

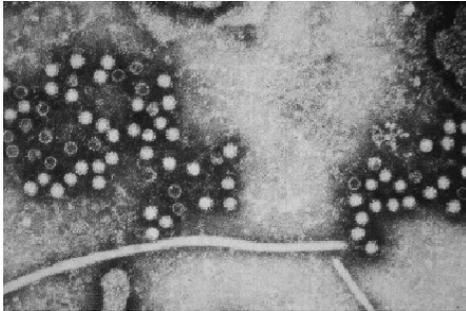
Hépatite E :

Etat de l'art et recommandations

Pr AM Roque-Afonso

Virologie – CNR Hépatites A&E - INSERM U1193
Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Villejuif
anne-marie.roque@aphp.fr

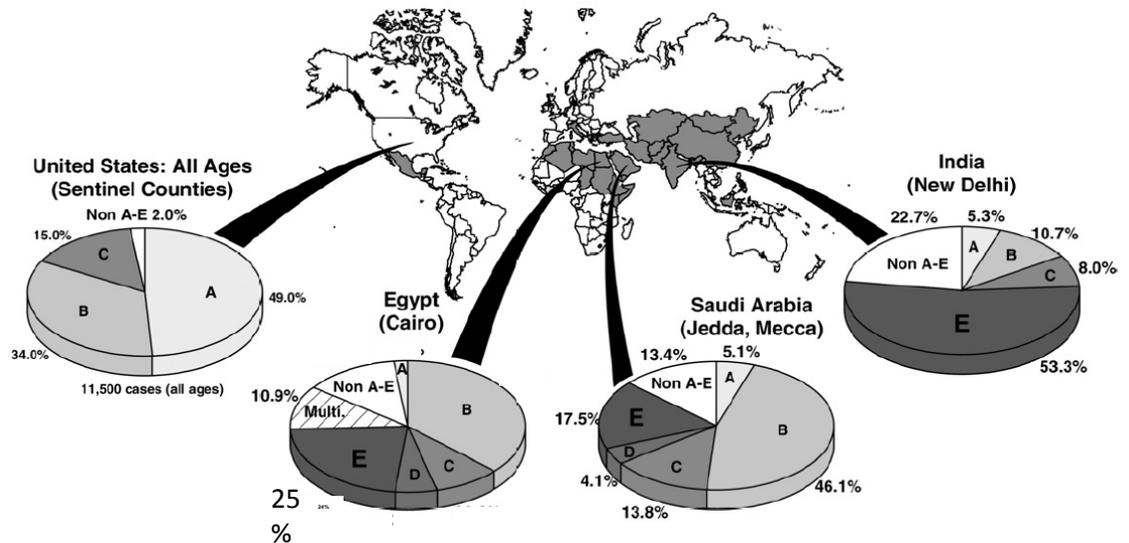
Le virus de l'hépatite E



Microscopie électronique
sur des selles
Virus nu 27-34 nm (1)

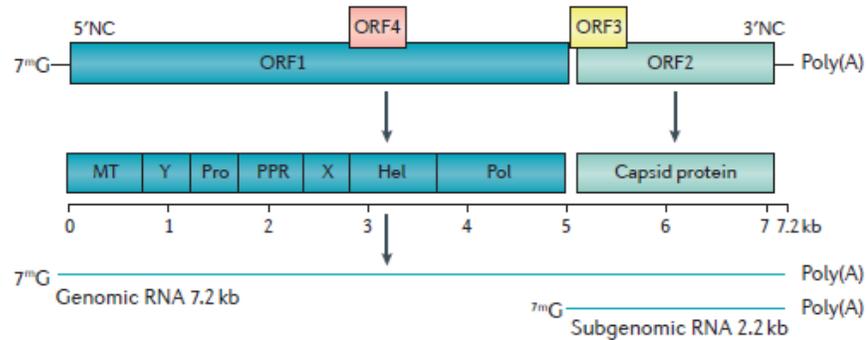
Virus Nu, excrété dans les selles des sujets infectés

Responsable d'hépatite à transmission entérique: cause majeure d'hépatite aiguë dans les pays pauvres

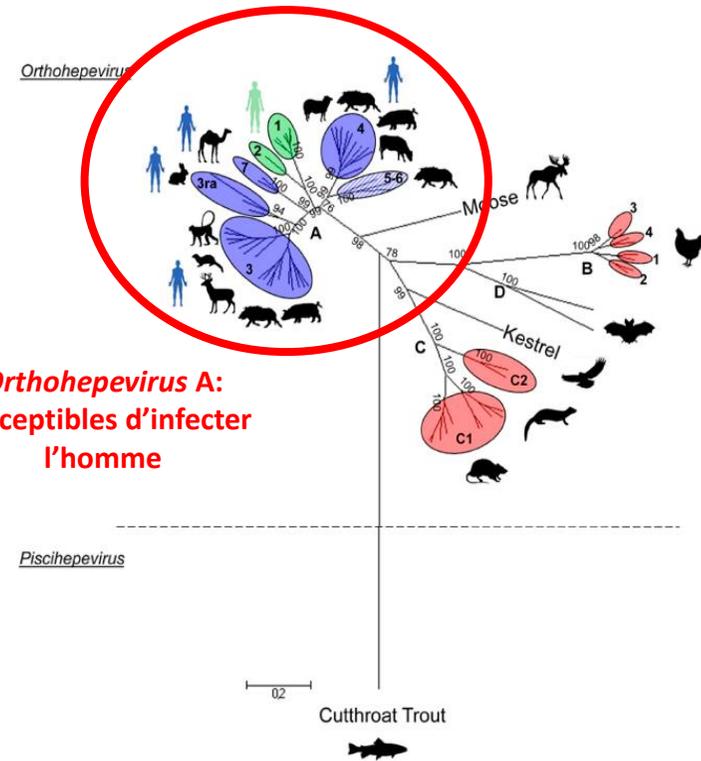


Le virus de l'hépatite E

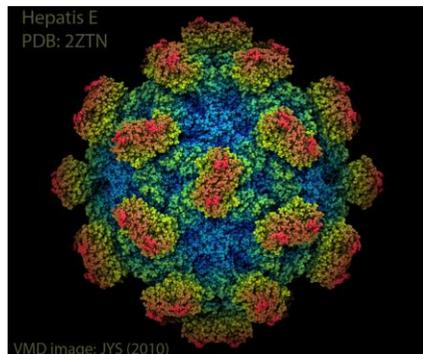
Génome cloné à la fin des années 80:
ARN+ de 7.2 kb ; 3 cadres de lecture (1)



Classé dans la famille des *Hepeviridae*,
genre *Orthohepevirus*



Orthohepevirus A:
Susceptibles d'infecter
l'homme

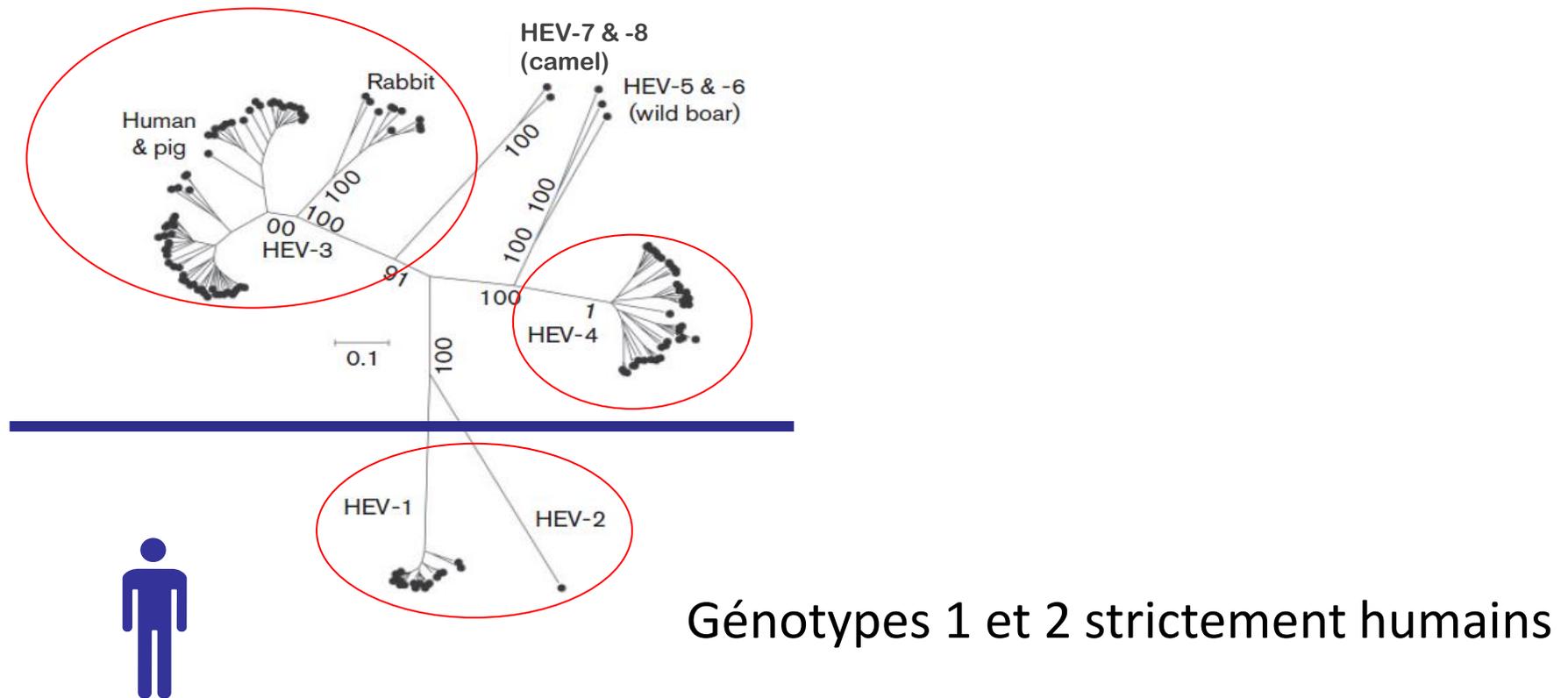


Capside icosaédrique
T = 3, 180 monomères (3)

Homodimérisation in vitro
de capsides tronquées = VLP
base du développement de
vaccins

Classification et réservoirs

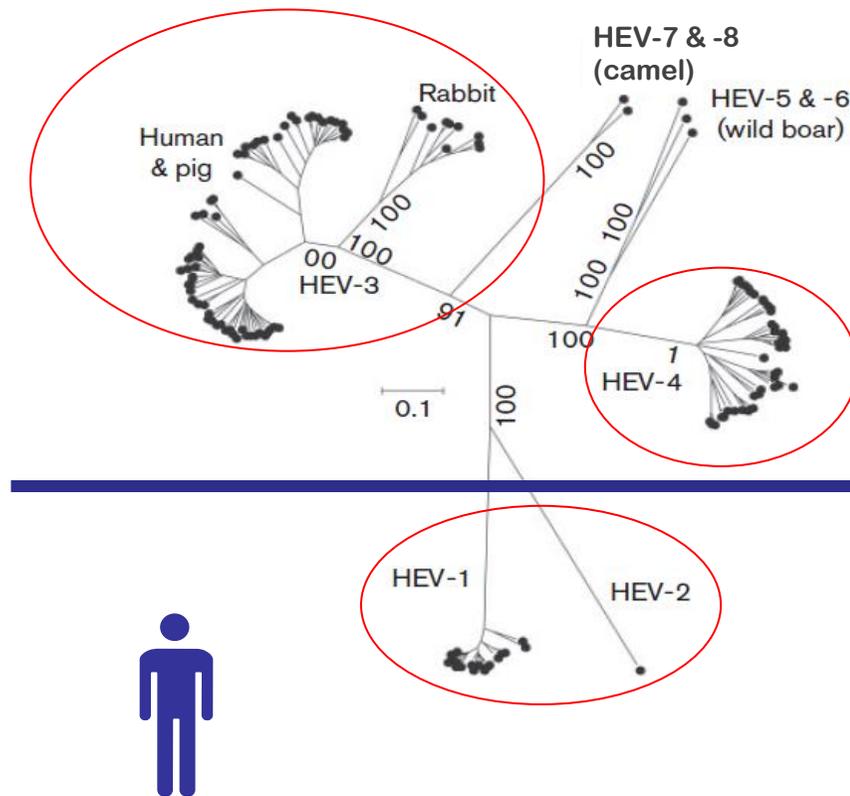
Orthohepevirus A: 8 génotypes



Classification et réservoirs

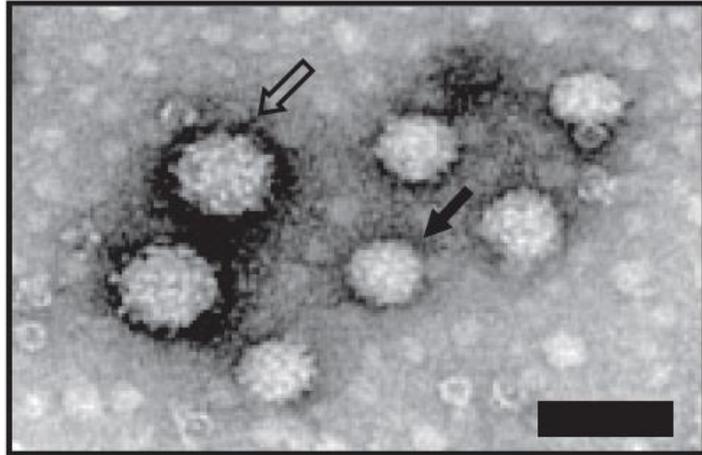
Orthohepevirus A: 8 génotypes

Génotypes 3-8 : zoonotiques

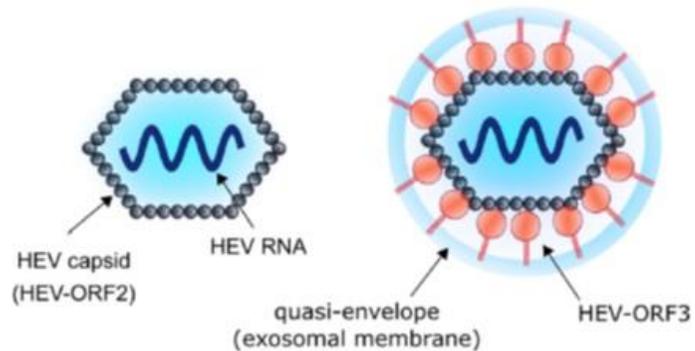


- **Porc : Réservoir majeur des génotypes 3&4**
- Sanglier, cerf
- Lapins (variant de g3)
- Souches divergentes chez sanglier et dromadaire

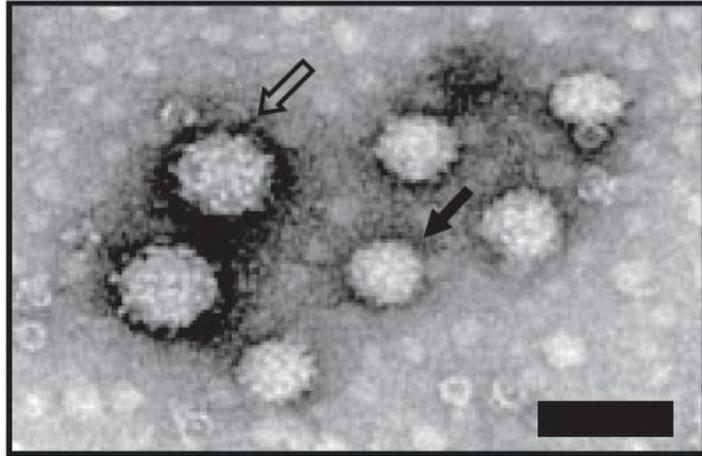
VHE: 2 formes infectieuses



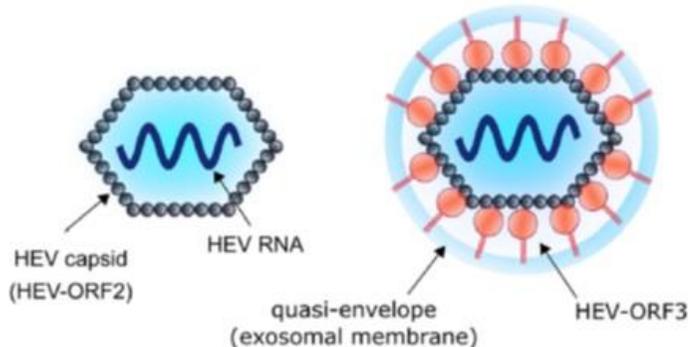
neHEV (↓) ~ 30nm / eHEV (⇓) ~ 40nm (1)



VHE: 2 formes infectieuses

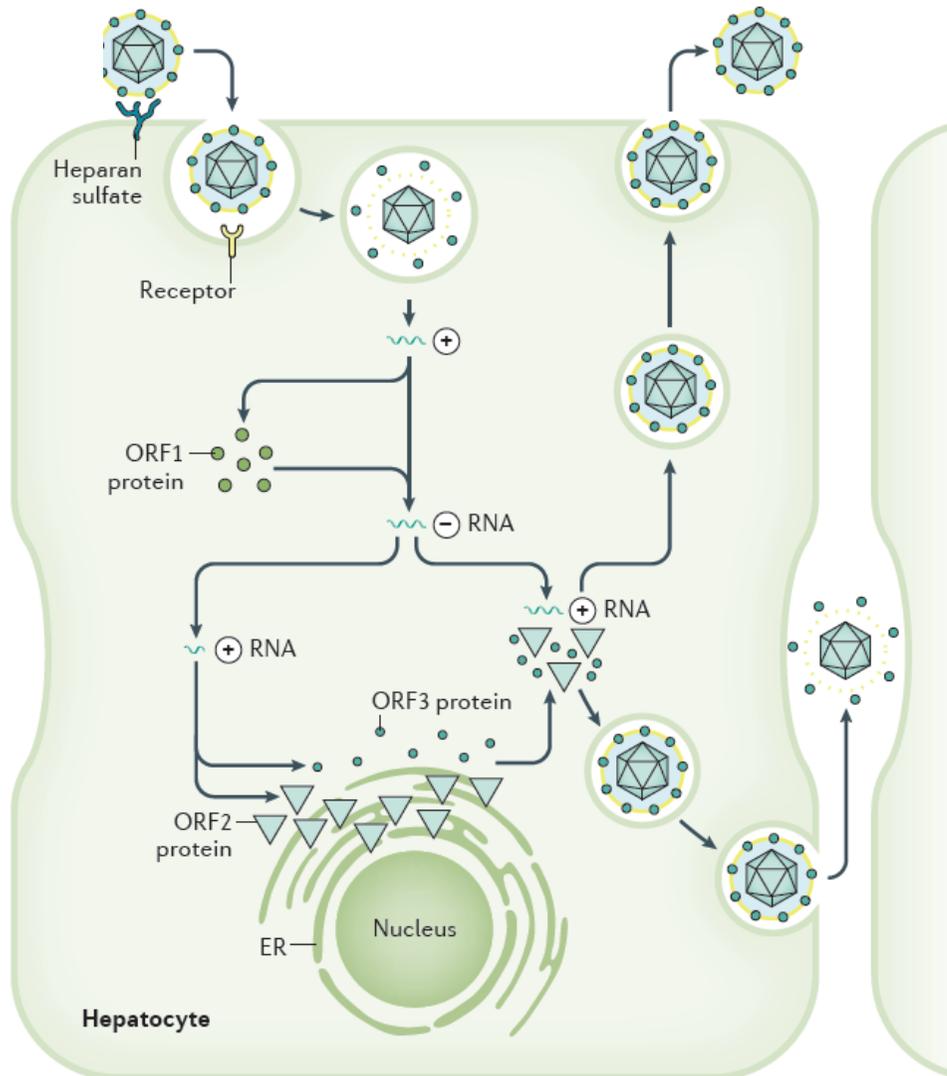


↓ neHEV ~ 30nm / ↓ eHEV ~ 40nm (1)



- Virion nu: neHEV
 - Selles et bile
 - Capside exposée: Interactions capside/environnement
 - Neutralisable par des anticorps anti-ORF2 (capside)
- Virion quasi-enveloppé : eHEV
 - Sang et surnageants de culture
 - Membrane d'origine exosomale
 - associé à ORF3
 - Non neutralizable ou partiellement neutralisable par anti-ORF3 (2)
- eHEV est 10x moins infectieux que neHEV
- Cinétiques d'entrée différentes

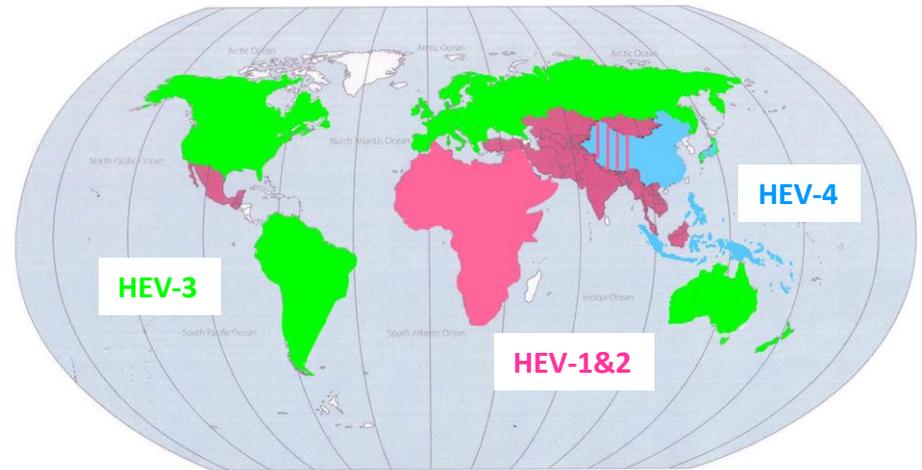
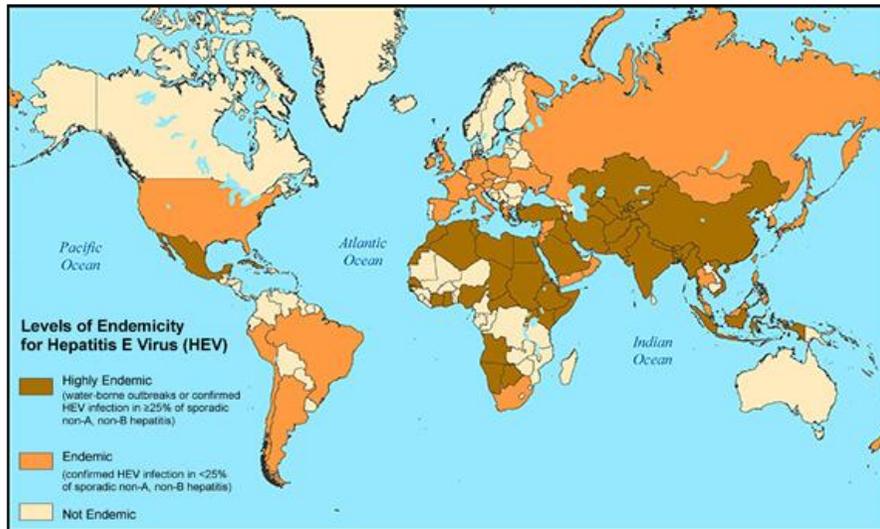
Cycle viral



- **Entrée**
 - Endocytose clathrine-dépendante
 - Acidification endosomale nécessaire pour eHEV
- **Réplication en 2 temps dans le cytoplasme**
 - Traduction de ORF1 à partir de l'ARN libéré : protéines non structurales (RdRp)
 - Synthèse du brin négatif d'ARN \Rightarrow ARNm subgénomiques (ORF2/3 + ARN génomique)
- **Assemblage et bourgeonnement**
 - ORF3 : morphogénèse et interaction avec les protéines ESCRT (machinerie exosomale)

L'hépatite E est une infection ubiquitaire

Deux zones d'endémie correspondant à des génotypes différents

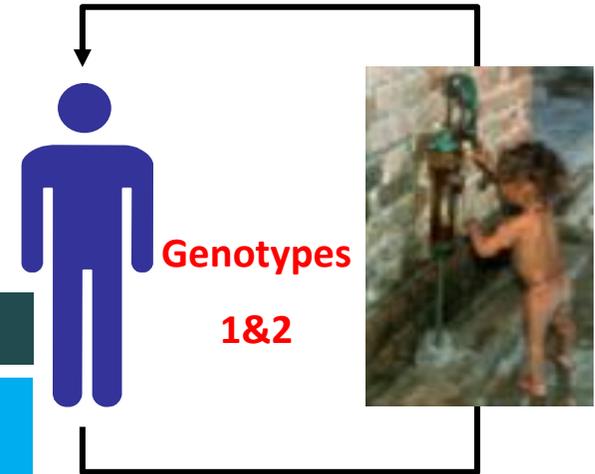


Modes de transmission différents
Formes cliniques différentes

Transmission dans les pays en développement

Transmission par ingestion d'eau contaminée
Réservoir humain

Péril Fécal !



Prévention

Water, Sanitation and Hygiene (WASH)

for accelerating and sustaining progress on Neglected Tropical Diseases



Neglected Tropical Diseases affect more than 1 billion of the world's poorest people in 149 countries



2.4 billion people lack access to improved sanitation facilities



663 million people lack access to improved water sources

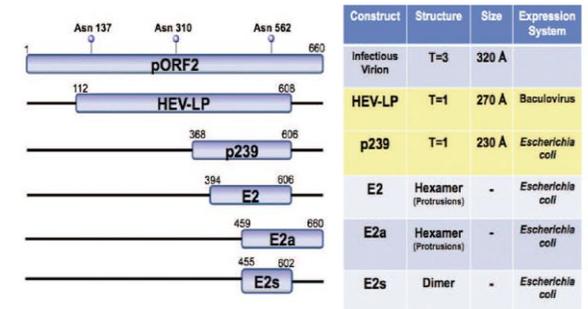


946 million people practice open defecation



World Health Organization

Vaccin sous-unitaire recombinant homologué en Chine

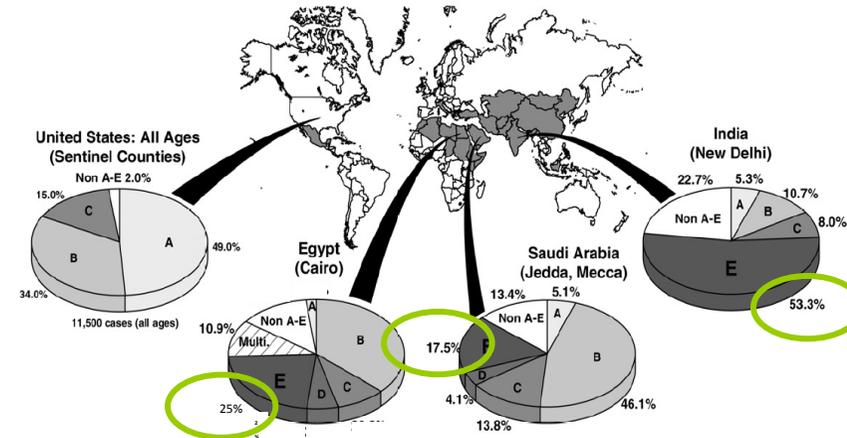


HECOLIN

LVP par homodimérisation de p139

Formes cliniques dans les pays en développement

- Grandes épidémies et cas sporadiques
 - Cause de 20 à 50% des hépatites aiguës



- Clinique
 - Infection symptomatique dans ~ 20% des cas (15-30 ans)
 - Estimations OMS : 20 M d'infections/an (1)
 - mortalité : 0.2-4% des cas symptomatiques : ~**70000 morts/an**
 - Pathologie hépatique sous-jacente: jusqu'à 70% de mortalité
 - Grossesse au 3ème trimestre : 20% mortalité

L'hépatite E de g1 chez la femme enceinte

- Jusqu'à 70% des cas selon les études (1): Progression possible vers IHC, CIVD, encéphalopathie et oedeme cérébral: hépatite fulminante; Particulièrement au 3ème trimestre
- En cas de coma hépatique la mortalité atteint 100%
- Physiopathologie multifactorielle
 - Facteurs génétiques (mutations du récepteur progesterone, ..) (2), nutritionnels
 - Virologiques: Fortes charges virales (2); Réplication du g1>> g3 dans le placenta (3,4) avec altérations du microenvironnement cytokinique corrélées à la charge virale
- Transmission verticale au 3ème trimestre : 100% (1)
 - Prématuration, Hépatite anictérique (5), Décès: 3000 mortinatalités/an (6)

La transmission dans les pays riches

Transmission zoonotique

- **Consommation de viande infectée**
 - Démonstration directe
 - ARN infectieux dans les aliments
- **Contact avec les animaux**
 - Séroprévalences plus élevées chez les personnels exposés
- **Exposition environnementale**
 - ARN infectieux dans le lisier



Prévention du risque zoonotique

- Information et précautions d'hygiène



LE POINT SUR
RISQUES INFECTIEUX
→ VIH-SIDA/IST/Hépatites

Prévenir l'hépatite E
chez les personnes susceptibles
de développer une forme grave

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

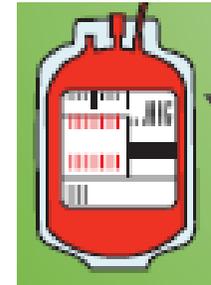
MINISTÈRE DU TRAVAIL,
DE L'EMPLOI
ET DE LA SANTÉ



Risque transfusionnel

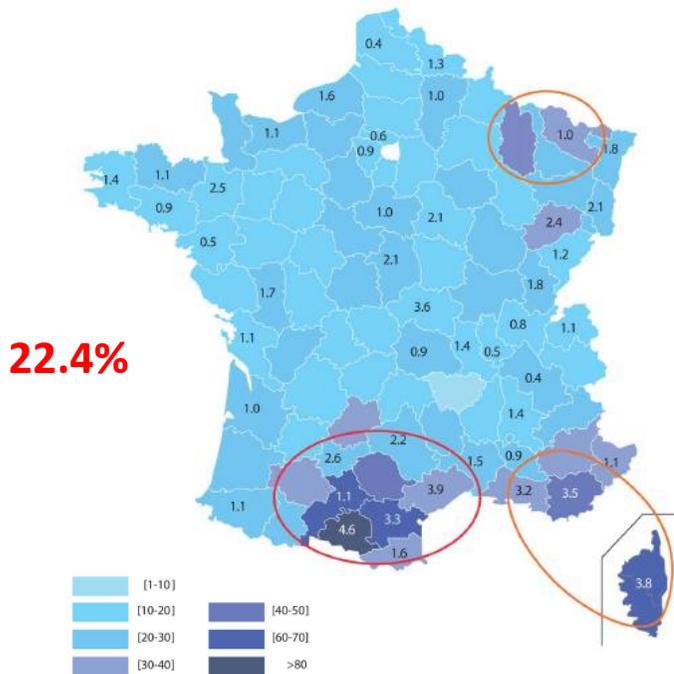
- Tous les produits sanguins labiles ont été incriminés
- Risque élevé de don virémique en Europe :

Pays	% dons virémiques	Ref.
England	1: 7,040	Ijaz Vox Sang 2012
Germany	1: 4,415	Baylis Vox Sang 2012
Sweden	1: 8,278	Baylis Vox Sang 2012
USA	<1: 50,456	Baylis Vox Sang 2012
Netherlands	1: 2,671	Slot EuroSurveill 2013
France	1: 2218	Gallian Emerg Infect Dis 2014
England	1:2848	Hewitt Lancet 2014



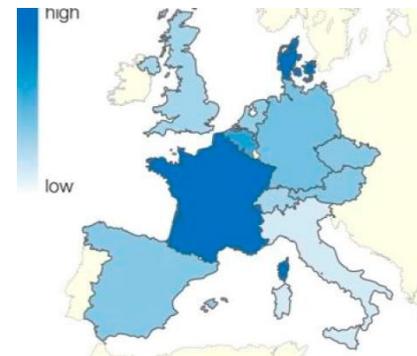
Séroprévalence

France: Donneurs de sang (1)



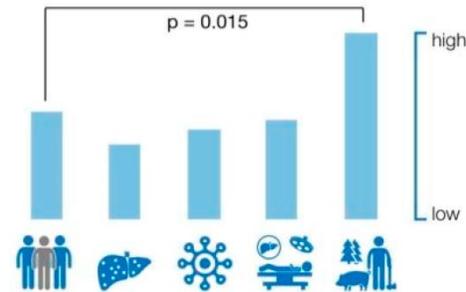
⇒ Âge, consommation de porc, saucisses de foie de porc, gibier, abats, huitres

En Europe (2)



Méta-analyse sur 73 études

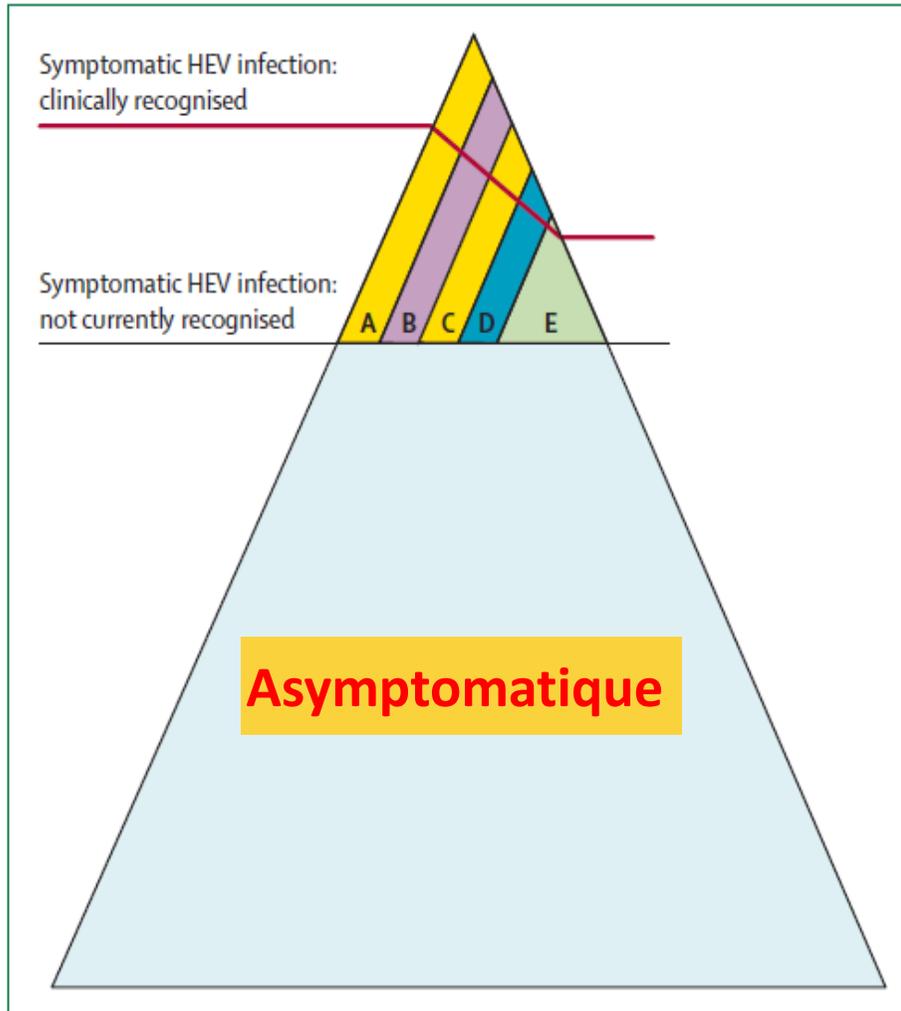
Varie selon le test IgG utilisé



Quel que soit le test: plus élevée si contact avec les porcs ou faune sauvage

VHE zoonotique:

Une infection le plus souvent asymptomatique expliquant le risque transfusionnel et la forte séroprévalence



Cas sporadiques et rares cas groupés alimentaires

Hépatite symptomatique

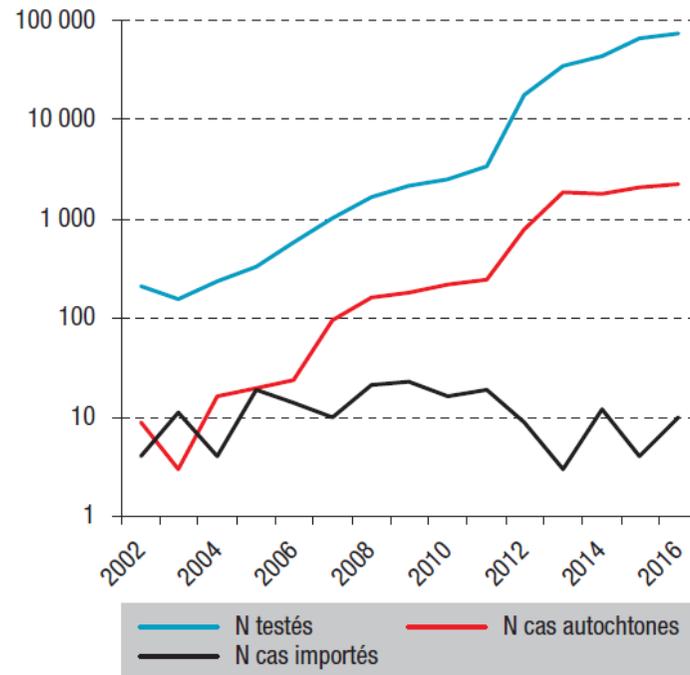
- Patient type: Homme 50-55 ans, comorbidités
- Parfois méconnue: Pseudotoxicité médicamenteuse

Formes cliniques sévères

- Infection chronique (1)
- ACLF (2, 3)
- Manifestations extra-hépatiques, notamment neurologiques (4)

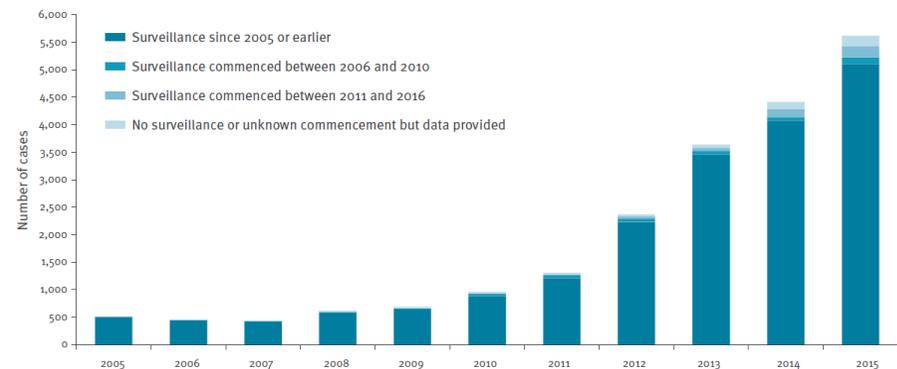
Meilleurs outils diagnostiques, meilleure information (prise de conscience) des cliniciens
 ⇒ augmentation du nombre de cas rapportés

En France (1)



2245 cas en 2017 / 99% autochtones
Données CNR

En Europe (2)



Estimations: > 2 millions d'infections / an

Morbidité et mortalité (2008-2013)

- Données utilisées pour les estimations annuelles
 - Séroprévalence \Rightarrow nbre total d'infections
 - PMSI \Rightarrow nbre d'hospitalisations et décès

	Nombre de cas	Transmission alimentaire
Infections	46 032 (68 007-101 279)	
Hospitalisations	540 1.2% (546-553)	75-100% (avis d'expert)
Décès	18 0.04% (20-22)	

Infection chronique

- Persistance de l'ARN viral >3mois chez un immunodéprimé
- Infections virémiques chez 0%-6.5% des transplantés (1)
 - Cytolyse hépatique tjs présente
- Risque d'infection chronique après infection aiguë : 65.9% (2)
- **Ribavirine** faible dose 3 mois guérison \approx 80% (3)

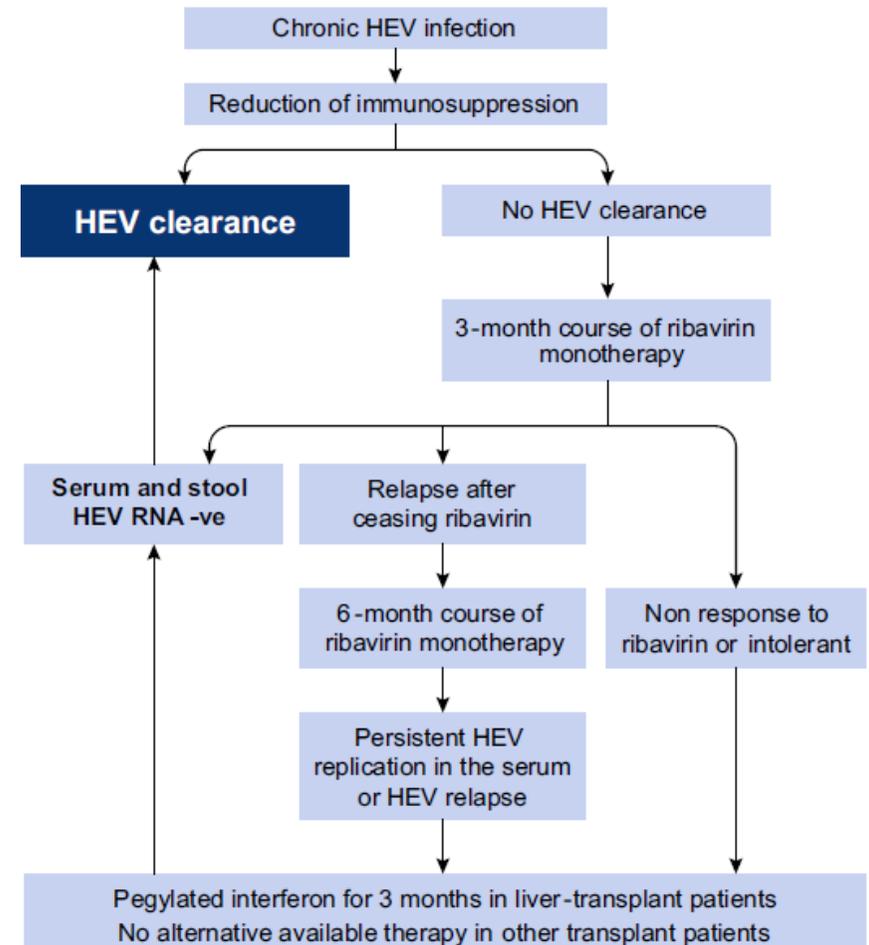
Infection chronique



- Persistance de l'ARN viral >3mois chez un immunodéprimé
- Infections virémiques chez 0%-6.5% des transplantés (1)
 - Cytolyse hépatique tjs présente
- Risque d'infection chronique après infection aiguë : 65.9% (2)
- Peut être rapidement fibrosante
- **Ribavirine** faible dose 3 mois guérison \approx 80% (3)

EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver*



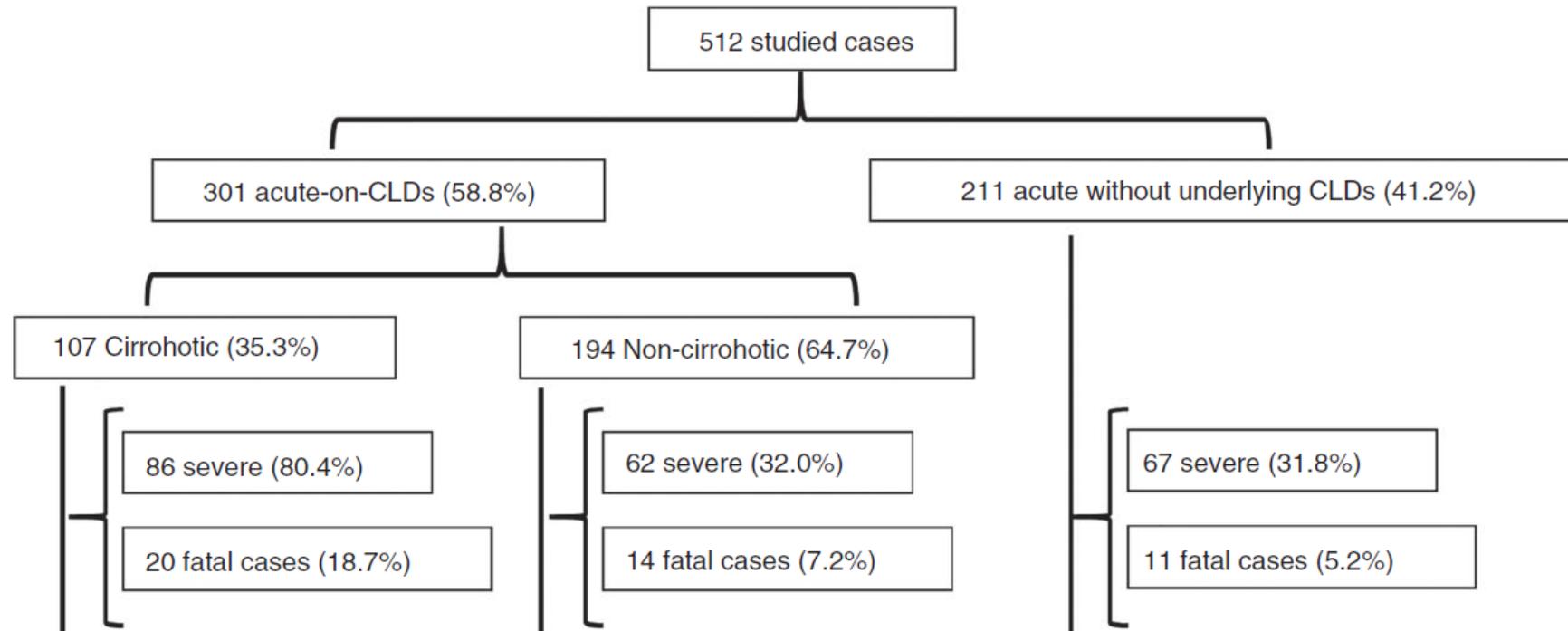
ACLF : Décompensation d'une maladie hépatique sous-jacente

	Patients	Setting	Acute HEV (IgM or HEV RNA)	Mortality HEV+/HEV-	
France	84	100% CAL/HAA	3.6%	33%/29% at M1	Haim-Boukobza et al. Liver Int 2015
France/UK	343	80% CAL	3.2% (7.9 /1.2%)	27%/26%	Blasco-Perrin et al. Alim Pharm. Ther.2015
France	93	100% CAL/HAA	6.5%	50%/52% at M6	Rudler et al.Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016
France	181	CAL/62% HAA	1.7% (ARN-)	22% at M6	Renou at al. Hepatology 2016

En Europe: Des infections VHE sont diagnostiquées dans ce contexte et peuvent avoir joué un rôle dans la décompensation mais pas de différence de Mortalité entre HEV+ et HEV-

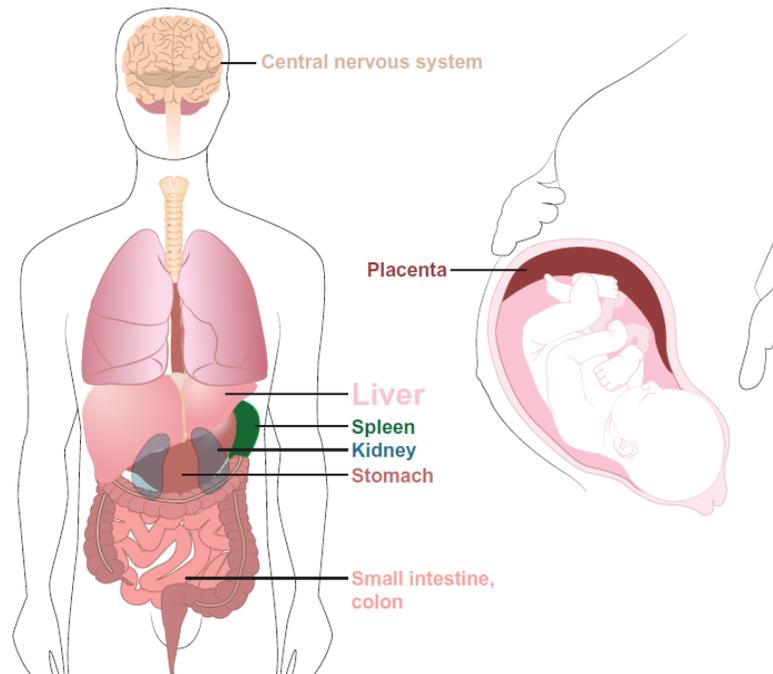
En Chine (g4): Role de la cirrhose et du nombre de co-morbidités sur la sévérité et la mortalité

Rôle des co-morbidités dans l'insuffisance hépatique ou la décompensation



- Sévérité: Age, Pathologie hépatite sous jacente (OR 8.78), Pathologie chronique respiratoire et rénale, Cancers
- Mortalité: Age, sexe, nombre de co-morbidités

Manifestations extra-hépatiques



Neurologiques: 16,5%

- Plus fréquentes chez l'immunocompétent : 22.6% vs 3.2%

Rénales

- Glomérulonéphrites

Hématologiques

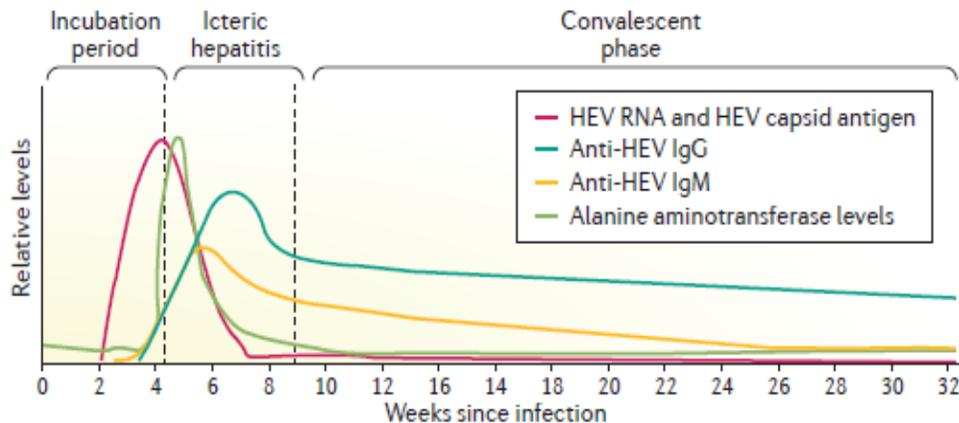
- Thrombopénie, anémie

Réplication extra-hépatique ?

- ARN détectable dans le LCR et les urines
- Compartimentation de la quasiespèce dans le LCR
- Réplication dans le placenta pour g1

les outils diagnostiques

Marqueurs



Phase aiguë

ARN, Ag capside et IgM

- IgM : pour une hépatite aiguë chez l'immunocompétent
- Virémie (ARN) chez un immunodéprimé : diagnostic d'infection chronique
- ARN dans LCR si manifestations neurologiques inexplicables
- Viremie et ARN dans les selles pour le suivi thérapeutique
 - $\downarrow \geq 0.5 \log c/ml$ à J7 ou ARN- à M1 : réponse
 - ARN+ dans les selles en fin de TT : non réponse

IgG?

- séroreversion fréquente (50% à 7 ans) et réinfections possibles

A retenir

- Il y a deux hépatites E
 - Une maladie du péril Fécal dans les pays pauvres
 - Une maladie zoonotique dans les pays riches
- L'hépatite E est une infection fréquente souvent asymptomatique
- En cas d'élévation des transaminases le VHE doit être recherché en 1^{ère} intention (comme le VHA ou le VHB)
 - IgM VHE chez l'immunocompétent + ARN viral chez l'immunodéprimé.
 - Une infection très symptomatique ou sévère doit faire rechercher des co-morbidités

A retenir

- L'infection VHE peut devenir chronique chez l'immuno-déprimé
 - Exposition zoonotique et transfusionnelle
 - Le bilan d'une cytolysse hépatique comporte l'ARN VHE
 - Allègement de l'IS et Ribavirine permettent l'éradication virale:
Arrêter le traitement après négativation de l'ARN dans les selles
 - Pas d'alternatives thérapeutiques efficaces
- Prévention du VHE zoonotique
 - Mesures d'hygiène : alimentaires et contact
 - Plasmas VHE négatifs pour les ID