

## L'hépatite E, comme émergente

### **Transmission**

La transmission du VHE se fait principalement de façon indirecte, en buvant de l'eau contaminée par des matières fécales ou plus rarement en mangeant des fruits et légumes contaminés.

La contamination inter-humaine directe est possible mais rare. La transmission par le sang est très rare, mais il y a eu des cas de VHE par transfusion et par hémodialyse (4). La transmission mère-enfant s'effectue par passage transplacentaire pendant la phase aiguë de l'hépatite chez la mère, surtout au 3ème trimestre. Elle conduit soit à une infection bénigne du fœtus (ictère régressant en 3 semaines), soit à sa mort in utero avec nécrose hépatique massive. Les données montrent un risque d'hépatite aiguë E de 80% pour les nouveaux nés de mères infectées, avec une mortalité de 37% (5).

Une des caractéristiques du VHE est le risque de transmission de l'animal à l'homme. L'existence d'un réservoir animal est connue depuis plus de 10 ans. Des séquences de VHE ont été isolées chez les porcs, les sangliers, les cerfs et les rats et des anticorps anti-VHE ont été mis en évidence dans de nombreuses espèces (singes, poulets, chiens, vaches, moutons et chèvres..).

La transmission du VHE après la consommation de viande de sanglier, de cerf ou de chevreuil crue ou insuffisamment cuite a été signalée (6). En 2007, l'étude de deux patients français a révélé qu'ils avaient consommé de la viande de porc séchée dans le Sud du pays, quelques semaines avant de déclarer la maladie (7).

En avril 2011, l'InVS (Institut de Veille Sanitaire) a signalé des cas de VHE chez des personnes ayant consommé des saucisses crues à base de foie de porc (figatellis) dans les régions Provence-Alpes-Côte-d'Azur et Corse. Le foie de porc est donc un réservoir du VHE, une découverte de deux chercheurs marseillais.

### **Épidémiologie**

L'infection par le VHE survient sous la forme de grandes épidémies déclenchées par la contamination fécale de l'eau dans les régions endémiques (Sud-Est asiatique, sous-continent indien, Asie centrale, Afrique, Mexique), et sous des formes sporadiques, observées entre les épidémies et dans les régions non endémiques. Dans les pays industrialisés, jusqu'à 4 ou 5 ans, les cas diagnostiqués étaient anecdotiques. L'hépatite E était suspectée devant une hépatite aiguë ictérique si l'interrogatoire retrouvait un voyage récent dans une zone à risques. Depuis quelques années, les cas d'hépatite E sont rapportés aux Etats-Unis, au Japon et en Europe de l'ouest (Grande-Bretagne, Pays-Bas, Allemagne, Espagne, Italie et France). En France, elle est surtout documentée dans les régions Midi-Pyrénées et PACA, et la majorité de ces patients (70 %) n'a jamais voyagé hors de France, ce qui signe la transmission sur le sol français.

### **Répartition géographique**

Les principales épidémies ont été rapportées dans le sud-est asiatique et dans le sous-continent indien. Elles ont été documentées en Inde, en Birmanie, en Iran, au Bangladesh, en Éthiopie, au Népal, au Pakistan, en Libye, au Mexique, en Algérie, en Somalie, en Chine et en Indonésie. Elles sont caractérisées par le nombre spectaculaire de sujets infectés, une source de contamination unique d'origine hydrique (eau contaminée), une atteinte chez les patients «jeunes» de 15 à 40 ans, une mortalité plus importante chez la femme enceinte au 3ème trimestre, et l'absence de forme chronique (8). Des épidémies moindres ont été identifiées en Asie Centrale, en Afrique (Maghreb, Égypte, Djibouti, Somalie, Kenya, Soudan, Afrique de l'Ouest) et au Mexique. Une nette recrudescence des hépatites E est notée pendant la saison des pluies. Les grandes épidémies surviennent avec une périodicité de 5 à 10 ans. Dans les régions de haute endémicité comme l'Inde, 33% à 40% des adultes jeunes ont des anticorps anti-VHE.

Au niveau mondial, on dénombre près de 20 millions d'infections par le virus de l'hépatite E chaque année.

En Europe, la séroprévalence est de 2 % à 3 % chez les donneurs de sang mais grimpe à 20 % chez les chasseurs et les vétérinaires.

Bilan en France

En France en 2008, le Centre National de Surveillance (CNR) des hépatites (A et E) a recensé 148 cas d'hépatite E, contre 107 en 2007, contre 4 en 1996. En 2009, l'InVS et le CNR ont mis en place une surveillance renforcée du VHE et ont recensé plus de 250 cas, dont la moitié dans le sud de la France.

Cette maladie est donc encore relativement rare dans notre pays, mais le nombre de cas diagnostiqués augmente tous les ans. Elle est asymptomatique dans 50% des cas, et donc probablement sous diagnostiquée. Des formes graves peuvent être observées chez les immunodéprimés et les personnes avec une maladie du foie sous-jacente.

### **Infection**

Le cycle de réplication du VHE n'est pas parfaitement connu. Absorbé par voie digestive, le VHE se répliquerait dans l'intestin puis gagnerait le foie par la veine porte. La période d'incubation est en moyenne d'un mois (entre 15 et 50 jours). Il se réplique alors dans les cellules du foie. Les virions[1] sont ensuite rejetés dans les canalicules biliaires et éliminés dans les selles. Cette excrétion fécale débute 4 à 6 jours avant l'ictère, puis disparaît en 2 à 3 semaines. Une virémie peut être mise en évidence dès le début des symptômes et persiste quelques jours après. Des cas exceptionnels de virémie prolongée associée à une excrétion virale prolongée dans les selles chez des patients immunodéprimés ont été décrits.

La cytolysé hépatique traduirait la réponse immunitaire cytotoxique de l'hôte et non un effet direct du VHE car la virémie précède de plusieurs jours les manifestations biochimiques et histologiques.

### **Symptômes**

L'hépatite E aiguë ressemble à une hépatite A aiguë et se traduit par un ictère (jaunisse), de la fièvre, des douleurs articulaires, de la fatigue, une perte de l'appétit et des nausées. L'anorexie et la fatigue précèdent souvent l'ictère de quelques jours, qui s'accompagne d'urines foncées et de selles décolorées et il régresse au bout d'une semaine.

Les formes asymptomatiques ou avec peu de symptômes sont estimées à près de la moitié des cas, surtout chez l'enfant. Ce sont surtout les adolescents et les adultes jeunes qui déclarent les hépatites aiguës.

### **Diagnostic**

Le diagnostic de VHE était orienté par les symptômes cliniques, le contexte épidémique ou un séjour datant de moins de 2 mois en pays d'endémie. Mais il doit maintenant être évoqué en France devant toute hépatite aiguë d'origine inexpliquée.

La recherche du VHE dans le sang et/ou dans les selles est la méthode de référence, par des techniques de PCR[2] en temps réel « maisons » car il n'existe pas de trousse de virologie moléculaire commercialisée. La recherche doit se faire rapidement dans les selles et le sang. La PCR est positive avant l'apparition des anticorps anti-VHE sériques et peut rester positive plusieurs jours à plusieurs semaines après la séroconversion. Des tests Elisa mettent en évidence des IgG ou des IgM (Anticorps anti-VHE). Les IgM apparaissent 1 à 4 semaines avant le début des signes cliniques, soit au maximum 1 semaine après et disparaissent en 8 à 12 semaines. Les IgG persistent ensuite pendant plusieurs années puis disparaissent également. La sérologie peut rester négative chez certains patients, en particulier chez les immunodéprimés, mais pas la PCR.

### **Evolution et mortalité**

L'hépatite E aiguë guérit en général sans laisser de séquelles. Mais elle peut se compliquer d'hépatite fulminante avec nécrose hépatocytaire (destruction complète des cellules du foie) dont le seul recours est une transplantation en urgence. Les hépatites fulminantes E sont plus fréquentes que dans l'hépatite A, avec une mortalité de 1 à 4 % (soit 10 fois plus que pour

l'hépatite A) et encore plus pour la femme enceinte, où la mortalité peut atteindre 15 à 25 %, la gravité de l'hépatite étant corrélée à l'âge de la grossesse. L'infection est deux fois plus fréquente lors des deux derniers trimestres, mais les formes fulminantes sont observées à 80% lors du 3ème trimestre de la grossesse, sans explication à ce jour. Les autres personnes à risque d'hépatite fulminante sont les porteurs d'une hépatopathie chronique (hépatite B surtout), ou immunodéprimés (patients greffés, patients sous traitement immunosuppresseur, patients présentant une hémopathie, personnes vivant avec le VIH). Au niveau mondial, 57 000 décès et 3,4 millions de cas d'hépatite E aiguë sont attribuables à l'infection par les génotypes 1 et 2 du virus de l'hépatite E.

### **Plusieurs cas mortels ont été rapportés en France.**

Il n'y a jamais d'hépatite chronique liée au VHE dans les pays à épidémies d'hépatite E, à la différence des cas européens.

### **Caractéristiques de l'hépatite E en France**

Plusieurs points différencient les hépatites sporadiques autochtones des hépatites en zone d'endémie. L'âge moyen des personnes la contractant est plus avancé, le pronostic est plus sévère et il existe des formes prolongées voire chroniques chez les greffés d'organe (foie, rein..).

Dans la série toulousaine (9), la moyenne d'âge était de 54 ans, donc très supérieure à l'âge de survenue de l'hépatite en zone d'endémie. La tolérance de la cytolyse aiguë est plus mauvaise, à cause des comorbidités associées et de la fréquence d'une hépatopathie chronique sous-jacente. Sur les 7 patients ayant un bilan hépatique perturbé et une encéphalopathie, 6 avaient déjà une hépatopathie chronique (10). La mortalité chez ces patients a été de 71 % ce qui est très supérieur à la mortalité de l'hépatite E en zone d'endémie. Plusieurs patients ont eu des formes prolongées associant une cytolyse modérée et la présence du VHE dans le sang et les selles pendant plus de 6 mois. Un patient greffé d'un rein est resté cytolytique et virémique depuis plus de 2 ans.

Une autre étude toulousaine décrit 14 sujets greffés d'organes (foie, rein ou rein-pancréas) qui ont développé une hépatite aiguë E après la greffe (11). L'hépatite était ictérique dans tous les cas avec une élévation modeste des transaminases. Vu les longs délais après la greffe, la contamination ne s'est pas faite par les greffons. Aucun sujet n'avait voyagé en zone d'endémie. L'origine des contaminations n'a pas été identifiée. 8 de ces 14 patients ont développé une hépatite chronique confirmée sérologiquement avec persistance de l'ARN du VHE en moyenne 15 mois après l'hépatite aiguë (de 10 à 24 mois) et persistance prolongée de l'IgM. L'immunodépression semble favoriser le passage à la chronicité (délai court après la greffe et moins de CD4).

A Marseille, une étude rapporte le cas d'un greffé du rein (12) qui a développé une cirrhose 15 mois après une infection aiguë à VHE (foie non cirrhotique avant la greffe). Les auteurs insistent sur le fait que l'absence d'IgG anti-VHE ne suffit pas à éliminer la piste VHE et qu'il faut faire une PCR pour diagnostiquer le VHE chez l'immunodéprimé.

Le VHE peut donc induire une hépatite chronique, dans certains contextes, contrairement à ce que l'on pensait il y a peu. Parmi les patients ayant évolué vers l'hépatite chronique, certains ont développé une cirrhose très rapidement. Aux Pays-Bas, deux transplantés du foie ont contracté une hépatite E (13), devenue chronique et ont dû être retransplantés à cause de la cirrhose.

Lors du portage chronique du virus, on note la détection du génome viral pendant plus de six mois, dans 50 à 55 % des cas suivant les séries de patients rapportées dans la littérature. En France, 25 à 30 nouveaux cas d'hépatite E sont ainsi diagnostiqués par an chez des patients immunodéprimés, dont plus de 50 % avaient été en contact avec le virus plusieurs années auparavant (données du CNR Hépatite E).

### **En cas de cirrhose déjà présente avant la contamination**

Une étude indienne (16) a montré que l'infection par le virus E est grave chez le patient déjà cirrhotique car elle contribue à la décompensation de la cirrhose et raccourcit la survie. La

prévalence de l'infection par le VHE selon les tests sérologiques est de 4% chez les donneurs de sang en Inde mais bien plus élevée, de 18% à 56%, chez les cirrhotiques.

Ici, les auteurs ont comparé la prévalence de l'infection aiguë par le VHE (positivité en PCR pour l'ARN du VHE) dans trois groupes de cirrhotiques vus consécutivement : groupe I cirrhotiques avec décompensation aiguë (dans le mois précédant l'hospitalisation) ; groupe II cirrhotiques avec décompensation chronique (ex ascite depuis plusieurs mois) ; groupe III cirrhose Child A, Pugh <6 c'est-à-dire non-décompensés. La prévalence de l'infection aiguë chez les cirrhotiques avec décompensation récente était plus élevée que dans les autres groupes (50% vs 19% vs 10% respectivement, vs 4.5% chez des patients contrôles non-cirrhotiques). Plus des deux tiers des patients cirrhotiques récemment infectés par le VHE (PCR positive pour le VHE) ont subi une décompensation récente. La mortalité à un mois et à 3 mois était plus élevée chez les cirrhotiques infectés par le VHE. L'infection par le VHE était d'ailleurs un facteur de mortalité indépendant du score de Child, de l'insuffisance rénale et du sepsis.

### **Traitement**

Le traitement est le plus souvent uniquement symptomatique. Les formes fulminantes nécessitent une hospitalisation en milieu spécialisé en vue d'une transplantation d'urgence qui n'est pas toujours faisable en France du fait de l'âge souvent avancé des patients et de la fréquence d'une cirrhose déjà présente.

Un traitement par ribavirine a été tenté à l'hôpital Cochin chez deux patients immunodéprimés souffrant d'une infection chronique par le virus de l'hépatite E (17). Après deux semaines de traitement, le fonctionnement du foie est redevenu normal. Après quatre semaines de traitement, le virus est devenu indétectable dans l'organisme. Enfin, après l'arrêt du traitement, le fonctionnement hépatique restait normal et le virus de l'hépatite E demeurait indétectable.

### **Prévention**

Suite au signalement par l'InVS de cas d'hépatites E chez des personnes ayant mangé des saucisses crues à base de foie de porc (figatellis) dans les régions Provence-Alpes-Côte-D'azur et Corse, l'agence française de sécurité sanitaire des aliments, saisie par la direction générale de l'alimentation, a rendu le 30 avril 2009 un avis confirmant la possibilité de transmission de ce virus par cette voie (14).

Le ministère de l'agriculture et de la pêche a demandé aux fabricants de saucisses crues de foie de porc (figatellis, quenelles de foies et saucisses de foie), de rajouter sur l'étiquette «à consommer cuit à cœur», ce qui tue le virus.

Les autorités sanitaires recommandent aux personnes ayant un risque majoré de forme grave d'hépatite E (femmes enceintes, personnes immunodéprimées ou ayant déjà une maladie du foie) d'éviter de consommer tout produit de charcuterie crue à base de foie de porc.

En zone d'endémie, la prévention consiste surtout à boire de l'eau minérale en bouteilles ou bouillie, de cuire les légumes et d'observer des règles d'hygiène individuelle strictes.

### **Vaccins**

Un vaccin recombinant contre le VHE a été mis au point en 2006 et testé sur des volontaires de l'armée népalaise (non immunisés et à haut risque d'infection par le VHE) contre placebo. Trois doses de vaccin ont été injectées à M0, M1 et M6. L'efficacité du vaccin semble très bonne (15): il y a eu trois cas de VHE dans le groupe vacciné vs 66 cas dans le groupe placebo (7.4%). La protection après les trois doses était de 95.5% et après deux doses de 86%. Une seule dose ne confère pas de protection suffisante. Le vaccin était bien toléré avec parfois des douleurs au niveau du site d'injection.

Le vaccin semblait être efficace et sûr, mais n'a pas été mis sur le marché, possiblement pour des raisons commerciales. Un second vaccin, de fabrication chinoise, semble avoir une aussi bonne efficacité et tolérance (18). La Chine a produit et homologué en 2011 le premier vaccin contre l'hépatite E (Hecolin®), même s'il n'est pas encore disponible partout dans le monde. Ce vaccin a été avalisé par la Food and Drug Administration (FDA, « Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux »).

## **La Direction Générale de la Santé informe sur l'hépatite E**

Un groupe de travail interministériel a rédigé en 2013 un document d'information (19), prenant en compte l'évaluation de risque initiale et un certain nombre de recommandations de l'ANSES. Les autorités sanitaires recommandent aux patients à risque de ne pas consommer, même cuits, les produits les plus à risques et dont la transmission alimentaire a été démontrée (produits à base de foie cru de porc et produits à base de sanglier ou de cerf). La transmission à l'homme est principalement due à la consommation d'eau ou d'aliments notamment à base de foies crus de porcs et de sangliers, contaminés par le virus de l'hépatite E.

### **Traitement par ribavirine**

Une étude Française rétrospective (20), publiée en 2014, a montré l'efficacité de la ribavirine chez des patients transplantés. Cinquante-neuf patients ayant été transplantés d'organes solides (37 transplantés rénaux, 10 transplantés hépatiques, 5 transplantés cardiaques, 5 double transplantés reins et pancréas et deux transplantés pulmonaires) ont été inclus dans cette étude.

Pour tous les patients la virémie VHE était positive lorsque la ribavirine a été débutée. Par ailleurs, pour les 54 patients pour lesquels un génotypage a été effectué, le VHE était de génotype 3. Les 59 patients ont été traités par ribavirine pendant une durée variable (en médiane : 3 mois de traitement). A la fin du traitement par ribavirine, la clairance du VHE a été observée chez 95 % des patients traités et 78 % des patients avaient une réponse virologique soutenue (ARN-VHE sérique indécélable) au moins 6 mois après l'arrêt du traitement. Cette réponse virologique soutenue a également été observée pour des patients après une durée plus longue après l'arrêt du traitement. Néanmoins, pour 10 patients, une récurrence de la réplication du VHE a été observée.

De façon classique, l'anémie a été le principal effet indésirable observé. Pour 29 % des patients il a d'ailleurs fallu diminuer les doses de ribavirine. De plus, de l'érythropoïétine (EPO) a été utilisée pour 54 % des patients et des transfusions ont été nécessaires pour 12 % d'entre eux.

Dans l'étude, un nombre élevé de lymphocytes à l'initiation de la ribavirine était associé à une meilleure réponse virologique soutenue.

Cette étude rétrospective française évaluant la monothérapie de ribavirine en traitement d'une hépatite E montre que cette stratégie pourrait être efficace pour le traitement de cette infection chronique. Une durée de traitement de 3 mois paraît adaptée à cette prise en charge. Il s'agit, à ce jour, de la première étude montrant l'efficacité d'un traitement sur l'hépatite E.

Marianne L'Hénaff, 2015

### **Références**

1. Viewanath R. Epidemiology: infectious hepatitis in delhi 1955-56. Indian Journal of Medical Research 1957;45 (suppl 1):1-29
2. Balayan M et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis in western. India Intervirology 1983;20:23-31
3. Reyes GR et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. Science 1990;247:1335-9
4. Halfon P et al. High prevalence of HEV antibody in haemodialysis patients. Lancet 1994;344:746
5. Khuroo MS et al. clinical course in vertically transmitted HEV infection in babies born to HEV mothers. J Viral Hepat 2009 Feb 18
6. Li TC et al. HEV transmission from wild boar meat. Emerging Infect. Dis, vol 11, no 12, 2005, p 1958-60
7. Deest G et al. Autochthonous HEV in France and consumption of raw pig meat. Gastroenterol Clin Biol. 2007 Dec;31 (12):1095-7
8. Krawczynski K. Hepatitis E. Hepatology 1993;17:932-41
9. Péron JM et al. HEV is an autochthonous disease: analysis of 23 patients in South-West France over a 13-month. Gastroenterol Clin Biol 2006;30:757-62
10. Péron JM et al. Acute autochthonous hepatitis E can present as fulminant liver failure: 7 patients with acute HEV and encephalopathy. J Virol Hepat 2007;14:298-303
11. Kamar N et al. N Engl J Med 2008;358:811-7
12. Gérolami et al. N Engl J Med 2008;358:859-60
13. Haagsma EB et al. Chronic HEV infection in liver transplant recipients. Liver Transpl. 2008;14:547-53
14. <http://www.sante-sports.gouv.fr/actualite-presse/presse-sante/communiqués/prevention-hepatite-e-recommandations-aux-consommateurs.html>



15. Shrestha M et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. N Engl J Med 2007;356:895-903
16. Acharya S et al. J Hepatol 2007 ;46 :387-394
17. Mallet M et al. Case Reports of Ribavirin Treatment for Chronic Hepatitis E. Annals of Internal Medicine, June 2010
18. Zhu F-C et al. « Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial » [archive] Lancet 2010;376:895-902
19. <http://www.sante.gouv.fr/l-hepatite-e.html>
20. Kamar N. et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. N Engl J Med. 2014 Mar 20;370(12):1111-20.

[1] Particule virale arrivée à maturité (possédant des capacités infectieuses).

[2] Polymerase Chain Reaction, (Réaction en chaîne par polymérase), méthode de biologie moléculaire d'amplification d'ADN in vitro.