



**HAL**  
open science

# Prévalence de l'hépatite E au cours du suivi des patients transplantés rénaux et hépatiques en Guadeloupe

Marion Figeac

► **To cite this version:**

Marion Figeac. Prévalence de l'hépatite E au cours du suivi des patients transplantés rénaux et hépatiques en Guadeloupe. Hépatologie et Gastroentérologie. 2018. dumas-02063834

**HAL Id: dumas-02063834**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02063834>**

Submitted on 11 Mar 2019

**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.

**UNIVERSITE DES ANTILLES ET DE LA GUYANE FACULTE DE  
MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD**

Année 2017-2018

**PRÉVALENCE DE L'HÉPATITE E AU COURS DU SUIVI DES PATIENTS  
TRANSPLANTÉS RÉNAUX ET HÉPATIQUES EN GUADELOUPE**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD  
des Antilles et de la Guyane et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 21 Septembre 2018

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

**DISCIPLINE : HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE**

Par

FIGEAC Marion

**JURY**

Président : Mr le Professeur Jean Marie PERON

Membres : Mr le Professeur Sébastien BREUREC

Mme le Professeur Annie LANNUZEL

Mr le Docteur Éric SAILLARD

Mme le Docteur Moana GELU SIMEON

## Liste des enseignants 2017-2018



**Le Président de l'Université des Antilles : Eustase JANKY**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE**

**Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO**

<b>Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers</b>	
<b>Bruno HOEN</b>	<b>Maladies Infectieuses</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 15 45
<b>Pascal BLANCHET</b>	<b>Chirurgie Urologique</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95
<b>André-Pierre UZEL</b>	<b>Chirurgie Orthopédique et Traumatologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66
<b>Pierre COUPPIE</b>	<b>Dermatologie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39
<b>Thierry DAVID</b>	<b>Ophtalmologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 55
<b>Suzy DUFLO</b>	<b>ORL – Chirurgie Cervico-Faciale</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
<b>Eustase JANKY</b>	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89
<b>François ROQUES</b>	<b>Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 71

<b>Jean ROUDIE</b>	<b>Chirurgie Digestive</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71
<b>Jean-Louis ROUVILLAIN</b>	<b>Chirurgie Orthopédique</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 28
<b>André CABIE</b>	<b>Maladies Infectieuses</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 01
<b>Raymond CESAIRE</b>	<b>Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 11
<b>Maryvonne DUEYMES-BODENES</b>	<b>Immunologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 24
<b>Régis DUVAUFERRIER</b>	<b>Radiologie et imagerie Médicale</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 84
<b>Annie LANNUZEL</b>	<b>Neurologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
<b>Louis JEHEL</b>	<b>Psychiatrie Adulte</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 44
<b>Mathieu NACHER</b>	<b>Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
<b>Guillaume THIERY (en disponibilité)</b>	<b>Réanimation</b> CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES Tel : 05 90 89 17 74
<b>Magalie DEMAR - PIERRE</b>	<b>Parasitologie et Infectiologie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
<b>Vincent MOLINIE</b>	<b>Anatomie Cytologie Pathologique</b> CHU de FORT DE FRANCE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50
<b>Philippe KADHEL</b>	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 20
<b>Michel DEBANDT</b>	<b>Rhumatologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52
<b>Jeannie HELENE-PELAGE</b>	<b>Médecine Générale</b> CHU de Pointe-à-Pitre / Cabinet libéral Tel : 05 90 84 44 40
<b>Karim FARID</b>	<b>Médecine Nucléaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 67
<b>Mehdi MEJDOUBI</b>	<b>Radiodiagnostic et imagerie Médicale</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 84
<b>Rémi NEVIERE</b>	<b>Physiologie</b>

	CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Christian SAINTE-ROSE</b>	<b>Radiodiagnostic et imagerie Médicale</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Sébastien BREUREC</b>	<b>Bactériologie &amp; Vénérologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80
<b>Félix DJOSSOU</b>	<b>Maladies infectieuses et tropicales</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 50 50
<b>Nicolas VENISSAC</b>	<b>Chirurgie thoracique et cardiovasculaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 ...

### Professeurs Associés de Médecine Générale

<b>Franciane GANE-TROPLENT</b>	<b>Médecine générale</b> Cabinet libéral les Abymes Tel : 05 90 20 39 37
--------------------------------	--

### Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

<b>Christophe DELIGNY</b>	<b>Médecine Interne</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 2255
<b>Jocelyn INAMO</b>	<b>Cardiologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 72 Fax : 05 96 75 84 38
<b>Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE</b>	<b>Endocrinologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03
<b>Marie-Laure LALANNE-MISTRIH</b>	<b>Nutrition</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 00
<b>Narcisse ELENGA</b>	<b>Pédiatrie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37
<b>Moana GELU-SIMEON</b>	<b>Hépto-Gastro-Entérologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 45
<b>TABUE TEGUO Maturin</b>	<b>Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillissement</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10

<b>BACCINI Véronique</b>	<b>Hématologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
--------------------------	--

<b>Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux</b>	
<b>BANCEL Paul</b>	<b>ORL/Chirurgie maxillo faciale</b> CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 14 60
<b>BORJA DE MOZOTA Daphné</b>	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tél. : 0590 89 19 80
<b>DARCHE Louis</b>	<b>Chirurgie Digestive et Viscérale</b> CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
<b>DE RIVOYRE Benoit</b>	<b>Ophthalmologie</b> CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 14 50 / 0690 00 93 95
<b>DEBBAGH Hassan</b>	<b>Chirurgie thoracique</b> CHU de Martinique Tél. : 0596 55 22 71
<b>DOURNON Nathalie</b>	<b>Maladies infectieuses</b> CHU de Pointe-à-Pitre Tel : 05 90 89 10 10
<b>GALLI-DARCHE Paola</b>	<b>Neurologie</b> CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
<b>GHASSANI Ali</b>	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 19 89
<b>CHARMILLON Alexandre</b>	<b>Anesthésie-Réanimation</b> CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 11 82
<b>MARY Julia</b>	<b>Rhumatologie</b> CHU de Martinique Tél. : 0596 55 23 52
<b>MOINET Florence</b>	<b>Rhumatologie-médecine interne</b> CHU de Martinique Tél. : 0596 55 22 55
<b>MONFORT Astrid</b>	<b>Cardiologie</b> CHU de Martinique Tél. : 0596 55 23 72
<b>MOUREAUX Clément</b>	<b>Urologie</b> CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 13 95
<b>NABET Cécile</b>	<b>Parasitologie et Mycologie</b> CH "Andrée ROSEMON" de Cayenne Tél. : 0594 39 53 59
<b>PARIS Eric</b>	<b>Réanimation</b> CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 10 10

<b>PIERRE-JUSTIN Aurélie</b>	<b>Neurologie</b> CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 13 40
<b>SAJIN Ana Maria</b>	<b>Psychiatrie</b> CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 44
<b>SEVERYNS Mathieu</b>	<b>Chirurgie orthopédique</b> CHU de Martinique Tél. : 0596 55 22 21

### Chefs de Clinique des Universités – Médecine Générale

<b>CARRERE Philippe</b>	<b>Médecine Générale</b> CHU de Pointe-à-Pitre /Cabinet Tél. : 0590 8084 05 /Fax : 0590 99 33 07
<b>PLACIDE Axiane</b>	<b>Médecine Générale</b> CHU de Martinique / Cabinet Tél. : 05 96 75 48 27
<b>NIEMETZKI Florence</b>	<b>Médecine Générale</b> CH « Andrée Rosemon » de Cayenne/Cabinet Tél. : 05 94 39 50 50 poste 59 28
<b>MOUNSAMY Josué</b>	<b>Médecine Générale</b> CHU de Pointe-à-Pitre /Cabinet

### Professeurs EMERITES

<b>Georges JEAN-BAPTISTE</b>	<b>Rhumatologie</b> CHU de FORT- DE – FRANCE Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 8444
<b>Serge ARFI</b>	<b>Médecine interne</b> CHU de FORT- DE – France Tel : 05 96 55 22 55 - Fax : 05 96 75 8445
<b>Bernard CARME</b>	<b>Parasitologie</b> CH « Andrée Rosemon » de Cayenne/Cabinet Tél. : 05 94 39 50 50

## **AVANT PROPOS ET REMERCIEMENTS**

**A notre président du Jury,**

**Monsieur le Professeur Jean Marie PERON**

Professeur des Universités

Praticien hospitalier,

Hépto-gastro-entérologue

Vous nous faites le grand honneur de présider ce jury de thèse en tant que spécialiste de l'hépatite E,

Je vous suis particulièrement reconnaissante de m'avoir donné l'envie de pratiquer cette belle spécialité lors de mon stage d'externat dans votre service.

Soyez assuré de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur BREUREC Sébastien**

Professeur des Universités

Praticien hospitalier,

Bactériologue et Vénérologue

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.

Soyez assuré de ma profonde considération.

**Madame le Professeur LANNUZEL Annie**

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Neurologue

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.

Soyez assurée de ma profonde gratitude.

**Monsieur Eric SAILLARD,**

Docteur en Hépatogastro-entérologie

Je vous remercie de m'avoir proposé ce travail. Merci pour vos judicieux conseils, votre soutien et bien entendu votre enthousiasme au quotidien !

Merci pour tout ce que vous m'avez appris.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon estime.

**Madame Moana GELU-SIMEON,**

Maitre des Conférences et des Universités

Praticien hospitalier,

Hépatogastro-entérologue

Tu me fais l'honneur d'avoir accepté de diriger cette thèse.

Merci pour tes conseils avisés.

Sois assurée de ma reconnaissance et de ma profonde considération.

## **A ma famille et à mes amis :**

Mes parents que j'aime, merci d'avoir toujours été d'un grand soutien, même quand j'ai fait le pari fou d'aller aux Antilles. Une pensée particulière pour le grand absent, Bernie le maître des blagues, qui nous manque énormément.

Une grosse pensée à tous mes grands-parents, tontons et tatie, qui m'ont toujours soutenu lors de mes études.

Caroline ma grande sœur de 31 ans et patiente hypochondriaque : alors heureuse ? Tu as peut être un don pour m'agacer mais je t'aime et tu le sais. Ne prends pas cette phrase en photo pour me la ressortir un jour ! Roger et Marcou , les doyens FIGEAC actuels : ahahah ! Roger tu me prépares une pina colada stp ???

Constance, même si tu n'es pas présente, j'espère bien que tu viennes me voir avec « chéri » au pays de Jean René.

Marjo, mon infirmière de gastro préférée, mais qui a lâchement quitté la spé, c'est une honte ! Mais tu es avant tout un membre du clan Figeac. Ta bonne humeur et ta gentillesse sont tes plus grandes qualités, ne change jamais ! Charlotte, toi qui a semé la discorde dans le couple Figeac/Fernandez, j'espère que ce séjour en Gwada va te plaire ( allons faire un autre volcan ensemble ☺).

Gwendoline, tu vois j'y suis arrivée...déjà 10 ans, tu aurais été très fière !

Johan, mon « grand frère, mon padawan » : 15 ans d'amitié, je vais me faire tellement il y a de choses à raconter. Tu as toujours été là pour moi et ça ne fait que commencer. Au fait on ira voir quand le prochain Star Wars ?

Guigui, toi et moi on peut dire que cette rencontre était inévitable, tu m'as soutenu dans mon choix pour les Antilles mais aussi lors des moments difficiles : tu es vraiment un ami en gold(zak !).

Les déglingos sont certes éparpillés : Lolo, Rapha, Jerem, Sam, mais c'est une équipe qui marchera toujours ! Saint Laryte forever !  
A mes copines de fac : Noémie, Pauline, Clémence, Lucie, Elodie avec vous ce fut studieux mais (parfois) moins sérieux ! No comment. Fièvre de votre parcours les meufs !

A mes anciens co-internes de gastro toulousains : Claire Valentouze, Popo, Martin Unipaire, Mathilde, Cécile, Chloé, Lulu...Je vais rater certaines de vos thèses mais on se voit en rentrant en tant que jeunes docteurs ahaha. Ces années toulousaines furent géniales, sans vous ce retour en métropole n'aurait pas été le même. Je vous souhaite le meilleur pour la suite !

A Margaux, cette fille géniale, toujours là pour un after work ! Elle m'a même suivie en Gwada tellement ça lui manquait !

## Spéciale dédicace aux Guadeloupéens :

Tout d'abord ma douce, ma coco des îles (référence oblige), ma Carine, cette rencontre il y a 3 ans fut une des meilleures, depuis nous vivons un amour sans faille : mais juste un truc, pourquoi tu n'es pas un mec ???? Et rappelle-toi d'une chose : les mecs sont tous des \*\*\* !

La team zozios avec qui je passe le plus clair de mon temps que ce soit sur un transat à la toub, d'une sortie en bateau ou bien dans le jacuzzi du Lovmentin : Tom & Quentin ( les colocs que j'aurais voulu garder à tout jamais, mes correcteurs officiels de thèse ( trop chou) et bien sur, mes partenaires de lézarde en vigilance jaune : merci merci!!!), Alizée Events ( avec elle c'est colonie de vacs tous les WE) Angie ma deuxième douce ( je ne te pardonne toujours pas ta trahison : c'est marqué à tout jamais dans ma thèse ! ) , Maître Casalan ( on t'aime manuuuu au bronzage doré et scintillant ) , Marion F1 du Lamentin ( et la dark marion...no comment) Amandine Barbados, Célia (promis j'achète un vase la prochaine fois...), Aymeric toujours on fire !  
→ Let's go to Miami b\*\*\*\* !!! Qui a parlé de Wedding ?

Mr Rochette mon patient préféré et ancien coloc qui ne peut se séparer de moi ! Et bien sur mes colocs du Lovmentin qui me rendent la vie au quotidien si facile : Julie la tant regrettée Saint Martinoise ( sniiiiif ) , Juju le blagueur et homme à tout faire, Camille mon prof perso de surf.

## **Remerciements aux équipes de gastro :**

Tout d'abord, je tiens à remercier mes collègues de PAP : rien n'a été facile depuis le retour en novembre et l'incendie, mais on est toujours là !

Marie Josée, le Docteur KARUHEP de l'ombre, je ne pouvais pas t'oublier : je te serai éternellement reconnaissante pour ta patience dans ce projet, ta jovialité , ta réassurance et ta disponibilité durant ces derniers mois. Merci, merci, merciiii !

Georgie, tu es et tu seras toujours d'un grand soutien pour tous les internes. Everybody loves Georgie !

Marceline, je te remercie pour ton aide lors des moments difficiles que ce soit au début de l'internat ou à la fin, j'ai hâte de poursuivre le travail ensemble.

Léo, et sa bonne humeur légendaire : avec toi j'ai pu apprécier l'échographie abdominale et les bonnes collations au staff du mercredi.

Hugo et zola sont très reconnaissants de tes offrandes !  
Dr BENARD.... sans toi le Docteur KARUHEP n'existerait pas : surtout n'oublie pas de boire du lait de chameau quand tu seras à Cannes!

Carole, je te souhaite vraiment le meilleur pour la suite, ce fut très agréable de travailler avec toi durant cette année difficile.

Attention aux plus jeunes : Clémentine, Marie, Younes, mon règne de terreur commence en novembre !

Je tiens à remercier mes très chers collègues de l'endoscopie, petit

microcosme où la bonne humeur règne : Nicole, toujours présente et qui sait nous porter conseil lors de situations difficiles, Daniel qui en fait n'est pas vraiment si intimidant et ma très chère Lylda toujours là pour m'em\*\*\*\*\*

Merci aux infirmières et aux infirmiers du service, aux AS, ASH, cadre.. je préfère ne citer aucun nom comme ça pas d'oubli !Et promis, j'apprends le créole une fois la thèse passée.

A l'équipe d'HDJ néphrologie et aux consultations externes pour leur soutien dans le projet.

Même si l'équipe toulousaine n'est pas présente ( service Pr Peron, Pr Buscail et Pr Alric) je tiens à leur témoigner ma reconnaissance car ces 3 services bénéficient d'une équipe soignante formidable.

## TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations.....

### **PREMIERE PARTIE : ACTUALITÉS ET RAPPELS**

**I. INTRODUCTION ..... 21**

**II. VIROLOGIE ..... 22**

A. Historique ..... 22

B. Caractéristiques virologiques..... 23

C. Multiplication..... 24

D. Phylogénétique et diversité génétique..... 27

**III. ÉPIDÉMIOLOGIE ..... 29**

A. Pays en voie de développement..... 30

B. Pays développés ..... 32

1. Distribution des génotypes 3 et 4 ..... 32

2. Réservoir animal..... 33

3. Transmission sanguine..... 35

4. La zone Caraïbe..... 39

<b>IV. CLINIQUE .....</b>	<b>40</b>
A. Infection par le VHE chez l'immunocompétent .....	40
B. Cas particuliers.....	41
1. Le patient cirrhotique.....	41
2. Formes chroniques chez le patient immunodéprimé.....	42
a. Transplantés d'organes solides .....	43
b. Patients VIH .....	47
c. Patients en oncohématologie .....	48
d. Patients sous biothérapie et immuno-modulateur .....	49
e. Hémodialysés chroniques .....	49
C. Atteintes extra-hépatiques.....	50
1. Manifestations neurologiques.....	50
2. Autres manifestations extra-hépatiques non neurologiques.....	52
<b>V. ANATOMOPATHOLOGIE.....</b>	<b>53</b>
<b>VI. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE .....</b>	<b>54</b>
A. Évolution des marqueurs biologiques d'infection .....	54
B. Diagnostic indirect : sérologie .....	55
C. Diagnostic direct.....	56
D. Alternatives diagnostiques.....	57
<b>VII. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL .....</b>	<b>59</b>

<b>VIII. TRAITEMENT .....</b>	<b>60</b>
A. Chez l'immunocompétent.....	60
B. Chez l'immunodéprimé .....	61
<b>IX. PRÉVENTION .....</b>	<b>63</b>
A. Individuelle .....	63
1. Mesures générales.....	63
2. En cas d'infection VHE acquise .....	64
B. Collective .....	65

## **SECONDE PARTIE: TRAVAIL PERSONNEL**

<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>68</b>
<b>II. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....</b>	<b>69</b>
A. Patients .....	69
B. Méthodes.....	70
1. Tests diagnostiques du VHE et définition des cas.....	70
2. Méthode de recueil de données.....	71
3. Analyse statistique.....	72
<b>III. RÉSULTATS .....</b>	<b>73</b>
A. Diagramme de flux.....	73

B. Caractéristiques des patients à l'inclusion.....	74
1. Caractéristiques démographiques .....	74
2. Indication de la greffe .....	75
3. Caractéristiques de l'immunodépression .....	77
C. Prévalence hépatite E chez les patients transplantés rénaux et hépatiques .....	79
<b>IV. ANALYSE CAS TÉMOINS .....</b>	<b>80</b>
A. Caractéristiques démographiques et clinico-biologiques .....	80
B. Comparaison des caractéristiques de la greffe.....	82
C. Étude des facteurs de risque d'exposition au VHE chez les cas et témoins.....	84
1. Par voie oro-fécale :.....	84
2. Par transmission zoonotique.....	85
3. Antécédent transfusionnel.....	86
4. Autres facteurs de risque.....	87
<b>V. DISCUSSION .....</b>	<b>89</b>
<b>VI. CONCLUSION.....</b>	<b>96</b>

### **TROISIEME PARTIE : RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyRiboNucléique

ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament et des Produits  
de Santé

ALAT : Alanine Amino Transférase

ARN : Acide RiboNucléique

ASAT : Aspartate Amino Transférase

CNR : Centre National de Référence

EASL : European Association for the Study of the Liver

GTP : Guanosine TriPhosphate

kB : kilobase

kDa : kilodalton

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORF : Open reading frame

VHA: Virus de l'hépatite A

VHC : Virus de l'hépatite C

VHE : Virus de l'hépatite E

RT-PCR : Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

Th 1/2 : Lymphocytes T helper de type 1 et 2

TNF : Tumoral Necrosis Factor

**PREMIERE PARTIE :**  
**RAPPELS ET ACTUALITÉS**

## I. INTRODUCTION

L'hépatite E est une maladie infectieuse du foie provoquée par le virus de l'hépatite E (VHE).

On estime chaque année à 20 millions le nombre d'infections par le virus de l'hépatite E, dont plus de 3,3 millions de cas aigus liés à ce virus dans le monde. L'OMS estime que l'hépatite E a provoqué environ 56 000 décès en 2015 représentant 3,3% de la mortalité due à l'hépatite virale (1). Elle est maintenant la première cause d'hépatite virale aigüe en France : 2300 cas par an ont été répertoriés par le Centre National de Référence en 2016 (2).

Le virus de l'hépatite E sévit partout dans le monde mais ses caractéristiques épidémiologiques varient d'une région du monde à l'autre. Il existe 4 génotypes principaux chez l'homme.

En Asie du Sud Est, la contamination oro-fécale, essentiellement par eau contaminée, est responsable d'épidémie et est liée aux génotypes 1 et 2 .

Dans les pays développés, l'hépatite E est sporadique, importée ou autochtone, liés aux génotypes 3 et 4, survenant principalement par consommation de produits contaminés provenant d'animaux réservoirs du VHE : on parle de zoonose, c'est à dire d'une maladie se transmettant de l'animal à l'homme.

Quelques cas de transmission par le sang lors de transfusion ont été décrits.

L'infection peut être mortelle chez certains patients fragiles et chez la femme enceinte.

Des moyens de prévention simples existent et un vaccin est disponible depuis 2015 en Chine.

Il existe des manifestations extra-hépatiques notamment neurologiques. Sa forme chronique chez les patients immunodéprimés, peut évoluer vers la cirrhose, en particulier chez les transplantés d'organe dont le traitement de référence est la Ribavirine.

Il n'existe cependant pas d'étude de prévalence de l'hépatite E aux Antilles- Guyane dans cette population.

## **II. VIROLOGIE**

### **A. Historique**

L'existence d'un agent viral différent du virus de l'hépatite A et responsable d'hépatites à transmission entérique a d'abord été évoquée en 1955 au cours d'une épidémie à New Delhi (3) puis lors d'une épidémie gigantesque survenue en 1978 au Cachemire causant, dans 200 villages, 52.000 cas d'ictères et 1700 décès caractérisés par une absence de marqueurs sérologiques des hépatites A et B et un fort taux

de mortalité chez les femmes enceintes (4,5).

Ce nouvel agent a ensuite été découvert lors de l'investigation d'une épidémie d'hépatites inexplicables survenue en 1981 dans un camp militaire soviétique en Afghanistan. Dr Balayan, chercheur volontaire, a ingéré un extrait de pools de selles de patients infectés. Il a développé des signes clinico-biologiques d'hépatite aiguë et a pu mettre en évidence par microscopie électronique des particules virales sphériques dans ses propres selles (6). C'est seulement en 1990 que le génome viral a pu être partiellement cloné et séquencé à partir de la bile de macaques infectés expérimentalement et que l'agent des hépatites non-A non-B à transmission entérique a été nommé Virus de l'hépatite E (VHE) (7).

## **B. Caractéristiques virologiques**

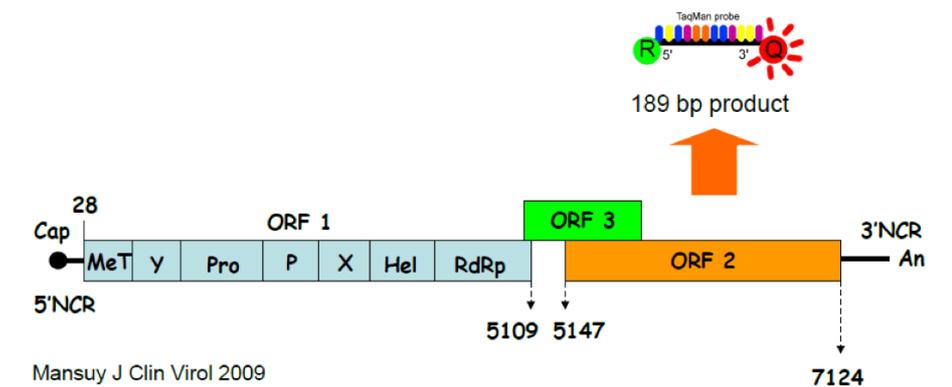
Il s'agit d'un virus sphérique, non enveloppé d'un diamètre de 27 à 34 nm.

Le génome du VHE a été séquencé en 1991 (8) : il s'agit d'un ARN monocaténaire à polarité positive de 7.2 Kb comportant deux régions non codantes 5' et en 3' et trois cadres ouverts de lecture (ORF) menant à l'expression des protéines correspondantes (figure 1) :

- ORF-1 code pour une poly protéine de 186 kDa, ultérieurement clivée en protéines non structurales, enzymatiques dont la méthyl transférase et l'ARN polymérase ARN dépendante.

- ORF-2 code pour une protéine de la capside (p-ORF2) de 660 acides aminés responsable de l'assemblage des virions, de l'interaction avec la cellule cible et de l'immunogénicité (9). C'est à partir de cette région qu'a été commercialisé un vaccin contre le VHE. De plus, cette région semble être à l'origine de la chronicité des infections chez les patients immunodéprimés (10).

- ORF-3 chevauche l'ORF -2 : cette région est très variable d'un virus à l'autre, et code pour une petite phosphoprotéine de 13 kDa essentielle à la morphogénèse et la libération des virions.



**Figure 1 : ARN génomique du virus de l'hépatite E**

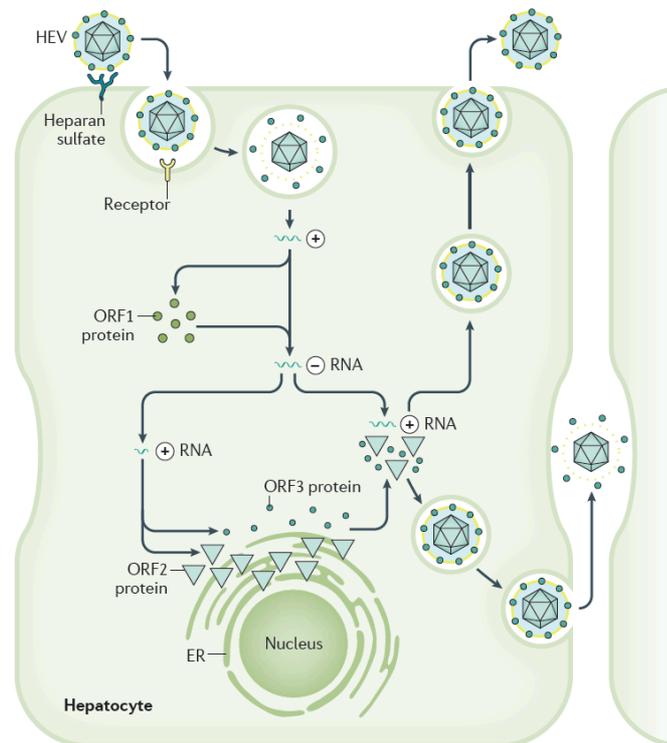
## C. Multiplication

En l'absence de multiplication en routine du VHE sur système cellulaire *in vitro* sa répllication a été étudiée à partir de modèles expérimentaux conduits chez les primates (macaques et chimpanzés) puis chez les

porcs après propagation sur des hépatocytes primaires (Figure 2). Il s'agit d'un virus hépatotrope dont la porte d'entrée principale est le tractus gastro-intestinal puis diffuse dans le sang, ce qui lui permet d'infester le foie et/ou d'autres organes. Comme pour le virus de l'hépatite C, la réplication se déroule dans le cytoplasme des hépatocytes et il n'existe pas de forme de latence.

La réplication intra-hépatique du VHE n'est pas exclusive car d'autres sites de réplication ont été caractérisés notamment dans le tractus intestinal et les tissus lymphatiques chez le porc (11), ainsi que dans les reins chez le singe et le lapin (12). Le virus peut se répliquer, chez l'homme, dans les cellules neuronales (oligodendrocytes) expliquant la possibilité de manifestations neurologiques (13).

L'entrée du virus se fait par endocytose via l'interaction d'une glycoprotéine virale avec un récepteur présent à la surface de l'hépatocyte. La décapsidation est indépendante du pH de la cellule. L'ARN génomique est ensuite synthétisé puis empaqueté pour fabriquer de nouveaux virions. Les virus néoformés sont relargués du cytoplasme des hépatocytes par exocytose pour être excrétés dans le sang et les canaux biliaires.



**Figure 2 : répllication virus hépatite E (14)**

Le virus a la capacité de résister à l'acidité gastrique lors de son ingestion et aux sels biliaires. Il conserve son pouvoir pathogène dans l'environnement notamment dans les eaux usées, mais sa durée de survie est mal connue (15).

In vitro, il est sensible à la chaleur ( $> 120^{\circ}\text{C}$ ) et aux désinfectants habituellement utilisés dans l'inactivation des virus entériques (hypochlorite de sodium pour le traitement de l'eau, glutaraldéhyde pour la désinfection des surfaces) bien que la présence de matières organiques diminuent de manière significative l'efficacité de ces désinfectants. Le VHE semble moins résistant que le virus de l'hépatite A aux variations de température, privilégiant ainsi sa conservation à

– 80 °C. Il reste infectieux après une heure à 56 ° et son inactivation est obtenue après 1 min à 95° (16).

## **D. Phylogénétique et diversité génétique**

Pendant longtemps le VHE était le seul membre de la famille des Hepeviridae, genre Hepevirus (17). L'identification de nouveaux virus VHE-like dans un nombre croissant d'espèces animales a conduit le comité international de taxonomie des virus à revoir régulièrement la classification (Figure 3).

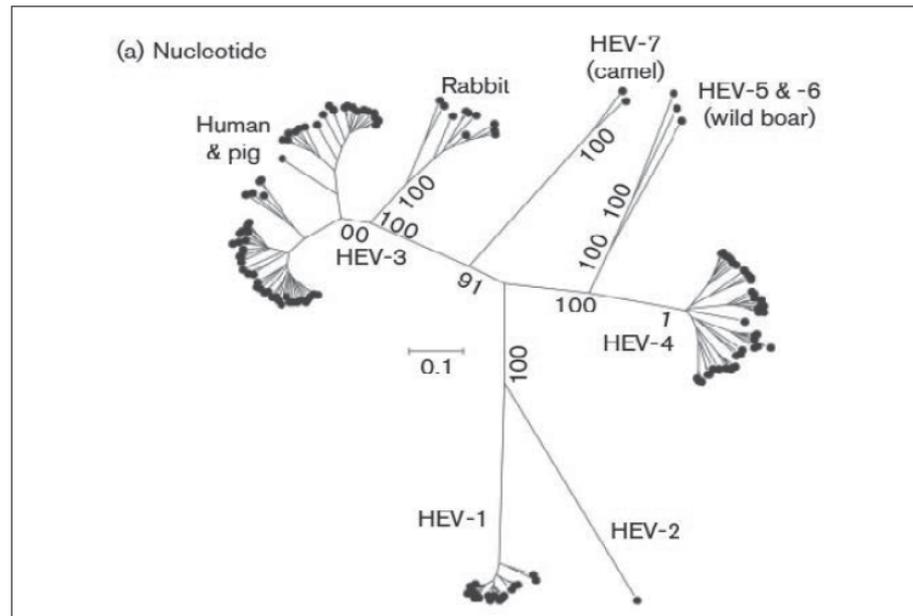
Depuis 2015, la famille Hepeviridae est ainsi divisée en 2 genres : les Orthohepevirus et les Piscihepevirus qui sont retrouvés chez la truite (18). Les Orthohepevirus sont divisés en quatre espèces, de A à D retrouvés respectivement chez la plupart des mammifères, chez le poulet, les rats mais aussi les chauves-souris. L'espèce A Orthohepevirus comprend sept génotypes : HEV 1 à 7.

La diversité génétique du VHE fut très rapidement mise en évidence, dès l'identification des premières souches prototypes, la souche Burma caractérisée en 1991, et la souche Mexico, identifiée un an plus tard, homologues à 75 % sur le plan nucléotidique et 86 % au niveau des séquences peptidiques codées par l'ORF2. Ces deux souches ont ainsi permis de définir respectivement les génotypes 1 et 2 qui contaminent uniquement l'homme (19).

Les génotypes 1 à 4 peuvent se retrouver chez l'humain. Le VHE 3 et 4 ont la particularité d'infecter d'autres espèces animales telles que le porc, le sanglier, le lapin, les cervidés. Les génotypes 5 et 6 infectent le sanglier. Un cas récent de transmission par le génotype 7 a été diagnostiqué chez un patient immunodéprimé qui avait ingéré du lait de chameau contaminé (20).

Il existe 24 sous types du VHE 1 à 4 qui ont un regroupement géographique (21). Les sous types les plus fréquents en France sont 3c, 3e et 3f (22). Malgré cette diversité génotypique, il n'existe qu'un seul sérotype.

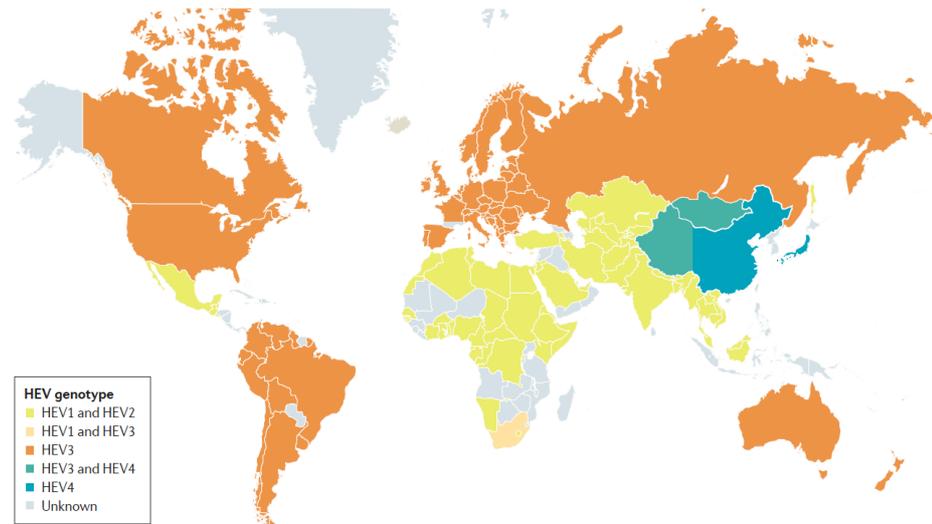
De plus, l'analyse moléculaire intra-patient de souches virales collectées au cours d'une même épidémie a démontré l'hétérogénéité de la population virale définissant ainsi des quasi-espèces. Cette distribution génétique a été récemment caractérisée pour d'autres virus à ARN responsables d'autres infections aiguës tels que les virus de l'hépatite A et de la dengue. Ceci pourrait expliquer l'adaptation du virus et son évolution dans la relation hôte-pathogène (23).



**Figure 3 : Arbre phylogénétique des membres des espèces des Orthohepevirus groupe A (17)**

### III. ÉPIDEMIOLOGIE

Pendant près de 20 ans, il était établi que le virus de l'hépatite E était une maladie du voyageur originaire de pays développé ayant séjourné en zone endémique. La distribution mondiale de l'hépatite E ( figure 4) est maintenant reconnue avec cependant des modes de transmission et des formes cliniques qui diffèrent selon le génotype viral et la zone géographique.



**Figure 4 : Distribution mondiale des génotypes humains (14)**

## **A. Pays en voie de développement**

Dans les pays en voie de développement, l'hépatite E est une infection causée par les génotypes 1 ou 2 du VHE par voie féco-orale via l'ingestion d'eau contaminée. Des cas sporadiques surviennent tout au long de l'année, ponctués par des épidémies occasionnelles survenant souvent au moment de la mousson du fait d'un assainissement des eaux usées médiocre (24). Le génotype 1 est retrouvé essentiellement en Asie et le génotype 2 en Amérique Latine. Ces 2 souches sévissent aussi en Afrique.

La population touchée est souvent jeune (15-30 ans) et présente un taux de mortalité de 0.4 à 3 %.

Dans ces pays, il existe une mortalité élevée (20-25%) chez les femmes enceintes. Elles présentent souvent au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse des complications obstétriques (éclampsie et hémorragie) (25–27) ou des formes graves d'hépatite aigüe (hépatite fulminante). Les mécanismes physiopathologiques pouvant expliquer cette surmortalité ne sont pas encore totalement élucidés. L'évolution sévère pourrait être due aux modifications hormonales et immunologiques de la grossesse (altération de la réponse humorale, diminution des récepteurs à la progestérone) et une charge virale élevée voir même à des modifications nucléotidiques de la région ORF1 (28).

Le risque de transmission verticale mère enfant ou périnatale s'observe uniquement avec les souches de génotype 1. La protéine ORF3 et des brins négatifs d'ARN viral ont été détectés dans le placenta de femmes enceintes laissant suggérer une réplication virale active qui pourrait expliquer la perte du fœtus ou une insuffisance hépatique aigüe maternelle (29).

Il n'y a cependant aucune donnée vis-à-vis d'un risque potentiel de transmission lors de l'allaitement.

## **B. Pays développés**

### **1. Distribution des géotypes 3 et 4**

La grande majorité des hépatites E observées en France et dans les pays industrialisés d'Asie et d'Amérique sont autochtones et sporadiques et liés aux géotypes 3 et 4.

La répartition du géotype 3 est universelle, le géotype 4 est plus fréquent en Asie du Sud Est (Chine, Inde, Japon, Vietnam, Indonésie).

La reconstruction phylo-géographique et temporelle du géotype 3 suggère qu'il serait né en Europe au début du XIX<sup>ème</sup> siècle, aurait divergé en 2 clades principaux puis serait apparu en Asie au début du XX<sup>ème</sup> siècle et aux Etats Unis à partir de l'Asie en 1970. Le passage de l'Europe à l'Asie pourrait s'être fait par l'intermédiaire de l'exportation de porcs européens vers le Japon autour de 1900 après la levée d'un interdit religieux. L'amélioration de la qualité sanitaire de l'eau au XIX<sup>ème</sup> siècle en Europe a pu exercer une pression écologique négative sur les VHE géotypes 1 et 2 qui aurait migré vers l'Est, laissant le VHE géotype 3 à son premier hôte, le porc (30).

## 2. Réservoir animal

Dans les pays développés, le réservoir animal joue un rôle majeur : la transmission est essentiellement alimentaire par ingestion d'aliments contaminés insuffisamment cuits (31). Il peut exister des épidémies alimentaires ponctuelles. La source d'infection reste souvent incertaine (32). Plusieurs espèces animales sont susceptibles d'héberger le virus : le porc, le sanglier, la chauve-souris, les cervidés et le lapin (33).

La transmission alimentaire a été prouvée par homologie des souches entre l'animal incriminé et les souches retrouvées chez les sujets infectés (22,34). La saucisse de foie crue, notamment la figatelle corse a été plusieurs fois incriminée dans des cas d'hépatite aigüe (35).

Les mollusques sont reconnus comme vecteurs de virus entériques. Des séquences de VHE ont été mises en évidence dans des moules mais aussi dans des huîtres, consommées le plus souvent crues (36,37).

Il a été identifié un cas d'infection chronique par lait de chameau chez un patient greffé hépatique ayant voyagé au Moyen Orient, l'analyse génomique retrouvait le génotype type 7 (20).

La contamination de l'environnement pourrait jouer un rôle : des séquences du VHE ont été retrouvées sur des fruits et des légumes. Cette contamination aurait pu se faire par de l'eau d'irrigation (34,38).

Un troisième mode de transmission peut être un contact direct avec le réservoir animal. Ainsi, certaines professions ou activités (bouchers, vétérinaires, éleveurs, personnels d'abattoir, chasse ) peuvent entraîner une exposition aux souches zoonotiques (39).

Ces éléments sont étayés par le CNR qui enregistre une augmentation du nombre de cas diagnostiqués depuis 2002, avec plus de 2300 cas en 2016 ( Tableau 1).

L'augmentation du nombre de diagnostics d'infection à VHE en 2016 est en rapport avec l'augmentation du nombre d'examens réalisés (2).

**Tableau 1: Données CNR des cas d'hépatite E diagnostiqués entre 2002 et 2016 (2)**

	Nb patients testés	NB cas certains ou probables			% cas positifs parmi les échantillons testés
		Total	Importés	Autochtones	
2002	209	13	4	9	6,2
2003	155	14	11	3	9,0
2004	233	20	4	16	8,5
2005	327	39	19	20	11,9
2006	583	38	14	24	6,5
2007	1012	107	10	97	10,5
2008	1700	180	21	159	10,5
2009	2150	206	23	183	9,6
2010	2549	232	16	216	9,1
2011	3429	266	19	249	7,6
2012	17566	801	9	801	4,6
2013	35416	1851	3	1848	4,9
2014	44382	1825	12	1813	4,1
2015	66000	2122	4	2118	3,5
2016	76000	2302	10	2292	3

### 3. Transmission sanguine

Depuis l'affaire du sang contaminé qui a éclaté au début des années 1990, l'estimation du risque transfusionnel est devenue un indicateur indispensable de la sécurité de la transfusion sanguine. La contamination du VHE par produits sanguins a été démontré formellement pour la première fois en 2004 au Japon, depuis, de nombreux cas ont été décrits en Asie et dans les pays européens (40,41). Tous les produits sanguins sont concernés (plasma, concentré de globules rouges et concentrés de plaquettes).

La séroprévalence du VHE chez les donneurs de sang, dans les pays développés, varie de 6% à 52% selon les tests utilisés (Tableau 2). Les facteurs de risques de transmission du VHE étaient la transfusion de culots globulaires (en comparaison avec des concentrés plaquettaires ou des PFC), une charge virale élevée et un faible taux d'anticorps chez le donneur.

L'EASL recommande donc en 2018 (42):

- de rechercher chez tout patient présentant une cytolyse après transfusion de produits sanguins, une infection par le VHE .
- de dépister les donneurs afin de diminuer la transmission iatrogénique chez les patients à risque d'infection (polytransfusion, transplantés).

**Tableau 2: Séroprévalence du VHE chez les donneurs de sang (Test IgG Wantai) (43)**

Pays	Séroprévalence chez les donneurs de sang
<b>Amérique du Nord</b>	
Canada	6 %
USA	19 %
<b>Asie</b>	
Chine	33 %
Corée du Sud	23 %
<b>Europe</b>	
France	24 %
France (Sud Ouest)	52 %
Pays Bas	27 %
Royaume Uni	12 %
Royaume Uni (Sud Ouest)	16 %

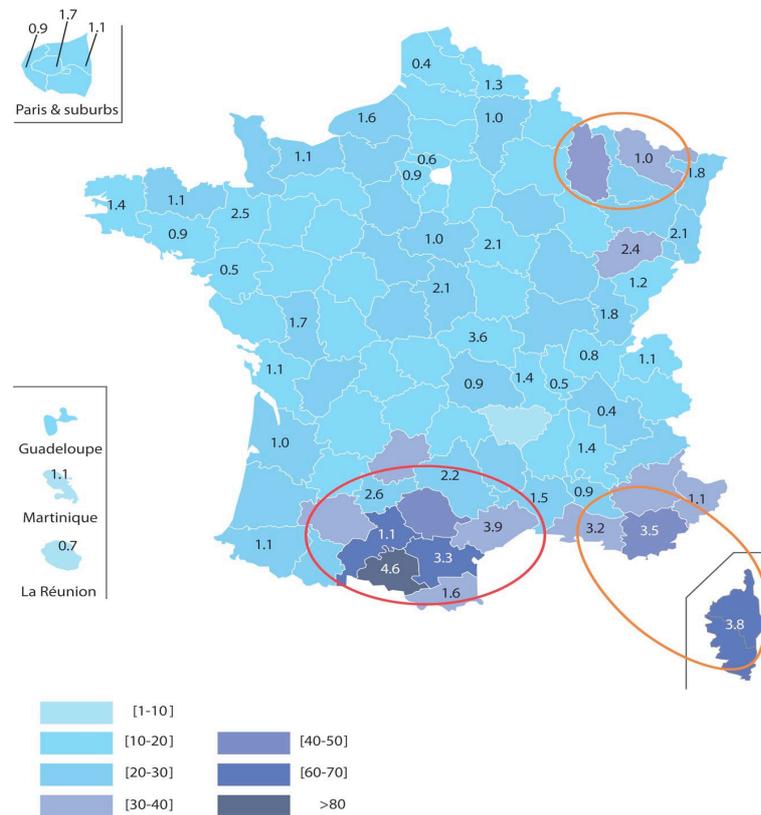
En France il a été déclaré fin décembre 2013, via l'outil de télé-déclaration des effets indésirables receveurs e-FIT, huit cas de transmission transfusionnelle du VHE (4 cas avec imputabilité probable et 4 cas d'imputabilité certaine). Le VHE étant un virus non enveloppé, le traitement par solvant détergent (SD) visant à atténuer l'infectiosité des virus enveloppés est inefficace. De ce fait, en 2012, deux lots de plasma SD ont été impliqués dans des contaminations et ont conduit l'Établissement français du sang (EFS) à prendre des mesures de prévention pour ce produit.

Un premier bilan de ce dépistage a montré que sur 16 749 dons de

plasma testés entre décembre 2012 et mars 2013, 8 ont été trouvés ARN VHE positifs, soit un taux estimé par l'EFS à 1 don positif pour 2000 testés (44,45).

Depuis novembre 2014, il est possible en France d'obtenir du plasma VHE négatif, l'ARN viral étant recherché dans une fraction de plasmas sécurisés ou traités. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) s'est donc engagée à produire une estimation du risque de contamination d'un don de sang par le VHE en France métropolitaine.

L'étude de séroprévalence réalisée sur plus de 10.000 donneurs de sang en France a estimé à 22.4 % de donneurs porteurs d'IgG anti-VHE et à 1% ceux porteurs d'IgM anti-VHE (Figure 5). Il existe trois zones où la prévalence dépasse les 40% : le Nord Est, le Sud Est et le Sud Ouest. En effet, la plus forte prévalence des IgG anti-VHE est de 86.4 % en Ariège (46,47).



**Figure 5 : Séroprévalence des IgG et IgM anti-VHE chez les donneurs de sang en France (47)**

-Séroprévalence des IgG selon un code couleur

-Les chiffres notés dans les départements correspondent à la séroprévalence des IgM

-Les régions entourées sont celles à haute séroprévalence

La présence d'IgG anti VHE augmente avec l'âge, la consommation de viande de porc, de saucisse de porc, de gibier, d'abats et d'huîtres (44).

Ces facteurs ne peuvent expliquer à eux seuls cette disparité : ceci laisse

envisager de nouvelles recherches visant à identifier ces facteurs inconnus (48).

#### **4. La zone Caraïbe**

Il existe actuellement très peu de données épidémiologiques concernant la zone Caraïbe. Il existe des données de séroprévalence à Cuba (1,1 à 5,3%) et en Guyane Française ( 6.4 % ).

Les données de l'EFS estiment la séroprévalence de l'hépatite E faible chez les donneurs de sang en Guadeloupe (15% ) et en Martinique (9,2%) (49).

Aucun cas d'infection du virus de l'hépatite E n' a été reporté pour l'instant dans les zones suivantes : Anguilla, Antigua et Barbuda, Aruba, Bahamas, Barbade, Bermudes, les îles Vierges Britanniques, Les îles Caïmans, La république dominicaine, la Dominique, les Grenadines, la Guadeloupe, la Guyane, Haïti, Jamaïque, Martinique, Montserrat , les Antilles Hollandaises, Saint Kitts et Nevis, Sainte Lucie, Sain Vincent, le Suriname, Trinité et Tobago , les Îles turques et Caïcos (50).

## **IV. CLINIQUE**

### **A. Infection par le VHE chez l'immunocompétent**

L'infection est asymptomatique ou pauci symptomatique dans la majorité des cas (31). Lorsque l'infection est symptomatique, le virus de l'hépatite E est responsable d'hépatites aiguës qui ne diffèrent pas sur le plan clinique des autres hépatites virales aiguës. Après une période d'incubation de 3 à 5 semaines, il survient une phase prodromique qui dure environ 10 jours. Elle est caractérisée par un syndrome pseudo-grippal : fatigue, malaise, anorexie, nausée, vomissement, fièvre à 38 °C et 39 °C .

La phase d'état débute brutalement avec l'apparition d'un ictère qui est associé à des douleurs abdominales, une hépatomégalie, voire une splénomégalie. Elle dure environ 2 semaines et est présente chez environ 60 % des patients.

L'évolution est le plus souvent favorable dans un délai de 3 à 5 semaines. Il n'y a pas de formes chroniques chez l'immunocompétent. Les formes sévères représentées par des tableaux d'hépatite fulminante associant TP >50% et encéphalopathie hépatique, sont observées principalement au cours d'épisodes épidémiques avec une fréquence de 1 % dans la population générale pouvant atteindre 45 % chez les femmes enceintes.

Dans les pays développés, l'infection symptomatique est observée préférentiellement chez des patients d'âge moyen ( autour de 50 ans), hommes ( sexe ratio 4/1) et qui présentent des comorbidités ou une consommation excessive d'alcool. Les facteurs de sévérité sont un âge élevé lors de l'infection ou une cirrhose sous-jacente que l'infection peut décompenser ou révéler (51).

Les cas d'hépatite E ont pu être sous diagnostiqués par le passé, car souvent pris pour une hépatite médicamenteuse isolée, alors qu'elle peut se surajouter à l'infection virale (52).

Il paraît donc licite de rechercher le VHE devant tout tableau d'hépatite ictérique , a fortiori lorsqu'elle survient après 40 ans.

## **B. Cas particuliers**

### **1. Le patient cirrhotique**

Une hépatite E aiguë peut être un facteur de décompensation d'une cirrhose qu'il faut systématiquement rechercher, notamment en cas d'ictère. Cependant plusieurs études n'ont pas montré d'augmentation de la mortalité chez ces patients (53).

Le VHE peut se surajouter à une hépatite alcoolique aiguë sévère contre indiquant la mise en place d'une corticothérapie (54).

Les cirrhotiques sont aussi plus à risque de forme grave. : 6 patients sur

7 cas hospitalisés pour hépatite fulminante étaient cirrhotiques. La mortalité peut alors être élevée de l'ordre de 70% (55).

## **2. Formes chroniques chez le patient immunodéprimé**

Sur les dix dernières années, il a été reporté des cas d'infection chronique chez les patients immunodéprimés : transplantés d'organes solides ou de cellules souches, patients infectés par le VIH, hémopathies sous chimiothérapie et patients en rhumatologie recevant de l'immunothérapie (56,57). Un seul cas d'infection persistante a été décrit chez une patiente lupique en rémission (58).

La majorité des cas sont dus au génotype 3. Un seul cas d'infection chronique par le génotype 4 a été décrit chez une patiente transplantée hépatique à Taiwan (59). Aucune infection chronique n'a été reportée pour les autres génotypes 1 et 2 (60).

Le caractère chronique est défini par la persistance d'ARN viral dans le sang et/ou les selles 3 mois à 6 mois après l'infection .

Cette infection est asymptomatique dans près de 70 % des cas et s'accompagne d'une élévation modérée des transaminases mais la progression de la fibrose peut être très rapide dans cette population.

### *a. Transplantés d'organes solides*

L'incidence de l'infection, déterminée par une PCR VHE positive, est de l'ordre de 0,9-3,2% et augmente jusqu'à 4,3 à 6,5 % en cas de cytolyse (61).

L'infection par le VHE semble arriver peu de temps avant la transplantation chez les patients ayant été testés positifs pour les anticorps anti-VHE en post greffe (62). Cependant, la séroprévalence peut varier selon les tests sérologiques employés, de 2,3% à 43,9 %. (Tableau 3).

Les facteurs de risque d'infection au cours du suivi sont un jeune âge lors de la greffe (<52 ans) et le fait d'avoir un greffon hépatique plutôt que rénal compte tenu d'une inflammation locale plus marquée (63).

Le mode de transmission est semblable à celui de la population générale bien qu'un seul cas de forme chronique transmise par un allo greffon hépatique ait été décrit en Allemagne (64).

Suite à la constatation d'une forte prévalence de l'ARN chez les donneurs de sang et de la proportion élevée de greffés ayant reçu du sang en péri-opératoire, il a été suggéré que la transfusion sanguine ait pu jouer un rôle dans leur contamination sans que cela ait pu être formellement démontré.

La séroprévalence du virus en pré-transplantation a été analysée dans le Sud-Ouest: les chiffres sont semblables à ceux des donneurs de sang dans cette région (14,7% versus 16,6%). Ces chiffres sont cependant plus élevés que ceux constatés chez les patients greffés hépatiques aux

Pays Bas ( 2,1%), en Allemagne (4%) et en Espagne ( 2,7% ) (62).

Parmi les patients transplantés d'organes solides, seulement 32% sont symptomatiques. L'asthénie est le principal symptôme, alors que l'ictère est rarement présent. Il existe une cytolysse modérée comparé aux sujets immunocompétents (300 vs 1000-3000 UI/L).

Le risque de développer une infection chronique a été évalué à plus de 60 % dans cette population de transplantés. En l'absence de traitement, 10 % d'entre eux développeront rapidement ( 3 à 5 ans ) une cirrhose. Cette progression rapide de la fibrose n'est pas liée à la charge virale et est plus rapide que celle observée en cas d'hépatite C chez le transplanté.

Les facteurs de risque d'infection chronique , en analyse multivariée , sont une immunosuppression par Tacrolimus plutôt que par Ciclosporine et un taux de plaquettes bas au moment du diagnostic. Effectivement, l'effet immunosuppresseur du Tacrolimus serait plus fort puisqu'on constate un taux de rejet aigu moindre sous ce traitement. Ainsi en cas d'infection, une réduction de dose peut jouer un rôle sur la clairance du virus (65). D'autres facteurs de risque ont été identifiés en analyse univariée : un délai court entre le diagnostic d'infection et le moment de la greffe, un taux de leucocytes et lymphocytes totaux bas, avec des CD2 + , CD3+ CD4 + diminués. Les patients transplantés ayant des taux élevés de transaminases ont plus de chance d'avoir une hépatite résolutive (66).

Des taux bas d'IgG anti-VHE ( <7 WHO IU/mL) ne semblent pas protéger contre une nouvelle infection les patients transplantés

d'organes préalablement immunisés (64).

Les mécanismes de cette persistance virale semblent faire jouer une interaction complexe entre la diversité du virus (quasi espèces) et la réponse immune de l'individu (10).

Après transplantation il semble exister une diminution progressive de la synthèse des IgG anti-VHE : cependant le délai avant disparition et les facteurs associés à leur perte ne sont pas élucidés.

Un traitement par Acide mycophénolique et Rapamycine pourrait diminuer la synthèse des IgG mais les études sont discordantes.

Il ne semble pas exister de cas de réactivation virale chez les patients greffés préalablement immunisés (62). Il a été observé, en cas de clairance virale incomplète, des cas de récurrence d'infection chez les patients transplantés hépatiques ayant reçu un second greffon. Cette observation n'a pas été faite pour les patients transplantés rénaux ayant eu une clairance complète du virus avant nouvelle greffe (67).

**Tableau 3 : Prévalence des IgG et PCR VHE chez les patients transplantés (68)**

Etudes	Nombre de patients	Type de greffe	Test sérologique	Prévalence (%)	
				IgG	PCR
<i>Abravanel et al (69)</i>	88	TCS	Wantai	36	-
<i>Buti et al (70)</i>	106	TR, TH	Biokits	2,3	
<i>Haagsma et al (71)</i>	285	TH	Genalabs	3,5	1,75
<i>Kamar et al (56)</i>	217 (b)	TR, TH, TRP	Abbott	13,5	6,5
<i>Knoenecke et al (72)</i>	52	TCS	Abbott	5,3	-
<i>Legrand-Abravanel et al (62)</i>	700	TR, TH, TRP	Adaltis	12,7	3,2
<i>Moal et al (73)</i>	1,350	TR	Adaltis	-	1,2
<i>Moal et al (74)</i>	160 (b)	TR	Adaltis	14	4,3
<i>Pas et al (75)</i>	1,200	TOS	Wantai	-	1
<i>Pischke et al (76)</i>	274	TC	Genelabs	11,3	1,5
<i>Pischke et al (77)</i>	226	TH	Abbott	4,4	0,9
<i>Riezebos-Brilman et al (78)</i>	468	TP	-	-	2,1
<i>Sinakos et al (79)</i>	76	TH	-	-	1,3

Abréviations :

(a) TCS= transplantation de cellules souches ; TR = transplantation rénale ; TH= transplantation hépatique ; TRP= transplantation rein pancréas ; TOS= transplantation organe solide ;

TC= transplantation cardiaque

(b) patients avec élévation des enzymes hépatiques

### ***b. Patients VIH***

Les facteurs d'exposition au VHE chez le patient VIH semblent similaires à ceux de la population générale, bien que la possibilité d'une transmission sexuelle soit controversée : une étude récente a démontré que les hommes homosexuels étaient plus à risque de s'infecter quel que soit leur statut VIH (80). Chez les patients VIH positifs, la séroprévalence des IgG anti VHE et de la PCR VHE positive varient, selon les cohortes, de 1,5-11,2 % et de 0-1,3 % respectivement (14).

L'infection chronique par le VHE ne survient que chez les sujets VIH ayant des taux de lymphocytes CD4 très bas ( $<250/\text{mm}^3$ ), faisant considérer la co-infection par le VHE comme une infection opportuniste qui peut rapidement mener à une cirrhose ( $<3$  ans) (81). Il n'a jamais été décrit de formes chroniques chez des patients ayant des taux  $>250/\text{mm}^3$ , cependant ils sont à risque d'hépatite grave ou fulminante comme dans la population générale. La poursuite du traitement antirétroviral peut alors poser problème.

Il est donc conseillé de rechercher cette co-infection chez tout patient VIH immunodéprimé présentant une cytolysse ou une fibrose inexpliquée.

*c. Patients en oncohématologie*

Des cas d'infection chronique du VHE ont été décrits chez des patients porteurs d'hémopathies recevant des chimiothérapies ou une greffe de cellules souches. Malgré la forte immunosuppression induite par la greffe de cellules souches, les cas de réactivation virale semblent rester faibles chez les patients préalablement IgG anti-VHE positifs (69).

La présentation clinique, bien souvent asymptomatique, est similaire aux patients transplantés d'organes solides. Une cytolyse modérée (500UI/L) peut être présente (82).

Il peut exister une clairance virale spontanée qui se produit lors du retour d'immunité mais cette situation peut être à risque d'hépatite aigüe grave.

Un cas de réactivation du VHE a été décrit après transplantation de cellules souches en Allemagne, ayant conduit au décès (83) .

***d. Patients sous biothérapie et immuno-modulateur***

Une étude française multicentrique récente avait pu montrer une évolution favorable en cas d'hépatite aigüe E chez des patients atteints de rhumatisme inflammatoire : aucun n'avait présenté de forme grave ou de forme chronique après suspension temporaire des traitements et/ou introduction de traitement antiviral (84).

Récemment, un cas d'hépatite chronique a pu être décrit chez un patient sous Anti-TNF et Méthotrexate (85). La recherche systématique du virus avant initiation au traitement pourrait donc être proposée (86).

***e. Hémodialysés chroniques***

De nombreuses études réalisées chez les hémodialysés chroniques ont montré une séroprévalence du virus variant de 0 à 39,6% selon le pays concerné. La prévalence plus élevée des IgG antiVHE chez les patients hémodialysés chroniques pourrait être liée à leur immunité altérée qui les rend plus sensibles aux infections et qui diminue les réponses immunitaires face aux stimuli antigéniques. La durée de la dialyse n'apparaît pas être un facteur de risque. Cependant, les raisons de cette prévalence élevée restent encore incertaines (87–90). Une piste intéressante est l'utilisation d'héparine dérivée de l'intestin grêle du porc (91).

## **C. Atteintes extra-hépatiques**

### **1. Manifestations neurologiques**

Il s'agit des manifestations extra-hépatiques les plus fréquentes liées aux génotypes 1 ou 3 qui peuvent s'observer au cours d'hépatite aigüe ou bien chronique.

Environ 150 cas ont été décrits , essentiellement en Europe liés au génotype 3 (92).

Les tableaux observés peuvent être en lien avec une atteinte neurologique périphérique ou centrale. On distingue 4 grandes entités : le syndrome de Guillain-Barré, le syndrome de Parsonage Turner, les méningoradiculites et les mononeuropathies multiples.

Les manifestations neurologiques sont alors au premier plan chez ces patients qui sont souvent anictériques et qui présentent une cytolyse très modérée.

La manifestation neurologique la mieux documentée est celle du Syndrome de Parsonage Turner (amyotrophie névralgique idiopathique) : typiquement, il existe des douleurs violentes des membres supérieurs et du cou à prédominance nocturne, puis s'en suit une faiblesse musculaire et une atrophie musculaire. En cas d'association avec le VHE , le phénotype est alors différent des formes « classiques » puisque ces patients sont plus à risque de développer une atteinte bilatérale asymétrique avec une extension plus sévère au plexus

brachial ou extra-brachial ( nerf phrénique essentiellement) (93). Dans une étude bi-centrique, 10.6 % des patients présentant ce syndrome avaient une infection VHE positive (94).

Tout comme le syndrome de Guillain Barré, caractérisé par une paralysie ascendante progressive, il existe un risque de séquelle dans ces deux maladies.

Les mécanismes physiopathologiques évoqués peuvent être dus à une réaction immunitaire ou être liés directement au virus.

En cas de syndrome de Guillain Barré et de syndrome de Parsonage Turner, les manifestations sont provoquées par un mimétisme moléculaire entre certaines particules infectieuses et des marqueurs cellulaires à la surface des cellules neuronales. Ce mécanisme a déjà été décrit pour le Syndrome de Guillain Barré et la bactérie *Campylobacter jejuni* (95).

Les méningoradiculites pourraient être provoquées par une action directe du virus sur les cellules neuronales ( neurotropisme) . Cette hypothèse a été confortée par la mise en évidence d'une répllication neuronale du génotype 3 dans des cellules du système nerveux central ( oligodendrocytes) et par la mise en évidence du virus dans le liquide céphalo-rachidien (13).

D'autres manifestations neurologiques ont été décrites : paralysie faciale périphérique, névrite vestibulaire, myosite.

## **2. Autres manifestations extra-hépatiques non neurologiques**

Divers cas ont été décrits avec :

- des atteintes rénales : glomérulonéphrite extra-membraneuse ou membrano-proliférative, cryoglobulinémie que ce soit chez les patients transplantés ou immunocompétents (96,97).
- des pancréatites aiguës dans des pays développés chez des patients ayant contractés le virus en zone d'endémie . Il s'agissait pour tous d'infection par un VHE génotype 1, aucun cas n'a été décrit pour le génotype 3 et 4 (98).
- des manifestations hématologiques : thrombopénie profonde après infection par le VHE génotype 1 et 3 ; anémie hémolytique auto-immune, syndrome d'activation macrophagique. Dans une étude anglaise, 25 % de patients infectés par le génotype 3 présentaient une gammapathie monoclonale de signification indéterminée, contre 1% de la population générale (99).
- myocardite, thyroïdite, myasthénie mais sans que de lien formel puisse être établi entre le virus et ces manifestations (100,101).

En conséquent, l'EASL recommande en 2018 de rechercher une infection par le VHE en cas de manifestations neurologiques précédemment détaillées, et ce, quel que soit le bilan hépatique. Une protéinurie doit être recherchée en cas d'infection par le VHE pouvant faire porter l'indication d'une biopsie rénale (42).

## **V. ANATOMOPATHOLOGIE**

Le diagnostic histologique n'est pas indispensable et est non spécifique. Les lésions histologiques sont diffuses à tout le lobule. Une hépatite cholestatique est souvent présente, caractérisée par une cholestase intracaniculaire et hépatocytaire marquée, un infiltrat inflammatoire modéré comportant essentiellement des polynucléaires et des cellules de Kupffer et des hépatocytes ballonnés avec des plages de nécrose focale.

## **VI. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE**

### **A. Évolution des marqueurs biologiques d'infection**

On constate, indépendamment du génotype et de la présentation clinique ( symptomatique ou non), une cytolyse hépatique.

Une cholestase peut être présente dans 10% des cas (102). Des formes cholestatiques ictériques prolongées ont été décrites (103).

Après une période d'incubation de 3 à 6 semaines, la cytolyse hépatique s'accompagne de l'apparition d'anticorps.

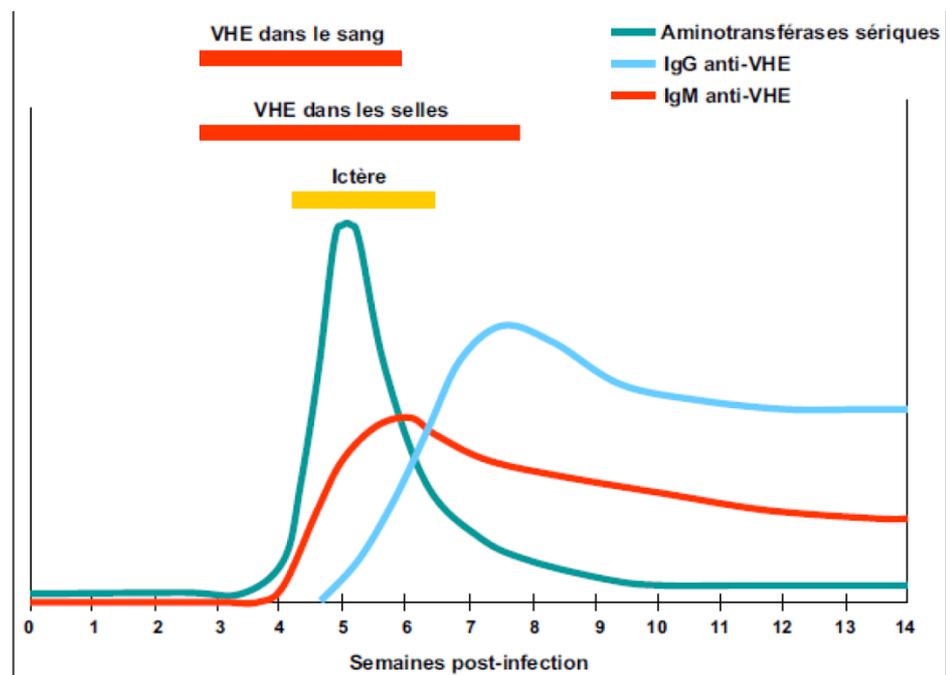
Les IgM anti-VHE apparaissent rapidement ( 2 à 4 semaines après la phase d'incubation) et sont donc un marqueur précoce d'infection. Ils peuvent rester détectables quelques mois après (jusqu'à 5-12 mois).

Les IgG apparaissent peu de temps après et persistent plusieurs années et sont donc un marqueur d'infection ancienne.

Les cinétiques des IgM et IgG anti-VHE semblent indépendantes de la présentation clinique. Cette présentation biologique est cependant modifiée chez les patients immunodéprimés, chez qui l'élévation des enzymes et le développement d'anticorps sont beaucoup moins importants, voire même absents.

L'ARN viral est détectable dans le sang et dans les selles avant la phase aiguë soit 3 semaines après l'infection. En cas d'infection aiguë

spontanément résolutive, la virémie se négative en 2 à 3 semaines, parallèlement à la normalisation des transaminases. La virémie peut être déjà négative si l'infection est vue tardivement. Le VHE peut persister dans les selles plus longtemps, jusqu'à 4-6 semaines. (Figure 6).



**Figure 6: évolution des marqueurs biologiques au cours de l'infection par le VHE**

## **B. Diagnostic indirect : sérologie**

Le diagnostic d'infection aiguë repose généralement sur la détection d'anticorps IgM spécifiques ( 95% des cas diagnostiqués). Cette

méthode est considérée comme suffisante dans les zones d'endémies chez le patient immunocompétent. Par contre chez le patient immunodéprimé, les IgM peuvent être négatifs lors de la phase aiguë. Il ne faut pas hésiter à recontrôler la sérologie en cas de forte suspicion d'infection aiguë car une réponse immune retardée peut expliquer leur négativité initiale.

La recherche des IgG anti-VHE peut être un marqueur d'infection ancienne ( apparition récente ou multiplication du titre). Ils sont utilisés lors des études de séroprévalence. Mais les troussees actuellement disponibles sur le marché ont des sensibilités et spécificités variables expliquant les grandes variations de résultats entre les études. Les IgG peuvent jouer un rôle protecteur contre une éventuelle réinfection (104). Chez le patient immunodéprimé, les IgG peuvent aussi être non détectés ( faux négatifs). Un seuil d'IgG anti-VHE inférieur à 7 UI/mL ne permet plus une protection efficace contre une nouvelle infection dans cette population (64).

### **C. Diagnostic direct**

Le diagnostic direct repose sur l'amplification du génome par RT-PCR, PCR nichée, ou PCR en temps réel en utilisant plusieurs couples d'amorces suivant les génotypes, à partir des régions les plus conservées du génome (région ORF2 chevauchant ORF3) (105).

La caractérisation du génotype peut être réalisée dans un second temps

par séquençage. Il existe parfois des faux négatifs en cas de polymorphisme. Cette technique est essentielle au diagnostic car il a été démontré lors de cas sporadiques survenant principalement dans des régions non endémiques pour le VHE, que la détection du virus par PCR est leur seul critère de diagnostic de certitude, en l'absence de détection des anticorps (soit par manque de sensibilité des tests sérologiques soit par absence de réponse sérologique).

En cas d'immunodépression, la recherche des anticorps peut être négative, et c'est donc la RT-PCR qui est la plus utile pour le diagnostic (106).

Cependant, cet examen nécessite de disposer des moyens d'un laboratoire spécialisé.

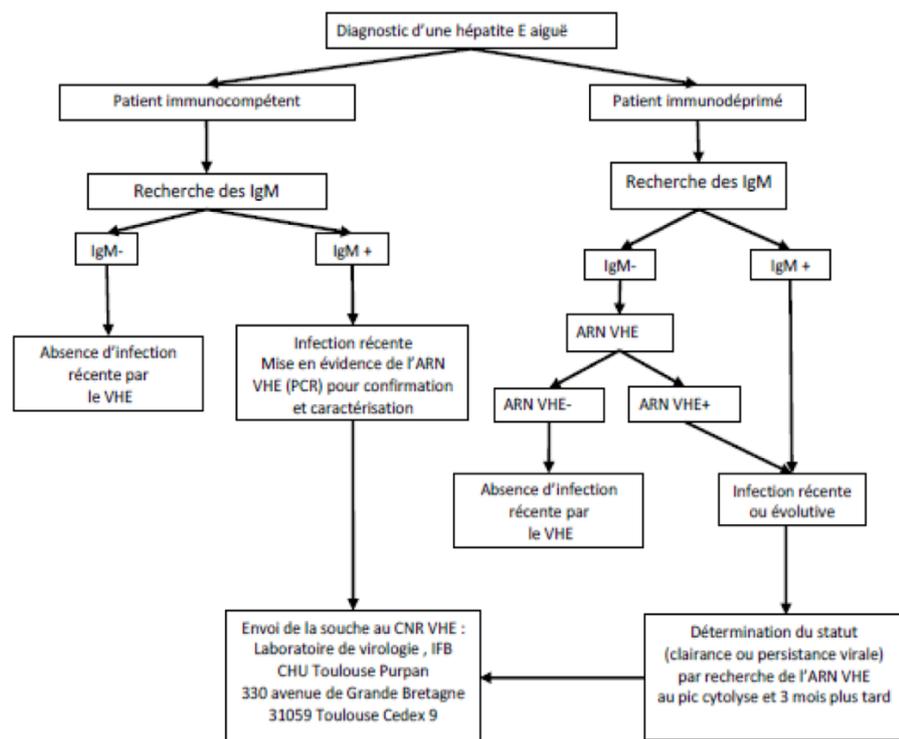
## **D. Alternatives diagnostiques**

Une alternative pour le diagnostic d'infection aiguë proposée aux laboratoires ne disposant pas de la technique moléculaire par RT-PCR, est la recherche d'antigène VHE (nouveau test rapide Wantai HEV-antigen) . La spécificité de ce test est de 100% et la sensibilité ne diffère pas entre les immunocompétents et immunodéprimés (91% et 88 %)(107). En cas de forme chronique et après traitement par Ribavirine, l'antigène peut persister plusieurs mois après clairance de l'ARN viral, laissant suggérer que leur présence n'est pas forcément liée à la présence de virions infectieux. Le rôle de ce test nécessite donc des

études ultérieures.

L'immunohistochimie de la protéine ORF2 peut être utilisée pour établir un diagnostic histopathologique de l'hépatite E avec une sensibilité et une spécificité comparable à la PCR (108).

Un algorithme des infections par le VHE a été proposé dès 2013 et a été validé par le CNR (figure 7) permettant d'accroître de manière substantielle le nombre d'infection à VHE répertorié en France (2).



**Figure 7 : algorithme décisionnel pour le diagnostic d'infection par le VHE (68)**

## VII. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Dans une étude de cohorte menée au Royaume Uni, il a été démontré que 13% des hépatites médicamenteuses (DILI= *drug induced liver injury*) étaient en réalité des infections par le VHE génotype 3. En effet, la plupart des patients étaient âgés et polymédicamentés ce qui pouvait entraîner un faux diagnostic de DILI en cas d'absence de tests diagnostiques pour le VHE. Un autre diagnostic différentiel est celui d'hépatite auto-immune, d'infection à EBV et bien entendu il convient de rechercher devant toute cytolyse une hépatite virale A, B ou C.

Chez les immunodéprimés, il faut toujours se méfier d'un rejet aigu ou chronique, d'une GVH, d'une hépatite médicamenteuse, d'une récurrence de la maladie initiale sur le greffon hépatique, d'un sepsis ou bien d'une réactivation virale EBV ou CMV.

## VIII. TRAITEMENT

### A. Chez l'immunocompétent

Ces patients ne nécessitent pas, en règle générale, de traitement antiviral puisqu'ils éliminent spontanément le virus.

Une surveillance clinique et biologique est cependant nécessaire afin de s'assurer de l'absence d'hépatite aigüe grave ou fulminante et de lever les mesures d'isolement à l'hôpital.

Des mesures d'hépatoprotection doivent être prises. Il n'y a pas de recommandations de traitement spécifique dans cette population. Cependant, quelques études ont proposé un traitement par Ribavirine en cas de formes sévères ou de manifestations extra-hépatiques notamment neurologiques: elle permettrait une normalisation rapide de la cytolyse et rendrait la charge virale indétectable. Cependant son utilité n'a pas pu être démontrée dans une population plus large (absence de bras contrôle). Par exemple, elle n'a pas montré d'efficacité dans l'accélération de la décroissance de la virémie chez les patients cirrhotiques ayant une hépatite aigüe E (109). La Ribavirine étant tératogène, elle ne peut être utilisée chez les femmes enceintes.

La Ribavirine peut être utilisée en cas de manifestations extra-hépatiques, notamment neurologiques, afin d'améliorer la

symptomatologie en agissant directement sur le système nerveux central (110).

## **B. Chez l'immunodéprimé**

Une réduction de dose des traitements immunosuppresseurs permet d'obtenir une clairance virale complète dans 30 % des cas (65).

En cas d'échec ou d'impossibilité de décroissance, des traitements antiviraux peuvent être proposés.

L'Interféron pégylé alpha est contre indiqué en cas de greffe rénale, pancréatique, cardiaque ou pulmonaire compte tenu d'un risque de rejet aigu par stimulation du système immunitaire. Cependant, il a pu montrer son efficacité chez un faible nombre de patients transplantés hépatiques et chez un patient en hémodialyse (111,112).

La Ribavirine en monothérapie est le traitement de choix en cas d'infection chronique chez le patient transplanté permettant près de 80 % de réponse virologique soutenue . Le mécanisme d'action est complexe et n'est pas totalement élucidé : il a été suggéré que cet analogue nucléosidique inhiberait de manière indirecte la réplication virale en déplaçant le pool en guanosine triphosphate ( GTP) et stimulerait la Th1 cytotoxique et inhiberait la voie Th2. En effet il a été démontré que l'infection chronique par le VHE est due à une altération de la voie lymphocytaire T (113). Il aurait aussi une action directe en inhibant la réplication virale en diminuant le taux d'ARN viral et en

induisant des mutations virales toxiques pour la cellule infectée (114).

La dose prescrite est de 10-12 mg/kg (dose médiane de 600 mg/j pouvant aller jusqu'à 1200 mg/j) par jour pendant 3 mois.

Une détection de l'ARN viral dans le sang et les selles doit être effectuée afin de déterminer l'arrêt de la monothérapie.

En cas d'échec du traitement, généralement dû à une diminution de dose suite à la survenue d'effets indésirables, celui-ci peut être poursuivi jusqu'à 6 mois. Il faut bien sûr s'assurer d'une bonne observance avant la prolongation du traitement.

Une lymphopénie à l'initiation du traitement, une PCR VHE positive à 1 mois de traitement, une PCR VHE positive dans les selles à l'arrêt du traitement, une baisse de la charge virale de moins de 0,5 log copies/mL à J7 de l'initiation du traitement sont des facteurs de risque d'échec au traitement.

Il n'existe pas de résistance génotypique à la Ribavirine. mais il peut préexister avant tout traitement, une mutation dans la région codant l'ARN polymérase ( G1634R) qui s'accompagne alors de charges virales élevées. Malgré l'augmentation de la capacité répliquative du virus, cette mutation n'a pas de retentissement sur l'efficacité du traitement (115).

Bien que l'efficacité de la Ribavirine soit la plus étayée dans les études, il n'existe cependant pas à ce jour, d'essai randomisé contre placebo.

Les effets indésirables de la Ribavirine sont doses dépendants : anémie, toux sèche, réaction cutanée. Une adaptation de dose est recommandée selon le taux d'hémoglobine et la fonction rénale (116).

Le Sofosbuvir, analogue nucléotidique actif sur l'ARN polymérase du virus de l'hépatite C, a montré une activité anti-VHE in vitro et nécessite des essais cliniques afin de prouver son efficacité (42).

Ces 2 options thérapeutiques ont pu être proposées chez les patients immunodéprimés mais non transplantés, en mono ou bithérapie.

## **IX. PRÉVENTION**

### **A. Individuelle**

#### **1. Mesures générales**

Il s'agit de mesures simples et efficaces qui permettent de prévenir la transmission des cas autochtones dans les pays développés :

- S'assurer d'une bonne hygiène personnelle en se lavant les mains après la toilette et avant le repas, après contact avec des animaux ou produits d'origine animale.
- En cas d'ingestion d'aliments à risque tels que les gibiers, le porc ou de foie de porc, fruits de mer crus ou mal cuits : nettoyer les ustensiles et les surfaces après préparation et cuire suffisamment les aliments (

« cuisson à cœur ») comme indiqué sur les étiquettes.

Des précautions doivent être prises chez les patients à risque de développer une infection chronique ou des formes graves : il leur est donc déconseillé de consommer ce type d'aliments.

Pour les professionnels au contact d'animaux, il existe des mesures d'hygiène simples qui peuvent leur être proposées telles que le port de gants ou de bottes.

La prévention de l'hépatite E pour un voyageur à destination en zones endémiques repose sur les recommandations aux voyageurs sur les risques entériques.

## **2. En cas d'infection VHE acquise**

Les patients qui présentent une infection aiguë doivent désinfecter la cuvette des toilettes après utilisation et appliquer les mesures d'hygiène des mains. Ces mesures doivent être poursuivies pendant au moins deux mois compte tenu d'une excrétion virale dans les selles plus longue que la période virémique. Ils doivent aussi éviter tout contact avec des personnes à risque de formes graves ( femmes enceintes) et à risque de passage à la chronicité ( immunodéprimés).

## **B. Collective**

Dans les pays en voie de développement, le réservoir est environnemental, alimenté par l'excrétion fécale des sujets infectés : une amélioration des conditions sanitaires et d'accès à l'eau potable est nécessaire mais pose le problème de financement de ces infrastructures dans ses pays déjà défavorisés. Selon un rapport de l'OMS, près de 2,5 milliards de personnes n'ont pas accès à un réseau d'assainissement à l'heure actuelle. Dans ces pays, la contamination de l'environnement par les souches zoonotiques pourrait jouer un rôle dans la contamination alimentaire, mais celle-ci est mal évaluée et reste donc difficile à prévenir.

Le risque transfusionnel, qui varie selon les pays étudiés, est soumis à débat. Par exemple, on peut rechercher depuis 2014 en France l'ARN viral avant transfusion après demande spécifique à l'EFS (plasma VHE négatif).

Un vaccin est disponible depuis 2011 uniquement en Chine ( Hecolin® ou HEV 239 ) basé sur un peptide recombinant du VHE composé de 239 aminoacides ( correspondant aux acides aminés de 368-606 du cadre de lecture ouvert ORF2 qui code pour la protéine de capsid du VHE). La séquence d'acides aminés est dérivée d'une souche chinoise du génotype 1.

Ce vaccin est destiné aux sujets sains âgés de 16 à 65 ans en Chine.

Le fabricant recommande l'administration intramusculaire de 3 doses à 0, 1 et 6 mois ( 0,5 mL contenant 30  $\mu$ g d'antigène recombinant) afin de permettre une séroconversion chez quasiment tous les patients.

L'efficacité vaccinale globale est de 93 % (IC à 95% 78,6%-97,9%) et confère une protection essentiellement contre le génotype 4, souche endémique en Chine. L'efficacité contre l'infection par les génotypes 2 et 3 n'est pas connue. Les anticorps anti-VHE induits par le vaccin voient leur taux décliner avec le temps chez la majorité des personnes vaccinées, mais demeurent détectables jusqu'à 4,5 ans après la première dose chez 86,8% des patients (117). Son efficacité dans le cadre d'une administration post exposition ou de lutte contre une flambée n'a pas encore été étudiée. En outre, aucune information n'est disponible sur la protection conférée par le vaccin contre les formes graves de la maladie accompagnée d'une insuffisance hépatique aigüe, problème particulièrement fréquent chez les femmes enceintes infectées par le VHE. L'OMS ne peut encore statuer sur une utilisation à plus grande échelle, en zone d'endémie .

**DEUXIEME PARTIE :**  
**TRAVAIL PERSONNEL**

## I. INTRODUCTION

Le virus de l'hépatite E est actuellement la première cause d'hépatite aiguë virale en France .

Le virus a la capacité d'induire une hépatite chronique chez les patients transplantés d'organes solides et peut être à l'origine d'une dysfonction du greffon (77). La progression de la fibrose est particulièrement rapide chez les patients immunodéprimés, 10% développeront une cirrhose. Les modes de transmission sont similaires à ceux de la population générale (65).

La séroprévalence est très variable selon le test utilisé et selon la capacité de l'individu à produire des anticorps. Le diagnostic direct par RT-PCR est recommandé dans cette population car les tests sérologiques peuvent être faussés. L'incidence de l'infection chronique, définie par une PCR VHE sang et/ou selles positive persistante 3 à 6 mois après l'infection, varie de 0,9- 3,2% et augmente jusqu'à 4,3 à 6,5 % en cas de cytololyse (61).

La présentation clinique est très variable d'un patient à l'autre, le plus souvent asymptomatique ou une asthénie, plus rarement, un ictère, avec la possibilité de présenter des manifestations extra-digestives, notamment neurologiques (92).

Une simple réduction des doses d'immunosuppresseurs permet dans 30 % des cas d'induire une clairance virale, un traitement par Ribavirine permet une réponse virologique soutenue dans quasiment 80% des cas

(65).

Il existe très peu de données de prévalence de l'infection virale E dans la population Antillaise et dans la Caraïbe (49,50).

L'objectif principal de notre étude est de déterminer la prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite E au cours du suivi des patients transplantés rénaux et hépatiques en Guadeloupe.

Les objectifs secondaires sont de déterminer par l'interrogatoire les modes de transmission du virus de l'hépatite E possibles en Guadeloupe.

## **II. MATÉRIELS ET MÉTHODES**

### **A. Patients**

L'étude « KARUHEP » est une étude prospective observationnelle unicentrique, portant sur la prévalence de l'hépatite E au cours du suivi des patients transplantés rénaux et hépatiques en Guadeloupe.

Tous les patients transplantés rénaux et/ou hépatiques suivis en Guadeloupe de Mars 2018 à Mars 2019 au CHU de Pointe à Pitre sont incluables, hormis les patients mineurs, les femmes enceintes ou

allaitantes et les personnes vulnérables ( sous tutelle ou curatelle ou privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative).

Notre travail vise à présenter les résultats préliminaires portant sur les patients inclus jusqu'au 26 juillet 2018.

## **B. Méthodes**

### **1. Tests diagnostiques du VHE et définition des cas**

Les IgM et les IgG dirigés contre le VHE ont été recherchés à partir des échantillons de sérum des patients en utilisant le test ELISA Wantai ( Wantai Biologic Pharmacy Enterprise co, Beijing, China) : la sensibilité et la spécificité de cette trousse est de 87,5% et 97,8% chez l'immunodéprimé (106) . Le seuil de détection était de 1,1 UI/mL. Un résultat était négatif si inférieur à 0,9 UI/mL.

L'ARN viral a été quantifié une seule fois en utilisant une PCR en temps réel ciblant la région ORF-3 avec un seuil de détection à 240 UI/MI (trousse FTD Hepatitis E RNA Fast track Diagnostic®).

Le diagnostic positif d'une infection récente portait sur la présence d'IgM et celle d'une infection ancienne sur la présence d'IgG, et une PCR positive signalait une réplication virale en cours.

## **2. Méthode de recueil de données**

Les données cliniques et épidémiologiques ont été recueillies à partir de l'interrogatoire et de l'examen clinique, l'histoire de la greffe a été retracée à partir des dossiers médicaux et les données biologiques à partir du serveur de résultats du CHU de Pointe à Pitre (TD-WEB) :

- données démographiques : âge, sexe, pays de naissance.
- données de greffe : type de greffon, nombre de mois écoulés depuis la greffe, statut du donneur, maladie initiale, traitement immunosuppresseur (induction et actuel).
- données cliniques : fièvre, asthénie, perte de poids, ictère, douleur abdominale, diarrhée, nausée/vomissement, signes d'hépatopathie chronique, arthro-myalgies, éruption cutanée, signes neurologiques
- facteurs de risques d'hépatite E : activités/ profession à risque, conditions d'hygiène au domicile, voyage en zone à risque, type d'eau consommée ( bouteille ou au robinet) , aliments à risque ( porc, boudin, gibier, abat, figatelli) et leur mode de cuisson, pratiques sexuelles, antécédent transfusionnel.
- données biologiques :
  - bilan hépatique ( ASAT, ALAT, GGT, PAL)

- Plaquettes, leucocytes, lymphocytes
- Sérologie Hépatite E avant greffe
- Sérologie hépatite E actuelle: IgM et IgG anti-VHE.
- PCR VHE dans le sang
- Dosage tacrolémie

### **3. Analyse statistique**

Les variables qualitatives ont été présentées par leur effectif (n) et leur pourcentage (%).

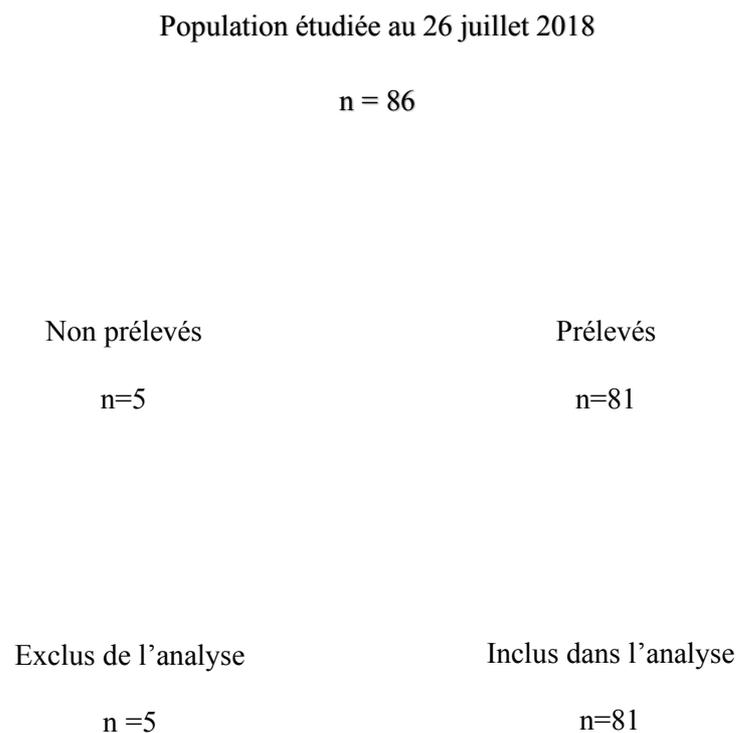
Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de médiane+/- extrêmes.

Une comparaison entre les patients ayant une sérologie et/ou PCR négative (témoins) et une sérologie et/ou PCR positive (cas) a été faite à l'aide du test de Chi<sup>2</sup> ou du test exact de Fisher pour les variables qualitatives et les tests de Student ou de Mann-Whitney ont été utilisés selon la normalité de la distribution des variables étudiées (test de Kolmogorov-Smirnov) pour les variables quantitatives. Pour l'ensemble des tests le risque d'erreur pris en compte a été de 5% ( $\alpha=0,05$ ). Le logiciel Epi info V7 a été utilisé.

### III. Résultats

#### A. Diagramme de flux

Entre le 22 Mars 2018 et le 26 Juillet 2018, 86 patients transplantés rénaux et/ou hépatiques ont été inclus au CHU de Pointe à Pitre dont 81 ont accepté les prélèvements biologiques au moment de l'analyse (figure 1).



**Figure 1 : Diagramme de flux**

## B. Caractéristiques des patients à l'inclusion

### 1. Caractéristiques démographiques

La médiane d'âge à l'inclusion était de 58 ans ( extrêmes 22-78 ans). Il s'agissait d'hommes dans 62,9 % des cas. La majorité des 81 patients inclus étaient originaires de la zone Caraïbe avec une nette prédominance en faveur des Antilles Françaises.

79% des patients avaient eu une greffe rénale. Seulement 17,3% des patients avaient reçu un greffon hépatique. Il existait 3 cas de double transplantation ( foie/rein). (Tableau 1).

**Tableau 1 : Caractéristiques démographiques**

<b>Nombre de patients</b>	N= 81
<b>Sexe ( Homme / Femme)</b>	51/30 (62,9/37,1)
<b>Age (ans) à l'inclusion</b>	58 [22-78]
<b>Pays de naissance</b>	
- Antilles Françaises	63 (78,8)
- France Métropolitaine	3 (3,8)
- Caraïbes hors Antilles Françaises	12 (15,0)
- Afrique	2 (2,5)

---

**Organe transplanté**

- Rein	64 (79,0)
- Foie	14 (17,3)
- Rein et Foie	3 (3,7)

---

**Statut du donneur**

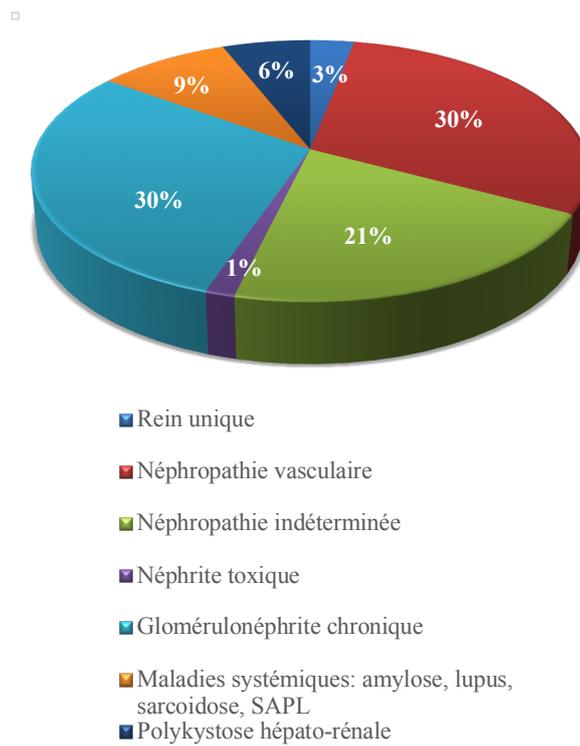
- Donneur cadavérique	77 (96,3)
- Donneur vivant	3 (3,7)

---

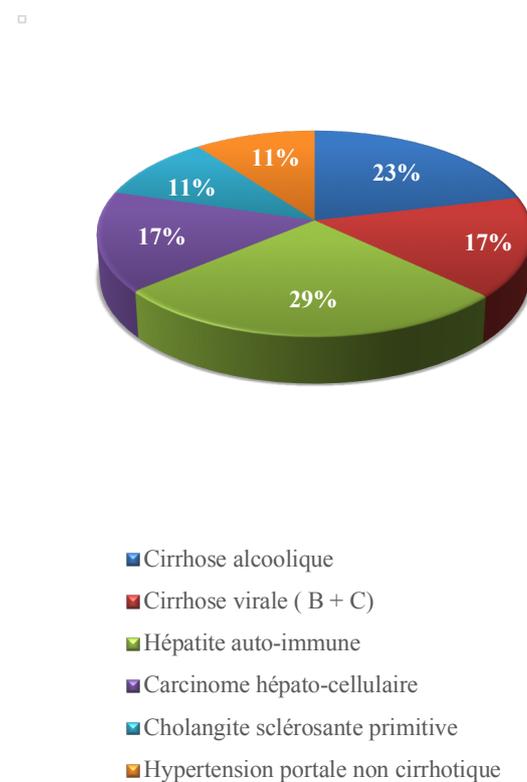
Les valeurs sont exprimées en n (%) et en médiane [extrême].

## 2. Indication de la greffe

Les principales causes de greffe rénale (figure 2) étaient une glomérulonéphrite chronique ( 30%) et une néphropathie vasculaire ( 30% ). Celles de greffe hépatique ( figure 3) étaient l'hépatite auto-immune avec ou sans cirrhose ( 29%) et la cirrhose alcoolique ( 23%).



**Figure 2 : Indications des transplantations rénales**



**Figure 3 : Indications des transplantations hépatiques**

### 3. Caractéristiques de l'immunodépression

L'âge médian global lors de la greffe était de 51 ans [15-71].  
( Tableau 2).

Les patients greffés rénaux avaient tendance à être greffés plus jeunes (médiane de 49,5 ans), et avaient un nombre de mois écoulés depuis la greffe plus court ( médiane 45,5 mois) que les patients transplantés hépatiques ou ayant eu une double greffe. La greffe la plus récente datait d'il y a 3 mois et la greffe la plus ancienne il y a presque 29 ans (347 mois).

55,6% des patients bénéficiaient d'un traitement par Tacrolimus.

La valeur cible de Tacrolémie était atteinte pour au moins 95,5 % des patients sous traitement.

Les patients étaient peu leucopéniques mais 29 patients (35,8%) présentaient une lymphopénie. La thrombopénie n'était présente que chez 10 patients soit 12,4% des cas.

Seulement 2 rejets ont été répertoriés : un pour infection de greffon rénal et un pour inobservance médicamenteuse.

**Tableau 2 : Caractéristiques de l'immunosuppression**

Type de greffon	Rein n= 64	Foie n=14	Rein + Foie n =3
<b>Age au moment de la greffe (ans)</b>	49,5 [24-71]	58 [15-68]	51 [46-62]
<b>Mois écoulés depuis la greffe</b>	45,5 [3-347]	73 [16-192]	158 [77-214]
<b>Traitement d'induction (IgIV ou Basixilimab)</b>	45 (70,3)	2 (14,3)	1 (33,3)
<b>Traitement immunosuppresseur en cours :</b>			
- Corticoïde	20 (31,3)	6 (42,9)	1 (33,3)
- Acide Mycophénolique	19 (29,7)	8 (57,2)	2 (66,6)
- Inhibiteurs de la Calcineurine	62 (96,9)	11(78,6)	1 (33,3)
- Aziathoprine	7 (10,9)	-	-
- Inhibiteurs de mTOR	-	2 (14,3)	1 (33,3)
<b>Nombre de patients sous Tacrolimus</b>	36 (56,3)	8 (57,2)	1 (33,3)
- Tacrolémie (ng/mL)	7 [4-21,8]	6,1 [3,3-9,7]	12
- Tacrolémie cible atteinte	35 (97,2)	7 (87,5)	1 (100)
- Tacrolémie <4 ng/mL	-	1 (7,2)	-
- Tacrolémie >15 ng/mL	1 (2,8)	-	-

**Nombres de patients  
avec :**

- Leucopénie	13 (20,3)	6 (42,9)	1 (33,3)
- Lymphopénie	23 (35,9)	5 (35,7)	1 (33,3)
- Thrombopénie	5 (7,8)	4 (28,6)	1 (33,3)

Les valeurs sont exprimées en n (%) et en médiane [extrême].

\* Normes laboratoire : Tacrolémie = 4-15 ng/mL ; Leucocytes = 4-10 G/L ; Lymphocytes = supérieur à 1 G/L.

\*\* Abréviations : Ig IV = immunoglobulines intra veineuses.

### **C. Prévalence hépatite E chez les patients transplantés rénaux et hépatiques**

4 patients étaient IgG anti-VHE positifs soit une prévalence de 4,94%.  
Cependant, tous les prélèvements étaient IgM anti-VHE et PCR VHE négatifs, ce qui témoigne d'une infection ancienne.

Parmi ces patients, il y avait autant d'hommes (50% ) que de femmes (50%).

3 patients étaient originaires de la Guadeloupe alors qu'une patiente était née à Madagascar.

3 patients ont été transplantés à 62, 63 et 64 ans au CHU de Pointe à

Pitre.

Un seul patient a bénéficié d'une double greffe foie- rein en Métropole (Paris) à l'âge de 62 ans.

La médiane du nombre de mois écoulés depuis la greffe était de 18 mois : la greffe la plus récente datait de seulement 4 mois et la plus ancienne d'il y a 77 mois.

Aucun dépistage du virus de l'hépatite E n'a été effectué avant la transplantation chez nos 81 patients hormis 1 patiente qui avait été dépistée dans le cadre d'un bilan d'hépatite fulminante mais pour laquelle la sérologie s'était avérée être négative.

## **IV. ANALYSE CAS TEMOINS**

### **A. Caractéristiques démographiques et clinico-biologiques**

Être né dans un pays endémique pour le VHE était associé à la présence d'IgG anti-VHE (  $p=0.09$ ). Le genre n'expliquait pas cette différence de statut ( $p=0.47$ ).

2 patients IgG positifs étaient asymptomatiques , 1 présentait une

asthénie et 1 autre des symptômes articulaires mais cela n'a pas montré de différence (  $p=0,27$  et  $0,25$ ).

Il n'y avait pas non plus de différence statistiquement significative sur le plan des paramètres biologiques ( NFS-Plaquettes et bilan hépatique) ( $p>0,05$ ). Mais on observait dans le groupe cas, une tendance à être plus cytolitique ( sur les ALAT) que les témoins (  $p= 0.10$ ). ( Tableau 4).

**Tableau 4 : Comparaison des caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des cas et des témoins**

	<b>Témoins (n =77)</b>	<b>Cas (n=4)</b>	<b>p value</b>
<b>Sexe</b>			
-Homme	49 (63,4)	2 (50)	0,47
-Femme	28 (36,4)	2 (50)	0,47
<b>Pays de naissance en zone d'endémie ( Afrique, Asie Sud Est, Amérique centrale)</b>	1 (1,3)	1 (25)	0,09
<b>Clinique :</b>			
-Asymptomatique	58 (75,3)	2 (50)	0,27
- Symptômes *	18 (23,4)	2 (50)	0,25
<b>ASAT &gt;32 UI/L</b>	10 (13)	-	0,58
<b>ALAT &gt;34 UI/L</b>	10 (13)	2 (50)	0,10
<b>GGT&gt;42 UI/L</b>	27 (35,1)	2 (50)	0,45
<b>PAL &gt;104/UI/l</b>	22 (28,6)	1 (25)	0,68

<b>Thrombopénie &lt; 150 G/L</b>	10 (13)	1 (25)	0,58
<b>Leucopénie &lt;4 G/L</b>	19 (24,7)	1 (25)	0,68
<b>Lymphopénie &lt;1 G/L</b>	25 (32,5)	3 (75)	0,42

Les valeurs sont exprimées en n (%).

\* Les signes cliniques étaient :asthénie, amaigrissement, fébricule, ictère, nausée, vomissement, signes d'hépatopathie chronique et manifestations extra-hépatiques ( neurologiques).

## **B. Comparaison des caractéristiques de la greffe**

Il existe une différence significative en terme d'âge : les patients IgG positifs étaient plus âgés que les patients du groupe témoins ( $p=0,0003$ ). et avaient un nombre de mois écoulés depuis la greffe plus faible ( $p=0,024$ ). La médiane du délai écoulé depuis la greffe était de 61 mois (extrêmes 3 et 347 mois) dans le groupe témoin et de 18 mois ( extrêmes 4 et 77 mois) dans le groupe cas.

Le fait d'être un jeune greffé (<6 mois) n'a pas montré de différence ( $p=0,39$ ).

Un traitement d'induction antérieur ainsi que le traitement immunosuppresseur en cours n'ont pas influencé le statut sérologique : en effet il n'y a pas de différence statistiquement significative pour les

patients sous Acide Mycophénolique ( $p=0,43$ ) et sous Sirolimus ( $p=0,95$ ). (Tableau 5)

**Tableau 5 : Comparaison des caractéristiques de la greffe des cas et des témoins**

	<b>Témoins (n=77)</b>	<b>Cas (n=4)</b>	<b>p value</b>
<b>Age médian lors de la greffe</b>	50 [15-71]	62,5 [ 62-64]	0,0003
<b>Greffon hépatique</b>	16 (20,8)	1 (25)	0,62
<b>Nombre de mois écoulés depuis la greffe</b>	61 [3-347]	18 [4-77]	0,024
<b>Type de donneur :</b>			
- cadavérique	66 (85,7)	4 (100)	0,55
- vivant apparenté	3 (3,9)	-	0,86
<b>Nombre jeunes greffés &lt; 6 mois</b>	7 (9,1)	1 (25)	0,34
<b>Traitement induction</b>	45 (58,5)	3 (75)	0,46
<b>Si oui,</b>			
- Immunoglobulines	34 (44,2)	3 (75)	0,24
- Basiliximab	8 (10,4)	-	0,65
<b>Traitement anti-rejet</b>			
- Corticoïde	62 (80,5)	4 (100)	0,43
- Acide mycophénolique	62 (80,5)	4 (100)	0,43
- Tacrolimus	50 (64,9)	3 (75)	0,57
- Ciclosporine	22 (28,6)	-	0,27
- Azathioprine	6 (7,8)	1 (25)	0,31
- Everolimus	2 (2,6)	-	0,90
- Sirolimus	1 (1,3)	-	0,95

Les valeurs sont exprimées en n (%) et médiane [ extrême].

## C. Étude des facteurs de risque d'exposition au VHE chez les cas et témoins

### 1. Par voie oro-fécale :

Les patients IgG positifs avaient tendance à avoir voyagé dans des zones de haute endémie ( Asie Sud Est, Afrique, Amérique Centrale) (  $p=0.07$ ). Les conditions d'hygiène et le type d'eau consommée étaient semblables dans les 2 groupes. Cependant, aucun patient ne consommait de l'eau du robinet seule (Tableau 6).

**Tableau 6 : Facteur de risque de transmission par voie oro-fécale**

	Témoins n=77	Cas n=4	p value
<b>Hygiène au domicile :</b>			
-eau potable	76 (98,7)	4 (100)	0,95
-sanitaire	77 (100)	4(100)	0,95
<b>Type consommation eau :</b>			
- eau en bouteille	54 ( 70,1)	3 (75)	0,66
- eau du robinet	-	-	-
- eau en bouteille + robinet	22 (28,6)	1 (25)	0,68
<b>Voyage en zone de haute endémie</b>			
- Asie Sud Est	3 (3,9)	0	0,86
- Afrique	4 (5,2)	1 (25)	0,23
- Amérique Centrale	1 (1,3)	1 (25)	0,09

Les valeurs qualitatives sont exprimées en n (%)

## 2. Par transmission zoonotique

Le type d'aliment consommé n'influçait pas le statut sérologique : porc ( $p= 0,73$ ), boudin ( $p=0,64$ ), gibier ( $p=0,64$ ), abat ( $p=0,24$ ) ou de saucisse de foie ( $p=0,27$ ).

Cependant, le mode de préparation du boudin (fait maison) semblait être associé à la présence des IgG ( $p= 0,06$ ). (Tableau 7).

Les cas n'avaient pas plus d'activités ou de contact à risque que les témoins (Tableau 8).

**Tableau 7 : Habitudes alimentaires**

Aliments consommés	Témoins n =77	Cas n =4	p value
<b>Porc</b>	71 (92,2)	4 (100)	0,73
- cru	1 (1,3)	-	0,95
- cuisson à « cœur »	62 (80,5)	4 (100)	0,58
- cru et cuit	2 (2,6)	-	0,90
<b>Boudin</b>	53 (68,8)	3 (75)	0,64
- acheté	30 (39)	4 (100)	0,30
- fait maison	7 (9,1)	2 (50)	0,06
- acheté + fait maison	12 (15,6)	1 (25)	0,51
<b>Gibier</b>	17 (22,1)	1 (25)	0,64
<b>Abat/tripes</b>	44 (57,1)	1 (25)	0,23
<b>Saucisse de foie de porc</b>	5 (6,5)	1 (25)	0,27

Les valeurs sont exprimées en n (%).

**Tableau 8 : Activités ou contact à risque**

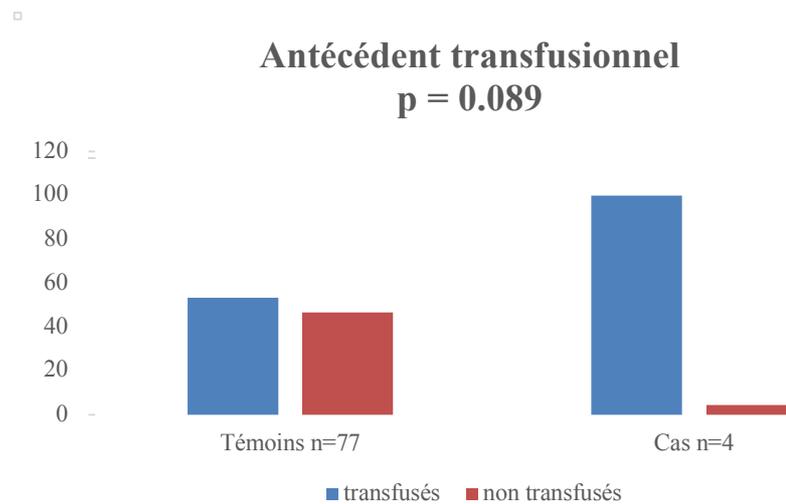
<b>Contact à risque</b>	<b>Témoins n =77</b>	<b>Cas n=4</b>	<b>p value</b>
<b>Activités</b>	64 (83,1)	2 (50)	0,15
- Élevage de porcs/lapin	25 (32,5)	2 (100)	0,41
- Pêche	17 (22)	2 (100)	0,23
- Chasse	3 (3,8)	-	0,86
- Abattoir	1 (1,3)	-	0,95
- Restauration	14 (18,2)	1 (50)	0,57
- Assainisseur	4 (5,2)	-	0,82
<b>Animaux au domicile (lapin)</b>	2 (2,6)	-	0,9

Les valeurs sont exprimées en n (%).

### **3. Antécédent transfusionnel**

Les 4 patients IgG positifs avaient reçu des produits sanguins labiles par le passé contre 53,3 % des témoins ( $p= 0,089$ ). (figure 3).

Avant la greffe, l'antécédent transfusionnel n'était pas significatif ( $p=0,16$ ). Par contre après la greffe, il avait une tendance à l'être ( $p=0,059$ ).



**Figure 3 : Comparaison antécédent transfusionnel**

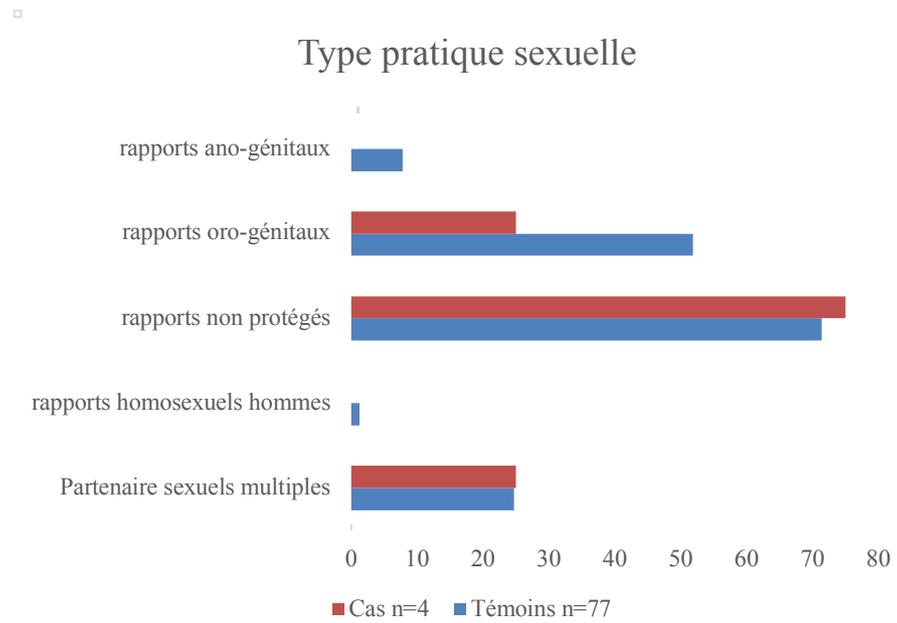
Les valeurs sont exprimées en n (%).

#### 4. Autres facteurs de risque :

59 témoins (76,6% ) avaient un antécédent de dialyse contre 3 cas (75%) sans que cela soit significatif (p=0,66). Il n'y avait pas non plus de différence entre les 2 groupes, que la dialyse ait eu lieu avant (p=0,7) ou après la greffe (p=0,17). La durée médiane de dialyse était de 39,5 mois [3-213] pour les témoins et de 44 mois {27-57] pour les cas sans que cela ne soit significatif (p=0,37).

Aucun des 4 cas ne pratiquait des rapports entre hommes ou des rapports ano-génitaux. Il n'a pas été démontré d'association avec le fait

d'avoir des rapports sexuels non protégés (0,68) , multiples (p=0,69) ou des rapports oro-génitaux (p= 0,66).(figure 4)



**Figure 4 : Pratique sexuelle**

Les valeurs sont exprimées en n (%).

## V. DISCUSSION

Les seules données de prévalence concernant la Guadeloupe placent celle-ci comme zone de faible prévalence pour l'hépatite E (49).

Nous nous sommes donc intéressés au dépistage de la population de transplantés car il s'agit d'immunodéprimés à haut risque d'infection chronique par le VHE (64). Cette étude a été proposée aux greffés hépatiques dans la mesure où le VHE est une cause de dysfonction du greffon qu'il faut systématiquement rechercher (77). Par ailleurs, la greffe rénale étant disponible en Guadeloupe, contrairement à la greffe hépatique qui a lieu en Métropole, ceci nous a incité à faire participer les patients greffés rénaux du CHU de Pointe à Pitre.

Les patients étaient homogènes en terme d'immunosuppression : le traitement antirejet était efficace et bien toléré au regard du faible taux de rejet et du peu de toxicité hématologique observés.

La prévalence des IgG anti-VHE chez les transplantés rénaux et hépatiques suivis en Guadeloupe était de 4,94% (4 cas) mais aucun cas d'infection récente ou active n'a été détecté dans notre analyse préliminaire. Les performances variables des tests sérologiques et la précision des tests effectués par PCR dans chaque centre ne permettent pas d'avoir une définition claire de la séroprévalence et de l'incidence de l'infection par le VHE chez les transplantés. Il est donc difficile de comparer les études entre elles (68). Ces résultats doivent être donc pris avec prudence. Nous avons utilisé le test ELISA Wantai dont le seuil

de détection est validé par les normes OMS (106). Tous les tests immuno-enzymatiques utilisés peuvent détecter les 4 génotypes majeurs du VHE : il n'existe donc qu'un seul sérotype. Il n'a pas été décrit, à ce jour, de fausse réactivité avec un autre agent pathogène.

Un des biais de notre étude peut être le faible effectif ne nous ayant pas encore permis d'identifier des patients IgM et/ou une PCR positifs.

Lors de l'étude comparative nous n'avons pas retrouvé de différence clinico-biologique entre les cas et les témoins. Cependant deux observations peuvent être faites : un cas a présenté une diarrhée à 5 mois de la greffe ayant nécessité une hospitalisation en Métropole : le bilan étiologique n'a pas pu déterminer si une infection virale E était présente ( contexte de surdosage en Acide Mycophénolique et de Microsporidiose). D'autre part, les cas avaient une tendance à être plus cytolytiques sur les ALAT. Il s'agit probablement d'une association fortuite car la PCR VHE était négative.

Les taux d'IgG étaient respectivement de 1,4 UI/mL, 7,7 UI/mL ; 10,6 UI/ml et 12,9 UI/mL. Or un taux inférieur à 7 UI/mL ne protégerait pas ces patients contre une nouvelle infection virale (64) . Aucun dépistage contre l'hépatite E n'a été effectué avant transplantation : nous n'avons pas pu évaluer la survenue d'une éventuelle séroconversion au cours de leur suivi, ce qui nous aurait permis de dater l'infection. Pourtant il n'existe pas de recommandation actuellement sur le dépistage systématique du VHE avant la greffe mais l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) suggère de « éventuellement réaliser un test destiné à vérifier

l'existence d'une immunité vis-à-vis du virus en recherchant les IgG » chez les personnes à risque.

La durée exacte de la réponse des anticorps IgG anti-VHE reste incertaine. Dans une étude, les anticorps IgG anti-VHE étaient détectables chez près de la moitié des patients immunocompétents qui avaient eu une hépatite E 14 ans auparavant, or la réponse humorale est altérée chez l'immunodéprimé (118). A l'heure actuelle, il n'a pas été observé de cas de réactivation virale chez les transplantés d'organes solides qui étaient IgG positifs. Il n'y a donc pas intérêt à réaliser un monitoring ultérieur de la PCR VHE chez ces 4 patients sauf s'ils présentent des manifestations clinico-biologiques en faveur d'une hépatite.

La population était jeune au moment de la greffe avec un âge médian de 51 ans, ceci est un facteur de risque connu d'infection par le virus. Pourtant nos 4 cas ont été greffés à des âges plus tardifs, entre 62 et 64 ans, ce qui nous laisse supposer une infection antérieure à la greffe. De plus, il a été reconnu que la séroprévalence des IgG augmente avec l'âge dans les pays industrialisés (44).

La greffe hépatique est aussi un facteur de risque d'infection de VHE, pourtant nous ne retrouvons aucun patient avec une infection récente ou active chez les transplantés hépatiques, ceci est probablement dû à leur faible proportion (17%).

Un traitement par Acide Mycophénolique ou Sirolimus pourrait entraîner une diminution de la synthèse des anticorps avec le temps mais les études sont discordantes: nous n'avons pas retrouvé de

différence entre les cas et les témoins lors de l'analyse des traitements immunosuppresseurs (62).

L'étude des facteurs d'exposition a révélé que le risque sanitaire local n'a pas été identifié comme facteur de risque potentiel de transmission du VHE dans notre étude. Cependant, un de nos patients décrit avoir eu un épisode d'ictère sur l'île à l'âge de 10 ans : à cette époque il ne disposait pas de toilettes et buvait de l'eau du puits non potable. Il est probable que cet ictère soit en rapport avec une hépatite B guérie ( test sérologique positif). De plus, nous ne connaissons pas la durée de réponse des anticorps : il se peut qu'il ait pu se réinfecter dans le cadre de son travail, en tant qu'aide-soignant, car alors soumis à une exposition aux selles lors des toilettes. Aucun de nos patients ne consommait de l'eau du robinet seul, la majorité d'entre eux avait pris l'initiative de boire de l'eau en bouteille après la greffe afin de diminuer tout risque infectieux : boire de l'eau en bouteille est associé à un taux d'IgG bas (44). Tous les cas infectés par le VHE avaient soit voyagé dans une zone à risque ( Asie du Sud Est, Amérique du Sud, Afrique), par exemple dans un contexte professionnel ( hôtesse de l'air), soit avaient vécu dans un pays à risque ( Madagascar).

La consommation d'aliments à risque tel que le porc, gibier ou abats n'a pas montré de différence dans les 2 groupes : ceci peut s'expliquer par le mode de cuisson du porc aux Antilles : la viande se consomme ici bien cuite permettant ainsi d'inactiver le virus (13). Même si cette différence n'est pas significative, chaque cas avait consommé un aliment à risque par le passé ( figatteli, abats ou gibiers). Le boudin,

autre spécialité des Antilles n'a pas montré de surrisque à être consommé. Par contre, le fait de préparer du boudin montre une tendance à s'infecter, sûrement car les personnes manipulent directement du sang frais de l'animal.

Tous les patients IgG positifs avaient des antécédents transfusionnels : soit avant la greffe ( 2 patients), soit après transplantation ( 1 patient) et avant/ après ( 1 patient). Tous les produits sanguins sont capables de transmettre le virus bien que ce type de transmission ne soit pas majoritaire dans cette population (119). L'EASL recommande toutefois de rechercher une infection par le VHE chez les transplantés en cas de cytolyse après transfusion (42). Les antécédents de dialyse ainsi que la durée de suppléance ne sont pas apparus comme facteur de risque d'exposition bien que la prévalence des IgG anti-VHE puisse être élevée chez les hémodialysés chroniques (0-39%) (90).

Une de nos patientes IgG positive transplantée en décembre 2016 avait reçu un traitement antiviral C de 2013 à 2014 par Interferon + Ribavirine puis par Sofosbuvir + Ribavirine permettant l'obtention d'une virémie négative. Il se peut que le traitement par Ribavirine ait contribué à la clairance du VHE en cas de virémie évitant ainsi un passage à la chronicité lors de la greffe.

## **VI. CONCLUSION**

Cette étude constitue un résultat encourageant pour étendre le dépistage du VHE chez les patients immunodéprimés suivis au CHU de Pointe à Pitre. En effet, nous avons pu démontrer que les transplantés suivis en Guadeloupe ont eu une infection ancienne tout en écartant une infection active qui aurait eu des conséquences néfastes pour les patients.

Nous avons aussi pu déterminer les modes de transmissions probables du VHE sur le territoire et les corrélés aux habitudes alimentaires de la population Guadeloupéenne.

La prévention et le dépistage chez le transplanté sont essentiels face à l'augmentation de l'incidence de l'infection dans le Monde.

**TROISIEME PARTIE:**

**RÉFÉRENCES**

**BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, Wittenborn JS, Wiersma ST. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*. avr 2012;55(4):988-97.
2. Rapport activité annuel CNR VHE : <http://www.cnrvha-vhe.org>.
3. Gupta DN, Smetana HF. The histopathology of viral hepatitis as seen in the Delhi epidemic (1955-56). *Indian J Med Res*. janv 1957;45(Suppl.):101-13.
4. 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*. juin 1980;68(6):818-24.
5. 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*. 25 oct 1980;2(8200):876-9.
6. Balayart MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze E., Braginsky DM, Savinov AP, et al. Evidence for a Virus in Non-A, Non-B Hepatitis Transmitted via the Fecal-Oral Route. *Intervirology*. 1983;20(1):23-31.
7. Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, Luk KC, Young LM, Fry KE, et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science*. 16 mars 1990;247(4948):1335-9.
8. Yarbough PO, Tam AW, Fry KE, Krawczynski K, McCaustland KA, Bradley DW, et al. Hepatitis E virus: identification of type-common epitopes. *J Virol*. nov 1991;65(11):5790-7.
9. Meng J, Dai X, Chang JC, Lopareva E, Pillot J, Fields HA, et al. Identification and characterization of the neutralization epitope(s) of the hepatitis E virus. *Virology*. 30 sept 2001;288(2):203-11.

10. Lhomme S, Abravanel F, Dubois M, Sandres-Saune K, Rostaing L, Kamar N, et al. Hepatitis E Virus Quasispecies and the Outcome of Acute Hepatitis E in Solid-Organ Transplant Patients. *Journal of Virology*. 15 sept 2012;86(18):10006-14.
11. Williams TP, Kasorndorkbua C, Halbur PG, Haqshenas G, Guenette DK, Toth TE, et al. Evidence of extrahepatic sites of replication of the hepatitis E virus in a swine model. *J Clin Microbiol*. sept 2001;39(9):3040-6.
12. Geng Y, Zhao C, Huang W, Harrison TJ, Zhang H, Geng K, et al. Detection and assessment of infectivity of hepatitis E virus in urine. *J Hepatol*. janv 2016;64(1):37-43.
13. Drave SA, Debing Y, Walter S, Todt D, Engelmann M, Friesland M, et al. Extra-hepatic replication and infection of hepatitis E virus in neuronal-derived cells. *Journal of Viral Hepatitis*. juill 2016;23(7):512-21.
14. Kamar N, Izopet J, Pavio N, Aggarwal R, Labrique A, Wedemeyer H, et al. Hepatitis E virus infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 16 nov 2017;3:17086.
15. Johne R, Trojnar E, Filter M, Hofmann J. Thermal Stability of Hepatitis E Virus as Estimated by a Cell Culture Method. Schaffner DW, éditeur. *Applied and Environmental Microbiology*. 15 juill 2016;82(14):4225-31.
16. Barnaud E, Rogée S, Garry P, Rose N, Pavio N. Thermal Inactivation of Infectious Hepatitis E Virus in Experimentally Contaminated Food. *Applied and Environmental Microbiology*. 1 août 2012;78(15):5153-9.
17. Smith DB, Simmonds P, members of the International Committee on the Taxonomy of Viruses Hepeviridae Study Group, Jameel S, Emerson SU, Harrison TJ, et al. Consensus proposals for classification of the family

Hepeviridae. *Journal of General Virology*. 1 oct 2014;95(Pt\_10):2223-32.

18. Van der Poel WHM, Meng X-J, Koenig M, Harrison TJ, Oliveira-Filho EF, Johne R, et al. Proposed reference sequences for hepatitis E virus subtypes. *Journal of General Virology*. 1 mars 2016;97(3):537-42.

19. Schlauder GG, Mushahwar IK. Genetic heterogeneity of hepatitis E virus. *J Med Virol*. oct 2001;65(2):282-92.

20. Lee G-H, Tan B-H, Chi-Yuan Teo E, Lim S-G, Dan Y-Y, Wee A, et al. Chronic Infection With Camelid Hepatitis E Virus in a Liver Transplant Recipient Who Regularly Consumes Camel Meat and Milk. *Gastroenterology*. févr 2016;150(2):355-357.e3.

21. Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Reviews in Medical Virology*. janv 2006;16(1):5-36.

22. Bouquet J, Tesse S, Lunazzi A, Eloit M, Rose N, Nicand E, et al. Close Similarity between Sequences of Hepatitis E Virus Recovered from Humans and Swine, France, 2008–2009. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. nov 2011 [cité 17 juill 2018];17(11). Disponible sur: [http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/11/11-0616\\_intro.htm](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/11/11-0616_intro.htm)

23. Grandadam M, Tebbal S, Caron M, Siriwardana M, Larouze B, Koeck JL, et al. Evidence for hepatitis E virus quasispecies. *J Gen Virol*. nov 2004;85(Pt 11):3189-94.

24. Naik SR, Aggarwal R, Salunke PN, Mehrotra NN. A large waterborne viral hepatitis E epidemic in Kanpur, India. *Bull World Health Organ*. 1992;70(5):597-604.

25. Renou C, Gobert V, Locher C, Moumen A, Timbely O, Savary J, et al.

Prospective study of Hepatitis E Virus infection among pregnant women in France. *Virology Journal*. 2014;11(1):68.

26. Jilani N, Das BC, Husain SA, Baweja UK, Chattopadhyaya D, Gupta RK, et al. Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy: Hepatitis E virus and fulminant hepatic failure. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 18 avr 2007;22(5):676-82.

27. Anty R, Ollier L, Péron JM, Nicand E, Cannavo I, Bongain A, et al. First case report of an acute genotype 3 hepatitis E infected pregnant woman living in South-Eastern France. *Journal of Clinical Virology*. mai 2012;54(1):76-8.

28. Shalimar, Acharya SK. Hepatitis E and Acute Liver Failure in Pregnancy. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. sept 2013;3(3):213-24.

29. Bose PD, Das BC, Hazam RK, Kumar A, Medhi S, Kar P. Evidence of extrahepatic replication of hepatitis E virus in human placenta. *Journal of General Virology*. 1 juin 2014;95(Pt\_6):1266-71.

30. Zehender G, Ebranati E, Lai A, Luzzago C, Paladini S, Tagliacarne C, et al. Phylogeography and phylodynamics of European genotype 3 hepatitis E virus. *Infect Genet Evol*. juill 2014;25:138-43.

31. Guillois Y, Abravanel F, Miura T, Pavio N, Vaillant V, Lhomme S, et al. High Proportion of Asymptomatic Infections in an Outbreak of Hepatitis E Associated With a Spit-Roasted Piglet, France, 2013. *Clinical Infectious Diseases*. 1 févr 2016;62(3):351-7.

32. Pr PERON. Hépatite A et E.

33. Izopet J, Dubois M, Bertagnoli S, Lhomme S, Marchandeu S, Boucher S, et al. Hepatitis E Virus Strains in Rabbits and Evidence of a Closely Related Strain in Humans, France. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. août 2012

[cité 7 juin 2018];18(8). Disponible sur:  
[http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/18/8/12-0057\\_article.htm](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/18/8/12-0057_article.htm)

34. Pavio N, Meng X-J, Doceul V. Zoonotic origin of hepatitis E. *Current Opinion in Virology*. févr 2015;10:34-41.

35. Colson P, Borentain P, Queyriaux B, Kaba M, Moal V, Gallian P, et al. Pig Liver Sausage as a Source of Hepatitis E Virus Transmission to Humans. *The Journal of Infectious Diseases*. 15 sept 2010;202(6):825-34.

36. Namsai A, Louisirirothanakul S, Wongchinda N, Siripanyaphinyo U, Virulhakul P, Puthavathana P, et al. Surveillance of hepatitis A and E viruses contamination in shellfish in Thailand: Hepatitis A and E viruses in shellfish. *Letters in Applied Microbiology*. déc 2011;53(6):608-13.

37. Crossan C, Baker PJ, Craft J, Takeuchi Y, Dalton HR, Scobie L. Hepatitis E Virus Genotype 3 in Shellfish, United Kingdom. *Emerging Infectious Diseases*. déc 2012;18(12):2085-7.

38. Brassard J, Gagné M-J, Généreux M, Côté C. Detection of human food-borne and zoonotic viruses on irrigated, field-grown strawberries. *Appl Environ Microbiol*. mai 2012;78(10):3763-6.

39. Chaussade H, Rigaud E, Allix A, Carpentier A, Touzé A, Delzescaux D, et al. Hepatitis E virus seroprevalence and risk factors for individuals in working contact with animals. *J Clin Virol*. nov 2013;58(3):504-8.

40. Matsubayashi K, Kang J-H, 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*. juill 2008;48(7):1368-75.

41. Colson P, Coze C, Gallian P, Henry M, De Micco P, Tamalet C.

Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerging Infect Dis.* avr 2007;13(4):648-9.

42. Dalton HR, Kamar N, Baylis SA, Moradpour D, Wedemeyer H, Negro F. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *Journal of Hepatology.* juin 2018;68(6):1256-71.

43. Petrik J, Lozano M, Seed CR, Faddy HM, Keller AJ, Prado Scuracchio PS, et al. Hepatitis E. *Vox Sanguinis.* janv 2016;110(1):93-103.

44. Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C, Saune K, Arnaud C, Pelletier B, et al. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors: HEV seroprevalence in France. *Hepatology.* avr 2016;63(4):1145-54.

45. Pillonel J, Gallian P, Sommen C, Couturier E, Piquet Y, Djoudi R, et al. [Assessment of a transfusion emergent risk: the case of HEV]. *Transfus Clin Biol.* nov 2014;21(4-5):162-6.

46. 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. *Journal of Medical Virology.* févr 2008;80(2):289-93.

47. Mansuy J, Sauné K, Rech H, Abravanel F, Mengelle C, L'Homme S, et al. Seroprevalence in blood donors reveals widespread, multi-source exposure to hepatitis E virus, southern France, October 2011. *Eurosurveillance.* 14 mai 2015;20(19):21127.

48. Jean Marie Peron. Hepatitis E: some unresolved questions. Dossier thématique;

49. Labo Gascogne. Hépatite E, une zoonose méconnue, première cause d'hépatite aigüe en France. *Le courrier de la biologie médicale:* mai 2016;

50. The global prevalence of hepatitis E virus infection and susceptibility: a systematic review.
51. Kumar A, Saraswat VA. Hepatitis E and Acute-on-Chronic Liver Failure. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. sept 2013;3(3):225-30.
52. Dalton HR, Fellows HJ, Stableforth W, Joseph M, Thurairajah PH, Warshaw U, et al. The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. nov 2007;26(10):1429-35.
53. Blasco-Perrin H, Madden RG, Stanley A, Crossan C, Hunter JG, Vine L, et al. Hepatitis E virus in patients with decompensated chronic liver disease: a prospective UK/French study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. sept 2015;42(5):574-81.
54. Rudler M, Thibault V, Mouri S, Akhavan S, Mallet M, Charlotte F, et al. Hepatitis E infection in patients with severe alcoholic hepatitis: is there a place for systematic screening? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. déc 2015;27(12):1367-71.
55. Péron JM, Bureau C, Poirson H, Mansuy JM, Alric L, Selves J, et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *Journal of Viral Hepatitis*. mai 2007;14(5):298-303.
56. Kamar N, Selves J, Mansuy J-M, Ouezzani L, Péron J-M, Guitard J, et al. Hepatitis E Virus and Chronic Hepatitis in Organ-Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine*. 21 févr 2008;358(8):811-7.
57. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent Carriage of Hepatitis E Virus in Patients with HIV Infection. *New England Journal of Medicine*. 3 sept 2009;361(10):1025-7.

58. Grewal P, Kamili S, Motamed D. Chronic hepatitis E in an immunocompetent patient: A case report: Grewal, Kamili, and Motamed. *Hepatology*. janv 2014;59(1):347-8.
59. Wu C-H, Ho C-M, Tsai J-H, Sun H-Y, Hu R-H, Lee P-H. First Case Genotype 4 Hepatitis E Infection After a Liver Transplant. *Exp Clin Transplant*. 2017;15(2):228-30.
60. Naik A, Gupta N, Goel D, Ippagunta SK, Sharma RK, Aggarwal R. Lack of evidence of hepatitis E virus infection among renal transplant recipients in a disease-endemic area. *Journal of Viral Hepatitis*. avr 2013;20(4):e138-40.
61. Kamar N, Abravanel F, Lhomme S, Rostaing L, Izopet J. Hepatitis E virus: Chronic infection, extra-hepatic manifestations, and treatment. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. févr 2015;39(1):20-7.
62. Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, Lhomme S, Mansuy J-M, Muscari F, et al. Hepatitis E Virus Infection without Reactivation in Solid-Organ Transplant Recipients, France. *Emerging Infectious Diseases*. janv 2011;17(1):30-7.
63. Schlosser B, Stein A, Neuhaus R, Pahl S, Ramez B, Krüger DH, et al. Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. *Journal of Hepatology*. févr 2012;56(2):500-2.
64. Abravanel F, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, Mansuy J-M, Muscari F, Sallusto F, et al. Hepatitis E Virus Reinfections in Solid-Organ-Transplant Recipients Can Evolve Into Chronic Infections. *Journal of Infectious Diseases*. 15 juin 2014;209(12):1900-6.
65. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C,

et al. Factors Associated With Chronic Hepatitis in Patients With Hepatitis E Virus Infection Who Have Received Solid Organ Transplants. *Gastroenterology*. mai 2011;140(5):1481-9.

66. Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, Garrouste C, Dubois M, Mansuy J, et al. Characteristics of Autochthonous Hepatitis E Virus Infection in Solid-Organ Transplant Recipients in France. *The Journal of Infectious Diseases*. 15 sept 2010;202(6):835-44.

67. Kamar N, Izopet J, Rostaing L. No Reactivation of Hepatitis E Virus After Kidney Retransplantation. *American Journal of Transplantation*. févr 2012;12(2):507-8.

68. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection 2014. *Clin Microbiol Rev*. janv 2014;27(1):116-38.

69. Abravanel F, Mansuy J-M, Huynh A, Kamar N, Alric L, Peron J-M, et al. Low risk of hepatitis E virus reactivation after haematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Clinical Virology*. juin 2012;54(2):152-5.

70. Buti M, Cabrera C, Jardi R, Castells L, Esteban R. Are recipients of solid organ transplantation a high-risk population for hepatitis E virus infection? *Liver Transplantation*. janv 2010;16(1):106-7.

71. Haagsma EB, Niesters HGM, van den Berg AP, Riezebos-Brilman A, Porte RJ, Vennema H, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transplantation*. oct 2009;15(10):1225-8.

72. Koenecke C, Pischke S, Heim A, Raggub L, Bremer B, Raupach R, et al. Chronic hepatitis E in hematopoietic stem cell transplant patients in a low-endemic country? *Transplant Infectious Disease*. févr 2012;14(1):103-6.

73. Moal V, Legris T, Burtsey S, Morange S, Purgus R, Dussol B, et al.

Infection with hepatitis E virus in kidney transplant recipients in southeastern France. *Journal of Medical Virology*. mars 2013;85(3):462-71.

74. Moal V, Motte A, Kaba M, Gerolami R, Berland Y, Colson P. Hepatitis E virus serological testing in kidney transplant recipients with elevated liver enzymes in 2007–2011 in southeastern France. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. mai 2013;76(1):116-8.

75. Pas SD, de Man RA, Mulders C, Balk AHMM, van Hal PTW, Weimar W, et al. Hepatitis E virus infection among solid organ transplant recipients, the Netherlands. *Emerging Infect Dis*. mai 2012;18(5):869-72.

76. Pischke S, Stiefel P, Franz B, Bremer B, Suneetha PV, Heim A, et al. Chronic hepatitis e in heart transplant recipients. *Am J Transplant*. nov 2012;12(11):3128-33.

77. Pischke S, Suneetha PV, Baechlein C, Barg-Hock H, Heim A, Kamar N, et al. Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. janv 2010;16(1):74-82.

78. Riezebos-Brilman A, Puchhammer-Stöckl E, van der Weide HY, Haagsma EB, Jaksch P, Bejvl I, et al. Chronic hepatitis E infection in lung transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. mars 2013;32(3):341-6.

79. Sinakos ε., Gioula G, Liava C, Papa A, Papadopoulou E, Tsakni E, et al. Prevalence of hepatitis E in liver transplant recipients in Greece. *Epidemiology and Infection*. 5 juill 2018;1-3.

80. Payne BAI, Medhi M, Ijaz S, Valappil M, Savage EJ, Gill ON, et al. Hepatitis E Virus Seroprevalence among Men Who Have Sex with Men, United Kingdom. *Emerging Infectious Diseases*. févr 2013;19(2):333-6.

81. Neukam K, Barreiro P, Macías J, Avellón A, Cifuentes C, Martín-Carbonero L, et al. Chronic Hepatitis E in HIV Patients: Rapid Progression to Cirrhosis and Response to Oral Ribavirin. *Clinical Infectious Diseases*. 1 août 2013;57(3):465-8.
82. Gauss A, Wenzel JJ, Flechtenmacher C, Navid MH, Eisenbach C, Jilg W, et al. Chronic hepatitis E virus infection in a patient with leukemia and elevated transaminases: a case report. *J Med Case Rep*. 2 oct 2012;6:334.
83. Pfefferle S, Frickmann H, Gabriel M, Schmitz N, Günther S, Schmidt-Chanasit J. Fatal course of an autochthonous hepatitis E virus infection in a patient with leukemia in Germany. *Infection*. août 2012;40(4):451-4.
84. Bauer H, Luxembourger C, Gottenberg J-E, Fournier S, Abravanel F, Cantagrel A, et al. Outcome of Hepatitis E Virus Infection in Patients With Inflammatory Arthritides Treated With Immunosuppressants: A French Retrospective Multicenter Study. *Medicine*. avr 2015;94(14):e675.
85. van Bijnen STA, Ledebøer M, Martens HA. Chronic hepatitis E in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab and methotrexate. *Rheumatology*. 10 déc 2016;kew388.
86. Behrendt P, Lüth S, Dammermann W, Drave S, Brown RJP, Todt D, et al. Exacerbation of hepatitis E virus infection during anti-TNF $\alpha$  treatment. *Joint Bone Spine*. mars 2017;84(2):217-9.
87. Scotto G, Aucella F, Grandaliano G, Martinelli D, Querques M, Gesuete A, et al. Hepatitis E in hemodialysis and kidney transplant patients in south-east Italy. *World Journal of Gastroenterology*. 21 mars 2015;21(11):3266-73.
88. Courtney MG, O'Mahoney M, Albloushi S, Sachithanandan S, Walshe J, Carmody M, et al. Hepatitis E virus antibody prevalence. *Lancet*. 22 oct

1994;344(8930):1166.

89. Abdel Hady SI, El-Din MS, El-Din ME. A high hepatitis E virus (HEV) seroprevalence among unpaid blood donors and haemodialysis patients in Egypt. *J Egypt Public Health Assoc.* 1998;73(3-4):165-79.

90. Kamar N, Abravanel F, Mansuy J-M, Peron J-M, Izopet J, Rostaing L. Infection par le virus de l'hépatite E en dialyse et après transplantation. *Néphrologie & Thérapeutique.* avr 2010;6(2):83-7.

91. Harrison A, Scobie L, Crossan C, Parry R, Johnston P, Stratton J, et al. Hepatitis E seroprevalence in recipients of renal transplants or haemodialysis in southwest England: A case-control study. *Journal of Medical Virology.* févr 2013;85(2):266-71.

92. Dalton HR, Kamar N, van Eijk JJJ, Mclean BN, Cintas P, Bendall RP, et al. Hepatitis E virus and neurological injury. *Nature Reviews Neurology.* févr 2016;12(2):77-85.

93. van Eijk JJJ, Dalton HR, Ripellino P, Madden RG, Jones C, Fritz M, et al. Clinical phenotype and outcome of hepatitis E virus-associated neuralgic amyotrophy. *Neurology.* 29 août 2017;89(9):909-17.

94. van Eijk JJJ, Madden RG, van der Eijk AA, Hunter JG, Reimerink JHJ, Bendall RP, et al. Neuralgic amyotrophy and hepatitis E virus infection. *Neurology.* 11 févr 2014;82(6):498-503.

95. Islam Z, Gilbert M, Mohammad QD, Klaij K, Li J, van Rijs W, et al. Guillain-Barré Syndrome-Related *Campylobacter jejuni* in Bangladesh: Ganglioside Mimicry and Cross-Reactive Antibodies. Bereswill S, éditeur. *PLoS ONE.* 27 août 2012;7(8):e43976.

96. Pischke S, Behrendt P, Manns MP, Wedemeyer H. HEV-associated

cryoglobulinaemia and extrahepatic manifestations of hepatitis E. *The Lancet Infectious Diseases*. août 2014;14(8):678-9.

97. Kamar N, Mansuy JM, Esposito L, Legrand-Abravanel F, Peron JM, Durand D, et al. Acute hepatitis and renal function impairment related to infection by hepatitis E virus in a renal allograft recipient. *Am J Kidney Dis*. janv 2005;45(1):193-6.

98. Deniel C, Coton T, Brardjanian S, Guisset M, Nicand E, Simon F. Acute pancreatitis: A rare complication of acute hepatitis E. *Journal of Clinical Virology*. juill 2011;51(3):202-4.

99. Woolson KL, Forbes A, Vine L, Beynon L, McElhinney L, Panayi V, et al. Extra-hepatic manifestations of autochthonous hepatitis E infection. *Aliment Pharmacol Ther*. déc 2014;40(11-12):1282-91.

100. Belbezier A, Deroux A, Sarrot-Reynauld F, Larrat S, Bouillet L. Myasthenia Gravis Associated with Acute Hepatitis E Infection in Immunocompetent Woman. *Emerging Infectious Diseases*. mai 2014;20(5):908-10.

101. Premkumar M, Rangegowda D, Vashishtha C, Bhatia V, Khumuckham JS, Kumar B. Acute viral hepatitis e is associated with the development of myocarditis. *Case Reports Hepatol*. 2015;2015:458056.

102. Le virus de l'hépatite E. CNR; 2012.

103. Mechnik L, Bergman N, Attali M, Beergabel M, Mosenkis B, Sokolowski N, et al. Acute hepatitis E virus infection presenting as a prolonged cholestatic jaundice. *J Clin Gastroenterol*. déc 2001;33(5):421-2.

104. Khuroo MS, Kamili S, Dar MY, Moecklii R, Jameel S. Hepatitis E and long-term antibody status. *Lancet*. 22 mai 1993;341(8856):1355.

105. Jothikumar N, Cromeans TL, Robertson BH, Meng XJ, Hill VR. A broadly reactive one-step real-time RT-PCR assay for rapid and sensitive detection of hepatitis E virus. *Journal of Virological Methods*. janv 2006;131(1):65-71.
106. Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Lhomme S, Miedougé M, Peron J-M, Alric L, et al. Performance of anti-HEV assays for diagnosing acute hepatitis E in immunocompromised patients. *Journal of Clinical Virology*. déc 2013;58(4):624-8.
107. Trémeaux P, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, Peron J-M, Alric L, Kamar N, et al. Performance of an antigen assay for diagnosing acute hepatitis E virus genotype 3 infection. *Journal of Clinical Virology*. juin 2016;79:1-5.
108. Lenggenhager D, Gouttenoire J, Malehmir M, Bawohl M, Honcharova-Biletska H, Kreutzer S, et al. Visualization of hepatitis E virus RNA and proteins in the human liver. *J Hepatol*. sept 2017;67(3):471-9.
109. MOGNO J. L'hépatite aiguë E chez le patient immunocompétent : cas particulier du patient cirrhotique.
110. Del Bello A, Arné-Bes MC, Lavayssière L, Kamar N. Hepatitis E virus-induced severe myositis. *Journal of Hepatology*. nov 2012;57(5):1152-3.
111. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Esposito L, Cardeau-Desangles I, et al. Pegylated Interferon- $\alpha$  for Treating Chronic Hepatitis E Virus Infection after Liver Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. mars 2010;50(5):e30-3.
112. Kamar N, Abravanel F, Garrouste C, Cardeau-Desangles I, Mansuy JM, Weclawiak H, et al. Three-month pegylated interferon-alpha-2a

therapy for chronic hepatitis E virus infection in a haemodialysis patient. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 août 2010;25(8):2792-5.

113. Suneetha PV, Pischke S, Schlaphoff V, Grabowski J, Fytily P, Gronert A, et al. Hepatitis E virus (HEV)-specific T-cell responses are associated with control of HEV infection. *Hepatology*. mars 2012;55(3):695-708.

114. Graci JD, Cameron CE. Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses. *Reviews in Medical Virology*. janv 2006;16(1):37-48.

115. Lhomme S, Kamar N, Nicot F, Ducos J, Bismuth M, Garrigue V, et al. Mutation in the Hepatitis E Virus Polymerase and Outcome of Ribavirin Therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. mars 2016;60(3):1608-14.

116. Kamar N, Chatelut E, Manolis E, Lafont T, Izopet J, Rostaing L. Ribavirin pharmacokinetics in renal and liver transplant patients: evidence that it depends on renal function. *Am J Kidney Dis*. janv 2004;43(1):140-6.

117. Zhang J. Long-Term Efficacy of a Hepatitis E Vaccine.pdf. *New England Journal of Medicine*. 5 mars 2015;

118. Sultankhuroo M. Hepatitis E and long-term antibody status. *The Lancet*. mai 1993;341(8856):1355.

119. Lhomme S, Bardiaux L, Abravanel F, Gallian P, Kamar N, Izopet J. Hepatitis E Virus Infection in Solid Organ Transplant Recipients, France. *Emerging Infectious Diseases*. févr 2017;23(2):353-6.

**UFR SCIENCES MEDICALES HYACINTHE BASTARAUD****SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admise à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modérée en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

**UNIVERSITE DES ANTILLES  
FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD**

**DEMANDE D'IMPRIMATUR**

Thèse pour obtenir le grade de Docteur en Médecine  
(Spécialité Médecine Générale - Médecine Spécialisée)

Présentée par : Mlle FIGEAC Marion.....  
Né(e) le ..08/07/1989..... à Toulouse.....  
Département... Haute Garonne..... Pays... France.....

Et  
Intitulée... Prévalence de l'hépatite E au cours du suivi des patients transplantés rénaux et  
hépatiques en Guadeloupe.....

Jury proposé

Président : Mme ou M le Professeur... PERON Jean Marie.....  
Juges : Mme ou M le Professeur... BREUREC Sébastien.....  
Mme ou M le Professeur... LANNUZEL Annie.....  
Mme ou M le Professeur... SAILLARC Eric.....  
Mme ou M le Professeur... GELU SIMEON Moana.....

<p>Vu Toulouse ( 28/6/18 ) Pointe-À-Pitre, le Le Président de Thèse</p> <p><i>Professeur Jean-Marie PERON</i> Service d'Hépatologie-Entérologie CHU/FURFAN - TSA 40031 31059 TOULOUSE Cedex 9</p>	<p>Pour accord Pointe-À-Pitre, le Le Doyen de la Faculté de Médecine</p> <p><i>Professeur Raymond CESAIRE</i></p>
<p>..... AUTORISE A SOUTENIR ET A IMPRIMER LA THESE</p>	
<p>Pointe-À-Pitre, le .....</p> <p>Le président de l'Université des Antilles</p> <p><i>Eustasc JANKY</i></p>	
<p><i>Michel GEOFFROY</i></p> <p>Pour le Président de l'Université des Antilles Le Vice-Président du Conseil d'Administration</p>	

(1) Cet imprimé doit être obligatoirement dactylographié

**NOM ET PRENOM :** FIGEAC Marion

**SUJET DE LA THÈSE :**

Prévalence de l'hépatite E au cours du suivi des patients transplantés rénaux et hépatiques en Guadeloupe.

**THÈSE : MEDECINE**

**Qualification :** Médecine spécialisée

**ANNEE :** 2017-2018

**NUMERO D'IDENTIFICATION :** 2018ANTI0311

**MOTS CLEFS :** Hépatite E, immunodéprimés, hépatite aigüe et chronique, IgM anti VHE, IgG anti VHE, PCR VHE, prévalence.

**RESUMÉ DE LA THÈSE**

**Introduction :**

L'hépatite E est la première cause d'hépatite aigüe en France, cependant nous n'avons que très peu de données aux Antilles Guyane. L'objectif de notre étude est de déterminer la prévalence de l'hépatite E au cours du suivi des transplantés rénaux (TR) et hépatiques (TH) en Guadeloupe et de déterminer les modes de transmission éventuels.

**Matériels et méthodes :**

Dans cette étude préliminaire, 81 patients ont été inclus et analysés entre Mars et Juillet 2018. La recherche du virus s'effectuait par test ELISA Wantai (IgM + IgG) et PCR VHE sang.

**Résultats :**

Les patients étaient pour 93,8 % caribéens, de sexe masculin (62,9%) avec un âge médian à la greffe de 51 ans [15-71], et majoritairement des TR (79%). Les traitements immunosuppresseurs étaient bien tolérés.

La prévalence des IgG VHE était de 4,94 % (4 cas). Aucun patient n'était IgM ni PCR VHE positif. L'étude comparative des cas VHE+ aux témoins VHE- a montré que les cas étaient significativement plus âgés lors de la greffe (62,5 vs 50 ans ;  $p=0,0003$ ) avec un délai d'immunosuppression plus faible (18 vs 61 mois ;  $p=0,024$ ). Il n'y avait pas de différence clinico-biologiques, ni selon le traitement utilisé. Les facteurs de risque d'exposition identifiés étaient une tendance aux voyages ou la naissance dans une zone de haute endémie pour le VHE ( $p= 0,07$ );( $p= 0,09$ )), une consommation de boudin fait maison ( $p=0,06$ ), et des antécédents transfusionnels ( $p= 0,089$ ). Il n'a pas été mis en évidence de sur-risque chez les patients hémodialysés ( $p>0,17$ ), ni selon le type de pratique sexuelle ( $p>0,66$ ).

**Conclusion :**

La séroprévalence des IgG antiVHE chez les TR et TH en Guadeloupe est faible, estimée à 4,94%, témoignant d'une infection ancienne. Un dépistage systématique de la sérologie VHE avant et après greffe doit être préconisé. La poursuite du suivi de cette cohorte sera utile afin de s'assurer de l'absence d'infection chronique.

**JURY**

**Président :** Pr Jean Marie PERON

**Juges :** Pr Sébastien BREUREC

Pr Annie LANNUZEL

Dr Éric SAILLARD

Dr Moana GELU SIMEON