INSTITUT NATIONAL DE LA TRANSFUSION SANGUINE

Hépatites virales et risque transfusionnel en 2015

Syria LAPERCHE, MD, PhD
Département d'étude des agents transmissibles par le sang
CNR HBV, HCV, HIV en transfusion
Institut National de la Transfusion Sanguine
Paris, France

Colloque « Contrôle mondial des hépatites virales »
Société de pathologie exotique
Institut Pasteur, Paris
19 mai 2015

Science. 1996 Jan 26;271(5248):505-8.

Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent.

Linnen J[1], Wages J Jr, Zhang-Keck ZY, Fry KE, Krawczynski KZ, Alter H, Koonin E, Gallagher M, Alter M, Hadziyannis S, Karayiannis P, Fung K, Nakatsuji Y, Shih JW, Young L, Piatak M Jr, Hoover C, Fernandez J, Chen S, Zou JC, Morris T, Hyams KC, Ismay S, Lifson JD, Hess G, Foung SK, Thomas H, Bradley D, Margolis H, Kim JP.

Biochem Biophys Res Commun. 1997 Dec 8;241(1):92-7.

A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology.

Nishizawa T[1], Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M.

Hepatology. 2001 May;33(5):1303-11.

SEN virus infection and its relationship to transfusion-associated hepatitis.

Umemura T[1], Yeo AE, Sottini A, Moratto D, Tanaka Y, Wang RY, Shih JW, Donahue P, Primi D, Alter HJ.

Blood. 2014 Jan 30;123(5):796-7. doi: 10.1182/blood-2013-09-524348.

Hepatitis E transmission by transfusion of Intercept blood system-treated plasma.

Hauser L[1], Roque-Afonso AM, Beylouné A, Simonet M, Deau Fischer B, Burin des Roziers N, Mallet V, Tiberghien P, Bierling P.

Axes de prévention sécuritaire dans les étapes de la chaîne transfusionnelle

- Ajournement (temporaire ou définitif) des sujets à risque
  - Provenance de zone d'endémie
  - Signes cliniques
  - Suppressions ponctuelles de collecte
  - Information post don
- Dépistage d'un marqueur biologique de virémie
- Inactivation des pathogènes dans le produit sanguin

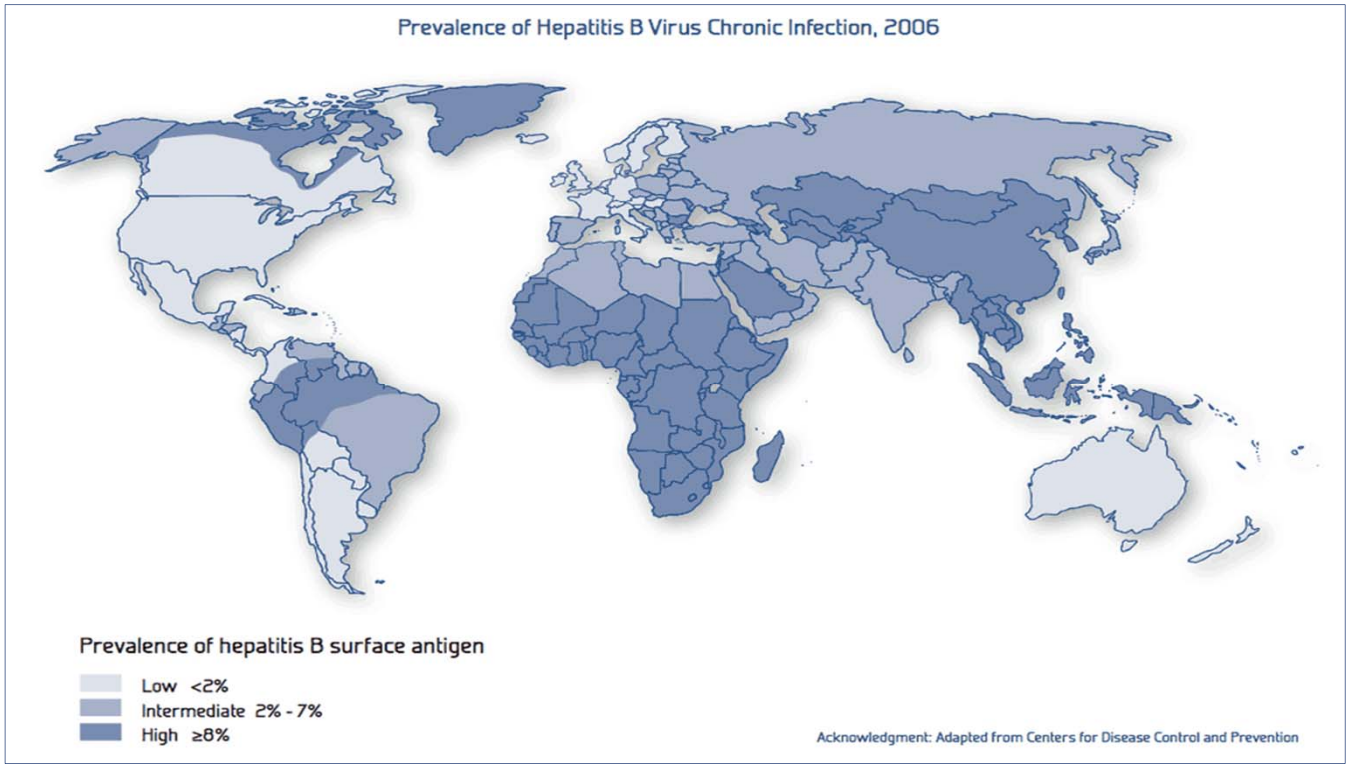
Paramètres contribuant à la présence d'un virus dans les produits sanguins

- Epidémiologie en population générale
- Exposition individuelle du donneur
- Efficacité partielle des critères de selection des candidats au don
- Défaillance du dépistage
- Inactivation des pathogènes

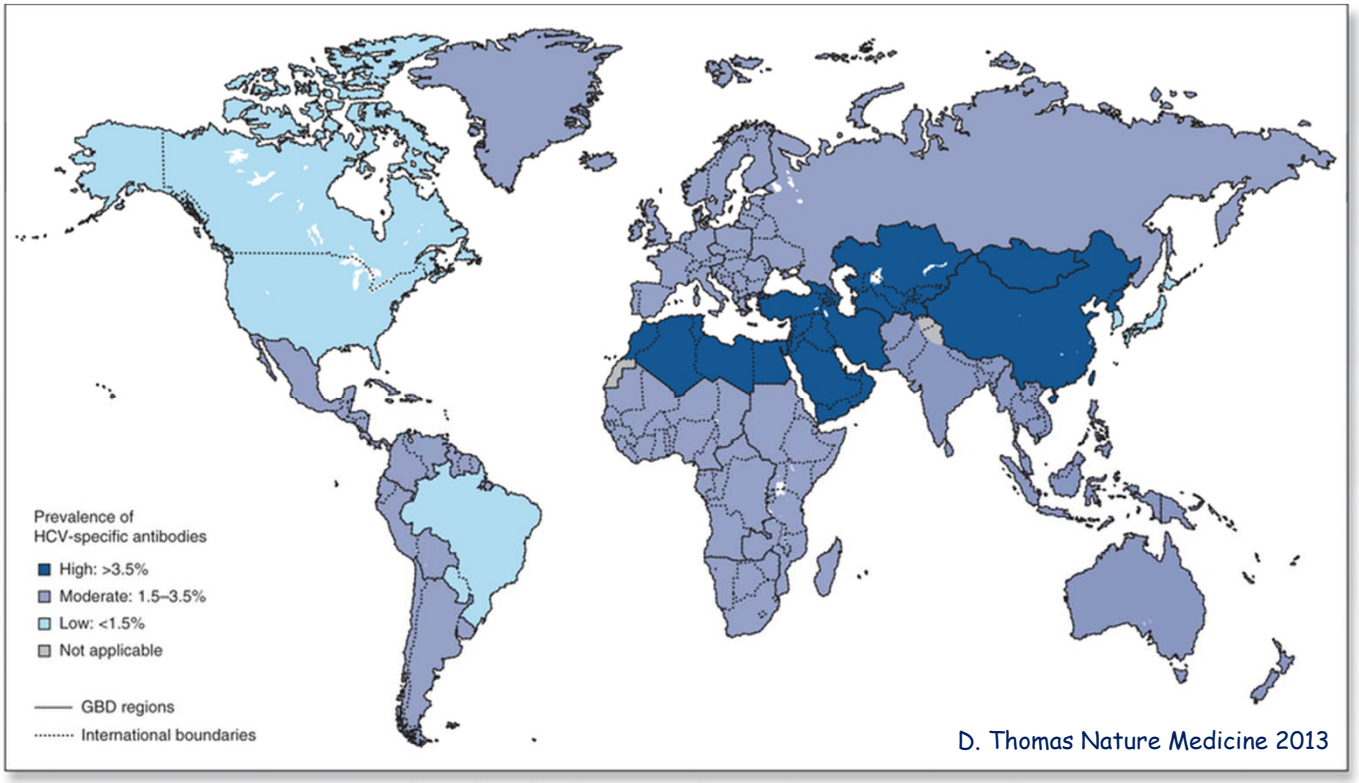
Paramètres contribuant à la présence d'un virus dans les produits sanguins

- Epidémiologie en population générale
- Exposition individuelle du donneur
- Efficacité partielle des critères de selection des candidats au don
- Défaillance du dépistage
- Inactivation des pathogènes

VHB
300 Millions



VHC
170 Millions

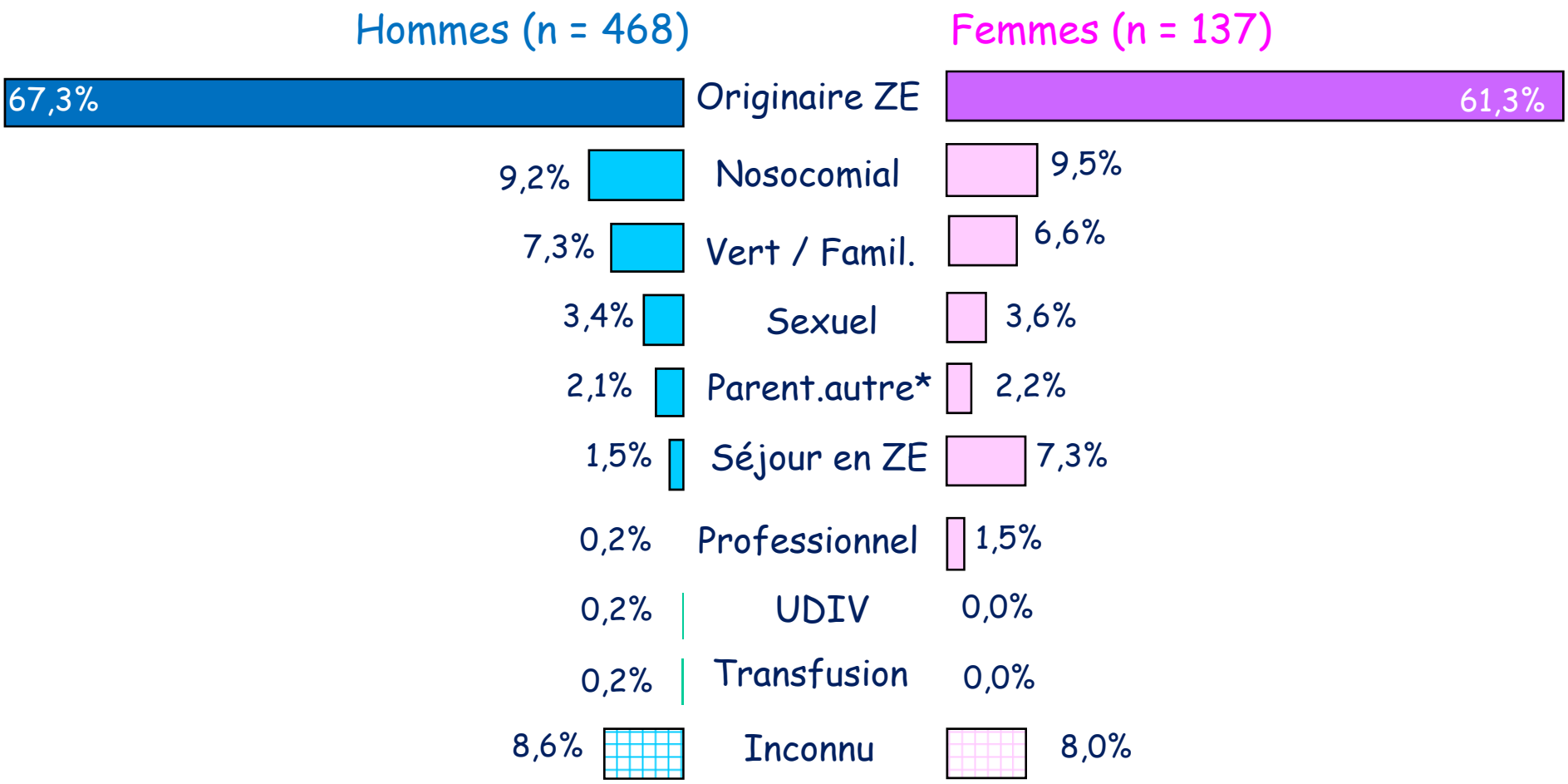


Paramètres contribuant à la présence d'un virus dans les produits sanguins

- Epidémiologie en population générale
- Exposition individuelle du donneur
- Efficacité partielle des critères de selection des candidats au don
- défaillance du dépistage
- Inactivation des pathogènes

Facteurs de risque des donneurs VHB + chez les nouveaux donneurs en France métropolitaine 2011-2013

2011-2013 : 703 donneurs VHB + en FM dont 605 (86%) interrogés sur leurs FdR



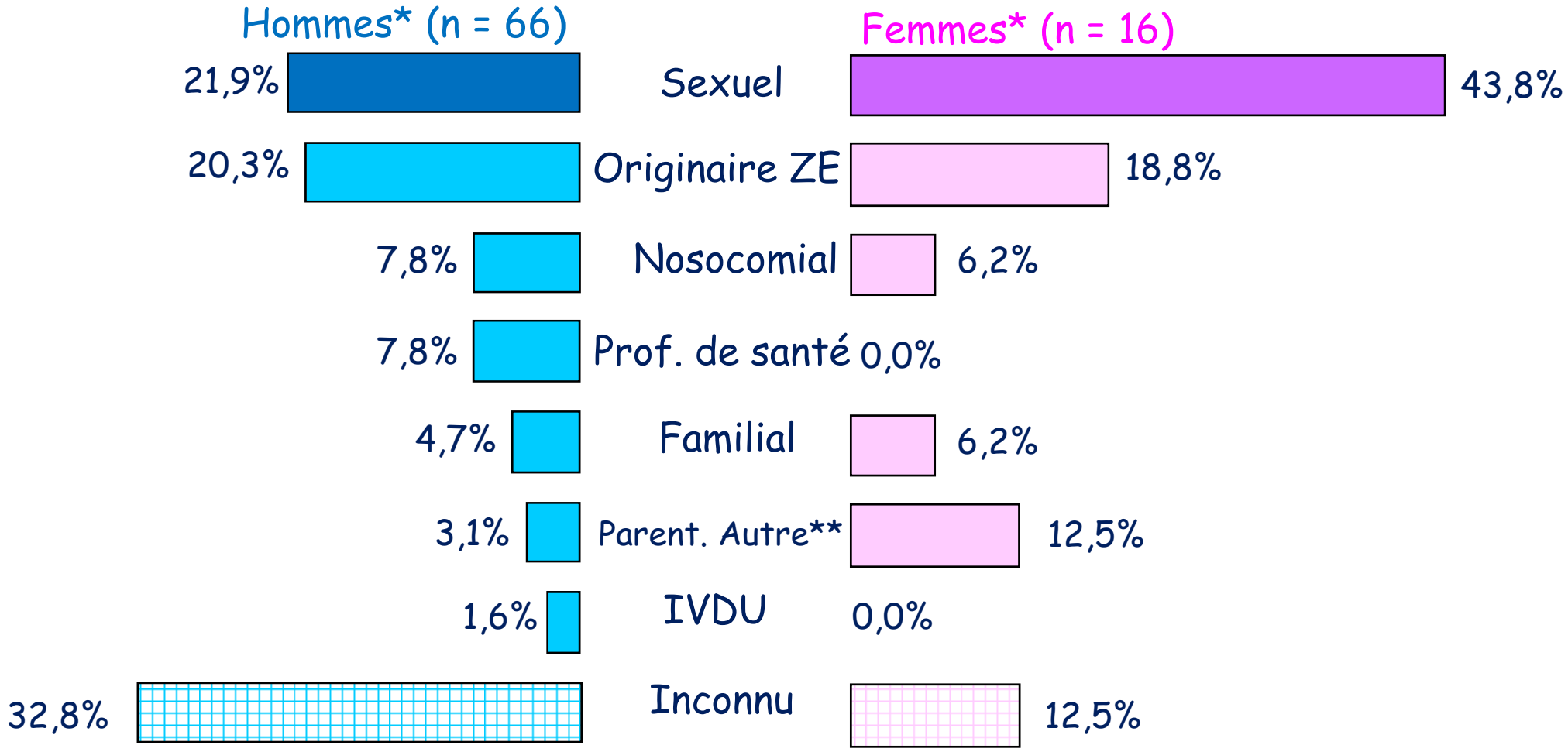
** Parentéral autre = tatouage, piercing, acupuncture.*

Pas de différence significative par sexe

Source : InVS, INTS, EFS, CTSA

Facteurs de risque chez les donneurs ayant présenté une séroconversion AgHBs 1998-2013

1998-2013 : 106 séroconversions Ag HBs+ dont 82 (77%) interrogés sur FdR

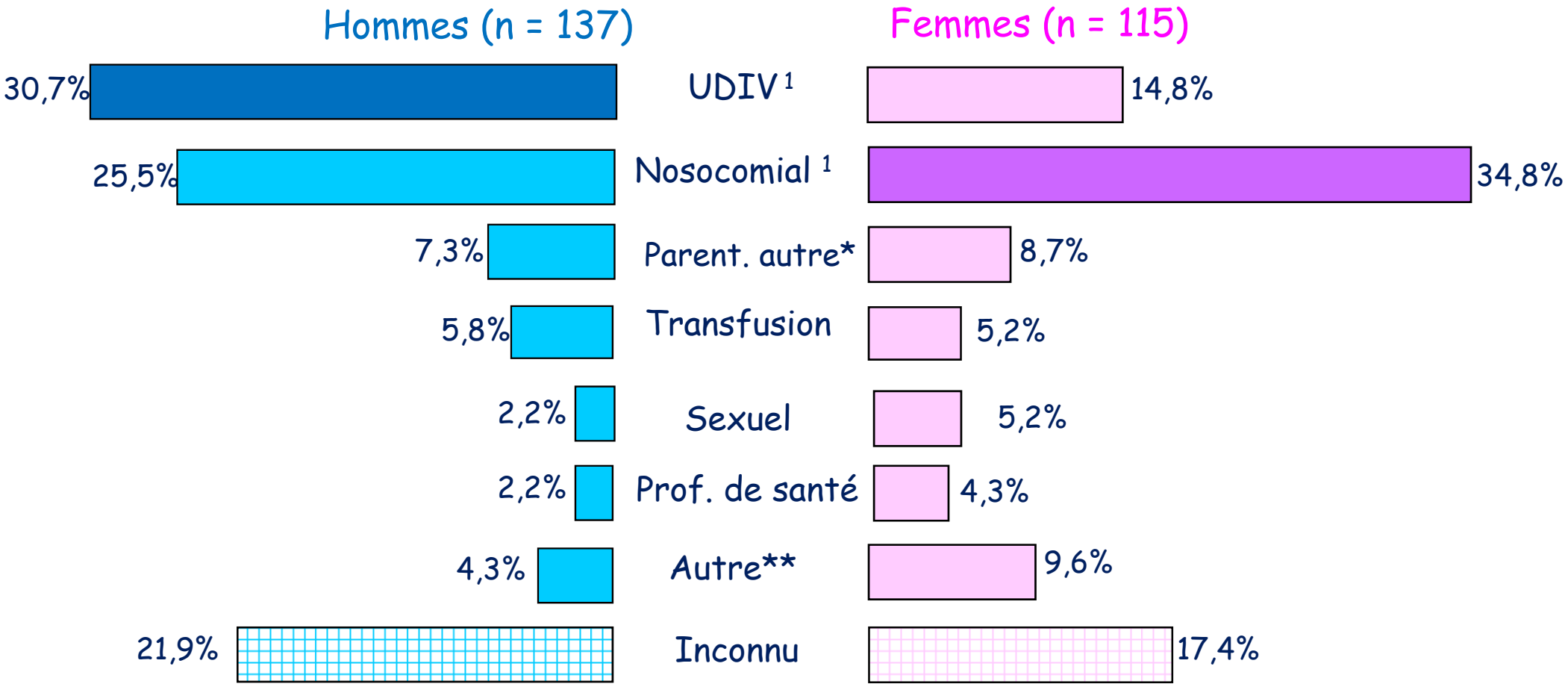


**19 H et 5 F n'ont pas pu être interrogés sur leurs FdR*
*** Parentéral autre = tatouage, piercing, acupuncture.*

Source : InVS, INTS, EFS, CTSA

Facteurs de risque des donneurs confirmés positifs pour le VHC chez les nouveaux donneurs 2011-2013

2011-2013 : 362 nouveaux donneurs VHC+ dont 252 (70%) interrogés sur FdR



** Parentéral autre = tatouage, piercing, acupuncture,* *** Autre = familial, autre*

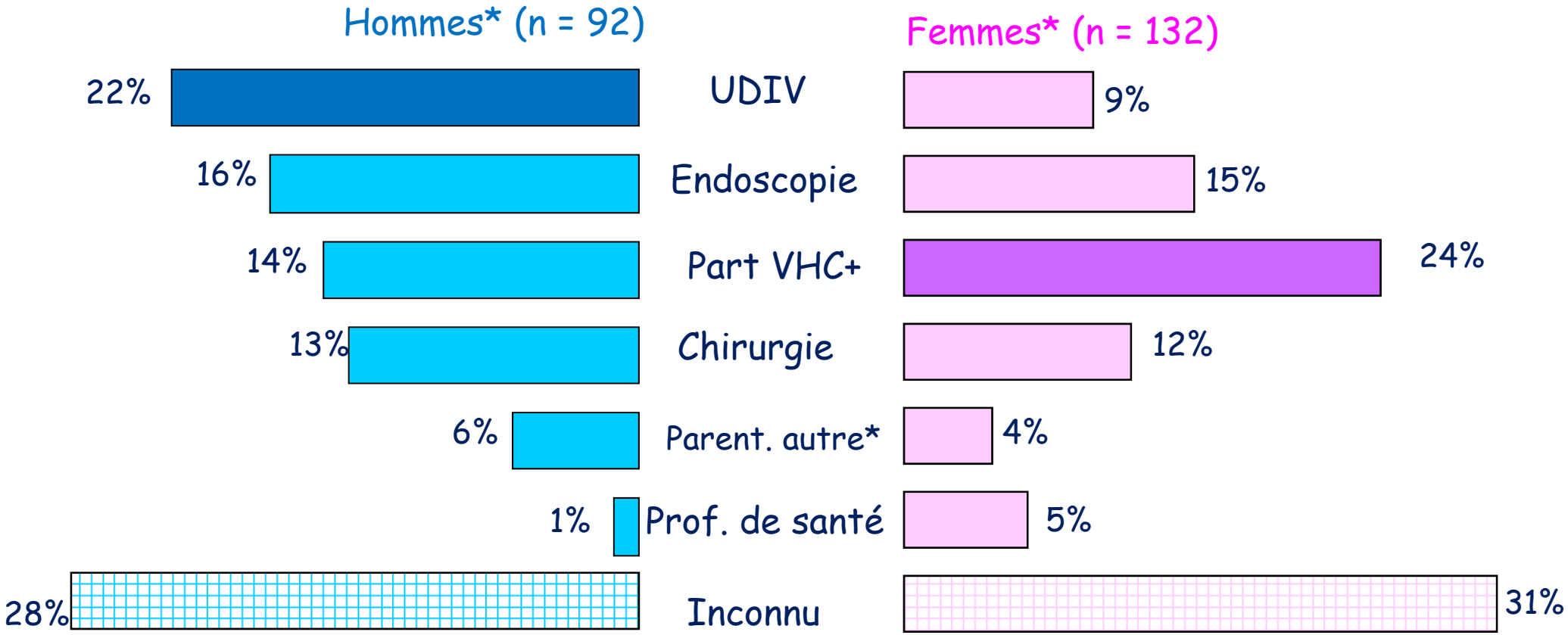
[1] *différence significative par sexe*

Source : InVS, INTS, EFS, CTSA

Facteurs de risque chez les donneurs ayant présenté une séroconversion VHC 1994-2013

1994-2013 : 1000 VHC+ chez DC

- 507 n'avaient jamais été dépistés (51%)
- 192 dépistés 1ère génération (19%)
- 301 dépistés 2ème et 3ème génération (30%)



** 37 H et 40 F n'ont pas pu être interrogés sur leurs FdR.*
*** Parentéral autre = tatouage, piercing, acupuncture.*

Source : InVS, INTS, EFS, CTSA

Paramètres contribuant à la présence d'un virus dans les produits sanguins

- Epidémiologie en population générale
- Exposition individuelle du donneur
- Efficacité partielle des critères de selection des candidats au don
- Défaillance du dépistage
- Inactivation des pathogènes

Causes d'inefficacité de la sélection des donneurs à risque pour les hépatites B et C

Méconnaissance du statut (2004, InVS)

- VHB: 65% (84% individus nés en zones moy et forte endémie)
- VHC: 43%

Non compliance au questionnaire

- VHC: 1/4 des donneurs VHC positifs déclarent des antécédents de toxicomanie IV en post don

Paramètres contribuant à la présence d'un virus dans les produits sanguins

- Epidémiologie en population générale
- Exposition individuelle du donneur
- Efficacité partielle des critères de selection des candidats au don
- Défaillance du dépistage
- Inactivation des pathogènes

Dépistages systématiques visant à réduire le risque infectieux transfusionnel en France

1956	Syphilis	
1971	Dépistage de l 'Ag HBs	VHB
1985	Dépistage des Ac-VIH-1	VIH-1
1987	Dépistage ciblé Plasmodium falciparum	Paludisme
1988	Dépistage des Ac-HBc Taux ALAT	HNANB (supprimé 12/03)
1989	Dépistage des Ac-VIH-1/2	VIH-1 + VIH-2
1990	Dépistage des Ac-VHC	VHC
1991	Dépistage des Ac-HTLV-I systématique	HTLV
2001	ARN-VIH-1 et ARN- VHC	VIH/VHC (risque résiduel)
2007	Dépistage ciblé des Ac-Trypanosoma Cruzii	Chagas
2010	ADN-VHB	VHB (risque résiduel)

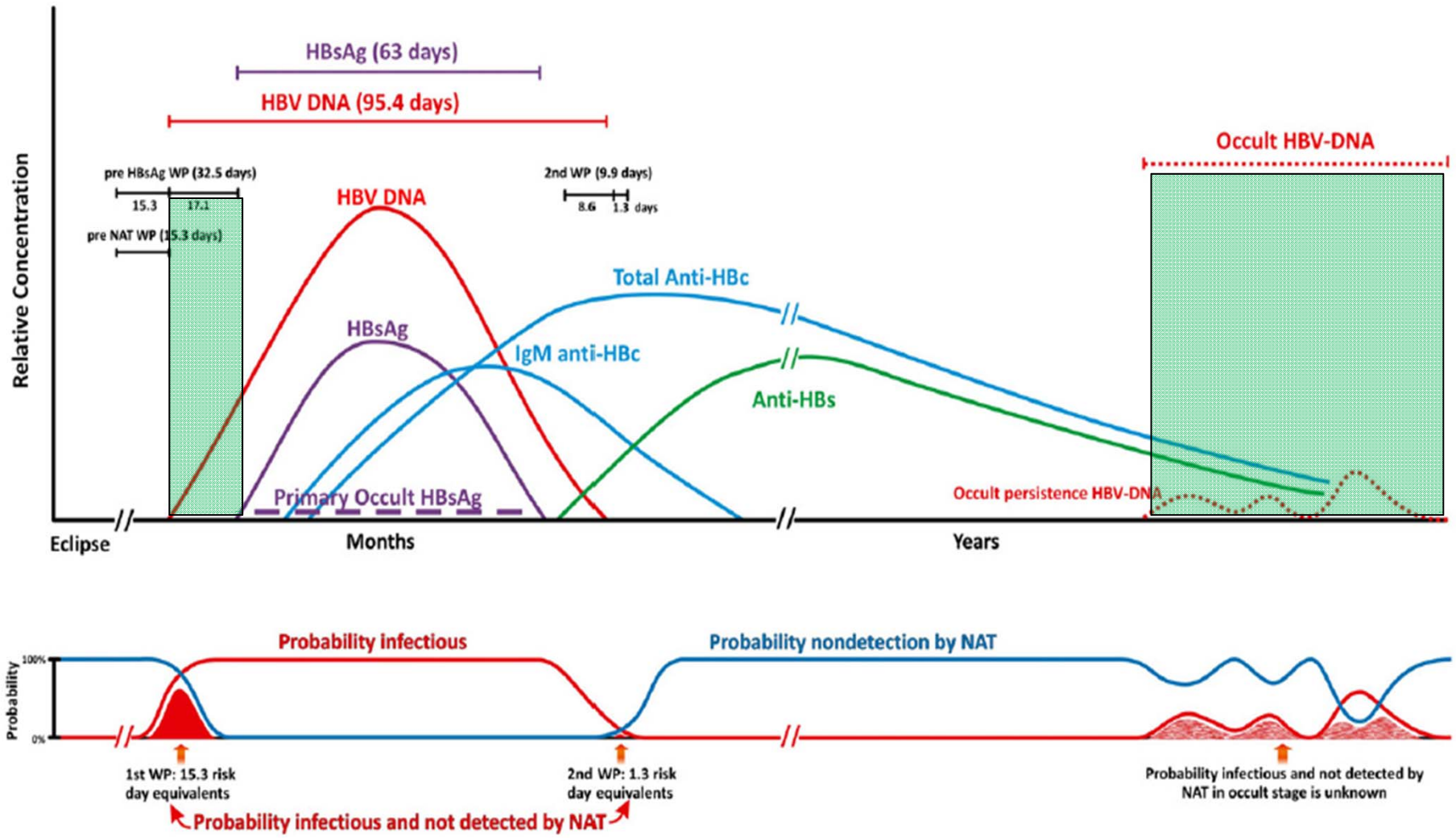
CQ du dépistage des infections par VHB et VHC en SSA

17 pays 51 centres de transfusion
Dépistage en vigueur; AgHBs, Ac-VHC
60 panels 25 échantillons

Marqueur	AgHBs	VHC
Echantillons	N= 5 *2 gt D (>100 ng/ml , 1 ng/ml),* *3 gt B (0.2, 1, 10 ng/ml)*	N =4 *gt 1a, 1b, 3a ,* *1 +++, 1 ++, 2 +*
Sensibilité (globale)	75.6%	80.0%
Tests rapides	47.4% (n=10)	63.7% (n=1)
EIAs	96.8% (n=7)	96.9% (n=5)
Ag/Ac EIAs	na	89% (n=2)

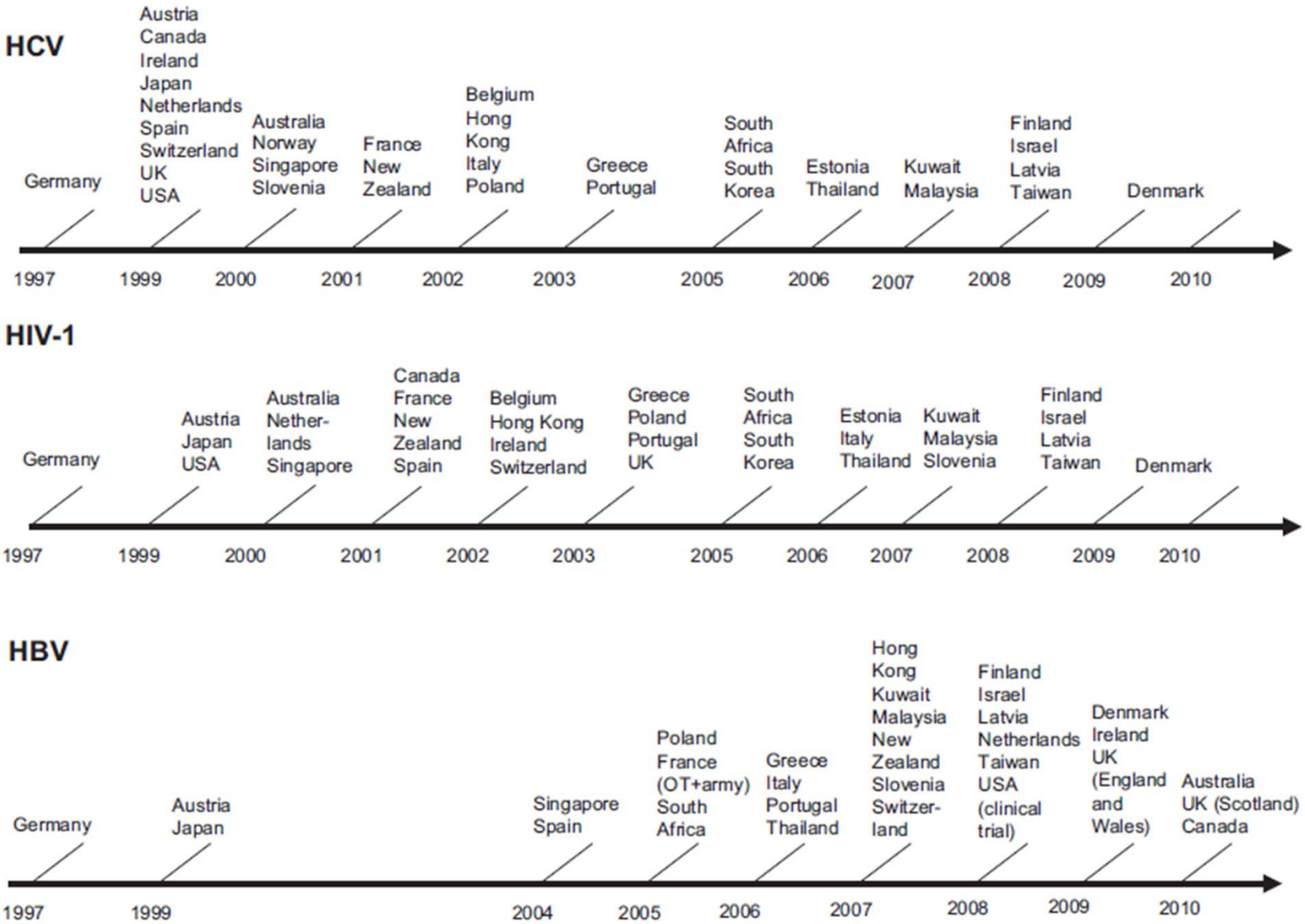
Laperche et al Transfusion 2013

Time course of serum markers in acute resolving HBV infection



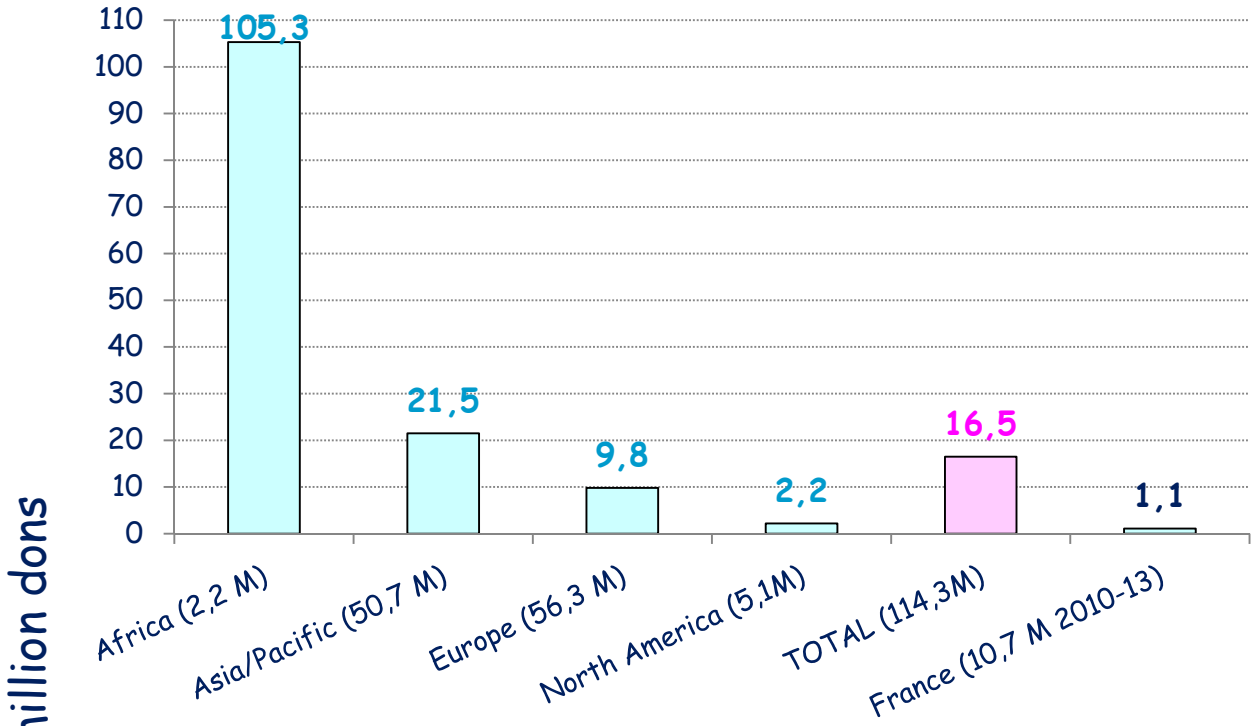
Vermeulen et al Transfusion 2012

Introduction of NAT testing

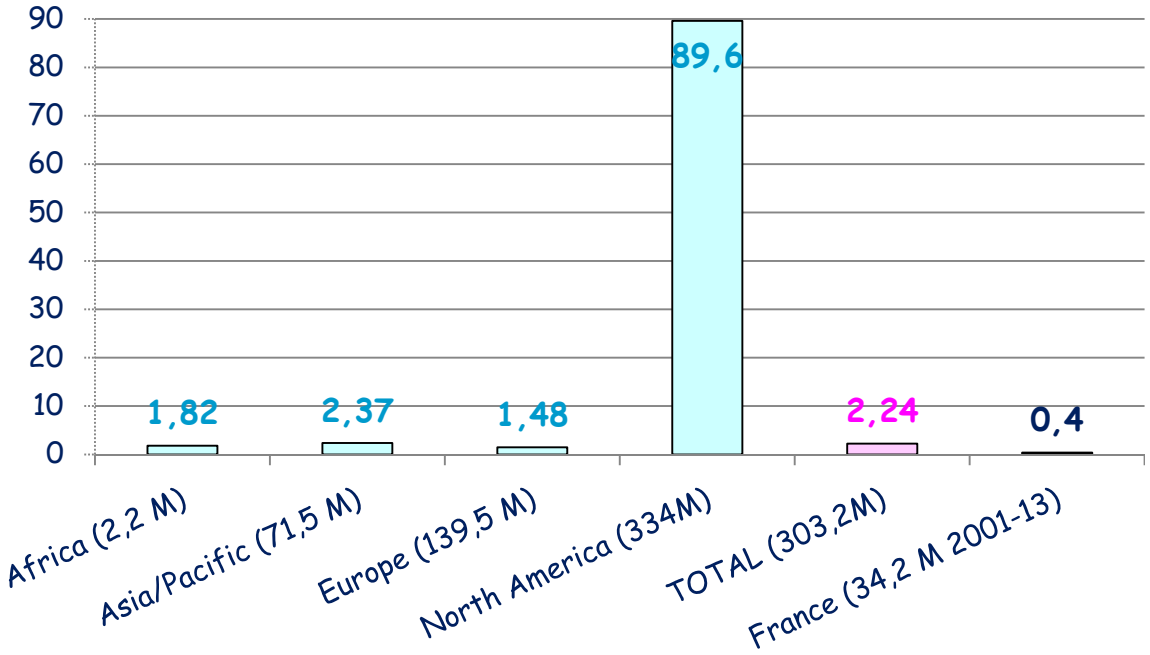


Roth et al Vox Sang 2011

Efficacité du dépistage génomique viral



VHB



VHC

Adapted from Roth et al Vox Sang 2011

Infection B occulte et risque transfusionnel

- ✓ Definition: AgHBs non détectable/ HBV-DNA positif (faibles CVs)/ anti-HBc positif

- ✓ Prevalence chez les DS mal connue
  France : 2,8% des DS HBV+, 1 /220 000
  South Africa : 5,8% des DS HBV+ , 1 /16 500 BD

- ✓ Représente 58% (South Africa) à 94% (Italie) des cas ADN pos /AgHBs neg (~ 50-60% anti-HBs pos)

- ✓ Transmissible par transfusion mais l'infection est limitée car dépend de
  - CV
  50% dose minimale infectieuse estimée à 1049 (117-3441) copies

  - presence d'anti-HBs à taux "suffisant"
  pas d' infection si anti-HBs 10-60 mIU/mL

  - presence de variants défectifs associés

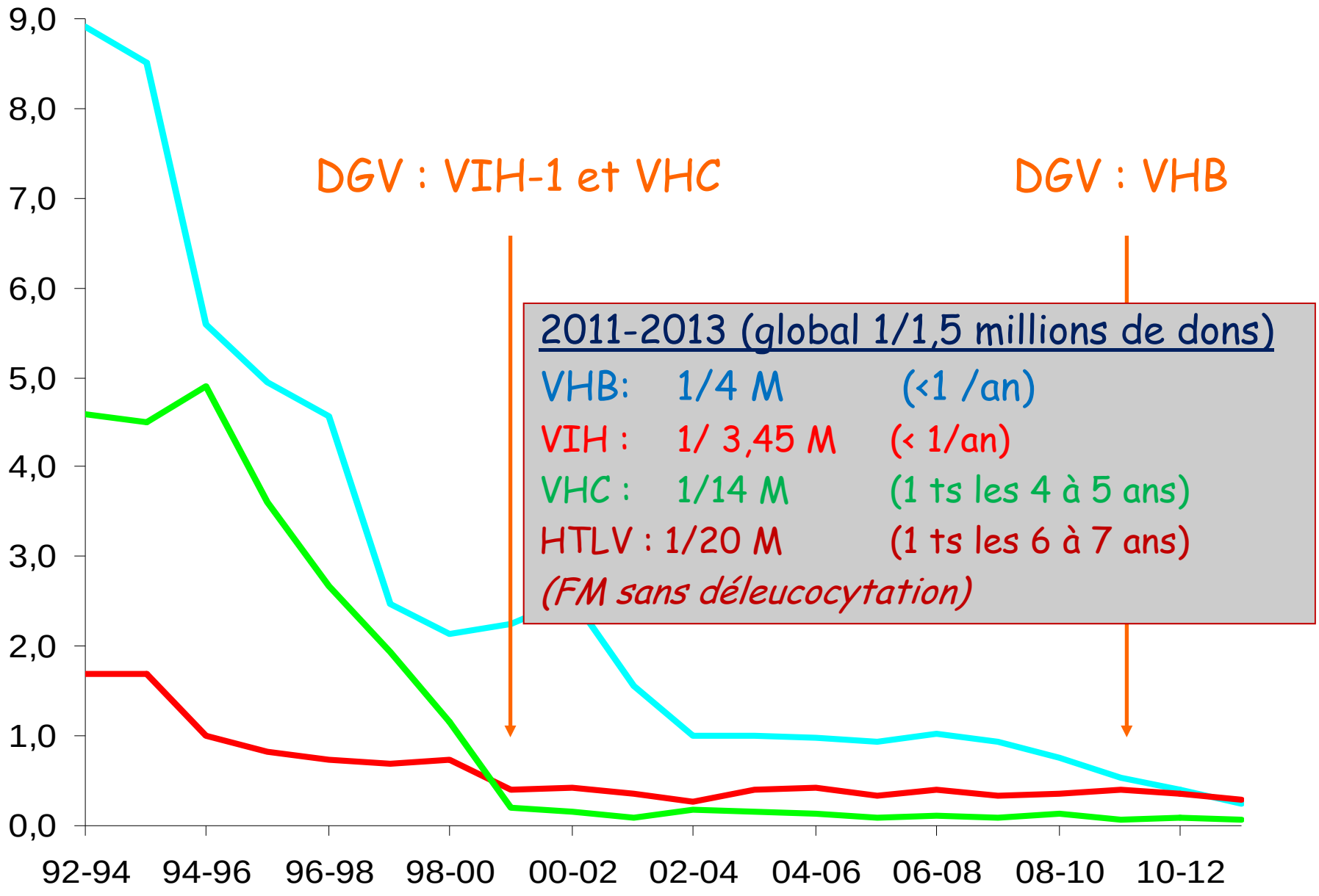
- ✓ <u>Pas d' impact transfusionnel dans les pays dépistant les anti-HBc</u>

Satake et al Transfusion 2007
Hollinger, Transfusion 2008
Velati at al Transfusion 2008

Vermeulen et al Transfusion 2012
Allain et al Biologicals 2012
Seed et al Vox Sang 2013

Allain et al. Transfusion 2013
Biswas et al J Virol 2013
Taira et al Transfusion 2013

Risque résiduel de transmission d'infections virales dépistées pour 1 million de dons entre 1992 et 2013 en France



Source : InVS, INTS, EFS, CTSA

Risque receveur : exemple du VHB

Risque résiduel ≠ risque receveur

- Suceptibilité à l'infection du receveur
  - Statut immunitaire (clairance spontanée 90% chez les IC)
  - Couverture vaccinale ou immunité acquise
  - Portage chronique (zones de fortes endémie)
- Survie de receveurs
- Traitements anti viraux efficaces

Infection autochtone à VHE et transfusion : points clefs

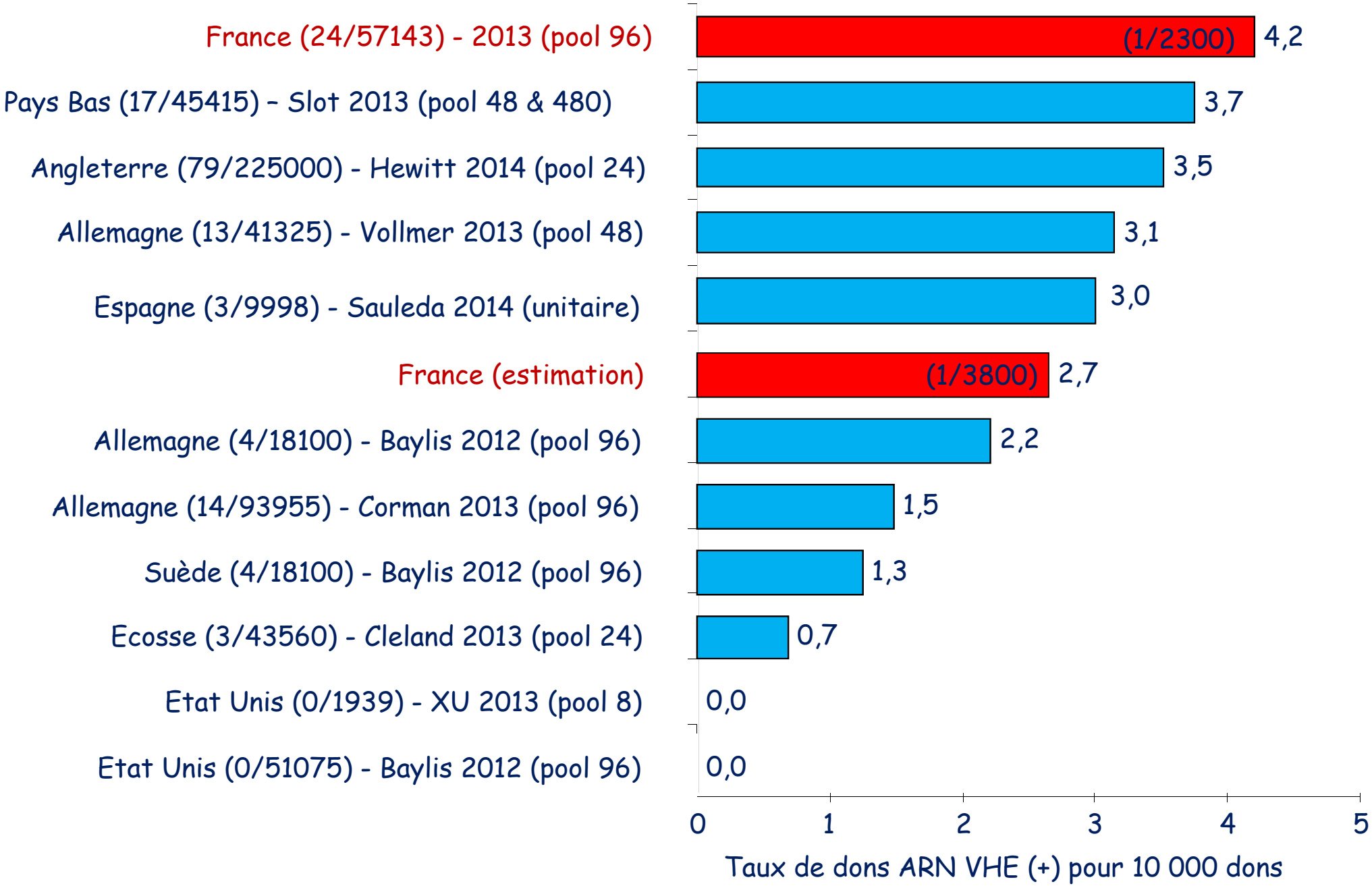
- VHE: virus non enveloppé
- Résistance à ph acide, détergents, stabilité thermique
- Virus hautement prévalent : 10 à 25 % des DS IgG pos en Europe occidentale
- Virémie : 4 semaines majoritairement asymptomatique (67-98%)
- Clinique (gt3)
  - Incubation moy 40 jours
  - hépatite aigue résolutive dans la plupart des cas en 3-4 semaines
  - Immunodéprimés : infection persistante (60%)

VHE et transfusion : données

- Transmissible par transfusion : cas rapportés en Asie et en Europe
- France: 19 cas répertoriés à l'ANSM entre 2006 et 2014 (fin novembre)

  - Circonstances de découverte :
    - 15 cytolyses hépatiques
    - 4 enquêtes descendantes
  - 5F/14H (5-88 ans)
  - Patients immunodéprimés (16/19)
    - 8 greffés d'organes (5 reins/3 foies)
    - 8 patients onco-hématologie
  - Produits sanguins concernés
    - Plasma : 8 (dont 2 inactivés)
    - CGR : 6
    - Plaquettes : 5
    - Médicaments Dérivés du Sang : 0
  - Evolution (10/19 renseignée) :
    - 8 guérisons (80%)
    - 1 hep chronique (Transp hep cirrhose alcoolique)
    - 1 traitement RIB en cours (07/2014)

Taux de dons ARN VHE positifs pour 10 000 dons : données internationales



Risque d'être en présence d'un don ARN VHE positif en France *

1/ 3800 soit

788 dons ARN VHE pos dans la chaîne transfusionnelle par an

Quid des receveurs?

** Sur la base des données 2013*

Risque VHE pour les receveurs vu par le clinicien

Patients à risque

- Immunodéprimés (Greffés, Néoplasies, HIV..) sont transfusés
- 60-70% infections chroniques
- Traitement antiviral : 10 à 30% d'échec

and the severe consequences of hepatitis E infection in immunocompromised patients, we believe that systematic screening of blood products for markers of hepatitis E infection should be implemented in countries where hepatitis E is endemic, including Germany, Sweden, and France. Because serological testing is poorly sensitive, hepatitis E nucleic acid testing should be considered.

*Cyrille Féray, Jean-Michel Pawlotsky, Anne-Marie Roque-Afonso, Didier Samuel, Daniel Dhumeaux

www.thelancet.com Vol 383 January 18, 2014

If these studies or other data indicate that HEV transmission is more frequent than is currently recognized, routine testing of donors for HEV RNA would be important. Patients who are immunosuppressed, pregnant, or have chronic liver disease commonly receive blood transfusions.

Kenrad E. Nelson, MD
e-mail: kenelson@jhsph.edu
Departments of Epidemiology, International Health, and Medicine
Johns Hopkins University
Baltimore, MD

TRANSFUSION 2014;54:8-10.

Risque VHE pour les receveurs vu de la transfusion

788 dons ARN VHE pos dans la chaîne transfusionnelle par an

- Tous les receveurs ayant reçu un produit virémique ne sont pas contaminés par le VHE

  42% (18/43 Hewitt et al Lancet 2014), dépend de :
  - l'inoculum (dose minimale infectante ?)
  - présence d'Ac-VHE (pouvoir immuno-protecteur des Ac anti-VHE?)

- La probabilité pour un receveur contaminé de développer une infection sévère est liée

  - Statut immunitaire
  - Efficacité du traitement anti viral
  - Mortalité des receveurs

Efficacité des leviers de sécurité dans les étapes de la chaîne transfusionnelle vis-à-vis des virus des hépatites

	VHB	VHC	VHE
➢ Ajournement des sujets à risque			
▪ Zone d'endémie	NON	NON	NON
▪ Habitudes alimentaires	na	na	NON
▪ Comportement à risque	+/-	OUI	NON
▪ Signes cliniques	NON	NON	NON
▪ Information post don	NON	NON	+/-
➢ Dépistage d'un marqueur biologique de virémie			
▪ Anticorps	OUI	OUI	NON
▪ ARN-ADN	OUI	OUI	OUI
➢ Inactivation des pathogènes			
▪ PSL	OUI	OUI	NON
▪ MDS	OUI	OUI	OUI

Transfusion et hépatites virales en 2015
« take home messages »

- Le risque transfusionnel vis-à-vis des virus des hépatites parentérales connus est maîtrisé dans les pays qui en ont les moyens

- Il existe un risque résiduel potentiel lié aux hépatites entérales mais limité à une certaine catégorie de receveurs (questions des modalités de dépistage)

  - Sous-estimation diagnostique (VHE++)

  - Le risque d'infection « environnementale » est supérieur au risque transfusionnel

À Jean-Jacques Lefrère