

L'HEPATITE E EN FRANCE

Pr AM Roque-Afonso
Virologie - Centre National de référence VHA&VHE
INSERM U1193
Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Villejuif
anne-marie.roque@aphp.fr



- OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

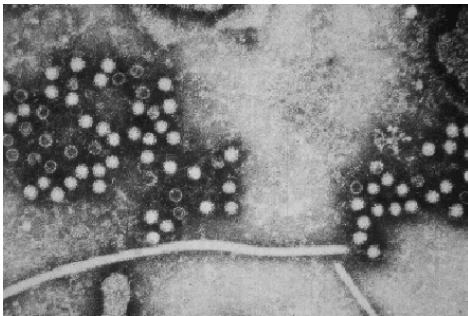
Connaître

- l'épidémiologie et les caractéristiques de l'hépatite E en France
- les méthodes diagnostiques virologiques : quels tests dans quelle situation clinique
- l'éventuel passage à la chronicité et son traitement
- la prévention

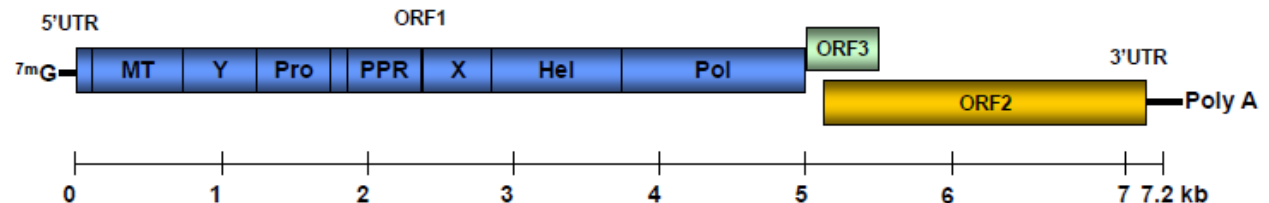
CONFLITS D'INTÉRÊT

- Expertises : Abbott Diagnostics, Beckman Coulter, GenMark
- Orateur: Gilead

L'hépatite E: une hépatite à transmission entérique différente de l'hépatite A

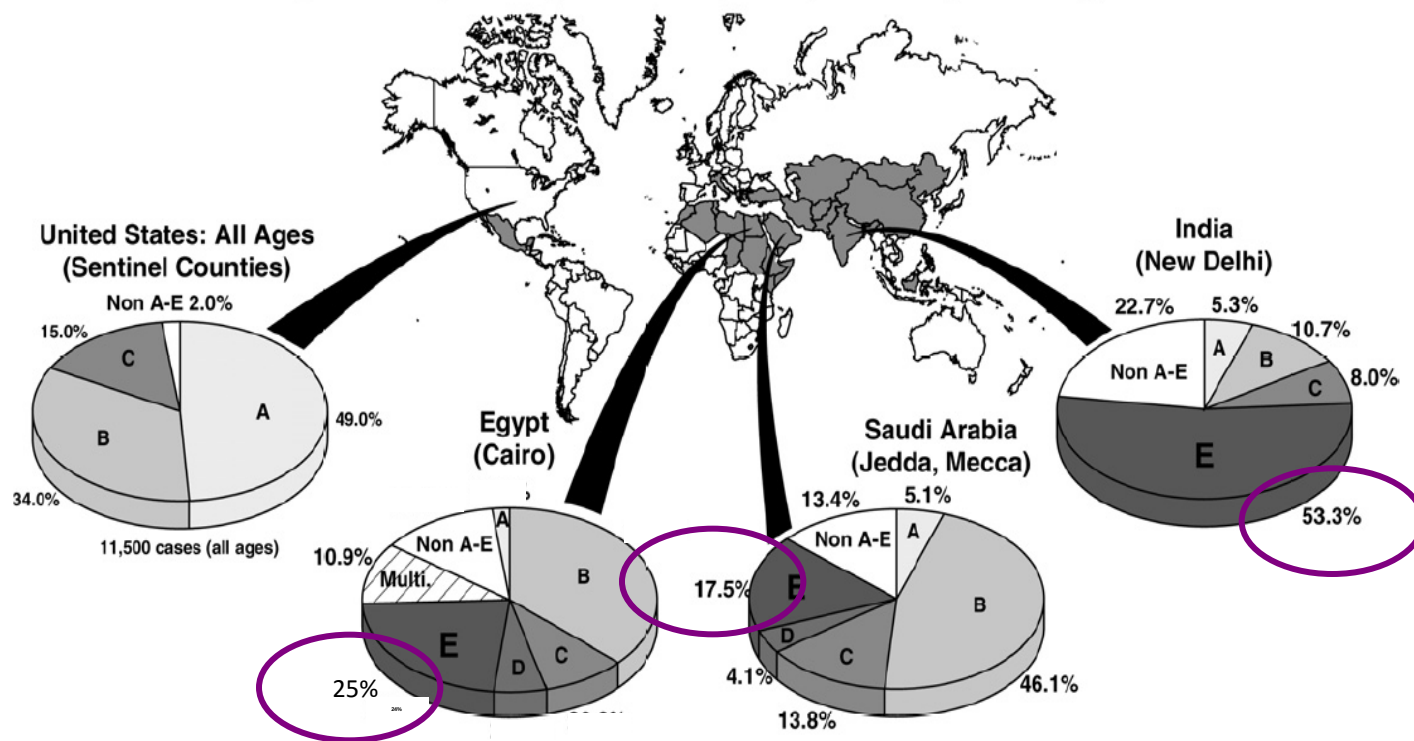


**Microscopie électronique
des selles**
Virus nu 27-34 nm (1)



Clonage du Génome:
ARN+ de 7.2 kb ; 3 cadres de lecture (2)

L'hépatite E: une cause majeure d'hépatite aiguë dans les pays pauvres



L'hépatite E dans les pays en développement

- Grandes épidémies et cas sporadiques
 - 20 millions d'infections dont ~ 20% symptomatiques
 - Jeune adulte 15-30 ans
- Formes sévères
 - Mortalité des formes symptomatiques : 0.5-4 %
 - ~ 70000 morts/an
 - Femmes enceintes : 20% mortalité avec mortinatalité
 - Sujets avec Pathologie hépatique sous-jacente

Modes de transmission dans les PED

- Transmission féco-orale: eau contaminée

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**



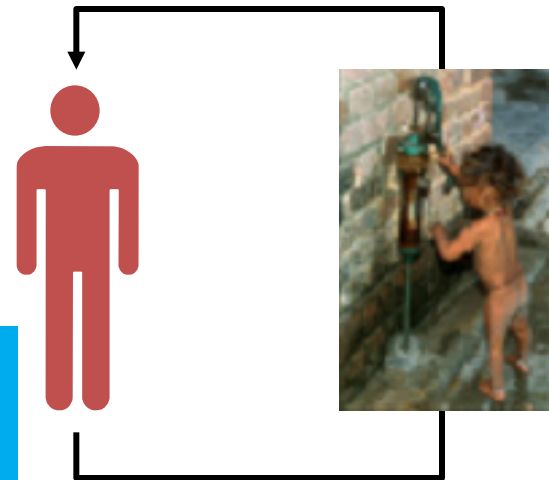
**663 million
people
lack access
to improved water
sources**



**946 million
people
practice
open defecation**



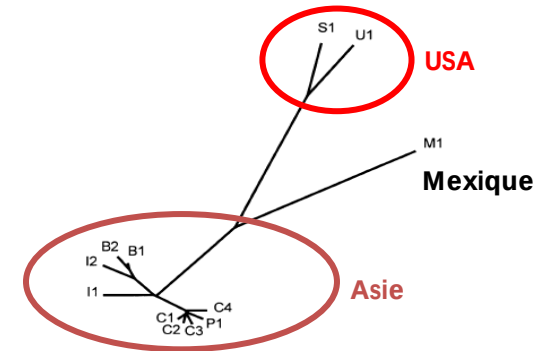
**World Health
Organization**



**Virus humain
Péril Fécal !**

Parallèlement

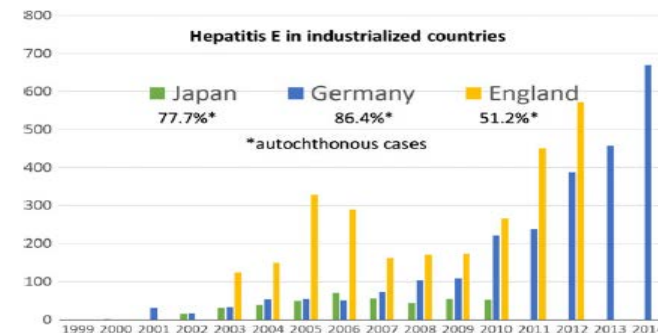
- 1997: VHE porcin et 1^{ers} cas humains¹⁻²
- 2008: formes chroniques³
- Augmentation du nombre de cas autochtones recensés dans les pays industrialisés⁴



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

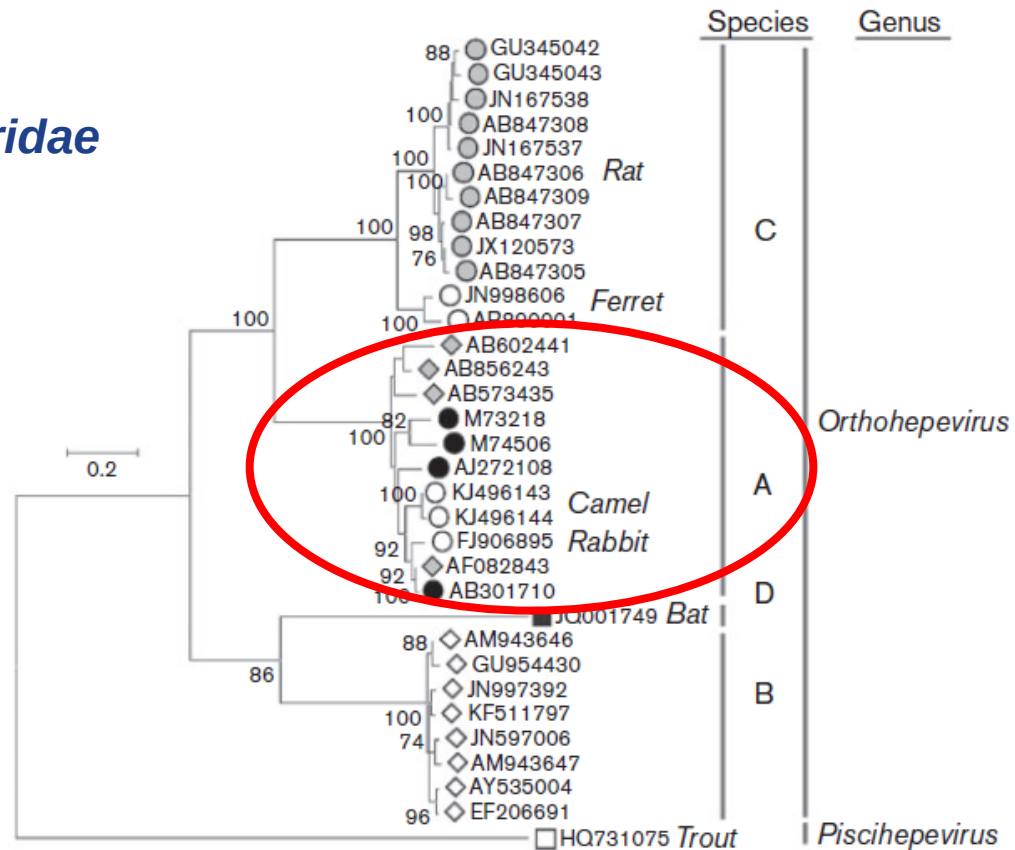
BRIEF REPORT

Hepatitis E Virus and Chronic Hepatitis in Organ-Transplant Recipients



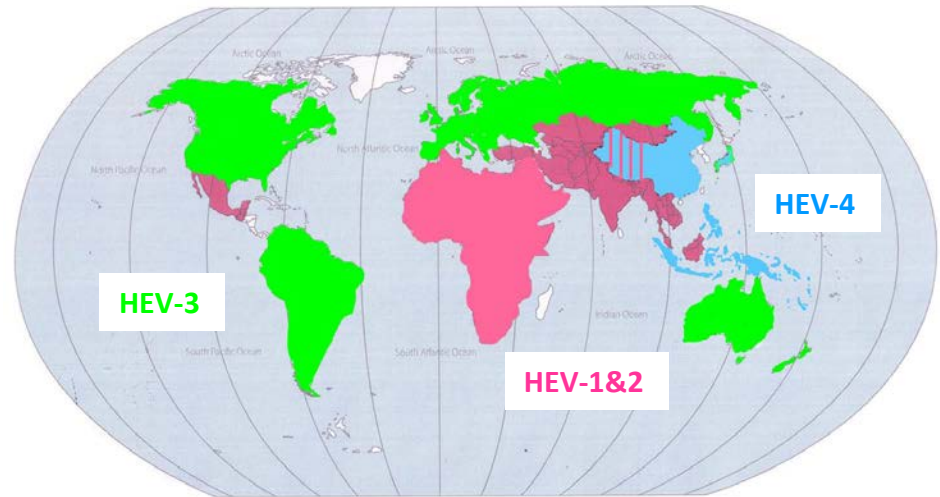
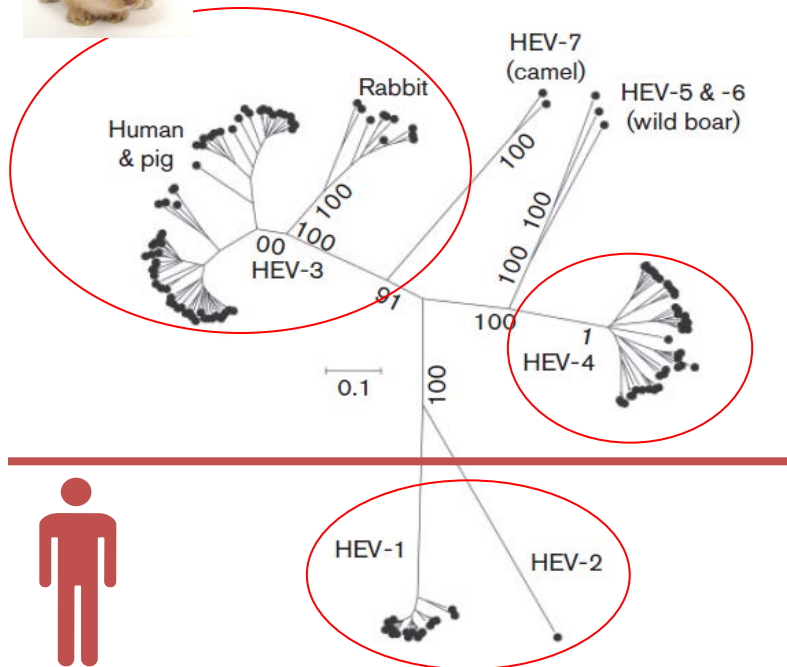
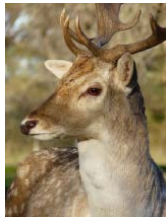
Hépatite E: une grande famille

Classification des *Hepeviridae*



ML tree RdRp (ORF1 1249-1671)

Le Virus de l'hépatite E chez l'homme

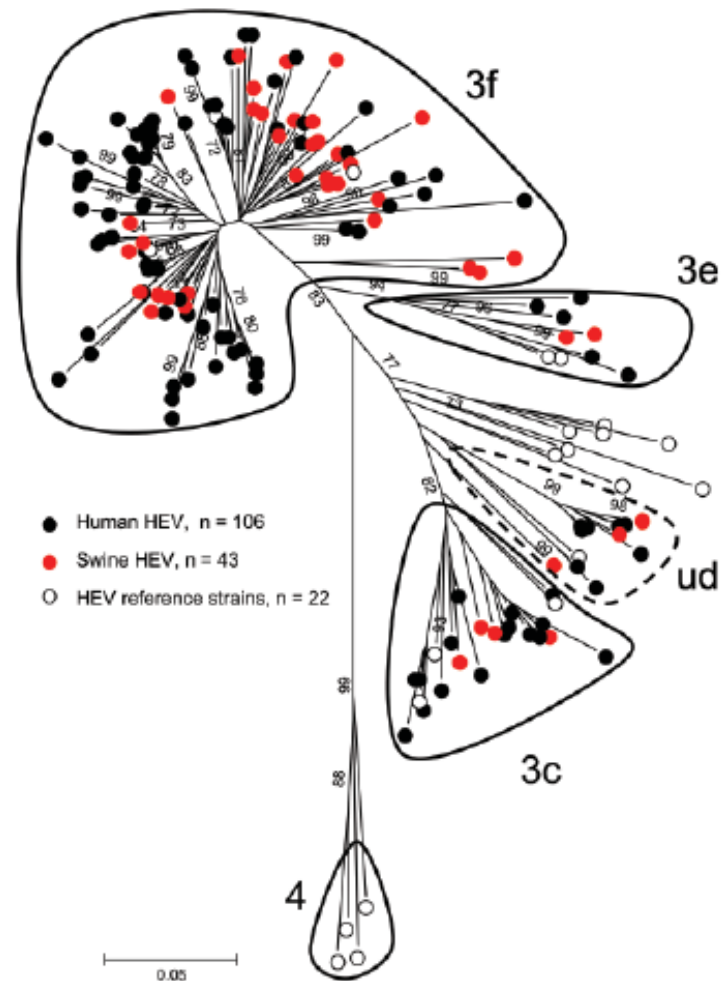


Une infection ubiquitaire

**4 génotypes
1 seul sérotype**

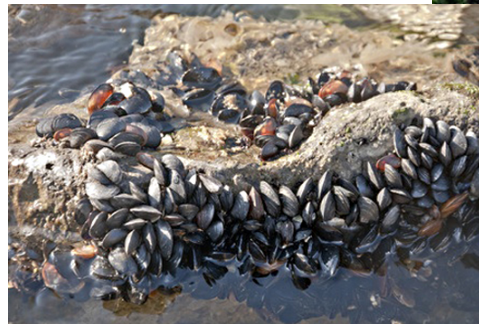
En France

- Souches de génotypes 3
- Même répartition chez l'homme et les élevages porcins



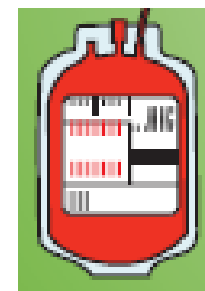
Modes de transmission dans les pays riches

- Transmission zoonotique
 - Consommation de viande infectée
 - Contact avec les animaux
 - Exposition environnementale



Modes de transmission dans les pays riches

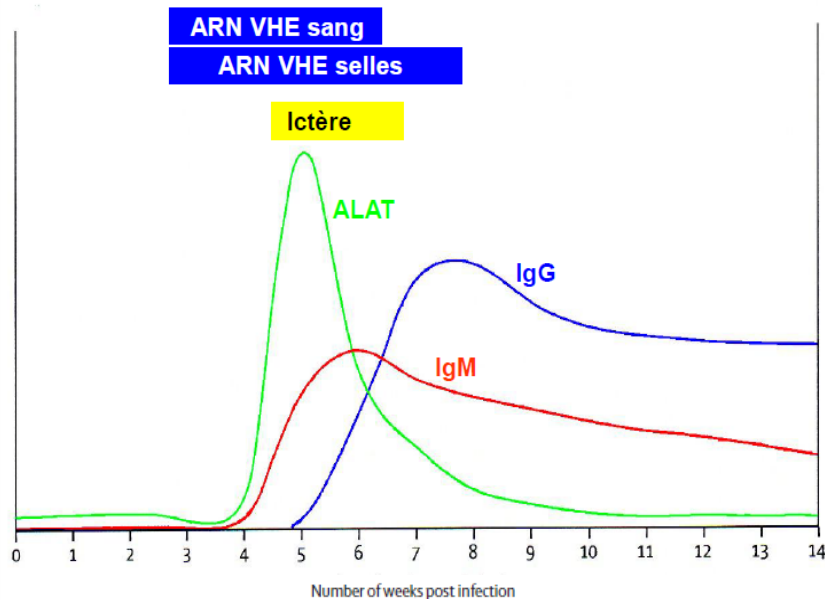
- **Transfusion:** Tous les produits sanguins labiles ont été incriminés
- Risque de don virémique élevé:



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



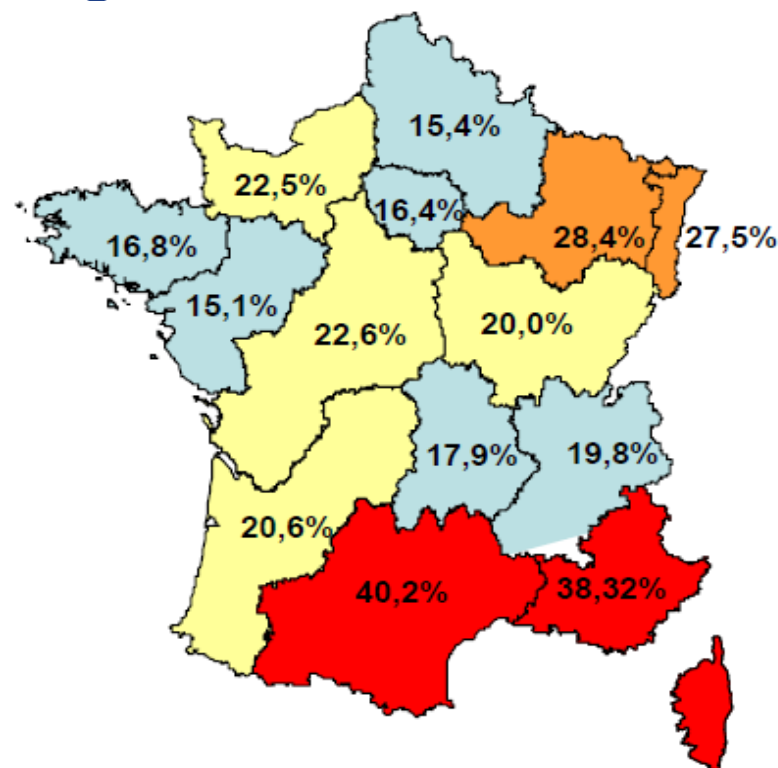
Hépatite E: en faire le diagnostic



- **La positivité des IgM permet le diagnostic dans >90% des cas chez l'Immunocompétent**
- Mais la réponse immune
 - **Peut être retardée** par rapport aux signes cliniques: **à répéter** à la consultation suivante si une hépatite reste inexpliquée
 - **Peut être absente chez l'immunodéprimé:** privilégier la recherche **d'ARN viral**
 - Persistance $\geq 3-6$ mois = **infection chronique**
 - **Pas d'intérêt des IgG en diagnostic**
 - **Séroréversion** chez 28–67% à 2 ans
 - Réinfections possibles
 - Grande disparité de sensibilité: comparer des prévalence avec un même test!

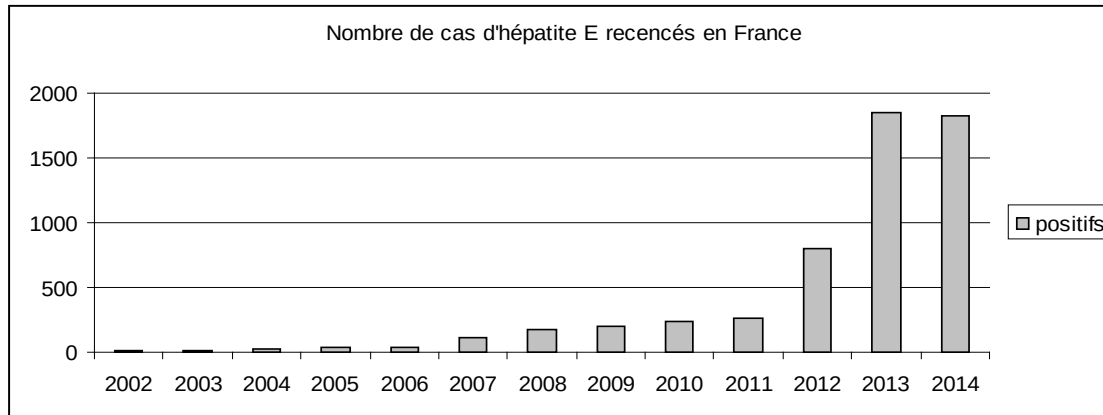
Données de séroprévalence Test IgG Wantai, donneurs de sang

Pays	Séroprévalence chez les donneurs de sang
Amérique du Nord	
Canada	6 %
USA	19 %
Asie	
Chine	33 %
Corée du Sud	23 %
Europe	
France	24 %
France (Sud Ouest)	52 %
Pays Bas	27 %
Royaume Uni	12 %
Royaume Uni (Sud Ouest)	16 %



Etude collaborative EFS (Gallian) et CNR (Izopet)

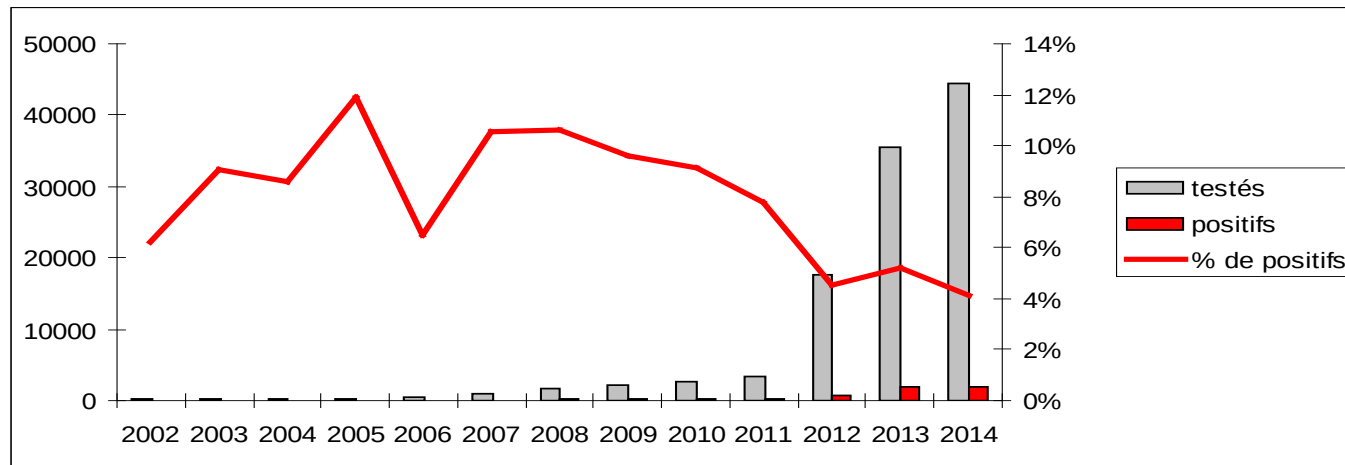
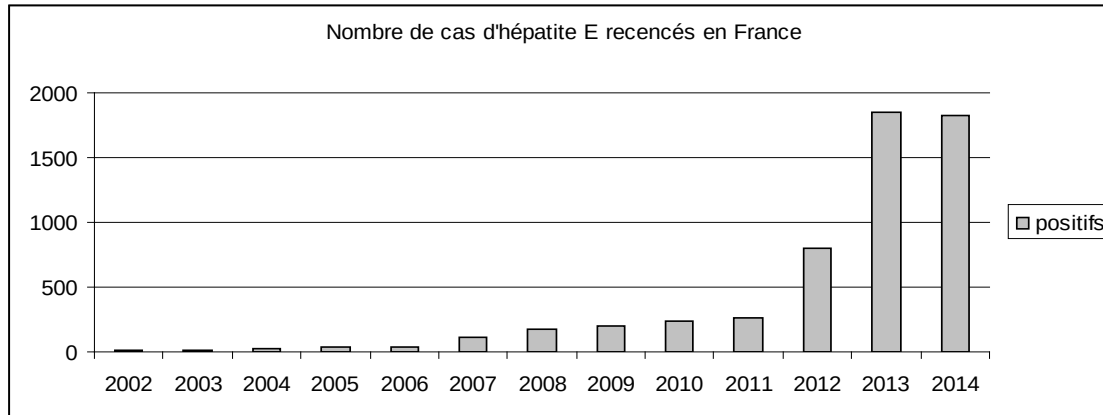
Hépatite E: émergence ou prise de conscience?



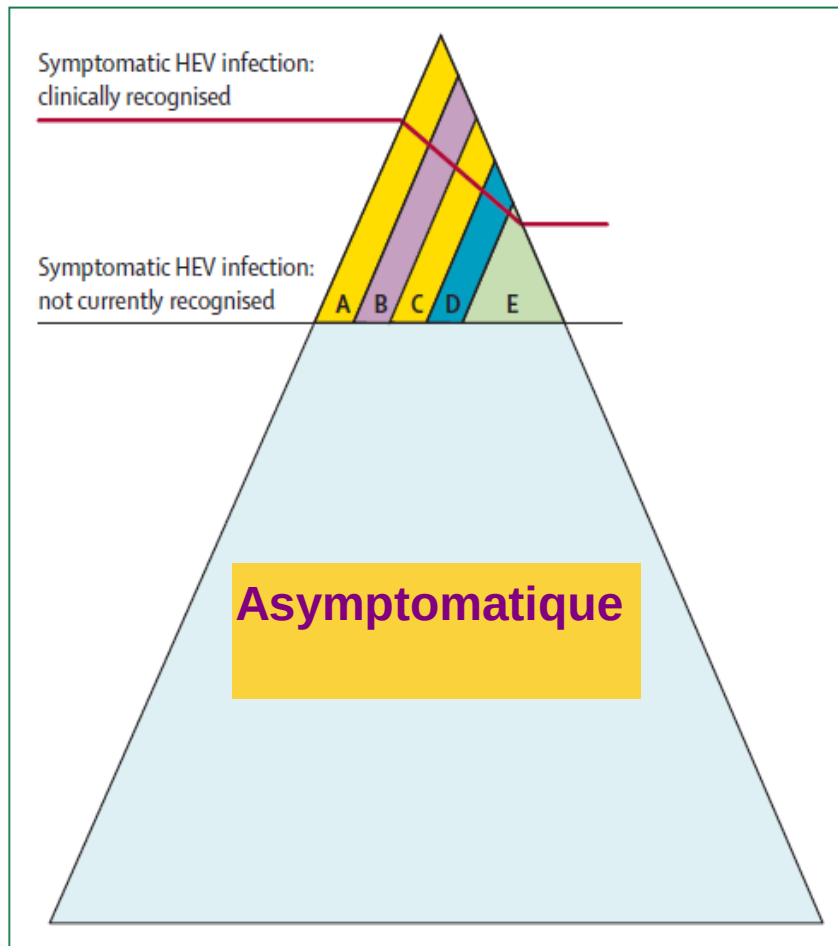
Diffusion/Amélioration des tests
diagnostiques

Optimisation du recueil

Hépatite E: émergence ou prise de conscience?



Hépatite E autochtone: Formes cliniques



A: hépatite ictérique

- Rapidement résolutive
 - Patient 50-55 ans, homme
 - comorbidités / consommation
 - Formes sévères: hépatopathie ss-jacente
-
- Fréquence? <5% des HA
 - Mortalité?

B: Infection chronique

C: Pseudotoxicité médicamenteuse

D/E: Manifestations extra-hépatiques

Toxicité médicamenteuse

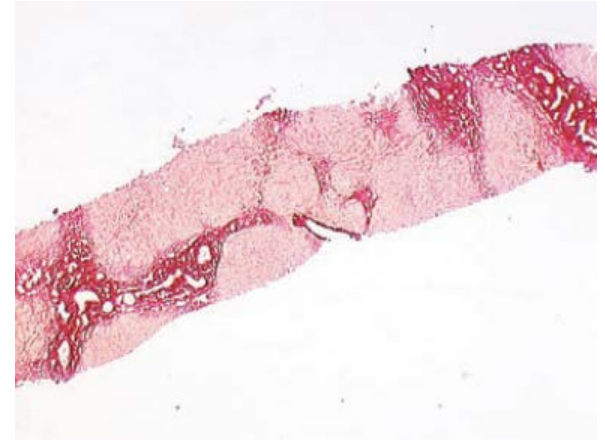
- Diagnostic basé sur l'exclusion des autres causes
- Cohort rétrospective en Ecosse: 69 patients¹
⇒ **hépatite E 12.7%**
- Cohorte prospective DILIN aux USA: 318 patients²
⇒ **hépatite E : 2.8%**

Manifestations extra-hépatiques

- Neurologiques: 5-10 % (1)
 - Guillain-Barré, méningo-encéphalite, myélite aiguë transverse, Parsonage-Turner (amyotrophie névralgique), mononeuropathies multiples
 - L'HEV accompagne 10% des PTS en Ecosse et aux Pays-Bas (2)
 - Détection du VHE dans le LCR
- Rénales
 - Glomérulonéphrites
- Hématologiques
 - Thrombopénie, anémie

Infection chronique

- Situations à risque (1)
 - Transplantés d'organes solides
 - Maladies hématologiques et greffe de moelle
 - Patients infectés par le VIH avec $CD4 < 250/mm^3$
- Infections virémiques chez 0 à 5 % des transplantés (1)
- Risque de passage à la chronicité estimé à **66%** chez transplantés d'organes (2)
- Asymptomatique avec élévation modérée des ALAT
- **Mais peut être rapidement fibrosante**
 - Cirrhoses décrites en transplantation rénale³ et hépatique⁴
 - Peut conduire à une TH et récidiver après TH⁴

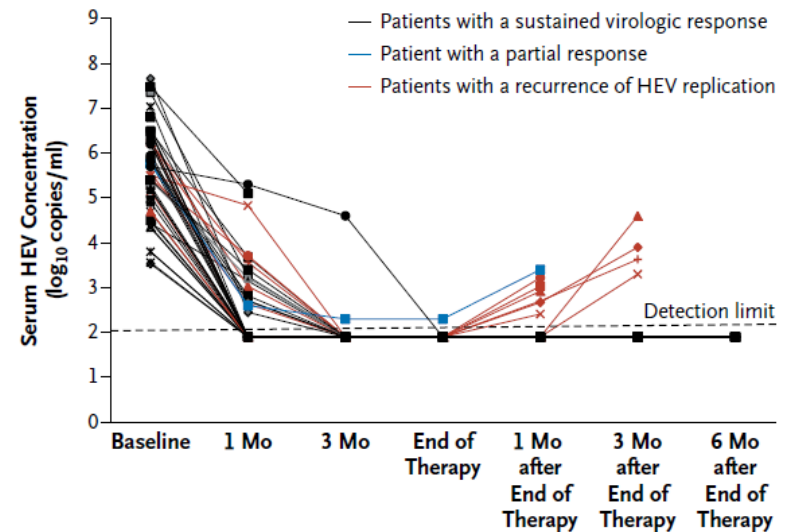


Traitement de l'infection chronique

- Réduction de l'immunosuppression
30% clearance
- Ribavirine 600 mg, 3 mois
78% de guérison (1)

Facteurs prédictifs

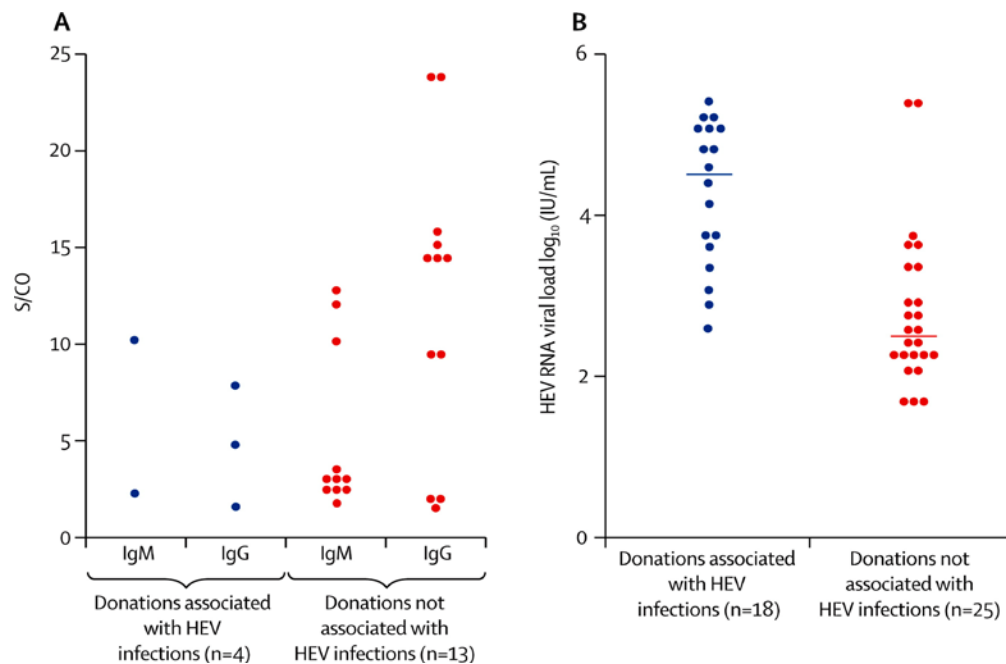
- De réponse: $\downarrow \geq 0.5 \log c/ml$ à J7 (2)
- De non réponse: ARN détectable dans les selles à M2-M3 (3)
- Une mutation de l'ARN polymérase augmente le « fitness » viral sous RBV (4)
- Mais n'impacte pas la réponse (5)



Etude multicentrique 59 patients traités (1)

Un risque transfusionnel à minimiser?

Royaume Uni: Enquête descendante



**1:2848 donneurs virémiques
< 50% de receveurs infectés**

3 infections chroniques/43 :
identifiées, traitées, guéries

DGV non recommandé

Transmission associée aux donneurs séronégatifs à charge virale élevée



Un risque transfusionnel à minimiser?

- France: bilan de 16 enquêtes ascendantes

Year (transfusion)	2006	2008	2011	2012	2013
Number of cases	1	1	3	5	6
Number of transfusions (/ 100 000)	2 616 542 (0,04)	2 850 812 (0,03)	3 102 356 (0,10)	3 185 354 (0,16)	3 180 737 (0,19)

- 9 infections chroniques sur 16
- Risque faible



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG

Courrier de Janvier 2015

Mais

Objet : arrêt de la préparation, conservation, distribution et de la délivrance de Plasma SD de l'EFS et dispositions prises par l'EFS pour garantir l'autosuffisance en plasma et la fourniture de plasma VHE négatif à la suite de l'arrêt de la délivrance de plasma SD.

Prévention du risque zoonotique

- Information et précautions d'hygiène



PRODUIT A CUIRE (CUISSON A COEUR)*



LE POINT SUR

RISQUES INFECTIEUX
→ VIH-SIDA/IST/Hépatites



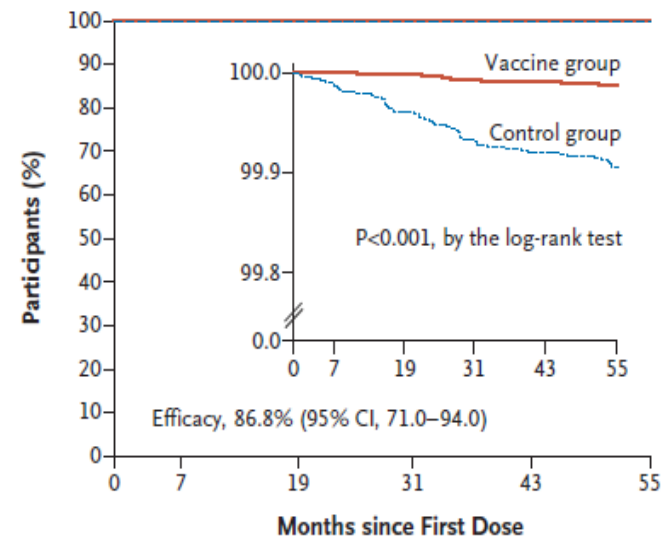
MINISTÈRE DU TRAVAIL,
DE L'EMPLOI
ET DE LA SANTÉ

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



Quelle place pour un vaccin?

- **Hecolin**
 - Testé en Chine : ~ 112000 sujets - 16-65 ans
 - Doses 0-1-6 mois
 - Suivi à 5 ans
- Persistance d'IgG détectables chez 87% des sujets vaccinés initialement séronégatifs
- Zone d'Incidence faible
2.1 vs 0.3 cas /10,000 pers.-années
génotype 4
- Efficacité vaccinale : **86.8% (71-94)**



No. at Risk							
Vaccine group	56,302	56,215	56,022	55,774	55,484	55,240	
Control group	56,302	56,209	55,977	55,718	55,436	55,185	
Cumulative No. of Participants with Hepatitis E							
Vaccine group	0	0	1	4	5	7	
Control group	0	6	22	38	45	53	

Incidence cumulée sur 55 mois après 1^{ère} dose

POINTS FORTS

- Deux profils épidémiologiques
 - Pays Pauvres Virus humains (génotype 1&2)/ péril fécal
 - Pays Riches Virus zoonotiques (génotypes 3&4)/ viande infectée ou contact
- Infection fréquente à rechercher devant toute élévation des transaminases
 - Révèle souvent des co-morbidités
 - IgM chez l'immunocompétent / IgM + ARN vhez l'immunodéprimé
- Risque d'infection chronique : 66% chez les transplantés d'organe
- Traitement de l'infection chronique: Réduction de l'immunosuppression ou Ribavirine
- Prévention dans les pays riches : Hygiène !!
 - Cuisson à cœur de la viande de porc et de gibier
 - Port de gants et de bottes pour limiter la transmission par contact.