



HAL
open science

[Hepatitis E: from zoonotic transmission to chronic
infection in immunosuppressed patients.]

Jacques Izopet, Nassim Kamar

► To cite this version:

Jacques Izopet, Nassim Kamar. [Hepatitis E: from zoonotic transmission to chronic infection in immunosuppressed patients.]. Médecine/Sciences, 2008, 24 (12), pp.1023-1025. inserm-00358522

HAL Id: inserm-00358522

<https://inserm.hal.science/inserm-00358522>

Submitted on 3 May 2009

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Médecine Sciences

Médecine/Science | Décembre 2008 | Volume 24 | n° 12

❖ Hépatite E : de la transmission zoonotique du virus à l'évolution chr l'infection chez l'immunodéprimé

Hepatitis E: from zoonotic transmission to chronic infection in immunosuppressed patients

Auteur principal :

Jacques Izopet

Adresse : J. Izopet : Inserm, U563, Centre de Physiopathologie de Toulouse Purpan, 31024 Toulouse, France. CHU de Toulouse, Hôpital Purpan, Laboratoire de virologie, Institut fédératif de biologie de Purpan, 31059 Toulouse, France. N. Kamar : CHU de Toulouse, Hôpital Rangueil, Service de Néphrologie-Hypertension artérielle- Dialyse-Transplantation, 31059 Toulouse, France.

email : izopet.j@chu-toulouse.fr

Co-auteur(s) :

Nassim Kamar

> Pendant longtemps considérée comme une hépatite virale aiguë d'origine hydrique évoluant selon un mode é les régions tropicales et subtropicales, l'hépatite E est de plus en plus fréquemment identifiée dans les pays indu forme de cas sporadiques survenant chez des sujets n'ayant jamais séjourné en région endémique. Le dépistage caractérisation des génotypes viraux ont permis de documenter deux particularités de cette infection : la transmi du virus à partir d'un réservoir porcin et l'évolution chronique de l'infection chez les personnes immunodéprimées.

Le virus de l'hépatite E (HEV) et sa variabilité génétique

HEV est un petit virus non enveloppé d'environ 30 nm de diamètre, possédant une capsid de symétrie ico génome à ARN simple brin de polarité positive. L'ARN de 7,2 kilobases, coiffé en 5' (7 méthyl guanine) et pc comporte trois phases ouvertes de lectures : ORF1, ORF2 et ORF3 (*Figure 1*).



Figure 1. Caractéristiques du virus de l'hépatite E.

Quatre génotypes (1-4) permettent la classification des souches humaines et animales. Des souches avi constituer un cinquième génotype. Ces génotypes diffèrent selon leur répartition géographique et leur spectre d'hé génotype (72 à 77 % d'homologie en nucléotides), différents sous-types ont été identifiés. On distingue à ce jou (1a à 1e), 2 sous-types 2 (2a, 2b), 10 sous-types 3 (3a à 3j) et 7 sous-types 4 (4a à 4g) [1].

Les génotypes 1 et 2 ont été isolés uniquement chez l'homme dans des pays non industrialisés. Le génotype

Asie et en Afrique, et le génotype 2 au Mexique et en Afrique. Les génotypes 3 et 4 ont été isolés à la fois chez l'animal (porc, sanglier, cerf). Si la répartition géographique du génotype 4 est limitée à l'Asie, le génotype 3 présente une distribution sur l'ensemble des continents.

Les analyses phylogénétiques réalisées à partir des souches humaines et animales de génotype 3 et 4 suggèrent qu'il pourrait être un agent zoonotique [2, 3, 16]. La proximité génétique des souches humaines et porcines d'un même aller jusqu'à 94 % d'homologie en nucléotides et 98 % en acides aminés. Une étude fondée sur l'analyse de souches humaines et porcines isolées à différentes périodes dans les mêmes régions géographiques suggère une circulation des souches d'un réservoir porcin à l'homme [4]. Un franchissement de la barrière d'espèce entre le porc dans leur habitat naturel a également été évoqué. Enfin, des co-infections impliquant les génotypes 3 et 4 ont été observées. L'analyse de séquences complètes de génotype 3 a laissé supposer que certains génomes pouvaient être issus de recombinaison entre une souche humaine et une souche porcine [5]. Ce phénomène pourrait ainsi conduire à des souches plus virulentes et/ou mieux adaptées à l'homme.

Une transmission féco-orale mais aussi parentérale

L'hépatite E est une hépatite à transmission principalement entérique. L'infection par HEV comporte 2 formes épidémiques de grandes épidémies survenant exclusivement dans les régions endémiques (Asie, Afrique, Amérique Centrale) dans des situations où l'hygiène collective est insuffisante, et des cas sporadiques observés aussi bien dans les régions endémiques que dans les régions non endémiques.

Les grandes épidémies se caractérisent par le nombre spectaculaire de sujets infectés (29 000 cas ictériques pendant une épidémie décrite en Inde en 1955). La contamination résulte de l'ingestion d'eau ou d'aliments souillés. Une épidémie pendant la saison des pluies a été notée. Une autre caractéristique est que la transmission interhumaine est comparativement à l'hépatite A, ce qui est compatible avec l'aspect unimodal des courbes épidémiques.

Les cas sporadiques survenant en région endémique concernent plutôt l'enfant et l'adulte jeune. Dans les pays industrialisés, les cas d'hépatite E ont longtemps été considérés comme une infection contractée au cours d'un voyage en région endémique. Les données actuelles indiquent en fait que la grande majorité des cas sporadiques dans les pays industrialisés sont autochtones et que toutes les tranches d'âge sont concernées. Cette transmission autochtone du HEV a été observée dans de nombreux pays d'Europe, aux États-Unis et au Japon.

L'origine des contaminations dans les pays industrialisés reste à préciser. En France, la prévalence des anticorps anti-HEV dans les donneurs de sang est variable selon les régions : 3,2 % pour la région parisienne et l'ouest de la France [6], et 10,5 % dans la région toulousaine où des cas autochtones sont fréquemment rapportés [7]. L'ingestion d'eau contaminée par HEV est la principale source d'infection. En effet, le virus a pu être identifié dans les eaux usées mais cela ne prouve pas que le vecteur hydrique est responsable des contaminations. Une autre possibilité réside dans la consommation de denrées alimentaires contaminées. Une contamination a récemment été identifiée dans des fruits de mer et dans du foie de porc commercialisé aux États-Unis. De nombreux cas de contamination dans les pays industrialisés sont contaminés. La consommation de viande de porc insuffisamment cuite ou de porc sous la forme de salaisons constitue donc un facteur de risque. Un contact direct avec des animaux infectés peut être l'origine d'infections comme cela a été récemment décrit à partir d'un petit cochon de compagnie [8]. La contamination de l'homme par l'animal est également étayée par une prévalence plus élevée d'anticorps anti-HEV chez les vétérinaires et les personnels d'élevages porcins que dans la population générale.

La transmission parentérale du HEV est également possible en raison d'une phase de virémie pendant la phase aiguë de l'infection. Une prévalence élevée chez des hémodialysés a été rapportée en Europe ainsi qu'une transmission par transfusion sanguine [9]. En Inde, la transmission de la mère à l'enfant a été décrite dans environ un tiers des cas survenant chez la mère au troisième trimestre de la grossesse.

Une infection habituellement résolutive mais pouvant aussi évoluer vers la chronicité chez l'immunodéprimé

La période d'incubation varie entre 15 et 45 jours. Le tableau classique est similaire à celui des autres hépatites associant asthénie, hépatomégalie et ictère cutanéomuqueux. Les formes asymptomatiques représentent probablement la moitié des cas. Les formes fulminantes sont plus fréquentes que pour l'hépatite A. Le taux de mortalité est très

chez la femme enceinte pour des raisons encore inexpliquées. La sévérité de l'infection chez le fœtus semble liée à l'infection chez la mère. Des formes fulminantes ont également été rapportées chez des sujets présentant une hépatite chronique.

À l'instar de l'infection par HAV (virus de l'hépatite A), on considérait jusqu'à présent que l'infection par HEV était résolutive. Des travaux récents ont cependant montré qu'une évolution vers la chronicité, définie par la persistance pendant plus de 6 mois, était possible en cas d'immunodépression thérapeutique dans le cadre d'une chimiothérapie ou d'une transplantation [12, 13]. Dans une série de 14 cas d'hépatite E survenant chez des transplantés hépatiques, 8 (57 %) ont présenté une infection chronique caractérisée par la persistance du génome viral dans le sang, l'élévation des aminotransférases et des lésions d'hépatite chronique sur la biopsie hépatique [12]. Le développement d'une hépatite chronique était associé à une contamination survenant peu de temps après la transplantation et à des valeurs basses de lymphocytes T CD3 et CD4. Chez certains patients chroniquement infectés, une évolution rapide vers la cirrhose a été décrite [14, 15] (*Figure 2*). L'évolution vers la chronicité pourrait être liée à une faible réponse immunitaire, responsable d'une faible réponse T CD8, celle-ci assurant habituellement l'élimination des hépatocytes infectés. Une modulation de l'immunosuppression pourrait faciliter l'élimination du virus.

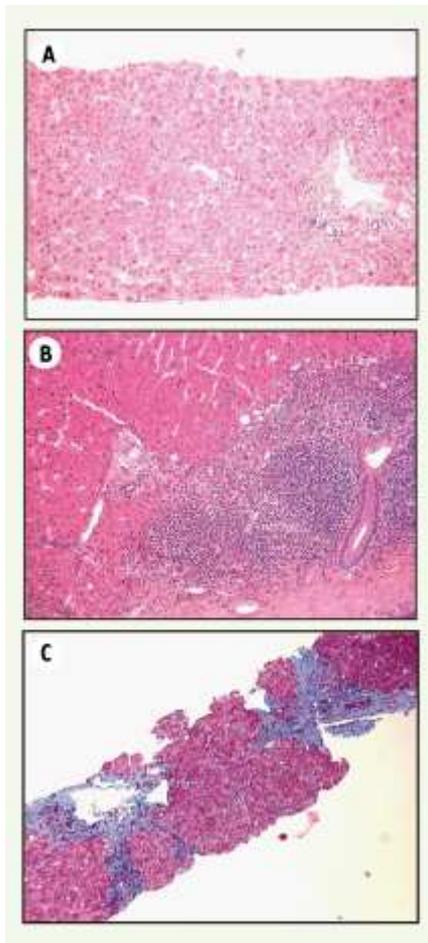


Figure 2. Évolution rapide vers la cirrhose. A. Hépatite aiguë. **B.** Hépatite chronique. **C.** Cirrhose.

Conclusion

L'hépatite E est donc devenue aujourd'hui une préoccupation importante dans les pays industrialisés. Le potentiel de ce virus dans les pays industrialisés pourrait être à l'origine d'un nouvel exemple d'émergence virale. Des études expérimentales couplées aux données d'épidémiologie moléculaire permettront d'évaluer les risques de transmission et les conséquences liées à l'exposition au virus afin d'en limiter la diffusion. La description de formes chroniques chez l'homme constitue également un modèle inattendu pour étudier les mécanismes de persistance virale. ‡

Références

1. Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtyp. *Rev Med Virol* 2006 ; 16 : 5-36.
2. Banks M, Bendall R, Grierson S, *et al.* Human and porcine hepatitis E virus strains, United Kingdom. *Emerg* 10 : 953-5.
3. Nishizawa T, Takahashi M, Mizuo H, *et al.* Characterization of Japanese swine and human hepatitis E virus isol IV with 99 % identity over the entire genome. *J Gen Virol* 2003 ; 84 : 1245-51.
4. Zheng Y, Ge S, Zhang J, *et al.* Swine as a principal reservoir of hepatitis E virus that infects humans in eastern China. *Emerg Infect Dis* 2006 ; 12 : 1643-9.
5. van Cuyck H, Fan J, Robertson DL, Roques P. Evidence of recombination between divergent hepatitis E virus strains. *J Gen Virol* 1999 ; 80 : 9306-14.
6. Boutrouille A, Bakkali-Kassimi L, Cruciere C, Pavo N. Prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in French pig farmers. *Clin Microbiol* 2007 ; 45 : 2009-10.
7. Mansuy JM, Abravanel F, Calot J, *et al.* High anti-hepatitis E IgG antibody prevalence in volunteer blood donors in France. *J Med Virol* 2008 ; 80 : 289-93.
8. Renou C, Cadranet J, Bourlière M, *et al.* Possible zoonotic transmission of hepatitis E from pet pig to its owner. *Emerg Infect Dis* 2007 ; 13 : 1094-6.
9. Colson P, Coze C, Gallian P, *et al.* Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg Infect Dis* 2007 ; 13 : 648-50.
10. Peron JM, Mansuy JM, Recher C, *et al.* Prolonged hepatitis E in an immunocompromised patient. *J Gastroenterol* 2006 ; 41 : 1223-4.
11. 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. *Hepatology* 2007 ; 45 : 113-20.
12. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, *et al.* Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *Gastroenterology* 2008 ; 135 : 811-7.
13. Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ, *et al.* Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Gastroenterology* 2008 ; 134 : 547-53.
14. Kamar N, Mansuy JM, Cointault O, *et al.* Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney and kidney-pair recipients. *Am J Transplant* 2008 ; 8 : 1744-8.
15. Gerolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 859-60.
16. Abravanel F, Mansuy JM, Dubois M, *et al.* Hepatitis E virus genotype 3 diversity, France. *Emerg Infect Dis* 2008 ; 14 : 1245-51.

► **Téléchargez les documents associés**

■ [Nouvelles.pdf](#)

Copyright 2009 © EDK - Tous droits réservés