

# Actualités sur le VHE

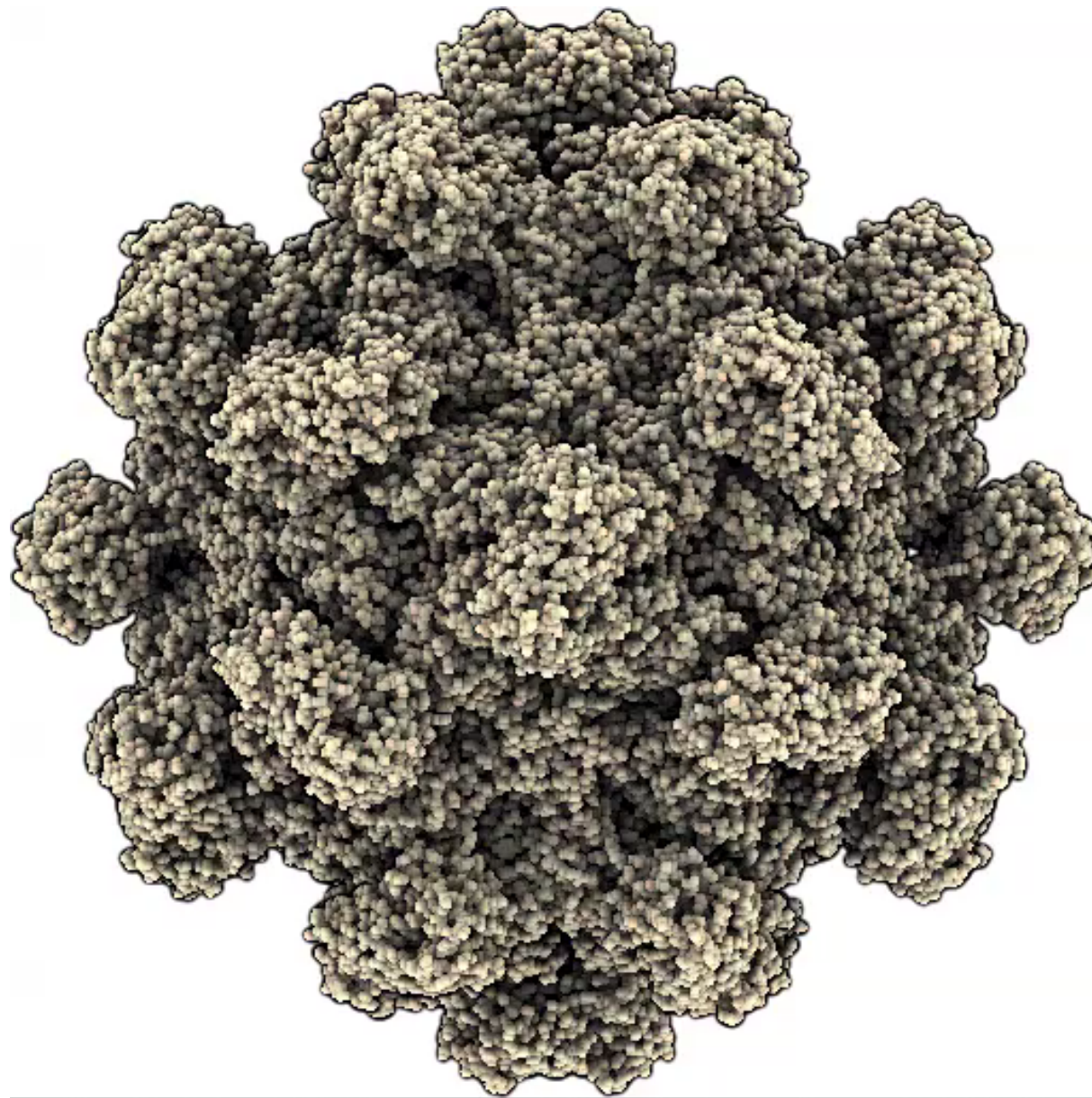
Vincent Mallet, MD, PhD  
Université Paris Descartes; APHP,  
Hôpital Cochin Saint Vincent de Paul,  
Inserm U 1016

- Qu'ai-je appris sur le VHE?
  - Limité à des régions endémiques
  - Péril fécal
  - Grave chez les femme enceintes et les jeunes enfants

- Qu'ai-je appris sur le VHE?
  - Limité à des régions endémiques
  - Péril fécal
  - Grave chez les femme enceintes et les jeunes enfants
- Que sais-je aujourd'hui?
  - Cas autochtones
  - Transmission zoonotique
  - Formes graves chez les personnes âgées et les patients cirrhotiques
  - Formes chroniques

# Faits marquants

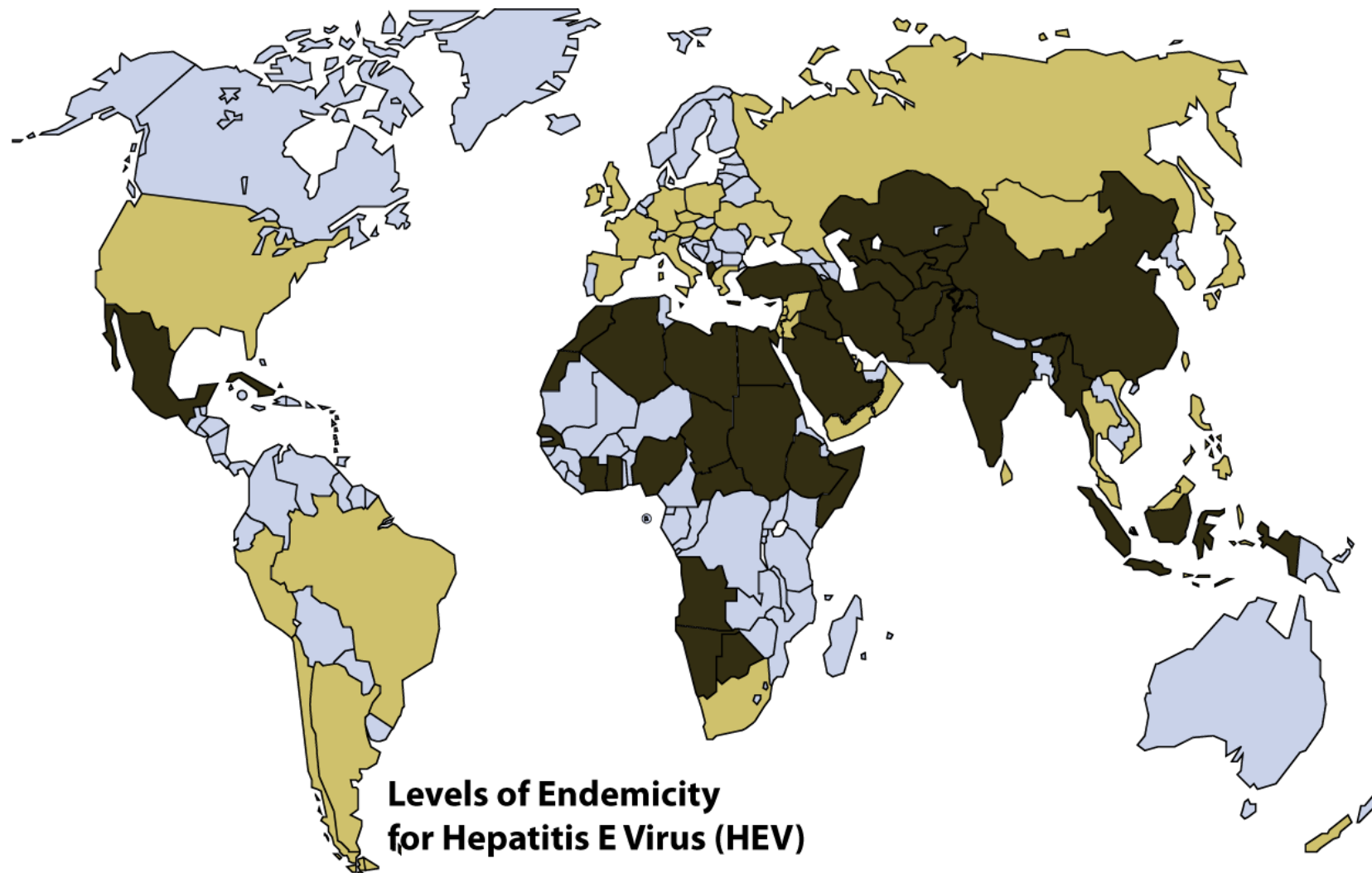
- Balayan MS et al. Intervirology [1983](#): première observation des particules virales
- Tam AW et al. Virology [1991](#): clonage et séquençage du VHE
- Mast EE et al. Hepatology [1999](#): premier test sérologique
- Yamashita et al. Proc Natl Acad Sci USA [2009](#): Cristallographie
- Zhu FC et al. Lancet [2010](#): Essai de phase 3 positif pour le vaccin



Hepatitis E virus ORF2 (Genotype 3) - PDB 2ZTN - Quttemol image © 2010 JYS

| Caractéristiques    | VHA                   | VHE                |
|---------------------|-----------------------|--------------------|
| Famille             | <i>Picornaviridae</i> | <i>Hepeviridae</i> |
| Genre               | hepatovirus           | hepevirus          |
| Diamètre (nm)       | 27 - 32               | 27 - 34            |
| Génome              | 1 RNA+                | 1 RNA+             |
| Nucléotides         | 7474                  | 7200               |
| Réplication         | Cytoplasme            | Cytoplasme         |
| Sérotypes, <i>n</i> | 1                     | 1                  |
| Génotypes, <i>n</i> | 6                     | 5                  |

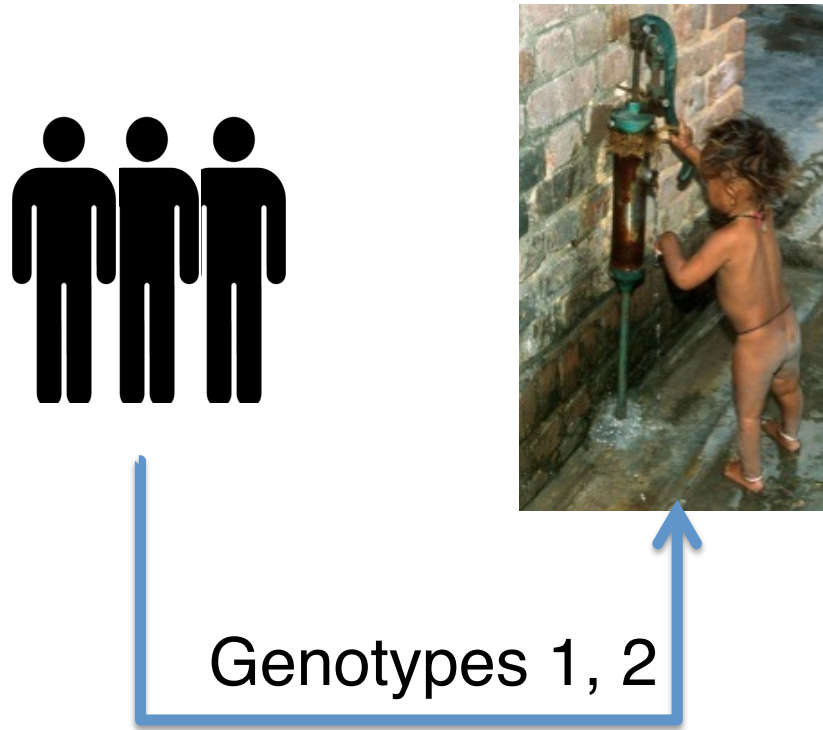
# 2 milliards infectés



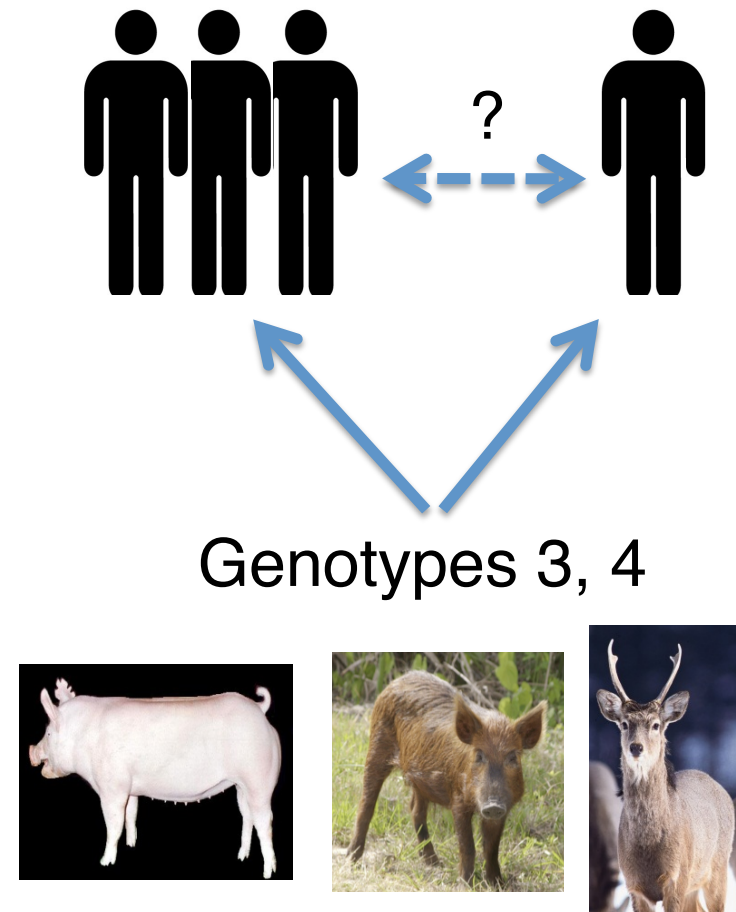
-  **Highly Endemic**  
(water-borne outbreaks or onfirmed HEV infection  
in  $\geq 25\%$  of sporadic non-A, non-B hepatitis)
-  **Endemic**  
(confirmed HEV infection in  $< 25\%$  of sporadic non-A, non-B hepatitis)
-  **Not Endemic**

# Modes de transmission

## Régions à haute endémie



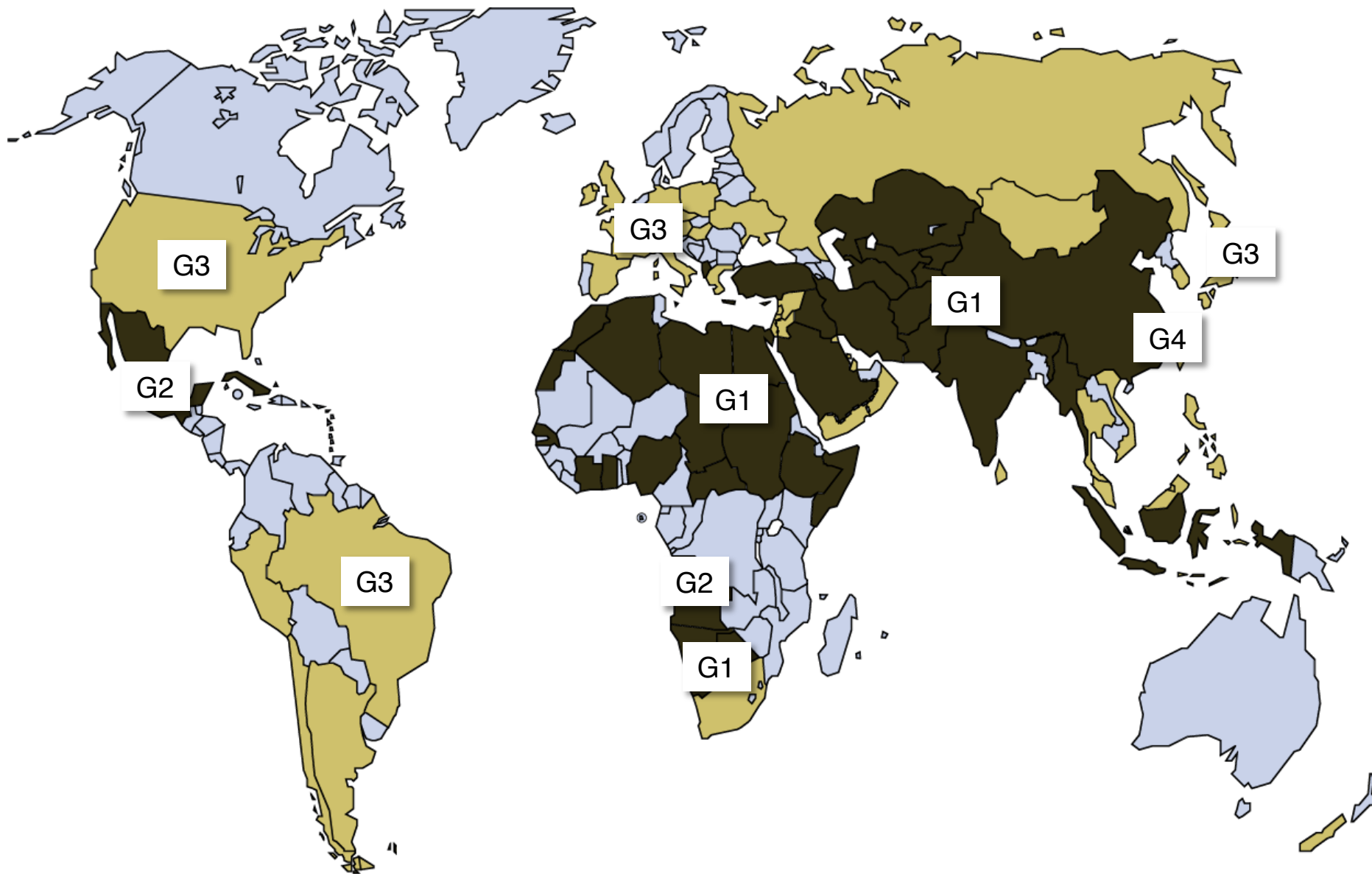
## Régions endémiques



# Probable réservoir animal du VHE

| Animals    | Countries                                          | Seroprevalence | Genotypes |
|------------|----------------------------------------------------|----------------|-----------|
| Swine      | Worldwide                                          | 30-80 %        | 3-4       |
| Wild boars | Japan, France, Deutschland, Italia, Spain, Hungary | 5-42 %         | 3-4       |
| Deer       | Japan, Hungary                                     | 2,6 %          | 3-4       |
| Rabbit     | China                                              | 57 %           | Rabbit    |
| Rat        | India, Brazil, USA                                 | 50-80 %        | Rat       |
| Mongoose   | Japan                                              | 8,3 %          | 3-4       |
| Horse      | China, Egypt                                       | 13-16,3 %      |           |
| Cat        | Japan, Spain                                       | 11,1-33 %      |           |
| Dog        | Brazil, China                                      | 7-17,8 %       |           |
| Cheep      | China, Spain                                       | 1,9 %          |           |
| Goat       | China, Spain                                       | 0,6-24 %       |           |
| Bovine     | Brazil, China, India                               | 1,42-6,9 %     |           |
| Chicken    | USA, Australia, Hungary                            | 20-30 %        | Avian     |
| Duck       | China                                              | 12,8 %         | Avian     |

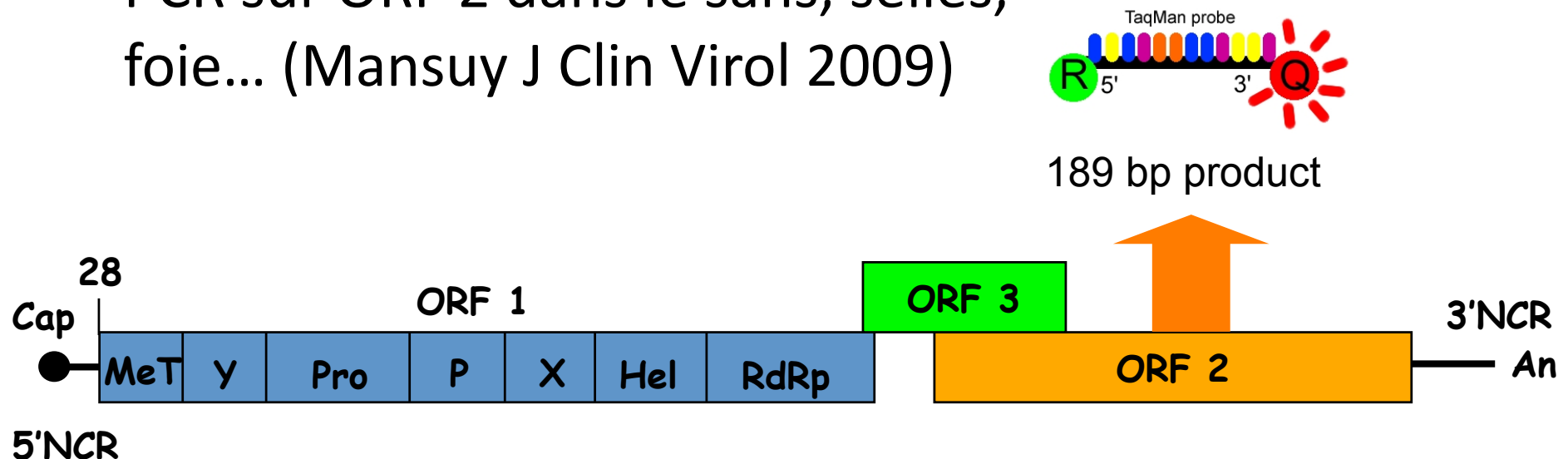
Source N. Pavio



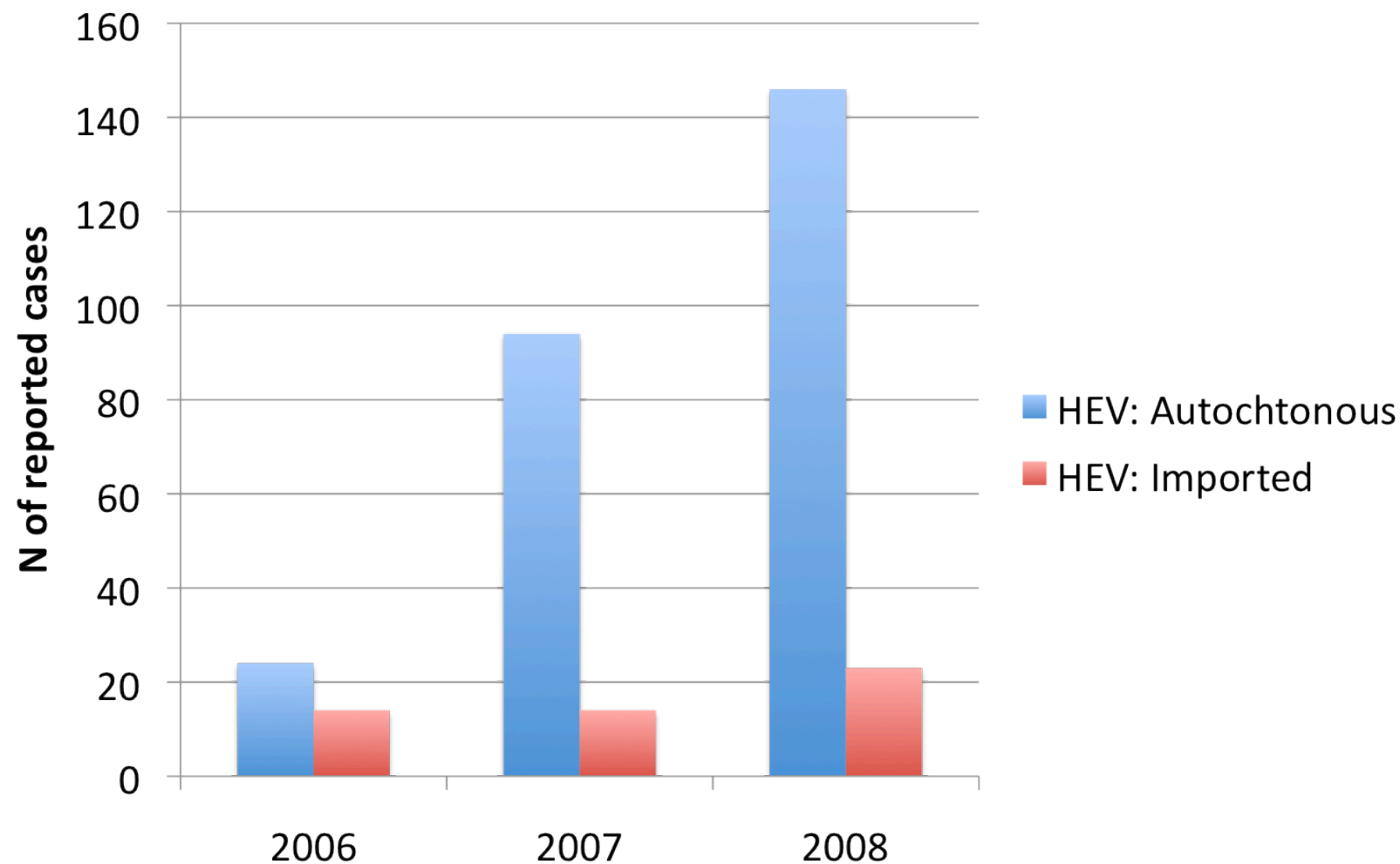
**VHE Humain**  
Distribution géographique des génotypes

# Méthodes diagnostiques

- Détection d'Ig anti-VHE
  - Précoce (IgM) : Sensibilité 82-90%, spécificité 99,5-100% (Legrand-Abravanel Clin Vaccine Immunol 2009)
  - Tardif (IgG) : Sensibilité basse, surtout dans un contexte d'immunodépression (Kamar N Engl J Med 2008)
- PCR sur ORF 2 dans le sang, selles, foie... (Mansuy J Clin Virol 2009)



# Nombre de cas rapportés en France



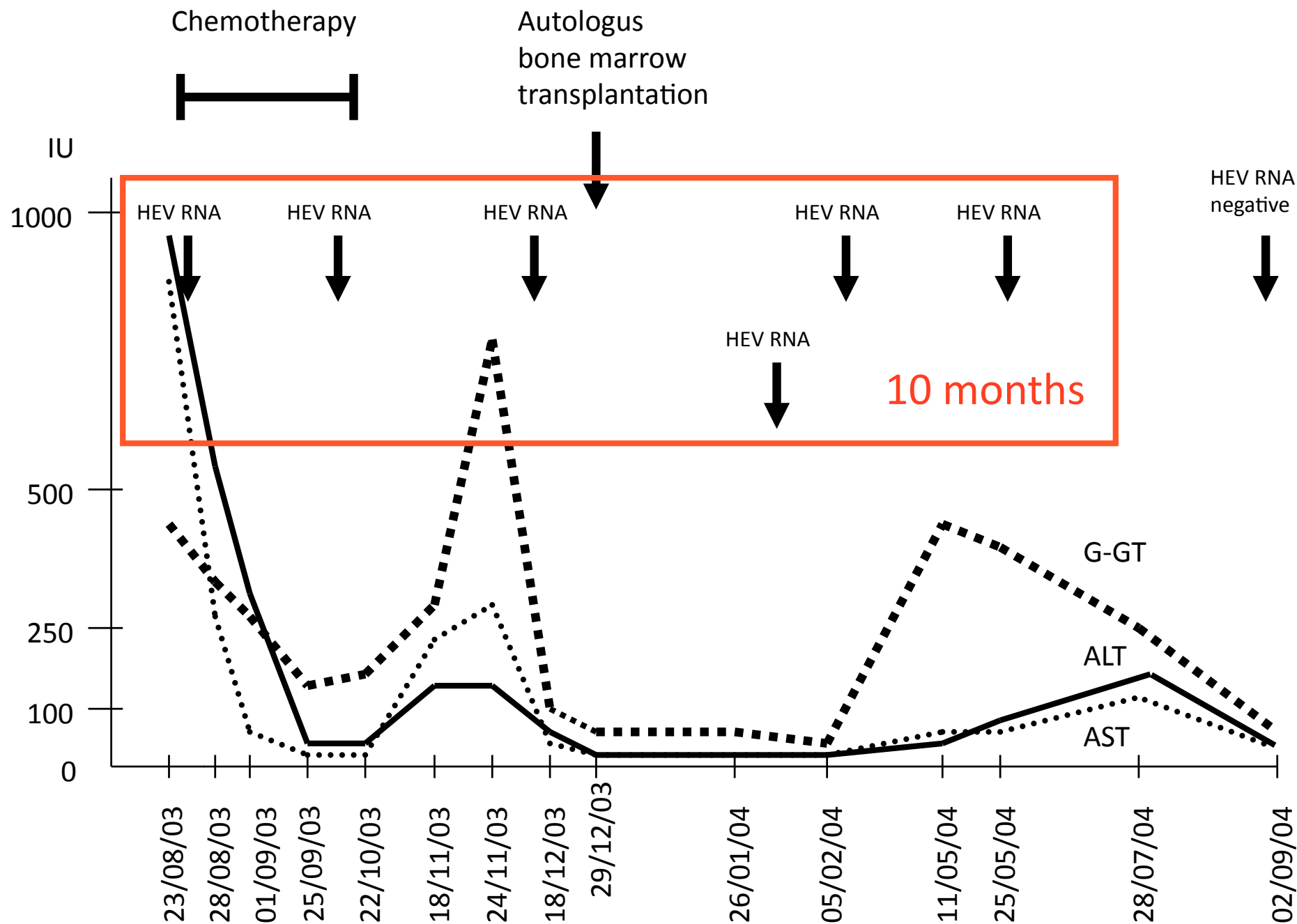
# Caractéristiques cliniques en France

**Tableau 2** Caractéristiques clinico-biologiques des cas d'hépatite E (autochtones et importés) par an, France, 2006-2008. N = nombre total de diagnostic d'hépatites E, quel que soit le contexte épidémiologique. Les % sont exprimés par rapport à la totalité des cas d'hépatites E diagnostiqués  
*Table 2 Clinical and biological characteristics of Hepatitis E virus infection, France, 2006-2008. N and %: Number and % of cases related to epidemiological context and the overall of HEV diagnosed cases*

| Contexte clinico-biologique                                   | 2006          | 2007          | 2008      |
|---------------------------------------------------------------|---------------|---------------|-----------|
| Nombre de dossiers investigués                                | N=38 (%)      | N=86 (%)      | N=178 (%) |
| Hépatite clinique                                             | 42 %          | 37 %          | 35 %      |
| Syndrome digestif                                             | Non documenté | 6 %           | 2,20 %    |
| Cytolyse hépatique (ALAT) (écarts : 2N-200N)                  | 75 %          | 75 %          | 51 %      |
| Cholestase (bilirubine totale/bilirubine conjuguée (2N-100 N) | 25 %          | 20 %          | 15 %      |
| Hépatite sévère (TP<15 %)                                     | 10 %          | Non documenté | 2,20 %    |
| Contexte immunodépression                                     | 3,50 %        | 3,50 %        | 5 %       |
| Absence de renseignement clinique et biologique               | 27 %          | 40 %          | 25 %      |

Hépatite clinique : ictère  
 Syndrome digestif : diarrhées, nausée, vomissements  
 TP : temps de prothrombine

# Infection chronique par le VHE

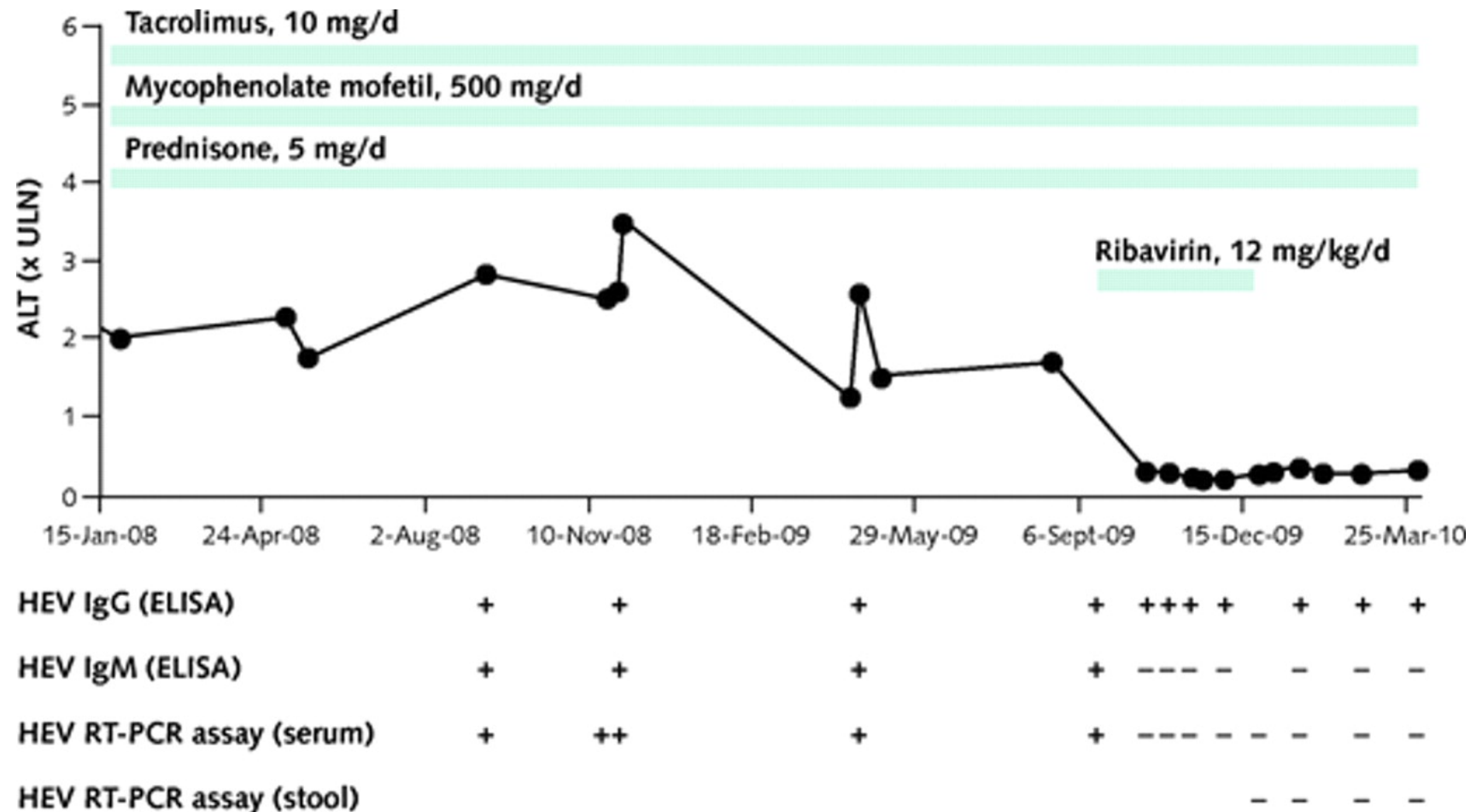


# Infection chronique par le VHE

- Personnes immunodéprimées
  - Transplantés
  - Personnes vivant avec le VIH
  - Chimiothérapie (lymphome)
- Passage à la chronicité chez les greffés dans 40-60% des cas
- Clairance possible avec restauration immune ou baisse de l'immunosuppression
- Interféron peu efficace (risque de rejet de greffe)

Un traitement pour le VHE

# Cas Index



Laboratory data over 2 years for a kidney and pancreas transplant recipient with chronic HEV infection treated with oral ribavirin for 12 wk. The graph plots the number of times the ALT level was above the ULN, by date. Genome amplifications of hepatitis B virus and hepatitis C virus were both negative. Other causes of chronic liver disease, including hemochromatosis, autoimmune hepatitis,  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency, and Wilson disease, were also ruled out. For the serologic and RT-PCR tests, a plus symbol indicates a positive result and a minus symbol indicates a negative result. ALT = alanine aminotransferase; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; HEV = hepatitis E virus; RT-PCR = reverse transcriptase polymerase chain reaction; ULN = upper limit of normal.

# 9 cas dans 5 hôpitaux tertiaires français

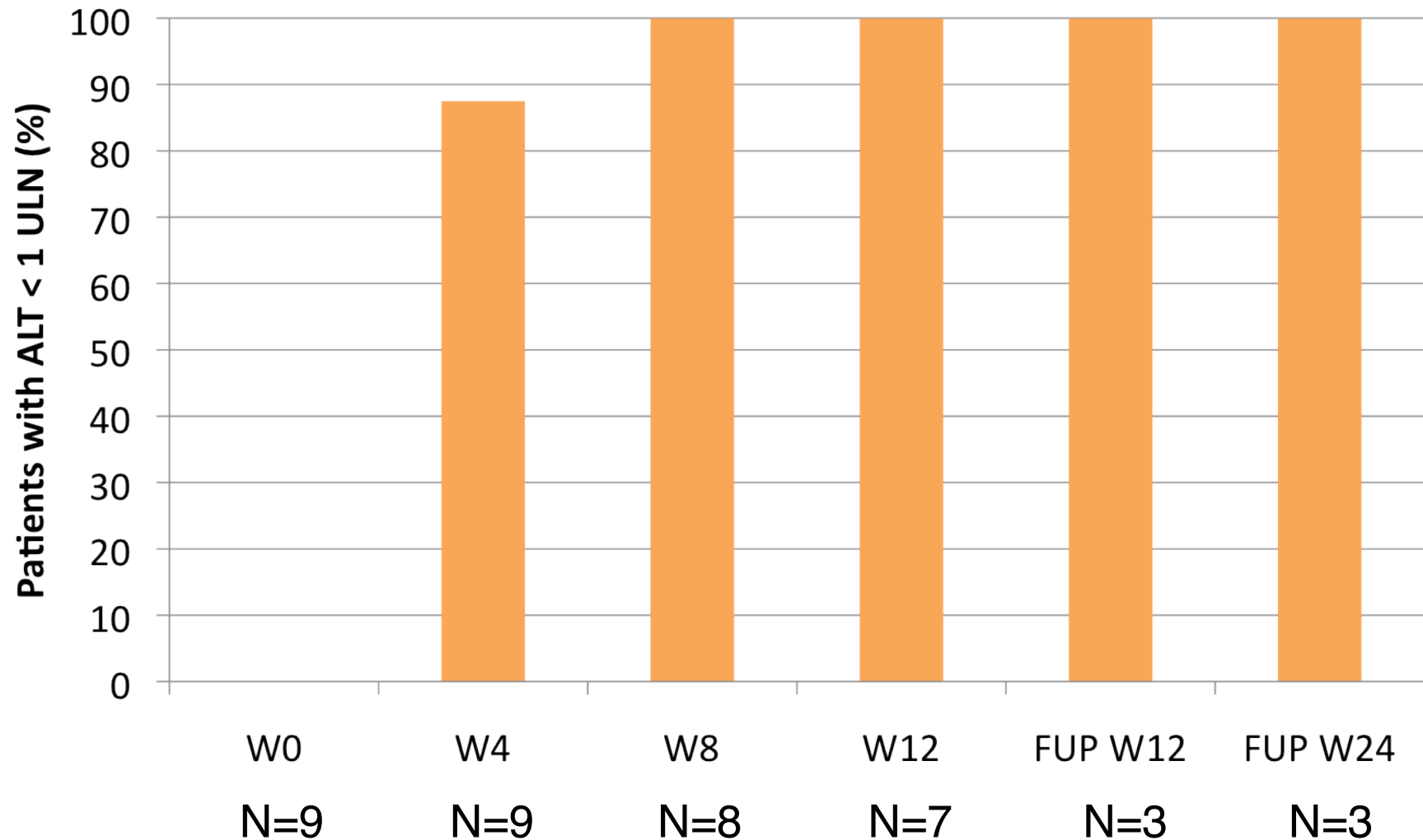
| Case | Sex | Age (years) | Undelying condition        | HEV Genotype | Viral Shedding (years) |
|------|-----|-------------|----------------------------|--------------|------------------------|
| 1    | M   | 45          | Kidney-pancreas Transplant | 3f           | 8                      |
| 2    | F   | 58          | Primary CD4 deficiency     | 3c           | 2                      |
| 3    | M   | 63          | 0                          | 3c           | 1                      |
| 4    | M   | 31          | Lung Transplant            | 3e           | 2                      |
| 5    | M   | 67          | Kidney Transplant          | 3f           | 4                      |
| 6    | F   | 28          | Lung Transplant            | ND           | 3                      |
| 7    | F   | 52          | Kidney-pancreas Transplant | 3c           | 3                      |
| 8    | M   | 50          | Liver Transplant           | 3f           | 5                      |
| 9    | F   | 50          | Kidney Transplant          | 3f           | 2                      |

# Caractéristiques des patients

| Case | ALT (ULN) | Metavir<br>fibrosis<br>score | Date of<br>treatment | RBV dosing<br>(mg/kg/d) | Completed<br>treatment |
|------|-----------|------------------------------|----------------------|-------------------------|------------------------|
| 1    | 1.7       | F3                           | 09/14/2009           | 12.3                    | Yes                    |
| 2    | 8.1       | F1                           | 12/15/2009           | 12.8                    | Yes                    |
| 3    | 7.6       | F4                           | 03/29/2010           | 10.8                    | Yes                    |
| 4    | 4.2       | F1                           | 07/01/2010           | 7.7                     | Yes                    |
| 5    | 1.3       | F0                           | 06/14/2010           | 3.3                     | Yes                    |
| 6    | 1.6       | F3-F4                        | 07/12/2010           | 7.3                     | Yes                    |
| 7    | 2.5       | F0                           | 08/12/2010           | 13.1                    | No                     |
| 8    | 2.8       | F3                           | 03/26/2010           | 8.2                     | Yes                    |
| 9    | 5.1       | F3                           | 90/24/2010           | 12                      | No                     |

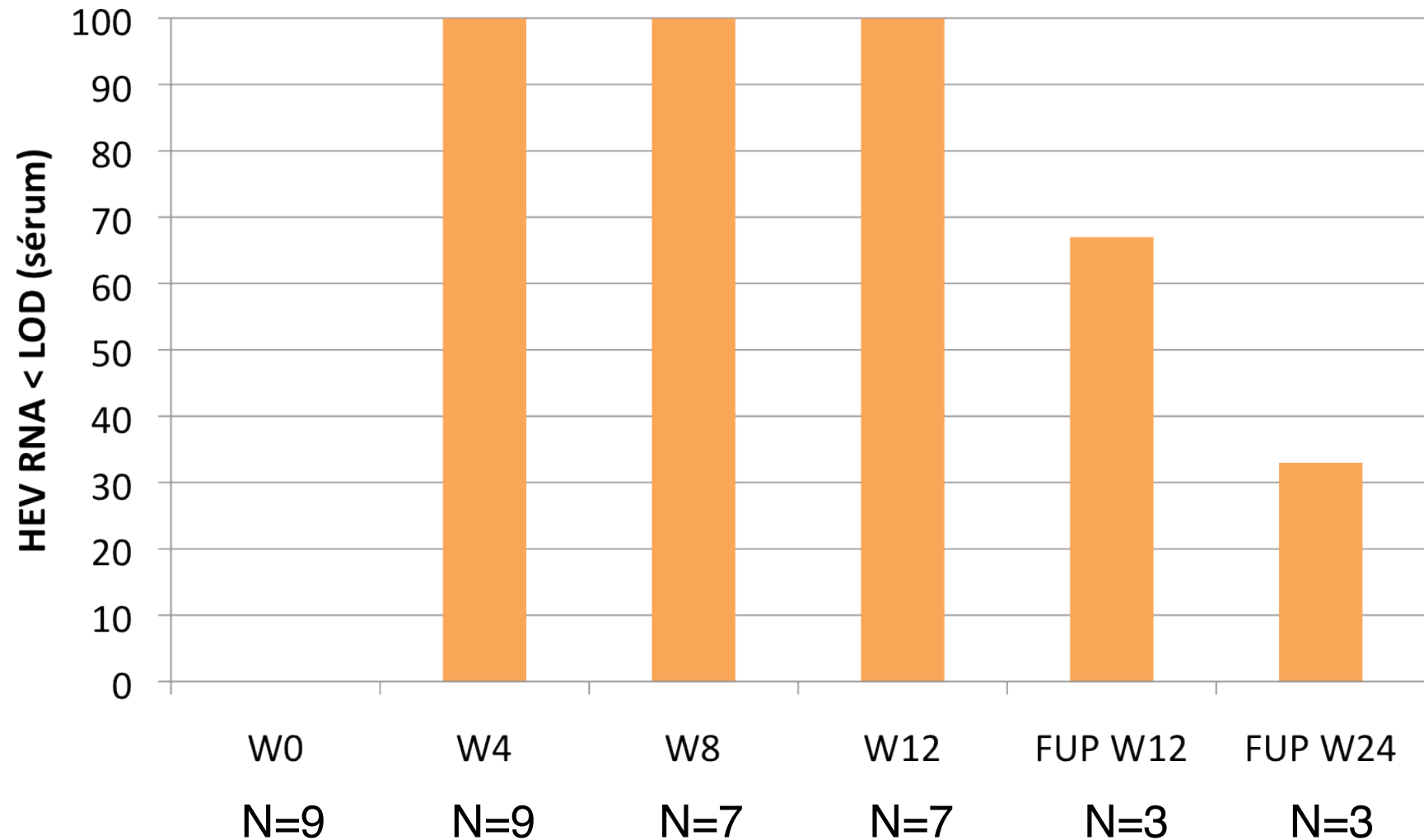
RBV: Ribavirin

# Réponse biochimique



ULN: Upper limit of normal range; FUP: follow-up

# Réponse virologique



LOD: Limit of detection (400 copies/ml)

# Effets secondaires

| Case | RBV dosing (mg/kg/d) | Hb < 100 g/L | EPO | Lowered RBV | Discontinued RBV | Required Transfusion |
|------|----------------------|--------------|-----|-------------|------------------|----------------------|
| 1*   | 12.3                 | Yes          | No  | Yes         | No               | No                   |
| 2    | 12.8                 | No           | No  | No          | No               | No                   |
| 3    | 10.8                 | No           | No  | No          | No               | No                   |
| 4*   | 7.7                  | No           | Yes | No          | No               | No                   |
| 5*   | 3.3                  | No           | Yes | No          | No               | No                   |
| 6*   | 7.3                  | No           | Yes | No          | No               | No                   |
| 7*   | 13.1                 | Yes          | Yes | Yes         | Yes              | Yes                  |
| 8    | 8.2                  | No           | No  | No          | No               | No                   |
| 9*   | 12                   | Yes          | Yes | Yes         | No               | No                   |

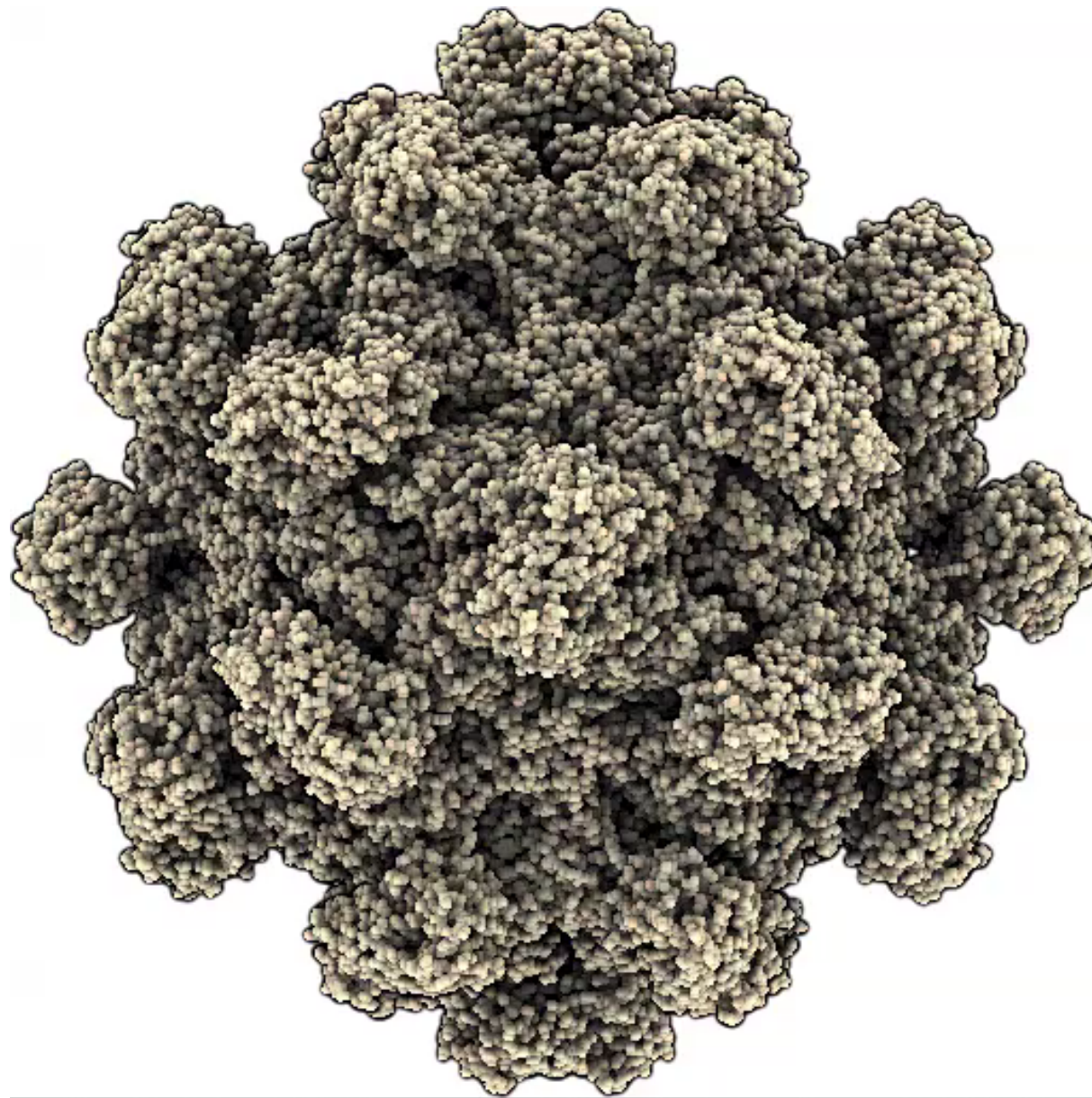
\* Patients under mycophénolate mofetyl; RBV: Ribavirin; EPO: Erythropoietin

# Messages clés sur le VHE

- Première cause d'hépatite aiguë dans le monde
- Maladie émergente dans les pays industrialisés
- Nouvelle cause de maladie chronique du foie
- Le VHE doit toujours être cherché devant une maladie chronique du foie
- Les sérologies sont peu sensibles: PCR

# Conclusions

- La Ribavirine pourrait être un traitement efficace du VHE
- Une étude de phase II est indispensable pour déterminer la bonne dose et la bonne posologie
- Une étude de phase III est nécessaire pour montrer l'efficacité de la ribavirine dans les formes graves d'infection aiguë par le VHE



Hepatitis E virus ORF2 (Genotype 3) - PDB 2ZTN - Quttemol image © 2010 JYS