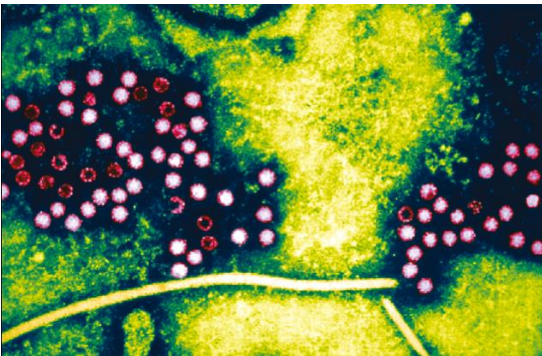


Hépatite Virale E : Epidémiologie, Histoire Naturelle, Traitement

Jean-Marie Péron
Service d'hépatologie
Hôpital Rangueil TOULOUSE



L'hépatite E

1^{ère} cause d'hépatite aiguë virale dans le monde

20 million d'infections par an

> 3 millions de formes symptomatiques : 56 600 décès

2 millions d'infections par an en Europe

> 2 000 infections documentées en France en 2014 :
99% autochtones (2302 cas en 2016 : 10 cas importés)

McCallum

1947



Hépatite A

Hépatite B

Blumberg

1965

Identification VHB

Feinstone

1973

Identification VHA

Rizzetto

1977

Identification VHD

Balayan

1983

Identification VHE

Houghton

1989

Identification VHC

Reyes

1990

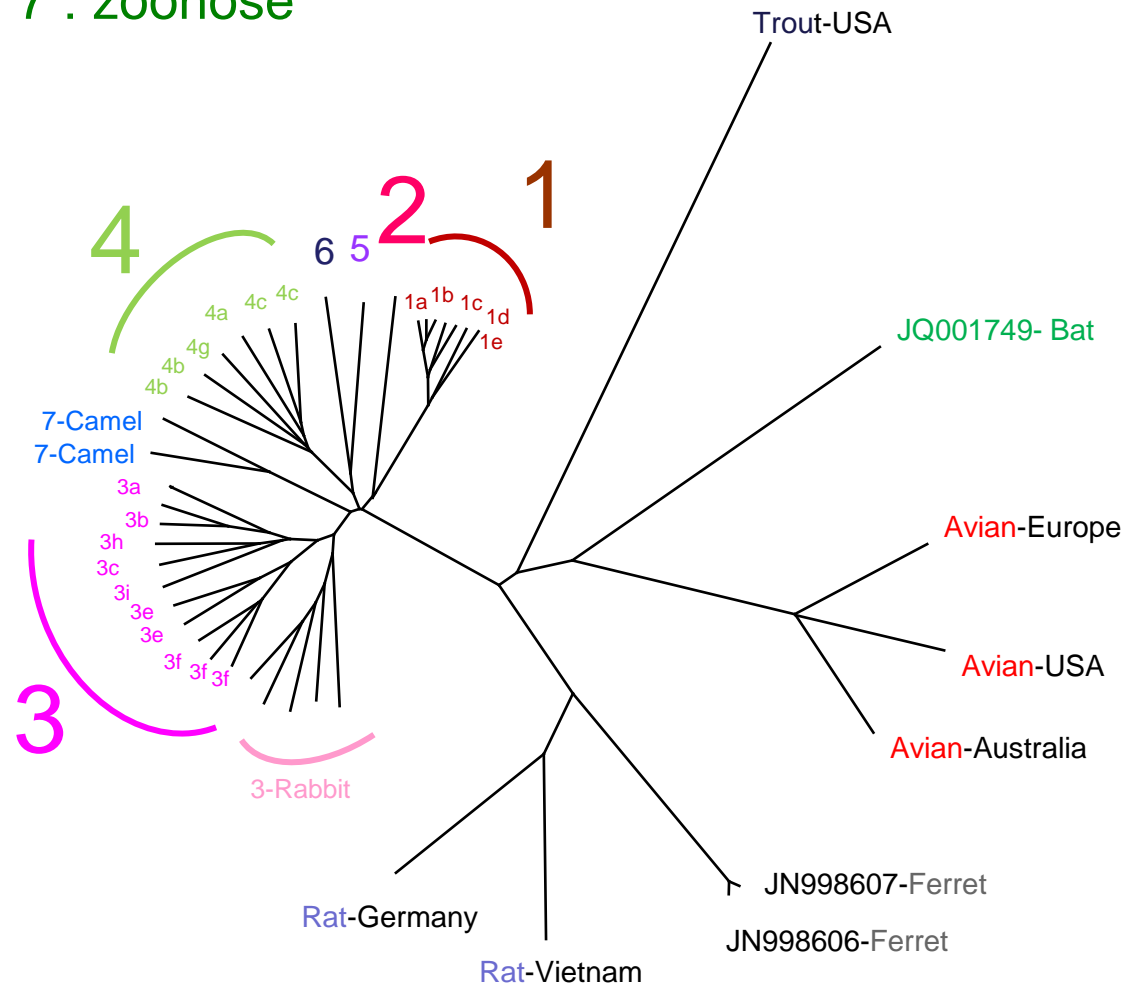
Clonage VHE

Diversité

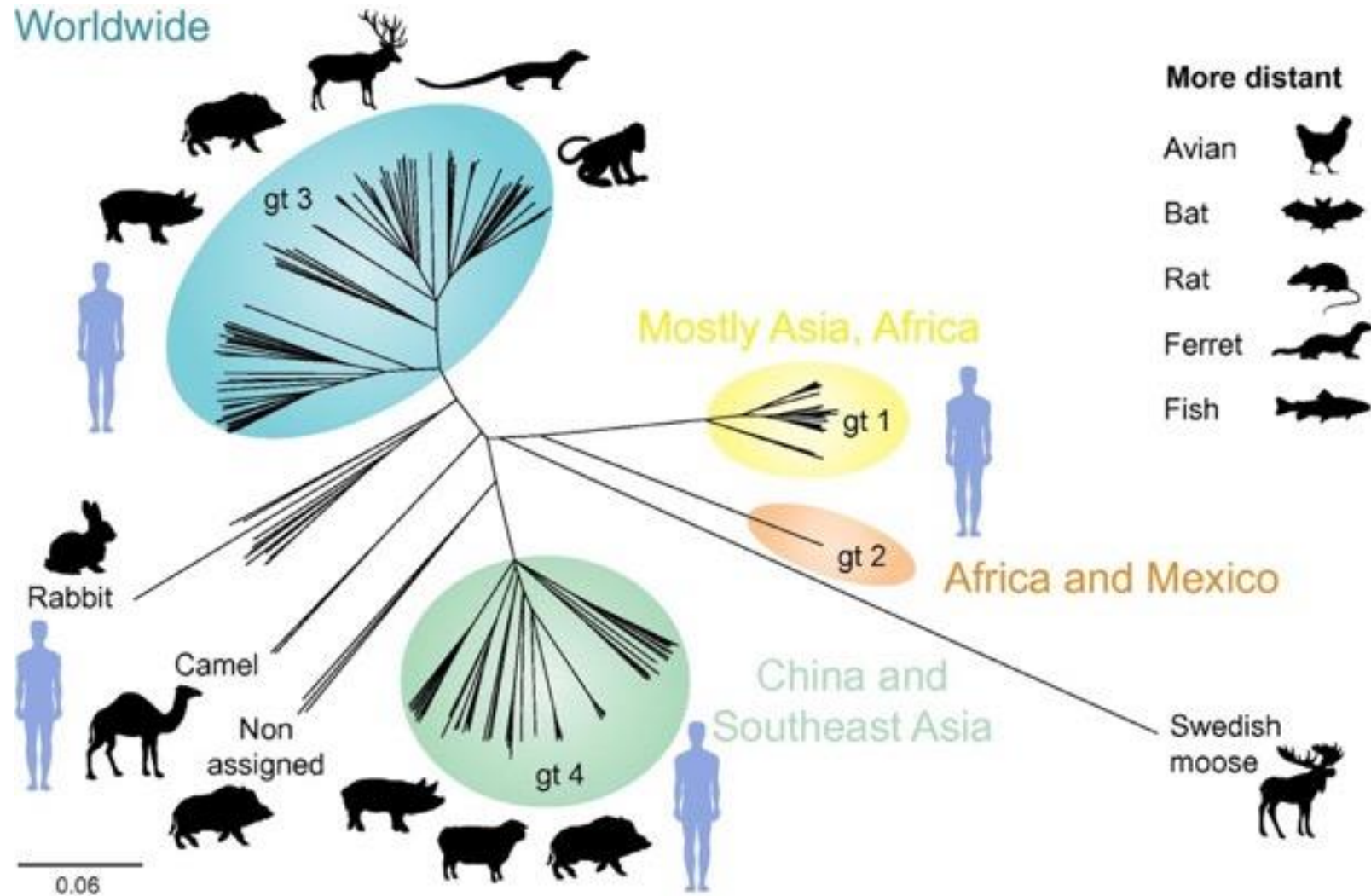
→ 7 génotypes (4 principaux)

→ génotypes 3 and 4, 7 : zoonose

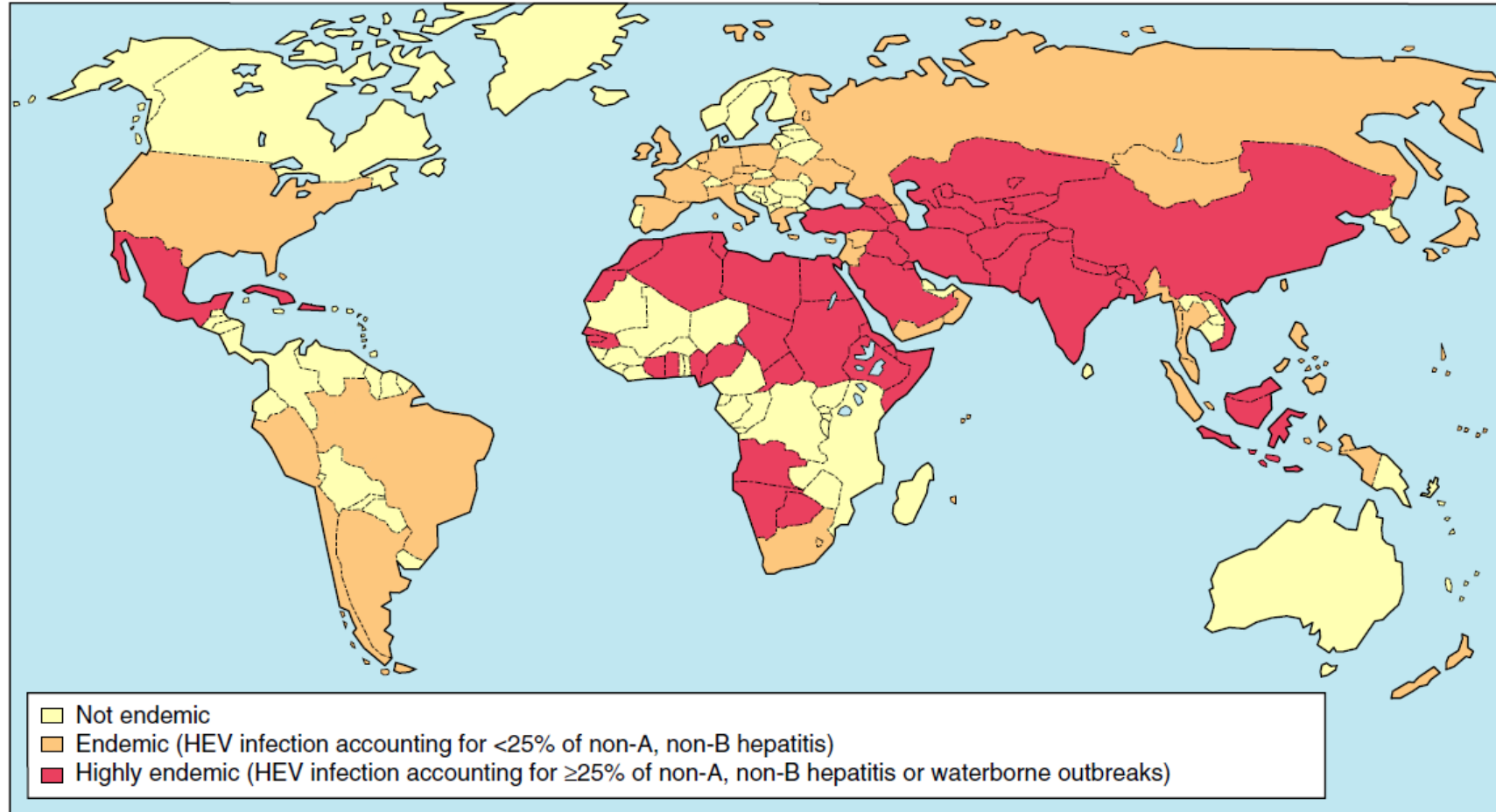
→ 1 sérotype



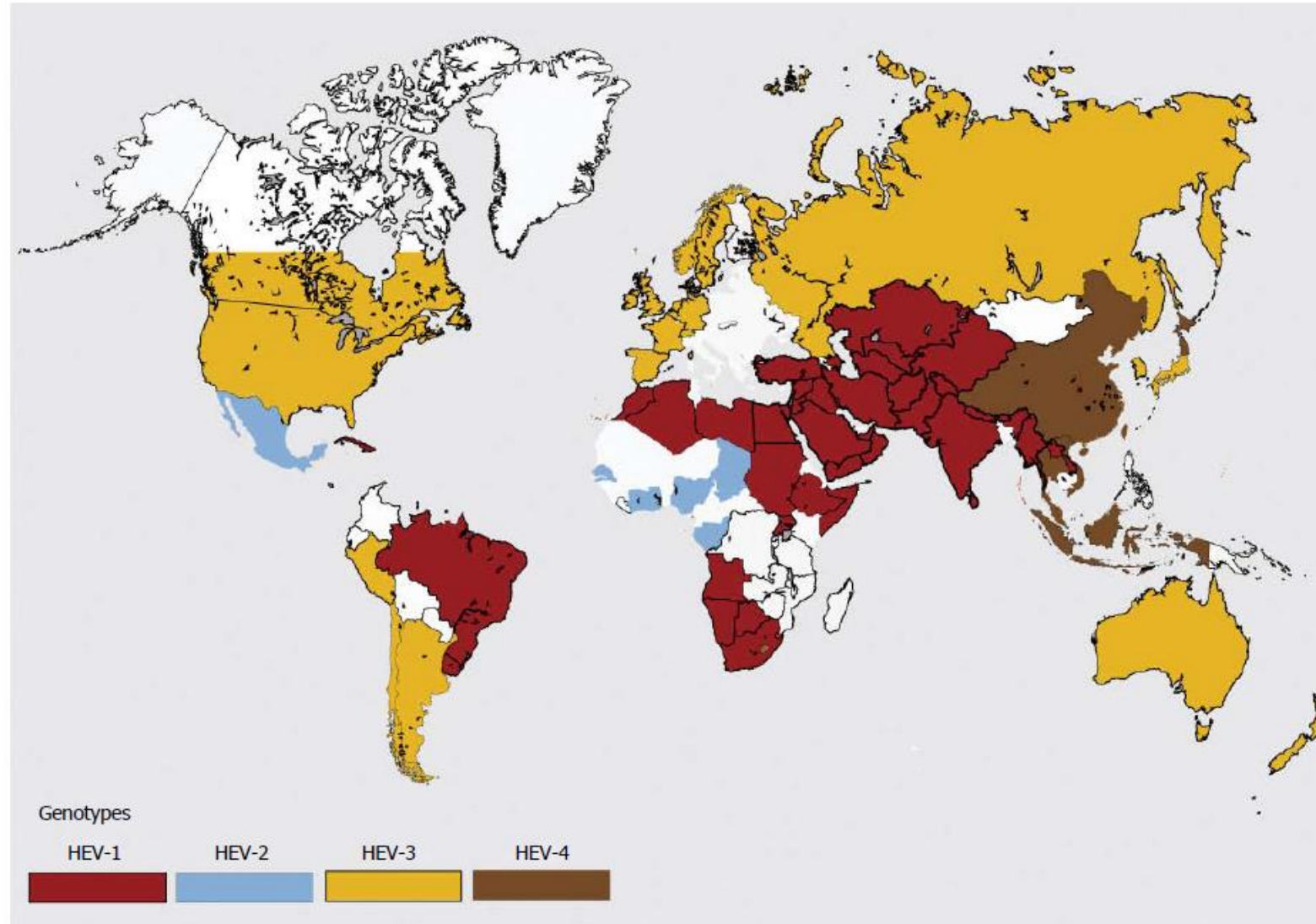
Diversité



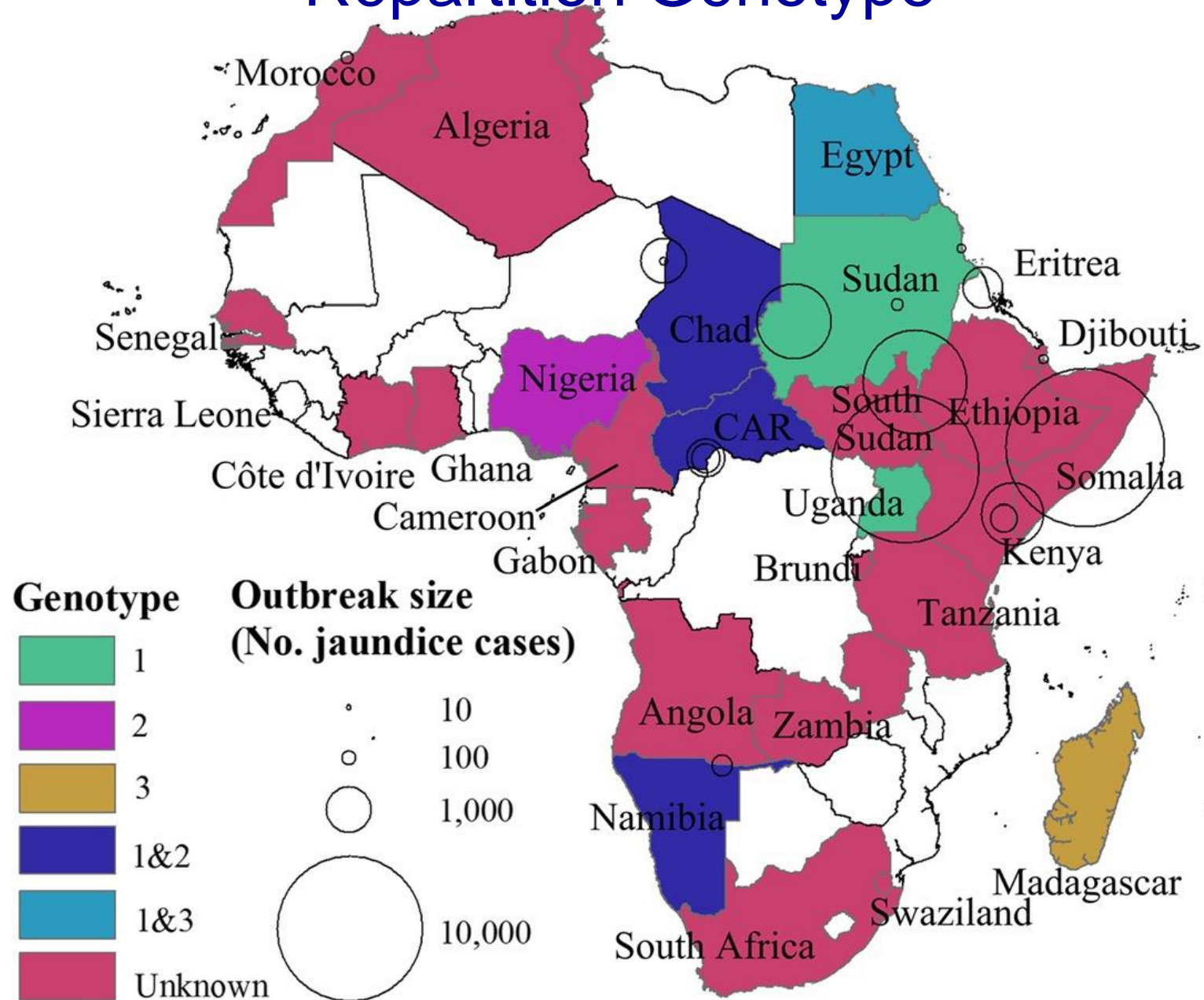
VHE (G1 G2) 1^{ère} cause d'hépatite aiguë



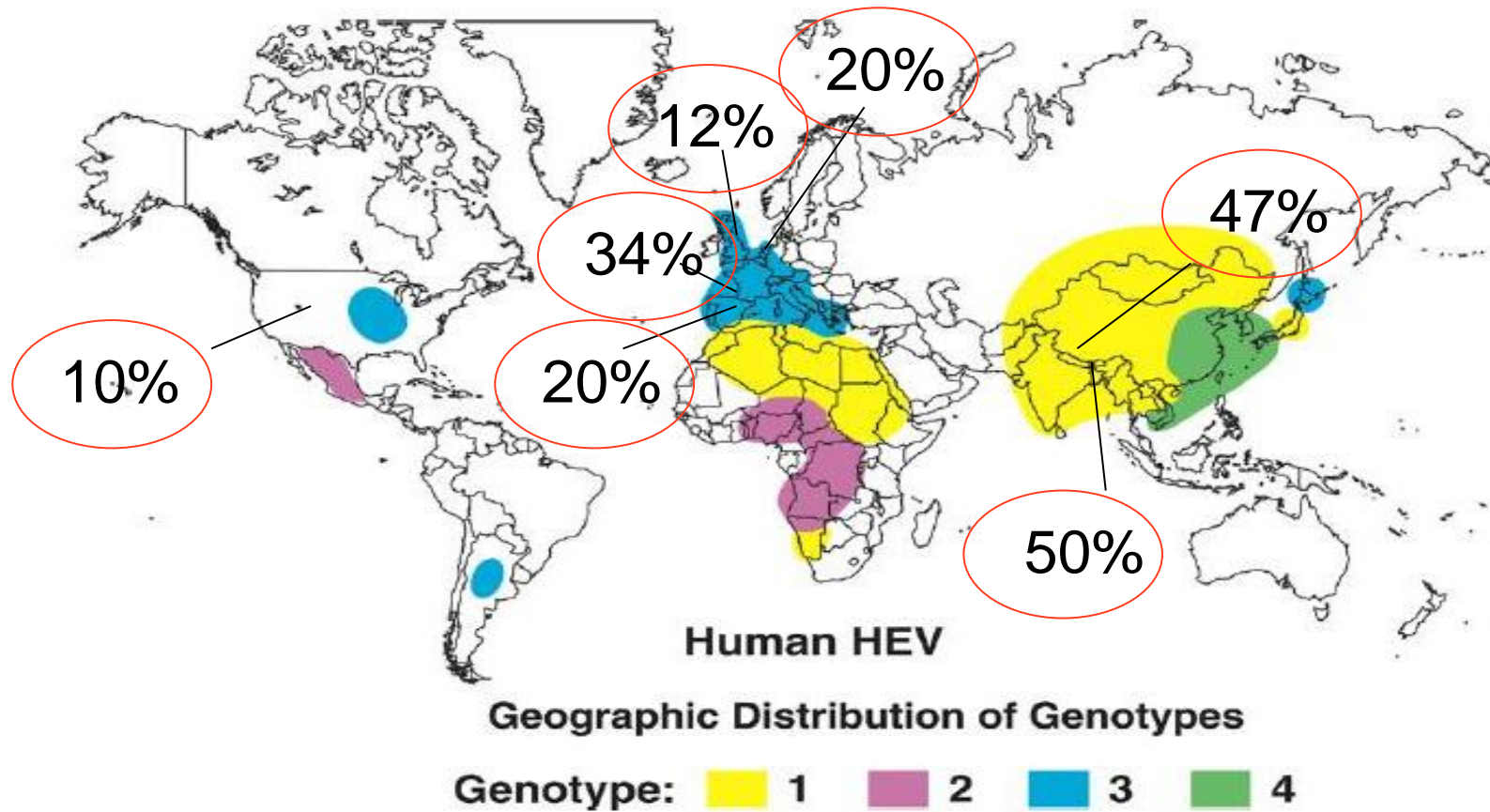
Répartition Génotype



Répartition Génotype



Séroprévalence



Stramer SL Transfusion 2015
Izopet J Clin Virol 2015
Dalton H Curr Infect Dis Rep 2014

Séroprévalence en France

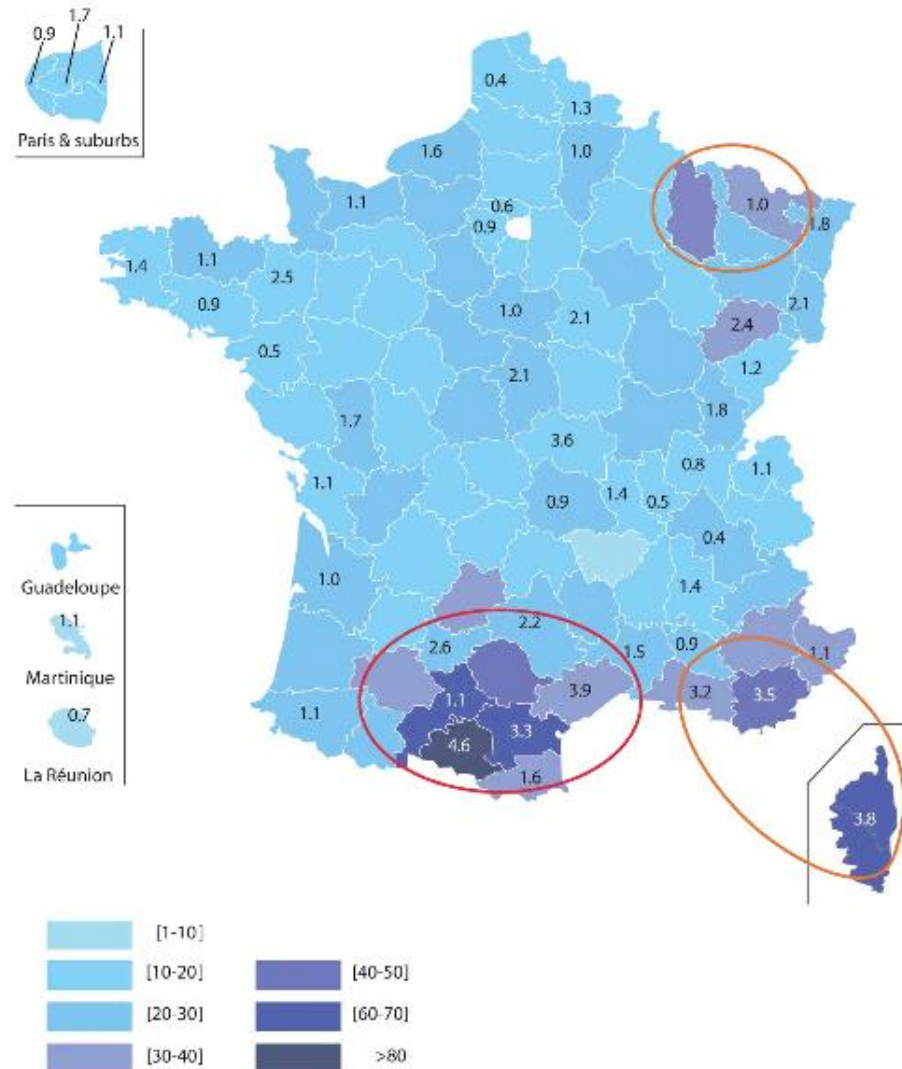
10 569 donneurs de sang

Séroprévalence : 22,4%

Haute Loire : 8%

Ariège : 86,4%

3 hotspots > 30 %

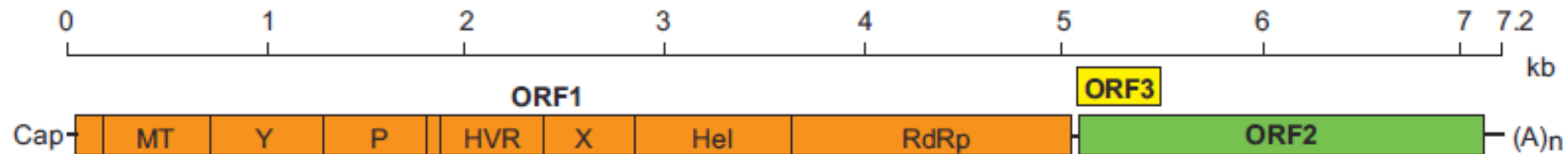


Génome HEV

Famille *Hepeviridae*, genre *Hepevirus*

Non enveloppé, capside icosaédrique, 30 nm

ARN monocaténaire



Virus présent chez l'hôte sous forme de quasi-espèce

Modalités de transmission : génotype 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 »

Modalités de transmission : génotype 1 et 2

Transmission verticale materno-foetale

Foetus contaminé par passage transplacentaire au cours du troisième trimestre



Morbidité et mortalité sévère pour l'enfant et la mère

Modalités de transmission : génotype 3 et 4

Zoonose : réservoir animal

- Porcs : séroprévalence de 65% des élevages de porc de l'ouest de la France; VHE présent dans 30% des élevages

- Bovins, caprins, ovins, cervidés

- Lapins

- Taux d'attaque clinique < 1/10



Epidémiologie : (génotype 3 et 4)

La prévalence des Ac antiVHE est **4,5 x plus importante** chez les **ouvriers en contact avec des porcs** (10,9% vs 2,4%)¹

Hépatite aiguë chez **3 patients de la même famille** et un ami ayant mangé du **cerf cru** - Mise en évidence de **l'ARN du virus dans la viande** de cerf : séquences nucléotidiques identiques²

Hépatite aiguë E chez un patient - Mise en évidence de **l'ARN du virus dans le sang** du cochon de compagnie³

¹ Withers et al. Am J Trop Hyg 2002 ²Tei et al. Lancet 2003

³Renou et al. Emerg Infect Dis 2007

Modalités de transmission (France)



Figatelles corses
58% ARN VHE positives

Colson JID 2010



Saucisses de foie de Toulouse
44% ARN VHE positives

Mansuy EID 2011

Modalités de transmission : génotype 7

Zoonose : réservoir animal

Chameau, dromadaire

VHE-7 : hépatite chronique chez un patient transplanté

Séroprévalence

Chameaux 68 %

Bédouins 22 %

Modalités de transmission (tous génotypes)

Transfusion : 2012-2013 : 225 000 donneurs de sang,

1/2848 donneurs virémiques, 71% séronégatifs

Transfusion de 62 poches contaminées

42% d'infections par le VHE

Facteurs de risque : Volume transfusé (PFC, plaquettes) - Présence d'AC chez le donneur

Charge virale VHE

Modalités de transmission (tous génotypes)

Transfusion

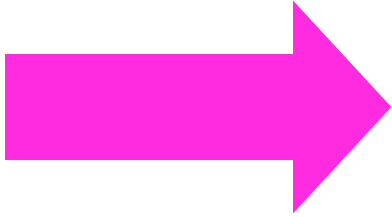
Angleterre

1/2848



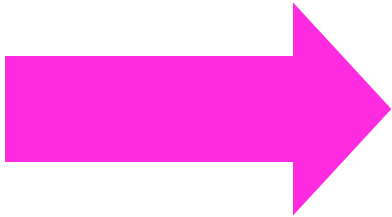
80 000 - 100 000
Patients infectés par le VHE en 1 an

Génotypes 1 et 2 :



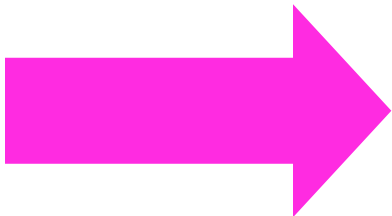
- **grandes épidémies** et cas sporadiques,
- mode de transmission :
 - eau de boisson
 - transfusion

Génotypes 3 et 4 :



- cas sporadiques,
- mode de transmission :
 - viande de porc, saucisses sèches
 - **transfusion**

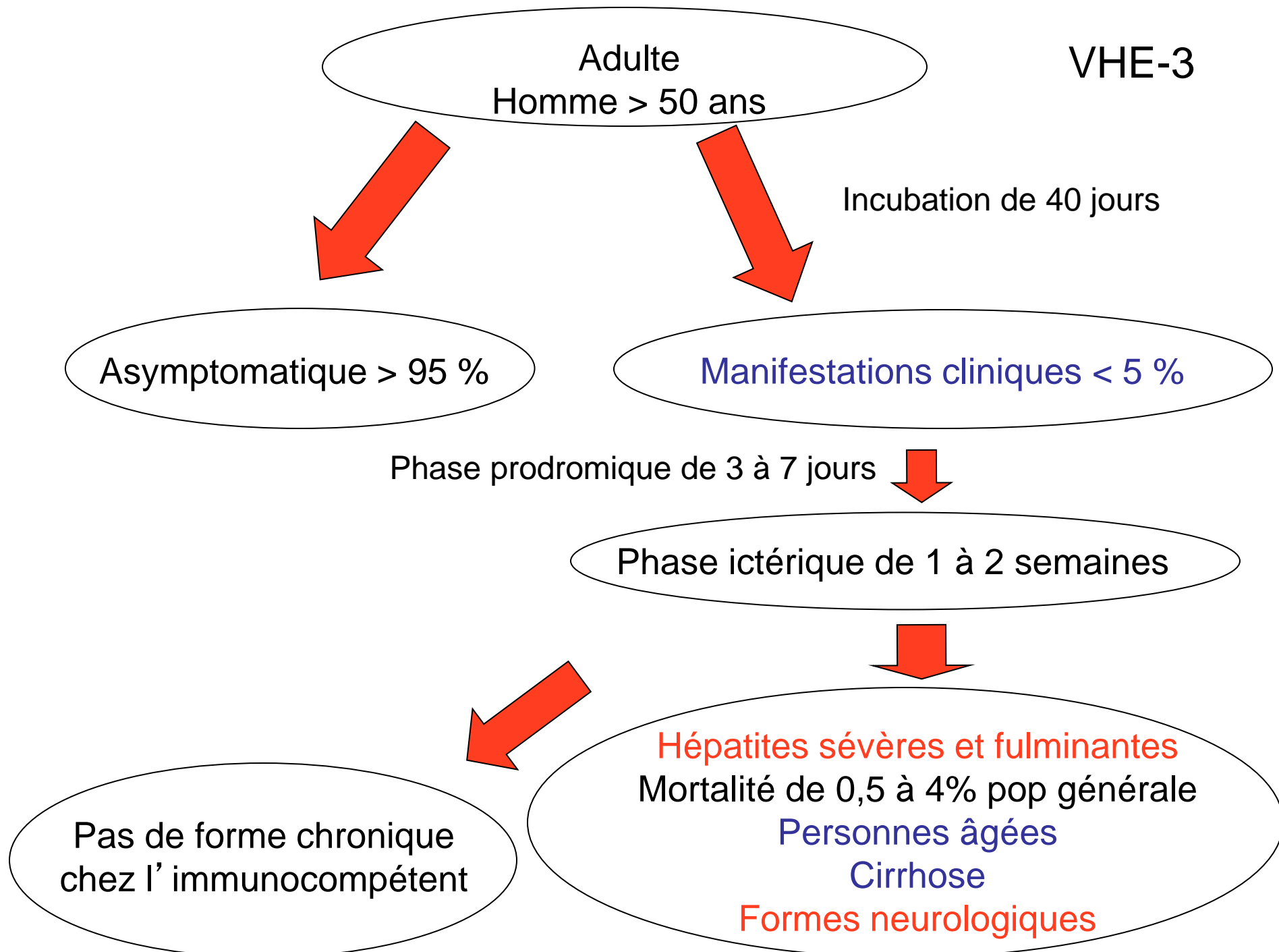
Génotype 7 :



- cas sporadiques,
- mode de transmission :
 - lait ou viande de chameau
 - transfusion

Hépatite E : signes cliniques

- Signes cliniques généraux
- Hépatites graves
- Formes neurologiques



Diagnostic

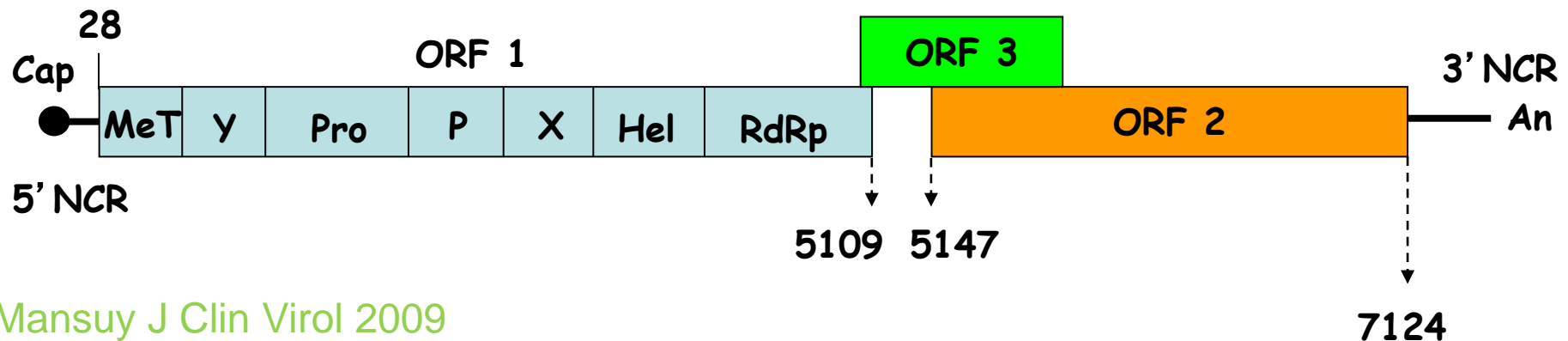
Diagnostic direct

Détection du génome viral par PCR

Preuve de la présence virale dans le sang ou les selles, LCR, urines

La région ORF3 du génome la plus conservée.

Test commerciaux



Diagnostic

Diagnostic indirect : détection des anticorps

Précoce (IgM) :

Sensibilité : 82 à 90%

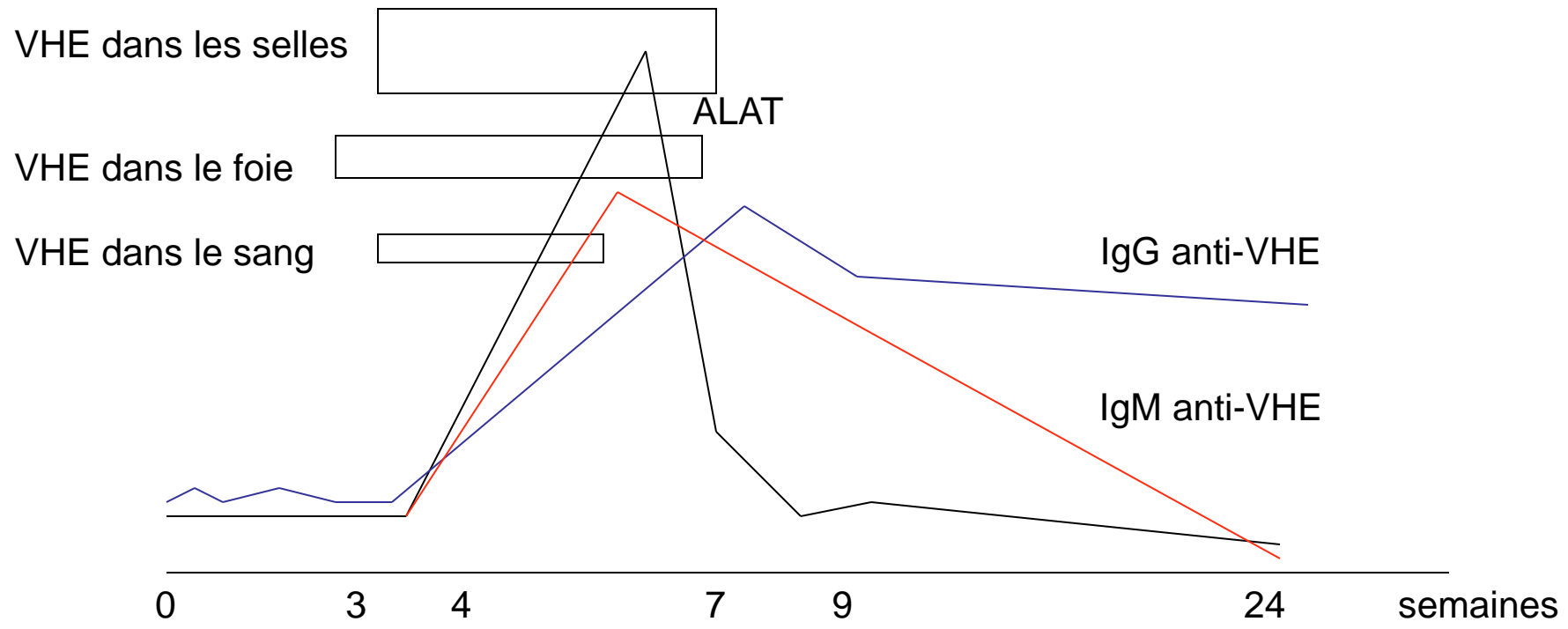
Spécificité : 99,5 à 100%

Legrand-Abravanel Clin Vaccine Immunol 2009

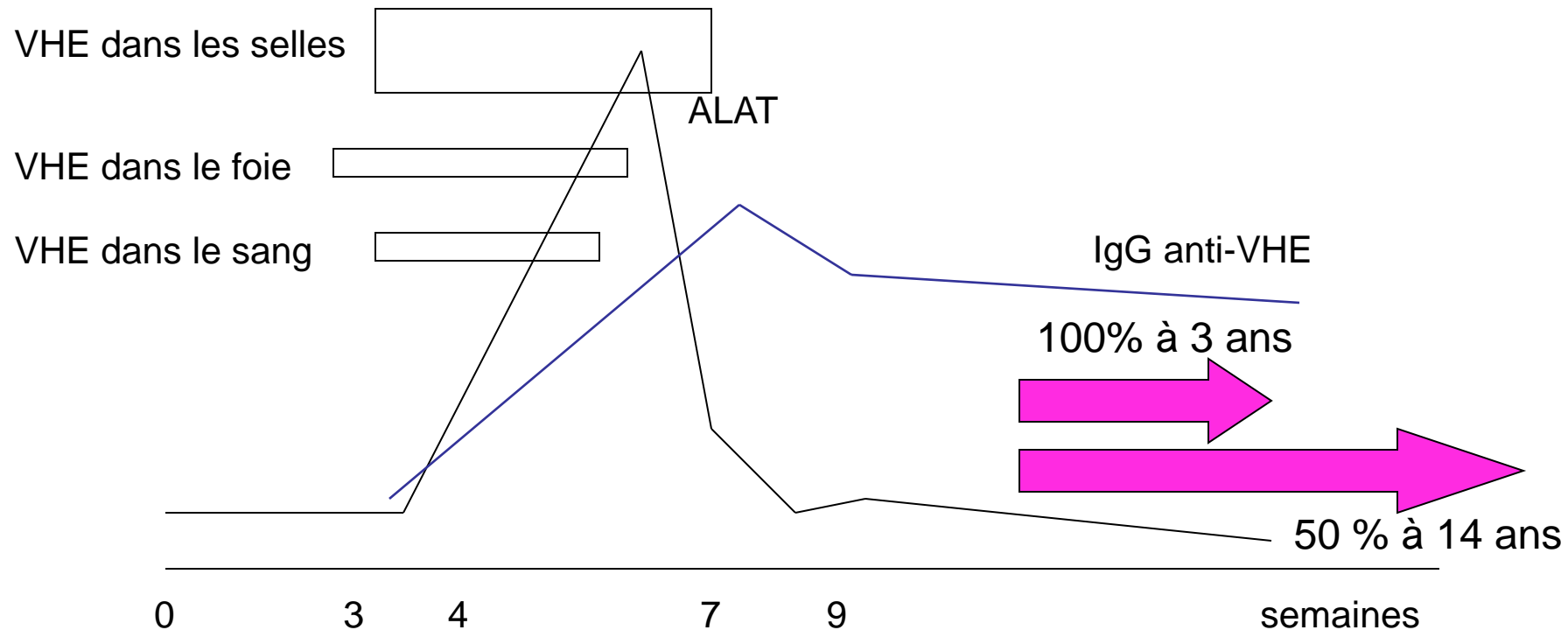
Tardifs (IgG) :

Sensibilité variable Mansuy J Clin Microbiol 2004

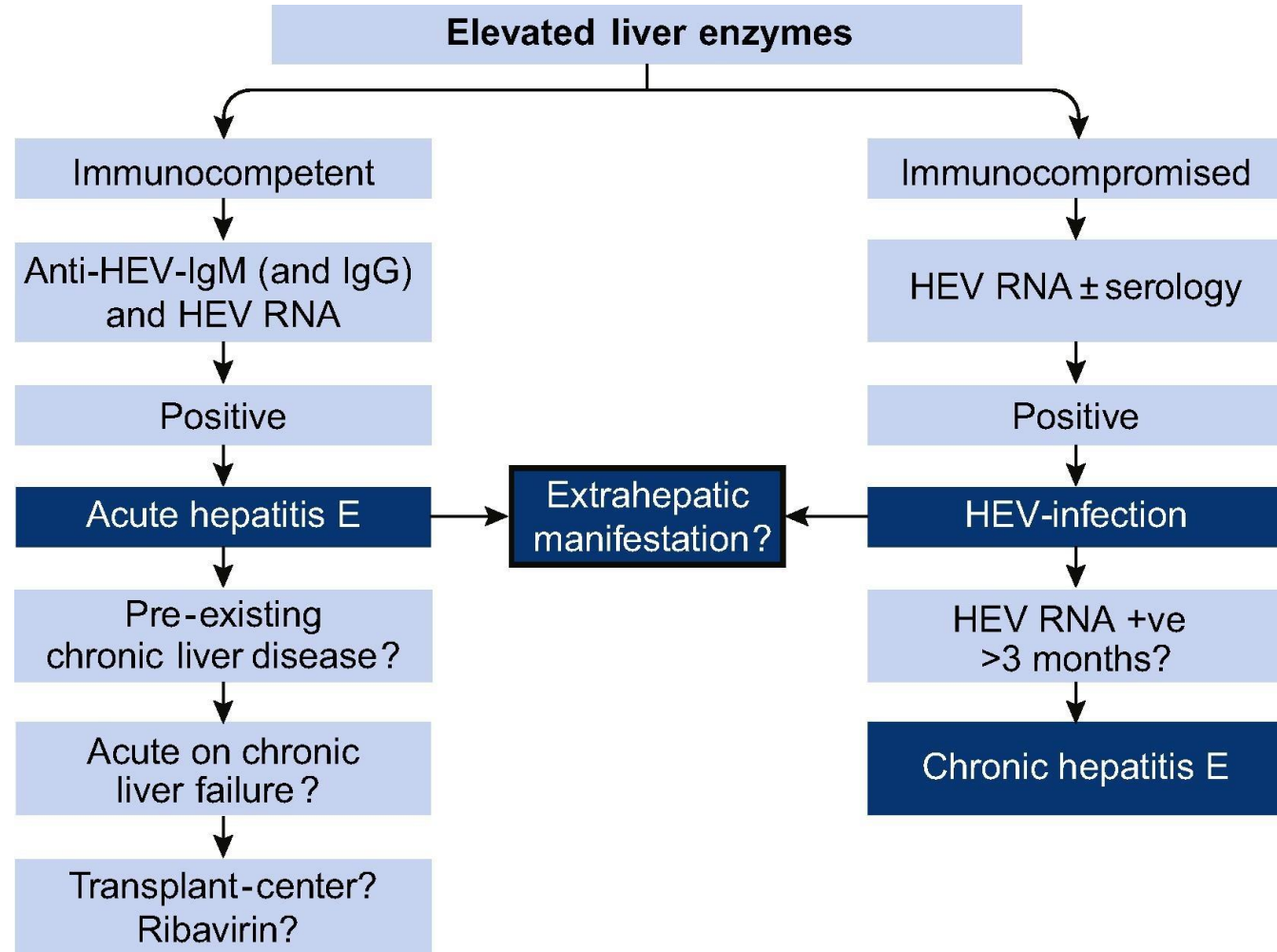
Intérêt de la séroconversion



↑
contamination



↑
contamination

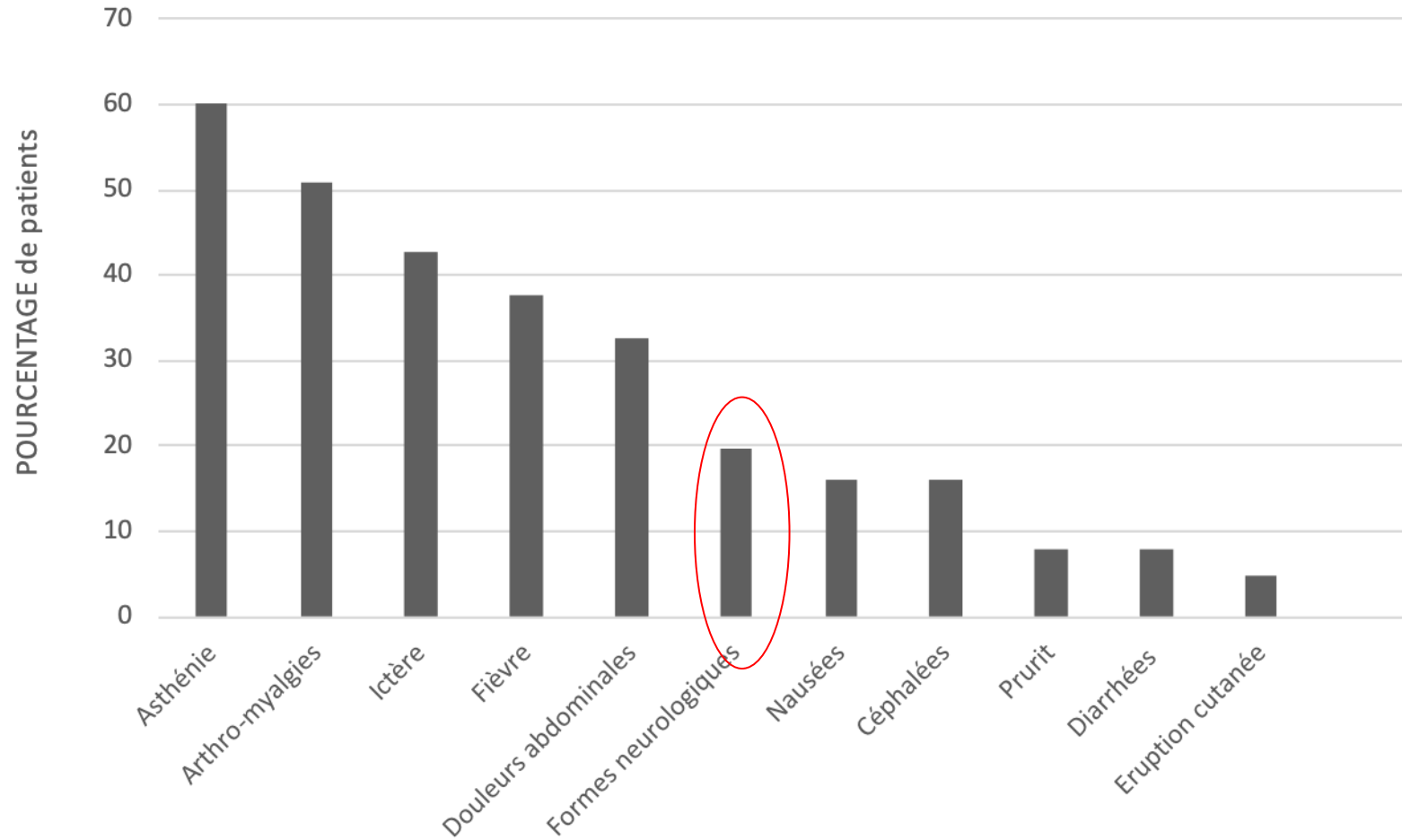


Caractéristiques cliniques

Etude CNR Jan 2015-dec 2015

Caractéristiques cliniques	N = 137
Âge au diagnostic (ans)	53 ± 14
Sexe masculin	66 %
Hospitalisation	74,5 %
Asthénie	85,4 %
Ictère	43 %
Symptômes neurologiques	16,5 %

Caractéristiques cliniques



Caractéristiques biologiques

ALAT (UI/L)	1513 ± 1686
ASAT (UI/L)	989 ± 1613
Bilirubine plasmatique (µmol/L) (55%)	108,3 ± 144
Temps de prothrombine (%)	79,5 ± 24
Phosphatases alcalines (UI/L)	309 ± 201
CRP (mg/l) (59%)	23,8 ± 35
Virémie moyenne (log) (88%)	4,87 ± 1,58

Hépatite E : patients âgés et souvent asymptomatique



Peut être prise à tort pour
une hépatite médicamenteuse

- ❑ Etude anglaise en 2007 : 12%
- ❑ Etude américaine en 2011 sur 318 cas : 3%

Hépatite E : signes cliniques

- Signes cliniques généraux
- Hépatites graves
- Formes neurologiques

Expérience toulousaine : formes fulminantes

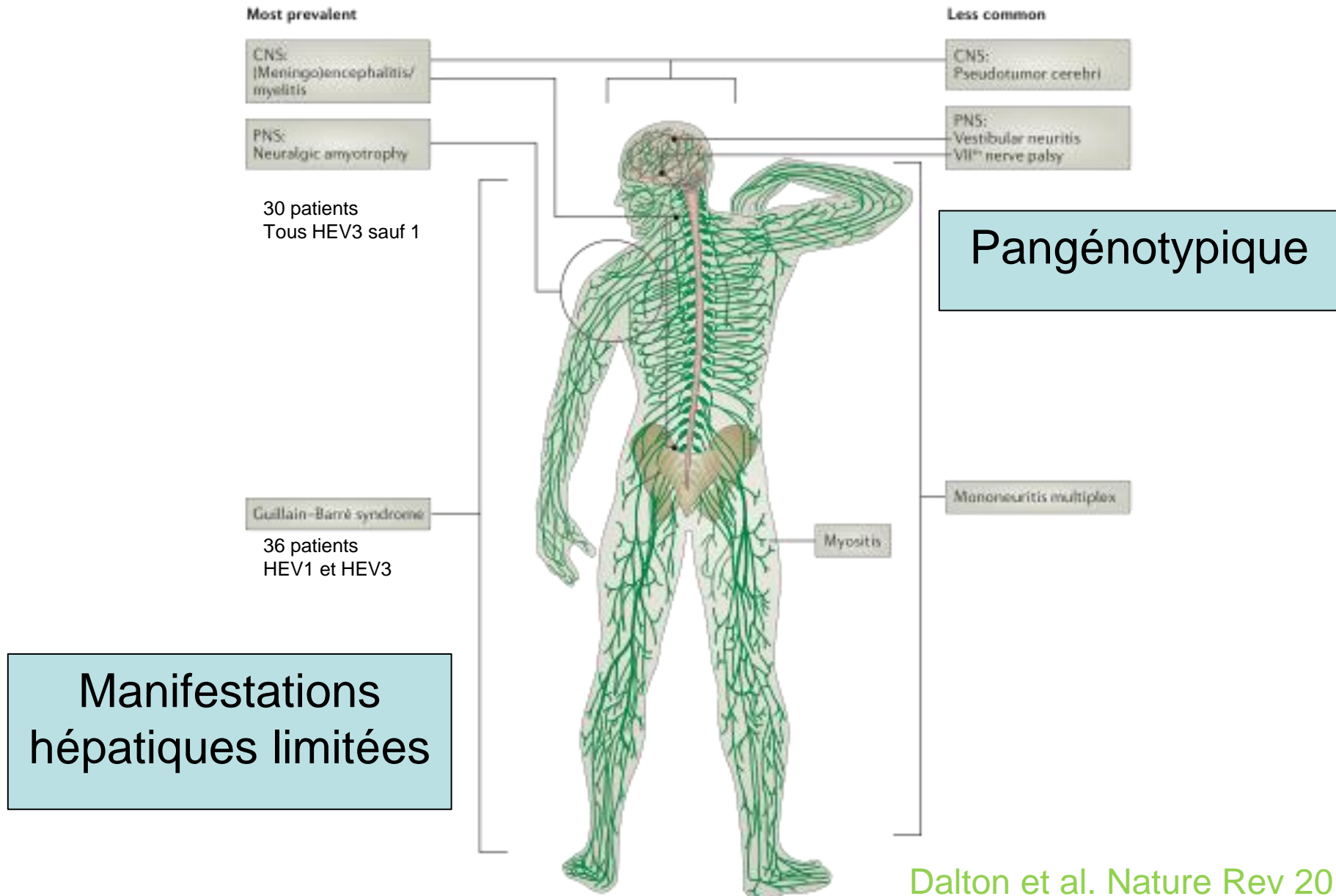
Variables	Severe form (encephalopathy) (n = 7)	Mild form (no encephalopathy) (n = 33)	Univariate analysis
Age (Year)	65 ± 11	56 ± 18	NS
Sex (M/F)	5/2	25/8	NS
Active alcohol abuse > 40g/day (Yes/no)	5/2	6/27	p = 0.04
Chronic liver disease (Yes/no)	6/1	4/29	p < 0.0005
Length of hospitalisation (Days)	21 ± 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)	3239 ± 2003	2498 ± 1855	NS
Alkaline phosphatase (100-280 IU/L)	430 ± 217	650 ± 410	NS
γGT (11-60 IU/L)	207 ± 118	408 ± 258	p = 0.053
Bilirubin(μmol/L)	350 ± 218	134 ± 107	p < 0.0005
Prothrombin index (%) [Ⓞ]	37 ± 16	78 ± 24	p < 0.0005
Accelerin (%) [Ⓞ]	56 ± 24	112 ± 41	p = 0.002

Mortalité si ECP : 71%

Hépatite E : signes cliniques

- Signes cliniques généraux
- Hépatites graves
- Formes neurologiques

Sp neurologiques et infection par le VHE



Hépatite E et formes neurologiques

126 patients avec une hépatite E aiguë ou chronique
2 centres hospitalo-universitaires (Toulouse, Truro)

Complications neurologiques : 5,5%

4 cas de polyradiculonévrite inflammatoire

Une plexo-radiculite brachiale bilatérale

Une encéphalite

Une ataxie et myopathie des ceintures

Hépatite E et formes neurologiques : patients immunocompétents

Etude rétrospective française, patients immunocompétents, 2006-2013

14 patients

6 mononeuropathies multiples ou polyneuropathies

3 syndromes de Parsonage Turner

3 méningoradiculites

2 syndromes de Guillain Barré

Hépatite E et formes neurologiques

Syndrome de Parsonage et Turner

Royal Cornwall hospital UK, Radboud University

Nijmegen MC, Pays Bas

10 % : 5/47 patients



CHU Grenoble 5 patients

Bilatérale

Asymétrique

Atteinte nerveuse en dehors du plexus brachial

Hépatite E et formes neurologiques

Syndrome de Parsonage et Turner

Etude multicentrique européenne, 11 centres, 7 pays

57 cas de PT associés au VHE vs 61 sans VHE

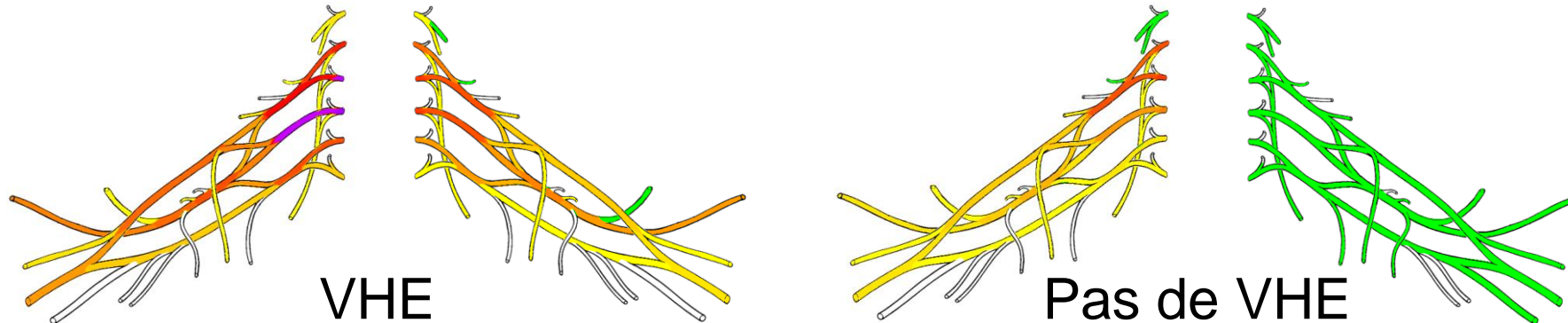
Bilan hépatique normal dans 6 cas

Atteinte bilatérale

Asymétrique

Atteinte nerveuse en dehors du plexus brachial

Plus d'atteinte sensitive



Hépatite E et formes neurologiques

Syndrome de Guillain Barré

Royal Cornwall hospital UK, Radboud

University Nijmegen MC, Pays Bas

5% : 10/201 patients

Hépatite E et formes neurologiques

Mécanisme immunomédié :

Parsonage et Turner

Guillain Barré

Risque de séquelles +++

Mécanisme direct

Mononeuropathies

Méningites

Pas de séquelles

Hépatite E chez le transplanté

Paucisymptomatique - Asymptomatique dans 63 %
des cas

Cytolyse modérée (2xN)

Diagnostic par PCR, sérologie pas fiable

Forme chronique dans 60 % des cas

Kamar NEJM 2008
Gérolami NEJM 2008

Rôle des transfusions ?

5 cas sur 367 transplantations (Paul Brousse,
Créteil)

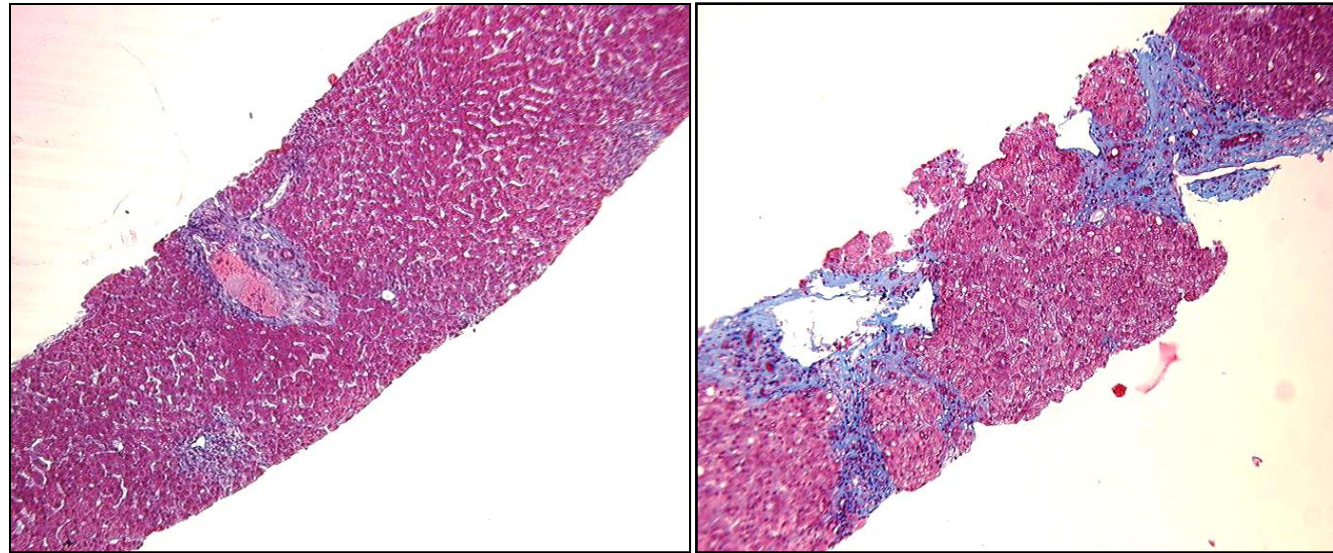
Evolution de l'histologie chez les patients avec une hépatite chronique

Gérolami NEJM 2008

Haagsma Liver Transplant 2008

Haagsma Liver Transplant 2009

Pischke Liver Transplantation 2009

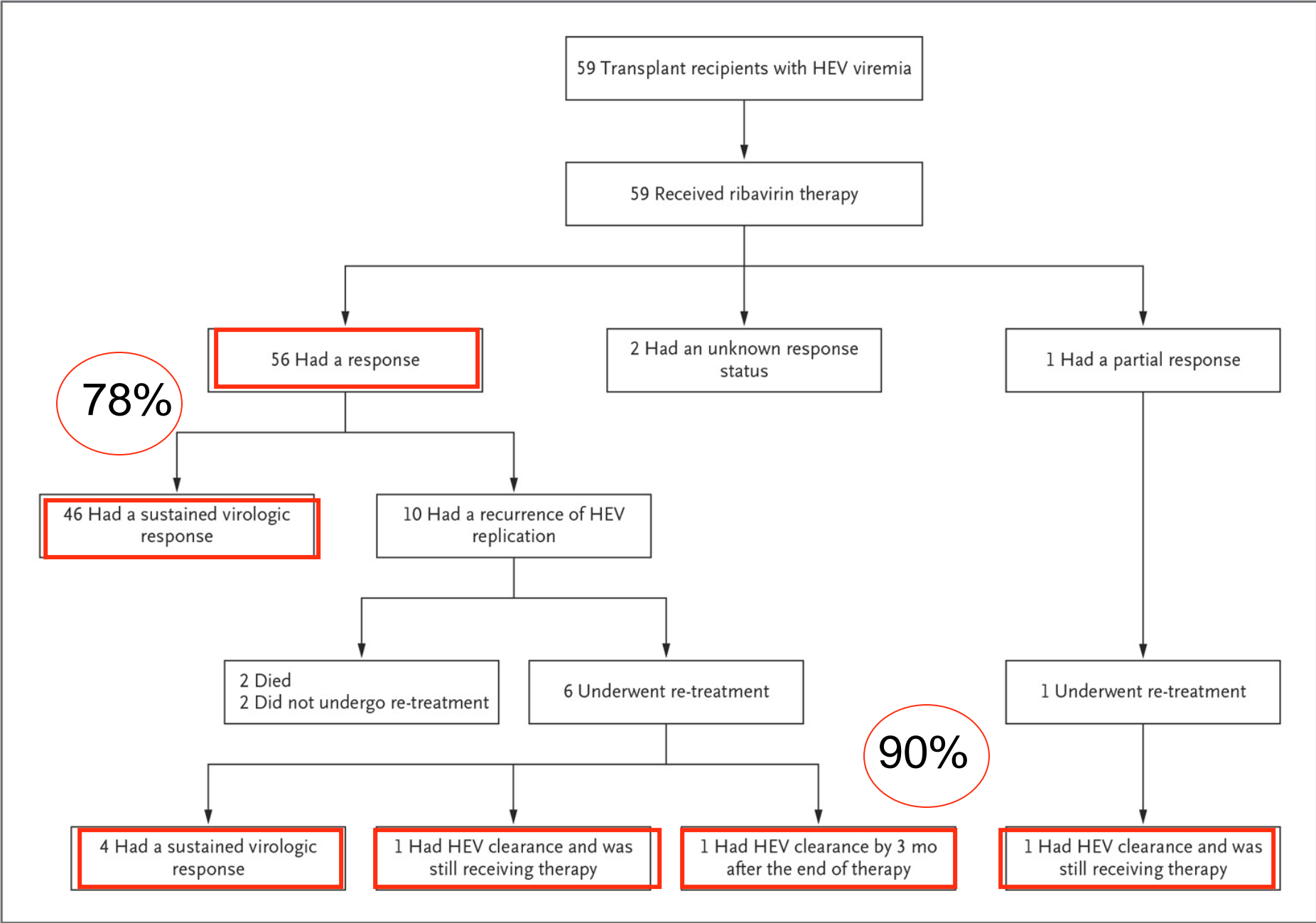


Original Article

Ribavirin for Chronic Hepatitis E Virus Infection in Transplant Recipients

Nassim Kamar, M.D., Ph.D., Jacques Izopet, Pharm.D., Ph.D., Simona Tripon, M.D., Michael Bismuth, M.D., Sophie Hillaire, M.D., Jérôme Dumortier, M.D., Ph.D., Sylvie Radenne, M.D., Audrey Coilly, M.D., Valérie Garrigue, M.D., Louis D'Alteroche, M.D., Matthias Buchler, M.D., Ph.D., Lionel Couzi, M.D., Ph.D., Pascal Lebray, M.D., Sebastien Dharancy, M.D., Ph.D., Anne Minello, M.D., Maryvonne Hourmant, M.D., Ph.D., Anne-Marie Roque-Afonso, M.D., Ph.D., Florence Abravanel, Pharm.D., Ph.D., Stanislas Pol, M.D., Ph.D., Lionel Rostaing, M.D., Ph.D., and Vincent Mallet, M.D., Ph.D.

N Engl J Med
Volume 370(12):1111-1120
March 20, 2014



Faut il traiter l'hépatite E aiguë?

- Etude multicentrique française
- 21 patients traités
 - 9 patients pour une hépatite grave (TP < 50%)
 - 6 patients > 70 ans
 - 4 patients traités par immunosuppresseurs pour maladie auto-immune
 - 2 patients en cours de chimiothérapie
- Ribavirine en fonction de la virémie (médiane 26 jours)
- Bonne tolérance
- VHE indétectable en 29 jours (médiane)

Conclusion

Comment rechercher le VHE ? Recommandations EASL

Le diagnostic repose sur la sérologie et la PCR (A1)

Le diagnostic d'une forme chronique chez

l'immunodéprimé repose sur la PCR (A1)

Conclusion

Quand rechercher le VHE ?

Recommandations EASL

En première intention devant toute hépatite aiguë (A1)

Hépatite médicamenteuse (A1)

Décompensation de cirrhose

Syndrome de Guillain Barré, Parsonage Turner (B1),

encéphalite ou myélite (C2)

Manifestation neurologique aiguë associé à une cytolyse

Toute cytolyse après une transfusion (A1)

Conclusion

Traitement de l'hépatite aiguë Recommandations EASL

Un traitement par ribavirine doit être discuté en cas d'hépatite aiguë grave (C2)

ou en cas de cirrhose sous-jacente (acute-on-chronic) (C2)

Conclusion

Traitement de l'hépatite chronique Recommandations EASL

La première étape est de diminuer diminuer l'immunosuppression si possible (B1)

Traitement par ribavirine pour une durée de 3 mois, vérification de la PCR dans les selles au 3^{ème} mois (B1)

Poursuivre 3 mois de plus en cas de positivité (C2)

Service d' Hépatologie
Hôpital Rangueil

JM Péron
C Bureau
JP Vinel

Service de Néphrologie et
Transplantation
Hôpital Rangueil

N Kamar

VHE hotline : 05 61 32 34 14
Peron.jm@chu-toulouse.fr

Service de Neurologie
Hôpital Purpan

P Cintas

Laboratoire de Virologie
Hôpital Purpan

J Izopet
F Abravanel

Cas clinique

- Mr M 45 ans consulte pour des douleurs violentes insomniantes des 2 épaules
- Pas d'ATCD
- Menuisier
- 1 femme et 3 enfants

Cas clinique

- Bilan hépatique
 - Bili : 14 micromol/l
 - TGO : 450 UI
 - TGP 560 UI
 - PA 135
 - GGT 130
- NFS plaq : lymphocytose modérée

- Quel est votre bilan étiologique devant ce tableau d'hépatite aiguë cytolytique ?

- Quel est votre bilan étiologique ?

- Interrogatoire

- Médicaments : paracétamol, AINS, ATB
 - Alimentation, alcool

- Sérologies virales

- VHE en première intention IgM VHE,
 - IgM VHA, AgHBs, IgG VHC (PCR si pos)
 - CMV, MNI en fonction du contexte
 - VIH

- Bilan auto immun

- EPP, ac anti nucléaires, anti muscle lisse anti LKM

- Que craignez vous et comment surveillez vous le patient ?

- Que craignez vous et comment surveillez vous le patient ?

– Hépatite grave (TP < 50%), fulminante (ECP)

- Clinique : asterixis, confusion
- Biologie : TP

- Comment expliquez vous les douleurs aux épaules et comment confirmez vous votre diagnostic ?

- Comment expliquez vous les douleurs aux épaules et comment confirmez vous votre diagnostic ?
 - Syndrome Parsonage et Turner
 - Cs neuro, EMG
 - Risque de paralysie phrénique (rare)

- Quelle est votre prise en charge du patient ?
 - Bilan hépatique TP, le lendemain puis tous les 2 à 3 jours jusqu'à diminution des transaminases
 - Hygiène stricte, lavage main +++, si le patient est hospitalisé précautions d'hygiène de contact (gants, surblouse)
 - Prévenir qu'il faut consulter en cas d'ictère dans la famille
 - Kinésithérapie pour le Parsonage Turner