

Hépatite Virale E

Risque pour la femme enceinte et le nouveau né

Jean-Marie Péron
Service d'Hépatogastro-entérologie
Hôpital Purpan
et INSERM U858
TOULOUSE



L'hépatite E dans le monde

- 1ère cause d'hépatite aiguë virale
- 20 millions d'infections/an
- Epidémie New Delhi 1955-56 : 29 000 cas symptomatiques

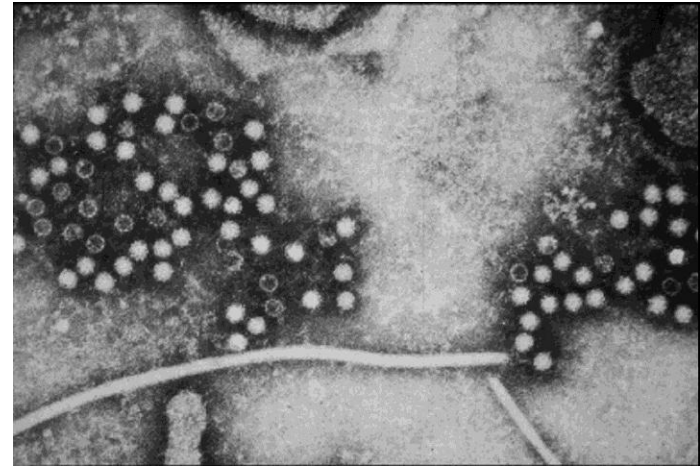
L'hépatite E dans le monde

- 1ère cause d'hépatite aiguë virale
- 20 millions d'infections par le VHE/an
- Epidémie New Delhi 1955-56 : 29 000 cas symptomatiques
- 20% de mortalité chez la femme enceinte
- 11% de la mortalité maternelle au Bangladesh

Caractéristiques virologiques

- **1983** : Observé pour la première fois en microscopie électronique

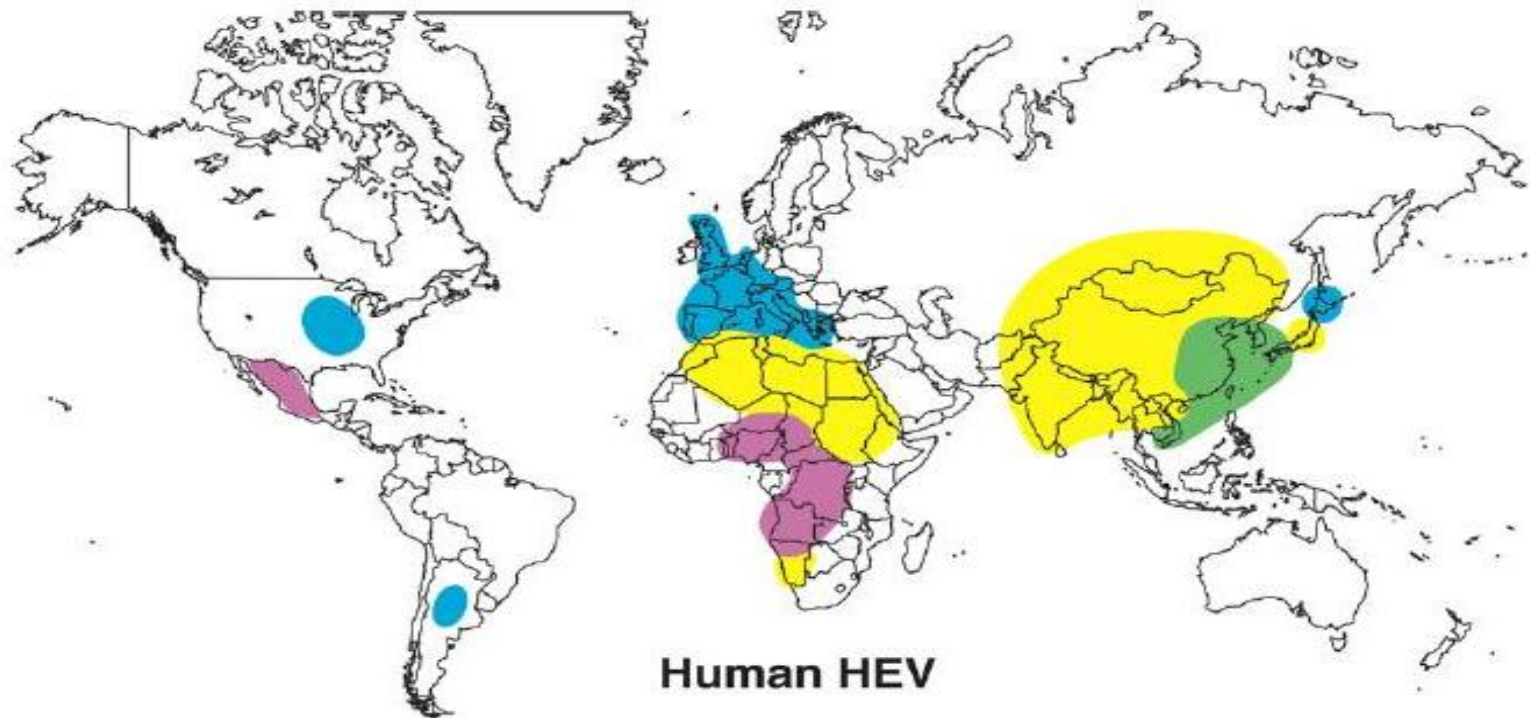
Balayan Intervirology 1983



- **1990** : Clonage du génome viral
 - ARN monocaténaire de polarité positive, non enveloppé
 - d'environ 7200 nucléotides

Reyes Science 1990

Epidémiologie : distribution géographique



Human HEV

Geographic Distribution of Genotypes

Genotype: 1 2 3 4

Epidémiologie : modalités de transmission (génotypes 1 et 2)

- Indirecte par ingestion d'eau contaminée par les excréments humains :
 - 10^6 à 10^8 particules virales/g de selles
- Transmission de personne à personne faible : rareté des cas secondaires (0,7 à 2% vs 50 à 70% pour le VHA)
- Les aliments ont un rôle secondaire : coquillage et crudités lavées ou « rafraîchies »

Epidémiologie : modalités de transmission (génotype 3 et 4)

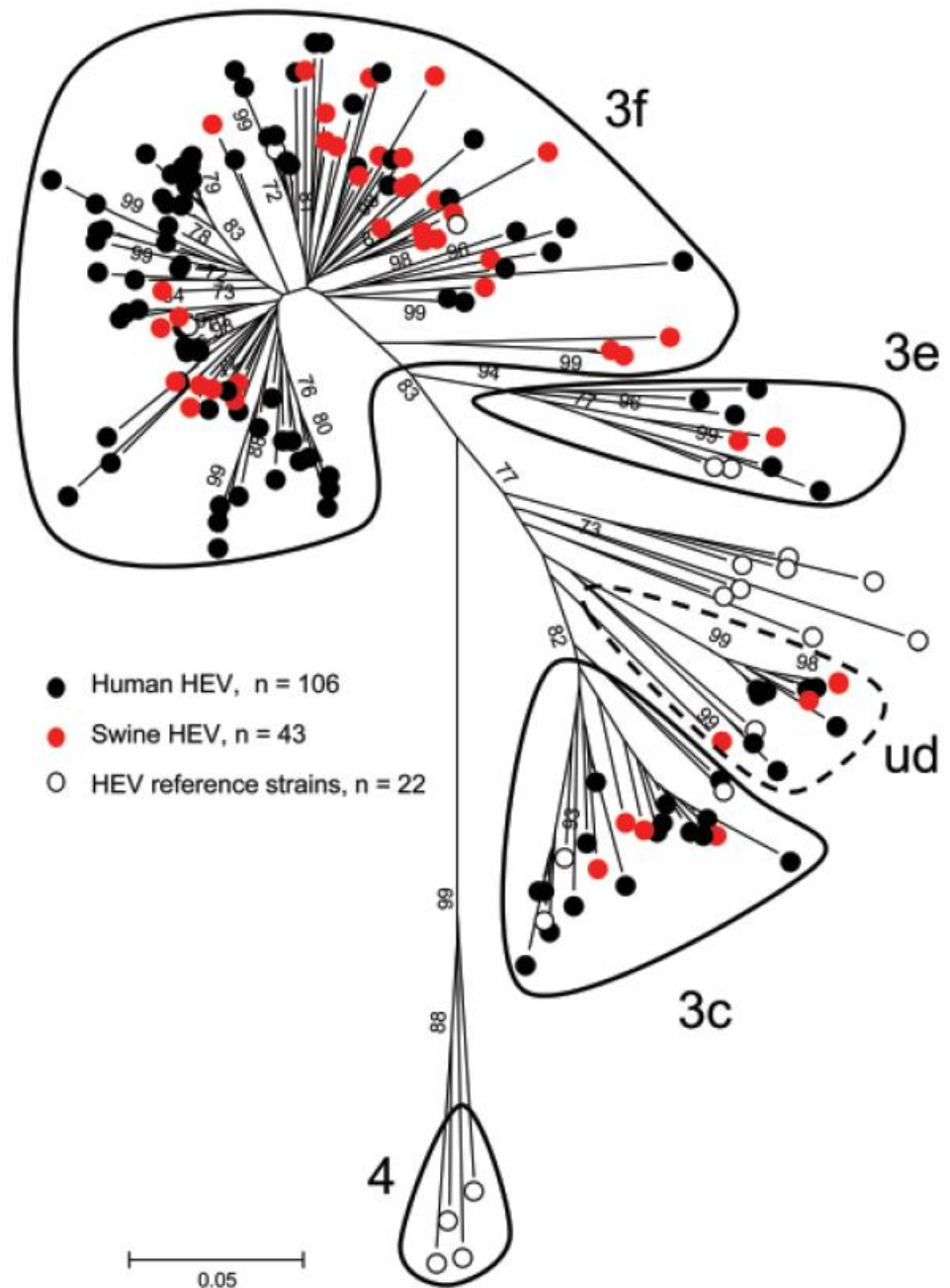
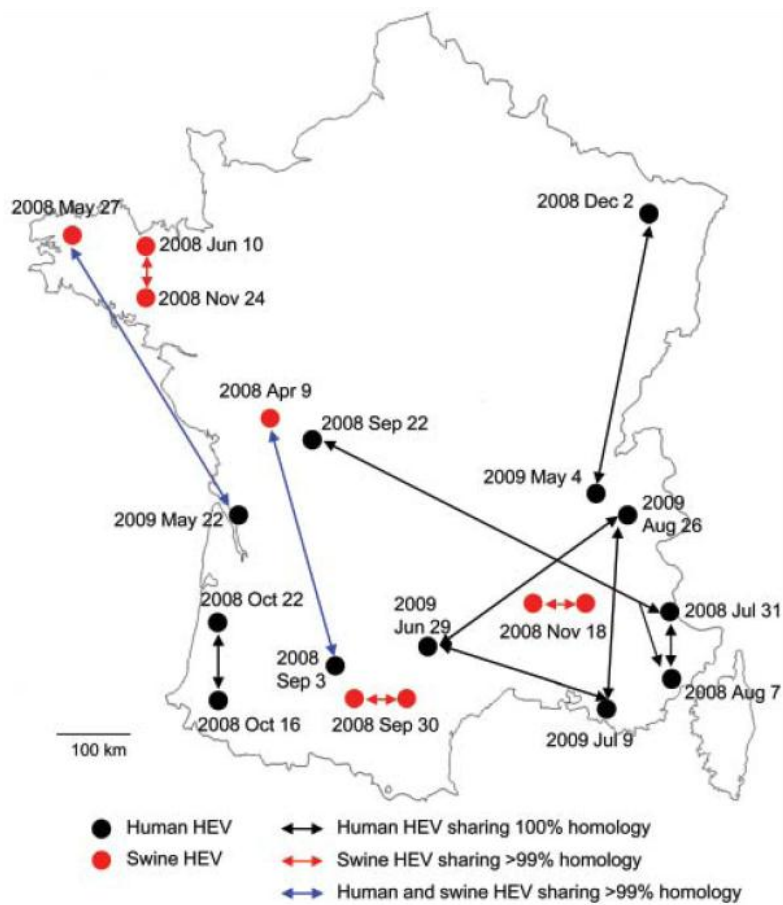
- **Zoonose** : réservoir animal
 - Porcs (séroprévalence de 90% dans certains élevages)
 - Bovins, caprins, ovins, cervidés
 - Rats
 - Lapins
1. Asymptomatiques
 2. Uniquement génotypes 3 et 4



Epidémiologie : modalités de transmission (génotype 3 et 4)

- Colson P et al. J Infect Dis 2010
 - Ingestion de figatelli
- Bouquet J et al. Emerg Infect Dis 2011 ; 11 : 2018
 - 106 patients français atteints d'hépatite E sur 18 mois
 - 43 foies de porcs provenant d'abattoirs

QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.



Génotypes 1 et 2 :

- grandes épidémies et cas sporadiques,
- pays en voie de développement,
- mode transmission : eau de boisson
- hépatite d'importation

Génotypes 3 et 4 :

- cas sporadiques,
- pays industrialisés,
- mode de transmission : ingestion de porc
- hépatite autochtone

Génotypes 1 et 2 :

- hépatite fulminante chez la femme enceinte et le nouveau né ?
- hépatite d'importation

Génotypes 3 et 4 :

- pas d'hépatite fulminante chez la femme enceinte ?
- hépatite autochtone

Adulte

Incubation de 40 jours

Asymptomatique : 2/3

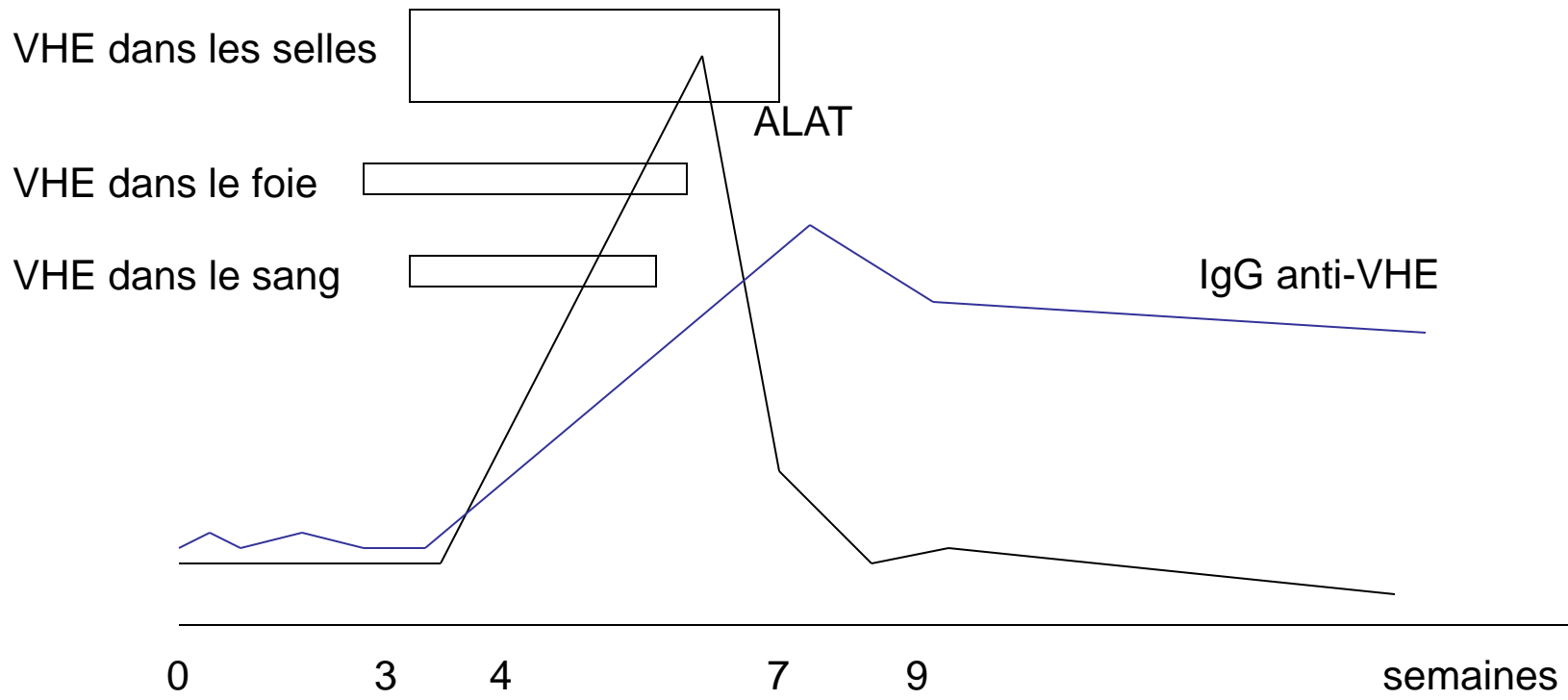
Manifestations cliniques : 1/3

Phase prodromique de 3 à 7 jours

Phase ictérique de 1 à 2 semaines

Pas de formes chroniques
chez l'immunocompétent

Hépatites sévères et fulminantes
Mortalité de 0,5 à 4% pop générale
10 à 42% femmes enceintes
Personnes âgées
Cirrhose

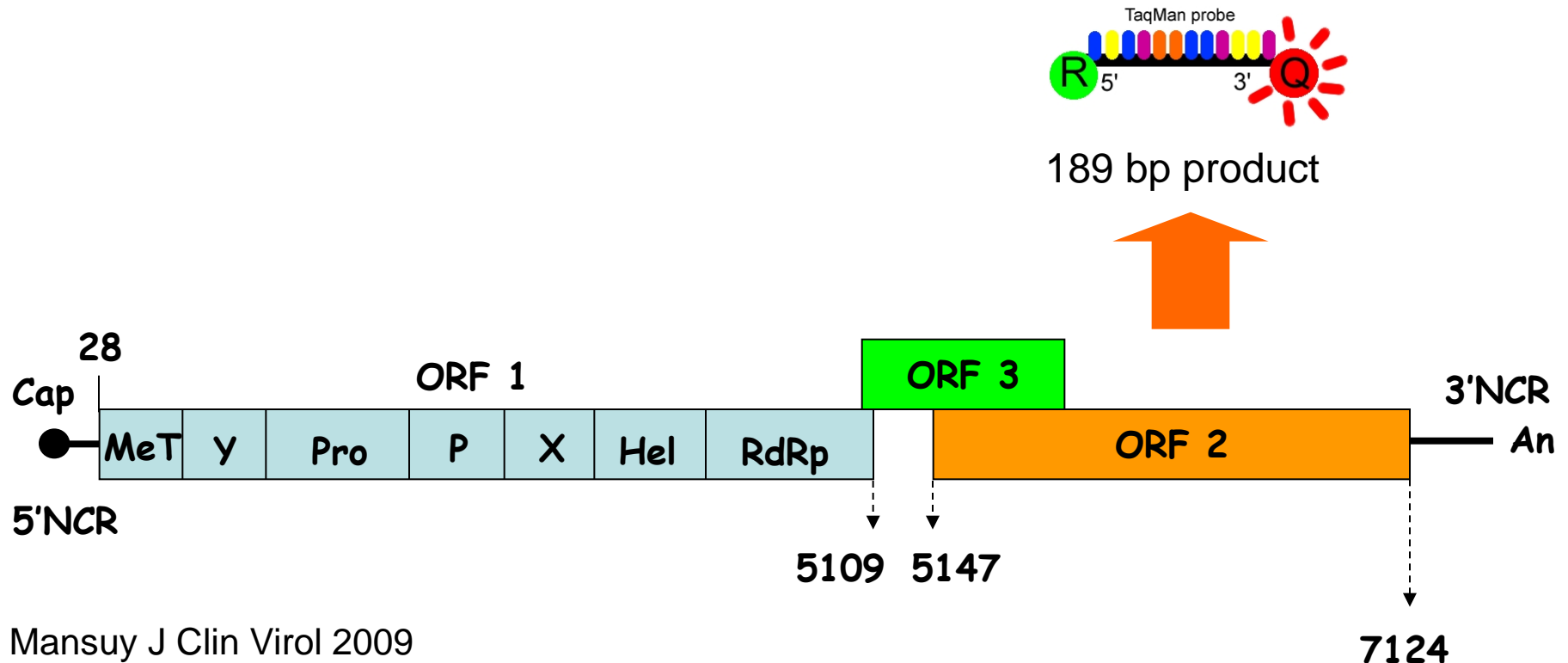


contamination

Diagnostic virologique

- **Diagnostic direct**

- Détection du génome viral par « polymerase chain reaction »
- Preuve de la présence virale dans le sang ou les selles
- Détection de l'amplification du génome en temps réel, principalement dans la région ORF2 du génome la plus conservée.



Diagnostic virologique

- Diagnostic indirect : détection des anticorps

- Précoces (IgM) :

- Sensibilité : 82 à 90%
- Spécificité : 99,5 à 100%

Legrand-Abravanel Clin Vaccine Immunol 2009

- Tardifs (IgG) :

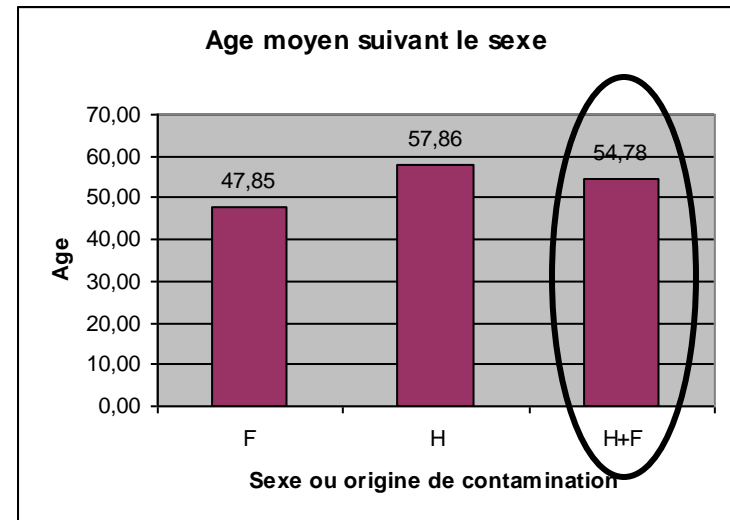
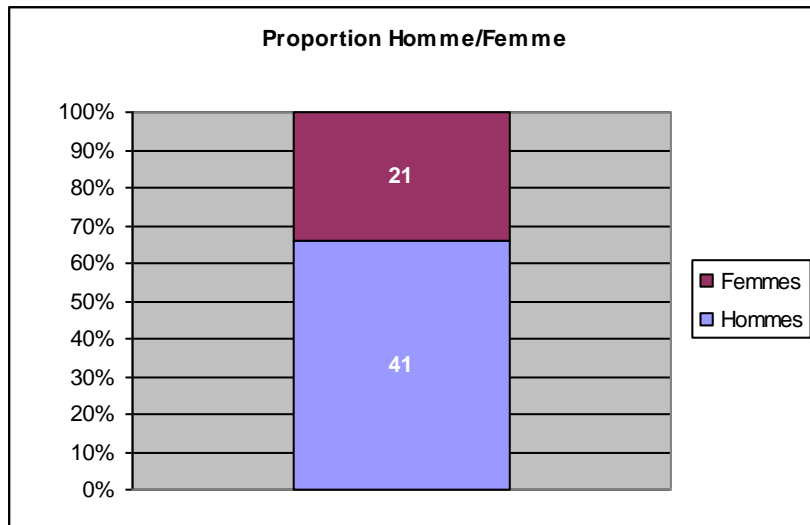
- Sensibilité variable

Mansuy J Clin Microbiol 2004

- Intérêt de la séroconversion

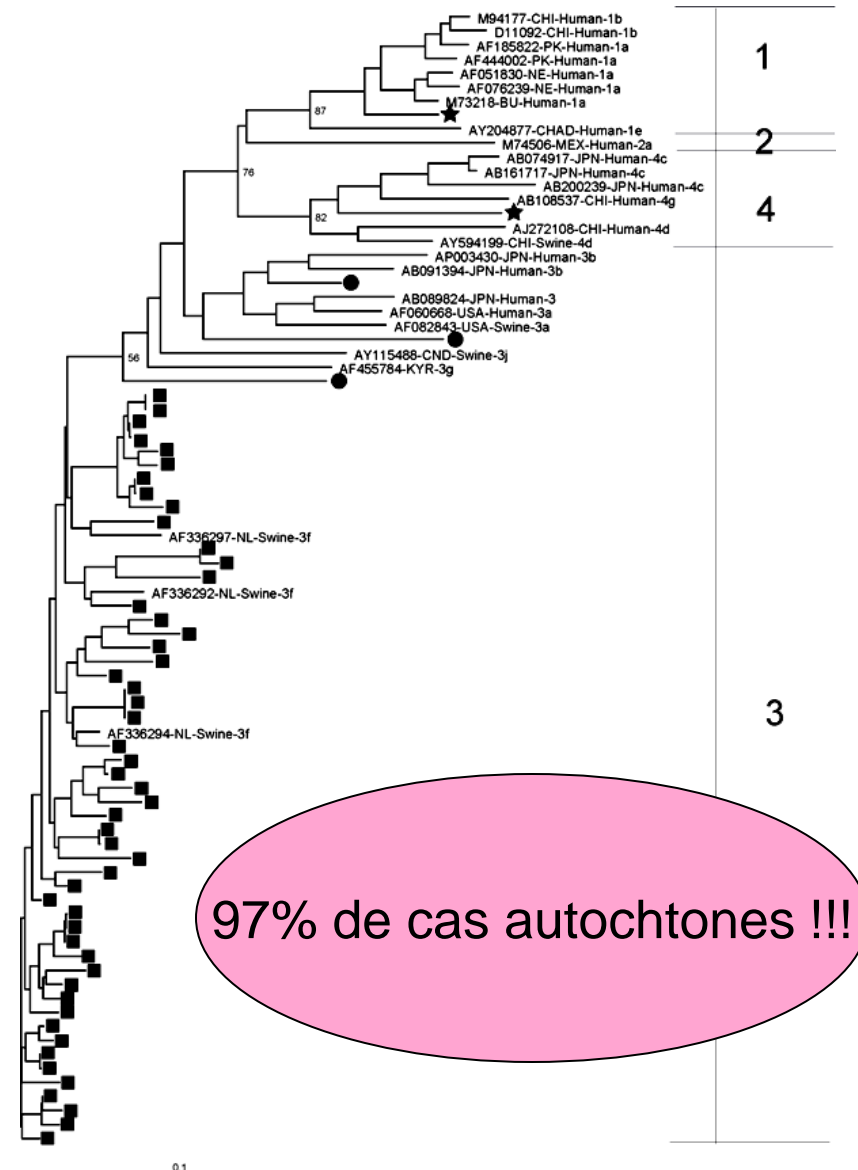
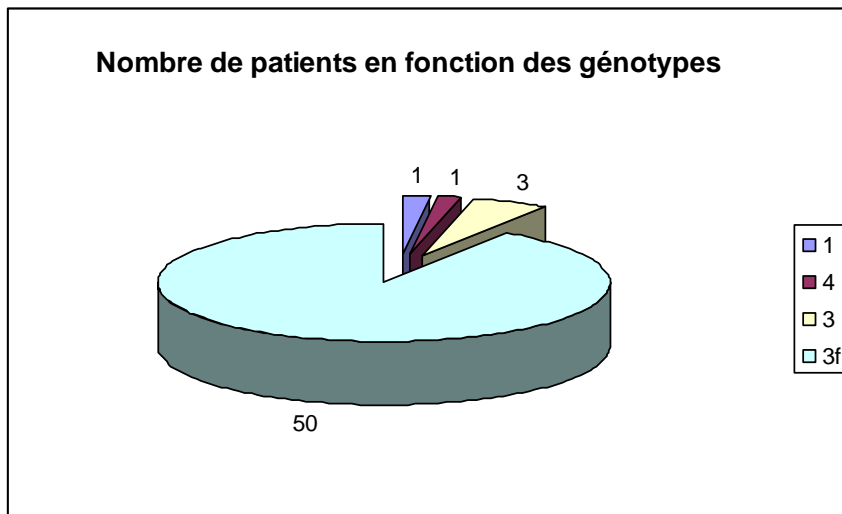
Hépatite E dans le sud-ouest : Epidémiologie

62 patients consécutifs de 2003 à 2007



Hépatite E dans le sud-ouest

- Génotypes
 - 55 déterminations possibles
 - Génotype 3
 - sous-type 3f +++



97% de cas autochtones !!!

Prévalence des IgG anti-VHE dans notre région

- Chez les donneurs de sang
 - Prévalence de 16,64 %

Mansuy JM J Med Virol 2008

- Chez les transplantés
 - Prévalence de 13,5 %
 - 14,5% chez les patients transplantés du rein
 - 10,4% chez les patients transplantés du foie
- Chez les patients avec cirrhose
 - Prévalence de 20 %

Prévalence des IgG anti-VHE dans notre région

- Chez les donneurs de sang

- Prévalence de 16,64 % (52,5 % tests nouvelle génération)

Mansuy JM J Med Virol 2008

Mansuy JM Emer Inf Dis 2011

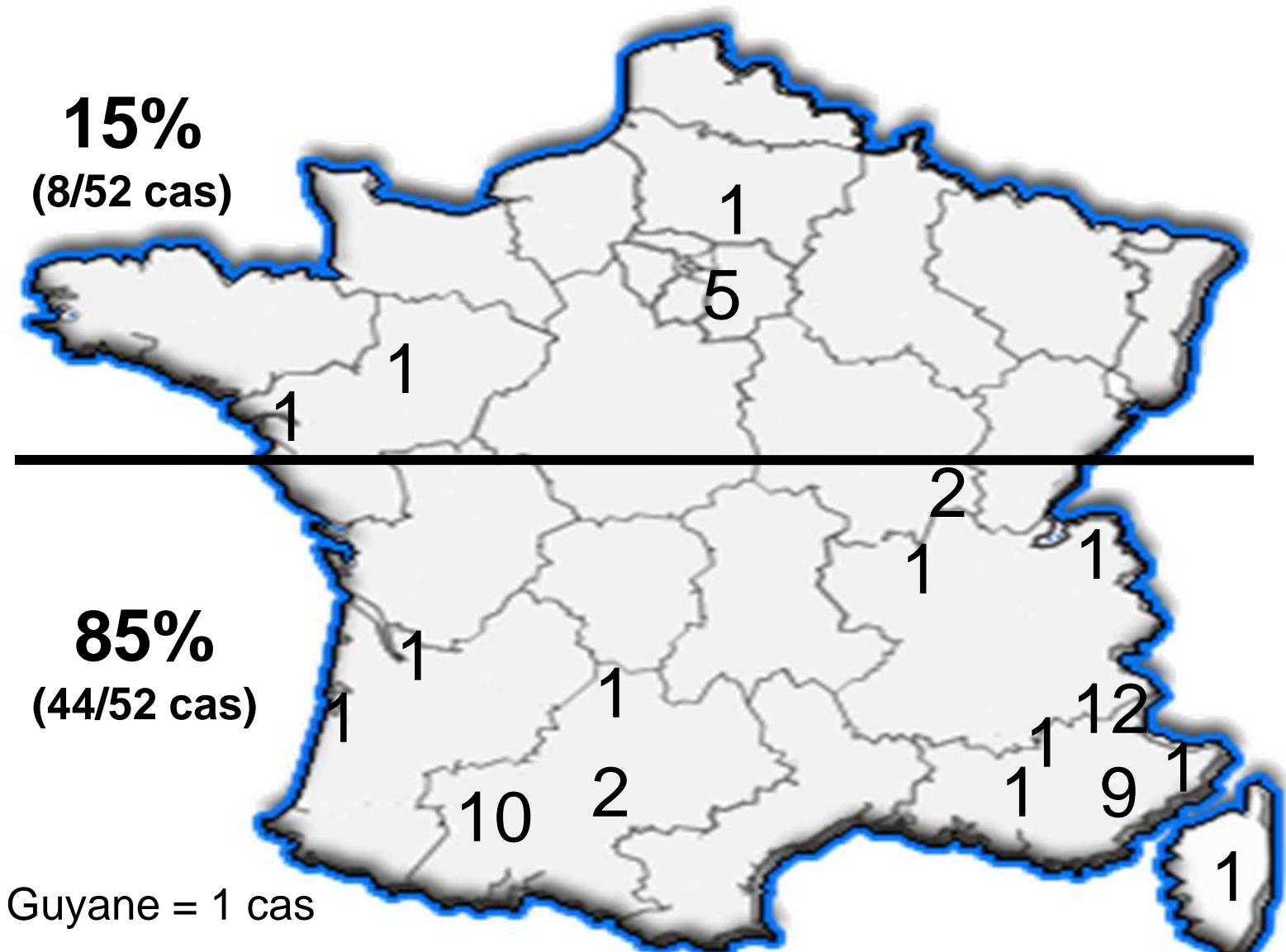
- Chez les transplantés

- Prévalence de 13,5 %
- 14,5% chez les patients transplantés du rein
- 10,4% chez les patients transplantés du foie

- Chez les patients avec cirrhose

- Prévalence de 20 %

Observatoire de l'ANGH
C Renou Francophones 2008



Guyane = 1 cas

Hépatite aiguë E au cours de la grossesse

- Dans le monde
- En France

Hépatite aiguë E au cours de la grossesse dans le monde

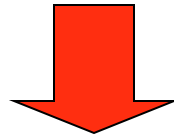
- Epidémie d'Hépatite E dans le Kashmir en 1981
- Fréquence de l'hépatite E chez la **femme enceinte 17,3%** (36/308)
 - Second trimestre et troisième trimestre > premier trimestre
- Fréquence de l'hépatite E chez la **femme non enceinte 2,1%** (71/3350)
- Fréquence de l'hépatite E chez **l'homme 2,8%** (107/3822)
- **Hépatite fulminante**
 - Plus fréquente chez la femme enceinte (22,2% vs 0 chez la femme non enceinte et vs 2,8% chez l'homme)
 - Exclusivement au cours du troisième trimestre
 - Mortalité de 20%

Transmission verticale et conséquences

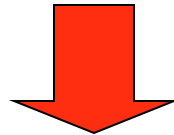
- 26 femmes enceintes atteintes du VHE
 - 1 premier trimestre
 - 5 second trimestre
 - 20 troisième trimestre
- 26,4 ± 4,8 ans
- Biologie
 - Bili 12,5 ± 6,9 (range 3,5-32,5)
 - ALAT 530 ± 376 (range 122-1670)
- IgM et IgG anti-VHE pos
- PCR pos chez 9 patiente, **génotype 1**

Transmission verticale et conséquences

26 femmes enceintes atteintes du VHE



15 (57,7%) ont développé une hépatite fulminante



9 sont DCD (60%)

Transmission verticale et conséquences

Evolution obstétricale des 26 femmes

Hépatite fulminante	15
décès de la mère avant l'accouchement	5
Accouchement à terme	6
Accouchement d'un prématuré	3
Avortement	1
Hépatite aiguë virale	11
Accouchement à terme	9
Accouchement d'un prématuré	1
Avortement	1

Transmission verticale et conséquences

Evolution néonatales des 19 bébés (4 prématurés)

15 (79%) transmission materno-foetale



7 hépatites
ictériques



5 hépatites
anictiques



3 élévations
de la bilirubine
sans cytolyse

7 DCD (46%), 1 prématuré et 6 hépatites graves
Coma, hypoglycémie hypothermie
(hépatite fulminante chez la mère chez 5 nouveaux nés)

Transmission verticale et conséquences

Evolution des 9 bébés qui ont survécu

Normalisation des tests hépatiques en 8 semaines

RNA VHE détectable chez 5 enfants à la naissance

Clairance du VHE en 4 semaines chez 3 enfants

Clairance du VHE en 8 semaines chez 1 enfant

Clairance du VHE en 32 semaines chez 1 enfant

Aucune forme chronique

Persistance des IgG

Facteur pronostique : la charge virale

- Delhi
- 163 hépatites fulminantes (HF)
 - 105 femmes enceintes
 - 46 femmes non enceintes
 - 12 hommes
- 730 hépatites aiguës (HA)
 - 220 femmes enceintes
 - 282 femmes non enceintes
 - 228 hommes

Facteur pronostique : la charge virale

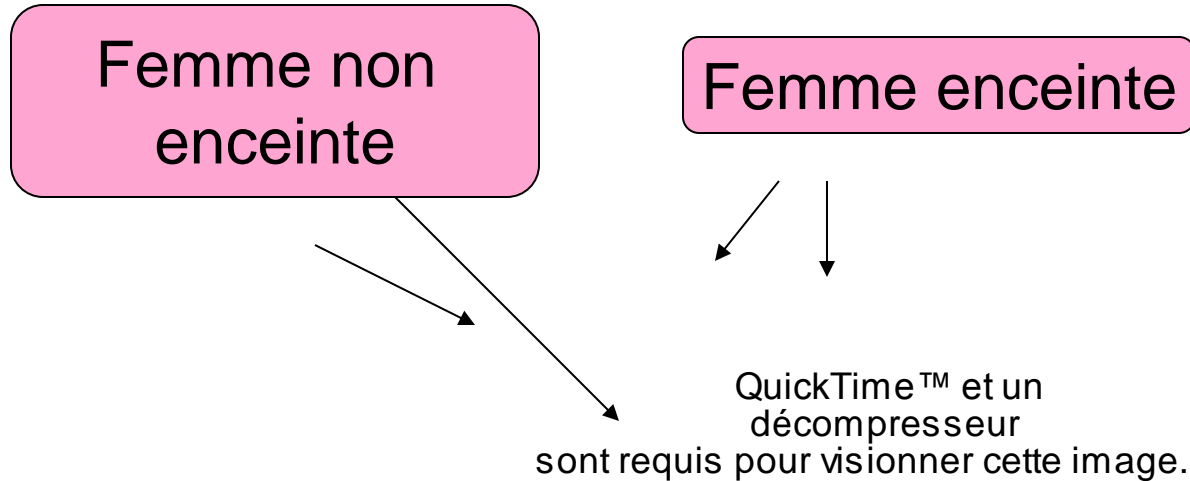
- 163 hépatites fulminantes (HF)
 - 105 femmes enceintes
 - 46 femmes non enceintes
 - 12 hommes

- 730 hépatites aiguës (HA)
 - 220 femmes enceintes
 - 282 femmes non enceintes
 - 228 hommes

Charge virale

HF femme enceinte > HA femme enceinte
> HF femme > HA femme, homme

Durée de la virémie chez la femme enceinte



La virémie est prolongée chez la femme enceinte

Comment expliquer le pronostic de l'hépatite fulminante chez la femme enceinte?

QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.

Charge virale HF > charge virale HA
Charge virale > en cas de mort foétale (HA et HF)

Influence des récepteurs à la progesterone

QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.

QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.

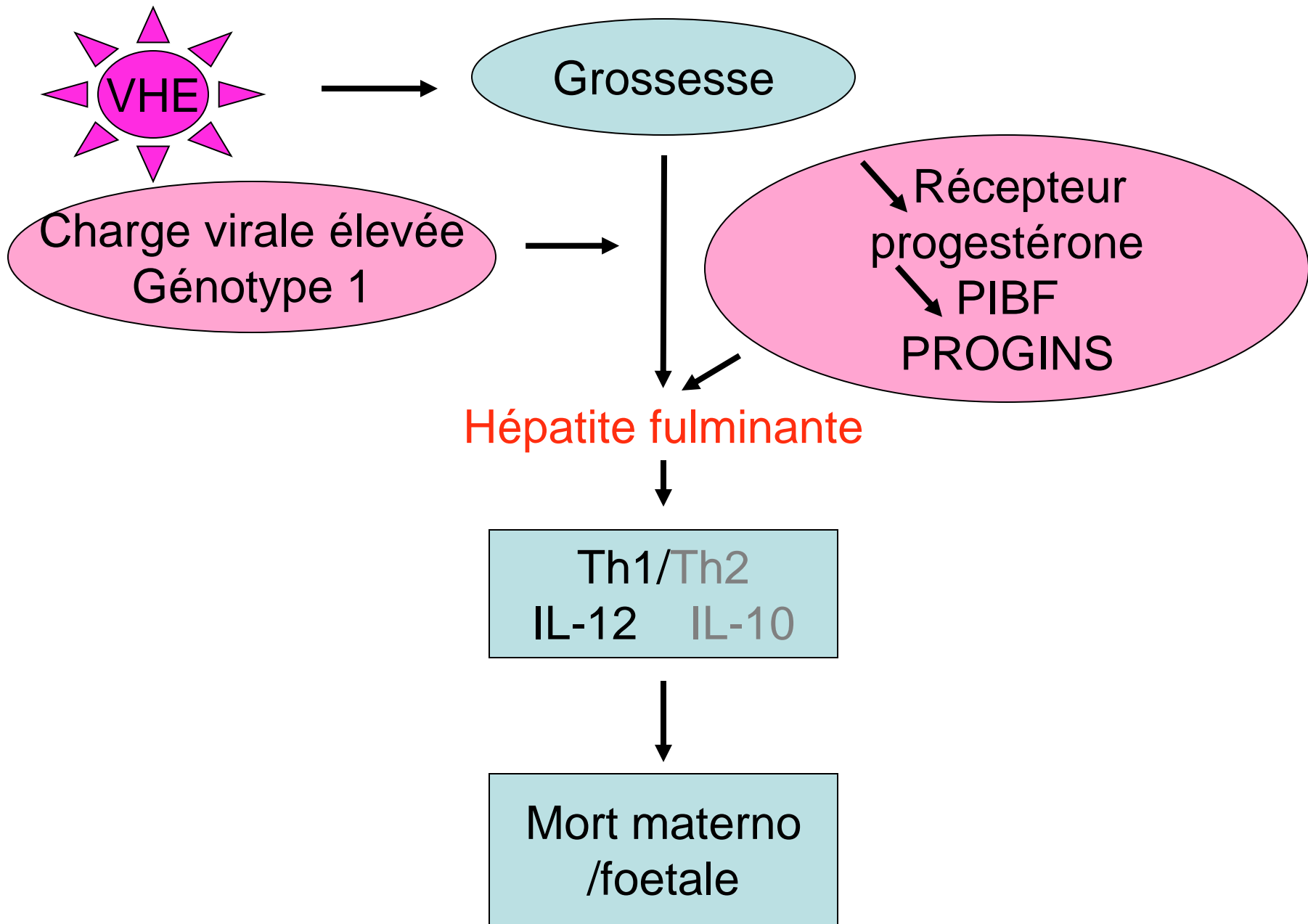
Downregulation du récepteur à la progestérone et du PIBF
femme enceinte HF > femme enceinte HA > Femme enceinte
Plus marqué chez les patientes mutés sur le récepteur (PROGIN)

Influence de la réponse Th1

QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.

QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.

Une réponse Th1 forte (IL-12) favorise l'hépatite fulminante



Hépatite aiguë E autochtone au cours de la grossesse en France

QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.

Hépatite aiguë E autochtone au cours de la grossesse en France

QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.

Hépatite aiguë E autochtone au cours de la grossesse en France

QuickTime™ et le
décompresseur
sont requis pour visionner cette vidéo.

Nouveau né :
PCR VHE négative
IgG VHE positive

Perspectives : vaccination

- Vaccin chinois en production
 - Etude randomisée
 - 3 doses
 - 56302 vaccinés
 - 56302 placebo
 - Suivi de 12 mois, 15 hépatite E dans le groupe contrôle, 0 dans le groupe vacciné
 - Efficacité de 100% (95% CI 72.1-100.0)
 - Pas d'EI

Basnyat B Lancet 2011
Zhu F-C Lancet 2010

Conclusion

L'hépatite E chez la femme enceinte :

1. Peut potentiellement avoir des conséquences fatales chez la mère et le nouveau né
 - Génotype 1
 - Charge virale
 - Downregulation du récepteur de la progestérone, réponse Th1 prédominante
2. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence du virus dans le sang et/ou les selles par PCR
3. Une transmission du virus de la mère à l'enfant est la règle
4. Doit être suspectée en France devant toute cytololyse !!!

Conclusion

Comment prévenir l'hépatite E chez la femme enceinte ?

1. Génotype 3 : règle diététique simple
 - Supprimer le porc de l'alimentation ou cuisson+++
2. Génotype 1 : vaccination

Hépatite à Virus Herpès Simplex

Risque pour la femme enceinte

Jean-Marie Péron
Service d'Hépatogastro-entérologie
Hôpital Purpan
et INSERM U858
TOULOUSE

Introduction

- Les 2 types de virus herpès simplex (VHS 1 et VHS 2) partagent les mêmes séquences génomiques et certaines propriétés antigéniques
- Virus à ADN enveloppé
- La primo-infection survient précocement dans la vie et reste infraclinique dans la très grande majorité des cas
- Dans les pays développés
 - 80% des adultes sont infectés par le VHS1
 - 30% par le VHS 2

Hépatite Herpétique

Epidémiologie

- L'hépatite se voit au cours des infections systémiques herpétiques
 - Encéphalite, pneumonie, oesophagite, kératoconjonctivite
 - < 1% de toutes les hépatites graves
 - Diagnostic autopsique 59% des cas
- VHS 1 ou VHS 2
- Se voit au cours de la primo-infection et la réactivation

Hépatite Herpétique

Epidémiologie

- **Mortalité de 75 % à 90 %** (25% chez le nouveau-né)
 - Atteinte la plus grave au cours de l'infection systémique devant l'encéphalite (30% mortalité)
- Patients avec une **immunité cellulaire déficiente**
 - Patients immunodéprimés
 - Grossesse 3ème trimestre

Hépatite Herpétique

Epidémiologie

- Analyse rétrospective de 137 patients avec une hépatite herpétique
 - 30% transplantés d'organe
 - 23 % sous immunosuppresseurs pour une autre indication
 - 23 % femme enceinte
 - 24 % pas d'immunosuppression

Hépatite herpétique

Clinique

- Fièvre (> 39)
- Ictère minime ou absent « hépatite anictérique »
- Atteinte cutanée (absente dans 50% des cas)
 - Rechercher une atteinte du col, du vagin
- Douleur abdominale

Hépatite herpétique

Biologie

- Cytolyse très élevée prédominant sur les ASAT (1000 X N)
 - Facteur pronostique si > 5000
- Leucopénie
- Thrombopénie
 - Facteur pronostique si $< 75\ 000$

Hépatite herpétique

Diagnostic

- **Sérologie**
 - Réactions croisée avec les autres virus du groupe herpes
 - IgM peuvent être positifs en cas de réactivation
- Recherche génomique (**PCR**) : gold standard
- Biopsie hépatique?
 - Par voie transjugulaire (compliqué chez la femme enceinte)

Hépatite herpétique

Traitement

- **Acyclovir** 10 mg/kg IV toutes les 8 h
 - Réduction de la mortalité/transplantation de 37 %
 - Facteur pronostic indépendant
- **Débuté le plus tôt possible** (avant la confirmation diagnostique)
 - Facteur pronostic indépendant
- Transplantation hépatique

Conclusion

Quand faut il penser à une hépatite herpétique

- Hépatite du 3ème trimestre
 - Surtout si hépatite grave (TP < 50 %)
- Fébrile
- Anictérique
- Très forte élévation des transaminases (> 1000xN) prédominant sur les ASAT

Conclusion

Que faut il faire?

- Sérologie HSV et PCR dans le sang +++
- Débuter le traitement par acyclovir dès la suspicion

Conclusion

Comment prévenir l'hépatite herpétique grave chez la femme enceinte ?

1. Eviter le contact avec vésicules herpétiques (3ème trimestre)
2. Traitement précoce

Service d'Hépatogastro-entérologie
Hôpital Purpan

JM Péron
C Bureau
JP Vinel

Service de Néphrologie et
Transplantation
Hôpital Rangueil

N Kamar
L Rostaing

VHE hotline : 05 61 77 25 27
Peron.jm@chu-toulouse.fr

Service d'Anatomo-Pathologie
Hôpital Purpan

J Selves

Laboratoire de Virologie
Hôpital Purpan

JM Mansuy
J Izopet
F Abravanel