

# **L'hépatite E chez la femme enceinte et l'immunodéprimé**

Dominique Salmon  
Hôpital Cochin, Paris

Congrès de la Société Tunisienne de Pathologie  
Infectieuse, Tunis, Avril 2014

# Sommaire

Actualités en Virologie, Epidémiologie, Diagnostic

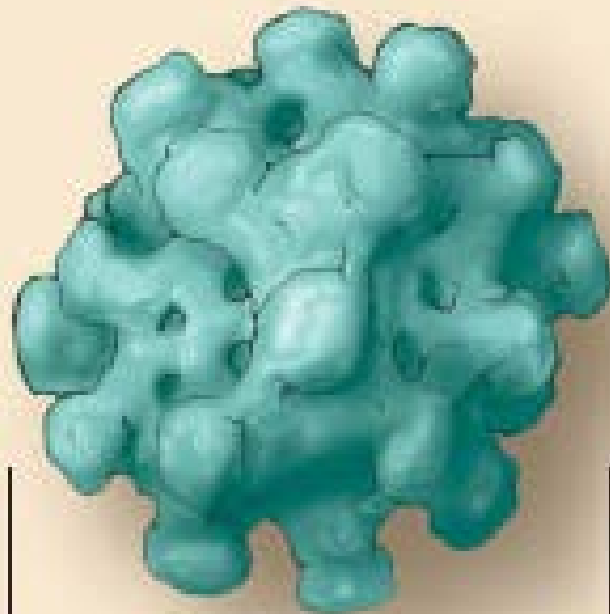
Hépatite E et femmes enceintes

Hépatite E et immunodéprimés

Traitement et prévention

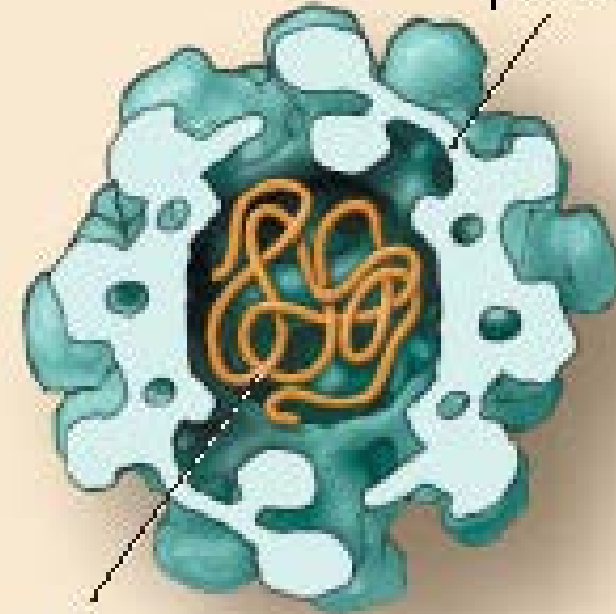
**V**irologie

**Hepatitis E virus**  
(nonenveloped icosahedral)



200–300 Å

Structural protein



RNA molecule

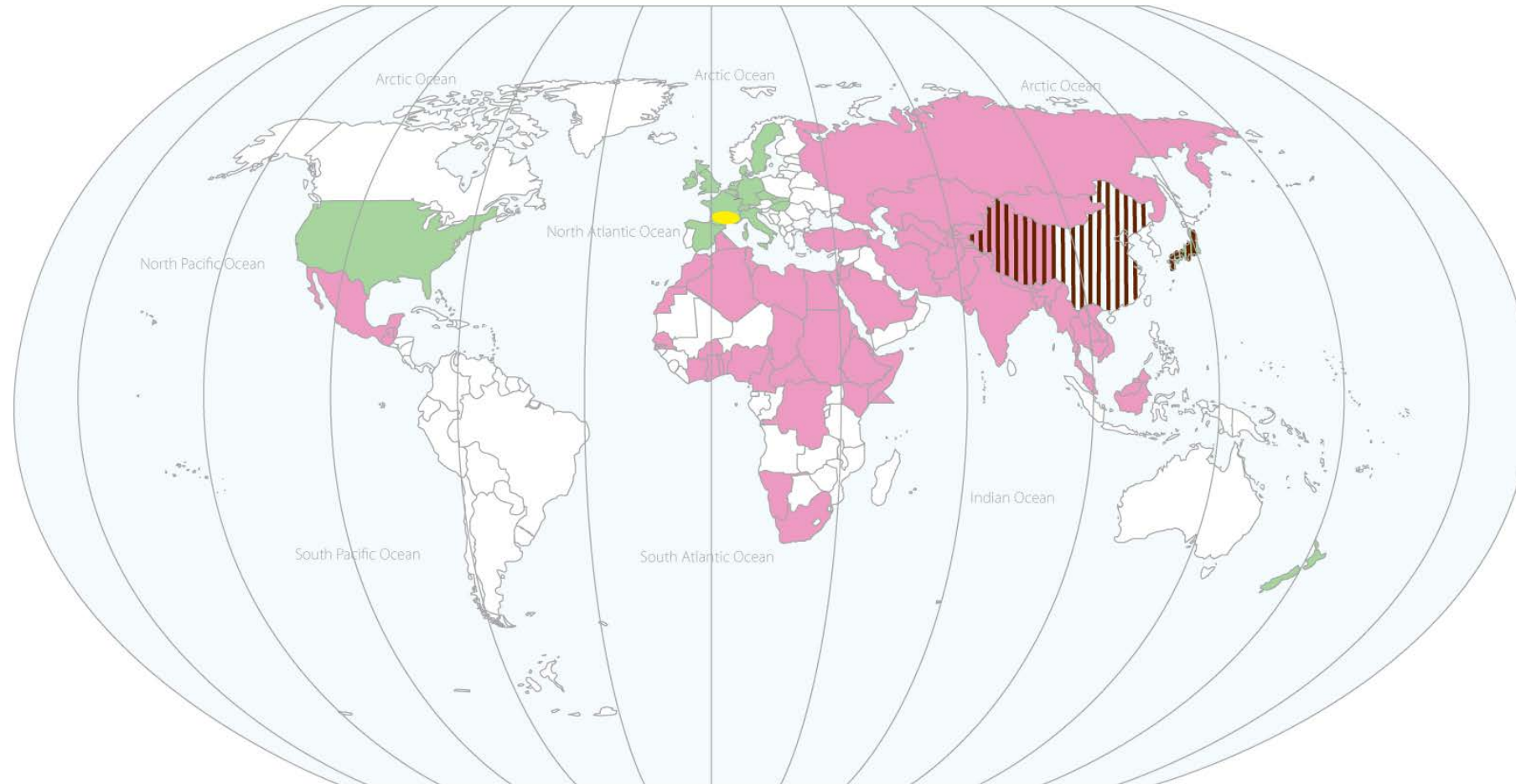
# Génotypes du VHE

- **G1 et G2** : strictement humains
  - Épidémies transmises par voie oro fécale
- **G3** : zoonose avec réservoir animal (porc, mammifères , lapin)
  - Séroprévalence jusqu'à 65% dans élevages du Sud de la France
  - Contamination par alimentation de viande peu cuite
  - Cas sporadiques
- **G4** : zoonose (porc) décrit au Japon, en Chine
- Sous types (a-> f) expliquant des réinfections

# Epidémiologie

Chaque année, 20 millions d'infections par le virus de l'hépatite E, > 3 millions d'hépatite E aigue et 57 000 décès  
Séroprévalence augmente avec l'âge (25% chez l'adulte)

### Geographic distribution of human cases of Hepatitis E



**Genotype 1 and 2**

- endemic
- waterborne

**Genotype 3**

- sporadic
- zoonotic

**Genotype 3**

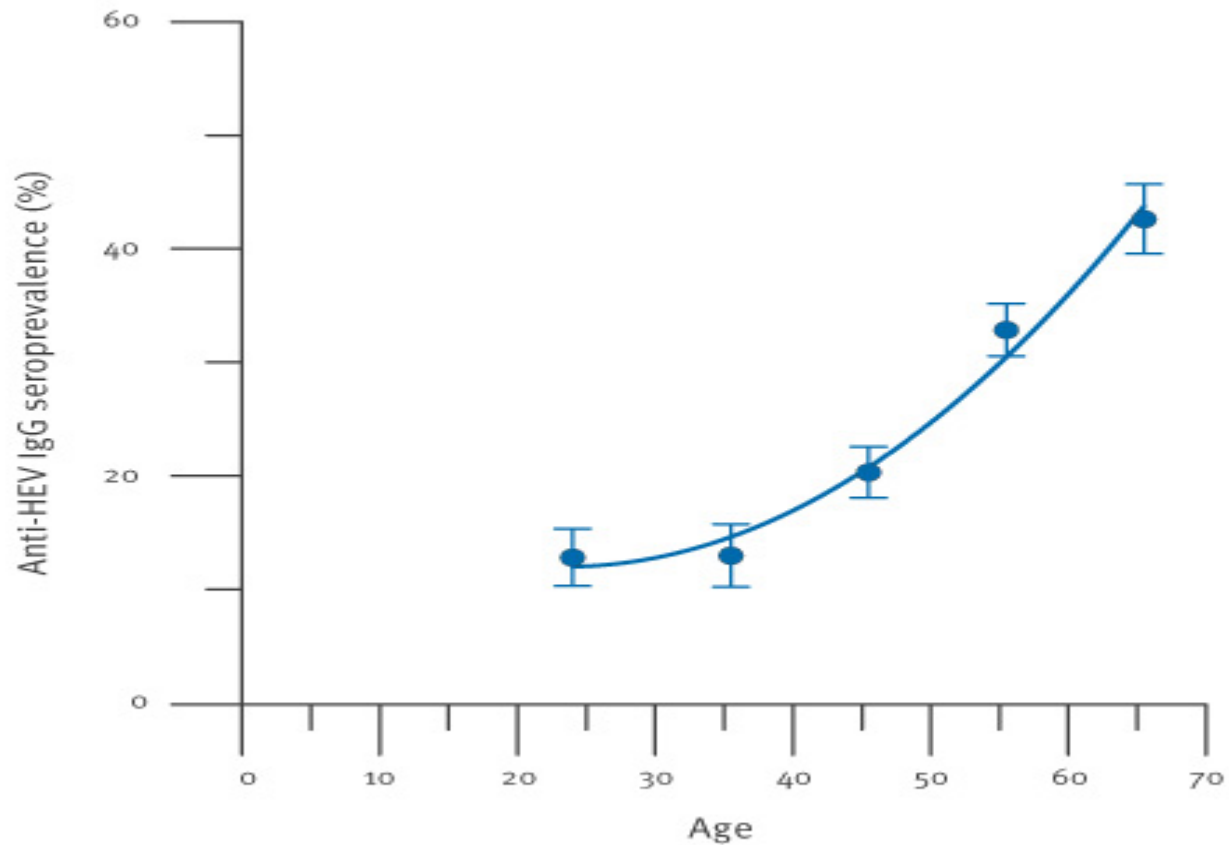
- hyperendemic area

**Genotype 4**

- sporadic
- zoonotic

**FIGURE 2**

Anti-hepatitis E virus IgG seroprevalence in 10-year age groups of blood donors, the Netherlands, 2011–2012 (n=5,239)



The first group represents donors between 18 and 29 years rather than a 10-year group. Error bars indicate the 95% confidence interval for each age group.



# Deux épidémiologies différentes

## Sud

Asie, Afrique, Amérique Latine

- Epidémies saisonnières
- G1/G2
- Réservoir humain
- Transmission /eau de boisson contaminée

## Nord

Europe, Amérique du Nord,  
Japon

- Cas sporadiques
- G3(G4)
- Réservoir animal

# Deux épidémiologies différentes

## Sud

15-35 ans

F > H

Formes fulminantes : grossesse,  
hépatopathie

## Nord

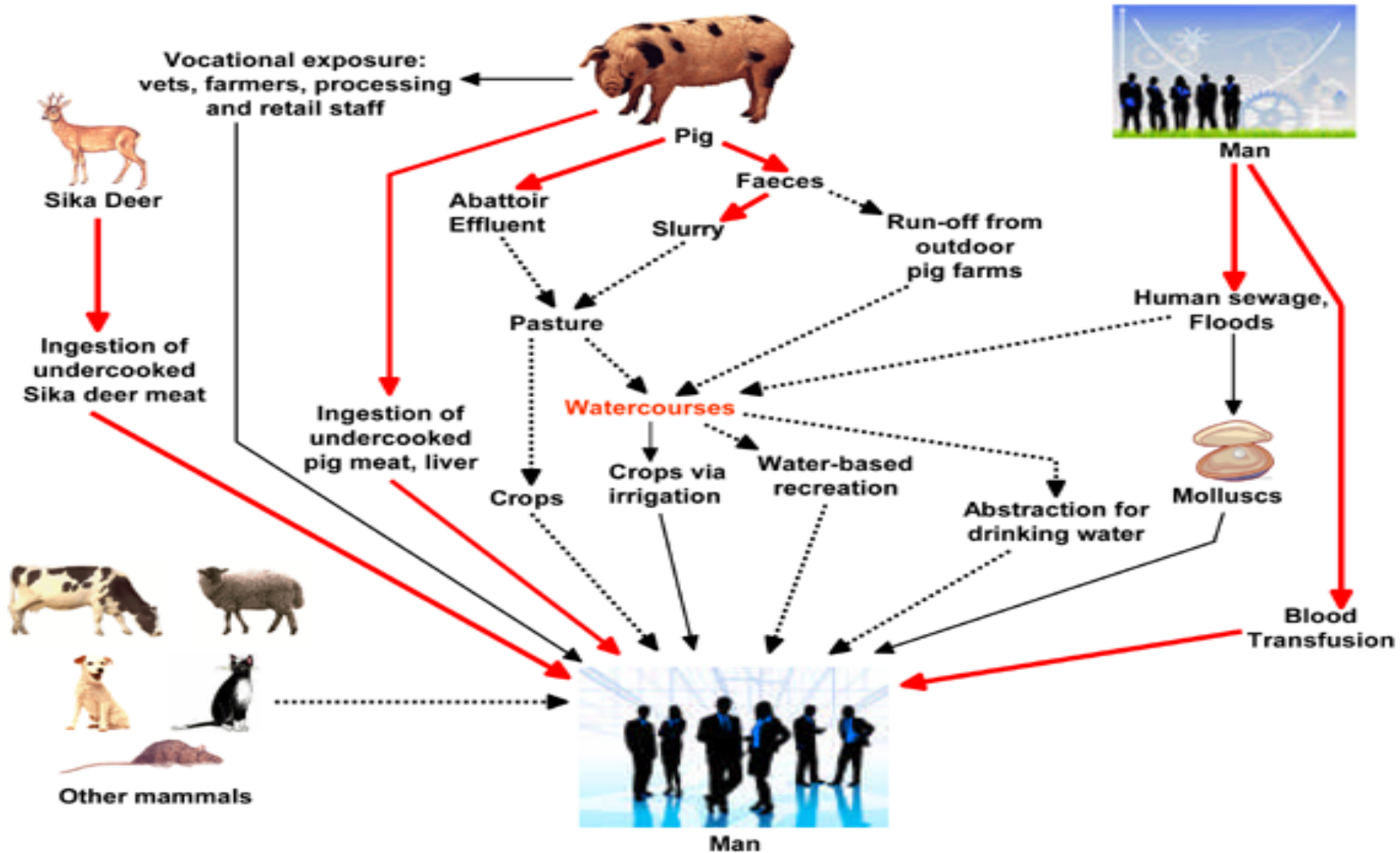
> 55 ans

H > F

Formes chroniques : immunodpérimé

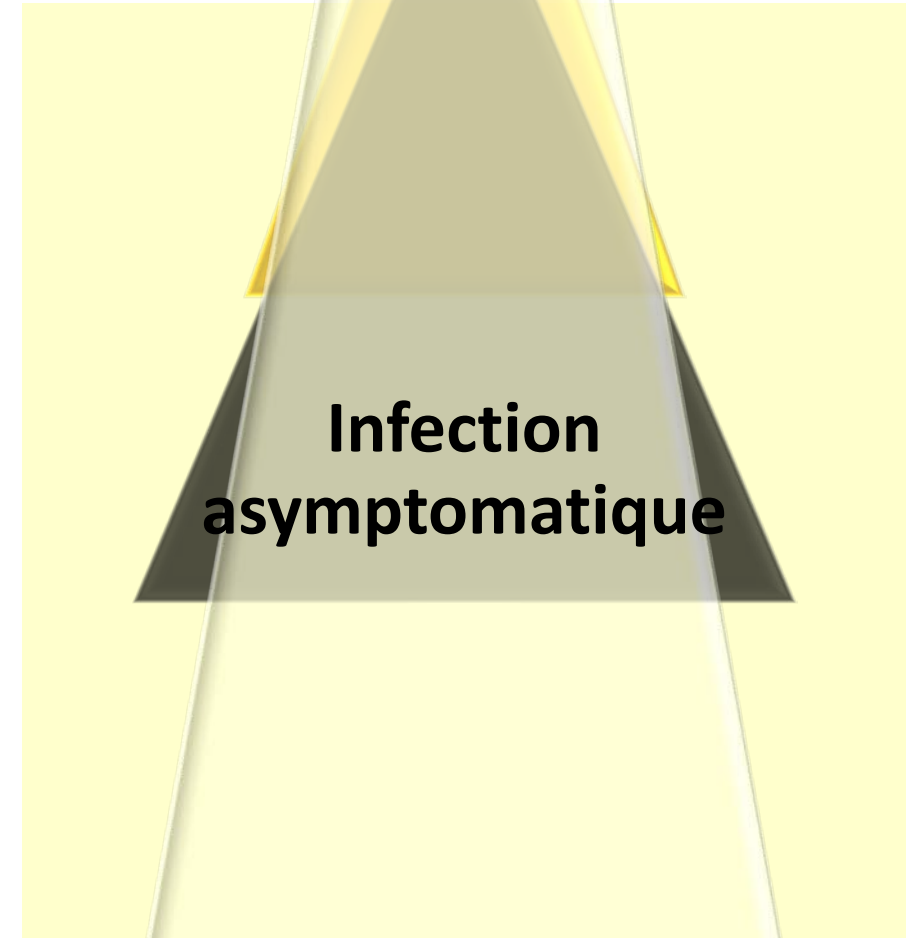
Formes fulminantes : hépatopathie

# VHE3: sources et modes de contamination



# Spectre de la maladie

- 6à-90% des cas d'hépatite E sont asymptomatiques
- hépatite modérée → insuffisance hépatique
- Guérison en règle en 4-6 semaines
- Mortalité (->70%) en cas de grossesse ou d'hépatopatie sous jacente
- Formes chroniques (G3)



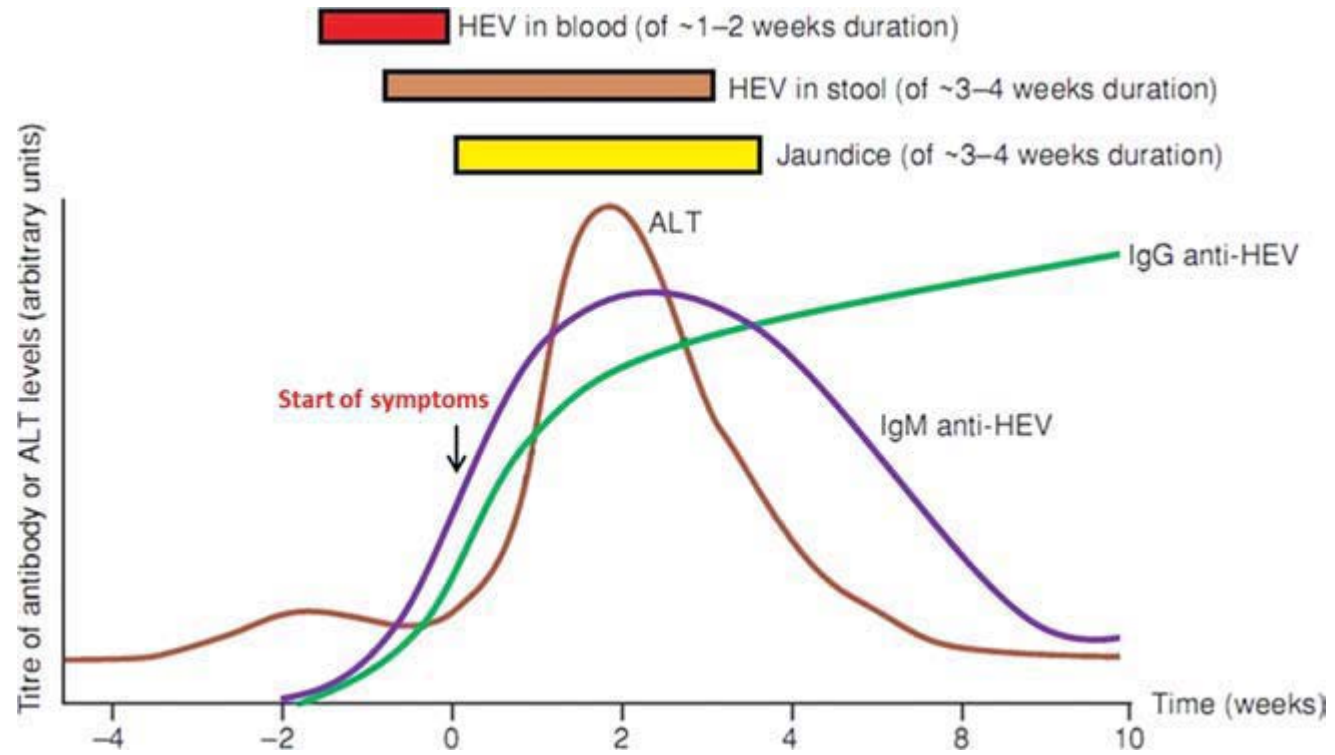
# VHE 3: fréquence de l'infection asymptomatique

- Paquebot Aurora, 2008
  - 33 cas d'hépatite E
  - **67% asymptomatiques**



**D**iagnostics

# Biologie



# Diagnostic de l'infection aiguë

- **IgM anti VHE**

- 1ere ligne
- Sp: 99,5%
- Se: 80-90% (y compris chez immunodéprimé)

- **Détection de l'ARN VHE : “gold standard”**

- Sérum: début des symptômes -> + 4 sem
- Selles : + 6 sem

- **IgG anti-VHE**

- Tests commerciaux (ORF1, ORF2) hétérogènes en sensibilité
- Témoignent d'une infection ancienne
- Titre des IgG peut décliner après 12 mois



**F**emmes

enceintes et VHE

# Hépatite E et grossesse

---

- Hépatite aiguë ictérique
- Formes fulminantes
  - 20% des hépatite E au cours de la grossesse sont graves
- Mortalité élevée au 2<sup>e</sup> et 3 trimestre
- Complications obstétricales
  - Avortement
  - Accouchement prématuré
  - Hémorragie obstétricale
- Taux élevé de transmission materno foétale (33-100%)

# Pourquoi des formes fulminantes?

---

- **Facteurs liés au virus**
- **Facteurs liés à l'hôte**
- **Facteurs environnementaux**

# Pourquoi des formes fulminantes?

---

- **Facteurs liés au virus**
- G1/G2
- ✓ Charge virale : les formes sévères ont une charge virale élevée
- ✓ Mutations dans ORF1

# Pourquoi des formes fulminantes?

---

- **Facteurs liés à l'hôte**

- ✓ Déficit immunitaire cellulaire T de la grossesse
- ✓ Polymorphisme génétique au niveau des certains récepteurs hormonaux
- ✓ ?

# Pourquoi des formes fulminantes?

---

- **Facteurs environnementaux**

- ✓ Nutritionnels

- ✓ Variation selon les pays

- ✓ Bangladesh : 1000 décès de femmes enceintes de VHE par an

# Complications foetales

---

- Le risque de TMF dépend de la charge virale chez la mère
- Tableaux polymorphes chez le nouveau né
  - Asymptomatique
  - Hépatite ictérique ou anictérique
  - Hypothermie
  - Hypoglycémie
  - Insuffisance hépatique (mortalité 75%)
- Prématurité, petit poids de naissance
- Mort foetale

# Prise en charge

---

- En cas d'insuffisance hépatique : transplantation discutée
- Accouchement par voie basse
- Allaitement



VHE et

immunosuppression

# Chez l'immunodéprimé, le VHE peut conduire à une infection chronique

---

- Transplantés de moelle ou d'organe solide
- Maladie hématologique
- Infection VIH CD4 < 100/mm<sup>3</sup>
  
- Chimiothérapie

Kamar ,N Engl J Med 2008;358 (8):811-7

Haagsma,Liver Transplantation 2009;15 (10):1225-8

Schlosser,J Hepatol 2012;56:500-2

Halac U,Gut 2012;61:597-603

Kamar,Am J Transpl 2008;8:1744-8

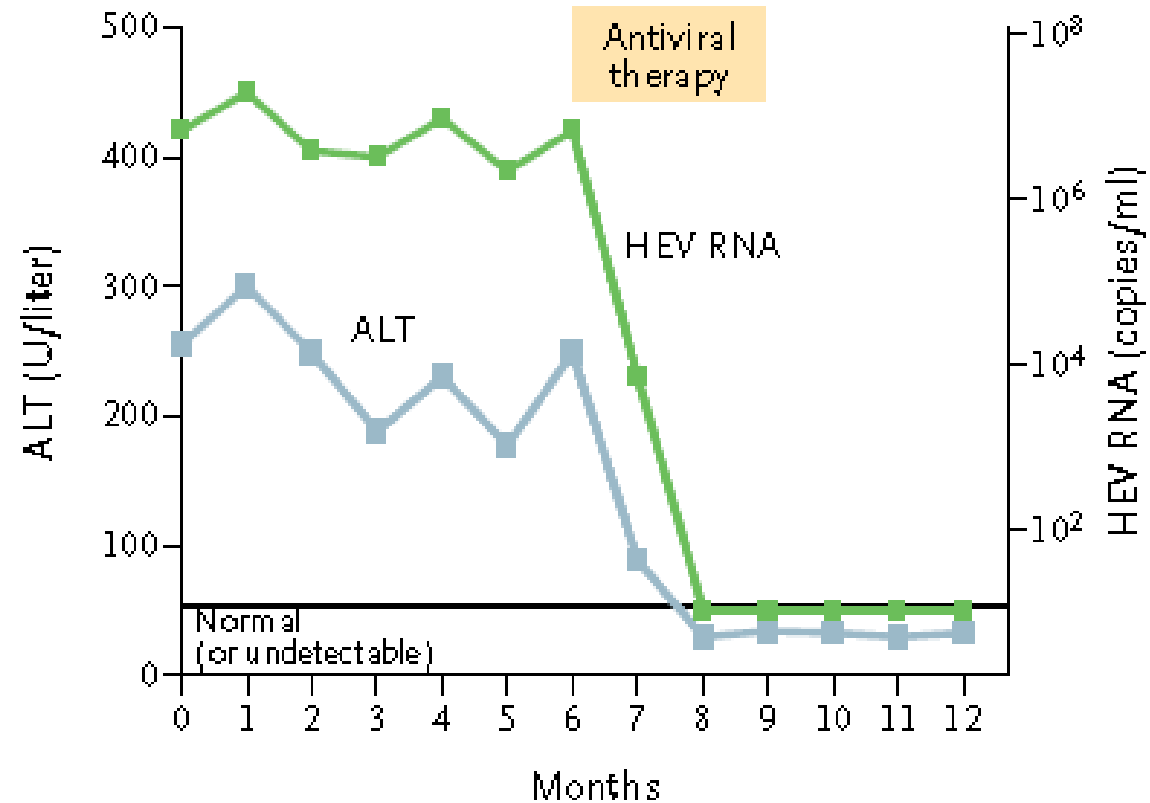
Moal,JMVV 2013;85 (3):462-71

# L'infection chronique par le VHE

---

- Liée au G3
- Définie par une virémie > 3 mois
- Ascension persistante des transaminases (200-300 UI/L)
- Risque élevé chez l'immunodéprimé
  - *Après contamination, 60% des transplantés développent, une infection chronique et 9% une cirrhose*
- Progression rapide vers la cirrhose (3ans)
  - *0,6 UI Metavir/an*

# Diagnostic de l'infection chronique



IgG anti-HEV antibody	+	+	+	+
IgM anti-HEV antibody	+	+	+	-

**Le VHE peut mimer un rejet de greffe (GVH)**

# Facteurs impliqués dans l'infection chronique par le VHE

---

- Plaquettes basses
- Tacrolimus vs cyclosporine
- Faible réponse anti VHE
- Hétérogénéité des quasi species

# Transmission du VHE chez l'immunodéprimé

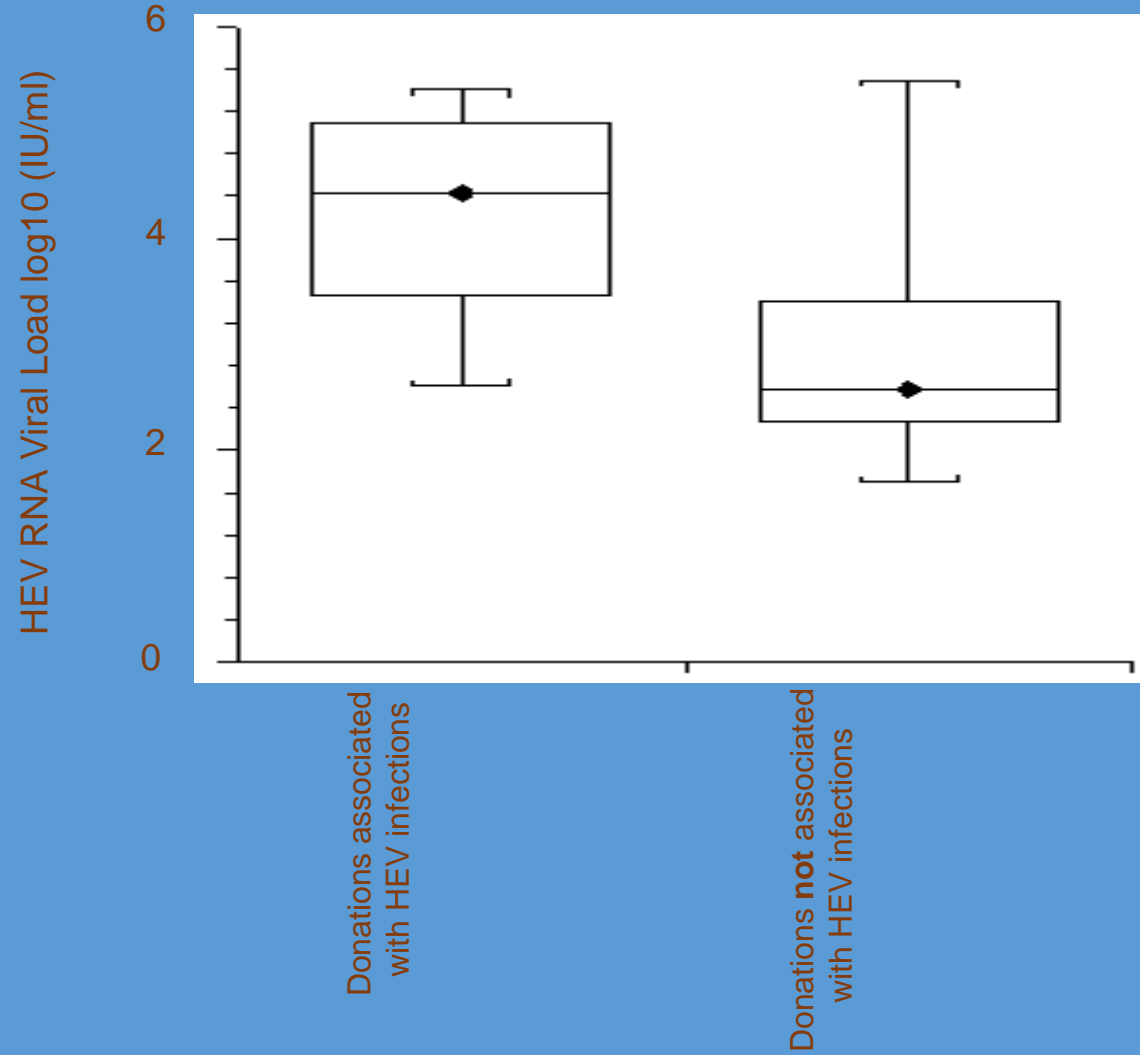
---

- Voie alimentaire
- Transmission par le greffon documentée
- Transmission par transfusion
  
- Réinfection possible

# Transmission du VHE par transfusion

- VHE occasionnellement retrouvée dans les dons de sang
  - IgM : 5% des dons en Inde, 3,5% en Hollande
  - ARN VHE : 1/2000-1/4000 dons
  - Donneurs souvent en bonne santé
- Cas d'hépatite post transfusionnelle et post transplantation rapportés
- Pas de dépistage actuel

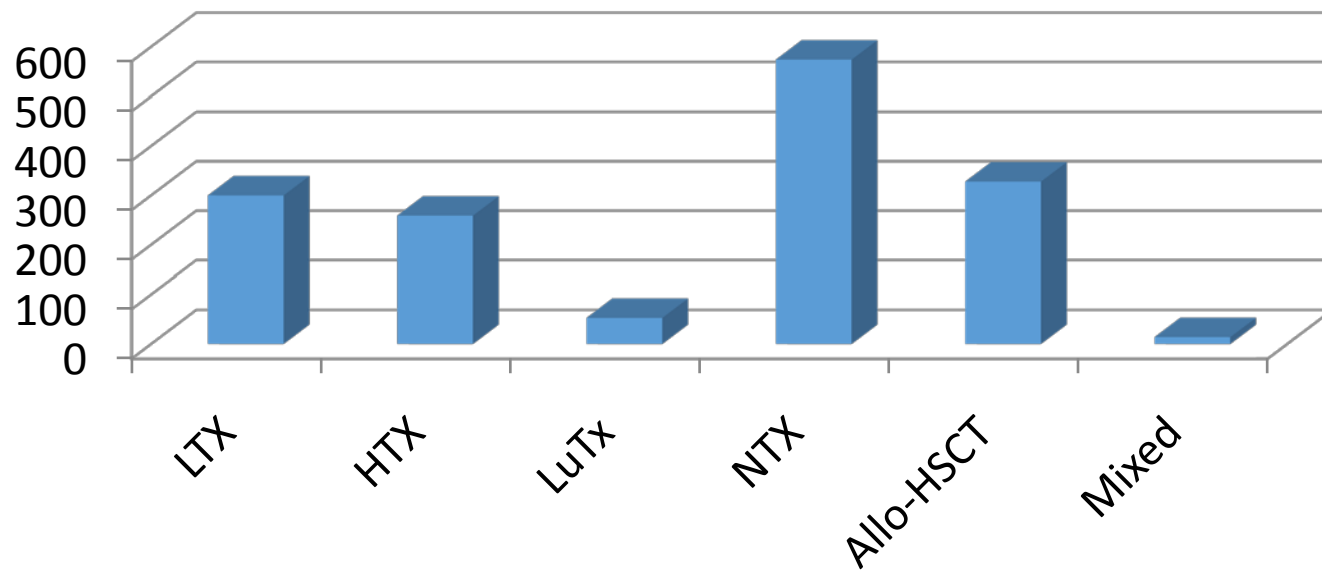
# Niveau de charge virale et infections par le VHE





# Incidence de l'infection VHE chez le transplanté

- Expérience centre de transplantation en Hollande N = 1508



**20 confirmed  
HEV cases !  
= 1,33 %**

**15 Chronic  
HEV  
infections  
= 78,9 %**

HEV +	3	5	1	1	8	2
HEV -	297	254	52	573	320	12

# Incidence de l'infection VHE chez le transplanté

---

- 328 patients allogreffés de moelle osseuse
- Séroprévalence avant greffe : 13%
- PCR VHE systématique avant Tx , après Tx et en cas d'ALT/AST augmentées
- Incidence de l'infection : 8/328 cas (2.4%)
- Dont 5 infection chronique et 4 décès

# Infection VIH

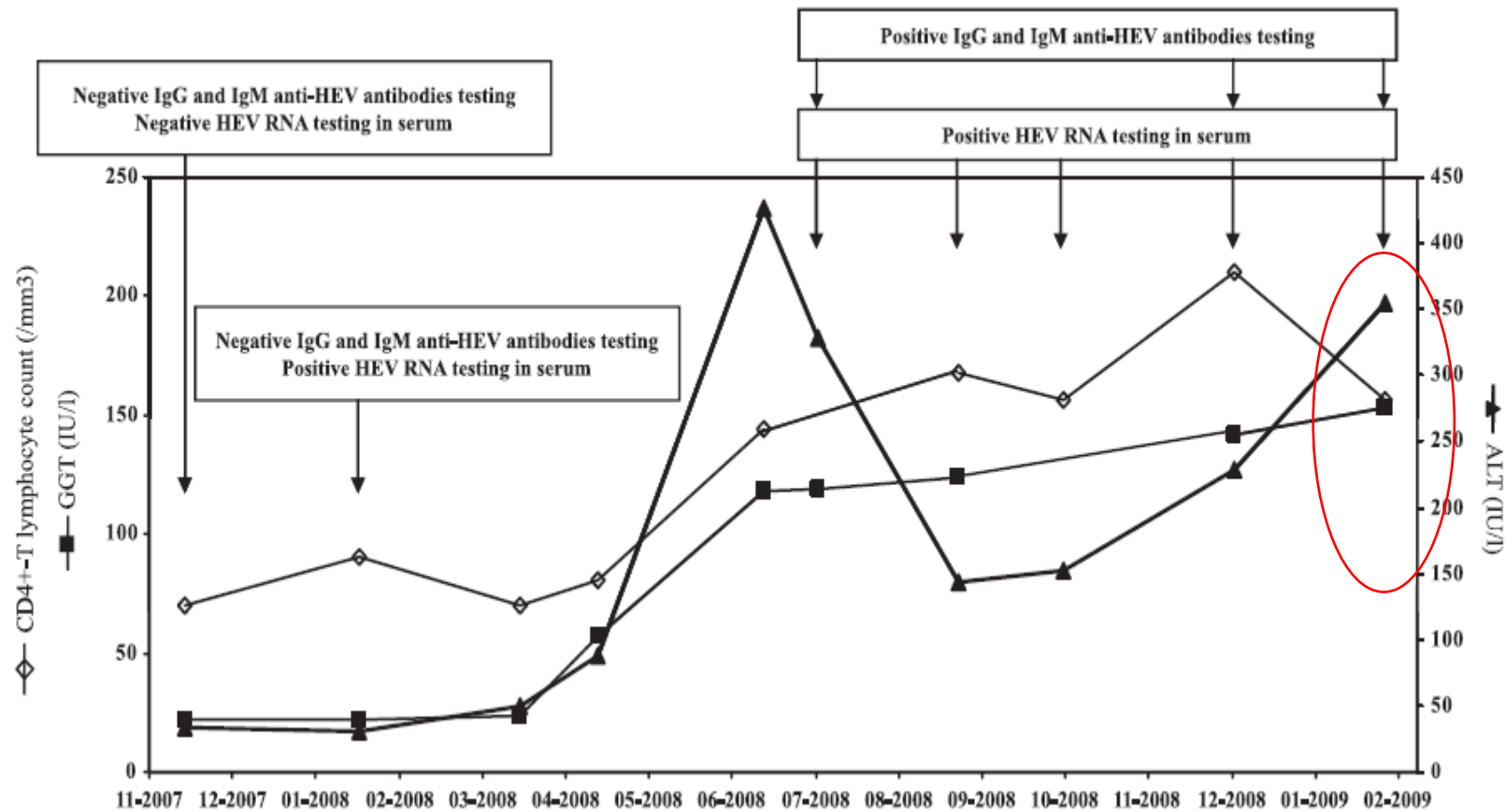
---

- Situation rare : cas cliniques
- Présentation aigue -> chronique
- CD4 < 100/mm<sup>3</sup>
- Contrôle possible de la réplication virale par restauration immunitaire sous ARV

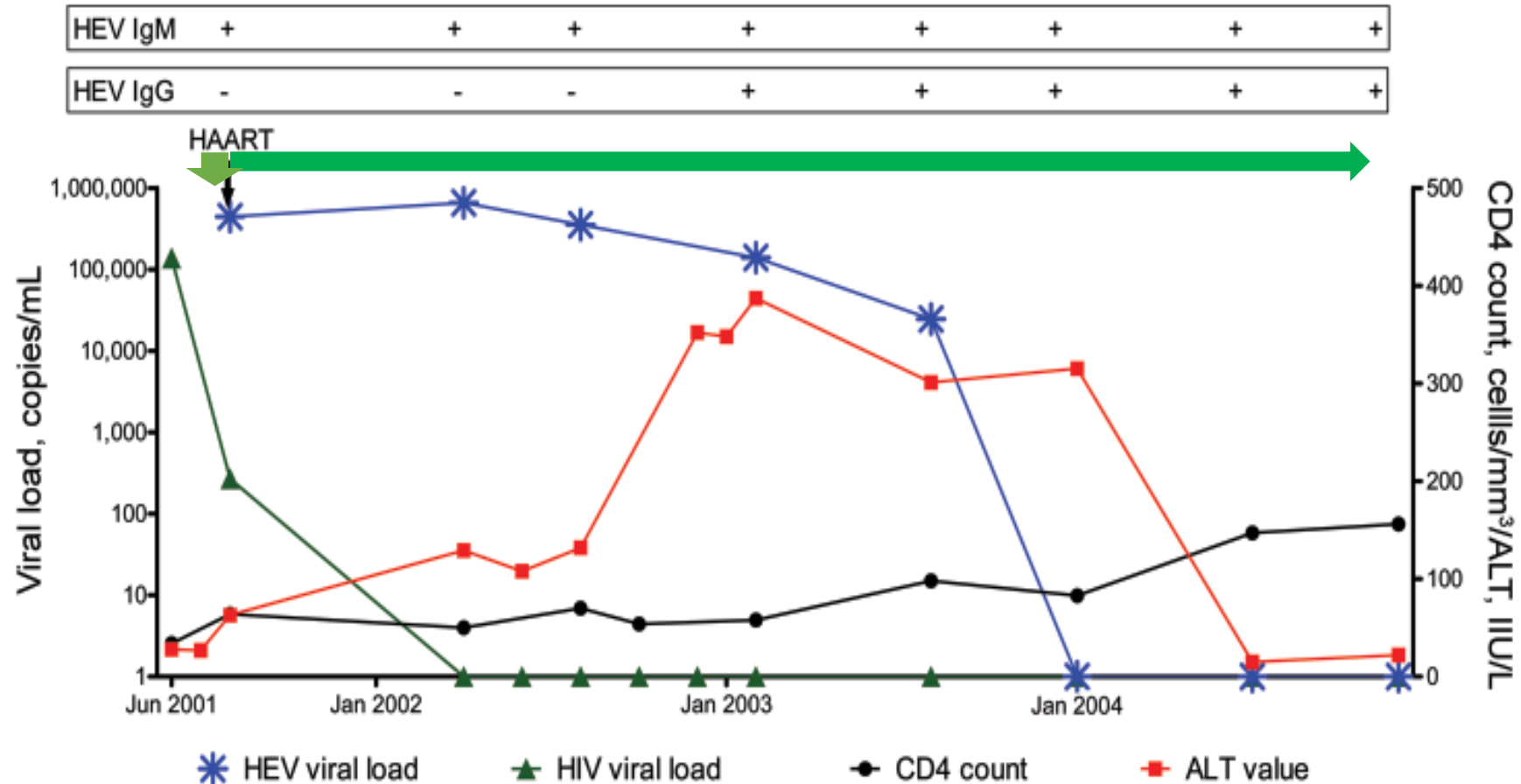
# Hepatitis E in an HIV-infected patient

Philippe Colson<sup>a,b,\*</sup>, Mamadou Kaba<sup>a,b</sup>, Jacques Moreau<sup>c</sup>, Philippe Brouqui<sup>b,c</sup>

Journal of Clinical Virology 45 (2009) 269–271



# Contrôle de la réplication virale sous antirétroviraux



# Traitement et prévention

## Contrôle de l'infection

```
graph TD; A[Contrôle de l'infection] --> B[Réduction de l'immunosuppression]; A --> C[Traitement antiviral]; B --> D[Efficace dans 1/3 des cas]; C --> E[Peg IFN<br/>Ribavirine];
```

Réduction de  
l'immunosuppression

**Efficace dans 1/3 des cas**

Traitement antiviral

**Peg IFN  
Ribavirine**

# Traitement de l'infection chronique par le VHE

---

- ✓ Réduction de l'immunosuppression : 32%

Kamar , Gastroenterology 2011

- ✓ Peg IFN- $\alpha$  135  $\mu$ g/sem 3 mois

Haagsma , Liver Transpl 2010; Alric , Ann Int Med 2010

Kamal , Clin Infect Dis 2010

- ✓ Ribavirine

Pischke,Liver Int 2013;Pishke,Transpl Infect Dis 2014

Mallet,Ann Int Med 2010;Kamar,Gastroenterology 2010

Giordani,EID 2013;Neukam,Clin Infect Dis 2013

Koning,J Heart Lung Transpl 2013

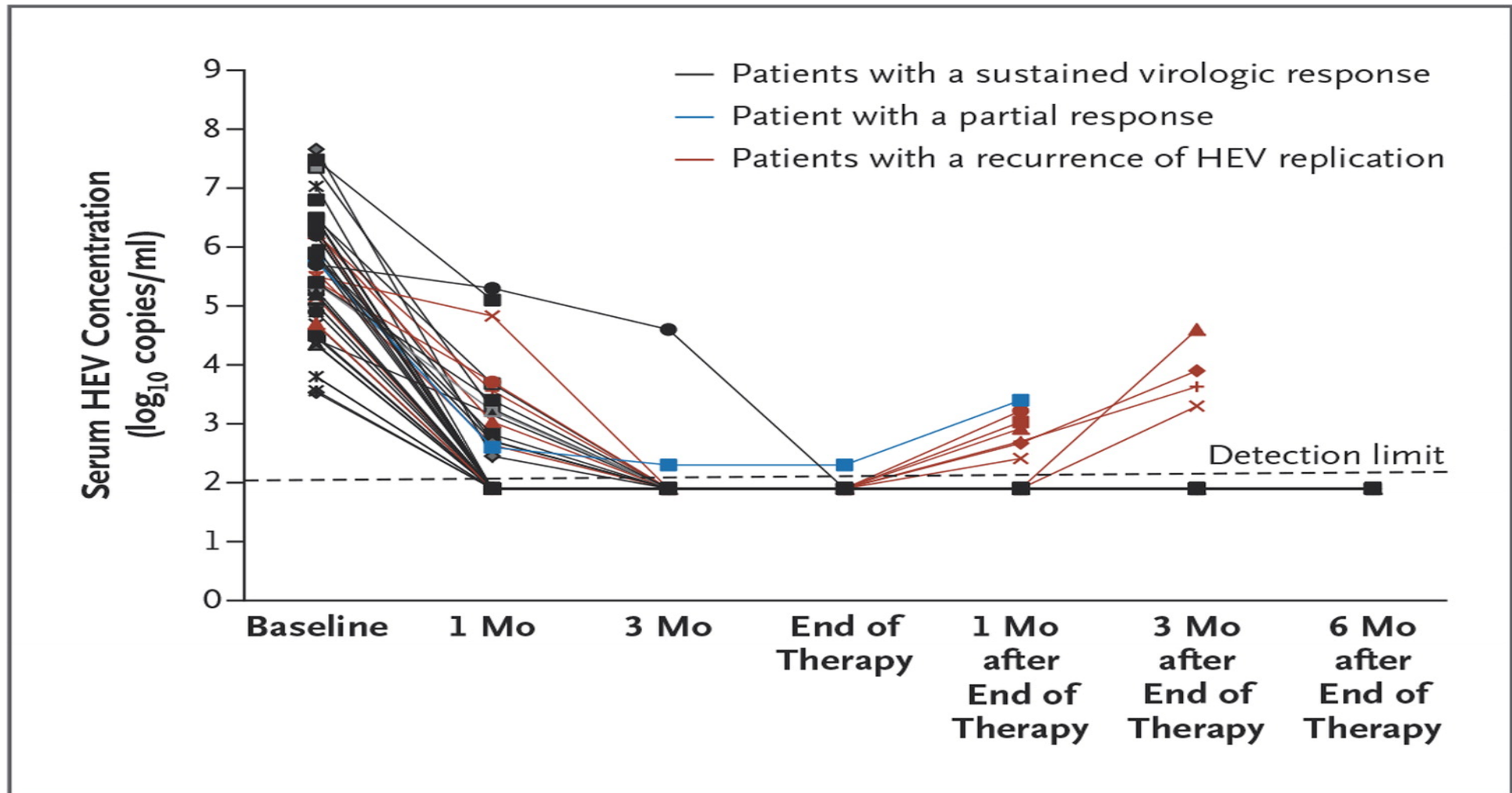
Kamar et al, N Engl J med, 2014



# Ribavirine et infection chronique par le VHE chez les transplantés

---

- Données rétrospectives : 59 patients transplantés (37 rein, 10 foie, 5 coeur, 5 rein et pancréas, 2 poumon).
- G3 chez 53 patients
- **Ribavirine :**
  - Dose médiane : 600 mg/j (29-1200)
  - Début après le diagnostic de VHE : 9 mois en médiane (1-82)
  - Durée médiane : 3 mois (1-18)



Kamar N et al. N Engl J Med 2014;370:1111-1120.



# Traitement par ribavirine de l'infection chronique par le VHE chez les transplantés

---

## Au final :

- Clearance du VHE chez 95% des patients en fin de traitement
- Récurrence chez 10 patients après arrêt de la ribavirine,
- Réponse soutenue plus de 6 mois après l'arrêt chez 46/59 patients (78%) et 4 patients avec récurrence

Prévention

# Prévention de l'hépatite E et grossesse

---

- Amélioration des conditions d'hygiène
  - Assainissement de l'eau
  - Elimination des déchets sanitaires
- Eviter de consommer des fruits de mer crus et des fruits et légumes crus
- Vaccin disponible en Chine (protéine virale recombinante HEV 239 – efficacité > 95%)

# Prévention de l'hépatite E chez l'immunodéprimé

---

- Eviter de consommer de la viande mal cuite, fruits de mer crus et des fruits et légumes crus
- Eviter transmission par greffon ou par transfusion?
  - Devrait on dépister le VHE?

# Remerciements

---

- J. Izopet
- H. Dalton
- W. Irving
- B. Kilani