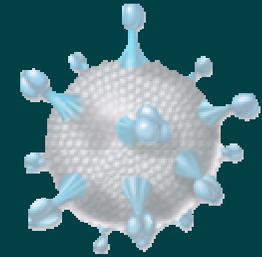


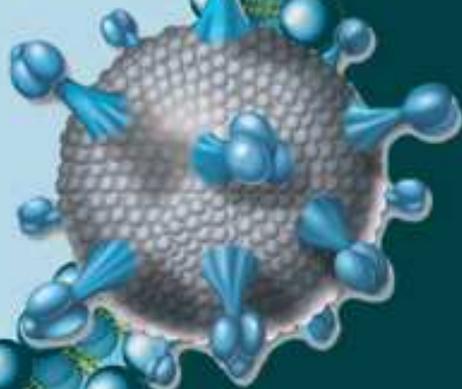
Hépatite E



Pr Jacques IZOPET

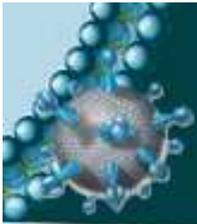
Laboratoire de Virologie

Institut Fédératif de Biologie – CHU de Toulouse
& INSERM U1043 – CNR Hépatite E



Workshop Virosem
Bordeaux – 26-28/09/2013

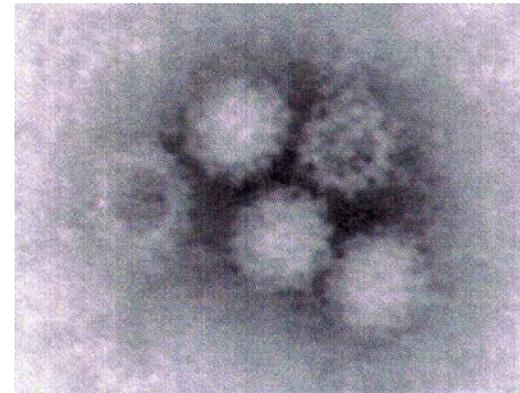




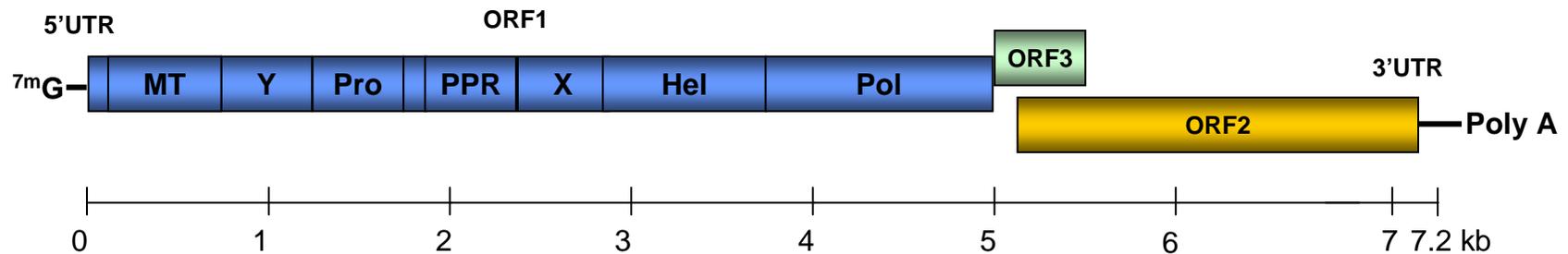
Virus de l'hépatite E



Hépatite non-A non-B à transmission entérique
Khuroo Am J Med 80



Microscopie électronique
Balayan Intervirology 83

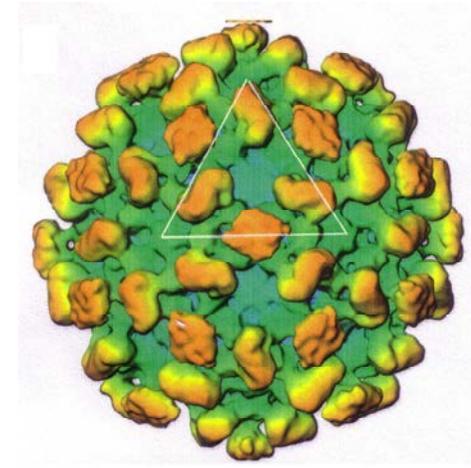


Reyes Science 89 ; Tam Virology 90



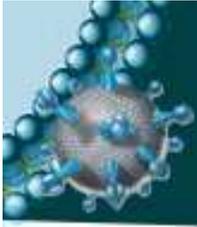
Caractéristiques du VHE

- ✓ Virus nu
- ✓ Petite taille : 27 – 34 nm
- ✓ Capside icosaédrique
- ✓ ARN sb (+) 7,2 kb
- ✓ Résistance à faible pH, détergents et stabilité thermique



T = 3, 180 monomers





Omniprésence du HEV

Pays du Sud

Asie – Afrique – Amérique latine

Endémie

Epidémies saisonnières

Cas sporadiques

Transmission féco-orale hydrique :

→ **sanitisation insuffisante et
faiblesse des infrastructures**

Pays du Nord

Europe – Amérique du Nord – Japon

Cas sporadiques

Infection importée... mais aussi
autochtone

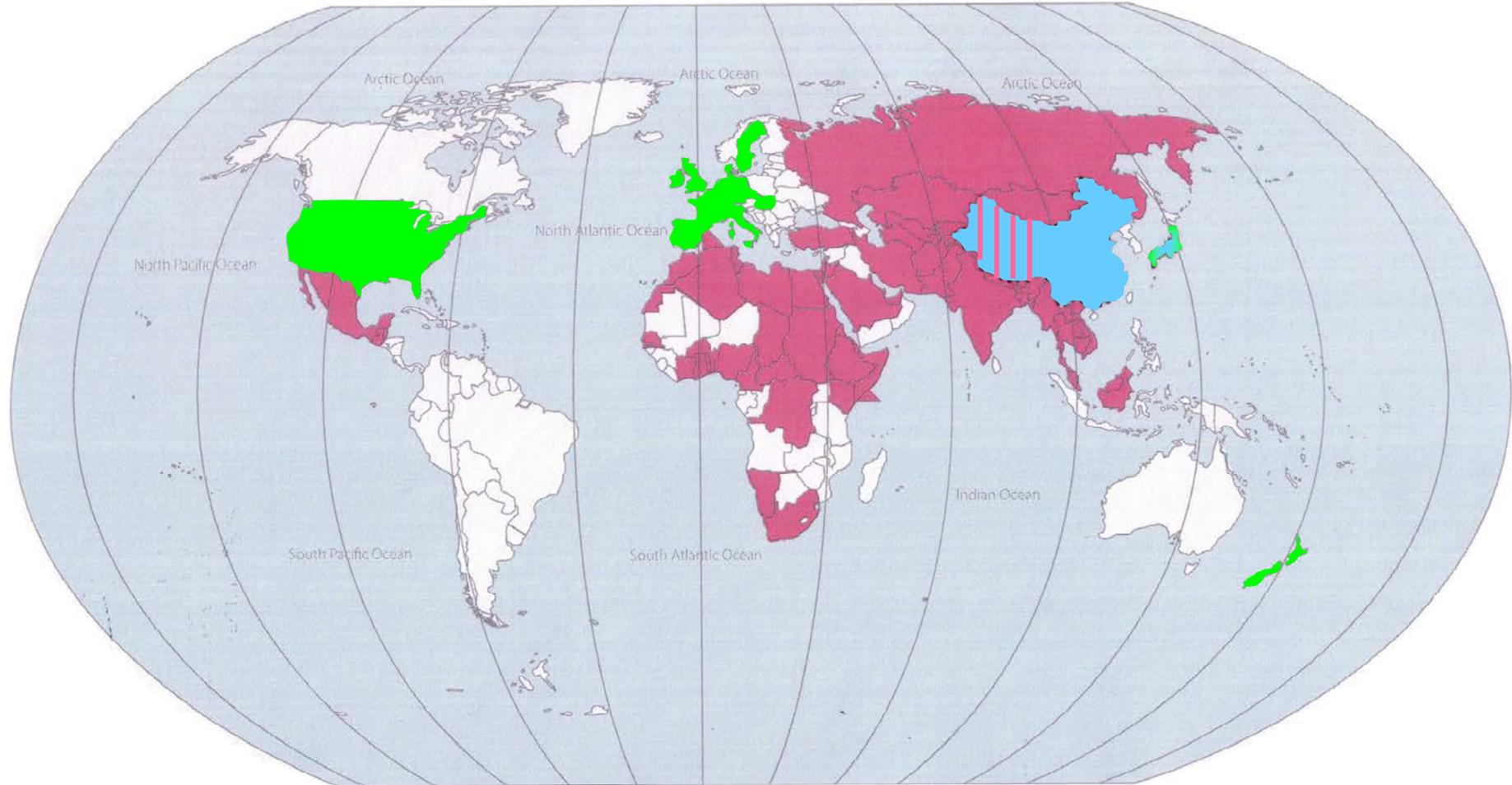
Mansuy JMV 04

Transmission zoonotique à partir
d'un réservoir porcin

Meng PNAS 97



Répartition géographique

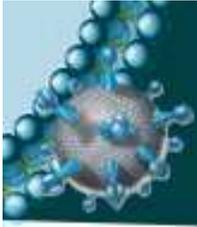


■ **Génotype 1 et 2**

■ **Génotype 3**

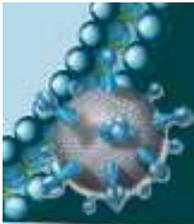
■ **Génotype 4**



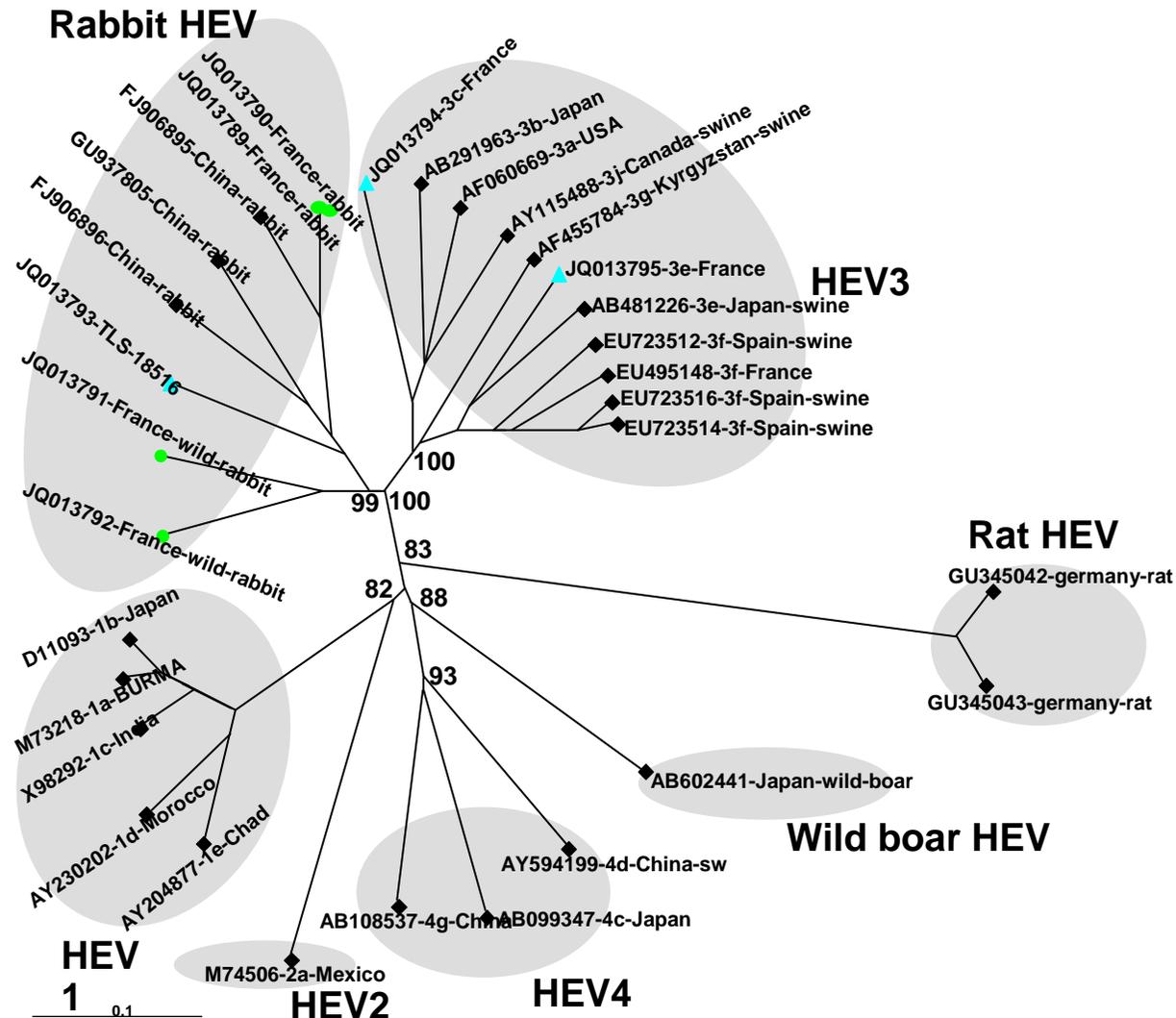


Réservoir animal

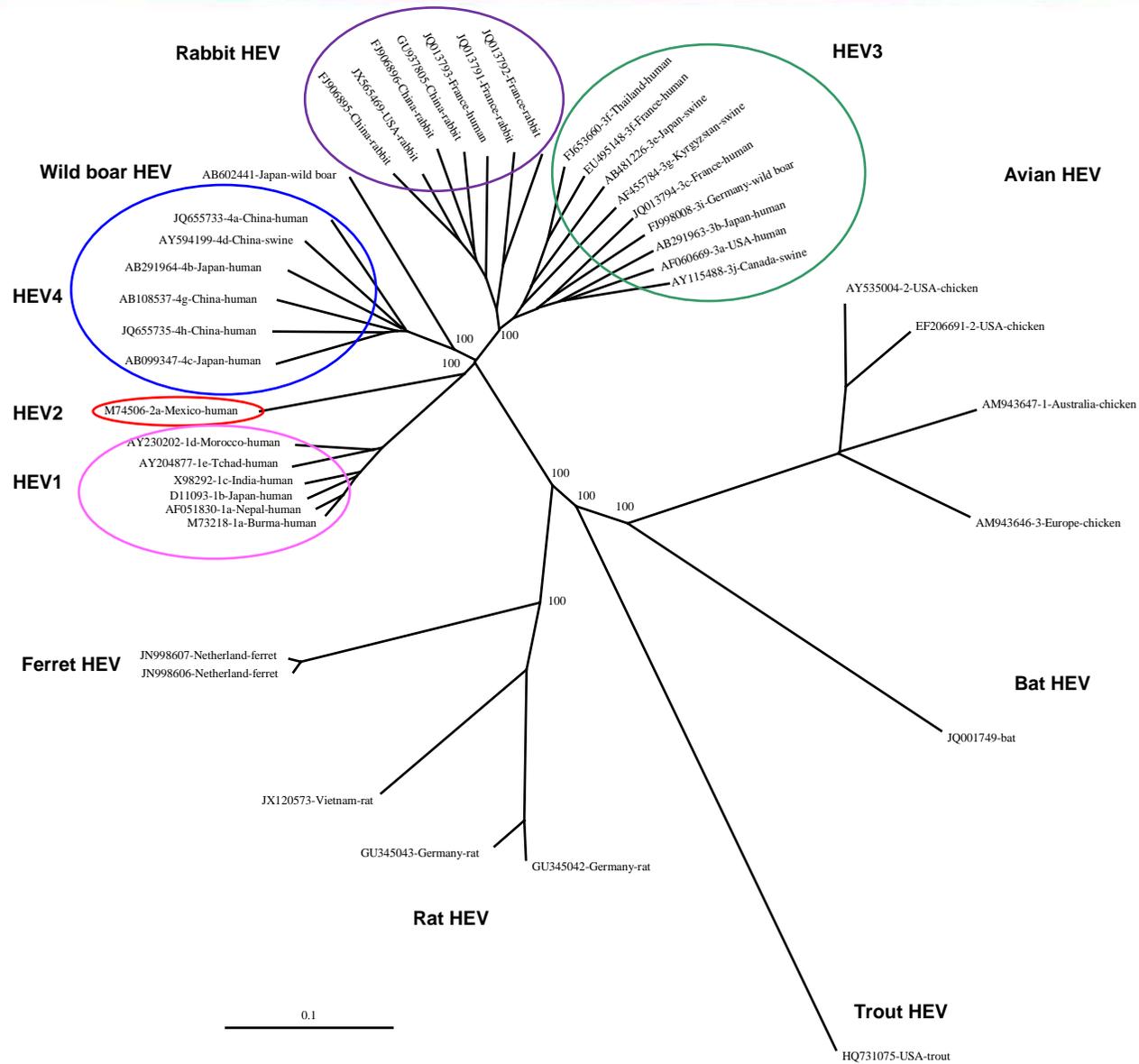


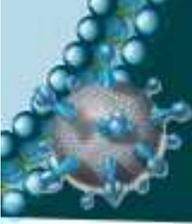


Génomes complets



Phylogénie HEV

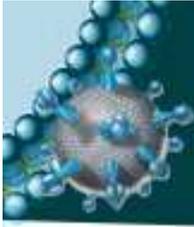




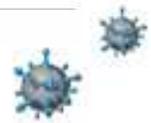
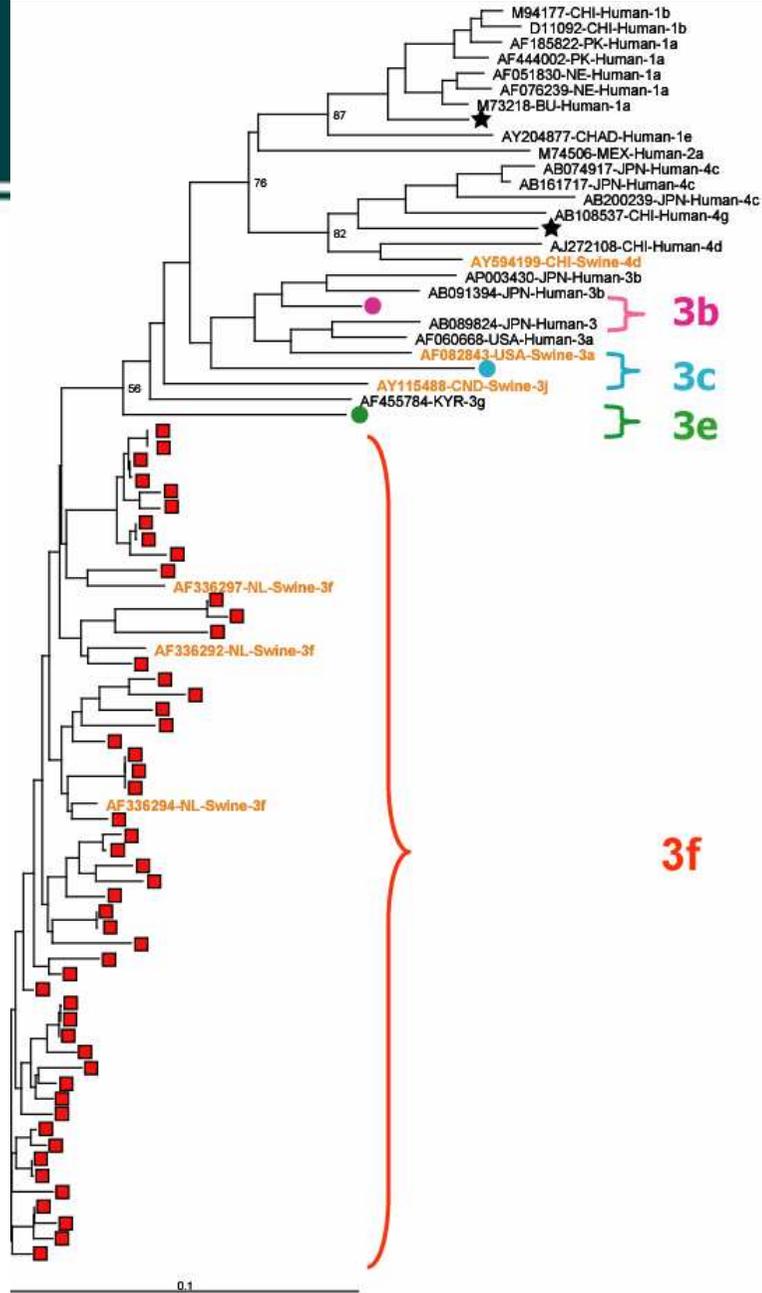
Réservoir porcin en France

- ✓ **186 élevages porcins : 6 565 sérums et 3 715 foies**
- ✓ **Séroprévalence HEV : 65 % (élevages) et 31 % (porcs)**
- ✓ **Génome HEV détecté dans 4 % des foies**
- ✓ **Génotypes : 3f (74 %), 3c (13 %), 3e (5 %)**





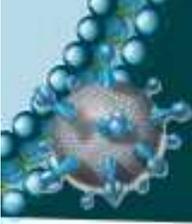
Diversité de HEV-3



Alimentation

- ✓ Viande consommée crue ou insuffisamment cuite
(cerf, sanglier, porc)
Tei Lancet 03 ; Yazaki JGV 03 ; Tamada J Hepatol 04
- ✓ Détection du HEV dans produits alimentaires
Feegins JGV 07 ; Colson JID 10 ; Mansuy EID 11

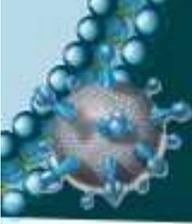




Etudes contrôlées

- ✓ **Allemagne – population générale – anti-HEV**
→ **consommation d'abats et de sanglier**
Wichmann JID 08
- ✓ **France – transplantés – dépistage génomique**
→ **consommation de gibier, porc, moules**
Abravanel JID 10

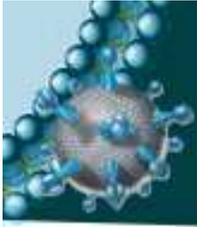




Exposition directe à un réservoir animal

- ✓ **Séroprévalence anti-HEV plus élevée chez les vétérinaires et éleveurs**
Drobeniuc JID 01 ; Meng JCM 02 ; Galiana AJTMH 08
- ✓ **Transmission documentée à l'occasion d'une expérimentation chez le porc**
Colson Lancet 07
- ✓ **Transmission à partir d'un petit cochon de compagnie**
Renou EID 07

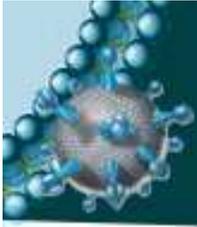




Exposition environnementale

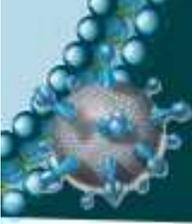
- ✓ **Présence du HEV dans les eaux usées en France & Espagne**
Pina AEM 98 ; Clemente EID 03 ; Buti J Hepatol 04
- ✓ **Présence du HEV dans l'eau de rivière aux Pays-Bas**
Rutjes EID 09
- ✓ **Fruits de mer contaminés**
Said EID 09; Young JMV 10 ; Song JMV 10





Lien animal - environnement



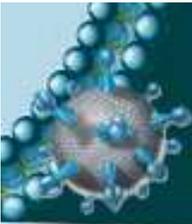


Transmission parentérale

- ✓ **Transmission transfusionnelle décrite en Asie et Europe**
*Arankalle Vox Sang 00 ; Matsubayashi Transfusion 04 & 08 ;
Boxall Transfus Med 06 ; Colson EID 07*

- ✓ **Identification du virus dans les produits sanguins**
 - **plasmas de donneurs**
Adloch Vox Sang 09
 - **mini-pools de plasma soumis au fractionnement :**
0,7 % - 10 %
Ijaz Vox Sang 11 ; Baylis Vox Sang 11

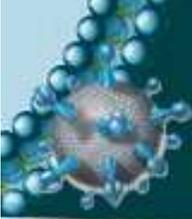




Dons de plasma ARN HEV+

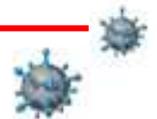
Code	IgM	IgG	ALAT	ARN HEV (log₁₀ IU/ml)	Pays
1	+/-	-	N	3,2	Suède
2	+	+/-	N	3,3	Allemagne
3	-	-	N	5,4	Allemagne
4	-	-	N	4,4	Suède
5	-	+	N	5	Suède
6	+/-	-	Elevées	4,6	Allemagne
7	-	-	N	4,2	Allemagne
8	-	-	N	4,8	Suède
9	-	-	N	3,9	Suède
10	-	-	Elevées	4,7	Suède
11	-	-	Elevées	3,2	Suède
12	-	-	N	5,7	Suède



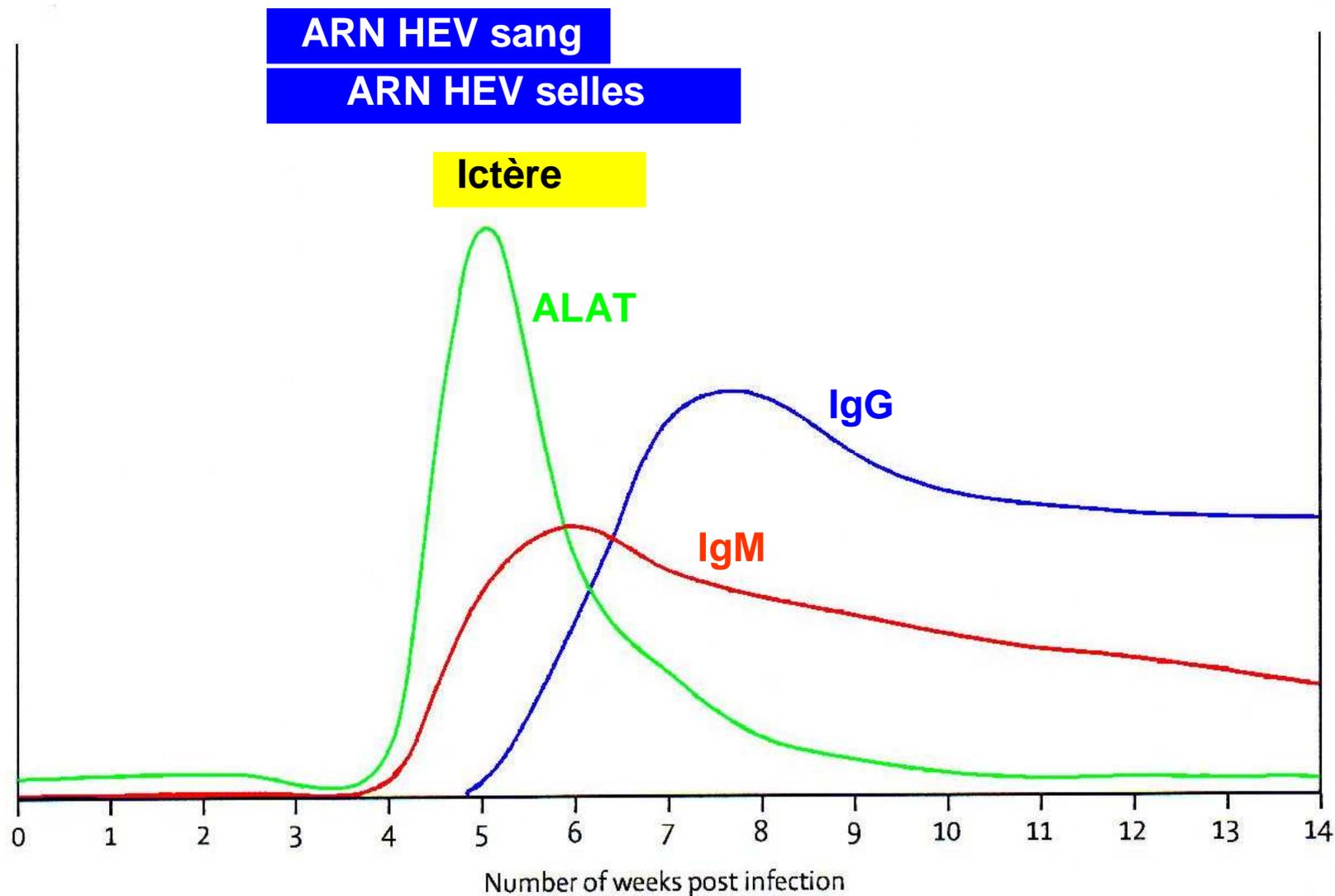


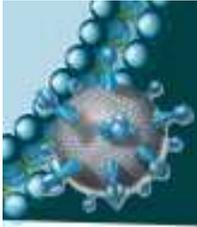
Prévalence virémie HEV

Pays	Dons de sang ARN VHE+	Référence
Allemagne	1 : 4,525 1 : 3,179	<i>Baylis Vox Sang 12) Vollmer J Clin Microbiol 12</i>
Royaume-Uni	1 : 7,040	<i>Ijaz Vox Sang 12</i>
Suède	1 : 7,986	<i>Baylis Vox Sang 12</i>
Chine	1 : 1,430	<i>Guo J Clin Microbiol 10</i>
Etats-Unis	0	<i>Baylis Vox Sang 12</i>



Diagnostic de l'infection HEV





Sérologie

✓ Tests commerciaux immunoenzymatiques & tests rapides immunochromatographiques basés sur des peptides d'ORF2/ORF3 ou des antigènes recombinants de VHE1

✓ IgM anti-VHE: première ligne pour le diagnostic d'une infection aiguë

- très bonne spécificité : > 99.5 %
- bonne sensibilité : 80 - 90 %

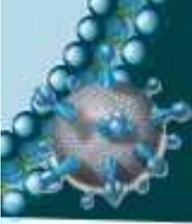
Abravanel CVI 09 & JCV sous presse

✓ IgG anti-VHE : diagnostic d'une infection passée
→ grande hétérogénéité dans la performance
→ limite de détection : 0.25 – 2.5 WHO unité/ml

Mast Hepatology 98 ; Bendall JMV 10 ; Mansuy EID 11 ;

Wenzel JID 12



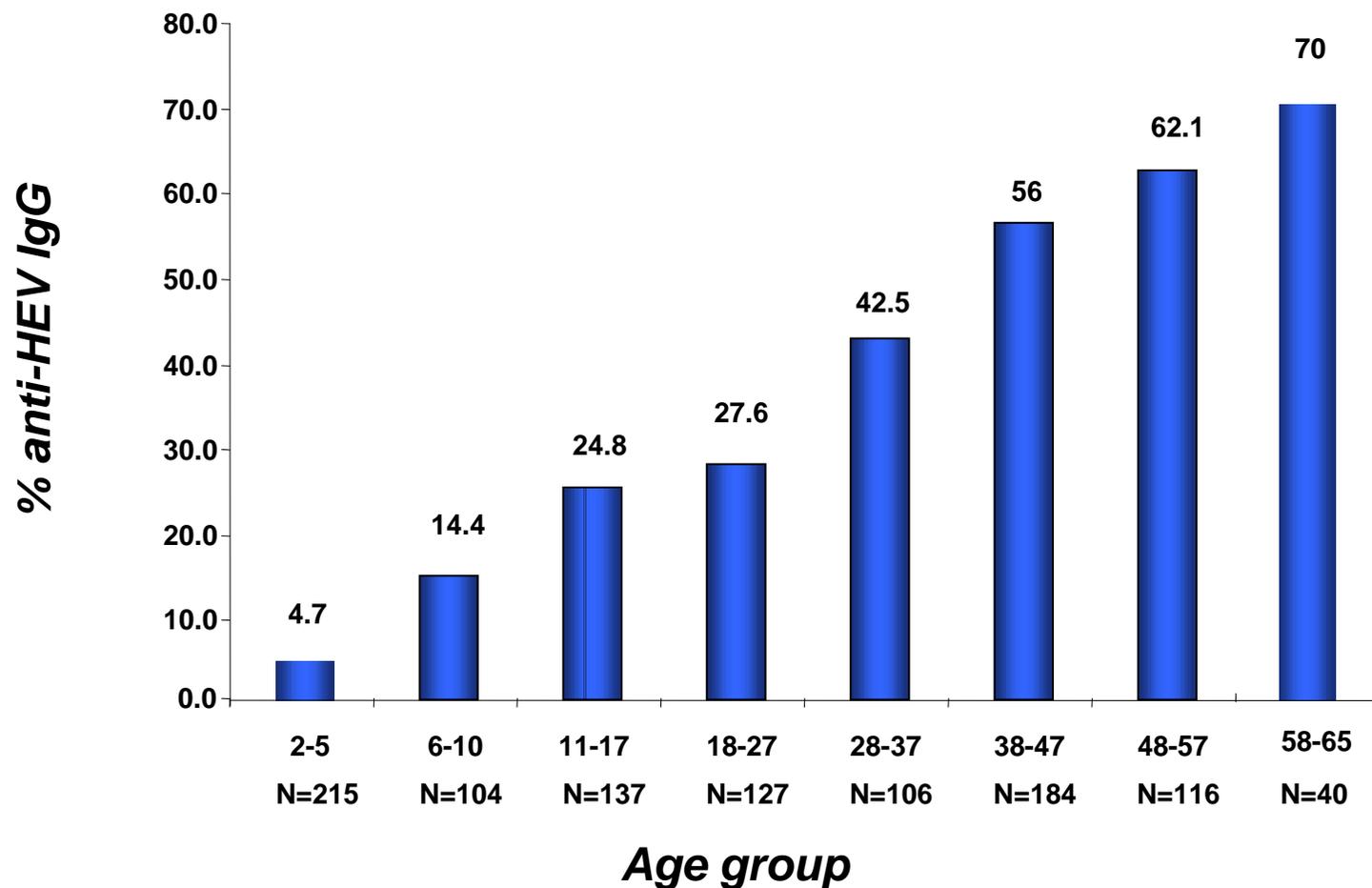


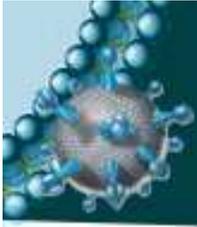
Prévalence des anticorps IgG anti-VHE

- ✓ Image plus claire grâce à tests sensibles validés Wantai - LDD 0,25 unités OMS / ml
 - 52 % dans le sud de la France *Mansuy EID 11*
 - 29 % en Allemagne *Wenzel JID 13*
 - 27 % au Pays-Bas *Zaaijer 20Th IPFA-PEI 13*
 - 16 % dans le sud ouest de l'Angleterre *Dalton EJGH 08*
 - 12 % dans le reste de l'Angleterre *Beale Vox Sang 11*
- ✓ Existence de variations en fonction de la localisation géographique dans un même pays



Séroprévalence dans la région Midi-Pyrénées, France





ARN VHE

- ✓ **Détection et quantification de l'ARN du VHE dans le sang et d'autres compartiments basés sur PCR en temps réel :**
 - ➔ **influence of HEV3 diversity & optimal performance with primers targeting ORF** *Abravanel JCM 12*

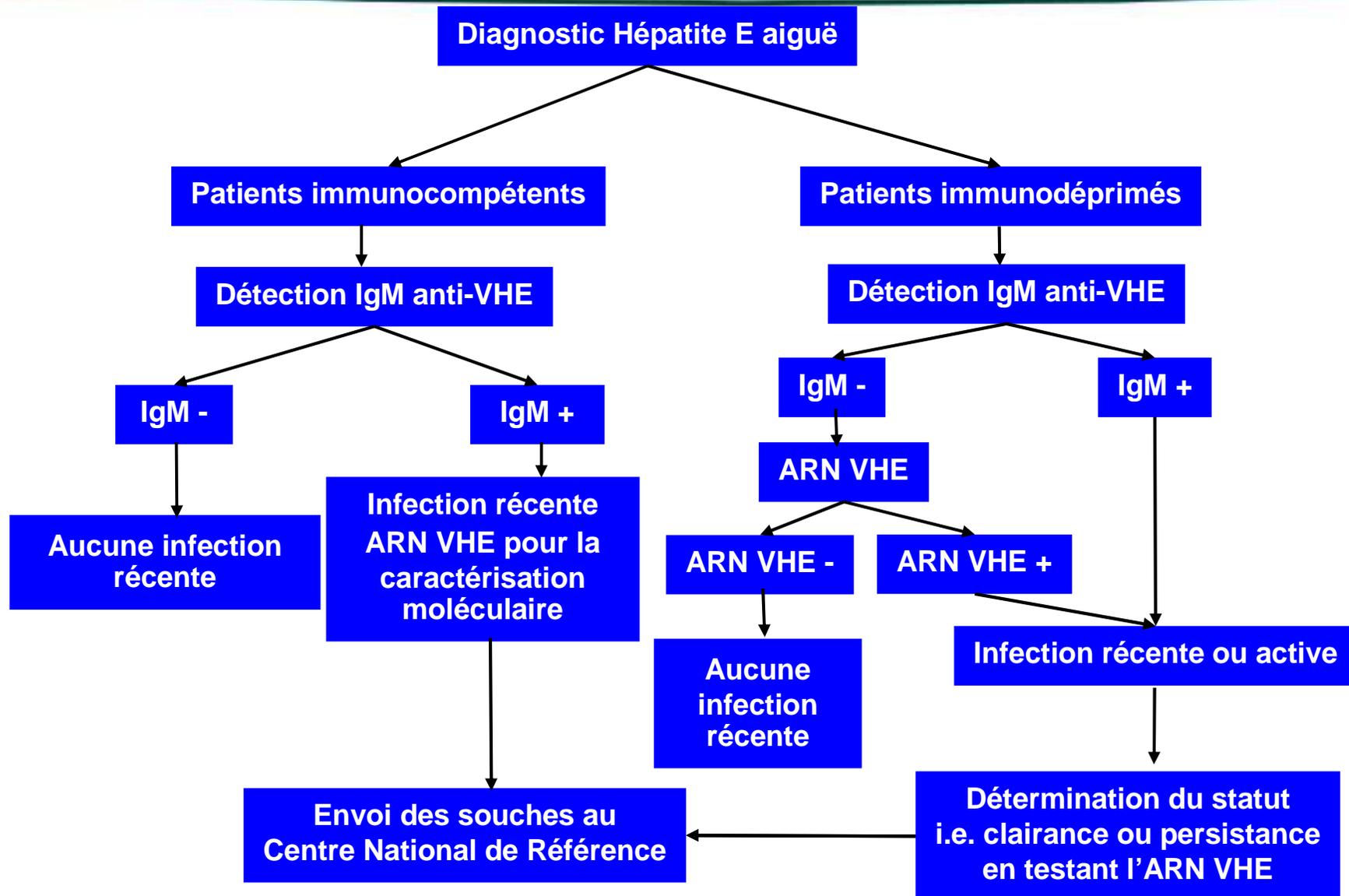
- ✓ **Les variations de performance du test : différence interlaboratoires de 2-3 log c / ml dans la sensibilité et 0.4 - 1 log à la reproductibilité** *Baylis JCM 11*

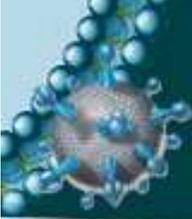
- ✓ **Disponibilité d'un premier standard international OMS (HEV3a)** *Baylis EID 13*

- ✓ **Disponibilité des premiers tests commerciaux**
 - ➔ **bonne performance** *Abravanel JCM 13 ; Vollmer JCM 12*



Algorithme diagnostique

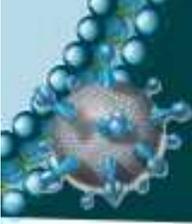




Production *in vitro* de VHE

- ✓ Hépatocytes primaires de primates non humains
Tsarev JMV 94 ; Tam Virology 97
- ✓ Lignées PLC/PRF/5 & A549
 - Selles : *Takahashi JCM 07 ; Tanaka JGV 07*
Lorenzo Virus Res 08 ; Tanaka JCM 09
 - Sérum : *Takahashi JCM 10*
- ✓ Lignée Hep G2/C3A : *Shukla PNAS 11*





Développement d'un test d'infectivité HEV

- ✓ **Déterminer le système le plus efficace permettant la propagation des infections VHE dans les lignées cellulaires cultivées pour les principaux génotypes de VHE circulant en France : VHE 3f, 3e et 3c**
- ✓ **Evaluer l'efficacité de la réduction virale lors de l'élimination/inactivation des étapes de fabrication des produits biopharmaceutiques**
- ✓ **Mesurer la capacité de neutralisation des anticorps anti-VHE**





Hépatite E aiguë

Pays en développement

Adulte jeune 15-35 ans

H > F

Hépatite fulminante chez la femme enceinte et si hépatopathie sous-jacente

Khuroo JVH 03

Pays industrialisés

Adulte âgé > 55 ans

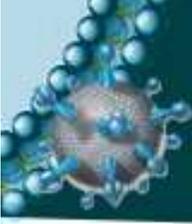
H > F

Hépatite fulminante si hépatopathie sous-jacente

Dalton Lancet 07 ; Peron JVH 07

Jaunisse (70 %), asthénie (40 %), fièvre (27 %), arthromyalgie, nausée, anorexie, douleur abdominale

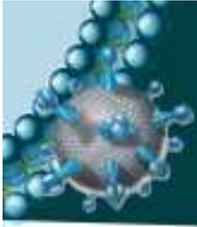




Hépatite E aiguë dans le contexte d'une hépatopathie chronique pré-existante

- ✓ Inde :
 - hépatite fulminante 70 %
Kumar J Hepatol 07
- ✓ UK et France :
 - hépatite fulminante 10 %
Dalton Lancet 07 ; Peron JVH 07
- ✓ Association entre consommation de porc et mortalité d'une hépatopathie chronique
Nanji Lancet 85 ; Dalton Epidemiol Infect 10





Fausses hépatites médicamenteuses

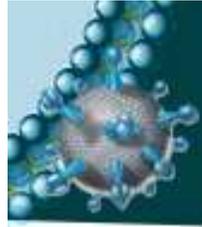
- ✓ **Royaume Uni : 6/47 (13 %) des cas étaient une infection à HEV3**

Dalton Aliment Pharmacol Ther 07

- ✓ **Etats-Unis : 9/318 (3 %) cas étaient une infection à HEV3**

Davern Gastroenterology 11





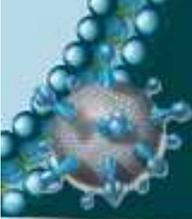
Hépatite E chronique chez les patients immunodéprimés

- ✓ **Transplantés d'organes solides**
*Kamar NEJM 08 ; Gerolami NEJM 08 ;
Haagsma Liver Transpl 08 ; Halac Gut 11*

- ✓ **Patients avec maladie hématologique**
*Peron J Gastroenterol Hepatol 06 ;
Tamura Hepatol Res 07 ; Ollier Ann inter Med 09 ;
Mansuy CID 09 ; Tavitian JCV 10*

- ✓ **Infection HIV avec T CD4 < 100/mm³**
Dalton NEJM 09; Colson J Clin Virol 09 ; Kenfak EID 11



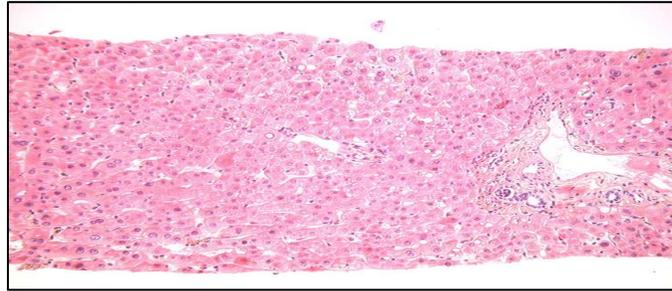


Hépatite E chronique

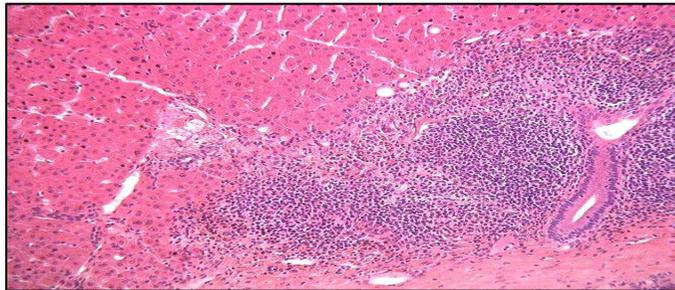
- ✓ Tous les cas d'infection par le VHE chronique sont liés au génotype 3
- ✓ L'infection chronique est définie par une virémie persistante du VHE plus de 3 mois *Kamar AJT 13*
- ✓ Les voies de transmission du VHE sont similaires à celles observées chez les sujets immunocompétents
Abravanel JID 11 & EID 11
- ✓ 60% des bénéficiaires de transplantations d'organes infectés par le VHE développent une hépatite chronique et 9% une cirrhose
Kamar Gastroenterology 11
Verluis Blood 13



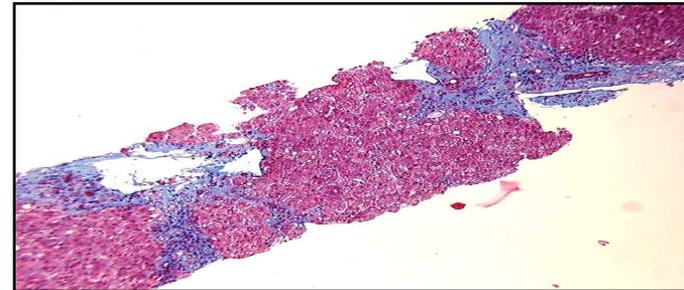
Progression rapide de la fibrose



Hépatite aiguë



**Hépatite chronique
après 15 mois**

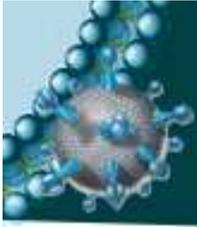


**Cirrhose E
après 3 ans**

**Progression fibrose hépatique
0.6 unités Métavir/an**

*Kamar AJT 08 &
Transplantation 10*





Facteurs associés à la chronicité HEV chez les receveurs transplantés d'organes

- ✓ **Faible numération plaquettaire et utilisation de tacrolimus plutôt que de cyclosporine**

Kamar Gastroenterology 11

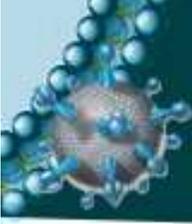
- ✓ **Faible réponse anti-VHE à cellules T**

Suneetha Hepatology 11

- ✓ **Plus grande hétérogénéité des quasi-espèces de VHE**

Lhomme J Virol 12 ; Lhomme JID 13



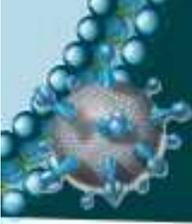


Transplantés d'organes

- ✓ Etude longitudinale de 700 patients suivis pendant 5 ans
Abravanel EID 11
 - incidence annuelle : 3,2 %
 - pas de réactivation si anti-HEV (+)

- ✓ Transmission via le greffon documentée
Schlosser J Hepatol 11





Patients avec maladie hématologique

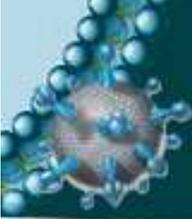
- ✓ Réactivation documentée après transplantation de cellules souches chez un sujet anti-HEV+

Le Coudre Gut 09 ; Versluis Blood 13

- ✓ Aucune réactivation chez 32 patients anti-HEV(+) avec transplantation de cellules souches, dont 3 avec IgM anti-HEV

Abrevanel JCV 12

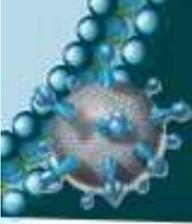




Réinfection par HEV possible

- ✓ La concentration anti-HEV prévenant une infection n'est pas définie
 - 2,5 WHO Units/ml ? *Shrestha NEJM 07*
- ✓ Etude prospective de 66 transplantés anti-HEV IgG (+)
 - médiane anti-HEV IgG 6,4 (0,25-70) U/ml
 - pas de changement après transplantation
 - 2/66 (3 %) pts avaient ALAT élevées et ARN HEV+ après un an de suivi : titre Ac < 10U/ml

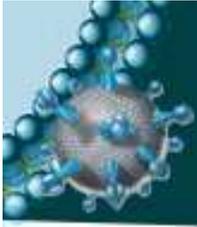




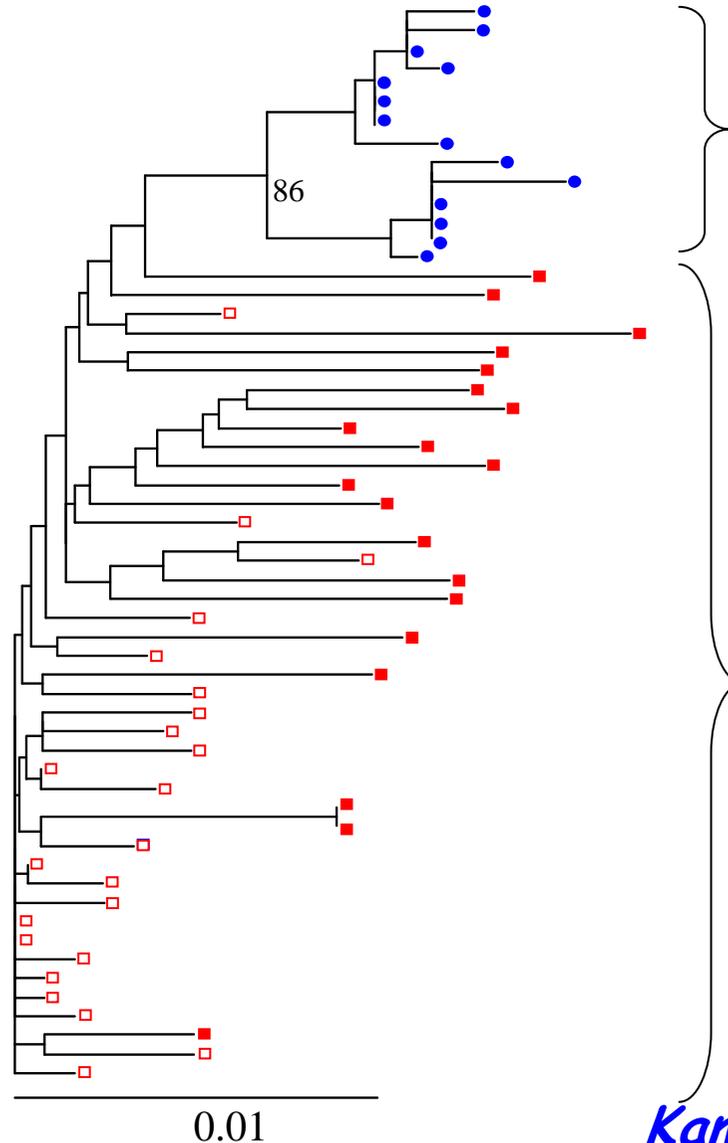
Manifestations extra-hépatiques

- ✓ **Thrombopénies**
Colson JCM 08 ; Fouquet JCV 10
- ✓ **Pancréatites aiguës**
Deniel JCV 11
- ✓ **Atteintes rénales : glomérulopathies**
Kamar AJKD 05 ; Kamar AJT 11 ; Kamar Transplantation 12
- ✓ **Complications neurologiques : 5,5 %**
→ **Guillain-Barré, méningoencéphalites,...**
*Kamar AJT 10 ; Kamar EID 11 ; Maurissen Infection 11 ;
Despierres EID 11*





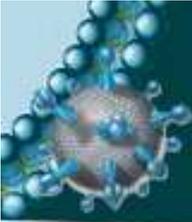
Hépatite chronique E & symptômes neurologiques



VHE dans CSF

**VHE dans le
sang**





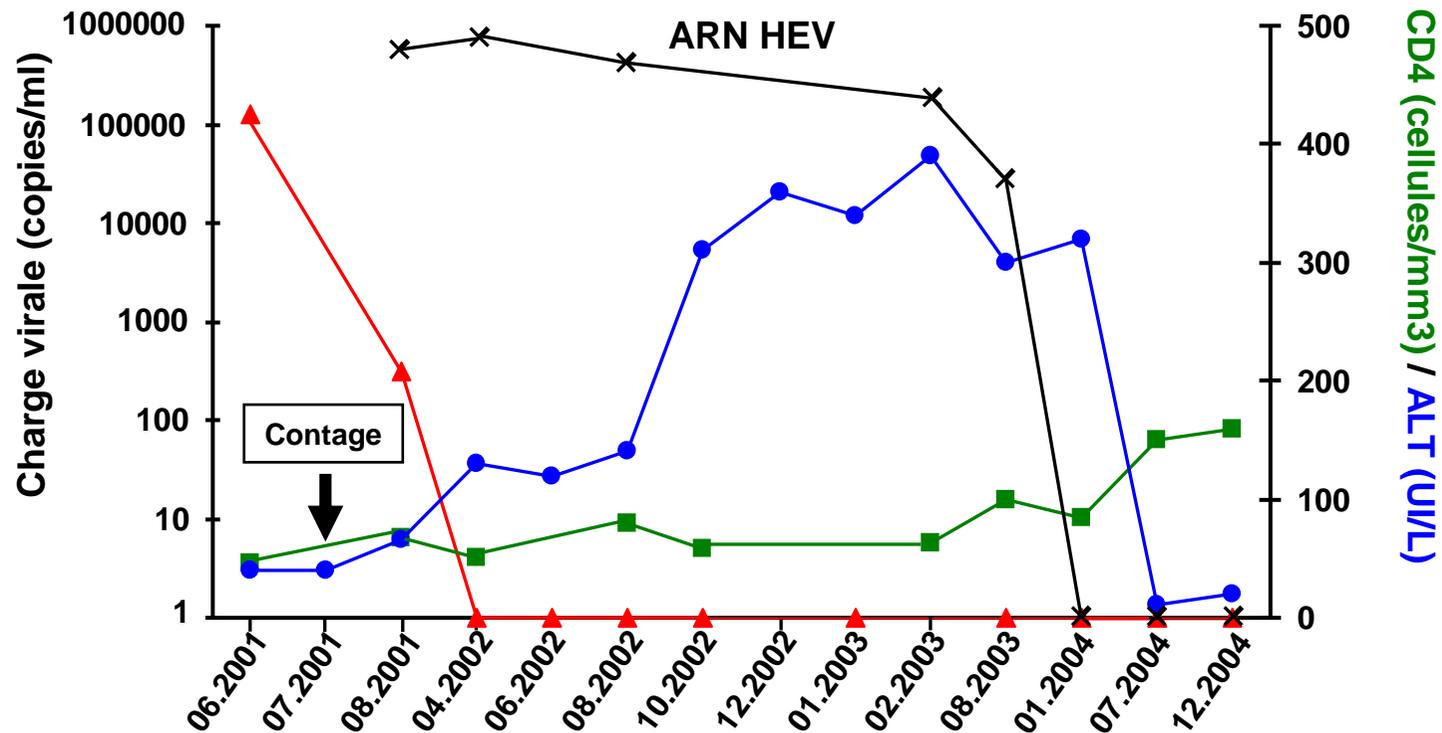
Traitement

- ✓ Réduction de l'immunosuppression
Kamar Transplantation 10 ; Kamar Gastroenterology 11
- ✓ Restauration de l'immunité si co-infection HIV-HEV
Kenfak EID 11
- ✓ Antiviraux



Patient HIV-HEV

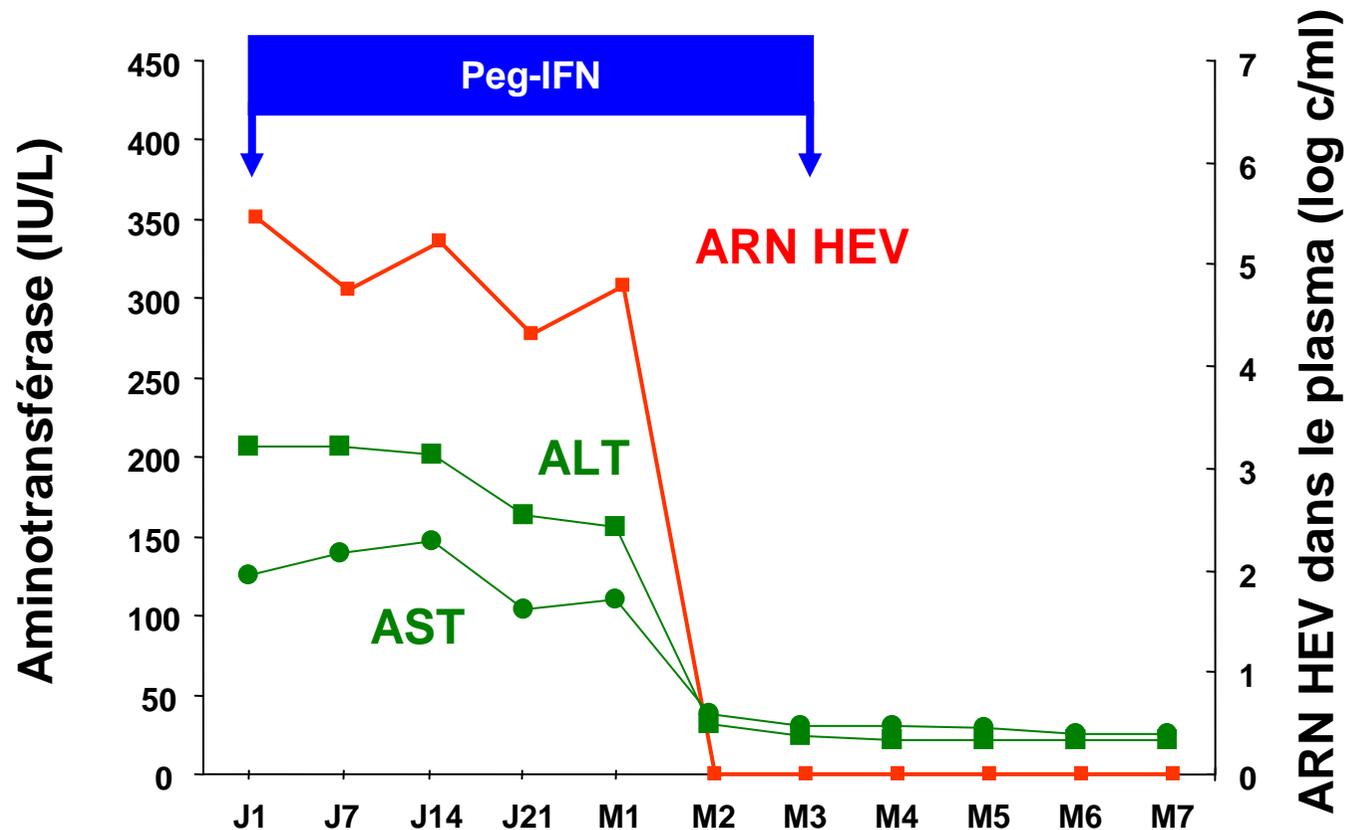
Traitement anti-HIV

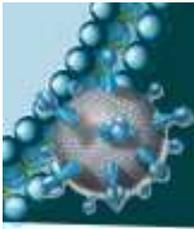


IgG HEV	-	-	-	+	+	+	+	+
IgM HEV	+	+	+	+	+	+	+	+

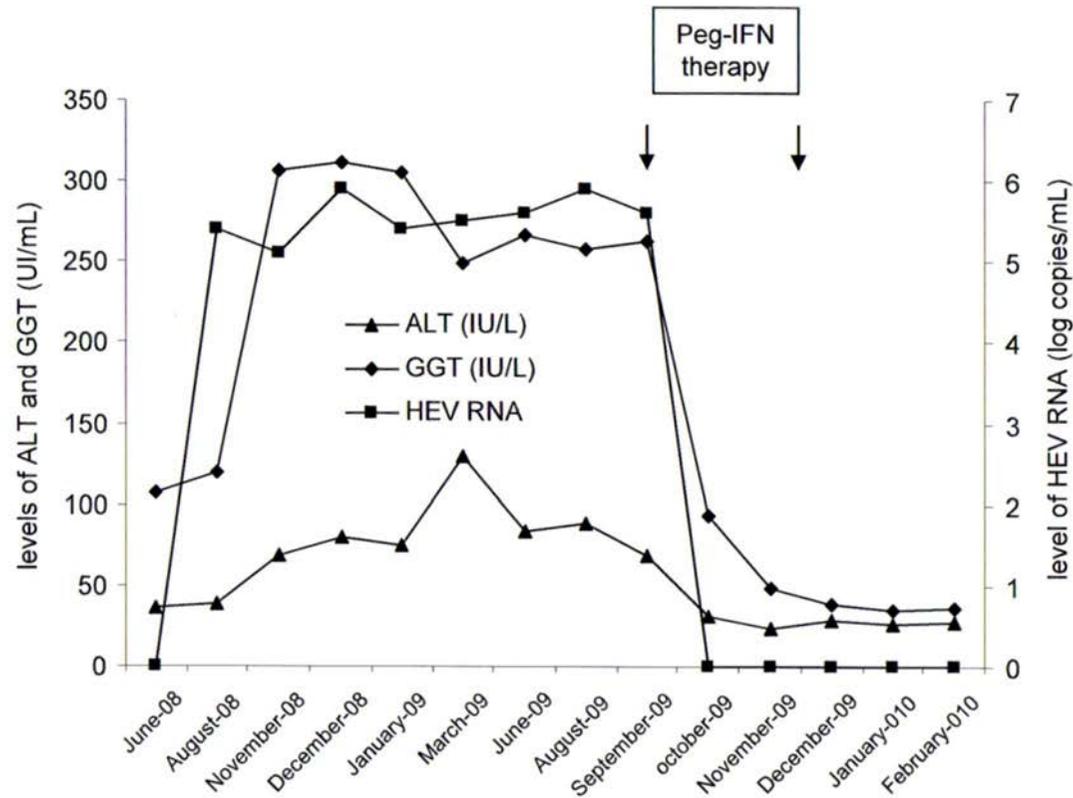
Effet antiviral de Peg-IFN

Peg IFN- α 2a 135 μ g/semaine pendant 3 mois



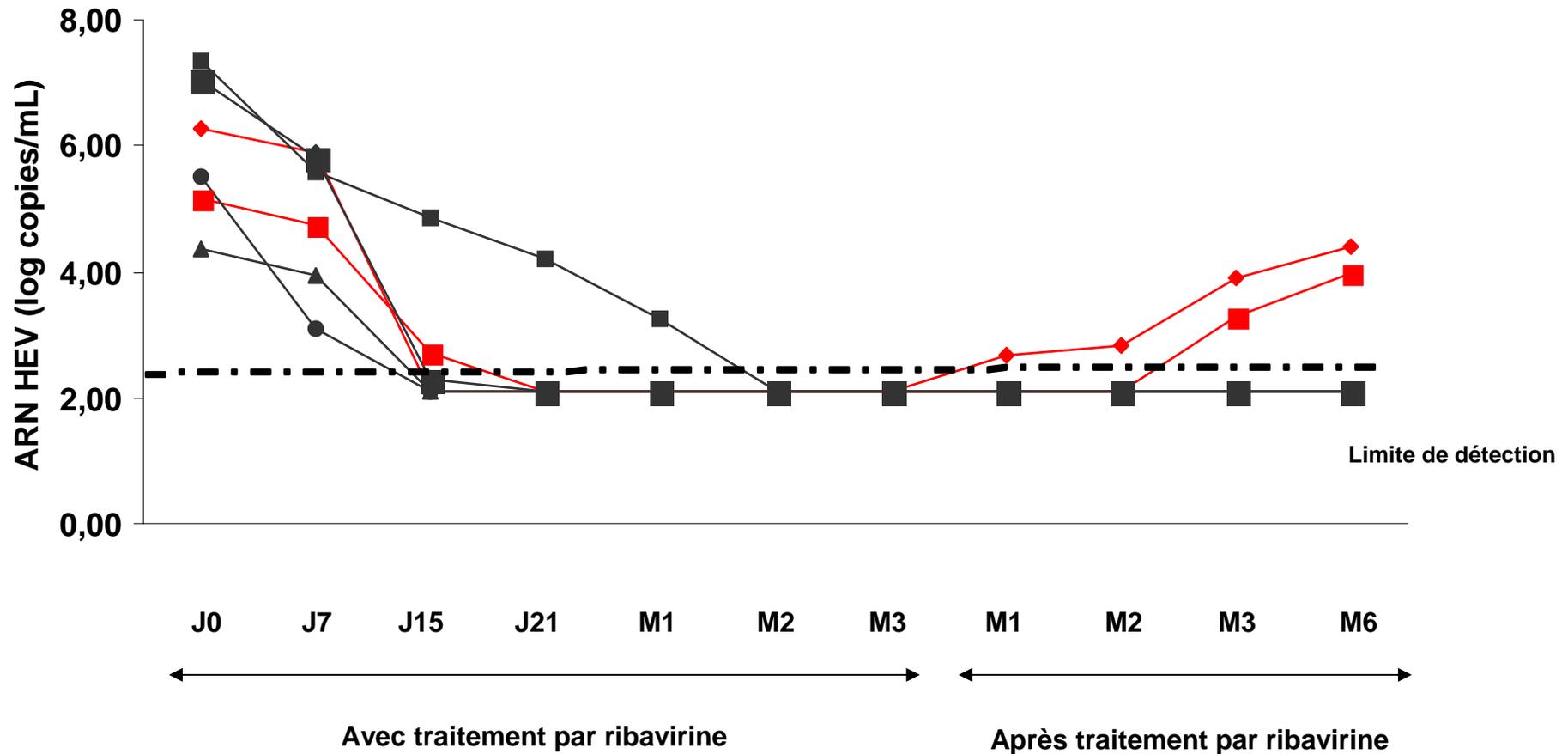


Patient atteint d'une leucémie à tricholeucytes

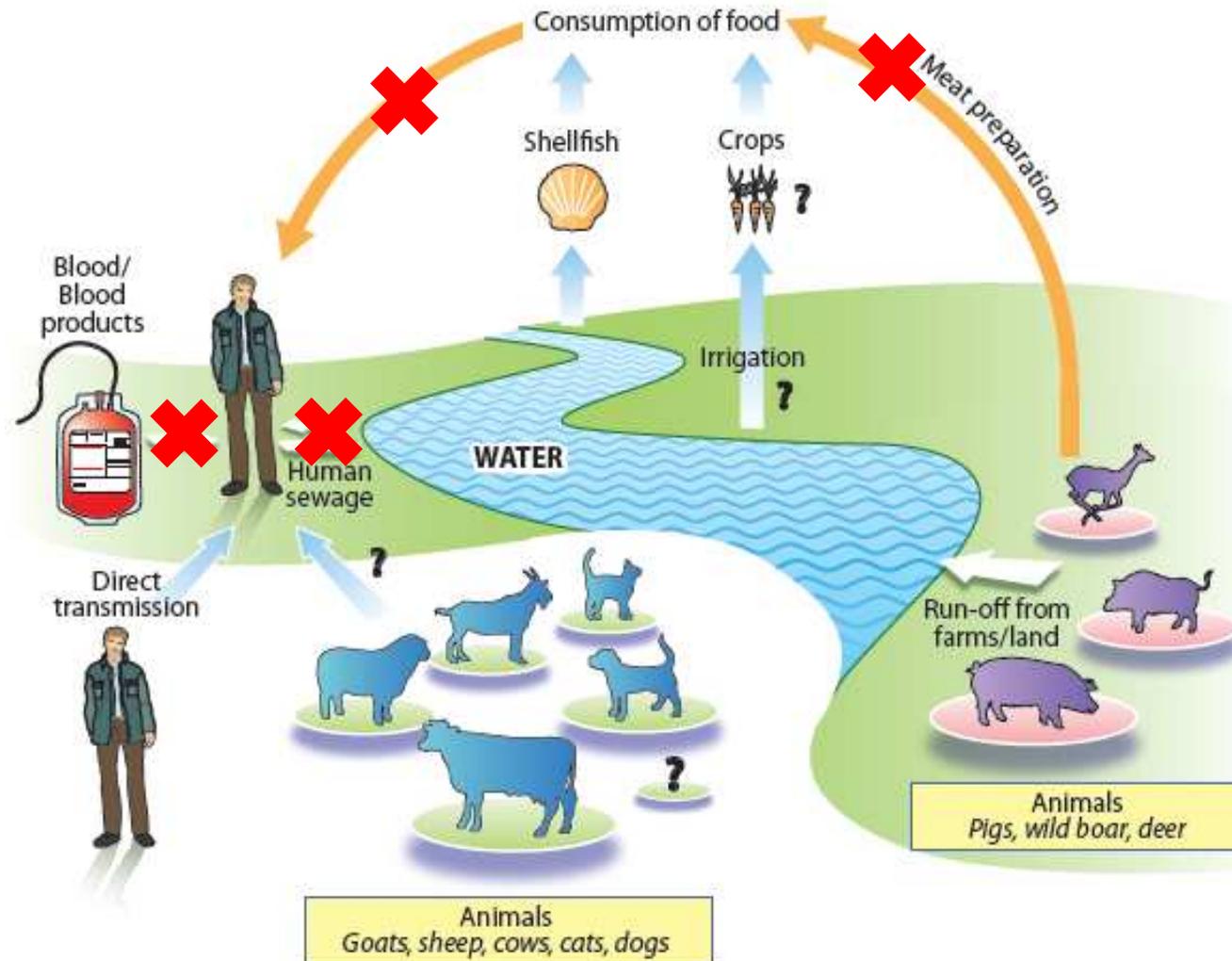


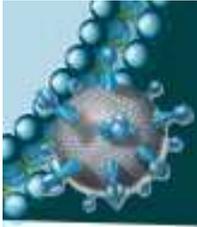
Stool HEV	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
HEV IgG	+			+			+	+			+	+
HEV IgM	+			+			+	+			-	-

Effet antiviral de la ribavirine



Prévention

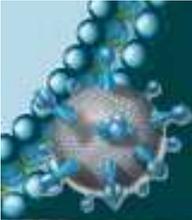




Vaccins HEV & protéine de capside

- ✓ **Vaccin GSK produit dans des cellules d'insectes :**
 - **efficacité 95 % après 3 doses 0-1-6 (phase II)**
Shrestha NEJM 07
- ✓ **Vaccin chinois H239 produit dans *E. Coli* :**
 - **100 % de séroconversion après 3 doses 0-1-6 dans un essai de phase II**
Zhang Vaccine 09
 - **efficacité 100 % après 3 doses 0-1-6 (phase III)**
Zhu Lancet 10





Synthèse

- ✓ L'hépatite E n'est pas une maladie émergente mais une infection mieux connue :
 - diffusion globale du virus
 - transmission autochtone zoonotique
 - manifestations hépatiques et extra-hépatiques
 - infections chroniques chez l'immunodéprimé
- ✓ Transmission principalement **entérique**, mais aussi **transfusionnelle**
- ✓ **Premier vaccin HEV** disponible en Chine (2012)
- ✓ La **ribavirine** permet l'éradication du VHE

