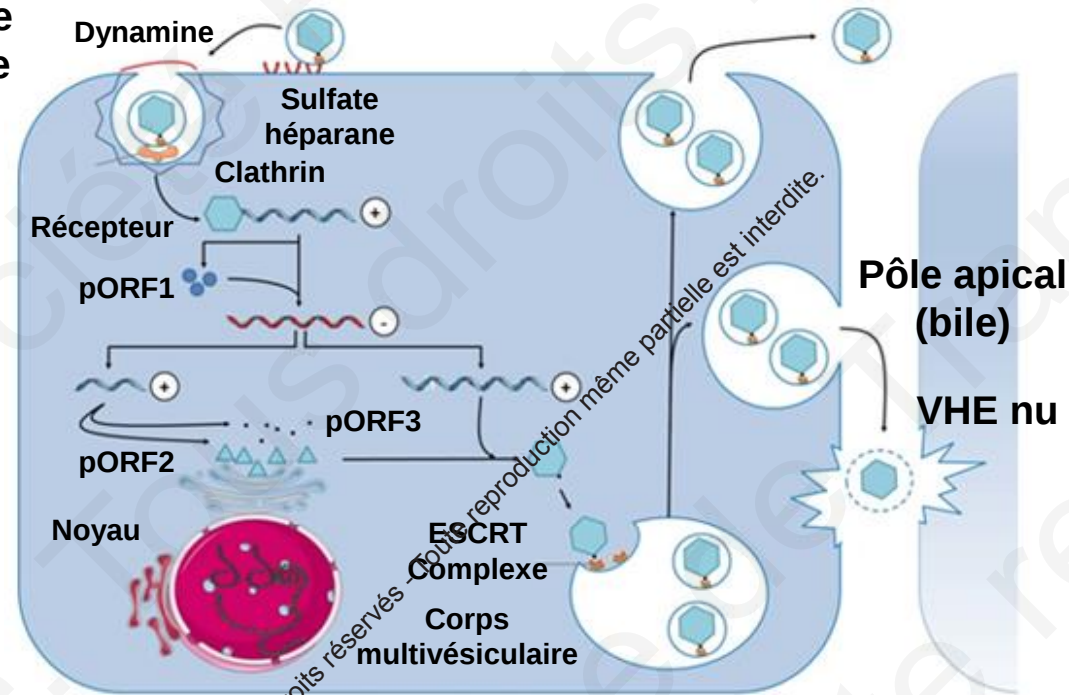
Pôle basal (vaisseaux sanguins)

Hépatocyte

Pôle basal (vaisseaux sanguins)

VHE enveloppé

Veine porte



Pôle apical (bile)

VHE nu

Manifestations cliniques

VHE génotypes 1&2



Hépatite aiguë chez les jeunes adultes de 15 à 35 ans

Hépatite fulminante chez la femme enceinte & chez les pts avec hépatopathie préexistante

Pas d'infection chronique

VHE génotypes 3-8



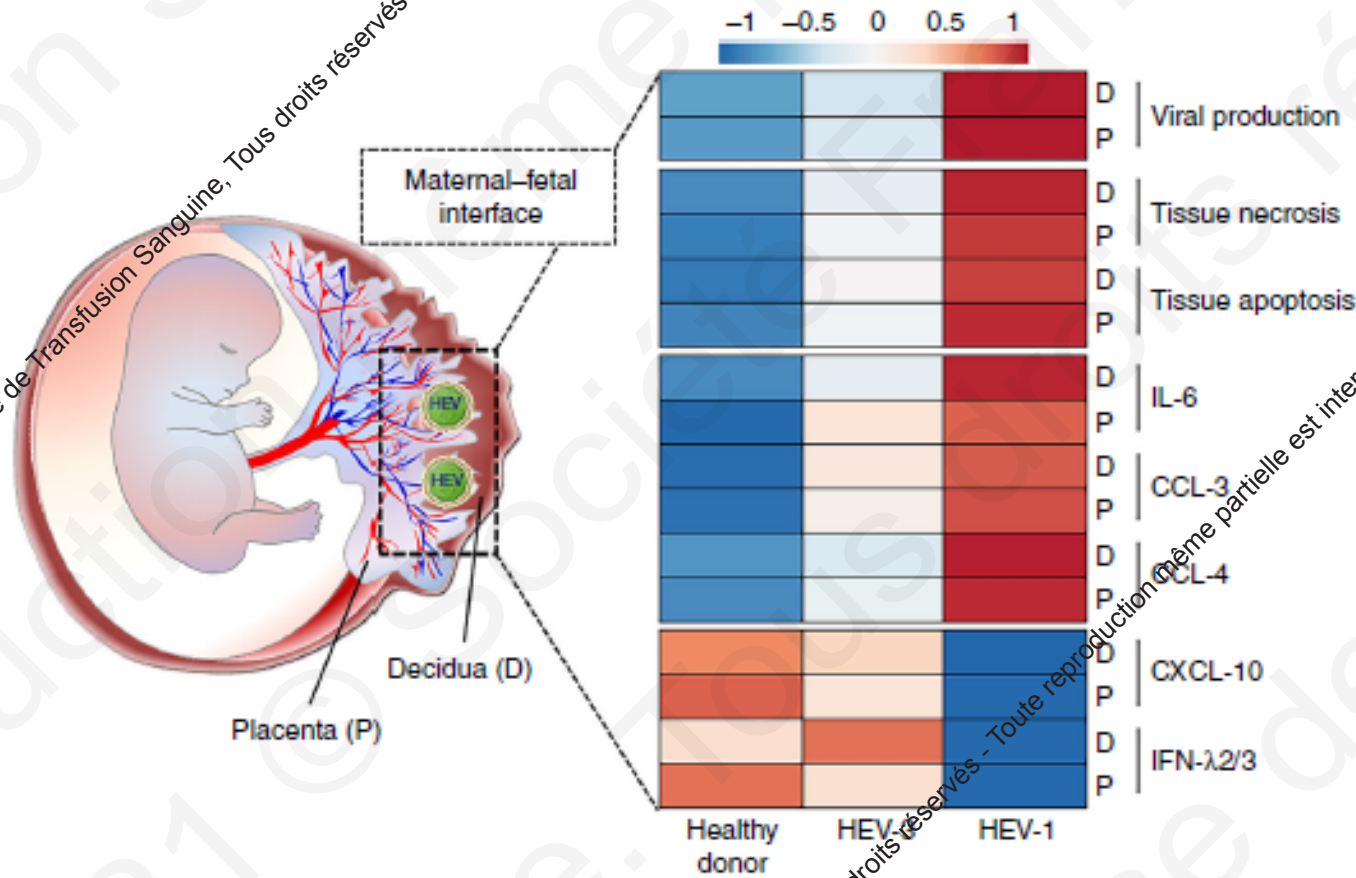
Hépatite aiguë chez l'adulte > 55 ans

Hépatite fulminante uniquement chez les pts avec hépatopathie préexistante

Infections chroniques chez les pts ID

Infections asymptomatiques 67 – 98 %

Pathogénicité associée au génotype à l'interface materno-fœtale



Manifestations neurologiques

- ✓ **Rapports de cas et séries de cas : 5.5%**
 - ➔ **Parsonage-Turner, Guillain-Barré, encéphalite**
Dalton, Nat Rev Neurol 2016
- ✓ **Etude prospective française : 16.5%**
 - **douleur neuropathique, troubles sensoriels indolores, Parsonage-Turner, Guillain-Barré, encéphalite, méningite, diplopie**
 - **manifestations neurologiques plus fréquentes chez les patients immunocompétents : 23% vs 3%**
Abravanel, J Infect 2018

Marqueurs VHE

ARN du VHE dans le sang

ARN du VHE dans les selles

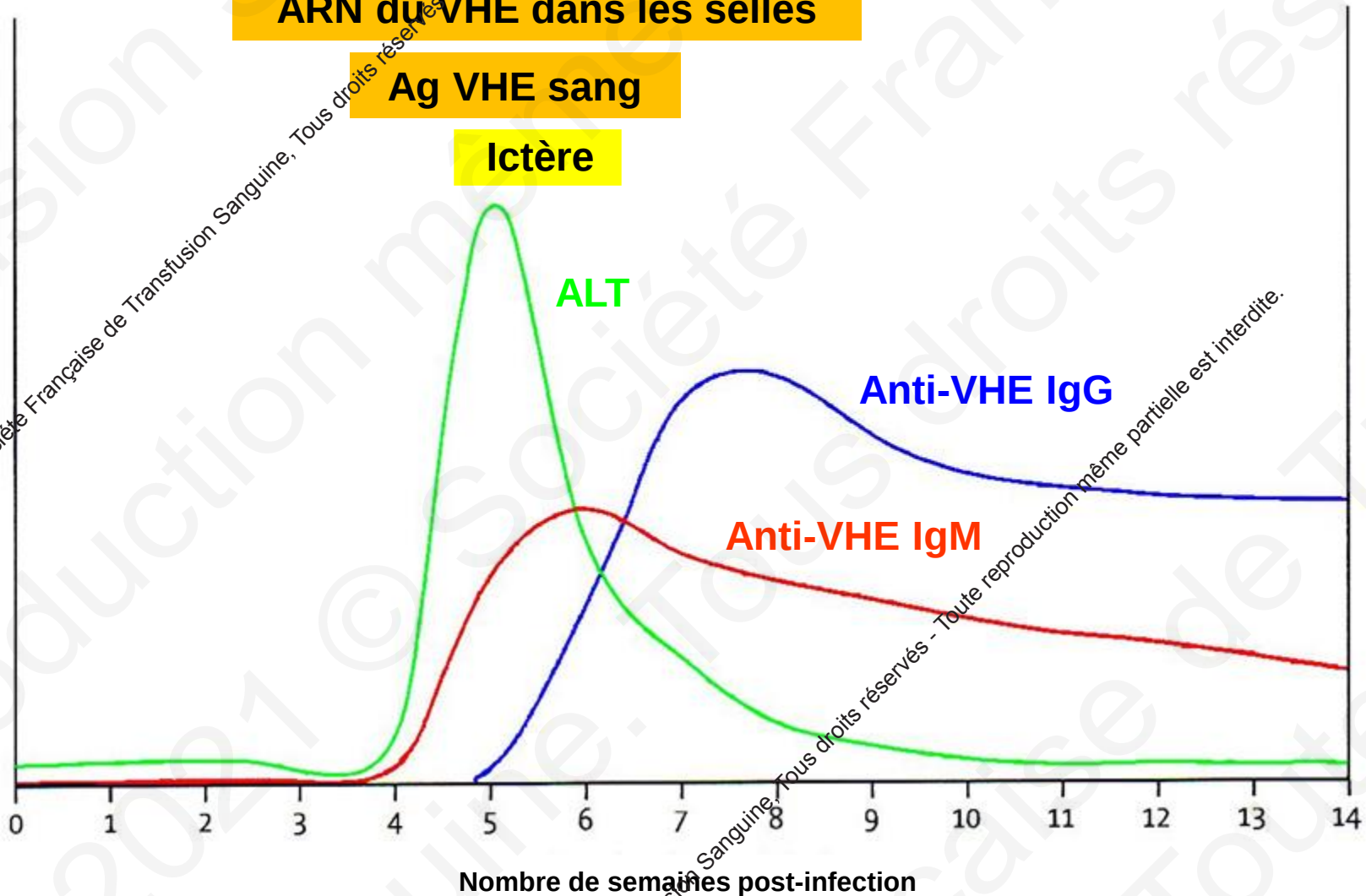
Ag VHE sang

Ictère

ALT

Anti-VHE IgG

Anti-VHE IgM



Outils virologiques

- ✓ **Tests sérologiques :**
 - **IgG : LD 0.25 – 2.5 UI/ml → impact majeur pour les études épidémiologiques**
 - **IgM : persistance variant selon les tests commerciaux de 3 à 12 mois après la phase aiguë**
- ✓ **Détection d'antigène : bonne spécificité mais faible sensibilité**
LD 800 – 80 000 UI/ml *Trémeaux, J Clin Virol 2016*
- ✓ **Détection génomique : PCR ou TMA, bas ou haut débit, qualitatif ou quantitatif**
LD 5 – 20 UI/ml *Gallian, Transfusion 2017*
- ✓ **Plateformes de séquençage: Sanger, 2ème génération (lectures courtes) ou 3ème génération (lectures longues)**
→ **génotypage et détermination de l'origine de l'infection**

Dépistage génomique du VHE

Tests commercialisés

Nom du kit Fabricant	Real Star VHE Altona	Cobas VHE Roche	Procleix VHE Grifols	Procleix Ultrio Plex E Grifols
Méthode	RT-PCR	RT-PCR	TMA	TMA
Type de dosage	qualitative	qualitative	qualitative	qualitative
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 sur VHE-A 5-8 & VHE-C

Don de sang

Stratégies de dépistage du VHE

Prévalence du VHE dans le pays
Coût-bénéfice du dépistage
Disponibilité des ressources de santé

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

Tests de dépistage génomique individuel vs minipools

✓ Tests individuels

- Sensibilité maximale : 5-20 UI/ml
- Coûteux

✓ Minipools – Taille du pool & LD de la méthode

➔ MP-6, 12, 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 10 UI/ml) : 60 UI/ml
Gallian, Transfusion 2017

Prévalence chez les donneurs de sang

Pays à forte endémicité

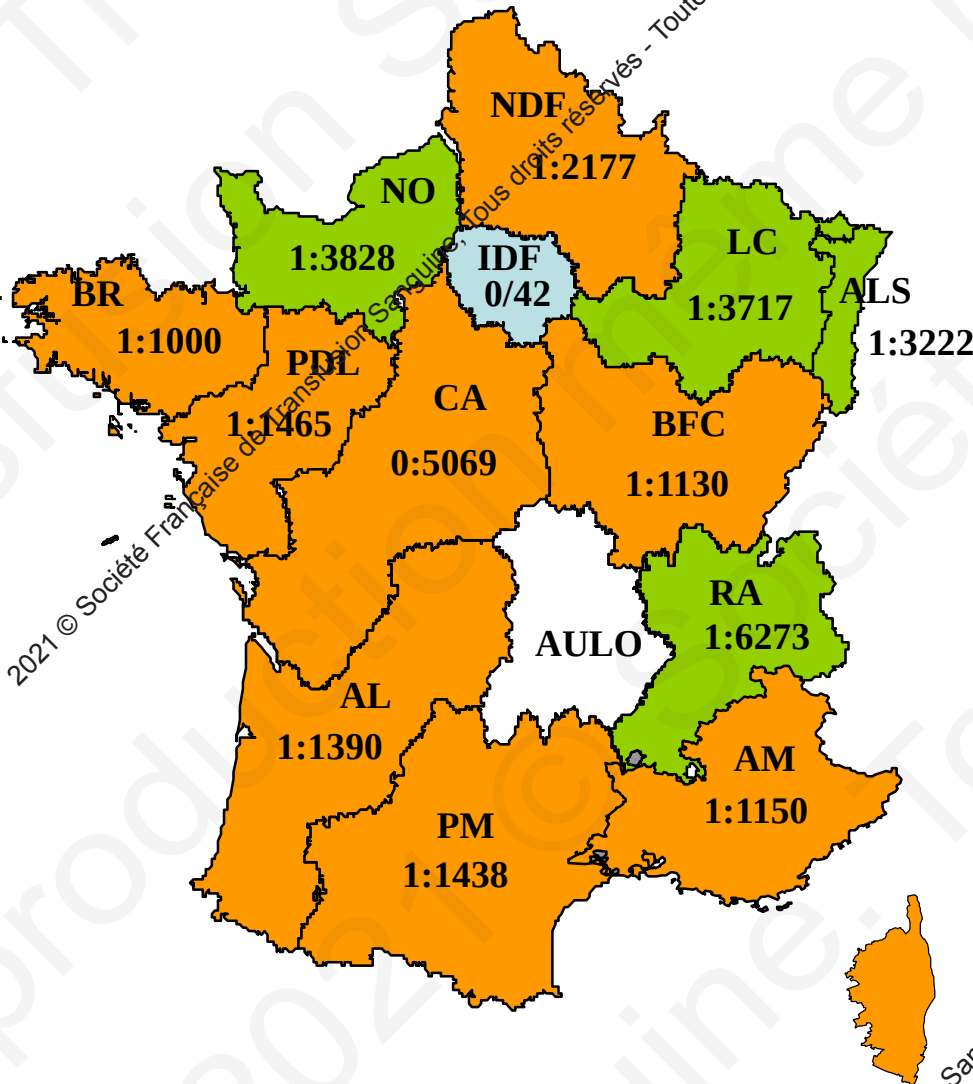
Population BD Pays	Anti-VHE IgG (%) Wantai	ARN VHE (+)	Reference
Allemagne	29.5	1:1200 1:524	Vollmer, <i>J Clin Microbiology</i> 2012 Cordes, <i>J Hepatol</i> 2021
Pays-Bas	27.0	1:2671 1:600	Slot, <i>Eurosurveillance</i> 2013 Zaaijer, <i>Hepatology</i> 2015
France	22.4	1:2218 1:744	Mansuy, <i>Hepatology</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 endémicité

Population BD Pays	Anti-VHE IgG (%) Wantai	ARN VHE (+)	Référence
Espagne	19.9	1:3333	Sauleda, <i>Transfusion</i> 2015
Autriche	13.5	1:8416	Fischer, <i>PLoS One</i> 2015
Italie	8.7	<1:10 000	Spada, <i>Blood Transfusion</i> 2018
UK	12.0	1:2848 1:7000	Hewitt, <i>Lancet</i> 2014 Ijaz, <i>Vox Sang</i> 2012 Beale, <i>Vox Sang</i> 2011
Ecosse	4.7 6.1	1:14 520 1:2481	Cleland, <i>Vox Sang</i> 2013 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

Dépistage du VHE - Plasma traité par SD



53 234 dons
MP96, ARN VHE+ n=24

Taux de positivité : 1:2218
3f 59 %, 3c 36 %
2.6 – 6.7 log UI/ml

Prévalence chez les donneurs de sang France – EFS – Donneurs de plasma

MP-6 & Procleix VHE

Année	N testé	N positif	Génotype VHE				Charge virale (log UI/ml) Médiane, écart
			3c	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	54 472	36	65 %	35 %	0 %	0 %	2.9 [1 - 7.1]

Taux de positivité : 1:917-1:1808

Prévalence chez les donneurs de sang France – CTSA – Donneurs de sang

MP-4 & Procleix VHE

Année	N testé	N positif	Génotype 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

Transmission du VHE par transfusion sanguine

- ✓ Taux plus élevé d'IgG anti-VHE chez les patients ayant reçu plusieurs transfusions
- ✓ Modèles expérimentaux : macaque, porc, souris chimériques avec foie humain
- ✓ Preuve directe avec une séquence génomique du VHE identique entre le donneur et le receveur

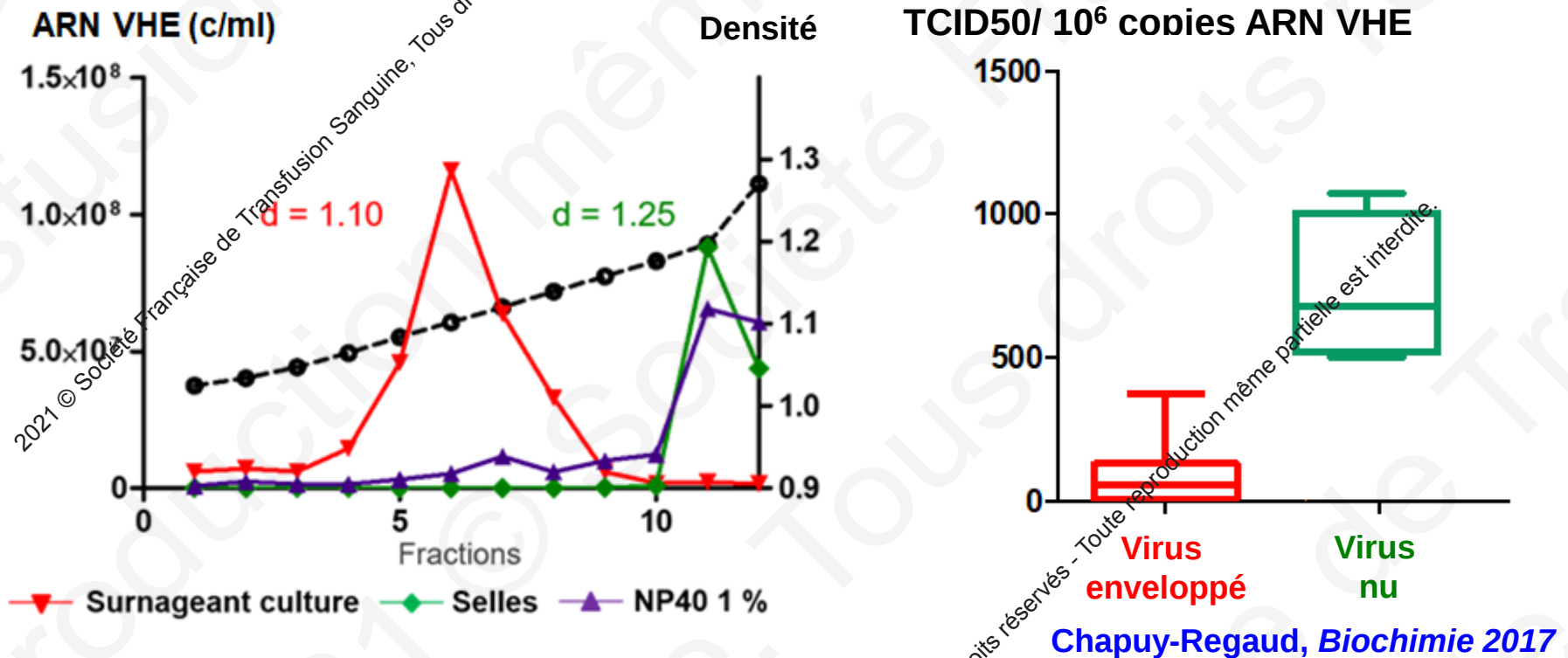
Japon Matsubayashi, *Japan Transfusion* 2004; Tamura, *Hepatology Research* 2007; Matsubayashi, *Transfusion* 2008; Mitsui, *Journal of Medical Virology* 2004; Satake, *Transfusion* 2017

UK 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

Infectiosité du VHE

✓ Type de particule VHE



✓ Dose : charge virale (UI/ml) x volume (ml)

Risque de transmission par transfusion dose-dépendant

✓ Suivi des receveurs ayant reçu des produits sanguins contenant du VHE

	Receveurs infectés	Dose infectieuse minimale	Transmission
Etude britannique Hewitt, <i>Lancet</i> 2014 Tedder, <i>Transfusion</i> 2017	18/43 (42 %)	4.3 log UI	55 %
Etude japonaise Satake, <i>Transfusion</i> 2017	19	4.6 log UI	50 %

✓ Receveurs de plasma provenant de lots de plasma SD contaminés par le VHE

- 557 unités plasma SD et 143 receveurs – 21 % analysé
- Taux de transmission : 86 % si dose ARN VHE > 4.7 log UI
7 % si dose ARN VHE < 4.7 log UI

Doses infectieuses les plus faibles associées à une infection par le VHE transmise par transfusion

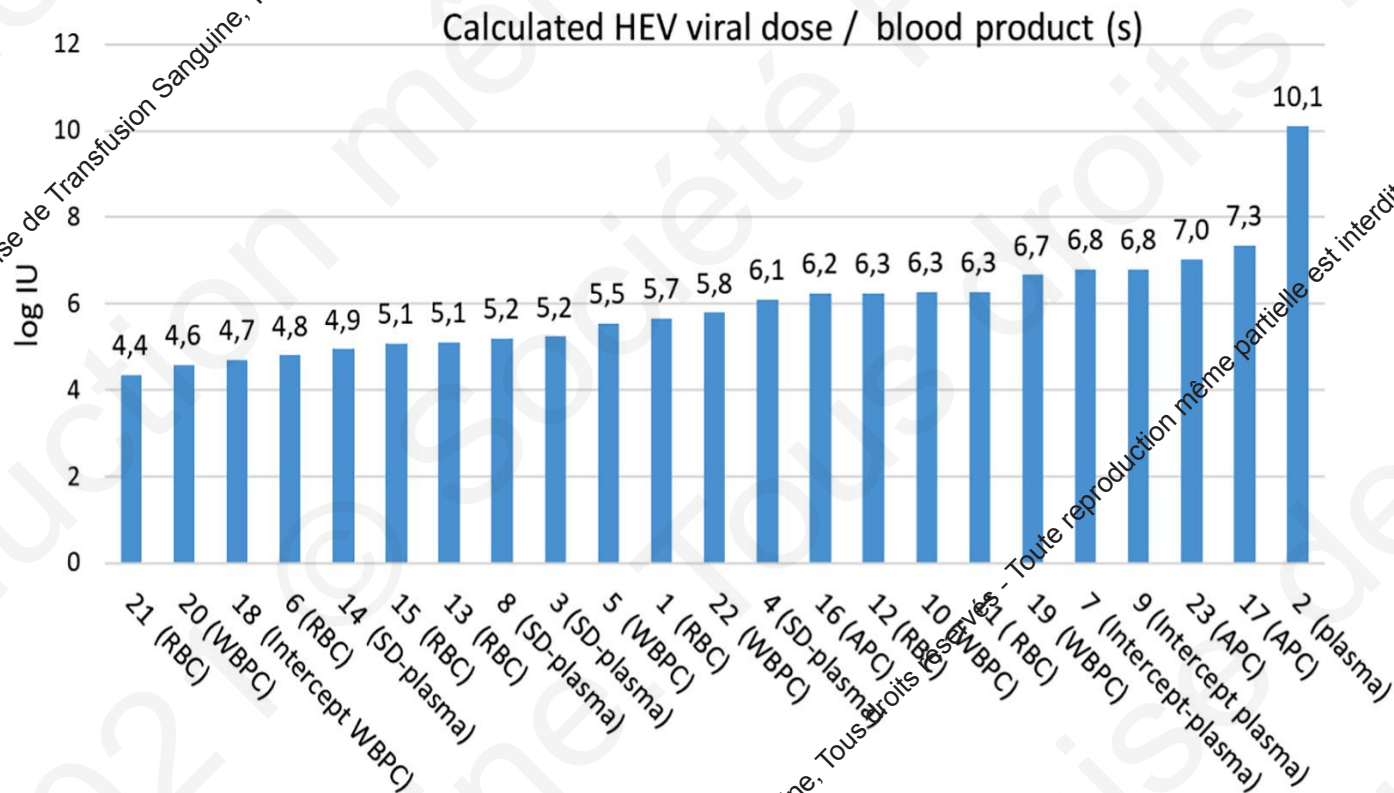
Concentré de plaquettes	3.8 log UI	Huzly, <i>Eurosurveillance</i> 2014
Concentré d'érythrocytes	4.5 log UI	Dreier, <i>Front Med</i> 2018
Plasma frais congelé	4.6 log UI	Satake, <i>Transfusion</i> 2017

Infections à VHE transmises par transfusion en France 2006-2016

- ✓ 23 patients âgés de 8 à 88 ans
- ✓ Principalement des patients transplantés d'organes solides (n=9) et des patients atteints de maladies hématologiques (n=9)
- ✓ Produits sanguins : plasma (n=7), concentrés de globules rouges (n=7), concentrés plaquettaires d'aphérèse (n=6)

VHE transmis par transfusion France - 2006-2016

Dose médiane d'ARN VHE transfusée : 5.8 log UI



VHE transmis par transfusion

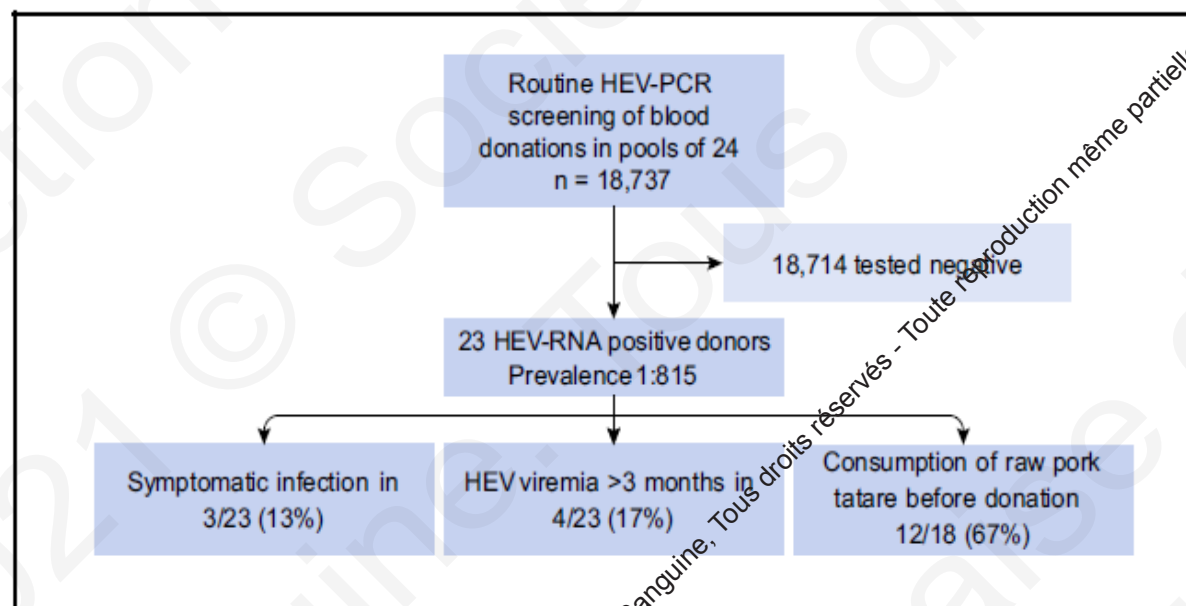
France 2019-2020

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



HEV-positive blood donations represent a relevant infection risk for immunosuppressed recipients

Dirk Westhölter^{1,†}, Jens Hiller^{2,†}, Ulrike Denzer², Susanne Polywka³, Francis Ayuk⁴,
Meike Rybczynski⁵, Thomas Horvatits¹, Svantje Gundlach^{1,3,7}, Johanna Blöcker¹,
Julian Schulze zur Wiesch^{1,7}, Nicole Fischer^{3,7}, Marylyn M. Addo^{1,7}, Sven Peine², Burkhard Göke⁶,
Ansgar W. Lohse^{1,7}, Marc Lütgehetmann^{3,7,†}, Sven Pischke^{1,7,†}



Conclusions

- ✓ **Le VHE est un agent transmissible par transfusion relativement fréquent en France mais aussi dans le monde**
- ✓ **Les patients immunodéprimés et les patients atteints d'une pathologie hépatique chronique peuvent développer des maladies graves**
- ✓ **La mise en œuvre du dépistage génomique chez les donneurs de sang doit être complétée par des mesures limitant la propagation du VHE via les animaux, l'alimentation et l'environnement**

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 Gastroenterologie
& Médecine Interne
CHU de Toulouse
Jean-Marie Péron
Laurent Alric

LSM français
Réseau CNR

LFB
Benoit Flan
Steve Simoneau
Bruno You