

Hépatite aiguë E autochtone : une maladie émergente

Objectifs pédagogiques

- Connaître l'épidémiologie de l'hépatite E
- Savoir quels tests demander pour faire le diagnostic de l'hépatite E
- Connaître un éventuel passage à la chronicité chez les sujets immuno-déprimés

Introduction

Le virus de l'hépatite E (VHE) appartient au nouveau genre *Hepevirus* classé dans la famille des Hepeviridae (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/>) et en est à l'heure actuelle le seul représentant. C'est un virus à ARN de polarité positive non enveloppé, possédant une capsid de symétrie icosaédrique mesurant de 27 à 34 nm (1).

Il existe principalement 4 groupes génétiques différents de VHE chez l'homme. Les deux premiers groupes, les génotypes 1 (Asie et Afrique) et 2 (Mexique), regroupent des souches issues de régions dans lesquelles le virus est endémique. Le génotype 2 est également présent en Afrique. Les souches appartenant au génotype 3 ont essentiellement été mises en évidence en Amérique du Nord, en Europe, en Amérique du Sud et au Japon. Le génotype 4 regroupe des virus récemment isolés en Chine, à Taïwan au Japon et au Vietnam. Un VHE d'origine aviaire, parfois appelé

génotype 5, a récemment été isolé. Il n'a toutefois jamais été isolé chez l'homme.

Transmission

La transmission du VHE se fait principalement par voie féco-orale. La transmission parentérale est possible puisqu'il existe une virémie transitoire et de courte durée (2 semaines en moyenne) pendant la phase prodromique mais reste exceptionnelle. Il existe un risque de transmission verticale avec des répercussions parfois létales pour le nouveau-né (ictère, cytololyse, hypoglycémie).

Le VHE se distingue des autres virus des hépatites par la présence d'un réservoir animal et donc d'un risque de transmission de l'animal à l'homme. Le porc serait le réservoir principal et l'homme ne serait exposé qu'accidentellement. Néanmoins, le porc n'est pas le seul animal à être infecté par le VHE. Des séquences virales ont été isolées chez les sangliers, les cerfs et d'autres espèces animales dont les rats. Il s'agit dans tous les cas de virus de génotypes 3 ou 4. Les souches de génotype 1 et 2 n'ont à ce jour jamais été mises en évidence chez l'animal. La transmission du VHE après ingestion de viande de cerf ou de sanglier cru ou contact avec un cochon domestique a récemment été démontrée (2, 3).

J.M. Péron

Diagnostic

Le diagnostic virologique de certitude repose sur la mise en évidence du VHE dans les selles et/ou dans le sang (4). Ce diagnostic fait appel à des méthodes de RT-PCR conventionnelles et de RT-PCR en temps réel. Il n'existe actuellement aucune trousse diagnostique de virologie moléculaire commercialisée. Cette recherche doit se faire précocement, dans des délais compatibles avec la physiopathologie de l'infection. L'excrétion fécale débute 4 à 6 jours avant l'apparition de l'ictère et disparaît en 2 à 3 semaines. La virémie est un peu plus brève. S'il est possible, il est donc recommandé de faire une analyse conjointe des selles et du sang.

Différents fournisseurs proposent des tests de diagnostic sérologique indirect, IgG et IgM. La spécificité de la sérologie est supérieure à 95 % pour les IgM mais la sensibilité n'est que de l'ordre de 85 % (5). Il est donc nécessaire de réaliser la PCR VHE en complément pour le diagnostic pour éviter les faux négatifs.

La sensibilité est encore moins bonne chez les immunodéprimés (données non publiées), de l'ordre de 45 %. De plus dans cette population, la PCR est le seul moyen de savoir s'il y a une infection chronique ou résolutive.

■ J.M. Péron (✉), Service d'Hépto-Gastro-Entérologie, Fédération Digestive, Hôpital Purpan, CHU Toulouse.

E-mail : peron.jm@chu-toulouse.fr

Enfin, l'utilisation d'une PCR quantitative réalisée dans certains centres spécialisés pourrait être utile pour le suivi thérapeutique (6, 7).

Présentation clinique

Les formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques sont probablement fréquentes et sont estimées à près de la moitié des cas. Les formes symptomatiques ressemblent beaucoup à celles de l'hépatite A. Après une incubation de 15 à 50 jours, les prodromes associent de façon inconstante, une asthénie fébrile et des troubles digestifs pendant 3 à 7 jours. Le syndrome ictérique ne diffère pas de celui que l'on observe dans les autres hépatites virales et régresse au bout d'une à 2 semaines (1).

En France, on constate une augmentation des cas d'hépatite E. Ainsi, depuis 2003, une soixantaine de cas ont été documentés respectivement dans les régions Midi-Pyrénées et PACA (4, 8). La majorité des patients (90 %) n'a jamais voyagé hors de France métropolitaine témoignant ainsi de la transmission autochtone du virus.

Plusieurs points différencient les hépatites sporadiques autochtones retrouvées en France des hépatites contractées en zone d'endémie (4, 9-12). 1) L'âge moyen de survenue est plus avancé, 2) le pronostic est plus sévère, 3) il existe des formes prolongées voir chroniques chez certains immunodéprimés en particulier les transplantés d'organe, 4) les virus isolés sont toujours de génotype 3.

L'âge moyen des patients présentant une hépatite E en France varie de 50 à 60 ans. Cet âge est supérieur à celui des patients atteints d'hépatite E dans les zones d'endémie. Il peut expliquer une plus mauvaise tolérance de la cytolysse aiguë, la prévalence de comorbidités associées et la présence fréquente d'une hépatopathie chronique préexistante. Dans notre série, sur les 7 patients se présentant avec un taux de prothrombine abaissé et une encéphalopathie,

6 avaient une hépatopathie chronique sous-jacente (10). La mortalité chez les patients présentant une encéphalopathie atteignait 71 %.

L'observatoire de l'ANGH a également récemment mis en évidence un gradient Nord Sud, 85 % des cas d'hépatite E étant observés dans la moitié sud de la France (8).

Toutes les souches virales liées aux cas d'hépatites autochtones étaient de génotype 3 et dans plus de 90 % des cas au génotype sous type 3f. Il s'agit du sous-type le plus souvent retrouvé en Europe chez l'homme mais également le porc, ce qui est un argument indirect en faveur de la transmission de l'animal à l'homme.

Nous avons mis en évidence des formes prolongées chez des patients immunodéprimés. Plusieurs patients transplantés hépatiques ou rénaux ont été suivis avec des formes chroniques associant une cytolysse modérée et la présence du VHE dans le sang et les selles pendant plus de 6 mois (11). Une hépatite E aiguë a été diagnostiquée en présence d'une cytolysse chez 14 patients transplantés du foie (3 patients), du rein (9 patients) ou du rein et du pancréas (2 patients). Un seul de ces patients avait un ictère et la moitié étaient cliniquement asymptomatiques. La présentation clinique paucisymptomatique de cette maladie est donc particulière chez ces patients immunodéprimés. Tous les cas étaient autochtones et le virus isolé était toujours de génotype 3. L'ARN du VHE était détecté dans le sérum de tous les patients ce qui n'était pas le cas des Ac dirigés contre le VHE. L'infection a évolué vers la chronicité chez 8 patients (57 %) avec persistance de la cytolysse et de la virémie au-delà de 6 mois. Parmi les patients ayant évolué vers l'hépatite chronique, certains ont développé une cirrhose. Gérolami et coll. à Marseille ont également rapporté 2 cas d'hépatite E chronique chez des transplantés rénaux avec une évolution rapide vers la cirrhose (12). Une étude récente conduite aux Pays-Bas rapporte la survenue d'une hépa-

tite E chronique chez 2 patients transplantés du foie aboutissant à une cirrhose ayant nécessité une retransplantation dans les 2 cas (13). L'ensemble de ces données montrent que l'hépatite aiguë E chez les patients transplantés d'organes :

- est souvent peu symptomatique et doit être évoquée devant une élévation inexpliquée même modeste des transaminases,
- peut évoluer vers la chronicité avec apparition d'une fibrose voire d'une cirrhose,
- est diagnostiquée essentiellement sur la mise en évidence directe de l'ARN du VHE dans le sang ou les selles, 4) est toujours liée à un virus de génotype 3.

Nous avons récemment rapporté des cas d'hépatite E prolongée chez 5 patients suivis pour des hémopathies malignes (14). Cinq patients d'un âge médian de 46,5 ans (32-65) ont eu une hépatite E. Un seul patient avait un ictère mais tous une élévation significative des transaminases [ASAT 504 UI/L (110-2309), ALAT 672 UI/L (261-4273)]. Des Ac dirigés contre le VHE n'étaient présents que chez 2/6 patients. La virémie a persisté au-delà de 6 mois chez 3 patients (186, 270, 360 jours). Une transmission nosocomiale du VHE entre 2 de ces patients a pu être confirmée, témoignant du risque de transmission au cours d'hospitalisations répétées chez ces patients excréteurs au long cours du virus et immunodéprimés.

Colson et coll. à Marseille ont également montré que le risque de portage prolongé existait également chez des patients infectés par le VIH-1 (Congrès AFEF 2009). Six cas d'hépatite E aiguë ont été diagnostiqués chez 6 patients d'âge moyen 49 ans (43-55 ans). Le pic des transaminases (ALAT) était de 349 UI/l (55-813 UI/l). La détection des anticorps anti-VHE de type IgG était positive chez seulement 2 des 6 patients. L'infection par le VHE a évolué vers une forme chronique chez 2 patients.

Perspective

Des données préliminaires montrent une bonne efficacité de la ribavirine dans le traitement de l'hépatite E chronique (6, 15). Une réponse virale soutenue était retrouvée chez 4 patients greffés rénaux sur 6 après 3 mois de traitement par ribavirine en monothérapie (6). La tolérance était excellente en dehors de l'anémie. Il n'en est pas de même pour l'interféron. Sur 3 patients traités, tous greffés rénaux, 1 a développé un rejet humoral aigu (16). La ribavirine doit donc être utilisée en première intention dans cette indication.

Nous avons également rapporté le traitement par ribavirine de 2 patients immunocompétents qui présentaient une hépatite aiguë E sur un terrain d'hépatopathie chronique sous-jacente (6). Le traitement, prescrit sur une durée courte (10 jours pour 1 patient et 3 mois pour le second) a été bien toléré et a permis d'obtenir une décroissance rapide de la charge virale aboutissant à une guérison des patients.

Une étude randomisée de phase 3 (56 302 patients par groupe) testant un nouveau vaccin chinois (Hecolin ; Xiamen Innovax Biotech) vient d'être publiée (17). L'efficacité est de 100 % après 3 injections et les effets secondaires minimes.

Conclusion

En conclusion, en France une hépatite E doit être suspectée devant toute hépatite aiguë inexpliquée, même en dehors d'une notion de voyage en zone d'endémie et surtout si elle survient chez un patient de plus de 40 ans. Le diagnostic peut être évoqué sur la détection d'anticorps dirigés contre le VHE mais doit être idéalement confirmé par la détection du virus dans le sang et dans les selles par technique de biologie moléculaire fondée sur la PCR en temps réel. Les formes autochtones sont plus fréquentes que les formes « importées ». Leurs princi-

pales caractéristiques sont un âge de survenue plus élevé, une morbidité/mortalité plus grande, l'exclusivité du génotype 3 et l'existence de formes chroniques chez l'immunodéprimé. Chez les patients transplantés, l'hépatite est fréquemment asymptomatique et la cytolysse minime mais le risque d'évolution vers la cirrhose est réel. Chez les patients avec une hémopathie maligne la cytolysse est plus franche, la virémie peut se prolonger mais l'hépatite semble toujours résolutive au regain de l'immunité. Dans tous les cas il existe un risque de transmission nosocomiale. La disponibilité à moyen terme d'un vaccin pourrait être intéressante pour les populations à risque en particulier les patients avec cirrhose constituée, les voyageurs en zone d'endémie et les patients évalués pour une transplantation d'organe. Le traitement des formes chroniques par ribavirine est prometteur.

Bibliographie

1. Krawczynski K. Hepatitis E *Hepatology* 1993;17:932-41.
2. Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 2003;362:371-3.
3. Renou C, Cadranel JF, Bourlière M, Halfon P, Ouzan D, Rifflet H, Carencio P, Harafa A, Bertrand JJ, Boutrouille A, Muller P, Igual JP, Decoppet A, Eloit M, Pavio N. Possible zoonotic transmission of hepatitis E from pet pig to its owner. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:1094-6.
4. Mansuy JM, Abravanel F, Miedouge M, Mengelle C, Merviel C, Dubois M, Kamar N, Rostaing L, Alric L, Moreau J, Péron JM, Izopet J. Acute hepatitis E in south-west France over a 5-year period. *J Clin Virol.* 2009; 44:74-7.
5. Abravanel F, Thevenet I, Mansuy JM, Saune K, Vischi F, Péron JM, Kamar N, Rostaing L, Izopet J. Good performance of immunoglobulin M assays in diagnosing genotype 3 hepatitis E

virus infections. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16:772-774.

6. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Lhomme S, Esposito L, Basse G, Cointault O, Ribes D, Nogier MB, Alric L, Peron JM, Izopet J. Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology.* 2010;139:1612-8.
7. Péron JM, Dalton H, Izopet J, Kamar N. *J Hepatol* in press.
8. Renou C, Moreau X, Pariente A, Cadranel JF, Maringe E, Morin T, et al. A national survey of acute hepatitis E in France. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1 086-93.
9. Péron JM, Mansuy JM, Poirson H, Bureau C, Dupuis E, Alric L, et al. Hepatitis E is an autochthonous disease in industrialized countries : analysis of 23 patients in South-West France over a 13-month period and comparison with hepatitis A. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:757-62.
10. Péron JM, Bureau C, Poirson H, Mansuy JM, Alric L, Selves J, et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Virol Hepat* 2007;14:298-303.
11. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezzani L, Péron JM, Guitard J, Cointault O, Esposito L, Abravanel F, Danjoux M, Durand D, Vinel JP, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2008;358:811-7.
12. Gérolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med.* 2008;358:859-60.
13. Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ, Benne CA, Vennema H, Reimerink JH, Koopmans MP. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2008;14:547-53.
14. Tavitian S, Péron JM, Huynh A, Mansuy JM, Ysebaert L, Huguet F, Vinel JP, Attal M, Izopet J, Recher C. Hepatitis E virus excretion can be prolonged in patients with hematological malignancies. *J Clin Virol* 2010;49:141-4.

15. Mallet V, Nicand E, Sultanik P, Chakvetadze C, Tessé S, Thervet E, Mouthon L, Sogni P, Pol S. Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E. *Ann Intern Med.* 2010;153:85-9
16. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Esposito L, Cardeau-Desangles I, Mansuy JM, Selves J, Peron JM, Otal P, Muscari F, Izopet J. Pegylated interferon-alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis.* 2010;50:e30-3.
17. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, Wang H, Yang CL, Jiang HM, Cai JP, Wang YJ, Ai X, Hu YM, Tang Q, Yao X, Yan Q, Xian YL, Wu T, Li YM, Miao J, Ng MH, Shih JW, Xia NS. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376:895-902.

Les 6 points forts

L'hépatite E en France :

- ❶ Doit être suspectée devant toute hépatite aiguë inexpliquée.
- ❷ Survient chez des personnes d'âge moyen (> 50 ans) et est potentiellement grave (formes fulminantes).
- ❸ Est (presque) toujours d'origine autochtone (Génotype 3).
- ❹ Est évoquée sur la détection d'anticorps mais doit être idéalement confirmée sur la mise en évidence du virus dans le sang et/ou les selles par PCR.
- ❺ Peut évoluer vers une forme chronique avec cirrhose chez des patients immunodéprimés.
- ❻ Une transmission du virus de l'animal à l'homme est possible.

Question à choix unique

Question 1

Quel est le mode de transmission principal de l'hépatite E en France ?

- A. Toxicomanie intraveineuse
- B. Transfusion
- C. Ingestion de coquillages crus
- D. Ingestion de porc mal cuit
- E. Rapports sexuels non protégés

Question 2

Quelle est l'affirmation exacte ?

- A. En France, plus de 90 % des hépatites E sont d'origine autochtone
- B. Il existe 4 génotypes chez l'homme, le génotype 2 est celui retrouvé en France
- C. Il n'existe pas de réservoir animal du VHE
- D. Il n'y a jamais de formes chroniques d'hépatite E
- E. Le diagnostic de référence repose sur la sérologie

Question 3

Quand devez-vous évoquer l'hépatite E ?

- A. Ictère chez un patient de 30 ans revenant d'un séjour à Genève
- B. 3 cas d'hépatite aiguë au sein de la même famille
- C. Asthénie, arthralgies, myalgies suivies d'un ictère chez un agriculteur de 55 ans. L'agriculteur habite dans la région de Carcassonne et n'a jamais voyagé
- D. Cytolyse chronique à 2N chez un patient immunocompétent