

Année 2018

2018 TOU3 1701

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPÉCIALITÉ BIOLOGIE MÉDICALE

Présentée et soutenue publiquement
par

Raphaëlle JOFFRAY

Le 6 avril 2018

RÉPONSE HUMORALE DIRIGÉE CONTRE LE VIRUS DE L'HÉPATITE E CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTÉS D'ORGANES

Directeur de thèse : Dr Florence ABRAVANEL

JURY :

Monsieur le Professeur Jacques IZOPET	Président
Monsieur le Professeur Christophe PASQUIER	Assesseur
Monsieur le Professeur Nassim KAMAR	Assesseur
Monsieur le Professeur Jean-Marie PERON	Assesseur
Madame le Docteur Florence ABRAVANEL	Assesseur

TABLEAU du PERSONNEL HU

des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2017

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOG Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur MURAT	Professeur SIMON Jacques
Professeur MANELFE Claude	Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur LOUVET P.	Professeur ARBUS Louis
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CARATERO Claude	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur ADER Jean-Louis	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAZORTHES Yves	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis	Professeur CHAP Hugues
Professeur JOFFRE Francis	Professeur LAURENT Guy
Professeur BONEU Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. GAME Xavier	Urologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. LEBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-Entérologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. LANGIN Dominique	Nutrition		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne		
M. LAUWERD Frédéric	Anatomie		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAUDA Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHACHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-Entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A. Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologique
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANNICK Béatrice	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H. 2ème classe

M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loïc	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
---------------------------	-------------------

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L.
Pr WOIGARD Virginie

M.C.U. - P.H.

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLIZEZENKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emile	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISGANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jili	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme EGOURROU Brigitte

Maitres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan
Dr LATROUS Lella

Remerciements aux membres du jury

Je souhaite remercier Jacques Izopet pour m'avoir proposé ce sujet de thèse, et pour avoir accepté d'être le Président de mon jury.

Je remercie très chaleureusement Florence Abravanel pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse, et pour le temps qu'elle a patiemment consacré à la relire et à suggérer des corrections et des ajustements, ainsi que pour ses conseils avisés tout au long de mes stages d'interne.

Je remercie Christophe Pasquier pour sa pédagogie en cours de DES, mais aussi pour son inimitable sens de l'humour qui a contribué à égayer mes stages en virologie et mes repas à l'internat.

Je voudrais également remercier Nassim Kamar et Jean-Marie Péron pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. La présence d'experts dans le traitement des patients atteints d'hépatites virales ou d'autres pathologies nous rappelle que tout le travail effectué au laboratoire ne concerne pas que des « petits tubes », mais que nous sommes bien, indirectement, au service des patients.

Remerciements personnels

J'aimerais remercier tous les biologistes, techniciens de laboratoire et cliniciens qui ont contribué à ma formation.

Je souhaite remercier particulièrement les techniciens de sérologie qui m'ont aidé à réaliser des analyses complémentaires pour certains patients inclus dans cette thèse.

Je remercie aussi Jean-Michel Mansuy, grand maître ès MOLIS, pour ses conseils qui m'ont permis d'extraire plus rapidement mes données des entrailles de ce merveilleux logiciel.

Je voudrais également adresser mes remerciements :

À tous les internes avec qui j'ai travaillé durant ces 4 années de formation, en particulier : Marion, Karen, Morgane, Isabelle, Thibault, Claudia, Etienne, Elodie, Grégoire, Noémie, Jules, Alice-Anne, Agnès, Samuel, Laurie, Lucie, Sarah, Carole, Manu, Hélène, Hadrien et Sandrine. Et aux petits niveaux 1 de bactériologie, bien sûr.

À mes amis.

Et à Nicolas.

*Hâtez-vous lentement, et, sans perdre courage,
Vingt fois sur le métier remettez votre ouvrage
Polissez-le sans cesse et le repolissez ;
Ajoutez quelquefois, et souvent effacez.*

Nicolas Boileau

Table des matières

Remerciements aux membres du jury	7
Remerciements personnels	8
Introduction	3
Généralités sur le virus de l'hépatite E	3
Épidémiologie.....	4
Répartition géographique des géotypes	4
Épidémiologie des pays en développement.....	5
Épidémiologie des pays industrialisés	5
Clinique	9
Hépatites aiguës chez l'immunocompétent	9
Infections chroniques chez les immunodéprimés.....	9
Manifestations extra-hépatiques	10
Diagnostic de l'infection par le VHE	11
Marqueurs biologiques	11
Stratégie diagnostique	12
Traitement.....	13
Traitement des infections aiguës	13
Traitement des infections chroniques	13
Vaccin.....	15
Objectif	16
Matériel et Méthodes	17
Patients	17
Échantillons	17
Dosage des IgM.....	18
Méthode	18
Interprétation des résultats.....	18

Dosage des IgG.....	19
Méthode	19
Interprétation des résultats.....	19
Quantification des IgG.....	20
Statistiques.....	20
Résultats	21
Réponse humorale à la phase aiguë de l'infection par le VHE	21
Réponse IgM	21
Réponse IgG	23
Réponse humorale à la phase chronique de l'infection	27
Réponse IgM	27
Réponse IgG	28
Réponse humorale après la guérison de l'infection.....	29
Réponse IgM	29
Réponse IgG	31
Cinétiques individuelles des IgG au cours de l'étude.....	35
Discussion.....	38
Bibliographie	44

Introduction

Généralités sur le virus de l'hépatite E

Le virus de l'hépatite E (VHE) a été identifié en 1983 au cours d'une épidémie d'hépatites non A – non B chez des soldats soviétiques déployés en Afghanistan (Balayan et al., 1983). Il appartient à la famille des *Hepeviridae*, divisée en deux genres : *Orthohepevirus* et *Piscihepevirus*. Le genre *Orthohepevirus* comporte quatre espèces : A, B, C et D. Au sein de l'espèce *Orthohepevirus A*, 7 génotypes ont été identifiés. Les génotypes 1 et 2 infectent exclusivement l'homme, alors que les génotypes 3 et 4 infectent également les animaux (porcs, sangliers, cerfs, mangoustes...) (Smith et al., 2015). Le virus du lapin, classé au sein du génotype 3, infecte également l'homme (Abravanel et al., 2017; Izopet et al., 2012). Les génotypes 5 et 6 ont été retrouvés chez le sanglier. Un cas d'infection humaine par le génotype 7, dont le réservoir animal est le chameau, a été décrit (Lee et al., 2016). Tous les génotypes appartiennent au même sérotype. L'espèce *Orthohepevirus B* infecte les poulets, *Orthohepevirus C* infecte les rats et les furets, et *Orthohepevirus D* les chauves-souris. Le genre *Piscihepevirus* ne comporte qu'une espèce, *Piscihepevirus*, à laquelle appartient le virus identifié chez la truite.

Le génome du VHE est un ARN simple brin de polarité positive mesurant environ 7,2 kb, comportant une coiffe en 5' et une queue polyadénylée en 3' (**Figure 1**). Il est divisé en trois cadres de lecture ouverts (*Open Reading Frames – ORF*) : ORF1, ORF2 et ORF3. De plus, un ORF4 a été découvert, uniquement pour le génotype 1 (Nair et al., 2016). Le premier cadre de lecture code pour une polyprotéine comportant plusieurs domaines fonctionnels : la méthyltransférase, le domaine Y, la région riche en proline, le domaine X (ou macro-domaine), l'hélicase et l'ARN polymérase ARN-dépendante. ORF2 code pour la protéine de capsid, divisée en 3 domaines : S (*shell*), M (*middle domain*) et P (*protruding domain*). Le troisième cadre de lecture chevauche partiellement ORF2 et code pour une petite phosphoprotéine ORF3, qui jouerait un rôle dans la sortie des virions des cellules infectées (Yamada et al., 2009).

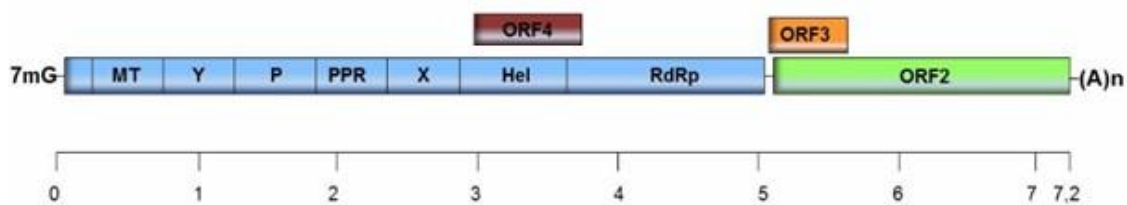


Figure 1. Structure du génome du virus de l'hépatite E. MT : méthyltransférase, Y : domaine Y, P : cystéine-protéase, PPR : Polyproline region (région riche en proline), X : domaine X, Hel : hélicase, RdRp : ARN-polymérase ARN-dépendante, ORF : Open Reading Frame (cadre de lecture ouvert). L'échelle de taille est donnée en kilobases. D'après Lhomme et al., 2016a.

Épidémiologie

Répartition géographique des génotypes

Les génotypes 1 et 2 sont retrouvés dans les pays en développement de l'Asie, du sous-continent indien et de l'Afrique. Le génotype 3 est présent dans les pays industrialisés. Le génotype 4 est retrouvé majoritairement en Asie du Sud-Est (**Figure 2**).

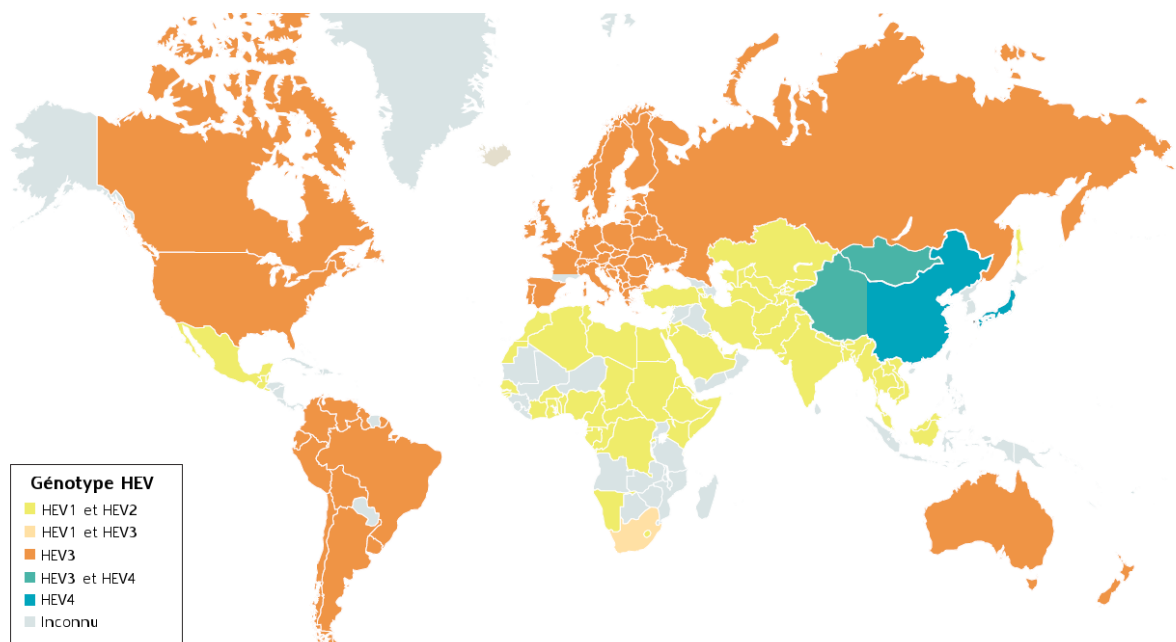


Figure 2. Répartition mondiale des génotypes du virus de l'hépatite E. Les données manquantes sont signalées en blanc. Adapté de Kamar et al., 2017.

Épidémiologie des pays en développement

Les symptômes sont détectés chez individus jeunes, avec une moyenne d'âge située entre 15 et 30 ans (Kamar et al., 2014a). La principale source d'infection est hydrique, avec une contamination fécale des eaux de boisson. Les autres modes de contamination sont plus minoritaires, mais néanmoins présents : ainsi, dans la région du Cachemire en Inde, 1 donneur de sang sur 27 (3.7 %) est virémique (Khuroo et Khuroo, 2016). Des cas de transmission directe entre individus ont été décrits au cours d'épidémies en Ouganda et au Soudan (Howard et al., 2010 ; Spina et al., 2017).

D'après l'OMS, le VHE est la principale cause d'ictère dans le monde avec 20 millions d'infections chaque année et 56000 décès, survenant essentiellement dans les pays en développement. Les infections à génotype 1 et 2 au cours de la grossesse sont responsables d'une surmortalité importante, avec jusqu'à 30 % de décès maternels au cours du 3^e trimestre (Kumar et al., 2004; Navaneethan et al., 2008). Elles sont associées à une transmission *in utero* dans 23,3 à 50 % des cas (Kumar et al., 2001). Elles entraîneraient 3000 décès fœtaux chaque année (Krain et al., 2014).

Épidémiologie des pays industrialisés

Les sujets symptomatiques ont en moyenne plus de 50 ans et sont majoritairement de sexe masculin (Kamar et al., 2014a). La majorité des cas est liée à une contamination zoonotique, à partir du réservoir animal. Il existe différents modes de contaminations (**Figure 3** et **Tableau 1**) :

Les **contaminations d'origine alimentaire** liées à la consommation de viande de porc ou de gibier insuffisamment cuits sont la principale cause d'infection (Kamar et al., 2014a). Les particules virales restent stables après avoir été chauffées une heure à 56°C, et une température de cuisson de 71°C pendant 20 minutes doit être atteinte pour inactiver le virus (Barnaud et al., 2012; Emerson et al., 2005). Plusieurs études européennes ont montré que la séroprévalence des IgG était corrélée à la consommation de gibier et de porc (Legrand-Abravanel et al., 2010; Mansuy et al., 2016; Wichmann et al., 2008). Outre la viande de porc, du génome viral a été retrouvé dans plusieurs produits alimentaires, tel que les abats de porc dont le foie, de cerf, et de sanglier, des coquillages, des moules et des huîtres (Van der Poel, 2014). D'autres produits d'origine animale, comme le lait de vache non pasteurisé,

pourraient constituer des sources d'infection supplémentaires, comme cela a été montré dans une étude chinoise (Huang et al., 2016). Ces résultats n'ont cependant pas été confirmés par une étude allemande (Baechlein and Becher, 2017).

Le **contact direct avec le réservoir animal** est également responsable de contaminations, comme en témoigne la prévalence plus élevée chez les vétérinaires travaillant avec des porcs (Meng et al., 2002). Un cas de transmission par contact avec un cochon de compagnie a également été décrit (Renou et al., 2007).

Une **contamination d'origine environnementale** existe également dans les pays occidentaux. Du virus a été mis en évidence dans les effluents de ferme (Rosa et al., 2017), dans l'eau d'irrigation de cultures (Kokkinos et al., 2017), dans les eaux de station d'épuration non traitées (Li et al., 2017; Miura et al., 2016), et dans des fruits de mer recueillis à proximité de sorties d'égouts en mer (Crossan et al., 2012 ; Mesquita et al., 2016). Une séroprévalence inférieure chez les individus buvant de l'eau en bouteille a également été mise en évidence, suggérant une transmission hydrique (Mansuy et al., 2016).

La **transfusion** par du sang provenant de donneurs asymptomatiques est un facteur de risque émergent. La prévalence de la détection d'ARN viral chez les donneurs est variable selon les pays : 1/1240 en Allemagne, 1/658 aux Pays-Bas, 1/2848 au Royaume-Uni (Petrik et al., 2016). En France, la prévalence est actuellement estimée à 1 don positif sur 744 (Gallian et al., 2017). À l'heure actuelle, la recherche d'une virémie VHE lors des dons du sang n'est pas systématique en France.

Quelques cas de transmission suite à la **transplantation d'un organe solide infecté** ont également été décrits : la transplantation d'un foie infecté issu d'un donneur asymptomatique a entraîné une cirrhose et ultérieurement le décès du receveur (Schlosser et al., 2012). Deux reins issus d'un même donneur ont entraîné des infections chez les receveurs (Pourbaix et al., 2017).

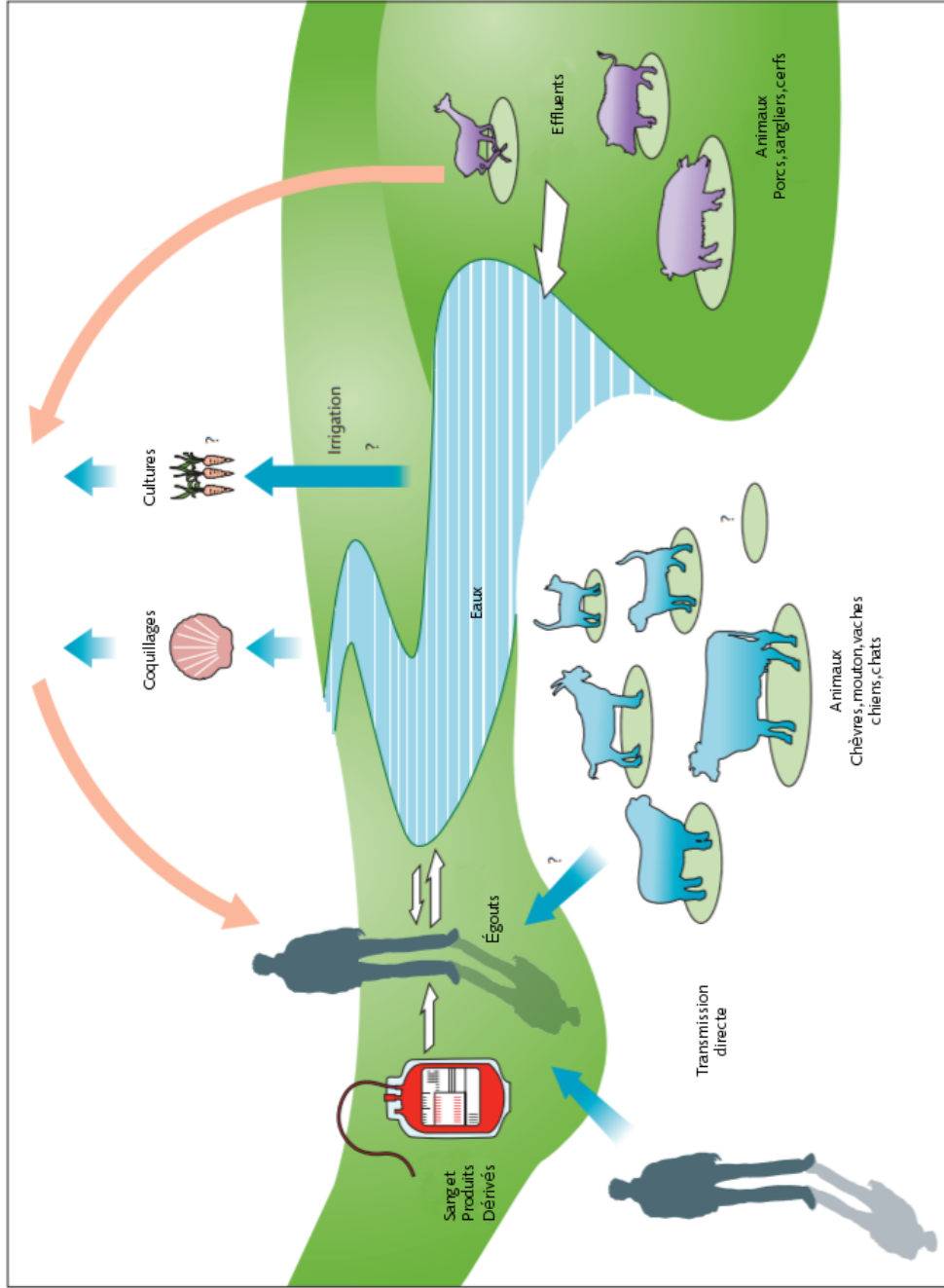


Figure 3. Voies de contamination par le virus de l'hépatite E dans les pays industrialisés. Différentes voies de contamination coexistent et sont imbriquées : alimentaire, environnementale, par contact direct, par transfusion. Adapté de Kamar et al., 2012.

Tableau 1. Épidémiologie de l'infection par le virus de l'hépatite E.
Adapté de Kamar et al., 2014a

	Pays en développement	Pays industrialisées
Génotypes	1 et 2	3 et 4
Sources de contamination	Humaine	Zoonotique (porcs principalement)
Voies de contamination	Hydrique	Viande de porc contaminée, exposition directe, environnement contaminé
Contaminations transfusionnelles	Oui	Oui
Séroprévalence	Rare en dessous de 15 ans, s'accroît fortement entre 15 et 30 ans	Augmente avec l'âge
Taux d'attaque	1 sur 2	67 à 98 % des patients affectés sont asymptomatiques
Contamination de personne à personne	Faible	Non
Saisonnalité	Oui, les épidémies surviennent durant la mousson et les périodes d'inondation	Non

Clinique

Hépatites aiguës chez l'immunocompétent

La plupart des infections chez l'individu immunocompétent sont asymptomatiques ou paucisymptomatiques et rapidement résolutives (Hartl et al., 2016). Après une période d'incubation de 2 à 6 semaines, les sujets symptomatiques peuvent développer des signes généraux à type d'asthénie, anorexie, fièvre, arthralgies, nausées, douleurs abdominales et vomissements. Une hépatomégalie est parfois présente et un ictère est retrouvé chez 67,7 % des patients (Mansuy et al., 2009).

Chez la femme enceinte, l'infection par les génotypes 1 et 2 induit des éclampsies, des hémorragies et des hépatites fulminantes. L'infection durant la grossesse provoque également des avortements et des accouchements prématurés, aboutissant parfois au décès fœtal (Pérez-Gracia et al., 2017).

L'infection à VHE chez les patients ayant une hépatopathie sous-jacente entraîne une surmortalité et une morbidité importante (Hamid et al., 2002; Péron et al., 2007).

Infections chroniques chez les immunodéprimés

Une infection chronique par le VHE est définie par une persistance du virus supérieure à 3 mois (Kamar et al., 2013). Ces infections sont généralement peu symptomatiques.

La quasi-totalité des infections chroniques sont liées au génotype 3, mais un cas lié au génotype 4 a été décrit en 2015 chez un transplanté hépatique aux Etats-Unis (Perumpail et al., 2015), 3 cas chez des transplantés rénaux à Hong-Kong (Sridhar et al., 2018), ainsi qu'un cas lié au génotype 1 en Inde en 2016 chez un enfant sous chimiothérapie (Singh et al., 2016). Il n'y a pas de cas répertorié d'infection chronique par le génotype 2.

Les patients les plus à risque d'infection chronique sont les patients transplantés d'organe(s) solide(s) adultes (Gérolami et al., 2008; Kamar et al., 2008a) ou de pédiatrie (Halac et al., 2012), les patients infectés par le VIH ayant un taux de lymphocytes T CD4 bas (Dalton et al., 2009) et les patients d'oncohématologie (Ollier et al., 2009; Tavitian et

al., 2010; Versluis et al., 2013). Environ 10 % des transplantés infectés vont développer une cirrhose dans les 2 ans suivant d'infection (Kamar et al., 2011).

Chez les patients transplantés d'organe(s) solide(s), l'incidence de l'infection est de 0.9 à 3.5 % et le passage à la chronicité survient dans environ 66 % des cas (Kamar et al., 2014a). Les principaux facteurs prédictifs d'infection chronique sont un traitement immunosuppresseur avec le tacrolimus, et un taux de plaquette bas (Kamar et al., 2011). La réponse immunitaire de l'hôte est également impliquée dans la persistance du virus : un taux de lymphocytes CD4 bas (Kamar et al., 2008b), des concentrations sériques de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 et du récepteur soluble de l'IL-2 bas, ainsi qu'un taux sérique augmenté de chimiokines favorisant le recrutement hépatique des leucocytes ont été mis en évidence chez les sujets évoluant vers une infection chronique (Lhomme et al., 2012). Une diminution de la réponse adaptative T VHE-spécifique a été mise en évidence chez les sujets ayant une infection chronique comparativement aux sujets sains et aux sujets ayant spontanément guéri (Abravanel et al., 2016a ; Suneetha et al., 2012). Une modification de la réponse immunitaire innée a également été détectée à la phase aiguë de l'infection : chez les patients transplantés d'organes solides, l'activation de certains lymphocytes $\gamma\delta$ et la proportion de lymphocytes $\gamma\delta$ « naïfs » était augmentée par rapport aux patients contrôles (transplantés d'organes non infectés par VHE) (Abravanel et al., 2016b). Une plus grande diversité des quasi-espèces dès la phase aiguë a été mise en évidence chez les patients chroniquement infectés par rapport aux patients ayant eu une infection résolutive (Lhomme et al., 2012).

Manifestations extra-hépatiques

Plusieurs types de symptômes extra-hépatiques associées à l'infection par le VHE ont été décrits, aussi bien chez les immunocompétents que chez les immunodéprimés (Kamar et al., 2016a). On retrouve des manifestations neurologiques à type de syndrome de Guillain-Barré (van den Berg et al., 2014; Sood et al., 2000), d'amyotrophie névralgique (Darteviel et al., 2015; Eijk et al., 2014) et d'encéphalite/encéphalomyélite (Chen et al., 2014; Vries et al., 2014), des atteintes rénales avec des cryoglobulinémies et des glomérulonéphrites (Guinault et al., 2016 ; Kamar et al., 2005). Il existe d'autres atteintes plus rares : pancréatites, thrombopénies, myasthénies et purpura de Henoch-Schöenlein (Kamar et al., 2016a).

Diagnostic de l'infection par le VHE

Marqueurs biologiques

Plusieurs marqueurs biologiques contribuent au diagnostic de l'infection par le VHE : les transaminases hépatiques (ALAT et ASAT), les immunoglobulines M (IgM) anti-VHE, les immunoglobulines A (IgA) les immunoglobulines G (IgG) anti-VHE, l'ARN viral recherché dans le sang ou dans les selles et l'antigène VHE.

Le dosage des alanine amino-transférases est indiqué afin d'évaluer de rechercher une cytolysé hépatique. Leur élévation peut être très importante, pouvant excéder 1000 UI/L (Kamar et al., 2014a). Cependant, elle peut être plus faible, voire inexistante, dans les atteintes neurologiques (Dalton et al., 2017).

Les IgM sont les premiers anticorps à apparaître au cours d'une infection par le VHE. Les IgG apparaissent plus tardivement et persistent pendant une période plus longue dont la durée est mal définie. Chez certains patients, une persistance supérieure à 14 ans a été mise en évidence (Schemmerer et al., 2017).

L'ARN VHE permet d'évaluer la réplique et la persistance du virus.

L'apparition de l'Ag VHE (protéine ORF2 soluble) est contemporaine de celle de l'ARN (**Figure 4**).

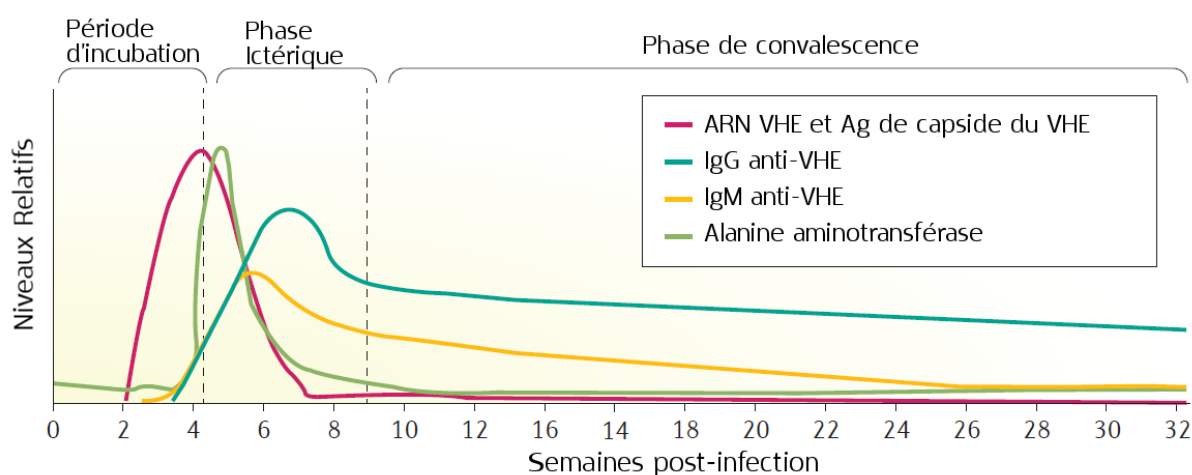


Figure 4. Cinétique des marqueurs biologiques de l'infection par le virus de l'hépatite E.
Adapté de Kamar et al., 2017

Stratégie diagnostique

Chez l'immunocompétent, la recherche d'IgM à l'aide de tests sensibles et spécifiques est suffisante en première intention pour faire le diagnostic d'hépatite E aiguë. Si les IgM sont présents, l'ARN VHE peut être recherché pour confirmer le diagnostic.

Chez l'immunodéprimé, en revanche, l'ARN VHE sera recherché même si les IgM sont négatifs. En effet, la recherche d'IgM dans cette population présente une sensibilité de l'ordre de 80 %, diminuée comparativement aux patients immunocompétents (Abravanel et al., 2013; Pas et al., 2013).

La détection d'ARN VHE dans le sang ou les selles permet de confirmer l'infection. La PCR sur selles est recommandée essentiellement dans le cadre d'un suivi de traitement au cours d'une infection chronique, car l'excrétion dans les selles dure plus longtemps que la virémie. L'excrétion fécale prolongée sous ribavirine est un marqueur prédictif de rechute (Abravanel et al., 2015).

La détection d'IgG isolées est le signe d'une infection ancienne. Les recommandations HAS de Juillet 2017 concernant le diagnostic et le suivi de l'hépatite E ne recommandent cependant pas leur utilisation, en raison de la sensibilité variable des différents tests avec seuil de détection variant de 0,25 UI/mL (WANTAI) à 2,5 UI/mL avec d'autres techniques moins performantes (HAS, 2017).

La recherche d'IgA, en association avec les IgM, permettrait de réduire le nombre de faux positifs (Takahashi et al., 2005). Elles sont cependant peu utilisées.

L'Ag VHE peut être utilisé comme alternative à la PCR si celle-ci n'est pas disponible, par exemple dans les pays en développement. L'Ag VHE est moins sensible que la PCR dans la détection des infections précoces, mais il est cependant plus sensible que les IgM chez les patients immunodéprimés (Trémeaux et al., 2016).

L'algorithme diagnostique utilisé au Centre National de Référence est présenté dans la **Figure 5**.

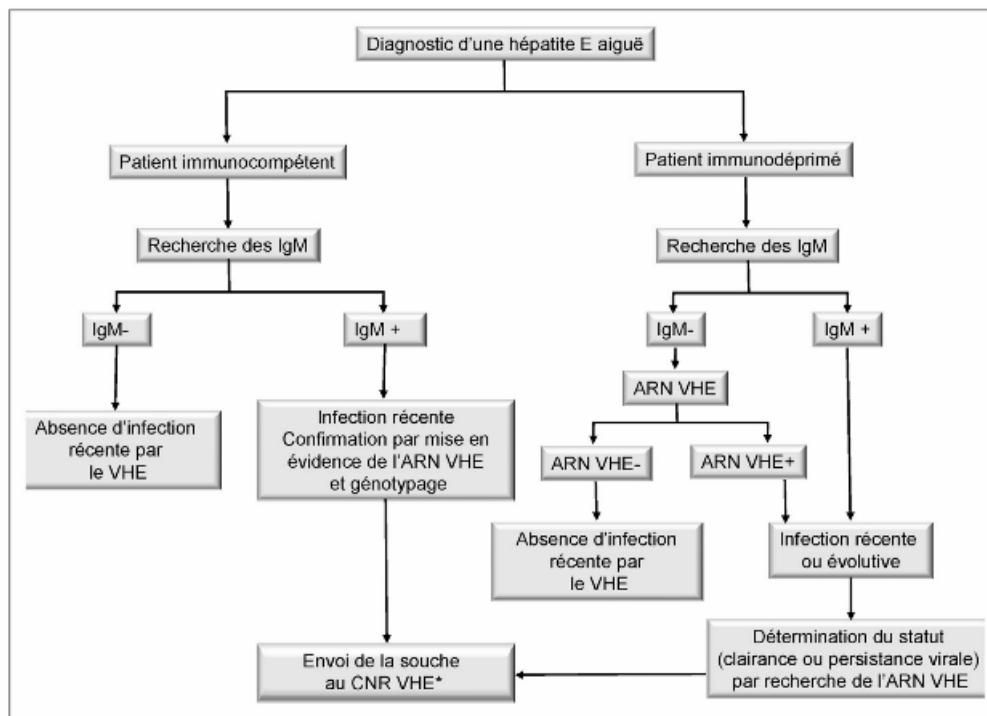


Figure 5. Algorithme diagnostique de l'infection par le VHE au Centre National de Référence.
D'après Izopet et al., 2015.

Traitement

Traitement des infections aiguës

La ribavirine peut être administrée dès la phase aiguë de l'infection chez les patients présentant une forme sévère de la maladie (Péron et al., 2011).

Un traitement pourrait également être indiqué chez les patients présentant des manifestations extra-hépatique de l'infection (Del Bello et al., 2015; Guinault et al., 2016).

Traitement des infections chroniques

En raison du risque d'évolution rapide vers une cirrhose, il est indiqué de traiter les patients transplantés d'organe solide développant une infection chronique (Kamar et al., 2014b). D'autres populations de patients immunodéprimés sont concernées par le traitement : les patients d'hématologie (Tavitian et al., 2015) et les patients infectés par le VIH (Dalton et al., 2011). Dans une population de patients recevant une chimiothérapie, l'administration du traitement dès la phase aiguë a montré son efficacité et son innocuité (Péron et al., 2016; Tavitian et al., 2015). Il n'existe pas à l'heure actuelle d'étude comparant

l'efficacité d'un traitement administré précocement par rapport à une administration plus tardive (Kamar et al., 2016b).

Trois options thérapeutiques sont disponibles :

La **diminution du traitement immunosuppresseur** chez les sujets transplantés d'organes permet d'obtenir une réponse virologique soutenue (RVS) dans 30 % des cas (Kamar et al., 2011).

L'**interféron alpha pegylé**, associé ou non à la ribavirine, est efficace dans 100 % des cas étudiés, mais il ne peut être administré qu'aux patients transplantés de foie, en raison du risque important de rejet qu'il entraîne chez les receveurs d'autres organes (cœur, poumons, pancréas, rein) (Kamar et al., 2016b).

L'efficacité de la **ribavirine** en monothérapie a été démontrée dans plusieurs études (Kamar et al., 2010, 2014b; Pischke et al., 2013) et constitue désormais le traitement de premier choix si la diminution de l'immunosuppression n'est pas efficace ou impossible. Elle est prescrite pour une durée minimale de 3 mois. En cas de persistance d'une virémie et/ou d'une excrétion fécale d'ARN VHE, un traitement plus prolongé est indiqué (Kamar et al., 2014b). Dans un groupe de patients transplantés, une RVS a été obtenue chez 85 % des patients traités par ribavirine (Kamar et al., 2014b). Une mutation de l'ARN polymérase virale (G1634R) a été identifiée chez des patients non répondeurs au traitement par la ribavirine. Cette mutation augmenterait la capacité répliquative du virus (Debing et al., 2014). Toutefois, sa détection au moment de l'initiation du traitement n'est pas associée à l'échec de la monothérapie (Lhomme et al., 2016b). Le traitement par la ribavirine augmenterait l'hétérogénéité virale, de façon réversible à l'arrêt du traitement (Todt et al., 2016).

Pour les patients ne répondant pas au traitement par la ribavirine, il n'existe pour le moment pas de traitement efficace de seconde intention : le sofosbuvir associé à la ribavirine a initialement permis une diminution de la charge virale puis une clairance du virus chez un patient, mais il a rechuté par la suite (Valk et al., 2017). Dans une autre étude, le sofosbuvir en association avec le daclatasvir chez un patient coinfected par le VHE et le VHC n'a pas eu d'effet sur la charge virale VHE (Donnelly et al., 2017).

Vaccin

Le premier vaccin dirigé contre le VHE (vaccin recombinant VHE 239 – HECOLIN®) a été commercialisé en Chine en 2012. Dans un essai randomisé de Phase III mené chez des patients ayant entre 16 et 65 ans, l'efficacité à 4 ans et demi était de 93 % chez les patients ayant reçu les trois injections prévues (Li et al., 2015). Le degré protection conféré par ce vaccin face au VHE de génotype 3 n'est pas connu, et il n'est pas utilisé en Europe à l'heure actuelle.

Objectif

Notre objectif était d'étudier, dans une cohorte de patients transplantés d'organe(s), la réponse humorale anti-VHE, au moment de la phase aiguë et au cours de l'infection chronique et après la guérison.

Matériel et Méthodes

Patients

Cinquante-six patients transplantés d'organes solides ont été inclus dans l'étude, entre novembre 2005 et janvier 2016. Ils ont été suivis jusqu'en mars 2017. Quarante et un ont présenté une infection chronique par le virus de l'hépatite E traitée par ribavirine, et 15 ont eu une infection spontanément résolutive.

Trois patients ont été traités par la ribavirine moins de 3 mois après le diagnostic, car ils présentaient un risque élevé d'évolution vers la chronicité en raison de leur immunosuppression importante, ou de troubles neurologiques. Ils ont été classés dans le groupe des patients ayant une infection chronique.

Une patiente ayant eu une infection chronique a présenté deux rechutes et n'est pas encore guérie. Les organes transplantés étaient le cœur (n=3), le foie (n=15), les poumons (n=1), un rein (n=38), et le pancréas (n=3). Quatre patients ont reçu une double transplantation.

Échantillons

Les IgM et IgG anti VHE ont été recherchées à la phase aiguë de l'infection, puis au cours du suivi ultérieur. Les résultats des sérologies et des PCR effectués jusqu'en mars 2017 ont été inclus dans l'étude.

Dosage des IgM

Méthode

Le dosage a été effectué à l'aide d'un kit de sérologie WANTAI HEV IgM ELISA (réf. WE-7196), selon une méthode d'immunocapture (**Figure 6**). En présence d'IgM anti-VHE, la densité optique (ou absorbance) augmente avec une intensité proportionnelle à la quantité d'anticorps. L'absorbance de la solution est alors mesurée par spectrophotométrie et l'index est calculé en divisant l'absorbance par le cut-off.

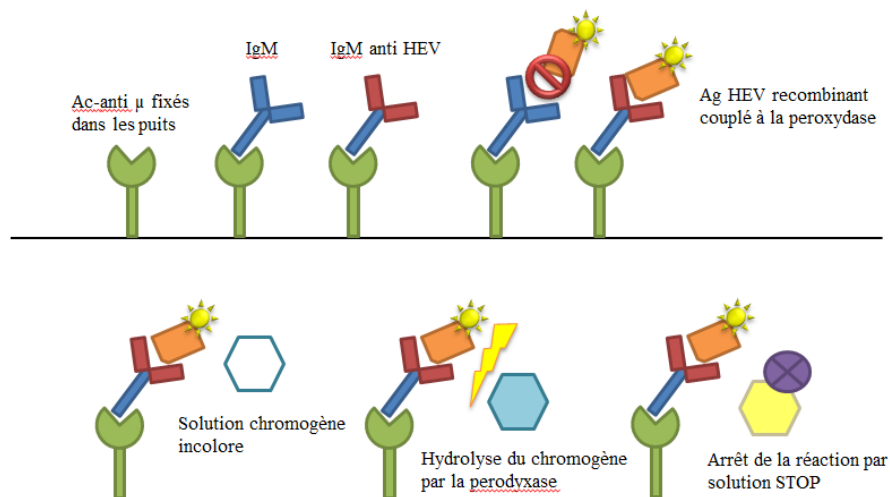


Figure 6 . Détection des IgM anti-VHE par immunocapture.

Interprétation des résultats

Un index inférieur à 0,9 détermine un résultat négatif. Un index supérieur à 1,1 détermine un résultat positif. Un index entre 0,9 et 1,1 est considéré comme douteux. Les échantillons douteux ont été considérés comme positifs si les résultats des échantillons prélevés antérieurement étaient positifs.

Dosage des IgG

Méthode

Le dosage a été effectué à l'aide d'un kit de sérologie WANTAI HEV IgG ELISA (réf. WE-7296), selon une méthode ELISA indirecte en phase solide (**Figure 7**). En présence d'IgG anti-VHE, la densité optique (ou absorbance) augmente avec une intensité proportionnelle à la quantité d'anticorps. L'absorbance de la solution est alors mesurée par spectrophotométrie et l'index est calculé en divisant l'absorbance par le cut-off.

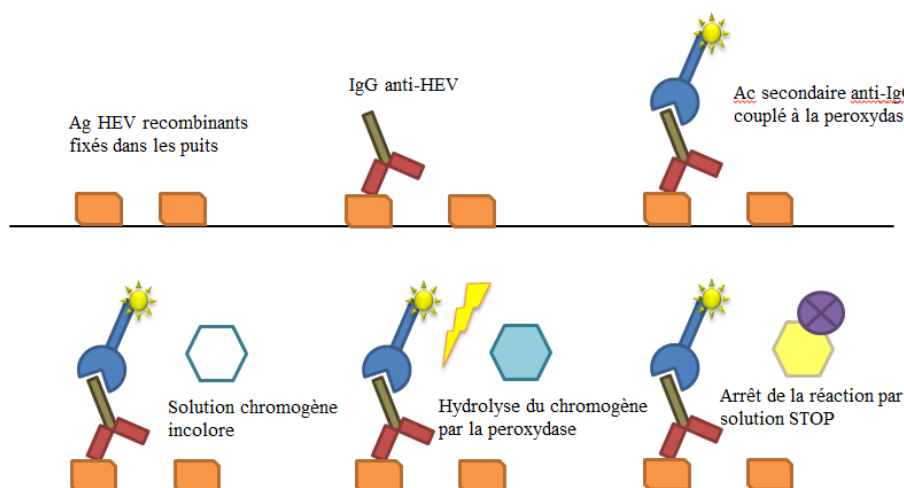


Figure 7. Détection des IgG anti-VHE par ELISA indirecte en phase solide.

Interprétation des résultats

Un index inférieur à 0,9 détermine un résultat négatif. Un index supérieur à 1,1 détermine un résultat positif. Un index entre 0,9 et 1,1 est considéré comme douteux. Les échantillons douteux ont été considérés comme positifs si les résultats des échantillons prélevés antérieurement étaient positifs.

Quantification des IgG

Le titre des IgG anti-VHE a été déterminé grâce à l'utilisation d'une gamme de dilutions, préparée à partir du standard de référence OMS (réf. NIBSC 95/584) (**Figure 8**).

La gamme a été préparée en réalisant des dilutions sériées à partir du standard reconstitué, dont la concentration initiale est de 100 UI/mL.

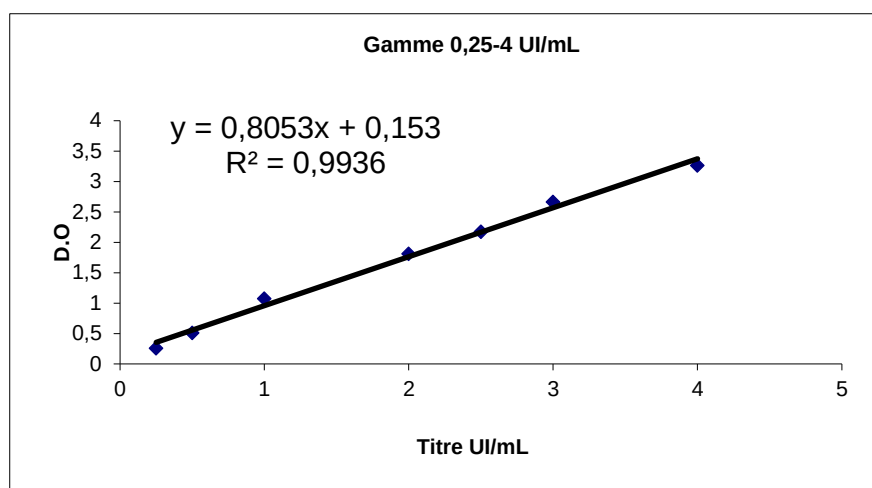


Figure 8. Courbe de calibration des IgG réalisée à l'aide du standard OMS.

En cas d'index hors limite de linéarité (absorbance mesurée $> 3,374$), le sérum était dilué au 1/11^e, voire au 1/100^e puis au 1/500^e si nécessaire pour permettre une quantification. La limite de détection de la technique WANTAI est de 0,25 UI/mL.

Statistiques

Les caractéristiques des patients selon leur profil de réponse IgM ou IgG ont été comparées par un test de Fisher. L'influence des variables quantitatives sur le statut IgM ou IgG a été étudiée au moyen du test de Mann et Whitney. L'association entre la durée de suivi après guérison ou après phase aiguë et le type de profil des patients a été étudiée par un test de Mann et Whitney (IgG). La corrélation entre le titre des IgG et la concentration en ARN viral au moment du diagnostic a été étudiée par le test de corrélation de Pearson. L'évolution du titre des IgG a été étudiée par le test de Wilcoxon sur les groupes appariés.

Résultats

Réponse humorale à la phase aiguë de l'infection par le VHE

L'âge médian des patients au moment de l'infection était 53,5 ans [5-83]. Quarante-deux patients étaient des hommes, 14 des femmes (sex-ratio = 3). Quinze patients ont eu une infection spontanément résolutive, et 41 ont eu une infection chronique traitée par ribavirine. Parmi les patients traités, 55 sur 56 (98,2 %) ont été guéris.

Réponse IgM

A la phase aiguë de l'infection, les IgM étaient détectés chez 43 patients sur 56 (76,8 %) (IgM+) et absents chez 13 patients (23,2 %) (IgM-). La présence ou l'absence d'IgM à la phase aiguë n'était pas liée à l'âge, à l'organe(s) transplanté(s), au sous-type viral, à la concentration d'ARN viral plasmatique au diagnostic ni au traitement immunosuppresseur. On ne retrouvait pas non plus d'association entre la présence ou non d'IgM et l'évolution ultérieure de l'infection (guérison spontanément ou évolution chronique) (**Tableau 2**).

On notait une différence en terme de sexe : le groupe avec IgM positives comportait 36 hommes (83,7 %) et 7 femmes (16,3 %), tandis que le groupe sans IgM positives comportait 6 hommes (46,2 %) et 7 femmes (53,8 %) ($p = 0,01$). De plus, le délai médian entre la transplantation et la phase aiguë différait significativement dans les deux groupes : il était de 67 mois [7 – 236 mois] dans le groupe avec IgM positives, contre 11 mois [0-82 mois] dans le groupe sans IgM positives ($p < 0,01$).

Parmi les 43 patients ayant des IgM, 31 (72,1 %) avaient des IgG présentes au moment de la phase aiguë. Seul 1 patient sur 13 (7,7 %) n'ayant pas d'IgM avait des IgG détectables. Il s'agissait d'une réinfection chez un patient déjà IgG VHE positif au moment de la greffe. Chez ce patient, les IgM n'ont pas été détectées ultérieurement au cours du suivi.

Treize patients n'avaient pas d'IgM lors de la phase aiguë de l'infection. Les IgM ont été détectés ultérieurement chez 7 de ces patients (53,8 %), et n'ont jamais été détectés chez 6 patients (46,2 %), dont 2 patients ayant une hépatite chronique, et 4 patients ayant une hépatite résolutive.

Tableau 2. Caractéristiques des patients en fonction de leur statut IgM au moment de la phase aiguë.

		IgM+		IgM-		p
		(n = 43 / 76,8 %)		(n = 13 / 23,2 %)		
Sexe : n (%)						
	Masculin	36	(83,7)	6	(46,2)	0,01
	Féminin	7	(16,3)	7	(53,8)	
Âge à l'infection : médiane en années (min -max)		54	[5-83]	53	[31-63]	0,55
Organes transplantés* : n (%)						
	Rein	31	(72,1)	7	(53,8)	0,34
	Foie	12	(27,9)	3	(23,1)	
	Cœur	2	(4,7)	1	(7,7)	
	Poumons	0	(0,0)	1	(7,7)	
	Pancréas	2	(4,7)	1	(7,7)	
Délai entre transplantation et infection : médiane en mois (min - max)		67	[7-236]	11	[0-82]	< 0,01
Sous-type viral : n (%)						
	3 a/e/f	30	(69,8)	9	(69,2)	0,78
	3 c/h/i	9	(20,9)	2	(15,4)	
	Non amplifié	4	(9,3)	2	(15,4)	
ARN VHE (log copies/mL) : médiane (min-max)		6,3	[2,9-7,9]	6,1	[2,3-7,8]	0,44
Traitement : n (%)						
	Tacrolimus	34	(79,1)	10	(76,9)	0,52
	Ciclosporine	1	(2,3)	1	(7,7)	
	MMF	34	(79,1)	11	(84,6)	
	Corticoïdes	29	(67,4)	11	(84,6)	
	Azathioprine	3	(7,0)	1	(7,7)	
	Everolimus/Sirolimus	8	(18,6)	0	(0,0)	
Évolution de l'infection : n (%)						
	Résolutive	11	(25,6)	4	(30,8)	0,73
	Chronique	32	(74,4)	9	(69,2)	

*Certains patients ont été transplantés de plus d'un organe.

Réponse IgG

Dès la phase aiguë de l'infection, les IgG étaient détectables chez 32 patients sur 56 (57,1 %) (IgG+) et négatives chez 24 (42, 9%) (IgG-).

Les patients IgG+ et IgG- ne différaient pas significativement en termes de sexe, d'organe(s) transplanté(s), d'âge au moment de l'infection, de sous-type viral, de concentration en ARN viral plasmatique au diagnostic et de traitement immunosuppresseur. L'évolution ultérieure de l'infection n'était pas non plus associée à la présence ou à l'absence d'IgG à la phase aiguë.

Le délai médian entre la transplantation et la phase aiguë de l'infection était de 68 mois [8 – 236 mois] dans le groupe ayant des IgG, et de 20 mois [0-163 mois] dans le groupe n'en ayant pas ($p = 0,01$).

Tableau 3. Caractéristiques des patients en fonction de leur statut IgG au moment de la phase aiguë.

		IgG +		IgG –		p
		(n = 32 / 57,1 %)		(n = 24 / 42,9 %)		
Sexe : n (%)						
	Masculin	27	(84,4)	15	(62,5)	0,12
	Féminin	5	(15,6)	9	(37,5)	
Âge à l'infection : années [min-max]		56	[5-83]	49	[28-70]	0,07
Organes transplantés* : n (%)						
	Rein	24	(75,1)	15	(60,0)	0,17
	Foie	9	(29,2)	6	(25,0)	
	Cœur	1	(3,1)	2	(8,3)	
	Poumons	0	(0,0)	1	(4,2)	
	Pancréas	0	(0,0)	3	(12,5)	
Délai entre transplantation et infection : mois [min-max]		68	[8-236]	20	[0-163]	0,01
Sous-type viral : n (%)						
	3 a/e/f	21	(65,6)	18	(75,0)	0,76
	3 c/h/i	7	(21,9)	4	(16,7)	
	Non amplifié	4	(12,5)	2	(8,3)	
ARN VHE (log copies/mL)		6,2	[2,3-	6,3	[2,3-	0,9
Traitement : n (%)						
	Tacrolimus	26	(81,3)	18	(75,0)	0,89
	Ciclosporine	1	(3,1)	1	(4,1)	
	MMF	27	(84,4)	18	(75)	
	Corticoïdes	21	(65,6)	19	(79,2)	
	Azathioprine	2	(6,3)	2	(8,3)	
	Everolimus/Sirolimus	6	(18,8)	2	(8,3)	
Évolution de l'infection : n (%)						
	Résolutive	10	(31,2)	5	(20,8)	0,54
	Chronique	22	(68,8)	19	(79,2)	

*Certains patients ont été transplantés de plus d'un organe.

Chez les patients présentant des IgG, la répartition des titres au moment du diagnostic était hétérogène avec une médiane à 2,7 UI/mL [0,25 – 400 UI/mL] (**Figure 9**). Parmi les 4 patients qui avaient un titre des IgG supérieur à 100 UI/mL au moment du diagnostic, seul 1 (25 %) a guéri spontanément, les autres ont évolué vers une infection chronique.

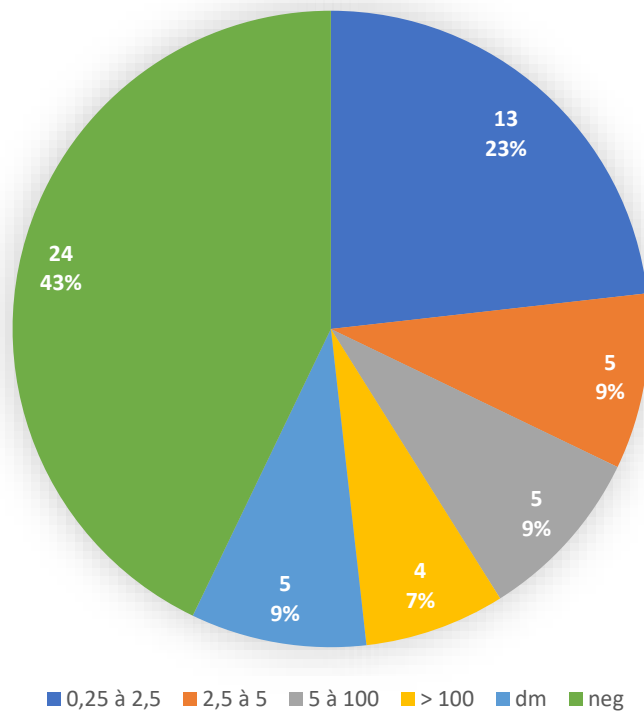


Figure 9. Répartition des titres IgG au moment du diagnostic.

Le seuil de détection était situé à 0,25 UI/mL. Le titrage des IgG n'a pas été effectué pour les sérums antérieurs à août 2011. S'il n'y avait plus de sérum disponible au moment de l'étude, le titre des IgG est considéré comme une donnée manquante (dm).

Il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre le titre des IgG et la concentration en ARN viral plasmatique au moment du diagnostic ($\rho = 0,02$; $p = 0,89$) (**Figure 10**).

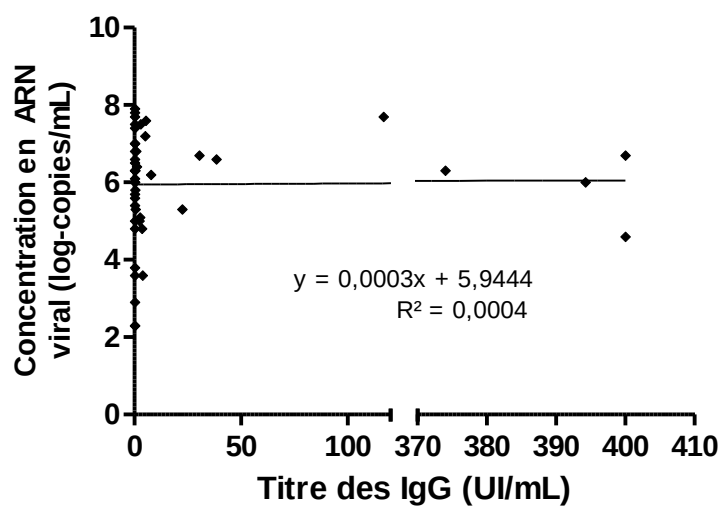


Figure 10. Concentration en ARN viral (Log-copies/mL) au moment du diagnostic en fonction du titre des IgG (UI/mL) au moment du diagnostic.

Le seuil de détection est de 0,25 UI/mL

Réponse humorale à la phase chronique de l'infection

Réponse IgM

Quarante-et-un patients ont eu une infection chronique. La durée médiane de cette infection chronique était de 6 mois [1 – 59 mois]. Parmi ces 41 patients, 32 (78,0 %) avaient des IgM détectables à la phase aiguë.

Seuls 3 patients ayant eu des IgM durant la phase aiguë les ont perdus avant ou pendant la phase chronique.

Les IgM sont apparues au cours de la phase chronique chez 7 patients sur 41 (17,0%), après un délai médian de 8 mois après le diagnostic [1 – 46 mois]. Ces patients n'avaient pas non plus d'IgG détectables au début de la phase chronique.

Après traitement par la ribavirine, la guérison est survenue après un délai médian de 6 mois [1 – 59], et 35 patients ayant eu une infection chronique sur 41 (85,4 %) avaient des IgM détectables pendant la phase chronique de l'infection et à la guérison.

Réponse IgG

Vingt-deux patients ayant une infection chronique sur 41 (53,7 %) avaient des IgG détectables depuis la phase aiguë. Aucun n'a présenté de séroréversion par la suite.

Sur les 19 patients qui n'avaient pas de réponse IgG au moment de la phase aiguë, 15 (78,9 %) ont présenté une réponse IgG au cours de la phase chronique, après un délai médian d'apparition de 4 mois après le diagnostic [1 – 46 mois].

A la guérison, en médiane 6 mois après le diagnostic [1 – 59 mois], 37 / 41 patients ayant eu une infection chronique (90,2%) avaient des IgG détectables.

La **Figure 11** représente la répartition des titres des IgG lors de la guérison.

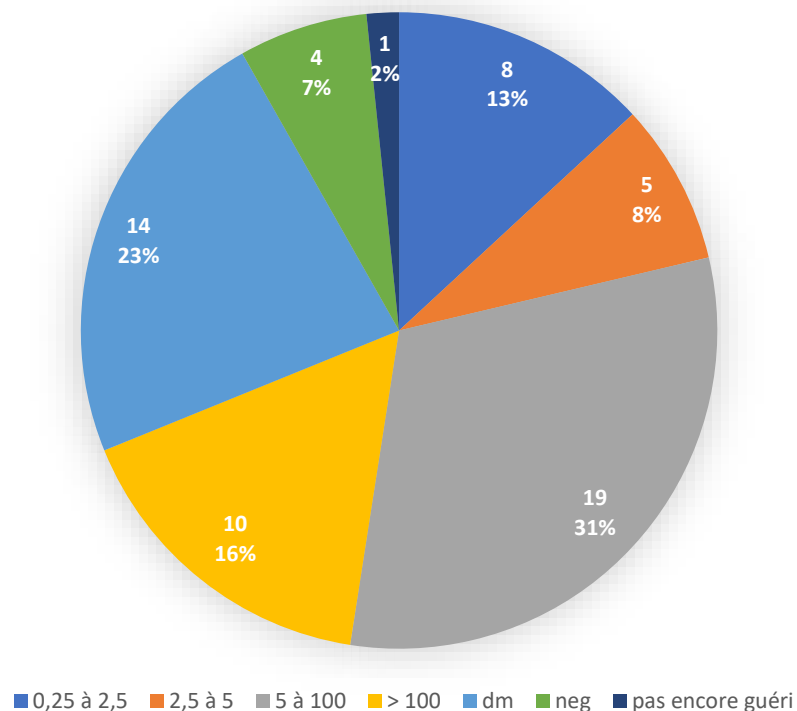


Figure 11. Répartition des titres des IgG au moment de la guérison.
Le seuil de détection était fixé à 0,25 UI/mL. dm : données manquantes

Réponse humorale après la guérison de l'infection

Réponse IgM

Lors de guérison de l'infection, 11 patients sur 15 (73,3 %) ayant eu une infection résolutive et 35 patients sur 40¹ (87,5 %) ayant eu une infection chronique traitée avaient encore des IgM détectables, soit 46 patients sur 55 (83,6 %).

Trente-trois patients n'ont pas eu de séroréversion des IgM au cours du suivi. Chez ces patients, la durée de persistance médiane des IgM était de 18 mois après le diagnostic [5 – 88 mois], et de 10 mois après la guérison [0 – 80 mois] (**Tableau 4** et **Figure 12**).

Entre la guérison et la fin de l'étude, chez 13 patients, les IgM sont devenues négatives après une durée médiane de persistance de 16 mois [0 – 70 mois)].

Tous les patients ayant des IgM détectables après la guérison avaient également des IgG détectables.

Après la guérison, la durée de suivi sérologique était de 29 mois [10 – 85 mois] dans le groupe ayant présenté une séroréversion des IgM et de 10 mois [0 – 80 mois] dans le groupe n'ayant pas présenté de séroréversion ($p < 0,01$).

¹ Un patient ayant eu une infection chronique est exclu, car il n'a pas encore guéri.

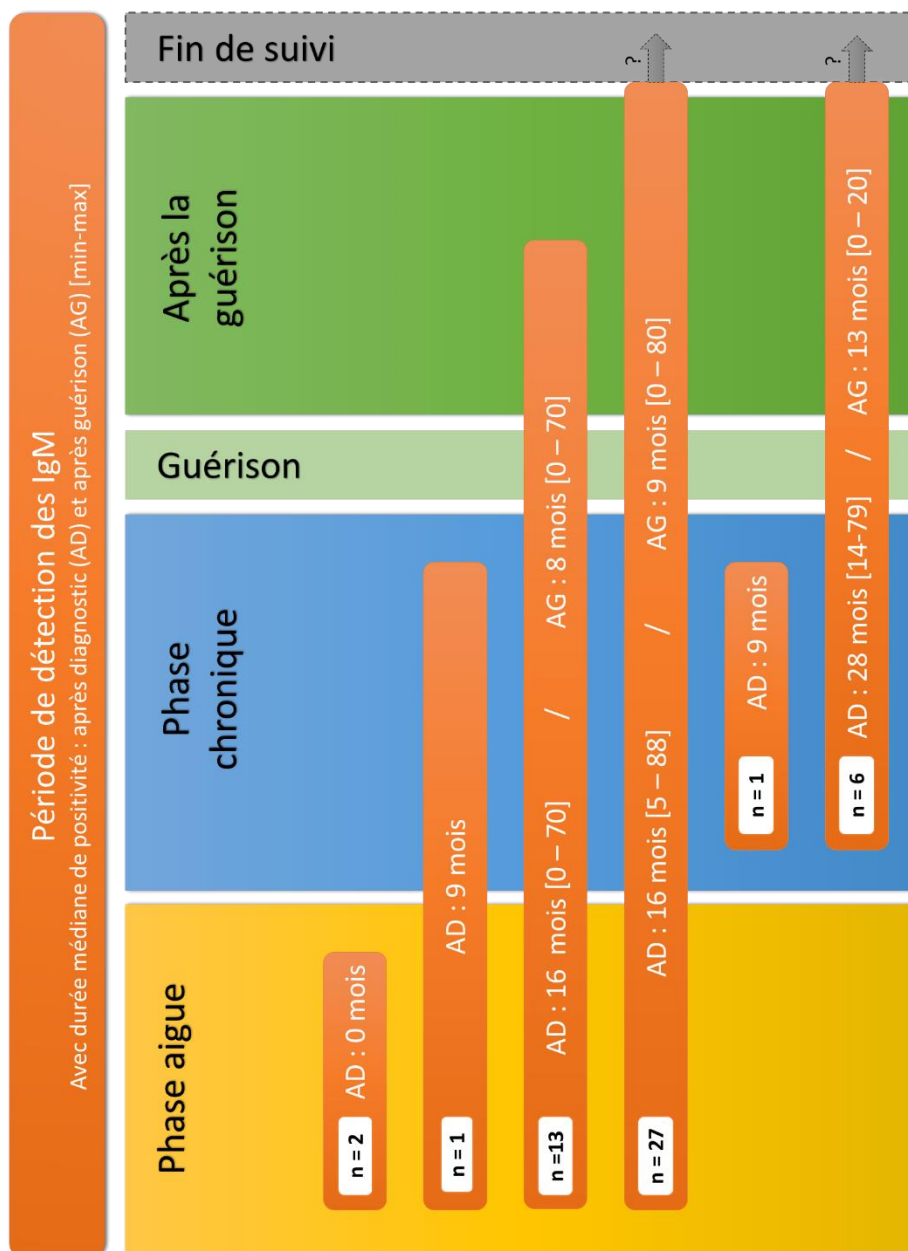


Figure 12. Détection et persistance des IgM. Les résultats sont présentés pour l'ensemble des patients (ayant eu une infection chronique et une infection résolutive). Les barres orange représentent les différents profils de persistance des IgM, avec le moment de leur apparition et le moment de leur disparition, ainsi que le nombre de patient par profil (n). Six patients sur cinquante-six n'ont pas eu d'IgM au cours de l'étude.

Réponse IgG

Au moment de la guérison, 10 patients ayant eu une infection résolutive et 37 patients ayant eu une infection chronique guérie par ribavirine avaient des IgG positives. Deux patients ayant une infection chronique (4,9 %) et deux patients ayant une infection résolutive (13,3 %) n'ont jamais eu d'IgG lors du suivi.

Aucune séroréversion IgG n'est survenue au cours de l'étude. La médiane de suivi après guérison était de 19 mois [$<1 - 85$ mois].

Après la guérison, des IgG sont apparues chez 3 patients ayant une infection résolutive (20 %), et chez 2 patients ayant une infection chronique (4,9 %). Chez les 3 patients ayant une infection résolutive, les IgG sont apparues 5 mois (titre à 24,6 UI/mL), 6 mois (titre à 1,5 UI/mL) et 66 mois (titre à 1,5 UI/mL) après la guérison. Chez deux de ces patients, les IgM étaient détectables à la phase aiguë. Le troisième patient n'a jamais eu d'IgM.

Chez les 2 patients ayant une infection chronique, les IgG sont apparues 11 mois (titre à 11,3 UI/mL) et 15 mois (titre à 4,3 UI/mL) après la guérison. Les IgM n'ont été détectées que durant la phase aiguë chez l'un, et durant la phase chronique pour l'autre. Chez ces 5 patients, les IgG ont persisté 39 mois en médiane [15 – 66].

À l'issue d'un suivi médian de 19 mois [$<1 - 85$ mois] après guérison, des IgG étaient présentes chez 13 patients ayant une infection résolutive sur 15 (86,7 %) et chez 39 patients ayant une infection chronique sur 40 (97,5 %), soit 52 patients sur 56 (92,9 %).

Tableau 4. Profils sérologiques à l'issue du suivi en mars 2017.

	IgM +	IgM -	Total
IgG +	33	19	52
IgG -	0	4	4
Total	33	23	56

À la fin de l'étude, 4 patients n'avaient pas d'IgG (7 %), dont un patient qui n'était pas encore guéri. Douze (22 %) avaient un titre des IgG entre 0,25 et 5 UI/mL, 8 patients (14 %) avaient un titre entre 2,5 et 5 UI/mL, 27 patients avaient un titre entre 5 et 100 UI/mL, et 5 patients avaient un titre supérieur à 100 UI/mL (**Figure 13**).

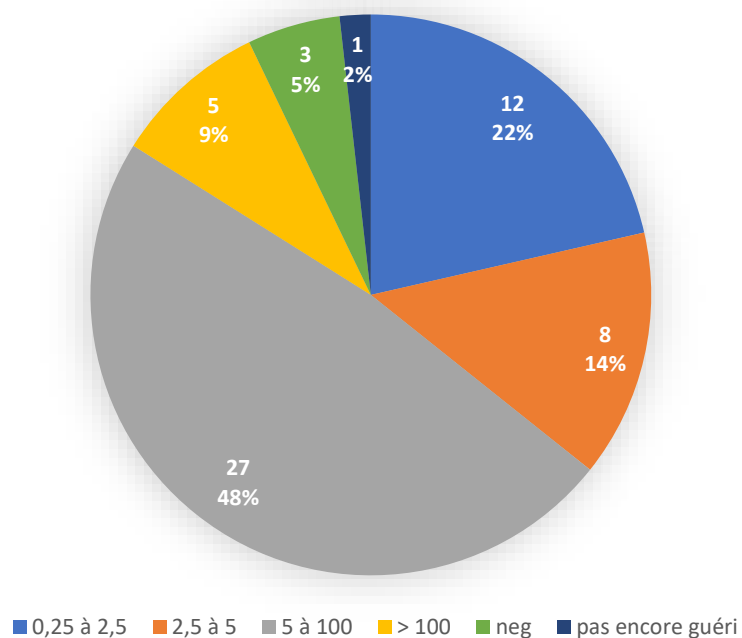


Figure 13. Répartition des titres des IgG à la fin du suivi.
Le seuil de détection est fixé à 0,25 UI/mL.

Évolution du titre des IgG après guérison

Une augmentation ou une diminution du titre des IgG étaient définies par une variation du titre d'au moins un facteur 4. Les variations inférieures à un facteur 4 étaient considérées comme non significatives.

L'évolution du titre des IgG a été étudiée à 3 moments différents : à la guérison, 1 an après la guérison, et 2 ans après la guérison. Au moment de la guérison le titre médian des IgG était de 30,34 UI/mL [0,25 – >500]. A 1 an, le titre médian était de 12,46 UI/mL [0,25 – >400]. A 2 ans, le titre médian était de 4,36 UI/mL [2,12 – 70,1]. Les titres mesurés aux différentes périodes ne différaient pas significativement.

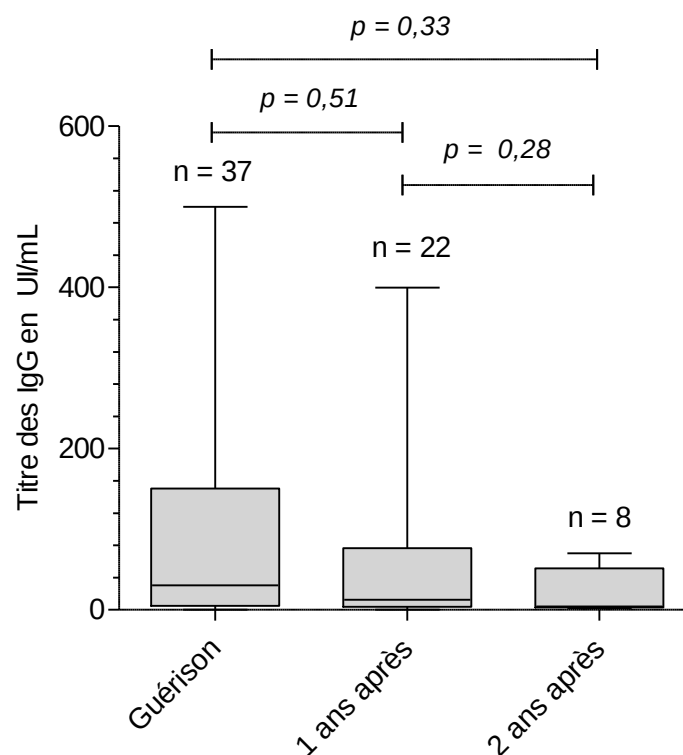


Figure 14. Évolution du titre des IgG après la guérison.

On disposait d'au moins 2 points (guérison, 1 an après, et/ou 2 ans après) chez 24 patients. Ces individus ont été répartis en 3 profils selon la cinétique de leurs IgG : Augmentation, Stable ou Diminution. On retrouvait une augmentation du titre des IgG chez 2 patients (8,3 %), une stabilité chez 9 patients (37,5 %) et une diminution chez 13 patients (54,2 %) (Tableau 5).

Tableau 5. Évolution individuelle des titres des IgG à 1 an et/ou 2 ans après la guérison. Titres en UI/mL

Numéro d'anonymat	Guérison	1 an après guérison	2 ans après guérison	Profil
7	36,7		39,7	Stable
12	10,7	4,3	15,52	Stable
19	4,9	3,85		Stable
27	27,62	15,43		Stable
29	19,89	47,38		Stable
30	5,36	0,25	3,73	Stable
32	1,62	5,27		Stable
34	235,69	400		Stable
35	1,97	2,25		Stable
39	196,2	116,59		Stable
40	32,68	40,58		Stable
46	374,3	136,02		Stable
9	32,5	5,8	4,9	Diminution
10	54,4	4	2,8	Diminution
20	20,98	6,24	2,12	Diminution
21	105	9,48		Diminution
26	203,77	30,86		Diminution
28	54,6	202,77	70,1	Diminution
33	271,2	63,2		Diminution
41	400		55,18	Diminution
45	30,34	3,46		Diminution
50	500	118,67		Diminution
14	0,25	2,8	3,8	Augmentation
36	3,63	43,82		Augmentation

Cinétiques individuelles des IgG au cours de l'étude

La cinétique du titre des IgG était hétérogène selon les individus. Vingt-six individus (46,4 %) ont présenté des titres élevés, dès la phase aiguë, puis une décroissance par la suite dès 12 mois ou 18 mois après l'infection (voir exemples **Figure 15**).

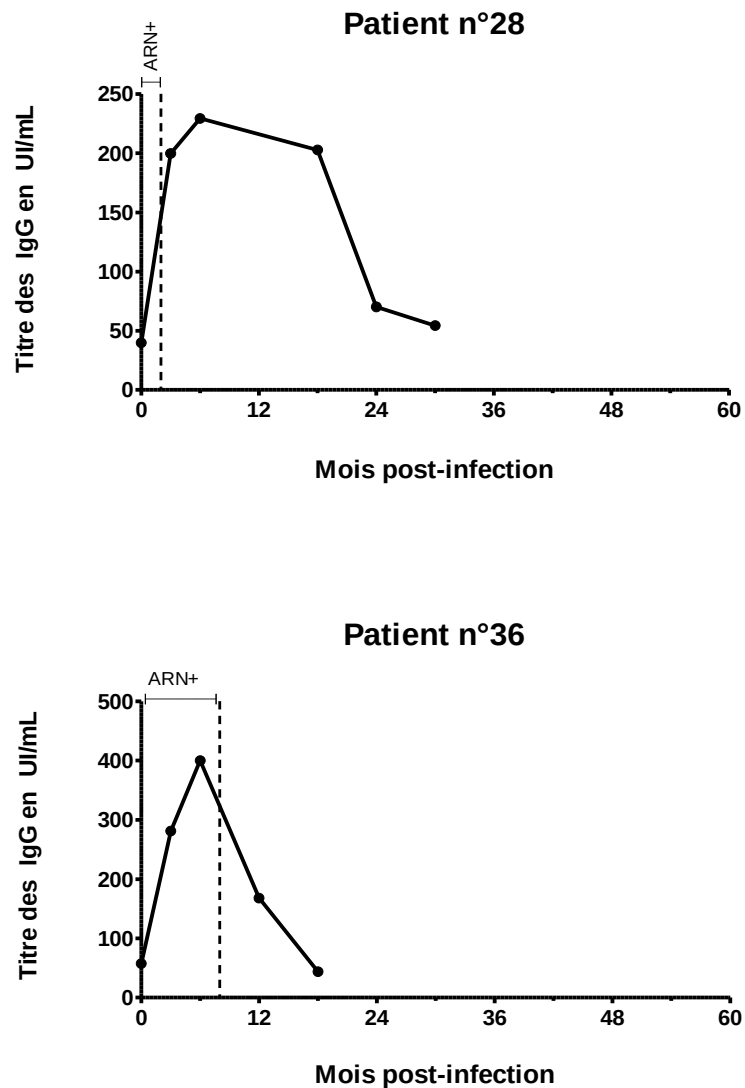


Figure 15. Exemples d'évolution décroissante du titre des IgG chez 2 patients.

Une élévation du titre des IgG jusqu'à la fin du suivi a été constatée chez 11 individus (19,6 %) (**Figure 16**). Les IgG ont été détectées pour la première fois 6 mois après l'infection, et sont restées à des titres stables entre le 30^e et le 42 mois après l'infection. Chez le patient n°15, l'ascension des IgG débute après la guérison à la suite d'un traitement par ribavirine.

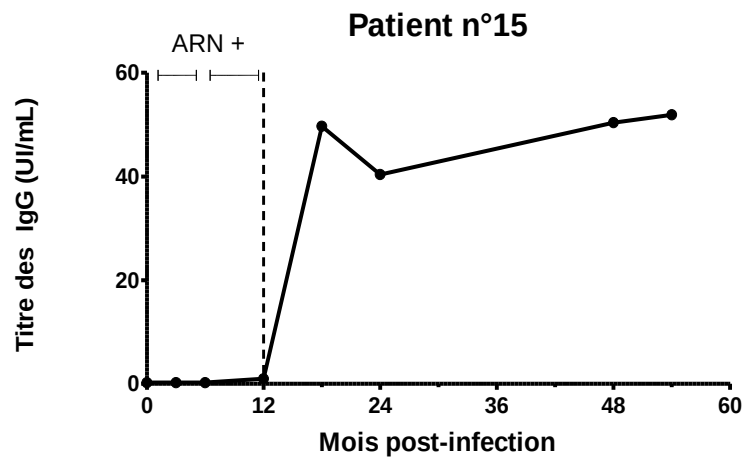


Figure 16. Exemple de cinétique IgG avec élévation du titre sans diminution jusqu'à la fin du suivi. Le patient 15 a rechuté et a reçu un traitement par ribavirine de 6 mois.

Trois patients (5,4 %) ont présenté une élévation du titre des IgG après la guérison (**Figure 17**). Ces profils pourraient être en faveur d'une réinfection. Chez le patient n°12, après un premier pic à 6 mois post-infection, une élévation des IgG a été constatée au 24^e mois. Chez le patient n°20, après une diminution initiale du titre des IgG 12 mois après l'infection, une élévation significative est survenue au 18^e mois. Chez le patient n°29, après un pic au 6^e mois, les titres des IgG ont diminué jusqu'au 24^e mois avant d'augmenter au 30^e mois post-infection.

Chez 7 patients (12,5 %), les niveaux d'IgG étaient faibles et stables au cours du temps (<5 UI/mL).

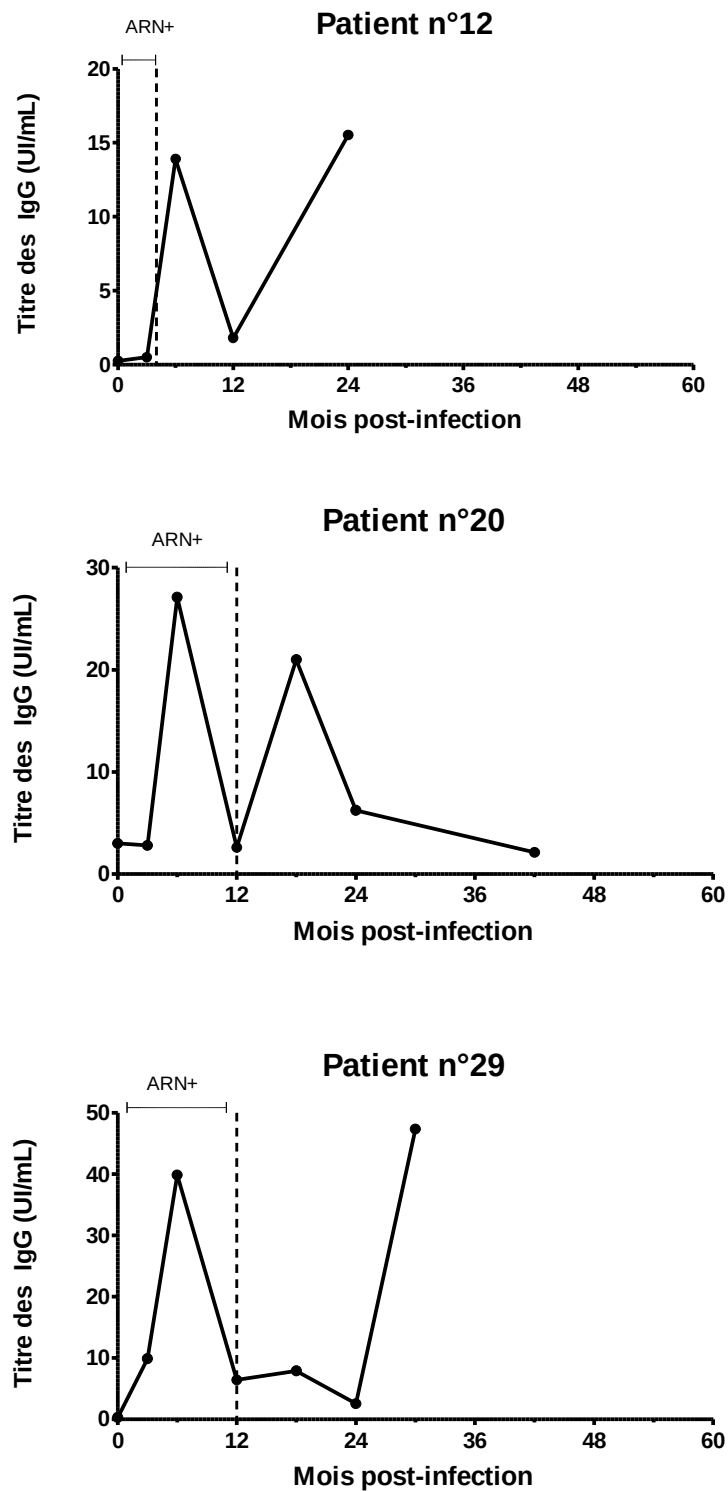


Figure 17. Exemples de cinétiques des IgG évocatrices de rechutes ou de réinfections.
Le patient n°20 a présenté une rechute.

Enfin, chez les 5 patients restants (8,9 %), on disposait d'un nombre de points insuffisants (inférieur ou égal à 2) pour étudier l'évolution au cours du temps des IgG.

Discussion

Notre étude s'est intéressée à la réponse humorale dirigée contre le virus de l'hépatite E chez des patients transplantés d'organe(s), au moment de la phase aiguë de l'infection, lors de la phase chronique et à sa persistance après la guérison.

Durant la phase aiguë de l'étude, 77 % des patients avaient des IgM et 57% avaient des IgG. Une étude antérieure portant sur 38 patients transplantés d'organes a retrouvé un pourcentage similaire de détection des IgM à la phase aiguë (80 %), mais un pourcentage plus faible de détection des IgG (30 %) (Legrand-Abravanel et al., 2010). Cependant, les tests sérologiques utilisés n'étaient pas les mêmes que ceux employés au cours de notre étude. La détection plus faible des IgG est donc probablement liée à une technique moins sensible. Plusieurs études ont montré que, chez l'immunodéprimé, la sérologie est moins sensible que chez l'immunocompétent pour détecter les infections. Dans une étude visant à étudier les performances de sérologie VHE chez les immunodéprimés, la détection des IgM avec la technique Wantai présentait une sensibilité de 85 % (Abravanel et al., 2013). Une étude néerlandaise a également déterminé que les performances des tests sérologiques IgM et IgG anti VHE étaient moindre chez les immunodéprimés par rapport aux immunocompétents (Pas et al., 2013). De plus, cette étude a également montré qu'il existait une variable importante dans la sensibilité de détection des IgM selon les techniques : dans une cohorte comportant à la fois des immunocompétents et des immunodéprimés, elle était de 81 % pour la technique DiaPro et de 52 % pour l'ancienne technique Mikrogen. Dans cette étude, la sensibilité de la technique Wantai était de 75 %. De plus, trois patients n'ont jamais eu ni IgM ni IgG au cours de l'étude, ce qui confirme que la sérologie seule n'est pas suffisante pour détecter les infections par le VHE chez l'ensemble des immunodéprimés. Notre étude souligne donc l'intérêt de réaliser une PCR en première intention pour le diagnostic de l'infection aiguë à VHE chez les immunodéprimés

Dans la population des transplantés d'organe(s), la présence ou l'absence d'IgM et/ou d'IgG à la phase aiguë n'est pas un facteur prédictif de guérison spontanée ou d'évolution vers une infection chronique. Il n'y avait pas non plus de corrélation entre le taux d'IgG et la virémie mesurée au moment du diagnostic. En outre, dans notre cohorte, un taux élevé d'IgG, supérieur à 100 UI/mL, au moment du diagnostic n'était associé à une rémission spontanée de l'infection que dans 20 % des cas. Ces résultats sont en accord avec une étude ayant démontré que les anticorps anti-VHE ne neutralisent pas les particules virales quasi-

enveloppées, retrouvées dans le sang (Chapuy-Regaud, et al., 2017). La réponse anticorps n'est donc pas suffisante pour contrôler l'infection chez le transplanté.

Par ailleurs, il a également été démontré que la réponse cellulaire spécifique dirigée contre le VHE était également altérée lors des infections chroniques (Abravanel et al., 2016b; Brown et al., 2016; Suneetha et al., 2012). Les patients transplantés d'organes solides ayant eu une infection chronique avaient une réponse IFN- γ significativement plus faible que celle des patients immunocompétents. Inversement, les patients transplantés ayant eu une infection résolutive avaient une réponse similaire à celle des patients immunocompétents (Abravanel et al., 2016b). La réponse proliférative de lymphocytes CD4 et CD8 est plus faible chez les patients transplantés infectés que les patients immunocompétents préalablement infectés par le virus, et que chez les patients transplantés qui ont guéri de l'infection (Suneetha et al., 2012). La production d'IFN- γ est moindre chez les patients immunodéprimés ayant eu une infection par le VHE (chronique ou résolutive) que chez les patients immunocompétents (Brown et al., 2016).

Le sex-ratio différait significativement entre les groupes IgM+ et IgM-, cependant, notre étude comportait une faible proportion de femmes (25 %). Les hormones sexuelles influencent la réponse immunitaire (Laffont et al., 2017), et leur rôle est suspecté dans la pathogénèse des cas graves chez la femme enceinte (Jilani et al., 2007; Navaneethan et al., 2008). Néanmoins, d'autres études sont nécessaires pour déterminer l'influence exacte du sexe sur la physiopathologie de l'hépatite E.

Le délai médian entre la transplantation et l'infection par le VHE était plus court dans le groupe IgG- que dans le groupe IgG+. Une immunosuppression plus importante à proximité de la greffe, liée au traitement inducteur, pourrait être responsable de cette absence d'anticorps au moment de la phase aiguë. La réponse humorale est fréquemment plus faible chez les patients immunodéprimés que chez les patients immunocompétents, et, chez les patients sous une association de trois immunosuppresseurs (inhibiteurs de la calcineurine, corticoïdes et mycophénolate mofétil), l'apparition des IgM et des IgG anti-VHE est fréquemment retardée par rapport au moment de l'infection (Pischke et al., 2010).

Parmi les patients ayant eu une infection chronique, 37 sur 41 (85,7 %) avaient des IgM détectables durant la phase chronique. Les IgM ont disparu au cours de la phase

chronique chez un seul patient, qui avait des IgM détectables lors de la phase aiguë. Les IgM étaient présents avec un index faible et ont disparu 9 mois après le diagnostic. Nous également avons montré que chez les patients ayant une infection chronique, l'apparition des IgM était parfois tardive. En effet, dans 17 % des cas, les IgM sont apparues au cours de la phase chronique. De même, les IgG sont apparues pendant la phase chronique chez un tiers des patients environ. Des séroconversions tardives ont été décrites pour d'autres virus, tel que le virus de l'hépatite C (Netski et al., 2005).

Aucune apparition d'IgM n'a été constatée après la guérison, ni chez les patients ayant une infection chronique, ni chez ceux ayant une infection résolutive. Treize patients (23,2 %) ont perdu leurs IgM après la guérison, et 33 patients (58,9 %) avaient encore des IgM à la fin du suivi. La durée de suivi après guérison était de 19 mois en médiane pour l'ensemble des patients [0 – 85 mois). Elle différait significativement entre les groupes avec séroréversion et sans séroréversion : les séroréversions étaient plus fréquemment rencontrées chez les patients dont le suivi était plus prolongé. Sur l'ensemble des patients, nous avons montré que les IgM pouvait persister jusqu'à plus de 88 mois après le diagnostic et 80 mois après la guérison. Une étude chinoise réalisée chez 91 patients recrutés à l'hôpital après une consultation pour hépatite E aiguë a retrouvé une médiane de persistance des IgM située entre 16 et 32 semaines (soit entre 4 et 8 mois) après le début des symptômes (Huang et al., 2010). Cependant, il s'agissait de patients immunocompétents et infectés en majorité par le génotype 4, tandis que nos patients étaient immunodéprimés et infectés par le génotype 3. Un défaut de commutation isotypique des lymphocytes B producteurs d'anticorps induit par le traitement immunosuppresseur pourrait être responsable de la persistance prolongée des IgM. Dans un système de coculture de lymphocytes B et T, l'ajout de tacrolimus, de sirolimus et d'acide mycophénolique provoquait une diminution du nombre de cellules T exprimant le CD40 ligand (CD40-L ou CD54). Ces différentes drogues, ainsi que la ciclosporine, inhibaient également l'expression d'ICOS (CD278). Ainsi, la production de cytokines par les lymphocytes T était inhibée à des degrés divers selon les molécules testées. La diminution de ces cytokines supprimerait les signaux de différenciation nécessaires à la commutation isotypique (ou switch de classe) (Heidt et al., 2008).

La persistance prolongée des IgM à distance de l'infection aiguë n'est pas spécifique au virus de l'hépatite E. Chez des patients transplantés d'organe(s) ayant été suivis pendant 23,3 mois en moyenne, une séroréversion des IgM anti-CMV n'a été constatée que dans 25,1

% des cas (Eing et al., 1999). Une étude plus ancienne a mis en évidence, chez des patients immunocompétents guéris de l'hépatite B (Ac anti HBs positifs), une positivité des IgM anti HBc de 13 à 18 mois après l'hépatite aiguë, dans 52 % des cas (Roggendorf et al., 1981). Une durée prolongée de détection des IgM a également été constatée au cours d'infections bactériennes comme la maladie de Lyme (Kalish et al., 2001). Ces résultats concernaient des virus entrant en latence (le CMV) ou persistant sous forme de cccDNA dans les hépatocytes (HBV), et une infection bactérienne prolongée (maladie de Lyme) toutefois nous avons également constaté une persistance prolongée des IgM chez des patients de notre cohorte ayant une infection résolutive (persistance supérieure à 30 mois chez 5 patients).

Aucune séroréversion des IgG n'a été constatée au cours du suivi. Ce résultat est concordant avec ceux observés au cours d'autres études de durée plus longue : dans une cohorte de 45 donneurs de sang suivie pendant 18 ans, une seule séroréversion a été observée au bout de 9,7 ans (Schemmerer et al., 2017). Dans une étude française ayant suivi 89 sujets multitransfusés, 9 patients immunocompétents IgG positifs au début de l'étude (9,2 %) ont eu une séroréversion des IgG après un suivant médian de 7,4 ans [1 – 22 ans] (Servant-Delmas et al., 2016). Les sujets ayant présenté une séroréversion présentaient des titres faibles lors de la 1^{ère} sérologie, et une corrélation inverse entre le titre des IgG et la probabilité de présenter une séroréversion a été observée. Une étude allemande de 2018 a retrouvé 22,6 % de séroréversions après un suivi de 12 ans (Faber et al., 2018). Cependant, le test de détection des IgG était un immunoblot moins sensible que le test Wantai.

Les patients transplantés d'organe(s) sont susceptibles d'être réinfectés par le virus de l'hépatite E, et ces réinfections peuvent évoluer en infection chronique. En outre, lors de la réinfection, les IgM anti-VHE ne sont pas toujours détectables (Abravanel et al., 2014). Chez 3 patients, le titre des IgG est remonté après une décroissance initiale, ce qui fait soupçonner une réinfection ayant entraîné une réponse immunitaire anamnétique. Un de nos patients, qui avait déjà des IgG faiblement positifs (à 0,25 UI/mL) à la date de la transplantation d'organe, a eu de l'ARN VHE détectable par la suite, ce qui confirme qu'il a présenté une réinfection.

Nous avons retrouvé des cinétiques hétérogènes des titres des IgG. Certains patients présentaient une cinétique ascendante ou plateau, ce qui correspondait à la réponse humorale faible et/ou retardée décrite chez les immunodéprimés.

Il a été montré que chez les patients transplantés, lors d'une réinfection par le VHE, les IgM ne sont pas toujours détectables, et que ces réinfections sont susceptibles d'évoluer en infections chroniques (Abravanel et al., 2014) : dans notre étude, les IgM n'ont pas été détectées chez un patient ayant déjà des IgG positives lors de la transplantation et chez qui de l'ARN viral a été détecté ultérieurement. Ainsi, la recherche de l'ARN viral s'impose pour détecter les infections et les réinfections dans la population des transplantés d'organe(s). Chez les immunodéprimés, l'intérêt de la recherche d'IgM est donc plus limité.

Conclusion

Notre étude est la première à s'intéresser à la persistance de la réponse humorale dirigée contre le virus de l'hépatite E dans une population de transplantés d'organes solides, avec un suivi prolongé de plusieurs mois après l'infection. Cependant, les durées de persistance déterminées constituent une durée minimale, car une majorité de patients n'a pas présenté de séroréversion des IgM.

En conclusion, la persistance prolongée des IgM chez certains patients souligne qu'il ne s'agit pas d'un marqueur fiable d'infection aiguë dans la population des transplantés d'organes.

Un suivi plus prolongé de cette cohorte permettra de mieux définir la persistance des IgG et des IgM dans cette population.

Toulouse, le 20.03.2018

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan
D.CARRIE



Pr Jacques IZOPET
Equipe « Infections virales »
UMR 1043 - INSERM - CNRS - UPS
CHU Purpan, BP 3028
31024 TOULOUSE CEDEX 3
Tél. : 05 67 69 04 24 - Fax : 05 67 69 04 25

Bibliographie

- Abravanel, F., Chapuy-Regaud, S., Lhomme, S., Miedougé, M., Peron, J.-M., Alric, L., Rostaing, L., Kamar, N., and Izopet, J. (2013). Performance of anti-HEV assays for diagnosing acute hepatitis E in immunocompromised patients. *J. Clin. Virol.* 58, 624–628.
- Abravanel, F., Lhomme, S., Chapuy-Regaud, S., Mansuy, J.-M., Muscari, F., Sallusto, F., Rostaing, L., Kamar, N., and Izopet, J. (2014). Hepatitis E Virus Reinfections in Solid-Organ-Transplant Recipients Can Evolve Into Chronic Infections. *J. Infect. Dis.* 209, 1900–1906.
- Abravanel, F., Lhomme, S., Rostaing, L., Kamar, N., and Izopet, J. (2015). Protracted fecal shedding of HEV during ribavirin therapy predicts treatment relapse. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 60, 96–99.
- Abravanel, F., Lhomme, S., Fougère, M., Saune, K., Alvarez, M., Péron, J.-M.M., Delobel, P., and Izopet, J. (2016a). HEV infection in French HIV-infected patients. *J Infect* 74, 310–313.
- Abravanel, F., Barragué, H., Dörr, G., Sauné, K., Péron, J.-M., Alric, L., Kamar, N., Izopet, J., and Champagne, E. (2016b). Conventional and innate lymphocytes response at the acute phase of HEV infection in transplanted patients. *J. Infect.* 72, 723–730.
- Abravanel, F., Lhomme, S., El Costa, H., Schvartz, B., Peron, J.-M., Kamar, N., and Izopet, J. (2017). Rabbit Hepatitis E Virus Infections in Humans, France. *Emerg. Infect. Dis.* 23, 1191–1193.
- Baechlein, C., and Becher, P. (2017). No evidence for zoonotic hepatitis E virus infection through dairy milk in Germany. *Hepatology* 65, 394–395.
- Balayan, M.S., Andjaparidze, A.G., Savinskaya, S.S., Ketiladze, E.S., Braginsky, D.M., Savinov, A.P., and Poleschuk, V.F. (1983). Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 20, 23–31.
- Barnaud, E., Rogée, S., Garry, P., Rose, N., and Pavio, N. (2012). Thermal Inactivation of Infectious Hepatitis E Virus in Experimentally Contaminated Food. *Appl. Environ. Microbiol.* 78, 5153–5159.
- van den Berg, B., van der Eijk, A.A., Pas, S.D., Hunter, J.G., Madden, R.G., P, T.-G., Anne, Dalton, H.R., and Jacobs, B.C. (2014). Guillain-Barré syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. *Neurology* 82, 491–497.
- Brown, A., Halliday, J.S., Swadling, L., Madden, R.G., Bendall, R., Hunter, J.G., Maggs, J., Simmonds, P., Smith, D.B., Vine, L., et al. (2016). Characterization of the Specificity, Functionality, and Durability of Host T-Cell Responses Against the Full-Length Hepatitis E Virus. *Hepatology* 64, 1934–1950.
- Chapuy-Regaud, S., Dubois, M., Célia, P.-C., Bonnefois, T., Lhomme, S., Justine, B.-M., You, B., Simoneau, S., Gleizes, P.-E., Flan, B., et al. (2017). Characterization of the lipid envelope of exosome encapsulated HEV particles protected from the immune response.

- Chen, X.-D.D., Zhou, Y.-T.T., Zhou, J.-J.J., Wang, Y.-W.W., and Tong, D.-M.M. (2014). Guillain-Barré syndrome and encephalitis/encephalopathy of a rare case of Northern China acute severe hepatitis E infection. *Neurol Sci* 35, 1461–1463.
- Crossan, C., Baker, P.J., Craft, J., Takeuchi, Y., Dalton, H.R., and Scobie, L. (2012). Hepatitis E Virus Genotype 3 in Shellfish, United Kingdom. *Emerg. Infect. Dis.* 18, 2085–2087.
- Dalton, H.R., Bendall, R.P., Keane, F.E., Tedder, R.S., and Ijaz, S. (2009). Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *New Engl J Med.* 361, 1025–1027.
- Dalton, H.R., Keane, F.E., Bendall, R., Mathew, J., and Ijaz, S. (2011). Treatment of chronic hepatitis E in a patient with HIV infection. *Ann. Intern. Med.* 155, 479–480.
- Dalton, H.R., Eijk, J.J.J. van, Cintas, P., Madden, R.G., Jones, C., Webb, G.W., Norton, B., Pique, J., Lutgens, S., Devooght-Johnson, N., et al. (2017). Hepatitis E Virus Infection and Acute Non-Traumatic Neurological Injury: A Prospective Multicentre Study. *J. Hepatol.* 0.
- Dartevel, A., Colombe, B., Bosseray, A., Larrat, S., Sarrot-Reynauld, F., Belbezier, A., Lagrange, E., and Bouillet, L. (2015). Hepatitis E and neuralgic amyotrophy: Five cases and review of literature. *J. Clin. Virol.* 69, 156–164.
- Debing, Y., Gisa, A., Dallmeier, K., Pischke, S., Bremer, B., Manns, M., Wedemeyer, H., Suneetha, P.V., and Neyts, J. (2014). A Mutation in the Hepatitis E Virus RNA Polymerase Promotes Its Replication and Associates With Ribavirin Treatment Failure in Organ Transplant Recipients. *Gastroenterology* 147, 1008–1011.e7.
- Del Bello, A., Guilbeau-Frugier, C., Josse, A.-G., Rostaing, L., Izopet, J., and Kamar, N. (2015). Successful treatment of hepatitis E virus-associated cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis with ribavirin. *Transpl. Infect. Dis.* 17, 279–283.
- Donnelly, M.C., Imlach, S.N., Abravanel, F., Ramalingam, S., Johannessen, I., Petrik, J., Fraser, A.R., Campbell, J.D.M., Bramley, P., Dalton, H.R., et al. (2017). Sofosbuvir and Daclatasvir Anti-Viral Therapy Fails to Clear HEV Viremia and Restore Reactive T Cells in a HEV/HCV Co-Infected Liver Transplant Recipient. *Gastroenterology* 152, 300–301.
- Eijk, J.J.J. van, Madden, R.G., Eijk, A.A. van der, Hunter, J.G., Reimerink, J.H.J., Bendall, R.P., Pas, S.D., Ellis, V., Alfen, N. van, Beynon, L., et al. (2014). Neuralgic amyotrophy and hepatitis E virus infection. *Neurology* 82, 498–503.
- Eing, B.R., Baumeister, H.G., Kuehn, J.E., and May, G. (1999). Long-Term Persistence of Immunoglobulin A (IgA) and IgM Antibodies against Human Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplant Recipients. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 6, 621–623.
- Emerson, S.U., Arankalle, V.A., and Purcell, R.H. (2005). Thermal stability of hepatitis E virus. *J. Infect. Dis.* 192, 930–933.
- Faber, M., Willrich, N., Schemmerer, M., Rauh, C., Kuhnert, R., Stark, K., and Wenzel, J.J. (2018). Hepatitis E virus seroprevalence, seroincidence and seroreversion in the German adult population. *J. Viral Hepat.*

- Gallian, P., Couchouron, A., Dupont, I., Fabra, C., Piquet, Y., Djoudi, R., Assal, A., and Tiberghien, P. (2017). Comparison of hepatitis E virus nucleic acid test screening platforms and RNA prevalence in French blood donors. *Transfusion (Paris)* 57, 223–224.
- Gérolami, R., Moal, V., and Colson, P. (2008). Chronic Hepatitis E with Cirrhosis in a Kidney-Transplant Recipient. *N. Engl. J. Med.* 358, 859–860.
- Guinault, D., Ribes, D., Delas, A., Milongo, D., Abravanel, F., Puissant-Lubrano, B., Izopet, J., and Kamar, N. (2016). Hepatitis E Virus–Induced Cryoglobulinemic Glomerulonephritis in a Nonimmunocompromised Person. *Am. J. Kidney Dis.* 67, 660–663.
- Halac, U., Béland, K., Lapierre, P., Patey, N., Ward, P., Brassard, J., Houde, A., and Alvarez, F. (2012). Chronic hepatitis E infection in children with liver transplantation. *Gut* 61, 597–603.
- Hamid, S.S., Atiq, M., Shehzad, F., Yasmeen, A., Nissa, T., Salam, A., Siddiqui, A., and Jafri, W. (2002). Hepatitis E virus superinfection in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 36, 474–478.
- Hartl, J., Wehmeyer, M.H., and Pischke, S. (2016). Acute Hepatitis E: Two Sides of the Same Coin. *Viruses* 8, 299.
- HAS (2017). *Recommandations Actes de Biologie Hépatite E - juillet 2017*.
- Heidt, S., Roelen, D.L., Eijssink, C., van Kooten, C., Claas, F.H., and Mulder, A. (2008). Effects of immunosuppressive drugs on purified human B cells: evidence supporting the use of MMF and rapamycin. *Transplantation* 86, 1292–1300.
- Howard, C.M., Handzel, T., Hill, V.R., Grytdal, S.P., Blanton, C., Kamili, S., Drobeniuc, J., Hu, D., and Teshale, E. (2010). Novel risk factors associated with hepatitis E virus infection in a large outbreak in northern Uganda: results from a case-control study and environmental analysis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 83, 1170–1173.
- Huang, F., Li, Y., Yu, W., Jing, S., Wang, J., Long, F., He, Z., Yang, C., Bi, Y., Cao, W., et al. (2016). Excretion of infectious hepatitis E virus into milk in cows imposes high risks of zoonosis. *Hepatology* 64, 350–359.
- Huang, S., Zhang, X., Jiang, H., Yan, Q., Ai, X., Wang, Y., Cai, J., Jiang, L., Wu, T., Wang, Z., et al. (2010). Profile of Acute Infectious Markers in Sporadic Hepatitis E. *Plos One* 5, e13560.
- Izopet, J., Dubois, M., Bertagnoli, S., Lhomme, S., Marchandeau, S., Boucher, S., Kamar, N., Abravanel, F., and Guérin, J.-L. (2012). Hepatitis E Virus Strains in Rabbits and Evidence of a Closely Related Strain in Humans, France. *Emerg. Infect. Dis.* 18.
- Izopet, J., Lhomme, S., Abravanel, F., Roque, A.-M.M., and Kamar, N. (2015). [Hepatitis E virus]. *Presse Med* 44, 328–332.
- Jilani, N., Das, B.C., Husain, S.A., Baweja, U.K., Chattopadhyay, D., Gupta, R.K., Sardana, S., and Kar, P. (2007). Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 22, 676–682.

- Kalish, R.A., McHugh, G., Granquist, J., Shea, B., Ruthazer, R., and Steere, A.C. (2001). Persistence of Immunoglobulin M or Immunoglobulin G Antibody Responses to *Borrelia burgdorferi* 10–20 Years after Active Lyme Disease. *Clin. Infect. Dis.* 33, 780–785.
- Kamar, N., Mansuy, J.M., Esposito, L., Legrand-Abravanel, F., Peron, J.M., Durand, D., Rostaing, L., and Izopet, J. (2005). Acute hepatitis and renal function impairment related to infection by hepatitis E virus in a renal allograft recipient. *Am. J. Kidney Dis.* 45, 193–196.
- Kamar, N., Selves, J., Mansuy, J.-M., Ouezzani, L., Péron, J.-M., Guitard, J., Cointault, O., Esposito, L., Abravanel, F., Danjoux, M., et al. (2008a). Hepatitis E Virus and Chronic Hepatitis in Organ-Transplant Recipients. *N. Engl. J. Med.* 358, 811–817.
- Kamar, N., Mansuy, J.-M., Cointault, O., Selves, J., Abravanel, F., Danjoux, M., Otal, P., Esposito, L., Durand, D., Izopet, J., et al. (2008b). Hepatitis E Virus-Related Cirrhosis in Kidney-and Kidney–Pancreas-Transplant Recipients. *Am. J. Transplant.* 8, 1744–1748.
- Kamar, N., Rostaing, L., Abravanel, F., Garrouste, C., Lhomme, S., Esposito, L., Basse, G., Cointault, O., Ribes, D., Nogier, M.B., et al. (2010). Ribavirin Therapy Inhibits Viral Replication on Patients With Chronic Hepatitis E Virus Infection. *Gastroenterology* 139, 1612–1618.
- Kamar, N., Garrouste, C., Haagsma, E.B., Garrigue, V., Pischke, S., Chauvet, C., Dumortier, J., Cannesson, A., Elisabeth, C.-V., Thervet, E., et al. (2011). Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 140, 1481–1489.
- Kamar, N., Bendall, R., Legrand-Abravanel, F., Xia, N.-S., Ijaz, S., Izopet, J., and Dalton, H.R. (2012). Hepatitis e. *The Lancet* 379, 2477–2488.
- Kamar, N., Rostaing, L., Legrand-Abravanel, F., and Izopet, J. (2013). How Should Hepatitis E Virus Infection Be Defined in Organ-Transplant Recipients? *Am. J. Transplant.* 13, 1935–1936.
- Kamar, N., Dalton, H.R., Abravanel, F., and Izopet, J. (2014a). Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev* 27, 116–138.
- Kamar, N., Izopet, J., Tripon, S., Bismuth, M., Hillaire, S., Dumortier, J., Radenne, S., Coilly, A., Garrigue, V., D’Alteroche, L., et al. (2014b). Ribavirin for Chronic Hepatitis E Virus Infection in Transplant Recipients. *N. Engl. J. Med.* 370, 1111–1120.
- Kamar, N., Marion, O., Abravanel, F., Izopet, J., and Dalton, H.R. (2016a). Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus. *Liver Int* 36, 467–472.
- Kamar, N., Lhomme, S., Abravanel, F., Marion, O., Peron, J.-M.M., Alric, L., and Izopet, J. (2016b). Treatment of HEV Infection in Patients with a Solid-Organ Transplant and Chronic Hepatitis. *Viruses* 8.
- Kamar, N., Izopet, J., Pavio, N., Aggarwal, R., Labrique, A., Wedemeyer, H., and Dalton, H.R. (2017). Hepatitis E virus infection. *Nat. Rev. Dis. Primer* 3, 17086.
- Khuroo, M.S., and Khuroo, M.S. (2016). Hepatitis E: an emerging global disease – from discovery towards control and cure. *J Viral Hepat.* 23, 68–79.

- Kokkinos, P., Kozyra, I., Lazic, S., Söderberg, K., Vasickova, P., Bouwknecht, M., Rutjes, S., Willems, K., Moloney, R., Husman, A.M. de R., et al. (2017). Virological Quality of Irrigation Water in Leafy Green Vegetables and Berry Fruits Production Chains. *Food Environ. Virol.* 9, 72–78.
- Krain, L.J., Atwell, J.E., Nelson, K.E., and Labrique, A.B. (2014). Fetal and neonatal health consequences of vertically transmitted hepatitis E virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 90, 365–370.
- Kumar, A., Beniwal, M., Kar, P., Sharma, J.B., and Murthy, N.S. (2004). Hepatitis E in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 85, 240–244.
- Kumar, R.M., Uduman, S., Rana, S., Kochiyil, J.K., Usmani, A., and Thomas, L. (2001). Sero-prevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis E virus among pregnant women in the United Arab Emirates. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 100, 9–15.
- Laffont, S., Seillet, C., and Guéry, J.-C. (2017). Estrogen Receptor-Dependent Regulation of Dendritic Cell Development and Function. *Front. Immunol.* 8, 108.
- Lee, G.-H.H., Tan, B.-H.H., Teo, E.C., Lim, S.-G.G., Dan, Y.-Y.Y., Wee, A., Aw, P.P., Zhu, Y., Hibberd, M.L., Tan, C.-K.K., et al. (2016). Chronic Infection With Camelid Hepatitis E Virus in a Liver Transplant Recipient Who Regularly Consumes Camel Meat and Milk. *150*, 355–7.e3.
- Legrand-Abravanel, F., Kamar, N., Sandres-Saune, K., Garrouste, C., Dubois, M., Mansuy, J.-M., Muscari, F., Sallusto, F., Rostaing, L., and Izopet, J. (2010). Characteristics of Autochthonous Hepatitis E Virus Infection in Solid-Organ Transplant Recipients in France. *J. Infect. Dis.* 202, 835–844.
- Lhomme, S., Abravanel, F., Dubois, M., Sandres-Saune, K., Rostaing, L., Kamar, N., and Izopet, J. (2012). Hepatitis E Virus Quasispecies and the Outcome of Acute Hepatitis E in Solid-Organ Transplant Patients. *J. Virol.* 86, 10006–10014.
- Lhomme, S., Marion, O., Abravanel, F., Sabine, C.-R., Kamar, N., and Izopet, J. (2016a). Hepatitis E Pathogenesis. *Viruses* 8.
- Lhomme, S., Kamar, N., Nicot, F., Ducos, J., Bismuth, M., Garrigue, V., Petitjean-Lecherbonnier, J., Ollivier, I., Alessandri-Gradt, E., Gorla, O., et al. (2016b). Mutation in the Hepatitis E Virus Polymerase and Outcome of Ribavirin Therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 60, 1608–1614.
- Li, H., Li, W., She, R., Yu, L., Wu, Q., Yang, J., Hu, F., Soomro, M., Shi, R., Hao, W., et al. (2017). Hepatitis E Virus Genotype 4 Sequences Detected in Sewage from Treatment Plants of China. *Food Env. Virol* 1–4.
- Li, S., Zhang, J., and Xia, N. (2015). Lessons from hepatitis E vaccine design. *Curr. Opin. Virol.* 11, 130–136.
- Mansuy, J.M., Abravanel, F., Miedouge, M., Mengelle, C., Merviel, C., Dubois, M., Kamar, N., Rostaing, L., Alric, L., Moreau, J., et al. (2009). Acute hepatitis E in south-west France over a 5-year period. *J. Clin. Virol.* 44, 74–77.

- Mansuy, J.M., Gallian, P., Dimeglio, C., Saune, K., Arnaud, C., Pelletier, B., Morel, P., Legrand, D., Tiberghien, P., and Izopet, J. (2016). A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology* 63, 1145–1154.
- Meng, X.J., Wiseman, B., Elvinger, F., Guenette, D.K., Toth, T.E., Engle, R.E., Emerson, S.U., and Purcell, R.H. (2002). 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.* 40, 117–122.
- Mesquita, J.R., Oliveira, D., Rivadulla, E., Abreu-Silva, J., Varela, M.F., Romalde, J.L., and Nascimento, M.S.J. (2016). Hepatitis E virus genotype 3 in mussels (*Mytilus galloprovincialis*), Spain. *Food Microbiol.* 58, 13–15.
- Miura, T., Lhomme, S., Le Saux, J.-C.C., Le Mehaute, P., Guillois, Y., Couturier, E., Izopet, J., Abranavel, F., and Le Guyader, F.S.S. (2016). Detection of Hepatitis E Virus in Sewage After an Outbreak on a French Island. *Food Env. Virol* 8, 194–199.
- Nair, V.P., Anang, S., Subramani, C., Madhvi, A., Bakshi, K., Srivastava, A., Shalimar, Nayak, B., Ct, R.K., and Surjit, M. (2016). Endoplasmic Reticulum Stress Induced Synthesis of a Novel Viral Factor Mediates Efficient Replication of Genotype-1 Hepatitis E Virus. *PLOS Pathog.* 12, e1005521.
- Navaneethan, U., Mohajer, M., and Shata, M.T. (2008). Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. 28, 1190–1199.
- Netski, D.M., Mosbruger, T., Depla, E., Maertens, G., Ray, S.C., Hamilton, R.G., Roundtree, S., Thomas, D.L., McKeating, J., and Cox, A. (2005). Humoral Immune Response in Acute Hepatitis C Virus Infection. *Clin. Infect. Dis.* 41, 667–675.
- Ollier, L., Tieulie, N., Sanderson, F., Heudier, P., Giordanengo, V., Fuzibet, J.-G., and Nicand, E. (2009). Chronic hepatitis after hepatitis E virus infection in a patient with non-Hodgkin lymphoma taking rituximab. *Ann. Intern. Med.* 150, 430–431.
- Pas, S.D., Streefkerk, R.H.R.A., Pronk, M., de Man, R.A., Beersma, M.F., Osterhaus, A.D.M.E., and van der Eijk, A.A. (2013). Diagnostic performance of selected commercial HEV IgM and IgG ELISAs for immunocompromised and immunocompetent patients. *J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol.* 58, 629–634.
- Pérez-Gracia, M.T., Suay-García, B., and Mateos-Lindemann, M.L. (2017). Hepatitis E and pregnancy: current state. *Rev. Med. Virol.* 27, n/a-n/a.
- Péron, J.M., Bureau, C., Poirson, H., Mansuy, J.M., Alric, L., Selves, J., Dupuis, E., Izopet, J., and Vinel, J.P. (2007). Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J. Viral Hepat.* 14, 298–303.
- Péron, J.M., Dalton, H., Izopet, J., and Kamar, N. (2011). Acute autochthonous hepatitis E in western patients with underlying chronic liver disease: A role for ribavirin? *J. Hepatol.* 54, 1323–1324.
- Péron, J.M., Abravanel, F., Guillaume, M., Gérolami, R., Nana, J., Anty, R., Pariente, A., Renou, C., Bureau, C., Robic, M.-A., et al. (2016). Treatment of autochthonous acute

hepatitis E with short-term ribavirin: a multicenter retrospective study. *Liver Int.* 36, 328–333.

Perumpail, R.B., Ahmed, A., Higgins, J.P., So, S.K., Cochran, J.L., Drobeniuc, J., Mixson-Hayden, T.R., and Teo, C.-G. (2015). Fatal Accelerated Cirrhosis after Imported HEV Genotype 4 Infection. *Emerg. Infect. Dis.* 21, 1679–1681.

Petrik, J., Lozano, M., Seed, C.R., Faddy, H.M., Keller, A.J., Prado Scuracchio, P.S., Wendel, S., Andonov, A., Fearon, M., Delage, G., et al. (2016). Hepatitis E. *Vox Sang.* 110, 93–103.

Pischke, S., Suneetha, P.V., Baechlein, C., Barg-Hock, H., Heim, A., Kamar, N., Schlue, J., Strassburg, C.P., Lehner, F., Raupach, R., et al. (2010). Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* 16, 74–82.

Pischke, S., Hardtke, S., Bode, U., Birkner, S., Chatzikyrkou, C., Kauffmann, W., Bara, C.L., Gottlieb, J., Wenzel, J., Manns, M.P., et al. (2013). Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int.* 33, 722–726.

Pourbaix, A., Ouali, N., Soussan, P., Roque Afonso, A.M., Péraldi, M.-N., Rondeau, E., and Peltier, J. (2017). Evidence of hepatitis E virus transmission by renal graft. *Transpl. Infect. Dis.* 19, n/a-n/a.

Renou, C., Cadranet, J.-F., Bourlière, M., Halfon, P., Ouzan, D., Rifflet, H., Carencio, P., Harafa, A., Bertrand, J.J., Boutrouille, A., et al. (2007). Possible zoonotic transmission of hepatitis E from pet pig to its owner. *Emerg. Infect. Dis.* 13, 1094–1096.

Roggendorf, M., Deinhardt, F., Frösner, G.G., Scheid, R., Bayerl, B., and Zachoval, R. (1981). Immunoglobulin M antibodies to hepatitis B core antigen: evaluation of enzyme immunoassay for diagnosis of hepatitis B virus infection. *J. Clin. Microbiol.* 13, 618–626.

Rosa, G.L., Libera, S.D., Brambilla, M., Bisaglia, C., Pisani, G., Ciccaglione, A.R., Bruni, R., Taffon, S., Equestre, M., and Iaconelli, M. (2017). Hepatitis E Virus (Genotype 3) in Slurry Samples from Swine Farming Activities in Italy. *Food Environ. Virol.* 9, 219–229.

Schemmerer, M., Rauh, C., Jilg, W., and Wenzel, J. (2017). Time course of hepatitis E-specific antibodies in adults. *J. Viral Hepat.* 24, 75–79.

Schlosser, B., Stein, A., Neuhaus, R., Pahl, S., Ramez, B., Krüger, D.H., Berg, T., and Hofmann, J. (2012). Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. *J. Hepatol.* 56, 500–502.

Servant-Delmas, A., Abravanel, F., Lefrère, J.-J., Lionnet, F., Hamon, C., Izopet, J., and Laperche, S. (2016). New insights into the natural history of hepatitis E virus infection through a longitudinal study of multitransfused immunocompetent patients in France. *J. Viral Hepat.* 23, 569–575.

Singh, A., Seth, R., Gupta, A., Shalimar, Nayak, B., Acharya, S. kumar, and Das, P. (2016). Chronic hepatitis E – an emerging disease in an immunocompromised host. *Gastroenterol. Rep.*

Smith, D.B., Simmonds, P., members of the International Committee on the Taxonomy of Viruses Hepeviridae Study Group, Jameel, S., Emerson, S.U., Harrison, T.J., Meng, X.-J., Okamoto, H., Van der Poel, W.H.M., and Purdy, M.A. (2015). Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *J. Gen. Virol.* 96, 1191–1192.

Sood, A., Midha, V., and Sood, N. (2000). Guillain-Barré syndrome with acute hepatitis E. *Am J Gastroenterol* 95, 3667–3668.

Spina, A., Lenglet, A., Beversluis, D., Jong, M. de, Vernier, L., Spencer, C., Andayi, F., Kamau, C., Vollmer, S., Hogema, B., et al. (2017). A large outbreak of Hepatitis E virus genotype 1 infection in an urban setting in Chad likely linked to household level transmission factors, 2016-2017. *PLOS ONE* 12, e0188240.

Sridhar, S., Chan, J.F.W., Yap, D.Y.H., Teng, J.L.L., Huang, C., Yip, C.C.Y., Hung, I.F.N., Tang, S.C.W., Lau, S.K.P., Woo, P.C.Y., et al. (2018). Genotype 4 hepatitis E virus is a cause of chronic hepatitis in renal transplant recipients in Hong Kong. *J. Viral Hepat.* 25, 209–213.

Suneetha, P.V., Pischke, S., Schlaphoff, V., Grabowski, J., Fytily, P., Gronert, A., Bremer, B., Markova, A., Jaroszewicz, J., Bara, C., et al. (2012). Hepatitis E virus (HEV)-specific T-cell responses are associated with control of HEV infection. *Hepatology* 55, 695–708.

Takahashi, M., Kusakai, S., Mizuo, H., Suzuki, K., Fujimura, K., Masuko, K., Sugai, Y., Aikawa, T., Nishizawa, T., and Okamoto, H. (2005). Simultaneous Detection of Immunoglobulin A (IgA) and IgM Antibodies against Hepatitis E Virus (HEV) Is Highly Specific for Diagnosis of Acute HEV Infection. *J. Clin. Microbiol.* 43, 49–56.

Tavitian, S., Péron, J.-M., Huynh, A., Mansuy, J.-M., Ysebaert, L., Huguet, F., Vinel, J.-P., Attal, M., Izopet, J., and Récher, C. (2010). Hepatitis E virus excretion can be prolonged in patients with hematological malignancies. *J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol.* 49, 141–144.

Tavitian, S., Peron, J.-M., Huguet, F., Kamar, N., Abravanel, F., Beyne-Rauzy, O., Oberic, L., Faguer, S., Alric, L., Roussel, M., et al. (2015). Ribavirin for Chronic Hepatitis Prevention among Patients with Hematologic Malignancies. *Emerg. Infect. Dis.* 21, 1466–1469.

Todt, D., Gisa, A., Radonic, A., Nitsche, A., Behrendt, P., Suneetha, P.V., Pischke, S., Bremer, B., Brown, R.J., Manns, M.P., et al. (2016). In vivo evidence for ribavirin-induced mutagenesis of the hepatitis E virus genome. *Gut* 65, 1733–1743.

Trémeaux, P., Lhomme, S., Sabine, C.-R., Peron, J.-M.M., Alric, L., Kamar, N., Izopet, J., and Abravanel, F. (2016). Performance of an antigen assay for diagnosing acute hepatitis E virus genotype 3 infection. *J Clin Virol* 79, 1–5.

Valk, M., Zaaijer, H.L., Kater, A.P., and Schinkel, J. (2017). Sofosbuvir shows antiviral activity in a patient with chronic hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 66, 242–243.

Van der Poel, W.H. (2014). Food and environmental routes of Hepatitis E virus transmission. *Curr. Opin. Virol.* 4, 91–96.

Versluis, J., Pas, S.D., Agteresch, H.J., de Man, R.A., Maaskant, J., Schipper, M.E.I., Osterhaus, A.D.M.E., Cornelissen, J.J., and van der Eijk, A.A. (2013). Hepatitis E virus: an underestimated opportunistic pathogen in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 122, 1079–1086.

Vries, M.A. de, Samijn, J.P.A., Man, R. de, and Boots, J.M.M. (2014). Hepatitis E-associated encephalopathy in a renal transplant recipient. *BMJ Case Rep.* 2014, bcr2014204244.

Wichmann, O., Schimanski, S., Koch, J., Kohler, M., Rothe, C., Plentz, A., Jilg, W., and Stark, K. (2008). Phylogenetic and Case-Control Study on Hepatitis E Virus Infection in Germany. *J. Infect. Dis.* 198, 1732–1741.

Yamada, K., Takahashi, M., Hoshino, Y., Takahashi, H., Ichiyama, K., Nagashima, S., Tanaka, T., and Okamoto, H. (2009). ORF3 protein of hepatitis E virus is essential for virion release from infected cells. *J. Gen. Virol.* 90, 1880–1891.

AUTEUR : Raphaëlle JOFFRAY

TITRE : Réponse humorale dirigée contre le virus de l'hépatite E chez les patients transplantés d'organes

DIRECTEUR DE THESE : Dr Florence ABRAVANEL

LIEU ET DATE DE LA SOUTENANCE : Toulouse, le 6 avril 2018

RÉSUMÉ :

Chez les patients transplantés d'organes, le virus de l'hépatite E peut entraîner une infection chronique et une cirrhose. L'objectif de notre étude était de caractériser la réponse humorale IgM et IgG dirigée contre le VHE chez 15 patients ayant eu une infection résolutive et 41 patients ayant eu une infection chronique. A la phase aiguë, 76,8 % des patients avaient des IgM et 57,1 % avaient des IgG. Durant la phase chronique, 32/41 patients (85,4 %) avaient des IgM et 22/41 (53,7 %) avaient des IgG. Au cours du suivi post-guérison, 83,6 % des patients avaient des IgM et 92,9 % des patients avaient des IgG. La durée médiane de persistance des IgM était de 10 mois après la guérison [0 – 80 mois]. Aucune séroréversion des IgG n'a été constatée au cours de l'étude, après un suivi médian de 18 mois [<1 – 85 mois].

ABSTRACT :

In solid organ transplant patients, hepatitis E virus can evolve into a chronic infection, and causes cirrhosis. The aim of our study was to characterize the humoral immune response (IgM and IgG) directed against HEV, in 15 patients with an acute infection and 46 patients with a chronic infection. During the acute hepatitis, 76.8 % of patients had IgM, and 57.1 % of patients had IgG. During the chronic hepatitis, 32/41 (85.4 %) of patients had IgM, and 22/41 (53.7 %) had IgG. During the follow-up after recovery, 83.6 % of patients had IgM, and 92.9 % had IgG. The median duration of IgM was 10 months after recovery [0 – 80 months]. No seroreversion of IgG was detected during the study, after a median follow-up of 18 months [<1 – 85 months]..

Mots-clés : Virus de l'hépatite E – Réponse humorale – Transplantation d'organe – Persistance des anticorps – Immunoglobulines G – Immunoglobulines M - Sérologie

Discipline Administrative : BIOLOGIE MEDICALE

Faculté de Médecine de Rangueil – 133 route de Narbonne – 31062 TOULOUSE Cedex 04 – France