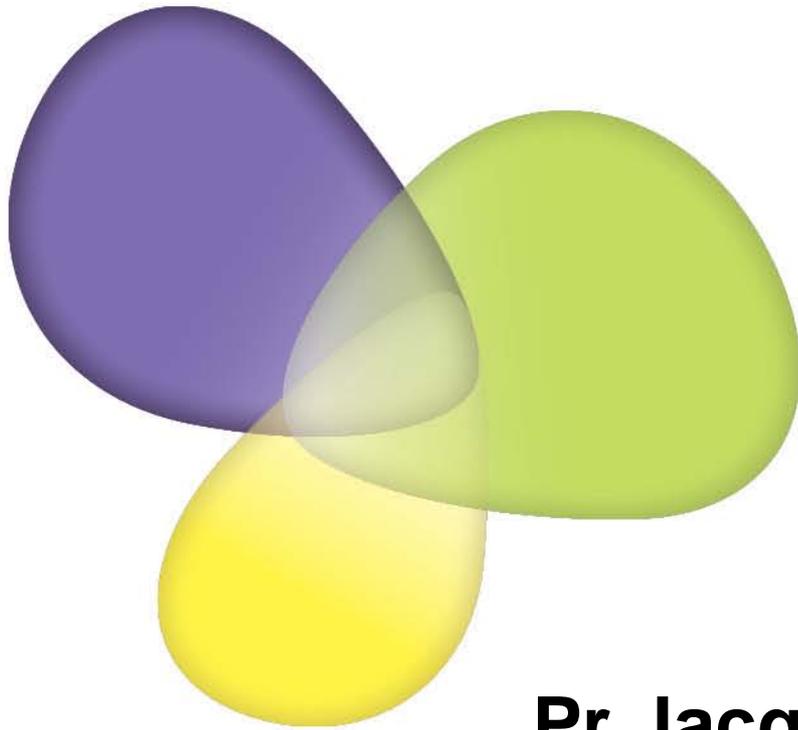


# Journée nationale de lutte contre les hépatites virales

## Quelles perspectives ?

2 juin 2015





# Hépatite E

**Pr Jacques IZOPET**  
**Institut Fédératif de Biologie – CHU Toulouse**  
**& INSERM U1043 – CNR Hépatite E**

Hôpitaux de Toulouse



**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



MINISTÈRE  
DES AFFAIRES SOCIALES,  
DE LA SANTÉ  
ET DES DROITS DES FEMMES

anRS

Agence nationale de recherches  
sur le sida et les hépatites virales

# Omniprésence du VHE

---

## Pays du Sud

Asie – Afrique – Amérique centrale

Epidémies saisonnières  
Cas sporadiques

Transmission féco-orale hydrique :  
→ **sanitisation insuffisante et  
faiblesse des infrastructures**

## Pays du Nord

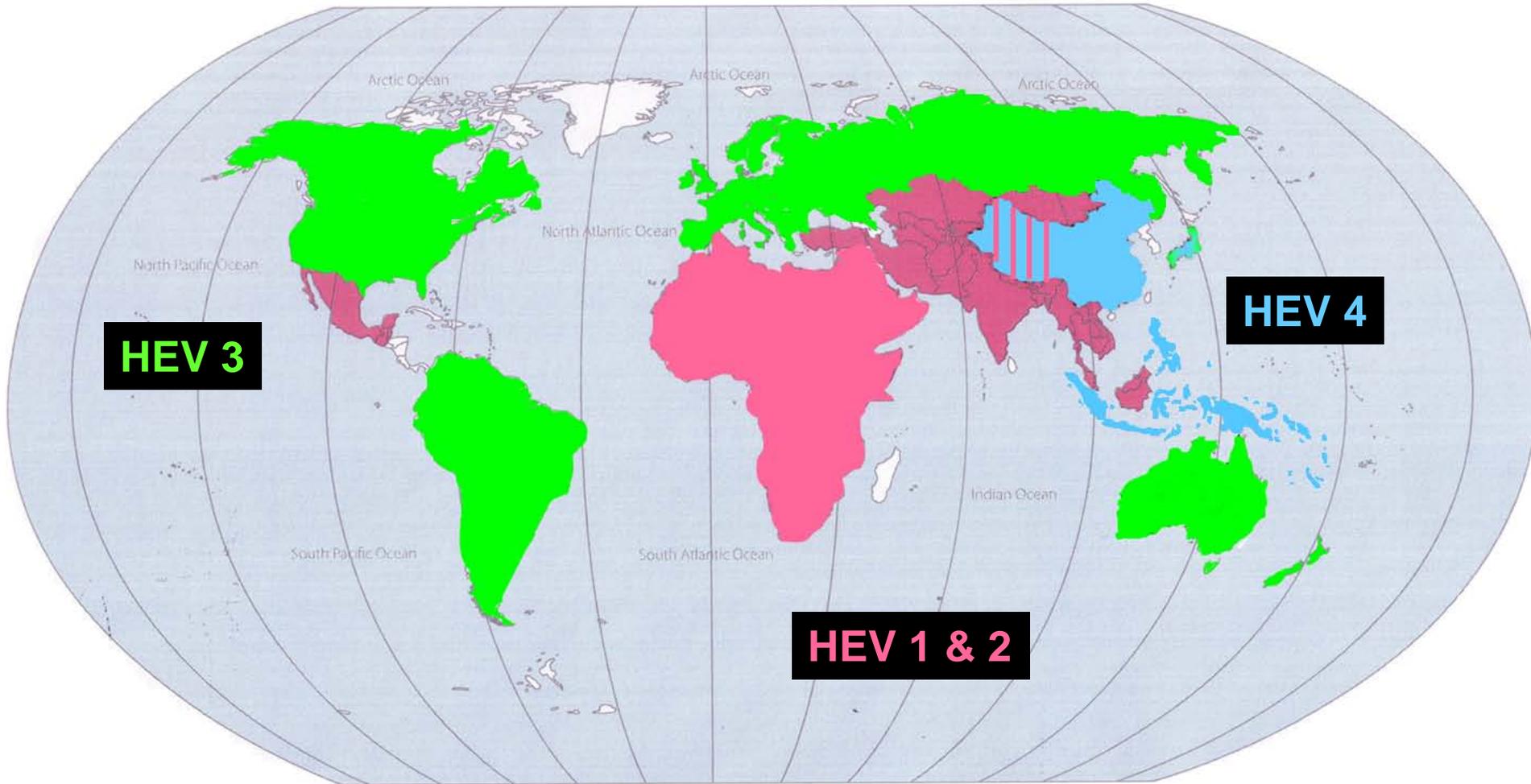
Europe – Amérique du Nord – Japon

Cas sporadiques  
Infection importée... mais aussi  
autochtone  
**Mansuy, *J Med Virol* 04**

Transmission zoonotique à partir  
d'un réservoir porcin  
**Meng, *PNAS* 97**

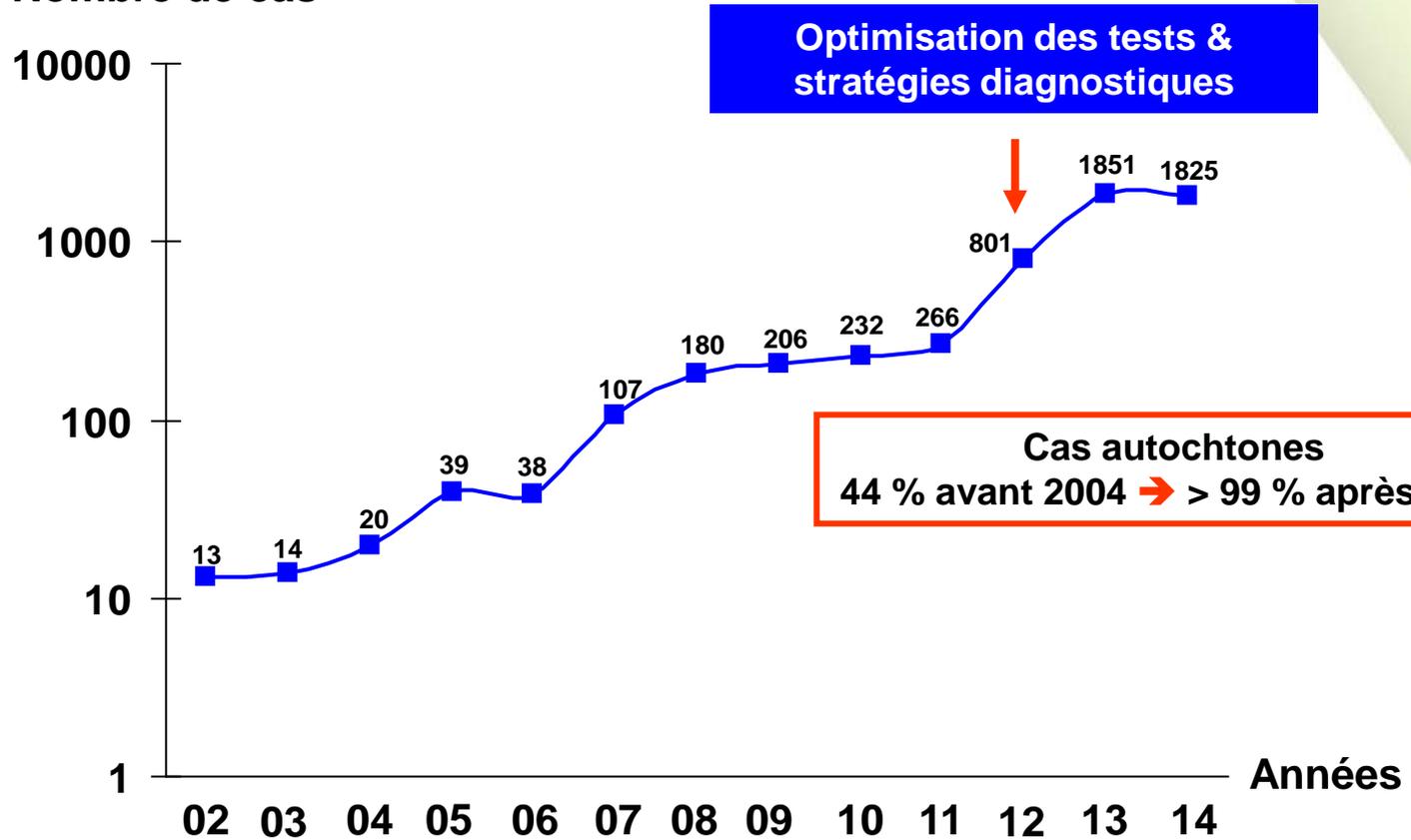


# Répartition géographique



# Activité CNR VHE 2002-2014

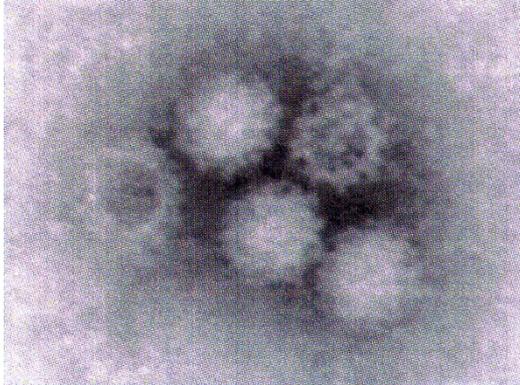
Nombre de cas



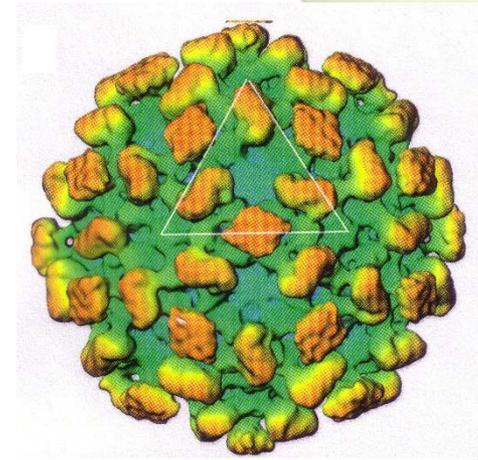
Nb patients testés	209	155	233	327	583	1012	1700	2150	2549	3429	17566	35416	44382
--------------------	-----	-----	-----	-----	-----	------	------	------	------	------	-------	-------	-------



# Virus de l'hépatite E

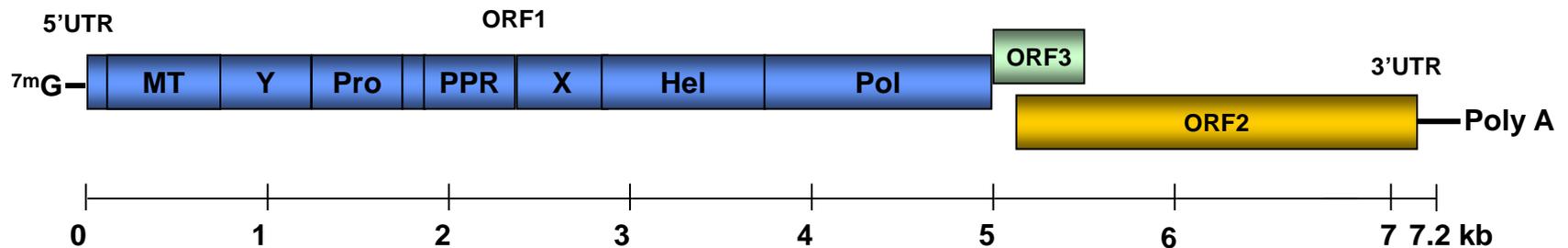


Microscopie électronique  
Virus nu 27-34 nm  
Balayan, *Intervirolgy* 83



Capside icosaédrique  
T = 3, 180 monomers  
Xing, *J Biol Chem* 2010

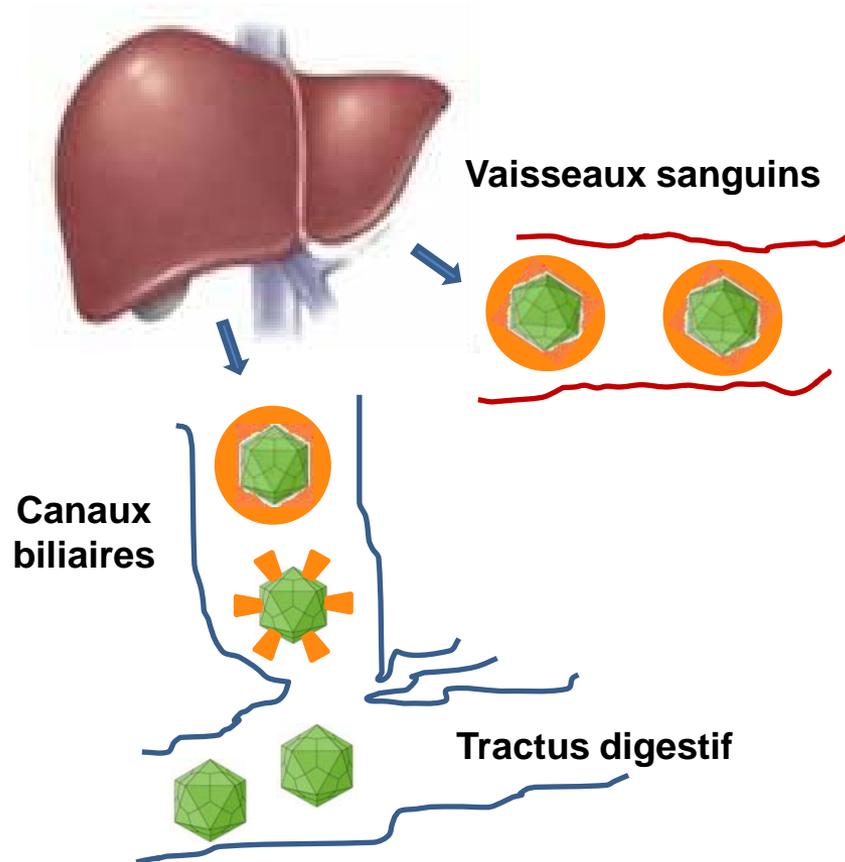
## ARN sb (+) 7,2 kb



Reyes, *Science* 89 ; Tam, *Virology* 90



# Un virus quasi-enveloppé

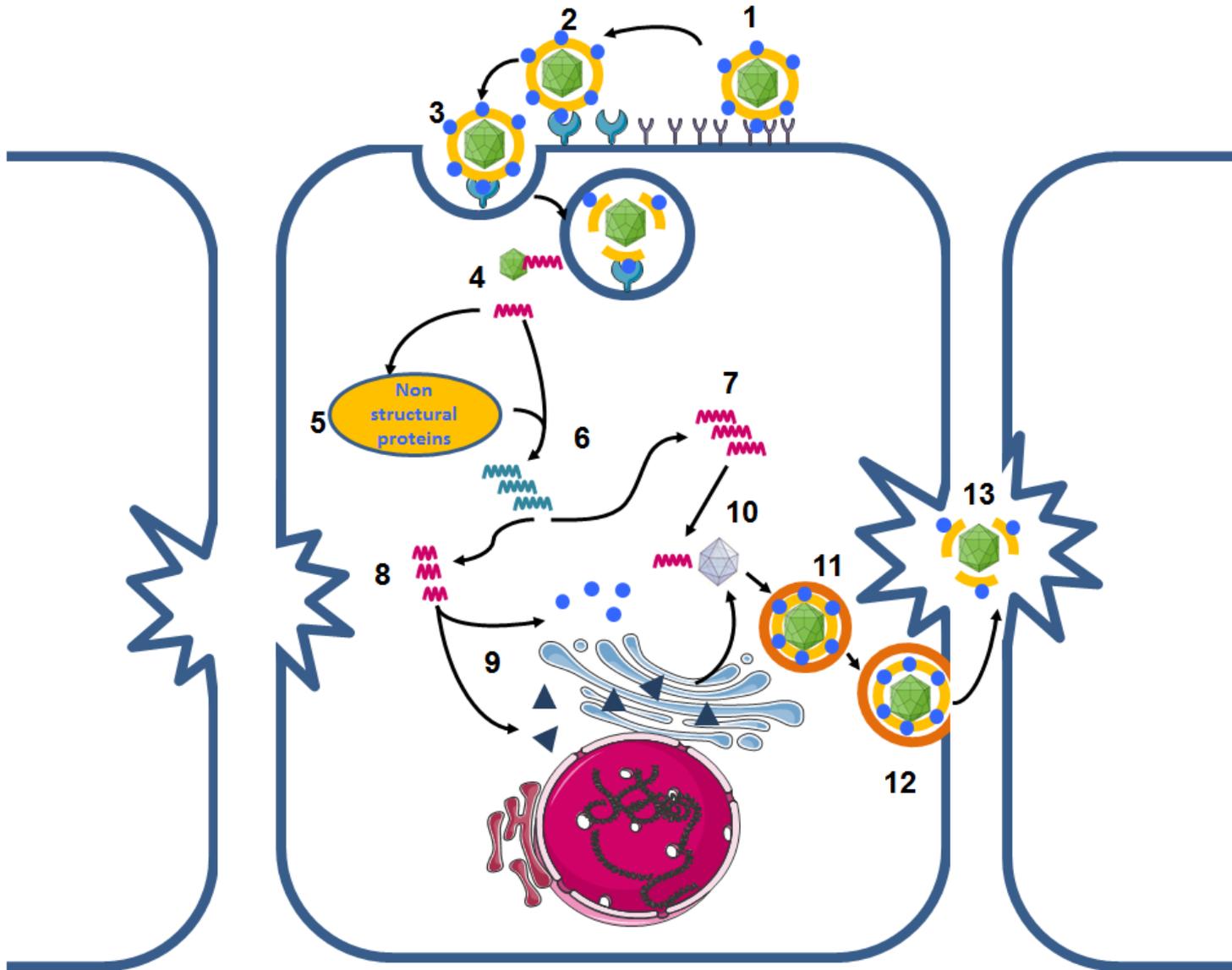


**Rôle des lipides dans l'infectiosité ?  
Protection contre les anticorps neutralisants ?**

**Takahashi, *J Clin Microbiol* 10**

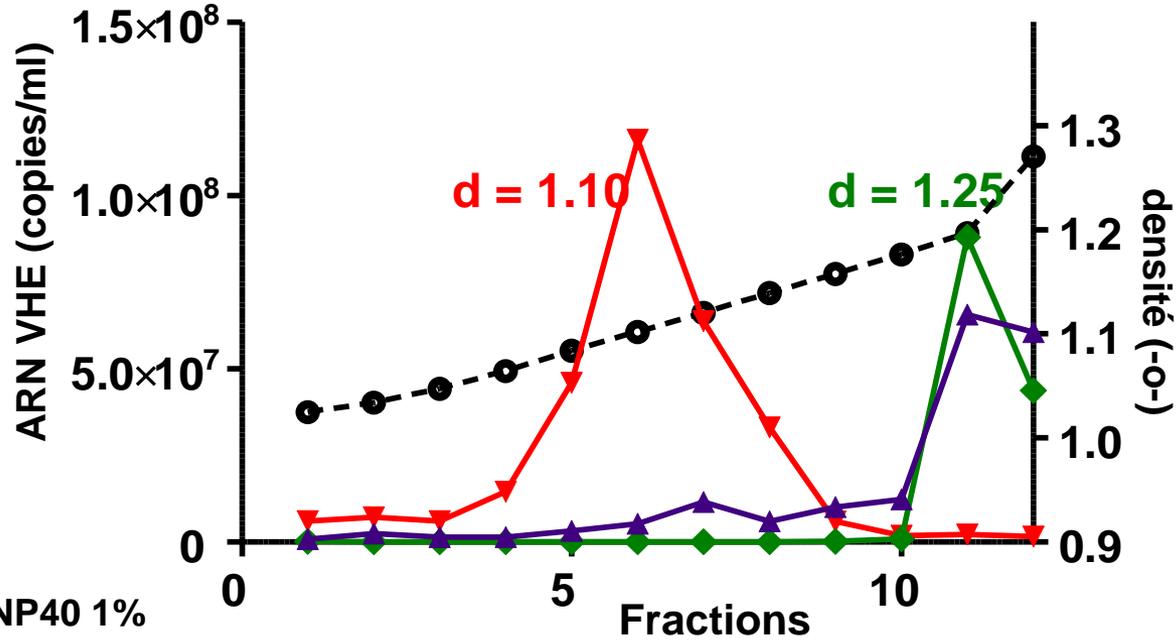


# Cycle viral

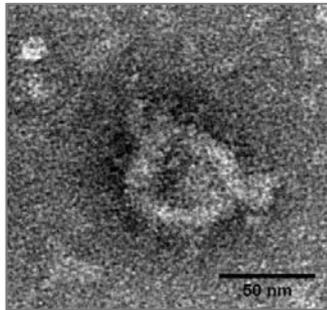


# Les 2 types de particules VHE

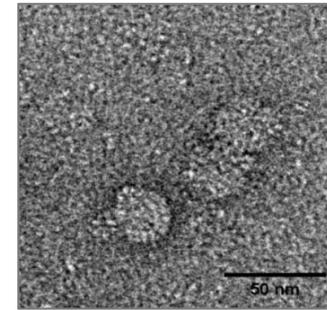
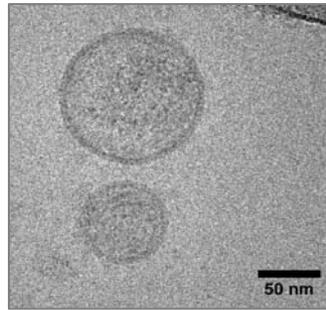
*gradient iodixanol 7.5-40%*



- ▼ SN culture
- ◆ Selles
- ▲ SN culture - NP40 1%



Surnageant culture

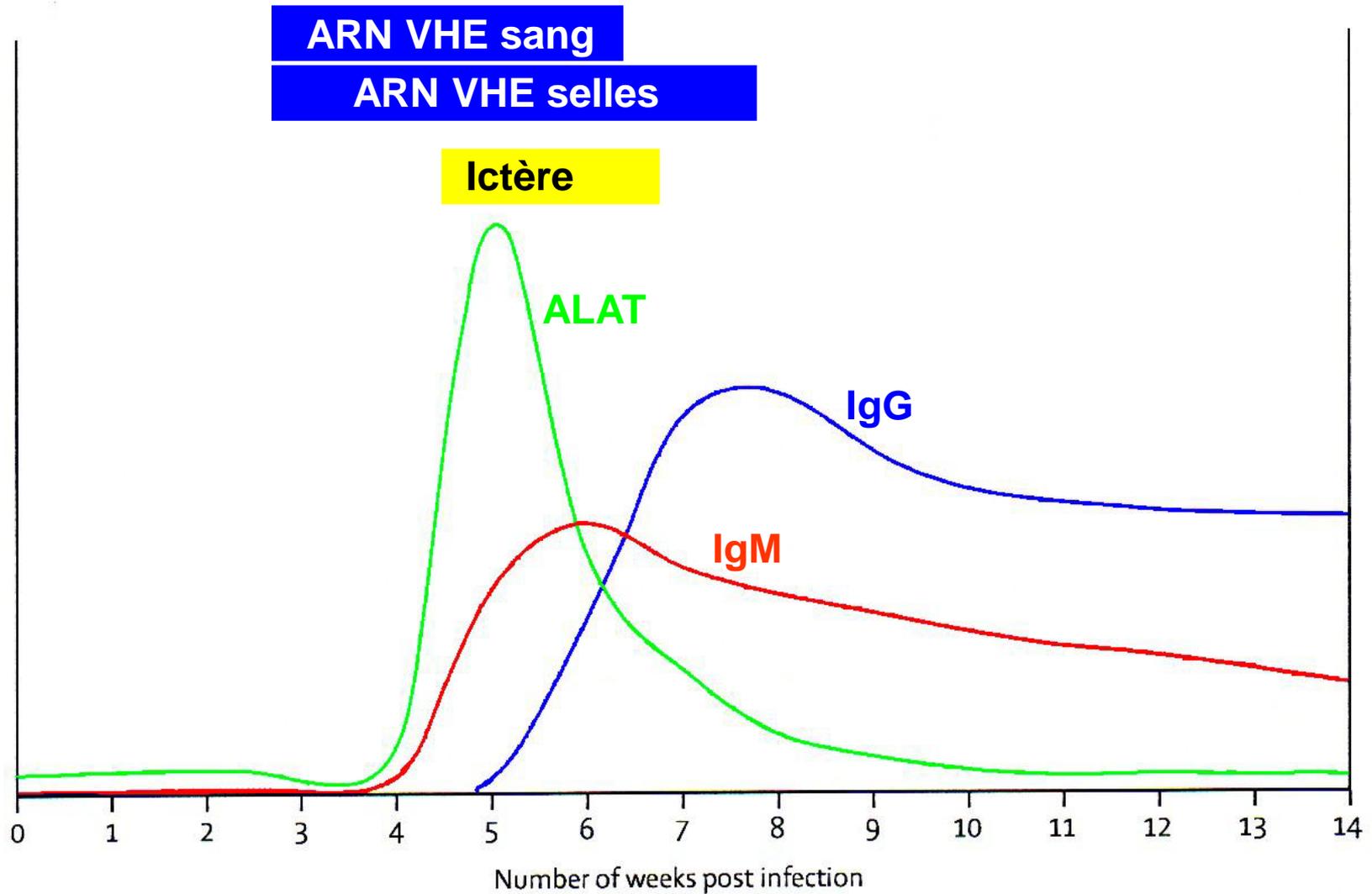


Selles

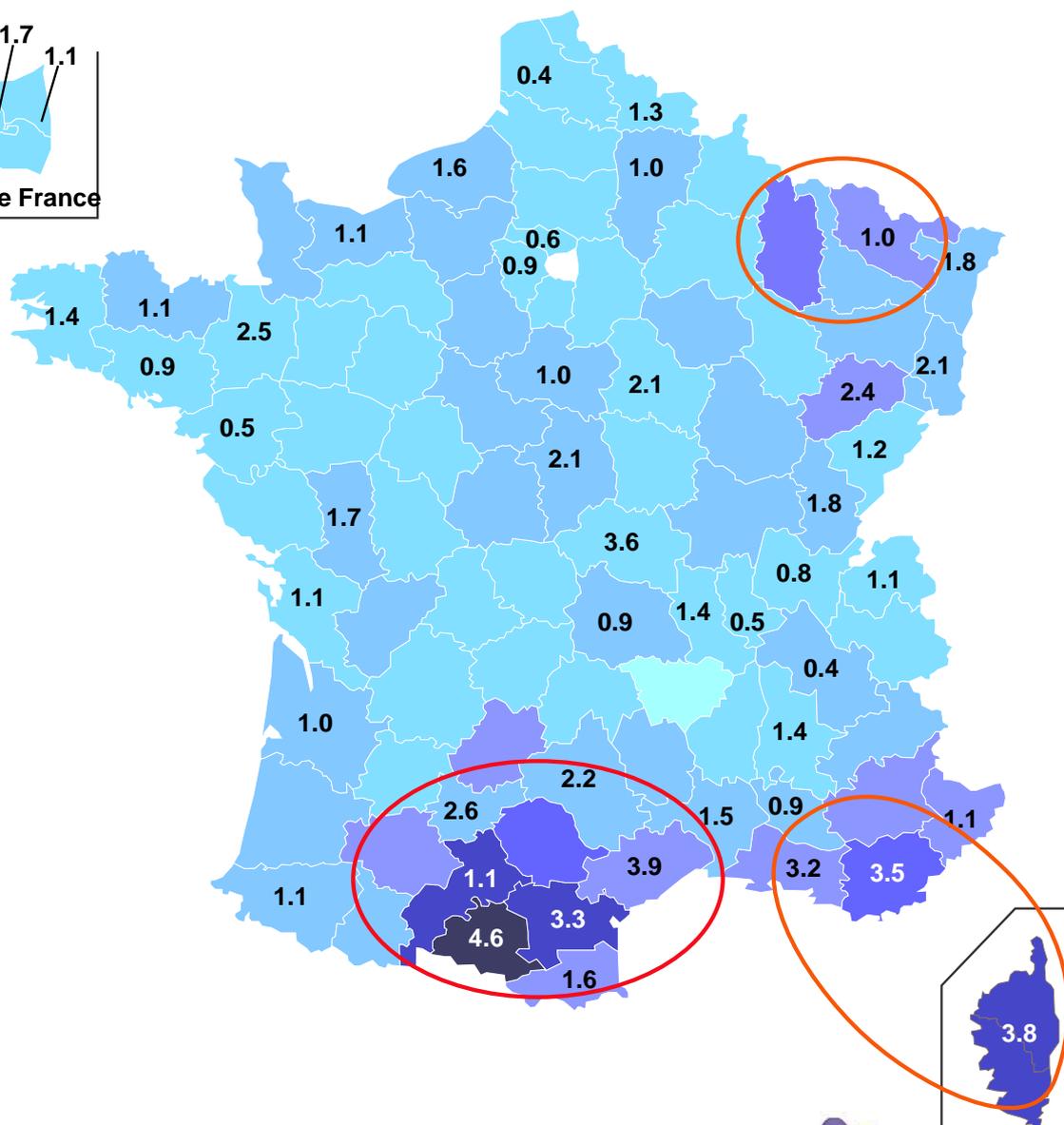
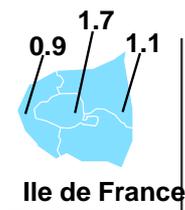




# Marqueurs du VHE

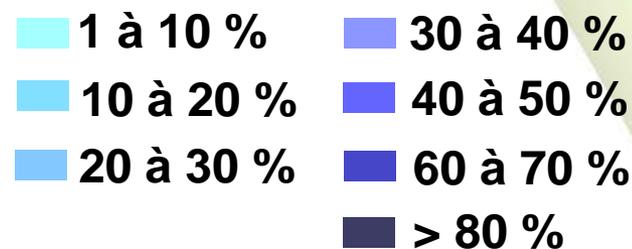


# Séroprévalence anti-VHE chez les donneurs de sang



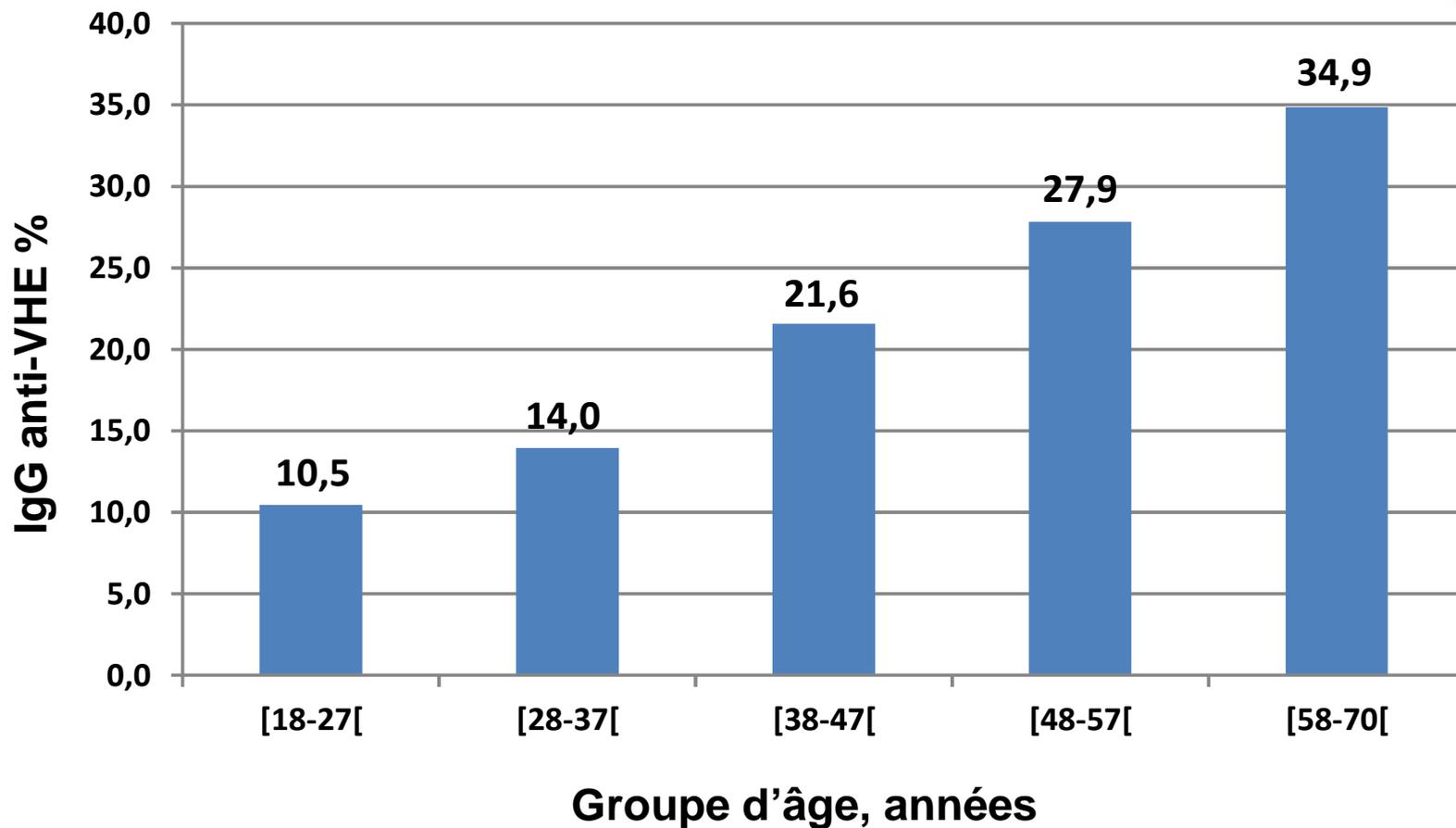
**n = 10 569 donneurs**

**IgG anti-VHE : 22,4 %**



**IgM anti-VHE : 1 %**

# Age & IgG anti-VHE



# Facteurs associés à la séroprévalence IgG anti-VHE

Paramètre	Analyse multivariée		
	p	OR	IC95%
Age > 45 ans	< 0,0001	2,51	[2,23-2,51]
Région	< 0,0001	2,28	[2,01-2,59]
Saucisse de foie	< 0,001	1,30	[1,13-1,50]
Figatellu	< 0,001	1,72	[1,48-1,99]
Gibier	< 0,01	1,20	[1,05-1,38]
Abats	< 0,0001	1,38	[1,22-1,57]
Eau en bouteille	< 0,01	0,76	[0,61-0,93]



# Facteurs associés à la présence d'IgM

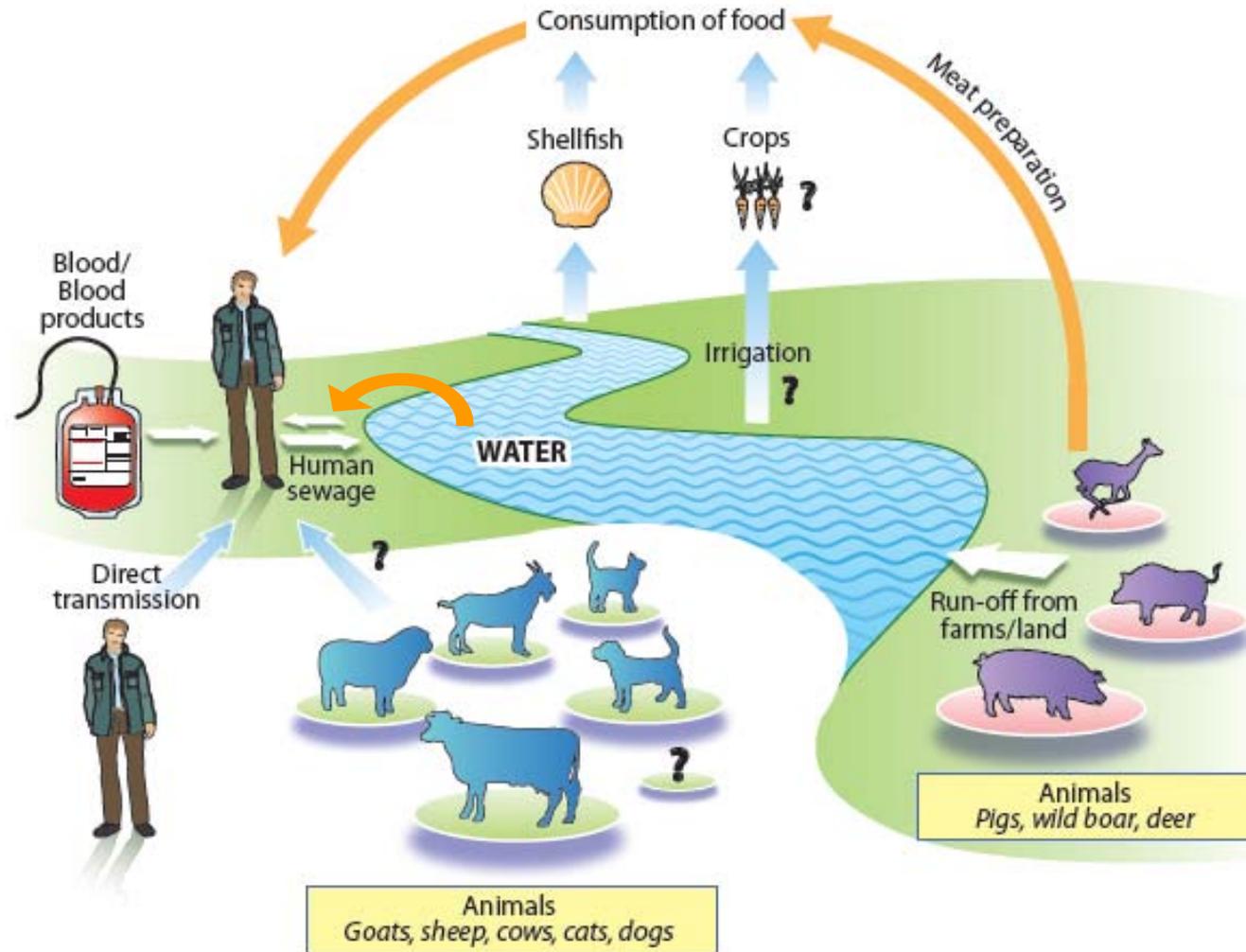
---

Paramètre	Analyse multivariée		
	p	OR	IC95%
Saucisse de foie	< 0,05	2,09	[1,04-4,22]
Figatellu	< 0,05	2,06	[1,11-3,82]
Eau non traitée	< 0,05	4,60	[1,05-20,13]
Eau en bouteille	< 0,01	0,09	[0,02-0,46]

---



# Transmission



**Kamar, Lancet 2012**



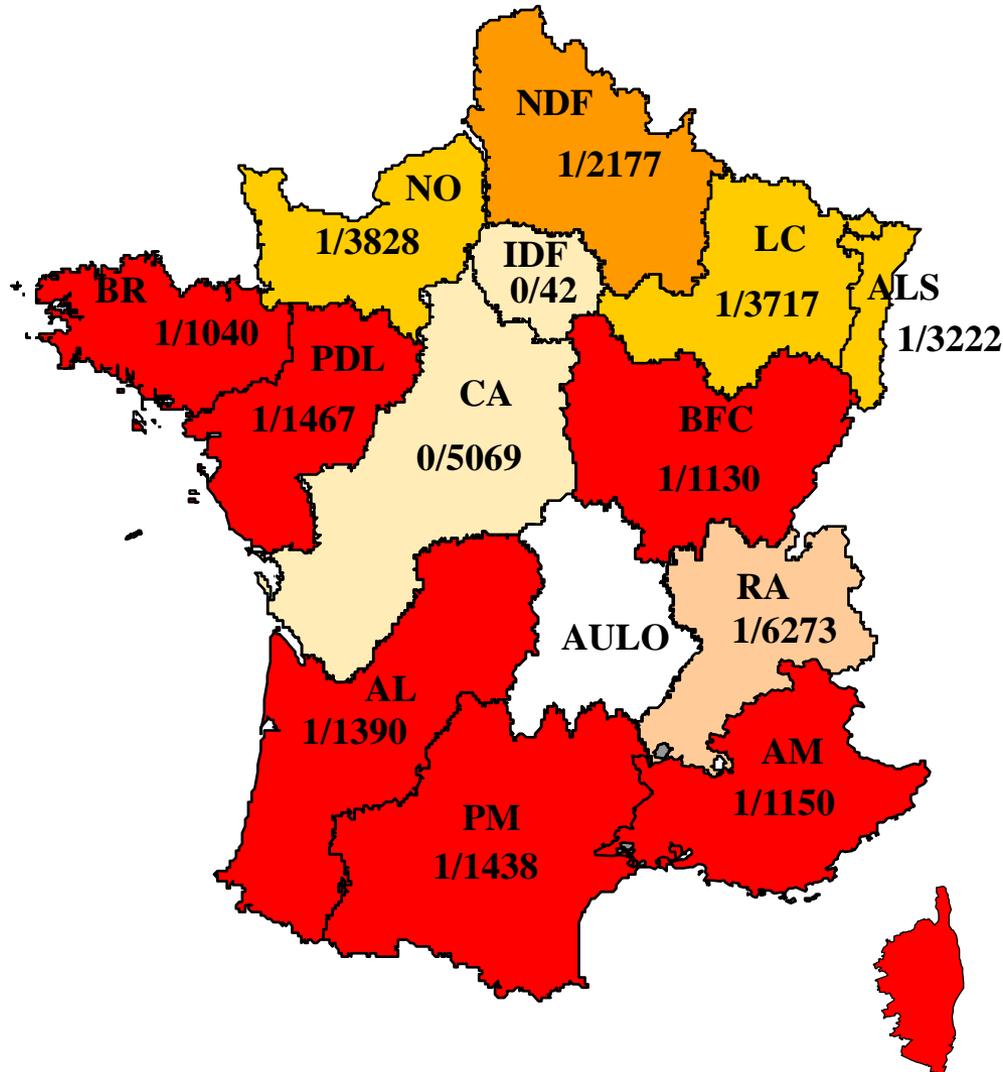
# Transmission par transfusion

---

- ✓ Documentée en Asie et en Europe
  - Japon : Matsubayashi, *Transfusion* 2004 & 2008 ; Tamura, *Hepato Res* 2007
  - UK : Boxall, *Transfus Med* 2006
  - France : Colson, *Emerg Infect Dis* 2007 ; Haim-Boukobza, *J Hepato* 2012 ; Coilly, *Transplantation* 2013 ; Hauser, *Blood* 2014
  
- ✓ VHE détecté dans le plasma : 0.7 % - 10 %  
Ijaz, *Vox Sang* 2011 ; Baylis, *Vox Sang* 2011



# Fréquence ARN VHE



53 234 dons



1 : 2200 HEV RNA (+)

HEV 3f – 59 %  
HEV 3c – 36 %

Gallian, *Emerg Infect Dis* 2014

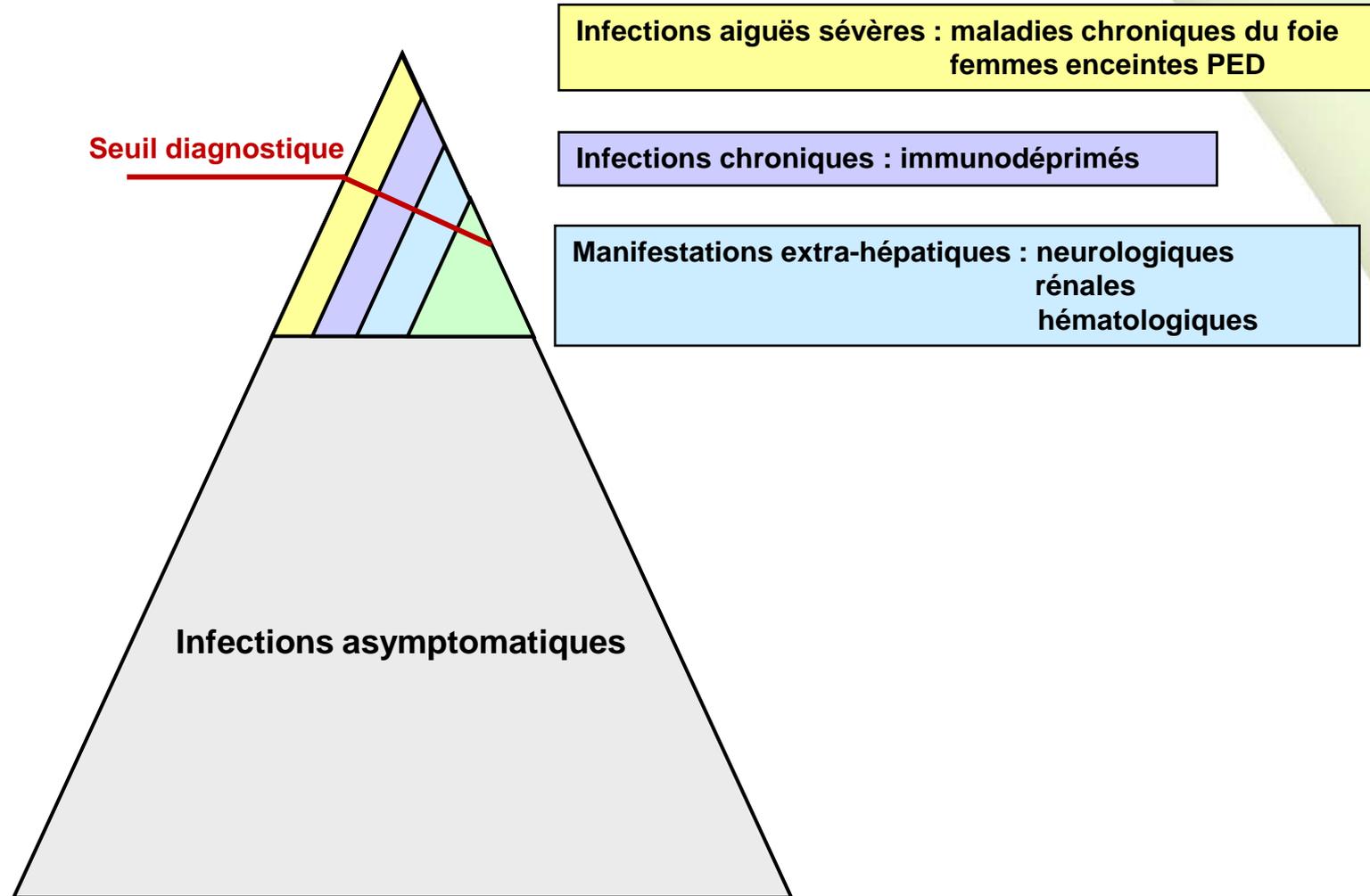


# Fréquence des infections par le VHE chez les donneurs de sang

<b>Pays</b>	<b>Taux de détection d'ARN VHE</b>	<b>Référence</b>
<b>Ecosse</b>	<b>1 : 14,520</b>	<b>Cleland, <i>Vox Sang</i> 2013</b>
<b>Suède</b>	<b>1 : 7986</b>	<b>Baylis, <i>Vox Sang</i> 2012</b>
<b>Royaume-Uni</b>	<b>1 : 7040 1: 2848</b>	<b>Ijaz, <i>Vox Sang</i> 2012 Hewitt, <i>Lancet</i> 2014</b>
<b>Allemagne</b>	<b>1 : 6925 1 : 4525 1 : 1240</b>	<b>Corman, <i>Vox Sang</i> 2013 Baylis, <i>Vox Sang</i> 2012 Vollmer, <i>J Clin Microbiol</i> 2012</b>
<b>Pays-Bas</b>	<b>1 : 2700</b>	<b>Slot, <i>Eurosurveillance</i> 2013</b>
<b>France</b>	<b>1 : 2200</b>	<b>Gallian, <i>Emerg Infect Dis</i> 2014</b>
<b>Chine</b>	<b>1 : 1430</b>	<b>Guo, <i>J Clin Microbiol</i> 2010</b>



# Pathogénèse



# Hépatite E chronique

---

✓ **Transplantés d'organes solides**

**Kamar, *NEJM* 2008 ; Gerolami, *NEJM* 2008 ;  
Haagsma, *Liver Transpl* 2008 ; Halac, *Gut* 2011**

✓ **Patients avec maladie hématologique**

**Peron, *J Gastroenterol Hepatol* 2006 ;  
Tamura, *Hepatol Res* 2007 ; Ollier, *Ann inter Med* 2009  
Mansuy, *Clin Infect Dis* 2009 ; Tavitian, *J Clin Virol* 2010**

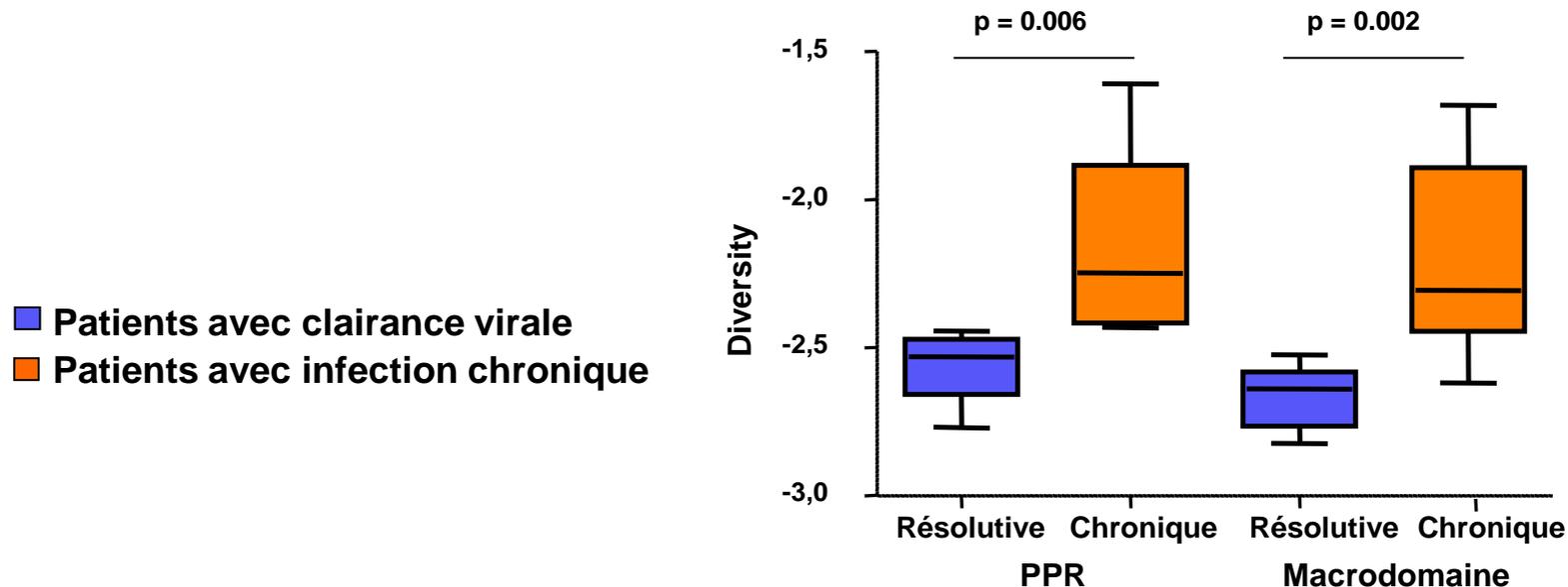
✓ **Patients infectés par le VIH avec CD4 < 100/mm<sup>3</sup>**

**Dalton, *NEJM* 2009 ; Colson, *J Clin Virol* 2009 ; Kenfak, *Emerg Infect Dis* 2011**



# Facteurs associés à la chronicité

- ✓ Faible numération plaquettes & tacrolimus vs cyclosporine  
*Kamar, Gastroenterology 2011*
- ✓ Faible réponse T anti-VHE  
*Suneetha, Hepatology 2011*
- ✓ Forte hétérogénéité de la quasispèce VHE  
*Lhomme, J Virol 2012 ; Lhomme, J Infect Dis 2014 ; Lhomme, J Virol 2014*



# Transplantés d'organes

---

- ✓ **Transmission via le greffon documentée**  
*Schlosser, J Hepatol 2011*
- ✓ **Etude longitudinale de 700 patients suivis pendant 5 ans**  
*Abravanel, Emerg Infect Dis 2011*
  - incidence annuelle : 3,2 %
  - pas de réactivation si anti-HEV (+)
- ✓ **Les réinfections peuvent survenir et évoluer vers la chronicité**  
*Abravanel, J Infect Dis 2014*



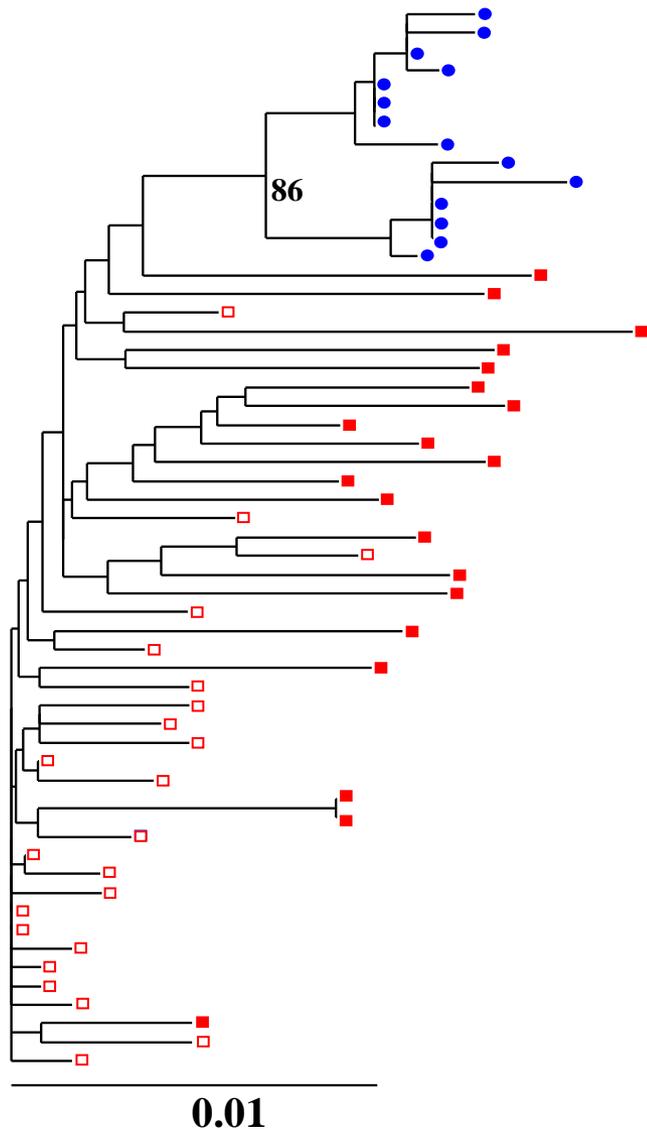
# Manifestations extra-hépatiques

---

- ✓ **Complications neurologiques: 5.5 %**
  - **Guillain-Barré, Parsonage-Turner, mononeuropathies multiples**  
*Kamar, Am J Transplant 10 ; Kamar, Emerg Infect Dis 11 ;  
Maurissen, Infection 11 ; Despierres, Emerg Infect Dis 11 ;  
Colson, Clin Res Hepatol 13 ; Geursvankessel, Clin Infect Dis 13 ;  
van den Berg, Neurology 14 ; van Eijk, Neurology 14*
- ✓ **Glomérulonéphrites**  
*Kamar, AJKD 05 ; Kamar, Am J Transplant 11 ; Kamar, Transplantation 12*
- ✓ **Thrombopénies**  
*Colson, J Clin Microbiol 08 ; Fouquet, J Clin Virol 10 ; Deniel, J Clin Virol 11*



# VHE & manifestations neurologiques



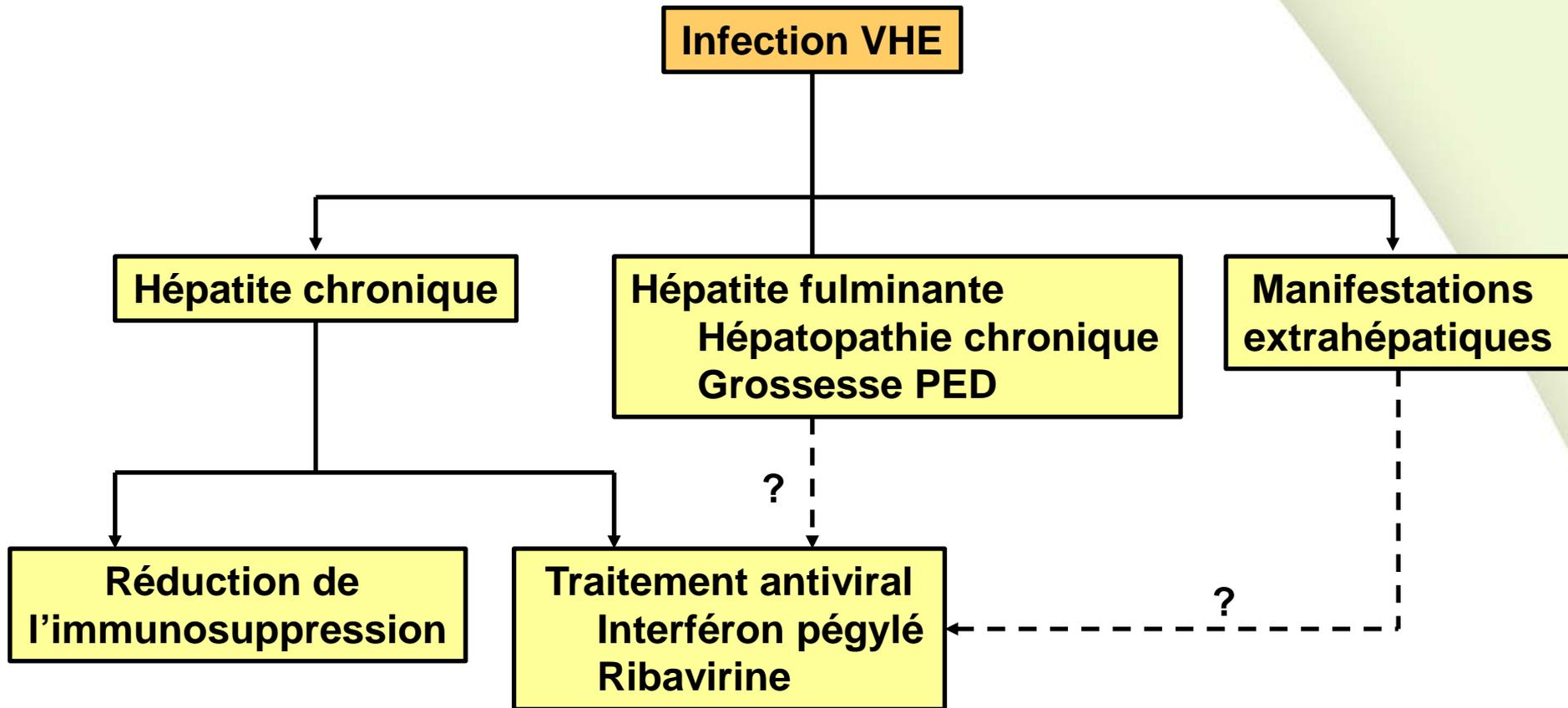
VHE dans LCR

VHE dans le sang

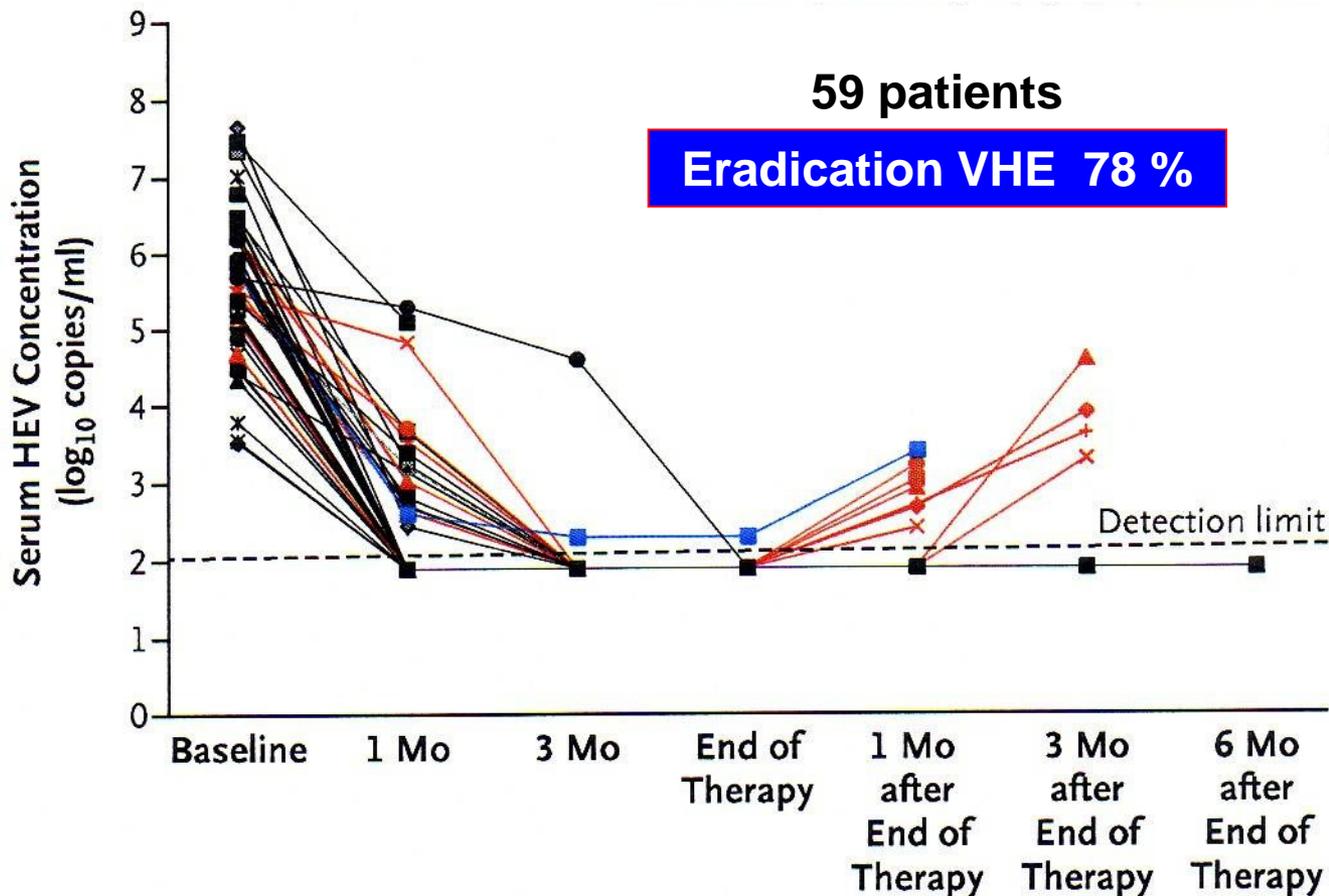
*Kamar, Am J Transplant 2010*



# Comment contrôler l'infection par le VHE ?



# Efficacité de la ribavirine



- Patients with a sustained virologic response
- Patients with a partial response
- Patients with a recurrence of HEV replication

Kamar, *New Engl J Med* 2014



# Facteurs prédictifs de réponse virologique

---

- ✓ **Influence de la réponse virale précoce sur la réponse virale soutenue**  
→ **≥ 0.5 log c/ml après 7 jours de traitement**  
*Kamar, Transplantation 2015*
- ✓ **Détection de l'ARN VHE dans les selles après 2-3 mois de traitement**  
*Abravanel, Clin Infect Dis 2014*



# Protéines de capside & vaccins anti-VHE

<b>Fabricant vaccins</b>	<b>Antigène</b>	<b>Production</b>	<b>Dose</b>	<b>Population vaccinée</b>	<b>Efficacité (IC95%)</b>
<b>GlaxoSmithKline, Belgium HEV 495</b>	<b>Capside antigènes (aa 112-607)</b>	<b>Baculovirus cellules d'insecte</b>	<b>20 µg avec alum 0, 1, 6 mo</b>	<b>Militaire (jeunes hommes Népalais) N = 2000</b>	<b>95.5% (89%-99%)</b>
<b>Xiamen Innovax Biotech, Chine HEV 239 Hecolin*</b>	<b>Capside antigènes (aa 368-606)</b>	<b><i>Escherichia coli</i></b>	<b>30 µg with alum 0, 1, 6 mo</b>	<b>P. générale (Chinois adultes) N = 112, 604</b>	<b>100% (72%-100%)</b>

**Shestra, *New Engl J Med* 2007 ; Zhu, *Lancet* 2010**



# Synthèse

---

- ✓ **Meilleure connaissance de la diffusion globale du VHE et des pathologies associées**
  - hépatites chroniques chez l'immunodéprimé
  - manifestations extrahépatiques
  
- ✓ **Ribavirine et vaccin anti-VHE constituent des avancées majeures pour contrôler l'infection**
  
- ✓ **L'optimisation des systèmes cellulaires de production virale et les modèles animaux permettront de futures avancées scientifiques**



# Remerciements

---

**Service de Virologie**

**CHU de Toulouse**

**Centre National de référence HEV**

**Florence Abravanel**

**Sébastien Lhomme**

**Martine Dubois**

**Jean-Michel Mansuy**

**Sabine Chapuy-Regaud**

**Caroline Lefèvre**

**Romain Carcenac**

**Service de transplantation**

**CHU de Toulouse**

**Nassim Kamar - Lionel Rostaing**

**Service de Gastroenterologie**

**& Médecine Interne**

**CHU de Toulouse**

**Jean-Marie Péron - Laurent Alric**

**Ecole Nationale Vétérinaire Toulouse**

**Jean-Luc Guérin – Stéphane Bertagnoli**

**Truro UK**

**Harry Dalton - Richard Bendall**

**EFS & INTS**

**Pierre Gallian**

**Pierre Tiberghien**

**Syria Laperche**

**LFB**

**Bruno You**

**Steve Simoneau**

**Benoit Flan**

