

**Université de Limoges**  
**Faculté de Pharmacie**

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement  
le 14 septembre 2018  
par

**Samuel Zozor**

né le 6 octobre 1988, à Montpellier

**Hépatite E en oncohématologie**

Maitre de thèse : M<sup>me</sup> le Docteur Florence Abravanel

Examineurs de la thèse :

M<sup>me</sup> le Professeur Sylvie Rogez

M<sup>r</sup> le Professeur Jacques Izopet

M<sup>me</sup> le Docteur Florence Abravanel

M<sup>me</sup> le Docteur Sabine Chapuy-Regaud

M<sup>me</sup> le Docteur Suzanne Tavitian

Président

Juge

Juge

Juge

Membre invité







**Université de Limoges  
Faculté de Pharmacie**

Année 2018

Thèse N°

**Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie**

présentée et soutenue publiquement  
le 14 septembre 2018  
par

**Samuel Zozor**

né le 6 octobre 1988, à Montpellier

**Hépatite E en oncohématologie**

Maitre de thèse : M<sup>me</sup> le Docteur Florence Abravanel

Examineurs de la thèse :

M<sup>me</sup> le Professeur Sylvie Rogez

M<sup>r</sup> le Professeur Jacques Izopet

M<sup>me</sup> le Docteur Florence Abravanel

M<sup>me</sup> le Docteur Sabine Chapuy-Regaud

M<sup>me</sup> le Docteur Suzanne Tavitian

Président

Juge

Juge

Juge

Membre invité



## Liste des enseignants

---

### **PROFESSEURS :**

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOSTATISTIQUE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE
<b>ROGEZ</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
<b>SAINT-MARCOUX</b> Franck	TOXICOLOGIE

### **ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>CHAUZEIX</b> Jasmine	HEMATOLOGIE
-------------------------	-------------

### **MAITRES DE CONFERENCES :**

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACOTECHNIE
<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE



<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>GRIMAUD</b> Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MERCIER</b> Aurélien	PARASITOLOGIE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>MUSUAMBA TSHINANU</b> Flora	PHARMACOLOGIE
<b>PASCAUD</b> Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

<b>FABRE</b> Gabin	(01.09.2016 au 31.08.2017) CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
--------------------	--



**LAVERDET** Betty

(1.09.2016 au 31.08.2017)  
PHARMACIE GALENIQUE

**PHAM** Thanh Nhat

(1.09.2016 au 31.08.2017)  
CHIMIE ORGANIQUE - BIOCHIMIE

**PROFESSEURS EMERITES :**

**BUXERAUD** Jacques

**DREYFUSS** Gilles

**LOUDART** Nicole



## Remerciements

---

A Florence Abravanel, qui a accepté de m'encadrer pour cette thèse. Et ce avec une vivacité d'esprit et un pragmatisme qui ont permis d'avancer dans la bonne direction. Merci de la confiance que tu m'as donné pour mener un projet comme celui là.

A Suzanne Tavitian, pour l'aide et l'expertise pour le versant clinique, ainsi que pour les idées données qui ont fait avancer ce travail. Et merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury, pour compléter le versant le clinique.

A Sabine Chapuy-Regaud, pour avoir accepté d'être membre de jury, et pour la grande gentillesse qui te caractérise.

Au professeur Jacques Izopet, pour avoir gentilement accepté d'être un des membres de jury de cette thèse.

Au Professeur Sylvie Rogez, pour être le président de jury de ce travail, ainsi que pour l'année de travail passée ensemble en rapport avec les internes de Limoges.



Il est difficile de remercier tous les gens rencontrés dans la vie qui ont apporté quelque chose d'important mais en tout cas merci, merci, merci :

Aux différents laboratoires traversés qui m'ont fait aimer la biologie médicale : au laboratoire de bactériologie-virologie-hygiène de Limoges pour m'avoir fait aimer la microbiologie. Ainsi qu'au CHIVA avec ses biologistes ariégeois (Isabelle, Fred, Angèle, Romain) et au laboratoire de parasitologie de Toulouse pour ces excellents stages. Enfin, au laboratoire de virologie de Toulouse et à son équipe très investie.

A vous les internes, 4 années à galérer dans la même merde, pour enfin s'en sortir.

Aux internes Limougeauds : Marie Fleur (MF, sacrée rencontre), Audrey (HERMELLIN, avec un belle accent de Marseille), et Martial. Vous avez été super.

Aux toulousains : Jules et Alice Anne (pleins de conneries, de blagues pourries (à charge de revanche !) et de bons conseils), Camille et Juju (mélange improbable entre Nantes et l'Aveyron, mais diablement efficace, vous êtes géniaux), Marion et Thibault (de vrais piles électriques, marion ne change pas tes mimiques et ton rire ils sont magiques !!!), Antho et Tiphaine (sacré couple, on s'est suivi du début jusqu'à la fin, purée ça fait loin les corbacs de Limoges), Elodie (Elo, à la fois toulousaine et limougeaude, au grand cœur et au franc parler légendaire, ne lâche rien tu es géniale), Greg (tes imitations me manqueront avec la distance, futur papa va ! Prend bien soin d'Elodie et de ton petit), (professeur) Benichou, Louis tho (le monstre de l'hémato : allez champion !), Noémie (Nono !), Camille G (putain de vélo sérieux ! Tu es géniale, continue comme cela !!), Damien V (l'équipe Rougail/Saucisse au baby mec !), Manu et Morgane (l'un comme l'autre vous êtes bien des fous, du grand bonheur pour vous), Karen, Thomas, Sarah, JK, Agnès, Laure, Audrey M, Claudia, Hugo, Aude et les autres, il y en a tellement.

A toi Laurie, tu as été mon plus grand soutien dans le concours de l'internat et dans l'internat lui-même.

*A toi Raphael, Raph, Pioux, toi qui est arrivé en retard dans un amphitheâtre bondé il y a 10 ans, et qui est devenu l'un de mes amis les plus chers. Et qui grâce à toi j'ai appris à connaître les gens formidables qui suivent, ainsi que la joie et le bonheur (et les conneries) qui te caractérisent tant. A la colo que qu'on a eu et aux moments fabuleusement dantesques aux QG d'Estanov et de Violgues. Je te souhaite beaucoup de bonheur avec ta future petite femme !!*

*A toi Dan, au rire si caractéristique, au savoir immense, à la gentillesse (et la connerie aussi), toi mon sempai de l'internat. Et à cette colo que improbable pour bosser l'internat.*





*A vous les Donnadiou (Anna, Jean Luc, Pierre, Agathe, Jade, les grand parents), les Piarroux (Martine, Renaud, Ju', Lolo), vous êtes vraiment formidables. Une vrai rencontre pleine de gentillesse, de bonne humeur, de rigolade. Vous m'avez rencontré grâce à Raph (qui l'eut cru !) et cela fait partie des plus belles rencontres de ma vie.*

*A vous 2, Coco et Aurel, inséparables et heureux parents de 2 petits bouts. Votre accent de l'Est est toujours aussi génial, et aussi les parties de jeux de société... et les bbq et le soleil du Gard. Vous méritez vraiment votre petit nid.*

*A toi ma bizuth / filleule, Elodie. Malgré que tu n'as pas été totalement intégrée, et que tu ne m'as pas désintégré, tu as toujours été là avec ta joie de vivre, ta vivacité et tes conseils biens avisés. Je suis fière d'être ton parrain de pharma et du chemin que tu as parcouru pour être pharmacienne hopist.*

*A mes 2 beaux frères, Arnaud et Philippe, qui ont toujours été de bons conseils, de bons soutiens. Et aussi pour les bonnes tranches de rigolades.*

*A toi mon parrain Jacquo, tu es vraiment génial, attachant et comme tu dis « on va sarssouillé ! ».*

*A mes sœurs, Sonia et Audrey, vous 2 qui me supportez depuis que j'ai fait plouf dans la vie. Toujours là quand ça ne va pas, malgré la distance. Vous êtes les 2 meilleures sœurs qu'un petit frère puisse rêver !*

*A mes 2 neveux, Robin et Milo, geeks invétérés mais parisiens malheureusement pour mon plus grand maleur.*

*A toi mami, la seule que je connais, pied noire assumée au pep's d'enfer, qui nous en as appris beaucoup mais surtout qui a été là pour nous. Aujourd'hui, tu n'es plus celle que tu étais mais tu resteras la même pour nous.*

*A toi papa, p'pa, tu as toujours été là pour moi, même si cela n'a pas toujours été facile entre nous. Tu m'as poussé à aller de l'avant, à faire de mon mieux. Tu as le cœur sur la main avec un sacré caractère, tout simplement toi. Je suis fier d'être ton fils.*

*A toi maman, m'man, comme papa tu as toujours était là pour moi. Tu m'as toi aussi poussé à tracer la voie que j'ai choisi depuis très longtemps, envers et contre tout. A faire face aux épreuves de la vie, avec ton optimisme et ton réalisme. Et à me tempérer aussi (on ne sait pas trop pourquoi).*

*Vous êtes tous les 2 des parents géniaux. Je vous aime tous les 2, comme pour le reste de ma famille et de mes amis.*

*Merci*



## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

---

I. Introduction .....	15
I.1. Le virus de l'hépatite E.....	15
I.1.1. Historique .....	15
I.1.2. Classification .....	15
I.1.3. Structure.....	17
I.1.4. Cycle de réplication .....	19
I.1.5. Epidémiologie.....	20
I.1.5.1 Epidémiologie .....	20
I.1.5.2 Séroprévalence.....	21
I.1.6. Transmissions .....	23
I.1.6.1 Transmission hydrique .....	23
I.1.6.2 Transmission zoonotique .....	23
I.1.6.3 Transmission par voie sanguine.....	24
I.1.6.4 Transmission materno-foetale.....	24
I.1.7. Pathogénicité.....	25
I.1.7.1 Physiopathologie.....	25
I.1.7.2 Hépatite aiguë.....	25
I.1.7.3 Manifestations extra-hépatiques.....	25
I.1.7.4 Hépatite chronique .....	26
I.1.8. Stratégies de diagnostic du VHE .....	27
I.1.8.1 Diagnostic direct .....	27
I.1.8.1.1. Détection de l'antigène capsidaire .....	27
I.1.8.1.2. Détection de l'ARN viral.....	27
I.1.8.2 Diagnostic indirect : sérologie .....	27
I.1.8.3 Recommandation de diagnostic .....	28
I.1.9. Prévention .....	29
I.1.9.1 Prévention des contaminations alimentaires et hydriques .....	29
I.1.9.2 Vaccination .....	30
I.1.9.3 Dépistage des dons du sang.....	30
I.1.10. Traitements antiviraux .....	30
I.1.10.1 Interféron-pégylé.....	30
I.1.10.2 Ribavirine.....	31
I.1.10.2.1. Efficacité.....	33
I.2. Problématique des pathologies oncohématologiques .....	35
I.2.1. Généralités.....	35



I.2.2. Infections au VHE dans le contexte oncohématologique .....	36
II. Objectif de la thèse.....	37
III. Patients et méthodes.....	38
III.1. Patients.....	38
III.2. Principes des méthodes de diagnostic utilisées au laboratoire de virologie du CHU de Toulouse.....	40
III.2.1.1 Tests en sérologie.....	40
III.2.1.2 Tests en biologie moléculaire.....	40
III.2.1.2.1. Quantification de l'ARN viral .....	40
III.2.1.2.2. Génotypage du virus.....	40
III.2.1.2.3. Séquençage de la polymérase virale .....	40
III.3. Autres marqueurs .....	42
III.4. Analyses statistiques.....	42
IV. Résultats.....	43
IV.1. Phase aiguë .....	43
IV.2. Prise en charge thérapeutique.....	46
IV.2.1. Patient traité par IFN-peg.....	46
IV.2.2. Patients traités par la ribavirine .....	46
IV.2.3. Etude de la polymérase virale .....	51
V. Discussion .....	55
V.1. Phase aiguë .....	55
V.2. Réponse thérapeutique .....	57
V.2.1. Cas particulier du patient traité par IFN-peg.....	57
V.2.2. Patients traités par la ribavirine .....	57
V.2.3. Etude de la polymérase virale et devenir des mauvais répondeurs .....	61
V.3. Limites de l'étude.....	62
VI. Conclusion et perspectives .....	63
Références bibliographiques .....	64
Serment de Galien .....	75



## Table des illustrations

---

Figure 1 : Arbre phylogénétique des génotypes d'Orthohepevirus A d'après (11).....	16
Figure 2 : Génome du VHE. La région 5' non codante (5'NC) du génome du VHE est coiffée avec une 7-méthylguanosine (7mg) et la région 3'non codante (3'NC) est polyadénylée. ORF 1 encode pour des protéines non structurales, dont une méthyltransférase (MT), une cystéine protéase (Pro), une hélicase (Hel) et une ARN polymérase (RdRp), ainsi que 3 régions dont la fonction est inconnue (Y, polyproline (PPR) et X) d'après (20) .....	18
Figure 3 : cycle réplcatif du virus de l'hépatite E .....	19
Figure 4 : Répartition des différents génotypes de VHE dans le monde (20) .....	21
Figure 5 : Epidémiologie du VHE dans le monde en 2015, CDC, <a href="https://www.cdc.gov/hepatitis/hev/">https://www.cdc.gov/hepatitis/hev/</a> modifié de (31) .....	23
Figure 6 : Profil biologique des sérologies, des enzymes hépatiques, et du relargage d'ARN HEV dans le sang, en fonction du temps et des signes cliniques (20) .....	28
Figure 7 : Stratégie de diagnostic d'une hépatite E aiguë proposée par le CNR VHE (source : <a href="http://www.cnrvha-vhe.org/">http://www.cnrvha-vhe.org/</a> ).....	29
Figure 8 : A) schéma représentant les différents mécanismes d'action proposés : (1) modulation des lymphocytes TH2 et TH1 (T helper), (2) inhibition de IMPDH, (3) stimulation de l'expression de ISG (IFN-stimulator gene : gène de stimulation à l'IFN), (4) inhibition directe la polymérase virale RdRp, (5) inhibition de la synthèse de la coiffe de l'ARN viral , (6) mutagène viral. B) Effet mutagène de la ribavirine par incorporation dans l'ARN viral : substitution a)C-U b)U-C c)A-G. Schéma issu de (108).....	32
Figure 9 : Recommandation 2018 des traitements antiviraux dans le cadre de patients immunodéprimés, proposées par l'EASL (114).....	34
Figure 10 : Mutations de la RdRp associées à la résistance à la ribavirine (115,117,118)....	35
Figure 11 : Nested-PCR : positions des amorces utilisées pour le génotype HEV-3c.....	41



## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Prévalence des virémies de VHE chez les donneurs de sang, et séroprévalence IgG anti-VHE chez les donneurs de sang et dans la population générale des pays dont le génotype 3 est dominant. Toutes les sérologies ont été faites par la technique IgG anti-VHE Wantai. Mise à jour de (43).....	22
Tableau 2 : Séquences d’amorces utilisées pour la Nested-PCR .....	41
Tableau 3 : Tableau résumé des caractéristiques de la cohorte au diagnostic de l’hépatite E .....	43
Tableau 4 : Tableau comparatif entre les bons et mauvais répondeurs à la ribavirine .....	47
Tableau 5 : Résultats des recherches de mutations de la polymérase virale .....	53



## I. Introduction

---

### I.1. Le virus de l'hépatite E

#### I.1.1. Historique

Jusque dans les années 80, le virus de l'hépatite A (VHA) était considéré comme le seul virus hépatotrope avec l'eau contaminée comme vecteur de propagation. Pourtant, lors de grandes épidémies d'hépatites virales dues aux conditions sanitaires au Kashmir, en Inde en 1978, un nouveau virus responsable d'hépatite entéro-transmissible avait été suspecté (1). Des études épidémiologiques rétrospectives d'hépatite en Inde des années 50 ont été menées et suspectèrent aussi ce nouveau virus (2)

Il a été identifié durant une autre épidémie en Afghanistan en 1983, par microscopie électronique. Les particules virales du virus de l'hépatite E (VHE) étaient visibles dans les selles d'un des chercheurs après qu'il ait volontairement ingéré des selles contaminées de 9 patients ayant une hépatite non-A non-B (3). Ensuite, le génome a été séquencé dans les années 90 (4).

Durant cette même période, des études de séroprévalence ont été menées pour évaluer l'impact du VHE. Entre 1 et 4 % des patients testés des pays développés avaient une sérologie positive, avec des zones plus fortement impactées aux Etats Unis et en Europe (5). Au même moment, le premier virus VHE a été identifié chez le porc (6).

Ensuite, à la fin des années 2000 des cas d'infections chroniques chez des patients immunodéprimés, dans le cadre de transplantations d'organe solide (7), chez des patients atteints d'hémopathies malignes (8,9), ou de virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (10) ont été décrits.

#### I.1.2. Classification

Le VHE appartient à la famille des *Hepeviridae*, du genre *Orthohepevirus*. Il existe 4 espèces : *Orthohepevirus A*, *Orthohepevirus B*, *Orthohepevirus C*, et *Orthohepevirus D* (11). Seul l'*Orthohepevirus A* contient les différents génotypes susceptibles d'infecter l'homme (11).

Huit génotypes de VHE sont actuellement décrits au sein des l'*Orthohepevirus A* (HEV-1 à HEV-8) (11) :

- Les génotypes 1 et 2 (HEV-1) et (HEV-2) ont été retrouvés exclusivement chez l'humain



- Le génotype 3 (HEV-3) a été découvert chez l'humain, le cochon, le sanglier, le lapin, les cervidés, la mangouste, le dauphin
- Le génotype 4 (HEV-4) a été retrouvé chez l'humain, le cochon, et le sanglier
- Les génotypes 5 et 6 (HEV-5 et HEV-6) ont été identifiés chez les sangliers
- Les génotypes 7 et 8 (HEV-7 et HEV-8) ont été découverts chez les camélidés

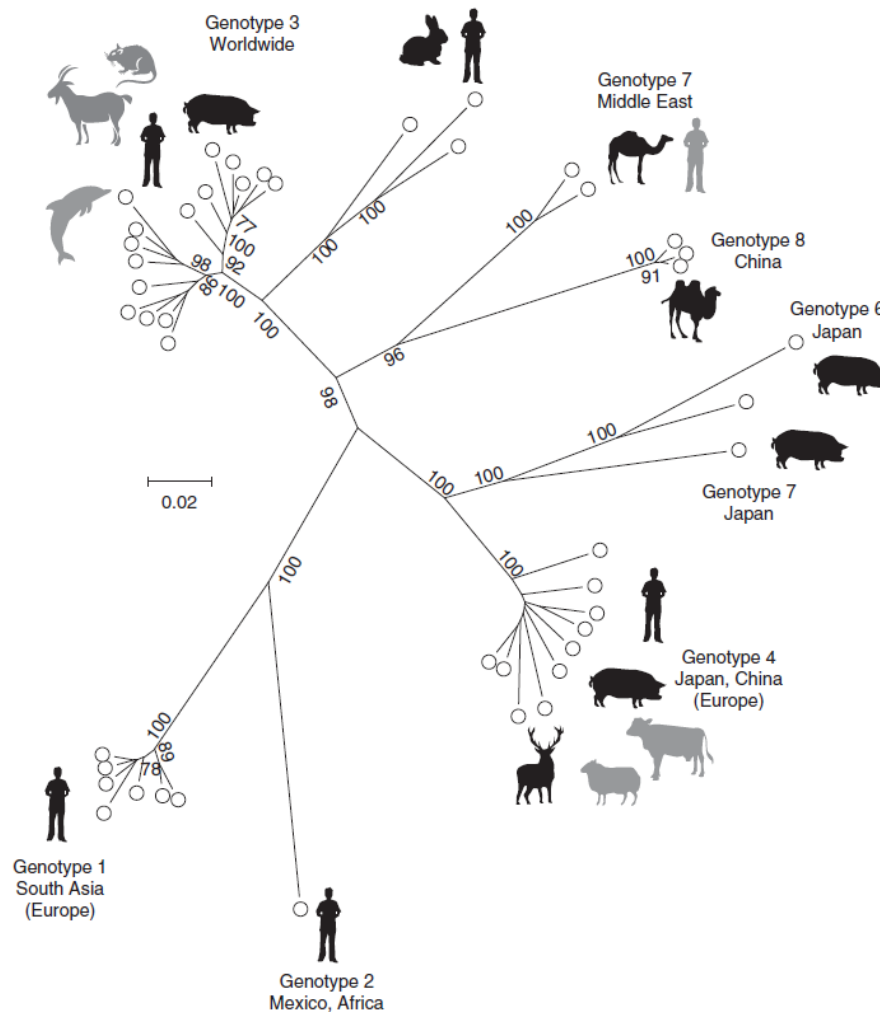


Figure 1 : Arbre phylogénétique des génotypes d'Orthohepevirus A d'après (11)

Chaque génotype est subdivisé en plusieurs sous-types, différenciés par la phylogénie et distingués par une lettre (12,13).

En revanche, il n'existe qu'un seul sérotype pour les différents génotypes.



### I.1.3. Structure

Il s'agit d'un virus à ARN (Acide ribonucléique) monocaténaire à polarité positive, sphérique, de capsidie icosaédrique, et non enveloppé de 27 à 34 nm de diamètre (4).

L'ARN génomique, d'environ 7,2kb (4), est encadré par une région 5' non codante coiffée par une 7-méthylguanosine, ainsi que par une région 3' non codante terminée par une queue polyadénylée (14). Le génome comporte 3 cadres ouverts de lecture (ORF) : ORF1, ORF2 et ORF3 (14).

L'ORF1 code pour une polyprotéine de 1 500 à 1 693 acides aminés, comportant les domaines codants pour les protéines non structurales d'activité enzymatique. On trouve un domaine comprenant : une méthyltransférase, une cystéine protéase, un macrodomaine (domaine X) et une hélicase et une ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) (15).

L'ORF2 (p-ORF2) de 660 acides aminés constitue la capsidie virale. Cette capsidie interagit avec le système immunitaire (16). Elle est la cible d'anticorps neutralisants. Ceci a conduit au développement d'un vaccin recombinant dirigé contre cette protéine.

L'ORF3 code pour phosphoprotéine d'un poids moléculaire de 13 kDa qui est impliquée dans le bourgeonnement des virions (17).

Chez le génotype HEV-1, il a été noté la présence d'un 4<sup>ème</sup> ORF (ORF4) chevauchant la région ORF1. Dans des conditions de stress du réticulum endoplasmique, l'ORF4 stimule l'activité de la polymérase virale (18)

Chez son hôte, le virus est présent sous forme de quasi-espèce, c'est-à-dire sous forme d'un mélange de variants viraux en constante évolution (19).



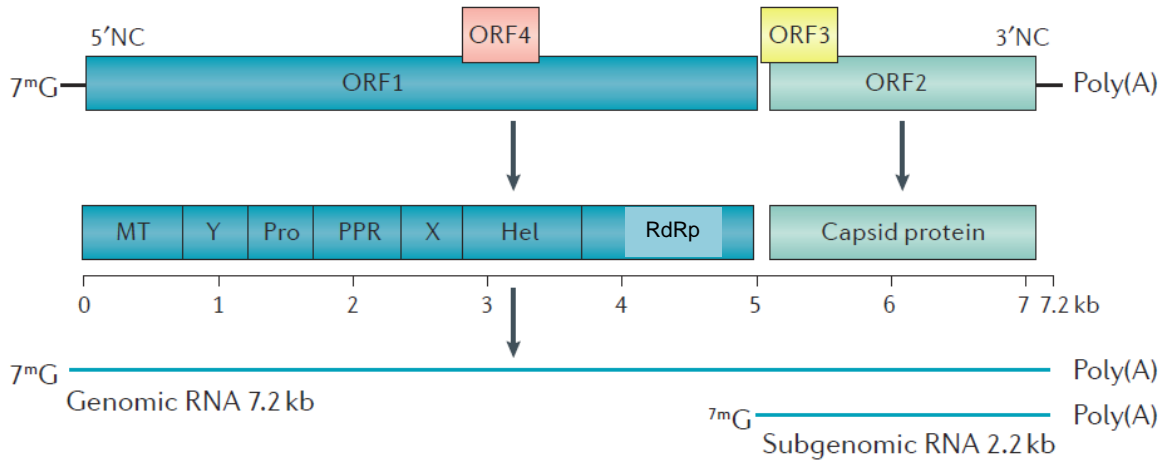


Figure 2 : Génome du VHE. La région 5' non codante (5'NC) du génome du VHE est coiffée avec une 7-méthylguanosine (7<sup>m</sup>G) et la région 3' non codante (3'NC) est polyadénylée. ORF1 encode pour des protéines non structurales, dont une méthyltransférase (MT), une cystéine protéase (Pro), une hélicase (Hel) et une ARN polymérase (RdRp), ainsi que 3 régions dont la fonction est inconnue (Y, polyproline (PPR) et X) d'après (20)

Le virus présent dans le sang des sujets est associé à des lipides provenant des exosomes cellulaires. Cette association est moins infectieuse que le virus nu, mais celui-ci est protégé de l'action neutralisante des anticorps (21,22).

Ces lipides ne sont pas retrouvés associés au virus excrété dans les selles (22) .

### I.1.4. Cycle de réplication

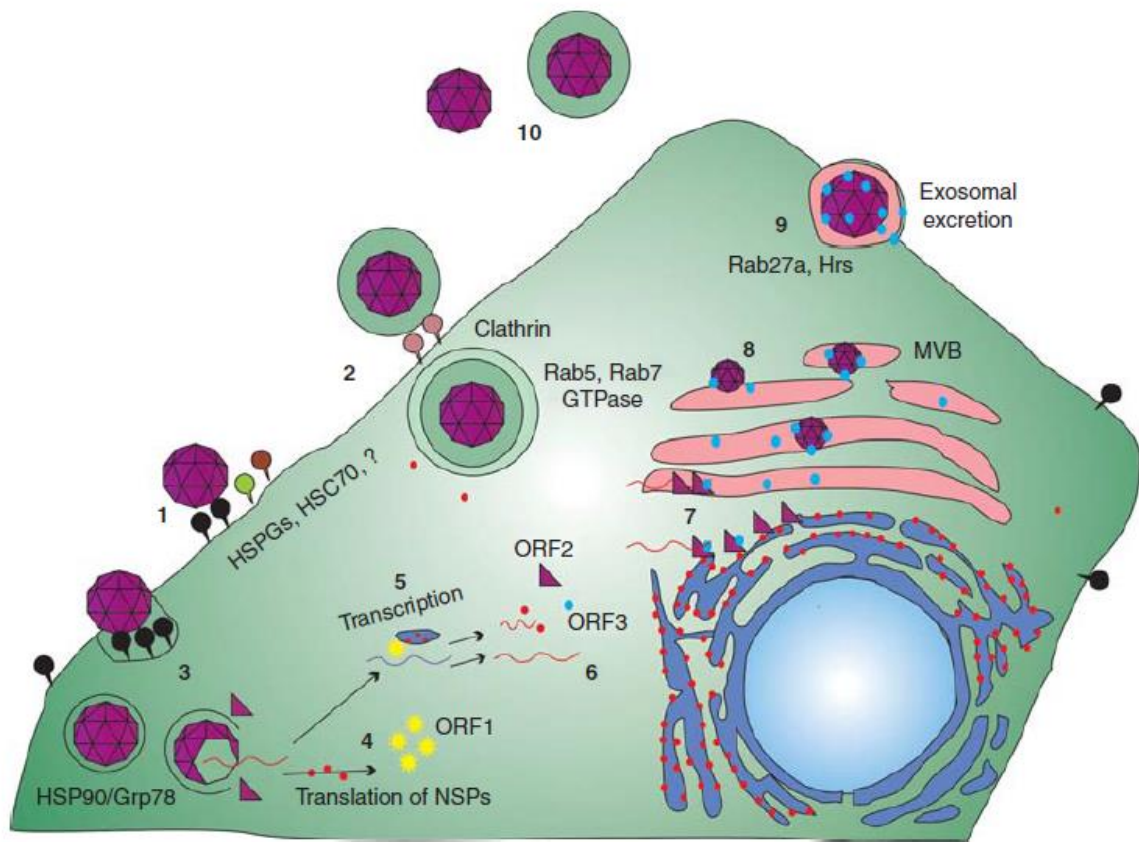


Figure 3 : cycle réplcatif du virus de l'hépatite E

C'est un virus hépatotrope, qui après ingestion orale passe la barrière intestinale. Au niveau cellulaire, il se lie au protéoglycane d'héparane sulfate « 1 » (figure 3). Il interagit avec un récepteur encore inconnu à la surface des hépatocytes « 2 ». Ensuite, il est internalisé via un processus clathrine-dépendant et perd sa couche lipidique « 3 » (23).

L'ARN viral de polarité positive est traduit en protéines non structurales (ORF1) au niveau cytoplasmique « 4 ». La polymérase virale permet la synthèse d'un ARN négatif à partir de l'ARN positif initial « 5 ». Il sert de matrice à la synthèse du génome viral et d'un ARN subgénomique de 2,2 kb codant pour l'ORF2 et l'ORF3 « 6 » (23).

La synthèse des protéines virales utilisent la voie du réticulum endoplasmique « 7 ». L'ARN génomique viral est encapsidé pour assembler les nouveaux virions « 8 ».

Il y a également une production d'une forme libre d'ORF2 qui est glycosylée et excrété dans le sang (24).

Le VHE détourne de la voie exosomale pour bourgeonner à partir des cellules, grâce à la protéine ORF3 « 9 ». Les virions mûres sont associés à cette protéine ORF3 et aux lipides. Ils perdent cette « couche lipidique » par l'action détergente de la bile et des protéases intestinales, quand ils sont sécrétés dans les canalicules biliaires « 10 ». Enfin, ils sont excrétés dans les selles (23).

D'après les modèles animaux, d'autres lieux de réplication sont suspectés : au niveau de l'intestin (25), du rein (26), du système nerveux central (SNC) (27) et du placenta (28). Une étude *in vivo* a montré que le placenta est un autre site de réplication (29).

## **I.1.5. Epidémiologie**

### **I.1.5.1 Epidémiologie**

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) estime à 20 millions par année le nombre d'infections par le virus de l'hépatite E, dont plus de 3,3 millions de cas aigus d'hépatite E symptomatiques. L'OMS estime que l'hépatite E a provoqué environ 44 000 décès en 2015 (30).

La répartition géographique des géotypes est liée aux conditions sanitaires et au traitement des eaux usées dans les différents pays.

Les HEV-1 et HEV-2 sont principalement retrouvés en Asie, Afrique et Mexique, dans les pays en développement (31).

Tandis que le HEV-3 est principalement retrouvé dans les pays industrialisés et le HEV-4 en Asie du Sud-Est, notamment en Chine (31).



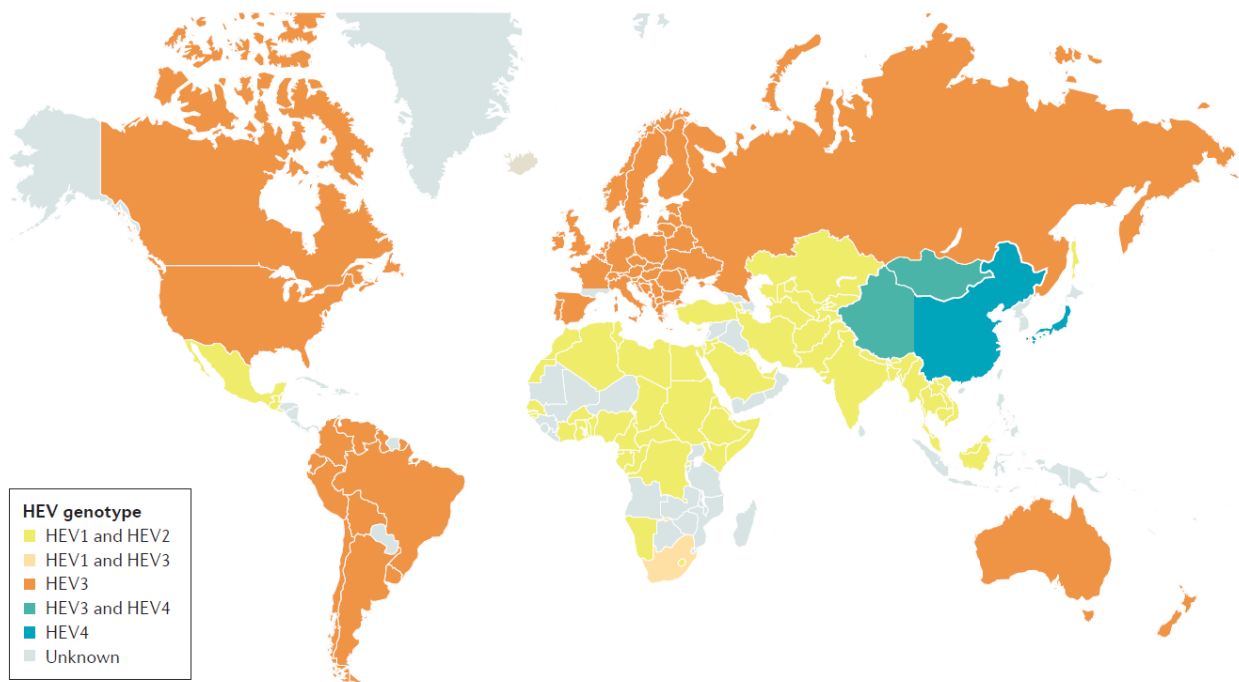


Figure 4 : Répartition des différents génotypes de VHE dans le monde (20)

### I.1.5.2 Séroprévalence

Dans le monde, la séroprévalence IgG (immunoglobuline de type G) est très variable en fonction des pays. De plus, plusieurs kits des anticorps anti-VHE ont été commercialisés avec des performances techniques très variables (32–34).

La technique Wantai IgG ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) se révèle être la plus sensible (32–35).

Avec la méthode Wantai, les études avaient retrouvé des zones de prévalences élevées au Népal (47 %) (36) et au Bangladesh (50 %) (36), ainsi que dans certaines régions du Sud-Ouest de la France (22,4% en France (37) - 52,5% dans le sud-ouest de la France (35)) et les Pays Bas (27%) (38).

A contrario, les zones de faible prévalence sont la Nouvelle Zélande (9,7%) (39), l’Australie (6%) (40), le Canada (5,9 %) (41) et l’Ecosse (5%) (42).

Tableau 1 : Prévalence des virémies VHE chez les donneurs de sang et séroprévalence IgG anti-VHE chez les donneurs de sang et dans la population générale des pays dont le génotype 3 est dominant. Toutes les sérologies ont été faites par la technique IgG anti-VHE Wantai. Mise à jour de (43).

	Pays	Donneurs de sang ARN VHE positif	Séroprévalence IgG anti-VHE (donneurs de sang)	Citation
Europe	Allemagne	1/1200		(44)
		1/4525		(45)
			15,3%	(46)
	Angleterre	1/2848		(47)
			12%	(48)
	Autriche	1/8416	13,5 %	(49)
	Danemark	1/2330		(50)
	Ecosse	1/14520	4,7%	(42)
	Espagne	1/3333	19,9%	(51)
	France	1/744	22,4%	(52) (37)
	Irlande	1/5000	5,3%	(53)
	Pays-Bas	1/600		(54)
1/2671		27%	(38)	
Suède	1/7986		(45)	
Amérique du Nord	Canada	1/5000	5,9%	(41)
	Etats Unis	1/9500	9,5%	(55)
			16%	(56)
Asie	Bangladesh		50%	(36)
	Chine	1/1493	32,6%	(57)
	Japon	1/1781		(58)
	Népal		47%	(36)
Océanie	Australie	1/14799		(59)
			6%	(40)
	Nouvelle Zélande	0 / 5000	9,7%	(39)

Le virus de l'hépatite E a une répartition ubiquitaire avec une forte prédominance dans les pays en développement, avec des prévalences > 25 % (31).



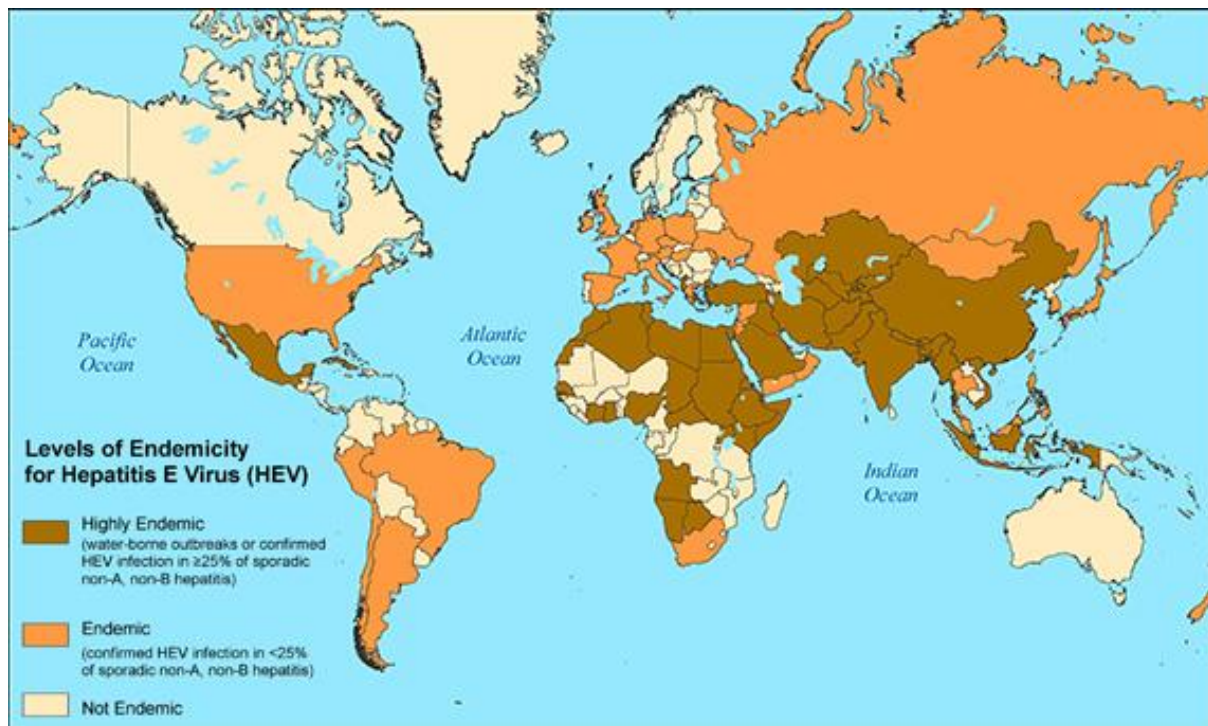


Figure 5 : Epidémiologie du VHE dans le monde en 2015, CDC, <https://www.cdc.gov/hepatitis/hev/> modifié de (31)

### I.1.6. Transmissions

La transmission à l'homme de ce virus est essentiellement entérique (3).

#### I.1.6.1 Transmission hydrique

Les HEV-1 et HEV-2 sont strictement humains et la contamination est féco-orale, par les eaux contaminées. L'incidence augmente lors de dégradation des conditions sanitaires par exemple durant les épisodes de moussons provoquant des épidémies (1).

#### I.1.6.2 Transmission zoonotique

La transmission zoonotique se fait de plusieurs manières.

Tout d'abord, de fortes séroprévalences sont rapportées dans les populations en contact direct avec le réservoir animal : chez les vétérinaires de porc et les éleveurs de porcs en France (60) et aux Etats Unis (61). Il en va de même pour les chasseurs français et les agents des eaux et forêts françaises (60).

Ensuite, elle s'effectue par l'ingestion d'aliments contaminés. Le porc en est la principale source de contamination décrite (62), notamment par la consommation de foie cru ou insuffisamment cuit. Le sanglier (62) et le chevreuil (63) sont aussi des vecteurs de contamination.

Le VHE du lapin a été également responsable de cas d'infection humaine (25,64).

Un cas de transmission de HEV-7 présent chez le chameau a été décrit, par consommation régulière de viande et de lait de chameau dans un contexte de transplantation d'organe (65).

Enfin, il est possible d'être contaminé par des aliments souillés par les eaux contaminées : les fruits et les légumes non pelés (66) et les fruits de mer (67). Du VHE a été retrouvé dans le fumier des élevages porcins aux Etats Unis et dans les eaux à proximité de ces élevages (68).

### **I.1.6.3 Transmission par voie sanguine**

La transmission par don du sang ou d'organe a été décrite mais peu recherchée en pratique actuellement. Elle est décrite dans le cas de transfusion de culots de globules rouges (CGR), de concentrés ou pool de plaquettes, et de plasma frais congelé (47).

Le risque de transmission dépendrait de la présence d'anticorps, de la charge virale et du volume de plasma transfusé. Ce risque est estimé à 40-50% (47) avec une charge virale minimale infectieuse de  $2 \times 10^4$  UI (69).

Plusieurs cas d'infections lors de transplantation d'organe solide ont été décrits (70,71). Aucun cas n'a été rapporté lors de greffe de cellules souches hématopoïétiques (72).

### **I.1.6.4 Transmission materno-foetale**

Chez la femme enceinte, le risque de développer une hépatite E fulminante avec les génotypes HEV-1 et HEV-2 est plus important que la population générale (73).

Dans un tiers des cas, une transmission *in utero* a lieu (74). L'ARN viral a été détecté dans le lait maternel (75) et le placenta (29), ce qui en font des voies possibles de contamination.





## **I.1.7. Pathogénicité**

### **I.1.7.1 Physiopathologie**

L'intensité de la réaction immunitaire de l'hôte vis-à-vis du virus est associée à la cytolyse hépatique chez les patients. En effet, le virus est hépatotrope mais non cytolytique.

### **I.1.7.2 Hépatite aiguë**

L'infection est d'expression clinique variable avec de nombreuses infections asymptomatiques.

Elle est accompagnée d'une élévation de l'activité des transaminases hépatiques (ALAT : Alanine amino-transaminase / ASAT : Aspartate amino-transférase) et ce après une période d'incubation de 2 à 6 semaines (73).

Pendant la phase d'expression clinique, l'ictère est le signe le plus fréquent (67,7 %), suivi de l'asthénie (40,3 %) et de la fièvre (27,4%). Le virus de l'hépatite E est éliminé spontanément chez l'immunocompétent (76).

Des formes sévères (Taux de prothrombine (TP) < 50 %), allant jusqu'à l'encéphalopathie hépatique (c'est-à-dire des signes neurologiques associés à de l'insuffisance hépatique et une hyperamoniémie) se produisent lors d'épisodes épidémiques avec une fréquence de 1 % dans la population générale. Il en va de même pour les hépatopathies chroniques qui peuvent conduire à une décompensation de la cirrhose, avec une augmentation du taux de mortalité (77).

Le taux de mortalité du VHE varie de 0.5 – 4 % (73).

Les infections chez les immunodéprimés, elles sont souvent paucisymptomatiques (66).

Par contre pour les infections chez la femme enceinte, la létalité peut atteindre jusqu'à 30 % lors du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse (73). Ce type d'infection n'a été observé qu'avec les HEV-1 et HEV-2. Il n'a pas été démontré de phénomène similaire lors de l'infection avec le HEV-3. Lors de la transmission materno-fœtale, un taux de mortalité infantile de 10 à 15 % est retrouvé (74,78).

### **I.1.7.3 Manifestations extra-hépatiques**

Il existe des manifestations neurologiques, hématologiques, et rénales.



Dans 5 à 16 % des cas, des manifestations neurologiques s'expriment chez des infections aiguës et chroniques avec le HEV-3 (79). Elles incluent le syndrome de Guillain Barré (79), des myélites transverses aiguës (79), des méningoencéphalites aiguës (79), ainsi que des amyotrophies névralgiques (80). Dans une autre étude, 16,5% des patients ont eu des signes neurologiques, principalement chez l'immunocompétent notamment des neuropathies des petites fibres (66).

D'autres types de manifestations cliniques ont été décrites (20), de type :

- Glomérulonéphrite, polyarthrite
- Hématologiques : anémie hémolytique auto-immune, thrombocytopenie sévère, syndrome d'activation macrophagique.
- Immunologiques : cryoglobulinémies

#### **I.1.7.4 Hépatite chronique**

Elle se définit par la persistance de l'ARN viral dans le sang ou les selles pendant au moins 3 mois (81).

Elle est décrite uniquement chez l'immunodéprimé (7). Une étude a montré que 66 % des patients transplantés d'organe solide, atteints par une hépatite E, allaient développer une forme chronique (82). Dans cette même étude, sur les 18 patients chroniques qui n'ont pas été traités par un antiviral, 5 sont décédés (82). Ce qui montre la nécessité de prise en charge de ces formes d'hépatite.

Actuellement, plusieurs contextes d'immunodépression conduisant à des infections chroniques ont été identifiés :

- Les transplantations : les patients concernés ont bénéficié de greffe rénale, rein/pancréas, cardiaque, pulmonaire ou hépatique (7).
- Les hémopathies malignes (8,9)
- Les patients traités par des immunosuppresseurs dans les maladies rhumatismales (83)
- Les infections par le VIH (84)



## **I.1.8. Stratégies de diagnostic du VHE**

### **I.1.8.1 Diagnostic direct**

#### **I.1.8.1.1. Détection de l'antigène capsidaire**

C'est une alternative à l'utilisation de la PCR (réaction de polymérisation en chaîne) et de ses contraintes de laboratoire. Elle est très spécifique mais moins sensible que la PCR (85). Actuellement, elle se fait par technique ELISA.

Il est détecté dans le sang pendant la même période que l'ARN dans le sang (86). Dans les selles, il est détecté 1 semaine après l'infection et persiste pendant 6 semaines (87).

#### **I.1.8.1.2. Détection de l'ARN viral**

Actuellement, la PCR en temps réelle (Real-Time PCR) (88) est la technique « gold standard » de détection du virus. Elle permet de s'affranchir des situations d'immunodépression où la sérologie n'est pas contributive (89). L'ARN viral est détectable dans le sang, et les selles dès la 2<sup>ème</sup> semaine après la contamination et jusqu'à 6 à 8 semaines après les premiers signes cliniques (20).

Une étude a montré que des primers ciblant la région l'ORF3 sont les plus adaptés pour la Real-Time PCR (90).

Une autre technique est utilisée : la TMA (amplification médiée par la transcription) qui utilise le principe de l'amplification de l'ARN à l'aide d'enzymes de transcription (ARN polymérase) à température isotherme. Elle s'affranchit des cycles de montée et descente de températures (91).

Les autres alternatives possibles de moins en moins utilisées sont : les PCR nichées, RT-PCR (rétro-transcriptase-PCR), la LAMP (amplification médiée par boucle isothermique) (92).

### **I.1.8.2 Diagnostic indirect : sérologie**

Le diagnostic sérologique se fait essentiellement avec la détection des anticorps de classe IgG et IgM (immunoglobuline de type M) anti-VHE. Les avantages principaux sont le coût d'utilisation par rapport aux techniques moléculaires, ainsi que la fenêtre de détection qui est plus grande que les techniques de diagnostic direct. L'inconvénient est la sensibilité chez les immunodéprimés qui n'est pas assez performante pour s'affranchir de la PCR (85 % vs 97,5% pour les immunocompétents) (93).



L'apparition des anticorps de type IgM anti-VHE est concomitante des premiers signes cliniques lors d'une hépatite aiguë. Un pic de détection apparaît autour de la 3<sup>ème</sup> semaine. Puis, une diminution s'opère et une indétectabilité peut être retrouvée à partir de la 8<sup>ème</sup> semaine (20). Mais les IgM peuvent être détectés au-delà de 6 mois (94).

Pour les anticorps d'IgG anti-VHE, ils apparaissent en même temps et restent détectables après 14 ans.

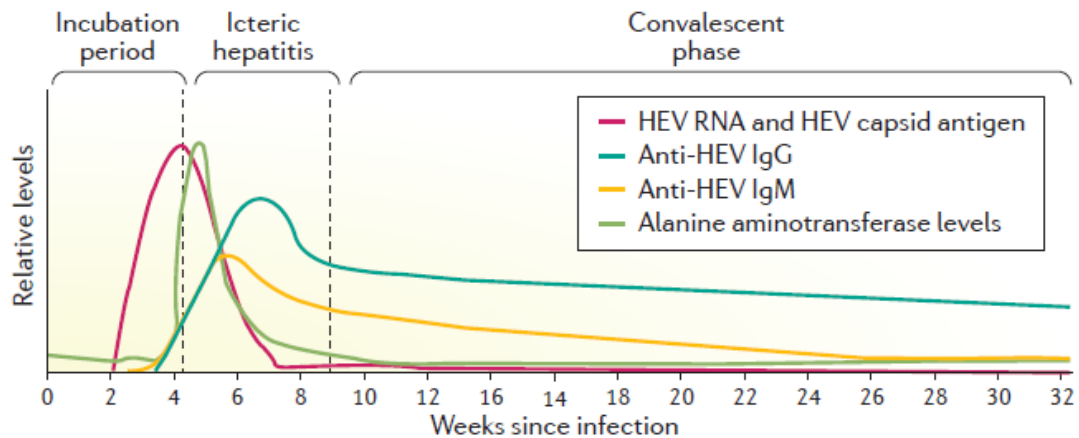


Figure 6 : Profil biologique des sérologies, des transaminases, et du relargage d'ARN HEV dans le sang, en fonction du temps et des signes cliniques (20)

### I.1.8.3 Recommandation de diagnostic

La stratégie de diagnostic proposée actuellement est d'utiliser en première intention les IgM anti-VHE pour la détection d'une hépatite E aiguë. En cas de négativité du test, si le patient est immunodéprimé, il est conseillé de réaliser par une PCR dans le sang.

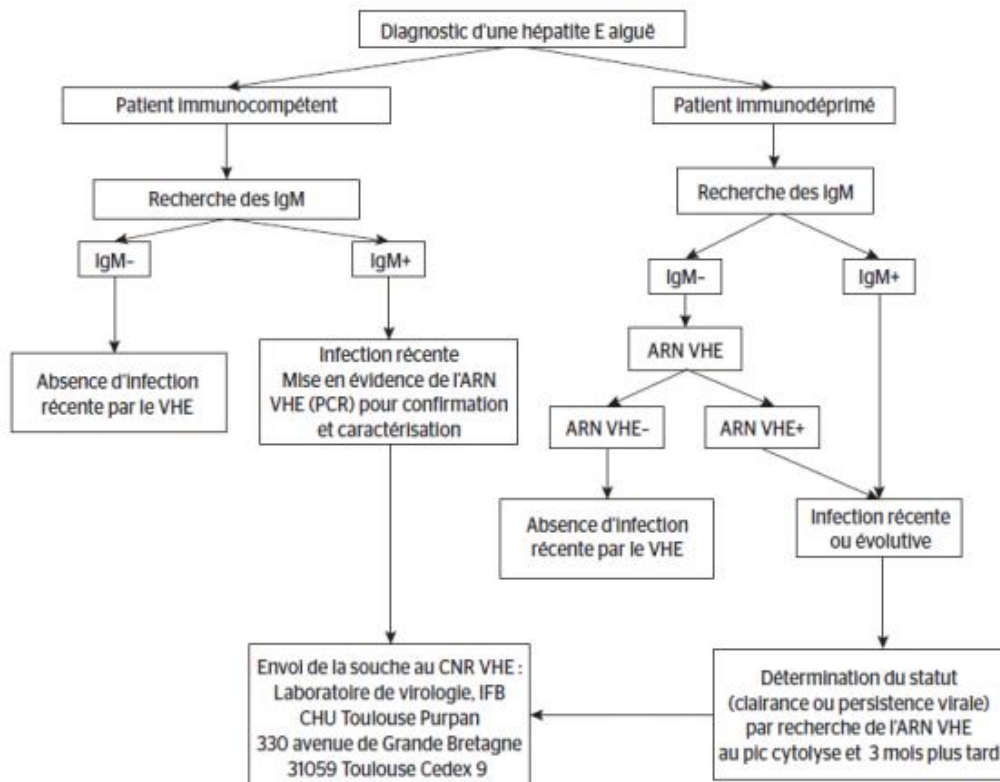


Figure 7 : Stratégie de diagnostic d'une hépatite E aiguë proposée par le CNR VHE (source : <http://www.cnrvha-vhe.org/>)

## I.1.9. Prévention

### I.1.9.1 Prévention des contaminations alimentaires et hydriques

Dans les pays en développement, la prévention passe par traitement des eaux usées.

La transmission par les aliments contaminés peut être prévenue par une cuisson insuffisante des produits à consommer.

Dans une étude expérimentale, le virus a montré une résistance aux températures froides avec une détection virale dans des cultures cellulaires incubée à 4°C. Mais, le VHE est sensible aux hautes températures après un chauffage de 2 minutes à 70°C ou 1 minute à 80°C (95).

Une autre étude a montré qu'une cuisson d'au moins 20 min à 71°C à cœur pour les aliments était efficace pour éradiquer le virus (96).

A ceci, s'ajoute les recommandations d'hygiène en matière de contamination oro-fécale : lavage soigneux et fréquent des mains, nettoyage des surfaces de travail en cuisine, lutte contre le péril fécal.

### **I.1.9.2 Vaccination**

Disponible uniquement en Chine depuis 2012, le vaccin est composé d'un peptide de la capsid du génotype 1. Le vaccin VHE 239, Hecolin© avait montré son efficacité, avec 3 doses à 0, 1 et 6 mois. Ainsi qu'à long terme avec une efficacité, 4,5 ans après la dernière dose de vaccin, de 86% (97).

### **I.1.9.3 Dépistage des dons du sang**

Seuls certains pays, comme le Royaume Uni, l'Irlande, et les Pays Bas, ont mis en place un dépistage systématique du VHE chez les donneurs de sang (98).

Des discussions sont en cours en Allemagne, en France et en Suisse pour ce type de dépistage. En France, une étude a suggéré le dépistage systématique (99).

### **I.1.10. Traitements antiviraux**

Si le patient est immunocompétent, un traitement antiviral n'est pas utile, puisque le patient va éliminer le VHE de façon spontanée. Toutefois, dans les cas les plus graves (notamment avec des manifestations neurologiques), il est possible d'utiliser un traitement par ribavirine.

Chez les transplantés d'organe solide dans un premier temps, il a été démontré que réduire leur immunosuppression peut éliminer l'infection à VHE dans un tiers des cas (100). En cas d'impossibilité de la diminuer ou d'échec, un traitement antiviral est possible.

#### **I.1.10.1 Interféron-pégylé**

L'interféron-alpha pégylé (IFN- $\alpha$  PEG) est un antiviral aspécifique de demi vie longue grâce à la pégylation. C'est une molécule immunomodulatrice produite chez l'homme en réponse à la présence de virus ou de LPS (lipopolysaccharide) (101). Elle permet d'activer la synthèse de protéines antivirales (101).

Il a montré son efficacité dans le cadre de patients transplantés hépatiques (102), ainsi que pour des patients hémodialysés (103) et infectés par le VIH (104).

Toutefois, il ne peut être utilisé pour tous les types de populations d'immunodéprimés, comme les transplantés cardiaques, pulmonaires ou rénaux, à cause du risque induit de rejet aigu (105).



### **I.1.10.2 Ribavirine**

La ribavirine est un analogue nucléosidique de synthèse qui a montré une activité à l'égard de certains virus à ADN (acide désoxyribonucléique) et à ARN.

Son mécanisme d'action est peu élucidé. Contre le VHE, une étude a montré que la déplétion du pool cellulaire de GTP (guanosine tri-phosphate) nécessaire à la réplication virale est un mécanisme d'action de la ribavirine (106). Ce mécanisme a été démontré pour d'autres virus (107). Cette diminution serait médiée par l'inhibition de l'IMPDH (inositol monophosphate déshydrogénase), permettant la synthèse de GTP (108).

Cependant, ce ne serait pas la seule voie d'action (108). La figure suivante illustre les différentes hypothèses des mécanismes d'action de la ribavirine (108).



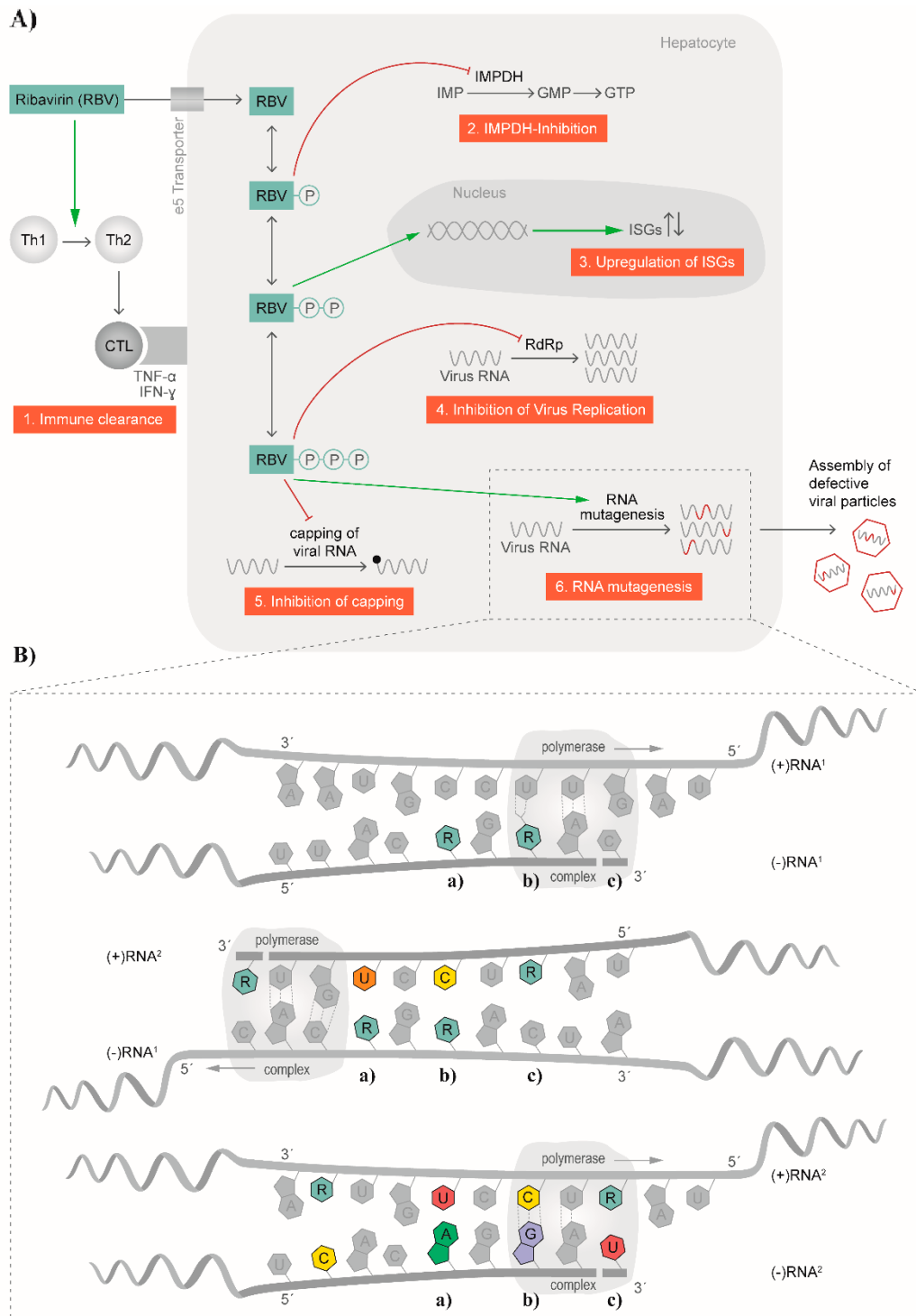


Figure 8 : A) schéma représentant les différents mécanismes d'action proposés : (1) immunomodulation des lymphocytes TH2 et TH1 (T helper), (2) inhibition de IMPDH, (3) stimulation de l'expression de ISG (IFN-stimulator gene : gène de stimulation à l'IFN), (4) inhibition directe la polymérase virale RdRp, (5) inhibition de la synthèse de la coiffe de l'ARN viral , (6) mutagène viral. B) Effet mutagène de la ribavirine par incorporation dans l'ARN viral : substitution a)C-U b)U-C c)A-G. Schéma issu de (108)





### **I.1.10.2.1. Efficacité**

Elle a montré une réelle efficacité clinique dans les situations chroniques, mais son intérêt n'est pas totalement démontré dans les hépatites aiguës sévères des immunocompétents.

Dans l'étude multicentrique nationale sur une population de transplantés d'organes, la ribavirine a montré une efficacité chez 78% des patients, avec une médiane de traitement de 3 mois. La réponse virologique était prolongée à 6 mois d'arrêt du traitement (109).

A contrario pour les hépatites E aiguës, dans un cas rapporté, la ribavirine a été efficace contre une hépatite E fulminante par un HEV-3, mais nuancée par la diminution d'ARN viral qui pourrait être naturelle et non liée à l'action du médicament (110). De faibles cohortes pour le génotype 3 ont réaffirmé cette efficacité (111,112).

Dans le cas du génotype 1, peu de données ont été rapportées (111).

De plus, son efficacité a été démontrée chez d'autres types de populations d'immunodéprimés, comme les patients ayant une hémopathie maligne (113), ou les patients infectés par le VIH (104).

Les recommandations actuelles de l'Association européenne d'étude du foie (European Association for the Study of the Liver : EASL) (114), pour les patients immunodéprimés, préconisent en premier lieu une réduction de l'immunodépression. Dans le but d'obtenir une indétectabilité de la virémie et de la charge virale dans les selles.

Si cela n'est pas possible ou non efficace, un traitement de 3 mois de monothérapie par la ribavirine est la première ligne thérapeutique.

En cas d'échec ou de rechute, 6 mois supplémentaires de ribavirine seront nécessaires. En dernier recours, il est possible uniquement pour les transplantés hépatiques d'utiliser pendant 3 mois de l'IFN peg, sinon il n'y a pas d'autre alternative.



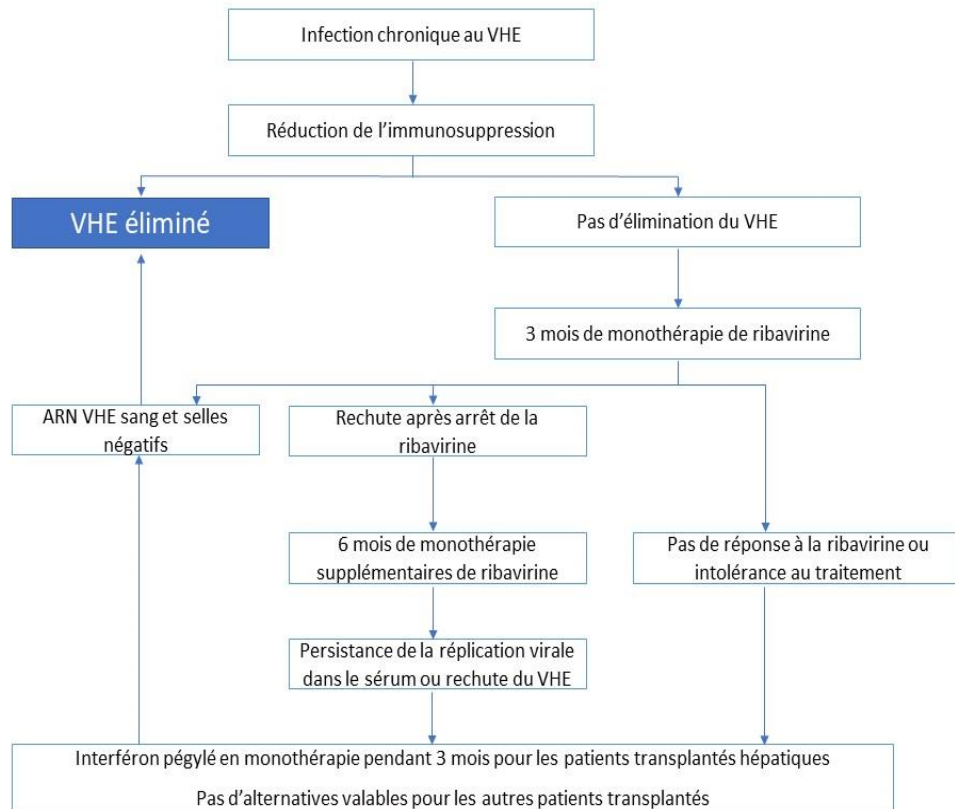


Figure 9 : Recommandation 2018 des traitements antiviraux dans le cadre de patients immunodéprimés, proposées par l'EASL (114)

Des mutations de la polymérase virale entraînant une augmentation de la réplication virale *in-vitro* ont été décrites chez des patients en échec thérapeutique. Elles ont été retrouvées pour la première fois chez 2 patients en échec de traitement par la ribavirine dont 1 était décédé d'une défaillance hépatique, avec une mutation G1634R (115).

Toutefois, une étude a montré que la mutation G1634R était retrouvée autant chez les bons que chez les mauvais répondeurs avant le traitement par la ribavirine. Elle a conclu que la mutation G1634R ne changeait pas significativement le taux de succès du traitement par ribavirine (116).

En parallèle de cette mutation, d'autres mutations entraînant une augmentation de la virémie ont été retrouvées sur des petites séries de patients. Ce sont les mutations D1384G, K1398R, V1479I, Y1587F (117), et Y1320H (118).



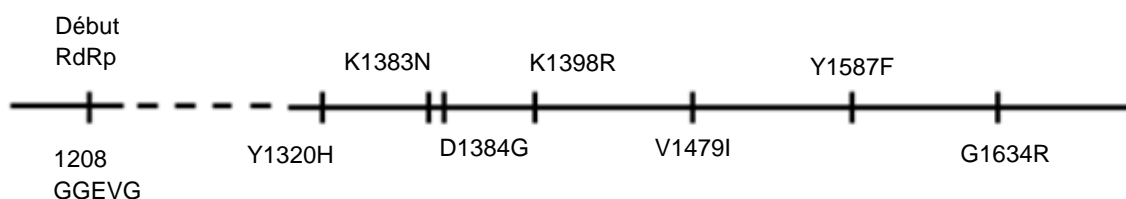


Figure 10 : Mutations de la RdRp associées à des échec du traitement par la ribavirine (115,117,118).

A contrario, des mutations de la RdRp ont entraîné une diminution de la répllication *in-vitro* comme la mutation K1383N (118). Cette dernière avait la particularité d'augmenter la sensibilité à la ribavirine (118).

Il a été noté que la combinaison de différentes mutations pouvait entraîner une sensibilisation accrue à la ribavirine *in-vitro* par rapport aux souches de références (K1383N/Y1587F/G1634R) (117). Dans cette étude, il a été montré l'émergence de la mutation G1634R *in-vivo* sous traitement par ribavirine, qui pourrait être dû à l'effet mutagène de l'antiviral (117).

Des insertions de séquences nucléotides au sein de la région hypervariable, situé dans l'ORF1 du génome, ont été également décrites lors d'échec au traitement antiviral (118).

## I.2. Problématique des pathologies oncohématologiques

### I.2.1. Généralités

En 2012 selon les données de l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS), les hémopathies malignes en France avaient une incidence de 35 000 cas (19 400 chez l'homme et 15 600 chez la femme) (119), soit environ 9,8 % de l'incidence totale des cancers (355 354 nouveaux cas) (119). Plus de la moitié des cas survenaient après 60 ans (119).

En terme d'incidence chez l'adulte, les quatre types les plus fréquents étaient le myélome multiple (MM)/plasmocytome (4 888 nouveaux cas), la leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire (LLC, 4 464 nouveaux cas), le lymphome diffus à grandes cellules B (4096 cas) et les syndromes myélodysplasiques (SMD, 4 059 cas) (119). Ces maladies représentaient 50 % de la totalité des nouveaux cas d'hémopathies malignes en France en 2012 (119). De plus, il y avait eu 2791 cas de leucémies aiguës myéloïdes (LAM), 1880 cas de lymphomes de Hodgkin, et 807 cas de leucémies myéloïdes chroniques (LMC) (119).

La survie nette varie selon les types d'hémopathies malignes. Parmi les 3 types les plus fréquents, la survie nette à 5 ans des patients diagnostiqués entre 2005 et 2010 variait de 54 % (myélome multiple et plasmocytome) à 85 % (leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire) et de 26 à 66 % pour la survie nette à 10 ans (120).

Pour certains types d'hémopathies malignes, la survie nette à 10 ans était meilleure chez la femme que chez l'homme. Quel que soit le type d'hémopathie maligne considéré, la survie nette à 5 ans ou à 10 ans diminuait avec l'âge (120).

### **I.2.2. Infections au VHE dans le contexte oncohématologique**

En 2009, 2 cas rapportés ont montré des infections chroniques avec le VHE chez des patients ayant des hémopathies malignes (8,121). En 2010, une étude a montré la persistance virale au-delà de 3 mois chez ces patients (9).

Deux cas suggèrent la possibilité de réactivation post allogreffe (122,123). Cependant, le risque de réactivation n'a pas pu être retrouvé, puisque le VHE n'a pas de réservoir de réplication connu (124). Une deuxième étude montrait l'absence de réactivation après une allogreffe chez des patients ayant une sérologie anti-VHE positive (72). Toutefois, cela n'excluait pas les cas de réinfections.

Il peut être difficile de différencier l'infection par le VHE d'autres situations cliniques courantes perturbant les transaminases hépatiques dans cette population. Ces situations sont par exemple les réactions du greffon contre l'hôte (GVHD) et les chimiothérapies anticancéreuses hépatotoxiques.



## II. Objectif de la thèse

---

L'objectif de cette thèse était de décrire le profil clinico-biologique des patients avec une pathologie oncohématologique du centre hospitalier universitaire (CHU) de Toulouse ayant une hépatite E.

Tout d'abord, le travail s'est articulé sur la phase aiguë dans l'ensemble de la cohorte.

Ensuite, nous nous sommes intéressés aux traitements antiviraux dans cette population.



### III. Patients et méthodes

---

#### III.1. Patients

Dans cette étude rétrospective, les patients infectés par le virus de l'hépatite E (infection confirmée par la détection de l'ARN viral) dans les services d'oncohématologies, de la période de janvier 2004 à décembre 2017 au CHU de Toulouse ont été inclus dans cette étude. Cinquante-trois patients ont été étudiés, dont 26 étaient déjà inclus dans une étude précédente (113).

Les différentes pathologies hématologiques des patients ont été classées en 5 sous-groupes :

- Lymphomes agressifs, regroupant : Lymphome du manteau, lymphome de Burkitt et Burkitt like, lymphome B diffus à grandes cellules, lymphome de Hodgkin
- Lymphomes indolents, regroupant : LLC, leucémie à tricholeucocytes, lymphome folliculaire
- Myélome multiple
- LA (leucémie aiguë), regroupant : LAL (leucémie aiguë lymphoïde) et LAM
- Autre : sarcome, SMD/SMP (syndrome myélodysplasique/syndrome myéloprolifératif) regroupant : LMMC (leucémie myélo-monocytaire), SMD, LMC

Le type de greffe de cellules souches hématopoïétiques, l'utilisation de chimiothérapie anticancéreuse ont été relevés.

Les stades de réponses thérapeutiques à ces différentes pathologies hématologiques ont été classés en 4 sous-groupes, au moment du diagnostic de l'infection à l'hépatite E et au début du traitement :

- RC : Rémission complète : disparition des cellules blastiques ou lymphomateuses sur le myélogramme ou dans le sang. Disparition des pics monoclonaux dans le sang et dans les urines. Négativation des anomalies radiologiques.
- RP : Rémission partielle : Diminution des pics monoclonaux d'immunoglobulines dans le sang et les urines. Persistance ou diminution des signes radiologiques.
- Echec de traitement ou rechute de la pathologie : Réapparition après traitement ou persistance des cellules blastiques ou lymphomateuses sur le myélogramme ou dans le sang. Réapparition après traitement ou persistance des pics monoclonaux dans le



sang et dans les urines. Réapparition après traitement ou persistance des anomalies radiologiques.

- Diagnostic de l'hémopathie concomitante au diagnostic du VHE.

Ils ont été basés pour les leucémies aiguës sur les critères de la SFH (société française d'hématologie) publiées en 2004, pour les critères lymphomes sur les critères IWG (groupe international de travail) publiées en 2007, pour les myélomes multiples sur les critères IMWG (groupe international de travail sur le myélome) publiées en 2014.

Nous n'avons pas étudié l'histoire naturelle d'une infection à HEV dans cette population. En effet, à partir des années 2013 – 2014, les patients ont été traités dès le diagnostic de l'hépatite E. La médiane entre la date de diagnostic et celle de la mise en place du traitement était de 9 jours (range : 0-139 jours). Dix-neuf patients n'ont pas été traités.

Durant la phase aiguë, les marqueurs virologiques étudiés au moment de l'hépatite E comprenaient : le génotype du VHE, les charges virales (CV), la présence d'ARN viral dans selles et les sérologies IgG et IgM anti-VHE.

Pour les patients traités par la ribavirine (33 patients sur 53), les marqueurs virologiques ont été étudiés en accord avec les recommandations européennes EASL (114). Le but étant de comparer les mauvais répondeurs aux bons répondeurs à la ribavirine. Ces premiers sont définis par une persistance de la virémie après 3 mois de traitement antiviral (M3), ou une rechute post-traitement (114). Nous avons examiné la décroissance de la CV plasmatique à J7 (7 jours après le début du traitement) et à J15 (15 jours après le début du traitement).

De plus, les posologies initiales de la ribavirine, les diminutions de posologies, les durées de traitement et les intolérances aux traitements ont été étudiées.

L'impact de ce traitement par l'utilisation d'érythropoïétine (EPO) ou de transfusion de CGR a été étudié.



## **III.2. Principes des méthodes de diagnostic utilisées au laboratoire de virologie du CHU de Toulouse**

### **III.2.1.1 Tests en sérologie**

Le laboratoire de virologie de Toulouse a utilisé le kit fourni par la société Wantai (Wantai, Beijing, Chine). Le laboratoire a suivi les recommandations d'utilisation du fabricant.

### **III.2.1.2 Tests en biologie moléculaire**

#### **III.2.1.2.1. Quantification de l'ARN viral**

La RT-PCR quantitative a suivi le protocole décrit dans l'article d'Abbravanel et collaborateurs (90).

#### **III.2.1.2.2. Génotypage du virus**

Le génotypage avait suivi le protocole décrit dans l'article de Legrand-Abbravanel et collaborateurs (125).

#### **III.2.1.2.3. Séquençage de la polymérase virale**

Les ARN viraux des patients ont tout d'abord été extraits. L'extraction a été réalisée à partir de prélèvements de plasma à l'aide du kit d'extraction QIAamp viral mini kit, en utilisant une colonne d'extraction contenant une plaque de silice pour retenir l'ARN.

Ensuite, toutes les PCR de séquençage ont été effectuées avec un thermocycleur Veriti Dx.

Pour cibler uniquement le virus de l'hépatite E, une RT-PCR a été effectuée utilisant des réactifs (Tp 2x, Rnase out inhibitor, Super Script III) et des amorces spécifiques de la polymérase RdRp dans les conditions suivantes : 1h à 55°C, 2min à 94°C, 35 cycles de 30sec à 94°C, 30sec à 55°C, 1min30 à 68°C et pour finir 5min à 68°C. A l'issue de cette première amplification, on a obtenu l'ADNc (complémentaire) de la RdRp du VHE qui mesure environ 2000 pb.

Par la suite, une nested-PCR a été effectuée pour amplifier la RdRp en 3 fragments d'environ 800 à 1000 pb, étape nécessaire à cause de la limite de taille imposée par la méthode de séquençage Sanger qui est de 1000 pb : pour cela, on a dans un premier temps mélangé les différents réactifs (Tp 5xHF, Phusion, DMSO, DNTP, eau) et les amorces





spécifiques de chaque fragment d'intérêt de la RdRp obtenu lors de la première amplification. Cette nested-PCR a été effectuée dans les conditions suivantes : 30sec à 98°C, 40 cycles de 5sec à 98°C, 10sec à 55°C, 30sec à 72°C et pour finir 5min à 72°C.

Tableau 2 : Séquences d'amorces utilisées pour la Nested-PCR

HEV-3c		HEV-3f	
3590-RdRp-S	CCACACAGAGAAGTGC GTTAT	3650-RdRp-S	GCYGAYGCTAGRGGYCTYAT
4510-RdRp-3c-as	ATYAGCCACTGGGGCATGCC	4200-RdRp-as	TTCTCCACCATRGCCTCAAC
3920-RdRp-S	AACTCACGGAYATAGTYCAYT	3920-3f-RdRp-S	TCCTGCCCCCYTGCCCYGARC
ea-RdRp-as	AGGGTGCCRGGCTCRCCRGA	ea-RdRp-as	AGGGTGCCRGGCTCRCCRGA
4450-RdRp-S	TCWGAGTTTGATAGCACYCAA	4540-RdRp-S	TGGAGGAGTGTGGCATGCC
HEV-ORF3-R	AGGGGTTGGTTGGATGAA	HEV-ORF3-R	AGGGGTTGGTTGGATGAA

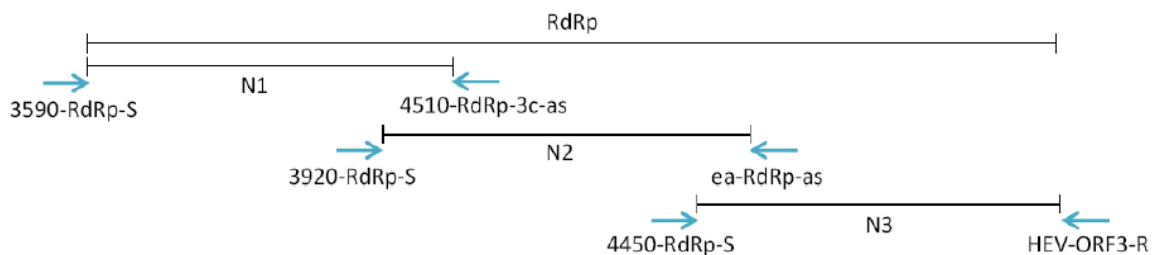


Figure 11 : Nested-PCR : positions des amorces utilisées

Après purification des amplicons, la PCR de séquence qui permet de préparer le séquençage par incorporation de ddNTP\* (didésoxyribonucléosides triphosphates) couplés à un fluorochrome, différent selon la base. L'incorporation de ces ddNTP\* permet de stopper l'élongation du brin d'ADN nucléotide par nucléotide afin de le séquencer par la suite. Les réactifs étaient : Premix Big Dye, Tp 5X, eau, l'ADN ainsi que leurs amorces spécifiques

correspondantes. La réaction s'est déroulée dans les conditions suivantes : 1min à 96°C puis 25 cycles de 10sec à 96°C, 5sec à 50°C, 4 min à 60°C.

Enfin, la lecture des électrophorogrammes a permis d'obtenir les séquences de nucléotides en utilisant le logiciel Sequencher 4.9.

On a ensuite pu déduire des séquences nucléotidiques les séquences d'acides aminés afin d'étudier les éventuelles mutations présentes sur le gène de la RdRp. Les mutations ont été étudiées grâce au logiciel BioEdit.

### **III.3. Autres marqueurs**

Les signes cliniques (asthénie, vomissement, douleurs abdominales, ictère, prurit) ont relevé lors du diagnostic du VHE.

Les marqueurs hépatiques (ASAT et ALAT) ont été relevés au diagnostic pour l'ensemble de la cohorte et pour ceux traités par la ribavirine aux cours du traitement.

La fréquence de normalisation des transaminases au jour de l'initiation du traitement (J0), à 1 mois de traitement (M1), à 2 mois de traitement (M2), et à 3 mois de traitement (M3) ont été comparés entre les populations traitées par la ribavirine.

Quant aux marqueurs hématologiques (taux d'hémoglobine et de lymphocytes), ils ont été étudiés au diagnostic de l'hépatite E, à J0, et à M3.

Enfin, le diagnostic d'infections opportunistes dont les infections virales a été répertorié.

### **III.4. Analyses statistiques**

Le test non paramétrique de Mann-Whitney pour les comparaisons de valeurs quantitatives, et le test de Fisher pour les comparaisons de valeurs qualitatives ont été utilisés.

Un seuil de significativité de  $p=0,05$  a été retenu.



## IV. Résultats

### IV.1. Phase aiguë

Les patients de la cohorte ont une médiane de 58 ans (16-86 années), avec un sex-ratio homme/femme (H/F) de 1,8.

Les patients ayant une LA représentaient 30,2 % de la population et ceux ayant un lymphome indolent représentaient 24,6% de la cohorte.

Pratiquement toute la cohorte (94,5%) avait reçu une chimiothérapie anticancéreuse ou des immunosuppresseurs avant le diagnostic et/ou lors du diagnostic de l'hépatite E.

La moitié des patients (50,0%) étaient en RC de leur hémopathie.

Environ un tiers avaient eu, avant ou après le diagnostic de l'infection au VHE, une greffe de CSH, dont 9 autogreffes et 12 allogreffes.

Le tableau suivant présente les caractéristiques clinico-biologiques durant la phase aiguë de l'infection par le VHE.

Tableau 3 : Tableau résumé des caractéristiques de la cohorte au diagnostic de l'hépatite E

Caractéristiques étudiées	Cohorte au diagnostic de l'hépatite E aiguë
<b>Population</b>	
Sexe ratio H/F	34/19
Age : médiane (range) (années)	58 (16-86)
<b>Hémopathies malignes</b>	
LA	16 (30,2%)
Lymphomes indolents	13 (24,5%)
Lymphome agressifs	12 (22,6%)
MM	5 (9,5%)
Autres	7 (13,2%)
<b>Chimiothérapies/immunosuppresseurs reçues avant et/ou au moment le diagnostic de l'hépatite E</b>	49 (92,5%)
<b>Changement de chimiothérapie au diagnostic HEV</b>	14 (26,4%)
<b>Evolution hémopathie au diagnostic</b>	
RC	26/52 (50,0%)

RP	8/52 (15,1%)
Echec et rechute	15/52 (28,9%)
Diagnostic hémopathie	4/52 (7,7%)
<b>Greffe CSH</b>	21 (39,6%)
Autogreffe	9
Allogreffe	12
<b>Diagnostic d'hépatite E avant ou après allogreffe CSH</b>	
<b>Avant allogreffe</b>	3
Délai : médiane (range) (jours)	44 (24-287)
<b>Après allogreffe</b>	9
Délai : médiane (range) (jours)	347 (25-5042)
<b>GVH au diagnostic VHE</b>	2/53 (3,8%)
<b>Symptômes</b>	
Ictère	1 (1,9%)
Douleurs abdominales	2 (3,8%)
Vomissement	1 (1,9%)
Asthénie	15 (28,3%)
Prurit	0 (0%)
Asymptomatique	34 (64,2%)
<b>CV sang : médiane (range) (log copies/mL) (/43)</b>	5,69 (2,5-7,87)
<b>Génotypes du VHE</b>	
4	1 (1,9%)
3	49 (92,5%)
Non déterminé	3 (5,7%)
<b>Sous type au sein du génotype 3 (/49)</b>	
3c	20 (40,8%)
3e	1 (2,0%)
3f	27 (55,1%)
Sous type lapin / 3ra	1 (2,0%)
<b>Profil sérologique</b>	
IgG anti-VHE positif	25/48 (52,1%)
IgM anti-VHE positif	25/42 (59,5%)
<b>ARN dans les selles positives</b>	17/22 (77,30%)
<b>Transaminases hépatiques</b>	
ALAT : médiane / range (UI/L)	213 (16-2999)
ASAT : médiane / range (UI/L)	80 (17-1688)

Nombre de patients avec des ALAT normales	2 (3,9%)
Nombre de patients avec des ASAT normales	9 (17,6%)
<b>Infections concomitantes</b>	
Totales	18 (34,0%)
Bactériennes	3 (5,7%)
Mycologiques et parasitologiques	4 (7,5%)
Virales	11 (20,8%)

Un quart des patients (26,4%) a eu une modification de chimiothérapie anticancéreuse (saut de prises, diminution de posologie ou changement de principes actifs) lors du diagnostic de l'infection par le VHE.

Cliniquement, l'infection était souvent asymptomatique (64,2%). Le symptôme principal était l'asthénie (28,3%), mais seul un patient avait de l'ictère.

Au moment du diagnostic de la phase aiguë, la virémie était en médiane de 5,7 log copies/mL.

Seulement 77,3 % des échantillons de selles testées étaient positives.

Près de 60% des patients avaient des IgM anti-VHE positives et près de 50 % avaient les IgG anti-VHE positives.

La majorité des virus retrouvés était de génotype 3 (92,5%) et de sous type 3f (55% des génotypes 3).

La médiane des ASAT était 80 UI/L (17-1688 UI/L) et des ALAT de 213 UI/L (16-2999 UI/L). Le pourcentage d'ASAT et d'ALAT dans la norme au diagnostic était faible, respectivement 17,6% et 3,9%.

Un tiers des patients (34,0%) a eu une infection intercurrente prouvée biologiquement lors du diagnostic du VHE. Trois infections étaient d'origine mycologique, une parasitaire et 3 bactériennes. La majorité d'infections étaient virales (au nombre de 11) comprenant les virus herpès simplex (HSV), cytomégalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), human herpes virus 6 (HHV6) et le virus de l'hépatite B (VHB).

Dix-neuf patients n'ont pas été traités par un antiviral. Douze ont guéri spontanément avec une durée de virémie strictement inférieure à 3 mois (médiane de 1 mois, range : 0,5-2

mois), un seul est décédé avec une virémie positive (15 jours après le diagnostic). Six n'ont pas guéris spontanément avec une durée d'infection répliquative supérieure ou égale à 3 mois (médiane 6,5 mois, range : 3-12 mois). Dans ce groupe avant la démonstration en 2010 de l'action antivirale de la ribavirine sur le VHE, 2 patients sont décédés avec une charge virale positive (à 6 et 12 mois d'infection). Deux autres patients ont négativé leur virémie. Après 2010, les 2 derniers patients non traités ont négativé la virémie à distance de l'infection.

## **IV.2. Prise en charge thérapeutique**

Trente-trois patients ont été traités par la ribavirine et un seul par l'IFN-peg.

### **IV.2.1. Patient traité par IFN-peg**

Un patient âgé de 56 ans au moment du diagnostic de l'hépatite E a été traité par IFN-peg, dans un contexte de leucémie à tricholeucocytes. Son cas a déjà été décrit (126).

Lors du diagnostic de l'hépatite E, le patient était asymptomatique. L'ARN viral dans le sang, dans les selles et les marqueurs sérologiques IgG et IgM étaient positifs. Les transaminases étaient élevées pour les ASAT à 2,3 fois la normale et pour les ALAT à 2,8 fois la normale. L'hémoglobémie était normale et une lymphopénie était présente.

Sur le plan oncohématologique, le patient était en surveillance clinique et sans chimiothérapie anticancéreuse. Le patient a été traité par IFN-peg 12 mois après le diagnostic de l'hépatite E, pendant 119 jours.

Trois mois après le début du traitement, l'ARN viral dans le sang et dans les selles étaient négatifs. Les transaminases se sont normalisées, tandis que le bilan biologique hématologique n'a pas évolué. Le patient était traité pour sa leucémie à tricholeucocytes (par l'IFN-peg) et était en RC.

### **IV.2.2. Patients traités par la ribavirine**

Trente-trois patients ont été traités par la ribavirine, soit 62 % des patients de la cohorte. La médiane d'âge était de 58 ans, la proportion homme / femme était de 68,4 % d'hommes et de 31,6 % de femmes. Le délai entre le diagnostic et la mise en place du traitement avait une médiane de 9 jours (0-139 jours). Seulement 4 patients ont été traités plus de 30 jours après le diagnostic de l'infection, et parmi eux 2 seulement au-delà de 3 mois. Cela représentait 29 patients traités rapidement après le diagnostic par la ribavirine.



Pour les 33 patients traités par la ribavirine, ils ont été scindés en 2 groupes : les bons répondeurs à la ribavirine, caractérisés par une négativation des virémies de VHE à 3 mois de traitement et sans rechute à l'arrêt du traitement (n=24) et les mauvais répondeurs (ARN viral plasmatique toujours positif 3 mois après l'initiation du traitement ou rechute post-traitement).

Neuf patients répondaient aux critères de mauvais répondeurs. Trois patients ont eu une rechute après 3 mois de ribavirine et 6 patients avaient des virémies positives à M3, nécessitant un traitement prolongé. Ceci correspondait à 27,3% des patients traités par la ribavirine.

Le tableau suivant résume les caractéristiques entre ces 2 groupes de patients.

Tableau 4 : Tableau comparatif entre les bons et mauvais répondeurs à la ribavirine

Caractéristiques	Mauvais répondeurs n = 9	Bons répondeurs n = 24	P-value
Sexe ratio H/F	4/5	16/8	0,425
Age : médiane (range) (années)	62 (46-86)	58 (22-84)	0,225
<b>Hémopathies malignes</b>			
LA	1 (11,1%)	9 (37,5%)	0,287
Lymphomes indolents	5 (55,6%)	6 (25,0%)	
Lymphome agressifs	1 (11,1%)	6 (25,0%)	
MM	1 (11,1%)	1 (4,2%)	
Autres	1 (11,1%)	2 (8,3%)	
Autres hémopathies	4 (44,4%)	18 (75,0%)	
<b>Chimiothérapie anticancéreuse</b>			
J0	7 (77,8%)	17 (70,8%)	1
M3	8 (88,9%)	16 (/21) (76,2%)	0,637
<b>Patient sous ibrutinib avant ou pendant le traitement par ribavirine</b>	3 (33,3%)	2 (8,3%)	0,111
<b>Patient sous rituximab avant ou pendant le traitement par ribavirine</b>	3 (33,3%)	9 (40,1%)	1
<b>Evolution hémopathie à J0</b>			
RC	3 (33,3%)	14 (58,3%)	0,234
RP	2 (22,2%)	1 (4,2%)	

Echec et rechute	4 (44,4%)	7 (29,2%)	
Diagnostic hémopathie	0 (0%)	2 (8,3%)	
<b>Evolution hémopathie à M3</b>			
RC	5 (55,6%)	16 (66,7%)	
RP	0 (0%)	1 (4,2%)	0,583
Echec et rechute	4 (44,4 %)	5 (20,8%)	
Décès	0 (0%)	2 (8,3%)	
<b>Greffe de CSH</b>	2 (22,2%)	10 (41,7%)	0,429
Autogreffe	0 (0%)	5 (20,8%)	0,290
Allogreffe	2 (22,2%)	5 (20,8%)	1
GVH chez les patients allogreffés durant leur traitement	2 (100%)	3 (60%)	1
<b>Génotype du VHE</b>			
4	0 (0%)	1 (4,2%)	
3	9 (100%)	21 (87,5%)	1
Non déterminé	0 (0%)	2 (8,4%)	
<b>Sous type au sein du génotype 3</b>			
3c	2 (22,2%)	12 (57,1%)	
3f	7 (77,8%)	8 (38,1%)	0,141
Sous-type lapin / 3ra	0 (0%)	1 (4,8%)	
<b>Ribavirine</b>			
Posologie initiale : médiane (range) (mg/j)	800 (400-1200)	800 (200-1600)	0,594
Diminution de la posologie en cours de traitement	6 (66,7%)	3 (12,5%)	0,006
Durée 1 <sup>er</sup> traitement : médiane (range) (jours)	88 (28-208)	85 (4-326)	0,571
Durée totale du/des traitement(s) : médiane (range) (jours)	261 (106-462)	85 (4-326)	<0,001
<b>ARN viral dans le sang</b>			
J0 : médiane (range) (log copies/mL)	7,28 (5,96-7,61)	5,255 (2,53-6,87)	<0,001
ARN viral positive à M3	6 (66,6%)	0/22 (0%)	<0,001
<b>Négativation de la virémie durant le traitement</b>			
M1	0/8 (0%)	12/19 (63,2%)	0,042
M2	4 (44,4%)	16/20 (80,0%)	0,088



<b>Décroissance de la charge virale J0-J7 &gt; 0,5 log copies/mL</b>	5/8 (62,5%)	14/18 (77,8%)	0,635
<b>Décroissance de la charge virale J0-J7 &gt; 1 log copies / mL</b>	3/5 (60,0%)	11/21 (52,4%)	1
<b>Recherche d'ARN viral dans les selles positives à M3</b>	2/3 (66,7%)	0/6 (0%)	0,083
<b>Transaminases à J0</b>			
ALAT : médiane (range) (UI/L)	67 (17-272)	232 (47-2191)	0,007
ASAT : médiane (range) (UI/L)	36 (17-281)	90 (28-1077)	0,024
<b>Taux de normalisation des transaminases pendant le traitement</b>			
ALAT J0	3 (33,3%)	0/22 (0%)	0,019
ALAT M1	3/5 (60,0%)	11/14 (78,6%)	0,570
ALAT M2	6/6 (100%)	10/16 (62,5%)	0,133
ALAT M3	6 (66,6%)	15/22 (68,2%)	1
ASAT J0	5 (55,6%)	4/22 (18,2%)	0,077
ASAT M1	4/5 (80,0%)	11/14 (78,6%)	1
ASAT M2	6/6 (100%)	13/16 (81,3%)	0,532
ASAT M3	7 (77,8%)	18/22 (81,8%)	1
<b>Taux de lymphocytes au cours du traitement (G/L)</b>			
J0 : médiane (range)	0,9 (0,2-163,2)	1,9 (/18) (0,1-12,3)	0,317
M3 : médiane (range)	0,85 (0,3-47,5)	0,9 (/20) (0,2-8,9)	0,838
<b>Taux d'hémoglobine au cours du traitement (g/dL)</b>			
J0 : médiane (range)	11,3 (9,9-14,3)	10,8 (/19) (6,6-18,6)	0,325
M3 : médiane (range)	9,55 (6,2-13,4)	10,1 (/22) (4,7-16,4)	0,302
<b>Infections concomitantes au cours du traitement</b>	3 (33,3%)	14 (58,3%)	0,259
<b>Administration d'EPO</b>	5 (55,5%)	1 (4,2%)	0,003
<b>Transfusion au cours du traitement</b>	1 (11,1%)	5 (20,8%)	0,485

Les 2 groupes de patients n'étaient pas différents pour leurs caractéristiques générales (âge, sex-ratio, caractéristique de l'hémopathie, l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses, greffe de CSH).

Parmi les 9 patients mauvais répondeurs, il a été noté que 5 patients (55,5%) avaient des lymphomes indolents, dont un lymphome folliculaire et 4 LLC. Cette proportion de lymphomes indolents par rapport aux autres hémopathies semblait plus importante chez les mauvais répondeurs. Toutefois, il n'y avait pas de différences avec les bons répondeurs (6 lymphomes indolents : 25,0%,  $p=0,121$ ). Parmi ces 4 LLC, 3 ont reçu de l'ibrutinib avant ou durant leur traitement par la ribavirine. Et 3 patients mauvais répondeurs avaient reçues du rituximab avant ou pendant leur traitement antiviral, sans différences de répartition avec les bons répondeurs.

La charge virale plasmatique avant traitement était plus élevée chez les mauvais répondeurs.

Les décroissances de la concentration d'ARN viral à J7 et J15 n'ont pas montré de différences.

Nous avons constaté une différence des taux de négativations des CV dans le sang à M1 et M3. Les bons répondeurs ont montré un taux de négativation plus important à partir de M1 que les mauvais répondeurs. En revanche, la valeur prédictive positive de mauvaise réponse si la virémie est positive à M1 (VPP) est de 53,3%.

A M3, l'excrétion d'ARN viral dans les selles était plus importante chez les mauvais répondeurs (66,7 % des 3 patients testés vs 0% des 6 bons répondeurs testés,  $p=0,083$ ). Cependant, peu de patients ont eu des recherches de virus dans les selles.

Les taux d'ASAT et d'ALAT étaient statistiquement différents entre les 2 groupes de patients, comme la proportion patients avec des transaminases normales à J0. L'activité des transaminases était moins élevée chez les mauvais répondeurs.

Les taux de normalisation des ALAT/ASAT après 1 mois, 2 mois et 3 mois n'étaient pas différents. De même pour l'hémoglobiniémie, les taux de lymphocytes et les infections concomitantes.



Les posologies initiales de ribavirine administrées, les durées de traitement initiales et la tolérance au traitement, avec le recours aux transfusions de CGR n'ont pas montré de différence entre les 2 groupes.

En revanche, le taux de diminution de la posologie au cours du traitement était plus important chez les mauvais répondeurs (mauvais répondeurs 66,7% vs bons répondeurs 12,5%,  $p=0,006$ ).

Chez les mauvais répondeurs, l'utilisation d'EPO durant leur traitement était aussi significativement plus importante (mauvais répondeurs 55,5% vs bons répondeurs 4,2%,  $p=0,003$ ).

Enfin, nous avons étudiés l'évolution clinico-biologiques des patients mauvais répondeurs.

Chez les 6 patients toujours virémiques à M3, il a fallu une médiane de 10 mois de traitement par la ribavirine (4-14 mois) pour obtenir une négativation les charges virales plasmatiques. Les virémies se sont négativées après en médiane de 8,5 mois (5-15 mois).

Dans le cas des patients rechuteurs, un premier patient a été retraitée 6 mois mais a rechuté à nouveau et l'infection a persisté jusqu'à son décès 6 mois plus tard (d'un choc septique bactérien).

Le suivant a rechuté 4 mois après l'initiation de son traitement antiviral et a été retraité 6 mois, avec succès. Enfin, le dernier patient a rechuté mais est décédé 4 mois plus tard, avec des CV plasmatiques toujours positives malgré le retraitement, d'une décompensation de son lymphome.

#### **IV.2.3. Etude de la polymérase virale**

Cinq patients ont eu des recherches de mutations de la polymérase durant leur traitement (numérotés de 1 à 5). Les patients 1, 2, 3, et 4 avaient un ARN viral plasmatique toujours positif à M3 et le patient 5 a eu une rechute. Ensuite, les patients 1, 2, 3, et 5 avaient des lymphomes indolents (LLC), et le patient 4 avaient une LMMC.

Les 4 autres patients mauvais répondeurs n'ont pas été étudiés, car ils avaient des virémies faibles ( $< 3,5$  log copies/mL).

Le résultat de la recherche des mutations est présenté dans le tableau 5.





Tableau 5 : Résultats des recherches de mutations de la polymérase virale

Position des mutations sur la RdP	Y1320H	K1383N	D1384G	K1398R	V1479I	Y1587F	G1634R	Exploration durant le traitement par la ribavirine	Durée totale de traitement par la ribavirine (mois)	Génotype du VHE	
Patient 1	J0	Y	K	N/D	K	I	Y	G	oui	7	3f
	M4	Y/H	N	D	K	I	Y	R/G	oui		
	M12	Y	N	D	K	I	F	K/R	non		
Patient 2	J0	Y	K	D	K	I	Y	G	oui	12	3f
	M6	Y	K	N/D	K	I	Y	G/R	oui		
Patient 3	J0	Y	K	D	K	I	Y/N	R	oui	10	3f
	M6	Y	N	C	K	I	Y	R	oui		
Patient 4	J0	Y	K	D	K	V	Y	G	oui	15	3c
	M3	Y	K/N	D/N	K	V	Y	G	oui		
Patient 5	M6	Y	K	D	K	V	Y	G	non	13	3c
	M22	Y	K	N	K	I	Y	G	non		

La mutation K1398R n'a jamais été retrouvée. A contrario, la mutation Y1320H a émergé chez un seul patient. Un patient avait la mutation Y1587F avant le traitement (mais non retrouvée par la suite) et elle a émergé chez un autre patient. Trois patients avaient la mutation V1479I avant le traitement et elle a émergé chez un patient.

La mutation K1383N avait émergé chez 3 patients. La mutation D1384G a été retrouvée chez un patient avant le traitement (mais non retrouvée par la suite) et 4 patients ont vu cette mutation émergée au cours du traitement par la ribavirine. Enfin, un patient avait la mutation G1634R avant le traitement et elle a émergé chez 2 patients.

De même, nous avons observé que les mutations chez le même patient évoluaient au cours du traitement.



## V. Discussion

---

L'originalité de ce travail a été l'étude d'une grande cohorte de patients ayant une hémopathie maligne et une hépatite E. Les pratiques ont évoluées au cours des années, avec le traitement de plus en plus systématique de ces patients par la ribavirine dès la découverte de l'infection.

### V.1. Phase aiguë

Dans cette étude, nous avons étudié 53 patients ayant une hémopathie maligne et une infection au virus de l'hépatite E.

La cohorte étudiée avait un âge médian de 58 ans et comprenait une majorité d'homme (64,7%). La première pathologie hématologique la plus représentée était la LA (30,2%), suivi par les lymphomes indolents (24,5%) puis les lymphomes agressifs (22,6%). Une grande majorité de patient était RC (50,0%) lors du diagnostic de l'infection par le VHE. Pratiquement tous ces patients (92,5%) ont reçu ou étaient en cours de chimiothérapie anticancéreuse.

Dans le rapport national de l'InVS de 2012 sur l'incidence et la mortalité des cancers hématologiques en France (119), les patients étaient en majorité âgé de 60 ans et plus, avec une proportion d'hommes oscillant entre 50 et 60 % selon les hémopathies. Les deux tiers de ces pathologies étaient lymphoïdes. Toutefois dans notre étude, toutes les catégories de LA ont été répertoriées ensemble, tandis qu'un distinguo a été fait entre les LAM et les LAL dans le rapport (119). Les patients inclus dans l'étude semblaient donc être représentatifs de la population des patients français avec des hémopathies malignes.

Lors du diagnostic, 26,4% des patients ont eu leurs chimiothérapies anticancéreuses modifiées lors du diagnostic de l'hépatite E (diminution de posologie, saut de prise ou changement de principe actif). C'est moins fréquent que dans une précédente étude locale, où 4 sur 6 patients ont dû modifier les stratégies thérapeutiques mises en place (9), mais l'effectif était très faible. Cela nous a montré l'impact important du VHE sur la prise en charge de l'hémopathie. En effet, les cliniciens préféraient modifier les posologies, ou les principes actifs du fait des risques hépatotoxiques du virus, par mesure de précaution (123).



Les valeurs des transaminases ont montré une cytolysé hépatique modérée, avec un pourcentage significatif de patients ayant des ASAT normales (17,6%) et un pourcentage plus faible d'ALAT normal (3,9%) dès le diagnostic. Les médianes retrouvées (ALAT : 213 UI/L et ASAT : 80 UI/L) étaient proches de celles observées chez les transplantés d'organe solide (127). Elles étaient pour l'ALAT de 168 UI/L (18-922 UI/L) et pour l'ASAT de 93 UI/L (20-436 UI/L) chez les transplantés (127). Nous avons aussi observé que chez les patients ayant une hémopathie maligne, il était possible d'avoir une hépatite E avec des transaminases normales. Ceci soulève la question d'un dépistage systématique de ces patients dans des régions à forte prévalence au VHE, comme dans le cas des dépistages systématiques du CMV en oncohématologie.

Sur le plan clinique, la majorité des patients étaient asymptomatiques lors de l'hépatite E aiguë (64%), ce qui était attendu par rapport aux résultats connus chez les transplantés d'organe solide (5 – 30 % sont symptomatiques) (20). Pour ceux qui étaient symptomatiques, leur clinique seule était peu spécifique et peu expressive (43). Un seul patient dans notre étude avait un ictère, alors que les études menées ont montrés que ce signe était un des plus fréquents chez les immunocompétents (66,76).

Seuls 77% des échantillons de selles étaient ARN VHE positifs lors du diagnostic de l'infection par le VHE. Cette discordance pourrait venir de la présence des inhibiteurs de PCR présents dans les selles.

La moitié des patients avaient des sérologies IgM anti-VHE (59,5%) et IgG anti-VHE (52,1%) positive. Une étude chez les transplantés d'organe solide avait retrouvé des taux de positivité plus élevés pour les IgM anti-VHE (80%) et pour les IgG anti-VHE (34%) (127). Toutefois la technique utilisée était différente (Adaltis), ce qui pourrait expliquer la différence de résultats.

Dans une évaluation de trousse de sérologie chez les immunocompétents et les immunodéprimés avec la technique Wantai, la sensibilité des IgG anti-VHE était de 45% chez les immunodéprimés contre 93,2% chez les immunocompétents. Et celle des IgM anti-VHE chez les immunodéprimés était de 85 % contre 97,7% chez les immunocompétents (93). Le taux de positivité des IgM anti-VHE à la phase aiguë chez les patients d'oncohématologies parait donc plus faible que chez les transplantés d'organe. Donc, cela rend encore plus indispensable l'utilisation de la PCR en complément de la sérologie dans la suspicion d'hépatite E aiguë chez cette population d'immunodéprimé.



La proportion des géotypes et des sous-type du virus, majoritairement 3f, correspondait à ce qui a été décrit en France (12).

Pratiquement un tiers des patients ont eu des infections concomitantes prouvées biologiquement au moment de l'infection. Et les infections virales représentaient la majorité d'entre elle (soit 20,7% des patients totaux). En effet, ces populations sont fragilisées par les pathologies malignes et les chimiothérapies immunosuppressives, favorisant ces infections (128). Toutefois, une étude a rapporté les infections bactériennes comme première type d'infection, car elle tenait compte des cas de fortes suspicions cliniques sans diagnostic microbiologique, contrairement à ici (128).

## **V.2. Réponse thérapeutique**

### **V.2.1. Cas particulier du patient traité par IFN-peg**

Le patient a été décrit dans une publication précédente (126). Cette stratégie a été utilisée dans d'autres contextes cliniques d'infections au VHE, avec une bonne efficacité thérapeutique : un patient infecté par le VIH (104), des patients dialysés (103), des receveurs de transplantation hépatique (82).

Ce traitement dans certains contextes pourrait être une alternative intéressante en dehors des contre-indications connues (greffe cardiaque / rénale / pulmonaire / pancréatique).

Cependant, ce type de médicament expose à des risques d'hépatotoxicité (lymphopénie et neutropénie) et d'atteintes psychologiques (129) non négligeables qui devront être pris en compte, ne permettant pas une utilisation en première ligne.

### **V.2.2. Patients traités par la ribavirine**

Trente-trois patients ont été traités par la ribavirine et parmi eux 9 étaient des mauvais répondeurs. Cela évaluait à 27,3% d'échec au traitement de 3 mois par la ribavirine qui est actuellement recommandé. Le taux d'échec dans une étude sur une population de patients transplantés d'organe solide était de 22,0% (109). Ces échecs concernaient 13 patients sur les 59 testés, dont 10 ont rechuté après 3 mois de traitement de médiane de ribavirine, 1 était non répondeur au traitement et 2 dont la réponse virologique était inconnue (109).



Les résultats obtenus dans notre étude semblaient similaires mais il y avait des plus réponses lentes que de rechuteurs dans notre cohorte.

Les caractéristiques étudiées (sex-ratio, âge, répartition des pathologies hématologiques) ne semblaient pas être différentes entre les 2 groupes de patients traités par la ribavirine de notre étude. Il a été noté que parmi la population des mauvais répondeurs, 5 avaient un lymphome indolent (55,5%) dont 4 LLC. Cette prévalence élevée de lymphomes indolents chez les mauvais répondeurs soulève la question d'une prise en charge renforcée lors de l'infection avec le VHE. D'autres études sont à réaliser.

Parmi les mauvais répondeurs, 3 patients ont été exposés à l'ibrutinib et 3 au rituximab, sans différence avec les bons répondeurs.

Plusieurs publications ont décrits des cas de réactivation du VHB sous ibrutinib (130,131) et sous rituximab (132). Aucun cas d'hépatite A, ou d'hépatite C sous ibrutinib a été décrit dans la littérature. Les effets immunosuppresseurs de l'ibrutinib (inhibiteur des tyrosines kinases) ne sont pas encore totalement élucidés, il est supposé être un facteur favorisant les infections opportunistes principalement bactériennes (133). Son impact dans le cas d'infections par le VHE reste à étudier. Le rituximab, à l'action anti-CD20 (cluster de différenciation), est un immunosuppresseur puissant connu (134) et donc également pourvoyeur d'infections opportunistes (134).

Pour les marqueurs virologiques, les résultats des charges virales plasmatiques à J0 sont différents, avec des valeurs de CV plasmatiques plus élevées chez les mauvais répondeurs (mauvais répondeurs : médiane de 7,28 log copies/mL vs bons répondeurs : 5,255 log copies/mL,  $p < 0,001$ ). Dans une étude chez les transplantés d'organe solide (109), les virémies ont été relevées à l'initiation du traitement par la ribavirine. Les bons répondeurs avaient des niveaux de virémies médians de 6,75 log copies/mL et les mauvais répondeurs de 5,44 log copies/mL, mais sans différences significatives ( $p = 0,29$ ). Ces résultats étaient différents de notre étude et mériteraient une étude supplémentaire sur cette différence entre ces 2 types de populations.

L'évaluation des taux de négativation des virémies à M1 a montré un taux de négativation plus important pour les bons répondeurs (63,2% vs 0% chez les mauvais répondeurs,  $p = 0,042$ ). Dans une étude chez les transplantés (109), une différence du taux de négativation des CV dans le sang à M1 avait aussi été retrouvée. Elles étaient de 70% pour les bons répondeurs contre 28% chez les mauvais répondeurs ( $p = 0,02$ ). Ces résultats vont dans le même sens que notre étude. Donc, cela pourrait être un marqueur prédictif de

réussite au traitement de 3 mois intéressant à utiliser en oncohématologie. Cependant, la VPP si la virémie est positive d'être un mauvais répondeur était faible (53,3%). Il faudrait inclure un nombre plus important de patients dans de prochains travaux.

En 2015, une étude chez les transplantés (135) avait reporté qu'une baisse d'au moins 0,5 log copies/mL des concentrations en ARN plasmatique à J7 (79 % chez les bons répondeurs vs 25% chez les mauvais répondeurs,  $p=0,02$ ) ou d'au moins 1 log copies/mL de (37% chez les bons répondeurs vs 0%,  $p=0,07$ ) était un marqueur prédictif de réussite thérapeutique. Toutefois, nous n'avons pas pu retrouver cette observation (seuil de 0,5 log copies/mL : 62,5% de décroissance chez les mauvais répondeurs contre 77,8% chez les bons répondeurs,  $p=0,635$  ; seuil de 1 log copies/mL : 60,0% de décroissance chez les mauvais répondeurs contre 52,4% chez les bons répondeurs,  $p=1$ ). Cela pourrait être dû à la faible taille de la cohorte de mauvais répondeur.

Le taux de détection d'ARN viral dans les selles à M3 tendait à être plus élevé chez les mauvais répondeurs (66,7% des mauvais répondeurs vs 0% des bons répondeurs,  $p=0,083$ ). Une étude a montré chez des transplantés d'organe que 66% mauvais répondeurs avaient une détectabilité du VHE dans les selles après 3 mois de traitement contre 0% chez les bons répondeurs ( $p<0,01$ ) (136). Ce critère a été intégré dans les recommandations EASL 2018 pour le suivi des patients traités par la ribavirine (114).

Les bilans hématologiques (hémoglobiniémie et taux de lymphocytes) ne montraient pas de différences significatives entre les 2 groupes de populations à J0 et M3. Chez les bons et les mauvais répondeurs, nous avons retrouvé des médianes d'hémoglobiniémie à J0 de 10,8 g/dL et de 11,3 g/dL respectivement ( $p=0,325$ ), à M3 de 10,1 g/dL et de 9,55 g/dL ( $p=0,302$ ). De même pour les taux de lymphocytes, à J0 nous avons 1,9 G/L et 0,9 G/L ( $p=0,317$ ), ainsi que 0,9 G/L et 0,85 G/L ( $p=0,838$ ).

Chez des transplantés d'organe solide, ces résultats à J0 pour l'hémoglobiniémie ne montraient pas de différence (13,4 g/dL de médiane pour les bons répondeurs contre 13,6 g/dL pour les mauvais répondeurs) (109). Mais, cette même étude montrait une différence pour le taux de lymphocytes à J0 entre les bons et les mauvais répondeurs (1,399 G/L de médiane vs 0,748 G/L de médiane respectivement,  $p=0,02$ ) (109). De plus, dans une autre étude chez les transplantés, un taux de lymphocytes bas était un marqueur de passage à la chronicité (0,75 G/L contre 1,73 G/L pour ceux ayant une guérison spontanée,  $p=0,004$ ) (7). Cette discordance entre les transplantés d'organe solide et les patients d'hémo-oncologie reste donc à explorer.

Nous avons constaté que les valeurs des transaminases à l'initiation du traitement étaient différentes, avec des médianes plus faibles pour les mauvais répondeurs (ALAT 67 UI/L vs 232,5 UI/L pour les bons répondeurs,  $p=0,007$  ; ASAT 36 UI/L vs 90,5 UI/L pour les bons répondeurs,  $p=0,024$ ). Le taux de normalisation des ALAT et ASAT à J0 allaient également dans ce sens (ALAT : 33,3% vs 0 %,  $p=0,019$  ; ASAT : 55,6% vs 68,2%,  $p=0,077$ ).

L'étude chez les transplantés d'organe solide ne montrait pas de différences entre les populations de mauvais et de bons répondeurs à J0 (109). Les médianes relevées étaient, respectivement pour les bons et les mauvais répondeurs, pour l'ALAT de 104 UI/L et de 105 UI/L, tandis que pour l'ASAT de 63 UI/L et de 85 UI/L. Les médianes observées chez les mauvais répondeurs d'oncohématologie étaient plus basses comparativement aux transplantés d'organe. Le virus étant non cytolytique, ces résultats suggèrent que l'immunosuppression est importante chez les patients d'oncohématologie (82). Cela suggère aussi qu'un allongement de la durée de traitement pourrait être nécessaire chez ces patients.

La ribavirine est un médicament connu pour provoquer des anémies (109). Les médecins ont transfusé les patients ou administré de l'EPO dans notre cohorte. La population de mauvais répondeurs a montré une plus grande utilisation d'EPO durant le traitement par la ribavirine que la population des bons répondeurs (55,5% vs 4,2% chez les bons répondeurs,  $p=0,003$ ). A contrario, l'utilisation de la transfusion n'était pas différente entre les 2 groupes de populations (11,1% chez les mauvais répondeurs versus 20,8% chez les bons répondeurs,  $p=0,485$ ).

Chez les transplantés d'organe (109), le recours à l'EPO durant le traitement était de 57% chez les bons répondeurs et de 46% chez les mauvais répondeurs, sans différence significative ( $p=0,54$ ). Le recours à la transfusion était de 11% pour les mauvais répondeurs et de 15% pour les bons répondeurs, sans différence significative ( $p=0,65$ ). En comparant ces résultats, il semblerait que les bons répondeurs ayant une hémopathie maligne ont moins recours à l'EPO que les autres populations étudiées. Dans cette population avec une hémopathie maligne, l'utilisation de l'EPO semble refléter une mauvaise tolérance au traitement, donc un risque d'échec au traitement par la ribavirine.

De plus, nous avons observé que les diminutions de posologie étaient plus fréquentes chez les mauvais répondeurs (66,7%) que chez les bons répondeurs (13,0%) ( $p=0,006$ ). Chez les transplantés d'organe solide (109), 46% des mauvais répondeurs et 24% des bons

répondeurs ont dû avoir des réductions de posologie voir un arrêt de traitement, sans différence significative ( $p=0,17$ ). Une diminution des posologies de la ribavirine pourrait être la cause d'une mauvaise réponse au traitement par la ribavirine.

La posologie initiale de ribavirine dans notre étude semblerait être plus élevée par rapport à celle administrée aux transplantés d'organe solide, ceux-ci ayant une médiane de posologie de 600 mg/j (médiane de 800 mg/j dans notre étude chez les 2 groupes de patients,  $p=0,594$ ) (109). La raison pourrait être liée à l'insuffisance rénale chez les transplantés d'organe qui obligerait à une adaptation posologique.

Enfin, les durées initiales de traitement ne montraient pas une différence significative entre le bons et le mauvais répondeurs (respectivement 85 jours vs 88 jours,  $p=0,571$ ). En le comparant aux résultats de l'étude sur les patients transplantés (109), avec une médiane de 3 mois chez les bons et les mauvais répondeurs (sans différence significative,  $p=0,16$ ), nos populations sont comparables et suivaient les recommandations émises par l'EASL cette année en terme de durée de traitement (114). Pour les mauvais répondeurs, si on tient compte de la poursuite du traitement ou de la reprise des traitements post-rechutes, un allongement de la durée totale de traitement a été observé de façon significative (médiane 261 jours,  $p<0,001$ ). Nous avons observées que les médecins du CHU de Toulouse pratiquaient déjà l'allongement de 6 mois supplémentaires de traitement par la ribavirine chez les mauvais répondeurs (aux 3 mois initiaux), ce qui correspond à ce qui préconisé dans les recommandations actuelles (114).

### **V.2.3. Etude de la polymérase virale et devenir des mauvais répondeurs**

Seulement 5 patients ont eu des recherches de mutations de la polymérase RdRp. Parmi eux, 4 avaient un lymphome indolent.

Mais, nous avons observé une hétérogénéité de présence avant traitement et d'émergence des mutations après la mise en place du traitement par la ribavirine. En se focalisant sur les émergences : la mutation K1358R n'a jamais émergée, l'Y1320H la V1479I et l'Y1587F ont émergé chez 1 patient respectif, la G1634R est apparu chez 2 patients, la K1383N chez 3 patients et D1384G chez les 4 patients. Ces recherches de mutations ont été effectuées durant le traitement par la ribavirine, sauf pour le patient 5 (patient rechuteur) pour lequel elles ont été effectuées après les 2 rechutes.

Malgré la détection de ces mutations, la guérison a été obtenue chez ces patients sauf pour 1 (le patient 5, jusqu'à son décès). Ces résultats suggèrent qu'un traitement prolongé bien

conduit par la ribavirine pouvait éradiquer le VHE, même en présence ces mutations. Les émergences de mutation G1634R chez des patients en échec de traitement par la ribavirine avaient été montré (117). Mais, l'étude de Lhomme et collaborateurs avait montré que cette mutation détectée avant l'initiation du traitement n'avait pas d'impact sur la réponse thérapeutique chez les transplantés d'organe (137).

Pour les 4 autres mauvais répondeurs pour lesquels aucun séquençage de la polymérase n'a été réalisé, 3 ont eu une guérison après la prolongation de leur traitement. Ceci pourrait conforter l'hypothèse du faible impact de ces mutations sur la prise en charge des patients. Des études approfondies devront être menées dans ce sens.

### **V.3. Limites de l'étude**

Les recherches de mutations de la polymérase RdRp n'ont pas été faites chez les 33 patients sous ribavirine, ce qui a empêché d'étudier la prévalence de ces mutations à l'initiation du traitement et d'étudier l'impact sur la réponse virologique.

De plus, l'étude étant rétrospective, il manquait des données pour certains patients.



## VI. Conclusion et perspectives

---

Le virus de l'hépatite E a un impact important dans le monde. Il est de nos jours particulièrement recherché chez les immunodéprimés du fait du risque d'infection chronique pour ce type de population.

Dans notre étude, il a été montré que ces patients d'oncohématologie avaient rarement des symptômes cliniques pour une hépatite aiguë et des transaminases faiblement perturbés. De plus, nous avons observé des infections avec des transaminases normales lors du diagnostic.

Ces patients sont traités dès le diagnostic de l'infection dans cette population, environ 30% étaient des mauvais répondeurs à la monothérapie de 3 mois de ribavirine qui est recommandé actuellement en première intention.

En comparant ces mauvais répondeurs avec les bons répondeurs, nous avons pu observer que les virémies à l'initiation du traitement antiviral étaient plus élevées chez les mauvais répondeurs. La négativation des virémies à partir de 1 mois de traitement pourrait servir de marqueur prédictif de réussite thérapeutique. De même, la normalisation des transaminases à l'initiation du traitement est un reflet de l'immunosuppression intense et pourrait être un critère prédictif de mauvaise réponse au traitement.

Ces patients ont nécessité l'administration d'EPO pour pallier aux effets indésirables, dans un contexte à fort risque d'anémie. Il a été retrouvé une différence entre mauvais et bons répondeurs, Nous avons également observé une plus grande fréquence de diminution de la posologie dans le groupe de mauvais répondeur.

Pour finir, il serait intéressant de prolonger cette l'étude au CHU de Toulouse, ou mettre en place une étude multicentrique pour augmenter le nombre de patients et affiner la prise en charge des patients infectés par le VHE oncohématologie.



## Références bibliographiques

---

1. Khuroo MS. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. *Am J Med.* juin 1980;68(6):818- 24.
2. Khuroo MS. Discovery of hepatitis E: The epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. *Virus Res.* oct 2011;161(1):3- 14.
3. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Savinov AP, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology.* 1983;20(1):23- 31.
4. Reyes G, Purdy M, Kim J, Luk K, Young L, Fry K, et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science.* mars 1990;247(4948):1335- 9.
5. Thomas DL, Yarbough PO, Vlahov D, Tsarev SA, Nelson KE, Saah AJ, et al. Seroreactivity to hepatitis E virus in areas where the disease is not endemic. *J Clin Microbiol.* mai 1997;35(5):1244- 7.
6. Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, Lehman JR, Webb DM, Tsareva TS, et al. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* sept 1997;94(18):9860- 5.
7. Kamar N, Selves J, Mansuy J-M, Ouezzani L, Péron J-M, Guitard J, et al. Hepatitis E Virus and Chronic Hepatitis in Organ-Transplant Recipients. *N Engl J Med.* févr 2008;358(8):811- 7.
8. Ollier L, Tieulie N, Sanderson F, Heudier P, Giordanengo V, Fuzibet J-G, et al. Chronic hepatitis after hepatitis E virus infection in a patient with non-Hodgkin lymphoma taking rituximab. *Ann Intern Med.* mars 2009;150(6):430- 1.
9. Tavitian S, Péron J-M, Huynh A, Mansuy J-M, Ysebaert L, Huguet F, et al. Hepatitis E virus excretion can be prolonged in patients with hematological malignancies. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* oct 2010;49(2):141- 4.
10. Colson P, Dhiver C, Gérolami R. Hepatitis E virus as a newly identified cause of acute viral hepatitis during human immunodeficiency virus infection. *Clin Microbiol Infect.* déc 2008;14(12):1176- 80.
11. Smith DB, Simmonds P. Classification and Genomic Diversity of Enterically Transmitted Hepatitis Viruses. *Cold Spring Harb Perspect Med.* mars 2018;1- 15.
12. Nicot F, Jeanne N, Roulet A, Lefebvre C, Carcenac R, Manno M, et al. Diversity of hepatitis E virus genotype 3. *Rev Med Virol.* juin 2018;1- 9. Article sous presse
13. Smith DB, Becher P, Bukh J, Gould EA, Meyers G, Monath T, et al. Proposed update to the taxonomy of the genera Hepacivirus and Pegivirus within the Flaviviridae family. *J Gen Virol.* nov 2016;97(11):2894- 907.
14. Tam AW, Smith MM, Guerra ME, Huang CC, Bradley DW, Fry KE, et al. Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology.* nov 1991;185(1):120- 31.





15. Koonin EV, Gorbalenya AE, Purdy MA, Rozanov MN, Reyes GR, Bradley DW. Computer-assisted assignment of functional domains in the nonstructural polyprotein of hepatitis E virus: delineation of an additional group of positive-strand RNA plant and animal viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* sept 1992;89(17):8259- 63.
16. Tang X, Yang C, Gu Y, Song C, Zhang X, Wang Y, et al. Structural basis for the neutralization and genotype specificity of hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* juin 2011;108(25):10266- 71.
17. Emerson SU, Nguyen HT, Torian U, Burke D, Engle R, Purcell RH. Release of Genotype 1 Hepatitis E Virus from Cultured Hepatoma and Polarized Intestinal Cells Depends on Open Reading Frame 3 Protein and Requires an Intact PXXP Motif. *J Virol.* sept 2010;84(18):9059- 69.
18. Nair VP, Anang S, Subramani C, Madhvi A, Bakshi K, Srivastava A, et al. Endoplasmic Reticulum Stress Induced Synthesis of a Novel Viral Factor Mediates Efficient Replication of Genotype-1 Hepatitis E Virus. Meng X-J, éditeur. *PLOS Pathog.* avr 2016;12(4):1- 31.
19. Takahashi M, Nishizawa T, Yoshikawa A, Sato S, Isoda N, Ido K, et al. Identification of two distinct genotypes of hepatitis E virus in a Japanese patient with acute hepatitis who had not travelled abroad. *J Gen Virol.* 2002;83(8):1931 - 40.
20. Kamar N, Izopet J, Pavio N, Aggarwal R, Labrique A, Wedemeyer H, et al. Hepatitis E virus infection. *Nat Rev Dis Primer.* nov 2017;3(17086):1 - 16.
21. Takahashi M, Tanaka T, Takahashi H, Hoshino Y, Nagashima S, Jirintai, et al. Hepatitis E Virus (HEV) Strains in Serum Samples Can Replicate Efficiently in Cultured Cells Despite the Coexistence of HEV Antibodies: Characterization of HEV Virions in Blood Circulation. *J Clin Microbiol.* avr 2010;48(4):1112- 25.
22. Chapuy-Regaud S, Dubois M, Plisson-Chastang C, Bonnefois T, Lhomme S, Bertrand-Michel J, et al. Characterization of the lipid envelope of exosome encapsulated HEV particles protected from the immune response. *Biochimie.* oct 2017;141:70- 9.
23. Kenney SP, Meng X-J. Hepatitis E Virus Genome Structure and Replication Strategy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* mars 2018;1 - 17.
24. Montpellier C, Wychowski C, Sayed IM, Meunier J-C, Saliou J-M, Ankavay M, et al. Hepatitis E Virus Lifecycle and Identification of 3 Forms of the ORF2 Capsid Protein. *Gastroenterology.* janv 2018;154(1):211- 23.
25. Izopet J, Dubois M, Bertagnoli S, Lhomme S, Marchandeau S, Boucher S, et al. Hepatitis E Virus Strains in Rabbits and Evidence of a Closely Related Strain in Humans, France. *Emerg Infect Dis.* août 2012;18(8):1274- 81.
26. Geng Y, Zhao C, Huang W, Harrison TJ, Zhang H, Geng K, et al. Detection and assessment of infectivity of hepatitis E virus in urine. *J Hepatol.* janv 2016;64(1):37- 43.
27. Drave SA, Debing Y, Walter S, Todt D, Engelmann M, Friesland M, et al. Extra-hepatic replication and infection of hepatitis E virus in neuronal-derived cells. *J Viral Hepat.* 23(7):512- 21.

28. Xia J, Liu L, Wang L, Zhang Y, Zeng H, Liu P, et al. Experimental infection of pregnant rabbits with hepatitis E virus demonstrating high mortality and vertical transmission. *J Viral Hepat.* oct 2015;22(10):850- 7.
29. Bose PD, Das BC, Hazam RK, Kumar A, Medhi S, Kar P. Evidence of extrahepatic replication of hepatitis E virus in human placenta. *J Gen Virol.* juin 2014;95:1266- 71.
30. World Health Organization, World Health Organization, Global Hepatitis Programme. *Global hepatitis report, 2017.* 2017. 83 p.
31. Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of hepatitis E: Current status. *J Gastroenterol Hepatol.* sept 2009;24(9):1484- 93.
32. Vollmer T, Diekmann J, Eberhardt M, Knabbe C, Dreier J. Monitoring of Anti-Hepatitis E Virus Antibody Seroconversion in Asymptomatically Infected Blood Donors: Systematic Comparison of Nine Commercial Anti-HEV IgM and IgG Assays. *Viruses.* août 2016;8(8):1- 15.
33. Norder H, Karlsson M, Mellgren Å, Konar J, Sandberg E, Lason A, et al. Diagnostic performance of five assays for anti-HEV IgG and IgM in a large cohort study. *J Clin Microbiol.* déc 2015;54(3):549- 55.
34. Bendall R, Ellis V, Ijaz S, Ali R, Dalton H. A comparison of two commercially available anti-HEV IgG kits and a re-evaluation of anti-HEV IgG seroprevalence data in developed countries. *J Med Virol.* mai 2010;82(5):799- 805.
35. Mansuy J-M, Bendall R, Legrand-Abrevanel F, Sauné K, Miédouge M, Ellis V, et al. Hepatitis E Virus Antibodies in Blood Donors, France. *Emerg Infect Dis.* déc 2011;17(12):2309- 12.
36. Izopet J, Labrique AB, Basnyat B, Dalton HR, Kmush B, Heaney CD, et al. Hepatitis E virus seroprevalence in three hyperendemic areas: Nepal, Bangladesh and southwest France. *J Clin Virol.* sept 2015;70:39- 42.
37. Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C, Saune K, Arnaud C, Pelletier B, et al. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors: HEV seroprevalence in France. *Hepatology.* avr 2016;63(4):1145- 54.
38. Slot E, Hogema BM, Riezebos-Brilman A, Kok TM, Molier M, Zaaijer HL. Silent hepatitis E virus infection in Dutch blood donors, 2011 to 2012. *Eurosurveillance.* août 2013;18(31):1- 7.
39. Hewitt J, Harte D, Sutherland M, Croucher D, Fouche L, Flanagan P, et al. Prevalence of hepatitis E virus antibodies and infection in New Zealand blood donors. *N Z Med J.* févr 2018;131(1469):38- 43.
40. Shrestha AC, Flower RLP, Seed CR, Keller AJ, Harley R, Chan H-T, et al. Hepatitis E virus RNA in Australian blood donations. *Transfusion (Paris).* déc 2016;56(12):3086- 93.
41. Fearon MA, O'Brien SF, Delage G, Scalia V, Bernier F, Bigham M, et al. Hepatitis E in Canadian blood donors. *Transfusion (Paris).* juin 2017;57(6):1420- 5.
42. Cleland A, Smith L, Crossan C, Blatchford O, Dalton HR, Scobie L, et al. Hepatitis E virus in Scottish blood donors. *Vox Sang.* nov 2013;105(4):283- 9.



43. Ankcorn MJ, Tedder RS. Hepatitis E: the current state of play: Hepatitis E. *Transfus Med. avr* 2017;27(2):84- 95.
44. Vollmer T, Diekmann J, Johne R, Eberhardt M, Knabbe C, Dreier J. Novel Approach for Detection of Hepatitis E Virus Infection in German Blood Donors. *J Clin Microbiol.* août 2012;50(8):2708- 13.
45. Baylis SA, Gärtner T, Nick S, Overmyr J, Blümel J. Occurrence of hepatitis E virus RNA in plasma donations from Sweden, Germany and the United States. *Vox Sang.* juill 2012;103(1):89- 90.
46. Faber M, Willrich N, Schemmerer M, Rauh C, Kuhnert R, Stark K, et al. Hepatitis E virus seroprevalence, seroincidence and seroreversion in the German adult population. *J Viral Hepat.* juin 2018;25(6):752- 8.
47. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *The Lancet.* nov 2014;384(9956):1766- 73.
48. Beale MA, Tettmar K, Szypulska R, Tedder RS, Ijaz S. Is there evidence of recent hepatitis E virus infection in English and North Welsh blood donors? *Vox Sang.* avr 2011;100(3):340- 2.
49. Fischer C, Hofmann M, Danzer M, Hofer K, Kaar J, Gabriel C. Seroprevalence and Incidence of hepatitis E in Blood Donors in Upper Austria. *PLoS ONE.* mars 2015;10(3):1- 12.
50. Harritshøj LH, Holm DK, Sækmose SG, Jensen BA, Hogema BM, Fischer TK, et al. Low transfusion transmission of hepatitis E among 25,637 single-donation, nucleic acid-tested blood donors. *Transfusion (Paris).* sept 2016;56(9):2225- 32.
51. Sauleda S, Ong E, Bes M, Janssen A, Cory R, Babizki M, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) and detection of HEV RNA with a transcription-mediated amplification assay in blood donors from Catalonia (Spain). *Transfusion (Paris).* mai 2015;55(5):972- 9.
52. Gallian P, Couchouron A, Dupont I, Fabra C, Piquet Y, Djoudi R, et al. Comparison of hepatitis E virus nucleic acid test screening platforms and RNA prevalence in French blood donors: LETTERS TO THE EDITOR. *Transfusion (Paris).* janv 2017;57(1):223- 4.
53. O'Riordan J, Boland F, Williams P, Donnellan J, Hogema BM, Ijaz S, et al. Hepatitis E virus infection in the Irish blood donor population. *Transfusion (Paris).* nov 2016;56(11):2868- 76.
54. Hogema BM, Molier M, Sjerps M, de Waal M, van Swieten P, van de Laar T, et al. Incidence and duration of hepatitis E virus infection in Dutch blood donors. *Transfusion (Paris).* mars 2016;56(3):722- 8.
55. Stramer SL, Moritz ED, Foster GA, Ong E, Linnen JM, Hogema BM, et al. Hepatitis E virus: seroprevalence and frequency of viral RNA detection among US blood donors. *Transfusion (Paris).* févr 2016;56(2):481- 8.
56. Xu C, Wang RY, Schechterly CA, Ge S, Shih JW, Xia N-S, et al. An Assessment of Hepatitis E Virus in US Blood Donors and Recipients: No Detectable HEV RNA in

- 1939 Donors Tested and No Evidence For HEV Transmission to 362 Prospectively Followed Recipients. *Transfusion (Paris)*. oct 2013;53(10 0 2):2505- 11.
57. Guo Q-S, Yan Q, Xiong J-H, Ge S-X, Shih JW-K, Ng M-H, et al. Prevalence of Hepatitis E Virus in Chinese Blood Donors. *J Clin Microbiol*. janv 2010;48(1):317- 8.
  58. Fukuda S, Sunaga J, Saito N, Fujimura K, Itoh Y, Sasaki M, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus among Japanese blood donors: Identification of three blood donors infected with a genotype 3 hepatitis E virus. *J Med Virol*. sept 2004;73(4):554- 61.
  59. Shrestha AC, Seed CR, Flower RLP, Rooks KM, Keller AJ, Harley RJ, et al. Hepatitis E Virus and Implications for Blood Supply Safety, Australia. *Emerg Infect Dis*. nov 2014;20(11):1940- 2.
  60. Chaussade H, Rigaud E, Allix A, Carpentier A, Touzé A, Delzescaux D, et al. Hepatitis E virus seroprevalence and risk factors for individuals in working contact with animals. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. nov 2013;58(3):504- 8.
  61. Meng XJ, Wiseman B, Elvinger F, Guenette DK, Toth TE, Engle RE, et al. Prevalence of Antibodies to Hepatitis E Virus in Veterinarians Working with Swine and in Normal Blood Donors in the United States and Other Countries. *J Clin Microbiol*. janv 2002;40(1):117- 22.
  62. Wichmann O, Schimanski S, Koch J, Kohler M, Rothe C, Plentz A, et al. Phylogenetic and Case-Control Study on Hepatitis E Virus Infection in Germany. *J Infect Dis*. déc 2008;198(12):1732- 41.
  63. Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *The Lancet*. août 2003;362(9381):371- 3.
  64. Abravanel F, Lhomme S, El Costa H, Schvartz B, Peron J-M, Kamar N, et al. Rabbit Hepatitis E Virus Infections in Humans, France. *Emerg Infect Dis*. juill 2017;23(7):1191- 3.
  65. Lee G-H, Tan B-H, Teo EC-Y, Lim S-G, Dan Y-Y, Wee A, et al. Chronic Infection With Camelid Hepatitis E Virus in a Liver Transplant Recipient Who Regularly Consumes Camel Meat and Milk. *Gastroenterology*. févr 2016;150(2):355- 7.
  66. Abravanel F, Pique J, Couturier E, Nicot F, Dimeglio C, Lhomme S, et al. Acute hepatitis E in French patients and neurological manifestations. *J Infect*. juill 2018;1- 7. Article sous presse
  67. Said B, Ijaz S, Kafatos G, Booth L, Thomas HL, Walsh A, et al. Hepatitis E Outbreak on Cruise Ship. *Emerg Infect Dis*. nov 2009;15(11):1738- 44.
  68. Meng X-J. Zoonotic and Foodborne Transmission of Hepatitis E Virus. *Semin Liver Dis*. févr 2013;33(1):41- 9.
  69. Tedder RS, Ijaz S, Kitchen A, Ushiro-Lumb I, Tettmar KI, Hewitt P, et al. Hepatitis E risks: pigs or blood-that is the question: HEV RISK IN HUMANS. *Transfusion (Paris)*. févr 2017;57(2):267- 72.



70. Schlosser B, Stein A, Neuhaus R, Pahl S, Ramez B, Krüger DH, et al. Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. *J Hepatol.* févr 2012;56(2):500- 2.
71. Pourbaix A, Ouali N, Soussan P, Roque Afonso AM, Péraldi M-N, Rondeau E, et al. Evidence of hepatitis E virus transmission by renal graft. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* févr 2017;19(1):1- 4.
72. Koenecke C, Pischke S, Heim A, Raggub L, Bremer B, Raupach R, et al. Chronic hepatitis E in hematopoietic stem cell transplant patients in a low-endemic country? *Transpl Infect Dis.* févr 2012;14(1):103- 6.
73. Lhomme S, Marion O, Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Kamar N, Izopet J. Hepatitis E Pathogenesis. *Viruses.* août 2016;8(212):1- 18.
74. Kumar A, Beniwal M, Kar P, Sharma JB, Murthy NS. Hepatitis E in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* juin 2004;85(3):240- 4.
75. Rivero-Juarez A, Frias M, Rodriguez-Cano D, Cuenca-López F, Rivero A. Isolation of Hepatitis E Virus From Breast Milk During Acute Infection. *Clin Infect Dis.* juin 2016;62(11):1464- 1464.
76. Mansuy JM, Abravanel F, Miedouge M, Mengelle C, Merviel C, Dubois M, et al. Acute hepatitis E in south-west France over a 5-year period. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* janv 2009;44(1):74- 7.
77. Péron JM, Bureau C, Poirson H, Mansuy JM, Alric L, Selves J, et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Viral Hepat.* mai 2007;14(5):298- 303.
78. Khuroo MS, Kamili S. Association of severity of hepatitis E virus infection in the mother and vertically transmitted infection in the fetus. *av 2006;2(13):70- 4.*
79. Kamar N, Bendall RP, Peron JM, Cintas P, Prudhomme L, Mansuy JM, et al. Hepatitis E Virus and Neurologic Disorders. *Emerg Infect Dis.* févr 2011;17(2):173- 9.
80. van Eijk JJJ, Madden RG, van der Eijk AA, Hunter JG, Reimerink JHJ, Bendall RP, et al. Neuralgic amyotrophy and hepatitis E virus infection. *Neurology.* févr 2014;82(6):498- 503.
81. Kamar N, Rostaing L, Legrand-Abravanel F, Izopet J. How Should Hepatitis E Virus Infection Be Defined in Organ-Transplant Recipients? *Am J Transplant.* 2013;13(7):1935- 6.
82. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, et al. Factors Associated With Chronic Hepatitis in Patients With Hepatitis E Virus Infection Who Have Received Solid Organ Transplants. *Gastroenterology.* mai 2011;140(5):1481- 9.
83. Charre C, Ramière C, Dumortier J, Abravanel F, Lhomme S, Gincul R, et al. Chronic Genotype 3 Hepatitis E in Pregnant Woman Receiving Infliximab and Azathioprine. *Emerg Infect Dis.* mai 2018;24(5):941- 3.
84. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent Carriage of Hepatitis E Virus in Patients with HIV Infection. *N Engl J Med.* sept 2009;361(10):1025- 7.

85. Trémeaux P, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, Peron J-M, Alric L, Kamar N, et al. Performance of an antigen assay for diagnosing acute hepatitis E virus genotype 3 infection. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2016;79:1- 5.
86. Wen G-P, Tang Z-M, Yang F, Zhang K, Ji W-F, Cai W, et al. A Valuable Antigen Detection Method for Diagnosis of Acute Hepatitis E. Tang Y-W, éditeur. *J Clin Microbiol*. mars 2015;53(3):782- 8.
87. Zhang F, Li X, Li Z, Harrison TJ, Chong H, Qiao S, et al. Detection of HEV antigen as a novel marker for the diagnosis of hepatitis E. *J Med Virol*. nov 2006;78(11):1441- 8.
88. Kubista M, Andrade JM, Bengtsson M, Forootan A, Jonák J, Lind K, et al. The real-time polymerase chain reaction. *Mol Aspects Med*. juin 2006;27(2- 3):95- 125.
89. Pawlotsky J-M. Hepatitis E screening for blood donations: an urgent need? *The Lancet*. nov 2014;384(9956):1729- 30.
90. Abravanel F, Sandres-Saune K, Lhomme S, Dubois M, Mansuy J-M, Izopet J. Genotype 3 Diversity and Quantification of Hepatitis E Virus RNA. *J Clin Microbiol*. mars 2012;50(3):897- 902.
91. Abravanel F, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, Mansuy J-M, Boineau J, Sauné K, et al. A fully automated system using transcription-mediated amplification for the molecular diagnosis of hepatitis E virus in human blood and faeces. *J Clin Virol*. août 2018;105:109- 11.
92. Al-Sadeq DW, Majdalawieh AF, Mesleh AG, Abdalla OM, Nasrallah GK. Laboratory challenges in the diagnosis of hepatitis E virus. *J Med Microbiol*. avr 2018;67(4):466- 80.
93. Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Lhomme S, Miedougé M, Peron J-M, Alric L, et al. Performance of anti-HEV assays for diagnosing acute hepatitis E in immunocompromised patients. *J Clin Virol*. déc 2013;58(4):624- 8.
94. Huang S, Zhang X, Jiang H, Yan Q, Ai X, Wang Y, et al. Profile of Acute Infectious Markers in Sporadic Hepatitis E. *PLOS ONE*. oct 2010;5(10):e13560.
95. Johne R, Trojnar E, Filter M, Hofmann J. Thermal Stability of Hepatitis E Virus as Estimated by a Cell Culture Method. *Appl Environ Microbiol*. juin 2016;82(14):4225- 31.
96. Barnaud E, Rogée S, Garry P, Rose N, Pavio N. Thermal Inactivation of Infectious Hepatitis E Virus in Experimentally Contaminated Food. *Appl Environ Microbiol*. janv 2012;78(15):5153- 9.
97. Zhang J, Zhang X-F, Huang S-J, Wu T, Hu Y-M, Wang Z-Z, et al. Long-Term Efficacy of a Hepatitis E Vaccine. *N Engl J Med*. mars 2015;372(10):914- 22.
98. SaBTO. Recommendations from the expert advisory committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs (SaBTO) on measures to protect patients from acquiring hepatitis E virus via transfusion or transplantation. nov 2016;1- 3.
99. Frange P, Roque-Afonso A-M, Neven B, Moshous D, Touzot F, Cavazzana M, et al. Hepatitis E virus in hematopoietic stem cell donors: Towards a systematic HEV screening of donors? *J Infect*. juill 2015;71(1):141- 4.



100. Kamar N, Abravanel F, Selves J, Garrouste C, Esposito L, Lavayssière L, et al. Influence of Immunosuppressive Therapy on the Natural History of Genotype 3 Hepatitis-E Virus Infection After Organ Transplantation. *Transplantation*. févr 2010;89(3):353.
101. Dianoux L, Bougrini JE, Galisson F, Percherancier Y, Chelbi-Alix MK. Les mécanismes de l'action antivirale des interférons: la voie PML. *Janv* 2008;12(1):39- 52.
102. Haagsma Elizabeth B., Riezebos-Brilman Annelies, van den Berg Arie P., Porte Robert J., Niesters Hubert G. M. Treatment of chronic hepatitis E in liver transplant recipients with pegylated interferon alpha-2b. *Liver Transpl*. janv 2010;16(4):474- 7.
103. Kamar N, Abravanel F, Garrouste C, Cardeau-Desangles I, Mansuy JM, Weclawiak H, et al. Three-month pegylated interferon-alpha-2a therapy for chronic hepatitis E virus infection in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant*. août 2010;25(8):2792- 5.
104. Dalton HR, Keane FE, Bendall R, Mathew J, Ijaz S. Treatment of Chronic Hepatitis E in a Patient With HIV Infection. *Ann Intern Med*. oct 2011;155(7):479- 80.
105. Sharma RK, Bansal SB, Gupta A, Gulati S, Kumar A, Prasad N. Chronic hepatitis C virus infection in renal transplant: treatment and outcome. *Clin Transplant*. nov 2006;20(6):677- 83.
106. Debing Y, Emerson SU, Wang Y, Pan Q, Balzarini J, Dallmeier K, et al. Ribavirin Inhibits *In Vitro* Hepatitis E Virus Replication through Depletion of Cellular GTP Pools and Is Moderately Synergistic with Alpha Interferon. *Antimicrob Agents Chemother*. janv 2014;58(1):267- 73.
107. Paeshuyse J, Dallmeier K, Neyts J. Ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: a review of the proposed mechanisms of action. *Curr Opin Virol*. déc 2011;1(6):590- 8.
108. Todt D, Walter S, Brown R, Steinmann E. Mutagenic Effects of Ribavirin on Hepatitis E Virus—Viral Extinction versus Selection of Fitness-Enhancing Mutations. *Viruses*. oct 2016;8(283):1- 15.
109. Kamar N, Izopet J, Tripon S, Bismuth M, Hillaire S, Dumortier J, et al. Ribavirin for Chronic Hepatitis E Virus Infection in Transplant Recipients. *N Engl J Med*. mars 2014;370(12):1111- 20.
110. Gerolami R, Borentain P, Raissouni F, Motte A, Solas C, Colson P. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol*. sept 2011;52(1):60- 2.
111. Pischke S, Hardtke S, Bode U, Birkner S, Chatzikyrkou C, Kauffmann W, et al. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int*. mai 2013;33(5):722- 6.
112. Péron JM, Abravanel F, Guillaume M, Gérolami R, Nana J, Anty R, et al. Treatment of autochthonous acute hepatitis E with short-term ribavirin: a multicenter retrospective study. *Liver Int*. déc 2015;36(3):328- 33.
113. Tavitian S, Peron J-M, Huguet F, Kamar N, Abravanel F, Beyne-Rauzy O, et al. Ribavirin for Chronic Hepatitis Prevention among Patients with Hematologic Malignancies. *Emerg Infect Dis*. août 2015;21(8):1466- 9.



114. Dalton HR, Kamar N, Baylis SA, Moradpour D, Wedemeyer H, Negro F. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* juin 2018;68(6):1256- 71.
115. Debing Y, Gisa A, Dallmeier K, Pischke S, Bremer B, Manns M, et al. A mutation in the hepatitis E virus RNA polymerase promotes its replication and associates with ribavirin treatment failure in organ transplant recipients. *Gastroenterology.* nov 2014;147(5):1008- 11.
116. Lhomme S, Garrouste C, Kamar N, Saune K, Abravanel F, Mansuy J-M, et al. Influence of Polyproline Region and Macro Domain Genetic Heterogeneity on HEV Persistence in Immunocompromised Patients. *J Infect Dis.* janv 2014;209(2):300- 3.
117. Todt D, Gisa A, Radonic A, Nitsche A, Behrendt P, Suneetha PV, et al. In vivo evidence for ribavirin-induced mutagenesis of the hepatitis E virus genome. *Gut.* oct 2016;65(10):1733- 43.
118. Debing Y, Ramière C, Dallmeier K, Piorkowski G, Trabaud M-A, Lebossé F, et al. Hepatitis E virus mutations associated with ribavirin treatment failure result in altered viral fitness and ribavirin sensitivity. *J Hepatol.* sept 2016;65(3):499- 508.
119. Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012: étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013. 88 p.
120. Monnereau A, Uhry Z, Bossard N, Cowppli-Bony A, Voirin N, Delafosse P, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 - Partie 2 : hémopathies malignes. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2016. 144 p.
121. Mansuy J-M, Huynh A, Abravanel F, Recher C, Peron JM, Izopet J. Molecular Evidence of Patient-to-Patient Transmission of Hepatitis E Virus in a Hematology Ward. *Clin Infect Dis.* févr 2009;48(3):373- 4.
122. le Coutre P, Meisel H, Hofmann J, Rocken C, Vuong GL, Neuburger S, et al. Reactivation of hepatitis E infection in a patient with acute lymphoblastic leukaemia after allogeneic stem cell transplantation. *Gut.* mai 2009;58(5):699- 702.
123. Versluis J, Pas SD, Agteresch HJ, Man RA de, Maaskant J, Schipper MEI, et al. Hepatitis E virus: an underestimated opportunistic pathogen in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* août 2013;122(6):1079- 86.
124. Abravanel F, Mansuy J-M, Huynh A, Kamar N, Alric L, Peron J-M, et al. Low risk of hepatitis E virus reactivation after haematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol.* juin 2012;54(2):152- 5.
125. Legrand-Abravanel F, Mansuy J-M, Dubois M, Kamar N, Peron J-M, Rostaing L, et al. Hepatitis E Virus Genotype 3 Diversity, France. *Emerg Infect Dis.* janv 2009;15(1):110- 4.
126. Alric L. Chronic Hepatitis E Virus Infection: Successful Virologic Response to Pegylated Interferon- $\alpha$  Therapy. *Ann Intern Med.* juill 2010;153(2):135.
127. Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, Garrouste C, Dubois M, Mansuy J-M, et al. Characteristics of Autochthonous Hepatitis E Virus Infection in Solid-Organ Transplant Recipients in France. *J Infect Dis.* sept 2010;202(6):835- 44.





128. Tudesq J-J, Cartron G, Rivière S, Morquin D, Iordache L, Mahr A, et al. Clinical and microbiological characteristics of the infections in patients treated with rituximab for autoimmune and/or malignant hematological disorders. *Autoimmun Rev.* févr 2018;17(2):115- 24.
129. Schaefer M, Mauss S. Hepatitis C treatment in patients with drug addiction: clinical management of interferon-alpha-associated psychiatric side effects. *Curr Drug Abuse Rev.* juin 2008;1(2):177- 87.
130. Hammond SP, Chen K, Pandit A, Davids MS, Issa NC, Marty FM. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients treated with ibrutinib. *Blood.* avr 2018;131(17):1987- 9.
131. de Jésus Ngoma P, Kabamba B, Dahlqvist G, Sempoux C, Lanthier N, Shindano T, et al. Occult HBV reactivation induced by ibrutinib treatment: a case report. *Acta Gastro-Enterol Belg.* déc 2015;78(4):424- 6.
132. Martin ST, Cardwell SM, Nailor MD, Gabardi S. Hepatitis B Reactivation and Rituximab: A New Boxed Warning and Considerations for Solid Organ Transplantation: HBV Reactivation With Rituximab. *Am J Transplant.* avr 2014;14(4):788- 96.
133. Varughese T, Taur Y, Cohen N, Palomba ML, Seo SK, Hohl TM, et al. Serious Infections in Patients Receiving Ibrutinib for Treatment of Lymphoid Cancer. *Clin Infect Dis.* sept 2018;5(67):687- 92.
134. Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther.* oct 2017;34(10):2232- 73.
135. Kamar N, Lhomme S, Abravanel F, Cointault O, Esposito L, Cardeau-Desangles I, et al. An Early Viral Response Predicts the Virological Response to Ribavirin in Hepatitis E Virus Organ Transplant Patients: Transplantation. oct 2015;99(10):2124- 31.
136. Abravanel F, Lhomme S, Rostaing L, Kamar N, Izopet J. Protracted Fecal Shedding of HEV During Ribavirin Therapy Predicts Treatment Relapse. *Clin Infect Dis.* janv 2015;60(1):96- 9.
137. Lhomme S, Kamar N, Nicot F, Ducos J, Bismuth M, Garrigue V, et al. Mutation in the Hepatitis E Virus Polymerase and Outcome of Ribavirin Therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2016;60(3):1608- 14.





## Serment de Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.





## Hépatite E en oncohématologie

---

Nous avons étudié une cohorte de 53 patients au CHU de Toulouse ayant eu une hépatite E au cours de leur hémopathie maligne. Leur clinique à la phase aiguë était peu symptomatique, avec un seul cas d'ictère et des transaminases faiblement élevées, mais a conduit au changement de chimiothérapie anticancéreuse pour 26,4% d'entre eux. Nous avons examiné les populations traitées par la ribavirine (n = 33) et comparés les bons et les mauvais répondeurs. Ces derniers avaient une virémie plus élevée à l'initiation au traitement, elle était souvent positive après 1 mois de traitement. De plus, à l'initiation au traitement, leur élévation des transaminases était moins élevée que celle des bons répondeurs. Les diminutions de posologies et de l'administration de l'EPO étaient plus fréquentes chez les mauvais répondeurs. Tous ces critères pourraient être pris en compte dans le suivi de ce type de patient, pour améliorer leur prise en charge thérapeutique.

---

Mots-clés : Virus de l'hépatite E, VHE, ribavirine, oncohématologie

## Hepatitis E in oncohaematology

---

We studied a cohort of 53 patients at the University Hospital of Toulouse who had hepatitis E during their haematological malignancy. Their acute-phase clinic was mildly symptomatic, with only one case of jaundice and low elevation of transaminases, but led to a modification in cancer chemotherapy for 26.4% of them. We examined ribavirin-treated populations (n = 33) and compared good and bad responders. The latter had a higher viremia at initiation of treatment, it was often positive after 1 month of treatment. In addition, at initiation of treatment, their transaminases levels were lower than that of good responders. Decreases in dosages and administration of EPO were more frequent. All these criteria could be taken into account in the follow-up of this kind of patient, to improve their therapeutic management.

---

Keywords: Hepatitis E virus, HEV, ribavirin, oncohaematology

