

Transmission zoonotique du VHE

Pr Jacques IZOPET*

Institut Fédératif de Biologie – CHU Toulouse
& INSERM U1043 – CNR Hépatite E

(* virologiepu.sec@chu-toulouse.fr)

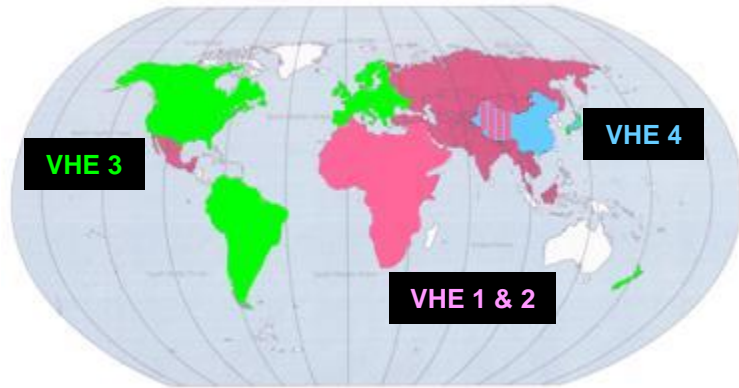


Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Séminaire FRES – Ajaccio
10 & 11/04/2014

Infection VHE



VHE 1 & 2



VHE 3 & VHE 4

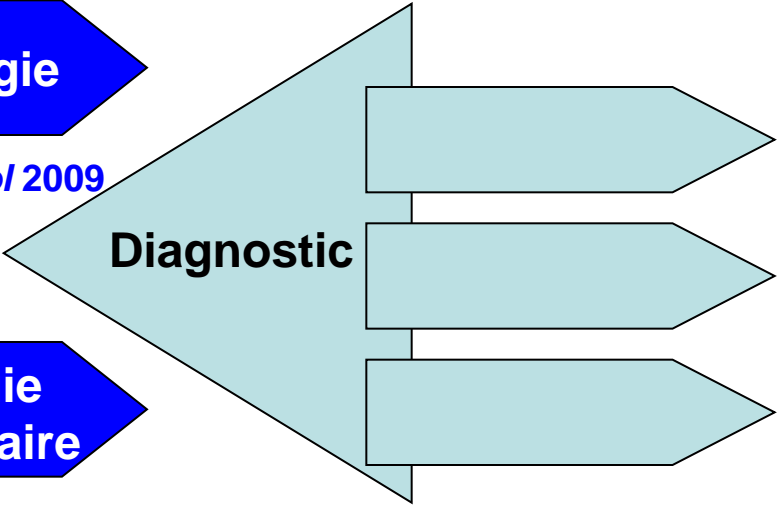


Sérologie

Abravanel, *Clin Vaccine Immunol* 2009
 Mansuy, *Emerg Infect Dis* 2011
 Abravanel, *J Clin Virol* 2013

Biologie moléculaire

Abravanel, *Emerg Infect Dis* 2009
 Mansuy, *Clin Infect Dis* 2011
 Abravanel, *J Clin Microbiol* 2012
 Abravanel, *J Clin Microbiol* 2013



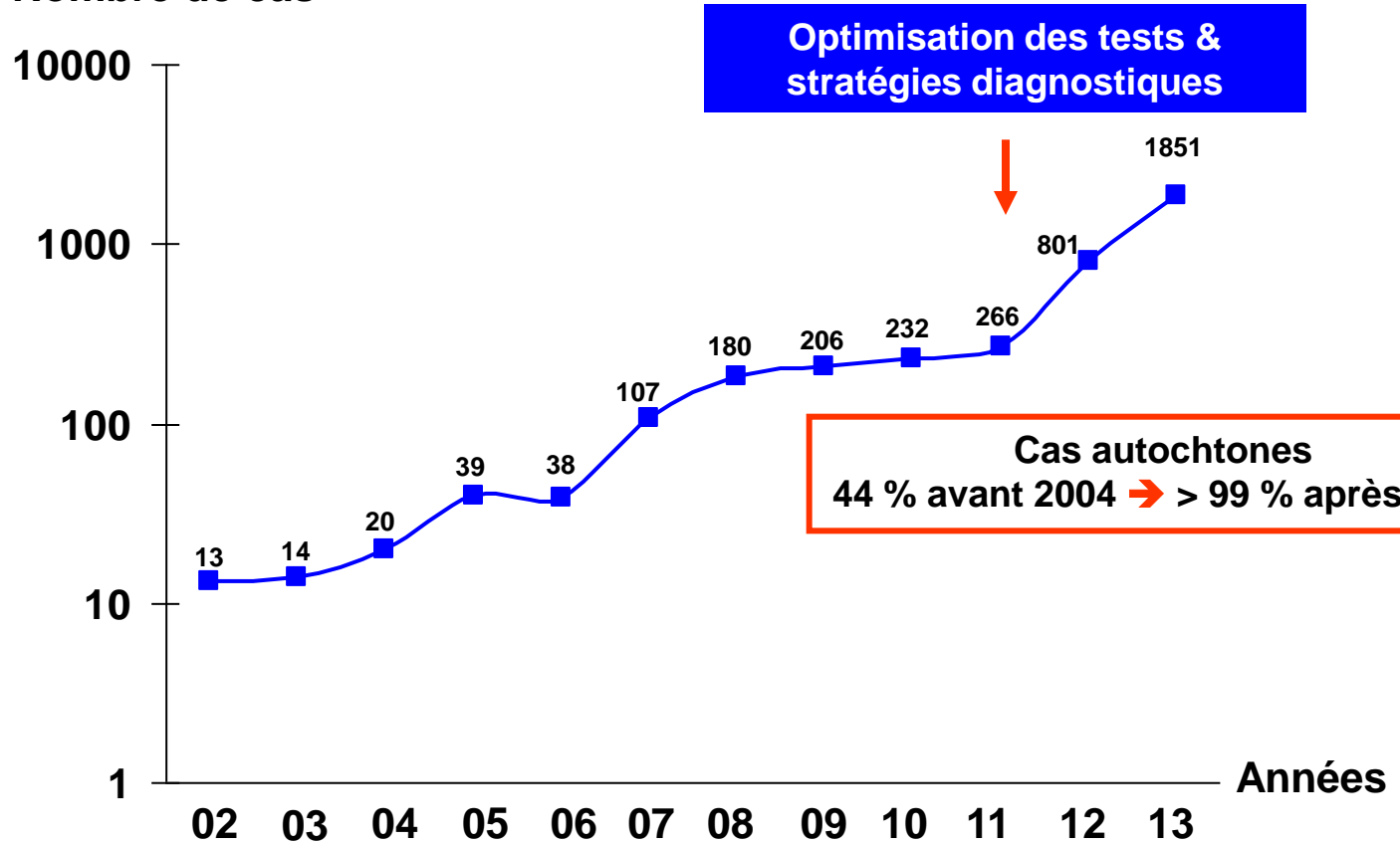
Transmission

Pathogénèse

Traitement

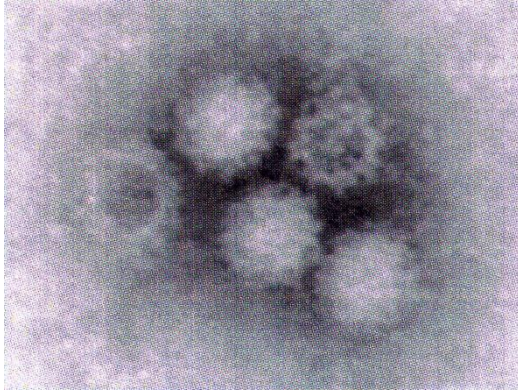
Activité CNR VHE 2002-2013

Nombre de cas

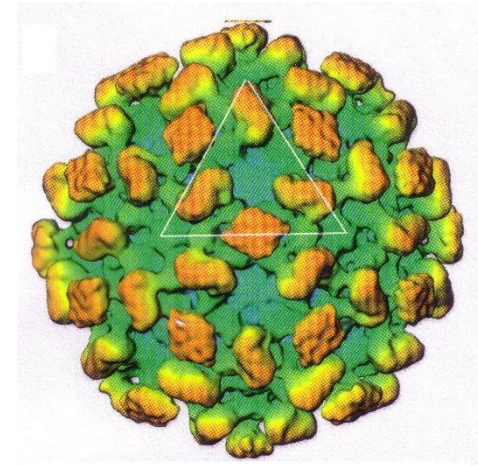


| Nb patients testés | 209 | 155 | 233 | 327 | 583 | 1012 | 1700 | 2150 | 2549 | 3429 | 17566 | 35416 |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|-------|-------|
|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|-------|-------|

Virus de l'hépatite E

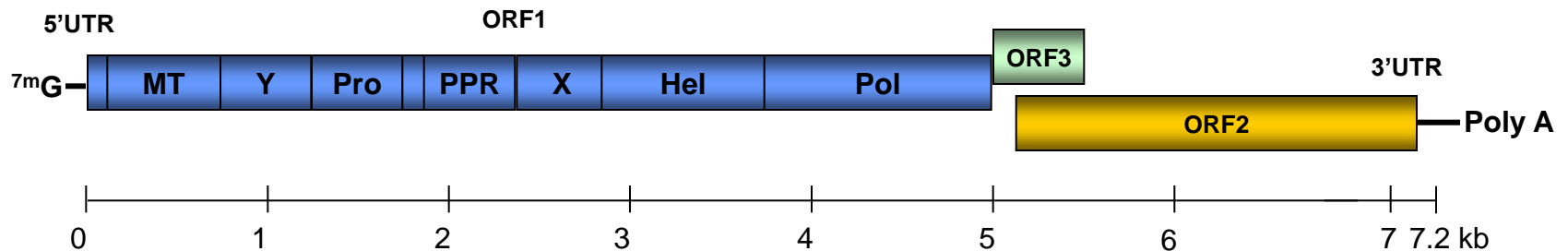


Microscopie électronique
Virus nu 27-34 nm
Balayan, Intervirology 1983



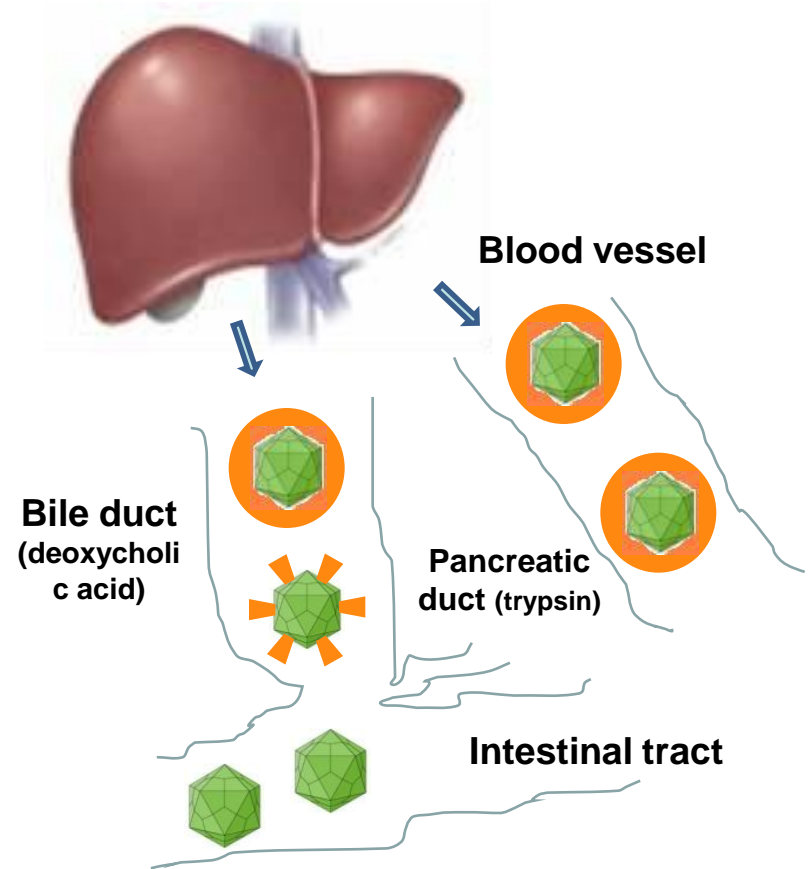
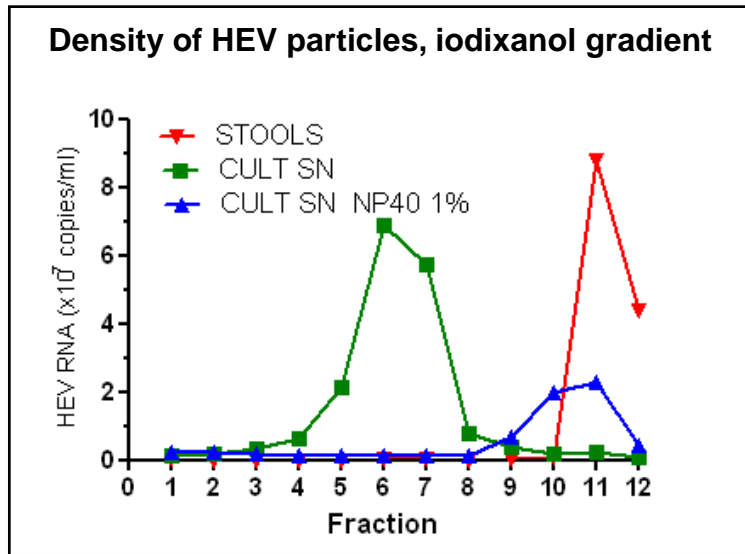
Capside icosaédrique
T = 3, 180 monomères
Xing, J Biol Chem 2010

ARN sb (+) 7,2 kb



Reyes, Science 1989 ; Tam, Virology 1990

Un virus nu "entouré" de lipides



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

Pays du Sud

Asie – Afrique – Amérique latine

Endémie

Epidémies saisonnières

Cas sporadiques

Transmission féco-orale hydrique :

**→ [sanitisation insuffisante et](#)
[faiblesse des infrastructures](#)**

Pays du Nord

Europe – Amérique du Nord – Japon

Cas sporadiques

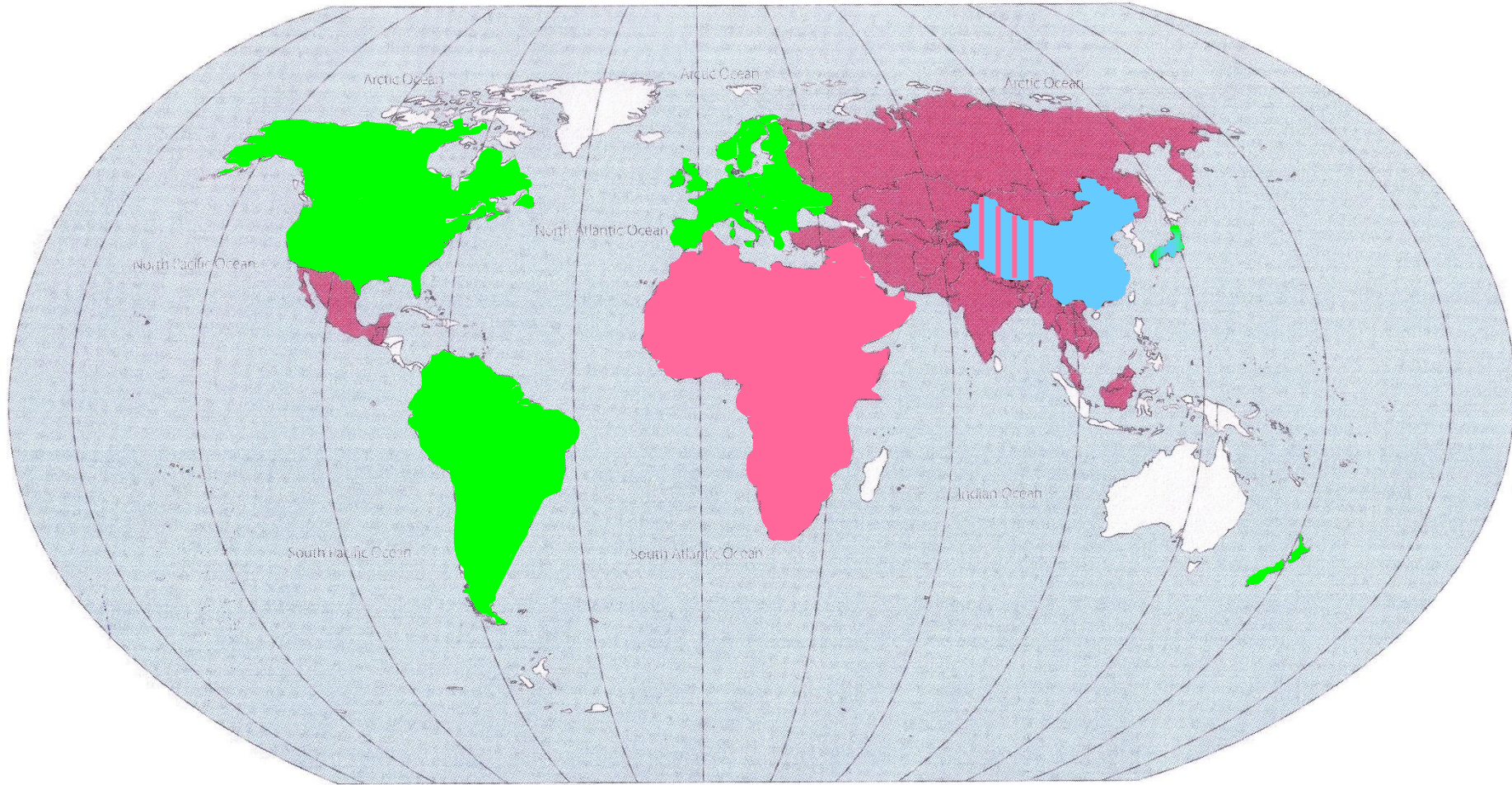
**Infection importée... mais aussi
autochtone**

[Mansuy, J Med Virol 2004](#)

**Transmission zoonotique à partir
d'un réservoir porcin**

[Meng, PNAS 1997](#)

Répartition géographique



■ **Génotype 1 et 2**

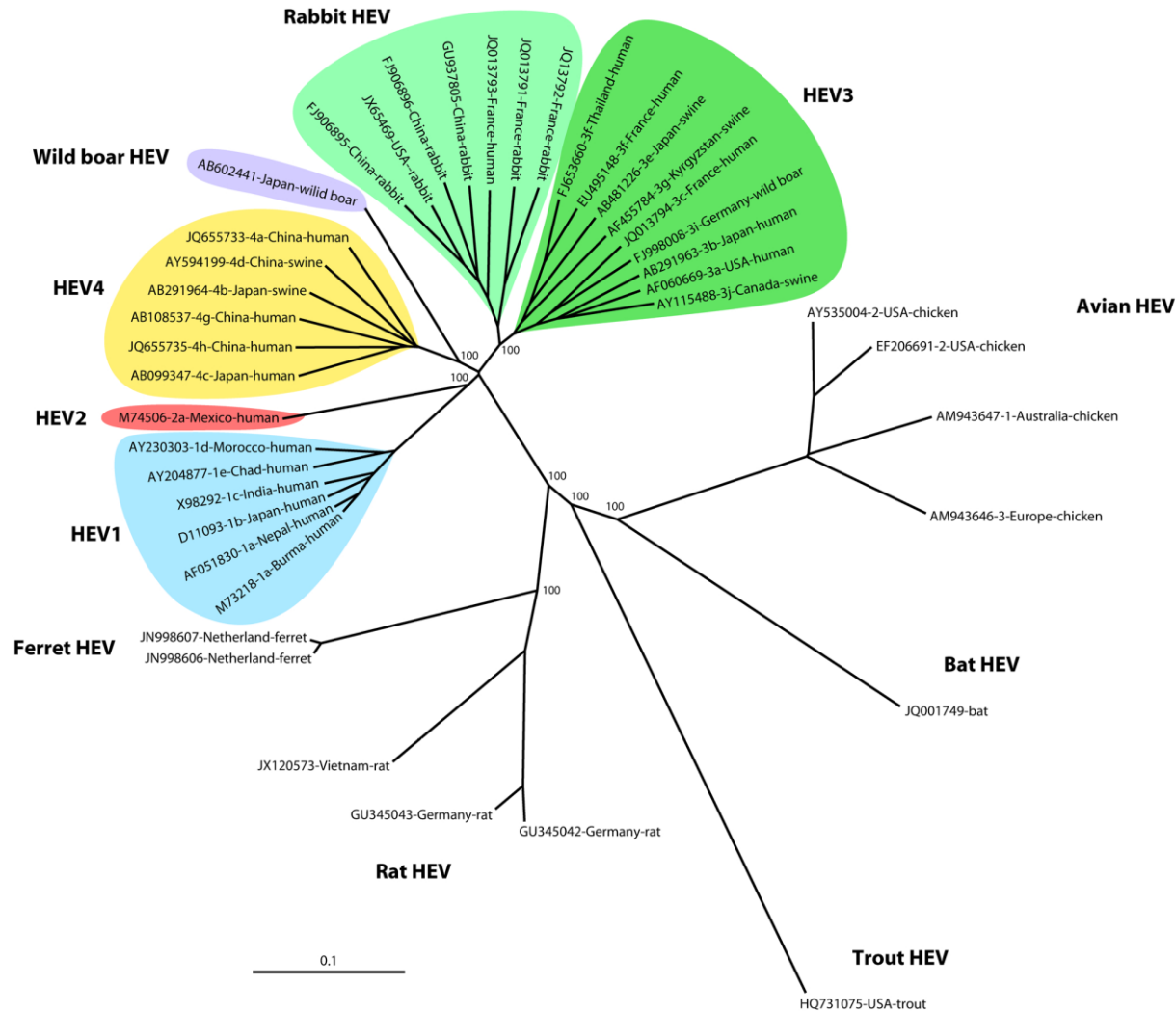
■ **Génotype 3**

■ **Génotype 4**

Réservoir animal



Hepeviridae Hepevirus



| Lapin/Bile | Lieu | Nombre échantillons | Échantillons positifs pour le HEV (%) |
|------------|------------------|---------------------|---------------------------------------|
| F20 | Calvados | 10 | 0 % |
| F4 | Calvados | 10 | 10 % |
| F6 | Deux-Sèvres | 10 | 10 % |
| F7 | Deux-Sèvres | 10 | 10 % |
| F12 | Deux-Sèvres | 10 | 0 % |
| F16 | Deux-Sèvres | 10 | 0 % |
| F3 | Loire Atlantique | 10 | 20 % |
| F8 | Loire Atlantique | 10 | 0 % |
| F1 | Maine et Loire | 10 | 50 % |
| F5 | Maine et Loire | 10 | 10 % |
| F10 | Maine et Loire | 10 | 0 % |
| F15 | Maine et Loire | 10 | 0 % |
| F17 | Maine et Loire | 10 | 0 % |
| F19 | Maine et Loire | 10 | 0 % |
| F2 | Vendée | 10 | 30 % |
| F9 | Vendée | 10 | 0 % |
| F11 | Vendée | 10 | 0 % |
| F13 | Vendée | 10 | 0 % |
| F14 | Vendée | 10 | 0 % |
| F18 | Vendée | 10 | 0 % |



**ARN HEV +
Lapins 35 %
Bile 7 %**

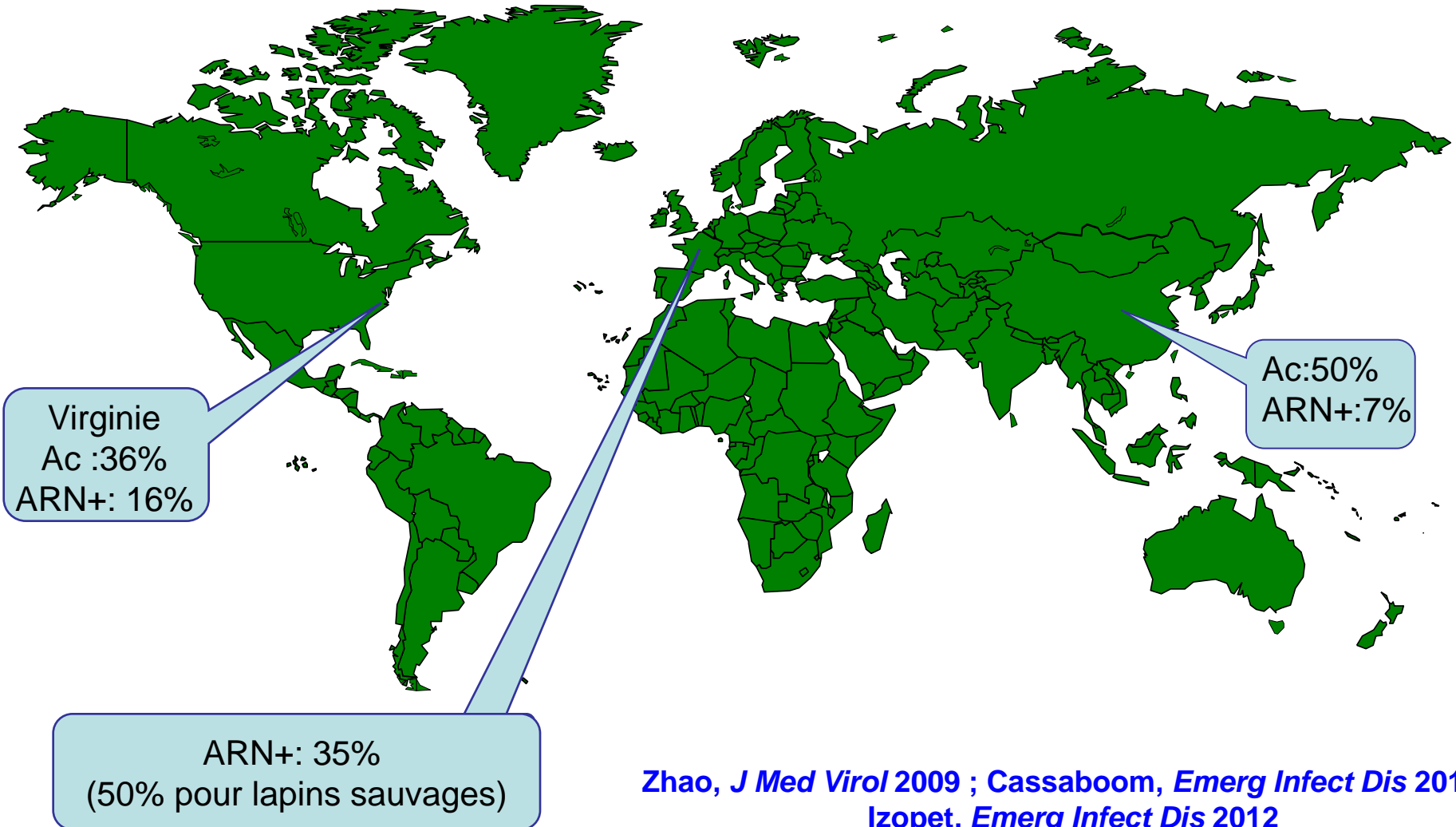
Lapins sauvages en France

| Lapin/Foie | Lieu | Nombre d'échantillons | Echantillons positifs pour le HEV (%) |
|------------|---------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| W9 | Charentes | 26 | 11.5 % |
| W5 | Deux-Sèvres | 44 | 29.5 % |
| W14 | Deux-Sèvres | 3 | 0 % |
| W2 | Dordogne | 5 | 60 % |
| W6 | Dordogne | 8 | 37.5 % |
| W8 | Dordogne | 4 | 25 % |
| W11 | Dordogne | 1 | 0 % |
| W12 | Dordogne | 5 | 0 % |
| W15 | Dordogne | 4 | 0 % |
| W16 | Dordogne | 17 | 0 % |
| W1 | Finistère | 10 | 100 % |
| W4 | Finistère | 10 | 40 % |
| W7 | Finistère | 15 | 26.7 % |
| W3 | Haute-Garonne | 12 | 50 % |
| W13 | Loire Atlantique | 11 | 0 % |
| W18 | Loire Atlantique | 1 | 0 % |
| W10 | Morbihan | 10 | 0 % |
| W17 | Pyrénées Orientales | 19 | 0 % |



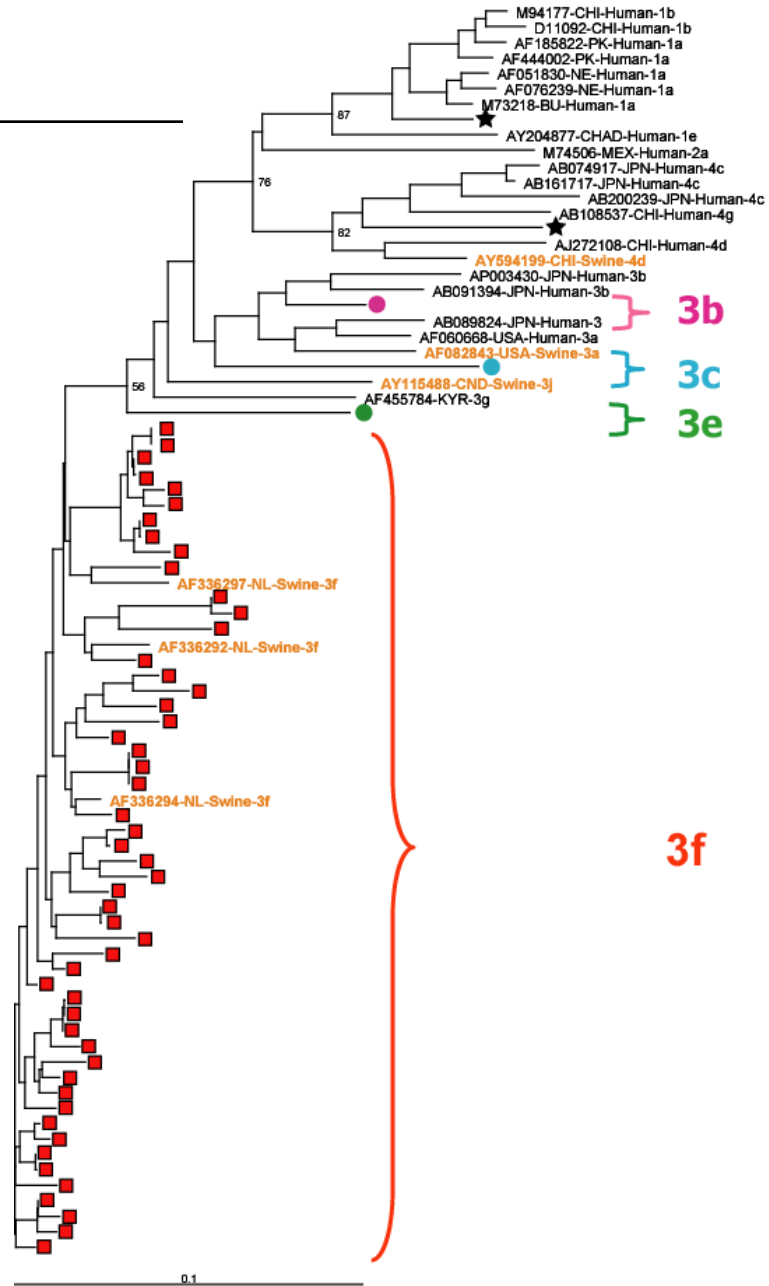
**ARN HEV +
Lapins 50 %
Bile 23 %**

Prévalence des marqueurs VHE chez le lapin d'élevage



- ✓ **186 élevages porcins : 6 565 sérums et 3 715 foies**
- ✓ **Séroprévalence HEV : 65 % (élevages) et 31 % (porcs)**
- ✓ **Génome HEV détecté dans 4 % des foies**
- ✓ **Génotypes : 3f (74 %), 3c (13 %), 3e (5 %)**

Diversité HEV-3



| |
|---|
| 1 |
| 2 |
| 4 |
| 3 |

- ✓ **Séroprévalence anti-HEV plus élevée chez les vétérinaires et éleveurs**
Drobeniuc, J Infect Dis 2001 ; Meng, J Clin Microbiol 2002 ; Galiana, AJTMH 2008
- ✓ **Transmission documentée à l'occasion d'une expérimentation chez le porc**
Colson, Lancet 2007
- ✓ **Transmission à partir d'un petit cochon de compagnie**
Renou, Emerg Infect Dis 2007

- ✓ **Viande consommée crue ou insuffisamment cuite (cerf, sanglier, porc)**

Tei, Lancet 2003 ; Yazaki, J Gen Virol 2003 ; Tamada, J Hepatol 2004

- ✓ **Détection du HEV dans produits alimentaires**

Feegins, J Gen Virol 2007 ; Colson, J Infect Dis 2010 ; Mansuy, Emerg Infect Dis 2011



- ✓ **Allemagne – population générale – anti-HEV**
 - **consommation d'abats et de sanglier**
Wichmann, J Infect Dis 2008

- ✓ **France – transplantés – dépistage génomique**
 - **consommation de gibier, porc, moules**
Abravanel, J Infect Dis 2010



- ✓ **Présence du HEV dans les eaux usées en France & Espagne**
Pina, Appl Environ Microbiol 1998 ; Clemente, Emerg Infect Dis 2003 ; Buti, J Hepatol 2004
- ✓ **Présence du HEV dans l'eau de rivière aux Pays-Bas**
Rutjes, Emerg Infect Dis 2009
- ✓ **Fruits de mer contaminés**
Said, Emerg Infect Dis 2009 ; Young, J Med Virol 2010 ; Song, J Med Virol 2010

✓ Transmission transfusionnelle décrite en Asie et Europe

Arankalle, *Vox Sang* 2000 ; Matsubayashi, *Transfusion* 2004 & 2008 ;
Boxall, *Transfus Med* 2006 ; Colson, *Emerg Infect Dis* 2007

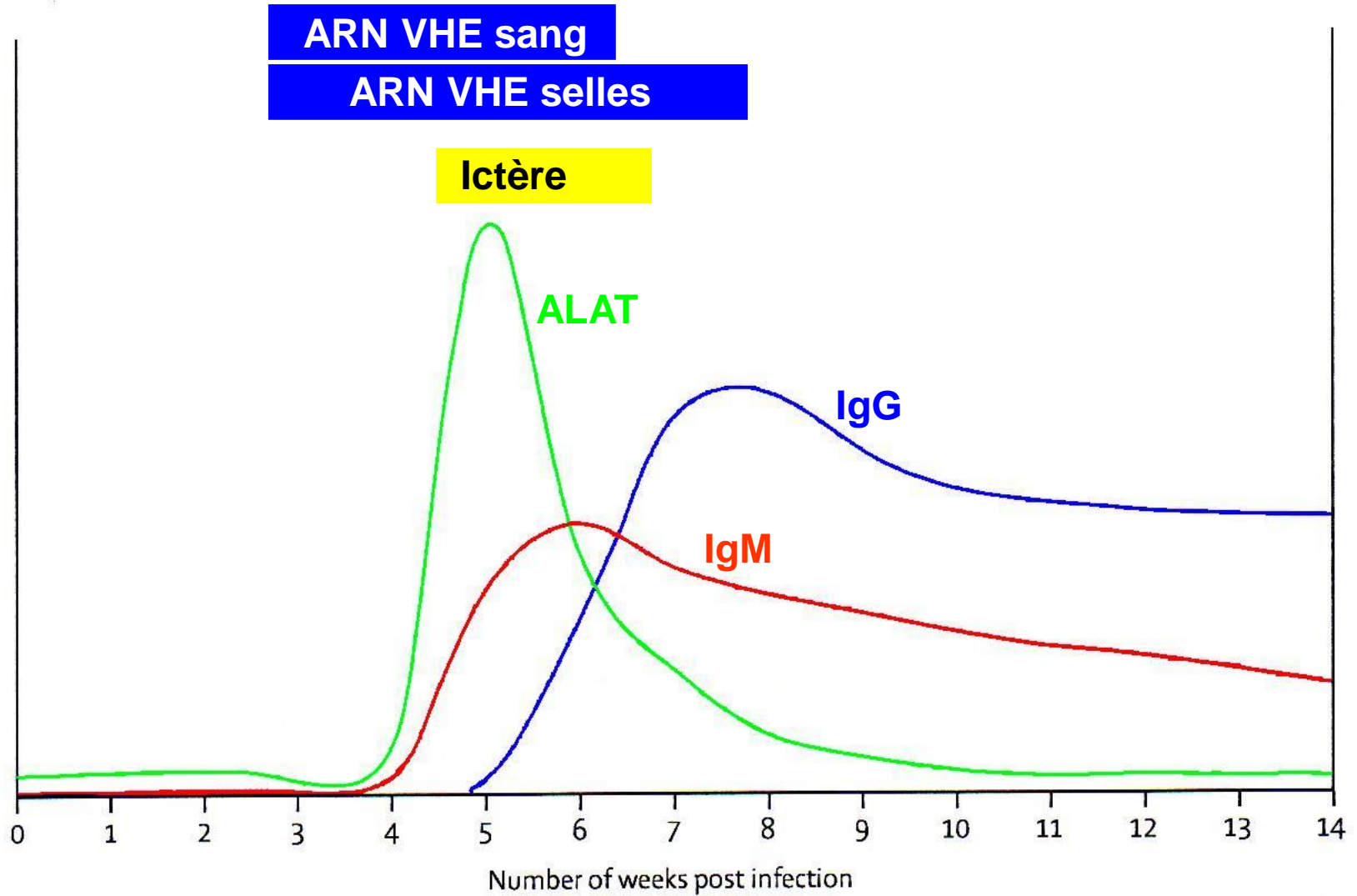
✓ Identification du virus dans les produits sanguins

- plasmas de donneurs *Adloch, Vox Sang 2009*
- mini-pools de plasma soumis au fractionnement :
0,7 % - 10 %

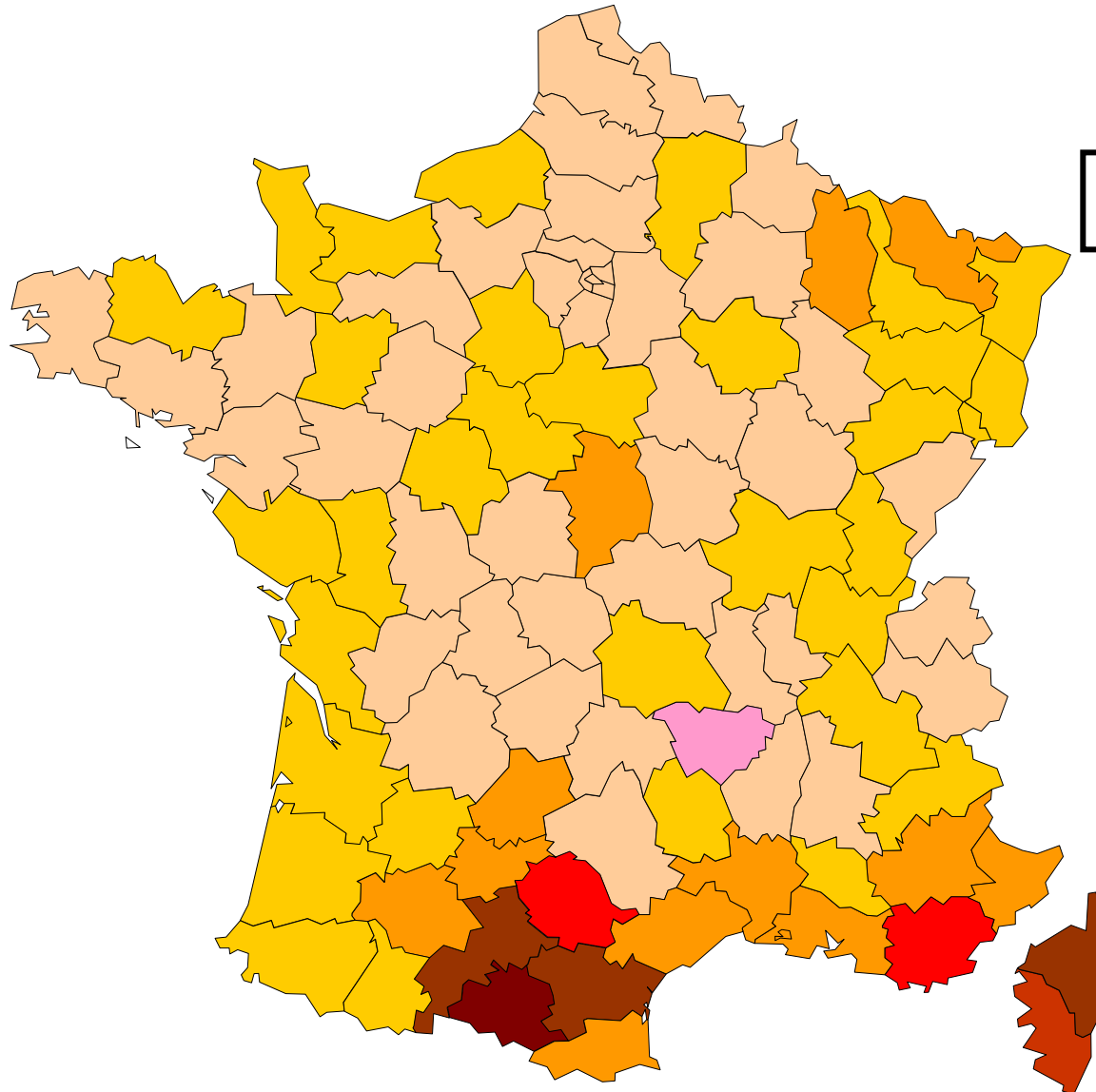
Ijaz, Vox Sang 2011 ; Baylis, Vox Sang 2011

| Pays | Dons de sang ARN VHE+ | Référence |
|--------------------|------------------------------------|---|
| Chine | 1 : 1430 | <i>Guo, J Clin Microbiol 2010</i> |
| Allemagne | 1 : 4525 1 : 3179 | <i>Baylis, Vox Sang 2012</i> <i>Vollmer, J Clin Microbiol 2012</i> |
| Royaume-Uni | 1 : 7040 | <i>Ijaz, Vox Sang 2012</i> |
| Suède | 1 : 7986 | <i>Baylis, Vox Sang 2012</i> |
| Pays-Bas | 1 : 2700 | <i>Slot, Eurosurveillance 2013</i> |
| France | 1 : 2000 | <i>Gallian, soumis</i> |
| Etats-Unis | 0 | <i>Xu, Transfusion 2013</i> |

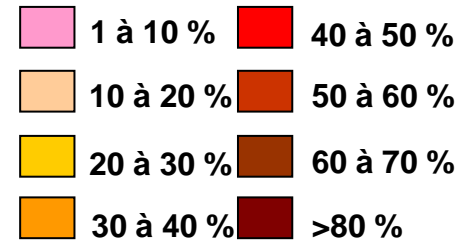
Diagnostic de l'infection VHE



Séroprévalence anti-VHE chez les donneurs de sang en France

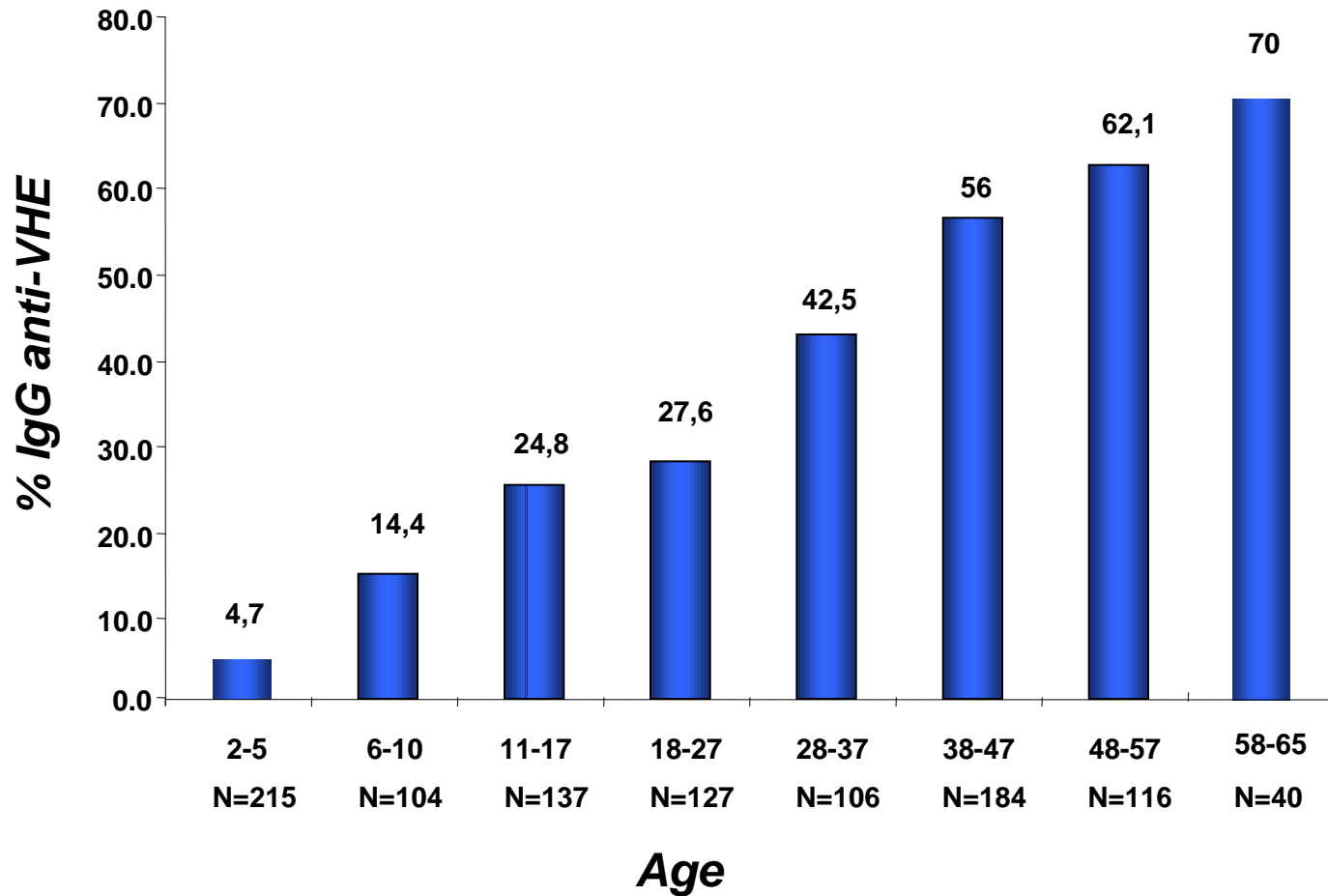


n = 10 000 donneurs



**IgG anti-VHE
22 %**

Séroprévalence dans la région Midi-Pyrénées



Pays du Sud

Adulte jeune 15-35 ans

H > F

Hépatite fulminante chez la femme enceinte et si hépatopathie sous-jacente

Khuroo, J Viral Hepat 2003

Pays du Nord

Adulte âgé > 55 ans

H > F

Hépatite fulminante si hépatopathie sous-jacente

Dalton, Lancet 2007 ; Peron, J Viral Hepat 2007

Jaunisse (70 %), asthénie (40 %), fièvre (27 %), arthromyalgie, nausée, anorexie, douleur abdominale

✓ 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

✓ Infection HIV avec T CD4 < 100/mm³

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

✓ **Thrombopénies**

Colson, J Clin Microbiol 2008 ; Fouquet, J Clin Virol 2010

✓ **Pancréatites aiguës**

Deniel, J Clin Virol 2011

✓ **Atteintes rénales : glomérulopathies**

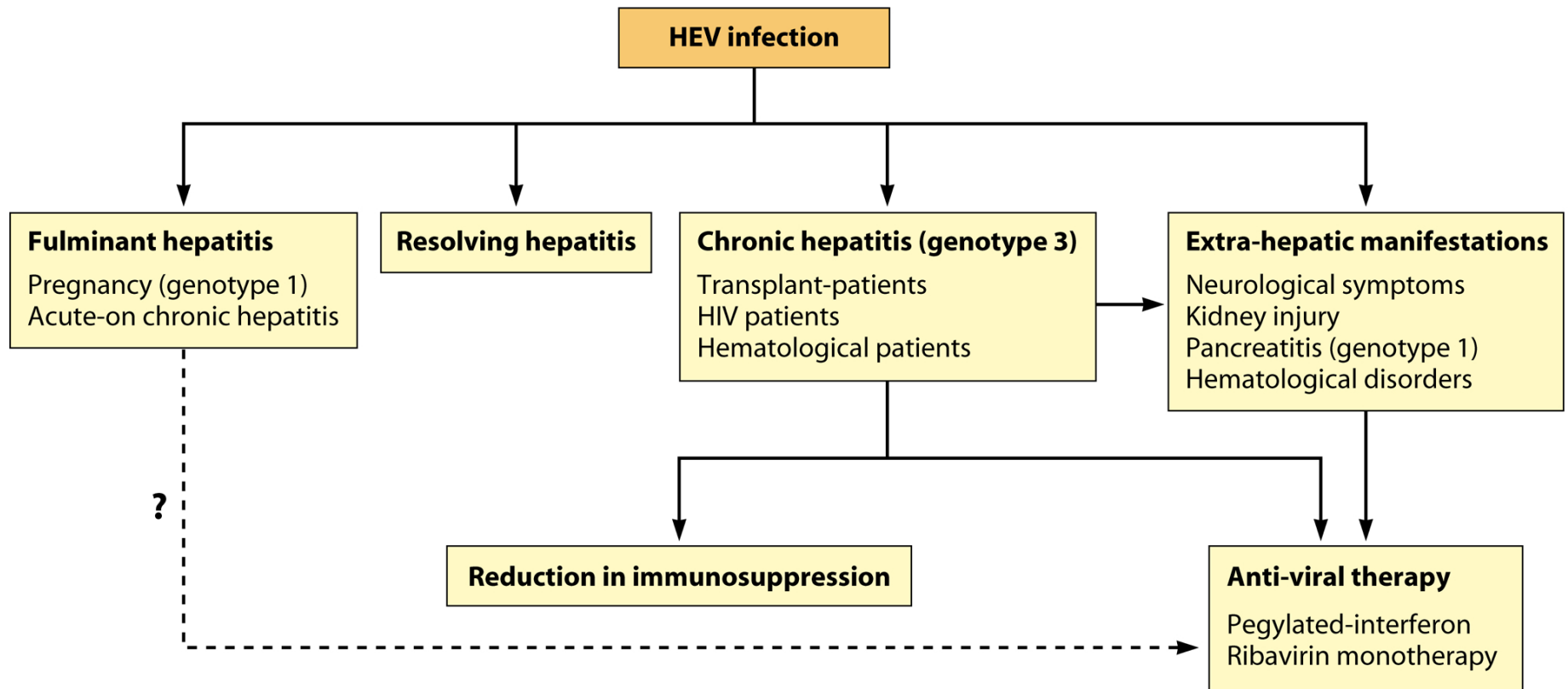
Kamar, AJKD 2005 ; Kamar, Am J Transplant 2011 ; Kamar, Transplantation 2012

✓ **Complications neurologiques : 5,5 %**

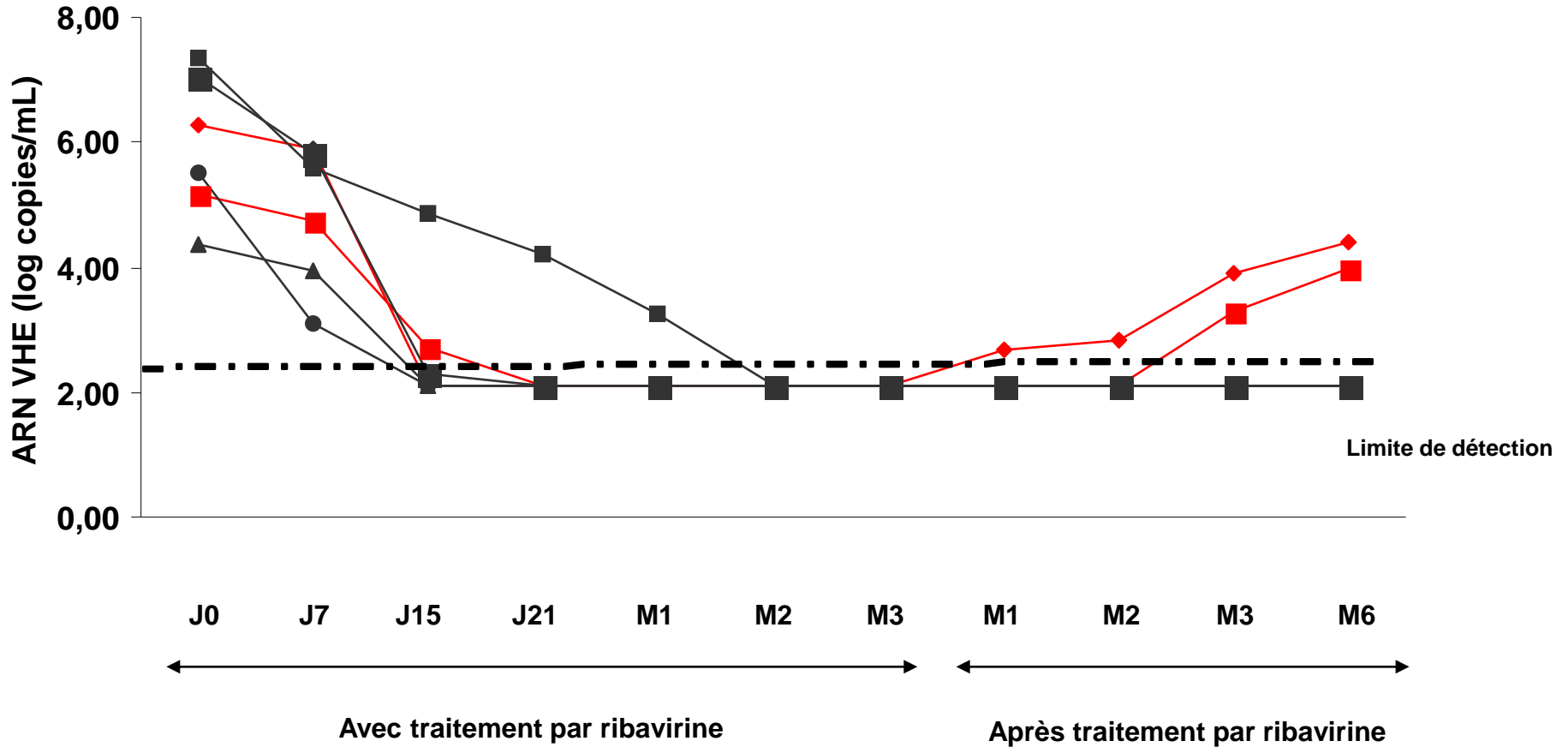
→ **Guillain-Barré, Parsonage – Turner, méningoencéphalites,...**

*Kamar, Am J Transplant 2010 ; Kamar, Emerg Infect Dis 2011 ; Maurissen, Infection 2011 ;
Despierres, Emerg Infect Dis 2011 ; Colson, Clin Res Hepatol 2013 ;
van den Berg, Neurology 2014 ; van Eijk, Neurology 2014*

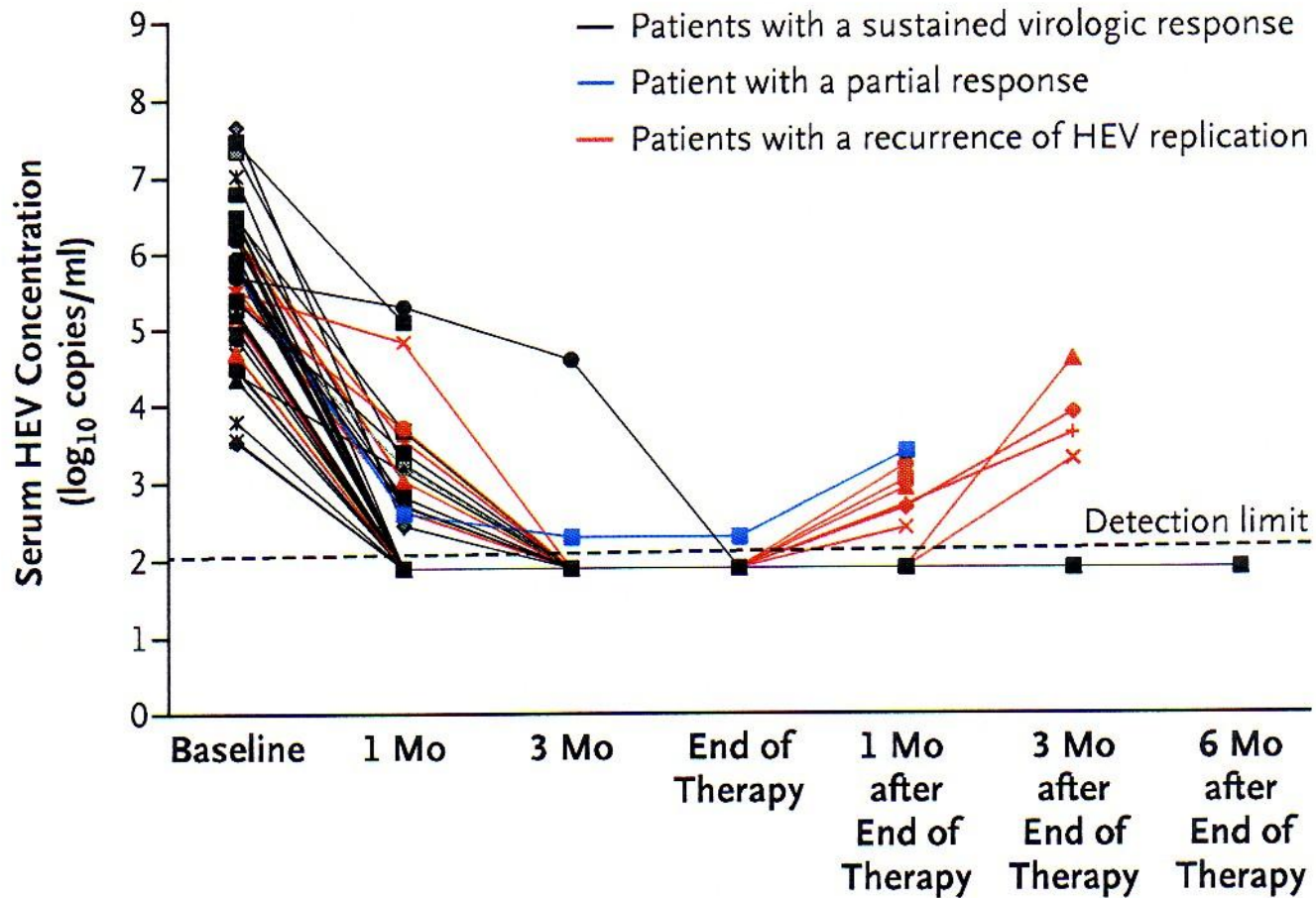
Infection par le VHE



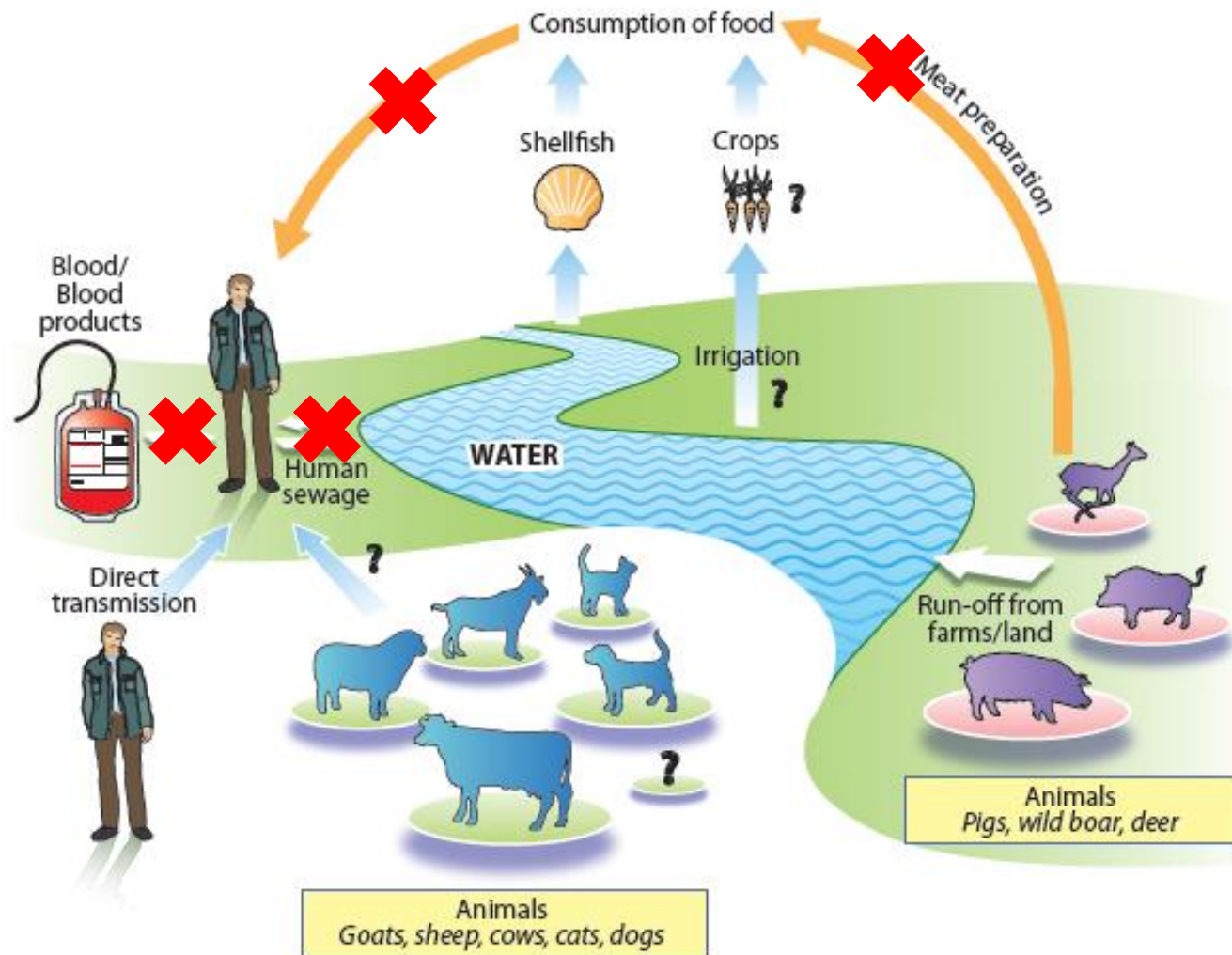
Effet antiviral de la ribavirine



Efficacité de la ribavirine



Prévention



- ✓ **Vaccin GSK produit dans des cellules d'insectes :**
 - ➔ **efficacité 95 % après 3 doses 0-1-6 (phase II)**
Shrestha, N Engl J Med 2007
- ✓ **Vaccin chinois H239 produit dans *E. Coli***
 - ➔ **efficacité 100 % après 3 doses 0-1-6 (phase III)**
Zhu, Lancet 2010

- ✓ **L'hépatite E n'est pas une maladie émergente mais une infection mieux connue :**
 - **diffusion globale du virus**
 - **transmission autochtone zoonotique**
 - **manifestations hépatiques et extra-hépatiques**
 - **infections chroniques chez l'immunodéprimé**

- ✓ **Premier vaccin HEV disponible en Chine (2012)**

- ✓ **La ribavirine permet l'éradication du VHE**