

**ansm**

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

# **Virus de l'Hépatite E**

## **Analyse des cas déclarés par le Réseau national d'hémovigilance et risque de transmission transfusionnelle**

***Vème Journée Inter-régionale d'Hémovigilance du Nord de France  
12 Juin 2014***

***Dr Raphaël ADDA***  
*ANSM – Direction BIOVAC*  
*Equipe PSL*



# Données préliminaires (1)

1980 : Caractérisation de la nouvelle entité nosologique Hépatite E

1983 : Découverte du VHE en microscopie électronique

1990 : séquençage de l'ARN VHE

1995 : 1<sup>er</sup> cas autochtone d'HE en Lorraine

2010 : **virus nu mais « entouré » de lipides** → rôle dans l'infectiosité ou protection contre les Ac neutralisants? *Takahashi, J Clin Microbiol 2010*

2010 : **Hépatite E en France** : caractéristiques des cas autochtones et Séroprévalence en population générale, travail collaboratif INVS – 2 CNR *restituant les données issues de l'étude nationale descriptive des cas autochtones d'hépatite E et de l'enquête nationale transversale de séroprévalence VHE*



# Données préliminaires (2)

## 1ères publications de cas de transmission transfusionnelle du VHE

- ◆ **La transmission transfusionnelle du Virus de l'Hépatite E (VHE)** a été décrite en Asie et en Europe : *Arankalle Vox Sang 2000, Matsubayashi Transfusion 2004 et 2008, Boxall Transfus Med 2006, Colson EID 2007*). **France** : *Colson, Emerg Infect Dis 2007 ; Haim-Boukobza, J Hepatol 2012 ; Coilly, Transplantation 2013 ; Hauser, Blood 2014*
- ◆ **Présence du virus dans les mini-pools de plasma** soumis au fractionnement: *Ijaz, Vox Sang 2011 ; Baylis, Vox Sang 2011*
- ◆ **Cas de transmission avérée par PSL :**
  - Japon** : 4 cas (patients = chirurgie, chimiothérapie, hémodialyse)
  - Royaume Uni** = 1 cas (chimiothérapie cancer)
  - France** 9 cas de 2006 à 2012 (chimio cancer, greffes rénale ou hépatique, AHAI, LAL, MAT, Hépatite alcoolique)



# Données préliminaires (3)

## 1ères déclarations sur e-FIT

- ◆ Plusieurs cas de transmission transfusionnelle du virus de l'hépatite E ont été déclarés via l'outil de télé-déclaration des effets indésirables receveurs e-FIT

**les données 2012 cumulaient 8 cas survenus depuis 2006**



# Mise en place du dépistage génomique viral par l'EFS

- ◆ Suite à la mise en évidence de 2 cas transfusionnels impliquant le PFC-SD, l'EFS a mis en place depuis janvier 2013 un dépistage du génome du VHE sur les pools de plasma servant à la préparation du PFC-SD: test sur pool de 100 dons et démontage du pool avec test unitaire en cas de résultat positif
- ◆ **Un premier bilan de ce dépistage**, a montré que sur 16 749 dons de plasma testés entre décembre 2012 et mars 2013, 8 ont été trouvés ARN VHE positifs, soit un taux estimé à **1 don positif pour 2000 testés** (*[Piquet Y. Congrès de la SFTS – Juin 2013](#)*)
- ◆ Suite à quoi l'EFS décide d'entreprendre un dépistage rétrospectif des pools de plasma entrés dans la production de lots de PFC-SD dont les unités n'étaient pas encore entièrement délivrées.



## Prévalence comparée de la virémie chez les Donneurs de sang *(J. Izopet, SFTS avril 2014)*

Pays	Dons de sang ARN VHE+	Référence
Chine	1 : 1430	Guo, <i>J Clin Microbiol</i> 2010
Allemagne	1 : 4525 1 : 3179	Baylis, <i>Vox Sang</i> 2012 Vollmer, <i>J Clin Microbiol</i> 2012
Royaume-Uni	1 : 7040	Ijaz, <i>Vox Sang</i> 2012
Suède	1 : 7986	Baylis, <i>Vox Sang</i> 2012
Pays-Bas	1 : 2700	Slot, <i>Eurosurveillance</i> 2013
France	1 : 2200	Gallian, <i>soumis</i>
Etats-Unis	0	Xu, <i>Transfusion</i> 2013



# ANSM : CSST VHE

- ◆ Dans ce contexte, l'ANSM a mis en place, en sept 2013, un **Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) sur le VHE**  
principaux objectifs :
  - l'analyse de la pertinence à étendre le DGV-VHE à l'ens des PSL
  - l'amélioration de la déclaration des cas de VHE dans la base de données e-FIT :  
sur ce 2<sup>nd</sup> point une FC FEIR-VHE est en cours d'aboutissement
- ◆ Au cours de ce CSST-VHE, il a été décidé qu'une **estimation du risque de contamination d'un don de sang par le VHE** était nécessaire et serait la première étape d'une évaluation de risque qui pourrait également être élargie, dans un deuxième temps, à une **estimation du risque par catégorie de receveurs**

Première étape = mission confiée à l'INVS



# INVS : estimation du risque de contamination d'un don de sang par le VHE en France (1)

- Dans le cadre de sa mission de **surveillance épidémiologique des donneurs de sang**
- Par « **méthode directe** » basée sur les résultats du DGV VHE mis en œuvre sur le plasma servant à la préparation du plasma PFC-SD
- La prévalence de l'ARN du VHE observée chez les donneurs de plasma a été extrapolée à la population totale des donneurs de sang prélevés en Métropole
- Puis **redressement des données** sur trois variables : l'ETS, le sexe et la classe d'âge du donneur



## INVS : estimation du risque de contamination d'un don de sang par le VHE en France (2)

### Les données suivantes ont été utilisées

- ◆ - Nb de dons de plasma testés par DGV VHE dans 399 pools de 96 sur une période de 9 mois **entre le 01/12/2012 et le 31/08/2013** (n = 38 157) répartis par ETS
- ◆ - Nb de dons de plasma trouvés ARN -VHE positifs entre le **01/12/2012 et le 31/08/2013 (n = 18)** répartis par ETS, sexe et classe d'âge. Après *exclusion de l'EFS Ile de France qui n'avait que 42 dons de plasma sur la période* et l'ETS Auvergne-Loire, pour lequel aucun don n'était inclus

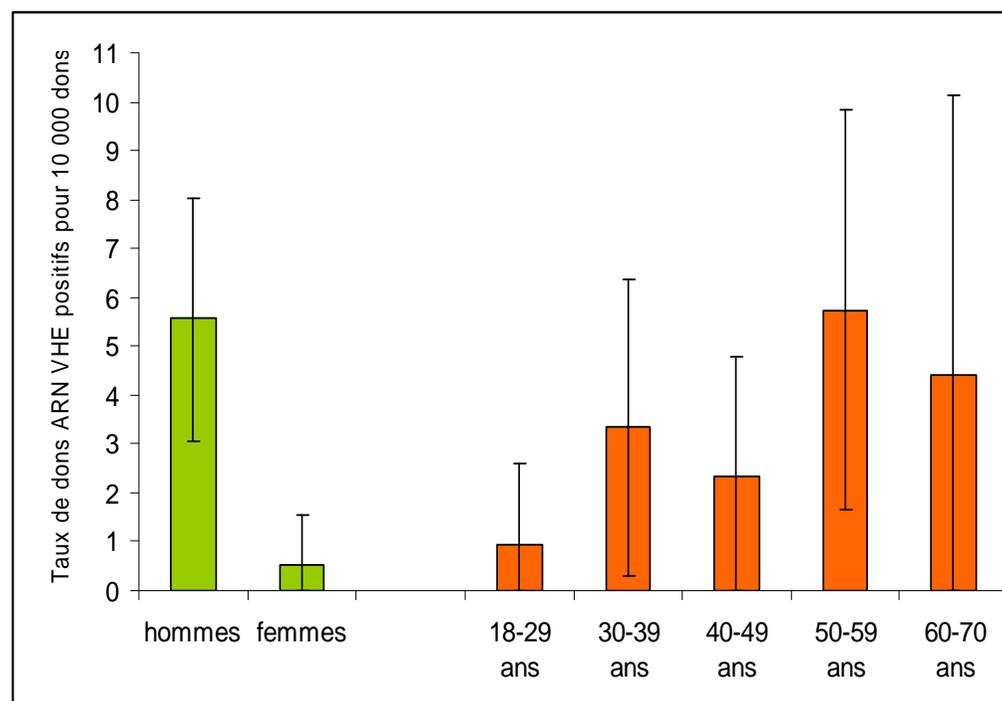


## INVS : estimation du risque de contamination d'un don de sang par le VHE en France (3)

- ◆ - Nb de donneurs de plasma entre le 01/09/2012 et le 31/05/2013 (n=24 592\*) répartis par ETS, sexe et âge. Les données ont été **décalées d'une période de 3 mois** par rapport à la période des tests réalisés (01/12/2012 au 31/08/2013), pour tenir compte de la période de **quarantaine des dons de plasma**, estimée à environ 3 mois.
- ◆ - Nombre total de dons prélevés en France métropolitaine en 2012 (n = 2 969 713) par établissement de l'EFS.
- ◆ - Nombre total de donneurs prélevés en France métropolitaine en 2012 (n = 1 653 714) par établissement de l'EFS, sexe et groupe d'âge (18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-70 ans)

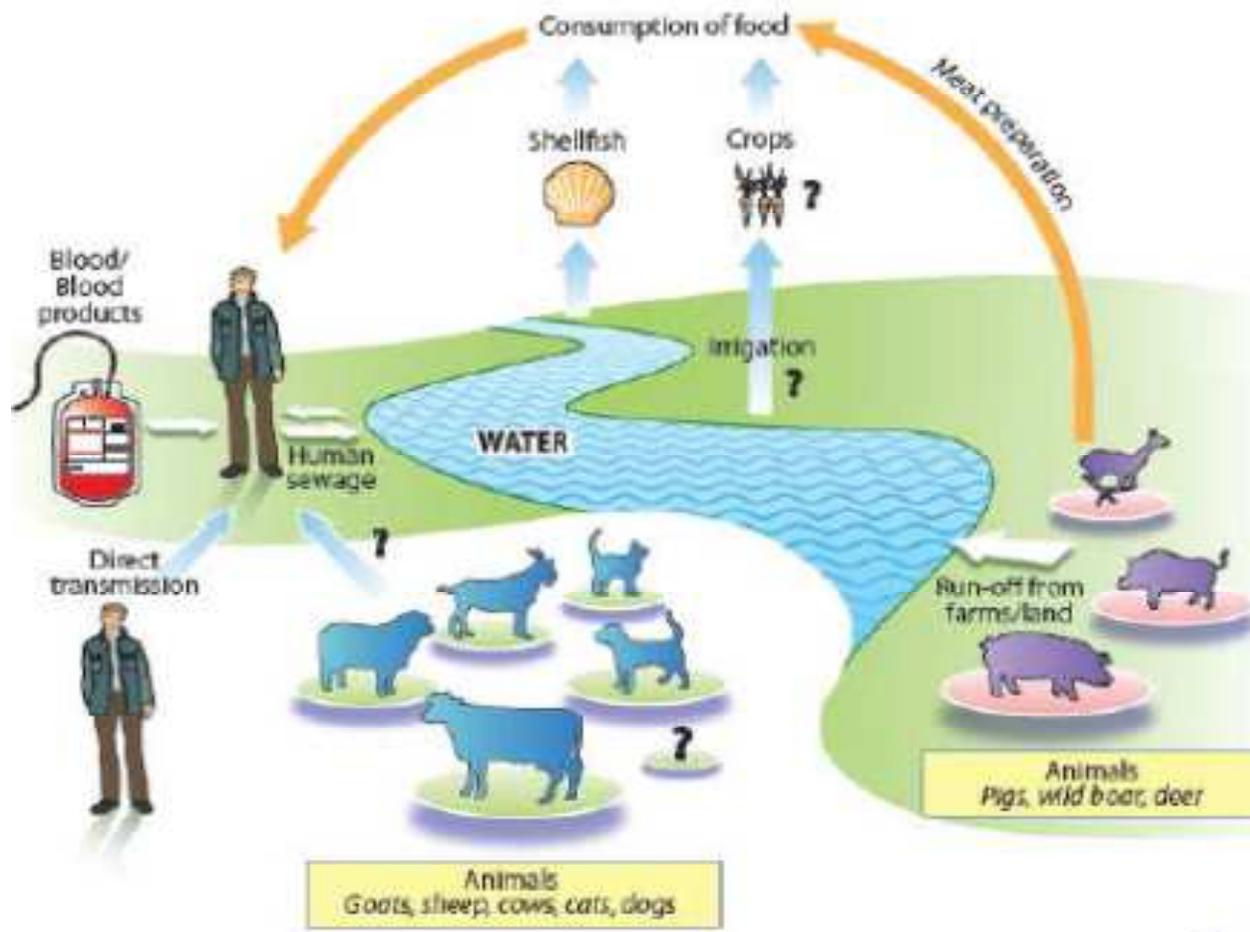
# INVS : estimation du risque de contamination d'un don de sang par le VHE en France (4)

Taux estimé après redressement de dons ARN VHE positifs par sexe et classe d'âge en France Métropolitaine en 2012-2013 : **2,9 pour 10 000 dons** (IC 95% : 1,6 – 4,2).



# Difficulté à établir l'imputabilité de la transfusion dans la transmission virale (1)

voies de contamination multiples et réinfection possible



Kamar, Lancet 2012



## Difficulté à établir l'imputabilité de la transfusion dans la transmission virale (2)

- ◆ Nb très élevé de PSL transfusés : > 50 ou 100 dons à tester
- ◆ Absence de réalisation de la PCR-VHE
- ◆ Absence de prélèvement pré-transfusionnel du receveur
- ◆ Très faible charge virale < seuil de détection
- ◆ Mise en œuvre tardive de la recherche de l'ARN viral : seules sont disponibles les données de la sérologie : IgG<sup>+</sup> et IgM<sup>±</sup>
- ◆ Difficulté à conclure l'étude de comparaison phylogénétique des souches donneur et receveur

**Autant de facteurs qui amoindrissent l'imputabilité de la transfusion**



## Difficulté à établir l'imputabilité de la transfusion dans la transmission virale (3)

- ◆ **Charge virale minimale chez le donneur conduisant à une infection chez le receveur ?**
- ◆ ***Transmission expérimentale chez le Macaque Cynomolgus***  
***1-10 CyID/ml ↔ 100-1000 c/ml***  
***Aggarwal, J Infect Dis 2001***



## Enquête impliquant 2 donneurs & 1 receveur

65 donneurs testés

30/04/13

21/05/13

Donneur 1

Donneur 2



	30/04/13	21/05/13	30/05/13	07/07/13	01/08/13	08/09/13	15/11/13
ARN VHE (log c/ml)	6,3	4,2	< 2	7,7	7,6	2,2	< 2
Génotype	3c	3c	-	3c			
Anti-VHE IgG			-	-			
Anti-VHE IgM			-	-			
ALAT (U/ml)			N	N	901	N	N



## Comparaison des génomes complets entre le receveur et les 2 donneurs

Positions	Receveur	Donneur 1	Donneur 2
388	C	C	T
418	T	T	C
434	G	C	T
955	C	C	T
1834	C	C	T
1374	A	A	G
2057	R	A	A
2220	T	I	C
2420	I	I	C
2805	Y	C	I
2922	T	T	C
3419	Y	T	T
3447	C	T	I
3821	Y	T	T
3850	T	T	C
4545	A	A	C
4974	G	G	T
4983	A	A	I
5855	C	I	I
5914	T	C	C
5917	C	T	T
5929	G	G	A
5977	A	A	G
5900	C	G	I

Receveur	Donneur 1	3 mutations
Receveur	Donneur 2	24 mutations
Receveur	Sujet contrôle	987 mutations
Donneur 1	Donneur 2	17 mutations

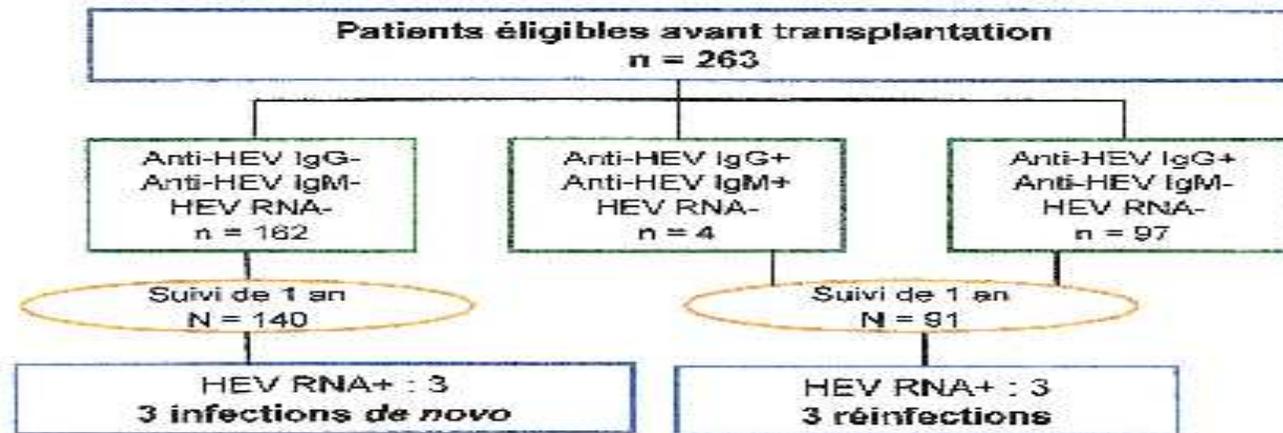
Très peu de différences sur le génome complet entre les  
virus du receveur, du donneur 1 et du donneur 2



Source commune de contamination indépendante de  
l'évènement transfusionnel



## Absence de protection des IgG anti-VHE si le titre est < 10 unités/ml





# Cas transfusionnels relevés et documentés par le réseau national d'hémovigilance



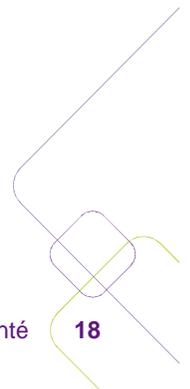
# PLAN

## ◆ Effets Indésirables Receveurs (EIR)

- Critères de la requête dans eFIT
- Etude selon le grade
- Déclarations par niveau d'imputabilité en enquête terminée
  - d'imputabilité faible
  - d'imputabilité forte
- Bilan
- Cas détaillés

## ◆ Informations post-don (IPD)

## ◆ Fiches SRT (signalements par le LFB)





# CRITERES DE LA REQUETE DANS eFIT

- ◆ Période : extraction sur toute la base eFIT **au 09 juin 2014**
- ◆ Orientation diagnostique : infection virale (VHE)
- ◆ Tous grades, toutes imputabilités, tous niveaux d'enquêtes
  - Grade :
    - ❖ 1 (non sévère), 2 (sévère)
    - ❖ 3 (menace vitale immédiate), 4 (décès)
  - Imputabilité :
    - ❖ non évaluable (NE), exclue-improbable (0), possible (1),
    - ❖ **probable (2), certaine (3)**
  - Niveaux d'enquêtes :
    - ❖ En cours : N = 5 (déclarations 2014)
    - ❖ Terminée (N = 31)
- ◆ **Au total, 36 déclarations, dont 5 en cours et 31 en enquête terminée**



## FEIR VHE déclarées en fonction du grade

	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>
<b>Nb déclarations</b>	17	19	0

**FEIR VHE de grade 1-2, imputabilité 2-3 enquête T (n=16) 1**

Receveur	Année de survenue/transfusion	Année déclaration	Grade	Imputabilité	PSL impliqué
1	2006	2006	2	3	CGR
2	2009	2012	2	2	PFC-Sé
3	2011	2011	2	3	MCPS
4	2011	2012	2	3	PFC-SD
5	2011	2013	1	3	PFC-SD
6	2012	2012	1	3	PFC-IA
7	2012	2012	1	2	CPA
8	2012	2012	2	3	CGR

**FEIR VHE grade 1-2, imputabilité 2-3, enquête terminée (n=16) 2**

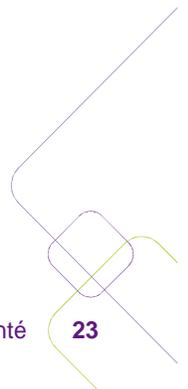
Receveur	Année de survenue/transfusion	Année déclaration	grade	imputabilité	PSL impliqué
9	2012	2012	2	3	PFC-SD
10	2012	2013	1	3	PFC-IA
11	2013	2013	2	2	PFC-SD
12	2013	2013	1	2	PFC-SD
13	2013	2013	1	3	CGR
14	2013	2013	1	3	MCPS
15	2013	2014	2	3	CGR
16	2013	2014	2	3	CGR



# DECLARATIONS par niveau d'imputabilité

## Enquête terminée (n = 31)

	Imput 0	Imput 1	Imput 2	Imput 3	Imput NE
Nombre EIR VHE	7	7	3	13	1





# DECLARATIONS D'IMPUTABILITE FAIBLE

## ◆ Imputabilité exclue (Imp. 0) : N = 7

- Mise en évidence de l'infection chez le patient transfusé
- Tous les dons/donneurs à l'origine des PSL transfusés ont été contrôlés et sont négatifs.

## ◆ Imputabilité possible (Imp. 1) : N = 7 que de grade 1

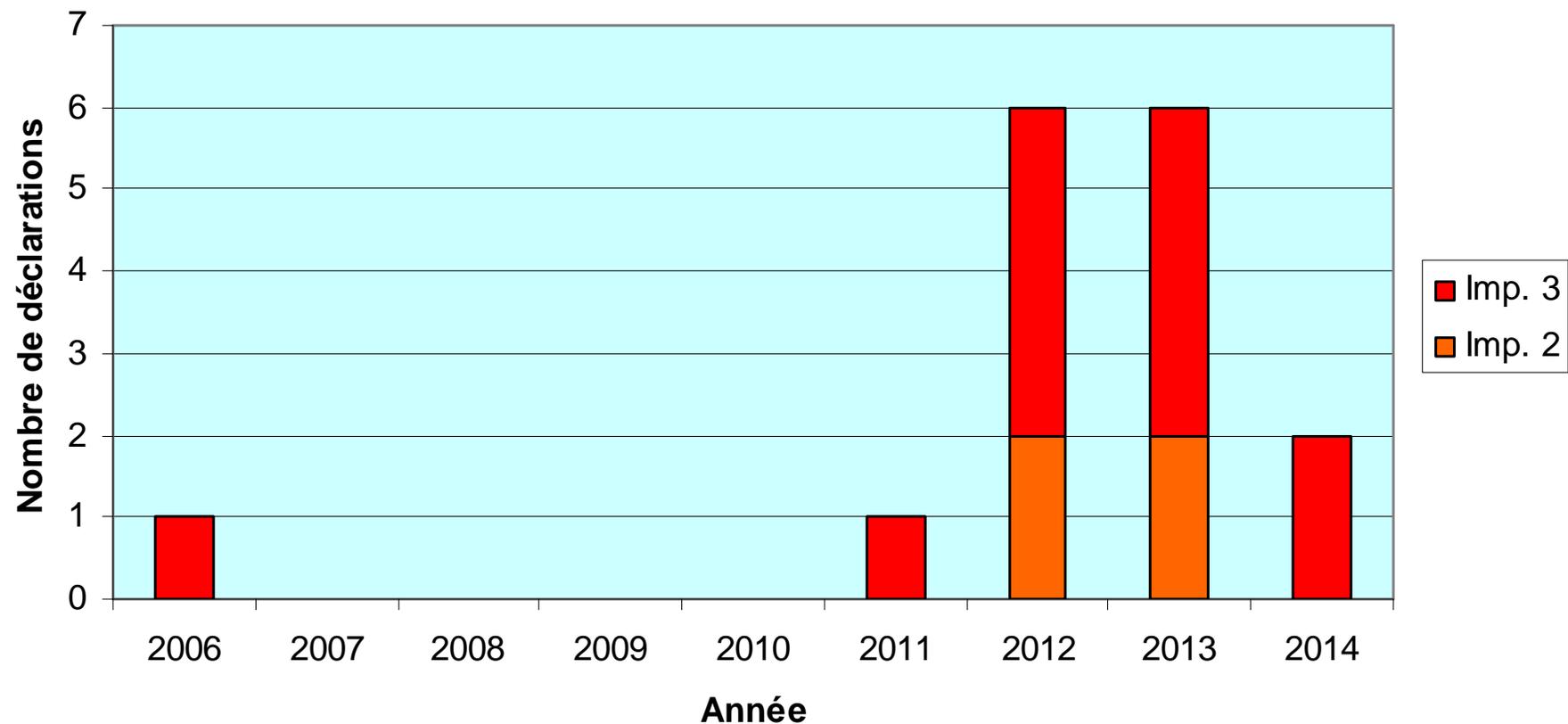
- Champ.-Ardennes (N = 1), N-P-Calais (N = 5), Alsace (N = 1)
- Suite à enquête descendante PFC-SD,
- **1 receveur (patient 9) contaminé par 2 donneurs MCPS**
- Mise en évidence de l'infection chez le patient transfusé
  - ❖ IgG pos sans IgM sauf 1 cas (IgG / IgM pos), PCR neg ou NR
  - ❖ Délais entre transfusion et mise en évidence des IgG
    - Avril 2013 - Octobre 2013 (N = 4, dont 1 IgG et IgM pos)
    - Avril 2013 - Janvier 2014 (N = 1, IgG pos)
    - Avril 2013 - Mai 2013 (N = 1, sérum post-transfusionnel)

# DECLARATIONS D'IMPUTABILITE FORTE

16 cas cumulés d'imputabilité forte entre 2006 et 2014 (4 avril 2014)

4 d'imputabilité probable (Imp. 2)

12 d'imputabilité certaine (Imp. 3)



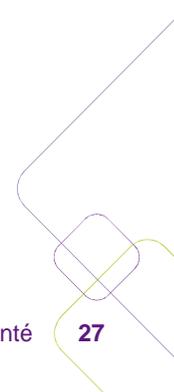


# BILAN

- ◆ Premier cas survenu en Aout 2006, dernier en Novembre 2013
- ◆ Patients âgés entre 5 et 88 ans : 4 femmes, 12 hommes (2 enfants)
- ◆ Lieux de déclarations :
  - IDF (9), PACA (2), Aquitaine (2), Limousin (1), Champ. Ardennes (1), Normandie (1, IgG sans ARN)
- ◆ Circonstance de découverte majoritaire : bilan de cytolysse hépatique
- ◆ Délai entre transfusion et mise en évidence : 2 – 4 mois (1 à 7 mois)
- ◆ PSL concernés :
  - PFC-SD (N = 5) , PFC-Se (N = 1), PFC-IA (N = 2, même D),
  - CGR (N = 5), MCP (N = 2) , CPA (N =1)
- ◆ Patients souvent immunodéprimés :
  - Transplantés dans 7 cas sur 16
    - ❖ TR : 4 (3 greffons négatifs, 1 NR), TH : 3 (3 greffons négatifs)
  - Autres patients : oncologie et hématologie



# Les fiches EIR détaillées



# DECLARATIONS D'IMPUTABILITE FORTE (1)

<p>Cas 31 2006</p>	<p>Transfusion : Juin 2006, <b>Survenue : Aout 2006</b>  <b>Age : 8 ans Sexe : M Diagnostic: Néphroblastome</b>  <b>Circ. de découverte : bilan hépatite aigue Evolution : NR</b>  <b>Sérologie : + PCR : + Génotype : ?</b>  <b>Comparaison D / R : faite et concluante</b></p>	<p><b>PSL : CGR irr (9)</b>  <b>Grade : 2</b>  <b>Imp. : 3</b>  <b>Région : PACA</b></p>
<p>Cas 21 2012</p>	<p>Transfusion : Fin 2008, <b>Survenue : Janv. 2009</b>  <b>Age : 49 ans Sexe : F Diagnostic: EP pour MAT chez TR (IRA)</b>  <b>Circ. de découverte : Cirrhose débutante Evolution : NR</b>  <b>Sérologie : + PCR : + Génotype : 3F</b>  <b>Comparaison D / R : non faite, charge virale trop faible</b>  <b>Greffon: donneur de rein négatif</b></p>	<p><b>PSL : PFC-Se (17)</b>  <b>Grade : 2</b>  <b>Imp. : 2</b>  <b>Région : IDF</b></p>
<p>Cas 25 2011</p>	<p>Transfusion : Avril 2011, <b>Survenue : Juin 2011</b>  <b>Age : 81 ans Sexe : M Diagnostic: Thrombopénie, en</b>  <b>contexte d'anémie hémol. auto immun</b>  <b>Circ. de découverte : Cytolyse hépatique Evolution : NR</b>  <b>Sérologie : + PCR : + Génotype : ?</b>  <b>Comparaison D / R : faite et concluante</b></p>	<p><b>PSL : MCP-Sol cons (6)</b>  <b>Grade : 2</b>  <b>Imp. : 3</b>  <b>Région : IDF</b></p>

## DECLARATIONS D'IMPUTABILITE FORTE (2)

<p>Cas 6 2012</p>	<p>Transfusion : Oct. 2011 <b>Survenue : Dec. 2011</b>  <b>Age : 57 ans Sexe : M Diagnostic: MAT</b>  <b>Circ. de découverte : Cytolyse hépatique</b>  <b>Evolution : guérison, BH normal en juin 2012</b>  <b>Sérologie : + PCR : + Génotype : 3F</b>  <b>Comparaison D / R : faite et concluante</b></p>	<p><b>PSL : PFC-SD (70)</b>  <b>Grade : 2</b>  <b>Imp. : 3</b>  <b>Région : Aquitaine</b></p>
<p>Cas 19 2012</p>	<p>Transfusion : Mars 2012 <b>Survenue : Juin 2012</b>  <b>Age : 36 ans Sexe : M Diagnostic: EP car rejet greffe rein</b>  <b>Circ. de découverte : Cytolyse hépatique Evolution : NR</b>  <b>Sérologie : + PCR : + Génotype : 3F</b>  <b>Comparaison D / R : faite et non concluante mais lien autre déclaration avec PFC-IA faite</b>  <b>Greffon : donneur de rein négatif</b></p>	<p><b>PSL : PFC-IA (20)</b>  <b>Grade : 1</b>  <b>Imp. : 3</b>  <b>Région : IDF</b>  <b>3 co-receveurs, 1DCD</b></p>
<p>Cas 7 2012</p>	<p>Transfusion : Mai 2012 <b>Survenue : Juil. 2012</b>  <b>Age : 58 ans Sexe : M Diagnostic: Cirrhose post-VHB, T hep.</b>  <b>Circ. de découverte : Cytolyse post-greffe Evolution : PCR neg. depuis janvier 2013, bilan hépatique normal en mars 2013</b>  <b>Sérologie : + PCR : + Génotype : 3C</b>  <b>Comparaison D / R : faite et concluante (100 % d'homologie)</b>  <b>Greffon: donneur de foie négatif</b></p>	<p><b>PSL : CGR (13)</b>  <b>Grade : 2</b>  <b>Imp. : 3</b>  <b>Région : IDF</b></p>

## DECLARATIONS D'IMPUTABILITE FORTE (3)

<p>Cas 1 2012</p>	<p>Transfusion : Juin 2012 <b>Survenue : Sept. 2012</b>          Age : 5 ans Sexe : M Diagnostic: Rechute LAL          Circ. de découverte : Cytolyse hépatique Evolution : sans séq.          Sérologie : + PCR : + Génotype : ?          Comparaison D / R : faite et niveau de divergence &gt; Normal</p>	<p>PSL : CPA-Sol irra/péd.          Grade : 1          Imp. : 2          Région : PACA</p>
<p>Cas 20 2012</p>	<p>Transfusion : Juil. 2012 <b>Survenue : Oct. 2012</b>          Age : 58 ans Sexe : M Diagnostic: Cirrhose alcool. du foie, T. H.          Circ. de découverte : Cytolyse post-greffe Evolution : Hépatite E          Chronique          Sérologie : + PCR : + Génotype : 3F          Comparaison D / R : faite et non concluante  <b>Greffon: négatif</b></p>	<p>PSL : PFC-SD (14)          Grade : 2          Imp. : 3          Région : IDF</p>
<p>Cas 13 2013</p>	<p>Transfusion : Jan. 2011 <b>Survenue : Juil. 2011</b>          Age : 55 ans Sexe : M Diagnostic: IR, EP et greffe rénale          Circ. de découverte : ARN pos. lot PFC-SD Evolution : NR          Sérologie : + PCR : + Génotype : 3F          Comparaison D / R : faite et concluante (forte homologie de          séquence ORF2  <b>Greffon: rein négatif</b></p>	<p>PSL : PFC-SD (21 du lot concerné)          Grade : 1          Imp. : 3          Région : IDF</p>

## DECLARATIONS D'IMPUTABILITE FORTE (4)

<p>Cas 15 2013</p>	<p>Transfusion : depuis aout 2012 <b>Survenue : Nov. 2012</b>          Age : 60 ans Sexe : M Diagnostic: Transplantation hépatique          Circ. de découverte : Cytolyse hépatique Evolution : virémie          neg le 21 mai 2013          Sérologie : + PCR : + en nov 2012 Génotype : 3F          Comparaison D / R : faite et concluante (homologie séquence)  <b>Greffon: foie négatif</b></p>	<p>PSL : PFC-IA          (CGR UA ?)          Grade : 1          Imp. : 3          Région : IDF          3 co-receveurs, 1DCD</p>
<p>Cas 33 2014</p>	<p>Transfusion : Mai 2013 <b>Survenue : Juin 2013</b>          Age : 88 ans Sexe : M Diagnostic: Anémie, L Lymp. Chron.          Circ. de découverte : Cytolyse post-greffe Evolution : guérison          Sérologie : + (nov. 2013) PCR : + (juin 2013) Génotype : 3C          Comparaison D / R : faite et concluante (homologie 100 % DRP)</p>	<p>PSL : CGR (Phe, Comp)          Grade : 2          Imp. : 3          Région : IDF</p>
<p>Cas 23 2013</p>	<p>Transfusion : Avril 2013 <b>Survenue : Aout 2013</b>          Age : 74 ans Sexe : F Diagnostic: polynévrite inflammatoire          Circ. de découverte : ARN pos. lot PFC-SD , cytolyse et          cholestase avant et après la transfusion incriminée          Evolution : NR          Sérologie : IgG + contrôle aout 2013 PCR : -          Génotype, Comparaison D / R : sans objet</p>	<p>PSL : PFC-SD          Grade : 2          Imp. : 2          Région : Normandie</p>

## DECLARATIONS D'IMPUTABILITE FORTE (5)

<p>Cas 10 2013</p>	<p>Transfusion : Mars 2013 <b>Survenue : Sept. 2013</b> Age : 36 ans Sexe : M  <b>Diagnostic:</b> plasmaphérèse d'entretien suite TR de SHU atypique, sous ttt IS  <b>Circ. de découverte :</b> Lot PFC-SD 12335 (4 unités) + cytolyse hépatique inexplicquée en septembre 2013  <b>Evolution :</b> NR <b>Sérologie :</b> Ig M + en octobre 2013 <b>PCR :</b> + en octobre 2013  <b>Génotype :</b> 3F <b>Comparaison D / R :</b> ? <b>Greffon :</b> ?</p>	<p><b>PSL :</b> PFC-SD (4)  <b>Grade :</b> 1  <b>Imp. :</b> 2  <b>Région :</b> Champ. A</p>
<p>Cas 32 2013</p>	<p>Transfusion : Juil. 2013 <b>Survenue : Sept. 2013</b>  Age : 42 ans Sexe : F <b>Diagnostic:</b> Leucémie promyelocytaire aigue, chimio  <b>Circ. de découverte :</b> Cytolyse hépatique <b>Evolution :</b> NR  <b>Sérologie :</b> + <b>PCR :</b> + <b>Génotype :</b> 3F  <b>Comparaison D (1 donneur de CLP pour MCP) / R :</b> faite et concluante</p>	<p><b>PSL :</b> MCP (10)  <b>Grade :</b> 1  <b>Imp. :</b> 3  <b>Région :</b> Limousin</p>
<p>Cas 34 2014</p>	<p>Transfusion : Avril – Dec. 2013 <b>Survenue : Oct. 2013</b>  Age : 64 ans Sexe : M <b>Diagnostic:</b> syndrome myelodyslasique  <b>Circ. de découverte :</b> Cytolyse hépatique <b>Evolution :</b> NR  <b>Sérologie :</b> + <b>PCR :</b> + (décelable dès aout 2013) <b>Génotype :</b> 3F (D de CGR)  <b>Comparaison D / R :</b> faite et concluante</p>	<p><b>PSL :</b> CGR + MCP  <b>Grade :</b> 2  <b>Imp. :</b> 3  <b>Région :</b> IDF</p>
<p>Cas 28 2013</p>	<p>Transfusion : Aout 2013 <b>Survenue : Nov. 2013</b>  Age 66 ans Sexe : F <b>Diagnostic:</b> hématologie, anémie  <b>Circ. de découverte :</b> découverte CLP +, donneur de CGR <b>Evolution :</b> sans séq.  <b>Sérologie :</b> + <b>PCR :</b> + <b>Génotype :</b> 3F  <b>Comparaison D / R :</b> faite et concluante</p>	<p><b>PSL :</b> CGR - UA  <b>Grade :</b> 1  <b>Imp. :</b> 3  <b>Région :</b> Aquitaine  Lien limousin</p>

# TTVI-HEV Reports 1 *e-FIT 2006 – 2014*

## Biological data

Recipient	Sérology	PCR	Génotype	Comparaison D-R	Transplant
1	+	+	3	yes	Not applicable
2	+	+	3 F	no (too low viral load)	Negative
3	+	+	3	yes	Not applicable
4	+	+	3 F	yes	Not applicable
5	+	+	3F	yes	Negative
6	+	+	3 F	yes (not conclusive)	Negative
7	+	+	3	yes	Not applicable
8	+	+	3 C	yes	Negative

# TTVI-HEV Reports 2 *e-FIT* 2006 – 2014

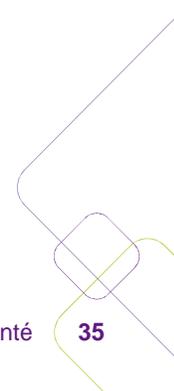
## Biological data

Recipient	Serology	PCR	Genotype	Comparison D-R	Transplant
9	+	+	3 F	yes	Negative
10	+	+	3 F	yes	Negative
11	+	+	ND	ND	Not applicable
12	+	+	3 F	yes	ND
13	+	+	3 F	yes	Not applicable
14	+	+	3 F	yes	Not applicable
15	+	+	3 C	yes	Not applicable
16	+	+	3 F	yes	Not applicable



# Les informations post-don VHE

e-FIT janv 2013 – juin 2014





# IPD

◆ **28 déclarations d'IPD en 2013 (N = 23 ) et 2014 (N = 5 au 9 juin 2014)**

- 26 enquêtes terminées, **2 enquêtes non terminées**
- Grande majorité (N = 24) suite à la QBD à l'EFS du PFC-SD
- 3 suite à la déclaration d'EIR (Oct. 2013, N = 2, Nov. 2013, N = 1)
- 1 provient du donneur lui-même (juillet 2013)
- **2 situations particulières :**
  - 2 donneurs ayant vraisemblablement été à l'origine de la contamination d'un même patient
  - 1 donneur ayant contaminé 2 receveurs via la CLP & le CGR

# Post-donation information / HEV (01/01/2013 - 09/06/2014) - 1

N° Donnor	Source of information	Year of birth	Gender	Date of notification	Date of donation (MM/YYYY)
1	BE	1969	M	08 2013	04 2013
2	BE	1960	M	07 2013	02 2012
3	BE	1954	M	07 2013	03 2013
4	DONOR	1961	M	07 2013	02 2013 (ARN- VHE -)
5	BE	1959	M	06 2013	07 2012
6	BE	1976	M	06 2013	03 2013
7	BE	1961	M	06 2013	06 2012
8	BE	1971	M	06 2013	10 2012
9	BE	1975	M	06 2013	12 2012
10	BE	1957	M	04 2013	10 2012
11	BE	1961	M	07 2013	01 2013
12	BE	1961	M	07 2013	05 2012
13	BE	1955	M	07 2013	07 2012

# Post-donation information / HEV (01/01/2013 - 09/06/2014) - 2

N° Donnor	Source of information	Year of birth	Gender	Date of notification	Date of donation (MM/YYYY)
14	BE	1955	M	07 2013	01 2013
15	BE	1976	M	07 2013	10 2012
16	BE	1960	F	02 2013	12 2012
17	BE	1981	M	02 2013	10 2011
18	BE	1957	M	11 2013	10 2013
19	BE	1959	M	09 2013	04 2013
20	BE	1956	M	10 2013	07 2013
21	BE	1976	M	11 2013	05 2013
22	BE	1989	M	11 2013	10 2013
23	BE	1966	M	12 2013	04 2012
24	BE	1981	M	03 2014	01 2014
25	BE	1964	M	01 2014	04 2013
26	BE	1963	M	02 2014	08 2013
27	BE	1962	M	04 2014	12 2013
28	BE	1970	M	04 2014	12 2013



# Les SRT

- ◆ 45 SRT entre Novembre 2011 et Février 2014
  - 23 proviennent d'IPD, 22 proviennent d'EIR : donneur IgM ou PCR +
  - Grande majorité ne débouche pas sur une alerte :
    - ❖ Sérothèque négative : don incriminé négatif
    - ❖ Don effectivement virémique mais non entré dans un pool
  - 6 sont des SRT d'alerte :
    - ❖ Don virémique effectivement entré dans un pool de plasma
    - ❖ 1 fausse alerte : 1 don avec virémie à la limite de détection
    - ❖ 1 alerte double : 2 dons virémiques entrés dans un pool

## SRT suite

- ◆ En cas de SRT d'alerte, traçabilité des lots et analyse de risque du LFB
  - Analyse de risque (AR) par produit et par lot tenant compte de la charge virale, du nombre de doses préparées, de la capacité des étapes dédiées à l'élimination-inactivation virale du procédé ;
    - ❖ Produit à marge de sécurité faible :  $RR < 2 \log$
    - ❖ Produit à marge de sécurité acceptable :  $RR > 2 \log$
  - AR du LFB évaluée par l'ANSM
  - Si marge faible, produits non distribués maintenus en quarantaine
  
- ◆ Pas de cas de transmission décrit en PV
  
- ◆ Remontée en France au LFB via les déclarations d'HV mais autres pays européens sont concernés (croisement HV-PV)
  
- ◆ Discussion en cours à l'EMA : place d'un dépistage en minipool

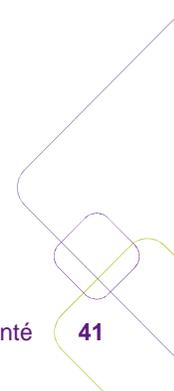


## Remerciements :

AU RESEAU NATIONAL D'HV

**A Jean-François LEGRAS de l'ASNM pour le bilan SRT  
Ainsi qu'à l'ensemble de l'Equipe PSL de l'Agence**

**À L'INVS, l'EFS et le CNR pour le partage d'informations**



**ansm**

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

# THANKS FOR YOUR ATTENTION

Veronica M...  
ici d'être : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).  
agencement de veiller à garantir le respect d'indépendance et  
l'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.  
toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable  
de l'ANSM.

## Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.

### **Avertissement**

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

### **Warning**

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.