

THÈSE
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 13 octobre 2022

Par M. BECQUART Adrien

L'HÉPATITE E CHRONIQUE EN 2022

Membres du jury :

Présidente : Madame le Professeur ROMOND Marie-Bénédicte, PU, Faculté de Pharmacie Lille

Directeur : Monsieur le Docteur ALIDJINOUE Enagnon Kazali, MCU-PH, CHU de Lille

Assesseurs : Madame la Docteur BOCKET Laurence, PH, CHU de Lille
Madame la Docteur TINEZ Claire, PH, CH de Valenciennes
Monsieur le Docteur FAURE Emmanuel, MCU-PH, CHU de Lille

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87

M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86

M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87

Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A ma présidente de jury,

Madame le Professeur Marie-Bénédicte Romond
Professeur des Universités

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à cette thèse, soyez assurée de ma reconnaissance et mon profond respect.

A mes assesseurs,

Madame la Docteur Laurence Bocket,
Praticien Hospitalier
Laboratoire de virologie
Centre Hospitalier et Universitaire de Lille

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury et d'apporter votre regard expérimenté à ce travail, je vous en suis très reconnaissant. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame la Docteur Claire Tinez,
Praticien Hospitalier
Laboratoire d'immuno-sérologie
Centre Hospitalier de Valenciennes

Tu me fais l'honneur de participer à ce jury, je te remercie de ta disponibilité, ton écoute, ta patience et ta pédagogie durant cet internat. Sois assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Emmanuel Faure
Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
Service Universitaire des maladies infectieuses
Centre Hospitalier et Universitaire de Lille

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ce travail et de l'intérêt que vous avez porté à ce sujet. Soyez assuré de ma plus sincère considération.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Enagnon Kazali Alidjinou
Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
Service de virologie
Centre Hospitalier et Universitaire de Lille

Merci Kazali de m'avoir fait l'honneur d'accepter de m'encadrer dans ce travail de thèse. Merci pour tous ces conseils avisés ainsi que pour ta bienveillance. Sois assuré de ma gratitude et de mon profond respect. Je te remercie également pour toutes les connaissances que tu m'as apportées tout au long de mon stage.

A Pauline,
A mes parents,
A mon frère,
A ma famille,
A mes amis,
A mes co-internes,

Les mots ne suffisent pas pour décrire toute l'estime et l'amour que je vous porte. Merci pour votre affection, votre esprit de camaraderie, votre complicité et merci de m'avoir toujours soutenu. Je vous dédie cette thèse, aboutissement d'une période studieuse de ma vie.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	13
TABLE DES MATIERES	17
INDEX DES FIGURES	19
INDEX DES TABLEAUX	21
ABRÉVIATIONS	23
INTRODUCTION	25
I. Chapitre 1- Généralités sur l'hépatite E	27
1.1. Le virus de l'hépatite E	27
1.1.1. Découverte et historique	27
1.1.2. Taxonomie et classification	27
1.1.3. Structure	29
1.1.4. Génome et protéines.....	30
1.1.5. Cycle de réplication du VHE	32
1.2. Infection par le VHE	35
1.2.1. Epidémiologie.....	35
1.2.2. Pouvoir pathogène	43
1.2.3. Diagnostic au laboratoire	48
1.2.4. Traitement.....	50
1.2.5. Mesures de prévention.....	50
II. Chapitre 2- L'hépatite E chronique	53
2.1. Définition de l'hépatite chronique	53
2.2. Réponse immunitaire et physiopathologie.....	53
2.2.1. Réponse immunitaire innée	53
2.2.2. Réponse immunitaire adaptative.....	55
2.2.3. Physiopathologie de l'hépatite E chronique	56
2.3. Populations à risque.....	57

2.3.1. Transplantés d'organe solide	57
2.3.2. Patients atteints d'hémopathie maligne.....	58
2.3.3. Patients vivant avec le VIH	60
2.3.4. Autres patients à risque	61
2.4. Facteurs de risque d'évolution vers une hépatite E chronique	62
2.4.1. Facteurs viraux.....	62
2.4.2. Facteurs de l'hôte.....	65
2.5. Manifestations cliniques des hépatites E chroniques	67
2.6. Cinétique des marqueurs biologiques au cours de l'hépatite E chronique	68
2.6.1. Transaminases.....	68
2.6.2. Anticorps anti-VHE.....	68
2.6.3. Charge virale ARN VHE	69
2.6.4. Stratégie de dépistage de l'hépatite chronique	69
2.7. Evolution sans traitement	70
2.8. Stratégie thérapeutique et évolution.....	71
2.8.1. Diminution de l'immunosuppression.....	71
2.8.2. La ribavirine	72
2.8.3. Les interférons α -pégylés.....	75
2.8.4. Autres traitements	75
2.8.5. En pratique.....	77
CONCLUSION.....	79
PERSPECTIVES	81
BIBLIOGRAPHIE.....	83

INDEX DES FIGURES

Figure 1 Arbre phylogénétique des Hepeviridae d'après le Traité de Virologie Médicale, Société Française de Microbiologie, 2019 (5)	28
Figure 2 Structure du virus de l'hépatite E.....	29
Figure 3 Capside icosaédrique du Virus de l'hépatite E d'après ViralZone 2020 Swiss Institute of Bioinformatics.....	30
Figure 4 Génome et protéines du VHE d'après le Traité de Virologie Médicale, Société Française de Microbiologie, 2019 (5).....	32
Figure 5 Cycle de réplication du VHE d'après le Traité de Virologie Médicale, Société Française de Microbiologie, 2019 (5)	34
Figure 6 Répartition mondiale des génotypes du VHE d'après Kamar et coll, 2017 (6)	35
Figure 7 Transmission du VHE d'après Van der Poel 2014 (35)	37
Figure 8 Séroprévalence en France en 2016 d'après Mansuy et coll, 2016 (34)	43
Figure 9 Les manifestations extra-hépatiques et leurs possibles mécanismes d'après Pischke et coll, 2017 (69)	47
Figure 10 Cinétique des marqueurs de diagnostic virologique au cours de l'hépatite E aiguë d'après Kamar et coll, 2017 (6).....	49
Figure 11 Logigramme du diagnostic d'une hépatite E aiguë d'après le Traité de Virologie Médicale, Société Française de Microbiologie, 2019 (5)	50
Figure 12 Interférence du VHE sur la réponse antivirale innée d'après Lhomme et coll, 2020 (80).....	55
Figure 13 Comparaison des séquences HVR des virus Kernow et LBPR d'après Nguyen et coll, 2012 (131).....	65
Figure 14 Modèles histologiques des biopsies du foie prélevées chez un patient atteint d'une infection chronique par le VHE d'après Lhomme et coll, 2016 (158)....	71
Figure 15 Algorithme du traitement pour les patients immunodéprimés transplantés d'organe solide d'après Kamar et coll, 2017 (6).	78

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 Prévalence de l'ARN du VHE et des IgG anti-VHE chez les donneurs de sang de différents pays d'après Kamar et coll, 2017 (6).....	39
Tableau 2 Les manifestations extra-hépatiques associées à l'infection par le VHE d'après Kamar et coll, 2017 (6).....	46

ABRÉVIATIONS

AAs	Acides aminés
ACLF	Acute on chronic liver failure
ALA	Alanine
ARN	Acide ribonucléique
ARNsg	ARN subgénomique
Asn	Asparagine
CAP	Coiffe
CHC	Carcinome hépatocellulaire
CTL	Lymphocyte T cytotoxique
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
Domaine M	Domaine middle
Domaine P	Domaine protruding
Domaine S	Domaine shell
EASL	European Association for the Study of the Liver
EIF	Eukaryotic initiation factor (facteur d'initiation eucaryotique)
eVHE	VHE enveloppé
GvHD	Graft versus Host Disease
HVR	Domaine hypervariable
IC	Intervalle de confiance
IFN	Interféron
IgG	Immunoglobuline Gamma
ISGs	Gènes stimulés par l'interféron
IL	Interleukine
iLNH	Lymphome non hodgkinien indolent
IL-1Ra	Interleukin 1 receptor antagonist
IMPDH	Inosine-5'-monophosphate déshydrogénase
IRF	Facteur de régulation des interférons
Kb	Kilobase
kDa	Kilodalton
LNH	Lymphome non hodgkinien
LT	Lymphocyte T
MTX	Méthotrexate

NANB	Non-A non-B
NK	Natural Killer
NLRP3	NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3
ORF	Open reading frame (cadre de lecture ouvert)
ORF2c	ORF2 clivée
ORF2g	ORF2 glycosylée
ORF2i	ORF2 non glycosylée (infectieuse)
P	P-value
PAL	Phosphatases alcalines
PCP	Domaine papaine cystéine protéase
PD-1	Programmed cell death 1
PKR	Protéine Kinase R
PolyA	Polyadénilé
PRO	Proline
PVVIH	Personne vivant avec le VIH
RDRP	ARN polymérase ARN-dépendante
RIG-I	Retinoic acid-inducible gene I
RVS	Réponse virologique soutenue
Ser	Sérine
sIL-2R	Soluble Interleukin 2 Receptor
TBK-1	Tank Kinase 1
TGO	Glutamate-oxaloacétate-transaminase
TGP	Glutamate-pyruvate-transaminase
TOS	Transplantés d'organe solide
TP	Taux de prothrombine
UAG	Uracile adénine guanine
UTR	Untranslated region (région non codante)
VHE	Virus de l'hépatite E
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
γ-GT	Gammaglutamyl transférase

INTRODUCTION

Le virus de l'hépatite E (VHE) est l'une des principales causes d'hépatite virale aiguë dans le monde. Il a longtemps été considéré comme responsable d'épidémies d'hépatites aiguës dues à la contamination fécale de l'eau dans les pays en développement. Mais depuis plusieurs années, une augmentation importante des cas d'infection par le VHE a été observée dans les pays développés, liée essentiellement à une transmission zoonotique par consommation de produits provenant d'animaux infectés.

Contrairement à ce qui est décrit pour le virus de l'hépatite A, autre virus responsable d'hépatites à transmission entérique, l'hépatite E peut évoluer vers la chronicité dans les populations immunodéprimées. Depuis la description en 2008 du premier cas d'hépatite E chronique au Japon chez un patient transplanté d'organe solide, de nombreux progrès ont été réalisés dans la compréhension des voies de transmission, de la physiopathologie et de la prise en charge des infections chroniques par le VHE. Néanmoins de nombreuses questions restent en suspens.

L'objectif de cette thèse bibliographique est de faire un état des lieux des connaissances sur l'hépatite E chronique en 2022.

I. Chapitre 1- Généralités sur l'hépatite E

1.1. Le virus de l'hépatite E

1.1.1. Découverte et historique

En 1979, l'Union des Républiques Socialistes Soviétiques envahit l'Afghanistan. En 1983, une épidémie d'hépatite virale non-A, non-B (NANB), à transmission oro-fécale se propage dans les rangs soviétiques. Un membre de l'équipe de virologie, le Dr Mikhail S. Balayan, s'administre volontairement par voie orale un échantillon de selles provenant de soldats infectés, et reproduit l'hépatite 36 jours après (1). De retour à Moscou, les virologues russes observent dans les selles par microscopie électronique la particule responsable de cette hépatite, le virus de l'Hépatite E.

Mais l'existence d'un virus responsable d'hépatite NANB à transmission entérique avait été suspectée des décennies plus tôt. En effet, plusieurs épidémies avaient notamment été décrites dans les Indes. Ainsi, la première épidémie d'hépatite NANB a été documentée à New Delhi en 1955, avec plus de 29 000 cas d'hépatite ictérique identifiés à la suite d'une contamination du circuit d'eau potable de la ville. Une épidémie similaire était survenue également en Inde entre décembre 1975 et janvier 1976, dans la ville d'Ahmedabad à la suite d'une contamination de l'eau. Pour ces deux épidémies, le virus de l'hépatite A avait été initialement incriminé, mais les études sérologiques rétrospectives n'avaient pas retrouvé d'argument en faveur (2,3). De larges épidémies avec des caractéristiques similaires avaient été également décrites en URSS. Par ailleurs, plusieurs épidémies ont été recensées dans le début des années 1980 dans plusieurs pays d'Afrique du Nord et d'Afrique subsaharienne (4). La séquence complète du génome du VHE a été obtenue en 1990.

1.1.2. Taxonomie et classification

Le virus de l'hépatite E (VHE) est classé dans la famille des *Hepeviridae*. Cette famille comporte de nombreux virus pouvant infecter plusieurs espèces animales.

Deux genres sont actuellement décrits pour cette famille : le genre *Orthohepevirus* qui comporte les souches qui infectent les mammifères et les souches aviaires, et le genre *Piscihepevirus* qui comporte le virus de la truite.

Le genre *Orthohepevirus* est subdivisé en 4 espèces :

- *Orthohepevirus A* qui inclut les génotypes infectant l'Homme et d'autres mammifères ;
- *Orthohepevirus B* pour les virus aviaires ;
- *Orthohepevirus C* pour les virus des rongeurs ;
- *Orthohepevirus D* qui comporte les virus de chauves-souris.

Dans l'espèce *Orthohepevirus A*, on retrouve un seul sérotype mais 8 génotypes à ce jour qui infectent :

- l'Homme (génotypes 1, 2, 3, 4 et 7)
- le porc (génotypes 3 et 4)
- le sanglier (génotypes 3, 4, 5 et 6)
- le lapin (génotype 3)
- le chameau (génotype 7)
- le dromadaire (génotype 8)

La Figure 1 présente la phylogénie des *Hepeviridae*.

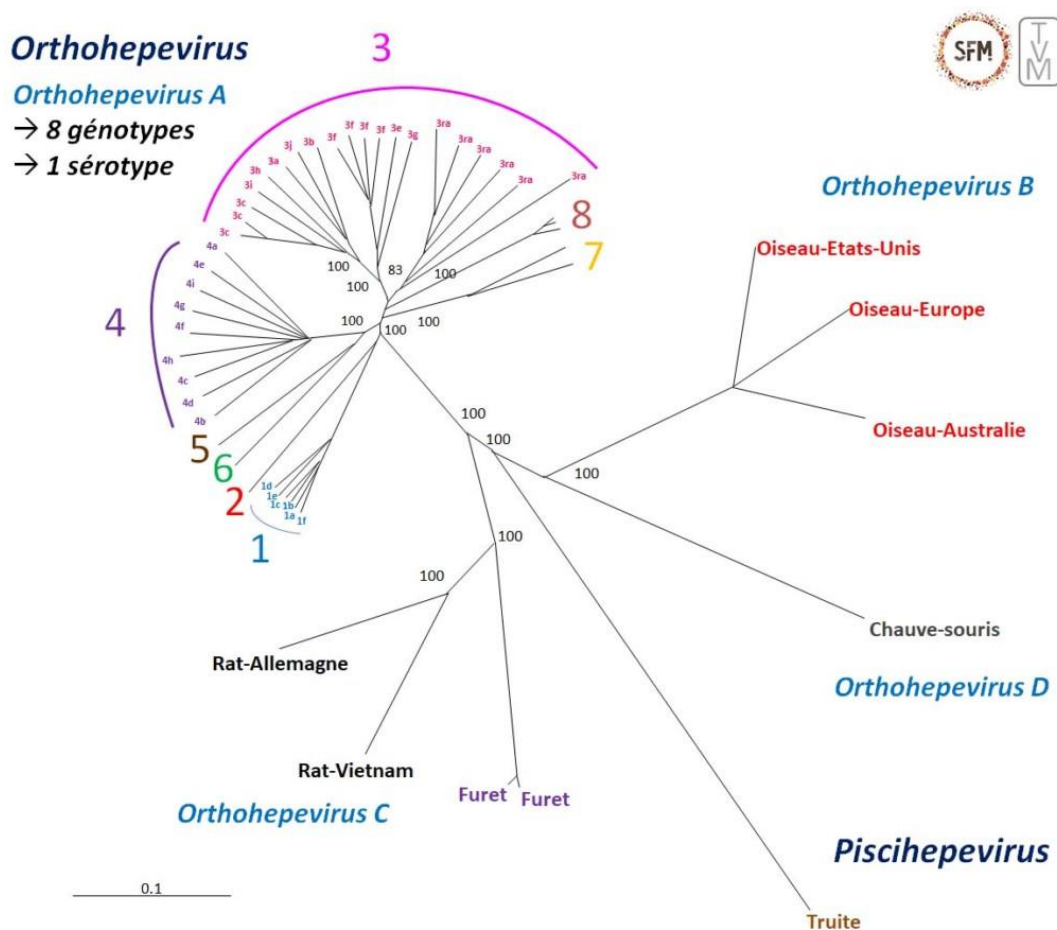


Figure 1 Arbre phylogénétique des *Hepeviridae* d'après le *Traité de Virologie Médicale, Société Française de Microbiologie, 2019* (5)

1.1.3 Structure

Le VHE est un petit virus, avec une capsidie icosaédrique. Deux types de particules infectieuses ont été décrites : le virion se trouvant dans les selles, non enveloppé (nu), ayant un diamètre de 27 à 34 nm et une densité de 1,222 gramme/litre, et le virion retrouvé dans le sang qui est quant à lui cloisonné dans les cellules hôtes et possède une densité de 1,08 gramme/litre (6). Le virus a ainsi été défini comme « quasi-enveloppé » en 2016 (7). La structure du virus est représentée en figure 2. La membrane dérivée de l'hôte pourrait jouer un rôle important dans le tropisme du virus et dans la protection du virus vis-à-vis de la neutralisation des anticorps. En effet, les particules virales enveloppées ont une morphologie et une composition lipidique peu modifiée par rapport à la cellule hôte, ce qui protégerait les virions des anticorps neutralisants. Cependant, les formes enveloppées auraient plus de mal à se fixer et entrer dans leurs cellules hôtes (8).

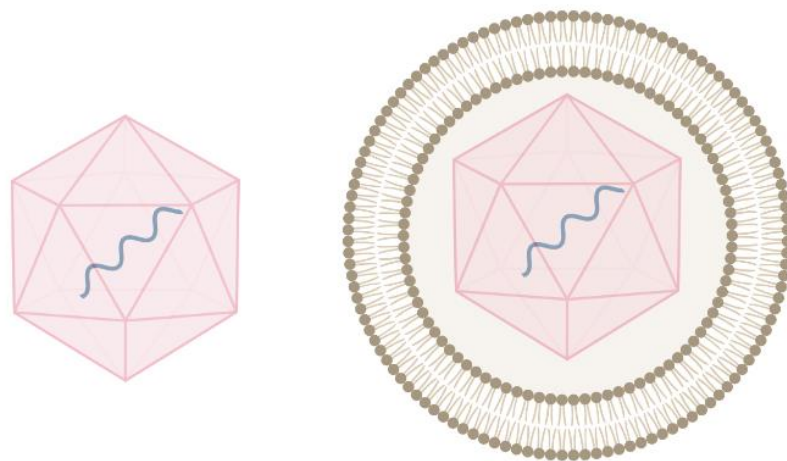


Figure 2 Structure du virus de l'hépatite E
Ci-dessus le virus de l'hépatite E, avec son brin d'ARN simple brin de polarité positive et sa capsule icosaédrique, à gauche sous sa forme « nue » et à droite sous sa forme semi-enveloppée avec une bicouche lipidique dérivée de la membrane de l'hôte.

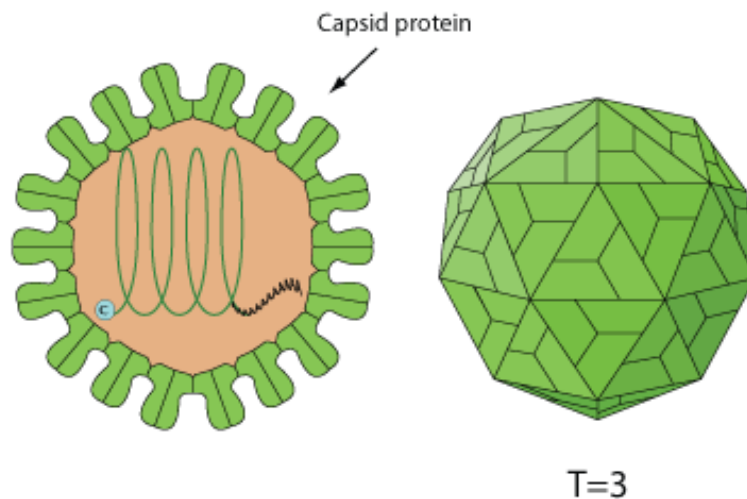


Figure 3 Capside icosaédrique du Virus de l'hépatite E d'après ViralZone 2020 Swiss Institute of Bioinformatics
La capside du VHE est icosaédrique, de triangulation $T=3$, composée de 180 capsomères.

1.1.4. Génome et protéines

Le VHE est un virus à ARN simple brin de polarité positive. Son génome est d'environ 7,2 kb. Il contient 3 ORF (« open reading frame », cadres ouverts de lecture) : ORF1, ORF2 et ORF3, et 3 UTRs (« untranslated regions », régions non codantes). Il est coiffé en 5' et polyadénylé en 3' (queue polyA). Les extrémités 3' et 5' sont non codantes (voir Figure 4).

L'ORF1 est le plus grand des ORF et code pour une polyprotéine non-structurale d'environ 1700 acides aminés (AAs). Il s'agit d'une protéine ayant des fonctions impliquées dans la réplication de l'ARN. Elle possède sept domaines :

- la méthyltransférase
- le domaine Y
- la cystéine protéase
- la région riche en proline (PPR) (ou région hypervariable HVR)
- le domaine X ou macrodomaine
- l'hélicase
- l'ARN polymérase ARN dépendante (RdRp) (6).

Les fonctions exactes du domaine X, du domaine Y et de la région hypervariable (HVR) restent à définir. Il a été montré que la région du gène X, jusqu'alors non caractérisée, a une fonction dans la réplication virale, puisque trois mutations dans cette région ont contribué à l'établissement de l'infection après transfection dans des cellules HepG2/C3A (cellules épithéliales d'un hépatocarcinome humain utilisées en recherche) (9). De plus le facteur de coagulation Xa et la thrombine seraient essentiels à la réplication du VHE et pourraient être impliqués dans la maturation de ORF1 (10).

La PPR est une région qui est intrinsèquement désordonnée, dépourvue de structure tridimensionnelle figée et contenant des segments de gènes humains, mais également des duplications et insertions du gène ORF1. La grande hétérogénéité génétique de la PPR à la phase aiguë d'une infection à VHE est associée à la persistance du virus notamment, chez les patients immunodéprimés avec la présence de « quasi-variants » qui diffèrent dans cette région. Cette association pourrait être due à l'apparition de mutants capables de moduler la réponse immunitaire de l'hôte (11).

ORF2 code la protéine de capsid de 660 acides aminés. Cette protéine possède trois sites de glycosylation (Asn 132, Asn 310 et Asn 562), ainsi qu'un peptide signal amino-terminal (correspondant aux 20 premiers AAs) qui permet la translocation de la protéine dans le réticulum endoplasmique (12). La capsid est divisée en trois domaines : S (shell), M (middle), P (protruding). Le domaine P est la cible des anticorps neutralisants car elle possède un domaine de liaison au récepteur. Les monomères s'auto-assemblent pour former des décamères qui protégeront le génome du VHE. La capsid est constituée de 180 copies de la protéine de capsid disposées en icosaèdre (13,14).

Comme la PPR, les régions codant pour les domaines M et P de la protéine de capsid seraient plus sujettes à des variations importantes, à l'origine de quasi-variants responsables d'une persistance du virus chez les populations immunodéprimées (15). Le VHE produit la protéine ORF2 sous trois formes différentes : ORF2i (80 kDa), non glycosylée et que l'on retrouve dans les formes infectieuses ; la forme ORF2g (90kDa, glycosylée) et ORF2c (forme clivée de 75kDa). ORF2g et ORF2c sont sécrétées en grandes quantités mais non associées à du matériel infectieux. Elles sont N-glycosylées, O-glycosylés et sialylées. La forme ORF2c est un produit de clivage terminal de la protéine ORF2g. Elles pourraient représenter un leurre immunologique modulant la réponse immunologique en interférant avec la reconnaissance des anticorps neutralisants (16). ORF 2 est hautement immunogénique et est la base du vaccin anti-HEV (vaccin chinois Hecolin®) (17).

ORF3 a une longue séquence de 360 paires de bases et code pour la petite protéine ORF3. Cette protéine de 114 AAs pour le VHE 1,2,4 et 113 AAs pour le VHE 3 est une viroporine ionique indispensable pour l'excrétion du virus hors de la cellule hôte. Son action serait à l'origine d'une augmentation de l'imperméabilité ou une perturbation du gradient électro-chimique qui faciliterait le bourgeonnement (18). La protéine ORF3 est associée à l'enveloppe des virus de l'hépatite E enveloppés et elle n'est pas retrouvée dans les virus nus.

La protéine ORF3 interagit également avec des protéines de la cellule hôte, telle que la protéine de susceptibilité aux gènes tumoraux 101 (TSG 101), un composant clé de la voie de sortie endosomale, utilisée par de nombreux virus à ARN pour bourgeonner à partir des membranes cellulaires. Cette interaction se fait via un motif PSAP (Pro-Ser-Ala-Pro).

Une 4^{ème} ORF (ORF4) a été décrite pour le VHE 1 et code pour une protéine qui augmente l'activité de la RDRP (ARN Polymérase dépendante de l'ARN). Cette ORF4 est interne à l'ORF1. La protéine ORF4 est synthétisée par le réticulum endoplasmique dans des conditions de stress et favorise la multiplication du virus en jouant sur l'ARN polymérase virale (7).

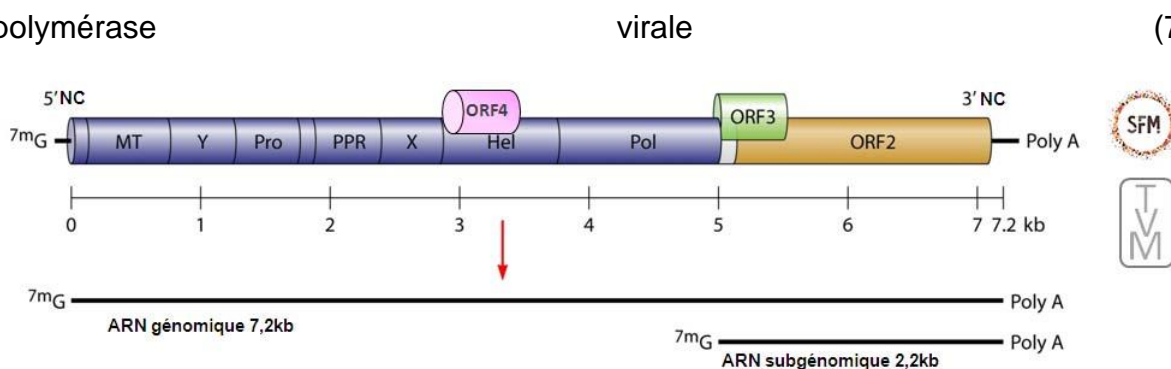


Figure 4 Génome et protéines du VHE d'après le *Traité de Virologie Médicale, Société Française de Microbiologie, 2019* (5)

Le HEV possède un génome à ARN simple brin de polarité positive d'environ 7 200 nucléotides avec respectivement à ses extrémités 5' et 3', une coiffe (m7 G.Cap) et une queue poly(A). Il présente trois cadres ouverts de lecture (ORF) encadrés par deux régions non codantes (UTR). Ces ORF codent respectivement trois protéines appelées ORF1, ORF2 et ORF3. La protéine ORF1 est une polyprotéine traduite à partir de l'ARN génomique qui a un rôle important dans la réplication virale. Elle possède sept domaines : le domaine méthyltransférase (Met) ; le domaine Y ; le domaine papaine cystéine protéase (PCP) ; le domaine hypervariable (HVR) ; le macrodomaine X ; le domaine hélicase (Hel) et le domaine ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp). Les protéines ORF2 et ORF3 sont synthétisées à partir d'un ARN sous-génomique bicistronique de 2,2 kb (ARNmSG). L'ORF2 est la protéine de capsid virale. La protéine ORF3 joue un rôle important dans la sécrétion des particules virales. N : extrémité amino-terminale ; C : extrémité carboxy-terminale ; m7 G.Cap : coiffe ; A(n) : queue poly(A).

1.1.5. Cycle de réplication du VHE

1.1.5.1. Attachement et entrée du virus

Le VHE est un virus quasi-enveloppé, ce qui signifie qu'il existe deux formes virales infectantes, une forme enveloppée (eVHE) et une forme nue. L'attachement du virus à la cellule se fait via les protéoglycanes d'héparane sulfate. La forme enveloppée a plus de mal à entrer dans la cellule hôte car elle est dépendante des clathrines et des dynamines, protéines médiant l'endocytose. L'entrée de la forme enveloppée du VHE est aussi médiée par les protéines RAB5 et RAB7A. D'autres médiateurs d'entrée restent encore à découvrir. Une étude suggère que les acides aminés 458-607 dans la région carboxy-terminale (domaine M) de la capsid forment un site de liaison au récepteur (19). Pourtant il a été montré que la forme du VHE qui traverse les

entérocytes est quasi-enveloppée (18). D'autres candidats impliqués dans les interactions du VHE avec la surface cellulaire comprennent la protéine chaperonne 70 (HSC70) et Grp78. Cependant, ces protéines joueraient un rôle plus important dans le transport intra-cellulaire et le processus de réplication du VHE. L'enveloppe des eVHE pourrait protéger le virus des anticorps neutralisants (21). Une fois entrée dans la cellule, l'enveloppe du eVHE serait dégradée par les lipases des lysosomes, puis s'en suivrait un phénomène de décapsidation. La décapsidation est encore mal connue ; les domaines P de la capsidite possèdent des sites de liaison aux polysaccharides qui pourraient être impliqués dans ce processus. Après la décapsidation, le virus expose alors son ARNm.

1.1.5.2. Réplication

La polyprotéine ORF1 (pORF1) contenant l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp) est traduite à partir du brin à sens positif (+). Cette traduction est CAP dépendante (dépendante de la coiffe en 5'), impliquant donc les facteurs d'initiation de la traduction que sont EIF4A, EIF4G, EIF4E. La RdRp transcrit ensuite l'ARN à sens négatif sur toute la longueur. Cet ARN à sens négatif servira de matrice pour la réplication du génome entier du VHE qui sera ensuite encapsidé dans les futurs virions. Une réplication subgénomique a également lieu, à l'origine d'ARNsg (ARN subgénomique). L'ARNsg serait un ARN bicistronique codant aussi bien pour la protéine ORF 2 que la protéine ORF 3 (22). L'origine commune de ces protéines ORF 2 et 3 implique un phénomène de balayage du ribosome le long de l'ARN bicistronique avec pour but une initiation de la traduction spécifique de la protéine concernée en contournant le codon initiateur AUG de l'ORF3 (en aval) pour se positionner sur le codon initiateur AUG de l'ORF2. Le complexe de réplication contient l'hélicase virale, la RdRp et les domaines X de l'ORF1, ainsi que l'isoforme 1 du facteur d'élongation eucaryote 1 de l'hôte (eEF1 α 1) et la tubuline β . Le complexe de réplication du génotype 1 du VHE contient également la protéine ORF4 (qui augmente l'activité de la RdRp). La réplication est assez lente. Dans les études utilisant un système de réplication du VHE dans lequel la luciférase a été clonée dans ORF2 au lieu de la protéine de capsidite, il a été démontré que l'expression maximale du gène rapporteur se produisait 8 jours ou plus après la transfection de l'ARN du VHE (23).

1.1.5.3. Assemblage et libération des virions

Les étapes d'assemblage et de libération du VHE ne sont pas non plus bien caractérisées. La capsidite (pORF2) et la protéine ORF 3 (viroporine ionique

indispensable à l'excrétion du virus hors de la cellule hôte) sont traduites à partir de l'ARNsg. On pense que l'enveloppe lipidique de l'eVHE est dérivée du réseau trans-Golgi, et il a été démontré que les particules virales contenues dans l'eVHE sont associées à ORF3. Le domaine amino-terminal des protéines de capsid est le site de liaison entre la protéine de capsid et l'ARN. Les particules de eVHE sont excrétées au pôle apical de la cellule dans la bile, où elles perdent leur enveloppe et deviennent nues après exposition aux détergents et protéases biliaires. Au pôle basal des hépatocytes infectés, les particules du VHE rejoignent la circulation sanguine, où cette fois elles restent sous forme quasi-enveloppée. Cette forme leur garantit une protection d'ORF 2 et 3 vis-à-vis des anticorps neutralisants. En contrepartie, l'infectiosité de ces particules quasi-enveloppées est diminuée (24).

Le cycle de réplication du VHE est représenté en Figure 5.

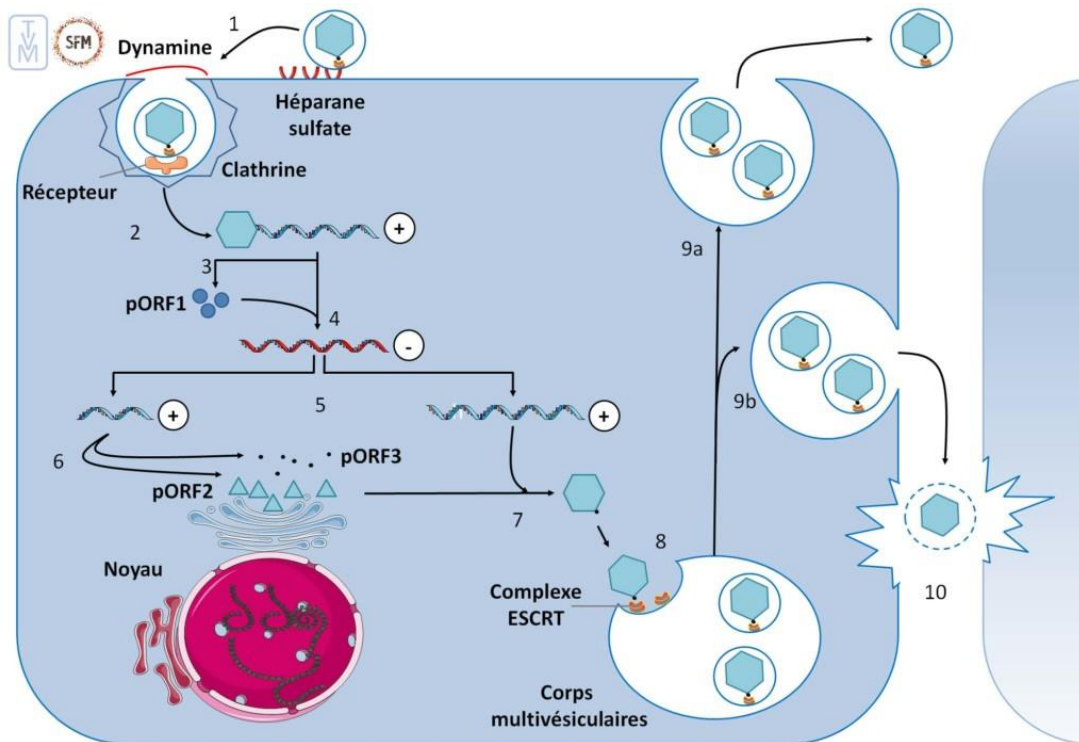


Figure 5 Cycle de réplication du VHE d'après le *Traité de Virologie Médicale, Société Française de Microbiologie, 2019* (5)

L'attachement du virus à la cellule se fait via les protéoglycanes d'héparane sulfate. Cette entrée est dépendante des clathrines et des dynamines, des protéines médiant l'endocytose. Une fois entrée dans la cellule, l'enveloppe du eVHE sera dégradée par les lipases des lysosomes, puis il y aura un phénomène de décapsidation. Après la décapsidation le virus expose son ARNm. La polyprotéine ORF1 (pORF1) contenant l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp) est traduite à partir du brin à sens positif (+). La RdRp transcrit ensuite l'ARN à sens négatif sur toute la longueur. Cet ARN à sens négatif servira de matrice pour la réplication du génome entier de l'hépatite E qui sera ensuite encapsidé dans les futurs virions. Une réplication subgénomique a également lieu, à l'origine d'ARNsg (ARN subgénomique), un ARN bicistronique codant aussi bien pour la protéine ORF 2 que la protéine ORF 3. Les particules du VHE rejoindront la circulation sanguine, où elles resteront sous forme quasi-enveloppée, ou elles rejoindront la bile où elles perdront leur enveloppe.

1.2. Infection par le VHE

1.2.1. Epidémiologie

1.2.1.1. Circulation des génotypes

Les génotypes 1 et 2 strictement humains circulent principalement dans les pays en voie de développement et sont responsables de larges épidémies et de cas sporadiques. Le génotype 1 est détecté en Afrique et en Asie (du Sud, du Sud-Est, Centrale). Des épidémies ont été également rapportées en Chine. Le génotype 2 quant à lui circule en Amérique Centrale (Mexique) et dans certains pays d'Afrique. Les génotypes 3 et 4 pour lesquels il existe un réservoir animal, circulent essentiellement dans les pays industrialisés. Le génotype 3 présente une répartition mondiale. Il est retrouvé en Europe, Océanie, Amérique du Nord et du Sud. Le génotype 4 circule surtout en Asie, notamment en Chine, Taïwan, Japon et Vietnam, mais des cas sporadiques ont été décrits en Europe. En Chine, l'amélioration des conditions sanitaires a permis d'éliminer les épidémies d'hépatite E de génotype 1, il ne reste désormais que des cas sporadiques de VHE de génotype 4.

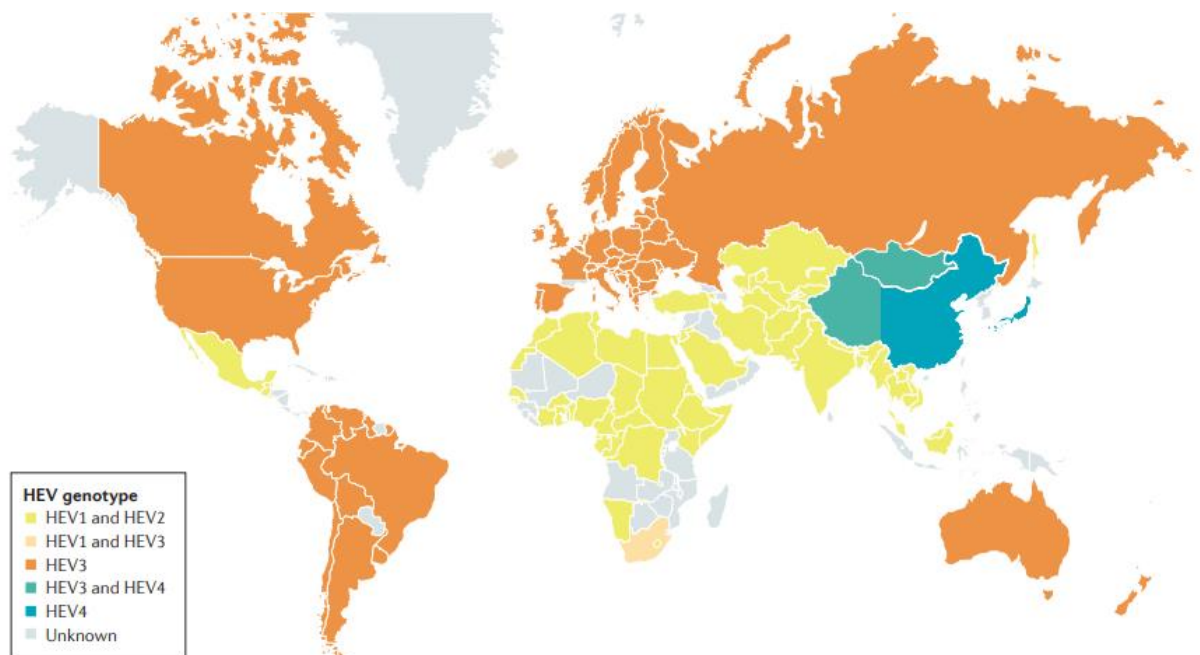


Figure 6 Répartition mondiale des génotypes du VHE d'après Kamar et coll, 2017 (6)

En France, l'infection autochtone par le VHE est principalement due au génotype 3F, mais il existe également des infections avec les génotypes 3C et 3E (25).

1.2.1.2. *Transmission*

Principale voie de transmission dans les pays en développement

La transmission féco-orale du VHE est le mode de transmission majoritaire dans les pays en voie de développement. Les humains sont le réservoir principal pour les génotypes 1 et 2, et de grandes épidémies ont pour origine la consommation involontaire d'eau contaminée par des matières fécales (26). Aucune preuve de réservoir animal pour les génotypes 1 et 2 n'a été établie. L'infection expérimentale de porcs par ces deux génotypes a été un échec, ce qui laisse supposer que les VHE 1 et 2 ne peuvent pas franchir la barrière d'espèce (6). Bien qu'à l'origine d'infections zoonotiques, les génotypes 3 et 4 peuvent être retrouvés dans l'eau, notamment près de lieux d'élevage ou d'épandage de lisier de cochon. L'ingestion de ces eaux contaminées peut aussi être à l'origine d'une infection. Plus récemment, des séquences de l'ARN du VHE ont été retrouvées sur des fruits, légumes et autres végétaux, et l'eau d'irrigation contaminée serait à l'origine de la présence du virus sur ces produits (27).

Principale voie de transmission dans les pays industrialisés

L'exposition aux génotypes 3 et 4 dans les pays développés est majoritairement en lien avec la consommation de viande peu cuite d'animaux porteurs du virus. Il s'agit de viande de porc ou de gibier sous forme de saucisse de foie, ou d'autres abats peu cuits. Il a été démontré que 2% des foies de porc vendus dans les épiceries au Japon et 11% aux Etats-Unis étaient positifs à l'ARN du VHE (28).

En France, des contaminations par la consommation de spécialités à base de foie de porc comme la Figatelli (saucisse de foie de porc traditionnelle Corse) ont été décrites (29). Le VHE est détectable dans 30% des saucisses préparées à partir de foie de porc (30). Concernant les élevages porcins, le virus est présent dans 65% des élevages de porcs en France et 31% de ces porcins français se révèlent positifs au virus. Enfin 4% des foies entrant dans la chaîne alimentaire sont infectés (31).

La principale précaution concerne la cuisson de la viande ; en effet le VHE peut être inactivé après une cuisson à 71° C pendant plus de 20 minutes (32). Outre les viandes porcines le VHE 3 a été décrit dans des moules contaminées par des eaux usées et les crustacées sont identifiées comme un potentiel facteur de risque d'infection (33). En France, la présence d'IgG anti-VHE est associée à la consommation d'huîtres, contrairement à la consommation d'eau en bouteille qui a un effet protecteur contre l'infection (34).

Les modes de transmission du VHE sont illustrés en Figure 7.

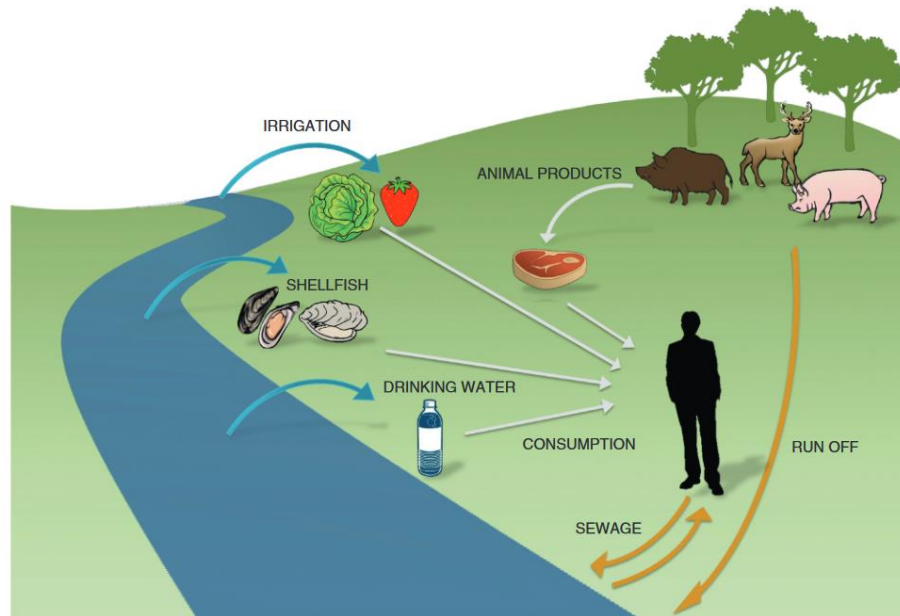


Figure 7 Transmission du VHE d'après Van der Poel 2014 (35)

La transmission du VHE est liée au péril oro-fécal, à la consommation de viande de porc ou de gibier peu cuite, ainsi qu'à la consommation de fruits de mer ou de consommables contaminés par de l'eau souillée contenant le VHE.

Autres voies de transmission

Transmission parentérale

Même si la majorité des transmissions du VHE se fait par voie féco-orale ou par la consommation de viande contaminée (transmission zoonotique), il existe un risque de transmission par voie parentérale, une transmission iatrogénique via le sang infecté ou les produits sanguins labiles. La transmission parentérale a été décrite dans plusieurs pays (Tableau 1). En Angleterre, la transmission du VHE par transfusion sanguine représente 1% des infections au VHE. La transfusion de sang provenant de 13 donneurs différents équivaut au risque d'exposition de la population générale au VHE (36). L'infection au VHE associé à la transfusion a été documenté pour le génotype VHE 3 dans de nombreux pays d'Europe (37), pour le VHE 1 et 4 en Chine (38) et VHE 3 et 4 au Japon (39). La plupart des infections zoonotiques au VHE étant très commune et asymptomatique dans de nombreux pays développés, il n'est pas surprenant de détecter parfois l'ARN VHE dans le sang. La prévalence de la détection de l'ARN VHE varie selon les pays avec, par exemple, des fréquences de 1 donneur sur 600 aux Pays-Bas et jusqu'à 1 donneur sur 14 799 en Australie. En France, la prévalence chez les donneurs de sang est de 1 donneur sur 2 218 (40). Seule une minorité des receveurs ont développé une hépatite E symptomatique. En effet la plupart des receveurs infectés par le VHE sont asymptomatiques. La détection de

l'ARN du VHE chez le receveur a été corrélée à une charge virale élevée dans le sang transfusé. La présence d'IgG anti-VHE chez le receveur ne le protège pas d'une infection transmise par le sang, on parle alors de réinfection (41). Il a été démontré que le titre infectieux en cas d'infection par voie veineuse est 10 000 fois plus élevé chez le macaque que quand le virus est ingéré. Le postulat est que l'infectiosité du VHE provenant du sang est plus importante que celle venant des fèces car la protéine ORF 3 et la membrane cellulaire sont dissociées du virion après excrétion dans la bile (42).

La recherche systématique du VHE n'est généralement pas recommandée chez les donneurs de sang car la prévalence du VHE est faible. Cependant, le screening est intéressant pour des poches destinées aux receveurs immunodéprimés, à cause de la prévalence et de l'évolution de l'infection dans cette population. Le screening universel est déjà envisagé ou mis en œuvre dans certains pays (notamment aux Pays-Bas, Royaume-Uni et en Irlande) (43,44). En France, c'est un dépistage ciblé qui est réalisé. Depuis 2015, les unités de plasma dépistées pour le VHE sont préférentiellement orientées vers les patients à risque d'infections sévères par le VHE : transplantés et autres patients sévèrement immunodéprimés ainsi que les patients présentant une maladie hépatique chronique préexistante (45).

Tableau 1 Prévalence de l'ARN du VHE et des IgG anti-VHE chez les donneurs de sang de différents pays d'après Kamar et coll, 2017 (6).

Country	Prevalence of HEV RNA positivity	HEV IgG seroprevalence (%)	Refs	Blood donor screening for HEV?
Australia	1 per 14,799	NA	216	No screening
	NA	6	217	
Austria	1 per 8,416	13.5	17	No screening
China*	1 per 1,493	32.6	218	No screening
Denmark	1 per 2,330	NA	219	No screening
England	1 per 2,848	NA	32	<ul style="list-style-type: none"> • Targeted screening in donors has been available for high-risk recipients since 2016 • Universal screening has been available since April 2017
	NA	12.0	220	
France	1 per 2,218	NA	221	<ul style="list-style-type: none"> • Fractionated plasma for high-risk recipients has been subject to screening since 2013 • Universal screening is under consideration
Germany	1 per 1,200	NA	222	Some centres started voluntary screening in 2016
	1 per 4,525	NA	223	
	NA	29.5	224	
Ireland	1 per 5,000	5.3	225	Universal screening was introduced in 2016
Japan	1 per 1,781	NA	226	Universal screening has been available only in Hokkaido since 2005
Scotland	1 per 14,520	4.7	227	<ul style="list-style-type: none"> • Targeted screening in donors has been available for high-risk recipients since 2016 • Universal screening has been available since March 2017
Spain	1 per 3,333	19.9	118	Screening is under consideration
Sweden	1 per 7,986	NA	4	No screening
The Netherlands	1 per 600	NA	228	Universal screening has been available since July 2017
	1 per 2,671	27.0	229	
The United States	Not detected	NA	223	Screening is under consideration
	Not detected [‡]	16.0	230	
	1 per 9,500	9.5	231	

Le génotype du VHE était le VHE3 dans tous les cas, sauf indication contraire. Les estimations de séroprévalence ont toutes utilisé les tests d'immunoglobuline G (IgG) anti-VHE de Wantai ; les estimations utilisant d'autres tests n'ont pas été incluses. NA, non disponible. *Parmi ceux qui avaient une virémie VHE, 57% étaient positifs pour le VHE1 et 43% pour le VHE4. ‡ Seul 1 939 donneurs ont été testés.

Transmission materno-fœtale

Les connaissances sur la transmission verticale, ainsi que la morbidité et la mortalité dues au VHE sont limitées. Des études épidémiologiques et cliniques suggèrent que la transmission verticale du VHE peut se produire fréquemment chez les mères infectées par l'hépatite E et contribuer à de graves problèmes de santé périnatale en plus des effets de la morbidité et de la mortalité maternelles. Le moment de l'infection par le VHE par rapport à la grossesse semble également être un facteur important. Bien que la prépondérance de l'hépatite E grave chez les femmes enceintes se produise au cours du troisième trimestre, l'association à la transmission verticale et à la viabilité du fœtus n'a pas encore été élucidée (46).

Des expériences de culture d'organes de la caduque maternelle et du placenta foetal ont révélé que, bien que tous les génotypes du VHE puissent infecter l'interface materno-foetale, le génotype 1 du VHE se réplique plus efficacement, produit de plus grandes quantités de virions infectieux et provoque des altérations morphologiques plus graves avec des altérations associées dans les réseaux de cytokines, de chimiokines et de facteurs de croissance (47,48).

Une exposition/infection antérieure ou une exposition à une souche virale du VHE moins virulente entraîne une immunité protectrice qui élimine rapidement la virémie ultérieure et diminue le risque de transmission. Des proportions significatives de nouveau-nés ayant une mère infectée par le VHE durant la grossesse ont eu des infections congénitales au cours du premier mois de vie, une virémie du VHE a été retrouvée chez 17% d'entre eux et 20% avaient des anticorps anti-VHE à la naissance (49).

La transmission materno-foetale du VHE peut se produire *in utero* ou dans la période périnatale. Les taux de transmission rapportés varient de 33% à 100% (48). Dans une étude de Sharma *et coll*, une transmission verticale a été observée chez 46,09% (59/128) des mères positives aux IgM du VHE. Une étude antérieure de Kumar *et coll* a démontré une transmission mère-enfant dans 100 % de cas, chez 26 mères symptomatiques présentant une détection de l'ARN VHE, cet ARN VHE a été détecté également chez les 26 nouveau-nés qui étaient devenus rapidement symptomatiques (50).

La charge virale s'est avérée être un facteur prédictif significatif de la transmission verticale de l'infection par le VHE. Un nouveau score prédisant la transmission verticale du VHE a été calculé avec la charge virale mais aussi d'autres variables comme l'hémoglobine et les folates. L'analyse de l'AUC (aire sous la courbe) a révélé qu'une valeur seuil de la charge virale maternelle de 13 266 copies/mL était le meilleur marqueur prédictif de la transmission verticale du VHE (sensibilité de 98,31% et spécificité de 84,71%) (47). En plus de la charge virale élevée, une virémie prolongée et une infection au cours du troisième trimestre de la grossesse sont considérées comme des facteurs importants de risques de transmission verticale. Il a été décrit au cours de la transmission materno-foetale du VHE des cas d'avortement spontané, de mort foetale *in utero*, d'accouchement prématuré ou de décès néonatal chez des patientes atteintes d'hépatite ictérique ou d'insuffisance hépatique aiguë (51,52). Chez les nouveau-nés survivants, l'infection est généralement limitée avec une virémie de courte durée. L'infection symptomatique hépatique peut être associée à des signes

cliniques graves, notamment un syndrome de détresse respiratoire, une hépatosplénomégalie. D'autres études ont fait état d'un syndrome d'insuffisance hépatique aiguë fatal chez des nouveau-nés infectés par le VHE qui présentaient une hypoglycémie et une hypothermie (49). Une analyse systématique a estimé les taux médians de létalité fœtale et néonatale attribués à l'infection par le VHE à 33% et 8%, respectivement (53).

1.2.1.3 Prévalence

Dans les pays en voie de développement

Des modèles mathématiques ont estimé que les génotypes 1 et 2 causent annuellement 20,1 millions nouvelles infections en Afrique et en Asie, avec environ 3,4 millions de cas d'hépatite aiguë et 70 000 morts par défaillance hépatique aiguë, ainsi que 3000 morts-nés. Les adolescents et les adultes jeunes sont particulièrement concernés dans ces régions en développement, aussi bien au cours des épidémies que pour les cas sporadiques. Les séroprévalences rapportées sont très variables et peuvent aller de 40 à 80% (6).

Dans les pays industrialisés

Dans les régions développées d'Asie (Japon, Taïwan, Hongkong, Corée du Sud) l'épidémiologie est similaire aux autres pays développés avec une infection avec le génotype 3 ou le génotype 4. La situation en Chine semble un peu particulière avec une transition entre une situation de forte endémicité causée par le génotype 1 à une situation de faible endémicité de cas sporadiques causés par le génotype 4.

La séroprévalence est estimée à 6% aux Etats-Unis (7). En Europe, la séroprévalence est globalement plus élevée avec des zones de forte prévalence (séroprévalence supérieure à 20%) que sont la France, l'Allemagne, les Pays-Bas et la Suisse ; et des pays de faible prévalence (séroprévalence inférieure à 20%) comme la Grande Bretagne, l'Italie, l'Espagne, l'Autriche, le Danemark, la Suède... (6).

Prévalence en France

En France, les estimations sont de 68 000 nouvelles infections VHE par an et la séroprévalence en IgG est de 22,4%. Cependant la séroprévalence en IgG a une répartition géographique inégale (Figure 8).

Les prévalences les plus élevées sont observées dans 3 principales aires géographiques avec des prévalences en IgG anti-VHE supérieur à 30% :

- (i) Une aire se situant dans le Sud-ouest de la France composé de 8 départements : Le Lot, le Tarn, l'Hérault, l'Aude, la Haute-Garonne, le Gers et les Pyrénées orientales, et l'Ariège qui possède la plus haute séroprévalence en IgG anti-VHE (86.4%) ;
- (ii) Une aire dans le Sud-Est de la France, composé de 6 départements : les Bouches-du-Rhône, le Var, les Alpes-de-Haute-Provence, les Alpes-Maritimes et la Corse ;
- (iii) Une aire dans le Nord-Est de la France composé de 3 départements : La Meuse, La Moselle et la Haute-Saône.

Cette hyperendémicité régionale serait la conséquence de la consommation accrue de viande de gibier, notamment de saucisse de foie de porcins peu cuites dans ces régions plutôt rurales. Mais le péril féco-oral est également à prendre en compte avec la contamination des cours d'eaux par des matières fécales issu de porcs d'élevages ou le contact avec des chats (54). Cependant, la séroprévalence en IgG anti-VHE chez les enfants âgés de 2 à 4 ans est de seulement 4% dans cette même région hyperendémique (55). Il y a donc une répartition inégale selon l'âge. Dans le Nord-Pas-de-Calais la séroprévalence en IgG anti-VHE est située entre 1 et 10% (34).

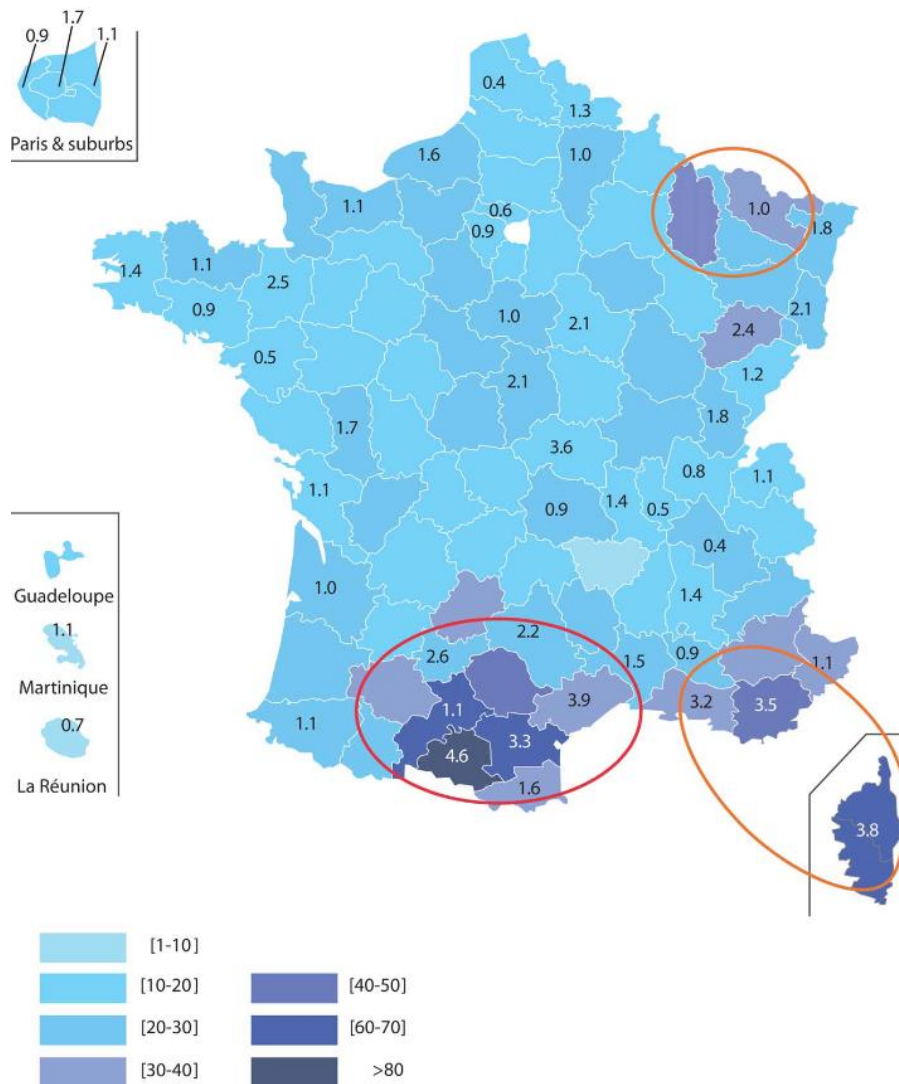


Figure 8 Séroprévalence en France en 2016 d'après Mansuy et coll, 2016 (34)
Le code couleur décrit les prévalences des IgG anti-VHE et les chiffres décrivent les prévalences des IgM anti-VHE.

1.2.2. Pouvoir pathogène

La pathogénèse de l'hépatite E est complexe. A côté de l'hépatite aiguë classique, plusieurs autres aspects nécessitent d'être mieux caractérisés.

1.2.2.1. Hépatite E aiguë

Le VHE n'est pas un virus cytopathique. La survenue d'une hépatite aiguë ou non dépendra de la force de la réponse immunitaire de l'hôte. Chez la plupart des individus infectés, l'infection au VHE est asymptomatique. La maladie à VHE se décompose en 3 phases : l'incubation, l'hépatite E aiguë (qui peut aller d'une hépatite asymptomatique à une insuffisance hépato-cellulaire aiguë), et la phase de convalescence avec une récupération progressive qui pourra durer plusieurs mois. L'hépatite aiguë symptomatique comporte des symptômes comme l'anorexie, des nausées et vomissements, des malaises, des douleurs abdominales et un ictère qui

durent typiquement moins de 1 mois. L'infection à VHE n'est pas cliniquement distinguable de l'infection au VHA, et la mortalité est de 1 à 2% chez les patients immunocompétents (7).

D'un point de vue biologique, une augmentation des marqueurs de cytolysse hépatiques (TGO, TGP), une augmentation de la bilirubine (ictère) ainsi qu'un syndrome cholestatique (augmentation des γ -GT et des PAL) sont observés.

Le VHE se multiplie dans les hépatocytes et est excrété dans la bile où il perdra ensuite son enveloppe. La réplication virale dans le foie est détectable environ 7 jours après la transmission mais le pourcentage d'hépatocytes infectés reste inconnu (56). Les virions sont excrétés par le patient ayant une hépatite E aiguë dans les selles et dans les urines (57). L'infection par le VHE peut être limitée au tube digestif. De l'ARN de polarité négative a en effet été retrouvé dans des selles de lapin, sans virémie ni présence d'ARN dans la bile, mais nous ne savons pas si ce modèle est transposable à l'Homme (20). Une fois que l'infection au VHE est terminée, le patient développe une immunité anti-VHE. Néanmoins des réinfections sont possibles, les effets cliniques seront alors atténués (58).

Une petite proportion de patients infectés par le VHE (0,5-4%) développe une insuffisance hépatocellulaire avec comme marqueurs biologiques une diminution de l'albumine, une diminution de la protéinémie, une diminution du TP. La présence d'une pathologie hépatique chronique augmente le risque d'hépatite fulminante, avec une mortalité de 67%. Une sévérité plus accrue de l'infection par le VHE, ainsi qu'une mortalité plus élevée ont été décrites chez la femme enceinte (voir ci-dessous). Une surmortalité a été aussi décrite chez les enfants de moins de 2 ans et chez les patients présentant une pathologie hépatique sous-jacente (7).

1.2.2.2. Particularité chez la femme enceinte

Il existe des différences régionales importantes dans l'apparition et la gravité des hépatites E chez la femme enceinte qui ne sont pas encore clairement élucidées. En Asie et en Afrique, c'est le génotype 1 du VHE qui est mis en cause dans les hépatites sévères à VHE chez la femme enceinte. L'infection par les génotypes 1 et 2 chez la femme enceinte est responsable d'une importante morbidité et mortalité (59), en particulier lors du 3ème semestre. La mortalité avoisinerait les 20% avec pour causes l'éclampsie, les hémorragies et l'insuffisance hépatique.

Dans les pays développés, l'infection par le génotype 3 avec une hépatite clinique chez la femme enceinte a été décrite mais sans provoquer de décès ou d'hépatite

fulminante (60,61). Le VHE 1 aurait une plus grande prolifération que le VHE 3 dans les cellules placentaires, il modifierait également la structure de la barrière placentaire, augmenterait la nécrose et modifierait l'interface mère-enfant. Le VHE 1 augmenterait également la production de cytokines pro-inflammatoires.

Enfin, les changements hormonaux liés à la grossesse peuvent également contribuer à une mauvaise issue de l'infection par le VHE. Les femmes enceintes présentant une insuffisance hépatique fulminante ont des concentrations d'œstrogènes, de progestérone et de β -gonadotrophine chorionique humaine plus élevées que les femmes enceintes négatives pour le VHE présentant une insuffisance hépatique fulminante ou que les témoins sains (61). Le fort taux de mortalité durant la grossesse a été associé à une différence hormonale importante (œstrogène et progestérone) à l'origine d'un changement immunologique. Ce changement immunologique a pour but de protéger le fœtus d'une réaction immunologique trop importante de la mère, mais facilite les infections. Il y aurait notamment un switch de la réponse TH1 vers une réponse TH2. Ces réponses TH2 sont orientées vers des cytokines anti-inflammatoires, telles que l'IL-4, l'IL-6 et l'IL-10, et une augmentation de la production d'anticorps (62).

1.2.2.3. Hépatite E chronique

Contrairement à ce qui est décrit pour l'hépatite A, une infection persistante, chronique peut survenir chez certaines populations immunodéprimées. Ces patients sont alors à haut risque de progression vers une cirrhose hépatique (63). Les génotypes 3 et 4 sont principalement concernés par ce passage à la chronicité de l'hépatite à VHE.

L'hépatite E chronique fait l'objet du chapitre 2 et sera détaillée ci-dessous.

1.2.2.4. Manifestations extra-hépatiques

Bien que le VHE soit un virus hépatotrope, des manifestations extra-hépatiques ont été associées à l'infection par ce virus. Des études immunohistochimiques et la détection d'ARN VHE à polarité négative ont révélé que la réplication de ce virus pouvait avoir lieu dans d'autres tissus comme le tractus gastro-intestinal (64,65), le rein (57), le colon (65), les ganglions lymphatiques (65), le système nerveux central (66) et dans le placenta (67). Les manifestations neurologiques associées le plus souvent à l'hépatite E sont l'amyotrophie névralgique et le syndrome de Guillain-Barré. D'autres manifestations extra-hépatiques incluent des manifestations hématologiques (notamment de sévères thrombocytopénies), des glomérulonéphrites, des lymphomes cutanées (lymphoprolifération T CD30+) (68). En plus de la présence d'ARN à polarité

négative dans le LCR, le lien entre les manifestations neurologiques et le VHE a été objectivé par la répllication du VHE dans des cellules neuronales *in vitro* (7). Les manifestations extra-hépatiques sont principalement médiées par des mécanismes immunologiques ou par l'effet viral direct (cytopathique) du VHE. Les manifestations extra-hépatiques du VHE et les mécanismes sont présentés sur la Figure 9, le Tableau 2 recense l'ensemble des manifestations rapportées.

Tableau 2 Les manifestations extra-hépatiques associées à l'infection par le VHE d'après Kamar et coll, 2017 (6)

Manifestations neurologiques

- Paralyse faciale de Bell
- Syndrome de Guillain-Barré*
- Encéphalite*
- Méningo-encéphalite*
- Mononeuropathie multiple
- Myélite*
- Myosite
- Amyotrophie névralgique*
- Neuropathie périphérique
- Névrite vestibulaire

Manifestations rénales

- Néphropathie à IgA*
- Glomérulonéphrite membranoproliférative*

Manifestations hématologiques

- Anémie aplasique**

- Cryoglobulinémie associée à des syndromes rénaux
- Anémie hémolytique**
- Présence d'immunoglobulines monoclonales
- Thrombocytopénie

Autres manifestations

- Pancréatite aiguë
- Arthrite**
- Thyroïdite auto-immune**
- Myocardite**

*lien de causalité prouvé entre le VHE et ces manifestations

**Cas rapportés uniquement

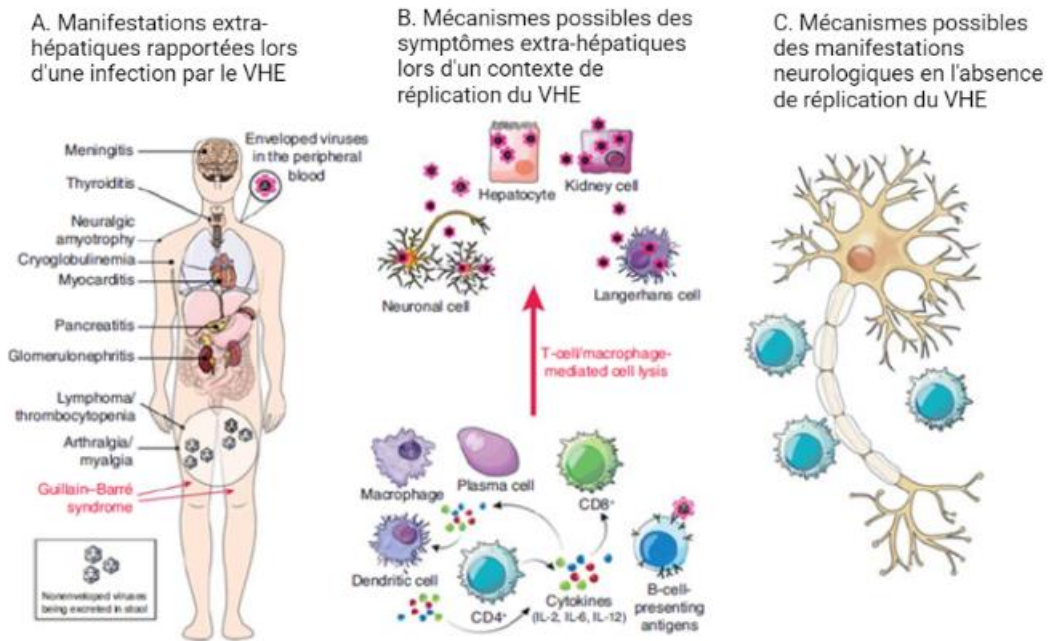


Figure 9 Les manifestations extra-hépatiques et leurs possibles mécanismes d'après Pischke et coll, 2017 (69)

1.2.2.5. Autres formes cliniques

Lorsque l'infection aiguë par le VHE survient chez des patients atteints de maladie hépatique chronique, elle peut être à l'origine d'une décompensation de celle-ci avec une défaillance hépatique entraînant une mortalité élevée. Cette situation est désignée sous le terme anglais « acute on chronic liver failure » ou ACLF. C'est l'une des principales causes de décompensation de la cirrhose dans les pays endémiques (en Afrique et en Asie).

L'évolution de la maladie chez les patients atteints d'ACLF se caractérise par l'apparition d'une défaillance d'organe, qui évolue vers une défaillance multi-organes et le décès, avec un taux de mortalité élevé à 28 jours (>15%). Il est intéressant de noter que les patients souffrant d'une insuffisance hépatique aiguë sur un terrain d'hépatite chronique causée par une infection par le VHE ont un meilleur pronostic que les patients souffrant d'une insuffisance hépatique aiguë sur un terrain d'hépatite chronique associée à l'alcool. Cependant, les auteurs ont conclu que les patients atteints de VHB avec une surinfection par le VHE présentaient une maladie hépatique plus grave et un pronostic plus défavorable que ceux avec une surinfection par le VHA (70). D'après la définition européenne proposée par le consortium European Association for the Study of Acute-on-Chronic Liver Failure, l'ACLF se caractérise par une détérioration de la fonction hépatique, une décompensation cirrhotique, une

ascite, une encéphalopathie hépatique et une coagulopathie (71). La gravité de l'ACLF est parallèle à l'intensité de la réponse inflammatoire systémique. En outre, la mortalité associée à l'ACLF a été associée à un taux élevé de leucocytes (71). L'ACLF se différencie de la décompensation d'une hépatite chronique par trois points :

- (i) elle fait suite à un élément déclencheur,
- (ii) l'atteinte multiviscérale est plus rapide,
- (iii) il existe une réversibilité contrairement à la cirrhose décompensée.

Cependant, la mortalité de l'ACLF à 3 mois est très importante.

L'ACLF associée à l'hépatite E est souvent décrite comme moins fréquente dans les pays développés. Néanmoins sur une étude rétrospective en Allemagne de 80 patients ayant fait une hépatite aiguë, 8 étaient causées par le VHE, pourtant la moitié d'entre eux avaient un diagnostic initialement erroné de lésions hépatiques d'origines médicamenteuses. Une autre étude réalisée aux États-Unis a également montré qu'une partie de cas présumés de lésions hépatiques d'origines médicamenteuses étaient en fait causés par le VHE (72,73). L'implication du VHE dans ces situations est donc potentiellement sous-estimée.

1.2.3. Diagnostic au laboratoire

Seul le diagnostic virologique est abordé dans ce paragraphe.

1.2.3.1. Cinétique des marqueurs biologiques (moléculaires et sérologiques)

Le diagnostic de l'infection par le VHE comporte le diagnostic direct, basé sur la détection du génome viral par RT-PCR ou de l'antigène de capsidie dans le sang ou dans d'autres fluides (selles), et le diagnostic indirect basé sur la détection des anticorps anti-VHE (IgG et IgM) dans le sérum. La cinétique de ces marqueurs au cours de l'hépatite E aiguë est représentée sur la Figure 10. L'ARN du VHE devient détectable dans le sang et dans les selles durant la période d'incubation et persiste pendant 4 semaines dans le sang et 6 semaines dans les fèces. L'antigène de capsidie persiste dans le sang pendant approximativement la même durée. Seul l'ARN VHE est utilisé en routine pour le diagnostic direct. La persistance de l'ARN VHE chez l'immunodéprimé définit l'infection chronique (5). Les anticorps de type IgM apparaissent précocement au début de la phase aiguë, leur taux est maximum au bout d'un mois et décroît après 6 à 9 mois (74). Les IgG apparaissent peu de temps après et persistent habituellement plusieurs années. Les anticorps de type IgM sont donc classiquement considérés comme marqueurs d'une infection aiguë chez l'immunocompétent. La présence isolée d'IgG anti-VHE témoigne habituellement

d'une exposition antérieure au virus. L'existence d'un seul sérotype permet d'utiliser les antigènes du génotype 1 pour détecter les anticorps anti-VHE quel que soit le génotype, avec une très bonne performance (5). Bien que la concentration protectrice minimale des anticorps reste à déterminer, une concentration d'anticorps de 2,5 unités/ml de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) s'est avérée protectrice dans une étude de vaccin (17).

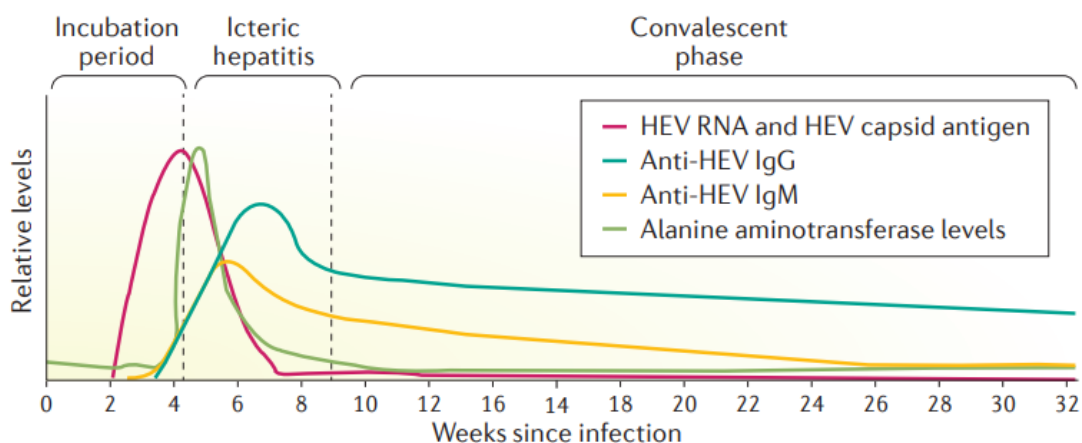


Figure 10 Cinétique des marqueurs de diagnostic virologique au cours de l'hépatite E aiguë d'après Kamar et coll, 2017 (6)

Stratégie de diagnostic biologique

La stratégie diagnostique d'une hépatite E aiguë est décrite sur la Figure 11. Chez l'immunocompétent, lorsqu'une hépatite E est suspectée cliniquement ou avec une augmentation isolée des transaminases, la recherche d'anticorps IgM anti-VHE est réalisée en première intention. La mise en évidence des IgM anti-VHE permet habituellement de poser le diagnostic d'hépatite E aiguë dans ce contexte.

La détection de l'ARN VHE par RT-PCR dans le plasma et les selles prélevés au cours de la phase aiguë peut être réalisée pour confirmer le diagnostic et déterminer le génotype du VHE. Chez l'individu immunodéprimé, la recherche des anticorps n'est pas suffisante pour le diagnostic initial, à cause de la mauvaise sensibilité des tests sérologiques dans cette population. La recherche de l'ARN dans le sang et les selles est donc indispensable pour le diagnostic. En cas d'encéphalite, il peut être utile de rechercher l'ARN viral dans le liquide cérébro-spinal (5).

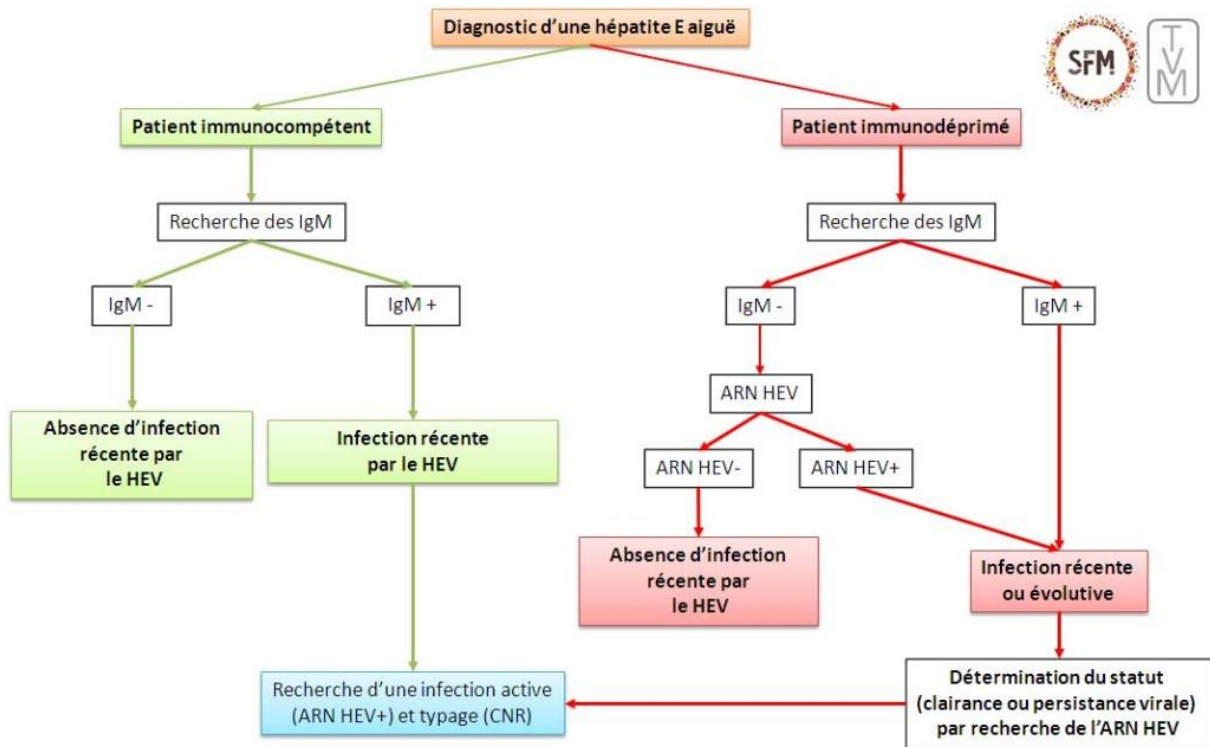


Figure 11 Logigramme du diagnostic d'une hépatite E aiguë d'après le *Traité de Virologie Médicale, Société Française de Microbiologie, 2019 (5)*

1.2.4. Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique au cours d'une hépatite aiguë, la maladie étant en général spontanément résolutive chez l'immunocompétent. Néanmoins, une hospitalisation et une prise en charge appropriée sont obligatoires pour les personnes atteintes d'une hépatite fulminante et doit aussi être envisagée pour les femmes enceintes symptomatiques. Le traitement spécifique de l'hépatite E n'est envisagé que dans le cadre d'une hépatite E chronique chez l'immunodéprimé. Il sera développé dans le chapitre 2.

1.2.5. Mesures de prévention

Les premières mesures concernent la prévention contre le péril oro-fécal, notamment l'assainissement et la réduction du risque d'exposition aux eaux contaminées dans les pays à forte endémicité, par exemple par amélioration de la qualité de l'eau par chloration ou ébullition. La transmission du VHE 3 et du VHE 4 est en grande partie d'origine alimentaire et liée à la consommation d'organes de porc ou de gibier et de mollusques infectés. Les infections peuvent être évitées par une préparation soigneuse de ces aliments. Jusqu'à 20 minutes de chauffage à des températures internes de 70 °C sont jugées nécessaires pour inactiver le VHE (6,32). La réduction de l'exposition aux sources environnementales potentielles du VHE, telles que la

viande de gibier et de porc insuffisamment cuite, est donc une mesure préventive essentielle pour les patients immunodéprimés.

Un vaccin permettant de prévenir l'hépatite E a été mis au point et homologué en Chine, mais il n'est pas encore disponible ailleurs. Il s'agit d'un vaccin basé sur une protéine codée par l'ORF 2 d'un VHE 1. Ce vaccin a été évalué en 2010, dans un essai de phase 3 incluant plus de 100 000 participants en Chine. Dans cet essai, l'efficacité et la sécurité à long terme de ce vaccin ont été explorées sur plus de 4 ans dans un groupe vaccin (n = 56302 participants) en comparaison avec un groupe témoin (n = 56302 participants). Les auteurs de cet essai n'ont identifié que 60 cas d'hépatite E, dont seulement 7 dans le groupe vaccin (75). En outre, aucun événement indésirable grave lié au vaccin n'a été observé. En raison de la circulation des génotypes 1 et 4 en Chine, l'effet protecteur de ce vaccin ne peut pas être extrapolé pour les infections par le génotype 3, majoritaire dans les pays développés. Cependant chez le lapin le vaccin a prouvé qu'il était protecteur contre le génotype 3 du VHE (76).

II. Chapitre 2- L'hépatite E chronique

2.1. Définition de l'hépatite chronique

L'hépatite E aiguë est le plus souvent spontanément résolutive avant le troisième mois. L'infection chronique par le VHE a été définie par la présence de taux d'enzymes hépatiques élevés de manière persistante et d'une RT PCR du VHE positive dans le sérum et/ou les selles pendant au moins 6 mois (77,78). La clairance du virus entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois après l'infection semble cependant rare. Certains auteurs ont donc défini l'infection chronique par le VHE comme la persistance de l'ARN du VHE pendant plus de 3 mois et un niveau élevé et persistant des enzymes hépatiques (79). L'hépatite E chronique est essentiellement décrite chez les patients immunodéprimés (voir populations spécifiques). Chez ces patients, l'élévation des transaminases est souvent moins importante que chez les patients immunocompétents.

2.2. Réponse immunitaire et physiopathologie

Les données actuelles suggèrent qu'après la transmission par voie orale, le VHE rejoint le foie après une réplication primaire dans le tractus digestif. La réplication dans les hépatocytes conduit à la libération de particules virales dans le sang et la bile. Le VHE n'est pas considéré comme cytopathique, et les lésions hépatiques sont donc associées à la réponse immunologique de l'hôte, probablement médiées par les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules NK (80).

2.2.1. Réponse immunitaire innée

Lors de l'infection par le VHE la première réponse est une réponse immunitaire innée faisant intervenir les cellules immunitaires innées (cellules dendritiques, macrophages, monocytes, granulocytes, cellules NK...). Il y a également une réponse immunitaire dans les cellules infectées de l'hôte conduisant à la production d'interférons (IFN) de type I. L'hépatite E chronique a été fréquemment décrite chez les patients immunodéprimés présentant une défaillance de l'immunité adaptative, l'immunité innée, même si essentielle, n'est donc pas suffisante pour assurer la clairance de l'infection par le VHE (81,82).

La réponse de l'immunité innée au cours de l'hépatite aiguë ou chronique n'est pas encore entièrement élucidée. Par comparaison, une étude chez le chimpanzé a montré que le VHE induisait une réponse IFN plus forte que le virus de l'hépatite A (80).

Le VHE a développé plusieurs mécanismes d'échappement à la réponse des IFN, comme présenté sur la Figure 12. La protéine ORF3 joue un rôle prépondérant dans la pathogénèse de l'infection par le VHE et participe à ces mécanismes d'échappement. En effet la protéine ORF3 se lie à STAT1 pour limiter sa phosphorylation induite par les interférons de type I (IFN-I) et ainsi limiter son activation, ce qui diminue l'expression de l'ISGs (gènes stimulés par l'interféron), bloquant alors la synthèse de deux protéines antivirales clés : la protéine kinase activée par l'ARN double brin (PKR) et la 2',5'-oligoadénylate synthétase (2'5'-OAS). La protéine ORF3 inhibe donc la voie de signalisation des IFN.

De son côté, la protéine ORF1 joue également un rôle, par son domaine protéasique qui inhibe la signalisation via RIG-I et empêche la production d'IFN β en dé-ubiquitinant et en liant la TANK kinase 1 (TBK-1). L'effet inhibiteur est plutôt faible, contribuant de façon mineure à la résistance du VHE à l'IFN (83,84).

Il a été montré dans un modèle d'hépatocytes humains primaires que le VHE était capable de persister malgré la production d'IFN de type III, ce qui suggère que le VHE pourrait bloquer plus efficacement la signalisation des IFN plutôt que leur production (85).

In vitro, le VHE peut induire une production importante d'autres cytokines/chimiokines inflammatoires comme le TNF α , IL-6, IL-8 et RANTES. En plus de la production de ces cytokines, le VHE entraîne l'activation à la fois de NF- κ B et IRF3, deux principaux facteurs de transcription activés dans les voies de signalisation de l'immunité innée (86).

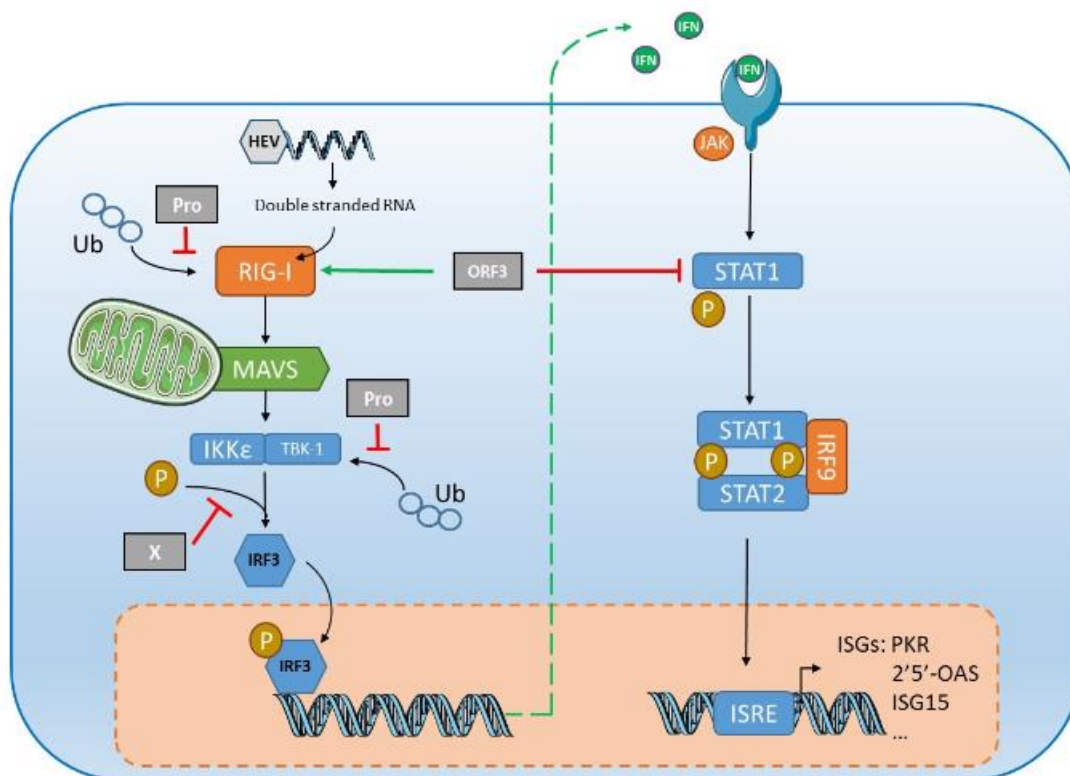


Figure 12 Interférence du VHE sur la réponse antivirale innée d'après Lhomme et coll, 2020 (80)

Les cellules NK et NKT sont des cellules de l'immunité innée qui représentent une proportion importante de la population lymphocytaire du foie et semblent jouer un rôle important dans la pathogenèse de l'hépatite E. Plusieurs données retrouvent également une présence prépondérante ou une activation plus importante de ces cellules dans le sang des sujets infectés en comparaison aux sujets contrôles (80).

2.2.2. Réponse immunitaire adaptative

L'infection par le VHE s'accompagne généralement d'une production d'anticorps anti-VHE de type IgM et IgG, telle que décrite plus haut. La capside est la principale cible des anticorps neutralisants. La protection croisée est possible en présence d'anticorps puisqu'il n'existe qu'un seul sérotype. La protéine ORF2 pourrait jouer un rôle dans l'échappement du VHE à la réponse humorale (87).

Sur le versant cellulaire, l'activation des réponses des lymphocytes T CD4 et CD8 spécifiques au VHE a été largement détectée au cours de l'infection aiguë par le VHE. Les cellules T CD4+ produisent des cytokines qui favorisent la différenciation des cellules T CD8+ en lymphocytes T cytotoxiques (CTL), qui peuvent directement lyser les cellules hépatiques infectées et favoriser l'endommagement des cellules hépatiques tout en aidant à éliminer le virus (80).

Un dysfonctionnement des réponses T spécifiques au VHE a été observé chez les patients chroniquement infectés par le VHE. Les réponses T CD4 et CD8 spécifiques au VHE étaient indétectables chez la majorité des patients avec une infection chronique au VHE, mais apparaissaient peu de temps après la clairance virale. Ce qui est en accord avec la corrélation inverse observée entre les réponses T spécifiques du VHE et les taux d'antigène VHE (88). Chez les macaques rhésus, la déplétion des LT CD8 retarde la clairance virale mais n'est pas suffisante pour établir l'infection chronique. L'élimination du virus chez ces macaques est accompagnée d'une réponse en anticorps neutralisants et d'une infiltration hépatique par les LT CD4 et CD8 spécifiques (89).

L'ensemble de ces éléments suggère que le passage à la chronicité de l'infection par le VHE est probablement lié à un dysfonctionnement de plusieurs compartiments immunitaires, y compris l'immunité innée, les réponses adaptatives et la réponse humorale. De plus, la persistance du VHE facilite davantage l'échappement immunitaire grâce à certaines protéines virales.

2.2.3. Physiopathologie de l'hépatite E chronique

Comme évoqué plus haut, le passage à la chronicité de l'hépatite E est lié principalement à une défaillance de la réponse immunitaire de l'hôte, avec comme conséquence un défaut de clairance du virus. Les modalités de la réponse immunitaire induite et entretenue par la persistance du virus vont contribuer à la pathologie et à l'évolution.

Ainsi par exemple, l'expression accrue des gènes induits par l'IFN chez les patients atteints d'une hépatite E chronique semble favoriser la persistance du virus en rendant la voie de signalisation IFN réfractaire (80). Il a été également démontré que de faibles concentrations d'IL-1Ra et de sIL-2R, ainsi que des concentrations élevées de chimiokines, pendant la phase aiguë, sont également associées à la persistance du VHE (15).

De même, une réponse lymphocytaire T faible, et notamment CD4 favorise le passage à la chronicité. Le VHE n'induit pas la production d'IFN- γ dans les cellules T CD8+ activées et joue en général un rôle actif sur la diminution du taux des cytokines de type TH1, ce qui entraîne un véritable effet synergique avec les médicaments immunosuppresseurs comme la ciclosporine. Ainsi, le développement de cellules productrices d'IFN- γ spécifiques du VHE semble être associé à une issue favorable chez les patients immunodéprimés chroniquement infectés par le VHE (36).

De manière intéressante, l'adjonction d'anticorps anti-récepteurs de PD-1 à des cultures de cellules CD8+ prélevées chez des patients infectés chroniquement a permis à celles-ci de retrouver leurs capacités antivirales. La protéine inhibitrice PD-1 est un facteur majeur d'épuisement lymphocytaire dans d'autres infections virales chroniques (90).

Sur le plan évolutif, une proportion significative des patients avec une hépatite E chronique va développer une fibrose (voire une cirrhose) même si les mécanismes de cette évolution ne sont pas encore entièrement élucidés. Les macrophages semblent jouer un rôle prépondérant dans la pathogénèse de ce phénomène par leurs rôles pro-inflammatoires et pro-fibrogènes (91). Une étude récente a montré que les macrophages activent l'inflammasome NLRP3 en réponse à une infection par le VHE mais aussi par des particules virales inactivées (92). La progression vers la fibrose hépatique semble aussi être associée à la diversification lente du domaine P de la capsid (15).

2.3. Populations à risque

Le passage à la chronicité de l'hépatite E survient essentiellement chez des patients immunodéprimés. Nous décrivons ici les principales populations concernées.

2.3.1. Transplantés d'organe solide

La séroprévalence de l'infection par le VHE chez les patients transplantés d'organe solide (TOS) est estimée à 20% (93). Une méta-analyse récente de 419 études portant sur 519 872 personnes a estimé la séroprévalence globale en IgG anti-VHE à 12,5% et celle en IgM anti-VHE à 1,5% (94). Même s'il n'y a pas eu de comparaison directe, l'extrapolation permet de supposer que la prévalence de l'infection par le VHE est plus élevée chez les patients TOS (20,1% contre 12,5%). Les données américaines suggèrent également que la séroprévalence du VHE est probablement plus élevée dans la population post-transplantation par rapport à la population générale des États-Unis. En effet, la séropositivité au VHE était significativement plus élevée chez les receveurs de greffe que chez les patients en liste d'attente (24% contre 16,4%, $p = 0,042$) (95).

Bien que la séroprévalence du VHE soit élevée, le taux d'infection aiguë/chronique (présence d'ARN du VHE) est généralement faible, mais variable d'un pays à un autre (93,95). L'hépatite E chronique a été principalement décrite chez les receveurs de greffes de rein, de foie, de poumon ou de cœur (63). Le passage à la chronicité de l'infection par le VHE est en effet fréquent dans ces populations. Dans une étude

rétrospective, environ 60% des receveurs exposés au VHE ont développé des infections chroniques (96). En accord avec ces données, Kamar *et coll* ont rapporté que sur une série de receveurs d'organe solide qui ont acquis une infection aiguë par le VHE après la transplantation, 41 patients (59%) ont développé une infection persistante de plus de 6 mois. Dans aucun cas, une clairance du VHE n'a été observée entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois après l'infection ; les auteurs ont donc défini l'infection chronique par le VHE comme la persistance de la virémie du VHE pendant au moins 3 mois et un niveau élevé et persistant des enzymes hépatiques (79). Néanmoins, Meisner *et coll* ont décrit un cas de clairance spontanée de l'infection par le VHE après plus de 3 mois chez un receveur d'organe solide. La patiente était une femme de 47 ans, receveuse d'un foie et bénéficiant d'une immunosuppression par tacrolimus et mycophénolate mofétil. Il est à noter qu'elle ne présentait pas de symptôme clinique, et que l'ensemble de ses marqueurs biologiques hépatiques (transaminases, γ -GT, bilirubine) étaient normaux.

Dans une autre étude rétrospective mondiale (85 greffés d'organe solide répartis dans 17 centres), le taux de passage à la chronicité atteint les 65,9%, ce qui est cohérent avec la précédente étude (96). Le taux de passage à la chronicité peut dépendre aussi de l'organe transplanté. Ainsi, il est plus important chez les transplantés hépatiques en comparaison aux transplantés rénaux, à cause de l'utilisation plus importante du tacrolimus (96,98). Une progression rapide de la fibrose hépatique et jusqu'à 10% d'incidence de cirrhose peuvent se développer au cours de l'hépatite E chronique (96). La transmission du VHE dans cette population est principalement associée à la consommation d'aliments contaminés (viande de porc, gibier, moules) (99), mais les autres modes de transmission sont possibles. En particulier, la transmission par le biais d'un transplant hépatique a également été décrite (100,101). La plupart des cas d'hépatite E chronique dans cette population proviennent d'une infection *de novo* et le risque d'une infection par réactivation après la transplantation semble très faible (102–104). La réinfection est quant à elle possible. Une étude a montré que les patients immunodéprimés avec un taux faible d'anticorps IgG anti-VHE (<7 unités internationales par ml) seraient susceptibles de se réinfecter, avec un risque plus important de développer une hépatite chronique (105).

2.3.2. Patients atteints d'hémopathie maligne

L'hépatite E chronique a été décrite chez plusieurs patients atteints de leucémies et de lymphomes, en relation avec l'immunodépression liée aux traitements de ces

pathologies (106). Les hémopathies malignes sous-jacentes les plus fréquentes étaient le lymphome non hodgkinien (LNH) agressif (34%), le LNH indolent (iNHL) (24%) et la leucémie aiguë (36%).

Une proportion importante des patients (42 %) avait reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) (107). En effet, c'est surtout dans les cohortes de patients ayant subi une greffe de CSH que l'hépatite chronique a été étudiée (108). Dans une méta-analyse récente, la séroprévalence IgG anti-VHE chez les receveurs de CSH était de 11,4%. De façon générale, malgré l'absence de stratégie uniforme sur le dépistage, le VHE est considéré comme rare chez les receveurs de CSH, de nombreuses études faisant état d'une prévalence de l'infection par le VHE (définie principalement comme le taux de patients positifs pour l'ARN du VHE) allant de moins de 1% à 3%, avec approximativement la moitié des cas qui ont été diagnostiqués au stade d'hépatite chronique (109,110).

Chez les patients receveurs de cellules souches hématopoïétiques (CSH), Abravanel *et coll* ont rapporté que le risque de développer une hépatite E chronique n'était pas plus élevé que dans la population générale (102). Mais selon Versluis *et coll* (111), même si l'incidence de l'hépatite E dans cette population est faible, le risque de passage à la chronicité est élevé, de même que la mortalité. En effet, dans une cohorte de 328 receveurs d'allo-transfusion de cellules souches hématopoïétiques, il y a eu 8 cas (2,4%) d'infection par le VHE, dont 5 ont développé une infection chronique par le VHE, et 4 sont décédés. La probabilité de développer une infection chronique par le VHE était donc estimée à 63%, un chiffre similaire à celui retrouvé chez les TOS.

La progression vers la chronicité peut s'expliquer par une reconstitution immunitaire altérée, notamment par un faible taux de lymphocytes T CD4 et CD8. Le risque de réactivation d'une hépatite E chez les patients ayant reçu une transplantation de CSH chez les patients séropositifs au VHE est très faible (102).

La recherche d'une hépatite E chronique prend son importance dans le diagnostic différentiel d'une GvHD hépatique (« Graft versus Host Disease ») et chez les patients suspectés d'avoir une hépatite médicamenteuse. Les troubles hépatiques liés à la GvHD étant fréquents chez les patients ayant subi une allogreffe de CSH, une infection chronique par le VHE doit être exclue chez ces patients, d'autant plus que la GvHD et l'hépatite virale sont traitées par des stratégies thérapeutiques opposées (diminution contre augmentation de l'immunosuppression). La gestion clinique reste particulièrement difficile chez les patients présentant une infection chronique par le VHE et une GvHD hépatique concomitante (112).

Le passage à la chronicité d'une infection par le VHE a été décrit également chez l'enfant bénéficiant d'une greffe de moelle osseuse. L'infection chronique par le VHE peut survenir chez les enfants avant la reconstitution complète du système immunitaire et peut conduire à une insuffisance hépatique et une cirrhose. Le suivi à long terme des enfants immunodéprimés présentant des taux subnormaux d'enzymes hépatiques est conseillé (113).

L'infection par le VHE chez le donneur de CSH peut mettre en danger la vie du receveur immunodéprimé car des cas mortels d'infection par le VHE après une greffe de CSH ont été signalés (108). Une vigilance (dépistage) est donc nécessaire vis-à-vis des donneurs présentant un profil de risque pour le VHE (retour de zone d'endémie, consommation de viande de gibier) ou des tests hépatiques anormaux (111,113). Si l'infection par le VHE est confirmée avant une allotransplantation, elle peut être considérée comme une contre-indication à la transplantation (111). En dehors des voies de contamination habituelle, la transmission oro-fécale est possible chez les patients d'hématologie (86). Un respect strict des procédures d'hygiène est donc indispensable dans ces services, car le VHE peut persister pendant des semaines sur des surfaces inanimées (102).

2.3.3. Patients vivant avec le VIH

La séroprévalence du VHE dans la population vivant avec le VIH (PVVIH) est très variable et les taux de prévalence rapportés dépendent de la zone géographique et de la population cible. Ceci est probablement lié à la circulation locale du VHE et/ou aux facteurs de risque associés à l'infection par le VHE, ainsi qu'à la sensibilité et à la spécificité des différents tests. En Europe, la séroprévalence varie de 1 à 26% avec parfois des disparités régionales dans le même pays (114). La prévalence maximale retrouvée aux Etats-Unis était de 19.5% (115). En France, les prévalences retrouvées varient de 1,5% à 9% selon les études et reflètent également les disparités géographiques (114,116,117).

Bien qu'aucune comparaison directe ne soit disponible, et malgré la variabilité des données, la plupart des études suggèrent une séroprévalence du VHE plus élevée chez les personnes infectées par le VIH, par rapport aux personnes séronégatives (114). Les données sur la prévalence de l'infection par le VHE (détection de l'ARN VHE) chez les PVVIH sont plus rares et beaucoup plus faibles, et donc les données sur le passage à la chronicité le sont également. Sur une série française de 184 patients VIH avec une séroprévalence en IgG anti-VHE de 4,4%, l'ARN VHE a été

détecté chez un seul patient présentant un taux de CD4 <50 cellules/mm³ et une cirrhose. Pour ce patient l'ARN VHE a été détecté de façon persistante sur une période de 10 mois (116). Dans une cohorte de PVVIH suisses présentant une séroprévalence IgG anti-VHE de 2,6%, l'augmentation subnormale des transaminases (ALAT >60 UI/L), la détection de l'ARN du VHE ainsi qu'un passage à la chronicité ont été décrits pour un seul patient ayant un taux de CD4 très bas. Une analyse rétrospective de tous les patients ayant un taux de CD4 < 150 cellules/mm³ a permis également d'identifier un patient avec une hépatite E chronique (118). Dans une cohorte espagnole de 238 patients vivant avec le VIH, dont une majorité présentait une dysfonction hépatique chronique, la séroprévalence IgG anti-VHE était de 9%, et l'ARN du VHE était détecté seulement chez 3 patients, dont 2 avec une cirrhose (119). Aux États-Unis, une étude portant sur près de 3 000 échantillons de plasma de personnes infectées par le VIH n'a montré qu'un seul cas compatible avec une infection chronique par le VHE (120). Plusieurs facteurs inconstants d'une étude à l'autre, ont été décrits comme associés à l'infection VHE chez les PVVIH. Une immunosuppression sévère, définie par un taux de cellules T CD4 inférieur à 100-200 cellules/mm³, a été le facteur le plus largement associé à l'infection par le VHE chez les PVVIH. Le VIH seul ne semble pas être un facteur de risque d'infection par le VHE. Cependant, une fois que le virus affecte le système immunitaire à un degré significatif (taux de CD4 très bas), les individus deviennent à risque d'infection par le VHE.

En résumé, les données suggèrent que les patients infectés par le VIH avec un faible taux de cellules T CD4 peuvent être considérés comme un groupe à risque d'infection par le VHE (114). Le dépistage général du VHE n'est pas nécessaire dans la population VIH au vu de sa faible prévalence. Mais l'infection par le VHE doit être considérée dans le diagnostic différentiel d'une hépatite inexplicée, en particulier chez les patients immunodéprimés, il faudra donc dépister le VHE lors d'une perturbation biologique d'un bilan hépatique (121).

2.3.4. Autres patients à risque

Plusieurs groupes de patients pris en charge dans les services de médecine interne et autres services connexes sont des immunodéprimés, notamment à cause des thérapeutiques utilisées chez ces patients. L'hépatite E peut survenir chez eux, et les anomalies hépatiques dues à l'infection doivent être différenciées de celles d'autres étiologies notamment la toxicité médicamenteuse (due par exemple à des médicaments comme le méthotrexate (MTX)), l'atteinte hépatique par la maladie,

l'hépatite auto-immune concomitante...(122). En dehors des cas cliniques publiés, peu d'études se sont donc intéressées au risque d'hépatite E chronique dans cette population.

Le risque de survenue d'hépatite E chronique chez ces patients est considérée comme faible, en comparaison aux patients transplantés (123). Dans une étude rétrospective multicentrique française chez des patients atteints de diverses arthrites inflammatoires chroniques, 23 cas d'infections au VHE ont été rapportés. Aucun des patients n'a développé d'infection chronique et/ou d'hépatite fulminante (124). Une étude rétrospective européenne récente a analysé 21 patients de médecine interne et de rhumatologie de plusieurs centres européens présentant une hépatite E. Les maladies sous-jacentes comprenaient la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, d'autres arthrites chroniques, des déficits immunitaires primitifs, des granulomatoses systémiques, un lupus érythémateux, une maladie d'Erdheim-Chester et une fibrose rétropéritonéale. Les traitements immunosuppresseurs utilisés comprenaient la monothérapie par méthotrexate, la monothérapie par anti-TNF α , les thérapies combinées méthotrexate/anti-TNF α , méthotrexate/rituximab, méthotrexate/prednisolone, sirolimus/prednisolone, mycophénolate mofétil/prednisolone, abatacept et cyclophosphamide. A l'exception d'un seul patient, toutes les infections par le VHE, ont été acquises localement. Chez ces 21 patients, 7 (33%) ont présenté une virémie pendant plus de 12 semaines et 5 (24%) pendant plus de 24 semaines (123). Des cas de survenue d'hépatite E chronique ont été également décrits chez des traités pour un syndrome de Sjögren ou pour une maladie inflammatoire de l'intestin (125–127).

2.4. Facteurs de risque d'évolution vers une hépatite E chronique

2.4.1. Facteurs viraux

Plusieurs facteurs viraux ont été décrits comme pouvant favoriser la persistance du VHE, et donc le passage à la chronicité de l'infection chez l'hôte. Il s'agit notamment du génotype, de la diversité et des modifications génomiques.

2.4.1.1. Génotype du VHE

L'hépatite E chronique n'a jamais été associée aux génotypes 1 et 2. De façon générale dans les pays occidentaux, l'hépatite E chronique est principalement décrite chez des patients immunodéprimés infectés par le génotype 3. Ce génotype semble moins adapté à l'homme. Les cas d'infection chronique due au génotype 4 ont été

décrits essentiellement en Asie. Un seul cas d'infection chronique par le génotype 7, a été rapporté chez un patient transplanté hépatique des Emirats Arabes Unis (88). En France, la majorité des patients étudiés étaient infectés par le génotype 3f du VHE, mais depuis 2006 le génotype 3c est en augmentation dans le sud-ouest de la France, ce qui suggère que ce génotype est émergent. Les analyses phylogénétiques basées sur 2 régions distinctes du génome du VHE ont démontré que les souches des génotypes 3c et 3f étaient génétiquement très similaires (99).

L'analyse de l'expression génique du foie du macaque Rhésus montre que le profil de la réponse immunitaire innée diffère selon le génotype (VHE 1 ou VHE 3) de la souche utilisée pour l'infection. En effet les infections par le VHE 1 et le VHE 3 peuvent déclencher des mécanismes différents chez l'hôte pour contrôler l'infection virale : 25% des gènes sensibles à l'interféron étaient régulés à la baisse pendant la virémie précoce suivant une infection par le VHE 1, notamment les facteurs de régulation IRF3 et IRF7 ou encore les gènes induits par l'interféron (ISG). Ces mêmes gènes ont été régulés à la hausse pendant l'infection par le VHE 3 (128).

2.4.1.2. Diversité virale

En ce qui concerne la diversité virale, une plus grande hétérogénéité des quasi-espèces dans les régions ORF1 et ORF2 pendant la phase aiguë de l'infection a été associée à la persistance du VHE, notamment la région polyproline ainsi que l'hétérogénéité du macro-domaine (15). L'évolution vers la fibrose hépatique semble être associée à la lente diversification dans le domaine P de la capsid. Des variants plus agressifs pourraient être sélectionnés dans les fibroses (80).

2.4.1.3. Modifications du génome

Les modifications génomiques semblent jouer un rôle important dans la persistance du virus. L'intégration d'une séquence nucléotidique de l'ARNr S17 de l'hôte humain dans la région hypervariable (HVR) du génome du VHE-3 a été décrit dans l'isolat d'un patient souffrant d'une infection chronique par le VHE et présentant des symptômes neurologiques et hépatiques. Contrairement aux autres souches de VHE testées, ce virus recombinant (la souche Kernow-C1) s'est répliqué en culture cellulaire et a également pu se développer dans des sites extra-hépatiques chez le patient (9,129). Les particules dont le génome présente cette insertion ont été détectées dans les fèces, l'insertion n'est donc pas un artéfact de culture cellulaire. Mais il n'a pas pu être démontré si la recombinaison s'est produite chez ce patient ou existait auparavant. D'autre part, la forte diminution de l'efficacité de transfection observée lorsque l'insert

a été inversé indique que l'impact de cette insertion n'est pas encore clairement élucidé. La séquence insérée a été entièrement conservée au cours des passages en culture cellulaire. La plasticité de cette région et sa relation possible avec la croissance en culture cellulaire ouvrent des pistes d'exploration.

Takahashi *et coll* ont récemment montré que pratiquement tout sérum présentant un titre élevé de VHE pouvait infecter des cellules en culture (130), l'hypothèse a été émise qu'un échantillon avec un titre élevé a une probabilité accrue de contenir un variant avec les mutations nécessaires pour permettre l'infection des cellules. L'extraordinaire capacité de la souche Kernow-C1 à infecter les cellules d'un si large éventail d'espèces, allant du rongeur au primate, reflète probablement un titre élevé et une diversité complexe générée au cours d'une infection prolongée chez un hôte immunodéprimé.

Ce scénario a également été observé avec une souche de génotype 3 provenant d'un autre patient infecté de façon chronique, ce qui suggère que cette recombinaison n'est pas nécessairement un événement rare. Nguyen *et coll* ont isolé une souche de VHE 3 à partir d'un patient ayant subi une transplantation hépatique et souffrant d'une infection chronique, souche qui contenait une insertion dérivée de la séquence S19 du ribosome humain fusionnée à la protéine non structurale virale (protéine ORF1). Il s'agit de la souche LBPR. Les variants possédant cette insertion ont été sélectionnés lors de chaque passage en culture cellulaire, ce qui implique que la séquence insérée a favorisé la réplication du virus.

Les comparaisons de séquences ont montré des similitudes entre la souche LBPR et la souche Kernow. Les deux souches possèdent non seulement une insertion nucléotidique importante dans la même région HVR (117 nt pour la LBPR, seulement 31 nt en amont de l'emplacement de l'insertion de 174 nt dans la souche Kernow), mais aussi, l'insert faisait partie d'un gène de protéine ribosomale et avait été acquis avant la culture cellulaire puisqu'il était détecté dans les virus présents dans les fèces. Dans les deux cas, le génome viral avec l'insert ne constituait qu'une espèce mineure dans les fèces, mais devenait l'espèce principale lors du passage en culture cellulaire (131).

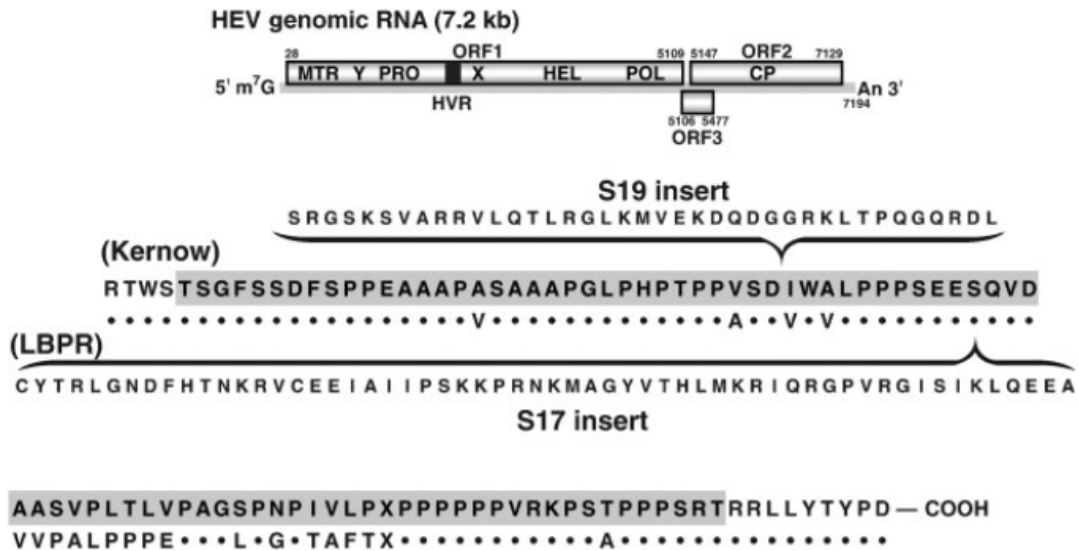


Figure 13 Comparaison des séquences HVR des virus Kernow et LBPR d'après Nguyen et coll, 2012 (131)
Comparaison des séquences HVR des virus Kernow et LBPR. Le génome complet est présenté en haut. Dans la région élargie, la séquence HVR de la souche Kernow est mise en évidence et celle de la souche LBPR est présentée en dessous sous forme de points pour les acides aminés identiques ou de lettres identifiant des acides aminés différents. X dénote un mélange. La séquence et le placement des inserts S19 et S17 sont indiqués entre parenthèses.

Ces résultats ont démontré que le VHE peut acquérir des modifications génomiques au cours d'une infection prolongée, montrant l'intérêt de prévenir ou de guérir les infections chroniques avant l'apparition de nouveaux variants aux propriétés imprévisibles.

2.4.2. Facteurs de l'hôte

Les différents éléments favorisant la survenue de l'hépatite E chronique convergent vers le contexte d'immunosuppression, et ont été décrits dans le paragraphe « populations à risque ». Quelques autres éléments particuliers sont décrits ci-dessous.

2.4.2.1. Une leucopénie et notamment une lymphopénie T

La survenue d'une hépatite E chronique est également corrélée à un faible taux de leucocytes et de lymphocytes. Le nombre total de lymphocytes et le nombre de sous-ensembles de lymphocytes CD2, CD3 et CD4 sont significativement plus faibles chez les patients qui ont évolué vers la chronicité par rapport à ceux qui n'ont pas fait d'hépatites chroniques. Néanmoins, dans une étude rétrospective de patients transplantés d'organe solide ayant une infection aiguë par le VHE, Kamar et coll décrit un nombre de cellules CD2, CD3 et CD4 non significativement différent entre les patients qui ont évolué vers une hépatite chronique et ceux qui ont éliminé le virus. La

numération des sous-ensembles lymphocytaires ne reflète donc probablement pas le statut immunitaire réel dans un contexte d'immunodépression intense (78). Il s'agit donc probablement d'une mauvaise réponse spécifique des lymphocytes T contre le VHE, comme il a été démontré chez les transplantés d'organes solides (96,132).

2.4.2.2. Une thrombopénie

La thrombopénie a été décrite comme facteur prédictif de l'hépatite E chronique. Une thrombopénie sévère est parfois associée à des hépatites E aiguës chez des patients non transplantés (133,134). Aucune explication n'a été trouvée à cette thrombopénie qui pourrait être d'origine immune comme c'est le cas pour d'autres infections virales. L'hypersplénisme et la fibrose du foie ne semblent pas être à l'origine de cette thrombopénie marquée chez les patients développant une hépatite E chronique, puisqu'au moment du diagnostic il n'y a pas de fibrose ni d'hypersplénisme (96).

2.4.2.3. L'influence des immunosuppresseurs

L'utilisation de plus en plus importante de médicaments immunosuppresseurs comme le tacrolimus augmente le risque de développement d'une hépatite E chronique chez les transplantés d'organe solide. Par exemple, il a été rapporté que le risque de développer une hépatite E chronique lorsque le tacrolimus est utilisé pour induire l'immunosuppression, est 1,87 fois plus élevé qu'avec la ciclosporine A (95% IC de 1,49-1,97, $P < 0,004$) (96). Des études prouvent que le rejet aigu de greffe d'organe est moins important lors de l'utilisation du tacrolimus par rapport à la ciclosporine A, le tacrolimus provoquerait une immunodépression plus importante que la ciclosporine A (135). De même il existe une clairance plus importante chez les patients bénéficiant de niveaux de tacrolimus plus faibles par rapport à ceux ayant des niveaux de tacrolimus plus élevés (78).

Mais tous les médicaments immunosuppresseurs n'ont pas les mêmes effets. Dans des études *in vitro*, il a été démontré que la réplication virale était régulée à la hausse par les inhibiteurs mTOR (la rapamycine et l'évérolimus) et les inhibiteurs de la calcineurine (la ciclosporine et le tacrolimus). L'inhibition de mTOR entraîne une augmentation significative de l'ARN intracellulaire du VHE. La protéine mTOR possède donc une activité antivirale dans l'infection par le VHE (136,137).

A contrario, l'acide mycophénolique (inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase) inhibe la réplication du VHE. Dans une cohorte de receveurs de transplantation cardiaque, la clairance du VHE a été retrouvée comme significativement associée à l'utilisation du mycophénolate mofétil en comparaison aux

autres immunosuppresseurs (138). Il est essentiel d'établir les implications cliniques de ces résultats *in vitro* puisque des infections chroniques par le VHE ont été signalées chez des patients transplantés recevant du mycophénolate (139). L'hypothèse serait une augmentation de l'expression des gènes de l'interféron alpha et une activité inhibitrice du virus comme c'est le cas pour la réplication de l'hépatite C *in vitro* (140). Enfin l'utilisation du mycophénolate mofétil par rapport aux inhibiteurs de mTOR est également liée à une plus forte réduction de l'ARN du VHE (141).

2.4.2.4. Le cas particulier des patients greffés hépatiques

Le passage à la chronicité est plus fréquent chez les transplantés hépatiques et il a été démontré que ces patients présentaient un risque plus élevé d'hépatite E chronique que les transplantés rénaux. Ce phénomène n'est pas clairement élucidé. Il s'agirait probablement d'une inflammation locale chronique qui faciliterait le passage à la chronicité du virus (142).

2.4.2.5. Influence du temps depuis la dernière transplantation et le dernier épisode de rejet de greffe aigu

Le risque de passage à la chronicité est également corrélé au temps depuis la dernière transplantation et le temps depuis le dernier épisode de rejet de greffe aigu. Plus le temps est court, plus le risque de développer une hépatite E chronique est important chez les patients transplantés d'organe solide (96).

2.5. Manifestations cliniques des hépatites E chroniques

L'hépatite E aiguë est rarement cliniquement très expressive car la majorité des formes sont asymptomatiques ou pauci-symptomatiques ; l'hépatite E chronique l'est encore moins. L'élévation des transaminases chez les patients immunodéprimés est plus modérée que chez les patients immunocompétents, et l'apparition d'un ictère reste rare. Chez les patients transplantés d'organe solide, le taux de transaminases se situe entre 100 et 300 UI/ml alors que chez l'immunocompétent le taux peut être supérieur à 1000 UI/ml lors de la phase aiguë (96,143). Les manifestations sont souvent non-spécifiques, la plupart des patients sont asymptomatiques, d'autres présentent une asthénie, une fièvre, un ictère ou une douleur au niveau de l'hypocondre droit. L'asthénie est le premier symptôme clinique présenté lors d'une hépatite E chronique symptomatique (96). Une cholangite destructrice a été observée chez certains patients atteints de VHE chronique. L'immunohistochimie sur les biopsies de foie a montré la détection de virus dans les hépatocytes et les épithéliums des voies biliaires,

suggérant qu'une infection directe dans les cholangiocytes pourrait être une cause potentielle de cholangite (144).

Il peut exister des manifestations extra-hépatiques dans les hépatites chroniques, elles sont d'ailleurs plus fréquentes dans un contexte de chronicité de l'hépatite E qu'en phase aiguë. Certains auteurs ont signalé que 6% des transplantés d'organes solides atteints d'une infection par le VHE présentaient des signes et symptômes neurologiques (145). Le syndrome de Guillain-Barré, l'amyotrophie névralgique, la myélite et l'encéphalite sont les troubles neurologiques les plus fréquemment associés au VHE. L'ARN viral a été détecté dans le liquide céphalo-rachidien de patients atteints d'hépatite à VHE chronique présentant des symptômes neurologiques avec une preuve de compartimentation des quasi-espèces de VHE (146). D'autres complications ont été également rapportées, comme une glomérulonéphrite membraneuse qui a été observée chez les patients atteints d'une hépatite E chronique (55). Chez un patient atteint d'hépatite E chronique, l'infection par le VHE de l'endothélium du derme a induit un trouble lymphoprolifératif cutané à lymphocytes T (68).

2.6. Cinétique des marqueurs biologiques au cours de l'hépatite E chronique

2.6.1. Transaminases

Les taux de transaminases étaient plus bas au moment du diagnostic chez les patients évoluant vers une hépatite E chronique que chez les patients ayant une hépatite E résolutive, comme également décrit dans l'histoire naturelle de l'hépatite C. La principale hypothèse est la diminution de la réponse des lymphocytes T, due à l'immunodépression. Au contraire, 6 mois après l'hépatite E aiguë et lors du suivi chez les patients présentant une hépatite E chronique les taux de transaminases étaient plus élevés chez les patients virémiques que chez les patients non virémiques (96,99).

2.6.2. Anticorps anti-VHE

L'hépatite E chronique survenant essentiellement chez les patients immunodéprimés, les anticorps ne constituent pas de bons marqueurs de diagnostic et de suivi. Le taux de positivité de l'ARN du VHE est supérieur à celui des IgM anti-VHE, suggérant que la détection de l'ARN du VHE est le meilleur indicateur d'infection persistante par le VHE. La détection et le taux des IgG dépendent du niveau d'immunosuppression. Le risque de passage au stade chronique chez les receveurs d'organes solides serait

également corrélé à un faible taux d'anticorps anti-VHE (< 7 UI/ml) (105). En effet, Halac *et coll* ont documenté des épisodes virémiques discrets et en série chez un jeune transplanté hépatique sous traitement immunosuppresseur, apparemment causés par deux souches distinctes de VHE de sous-genre 3a qui étaient toutes deux connues des populations porcines locales, suggérant une réinfection (peut-être zoonotique) malgré la présence d'IgG et d'IgM anti-VHE dans le sérum du patient avant même le premier épisode de virémie identifié (113).

2.6.3. Charge virale ARN VHE

Pendant la phase aiguë, il n'y a pas de différence entre les charges virales du VHE dans le sérum entre les patients qui ont eu une hépatite E résolutive et ceux ayant développé une hépatite E chronique (77). Une diminution rapide de l'ARN du VHE dans le sang sous traitement a été associée à la réponse virologique soutenue (147). De même, une normalisation rapide des enzymes hépatiques a été observée chez tous les patients qui ont rapidement éliminé l'ARN du VHE (6). La persistance de l'ARN du VHE dans les selles à la fin du traitement par la ribavirine chez les patients dont l'ARN du VHE dans le sang était indétectable était également associée à un risque plus élevé de rechute de l'infection par le VHE (148). La durée du traitement par la ribavirine est donc prolongée chez les patients dont l'ARN du VHE dans le sérum était indétectable mais dont l'ARN du VHE dans les selles était détectable à la fin de la durée prévue. Enfin, une diminution de la concentration d'ARN du VHE $\geq 0,5 \log_{10}$ au jour 7 était également un facteur prédictif positif d'une réponse virologique soutenue (147).

2.6.4. Stratégie de dépistage de l'hépatite chronique

Les anticorps anti-VHE sont souvent indétectables chez les patients immunodéprimés chroniquement infectés par le virus. Pour ces patients, la détection par RT-qPCR de l'ARN viral dans les échantillons de sang et/ou de selles est la seule méthode fiable de diagnostic. La quantification de l'ARN du VHE est également utilisée pour évaluer la réponse au traitement comme décrit précédemment (149). Le diagnostic est généralement évoqué lorsque l'infection est cliniquement suspectée, sous-estimant clairement la prévalence de l'infection par le VHE chez les personnes immunodéprimées. Par conséquent, l'infection chronique par l'hépatite E peut être négligée et mal diagnostiquée dans des contextes où il est considéré que les lésions hépatiques induites par les médicaments sont fréquentes, par exemple chez les patients recevant une chimiothérapie ou un traitement antiviral. Il se pose donc la

question du dépistage systématique et structuré de l'infection par le VHE chez les receveurs de greffe vivant dans des zones endémiques (150). A Toulouse depuis 2004, tous les patients transplantés d'organes solides ont été testés pour l'hépatite E (IgM, IgG et ARN VHE) au moment de la transplantation, puis chaque année suivant la transplantation et à chaque fois que les niveaux de transaminases hépatiques avaient des niveaux subnormaux (96). Chez le transplanté hépatique, l'hépatite E chronique est un diagnostic différentiel de l'hépatite du greffon, il a donc toute son importance (151).

2.7. Evolution sans traitement

Sur le plan évolutif, l'hépatite E chronique peut conduire à la formation de nodules, puis l'apparition d'une fibrose voire d'une cirrhose du foie, pouvant nécessiter une transplantation hépatique (152). Les patients ayant une hépatite E chronique ont 67% de risque de progression vers la fibrose en 1 an à partir de l'infection (153). Après 2 à 5 ans, 10% des patients présentant une hépatite E chronique risquent d'arriver au stade de la cirrhose (154). Souvent, la progression de l'inflammation et des lésions hépatiques régressera avec la clairance du VHE (78). Le niveau des transaminases dans le sang et les concentrations sériques en ARN du VHE (en log base 10) sont identiques chez les patients présentant une hépatite E chronique développant une progression de la fibrose hépatique et chez ceux ne présentant pas de progression de la fibrose hépatique (99). La fibrose a progressé plus rapidement chez les receveurs d'un organe solide infectés par le VHE (unités Metavir $0,6 \pm$ par an) que chez les transplantés rénaux infectés par le VHC ($0,09 \pm 0,03$ unités Metavir par an). Les mécanismes à l'origine de ce phénomène doivent être étudiés plus avant, cela pourrait être lié à une réponse immunitaire locale différente (99,154,155).

La durée de l'infection chronique par le VHE jouerait un rôle dans la sévérité de l'immunopathogénicité. Dans une étude de Cao *et coll*, des porcs qui ont été utilisés comme modèle pour mimer l'hépatite E chronique chez des transplantés d'organe solide, ont présenté des lésions hépatiques pathologiques significatives se développant progressivement en raison des lésions répétées induites par le virus dans le foie. Des singes infectés par le VHE de manière chronique et sous tacrolimus ont aussi développé des lésions hépatiques plus importantes (36,156).

L'immunosuppression lourde ou cumulative semble jouer un rôle important dans la persistance du virus et dans la progression de la fibrose hépatique (154). Il existe un seul cas documenté de patient immunodéprimé qui a développé un carcinome

hépatocellulaire (CHC) après 8 ans d'infection chronique à VHE sans autres étiologies majeures pour la cirrhose ou le CHC (157).

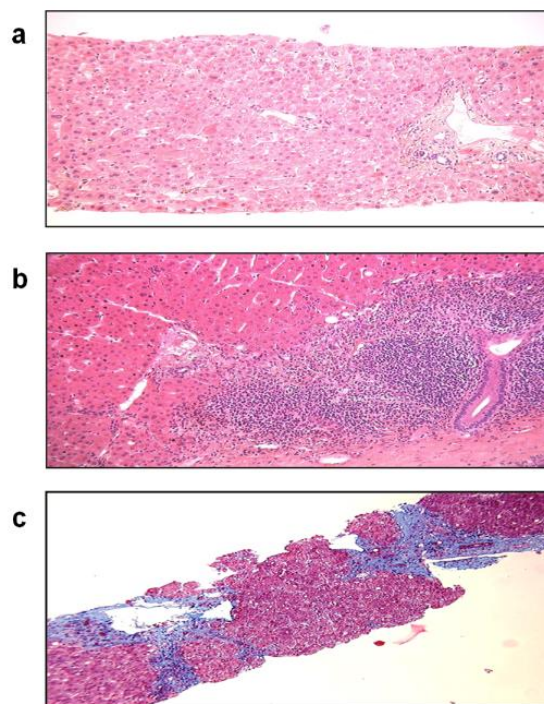


Figure 14 Modèles histologiques des biopsies du foie prélevées chez un patient atteint d'une infection chronique par le VHE d'après Lhomme et coll, 2016 (158)
(a) biopsie initiale du foie ; (b) inflammation après 15 mois d'infection chronique par le VHE ; (c) cirrhose après 38 mois d'infection chronique par le VHE. (Trichrome de Masson, grossissement x100).

2.8. Stratégie thérapeutique et évolution

La question du moment d'initiation d'une prise en charge thérapeutique est parfois débattue chez les patients transplantés présentant une infection par le VHE diagnostiquée de manière fortuite. Certains auteurs défendent la stratégie d'attente par rapport à un traitement immédiat (97). En effet, la quantification de la charge virale peut être utile avant l'initiation d'un traitement antiviral. Une forte diminution soudaine de la charge virale permet de prédire l'élimination virale. De même les tests sérologiques semi-quantitatifs pourraient être utiles pour détecter une réponse IgG spécifique au VHE avant la disparition de l'infection.

L'EASL (European Association for the Study of the Liver) a publié des recommandations sur le traitement de l'hépatite E chronique. Les modalités de la prise en charge thérapeutique sont présentées ci-dessous.

2.8.1. Diminution de l'immunosuppression

La première approche dans le traitement d'une hépatite E chronique chez les receveurs d'organe solide est tout d'abord la réduction de l'immunosuppression, avec

pour objectif premier une augmentation du nombre de lymphocyte T. Elle concerne notamment la diminution des inhibiteurs de la calcineurine qui ciblent cette lignée cellulaire (78). Cette approche seule permet une clairance virale durable chez près d'un tiers des patients (96,159). La surveillance des cellules T CD4 positives peut être utilisée pour adapter le traitement immunosuppresseur chez les patients ayant subi une transplantation d'organe et infectés par le VHE (154).

En absence de traitement spécifique la diminution de l'immunosuppression semble être une bonne option thérapeutique. Cependant, la réduction de l'immunosuppression n'est pas faisable chez tous les patients transplantés car cela peut entraîner un risque accru de rejet aigu, en particulier chez les transplantés cardiaques, pulmonaires ou pancréatiques. La réduction du traitement immunosuppresseur a été rapportée comme étant associée à une augmentation de la mortalité chez les patients receveurs de CSH infectés par le VHE (107).

Néanmoins le VHE peut persister malgré la restauration de l'immunité chez un patient séropositif, comme décrit dans un cas clinique (160). L'instauration d'un traitement spécifique est donc indispensable dans ces cas. La ribavirine en monothérapie est considérée comme le traitement de première intention. Mais certains patients ne peuvent tolérer ou répondre de façon optimale à la ribavirine, d'où la nécessité d'alternatives thérapeutiques.

2.8.2. La ribavirine

Bien que la ribavirine soit considérée comme le traitement de choix, en première intention, son efficacité n'a pas été prouvée par des essais randomisés et contrôlés. Cependant l'obtention avec la ribavirine d'une réponse virologique soutenue (RVS) a été démontrée dans plusieurs séries de patients.

Dans une étude rétrospective multicentrique incluant 59 transplantés d'organes solides traités par ribavirine à une dose médiane de 600 mg/j pendant 3 mois (fourchette de 1 à 18 mois), le taux de réponse virologique soutenue (ARN du VHE indétectable dans le sérum 6 mois après la fin du traitement par ribavirine) était de 78% (161,162). Une autre étude récente a montré un taux de réponse virologique de 81% (163). Lorsqu'un traitement de 3 mois supplémentaire à la ribavirine a été administré à ceux qui n'avaient pas obtenu initialement une réponse virologique soutenue, le taux de réponse virologique soutenue s'est élevé à 90% (163).

Dans une autre étude, un tiers des patients présentant une virémie persistante après 3 mois de traitement ont obtenu une réponse virologique soutenue après une

prolongation du traitement par ribavirine de 3 mois supplémentaire (162). L'EASL recommande donc une monothérapie par la ribavirine durant une période de 12 semaines chez les patients TOS chez qui la diminution de l'immunosuppression n'a pas permis la clairance du VHE après 3 mois depuis la détection de l'ARN du virus (149). Une réduction de la charge virale ARN VHE de plus de 0,5 log₁₀ UI/ml au 7^{ème} jour a été décrite comme un marqueur prédictif de la RVS (147). Inversement la persistance de l'ARN du VHE dans les fèces à la fin du traitement par ribavirine chez les patients dont l'ARN du VHE est indétectable dans le sérum est associée à un risque plus élevé de rechute du VHE après l'arrêt de la ribavirine (148,164).

Conformément à ces résultats, Tavitian *et coll* ont signalé que 75% (9/12) des receveurs de greffe de CSH ont obtenu une réponse virologique soutenue avec le traitement par la ribavirine, le traitement ayant été arrêté après 2 RT-PCR négatives consécutives à un mois d'intervalle (165). Chez les patients avec une rechute à l'arrêt du traitement, une réponse virologique définitive a été obtenue après la reprise de la ribavirine. Ainsi, la combinaison d'une prise de ribavirine pendant 3 mois, de deux charges virales plasmatiques à 2 et 3 mois, et une charge virale négative dans les selles à 3 mois semble être une approche optimale.

En Allemagne, Pischke *et coll* ont utilisé la ribavirine pendant 5 mois comme traitement de l'hépatite E chronique chez des patients ayant reçu une transplantation cardiaque. Dans leur étude, la réduction de la dose de ribavirine en raison de l'anémie a entraîné une augmentation de la charge virale et des taux d'ALAT, suggérant qu'une réduction de la dose de ribavirine peut conduire à l'échec du traitement. Des doses de ribavirine inférieures à 600 mg/jour ne sont donc pas recommandées en attendant que d'autres études définissant la dose optimale de ribavirine ne soient disponibles (138).

Chez les PVVIH, la ribavirine a également fait ses preuves associée ou non aux interférons α -pégylés (166,167). Une RVS a été également décrite chez un PVVIH ayant une hépatite E chronique, grâce à un traitement par de la ribavirine en monothérapie à la dose de 1200 mg/j pendant 24 semaines. L'intérêt de la ribavirine par rapport aux interférons pégylés est sa possible utilisation lors des cirrhoses décompensées (168).

Concernant le mécanisme d'action de la ribavirine contre le VHE celui-ci n'est pas totalement élucidé. La ribavirine semble inhiber la réplication du VHE en épuisant les réserves de guanosine triphosphate, ce qui inhibe probablement l'inosine monophosphate déshydrogénase et empêche la réplication de l'ARN du VHE (169).

In vitro, l'association avec l'acide mycophénolique a entraîné une augmentation de l'activité anti-VHE, mais cet effet n'a pas été retrouvé *in vivo* chez les patients traités (147).

Marion *et coll* ont montré que la ribavirine avait moins d'effet sur la libération du VHE à la surface apicale des entérocytes que sur la libération du virus à la surface basolatérale. En effet, la biodisponibilité de la ribavirine est d'environ 40 %, car le transporteur Na⁺/nucléoside (N1) de la bordure en brosse intestinale responsable de son absorption devient saturé lorsque la concentration du médicament est supérieure à 100 µM (170). Cela pourrait expliquer l'excrétion prolongée du VHE par les fèces et la rechute de certains patients traités par la ribavirine (20).

Le traitement par la ribavirine peut provoquer certains effets secondaires, notamment des réactions cutanées, une anémie hémolytique dose dépendante et une toux sèche. Comme les patients atteints d'une infection chronique par le VHE présentent certaines comorbidités entraînant une altération de la fonction rénale ou une anémie, les doses de ribavirine doivent être ajustées avec précaution chez ces patients (171). Certaines études avancent que 28 % des patients ont vu leur dose de ribavirine être adaptée en raison d'effets secondaires hématologiques (163). Une meilleure RVS est obtenue quand la numération lymphocytaire sanguine initiale est plus élevée et lorsque la tolérance hématologique à la ribavirine est meilleure, une meilleure tolérance permet de garder des doses de ribavirine plus élevées chez les patients TOS (163).

Enfin la ribavirine semble augmenter la mutagenèse du VHE, des mutations dans le gène de la polymérase virale, et en particulier la mutation G1634R, ont été retrouvées chez des patients ayant eu un échec du traitement par la ribavirine (172). Des études *in vitro* ont montré que la mutation G1634R augmente la capacité répliquative du VHE (172). Néanmoins la détection avant traitement n'est pas prédictive de l'échec du traitement.

De plus, il a été montré qu'un traitement prolongé par la ribavirine (par exemple, d'une durée de 6 mois) permet d'obtenir une réponse virologique soutenue même dans les infections par le VHE qui portent la mutation G1634R qui ne peuvent être guéries par un traitement de 3 mois par la ribavirine (173).

D'autres mutations dans la polymérase du VHE ont été décrites : K1383N, D1384G, K1398R, V1479I et Y1587F, mais leur présence avant traitement n'influence pas la RVS (80). Des investigations sont encore nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes de résistance du VHE à la ribavirine. Chez les patients non-répondeurs à ce traitement, il n'y a actuellement aucune alternative validée sauf l'interféron α-

pégylé qui ne peut être utilisé que chez les transplantés de foie ou les patients non transplantés. Le développement d'autres alternatives thérapeutiques est donc crucial.

2.8.3. Les interférons α -pégylés

Les interférons α -pégylés peuvent être utilisés dans le cadre d'une hépatite E chronique après une transplantation hépatique et chez les patients dialysés, néanmoins ils sont déconseillés dans le cadre d'une transplantation pancréatique, pulmonaire, cardiaque ou rénale du fait du risque de rejet (par stimulation du système immunitaire).

Un traitement de 3 mois par IFN α a permis d'obtenir une RVS chez quelques transplantés du foie et chez un patient atteint d'une infection chronique par le VHE qui était hémodialysé (174–176). Une RVS a été également obtenue après 24 semaines de monothérapie chez un PVVIH (123). Par contre, Dalton *et coll* ont décrit un échec virologique après un traitement par IFN pégylé de 6 mois en monothérapie chez un PVVIH (178).

L'infection chronique par le VHE peut être traitée par IFN α -pégylé seul ou associé à la ribavirine chez les patients immunodéprimés non greffés (c'est-à-dire les patients atteints de troubles hématologiques ou infectés par le VIH) selon les résultats de quelques rapports de cas et de petites séries de cas (103,166,168,179).

2.8.4. Autres traitements

2.8.4.1. L'acide mycophénolique

L'acide mycophénolique est un médicament immunosuppresseur qui inhibe l'inosine monophosphate déshydrogénase, associé à la ribavirine il a montré *in vitro* une bonne activité contre la réplication du VHE (137). Cependant d'après une étude de Kamar *et coll* la diminution de la concentration d'ARN du VHE ne diffère pas entre les patients recevant de la ribavirine avec ou sans acide mycophénolique (147).

2.8.4.2. Le sofosbuvir

Le sofosbuvir, un inhibiteur de la NS5B polymérase a montré une grande efficacité dans le traitement de l'hépatite C. Il a alors été considéré comme une option potentiellement intéressante dans le traitement des hépatites E chroniques résistantes à la ribavirine (180). Cependant, une étude portant sur 10 cas d'infection chronique par le VHE n'a rapporté qu'une réponse partielle et un taux élevé de rechute avec le sofosbuvir en monothérapie (181).

L'administration combinée avec la ribavirine a été aussi considérée comme une option intéressante dans certains cas de résistance à la ribavirine seule. En effet, il a été observé une clairance du VHE avec cette combinaison chez des patients présentant une infection aiguë par le VHE (182). Dans une autre étude, la thérapie combinée a permis de traiter une hépatite E chronique réfractaire chez un individu immunodéprimé (183). En revanche, d'autres études ont démontré que l'association sofosbuvir/ribavirine n'est pas en mesure de fournir une RVS dans les infections chroniques par le VHE observées chez les transplantés d'organe solide et les patients infectés par le VIH (184–187). Un essai clinique de phase 2 est en cours pour comprendre l'efficacité du sofosbuvir dans le traitement de l'infection par le VHE (141).

2.8.4.3. La 2'-C-méthylguanosine

Ce composé a supprimé la réplication du VHE 3 dans les cultures cellulaires et a montré une interaction synergique *in vitro* avec la ribavirine contre le VHE (188). Cependant, aucune étude n'a encore exploré son efficacité et sa sécurité dans des modèles animaux et des essais humains.

2.8.4.4. Le zinc

Le zinc pourrait constituer un traitement adjuvant de la ribavirine dans les hépatites E chroniques réfractaires à un traitement à la ribavirine seule et/ou récidivantes. Une étude a signalé l'efficacité favorable *in vitro* du zinc chez un patient présentant une rechute par le VHE sous traitement par 800 mg/j de ribavirine. De plus, des auteurs ont identifié un taux sérique de zinc significativement plus faible chez les patients atteints d'une infection chronique par le VHE que dans un groupe témoin (189,190). Chez un patient l'ajout de 120 mg de zinc au traitement par la ribavirine a permis la clairance du VHE (189).

Néanmoins chez deux transplantés d'organes solides présentant une hépatite E chronique, le traitement par ribavirine n'a pas permis d'obtenir une réponse virologique soutenue et cela malgré un taux de zinc érythrocytaire élevé (190).

L'apport du zinc comme molécule adjuvante à la ribavirine dans le traitement des hépatites E chroniques récidivantes ou n'obtenant pas une RVS avec une monothérapie par ribavirine nécessite donc encore des études à plus large échelle.

2.8.4.5. Le silvestrol

In vitro, le silvestrol (molécule naturelle de la famille des Flavaglines) a montré qu'il possédait une activité inhibitrice sur la réplication du VHE. Les souris traitées au

silvestrol ont montré une diminution rapide des concentrations d'ARN du VHE dans les selles. Toutefois le produit n'a encore jamais été testé sur l'Homme (191).

2.8.4.6. *Le NITD008 et le GPC-N114*

Le NITD008 et le GPC-N114 sont des molécules initialement développées pour traiter le virus de la dengue et les picornavirus, respectivement. Ces deux nouveaux candidats antiviraux ont démontré un effet inhibiteur puissant contre la réplication du VHE sans causer de cytotoxicité cellulaire significative dans les cultures cellulaires (188). Cependant, l'efficacité antivirale et la sécurité de ces composés sont encore inconnues pour les infections par le VHE chez l'homme.

2.8.4.7. *Le Niclosamide*

Le niclosamide est largement utilisé pour traiter l'infection par les helminthes. Il a montré une activité antivirale contre un large éventail de virus à ARN et à ADN (Chikungunya, Dengue, Epstein Barr Virus, Hépatite C, le virus Zika...) (192). L'activité anti-VHE du niclosamide cible le génome viral, l'expression des protéines virales, la réplication de l'ARN et la libération virale. Le niclosamide a de multiples cibles cellulaires, telles que le blocage des voies de signalisation mTOR, STAT3 et NFκB (193,194). Ces cascades d'activation sont impliquées dans les infections virales. L'activité anti-VHE de cette molécule a été étudiée dans de nombreux modèles, y compris des lignées cellulaires et des organoïdes de foie humain avec une infection par des souches de génotype 1 et 3. C'est une molécule bon marché et bien tolérée *in vivo*. Chez l'Homme, des doses orales uniques de 0,5, 1 et 2 g de niclosamide sont recommandées pour les enfants de moins de 2 ans, les enfants entre 2 et 6 ans et les enfants de plus de 6 ans/adultes, respectivement. La concentration sérique de niclosamide après une dose unique de 2 g chez le rat est dans la gamme montrant une activité anti-VHE. Malheureusement le niclosamide présente une faible solubilité aqueuse et une biodisponibilité médiocre (F=10%), ce qui peut entraver son efficacité dans son utilisation contre le VHE. Il faudrait donc trouver une formulation innovante permettant d'obtenir une meilleure biodisponibilité pour cette molécule.

2.8.5. En pratique

Lorsqu'une hépatite E est diagnostiquée chez un patient immunodéprimé, la première démarche lorsque cela est possible, est la réduction de la thérapie immunosuppressive. Si la réplication du VHE persiste au-delà de 3 mois, un traitement par ribavirine doit être envisagé. En l'absence de contre-indication, le traitement par

IFN α peut-être proposé aux personnes qui ne répondent pas à la ribavirine (6). L'algorithme de la prise en charge thérapeutique est présenté sur la Figure 15.

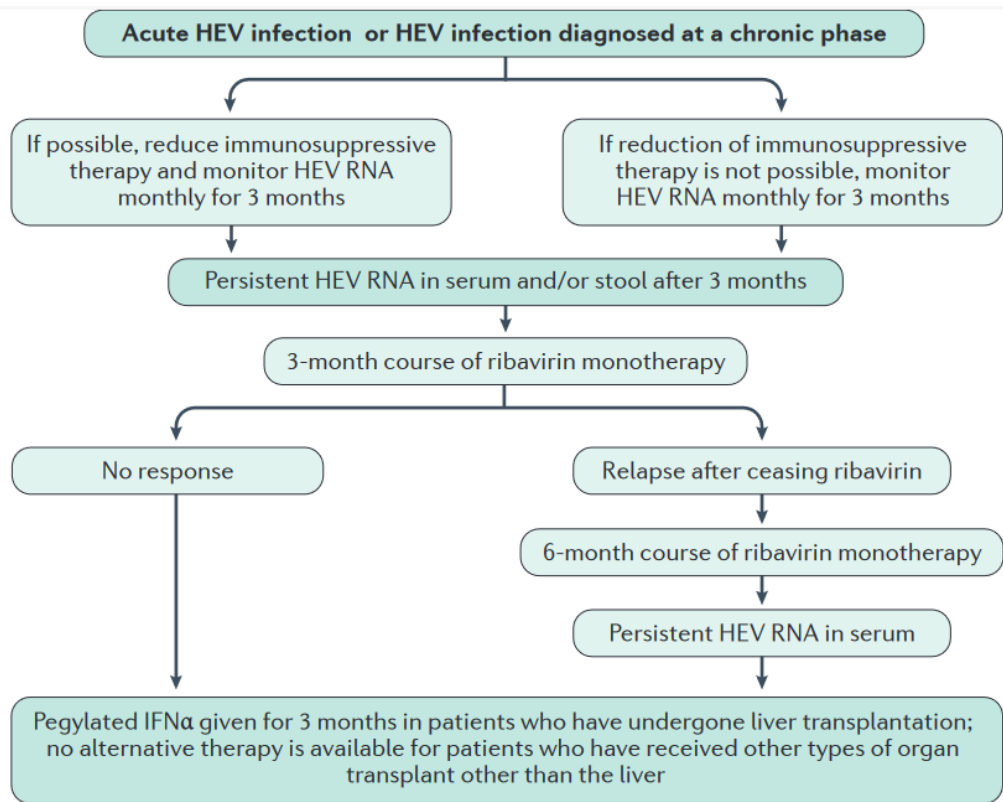


Figure 15 Algorithme du traitement pour les patients immunodéprimés transplantés d'organe solide d'après Kamar et coll, 2017 (6).

Chez les patients immunodéprimés qui ont acquis une infection au virus de l'hépatite E, la réduction de l'immunosuppression est la première option thérapeutique quand cela est possible. Si l'infection par le VHE persiste plus de 3 mois après le diagnostic la ribavirine peut être donnée pendant 3 mois. En cas de rechute après l'arrêt de la thérapie, la ribavirine peut être donnée 6 mois de plus. Si une seconde rechute a lieu ou si le patient ne répond pas à la ribavirine, il n'existe pas d'antiviraux en alternative (excepté chez les patients qui ont reçu une transplantation hépatique, chez qui les IFN α pégylés peuvent être donnés).

CONCLUSION

Pendant longtemps il a été admis que le VHE était exclusivement responsable d'hépatites aiguës. Cependant, le premier diagnostic d'hépatite E chronique chez le transplanté en 2008 a profondément modifié notre compréhension de cet agent pathogène. Depuis, il est admis que le VHE peut passer à la chronicité dans certaines populations telles que les patients transplantés d'organe solide, les patients atteints d'hémopathie maligne, ou encore les patients vivant avec le VIH.

Les phénomènes conduisant au passage à la chronicité de ce virus ne sont pas encore clairement élucidés mais il existe des facteurs liés à l'hôte et liés au virus.

L'hépatite E chronique a été essentiellement décrite pour le génotype 3. De même des modifications génomiques pourraient être associées au passage à la chronicité. Tous les facteurs de l'hôte associés à l'hépatite E chronique convergent vers le contexte d'immunodépression.

La réduction de l'immunosuppression en première intention puis l'instauration d'une monothérapie par la ribavirine a été recommandée comme la stratégie thérapeutique pour les transplantés d'organes chroniquement infectés.

Si les données acquises depuis 2008 ont permis une connaissance approfondie de l'épidémiologie, des mécanismes physiopathologiques et des caractéristiques cliniques de l'infection chronique par le VHE, la recherche doit se poursuivre pour encore améliorer la prise en charge de ces patients.

PERSPECTIVES

A la suite de cette revue de littérature sur l'hépatite E chronique, nous souhaitons conduire un projet intitulé :

« Détection des IgM anti-VHE chez les patients immunodéprimés et comparaison de trousse commerciales ».

Le diagnostic de l'infection par le VHE repose sur la détection d'anticorps anti-VHE (IgM notamment) par des tests immuno-enzymatiques en combinaison avec la détection de l'ARN du VHE par RT-PCR. Chez le patient immunocompétent, les anticorps de type IgM, apparaissant dès les signes cliniques et l'élévation des transaminases, ont une durée de vie relativement courte (généralement pas plus de trois à quatre mois, mais peuvent persister jusqu'à un an). La sensibilité des tests de détection des IgM chez les patients immunocompétents est excellente (>98%). Ainsi, le diagnostic initial chez les patients immunocompétents peut être basé sur la sérologie dans un contexte d'hépatite aiguë. Cependant chez les sujets immunodéprimés avec une infection chronique, la détection de l'ARN VHE est essentielle, car la sérologie est parfois négative. Les directives de l'EASL recommandent d'utiliser à la fois la recherche des IgM et de l'ARN VHE chez les patients immunocompétents dans un contexte d'hépatite E aiguë. Chez les patients immunodéprimés par contre, la recherche de l'ARN VHE est obligatoire et la sérologie est facultative (149,195).

La prévalence de la détection des IgM est peu documentée chez les patients immunodéprimés ayant un diagnostic confirmé d'hépatite E (ARN VHE positif).

Nous nous proposons comme objectifs dans ce projet :

- d'évaluer le taux de positivité des IgM anti-VHE chez des patients immunodéprimés avec un diagnostic confirmé d'hépatite E, et de rechercher les facteurs associés
- de comparer les performances de trois trousse commerciales de détection des IgM anti-VHE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, 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.
2. Viswanathan R. Infectious hepatitis in Delhi (1955-56): a critical study-epidemiology. 1957. *Natl Med J India*. déc 2013;26(6):362-77.
3. Sreenivasan MA, Banerjee K, Pandya PG, Kotak RR, Pandya PM, Desai NJ, et al. Epidemiological investigations of an outbreak of infectious hepatitis in Ahmedabad city during 1975-76. *Indian J Med Res*. févr 1978;67:197-206.
4. Bradley DW. Enterically-transmitted non-A, non-B hepatitis. *Br Med Bull*. avr 1990;46(2):442-61.
5. Société française de Microbiologie. Virus de l'hépatite E. In : *Traité de Virologie Médicale : Société Française de Microbiologie Ed ; 2019 : p.429-436*. In.
6. Kamar N, Izopet J, Pavio N, Aggarwal R, Labrique A, Wedemeyer H, et al. Hepatitis E virus infection. *Nat Rev Dis Primer*. 16 nov 2017;3(1):1-16.
7. Nimgaonkar I, Ding Q, Schwartz RE, Ploss A. Hepatitis E virus: advances and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. févr 2018;15(2):96-110.
8. Yin X, Ambardekar C, Lu Y, Feng Z. Distinct Entry Mechanisms for Nonenveloped and Quasi-Enveloped Hepatitis E Viruses. *J Virol*. avr 2016;90(8):4232-42.
9. Shukla P, Nguyen HT, Faulk K, Mather K, Torian U, Engle RE, et al. Adaptation of a Genotype 3 Hepatitis E Virus to Efficient Growth in Cell Culture Depends on an Inserted Human Gene Segment Acquired by Recombination. *J Virol*. 15 mai 2012;86(10):5697-707.
10. Kanade GD, Pingale KD, Karpe YA. Activities of Thrombin and Factor Xa Are Essential for Replication of Hepatitis E Virus and Are Possibly Implicated in ORF1 Polyprotein Processing. *J Virol*. 15 mars 2018;92(6):e01853-17.
11. Lhomme S, Garrouste C, Kamar N, Saune K, Abravanel F, Mansuy JM, et al. Influence of polyproline region and macro domain genetic heterogeneity on HEV persistence in immunocompromised patients. *J Infect Dis*. 15 janv 2014;209(2):300-3.
12. Zafrullah M, Ozdener MH, Kumar R, Panda SK, Jameel S. Mutational analysis of glycosylation, membrane translocation, and cell surface expression of the hepatitis E virus ORF2 protein. *J Virol*. mai 1999;73(5):4074-82.
13. Guu TSY, Liu Z, Ye Q, Mata DA, Li K, Yin C, et al. Structure of the hepatitis E virus-like particle suggests mechanisms for virus assembly and receptor binding. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 4 août 2009;106(31):12992-7.

14. Xing L, Li TC, Mayazaki N, Simon MN, Wall JS, Moore M, et al. Structure of hepatitis E virion-sized particle reveals an RNA-dependent viral assembly pathway. *J Biol Chem*. 22 oct 2010;285(43):33175-83.
15. 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. *J Virol*. sept 2012;86(18):10006-14.
16. Tang X, Yang C, Gu Y, Song C, Zhang X, Wang Y, et al. Structural basis for the neutralization and genotype specificity of hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 21 juin 2011;108(25):10266-71.
17. Zhang J, Shih JWK, Xia NS. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. *N Engl J Med*. 4 juin 2015;372(23):2265-6.
18. Ding Q, Heller B, Capuccino JMV, Song B, Nimgaonkar I, Hrebikova G, et al. Hepatitis E virus ORF3 is a functional ion channel required for release of infectious particles. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 31 janv 2017;114(5):1147-52.
19. Kenney SP, Meng XJ. Hepatitis E Virus Genome Structure and Replication Strategy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. janv 2019;9(1):a031724.
20. Marion O, Lhomme S, Nayrac M, Dubois M, Pucelle M, Requena M, et al. Hepatitis E virus replication in human intestinal cells. *Gut*. mai 2020;69(5):901-10.
21. Feng Z, Lemon SM. Peek-a-boo: membrane hijacking and the pathogenesis of viral hepatitis. *Trends Microbiol*. févr 2014;22(2):59-64.
22. Graff J, Torian U, Nguyen H, Emerson SU. A bicistronic subgenomic mRNA encodes both the ORF2 and ORF3 proteins of hepatitis E virus. *J Virol*. juin 2006;80(12):5919-26.
23. Emerson SU, Nguyen H, Graff J, Stephany DA, Brockington A, Purcell RH. In vitro replication of hepatitis E virus (HEV) genomes and of an HEV replicon expressing green fluorescent protein. *J Virol*. mai 2004;78(9):4838-46.
24. Capelli N, Marion O, Dubois M, Allart S, Bertrand-Michel J, Lhomme S, et al. Vectorial Release of Hepatitis E Virus in Polarized Human Hepatocytes. *J Virol*. 15 févr 2019;93(4):e01207-18.
25. Bouquet J, Tessé 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. *Emerg Infect Dis*. nov 2011;17(11):2018-25.
26. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J Hepatol*. mars 2008;48(3):494-503.
27. Maunula L, Kaupke A, Vasickova P, Söderberg K, Kozyra I, Lazic S, et al. Tracing enteric viruses in the European berry fruit supply chain. *Int J Food Microbiol*. 15 oct 2013;167(2):177-85.
28. Meng XJ. From barnyard to food table: The omnipresence of hepatitis E virus and risk for zoonotic infection and food safety. *Virus Res*. 1 oct 2011;161(1):23-30.

29. Berto A, Grierson S, Honing RH van der, Martelli F, Johne R, Reetz J, et al. Hepatitis E Virus in Pork Liver Sausage, France - Volume 19, Number 2—February 2013 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [cité 24 janv 2022]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/19/2/12-1255_article
30. Pavio N, Merbah T, Thébault A. Frequent hepatitis E virus contamination in food containing raw pork liver, France. *Emerg Infect Dis.* nov 2014;20(11):1925-7.
31. Ankavay M, Dubuisson J, Cocquerel L. [The hepatitis E virus, an unknown virus that reveals itself]. *Med Sci MS.* déc 2018;34(12):1071-8.
32. Barnaud E, Rogée S, Garry P, Rose N, Pavio N. Thermal inactivation of infectious hepatitis E virus in experimentally contaminated food. *Appl Environ Microbiol.* août 2012;78(15):5153-9.
33. Renou C, Moreau X, Pariente A, Cadranel JF, Maringe E, Morin T, et al. A national survey of acute hepatitis E in France. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(11):1086-93.
34. 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. *Hepatology Baltim Md.* avr 2016;63(4):1145-54.
35. Van der Poel WHM. Food and environmental routes of Hepatitis E virus transmission. *Curr Opin Virol.* févr 2014;4:91-6.
36. Cao D, Cao QM, Subramaniam S, Yugo DM, Heffron CL, Rogers AJ, et al. Pig model mimicking chronic hepatitis E virus infection in immunocompromised patients to assess immune correlates during chronicity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 3 juill 2017;114(27):6914-23.
37. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet Lond Engl.* 15 nov 2014;384(9956):1766-73.
38. Zhang L, Jiao S, Yang Z, Xu L, Liu L, Feng Q, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection among blood donors in mainland China: a meta-analysis. *Transfusion (Paris).* févr 2017;57(2):248-57.
39. Satake M, Matsubayashi K, Hoshi Y, Taira R, Furui Y, Kokudo N, et al. Unique clinical courses of transfusion-transmitted hepatitis E in patients with immunosuppression. *Transfusion (Paris).* févr 2017;57(2):280-8.
40. Gallian P, Lhomme S, Piquet Y, Sauné K, Abravanel F, Assal A, et al. Hepatitis E virus infections in blood donors, France. *Emerg Infect Dis.* nov 2014;20(11):1914-7.
41. Baylis SA, Crossan C, Corman VM, Blümel J, Scobie L, Dalton HR. Unusual serological response to hepatitis E virus in plasma donors consistent with re-infection. *Vox Sang.* nov 2015;109(4):406-9.
42. Okamoto H. Culture systems for hepatitis E virus. *J Gastroenterol.* 1 févr 2013;48(2):147-58.

43. Perisetti A, Laoveeravat P, Inamdar S, Tharian B, Thandassery R, Goyal H. Hepatitis E virus infection in liver transplant recipients: a descriptive literature review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* août 2020;32(8):916-22.
44. Boland F, Martinez A, Pomeroy L, O'Flaherty N. Blood Donor Screening for Hepatitis E Virus in the European Union. *Transfus Med Hemotherapy.* 2019;46(2):95-103.
45. Gallian P, Pouchol E, Djoudi R, Lhomme S, Mouna L, Gross S, et al. Transfusion-Transmitted Hepatitis E Virus Infection in France. *Transfus Med Rev.* juill 2019;33(3):146-53.
46. Krain LJ, Atwell JE, Nelson KE, Labrique AB. Fetal and neonatal health consequences of vertically transmitted hepatitis E virus infection. *Am J Trop Med Hyg.* févr 2014;90(2):365-70.
47. Sharma S, Kumar A, Kar P, Agarwal S, Ramji S, Husain SA, et al. Risk factors for vertical transmission of hepatitis E virus infection. *J Viral Hepat.* nov 2017;24(11):1067-75.
48. Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* févr 2021;18(2):117-30.
49. El Sayed Zaki M, El Aal AAE, Badawy A, El-Deeb DR, El-Kheir NYA. Clinicolaboratory study of mother-to-neonate transmission of hepatitis E virus in Egypt. *Am J Clin Pathol.* nov 2013;140(5):721-6.
50. Kumar RM, Uduman S, Rana S, Kochiyil JK, Usmani A, Thomas L. Sero-prevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis E virus among pregnant women in the United Arab Emirates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 10 déc 2001;100(1):9-15.
51. Jaiswal SP, Jain AK, Naik G, Soni N, Chitnis DS. Viral hepatitis during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* févr 2001;72(2):103-8.
52. Kumar A, Beniwal M, Kar P, Sharma JB, Murthy NS. Hepatitis E in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* juin 2004;85(3):240-4.
53. Berglöv A, Hallager S, Weis N. Hepatitis E during pregnancy: Maternal and foetal case-fatality rates and adverse outcomes-A systematic review. *J Viral Hepat.* nov 2019;26(11):1240-8.
54. Mansuy JM, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Sauné K, Miédouge M, Ellis V, et al. Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. *Emerg Infect Dis.* déc 2011;17(12):2309-12.
55. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. *Lancet Lond Engl.* 30 juin 2012;379(9835):2477-88.
56. Bouwknecht M, Rutjes SA, Reusken CBEM, Stockhofe-Zurwieden N, Frankena K, de Jong MCM, et al. The course of hepatitis E virus infection in pigs after contact-infection and intravenous inoculation. *BMC Vet Res.* 4 févr 2009;5:7.

57. 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.
58. Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, Yao X, et al. Protection against hepatitis E virus infection by naturally acquired and vaccine-induced immunity. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* juin 2014;20(6):O397-405.
59. Naidu SS, Viswanathan R. Infectious hepatitis in pregnancy during Delhi epidemic. *Indian J Med Res.* janv 1957;45(Suppl.):71-6.
60. 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. *J Clin Virol.* 1 mai 2012;54(1):76-8.
61. Jilani N, Das BC, Husain SA, Baweja UK, Chattopadhyaya D, Gupta RK, et al. Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(5):676-82.
62. Krain LJ, Nelson KE, Labrique AB. Host immune status and response to hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev.* janv 2014;27(1):139-65.
63. Fujiwara S, Yokokawa Y, Morino K, Hayasaka K, Kawabata M, Shimizu T. Chronic hepatitis E: a review of the literature. *J Viral Hepat.* févr 2014;21(2):78-89.
64. 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. *Emerg Infect Dis.* août 2012;18(8):1274-81.
65. 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.
66. Drave SA, Debing Y, Walter S, Todt D, Engelmann M, Friesland M, et al. Extrahepatic replication and infection of hepatitis E virus in neuronal-derived cells. *J Viral Hepat.* juill 2016;23(7):512-21.
67. Bose PD, Das BC, Hazam RK, Kumar A, Medhi S, Kar P. Evidence of extrahepatic replication of hepatitis E virus in human placenta. *J Gen Virol.* juin 2014;95(Pt 6):1266-71.
68. Mallet V, Bruneau J, Zuber J, Alanio C, Leclerc-Mercier S, Roque-Afonso AM, et al. Hepatitis E virus-induced primary cutaneous CD30(+) T cell lymphoproliferative disorder. *J Hepatol.* déc 2017;67(6):1334-9.
69. Pischke S, Hartl J, Pas SD, Lohse AW, Jacobs BC, Van der Eijk AA. Hepatitis E virus: Infection beyond the liver? *J Hepatol.* mai 2017;66(5):1082-95.
70. Zhang X, Ke W, Xie J, Zhao Z, Xie D, Gao Z. Comparison of effects of hepatitis E or A viral superinfection in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Int.* 1 sept 2010;4(3):615-20.

71. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology*. 1 juin 2013;144(7):1426-1437.e9.
72. Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ, Hayashi PH, Protiva P, Kleiner DE, et al. Acute Hepatitis E Infection Accounts for Some Cases of Suspected Drug-Induced Liver Injury. *Gastroenterology*. 1 nov 2011;141(5):1665-1672.e9.
73. Shalimar null, Kedia S, Mahapatra SJ, Nayak B, Gunjan D, Thakur B, et al. Severity and Outcome of Acute-on-Chronic Liver Failure is Dependent on the Etiology of Acute Hepatic Insults: Analysis of 368 Patients. *J Clin Gastroenterol*. sept 2017;51(8):734-41.
74. Huang S, Zhang X, Jiang H, Yan Q, Ai X, Wang Y, et al. Profile of acute infectious markers in sporadic hepatitis E. *PloS One*. 21 oct 2010;5(10):e13560.
75. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 11 sept 2010;376(9744):895-902.
76. Li M, Li S, He Q, Liang Z, Wang L, Wang Q, et al. Hepatitis E-related adverse pregnancy outcomes and their prevention by hepatitis E vaccine in a rabbit model. *Emerg Microbes Infect*. 1 janv 2019;8(1):1066-75.
77. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezzani L, Péron JM, Guitard J, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 21 févr 2008;358(8):811-7.
78. Kamar N, Abravanel F, Selves J, Garrouste C, Esposito L, Lavayssière L, et al. Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation. *Transplantation*. 15 févr 2010;89(3):353-60.
79. Kamar N, Rostaing L, Legrand-Abravanel F, Izopet J. How should hepatitis E virus infection be defined in organ-transplant recipients? *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. juill 2013;13(7):1935-6.
80. Lhomme S, Marion O, Abravanel F, Izopet J, Kamar N. Clinical Manifestations, Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infections. *J Clin Med*. 24 janv 2020;9(2):E331.
81. Brown A, Halliday JS, Swadling L, Madden RG, Bendall R, Hunter JG, et al. Characterization of the Specificity, Functionality, and Durability of Host T-Cell Responses Against the Full-Length Hepatitis E Virus. *Hepatology*. déc 2016;64(6):1934-50.
82. Tripathy AS, Das R, Rathod SB, Arankalle VA. Cytokine profiles, CTL response and T cell frequencies in the peripheral blood of acute patients and individuals recovered from hepatitis E infection. *PloS One*. 2012;7(2):e31822.
83. Nan Y, Ma Z, Wang R, Yu Y, Kannan H, Fredericksen B, et al. Enhancement of interferon induction by ORF3 product of hepatitis E virus. *J Virol*. août 2014;88(15):8696-705.

84. Nan Y, Yu Y, Ma Z, Khattar SK, Fredericksen B, Zhang YJ. Hepatitis E virus inhibits type I interferon induction by ORF1 products. *J Virol.* oct 2014;88(20):11924-32.
85. Yin X, Li X, Ambardekar C, Hu Z, Lhomme S, Feng Z. Hepatitis E virus persists in the presence of a type III interferon response. *PLoS Pathog.* mai 2017;13(5):e1006417.
86. Devhare PB, Chatterjee SN, Arankalle VA, Lole KS. Analysis of antiviral response in human epithelial cells infected with hepatitis E virus. *PloS One.* 2013;8(5):e63793.
87. Chapuy-Regaud S, Dubois M, Plisson-Chastang C, Bonnefois T, Lhomme S, Bertrand-Michel J, et al. Characterization of the lipid envelope of exosome encapsulated HEV particles protected from the immune response. *Biochimie.* oct 2017;141:70-9.
88. Ma Z, de Man RA, Kamar N, Pan Q. Chronic hepatitis E: Advancing research and patient care. *J Hepatol.* 21 mai 2022;S0168-8278(22)00319-1.
89. Bremer W, Blasczyk H, Yin X, Salinas E, Grakoui A, Feng Z, et al. Resolution of hepatitis E virus infection in CD8+ T cell-depleted rhesus macaques. *J Hepatol.* sept 2021;75(3):557-64.
90. Lee J, Ahn E, Kissick HT, Ahmed R. Reinvigorating Exhausted T Cells by Blockade of the PD-1 Pathway. *Forum Immunopathol Dis Ther.* 2015;6(1-2):7-17.
91. van der Heide D, Weiskirchen R, Bansal R. Therapeutic Targeting of Hepatic Macrophages for the Treatment of Liver Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:2852.
92. Li Y, Yu P, Kessler AL, Shu J, Liu X, Liang Z, et al. Hepatitis E virus infection activates NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 inflammasome antagonizing interferon response but therapeutically targetable. *Hepatol Baltim Md.* janv 2022;75(1):196-212.
93. Hansrivijit P, Trongtorsak A, Puthenpura MM, Boonpheng B, Thongprayoon C, Wijarnpreecha K, et al. Hepatitis E in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 28 mars 2021;27(12):1240-54.
94. Li P, Liu J, Li Y, Su J, Ma Z, Bramer WM, et al. The global epidemiology of hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2020;40(7):1516-28.
95. Samala N, Wang RY, Auh S, Kara Balla A, Dakhouf L, Alter HJ, et al. Hepatitis E Prevalence and Infection in Solid-Organ Transplant Recipients in the United States. *J Viral Hepat.* 29 août 2022;
96. 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.
97. Meisner S, Polywka S, Memmler M, Nashan B, Lohse AW, Sterneck M, et al. Definition of chronic hepatitis E after liver transplant conforms to convention. *Am J*

Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. nov 2015;15(11):3011-2.

98. 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 Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* oct 2009;15(10):1225-8.
99. Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, Garrouste C, Dubois M, Mansuy JM, et al. Characteristics of autochthonous hepatitis E virus infection in solid-organ transplant recipients in France. *J Infect Dis.* 15 sept 2010;202(6):835-44.
100. 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. *J Hepatol.* 1 févr 2012;56(2):500-2.
101. Mansuy JM, Huynh A, Abravanel F, Recher C, Peron JM, Izopet J. Molecular Evidence of Patient-to-Patient Transmission of Hepatitis E Virus in a Hematology Ward. *Clin Infect Dis.* 1 févr 2009;48(3):373-4.
102. Abravanel F, Mansuy JM, Huynh A, Kamar N, Alric L, Peron JM, et al. Low risk of hepatitis E virus reactivation after haematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol.* 1 juin 2012;54(2):152-5.
103. Alric L, Bonnet D, Beynes-Rauzy O, Izopet J, Kamar N. Definitive Clearance of a Chronic Hepatitis E Virus Infection With Ribavirin Treatment. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG.* août 2011;106(8):1562-3.
104. Chronic hepatitis E in hematopoietic stem cell transplant patients in a low-endemic country? - Koenecke - 2012 - *Transplant Infectious Disease - Wiley Online Library* [Internet]. [cité 30 mai 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-3062.2011.00702.x>
105. Abravanel F, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, Mansuy JM, Muscari F, Sallusto F, et al. Hepatitis E virus reinfections in solid-organ-transplant recipients can evolve into chronic infections. *J Infect Dis.* 15 juin 2014;209(12):1900-6.
106. Tamura A, Shimizu YK, Tanaka T, Kuroda K, Arakawa Y, Takahashi K, et al. Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma. *Hepatol Res.* 2007;37(2):113-20.
107. von Felden J, Alric L, Pischke S, Aitken C, Schlabe S, Spengler U, et al. The burden of hepatitis E among patients with haematological malignancies: A retrospective European cohort study. *J Hepatol.* sept 2019;71(3):465-72.
108. Koenecke C, Pischke S, Beutel G, Ritter U, Ganser A, Wedemeyer H, et al. Hepatitis E virus infection in a hematopoietic stem cell donor. *Bone Marrow Transplant.* janv 2014;49(1):159-60.
109. Mikulska M, Penack O, Wendel L, Knelange N, Cornelissen JJ, Blijlevens N, et al. HEV infection in stem cell transplant recipients-retrospective study of EBMT Infectious Diseases Working Party. *Bone Marrow Transplant.* févr 2022;57(2):167-75.

110. Cruz S, Campos C, Timóteo M, Tavares A, José Nascimento MS, Medeiros R, et al. Hepatitis E virus in hematopoietic stem cell transplant recipients: A systematic review. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* oct 2019;119:31-6.
111. Versluis J, Pas SD, Agteresch HJ, de Man RA, Maaskant J, Schipper MEI, et al. Hepatitis E virus: an underestimated opportunistic pathogen in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 8 août 2013;122(6):1079-86.
112. van der Eijk AA, Pas SD, Cornelissen JJ, de Man RA. Hepatitis E virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis.* août 2014;27(4):309-15.
113. Halac U, Béland K, Lapierre P, Patey N, Ward P, Brassard J, et al. Chronic hepatitis E infection in children with liver transplantation. *Gut.* 1 avr 2012;61(4):597-603.
114. Debes JD, Pisano MB, Lotto M, Re V. Corrigendum to « Hepatitis E virus infection in the HIV-positive patient » [*J. Clin. Virol.* 80 (2016) 102-106]. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* sept 2016;82:181-2.
115. Sherman KE, Terrault N, Barin B, Rouster SD, Shata MT, HIV-TR Investigators. Hepatitis E infection in HIV-infected liver and kidney transplant candidates. *J Viral Hepat.* août 2014;21(8):e74-77.
116. Kaba M, Richet H, Ravaux I, Moreau J, Poizot-Martin I, Motte A, et al. Hepatitis E virus infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Med Virol.* 2011;83(10):1704-16.
117. Renou C, Lafeuillade A, Cadranet JF, Pavio N, Pariente A, Allègre T, et al. Hepatitis E virus in HIV-infected patients. *AIDS Lond Engl.* 19 juin 2010;24(10):1493-9.
118. Kenfak-Foguena A, Schöni-Affolter F, Bürgisser P, Witteck A, Darling KEA, Kovari H, et al. Hepatitis E Virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland. *Emerg Infect Dis.* juin 2011;17(6):1074-8.
119. Jardi R, Crespo M, Homs M, van den Eynde E, Girones R, Rodriguez-Manzano J, et al. HIV, HEV and cirrhosis: evidence of a possible link from eastern Spain. *HIV Med.* juill 2012;13(6):379-83.
120. Engle RE, Kuniholm MH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E virus seroprevalence in the National Health and Nutrition Examination Survey: facts trump opinion. *Hepatology Baltim Md.* avr 2015;61(4):1442.
121. Pischke S, Ho H, Urbanek F, Meyer-Olsen D, Suneetha PV, Manns MP, et al. Hepatitis E in HIV-positive patients in a low-endemic country. *J Viral Hepat.* août 2010;17(8):598-9.
122. Di Bartolomeo S, Carubbi F, Cipriani P. Hepatitis E Virus and rheumatic diseases: what do rheumatologists need to know? *BMC Rheumatol.* 2020;4:51.
123. Pischke S, Peron JM, von Wulffen M, von Felden J, Höner zu Siederdisen C, Fournier S, et al. Chronic Hepatitis E in Rheumatology and Internal Medicine

Patients: A Retrospective Multicenter European Cohort Study. *Viruses*. févr 2019;11(2):186.

124. Bauer H, Luxembourger C, Gottenberg JE, 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 (Baltimore)*. avr 2015;94(14):e675.
125. Fraticelli P, Bagnarelli P, Tarantino G, Martino GP, Benfaremo D, Nobili L, et al. Chronic hepatitis E in a patient treated with rituximab and mycophenolate mofetil for Sjögren's syndrome. *Rheumatol Oxf Engl*. déc 2016;55(12):2275-7.
126. Suzuki K, Kumagai I, Yoshida Y, Miyasaka A, Takikawa Y, Kamiya R, et al. Asymptomatic acute hepatitis E in a female patient with ulcerative colitis. *Clin J Gastroenterol*. juin 2017;10(3):255-60.
127. Robins AEM, Bowden DJ, Gelson WTH. Chronic genotype 1 hepatitis E infection from immunosuppression for ileo-colonic Crohn's disease. *Oxf Med Case Rep*. sept 2018;2018(9):omy059.
128. Choi YH, Zhang X, Tran C, Skinner B. Expression profiles of host immune response-related genes against HEV genotype 3 and genotype 1 infections in rhesus macaques. *J Viral Hepat*. août 2018;25(8):986-95.
129. Shukla P, Nguyen HT, Torian U, Engle RE, Faulk K, Dalton HR, et al. Cross-species infections of cultured cells by hepatitis E virus and discovery of an infectious virus–host recombinant. *Proc Natl Acad Sci*. 8 févr 2011;108(6):2438-43.
130. Takahashi M, Tanaka T, Takahashi H, Hoshino Y, Nagashima S, Jirintai null, et al. Hepatitis E Virus (HEV) strains in serum samples can replicate efficiently in cultured cells despite the coexistence of HEV antibodies: characterization of HEV virions in blood circulation. *J Clin Microbiol*. avr 2010;48(4):1112-25.
131. Nguyen HT, Torian U, Faulk K, Mather K, Engle RE, Thompson E, et al. A naturally occurring human/hepatitis E recombinant virus predominates in serum but not in faeces of a chronic hepatitis E patient and has a growth advantage in cell culture. *J Gen Virol*. 93(3):526-30.
132. Suneetha PV, Pischke S, Schlaphoff V, Grabowski J, Fyttili P, Gronert A, et al. Hepatitis E virus (HEV)-specific T-cell responses are associated with control of HEV infection. *Hepatol Baltim Md*. mars 2012;55(3):695-708.
133. Colson P, Payraudeau E, Leonnet C, De Montigny S, Villeneuve L, Motte A, et al. Severe thrombocytopenia associated with acute hepatitis E virus infection. *J Clin Microbiol*. juill 2008;46(7):2450-2.
134. Singh NK, Gangappa M. Acute immune thrombocytopenia associated with hepatitis E in an adult. *Am J Hematol*. oct 2007;82(10):942-3.
135. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 19 oct 2005;(4):CD003961.

136. Zhou X, Wang Y, Metselaar HJ, Janssen HLA, Peppelenbosch MP, Pan Q. Rapamycin and everolimus facilitate hepatitis E virus replication: revealing a basal defense mechanism of PI3K-PKB-mTOR pathway. *J Hepatol.* oct 2014;61(4):746-54.
137. Wang Y, Zhou X, Debing Y, Chen K, Laan LJWVD, Neyts J, et al. Calcineurin Inhibitors Stimulate and Mycophenolic Acid Inhibits Replication of Hepatitis E Virus. *Gastroenterology.* 1 juin 2014;146(7):1775-83.
138. Pischke S, Stiefel P, Franz B, Bremer B, Suneetha PV, Heim A, et al. Chronic Hepatitis E in Heart Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2012;12(11):3128-33.
139. Affeldt P, Di Cristanziano V, Grundmann F, Wirtz M, Kaiser R, Benzing T, et al. Monitoring of hepatitis E virus RNA during treatment for chronic hepatitis E virus infection after renal transplantation. *Immun Inflamm Dis.* juin 2021;9(2):513-20.
140. Pan Q, de Ruiter PE, Metselaar HJ, Kwekkeboom J, de Jonge J, Tilanus HW, et al. Mycophenolic acid augments interferon-stimulated gene expression and inhibits hepatitis C Virus infection in vitro and in vivo. *Hepatol Baltim Md.* juin 2012;55(6):1673-83.
141. Cornberg M, Pischke S, Müller T, Behrendt P, Piecha F, Benckert J, et al. Sofosbuvir monotherapy fails to achieve HEV RNA elimination in patients with chronic hepatitis E – The HepNet SofE pilot study. *J Hepatol.* 1 sept 2020;73(3):696-9.
142. Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, Lhomme S, Mansuy JM, Muscari F, et al. Hepatitis E virus infection without reactivation in solid-organ transplant recipients, France. *Emerg Infect Dis.* janv 2011;17(1):30-7.
143. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis.* 1 nov 2008;8(11):698-709.
144. Beer A, Holzmann H, Pischke S, Behrendt P, Wrba F, Schlue J, et al. Chronic Hepatitis E is associated with cholangitis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* oct 2019;39(10):1876-83.
145. 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.
146. Abravanel F, Nicot F, Lhomme S, Cazabat M, Drumel T, Velay A, et al. Hepatitis E Virus Quasispecies in Cerebrospinal Fluid with Neurological Manifestations. *Vaccines.* 19 oct 2021;9(10):1205.
147. Kamar N, Lhomme S, Abravanel F, Cointault O, Esposito L, Cardeau-Desangles I, et al. An Early Viral Response Predicts the Virological Response to Ribavirin in Hepatitis E Virus Organ Transplant Patients. *Transplantation.* oct 2015;99(10):2124-31.
148. Abravanel F, Lhomme S, Rostaing L, Kamar N, Izopet J. Protracted fecal shedding of HEV during ribavirin therapy predicts treatment relapse. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 janv 2015;60(1):96-9.

149. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* juill 2018;68(6):1256-71.
150. Ankcorn MJ, Ijaz S, Poh J, Elsharkawy AM, Smit E, Cramb R, et al. Toward Systematic Screening for Persistent Hepatitis E Virus Infections in Transplant Patients. *Transplantation.* juill 2018;102(7):1139-47.
151. Galante A, Pischke S, Polywka S, Luetgehetmann M, Suneetha P v., Gisa A, et al. Relevance of chronic hepatitis E in liver transplant recipients: a real-life setting. *Transpl Infect Dis.* 2015;17(4):617-22.
152. Gérolami R, Moal V, Colson P. Chronic Hepatitis E with Cirrhosis in a Kidney-Transplant Recipient. *N Engl J Med.* 21 févr 2008;358(8):859-60.
153. Koning L, Pas SD, de Man RA, Balk AHMM, de Knegt RJ, ten Kate FJ, et al. Clinical implications of chronic hepatitis E virus infection in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* janv 2013;32(1):78-85.
154. Kamar N, Mansuy JM, Cointault O, Selves J, Abravanel F, Danjoux M, et al. Hepatitis E Virus-Related Cirrhosis in Kidney-and Kidney–Pancreas-Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2008;8(8):1744-8.
155. Kamar N, Rostaing L, Selves J, Sandres-Saune K, Alric L, Durand D, et al. Natural history of hepatitis C virus-related liver fibrosis after renal transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juill 2005;5(7):1704-12.
156. Gardinali NR, Guimarães JR, Melgaço JG, Kevorkian YB, Bottino F de O, Vieira YR, et al. Cynomolgus monkeys are successfully and persistently infected with hepatitis E virus genotype 3 (HEV-3) after long-term immunosuppressive therapy. *PloS One.* 2017;12(3):e0174070.
157. Borentain P, Colson P, Bolon E, Gauchez P, Coso D, Gérolami R. Hepatocellular carcinoma complicating hepatitis E virus-related cirrhosis. *Hepatol Baltim Md.* janv 2018;67(1):446-8.
158. Lhomme S, Marion O, Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Kamar N, Izopet J. Hepatitis E Pathogenesis. *Viruses.* 5 août 2016;8(8):E212.
159. Péron JM, Mansuy JM, Récher C, Bureau C, Poirson H, Alric L, et al. Prolonged hepatitis E in an immunocompromised patient. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(7):1223-4.
160. Ingiliz P, Mayr C, Obermeier M, Herbst H, Polywka S, Pischke S. Persisting hepatitis E virus infection leading to liver cirrhosis despite recovery of the immune system in an HIV-infected patient. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* juin 2016;40(3):e23-5.
161. Aslan AT, Balaban HY. Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. *World J Gastroenterol.* 7 oct 2020;26(37):5543-60.

162. Kamar N, Izopet J, Tripon S, Bismuth M, Hillaire S, Dumortier J, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med*. 20 mars 2014;370(12):1111-20.
163. Kamar N, Abravanel F, Behrendt P, Hofmann J, Pageaux GP, Barbet C, et al. Ribavirin for Hepatitis E Virus Infection After Organ Transplantation: A Large European Retrospective Multicenter Study. *Clin Infect Dis*. 22 août 2020;71(5):1204-11.
164. Marion O, Lhomme S, Del Bello A, Abravanel F, Esposito L, Hébral AL, et al. Monitoring hepatitis E virus fecal shedding to optimize ribavirin treatment duration in chronically infected transplant patients. *J Hepatol*. janv 2019;70(1):206-9.
165. Tavitian S, Peron JM, Huguet F, Kamar N, Abravanel F, Beyne-Rauzy O, et al. Ribavirin for Chronic Hepatitis Prevention among Patients with Hematologic Malignancies - Volume 21, Number 8—August 2015 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [cité 18 mai 2022]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/8/15-0199_article
166. Hajji H, Gérolami R, Solas C, Moreau J, Colson P. Chronic hepatitis E resolution in a human immunodeficiency virus (HIV)-infected patient treated with ribavirin. *Int J Antimicrob Agents*. 1 juin 2013;41(6):595-7.
167. Dalton HR, Keane FE, Bendall R, Mathew J, Ijaz S. Treatment of chronic hepatitis E in a patient with HIV infection. *Ann Intern Med*. 4 oct 2011;155(7):479-80.
168. 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. *Clin Infect Dis*. 1 août 2013;57(3):465-8.
169. Debing Y, Emerson SU, Wang Y, Pan Q, Balzarini J, Dallmeier K, et al. Ribavirin Inhibits In Vitro Hepatitis E Virus Replication through Depletion of Cellular GTP Pools and Is Moderately Synergistic with Alpha Interferon. *Antimicrob Agents Chemother*. janv 2014;58(1):267-73.
170. Yamamoto T, Kuniki K, Takekuma Y, Hirano T, Iseki K, Sugawara M. Ribavirin uptake by cultured human choriocarcinoma (BeWo) cells and *Xenopus laevis* oocytes expressing recombinant plasma membrane human nucleoside transporters. *Eur J Pharmacol*. 14 févr 2007;557(1):1-8.
171. 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*. 1 janv 2004;43(1):140-6.
172. Todt D, François C, Anggakusuma null, Behrendt P, Engelmann M, Knegendorf L, et al. Antiviral Activities of Different Interferon Types and Subtypes against Hepatitis E Virus Replication. *Antimicrob Agents Chemother*. avr 2016;60(4):2132-9.
173. Todt D, Gisa A, Radonic A, Nitsche A, Behrendt P, Suneetha PV, et al. In vivo evidence for ribavirin-induced mutagenesis of the hepatitis E virus genome. *Gut*. 1 oct 2016;65(10):1733-43.

174. Haagsma EB, Riezebos-Brilman A, van den Berg AP, Porte RJ, Niesters HGM. Treatment of chronic hepatitis E in liver transplant recipients with pegylated interferon alpha-2b. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* avr 2010;16(4):474-7.
175. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Esposito L, Cardeau-Desangles I, et al. Pegylated Interferon- α for Treating Chronic Hepatitis E Virus Infection after Liver Transplantation. *Clin Infect Dis.* 1 mars 2010;50(5):e30-3.
176. 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. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* août 2010;25(8):2792-5.
177. Singh GKJ, Ijaz S, Rockwood N, Farnworth SP, Devitt E, Atkins M, et al. Chronic Hepatitis E as a cause for cryptogenic cirrhosis in HIV. *J Infect.* 1 janv 2013;66(1):103-6.
178. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med.* 3 sept 2009;361(10):1025-7.
179. Alric L, Bonnet D, Laurent G, Kamar N, Izopet J. Chronic hepatitis E virus infection: successful virologic response to pegylated interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med.* 20 juill 2010;153(2):135-6.
180. Thi VLD, Debing Y, Wu X, Rice CM, Neyts J, Moradpour D, et al. Sofosbuvir Inhibits Hepatitis E Virus Replication In Vitro and Results in an Additive Effect When Combined With Ribavirin. *Gastroenterology.* 1 janv 2016;150(1):82-85.e4.
181. Horvatits T, Schulze zur Wiesch J, Lütgehetmann M, Lohse AW, Pischke S. The Clinical Perspective on Hepatitis E. *Viruses.* juill 2019;11(7):617.
182. Biliotti E, Franchi C, Spaziante M, Garbuglia AR, Volpicelli L, Palazzo D, et al. Autochthonous acute hepatitis E: treatment with sofosbuvir and ribavirin. *Infection.* 1 oct 2018;46(5):725-7.
183. Drinane M, Jing Wang X, Watt K. Sofosbuvir and Ribavirin Eradication of Refractory Hepatitis E in an Immunosuppressed Kidney Transplant Recipient. *Hepatology.* 2019;69(5):2297-9.
184. Donnelly MC, Imlach SN, Abravanel F, Ramalingam S, Johannessen I, Petrik J, et al. Sofosbuvir and Daclatasvir Anti-Viral Therapy Fails to Clear HEV Viremia and Restore Reactive T Cells in a HEV/HCV Co-Infected Liver Transplant Recipient. *Gastroenterology.* 1 janv 2017;152(1):300-1.
185. Valk M van der, Zaaijer HL, Kater AP, Schinkel J. Sofosbuvir shows antiviral activity in a patient with chronic hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* 1 janv 2017;66(1):242-3.
186. Todesco E, Demeret S, Calin R, Roque-Afonso AM, Thibault V, Mallet V, et al. Chronic hepatitis E in HIV/HBV coinfecting patient: lack of power of sofosbuvir-ribavirin. *AIDS.* 1 juin 2017;31(9):1346-8.

187. Schulz M, Papp CP, Bock CT, Hofmann J, Gerlach UA, Maurer MM, et al. Combination therapy of sofosbuvir and ribavirin fails to clear chronic hepatitis E infection in a multivisceral transplanted patient. *J Hepatol.* 1 juill 2019;71(1):225-7.
188. Nishiyama T, Kobayashi T, Jirintai S, Nagashima S, Primadharsini PP, Nishizawa T, et al. Antiviral candidates against the hepatitis E virus (HEV) and their combinations inhibit HEV growth in in vitro. *Antiviral Res.* 1 oct 2019;170:104570.
189. Horvatits T, Schübel N, Kamar N, Polywka S, Lütgehetmann M, Rutter K, et al. SAT-208-Zinc/Ribavirin: A possible treatment option in chronically HEV genotype 3 infected patients without SVR under ribavirin monotherapy. *J Hepatol.* 1 avr 2019;70(1):e721-2.
190. Marion O, Abravanel F, Izopet J, Kamar N. Failure to respond to ribavirin despite elevated intra-erythrocyte zinc level in transplant-patients with chronic hepatitis E virus infection. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(2):e13050.
191. Todt D, Moeller N, Praditya D, Kinast V, Friesland M, Engelmann M, et al. The natural compound silvestrol inhibits hepatitis E virus (HEV) replication in vitro and in vivo. *Antiviral Res.* 1 sept 2018;157:151-8.
192. Li Y, Li P, He Q, Zhang R, Li Y, Kamar N, et al. Niclosamide inhibits hepatitis E virus through suppression of NF-kappaB signalling. *Antiviral Res.* janv 2022;197:105228.
193. Chen W, Mook RA, Premont RT, Wang J. Niclosamide: Beyond an antihelminthic drug. *Cell Signal.* janv 2018;41:89-96.
194. Li Y, Li PK, Roberts MJ, Arend RC, Samant RS, Buchsbaum DJ. Multi-targeted therapy of cancer by niclosamide: A new application for an old drug. *Cancer Lett.* 10 juill 2014;349(1):8-14.
195. Larrue H, Abravanel F, Peron JM. Hepatitis E, what is the real issue? *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* juin 2021;41 Suppl 1:68-72.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : BECQUART

Prénom : Adrien

Titre de la thèse : L'HÉPATITE E CHRONIQUE EN 2022

Mots-clés : virus de l'hépatite E, génotype, hépatite aiguë, hépatite chronique, immunodépression, ribavirine

Résumé : Le virus de l'hépatite E (VHE) est l'une des causes fréquentes d'hépatite virale aiguë dans le monde. Parmi les huit génotypes identifiés à ce jour, quatre génotypes sont responsables de la plupart des infections humaines : les génotypes 1 et 2 qui sont pathogènes humains obligatoires et les génotypes 3 et 4 qui sont principalement zoonotiques.

Le VHE-1 et le VHE-2 sont répandus dans les régions en développement et peuvent entraîner des épidémies par la contamination fécale de l'eau. En revanche, le VHE-3 et le VHE-4 sont de plus en plus reconnus comme endémiques dans les régions développées, avec une transmission zoonotique principalement par la consommation de viande contaminée provenant d'animaux infectés, le porc étant décrit comme un réservoir important.

Sur le plan clinique, les infections par le VHE sont principalement asymptomatiques ou très peu symptomatiques. Des cas sévères sont possibles notamment chez la femme enceinte (VHE-1 surtout). Le VHE et notamment le VHE-3 peut être responsable d'hépatites chroniques chez les sujets immunodéprimés. Les principales populations à risque sont les patients transplantés d'organe solide ; les patients avec une hémopathie maligne ou encore les patients vivant avec le VIH. Les génotypes 3 et 4 sont également associés à des hépatites aiguës sur des hépatopathies préexistantes, et à des manifestations extra-hépatiques. La prise en charge de l'hépatite E chronique est importante pour éviter l'évolution vers la fibrose hépatique et la cirrhose. La stratégie thérapeutique consiste dans un premier temps à réduire l'immunosuppression, puis à instaurer la ribavirine en monothérapie pendant 3 mois. D'autres traitements font l'objet d'investigations.

Membres du jury :

Présidente : Madame le Professeur ROMOND Marie-Bénédicte, PU, Faculté de Pharmacie Lille

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur ALIDJINOU Enagnon Kazali, MCU-PH, CHU de Lille

Assesseurs : Madame la Docteur BOCKET Laurence, PH, CHU de Lille
Madame la Docteur TINEZ Claire, PH, CH de Valenciennes
Monsieur le Docteur FAURE Emmanuel, MCU-PH, CHU de Lille

