

Le virus de l'hépatite E

Annabelle Servant-Delmas



*Centre National de Référence des hépatites B et C
et du VIH en transfusion - Institut National de la Transfusion Sanguine*

Le virus de l'hépatite E

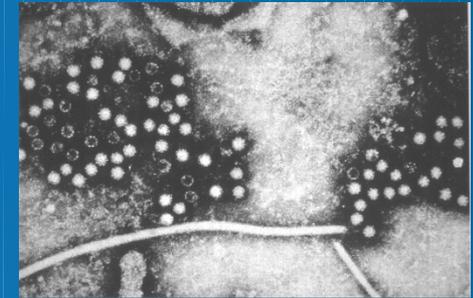
- Découverte dans les années 1980
Hépatite non-A non-B à transmission féco-orale
Epidémie en Asie, Afrique
(Khuroo et al, AmJMed, 1980)

- Virus non enveloppé, petit (27-34 nm)

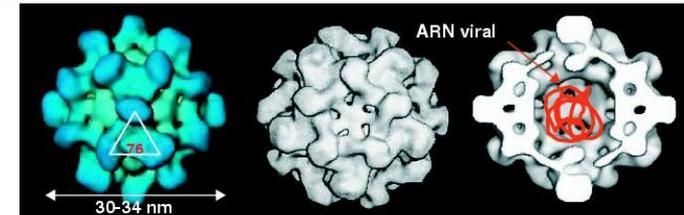
- Capside icosaédrique

- Génome: ARN sb (+) 7,2kb

- Résistance pH acide, détergents et chaleur

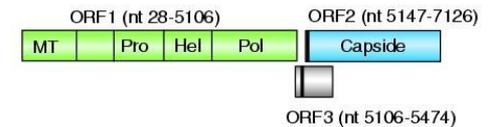


Microscopie électronique



Triangle blanc = 76 Å

ARN VHE 7,2 Kb

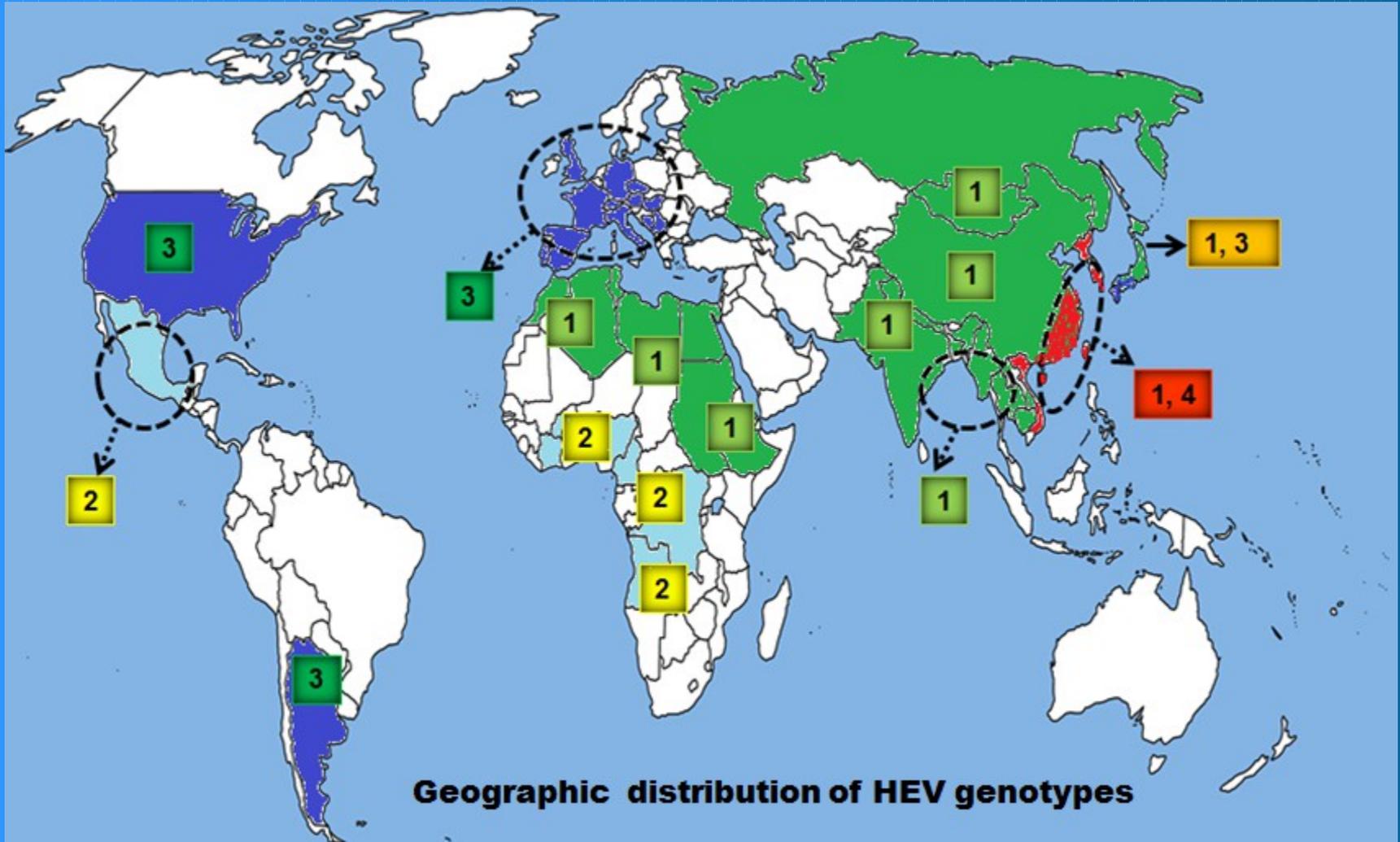


Peptide signal (capside), région transmembranaire (ORF3)

MT : méthyle transférase ; Pro : protéase cystéine ; Hel : hélicase ; Pol : ARN polymérase

Répartition géographique des différents génotypes

> 3 millions de cas symptomatiques/an - environ 70 000 décès



Le virus de l'hépatite E

Pays du Sud

Epidémie ++

Transmission féco-orale - eau (moussons)
Génotypes VHE 1 et 2

Pays du Nord

Cas autochtones

Transmission nourriture (eau?)

Réservoir animal (zoonose): cervidés +++, porcs, lapins, chauves souris...

Génotypes 3 et 4

En France, réservoir porcin

Séroprévalence de 65% ds élevages

ARN ds foie 40% (génotype 3)

ARN ds produits alimentaires



Cas d'importation

Le virus de l'hépatite E

Pays du Sud

H>F

15-35 ans

Génotypes 1 et 2

Infection symptomatique ++

Hépatite fulminante: mortalité +

- Femme enceinte

- Hépatopathie sous jacente

Pays du Nord

H>F

>55ans

Génotype 3

Infection asymptomatique ++

Hépatite fulminante

si Hépatopathie sous jacente

Infection chronique (ARN > 3 mois) chez ID:

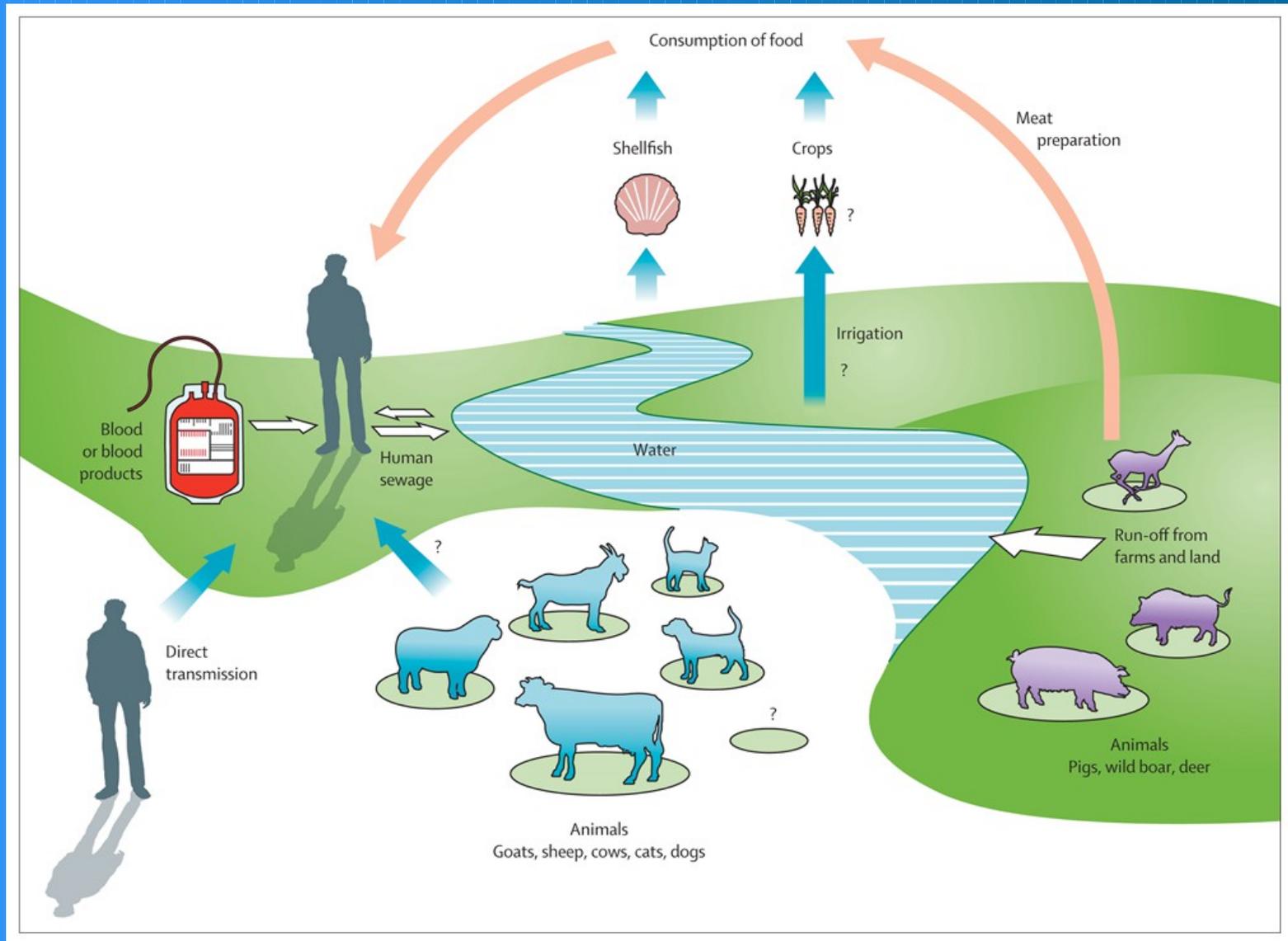
- Transplantés d'organes
- Maladies hématologiques,
- Sujets HIV+

ID: 60% risque d'évoluer vers la chronicité

Evolution fibrose vers cirrhose rapide

Atteintes extra-hépatiques; neurologiques (5%)
(infection aig ou chronique)

Modes de transmission possibles du génotype 3



Modes de transmission possibles du génotype 3

- Consommation de viande crue ou insuffisamment cuite contaminée (charcuterie...), de fruits de mer
(*Abravanel, JID, 2010, Mansuy, EID, 2011*)
- Exposition directe au réservoir animal
 - Séroprévalence plus élevée chez vétérinaires et éleveurs
(*Galiana, AJTMH, 2008*)
 - Transmission à partir d'un petit cochon de compagnie (*Renou, EID, 2007*)
- Exposition environnementale (eaux usées, rivière - ARN détecté)
(*Rutjes, EID, 2009, Buti, Jhepatol, 2004*)
- Transmission par transfusion documentée

Diagnostic d'une infection VHE

Sérologie :

- IgM signe une infection récente
- IgG: infection passée (grande hétérogénéité des performances)

Protection contre réinfection titre à définir?

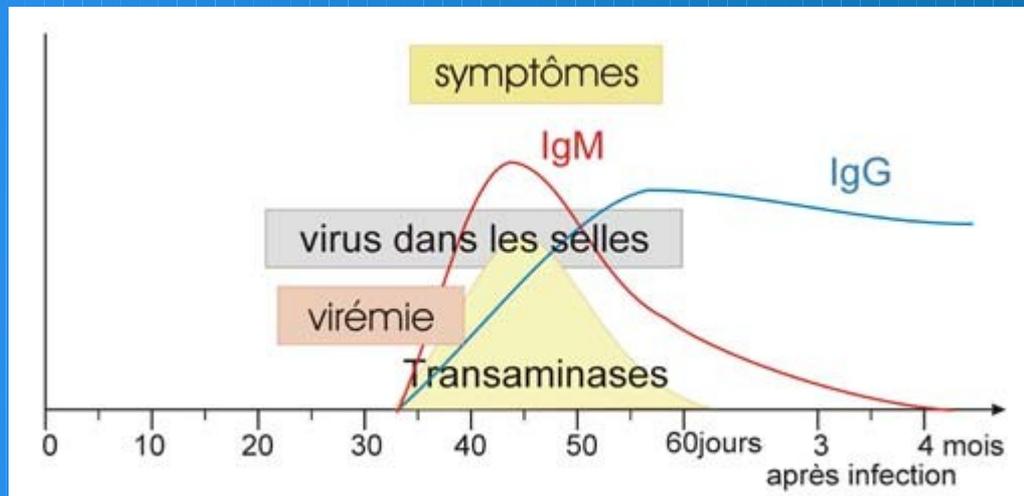
Biologie moléculaire:

ARN: détection et quantification

Tests maison de Q RT-PCR

Disponibilité récente de tests commerciaux avec de bonnes performances

Sang et selles



Prophylaxie

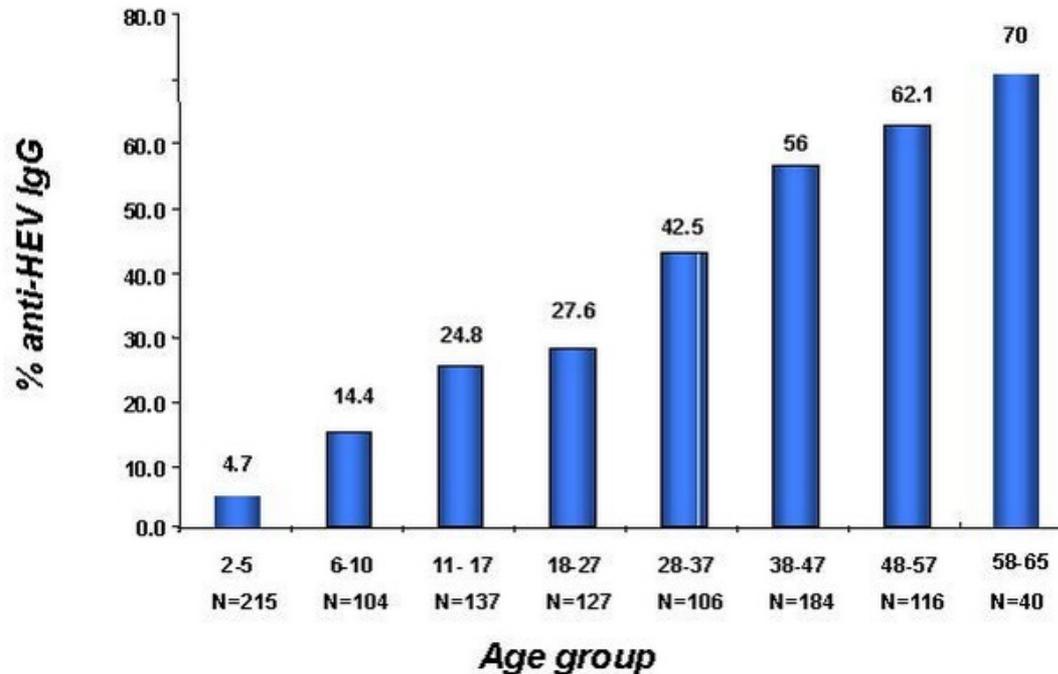
- Traitement d'une hépatite E chronique:
 - Peg-IFN alpha (immunomodulateur) efficace
 - Ribavirine (anti-viral) efficace

- 2 vaccins en évaluation (Chine)
 - Protéines de capside comme source d'antigènes
 - Efficacité +++

Le virus de l'hépatite E

- Séroprévalence évolue avec l'âge
- Grande variation en France; gradient Nord-Sud?

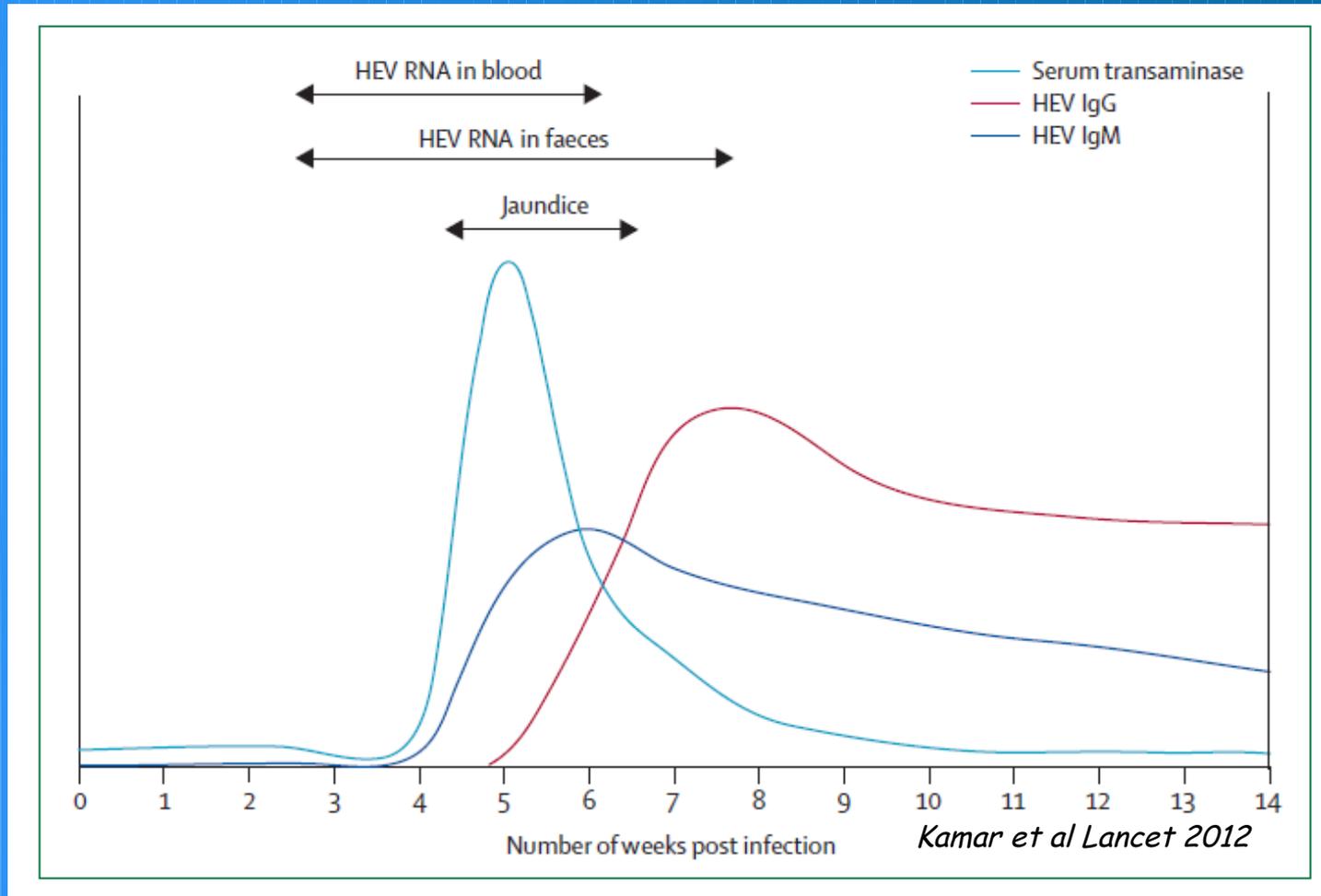
Séroprévalence dans la région Midi-Pyrénées, France



Prévalence des IgG -VHE chez les donneurs de sang (test Wantai)

PAYS	Année	N testés	Prévalence IgG
France <i>DM EFS/CNR Toulouse Gallian /Izopet com pers</i>	2012	>10 000	22,8% (0-40,2%)
France Midi-Pyrénées <i>Mansuy EID 2011</i>	2011	512	52%
Angleterre + Pays de Galles <i>Beale Vox Sang 2011</i>	2011	595	10%
Ecosse <i>Cleland Vox Sang 2013</i>	2004-2008	1559	4,7%
Pays Bas <i>Slot Eurosurv 2013</i>	2012-2013	5239	26,7%
USA <i>Xu Transfusion 2013</i>	2006	916	22%
	2012	1023	16%
Chine <i>Guo JCM 2010</i>	2002-2008	44816	32,6%

VHE et risque transfusionnel



Virémie = 4 semaines

Formes asymptomatiques : 98%

VHE transmissible par transfusion

Cas de transmission par produits sanguins labiles

Japon : 5 cas (chir, chimio, hémodialyse, anémie)

Royaume Uni 1 cas (chimiothérapie cancer)

France = 10 cas entre 2006-2012

1 cas en 2006 : chimiothérapie cancer

1 CGR

1 cas en 2009: transplantation rein

PFC-Sécurisé

3 cas en 2011*: Anémie Hémol Auto-immune, greffe rénale et micro-angiopathie

Mélange concentrés plaquettaires

2 PFC-SD

5 cas en 2012* 3 transplantations, Leucémie, hépatite alcoolique

CGR

Conc plaquettaire

PFC-SD

2 PFC-IA (inact amotosalen)

* *Gravité modérée (grades 1 et 2)*

- Mise en place de la recherche de l'ARN-VHE sur plasma servant à la préparation du plasma PFC-SD (pool de 96) en décembre 2012

EFS Aquitaine Limousin, Y. Piquet / A. Assal

Technique : Real Star HEV RT PCR Altona (EUROBIO)

Ldd: 25 UI/ml à 100% détection

Prévalence de l'ARN-VHE chez les donneurs de sang

PAYS	dons de plasma ARN-VHE pos	Taille pools	donneurs de sang ARN-VHE pos	Taille pools
France (2013) <i>Piquet SFTS 2013</i>	1/2 000	96		
Allemagne <i>Corman Vox Sang 2010</i>	1 /6 700	96		
Allemagne (2011) <i>Vollmer JCM 2012</i>			1/1250	48
Allemagne (2011) Suède (2011) USA (2011) <i>Baylis Vox Sang 2012</i>	1/4 500 1/8 000 0	?-96		
Angleterre (2007) <i>IjazVox Sang 2012</i>	1/7 000	48		
Ecosse (2004-2008) <i>Cleland Vox Sang 2013</i>			1/14 520	
Pays Bas (2012-2013) <i>Slot Eurosurv 2013</i> <i>Routine</i>			1/3 090 1/1 824	48-480 96
USA (2006-2012) <i>Xu Transfusion 2013</i>			0	8
Chine (2002-2008) <i>Guo JCM 2010</i>			1/1430	(30 random /44816)

Etudes chez les receveurs de PSL

- Etude INTS - CNR (JIZopet, FAbравanel)

- 100 sujets polytransfusés, avec anémie hémolytique chronique (drépanocytose, thalassémie)
- Période 1988-2010, région parisienne
- Recherche d'IgG VHE - Test Wantai

Sujets Ac VHE positifs

Moyenne âge 39 ans (9-84 ans)

21%

Sujets Ac VHE négatifs

36 ans (3-89 ans)

79 %

- Données de séroprévalence - France (même test):

- Greffés cellules souches: 36,4% (Abravanel, 2012, JClinViro)l)
- Transplantés organes solides: 31,3% (Rossi-Tamisier, 2013, JClinViro)l)

Le virus de l'hépatite E - Conclusion

- Hépatite E n'est pas une maladie émergente mais mieux connue (amélioration des outils de diagnostic)
- Génotype 3: transmission autochtone zoonotique
- Transmission environnementale/Alimentaire >>>> transfusionnelle
- Premiers vaccins en Chine
- Traitement efficace en cas d'inf chronique

Le virus de l'hépatite E - Questions en cours

- Développement d'un système de culture *in vitro en cours*:
 - Evaluer l'efficacité de réduction virale dans les étapes d'élimination/inactivation des produits sanguins
 - Mesurer la capacité neutralisante des Ac sur l'infectiosité du virus
- Chez ID : Réinfection? réactivation?
- Depuis janvier 2013, dépistage systématique sur les pools de dons de plasmas (préparation du PFC-SD)
- Discussion des experts en cours (ANSM, EFS, CTSA, INTS, InVS, CNR) pour un dépistage des PSL systématique? Ciblé?
- Première évaluation du risque 1/3000 dons de sang (InVS)
- MAIS Nécessité d'évaluer les receveurs à risque

Journée printemps SFTS
INTS 8 avril 2014

Virus majeurs en Transfusion (2009-2011)

	Fenêtre silencieuse	Risque résiduel
VIH	12 j (DGV)	1/2 500 000 (1 don /an)
VHC	10 j (DGV)	1/14 000 000 (4-5 ans)
VHB	22 j (DGV) 38 j (AgHBs)	1/1 900 000 (1-2 dons/an)

Date de dépistage obligatoire chez les donneurs de sang

VIRUS	MARQUEURS	DATES
VHB	Ag HBs Ac anti HBc DGV (DOM) DGV (France métropolitaine)	01/10/1971 01/10/1988 Février 2005 2011
VIH	Ac anti VIH-1 DGV	01/08/1985 01/07/2001
VHC	Ac anti VHC DGV	01/03/1990 01/07/2001
HTLV	Ac anti-HTLV (Antilles Guyane) Ac anti HTLV (Toute la France)	01/01/1989 01/12/1991

TRANSMISSION D'INFECTIONS VIRALES 2000-2012

Année de transfusion	VHC	VIH	VHB	TOTAL
2000				
2001	1	1	1	3
2002		1		1
2003			1	1
2004				
2005				
2006			1	1
2007			1	1
2008				
2009				
2010				
2011				
2012				
TOTAL	1	2	4	7