

QUAND RECHERCHER ET COMMENT DIAGNOSTIQUER UNE HEPATITE E AUTOCHTONE ?

HOW TO DETECT AND DIAGNOSE AN AUTOCHTHONOUS HEPATITIS E-?

**Christophe RENOU (1), Elisabeth NICAND (2), Alexandre PARIENTE (3), Jean-
François CADRANEL (4), Nicole PAVIO (5)**

(1) Centre Hospitalier - Hôpital de jour – Rue du Maréchal Juin - 83400 Hyères

(2) Hôpital du Val de Grâce - Service de biologie - Centre national de référence des hépatites
entérotransmissibles - 74 boulevard Port Royal - 75005 Paris - www.cnr.vha-vhe.aphp.fr -

(3) Centre Hospitalier - Unité d'hépatogastroentérologie - 4 boulevard Hauterive –
64000 Pau - (4) Centre Hospitalier - Service d'Hépatogastroentérologie - Boulevard Laennec
- 60100 Creil - (5) UMR 1161 Virologie AFSSA LERPAZ-ENVA-INRA - Ecole Nationale
Vétérinaire d'Alfort - 7 avenue du Général de Gaulle - 94700 Maisons-Alfort

Résumé

Dans les pays industrialisés, l'infection par le virus de l'hépatite E a très longtemps été considérée comme une pathologie virale rare et importée. Aujourd'hui, elle est à l'origine de cas sporadiques majoritairement autochtones. Les sources de contamination et les modes de transmission restent à ce jour mal identifiés. Toutefois, des cas d'hépatite E par consommation de viande animale et de rares cas par transmission parentérale ont récemment été décrits. De plus, le taux de mortalité rapporté dans les pays industrialisés pourrait être supérieur à celui observé dans les pays en voie de développement. Ce constat pourrait être la conséquence d'une population atteinte plus âgée et plus fréquemment porteuse d'une comorbidité hépatique (mortalité de 70 % dans ce groupe de malades). En revanche, alors que la mortalité chez les femmes enceintes est de 20 % dans les pays en voie de développement, aucun décès pendant la grossesse n'a été rapporté en cas d'hépatite aiguë E autochtone dans les pays industrialisés. Enfin, le virus de l'hépatite E pourrait être à l'origine d'une hépatite chronique chez les malades immunodéprimés principalement chez les malades greffés avec une évolution possible vers la cirrhose.

Summary

In developed countries, HEV infection was still recently considered as rare, and as an imported disease from endemic areas by travellers. Hepatitis E virus is now recognized mainly as an autochthonous disease in these countries. Although the source and the route of contamination remain uncertain, several cases of foodborne (zoonotic transmission) and blood borne transmission have been recently reported. The mortality rates in industrialized countries seems to be higher than in endemic areas since the infection occurs more frequently in elderly people with underlying chronic liver disease (mortality rate approaching 70 % in this subgroup of patients). By contrast, whereas mortality rate rises by 20 % during

pregnancy in developing countries, no death in pregnant woman from developed countries secondary to an autochthonous case has been reported so far. Lastly, HEV infection may be a cause of chronic hepatitis in immunocompromised patients (mostly in solid organ transplant recipients) which can evolve to cirrhosis.

Observation

Un homme de 50 ans, consommant 20 g d'alcool par jour, était hospitalisé en mars 2007 pour un ictère cutanéomuqueux. Le patient présentait depuis une semaine un syndrome pseudogrippal qui associait une fébricule, une asthénie, des myalgies et des arthralgies des grosses articulations, sans signe d'appel respiratoire ou digestif. Un traitement associant paracétamol (2 gr/j) et un anti-inflammatoire non stéroïdien était prescrit depuis 2 jours par le médecin traitant lorsqu'apparaissait un ictère cutanéomuqueux d'aggravation progressive accompagné d'un prurit modéré. L'interrogatoire ne retrouvait pas d'antécédent de vaccination contre l'hépatite B, de consommation excessive de paracétamol ni de séjour hors de France au cours des 3 derniers mois. Il existait une cytolysé aiguë avec des ASAT à 80 fois la normale (N) et des ALAT à 110 N associée à une cholestase avec une bilirubinémie totale à 90 $\mu\text{mol/L}$ portant sur la bilirubine conjuguée et une élévation de l'activité des phosphatases alcalines et des gamma-GT. Le taux de prothrombine était normal de même que les enzymes cardiaques et la fonction rénale. Une échographie abdominale ne montrait pas de dysmorphie hépatique ; les veines hépatiques, la veine cave inférieure, la veine porte et les voies biliaires étaient normales. L'ECG était normal.

Question 1 : parmi les diagnostics étiologiques suivants, lequel retenez vous ?

1. Hépatite aiguë au paracétamol
2. Hépatite A aiguë
3. Syndrome de Budd-Chiari
4. Hépatite hypoxique
5. Hépatite alcoolique aiguë

Réponse : 2

Commentaires

La toxicité du paracétamol est augmentée chez l'alcoolique chronique, plus particulièrement en cas de jeûne. Le paracétamol peut être alors responsable d'hépatites cytolytiques aiguës sévères voire mortelles pour des doses quotidiennes relativement peu élevées (3-8g/j). Une insuffisance rénale aiguë est parfois associée à l'atteinte hépatique. Le diagnostic d'hépatite aiguë au paracétamol nécessite cependant l'élimination des autres causes notamment virales.

Bien que plus de 60 % de la population française a des anticorps anti-VHA à 50 ans, le tableau clinique et biologique présenté par le patient est compatible avec une hépatite A aiguë. La sévérité du tableau clinique est corrélée, dans les pays à haut niveau d'hygiène, à l'âge du malade, avec des formes inapparentes ou subaiguës chez le sujet jeune et des formes parfois graves chez le sujet âgé avec un taux de létalité autour de 1 %. La détection des IgM anti-VHA permet d'affirmer le diagnostic d'hépatite A aiguë. Toutefois, le diagnostic d'hépatite A aiguë pourrait être confirmé par la détection de l'ARN viral dans le sang ou dans les selles du fait de l'âge du malade afin d'écarter une réaction polyclonale non spécifique ou un défaut de spécificité de la trousse IgM anti-VHA. L'hypothèse d'une hépatite B aiguë (AgHBs, IgM anti-HBc, ADN du VHB par PCR), d'une hépatite C aiguë (sérologie du VHC, ARN du VHC par PCR) et d'une hépatite auto-immune à début aigu (gammaglobulines, anticorps anti-nucléaires et anti-muscle lisse) doit être évoquée en cas de négativité des IgM anti-VHA. La recherche d'une hépatite E aiguë (par détection des marqueurs sérologiques et la recherche de l'ARN viral par PCR) doit être également effectuée car le VHA et le VHE sont à l'origine de tableaux cliniques similaires, de la forme asymptomatique à la forme fulminante en dehors de l'existence des formes chroniques décrites uniquement avec le VHE chez des malades immunodéprimés (Tableau 1).

Un syndrome de Budd-Chiari de révélation aiguë ne pouvait pas être retenu en raison de la symptomatologie présentée par le malade, sans douleurs abdominales, ascite ou

splénomégalie. De plus le syndrome de Budd-Chiari de révélation aiguë survient le plus souvent chez des malades porteurs d'une fibrose hépatique extensive ou d'une cirrhose [1]. Enfin et surtout, l'échographie abdominale ne mettait pas en évidence de signes radiologiques directs ou indirects en faveur d'une obstruction des veines sus hépatiques ou de la veine cave inférieure.

Une hépatite hypoxique était écartée chez ce malade sur l'absence d'antécédent cardiaque et broncho-pulmonaire, la normalité de l'examen clinique et des enzymes cardiaques, l'existence d'une fonction rénale normale et d'un ECG qui ne montrait ni trouble du rythme ou de la conduction, ni ischémie.

Enfin, l'élévation des transaminases était trop importante pour une hépatite alcoolique aiguë banale. Cependant des élévations ~~importantes~~ majeures et rapidement résolutive des transaminases ont été décrites, habituellement après une alcoolisation aiguë sévère, et rapportées à des stéatoses microvésiculaires aiguës.

Les principales causes d'hépatite aiguë en France sont virales liées alors au virus de l'hépatite A (5 %) ou au virus de l'hépatite B (29 %) et médicamenteuses dans les suites de la prise de paracétamol (7 %) ou de médicaments hépato-toxiques autres que le paracétamol (21 %) [2]. La prise en charge initiale d'une hépatite aiguë doit donc comporter un interrogatoire détaillé avec la recherche de prise de médicaments (paracétamol, benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques) ou de substances (opiacés, amphétamines) hépato-toxiques, la recherche d'une hépatite A (IgM anti-VHA), d'une hépatite B (AgHBs, IgM anti-HBc, ADN du VHB par PCR) et d'une hépatite C (sérologie VHC, ARN du VHC par PCR), une échographie abdominale (Budd-Chiari de forme aiguë) et un ECG à la recherche de trouble du rythme ou de la conduction (hépatite hypoxique). Un bilan de seconde intention doit être effectué en l'absence d'étiologie retrouvée dans les suites du bilan initial (Tableau 2).

Suite de l'observation (1)

La négativité des IgM anti-VHA permettait d'éliminer une hépatite A aiguë. Un bilan étiologique de seconde intention était effectué du fait de l'absence d'étiologie identifiée dans les suites du bilan initial (Tableau 2). Le diagnostic d'hépatite E aiguë était retenu devant la détection de l'ARN du VHE dans les selles associée à la présence d'anticorps IgG et IgM anti-VHE alors que le virus n'était pas détecté dans le sang.

Question 2 : parmi les propositions suivantes, laquelle ou lesquelles est ou sont exacte(s) ?

1. Le diagnostic biologique de certitude de l'hépatite E aiguë repose sur la détection de l'ARN viral
2. La détermination de l'index d'avidité des IgG permet de distinguer contact ancien et infection récente
3. La présence d'IgM anti-VHE est constante en cas d'hépatite E aiguë
4. L'hépatite E aiguë est une maladie à déclaration obligatoire en France

Réponse : 1, 2

Commentaires

Chez un malade immunocompétent, le diagnostic biologique de l'hépatite E aiguë repose sur la détection du virus par RT-PCR dans le sang et/ou les selles et la détection des anticorps spécifiques du VHE (IgG, IgM) dans un contexte de cytolysse aiguë (ALAT > 10 N). Plusieurs tests immunoenzymatiques sont commercialisés pour la détection des IgG et des IgM dont un test rapide pour la mise en évidence des IgM. La seule détection des IgG ne permet pas d'affirmer le caractère récent de l'infection virale mais témoigne d'un contact avec le virus.

En théorie, la détection des IgM (associée ou non à une positivité des IgG) est en faveur d'une infection récente. Toutefois la sensibilité des tests IgM varie entre 75 et 80 % alors que leur spécificité se situe entre 65 et 95 %. Le défaut de sensibilité des IgM est le plus souvent secondaire à une infection débutante (virémie positive avec anticorps négatifs) alors que les faux positifs sont en général liés à des réactions croisées en présence de sérums hyperimmuns (réaction polyclonale non spécifique liée à d'autres infections virales aiguës). La comparaison de trousses détectant les IgM par techniques immunoenzymatiques et par technique rapide immunochromatographique a montré une excellente sensibilité et spécificité du test rapide IgM, cependant, les faux négatifs par compétition Ag-Ac ne doivent être méconnus [3,4]. Un test d'avidité des IgG élaboré récemment par le Centre National de Référence (CNR) des hépatites entéro-transmissibles (Hôpital du Val de Grâce) constitue un outil diagnostique complémentaire dans l'interprétation des résultats sérologiques en l'absence de détection virale (associée ou non à une positivité des IgG) [5]. Ce test permet de mesurer la force de liaison des Ag-Ac des IgG et de distinguer une infection récente (faible force de liaison Ag-Ac) d'une infection ancienne. Ainsi, une faible avidité des IgG (<50 %) traduit une faible liaison des IgG au complément et donc un caractère récent de l'infection virale (moins de 6 mois) [6].

Le virus peut être détecté dans le sang et les selles par RT-PCR de 5 jours à une semaine avant l'élévation des transaminases pour persister au cours de la phase de cytolysé hépatique et disparaître parallèlement à la normalisation des transaminases [6]. Ainsi, la cytolysé semblerait plus traduire une réponse immunitaire de type cytotoxique de l'hôte qu'un effet viral direct envers les cellules hépatiques. La détection du VHE repose actuellement sur des techniques de RT-PCR conventionnelle ou en temps réel « maison » car il n'existe pas à ce jour de trousse diagnostique commercialisée.

Seule la détection du virus par RT-PCR dans le sang et/ou dans les selles associée à une élévation significative des transaminases permet de poser avec certitude le diagnostic d'hépatite E aiguë. Néanmoins l'absence de détection virale ne permet pas d'exclure le diagnostic d'infection virale en cas de prélèvements tardifs effectués après la négativation de la virémie. Ainsi, Dalton et al. proposent une définition biologique pragmatique de l'hépatite E aiguë basée sur la présence de l'un au moins des 3 paramètres suivants associé à une élévation des transaminases : ARN du VHE positif, positivité des IgM, majoration du taux des IgG lors de 2 prélèvements consécutifs [7,8]. En fait, ce dernier paramètre ne peut être retenu car les tests sériques sont des tests qualitatifs qui ne permettent donc pas une interprétation de l'augmentation des IgG.

En pratique clinique :

- Hépatite E débutante : détection de l'ARN viral sans détection associée des anticorps de classe IgG et IgM
- Hépatite E aiguë : détection de l'ARN viral avec détection associée des anticorps de classe IgG et IgM
- Hépatite E récente (après disparition de la virémie) : détection des anticorps de classe IgG et IgM associée à une faible avidité des IgG, en l'absence de détection de l'ARN viral

En France, contrairement à l'hépatite A aiguë, l'hépatite E aiguë n'est pas une maladie à déclaration obligatoire. Toutefois, au vu de l'augmentation récente du nombre de cas d'hépatite E déclarés et d'épisodes de cas groupés, de la gravité potentielle des cas autochtones et du besoin de connaissance des sources de contamination impliquant des expositions environnementales et/ou animales, l'intérêt de la mise en place d'un réseau de surveillance a été expliqué aux autorités de santé. Actuellement, le CNR assure un suivi de l'évolution du nombre de demandes et de diagnostics à partir d'échantillons biologiques

transmis volontairement par les laboratoires. Le CNR adresse dans les suites de la confirmation virologique de l'hépatite E aiguë, un questionnaire d'investigation du patient au médecin en charge du malade. De plus, les différentes données sont transmises à l'InVS pour analyse. Un des obstacles à une étude épidémiologique exhaustive est lié au fait que les questionnaires ne sont pas systématiquement remplis et ré-adressés au centre référent. C'est pourquoi, une surveillance renforcée de l'hépatite E en France a été mise en place par le CNR et l'InVS au début de l'année 2009 (www.cnr.vha-vhe.aphp.fr).

Suite de l'observation (2)

Un nouvel interrogatoire permettait de confirmer l'absence de consommation alimentaire à risque pour le VHE, de contact avec les égouts, ~~ou avec~~ des animaux sauvages ~~et avec~~ des porcs dans les 3 mois qui précédaient l'apparition de l'ictère cutanéomuqueux, (réponses suivant le questionnaire validé par le CNR et InVS dans le cadre de l'exploration des cas d'hépatite E aiguë).

Question 3 : parmi les propositions suivantes, laquelle ou lesquelles est (sont) exacte(s) ?

1. En France, le nombre de cas d'hépatite E aiguë autochtone est supérieur au nombre de cas importés
2. La transmission du VHE est possible par la consommation de porc insuffisamment cuit
3. La séro-prévalence du VHE chez les donneurs de sang français est supérieure à 3 %
4. La transmission parentérale du VHE est possible mais rare

Réponse : 1, 2, 3, 4

Commentaires

Dans les pays en voie de développement, lorsque l'eau potable fait défaut, le VHE se transmet par voie féco-orale principalement par la consommation d'eau contaminée ou d'aliments souillés. L'hépatite E évolue ainsi dans ces régions selon un mode endémo-épidémique avec de rares cas de transmission interhumaine expliquant ainsi l'aspect unimodal des courbes épidémiques [9]. Des cas sporadiques sont aussi bien rapportés dans les pays en voie de développement que dans les pays industrialisés, ces derniers n'ayant jamais été le siège d'une épidémie. Les cas d'hépatite E sporadique décrits dans les pays non endémiques (Europe, Etats-Unis, Japon, Nouvelle-Zélande) ont longtemps été considérés comme le résultat d'une infection contractée au cours d'un déplacement en zone d'endémie. Les données épidémiologiques actuelles indiquent que depuis plusieurs années, une proportion croissante de cas sporadiques en Europe est liée à une contamination autochtone et non plus importée [10-12]. Ainsi, le nombre de cas autochtones était de 19 en 2005 et de 145 en 2008 en France alors que celui des cas importés était de 19 en 2005 et de 23 en 2008 [6]. Toutefois, la question du caractère émergent de l'hépatite E aiguë est posée en France, comme dans les autres pays industrialisés, du fait de l'augmentation du nombre de cas rapportés mais également de celle du nombre d'échantillons adressés au CNR dans le cadre d'une recherche des marqueurs virologiques de l'hépatite E [6]. Une hépatite E aiguë doit donc être recherchée lorsque le bilan étiologique initial est négatif y compris en l'absence d'un voyage récent dans un pays endémique.

L'origine de la contamination de la majorité des cas sporadiques rapportés dans les pays industrialisés reste à préciser. Toutefois, deux sources de contamination ont été incriminées : la consommation de denrées alimentaires contaminées, et la voie parentérale par transfusion sanguine (décrite mais qui reste exceptionnelle).

Contrairement aux autres virus hépatotropes, le réservoir du VHE est animal. Le potentiel zoonotique du VHE a été démontré, en outre, par l'identification de cas de transmission directe du virus de l'animal à l'homme [13]. En effet, plusieurs cas de transmission du VHE ont été décrits au Japon et en France dans les suites de la consommation de viande contaminée de porc, de sanglier ou de cerf crue ou insuffisamment cuite [14-16]. L'origine animale de la contamination reposait alors sur un faisceau d'arguments épidémiologiques et virologiques, en particulier sur une identité de séquences nucléotidiques entre le cas humain et la souche isolée au niveau des denrées alimentaires conservées [14,17]. La détection de VHE dans le foie de porc cru commercialisé dans des épiceries Japonaises avec près de 100 % d'homologie nucléotidique avec le virus de cas humains survenus dans la même région constitue un argument supplémentaire en faveur du potentiel zoonotique du VHE [18]. Le pouvoir de résistance du VHE au milieu extérieur dans des conditions extrêmes permet d'expliquer ce mode particulier de contamination. En effet, le VHE contenu dans du foie de porc peut résister à une température de cuisson de 56°C pendant une durée d'une heure alors qu'il est inactivé par une cuisson plus brève (5 minutes) mais plus intense (191°C avec 71°C à cœur) [19]. Ainsi, des produits non cuits comme les salaisons pourraient être potentiellement infectieux du fait de la résistance du virus aux conditions naturelles peu favorables y compris à la congélation [20]. La consommation d'aliments cuits à cœur constitue donc une des bases de la prévention de la transmission du VHE dans les pays industrialisés. La contamination de l'homme par l'animal a récemment été étayée par une prévalence d'anticorps anti-VHE du personnel d'abattoir et des vétérinaires supérieure à celle de la population générale, aussi bien dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement [21-23]. Enfin, un contact direct avec des animaux vivants et infectés peut être également à l'origine d'une transmission du VHE comme cela a été récemment rapporté entre un cochon domestique et son propriétaire [24].

La séro-prévalence du VHE en Europe est comprise entre 2 et 9 %. En France (région parisienne et ouest de la France), la séroprévalence chez les donneurs de sang est de 3,2 % et augmente avec l'âge (5,1 % après 45 ans) [25]. Toutefois, une étude régionale réalisée dans le sud-ouest de la France retrouvait une prévalence des anticorps anti-VHE supérieure à 16 %, dans cette zone géographique française où le plus grand nombre de cas d'hépatite E aiguë a été rapporté [11,25-27]. Au Japon, la séro-prévalence du VHE varie également en fonction des régions et peut atteindre 14 % [28]. De plus, dans une étude récente, la prévalence de l'ARN du VHE était de 2,8 % dans une population de donneurs de sang asymptomatiques japonais ayant un taux d'ALAT supérieur à 201 UI/l [29]. Dans cette étude, la prévalence de l'ARN du VHE chez les donneurs de sang avec des ALAT sub-normales (61-200 UI/l) était faible mais non nulle (0,1 %) [29].

La transmission parentérale du VHE est possible du fait de l'existence d'une phase de virémie au cours de la phase prodromique et d'un décalage de 1 à 2 semaines entre la virémie et le pic de transaminases [7,13,30]. Au moins 6 cas de contamination par transfusion sanguine ont été rapportés en Europe et au Japon, le premier d'entre eux par une équipe japonaise en 2004 [31-33]. Le risque de transmission du VHE est lié au fait qu'un dosage des transaminases n'est plus systématiquement effectué lors du don de sang dans certains pays comme la France ou les Etats-Unis, ce qui ne permet pas d'éliminer les dons de donneurs contaminés qui sont asymptomatiques et cytolytiques [33,34]. Toutefois, il persiste également un risque de transmission du VHE dans les pays comme le Japon où le dosage des transaminases a été maintenu, en particulier lors de dons effectués chez des donneurs virémiques mais initialement asymptomatiques aussi bien au niveau clinique ~~que~~ et biochimique que sérologique [34].

Suite de l'observation (3)

L'état clinique du patient était stable au cours de l'hospitalisation avec en particulier l'absence d'encéphalopathie hépatique. Par ailleurs, les différents bilans biologiques réalisés au cours du suivi mettaient en évidence une stabilité du taux de prothrombine et une baisse progressive des transaminases alors que la bilirubinémie restait stable.

Question 4 : parmi les questions suivantes, lesquelles retenez-vous ?

1. Le taux de mortalité de l'hépatite E aiguë est supérieure à celui de l'hépatite A aiguë
2. Un taux de mortalité de plus de 10 % a été rapporté dans les pays industrialisés dans les suites de la survenue d'une hépatite E aiguë symptomatique
3. La préexistence d'une hépatopathie chronique favorise le risque de décompensation hépatique et de décès lors de la survenue d'une hépatite E aiguë
4. Des cas d'hépatite E chronique ont récemment été rapportés chez les femmes enceintes

Réponse : 1, 2, 3

Dans les zones endémo-épidémiques, le taux de mortalité secondaire à une hépatite E aiguë est compris entre 1 et 4 %, pourcentage supérieur à celui de l'hépatite A aiguë (de 0,1 à 2,5 %) (Tableau 3) [9,35]. Des taux supérieurs de mortalité ont récemment été rapportés à partir d'études rétrospectives réalisées dans des pays industrialisés chez des malades symptomatiques (de 8 à 11 %) [12,35-37]. L'âge moyen au décès des malades dans les pays industrialisés était plus élevé que celui rapporté dans les pays en voie de développement (55-65 vs 20-30 ans) [7]. Ainsi, à l'instar du virus de l'hépatite A, le taux de mortalité lié au virus de l'hépatite E semble être lié à l'âge du malade.

Chez les patients immunocompétents, après contamination, la virémie devient positive au cours de la phase d'incubation (7 à 15 jours avant le début des symptômes), persiste tout au

long de la durée des symptômes (21 à 28 jours) et redevient négative dans les suites de la régression des signes cliniques (Fig.1) [7]. Toutefois, des cas d'hépatite E aiguë, compliqués d'une évolution fulminante, sont de plus en plus fréquemment rapportés principalement chez des malades porteurs d'une hépatopathie chronique ou d'une cirrhose. En Inde, Kumar Acharya et al. mettaient en évidence une surinfection par le VHE dans un tiers des cas ~~sur~~ dans une cohorte de 107 cirrhotiques au cours d'un suivi de 12 mois [38]. Ainsi, pour les auteurs, l'existence d'une cirrhose constitue au même titre que la grossesse, une population à risque de contamination par le VHE. Dans cette étude, le taux de décompensation cirrhotique et de mortalité ~~étaient~~ étaient plus élevés dans le groupe de malades virémiques que dans le groupe de malades indemnes de surinfection par le VHE, constat en faveur du rôle délétère du VHE sur l'histoire naturelle des malades porteurs d'une hépatopathie chronique [38,39]. Dans ce cadre, parmi 7 cas d'hépatite fulminante décrits récemment par une équipe française, les auteurs mentionnaient, chez 6 des 7 malades, l'existence d'une hépatopathie chronique parfois au stade de cirrhose et le plus souvent d'origine alcoolique [27]. Le taux global de mortalité était de 71 % alors que 5 des 6 malades porteurs d'une hépatopathie chronique décédaient, constat qui confirme la sévérité d'une hépatite E aiguë lors de la préexistence d'une hépatopathie chronique chez les malades résidant dans des pays industrialisés.

L'excrétion fécale du virus disparaît environ une semaine après la négativation de la virémie. Cependant, des évolutions prolongées avec persistance de l'excrétion virale ont été décrites chez des malades sous traitement immunosuppresseur et pourraient représenter aussi une source potentielle de contamination. Le premier cas décrit était celui d'un malade porteur d'un lymphome traité par chimiothérapie et allogreffe de moelle ~~pour~~ chez lequel une excrétion fécale du virus persistait pendant 10 mois [40] !. Depuis, deux autres observations de malades atteints de lymphome traité par chimiothérapie ont été rapportées en France et au Japon [41,42]. Parallèlement, plusieurs cas d'hépatite E chronique étaient décrits chez des

malades transplantés dans des pays industrialisés [43-46]. Le mode de révélation des formes chroniques était variable, mais correspondait le plus souvent à un tableau d'hépatite chronique asymptomatique dont l'évolution était parfois compliquée d'une cirrhose de constitution rapide [43,44,47]. L'évolution prolongée décrite chez les malades transplantés pourrait être favorisée par un taux bas de lymphocytes en particulier de lymphocytes CD2, CD3 et CD4 [45]. La conjonction d'un déficit de l'immunité cellulaire couplé à une absence de réponse humorale pourrait expliquer l'existence de formes virémiques prolongés en l'absence d'apparition d'anticorps spécifiques du VHE [46,47]. Les critères de définition de l'hépatite E chronique chez le malade immunodéficient ne sont pas établis ; toutefois, le diagnostic pourrait être posé en cas de détection de l'ARN du VHE pendant une durée supérieure à 6 mois (réplication intermittente ou non) associée le plus souvent, mais pas nécessairement à la présence d'IgM et ceci, quelque soit la réactivité des IgG. La recherche ~~d'~~de l'ARN du VHE doit donc être systématiquement effectuée lors de la suspicion d'une hépatite E chronique y compris en l'absence d'IgG et IgM.

Dans les pays endémiques, la majorité des cas d'hépatite virale décrits chez les femmes enceintes sont liés au VHE (60 % des cas) [48,49]. Les études épidémiologiques initiales réalisées dans les pays en voie de développement, en l'absence d'outils sérologiques et virologiques spécifiques, étaient en faveur d'une gravité supérieure de l'infection virale chez les femmes enceintes comparativement aux femmes non prégnantes [50,51]. Depuis, de nouvelles études ont confirmé un taux de mortalité compris entre 20 et 40 % lorsque l'infection survient au cours du troisième trimestre de grossesse [48,52,53]. Une étude indienne récente confirmait un taux de mortalité élevé chez les femmes enceintes après infection par le VHE mais également chez les femmes non prégnantes (51 % vs 46 %) [54]. De plus, une étude égyptienne ne mentionnait pas de cas d'hépatite fulminante lié au VHE au sein d'une cohorte de près de 2500 femmes enceintes alors que la majorité des cas d'hépatite

aiguë était liée au VHE [55]. De nouvelles études épidémiologiques sont donc nécessaires dans les pays en voie de développement pour confirmer la gravité de l'hépatite E aiguë chez les femmes enceintes, plus particulièrement celle au cours du troisième trimestre de grossesse. Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été proposées pour expliquer la gravité de l'infection en fin de grossesse. Une hypothèse immunologique a récemment été avancée (déséquilibre de la balance Th1/Th2 et augmentation de la réponse Th2) [56]. Des modifications hormonales, liées plus particulièrement aux œstrogènes et à la progestérone, pourraient favoriser la réplication virale et accélérer ainsi l'apoptose des cellules hépatiques. Toutefois, ces différentes hypothèses ne permettent pas d'expliquer l'absence de cas d'hépatite fulminante autochtone dans les pays industrialisés. Ainsi, la conjonction de facteurs immunologiques et hormonaux conjointement à des facteurs virologiques (génotypes, sous-types, quasi-espèces) pourraient expliquer la gravité des hépatites fulminantes chez les femmes enceintes dans les pays endémiques mais également la variabilité de la sévérité de l'hépatite E aiguë en fonction des régions [57].

Références

- [1] Valla DC. Primary Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2009;50:195-203.
- [2] Faria L, Ichai P, Saliba F, Azoulay D, Antonini T, Ben Hamida S. Etiology, outcome and early causes of death in 500 patients with acute liver failure: 20-year single center experience. (Abstract) *Hepatology* 2006;44(4 suppl. 1):371.
- [3] Chen HY, Lu Y, Howard T, Anderson D, Fong PY, Hu WP, et al. Comparison of a new immunochromatographic test to enzyme-linked immunosorbent assay for rapid detection of immunoglobulin m antibodies to hepatitis e virus in human sera. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12:593-8.
- [4] Legrand-Abravanel F, Thevenet I, Mansuy JM, Saune K, Vischi F, Peron JM, et al. Good performance of immunoglobulin M assays in diagnosing genotype 3 hepatitis E virus infections. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16:772-4.
- [5] 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* 2009;57:203-11.
- [6] Nicand E, Bigaillon C, Tessé S. Hepatitis E: An emerging disease? *Pathol Biol (Paris)* 2009;57:203-11.
- [7] Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis* 2008;8:698-709.
- [8] Dalton HR, Thurairajah PH, Fellows HJ, Hussaini HS, Mitchell J, Bendall R, et al. Autochthonous hepatitis E in southwest England. *J Viral Hepat* 2007;14:304-9.
- [9] Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J Hepatol* 2008;48:494-503.

- [10] Borgen K, Herremans T, Duizer E, Vennema H, Rutjes S, Bosman A, et al. Non-travel related Hepatitis E virus genotype 3 infections in the Netherlands; a case series 2004 - 2006. *BMC Infect Dis* 2008;8:61.
- [11] Legrand-Abravanel F, Mansuy JM, Dubois M, Kamar N, Peron JM, Rostaing L, et al. Hepatitis E virus genotype 3 diversity, France. *Emerg Infect Dis* 2009;15:110-4.
- [12] Renou C, Moreau X, Pariente A, Cadranet JF, Maringe E, Morin T, et al. A national survey of acute hepatitis E in France. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1086-93.
- [13] Pavio N, Renou C, Di Liberto G, Boutrouille A, Eloit M. Hepatitis E: a curious zoonosis. *Front Biosci* 2008;13:7172-83.
- [14] Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 2003;362:371-3.
- [15] Tamada Y, Yano K, Yatsushashi H, Inoue O, Mawatari F, Ishibashi H. Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. *J Hepatol* 2004;40:869-70.
- [16] Deest G, Zehner L, Nicand E, Gaudy-Graffin C, Goudeau A, Bacq Y. Autochthonous hepatitis E in France and consumption of raw pig meat. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:1095-7.
- [17] Li TC, Chijiwa K, Sera N, Ishibashi T, Etoh Y, Shinohara Y, et al. Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1958-60.
- [18] Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M, Nishizawa T, Sasaki N, Gotanda Y, 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.
- [19] Feagins AR, Opriessnig T, Guenette DK, Halbur PG, Meng XJ. Inactivation of infectious hepatitis E virus present in commercial pig livers sold in local grocery stores in the United States. *Int J Food Microbiol* 2008;123:32-7.

- [20] Emerson SU, Arankalle VA, Purcell RH. Thermal stability of hepatitis E virus. *J Infect Dis* 2005;192:930-3.
- [21] Christensen PB, Engle RE, Hjort C, Homburg KM, Vach W, Georgsen J, et al. Time trend of the prevalence of hepatitis E antibodies among farmers and blood donors: a potential zoonosis in Denmark. *Clin Infect Dis* 2008;47:1026-31.
- [22] 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.
- [23] Meng XJ, Wiseman B, Elvinger F, Guenette DK, Toth TE, Engle RE, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries. *J Clin Microbiol* 2002;40:117-22.
- [24] Renou C, Cadranet JF, Bourlière M, Halfon P, Ouzan D, Rifflet H, et al. Possible zoonotic transmission of hepatitis E from pet pig to its owner. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1094-96.
- [25] 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.
- [26] Mansuy JM, Legrand-Abravanel F, Calot JP, Peron JM, Alric L, Agudo S, et al. High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in blood donors from South West France. *J Med Virol* 2008;80:289-93.
- [27] Peron JM, Bureau C, Poirson H, Mansuy JM, Alric L, Selves J, et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Viral Hepat* 2007;14:298-303.
- [28] Li TC, Zhang J, Shinzawa H, Ishibashi M, Sata M, Mast EE, et al. Empty virus-like particle-based enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to hepatitis E virus. *J Med Virol* 2000;62:327-33.

- [29] Gotanda Y, Iwata A, Ohnuma H, Yoshikawa A, Mizoguchi H, Endo K, et al. Ongoing subclinical infection of hepatitis E virus among blood donors with an elevated alanine aminotransferase level in Japan. *J Med Virol* 2007;79:734-42.
- [30] Krawczynski K, Kamili S, Aggarwal R. Global epidemiology and medical aspects of hepatitis E. *Forum (Genova)* 2001;11:166-79.
- [31] Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, Sato S, Fukai K, Kato T, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion* 2004;44:934-40.
- [32] Boxall E, Herborn A, Kochethu G, Pratt G, Adams D, Ijaz S, Teo CG. Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. *Transfus Med* 2006;16:79-83.
- [33] Colson P, Coze C, Gallian P, Henry M, De Micco P, Tamalet C. Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg Infect Dis* 2007;13:648-9.
- [34] Matsubayashi K, Kang JH, Sakata H, Takahashi K, Shindo M, Kato M, et al. A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. *Transfusion* 2008;48:1368-75.
- [35] Khuroo MS. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *Am J Med* 1980;68:818-24.
- [36] Dalton HR, Stableforth W, Thuraiirajah P, Hazeldine S, Remnarace R, Usama W, et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:784-90.
- [37] Peron 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.
- [38] Kumar Acharya S, Kumar Sharma P, Singh R, Kumar Mohanty S, Madan K, Kumar Jha J, Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J Hepatol* 2007;46:387-94.
- [39] Hamid SS, Atiq M, Shehzad F, Yasmeen A, Nissa T, Salam A, et al. Hepatitis E virus superinfection in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 2002;36:474-8.
- [40] Peron JM, Mansuy JM, Recher C, Bureau C, Poirson H, Alric L, et al. Prolonged hepatitis E in an immunocompromised patient. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1223-4.
- [41] Tamura A, Shimizu YK, Tanaka T, Kuroda K, Arakawa Y, Takahashi K, 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.
- [42] Ollier L, Tieulie N, Sanderson F, Heudier P, Giordanengo V, Fuzibet JG, et al. Chronic hepatitis after hepatitis E virus infection in a patient with non-Hodgkin lymphoma taking rituximab. *Ann Intern Med* 2009;150:430-1.
- [43] Gerolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med* 2008;358:859-60.
- [44] Gerolami R, Moal V, Picard C, Colson P. Hepatitis E virus as an emerging cause of chronic liver disease in organ transplant recipients. *J Hepatol* 2009;50:622-4.
- [45] Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezzani L, Peron JM, Guitard J, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008;358:811-7.
- [46] Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ, Benne CA, Vennema H, Reimerink JH, et al. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2008;14:547-53.

- [47] Kamar N, Mansuy JM, Cointault O, Selves J, Abravanel F, Danjoux M, et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8:1744-8.
- [48] Patra S, Kumar A, Trivedi SS, Puri M, Sarin SK. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med* 2007;147:28-33.
- [49] Jaiswal SP, Jain AK, Naik G, Soni N, Chitnis DS. Viral hepatitis during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72:103-8.
- [50] Naidu SS, Viswanathan R. Infectious hepatitis in pregnancy during Delhi epidemic. *Indian J Med Res* 1957;45:71-6.
- [51] Sreenivasan MA, Banerjee K, Pandya PG, Kotak RR, Pandya PM, Desai NJ, et al. Epidemiological investigations of an outbreak of infectious hepatitis in Ahmedabad city during 1975-76. *Indian J Med Res* 1978;67:197-206.
- [52] Khuroo MS, Teli MR, Skidmore S, Sofi MA, Khuroo MI. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am J Med* 1981;70:252-5.
- [53] Khuroo MS, Kamili S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. *J Viral Hepat* 2003;10:61-9.
- [54] Bhatia V, Singhal A, Panda SK, Acharya SK. A 20-year single-center experience with acute liver failure during pregnancy: is the prognosis really worse? *Hepatology* 2008;48:1577-85.
- [55] Stoszek SK, Abdel-Hamid M, Saleh DA, El Kafrawy S, Narooz S, Hawash Y, et al. High prevalence of hepatitis E antibodies in pregnant Egyptian women. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100:95-101.
- [56] Pal R, Aggarwal R, Naik SR, Das V, Das S, Naik S. Immunological alterations in pregnant women with acute hepatitis E. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1094-101.

- [57] Renou C, Pariente A, Nicand E, Pavio N. Pathogenesis of Hepatitis E in pregnancy.
Liver Int 2008;28:1465;author reply 1466.

Iconographie des tableaux et des figures

Tableau 1. Comparaison des caractéristiques épidémiologiques et virologiques des 2 virus responsables d'une hépatite aiguë à transmission féco-orale

Comparison of epidemiological and virological characteristics of the 2 types of water borne viral hepatitis

Tableau 2. Bilan étiologique de seconde intention à réaliser lors d'une hépatite aiguë

Secondary guidelines for etiologic assessment of acute hepatitis

Tableau 3. Comparaison des caractéristiques épidémiologiques et virologiques des infections par le VHE entre les pays industrialisés et les pays en voie de développement

Comparison of epidemiological and virological characteristics of HEV infections between developed and developing countries

Figure 1. Evolution des paramètres biologiques au cours d'une hépatite E aiguë

Biological profile during acute hepatitis E

Tableau 1 Comparaison des caractéristiques épidémiologiques et virologiques des 2 virus responsables d'une hépatite aiguë à transmission féco-orale

Comparison of epidemiological and virological characteristics of the 2 types of water borne viral hepatitis

	Virus de l'hépatite A	Virus de l'hépatite E
Durée moyenne de l'incubation	30 jours	40 jours
Transmission intra-familiale	Elevée	Exceptionnelle
Réservoir du virus	Humain	Humain (lors de la phase de virémie) et animal
Age de contamination	Pays endémiques < 5 ans Pays industrialisés = 40 ans	15–35 ans (pays en voie de développement) 50–65 ans (pays industrialisés)
Sexe	Sex-ratio à 1	Hommes
Forme chronique	Non	Possible chez les malades immunodéprimés
Mortalité	0,1-2,5 % (augmente avec l'âge)	1-4 % (pays en voie de développement) 8-11 % (pays industrialisés)
Mortalité femme enceinte	0,1-2 %	20-30 % (pays en voie de développement)

0 % (pays industrialisés)

Diagnostic	IgM anti-VHA	ARN VHE sang et selles
	ARN VHA (sang et selles)	IgG anti-VHE, IgM anti-VHE
Surveillance en France	Centre National de Référence	Centre National de Référence
	des virus hépatotropes à	des virus hépatotropes à
	transmission entérique	transmission entérique
	(www.cnr.vha-vhe.aphp.fr)	(www.cnr.vha-vhe.aphp.fr)
	(Hôpital Paul Brousse)	(Hôpital du Val de Grâce)
	Maladie à déclaration obligatoire	InVS Surveillance renforcée de l'hépatite E en 2009

Tableau 2 Bilan étiologique de seconde intention à réaliser lors d'une hépatite aiguë

Secondary guidelines for etiologic assessment of acute hepatitis

Pathologie	Orientation diagnostique	Bilan biologique
Hépatite herpétique	Tableau gravissime	PCR HVS 1 et 2 (sang)
	Fièvre > 39°C	IgM HVS 1 et 2
	Leucopénie	
	Lésions cutanées et/ou génitales	
Hépatite virale à varicelle-zona	Malade immuno-déprimé	PCR VZV
	Fièvre	IgM VZV
	Douleurs abdominales	
Hépatite à parvovirus B19	Polyarthrite périphérique et axiale	PCR parvovirus sang et foie
	Eruption cutané, œdème	
	Cytopénie	
Hépatite E aiguë	Habitants (séjour) du sud de la France	IgG VHE, IgM VHE
		ARN VHE sang et selles
	Ictère cutanéomuqueux	
	Syndrome pseudo-grippal	
Hépatite auto-immune	Femme jeune	Anticorps anti-nucléaires (titre élevé)
	Terrain auto-immun (thyroïdite, syndrome de Gougerot-Sjögren)	Anticorps anti-tissus (muscle lisse)
		Anticorps anti-LKM (recherché sur ACAT)
Maladie de Wilson	Enfant et adulte jeune	Cuprurie des 24 heures
	Hémolyse à test Coombs négatif	Céruléoplasminémie

Mutation gène *ATP7B*

Infiltration hépatique néoplasique	Adénopathies Hépatomégalie	Cytopénie Biopsie hépatique par voie trans- jugulaire
---------------------------------------	-------------------------------	---

Suivant le contexte clinique : grossesse (HELLP syndrome, stéatose aiguë gravidique), infection virale fébrile et prise d'aspirine chez le nourrisson et l'enfant (syndrome de Reye), consommation de champignons (amanite phalloïde), exercice physique intense (coup de chaleur)

Tableau 3 Comparaison des caractéristiques épidémiologiques et virologiques des infections par le VHE entre les pays industrialisés et les pays en voie de développement
Comparison of epidemiological and virological characteristics of HEV infections between developed and developing countries

	VHE dans les pays en voie de développement	VHE autochtone dans les pays industrialisés
Age contamination	15-30 ans	>50 ans
Génotype	1 (++), 2 (++), 3, 4	3, 4
Formes épidémiologiques	Endémo-épidémique et sporadique	Sporadique
Source de contamination	Eau et aliments souillés	Consommation de viande de porc, de sanglier ou de cerf Produits sanguins (cas rares)
Voie de transmission	Féco-orale directe et indirecte	Féco-orale Cas de transmission par denrées alimentaires contaminées
Prévalence des anticorps anti-VHE	15-55%	2-16 %
Population à risque de forme fulminante	Femme enceinte au troisième trimestre de grossesse	Malade porteur d'une hépatopathie chronique

	Sujets infectés tardivement (plus de 40 ans)	Sujet âgé
Mortalité	1-4 %	8-11 %
Mortalité chez la femme enceinte	20-30 %	0 %

Figure 1 Evolution des paramètres biologiques au cours d'une hépatite E aiguë
Biological profile during acute hepatitis E

