



# Hépatite E : nouveaux aspects d'une vieille maladie

Rev Med Suisse 2008; 4: 1863-6

**F. Bihl**  
**F. Negro**

Dr Florian Bihl  
Pr Francesco Negro  
Services de gastroentérologie  
et d'hépatologie  
HUG, 1211 Genève 14  
Francesco.Negro@hcuge.ch

## New aspects of HEV infection

The hepatitis E virus (HEV), known for being the cause of major outbreaks of waterborne hepatitis in Asia and Africa, is an emerging pathogen in industrialized countries. Virologic analyses of sporadic cases in Europe, Japan and the United States have shown that the origin of the infection was through autochthonous viral strains suggesting that the virus is present locally. In addition, transmission is not only enterically through contaminated water but also through ingestion of undercooked infected meat (swine or wild animals) or through infected blood products. Recently, a persistent HEV infection with chronic hepatitis and cirrhosis has been reported in patients with reduced immune surveillance as induced by chemotherapy or post-transplant immunosuppression.

Le virus de l'hépatite E (HEV), déjà connu pour être l'agent responsable d'épidémies d'hépatites liées à des infections par l'eau contaminée en Asie et en Afrique, est un pathogène émergent dans les pays industrialisés. Les analyses virologiques de cas sporadiques de l'hépatite E en Europe, au Japon et aux Etats-Unis, ont montré que l'origine de l'infection provient de souches virales autochtones, présentes localement. Ainsi, la transmission ne se fait pas seulement par voie féco-orale mais aussi au moyen de l'ingestion de viande infectée, notamment de porc, de gibier ou au moyen de produits sanguins. Récemment, une infection persistante par HEV avec une hépatite chronique, voire même une cirrhose, est rapportée chez des patients immunosupprimés soit à cause d'une chimiothérapie, soit dans le contexte d'une transplantation d'organe.

## INTRODUCTION

Le virus de l'hépatite E (HEV) n'a été identifié qu'à la fin des années 1980 : les tests spécifiques du HAV étant négatifs, il était évident que les épidémies d'hépatites infectieuses d'origine hydrique relevaient d'un agent inconnu.<sup>1,2</sup> Il est impossible de distinguer cliniquement l'hépatite A de l'hépatite E (tableau 1). Il est certain que de nombreuses épidémies, autrefois attribuées au HAV, étaient probablement dues au HEV, ceci en remontant jusqu'aux croisades.

Le HEV, l'agent causal de l'hépatite E, est un virus à ARN sans enveloppe, simple brin de polarité positive comprenant environ 7500 nucléotides avec trois ORF (open reading frames) codant des protéines structurales et des enzymes. L'ORF2 code la protéine majeure de capsid qui est très immunogénique et la cible des anticorps neutralisants et des vaccins. Au moins quatre génotypes pour le HEV sont connus.

Les patients atteints par le HEV peuvent avoir les signes et *symptômes* de toute hépatite aiguë : ictère, fièvre, anorexie, hépatomégalie, douleurs abdominales, nausées et vomissements. On observe des cas de gravité différente, aussi bien des affections bénignes que des cas qui engagent le pronostic vital.

L'infection symptomatique à HEV touche surtout le jeune adulte entre 15 et 40 ans. Fréquente chez l'enfant, l'infection est le plus souvent asymptomatique ou très bénigne et sans jaunisse ; elle n'est alors pas diagnostiquée. Environ 90% des enfants de moins de dix ans, infectés par le HEV et qui vivent dans les régions endémiques, ne manifestent aucun symptôme.

En général, l'hépatite E est une infection virale limitée dont on guérit spontanément dans un délai d'une à six semaines. Dans l'ensemble, le taux de létalité s'établit entre 0,5 et 4%. On observe parfois une forme d'hépatite soudaine et sévère pouvant être suivie du décès. Cette forme de la maladie, connue sous le nom d'hépatite fulminante, touche le plus souvent la femme enceinte ; elle est associée à un taux de létalité de 20% au cours du troisième trimestre de grossesse.

Encore récemment, la croyance était qu'il n'y avait pas de passage à la chronicité, mais ce concept a changé notamment chez un groupe de patients particuliers (voir paragraphe suivant).



**Tableau 1. Comparaison des deux virus responsables d'une hépatite à transmission entérale**

HAV : virus de l'hépatite A ; HEV : virus de l'hépatite E.

	HAV	HEV
<b>Temps d'incubation</b>	20-30 jours	40 jours
<b>Diffusion familiale</b>	Elevée (35%)	Faible
<b>Evolution chronique</b>	Non	Possible chez les patients immunodéprimés
<b>Mortalité</b>	Faible: 1-3%	Non négligeable: 0,5 et 4% Elevé chez la femme enceinte: 20%
<b>Fréquence chez l'adulte</b>	Faible	Elevée
<b>Réservoir de virus</b>	Humain	Humain et animal
<b>Epidémiologie</b>		
<b>Pays avec un haut standard d'hygiène</b>	Epidémique	Anticorps mais peu de maladies
<b>Pays en voie de développement</b>	Anticorps mais peu de maladies	Epidémique

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Celle du HEV reste obscure. Les épidémies sont plus fréquentes dans les régions tropicales et subtropicales. Elles sont rares dans les pays tempérés. L'eau contaminée est une cause fréquente d'épidémie : le HEV, excrété dans les matières fécales, survit dans les eaux usées. Intuitivement, on s'attendrait à ce que le HAV et le HEV aient la même épidémiologie, mais il n'en est rien. En Inde, comme dans de nombreux pays en voie de développement où les deux virus sont endémiques, l'infection par le HAV, le plus souvent inapparente, mesurée par la séroprévalence, est généralement acquise durant les cinq premières années de vie. Au contraire, le HEV infecte plus communément le jeune adulte. Il est dès lors surprenant de ne trouver d'anticorps anti-HEV que chez 30-40% des adultes. En Egypte, au contraire, la séroprévalence du HEV dépasse 60% dès l'âge de dix ans. On n'explique pas cette différence. En Asie, en Afrique et au Moyen-Orient, l'hépatite E se présente sous forme d'épidémies et est la première cause d'hépatite aiguë dans cette région.<sup>3,4</sup>

### Le HEV plus répandu que prévu en Europe et aux Etats-Unis

Bien que très rarement, des épidémies à HEV se sont déclarées dans des pays industriels comme les Etats-Unis, le Japon, ou des pays de l'Union Européenne. Cependant, la séroprévalence du HEV est beaucoup plus élevée que ce à quoi on se serait attendu : 1-9,3% chez les donneurs sanguins en Europe<sup>5-7</sup> et 3,7-7,9% au Japon<sup>8,9</sup> et jusqu'à 16% chez les donneurs de sang aux Etats-Unis.<sup>10</sup> Par ailleurs, des anticorps semblables se retrouvent dans de nombreuses espèces animales : gibiers (sangliers ou rongeurs) ou dans le cochon.<sup>11,12</sup> Dans de nombreux pays développés dont les Etats-Unis, un virus proche parent du HEV a été isolé chez le cochon (HEV génotype 3). Au Japon, des foyers d'hépatite E ont pu être attribués à la consommation de viande mal cuite (foie de porc, daim).<sup>13</sup> L'hépatite E serait donc une

zoonose, transmise par l'animal. Le virus se trouve partout, mais la fréquence de la maladie varie selon les régions dans des proportions extrêmes. Les souches ont probablement le même potentiel épidémique dans les pays industrialisés que dans ceux qui sont en voie de développement, mais elles ont été tenues en respect par de meilleures conditions d'hygiène. Les souches du virus de l'hépatite E sont plus fréquentes que prévues dans l'environnement en Europe et aux Etats-Unis et, pourraient être à l'origine de cas d'hépatites inexpliqués.

L'hépatite E est une maladie à *transmission* féco-orale, c'est-à-dire par la voie de l'eau ou des produits alimentaires contaminés. La consommation de boissons ayant subi une contamination fécale a provoqué des épidémies et la consommation de fruits de mer crus a été à l'origine de cas sporadiques dans les zones d'endémie. Le HEV se retrouve dans les matières fécales à partir d'environ une semaine avant le début de la maladie et, jusqu'à deux semaines par la suite. Une élimination prolongée du virus dans les selles est inhabituelle mais décrite.<sup>14</sup> Le virus se propage aussi à partir d'animaux, car plusieurs primates, de même que le porc, le gibier et les rongeurs, sont sensibles à l'infection. L'ingestion de viande infectée est décrite comme voie de transmission (*transmission zoonotique*). Les facteurs de risque de l'infection à HEV sont liés à des conditions d'assainissement médiocres dans une grande partie de la planète. La *transmission mère-enfant* est peu documentée, et la *transmission transfusionnelle* existe elle aussi, même si elle est très rare.

## DIAGNOSTIC

Il peut ne pas être fait sur la clinique. Il y a des techniques de diagnostic direct ou indirect qui sont l'amplification du génome viral par RT-PCR ou nested PCR dans les selles ou le sérum ou le diagnostic indirect par la sérologie avec la mise en évidence des anticorps IgM ou IgG par la méthode ELISA.<sup>14-16</sup> La sérologie offre la possibilité de distinguer une infection récente d'une ancienne infection.<sup>17</sup>

Lors d'une infection récente, les anticorps ne sont pas encore détectables et donc, dans le cas d'une suspicion d'hépatite E, une recherche du virus dans les selles et le sérum peut être effectuée (PCR).

## PRÉVENTION ET TRAITEMENT

La prévention est la même que pour l'hépatite A : la quasi-totalité des infections à HEV étant propagées par la voie féco-orale, une bonne hygiène personnelle et des normes élevées de qualité concernant l'approvisionnement en eau et l'évacuation des eaux usées, sont les interventions les plus importantes contre l'hépatite E. Les voyages des femmes en fin de grossesse vers les pays d'endémie HEV doivent être déconseillés. Pour les voyageurs qui se rendent dans des zones à forte endémicité, les précautions d'usage en matière d'hygiène concernant l'eau et les produits alimentaires sont recommandées. L'immunisation passive par administration d'immunoglobulines spécifiques, s'est révélée inefficace. Il existe un *vaccin* recombinant contre le HEV. La mise au point de ce vaccin a été faite dans



l'armée du Népal, où le virus est endémique. Il s'agit d'un vaccin sous-unitaire correspondant à une protéine recombinante codée par l'ORF2 (capside) avec une efficacité après trois doses de 95,5%.<sup>18,19</sup>

Le traitement curatif n'existe pas et l'immunisation passive est inefficace. Le traitement est comme dans l'hépatite A, de soutien. La transplantation hépatique en urgence peut être nécessaire en cas d'hépatite fulminante.

## NOUVEAUX ASPECTS DE L'HÉPATITE E : CHRONICITÉ AVEC ÉVOLUTION CIRRHOTIQUE CHEZ LES PATIENTS IMMUNODÉPRIMÉS

Dans les derniers mois, il y a eu plusieurs publications qui ont suggéré une nouvelle histoire naturelle de la maladie de l'hépatite E : depuis fin 2007, des publications ont montré une évolution chronique de l'hépatite E soit chez les patients immunodéprimés par une chimiothérapie,<sup>20</sup> soit chez les patients transplantés (foie, rein, rein-pancréas) et donc immunosupprimés.<sup>21-23</sup> Une hépatite E chronique est définie par une virémie détectable pendant plus de six mois. Au moins onze cas d'hépatite E chronique sont décrits par trois différents centres européens, avec un tableau histologique d'une hépatite chronique et trois cas d'évolution cirrhotique. Ces publications ont changé le point de vue sur l'hépatite E et mis en évidence une évolution chronique inconnue jusqu'alors.

Il y a des aspects particuliers dans ce phénomène de chronicité d'hépatite E, car dans 90% de cas<sup>10,11</sup> l'infection est survenue dans le pays d'origine (France et Hollande) et n'est pas liée à des voyages. Probablement, le HEV est endémique dans ces pays avec des virus autochtones, transmis soit par les aliments infectés, soit par des produits sanguins. Les produits sanguins sont particulièrement exposés au risque de contenir des virus pathogènes émergents, surtout dans le cas de virus non enveloppés, comme le HEV, puisque les méthodes d'inactivation sont insuffisantes et les tests sérologiques ne sont pas faits.<sup>24</sup>

La chronicité de l'hépatite E chez les patients immuno-

déprimés est un fait alarmant, puisque cette nouvelle maladie explique des hépatites et des cirroses d'origine indéterminée. Comment traiter une hépatite E chronique ? Les traitements spécifiques manquent. Chez un immunodéprimé souffrant d'une hépatite E chronique, il faudrait tenter de diminuer l'immunosuppression pour permettre au système immunitaire résiduel, humoral et cellulaire, de contrôler le virus. ■

### Implications pratiques

Qu'est-il important de rappeler sur l'hépatite E ?

- Les signes et symptômes de toute hépatite aiguë sont : ictère, fièvre, anorexie, hépatomégalie, douleurs abdominales, nausées, vomissements
- Epidémiologie en pays industrialisés : le HEV est plus répandu que prévu en Europe et aux États-Unis
- La transmission se fait par l'ingestion d'eau ou d'aliments (viande) souillés (féco-orale). La transmission mère-enfant et transfusionnelle est rare
- La guérison est le plus souvent complète
- La mortalité est de 0,5-4%. Pour des raisons inconnues, elle peut atteindre 20% chez la femme enceinte
- Le diagnostic se fait soit de manière indirecte par sérologie (méthode ELISA, IgM et IgG), ou de façon directe par détection du génome par PCR dans le plasma et/ou les selles
- Il n'existe pas de traitement médicamenteux spécifique
- L'hygiène de l'eau et des matières usées et une attention aux aliments risquant d'être contaminés constituent les mesures de prévention
- Chez les patients immunodéprimés avec une hépatite d'origine indéterminée, il faut penser au HEV

### Bibliographie

- 1 Wong DC, Purcell RH, Sreenivasan MA, Prasad SR, Pavri KM. Epidemic and endemic hepatitis in India: Evidence for a non-A, non-B hepatitis virus aetiology. *Lancet* 1980;2:876-9.
- 2 \*\* Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J Hepatol* 2008;48:494-503.
- 3 Fix AD, Abdel-Hamid M, Purcell RH, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis E in two rural Egyptian communities. *Am J Trop Med Hyg* 2000;62:519-23.
- 4 Das K, Agarwal A, Andrew R, Frosner GG, Kar P. Role of hepatitis E and other hepatotropic virus in aetiology of sporadic acute viral hepatitis: A hospital based study from urban Delhi. *Eur J Epidemiol* 2000;16:937-40.
- 5 Clemente-Casares P, Pina S, Buti M, et al. Hepatitis E virus epidemiology in industrialized countries. *Emerg Infect Dis* 2003;9:448-54.
- 6 Boutrouille A, Bakkali-Kassimi L, Cruciere C, Pavio N. Prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in French blood donors. *J Clin Microbiol* 2007;45:2009-10.
- 7 Olsen B, Axelsson-Olsson D, Thelin A, Weiland O. Unexpected high prevalence of IgG-antibodies to hepatitis E virus in Swedish pig farmers and controls. *Scand J Infect Dis* 2006;38:55-8.
- 8 Fukuda S, Sunaga J, Saito N, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus among Japanese blood donors: identification of three blood donors infected with a genotype 3 hepatitis E virus. *J Med Virol* 2004;73:554-61.
- 9 Gotanda Y, Iwata A, Ohnuma H, et al. Ongoing sub-clinical infection of hepatitis E virus among blood donors with an elevated alanine aminotransferase level in Japan. *J Med Virol* 2007;79:734-42.
- 10 Meng XJ, Wiseman B, Elvinger F, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries. *J Clin Microbiol* 2002;40:117-22.
- 11 \* Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishihiro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 2003;362:371-3.
- 12 Tamada Y, Yano K, Yatsushashi H, et al. Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. *J Hepatol* 2004;40:869-70.
- 13 Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M, et al. Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. *J Gen Virol* 2003;84:2351-7.
- 14 Takahashi M, Tanaka T, Azuma M, et al. Prolonged fecal shedding of hepatitis E virus (HEV) during sporadic acute hepatitis E: evaluation of infectivity of HEV in fecal specimens in a cell culture system. *J Clin Microbiol* 2007;45:3671-9.
- 15 Zhou YH, Purcell RH, Emerson SU. An ELISA for putative neutralizing antibodies to hepatitis E virus detects antibodies to genotypes 1, 2, 3, and 4. *Vaccine* 2004;22:2578-85.
- 16 Herremans M, Bakker J, Duizer E, Vennema H, Koopmans MP. Use of serological assays for diagnosis of hepatitis E virus genotype 1 and 3 infections in a setting of low endemicity. *Clin Vaccine Immunol* 2007;14:562-8.
- 17 Bendall R, Ellis V, Ijaz S, Thurairajah P, Dalton HR. Serological response to hepatitis E virus genotype 3 infection: IgG quantitation, avidity, and IgM response. *J*



Med Virol 2008;80:95-101.

**18** \* Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. N Engl J Med 2007;356:895-903.

**19** Safary A. Perspectives of vaccination against hepatitis E. Intervirology 2001;44:162-6.

**20** Tamura A, Shimizu YK, Tanaka T, et al. Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma. Hepatol

Res 2007;37:113-20.

**21** \* Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. N Engl J Med 2008;358:811-7.

**22** \* Gerolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. N Engl J Med 2008;358:859-60.

**23** \* Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ, et al. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant

recipients. Liver Transpl 2008;14:547-53.

**24** Bihl F, Castelli D, Marincola F, Dodd RY, Brander C. Transfusion-transmitted infections. J Transl Med 2007; 5:25.

\* **à lire**

\*\* **à lire absolument**