

# Hépatite E autochtone

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





**Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie  
et d'Oncologie Digestive 2011**

**CONFLITS D'INTÉRÊT**

Aucun conflit d'intérêt

# Introduction

- **Données anciennes :**
  - Hépatite d'importation
  - Sujet jeune
  - Formes graves chez la femme enceinte

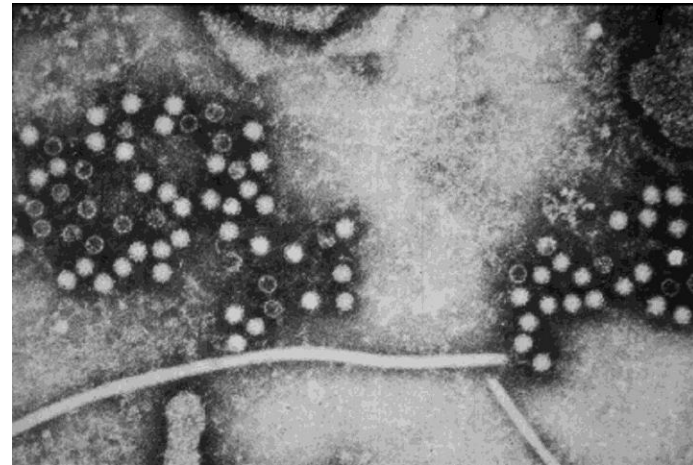
# Introduction

- **Données anciennes :**
  - Hépatite d'importation
  - Sujet jeune
  - Formes graves chez la femme enceinte
- **Données épidémiologiques nouvelles :**
  - Formes autochtones dans la majorité des cas
  - Zoonose
  - Parfois responsable d'hépatite sévère
  - Atteintes extra-hépatiques
  - Formes chroniques chez des patients immunodéprimés

# Caractéristiques virologiques

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

Balayan Intervirology 1983



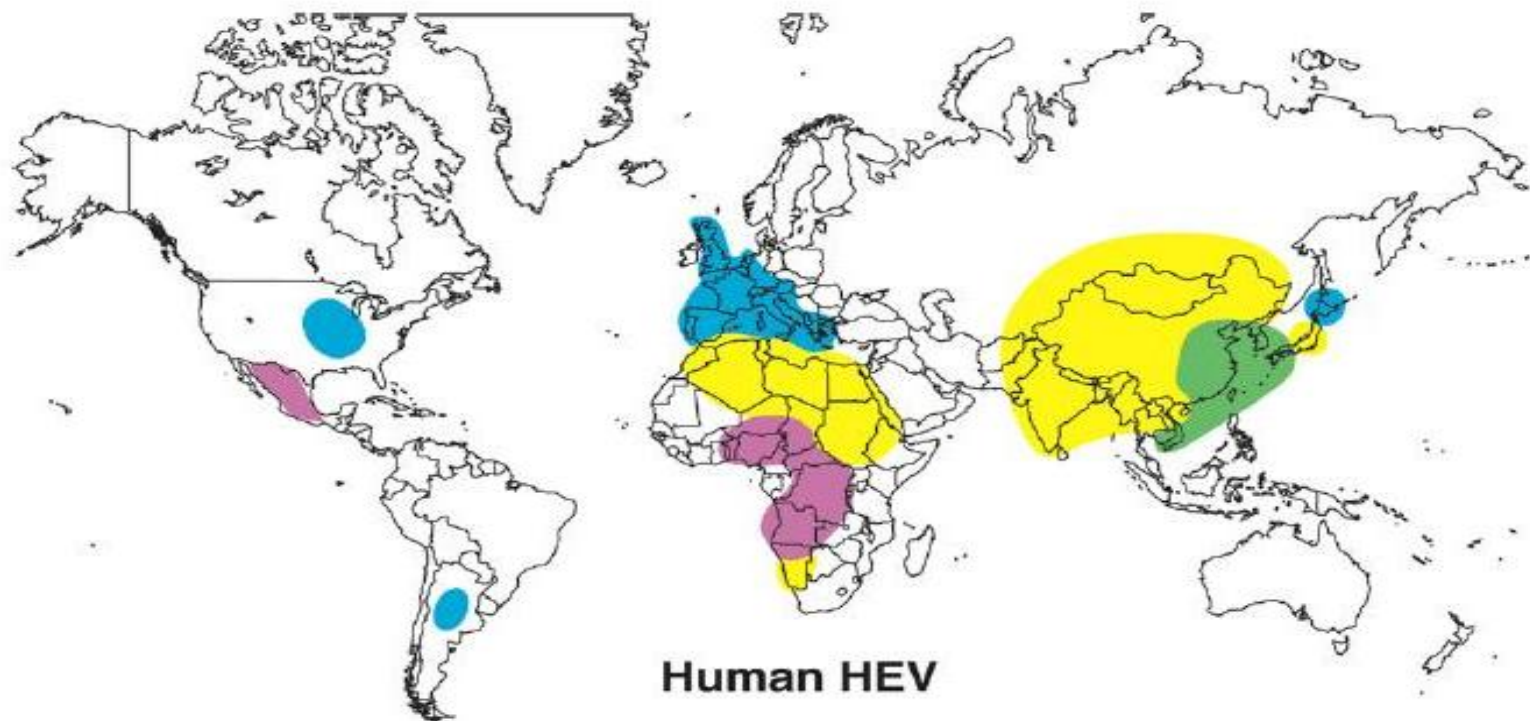
- **1989** : Ag spécifique du VHE dans le foie de macaques infectés expérimentalement

Krawczynsky J Infect Dis 1989

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

Reyes Science 1990

# Epidémiologie : distribution géographique



**Human HEV**

**Geographic Distribution of Genotypes**

**Genotype:** ■ 1 ■ 2 ■ 3 ■ 4

# Modalités de transmission

1. **Transmission féco-orale** : indirecte par ingestion d'eau contaminée par les excréments humains
2. **Transmission de personne à personne faible** : rareté des cas secondaires (0,7 à 2% vs 50 à 70% pour le VHA)
3. **Transmission verticale materno-foetale**
  - Foetus contaminé par passage transplacentaire au cours du troisième trimestre

Khuroo MS, J Viral Hepat. 2009

4. **Zoonose** : réservoir animal
  - Porcs, sangliers, cerfs, (**Génotypes 3 et 4, asymptomatiques**)
  - Transmission possible à l'homme



Renou et al. Emerg Infect Dis 2007  
Tei et al. Lancet 2003  
Colson P J inf Dis 2010



Incubation de 40 jours

Asymptomatique : > 50% ?

Manifestations cliniques : < 50% ?

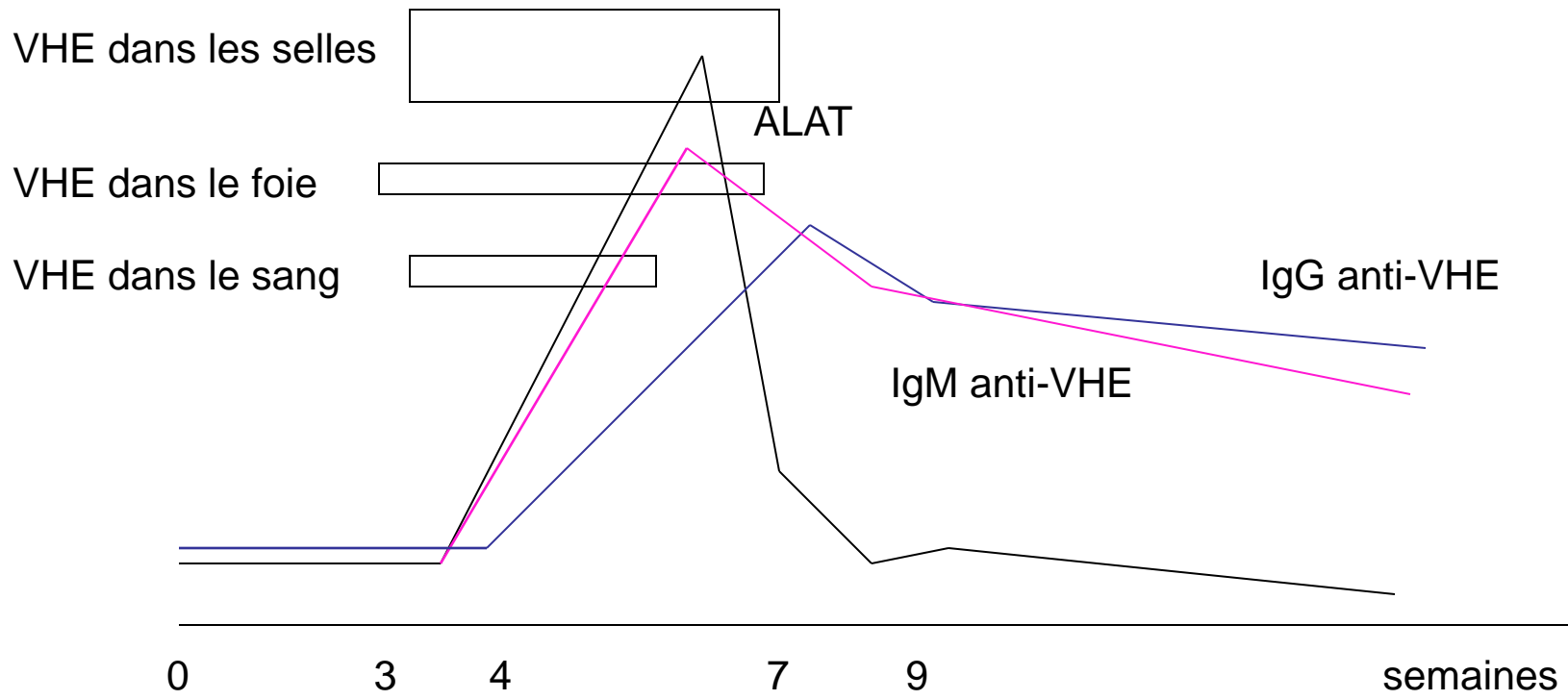
Phase prodromique de 3 à 7 jours

Phase ictérique de 1 à 2 semaines

Pas de forme chronique  
chez l'immunocompétent

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



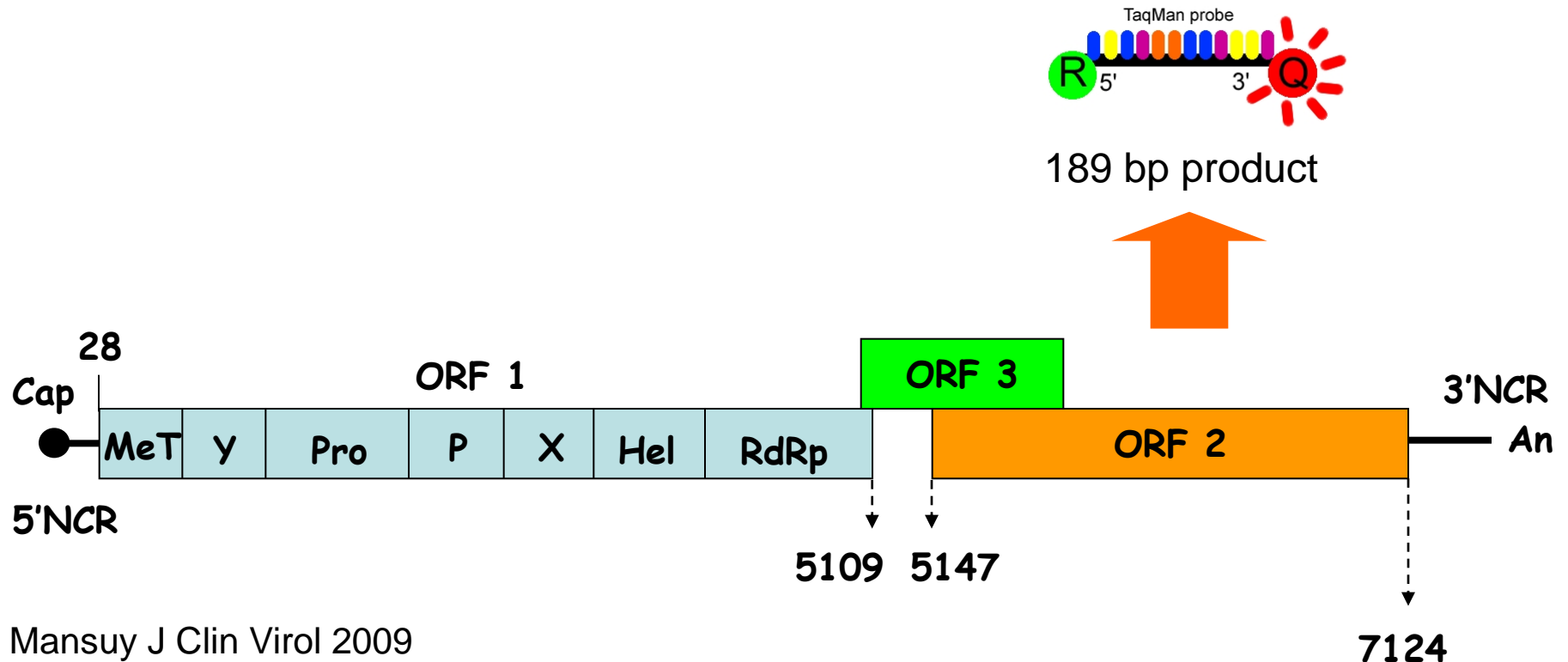


contamination

# 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 direct : détection des antigènes**
  - Kit ELISA : un peu plus précoce que Ac
  - Pas utilisé en routine

- **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

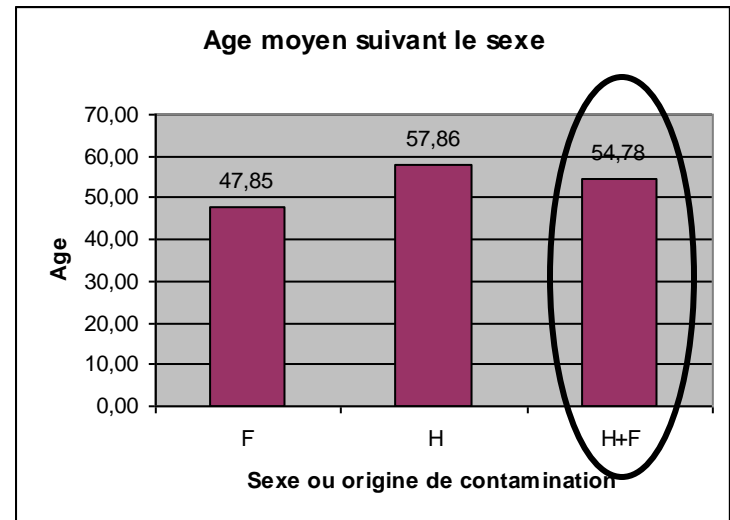
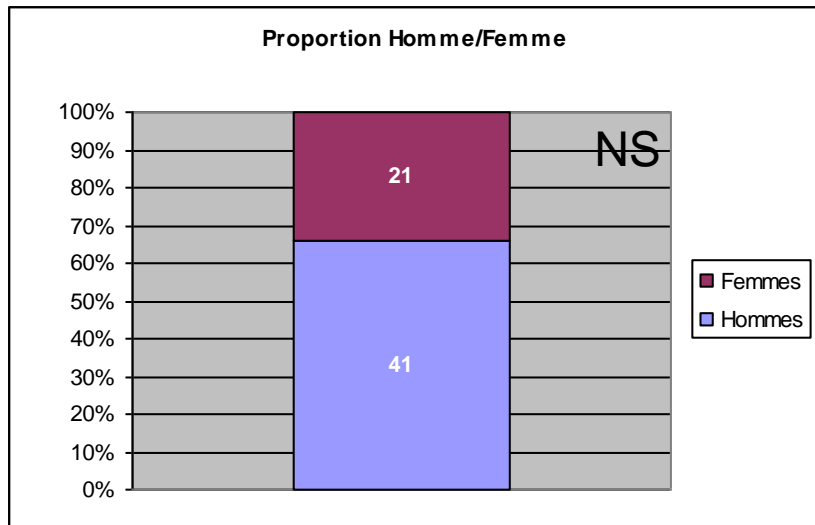
- Intérêt de la séroconversion

# Hépatite E autochtone

- Epidémiologie
- Hépatites fulminantes
- Formes chroniques chez l'immunodéprimé
- Atteintes extra-hépatiques

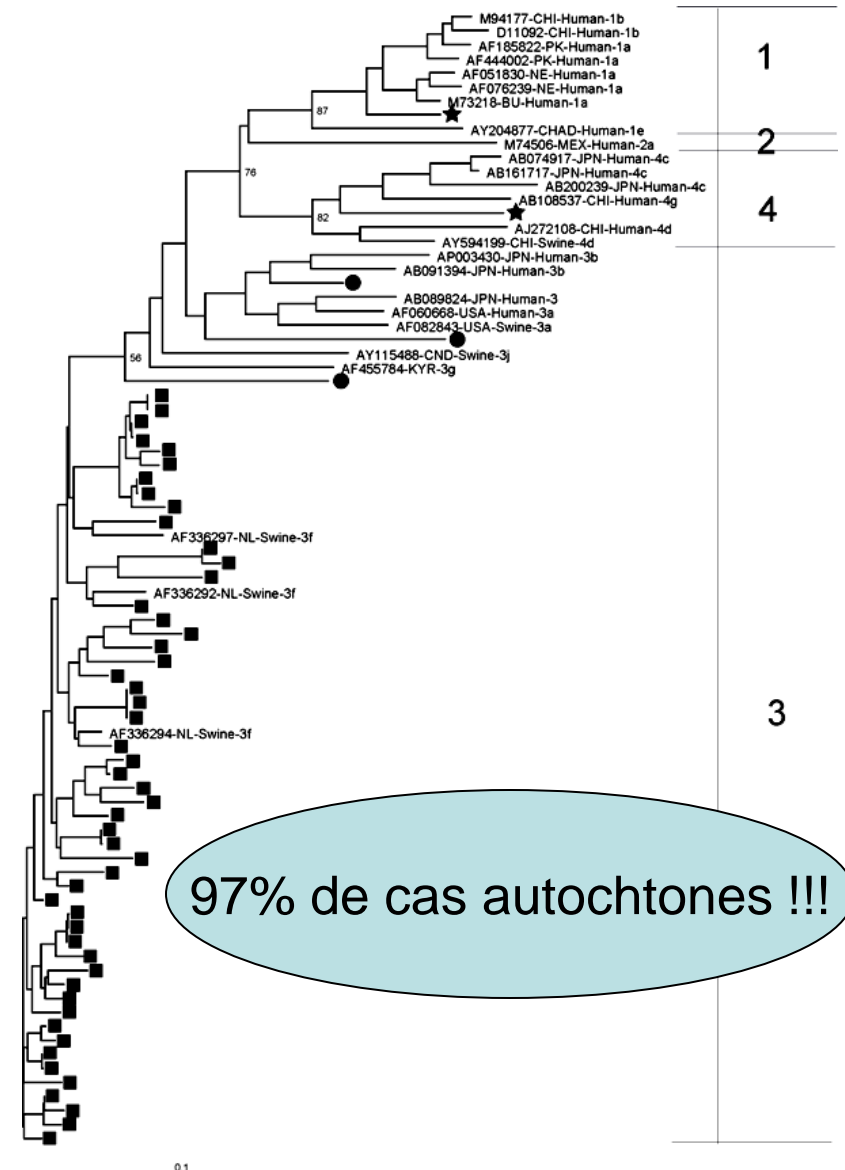
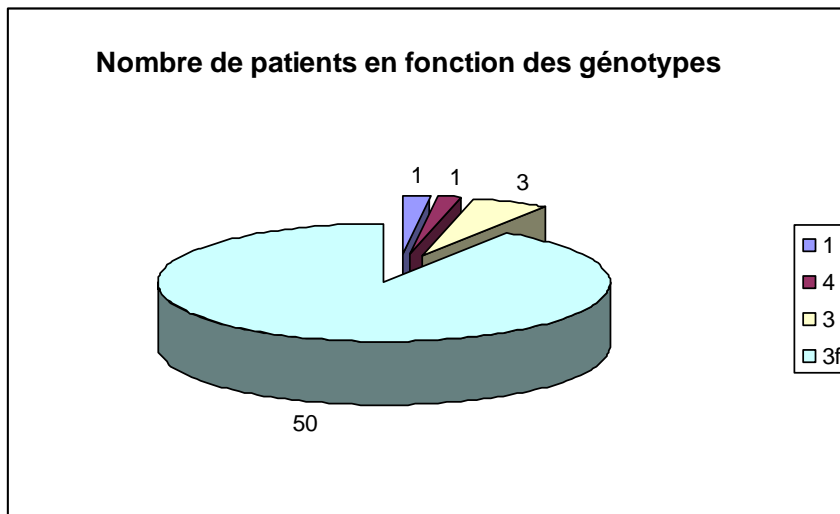
# Hépatite E dans le sud-ouest : Epidémiologie

62 patients consécutifs de 2003 à 2007



# Hépatite E dans le sud-ouest

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



# 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

Kamar NEJM 2008

- Chez les patients avec cirrhose
  - Prévalence de 20 %





# Hépatite E autochtones

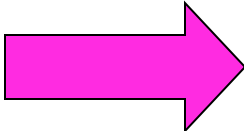
- Epidémiologie
- Hépatites fulminantes
- Formes prolongées chez l'immunodéprimé
- Atteintes extra-hépatiques

# Expérience toulousaine : formes fulminantes

Variables	Severe form (encephalopathy)  (n = 7)	Mild form (no encephalopathy)  (n = 33)	Univariate analysis
Age (Year)	65 ± 11	56 ± 18	NS
Sex (M/F)	5/2	25/8	NS
Active alcohol abuse > 40g/day (Yes/no)	5/2	6/27	p = 0.04
Chronic liver disease (Yes/no)	6/1	4/29	p < 0.0005
Length of hospitalisation (Days)	21 ± 18	6 ± 6	p < 0.0005
Death (Yes/no)	5/2	0/33	p < 0.0005
Aspartate transaminase AST* (< 35 IU/L)	3181 ± 1512	1833 ± 1498	p = 0.037
Alanine transaminase ALT* (< 45 IU/L)	3230 ± 2003	2408 ± 1855	NS
Alkaline phosphatase (100-280 IU/L)			NS
γGT (11-60 IU/L)			p = 0.053
Bilirubin(μmol/L)	350 ± 218	134 ± 107	p < 0.0005
Prothrombin index (%) <sup>Φ</sup>	37 ± 16	78 ± 24	p < 0.0005
Accderin (%) <sup>Φ</sup>	56 ± 24	112 ± 41	p = 0.002

Mortalité si ECP : 71%

# Hépatite aiguë E au cours des hépatopathies chroniques

- Jan 2008 à dec 2010
  - Région toulousaine
  - 35 cas d'hépatite E
  - Patients immunocompétents
- 
- 8 cas de cirrhose et 1 fibrose sévère (25%)

# Hépatite E autochtone

- Epidémiologie
- Hépatites fulminantes
- Formes prolongées chez l'immunodéprimé
- Atteintes extra-hépatiques

# Formes prolongées chez l'immunodéprimé : Transplantés rénaux et hépatiques

- 33 cas d'hépatite aiguë E (854 transplantations au total)
  - 27 suivis > 6 mois
- Pas de symptômes : 17/27 (63%)
- Asthénie, arthralgies, myalgies
- 1 ictère
- Pas de fièvre
- Formes autochtones
- Cytolyse 2 X N

# Formes prolongées chez l'immunodéprimé : Transplantés rénaux et hépatiques

- **Chez 11 patients (41%)**, disparition de la virémie dans les 6 mois et jusqu'à la fin du suivi : 22 mois (6-56)



Hépatite aiguë résolutive

- **Chez 16 patients (59%)**, persistance de la virémie VHE et d'une élévation des transaminases avec un suivi de 27,5 mois (7-96)



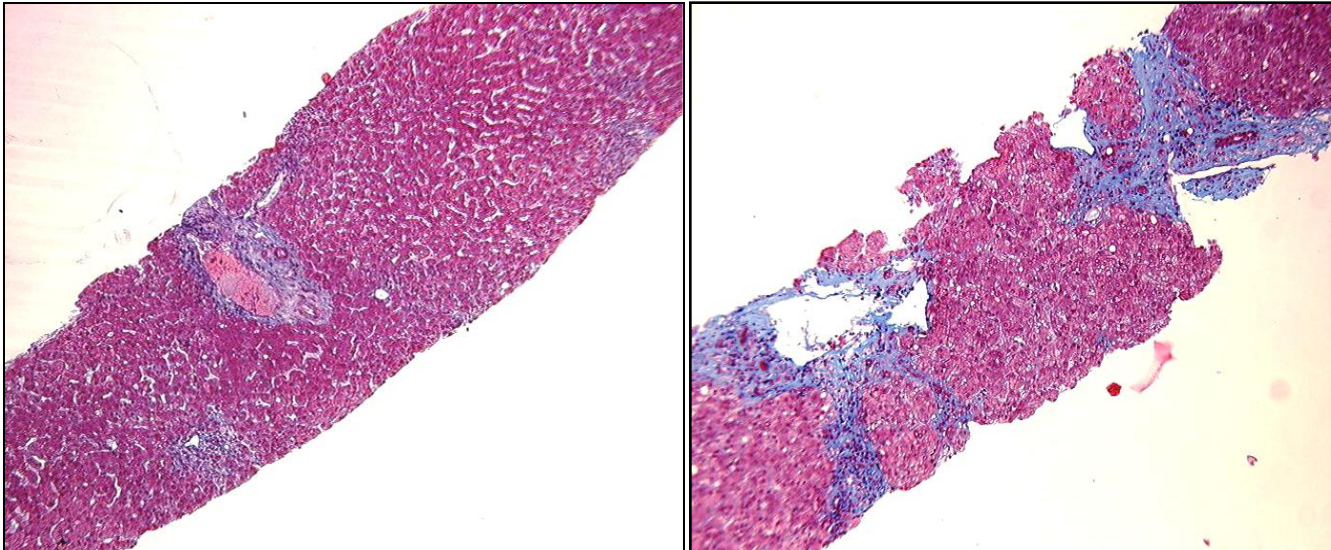
Hépatite E chronique

# Formes prolongées chez l'immunodéprimé : Transplantés rénaux et hépatiques

-Augmentation du score de fibrose

- **Métavir** : de 1 (1-2) à 2 (1-3)

-3 patients ont développé une cirrhose : 2 DCD des complications de la cirrhose

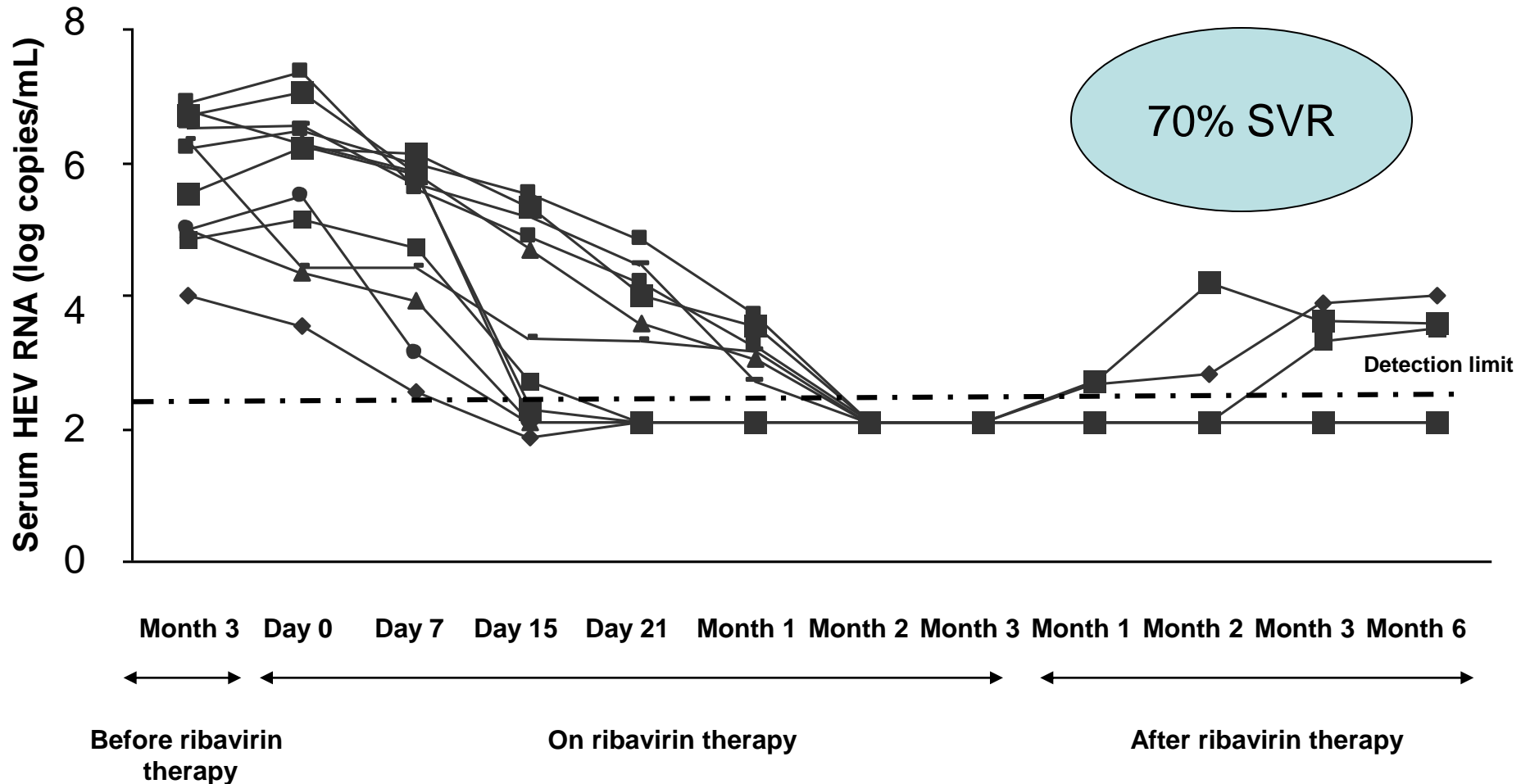


Kamar Am J Transplant 2008, Gérolami NEJM 2008

Haagsma Liver Transplant 2008, Haagsma Liver Transplant 2009

Pischke Liver Transplantation 2009, Kamar Gastroenterology 2011

# Traitement de l'hépatite E chronique : la ribavirine

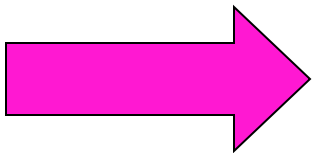




# Formes prolongées chez l'immunodéprimé : hémopathies malignes

Hépatite E diagnostiquée chez 6 patients  
(Age médian : 46.5 ans).

- 1 lymphome anaplasique à grandes cellules
- 2 leucémies aiguës myéloïdes
- 2 lymphomes du manteau
- 1 myélome multiple



# Formes prolongées chez l'immunodéprimé : hémopathies malignes

- 1 seul patient avait un ictère, **5 asymptomatiques**
- **Elévation majeure des transaminases** chez tous les patients : ASAT 504 UI/L (110-2309), ALAT 672 UI/L (261-4273).
- Ac dirigés contre le VHE n'étaient présents que chez 2/6 patients.
- Virémie persistante au delà de 6 mois chez 3 patients (186, 270, 360 jours) mais **clairance virale à terme chez tous les patients**
- **Virus identique chez 2 patients, témoignant d'une transmission nosocomiale.**

# Hépatite E autochtones

- Epidémiologie
- Hépatites fulminantes
- Formes prolongées chez l'immunodéprimé
- Atteintes extra-hépatiques

# Hépatite E et thrombopénie

- 3 patients
- Génotype 3f
- Thrombopénie < 10 000
- Plaquettes normalisées à J12

# Hépatite E et formes neurologiques

- 126 patients avec une hépatite E aiguë ou chronique
- 2 centres hospitalo-universitaires (Toulouse, Truro UK)
- **Complications neurologiques : 5,5%**
- 3 cas de polyradiculonévrite inflammatoire
- Un syndrome de Guillain Barré
- Une plexoradiculite brachiale bilatérale
- Une encéphalite
- Une ataxie et myopathie des ceintures
- 1 décès, 3 guérisons

Patients immunocompétents  
ou  
Transplantés

## En pratique

### Quand faut il penser au VHE?

- Hépatite aiguë, en première intention
- Atteinte neurologique aiguë + cytolyse
- Thrombopénie + cytolyse
  
- Cytolyse même minime chez un patient immunodéprimé

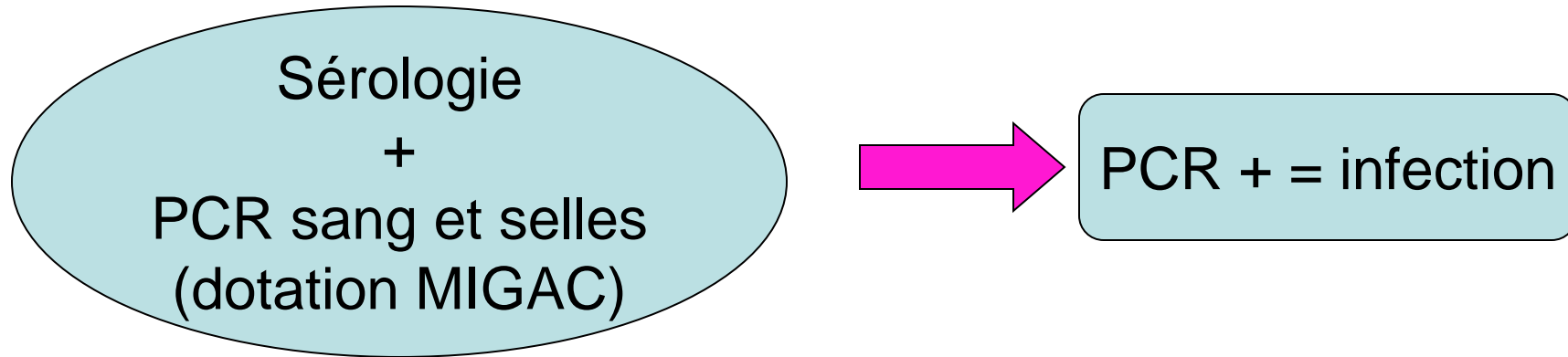
# En pratique

## Comment diagnostiquer le VHE

Sérologie  
+  
PCR sang et selles  
(dotation MIGAC)

# En pratique

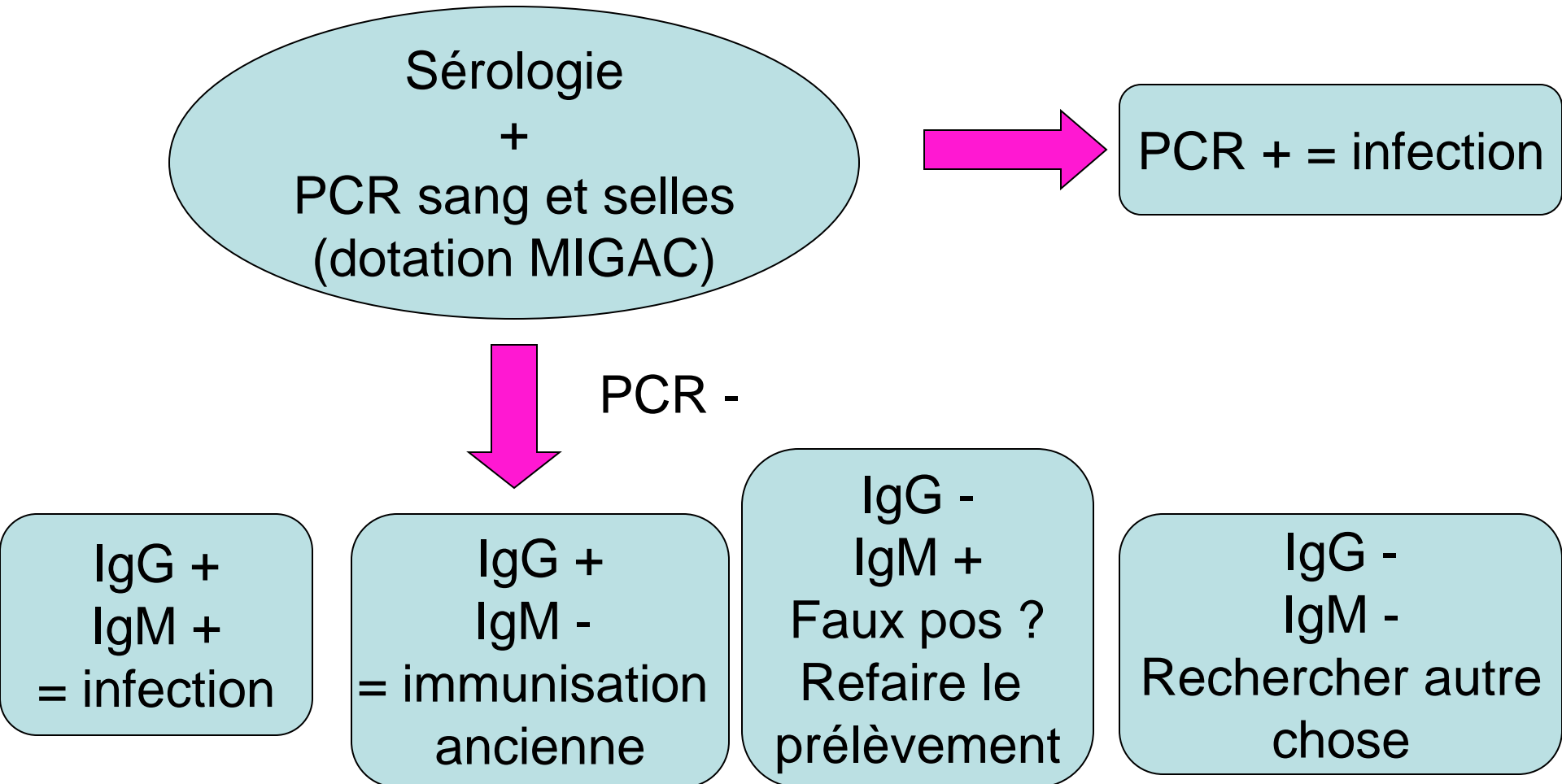
## Comment diagnostiquer le VHE





# En pratique

## Comment diagnostiquer le VHE



Service d'Hépatogastro-entérologie  
Hôpital Purpan

JM Péron  
C Bureau  
S Métivier  
JP Vinel

Service de Néphrologie et  
Transplantation  
Hôpital Rangueil

N Kamar  
L Rostaing

VHE hotline :

05 61 77 25 27

05 61 77 22 93

[Peron.jm@chu-toulouse.fr](mailto:Peron.jm@chu-toulouse.fr)

Service d'Anatomo-Pathologie  
Hôpital Purpan

J Selves

Laboratoire de Virologie  
Hôpital Purpan

JM Mansuy  
F Abravanel, F Nicot  
J Izopet