

université
PARIS-SACLAY

FACULTÉ DE
MÉDECINE

Hépatites A et E: les news

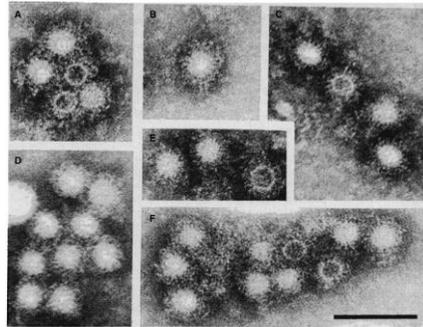
Pr AM Roque-Afonso

Virologie – CNR Hépatites A & E - INSERM U1193

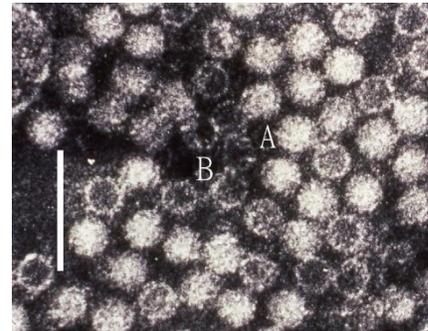
Hôpital Paul Brousse, Villejuif

anne-marie.roque@aphp.fr

Virus des Hépatites A&E

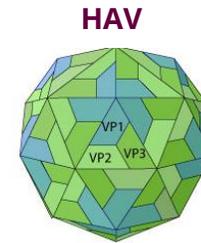


HAV

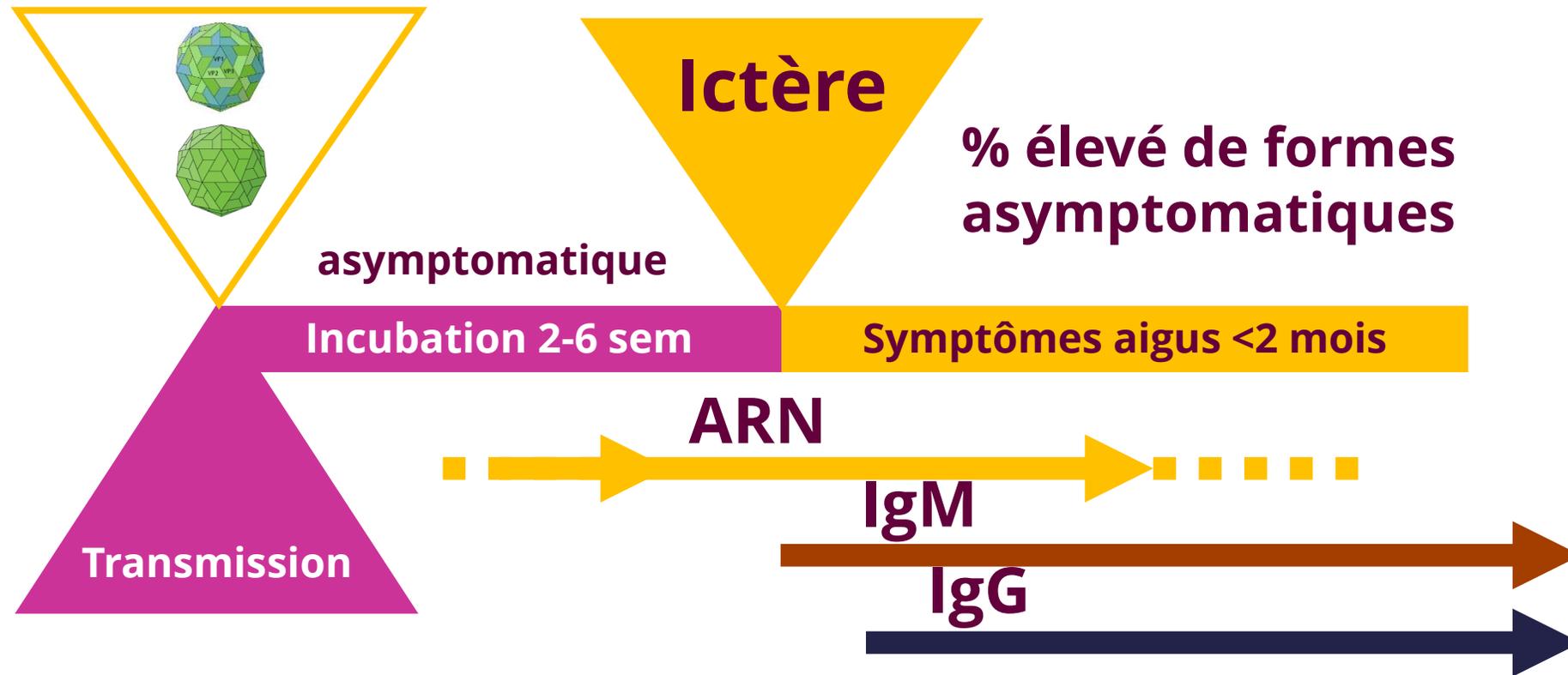


HEV

- Petits virus nus, ~30 nm, ubiquitaires, à ARN+
- Très stables
 - Résistants à faible pH, fortes températures, congélation
 - Dans l'eau plusieurs semaines ou mois
 - excrétés dans les selles ⇒ **Transmission entérique**



Hépatites A&E: Premières causes d'hépatite aigue dans le monde



Hépatites A&E: Morbidity and mortality in France (2008-2013)

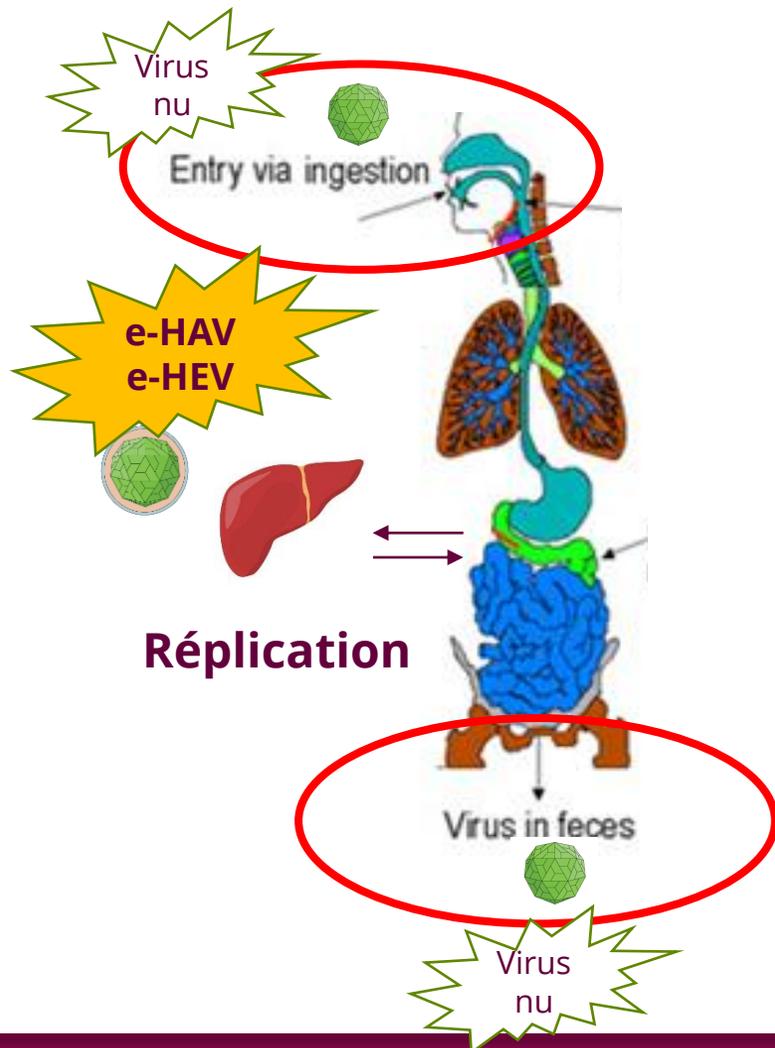
- Données utilisées pour les estimations
 - Séroprévalence \Rightarrow nbre annuel d'infections
 - PMSI \Rightarrow nbre d'hospitalisations et décès

DO VHA depuis 2006

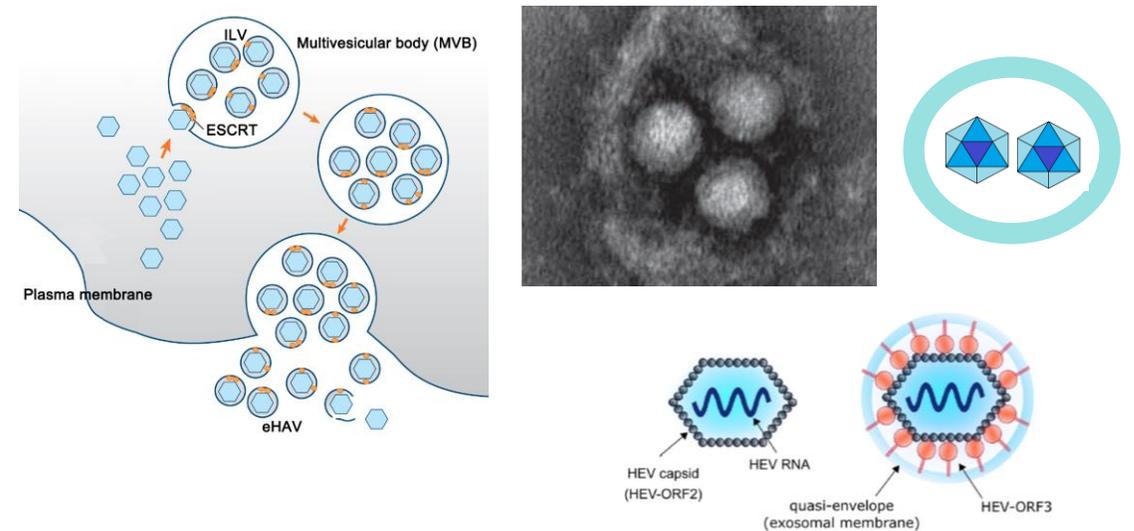
		Nombre de cas	Transmission alimentaire
HAV	Total	16 416 (12 658-21 384)	16% (Petrignani EID 2014)
	Hospitalisations	1567 (1130-2162) 10%	
	Décès	30 0.2%	
HEV	Total	46 032 (68 007-101 279)	75-100% (avis d'expert)
	Hospitalisations	540 (546-553) 1.2%	
	Décès	18 0.04%	

Van Cauteren, EID 2017; BEH 2018

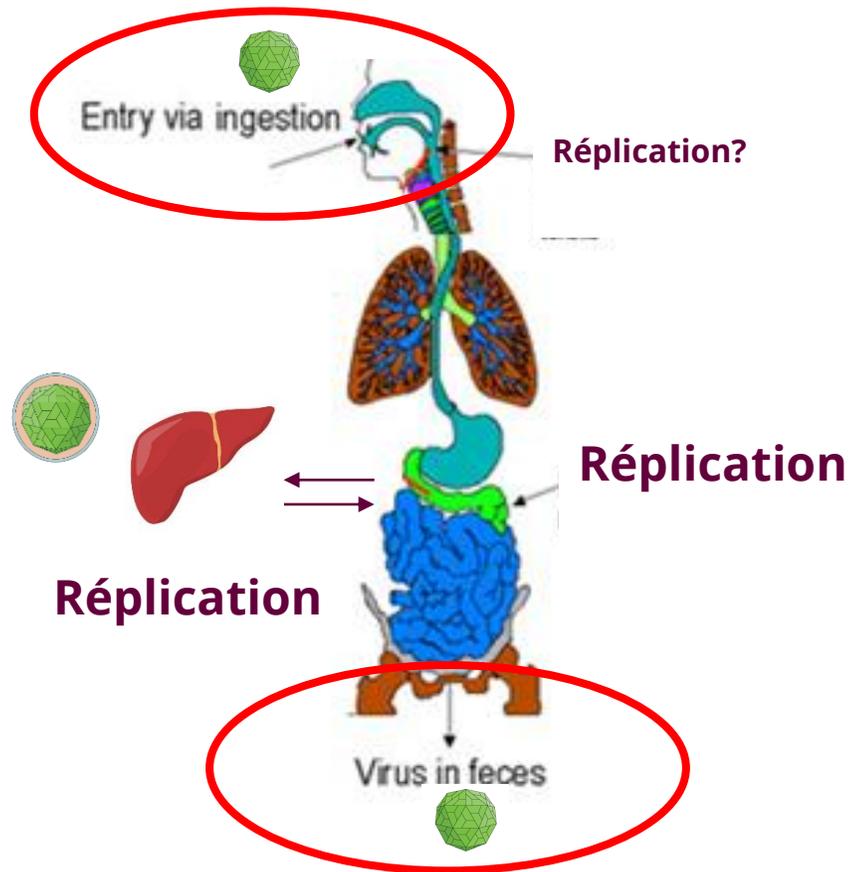
Hépatites A&E: Une voie d'entrée digestive, 2 formes infectieuses



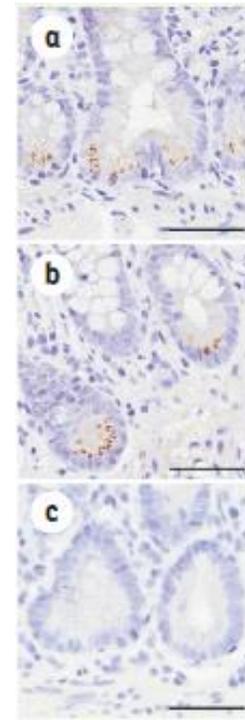
- Virus nus dans l'environnement et les selles
- Pseudo-enveloppés dans le sang
 - VP2 (HAV) et ORF3 (HEV) interagissent avec les protéines ESCRT : exosomes
Pas de protéines virales en surface
 - Pseudo-enveloppe détruite par les sels biliaries



Hépatites A&E: Une voie d'entrée digestive

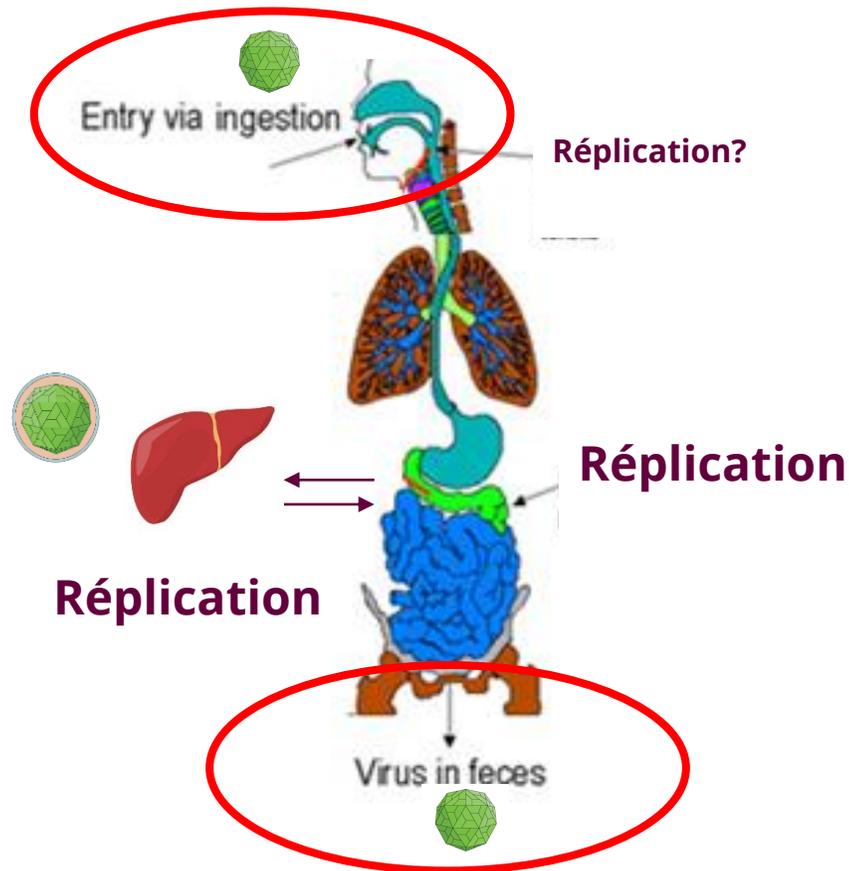


- Passage de la barrière digestive
 - Réplication primaire dans le tube digestif (1, 2)
 - Passage vers le compartiment sanguin: Infection? (2), transcytose? (3)

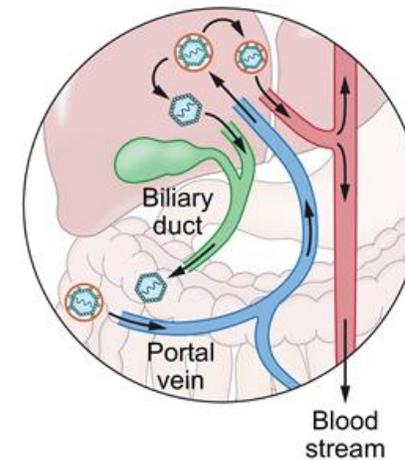


Détection de l'Ag de capside du VHE (ORF2) dans les entérocytes (2)

Hépatites A&E: Une voie d'entrée digestive



- Passage de la barrière digestive
 - Réplication primaire dans le tube digestif (1, 2)
 - Passage vers le compartiment sanguin: Infection? (2), transcytose? (3)



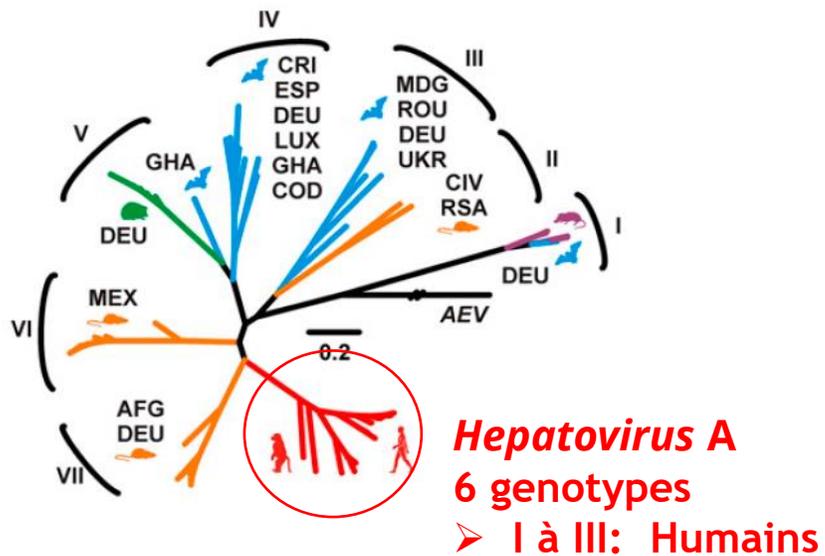
Relargage de eHEV dans la veine porte :
le foie est infecté par eHEV (2)

- Réplication dans le foie et excrétion dans les selles détectables dès 1 semaine après inoculation
- Cycle entérohépatique : réinfection

Hépatite A

Taxonomie:

Picornaviridae, genre *Hepatitisvirus*

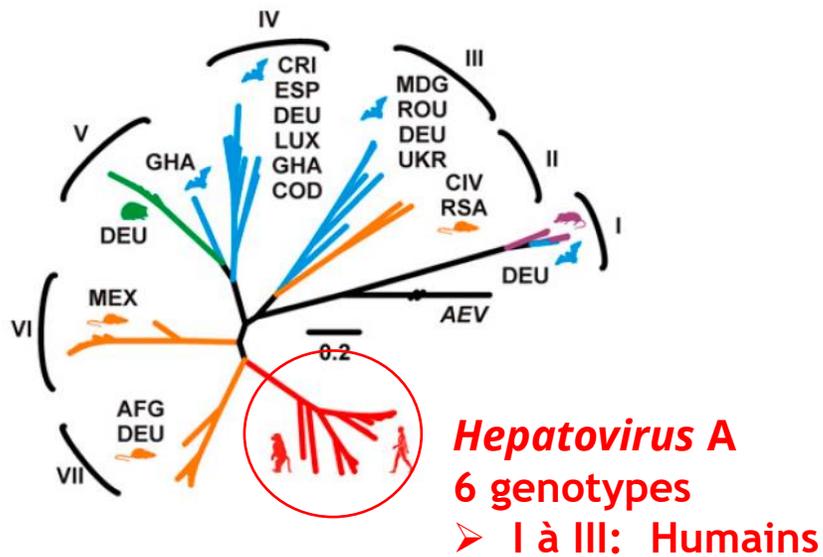


La diversité génétique n'a pas d'impact sur les modes de transmission ou la présentation clinique

Hépatite A

Taxonomie:

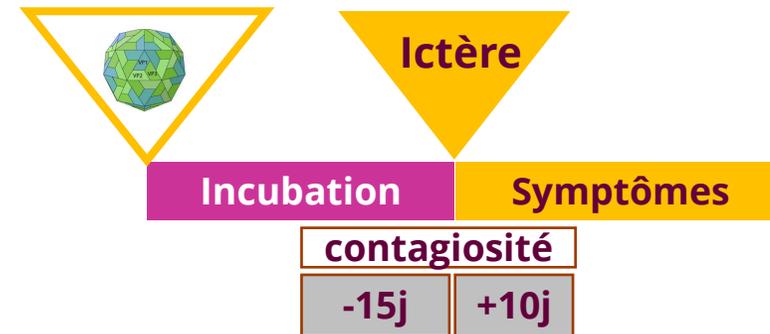
Picornaviridae, genre *Hepatitisvirus*



La diversité génétique n'a pas d'impact sur les modes de transmission ou la présentation clinique

Transmission Féco-orale

- de personne à personne : maladie des « mains sales »

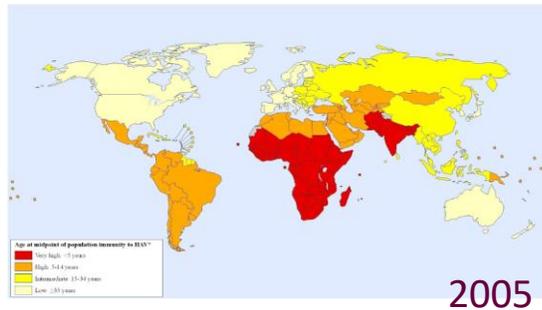


- Surfaces et objets contaminés
- Aliments contaminés : rare (16% des infections)
- Transmission transfusionnelle exceptionnellement rapportée

Hépatite A

Profils épidémiologiques

- Liés aux conditions socio-économiques



Forte et très forte endémie: en recul

- Séroprévalence >90% à 10 ans : asymptomatique

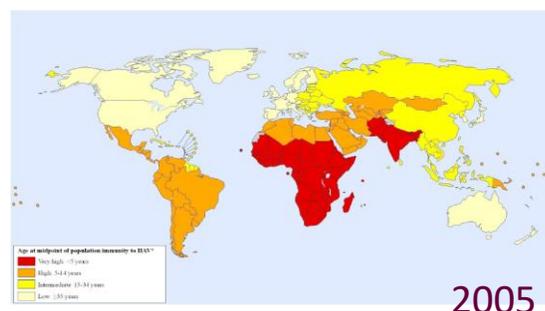
Zones en transition +++

- ↑ pop susceptible: ↑ morbi-mortalité
- **Vaccination universelle**

Hépatite A

Profils épidémiologiques

- Liés aux conditions socio-économiques



Forte et très forte endémie: en recul

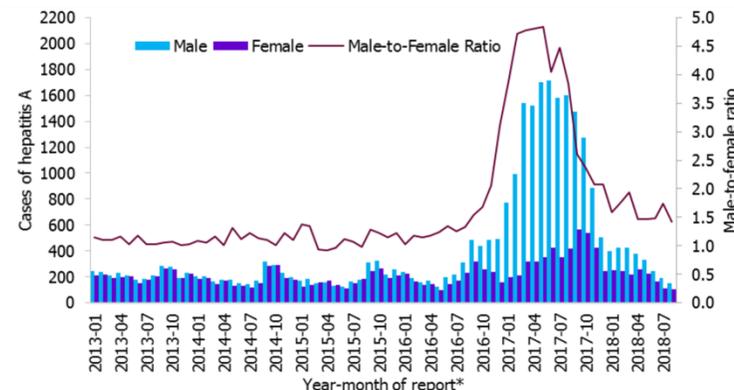
- Séroprévalence >90% à 10 ans : asymptomatique

Zones en transition +++

- ↑ pop susceptible: ↑ morbi-mortalité
- **Vaccination universelle**

Faible endémie

- Séroprévalence <50% à 30 ou 50 ans: symptomatique/sévère
- **Vaccination ciblée : Groupes à risque** Voyageurs, communautés (précaires, toxicomanes, **HSH**, ...)



HAV cases by gender and male-to-female ratio, EU/EEA Jan 2012 - Jul 2018

- Infection VIH fréquente : 15-60%, à dépister

Hépatite A

Clinique

- Dépend de l'âge
- Durée < 2mois
- Formes compliquées
 - Rechute et cholestatiques 3-20%
 - **HF <1%**
 - 0.1% <15 ans mais **>2.5% après 50**
 - Extra-hépatiques <10%
- Pas de formes chroniques
- Immunité durable

Hépatite A

Clinique

- Dépend de l'âge
- Durée < 2mois
- Formes compliquées
 - Rechute et cholestatiques 3-20%
 - **HF <1%**
 - 0.1% <15 ans mais **>2.5% après 50**
 - Extra-hépatiques <10%
- Pas de formes chroniques
- Immunité durable

Diagnostic

- ↑ALAT: IgM VHA (même chez l'ID)
- Si IgM+ et clinique peu claire : PCR
- Et les IgG?
 - *Seroprevalence*
 - *Avant vaccin en zone intermédiaire*
 - Confirmation et suivi de la réponse chez mauvais répondeurs

Hépatite A: formes cliniques

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Less Severe but Prolonged Course of Acute Hepatitis A in Human Immunodeficiency Virus (HIV)–Infected Patients Compared With HIV-Uninfected Patients During an Outbreak: A Multicenter Observational Study

Yu-Lin Lee,¹ Guan-Jhou Chen,² Nan-Yu Chen,³ Bo-Huang Liou,⁴ Ning-Chi Wang,⁵ Yuan-Ti Lee,^{6,7} Chia-Jui Yang,^{8,9} Yu-Shan Huang,¹⁰ Hung-Jen Tang,^{11,12} Shie-Shian Huang,¹³ Yi-Chun Lin,¹⁴ Chien-Yu Cheng,^{14,15} Chen-Hsiang Lee,^{16,17} Tun-Chieh Chen,^{18,19} Ting-Shu Wu,³ Chun-Eng Liu,^{1,4} Po-Liang Lu,^{19,20,a} and Chien-Ching Hung^{2,21}; for the Taiwan HIV Study Group

CID 2018;67 (15 November)

HEPATOLOGY



VIRAL HEPATITIS | HEPATOLOGY, VOL. 74, NO. 1, 2021

Factors Associated With Hepatitis A Mortality During Person-to-Person Outbreaks: A Matched Case–Control Study—United States, 2016–2019

Megan G. Hofmeister,¹ Jian Xing,¹ Monique A. Foster,¹ Ryan J. Augustine,¹ Cole Burkholder,² Jim Collins,² Shannon McBee,³ Erica D. Thomasson,^{3,4} Douglas Thoroughman,^{4,5} Mark K. Weng,¹ and Philip R. Spradling¹

Higher odds of mortality:

Preexisting liver disease (2,4 à 5,2) diabetes (2,2)

Cardiovascular Disease (2,2),

initial MELD score ≥ 30 (10), AST/ALT ratio ≥ 1 (10,3), platelet count $< 150,000/\mu\text{L}$ (3,7)

Hépatite A : Vaccin

- Inactivés, Hautement immunogènes
- Séroconversion 90-100% à 1 dose
- Prédiction de protection > 30 ans avec 2 doses
- Schémas à 2 doses ⇨ Délai flexible pour la 2nde dose

- Facteurs de mauvaise réponse:
 - Co-infection VIH : Séroconversion moins fréquente (52-94% après 2 doses) et Titre faible
 - Maladies chroniques du foie, Age > 50 ans, IMC élevé: Titres faibles
- ⇨ Surveillance du titre
- ⇨ 3 doses

Lemon, J Hepatol 1993; Van Damme Lancet 2003

HEPATOLOGY

HEPATOLOGY, VOL. 70, NO. 2, 2019



VIRAL HEPATITIS

Early Seroreversion After 2 Doses of Hepatitis A Vaccination in Human Immunodeficiency Virus–Positive Patients: Incidence and Associated Factors

Sung-Hsi Huang,^{1,2} Chung-Hao Huang,³ Ning-Chi Wang,⁴ Tun-Chieh Chen,^{3,5} Yuan-Ti Lee,^{6,7} Shih-Ping Lin,⁸ Te-Yu Lin,⁴ Chi-Ying Lin,⁹ Yu-Lin Lee,¹⁰ Chen-Hsiang Lee,¹¹ Cheng-Pin Chen,¹² Kuan-Yin Lin,¹³ Guan-Jhou Chen,⁹ Chun-Eng Liu,¹⁰ Shu-Hsing Cheng,^{12,14} Po-Liang Lu,³ Chia-Jui Yang,^{15,16} and Chien-Ching Hung¹⁶  ^{2,17} on behalf of the Taiwan HIV Study Group

The Journal of Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Long-term Durability of Responses to 2 or 3 Doses of Hepatitis A Vaccination in Human Immunodeficiency Virus–Positive Adults on Antiretroviral Therapy

Aristine Cheng,¹ Sui-Yuan Chang,^{2,3} Hsin-Yun Sun,¹ Mao-Song Tsai,⁶ Wen-Chun Liu,¹ Yi-Ching Su,¹ Pei-Ying Wu,⁵ Chien-Ching Hung,^{1,4,7,8} and Shan-Chwen Chang¹

¹Department of Internal Medicine, and ²Department of Laboratory Medicine, National Taiwan University Hospital and National Taiwan University College of Medicine, Taipei; ³Department of Clinical Laboratory Sciences and Medical Biotechnology, and ⁴Department of Parasitology, National Taiwan University College of Medicine, Taipei; ⁵Center of Infection Control, National Taiwan University Hospital, Taipei; ⁶Department of Internal Medicine, Far Eastern Memorial Hospital, New Taipei City; ⁷Department of Medical Research, and ⁸China Medical University, Taichung, Taiwan

JID 2017:215 (15 February) •

Hépatite A: mécanisme/sévérité des lésions hépatiques

CD8 non spécifiques

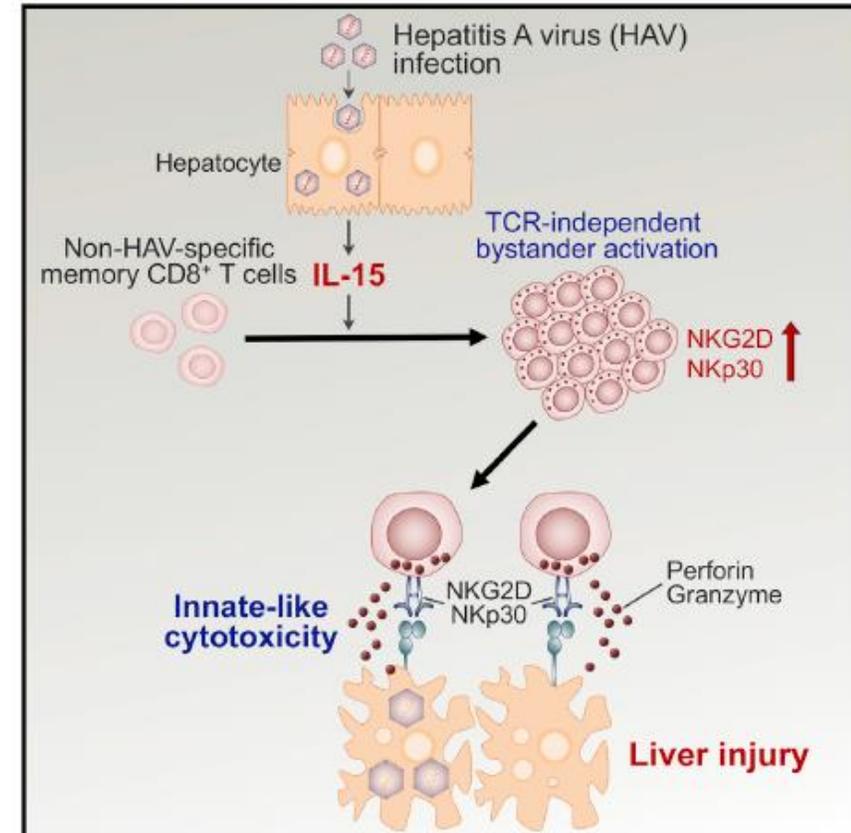
- IL-15 active des CD8 mémoire "bystander" lors de l'infection
- Lyse des hepatocytes infectés et non infectés

Modulation des Treg

- ALAT inversement corrélées à la fréquence des Treg(1)
- Conversion fonctionnelle des Treg; fréquence corrélée à l'intensité des lésions (2)

NK

- Patients déficients en 18BP
- Taux élevés d'IL-18 (macrophages et hepatocytes)
- Non neutralization d'IL18 ⇒ activation non contrôlée des NK cells ⇒ Lyse des hepatocytes infectés et non infectés



Hépatite A: mécanisme/sévérité des lésions hépatiques

CD8 non spécifiques

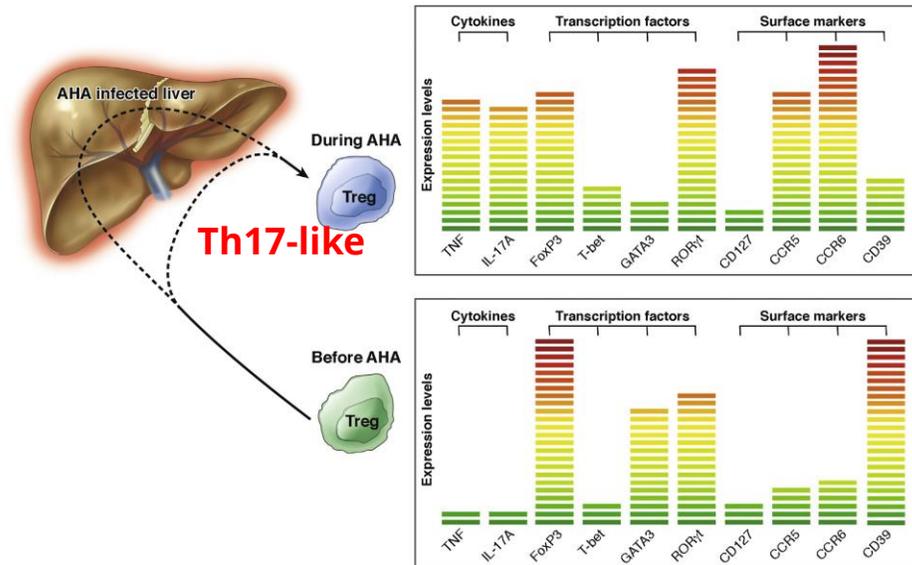
- IL-15 active des CD8 mémoire "bystander" lors de l'infection
- Lyse des hepatocytes infectés et non infectés

Modulation des Treg

- ALAT inversement corrélées à la fréquence des Treg(1)
- Conversion fonctionnelle des Treg; fréquence corrélée à l'intensité des lésions (2)

NK

- Patients déficients en 18BP
- Taux élevés d'IL-18 (macrophages et hepatocytes)
- Non neutralization d'IL18 ⇒ activation non contrôlée des NK cells ⇒ Lyse des hepatocytes infectés et non infectés



Hépatite A: mécanisme/sévérité des lésions hépatiques

CD8 non spécifiques

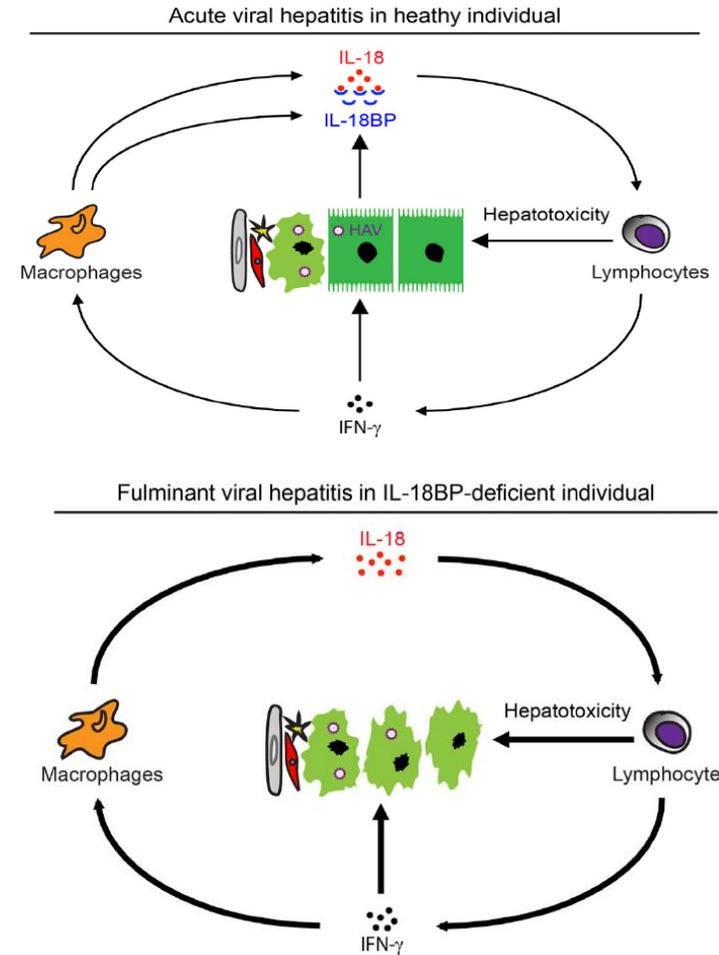
- IL-15 active des CD8 mémoire "bystander" lors de l'infection
- Lyse des hepatocytes infectés et non infectés

Modulation des Treg

- ALAT inversement corrélées à la fréquence des Treg(1)
- Conversion fonctionnelle des Treg; fréquence corrélée à l'intensité des lésions (2)

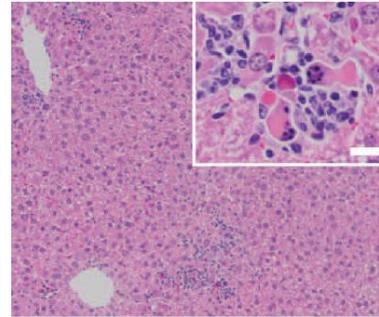
NK

- Patients déficients en 18BP
- Taux élevés d'IL-18 (macrophages et hepatocytes)
- Non neutralization d'IL18 ⇒ activation non contrôlée des NK cells ⇒ Lyse des hepatocytes infectés et non infectés

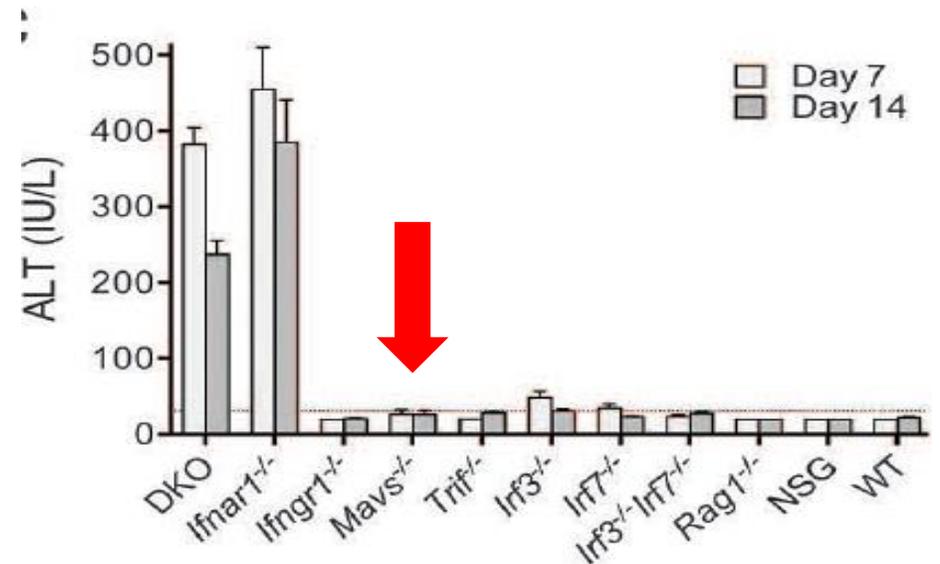


Hépatite A: mécanisme/sévérité des lésions hépatiques

- En modèle chimpanzee, la réponse T CD8 n'est pas responsable des lésions hépatiques (Zhou J Exp Med 2012)
- Souris KO INFNAR1 permissives au VHA.
- Lésions hépatiques (infiltrat et apoptose) résultent de la signalisation IRF3
- Chez l'homme la signalisation IRF3 est inhibée par le VHA : clivage de MAVS et TRIF



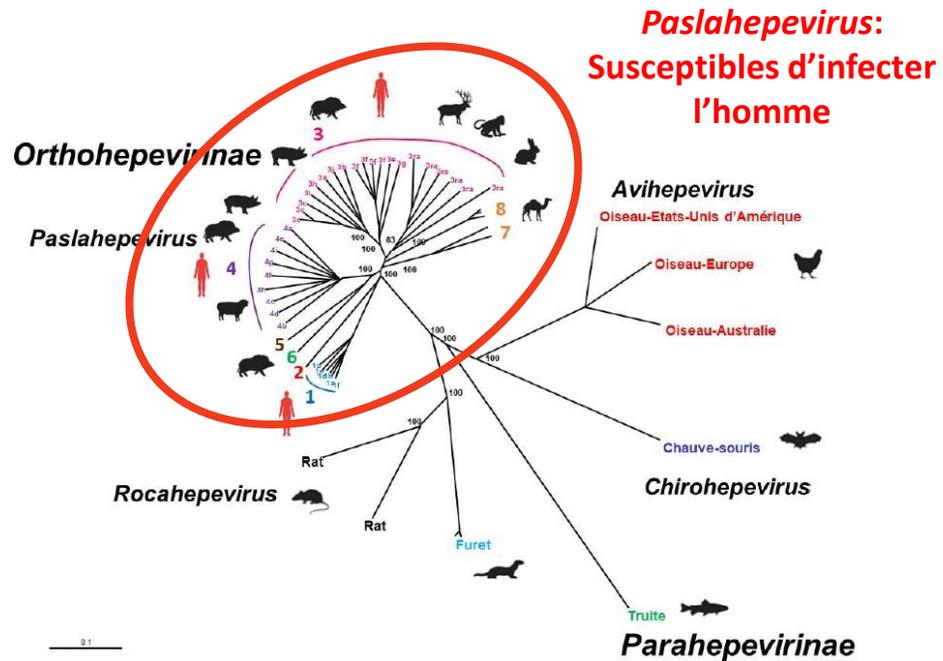
Infiltrats inflammatoire et apoptose chez souris KO INFNAR1



Hirai-Yuki Science 2016)

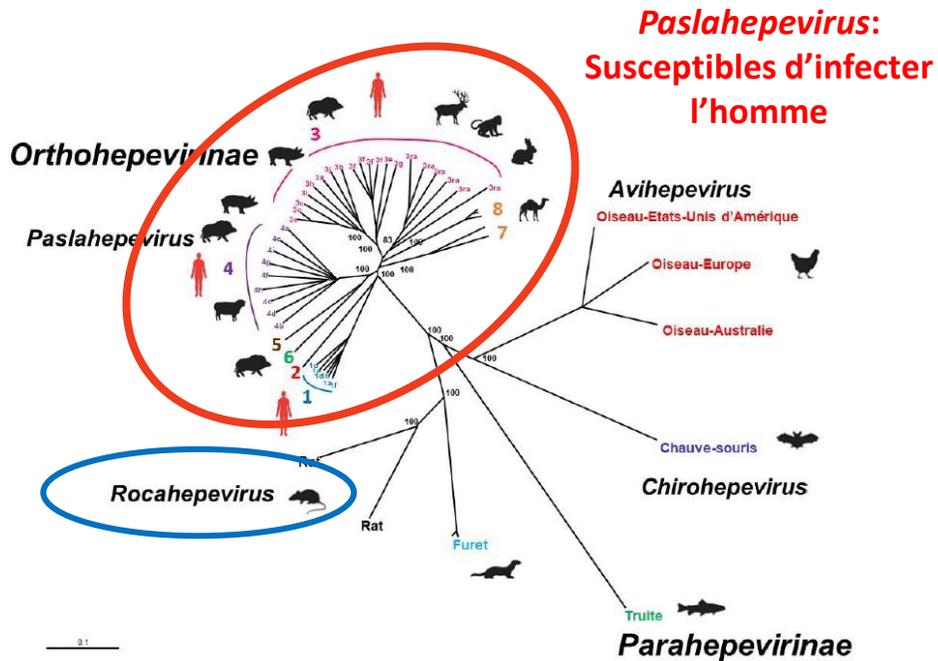
Hépatite E

Taxonomie: *Hepeviridae*
sous-famille *Orthohepevirinae*, genre *Paslahepevirus*

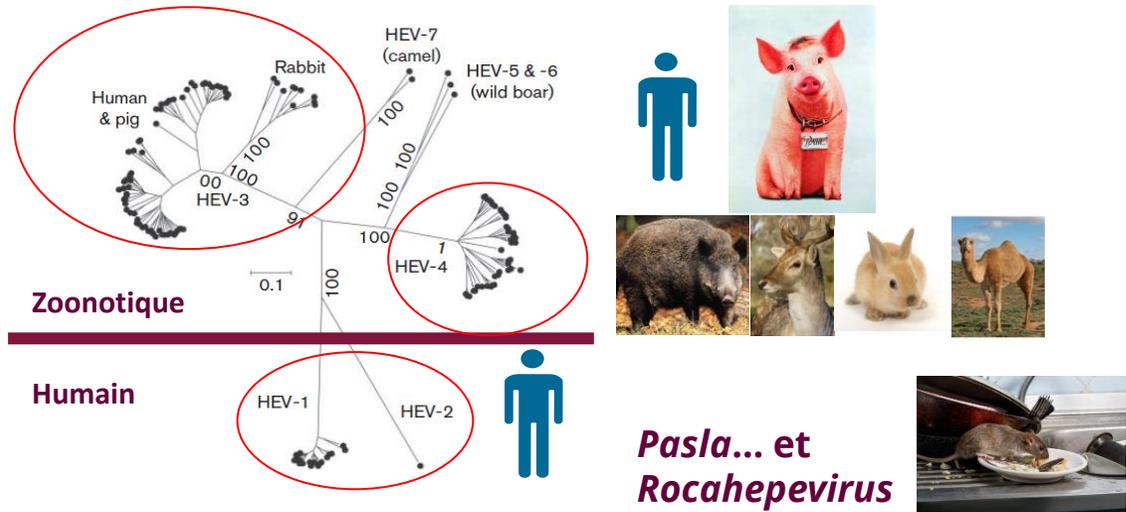


Hépatite E

Taxonomie: *Hepeviridae*
 sous-famille *Orthohepevirinae*, genre *Paslahepevirus*

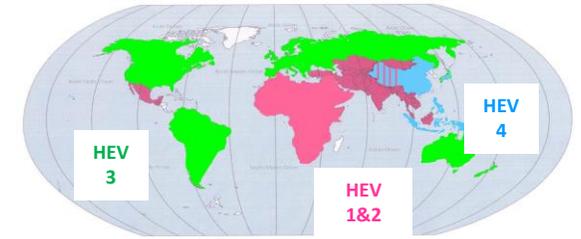


Réservoirs



La diversité génétique conditionne les modes de transmission et la présentation clinique

Hépatite E :Transmission



Zones hyper-endémiques (PED)

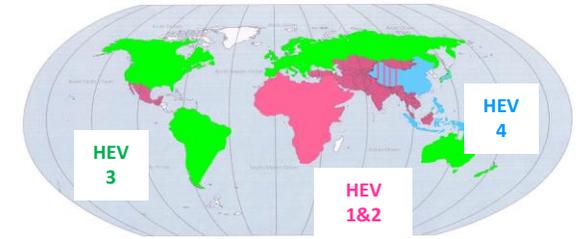
- **Grandes épidémies et cas sporadiques**
25-50% des HA
20% symptomatiques (15-30 ans)

~70000 morts/an
20% mortalité femme enceinte



HEV 1&2 Transmission
féco-orale
interhumaine

Hépatite E :Transmission



Zones hyper-endémiques (PED)

- **Grandes épidémies et cas sporadiques**
25-50% des HA
20% symptomatiques (15-30 ans)

~70000 morts/an
20% mortalité femme enceinte



HEV 1&2 Transmission
féco-orale
interhumaine

Pays développés

- **Cas sporadiques autochtones**
~ 5% des HA ?
<5% formes symptomatiques (> 50 ans)

Infections chroniques de l'Immunodéprimé
Manifestations extra-hépatiques

HEV 3&4 Transmission zoonotique

- Consommation de viande infectée
- Contact avec les animaux
- Exposition environnementale?



Transmission transfusionnelle



Rocahepevirus non détecté par les PCR habituelles

Clinical Infectious Diseases

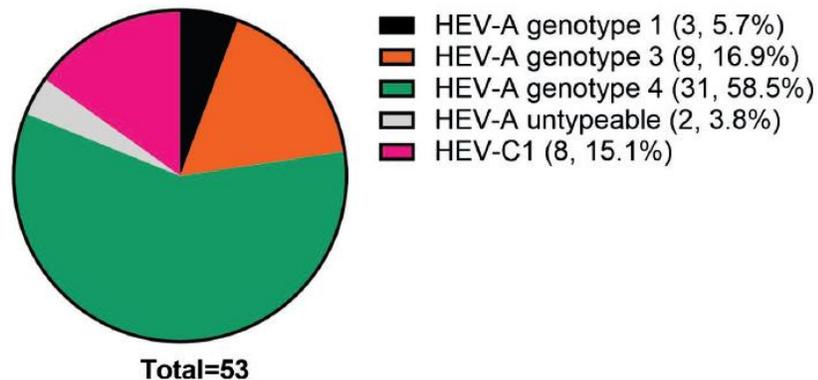
MAJOR ARTICLE



Hepatitis E Virus Species C Infection in Humans, Hong Kong

Siddharth Sridhar,^{1,2,3,9} Cyril Chik-Yan Yip,^{1,a} Kelvin Hon-Yin Lo,^{1,a} Shusheng Wu,^{1,a} Jianwen Situ,¹ Nicholas Foo-Siong Chew,¹ Kit-Hang Leung,¹ Helen Shuk-Ying Chan,⁴ Sally Cheuk-Ying Wong,⁴ Anthony Wai-Shing Leung,⁵ Cindy Wing-Sze Tse,⁶ Kitty S. C. Fung,⁷ Owen Tak-Yin Tsang,⁵ Kam-Lun Hon,⁸ Vincent Chi-Chung Cheng,¹ Ken Ho-Leung Ng,⁹ and Kwok-Yung Yuen^{1,2,3,10}

CID 2022:75 (15 July) • 289



Journal of Hepatology
Available online 18 February 2023
In Press, Journal Pre-proof [What's this?](#)

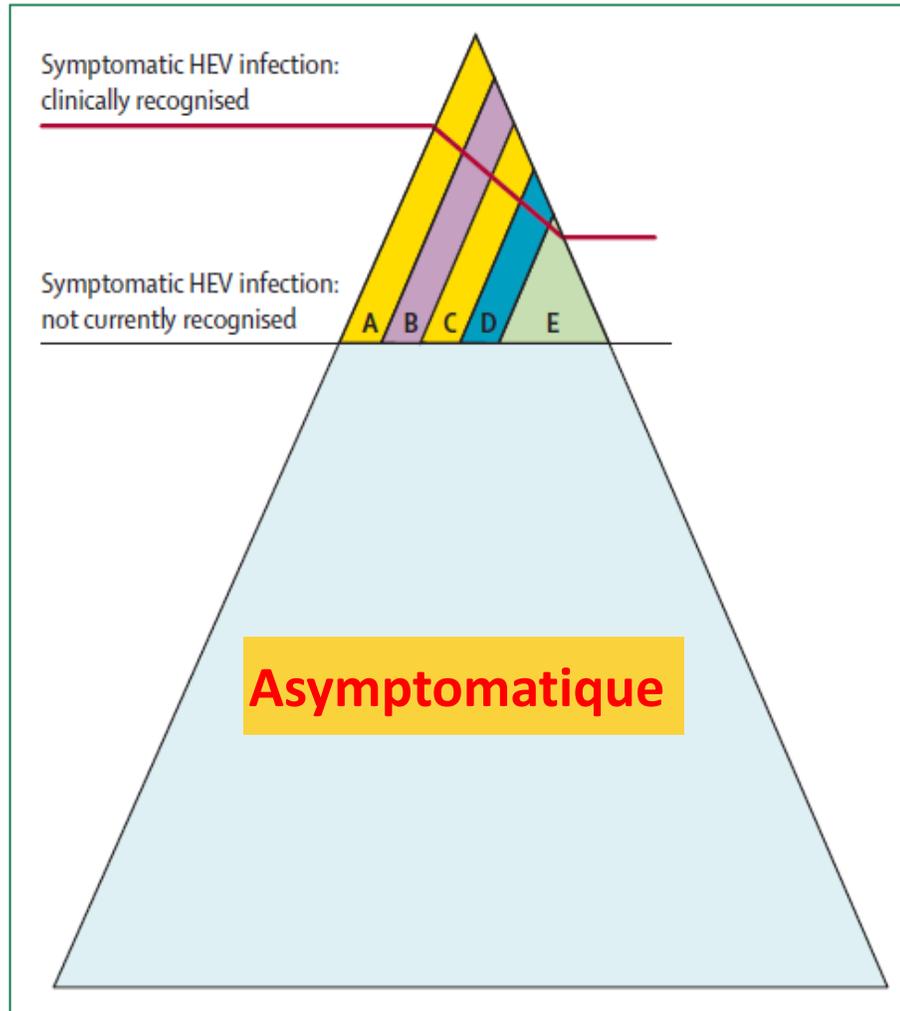


Letter to the Editor

Orthohepevirus C hepatitis, an underdiagnosed disease?

[Christophe Rodriguez](#)^{1 2 3 4} , [Sarah Marchand](#)^{1 2}, [Anna Sessa](#)^{3 5},
[Pierre Cappy](#)^{1 2 3 4}, [Jean-Michel Pawlotsky](#)^{1 2 3 4}

Hépatite E zoonotique: le plus souvent asymptomatique expliquant le risque transfusionnel et la forte séroprévalence



Cas sporadiques

Très rares cas groupés alimentaires

Hépatite symptomatique

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

Formes cliniques sévères

- Infection chronique (1)
- Acute on chronic liver failure (2, 3)
- Manifestations extra-hépatiques, notamment neurologiques (4)

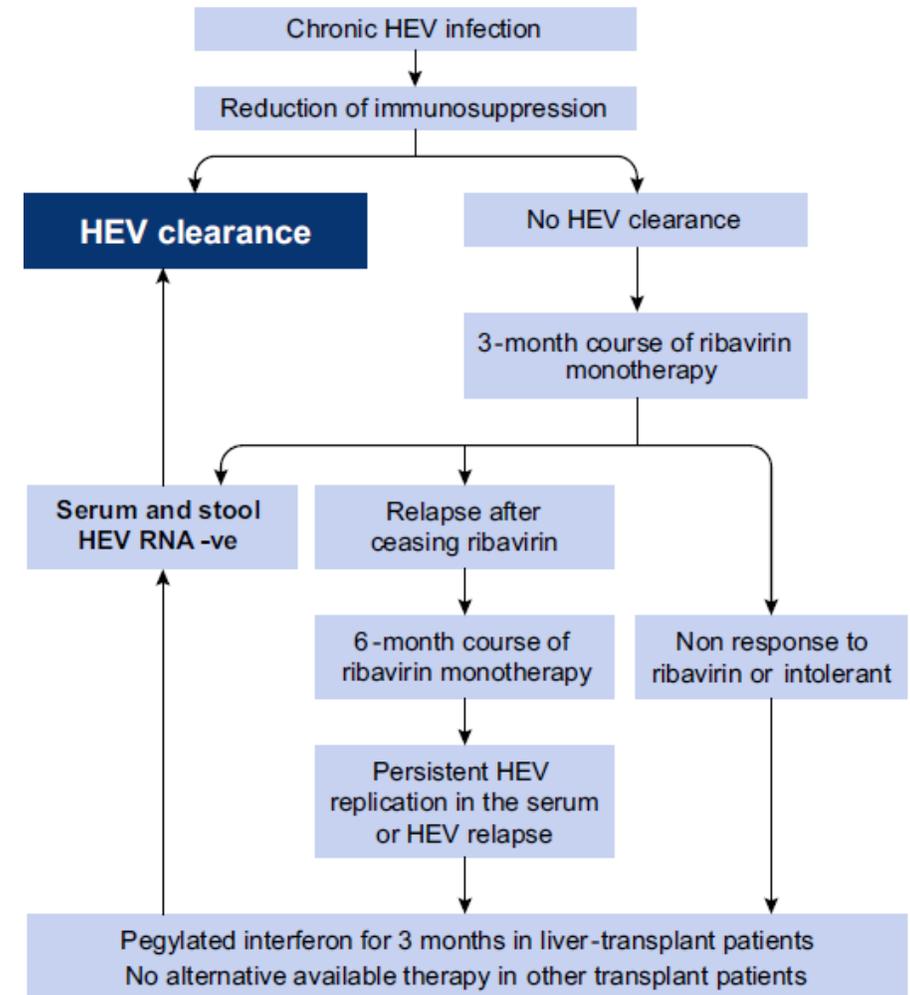


Infection chronique: prise en charge

- 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 ≈ 80% (3)
- Monitoring de la réponse : PCR sang+selles à 1 (prédictif) et 3 mois : ne pas arrêter avant négativation dans les selles

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

European Association for the Study of the Liver*



HEV : Mécanisme des lésions hépatiques

Infection zoonotique : la fréquence des symptômes augmente avec l'âge

- Activation et Expansion de **CD8 mémoire "bystander"**, dépendant de IL-15 et IL-18
- Recrutement des CD8 activés dans le foie sous dépendance de cytokines: CXCL9-10/CXCR3

PLOS PATHOGENS

RESEARCH ARTICLE

Effector memory CD8 T cell response elicits
Hepatitis E Virus genotype 3 pathogenesis in
the elderly

Hicham El Costa^{1,2*}, Jordi Gouilly¹, Florence Abravanel^{1,2}, Elmostafa Bahaoui¹,
Jean-Marie Peron³, Nassim Kamar¹, Nabila Jabrane-Ferrat^{1,†}, Jacques Izopet^{1,2‡}

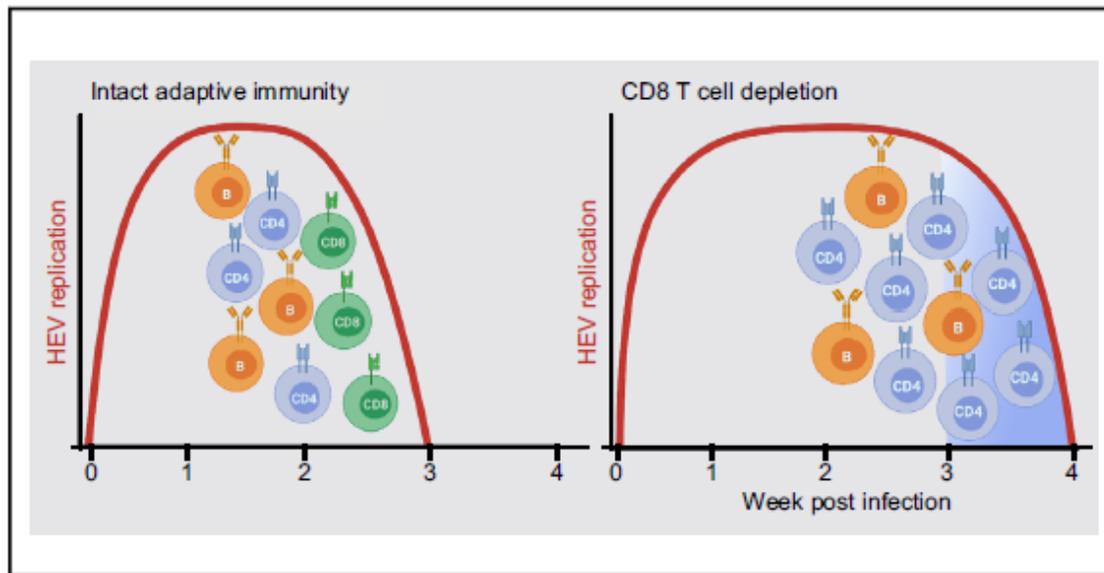
PLOS Pathogens | <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009367> February 22, 2021

HEV : Mécanisme de clearance virale

Research Article
Viral Hepatitis

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

Resolution of hepatitis E virus infection in CD8+ T cell-depleted rhesus macaques



Journal of Hepatology 2021 | vol. 75 | 557–564

Clearance associée

- NAb
- CD4 et CD8 spécifiques

En l'absence de CD8

- Clearance retardée (1 semaine) associée à NAb et CD4↑
- Suppression de la replication virale médiée par INF γ et TNF- α produites par les CD4

HEV : Mécanisme de l'infection persistante

Définition *in silico* d'un panel d'épitopes T CD8+, testé ex vivo sur une cohorte de 60 patients

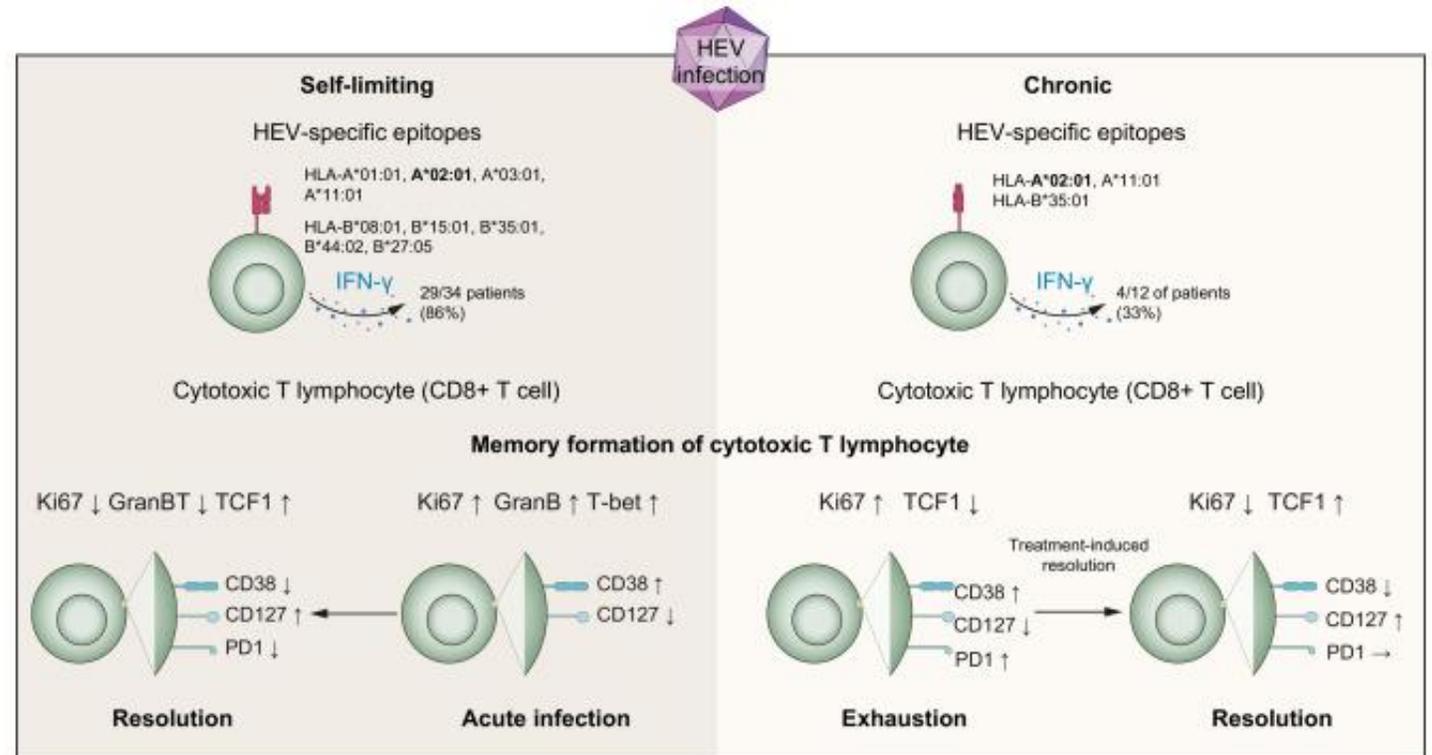
Réponse T CD8 anti-VHE

Dans l'Infection résolutive

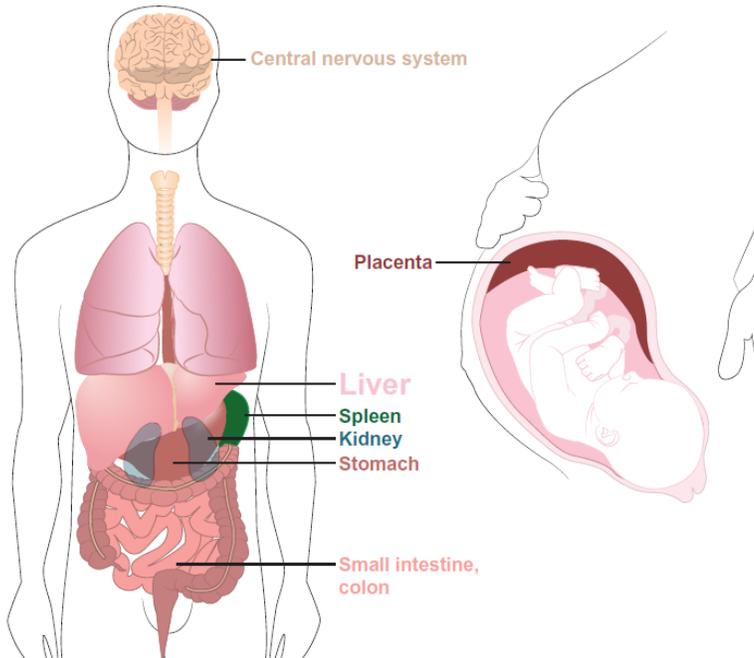
- **Importante:** 86% des infections, 1/3 des CD8+ circulants
- **Polyspécifique** dont 50% sur ORF2
- De longue durée

Dans l'Infection persistante

- présente chez seulement 1/3 des infections
- **spécificité restreinte:** ORF1
- **Phénotype** predominant CD127- et PD1+ (**exhausted**), mais réversible sous RBV



HEV: Manifestations extra-hépatiques



Neurologiques: 16,5%

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

Rénales

- Glomérulonéphrites

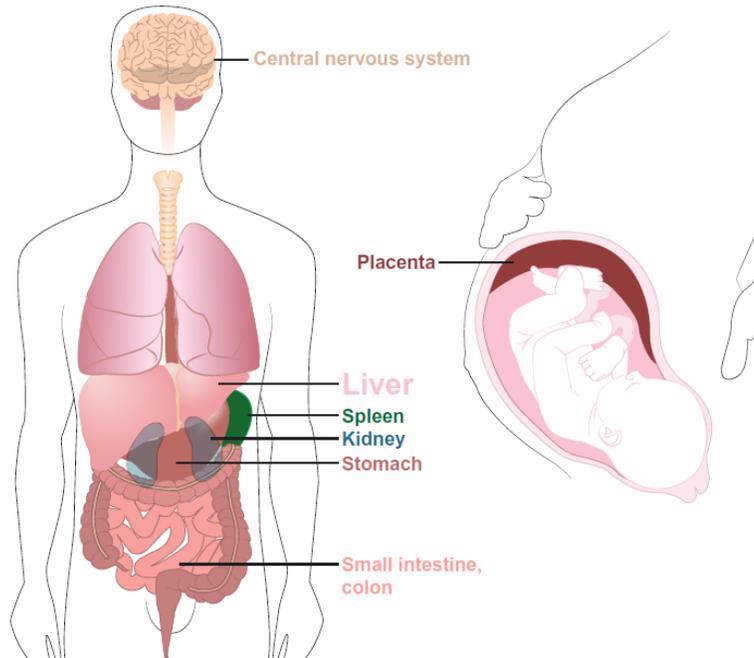
Hématologiques

- Thrombopénie, anémie

Transmission mère-enfant par infection des cellules Placentaires

Ne concerne que les G1&2

HEV: Réplication extra-hépatique



PNAS

RESEARCH ARTICLE

MICROBIOLOGY

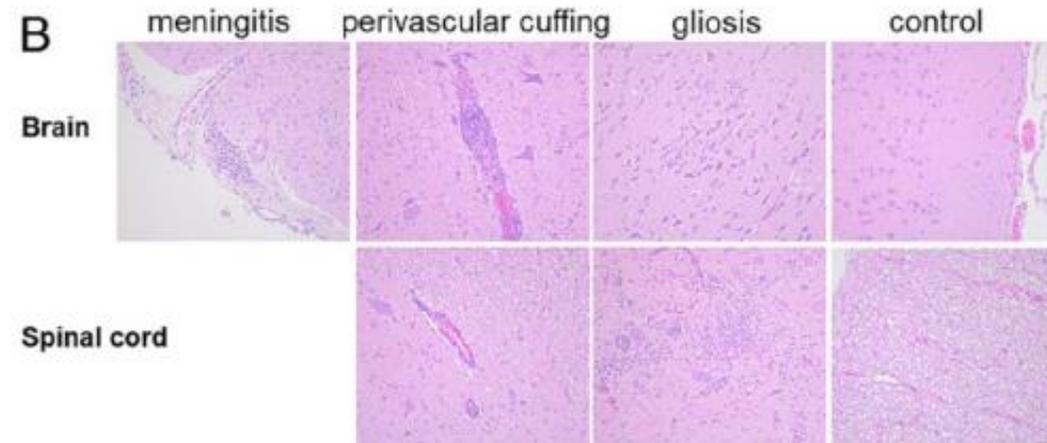


Print document

Hepatitis E virus infects brain microvascular endothelial cells, crosses the blood–brain barrier, and invades the central nervous system

Debin Tian^a, Wen Li^a, C. Lynn Heffron^a, Bo Wang^a, Hassan M. Mahsoub^a, Harini Sooryanarain^{ab}, Anna M. Hassebroek^a, Sherrie Clark-Deener^c, Tanya LeRoith^{ab}, and Xiang-Jin Meng^{ab,1}

Contributed by Xiang-Jin Meng; received February 1, 2022; accepted May 4, 2022; reviewed by Alexander Ploss and Christopher Walker

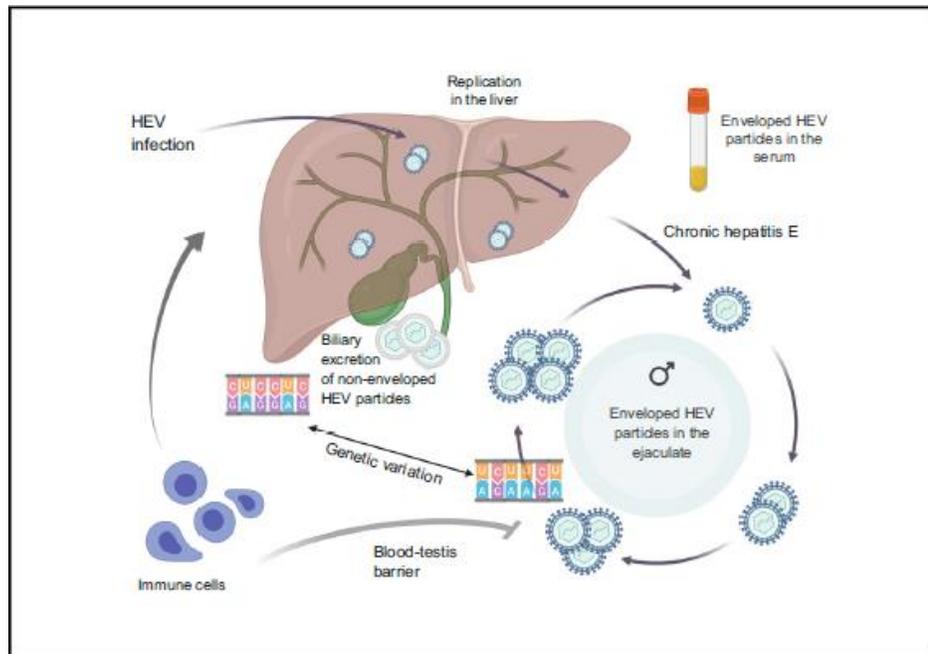


HEV : réplication extra-hépatique

Research Article
Viral Hepatitis

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

Hepatitis E virus persists in the ejaculate of chronically infected men



Journal of Hepatology 2021 vol. 75 | 55–63

HEPATOLOGY

HEPATOLOGY, VOL. 70, NO. 6, 2019



VIRAL HEPATITIS

Hepatitis E Virus Infections Among Human Immunodeficiency Virus–Positive Individuals During an Outbreak of Acute Hepatitis A in Taiwan

Kuan-Yin Lin,¹ Pi-Han Lin,² Hsin-Yun Sun,³ Yi-Ting Chen,² Li-Hsin Su,² Yi-Ching Su,³ Shu-Yuan Ho,⁴ Wen-Chun Liu,³ Sui-Yuan Chang,^{2,4} Chien-Ching Hung^{3,5-7} and Shan-Chwen Chang³

Journal of Clinical Virology 160 (2023) 105380

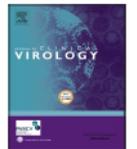


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Clinical Virology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcv

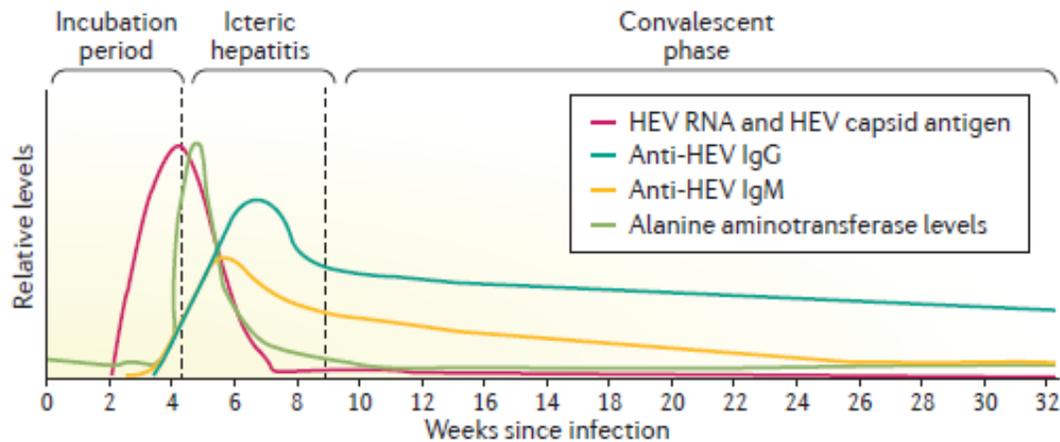


Prevalence and incidence of HEV among men using HIV pre-exposure prophylaxis: A sub-study of the ANRS IPERGAY trial

Pas de transmission dans la pop HSH
université
PARIS-SACLAY

Hépatite E : outils diagnostiques

Marqueurs sériques



- IgM : pour une hépatite aigue chez l'immunocompétent
- Virémie (ARN) chez un immunodéprimé : diagnostic d'infection chronique (à la nomenclature depuis 2019)

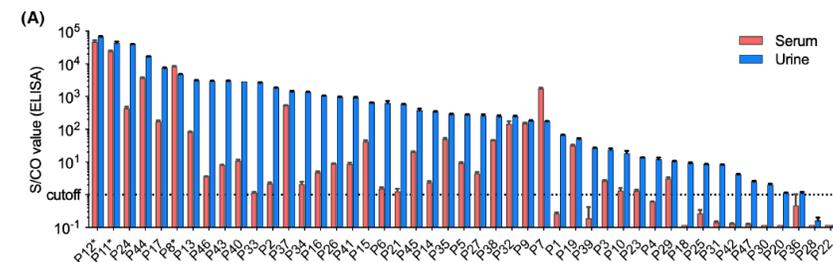
ARN, Ag capside et IgM détectable en phase aigue

Received: 20 March 2022 | Revised: 16 August 2022 | Accepted: 18 August 2022

DOI: 10.1002/hep.32745

ORIGINAL ARTICLE

Urine is a viral antigen reservoir in hepatitis E virus infection



Prévention du VHE

Le VHE oro-fécal

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



Prévention du VHE

Le VHE oro-fécal

Water, Sanitation and Hygiene (WASH)
for accelerating and sustaining progress on Neglected Tropical Diseases

 <p>Neglected Tropical Diseases affect more than 1 billion of the world's poorest people in 149 countries</p>	 <p>2.4 billion people lack access to improved sanitation facilities</p>	 <p>663 million people lack access to improved water sources</p>	 <p>946 million people practice open defecation</p>
--	---	---	--

 World Health Organization

Vaccin sous-unitaire recombinant homologué en Chine



Le VHE zoonotique

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

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



A retenir

Pour le VHE

- Deux profils épidémiologiques
 - Pays Pauvres Virus humains (g1&2)/ péril fécal
 - Pays Riches Virus zoonotiques (g3&4)/ viande infectée ou contact
- Sévérité chez la femme enceinte pour le génotype 1 (humain)
- VHE zoonotique le plus svv asymptotique
- Formes chroniques et neurologiques pour le VHE zoonotique
- Traitement par ribavirine des formes chroniques

Pour le VHA

- Prevalence liée aux conditions socio-économiques, en déclin
- Diffuse au sein de groupes à risque en zones de faible endémie : précaires, HSH
- Fréquence et la sévérité des symptômes dépendant de l'âge, des co-morbidités
- Pas de formes chroniques
- Vaccin