

TUNISIE

HAMMAMET

du 19 | nov.  
au 21 | 2021



AFRAMED 2021

4<sup>e</sup> édition

VIH, Hépatites, Santé sexuelle  
Infections émergentes

[www.aframed2021.org](http://www.aframed2021.org)

# L'hépatite virale E

N. Afredj, N. Debzi

Service d'Hépatologie, CHU Mustapha Alger



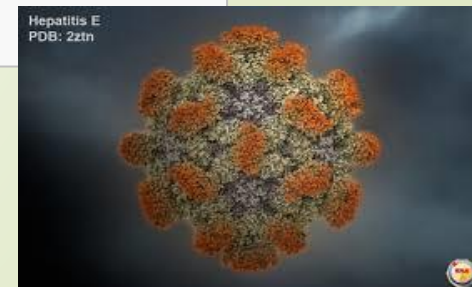
# PLAN

- Introduction
- Virologie
- Épidémiologie
- Clinique
  - Forme aiguë
    - manifestations extra-digestives
    - Particularités ( cirrhose , femme enceinte)
  - Forme chronique
- Traitement
- Conclusion

# Introduction



- L'infection VHE largement répandue dans le monde, sporadique ou épidémique
- Problème de santé publique
- 20 millions de cas dans le monde / an
- 3,3 millions de cas symptomatiques d'hépatite E / an
- L'hépatite E aurait provoqué environ 44 000 décès en 2015
- Première cause d'hépatite virale aiguë dans le monde.





57 épidémies  
1955-2020

Year(s)	Country	Mode of Transmission	Reported	Ref.
1955–1956	India	Waterborne	29,300	[80]
1978–1979	Kashmir	Waterborne	>270	[23]
1980–1981	Algeria	Sewage contamination—river water	788	[81]
1982	Myanmar	Waterborne	399	[82]
1983	Namibia	Waterborne	hundreds	[79,83]
1983–1984	Cote d'Ivoire	Waterborne	623	[84]
1985	Turkmenistan	Waterborne	16,175	[85,86]
1985	Botswana	Fecal contamination of water	273	[87]
1986	Mexico	Contaminated well water	>200	[88]
1988	Somalia	Waterborne	106	[89]
1988–1989	India	Contaminated drinking water	53	[90]
1988–1989	Ethiopia	After monsoon rains	>750	[91]
1989	Myanmar	Contamination—water supply by feces	93	[92]
1991	India	Contaminated river water (Ganges)	79,000 <sup>1</sup>	[93]



## **Epidemic non-A, non-B Viral Hepatitis in Algeria: Strong Evidence for Its Spreading by Water**

**El-Hadj Belabbes, Abdelmadjid Bouguermouh, Ahmed Benatallah, and Gana Illoul**

*Institut Pasteur d'Algérie, Annexe de Sidi Fredj, Algiers, Algeria*

A waterborne epidemic of non-A, non-B hepatitis occurred in Medea, an Algerian town of 68,000 inhabitants during the autumn and winter of 1980–1981. About 6 weeks before the epidemic, there had been a chlorination failure and an accidental sewage contamination of the river water that supplied large parts of the town. From October, 1980, to January, 1981, 788 cases were notified. This epidemic affected mostly young adults, who usually recovered; however, a high rate of mortality was noted among pregnant women (nine patients, nine deaths). Serological examinations performed on 57 hospitalized patients excluded both hepatitis A and B. The waterborne nature of the epidemic was suggested by a study of the case distribution according to water supplies. The epidemic was severe in the areas supplied by the untreated river water. Few cases were reported in the areas receiving spring water, where chlorination never failed. A mild incidence of infection was noted in the areas supplied by a mixture of untreated river water and chlorinated spring water.

**Key words:** epidemic non-A, non-B; waterborne hepatitis; non-A hepatitis; epidemic hepatitis

# Hepatitis E virus genotypes 1 and 3 in wastewater samples in Tunisia

A. Béji-Hamza · M. Hassine-Zaafrane · H. Khélifi-Gharbi · S. Della Libera ·  
M. Iaconelli · M. Muscillo · S. Petricca · A. R. Ciccaglione · R. Bruni ·  
S. Taffon · M. Aouni · G. La Rosa

Arch Virol. 2015 Jan;160(1):183-9



150 prélèvements d'eaux usées, PCR; 3 VHE+, 2 G 3 et 1 G1

## Epidémiologie des hépatites virales dans le Grand Maghreb Epidemiology of viral hepatitis in the Maghreb

M. Lahlali, H. Abid, A. Lamine, N. Lahmidani, M. El Yousfi, D. Benajah, M. El Abkari, A. Ibrahimi, N. Aqodad

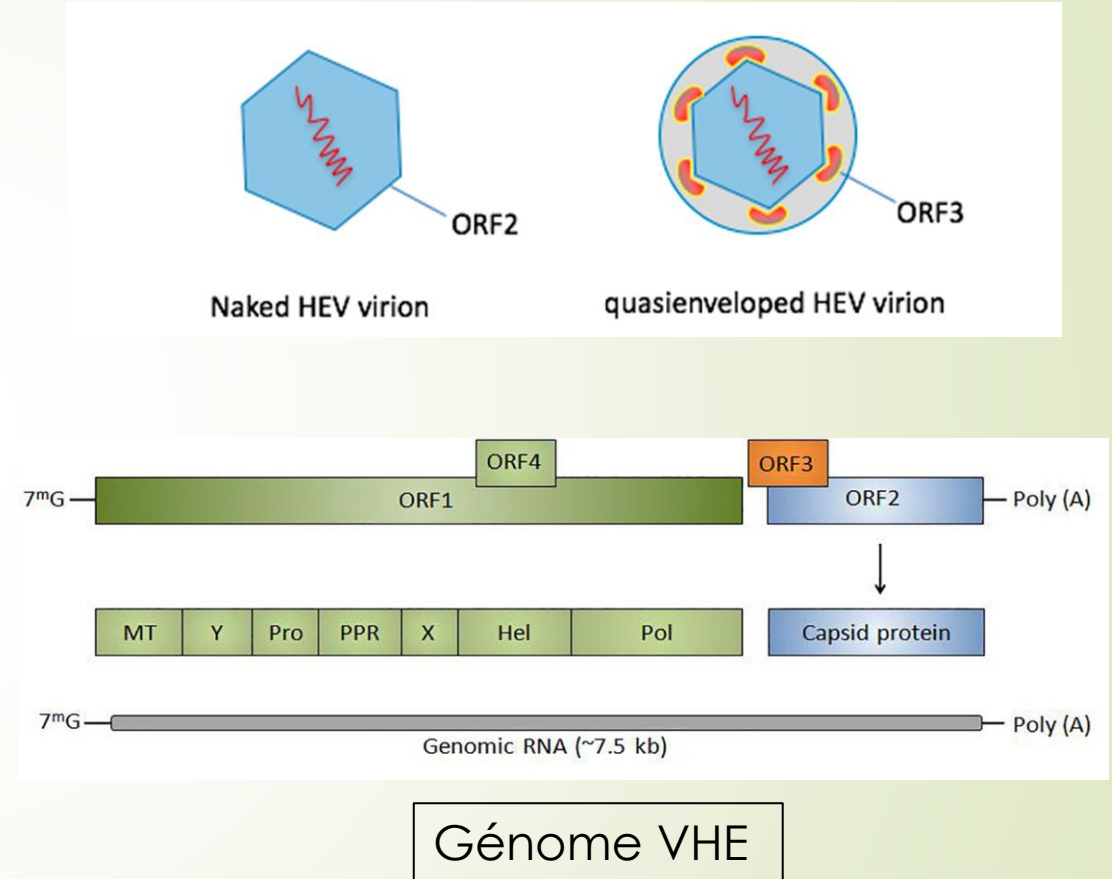
LA TUNISIE MEDICALE - 2018 ; Vol 96 (10/11)

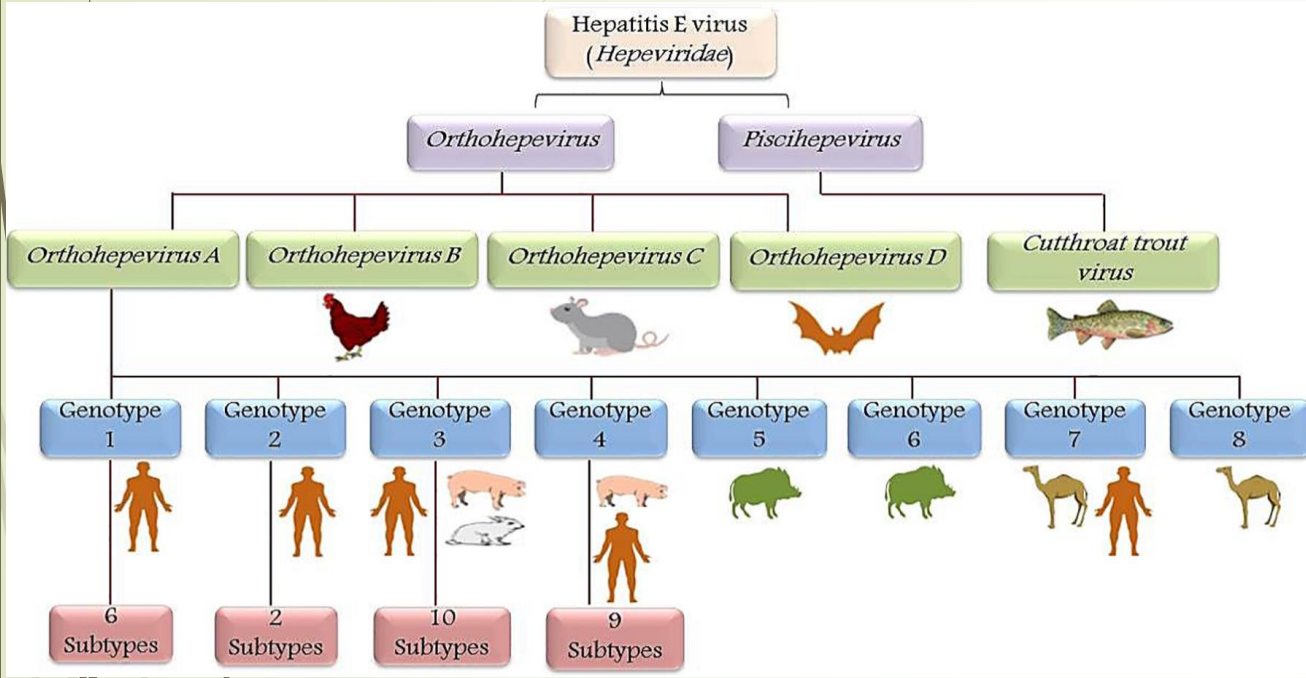
Pays	Population	Année	N	Séroprévalence IgG
Maroc	DS	2004	250	2-11% (NSE)
Maroc	Militaire	2007	499	12%
Tunisie	Femmes enceintes	2006	404	12,1%
Tunisie	DS/HD/ Hémophiles	2009-2012	791	6,8%

# Virologie

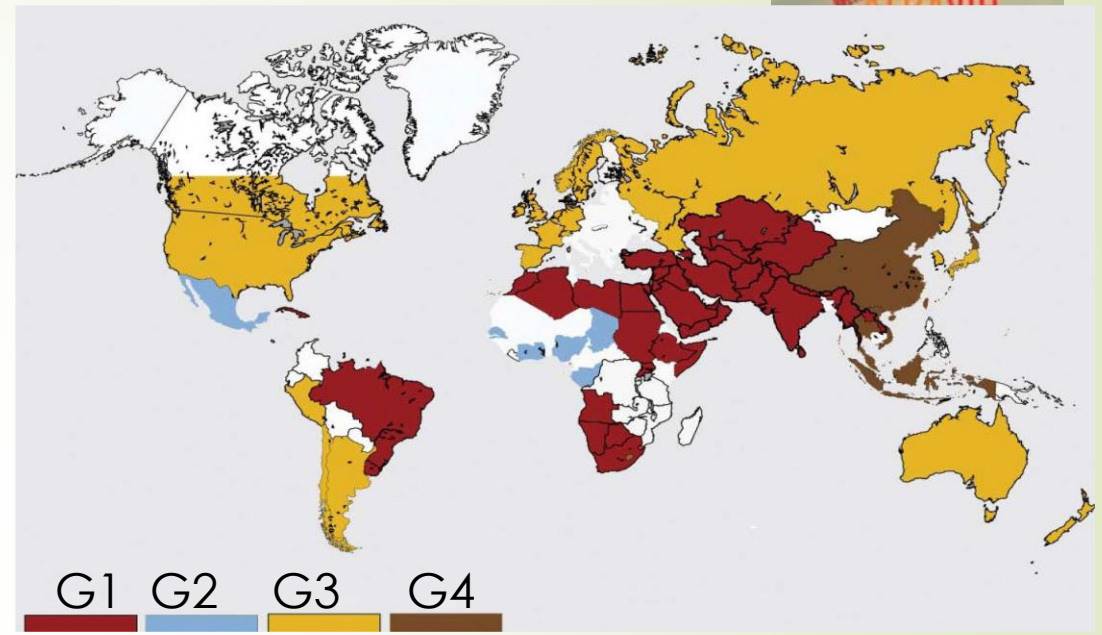


- VHE identifié en 1983,
- particule spherique de 27–34 nm de diamètre à symétrie icosaédrique, non enveloppée
- Génome viral cloné en 1990
- Le genome viral est un ARN de polarite positive de 7,2 Kb comportant deux régions non codantes en 5' et en 3' et 3 cadres ouverts de lecture (ORF)





Famille hepeviridae, genre orthohepevirus  
4 espèces A-D  
Espèce A infecte l'homme



Distribution mondiale du VHE selon les génotypes

G1 a été isolé à Delhi Inde  
G2 Mexique  
G3 US  
G4 Taiwan



# Épidémiologie: Sources de transmission



Mode de transmission	G1	G2	G3	G4
Féco-orale / Contamination de l'eau potable	+	+		
Ingestion d'aliments souillés / excréments	+	+		
Ingestion viande de porc / sanglier / cerfs / Ingestion crustacés			++	+
Contact animaux hôtes (professions exposées)			++	+
Transmission verticale / périnatale	+			
Transmission sanguine			+	+

- • G1 et G2 : humains
  - Réservoir humains
  - Sujet jeunes 15-30 ans
  - MTH, transmission féco-orale
- • G3 et G4: zoonotiques touchant l'homme et les animaux
  - adulte 50-55 ans, sex-ratio: 3
  - Cas **sporadiques** / rarement épidémie (Europe, USA)

# Épidémiologie - Prévalence



Pays	population	Prévalence IgG
<b>Belgique</b>	<b>Patients</b>	<b>14%</b>
<b>Allemagne</b>	<b>PG</b>	<b>16,8%</b>
Grèce	DS	9,43%
<b>Irlande</b>	<b>DS</b>	<b>5,3-8%</b>
Israël	DS	10,6%
Japon	PG	5,3%
<b>Pays bas</b>	<b>DS / PG</b>	<b>31% / 28,7%</b>

Pays	population	Prévalence IgG
<b>Espagne</b>	<b>DS</b>	<b>19,96%</b>
<b>UK</b>	<b>DS</b>	<b>16%</b>
<b>USA</b>	<b>DS</b>	<b>12-18,8%</b>
<b>France</b>	<b>DS</b>	<b>34-52,5%</b>
<b>Italie</b>	<b>DS</b>	<b>49%</b>
<b>Pologne</b>	<b>DS</b>	<b>43%</b>
<b>Canada</b>	<b>DS</b>	<b>6%</b>
<b>Australie</b>	<b>DS</b>	<b>6%</b>

# HVE: Quand y penser ?



- à évoquer devant toute hépatite aiguë, de retour d'une zone d'endémicité pour le VHE
- en cas de décompensation d'une cirrhose inexpliquée / **ACLF** (surtout si zone d'hyperendémie)

## CLINICAL STUDIES

### Clinical features and predictors of outcome in acute hepatitis A and hepatitis E virus hepatitis on cirrhosis

Yellapu Radha Krishna, Vivek Anand Saraswat, Khaunish Das, Goel Himanshu, Surender Kumar Yachha, Rakesh Aggarwal and Gour Choudhuri

Department of Gastroenterology, Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences, Lucknow, India

Liver International ISSN 1478-3223

- Hépatite chez la **femme enceinte**



- Hépatite aiguë / chronique chez un **transplanté d'organes (SOT)**

Submit a Manuscript: <https://www.f6publishing.com>

*World J Gastroenterol* 2021 March 28; 27(12): 1240-1254

DOI: [10.3748/wjg.v27.i12.1240](https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i12.1240)

ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)

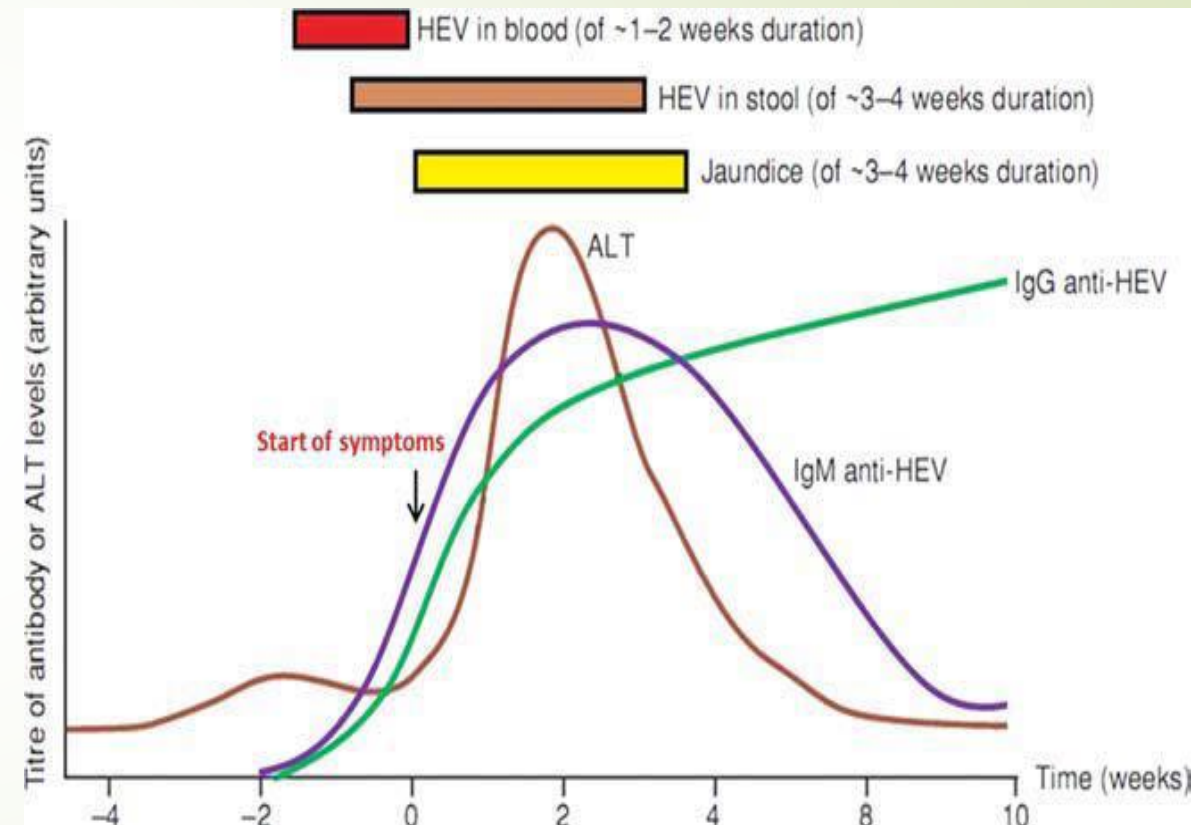
*META-ANALYSIS*

**Hepatitis E in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis**

# Hépatite aigue



- Incubation 2-5 semaines
- Tableau clinique:
  - souvent asymptomatique (G3 ++)
  - Hépatite virale aigue, ictère, cytolyse +++
- Durée 4-6 semaines, guérison spontanée en général
- Forme grave sujet âgé, cirrhose, femme enceinte genotype 1<sup>1</sup>
- Formes neurologiques 16,5% des cas d'hépatite aigue<sup>2</sup>



1. Péron JM. *J Viral Hepat.* 2007;14(5):298-303.

2. Abravanel F. *J Infect.* 2018;77(3):220-226.

# Diagnostic



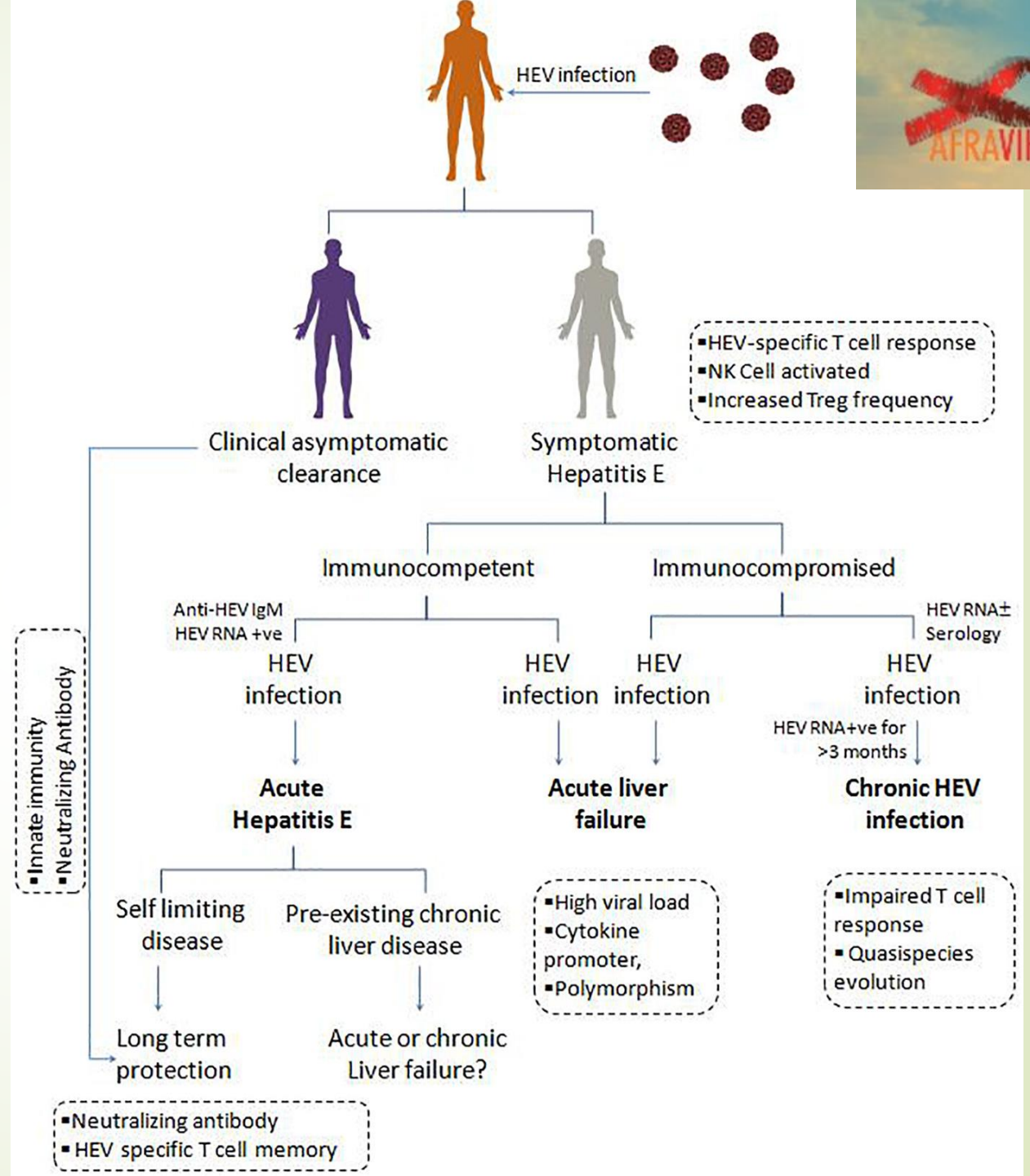
<b>Infection status</b>	<b>Positive markers</b>
Current infection - acute	<ul style="list-style-type: none"><li>• HEV RNA</li><li>• HEV RNA + anti-HEV IgM</li><li>• HEV RNA + anti-HEV IgG*</li><li>• HEV RNA + anti-HEV IgM + anti-HEV IgG</li><li>• Anti-HEV IgM + anti-HEV IgG (rising)</li><li>• HEV antigen</li></ul>
Current infection - chronic	<ul style="list-style-type: none"><li>• HEV RNA (<math>\pm</math> anti-HEV) <math>\geq</math>3 months</li><li>• HEV antigen</li></ul>
Past infection	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anti-HEV IgG</li></ul>

\* Patients with re-infection are typically anti-HEV IgM negative, but IgG and PCR positive. HEV, hepatitis E virus.

# Formes cliniques

- Forme asymptomatique plus souvent G3/4
- Aigue / fulminante (femme enceinte) G1/2
- Chronique ARN +> 3 mois; surtout G3/4 (Immuno-déprimé / transplanté d'organes)
- ACLF
- Hépatite aigue avec manifestations extra-hépatiques (neurologiques / rénales)

Thakur V. Front Microbiol. (2020)11:577339.



- Relapse of IgA neuropathy
- Cryoglobulinemia

**F.Chronique**  
**Protéinurie ++**

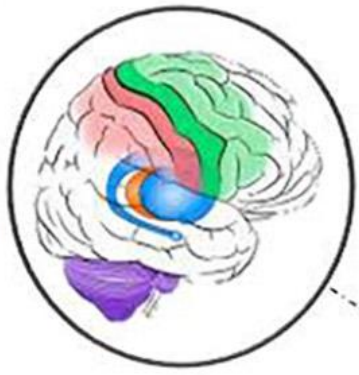
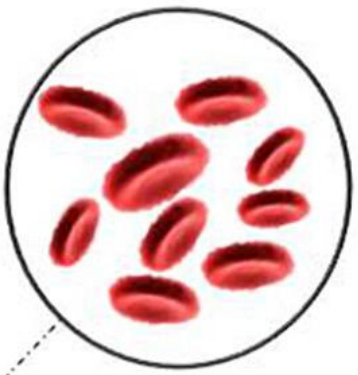


- Polyarthrit



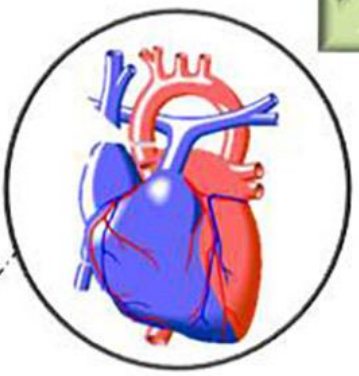
- Guillain Barre syndrome
- Neuralgic amyotrophy
- Encephalitis
- Myelitis
- Myositis
- Vestibular neuritis
- Bell's palsy
- Seizure
- Pseudomotor cerebri
- Oculomotor palsy
- Polyradiculoneuropathy
- Mononeuritis multiplex
- Peripheral neuropathy

**HEV**  
**Extra-hepatic**  
**Manifestation**

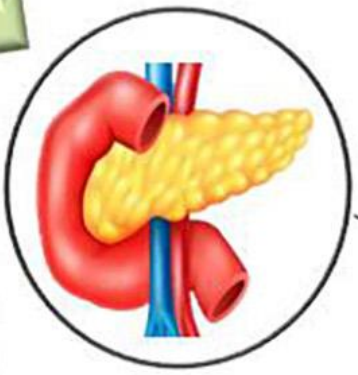


**16,5% des patients VHE+**  
**I.compétents > I.déprimés**  
**(22.6% vs. 3.2%, P<0.001)**

- Thrombocytopenia fréquente
- Monoclonal gammopathy 25% UK
- Hemolytic anemia
- Aplastic anemia
- Hemophagocytic syndrome
- Thrombotic thrombocytopenia Purpura
- CD30+ cutaneous T cell lymphoproliferative disorder



Myocarditis



- Acute pancreatitis

55 cas/G1



- Subacute thyroiditis
- Autoimmune thyroiditis

## Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death<sup>☆</sup>

Subrat Kumar Acharya<sup>1,\*</sup>, Praveen Kumar Sharma<sup>1</sup>, Rajbir Singh<sup>3</sup>,  
Sujit Kumar Mohanty<sup>2</sup>, Kaushal Madan<sup>1</sup>, Jyotish Kumar Jha<sup>2</sup>, Subrat Kumar Panda<sup>2</sup>



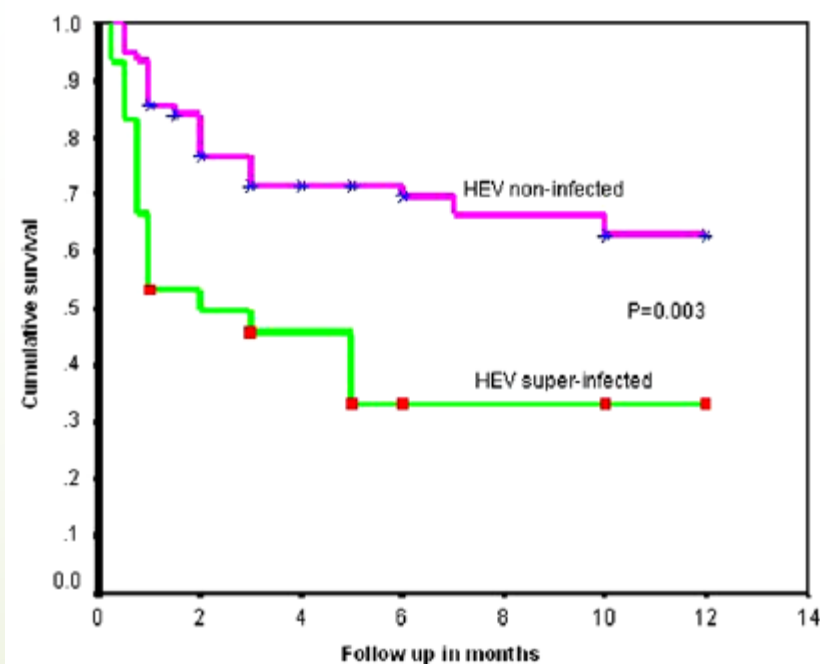
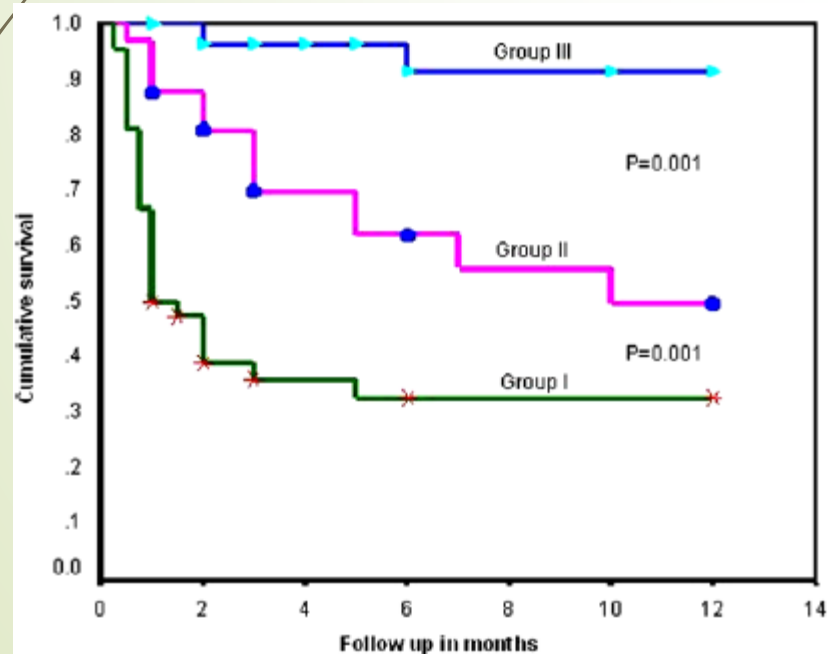
Des patients consécutifs atteints de cirrhose et des témoins sains ont été inclus, 107 cirrhotiques et 200 témoins.  
HEV RNA +: 30 (28%) groupe cirrhotiques et 9 (4.5%) dans le groupe témoin  
Group I – ACLF, Group II – décompensation chronique, Group III – cirrhose compensée

Variables	Group I	Group II	Group III	<i>p</i> value
Number of patients	42	32	33	–
HEV RNA +ve	21 (50%)	6 (19%)*	3 (10%)*	0.002
Mortality (4 weeks)	21 (50%)	6 (19%)*	0*.#	0.001
Mortality (12 months) <sup>†</sup>	27 (64.3%)	16 (50%)	1 (3%)*.#	0.0001





Variable	Cirrhotics with HEV infection	Cirrhotics without HEV infection	<i>p</i>
Number of patients	30	77	–
Age in years (mean ± SD)	46 ± 14.6	44.5 ± 13.1	NS
Sex (male:female)	24:6	59:18	NS
Categorization to Group I cirrhosis (acute on chronic liver failure)	21 (70%)	21 (27%)	0.001
Complication at 4 weeks <sup>a</sup>			
Variceal bleed	7 (23%)	14 (18%)	NS
Spontaneous bacterial peritonitis (SBP)	2 (7%)	9 (12%)	NS
Encephalopathy	18 (60%)	19 (25%)	0.001
Renal failure	15 (50%)	11 (14%)	0.002
Infection	8 (27%)	7 (9%)	0.04
Mortality			
At 4 weeks	13 (43%)	14 (22%)	0.001
Within 12 months	8 (27%)	9 (12%)	0.03
Total	21 (70%)	23 (30%)	0.001



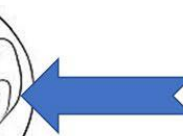
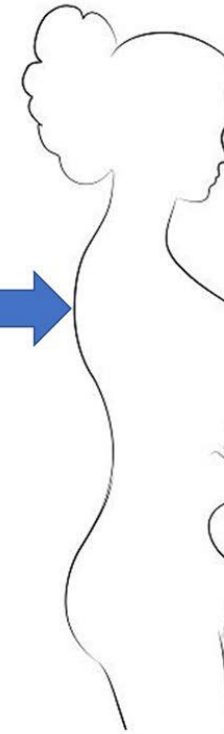
# HVE chez la femme enceinte



- transmission MF 33% (100%)<sup>1</sup>
- mortalité MF ↑ au T3 26% [3,2-70]<sup>2</sup>
- ALF+++
- G1 associée au risque ALF
- Morbidité<sup>3</sup>:
  - pré-eclampsie,
  - Hémorragie
  - ABRT, AP

## Effects on mother

- Higher risk of disease during hepatitis E outbreaks
- Higher risk for developing symptomatic disease with HEV infection
- Higher risk of severe disease and acute liver failure
- These are seen primarily with genotype 1 HEV and not with genotype 3 or 4
- HEV genotype 1 appears to replicate more efficiently in maternal-fetal interface tissue than the genotype 3 virus



## Effects on fetus

- Increased risk of complications during pregnancy
  - Miscarriage
  - Intrauterine death
  - Premature delivery
- Increased risk of neonatal complications
  - Neonatal hepatitis
  - Acute liver failure
  - Neonatal death
  - Low birth weight
  - Small for gestational age
  - Still birth

1. Kumar A. Int J Gynaecol Obstet. 2004 Jun;85(3):240-4

2. [Bergløy](#) A. J Viral Hepat 2019;26:1240-1248

3. Aggarwal R. Clinical Liver Disease, VOL 18, NO 3, september 2021

# Forme chronique



- Souvent asymptomatique, ALAT peu élevées
- Uniquement chez l'immuno-déprimé (VIH CD4 <250/mm<sup>3</sup>, SOT, chimiothérapie)
- G3 plus fréquemment associé à une forme chronique
- Étude anglaise 94p VHE chronique, 70% étaient des transplantés <sup>1</sup>,
- Après hépatite aiguë VHE chez le transplanté d'organe, 65% → chronicité <sup>2</sup>
- Fibrose hépatique 10% <sup>3</sup>
- CHC: rare <sup>4</sup>

1. Ankcorn M, *J Viral Hepatitis*. 2021;28(2):420-430

3. Kamar N. *Gastroenterology*. 2011;140(5):1481-9.

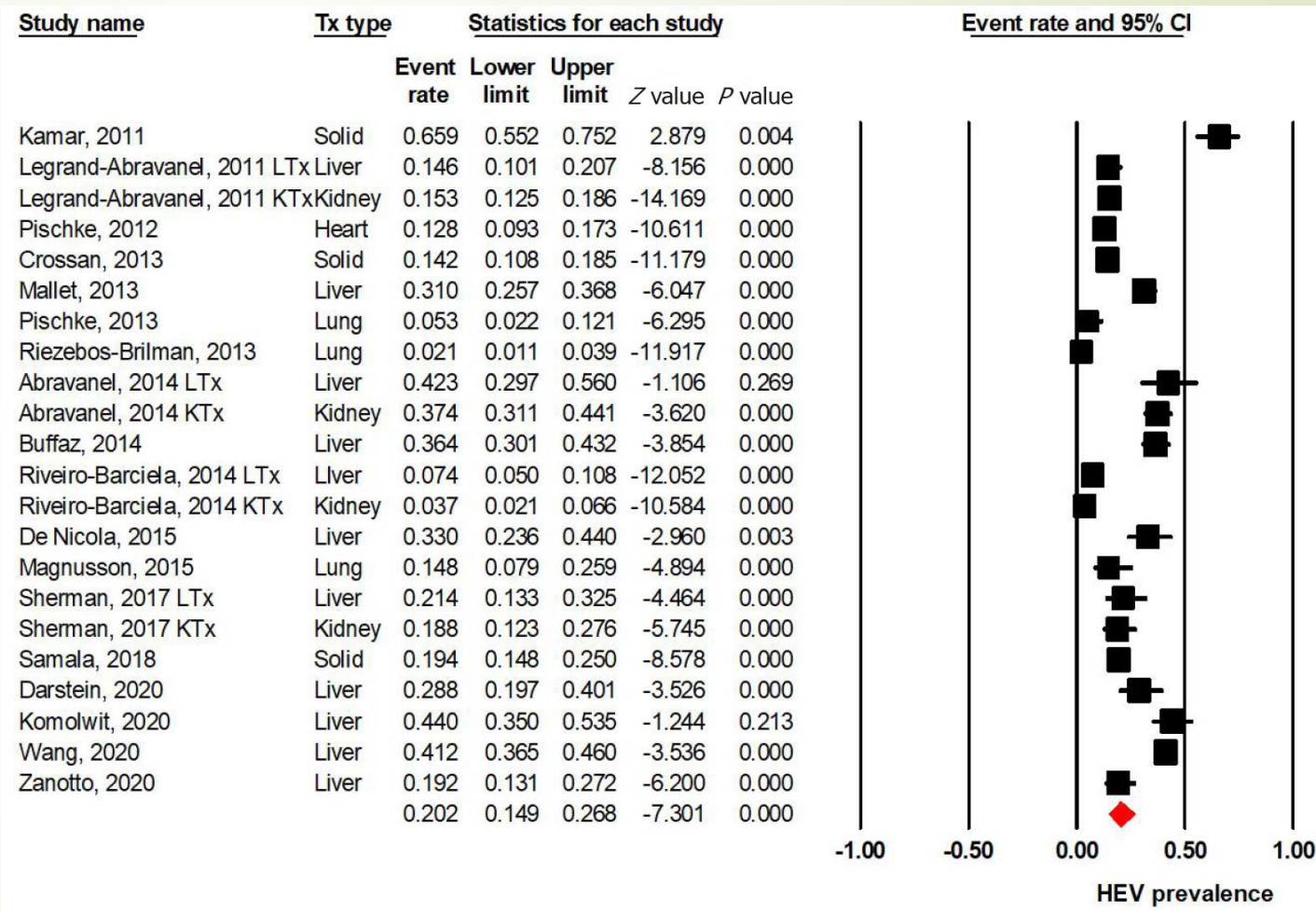
2. Kamar. *N Engl J Med*. 2008;358(8):811-817

4. Borentain P. *Hepatology*.2018;67(1):446.

# Infection VHE chez le transplanté



Méta-analyse, 22 études, 4557p.  
 Prévalence 20,2% (Foie 27,2%, rein 15,3%, poumon 5,6%, cœur 12,8%  
 VHE de novo: 5,6%



FDR VHE chronique: Tacrolimus Vs Cyclo, Pattes basses au diagnostic P

# EASL guidelines 2018 on hepatitis E virus infection



**Table 4. Differential diagnosis of hepatitis E.**

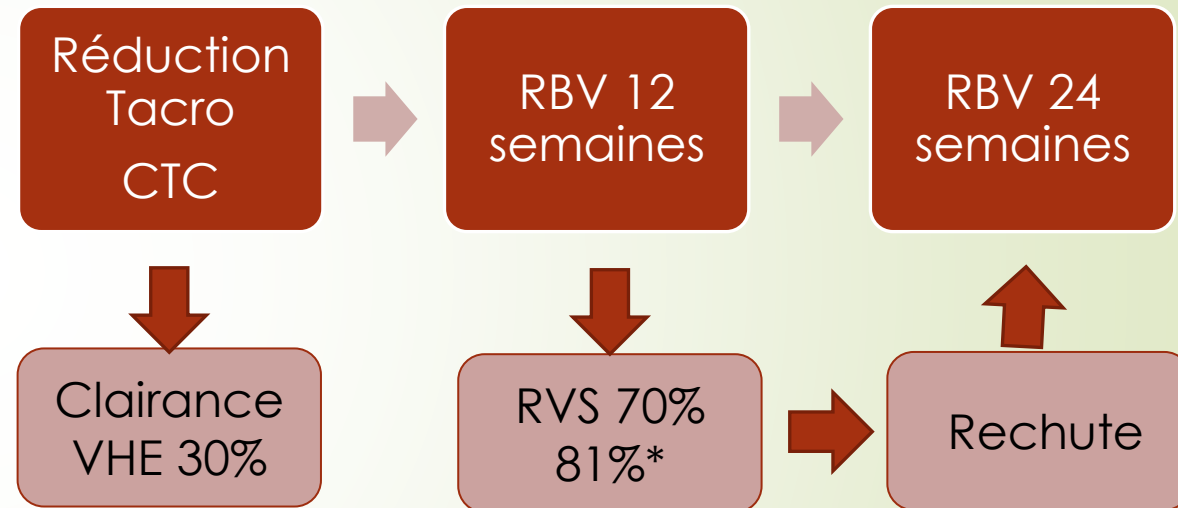
<b>Infection status</b>	<b>Differential diagnosis</b>
Acute infection*	<ul style="list-style-type: none"><li>• Drug-induced liver injury</li><li>• Autoimmune hepatitis</li><li>• Acute hepatitis E</li><li>• Sero-negative hepatitis</li><li>• EBV hepatitis</li><li>• Acute hepatitis B</li><li>• Acute hepatitis A</li><li>• Acute hepatitis C</li><li>• CMV hepatitis</li></ul>
Chronic infection in the immunosuppressed	<ul style="list-style-type: none"><li>• Graft rejection</li><li>• Drug-induced liver injury</li><li>• Recurrence of primary liver pathology in liver transplant recipients</li><li>• Graft vs. host disease</li><li>• Intercurrent infections, <i>e.g.</i> sepsis</li><li>• Chronic hepatitis E</li><li>• EBV and CMV reactivation</li></ul>

\*The differential diagnosis is in order of frequency of each condition seen at a rapid-access jaundice clinic in Southwest England. CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus.

# Traitement de l'HVE – Ribavirine



- Forme aiguë: pas de traitement, monitoring ALAT
- ACLF possibilité de TRT par RBV <sup>1</sup>
- Forme fulminante (F. enceinte) RBV possible au T3. Sofosbuvir? <sup>2</sup>.
- **Forme chronique:** traitement RBV
- 10-12 mg/ Kg/J (Hb / eGFR)
- RVS: ARN indétectable à 6 mois après arrêt du traitement



# Traitement de l'HVE – Ribavirine



## ► Facteurs prédictifs de réponse

1. Taux de lymphocytes élevé SOT
2. ↓ ARN J7 de traitement

## ► Facteurs prédictifs de non réponse

- persistance d'ARN VHE dans les selles à M3 de traitement
- Mutations *G1634R* and *Y1320H* gène polymérase ARN VHE

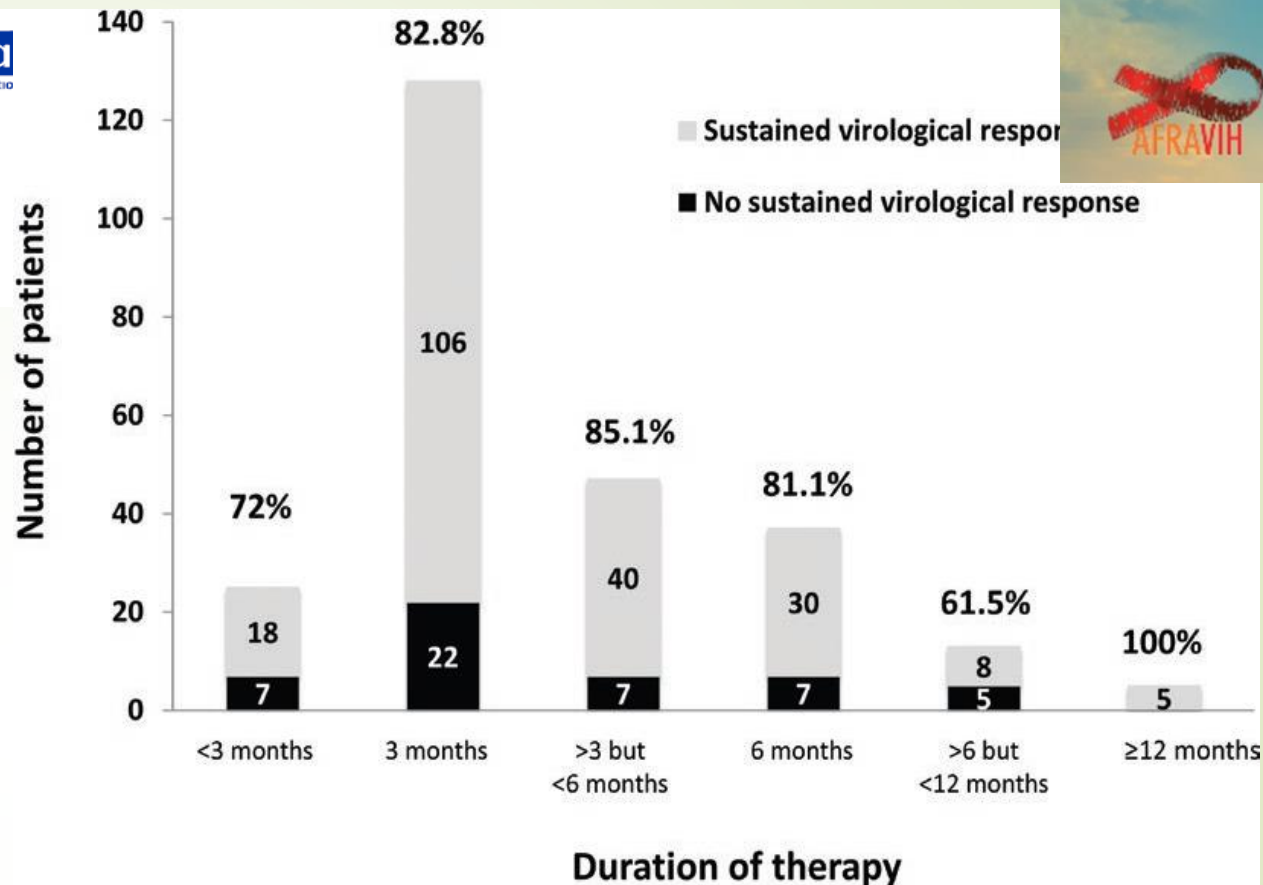
1. Kamar N. N Engl J Med 2014;370:1111–1120.
3. Kamar N. Transplantation 2015;99:2124–2131.
5. Todt T. Gut 2016;65:1733–1743

2. Abravanel F. Clin Infect Dis 2015;60:96–99.
- 4, Debing Y, Hepatol 2016;147:1008–1011.



# Ribavirin for Hepatitis E Virus Infection After Organ Transplantation: A Large European Retrospective Multicenter Study

- 255 SOT, HVE chronique, 30 centres, RBV 8 mg/Kg/J (600 mg [29-1200])
- Durée moy 3 mois [0,25-18]
- RVS 82.8%. à 3 mois
- Tolérance: anémie,
  - transfusion 15,7%
  - Réduction dose RBV 28% pour intolérance hémato



Variable	Patients With SVR (n = 207)	Patients Without SVR (n = 48)	PValue
Cyclosporine A (vs tacrolimus)	...	...	.99
Anti-HEV IgG at baseline (positive)	1.7	(.6–4.8)	.31
rEPO during therapy (Y)	1.41	(.49–4.03)	.52
Higher lymphocyte count at baseline	1.001	(1–1.02)	.04
RBV dose reduction (Y)	0.34	(.14–.84)	.02
Transfusion during therapy (Y)	0.3	(.1–.84)	.02



# Autres traitements



- $\text{INF}\alpha$ :  $\pm$  RBV
  - Contre-indiqué si transplantation (sauf TH)
  - Intérêt chez VIH, Hémopathies malignes
- Corticoïdes / Hépatite fulminante
- Sofosbuvir: résultats controversés
  - $\downarrow$  réplication virale invitro
  - in vivo: ?
- Zinc + RBV
- TH dans les formes fulminantes

*Open Forum Infectious Diseases*

**BRIEF REPORT**

## Sofosbuvir Add-on to Ribavirin Treatment for Chronic Hepatitis E Virus Infection in Solid Organ Transplant Recipients Does Not Result in Sustained Virological Response

**E. M. van Wezel,<sup>1</sup> J. de Bruijne,<sup>5</sup> K. Damman,<sup>2</sup> M. Bijmolen,<sup>3</sup> A. P. van den Berg,<sup>3</sup> E. A. M. Verschuuren,<sup>4</sup> G. A. Ruigrok,<sup>6</sup> A. Riezebos-Brilman,<sup>7</sup> and M. Knoester<sup>1</sup>**

Departments of <sup>1</sup>Clinical Microbiology and Infection Prevention, <sup>2</sup>Cardiology, <sup>3</sup>Gastroenterology, and <sup>4</sup>Pulmonology and Tuberculosis, University of Groningen, University Medical Center Groningen, The Netherlands; Departments of <sup>5</sup>Gastroenterology, <sup>6</sup>Pulmonology, and <sup>7</sup>Clinical Microbiology, University of Utrecht, Utrecht University Medical Center, The Netherlands

## Treatment of chronic hepatitis E EASL guidelines



- First reduce immunosuppressive drugs (B1)
- 3 months ribavirin, HEV PCR in the stools at M3 (B1)
  - 3 more months if M3 stool PCR is positive (C2)
- 6 months in case of failure of 3 months regimen
- Interferon therapy can be added in case of ribavirin failure in selected patients (liver transplant, hematological malignancies, AIDS)

# Vaccination



Vaccin recombinant (Hecolin; novax Biotech Xiamen, Xiamen, China)  
reconnu par les autorités sanitaires chinoises pour adultes 16-65 ans  
étude chinoise randomisée contrôlée 2007-2009: 100,000 personnes vaccinées  
schéma vaccinal 3 injections (0-1-6 mois).

à 4 ans: 53 cas d'hépatite VHE aigue groupe Pbo Vs 7 cas groupe vacciné

→ efficacité à 4 ans 86,8%

→ Bonne tolerance.

autorisé à la vente octobre 2012

efficacité et tolérance chez femmes enceintes, enfants,  
sujets âgés de plus de 65 ans, greffés et immuno-déprimés ??

# Conclusion



- Pays en développement
  - approvisionnement en eau potable
  - assainissement des eaux usées
- Pays développés
  - Recommandations habituelles pour la transmission des zoonoses
  - viande de porc / sanglier / abats cuits  $> 70^{\circ}$   $> 2\text{mn}$
  - interdits ch... antés, s... ques
  - Contrôle d... (ARN V... es
  - développe... icace e... s
  - Immunodé...

