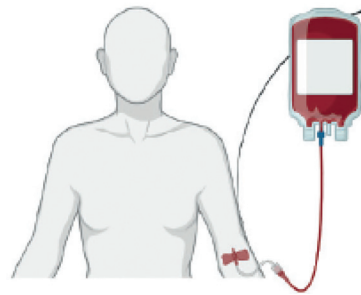


# Hépatite E

## Au cœur de la maladie et de la prévention

Nancy León-Janampa, Denys Brand, Julien Marlet

► Le virus de l'hépatite (HEV) est une des principales causes d'hépatites aiguës. Les génotypes 1 et 2 du HEV sont associés à des épidémies à transmission oro-fécale, avec un risque d'hépatite fulminante chez la femme enceinte. Les génotypes 3 et 4 sont transmis principalement par la viande de porc mal cuite. Chez les patients immunocompétents l'évolution de l'infection est le plus souvent spontanément résolutive. Les principales complications sont observées chez les patients immunodéprimés avec une hépatite chronique ou des atteintes extra-hépatiques. La prévention repose sur les mesures d'hygiène pour les personnes à risque et l'accès à l'eau potable pour l'ensemble des populations. Un vaccin recombinant, basé sur la capsid du HEV, est en cours de validation par l'Organisation mondiale de la santé. ◀



INSERM U1259 MAVIVHe,  
Université de Tours et CHRU  
de Tours, Tours, France.  
[julien.marlet@univ-tours.fr](mailto:julien.marlet@univ-tours.fr)

Cette revue vient compléter avec une description de l'épidémiologie, de la pathologie, et de la prévention contre l'hépatite E.

### Épidémiologie, transmission et réservoirs

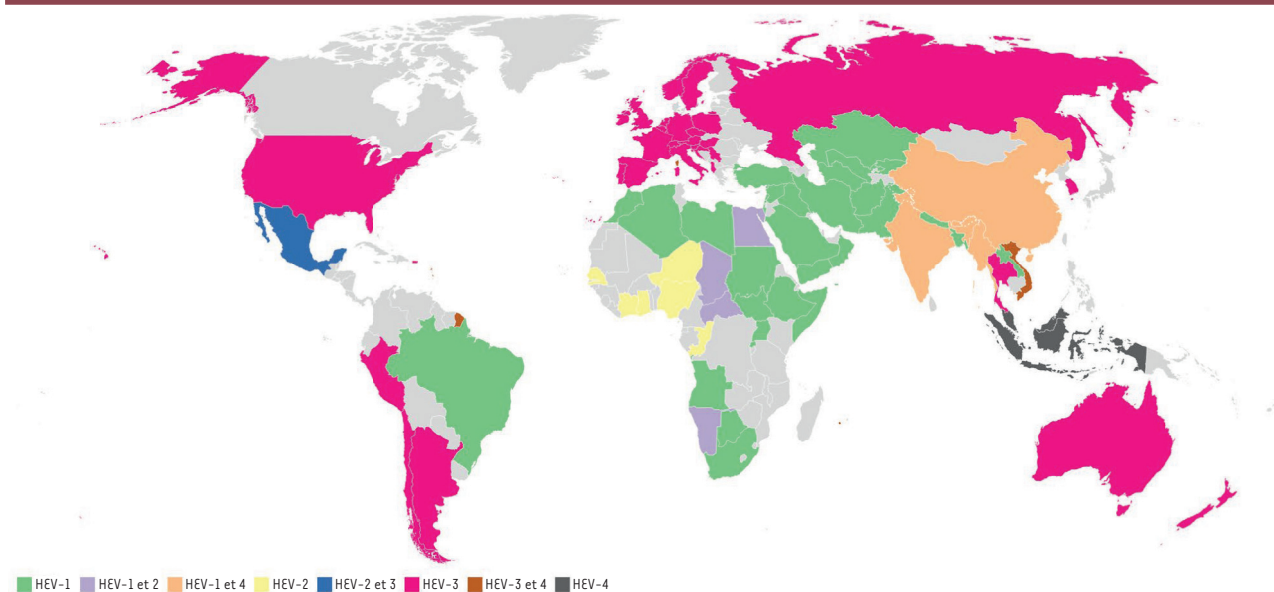
Le virus HEV appartient à la famille des *Hepeviridae*. Cette famille regroupe des virus à ARN simple brin de polarité positive qui infectent les mammifères et les oiseaux (*Orthohepevirinae*) ou les poissons (*Parahepevirinae*). La sous-famille des *Orthohepevirinae* est divisée en 4 genres : *Paslahepevirus* (mammifères), *Rocahepevirus* (rongeurs), *Avihepevirus* (oiseaux) et *Chirohepevirus* (chauve-souris). Le virus de l'hépatite E (*Paslahepevirus balayani*, anciennement *Orthohepevirus A*) infecte à la fois l'être humain, les suidés (porc, sanglier) ainsi que d'autres mammifères comme le chameau. Le virus HEV comprend huit génotypes (1 à 8) dont les 4 principaux (1 à 4) sont responsables de la grande majorité des infections chez l'Homme. Les génotypes 1 et 2 du HEV, à tropisme strictement humain, sont retrouvés principalement dans les régions à faible ou moyen niveau de revenus (Asie, Afrique) (Figure 1). Ils sont responsables d'épidémies à transmission oro-fécale [4] et sont particulièrement pathogènes pour la femme enceinte [5]. Les génotypes 3 et 4 sont principalement retrouvés dans les pays à haut niveau de revenus. Ils sont responsables de cas sporadiques par transmission zoonotique, via la viande de porc ou de gibier insuffisamment cuite [6].

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le virus HEV est responsable de 20 millions d'hépatites E aiguës chaque année dont 3,3 millions d'hépatites aiguës symptomatiques et 44 000 décès [7]. L'incidence et la morbidité associées aux infections à HEV-1 et -2 sont probablement sous-estimées [8]. La prévalence des anticorps anti-HEV, marqueurs d'une infection antérieure, est plus élevée dans les pays à bas niveau de revenus (30 %) que dans les pays à haut

Le virus de l'hépatite E (HEV), *Paslahepevirus balayani*, est responsable d'une infection zoonotique émergente. Avec les autres virus hépatiques (hépatites A, B et C) il représente une des principales causes connues d'hépatite aiguë dans le monde. Le HEV est un virus quasi-enveloppé à ARN simple brin [1]. L'infection par le HEV est le plus souvent asymptomatique mais peut être associée à un tableau clinique d'hépatite aiguë [2]. Des complications peuvent être observées chez la femme enceinte ou chez le patient immunodéprimé [3]. En France, la prévention repose sur une cuisson suffisante des aliments, ainsi que sur le respect des recommandations contre les maladies à transmission oro-fécale pour les voyageurs.

Les dernières découvertes concernant le cycle infectieux et les modèles d'étude du virus HEV ont récemment fait l'objet d'un article de synthèse [1] (→). (→) Voir m/s n° 12, 2018, page 1071

Vignette (© BioRender).



**Figure 1. Distribution mondiale des génotypes du virus HEV chez l'être humain.** Les couleurs indiquent la distribution des génotypes zoonotiques (HEV-3 et 4) et des génotypes à transmission oro-fécale interhumaine (HEV-1 et 2). Carte créée avec Datawrapper, d'après [4].

niveau de revenus (9 %) [9]. On peut noter une hétérogénéité de la séroprévalence entre les pays développés d'une même région (entre 14 et 20 % en France, contre 9 % en moyenne en Europe) et également au sein d'un même pays [10]. Les régions du sud de la France sont particulièrement touchées [10]. Ces observations pourraient s'expliquer par des habitudes alimentaires et/ou par une exposition variable au virus présent dans l'environnement [10].

Dans les pays à haut niveau de revenu, notamment en Europe, la quasi-totalité des cas d'hépatite E est autochtone et est associée au génotype 3 (HEV-3) d'origine porcine [10] (Figure 1). Les cas d'hépatite E aiguë symptomatiques (HEV-3) sont principalement observés chez des personnes de plus de 50 ans [11]. L'hépatite E est désormais la première cause d'hépatite virale aiguë en France avec 2 987 cas rapportés au centre national de référence des hépatites en 2022, devant le virus de l'hépatite A et le virus de l'hépatite B.

Le principal facteur de risque de transmission du virus HEV-3 est la consommation de viande de porc ou de gibier (sanglier, cerf) insuffisamment cuits [6,10] (Figure 2). Certains produits carnés sont particulièrement à risque de transmission, comme les saucisses de foie de porc (dont les figatelli<sup>1</sup>), les pâtés de foie de porc et les quenelles de foie, ainsi que, en moindre mesure, dans les foies de porc séchés [12]. La transmission a lieu également dans les milieux professionnels au contact des animaux ou de leur carcasse [12]. L'infection est asymptomatique et fréquente chez le porc.

L'eau et les coquillages pourraient également jouer un rôle dans la transmission du HEV-3 [6, 10, 13]. La consommation d'huîtres a également été associée à un risque d'infection par le virus HEV [6] et des cas de transmission par de l'eau contaminée ont été décrits

en France [13]. L'ARN du virus HEV a été retrouvé dans les eaux usées et dans les rivières en Europe. Le virus semble résister à la chaleur, aux rayonnement UV et aux détergents [14, 15].

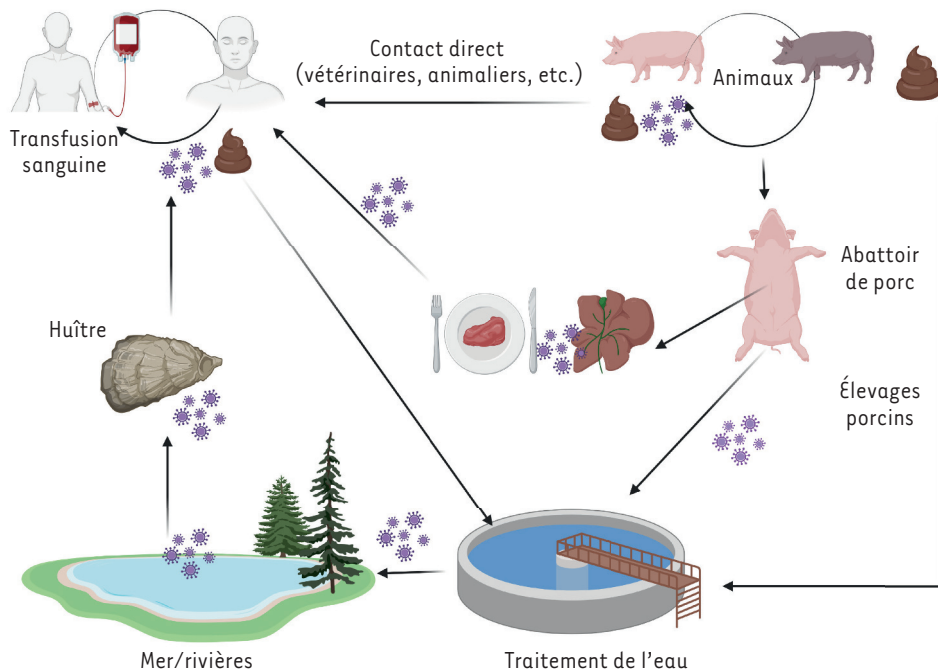
La transmission du virus HEV-3 par le sang est également bien documentée, notamment chez les patients immunodéprimés [16].

L'être humain peut également être infecté par le virus HEV du rat, *Rocaepevirus ratti* (anciennement *Orthohepevirus-C*) par une voie de transmission encore inconnue. Des cas sporadiques ont été décrits en Asie, au Canada et en Espagne. La plupart des patients étaient immunodéprimés et ont évolué vers une hépatite E chronique, avec parfois des formes extra-hépatiques, et ont répondu positivement à un traitement par la ribavirine<sup>2</sup>. Le virus HEV du rat est détecté dans la majorité des prélèvements d'eaux usées en Europe mais il circule peu voire pas chez l'être humain [17]. Ce virus ne partage que 50 % d'homologie de séquence avec le virus HEV humain. Il n'est donc pas détecté par les tests PCR HEV utilisés en diagnostic médical et n'est pas neutralisé par les anticorps vaccinaux [18].

Le large réservoir animal du virus HEV et la diversité des modes de transmission soulignent l'importance d'une approche *One Health* (une seule santé) intégrant les aspects humains, animaux et environnementaux pour la recherche et la prise en charge de cette infection.

<sup>1</sup> Le figatelli est une saucisse corse à base de viande, de gras et de foie de porc, souvent en forme de U.

<sup>2</sup> La ribavirine est un analogue nucléosidique de la guanosine, à large spectre antiviral (ndlr).



**Figure 2. Réservoirs et voies de transmission du virus HEV dans les pays industrialisés.** Transmission du HEV par consommation de viande de porc mal cuite (HEV-3&4), ou à partir de l'environnement contaminé (HEV-1&2 principalement) par du HEV d'origine humaine ou porcine. Figure créée avec BioRender.

## Pathogénèse de l'hépatite E

Le virus de l'hépatite E est un virus non cytopathique, la pathogénèse est principalement liée à la réponse immunitaire (innée et adaptative).

### Réponse immunitaire innée

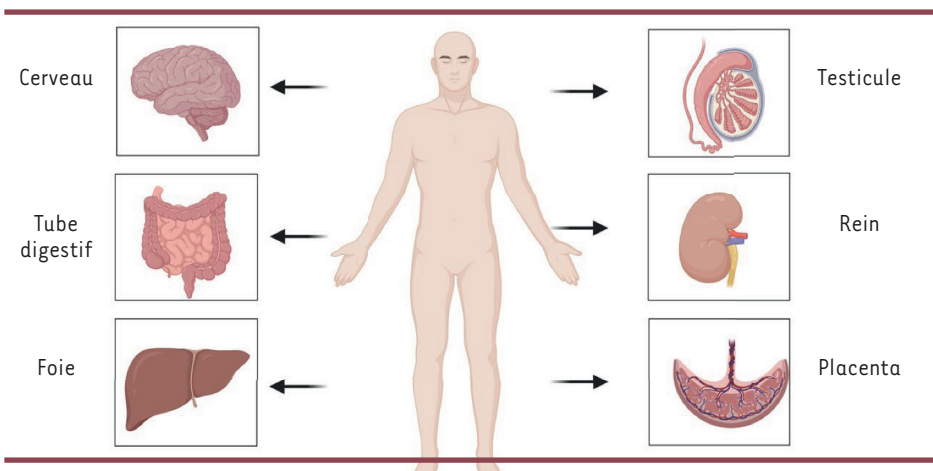
La première ligne de défense contre le virus HEV est l'immunité innée. Cette réponse débute par la détection du virus HEV par des *pattern recognition receptors* (PRR), notamment RIG-I (*Retinoic acid-inducible gene 1*), MDA5 (*Melanoma differentiation-associated gene 5*) et TLR3 (*Toll-like receptor 3*) [19, 20]. L'activation de ces senseurs par le virus HEV déclenche une cascade de signalisation qui aboutit à l'induction d'une réponse interféron (IFN). Différents modèles *in vitro*, notamment la lignée cellulaire HepG2 [21] et des hépatocytes primaires [21], ont montré une réponse IFN de type III (IFN- $\lambda$ ) après infection par le virus HEV. *In vivo*, des taux élevés d'IFN- $\lambda 3$  ont été observés au cours de l'hépatite E aiguë, avant de décroître lors de la résolution, suggérant un effet antiviral de l'IFN- $\lambda 3$  [22]. Dans différents modèles cellulaires, le niveau de réplication du virus HEV est inversement corrélé au niveau d'expression de l'IFN- $\lambda$ , ce qui tend à confirmer cette observation [21, 22]. L'infection par le virus HEV semble toutefois persister à un bas niveau dans des modèles d'hépatocytes *in vitro*, malgré une production continue d'IFN- $\lambda$ . Le rôle de l'IFN de type III dans la pathogénèse de l'hépatite E reste donc à préciser.

La réponse IFN à l'infection par le virus HEV entraîne l'activation de l'expression de nombreux gènes de réponse à l'IFN (ISG : *interferon stimulated gene*), notamment, *ISG15*, *IFIT1* (*Interferon induced pro-*

*tein with tetratricopeptide repeats 1*), *RSAD2* (*Radical S-adenosyl methionine domain containing 2*) et *CXCL10* (*C-X-C motif chemokine 10*) dans différents modèles hépatocytaires humains *in vitro* (HepG2, hépatocytes primaires et HepaRG) [21, 23]. Une partie de ces ISG est également surexprimée dans le foie (en modèle porcin) lors d'une infection aiguë (*CXCL10*) [23] ou chronique (*MX1* [*MX dynamin like GTPase 1*], *IFIT1*) [24], ainsi que dans le sang des patients chroniquement infectés (notamment, *CXCL10*, *MX1* ou *IFIT1*) [25]. Pour certains de ces facteurs produits par les ISG, un effet antiviral sur le virus HEV a été décrit. C'est le cas notamment, du facteur IFIT1 qui inhibe la traduction de l'ARN viral, entraînant une diminution de la réplication du virus HEV [26]. Il est intéressant de noter que le virus HEV a développé des mécanismes d'échappement à de nombreuses voies de la réponse immunitaire innée [20]. On peut notamment, citer l'inhibition de la protéine IFIT1 par la polymérase du virus HEV [26], de RIG-I par l'ORF1 (*open reading frame 1*) du HEV [27] ou encore l'inhibition de IRF3 par l'ORF2 du virus HEV [20].

### Réponse immunitaire adaptative

Après une infection par le virus HEV, les anticorps spécifiques IgM et les IgG sont produits à des moments différents [28]. Les IgG sont détectables environ deux semaines après l'infection, alors que les IgM apparaissent dès le début des symptômes. Les IgG persistent pendant 8 à 30 ans après infection ou vaccination [29,



**Figure 3. Principaux sites de répliation et atteintes extra-hépatiques du virus HEV.** L'infection par le HEV peut être associée à des atteintes extra-hépatiques avec une répliation du HEV dans les tissus. Figure créée avec BioRender.

30], tandis que les IgM persistent pendant 16 à 32 semaines puis deviennent indétectables [28]. Des lymphocytes B mémoires spécifiques du virus HEV persistent pendant plusieurs années [30]. Cette immunité diminue le risque d'infection par le virus HEV et réduit la fréquence et la sévérité des symptômes [31].

Une réponse cytotoxique spécifique du virus HEV est également induite suite à l'infection. Des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> cytotoxiques circulants spécifiques du virus HEV apparaissent et persistent pendant plusieurs années [32]. Au cours de l'hépatite E aiguë, un infiltrat de lymphocytes T CD8<sup>+</sup> spécifiques de l'ORF2 du virus HEV a été observé dans le foie. Cette réponse T CD8<sup>+</sup>, qui est dirigée contre des épitopes immunodominants de l'ORF2 du virus HEV, pourrait contribuer à la résolution de l'hépatite E aiguë [32]. Au cours de l'hépatite E chronique, une réponse T CD8<sup>+</sup> spécifique du virus HEV est également induite mais elle est moins intense et elle n'est pas dirigée contre les épitopes immunodominants de l'ORF2. De plus, cette réponse est associée à un phénomène d'épuisement des lymphocytes T (CD127<sup>-</sup> PD1<sup>+</sup>) [32]. Un traitement par le tacrolimus, un puissant immunosuppresseur qui cible les lymphocytes T, a été associé à une évolution vers la chronicité [33, 34]. Enfin, chez une minorité de patients, des mutants d'échappement à la reconnaissance par le complexe majeur d'histocompatibilité HLA (Human Leukocyte Antigens) ont été décrits dans l'ORF2 du virus HEV [32]. Ces éléments soulignent l'importance de la réponse cellulaire cytotoxique dans le contrôle de l'infection [32].

### Tableau clinique de l'hépatite E

L'infection débute par une période d'incubation d'environ 30 jours [2], suivie, le plus souvent, d'une phase asymptomatique. Cependant, 5 à 30 % des personnes infectées développent une hépatite ictérique<sup>3</sup> aiguë qui persiste pendant 2 à 6 semaines et qui est précédée d'une phase prodromique<sup>4</sup> d'une semaine. Ces prodromes peuvent être de la fièvre, des nausées, des vomissements ou un malaise [2]. La phase

<sup>3</sup> L'ictère est une anomalie de la coloration (jaunâtre) de la peau et des muqueuses causée par une hyperbilirubinémie (ndlr).

<sup>4</sup> En médecine, la phase prodromique est la période d'une maladie pendant laquelle un ensemble de symptômes avant-coureurs, généralement bénins, annoncent la survenue de la phase principale de cette maladie (ndlr).

ictérique est caractérisée par une coloration brune des urines et une décoloration des fèces, associés à une cytolysé hépatique (augmentation des transaminases et de la bilirubine circulantes).

Chez certains patients, la réponse immunitaire est inadéquate et l'hépatite E aiguë peut se compliquer avec une insuffisance hépatique (hépatite fulminante chez 0,5 à 4 % des patients). C'est notamment le cas chez la femme enceinte infectée par le virus HEV de génotype 1 ou -2 [5], et chez les patients avec une pathologie hépatique préexistante [35].

Chez le patient immunodéprimé, la réponse immunitaire est inefficace et elle peut conduire à une hépatite chronique. Enfin, l'infection par le virus HEV est associée à un risque de complications extra-hépatiques [36] et de décompensation de pathologies hépatiques sous-jacentes [2].

### Complications et atteintes extra-hépatiques

Après infection par voie orale, le virus HEV se réplique dans l'épithélium intestinal avant d'atteindre le foie, son site principal de répliation [1]. L'infection des hépatocytes aboutit à la libération de particules virales dans le sang et à la dissémination du virus vers d'autres organes, notamment le tractus digestif [37], le rein [38], le système nerveux central [39], le placenta [40] et le système reproducteur [2, 36] (Figure 3). La répliation du virus, et la réponse immunitaire associée à l'infection, peuvent être à l'origine d'atteintes extra-hépatiques. Ces complications ont été observées principalement avec les génotypes 1 et 3, aussi bien dans le contexte d'une hépatite E aiguë que chronique (avec ou sans symptômes).

### L'hépatite E chronique

Les patients immunodéprimés, notamment ceux qui ont reçu une transplantation d'organes solides ou de

cellules souches hématopoïétiques, sont particulièrement vulnérables face à l'infection par le virus HEV. L'incidence de l'infection par le virus HEV dans cette population varie entre 0,3 et 3,2 cas/100 personnes par année [33]. L'infection est le plus souvent asymptomatique (70 % des cas) [33, 34]. La principale anomalie biologique est une cytolysé hépatique modérée (élévation des transaminases ALAT (alanine aminotransférase), médiane < 300 UI/L) détectée lors du suivi systématique post-greffe. La recherche de l'ARN du virus HEV par PCR permet de poser le diagnostic. L'évolution la plus fréquente est l'hépatite E chronique (chez 47 à 66 % des patients), avec un risque de fibrose sévère et de cirrhose<sup>5</sup> [3, 34]. L'hépatite E chronique chez le patient immunodéprimé a été décrite principalement en Europe mais aussi aux États-Unis et au Japon, et est associée au génotype 3 (zoonotique) qui est le génotype majoritaire dans ces régions [9]. Dans une moindre mesure, le génotype 4 en Chine a également été associé à cette complication [41]. À noter que cette infection chronique a été récemment redéfinie comme étant caractérisée par une réplication du virus HEV persistante pendant plus de 3 mois dans le sérum et/ou les selles (contre 6 mois précédemment) [42].

La prise en charge de l'hépatite E chronique est relativement limitée car elle repose, en première intention, sur une réduction de l'immunosuppression, avec seulement 30 % de réponse virologique. En seconde intention, un traitement par ribavirine permet d'obtenir une réponse virologique chez 90 % des patients mais au prix d'un risque important d'anémie [33, 42].

### Hépatite E et grossesse

Le génotype 1 du virus HEV, circulant en Asie et en Afrique, est associé à un risque d'hépatite E aiguë particulièrement élevé chez la femme enceinte, qui est caractérisée par un risque anormalement élevé d'hépatite fulminante et de décès (20 à 30 % si l'infection par le virus HEV a lieu au 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse) [5]. L'hépatite E au cours de la grossesse est également associée à un risque élevé de complications obstétricales (fausse-couche, mort fœtale et prématurité) et de transmission verticale au nouveau-né pouvant entraîner une hépatite aiguë parfois sévère [5].

Le pouvoir pathogène du virus HEV de génotype 1 sur le placenta a été confirmé *in vitro* [43]. Comparé au virus HEV-3, le virus HEV-1 se réplique plus efficacement dans le placenta, produit plus de virions et entraîne plus de dégâts tissulaires [43]. Ce pouvoir pathogène spécifique serait dû, en partie, à la protéine ORF4, produite uniquement par le virus HEV-1. ORF4 interagit avec de nombreuses protéines humaines et son expression stimule la réplication virale [44]. La réponse immunitaire contribue également à la pathogénèse de l'hépatite E au cours de la grossesse avec des taux élevés d'expression de TNF- $\alpha$ , d'IL-6 et d'IFN- $\gamma$ , positivement corrélés au niveau de la charge virale et aux marqueurs hépatiques tels que la bilirubine sérique et le temps de prothrombine<sup>6</sup> [5].

### Atteintes neurologiques

L'infection par le virus HEV peut être associée à des complications neurologiques dont les plus fréquentes sont le syndrome de Guillain-Barré et le syndrome de Parsonage-Turner<sup>7</sup> [2, 36]. Plus rarement, d'autres atteintes peuvent être observées, comme des méningites, des méningo-encéphalites et des neuropathies. La plupart des cas ont été décrits en Europe ou en Asie et étaient associés au génotype 3 (rarement au génotype 1), avec une atteinte hépatique minime ou absente [2, 36].

Le syndrome de Guillain-Barré est une atteinte auto-immune du système nerveux périphérique entraînant une faiblesse musculaire et des paresthésies<sup>8</sup> qui progressent rapidement dans les membres, mais qui sont le plus souvent spontanément résolutive. Les facteurs déclenchants les plus fréquents sont une infection respiratoire ou une diarrhée mais parfois aucune cause n'est retrouvée.

Les atteintes neurologiques au cours de l'infection par le virus HEV sont plus fréquemment observées chez les patients immunocompétents que chez les patients immunodéprimés, sans détection de virus dans le liquide cérébro-spinal [45]. Ces éléments soutiennent l'hypothèse d'une réponse auto-immune post-infectieuse par mimétisme moléculaire, comme décrit pour les autres causes du syndrome de Guillain-Barré. La détection d'anticorps anti-gangliosides chez certains patients infectés par le virus HEV conforte cette hypothèse [36].

Le virus HEV possède toutefois un tropisme neurologique et joue probablement un rôle direct dans la pathogénèse, notamment chez les patients immunodéprimés. Chez ces derniers, les complications neurologiques sont fréquemment associées à la détection du virus dans le liquide cérébro-spinal. Des variants viraux spécifiques, non retrouvés dans le sérum, y ont été identifiés [2, 36]. Des études complémentaires *in vitro* ont confirmé la capacité du virus à traverser la barrière hémato-encéphalique via une altération des jonctions serrées et à se multiplier dans les cellules du système nerveux central, notamment les cellules endothéliales et les neurones [2, 36]. Le virus HEV a été retrouvé dans le cerveau de cochons infectés par voie intraveineuse et a été associé à une inflammation et à une destruction comparable aux lésions observées chez l'être humain [39].

<sup>5</sup> Une cirrhose décompensée est une maladie hépatique chronique évolutive générant une destruction presque complète du foie (plus de 75 %) (ndlr).

<sup>6</sup> Le temps de prothrombine (PT) mesure le temps nécessaire au sang pour coaguler après l'ajout de réactifs spécifiques, avec des valeurs normales généralement entre 11 et 13 secondes (ndlr).

<sup>7</sup> Une inflammation du plexus brachial ou d'autres nerfs, qui provoque une douleur intense et une faiblesse musculaire (ndlr).

<sup>8</sup> La paresthésie est une sensation anormale de la peau, souvent décrite comme des fourmillements ou un engourdissement (ndlr).

### Autres atteintes extra-hépatiques

L'infection par le virus HEV peut se compliquer par des atteintes rénales, notamment de glomérulonéphrite chez certains patients (8 %). Cette inflammation du glomérule rénal est caractérisée par une élévation du taux de créatinine, par une hypertension artérielle, une hématurie et une protéinurie [2, 36]. Elle est aussi parfois associée à une cryoglobulinémie, définie par la présence d'anticorps anormaux qui précipitent au froid (cryoprécipités) et qui entraînent des complications vasculaires, neurologiques et rénales avec des douleurs articulaires et un purpura<sup>9</sup> [2, 36]. Le virus HEV semble jouer un rôle dans la formation des cryoglobulines car l'ARN viral est retrouvé dans les cryoprécipités. De plus, une régression des symptômes est observée lors de la clairance virale.

Le virus HEV pourrait également exercer un effet pathogène direct sur le rein. Plusieurs modèles animaux (cochons, lapins et singes) ont montré que le virus HEV est capable de se répliquer dans le rein et qu'il est associé à des lésions histologiques caractérisées par un infiltrat lymphocytaire inflammatoire [41]. Plusieurs éléments tendent à conforter cette hypothèse chez l'être humain. L'ARN et l'antigène ORF2 du virus HEV, associés à un infiltrat inflammatoire, ont été mis en évidence dans des biopsies rénales réalisées chez des patients transplantés rénaux infectés par le virus HEV [46]. Par ailleurs, du virus infectieux a été retrouvé dans l'urine de patients chroniquement infectés par le virus HEV [41].

### Autres complications

Une autre complication plus rare de l'infection par le virus HEV est la pancréatite aiguë [47]. Les mécanismes proposés sont une réaction immunitaire contre les cellules pancréatiques (par mimétisme moléculaire ou en réaction à l'infection) ou une obstruction de l'ampoule de Vater<sup>10</sup>, bloquant l'écoulement du canal pancréatique [47].

Le virus HEV a également été associé à des complications hématologiques. L'infection par le virus HEV peut être associée à une thrombopénie, comme c'est le cas pour de nombreuses autres infections (VIH, Hépatite C, *Helicobacter pylori*, etc.) [48]. Les mécanismes pourraient être similaires à ceux qui sont associés aux autres infections : une diminution de la production de plaquettes dans la moelle osseuse, une destruction ou une séquestration périphérique des plaquettes dans le contexte de l'inflammation. Des anémies, notamment des anémies hémolytiques (destruction périphérique) ou des anémies aplasiques (atteinte des pré-curseurs de la moelle osseuse) ont également été décrites.

Enfin, l'infection par le virus HEV pourrait avoir un impact sur le système reproducteur. Le virus a été retrouvé dans le sperme de patients chroniquement infectés et a été associé à une atteinte des spermatozoïdes chez le singe [36]. Le virus HEV ne semble toutefois pas associé à une diminution de la fertilité car l'ARN du virus est indétectable dans le sperme de nombreux patients infertiles en Chine et en Europe [36].

<sup>9</sup> Le purpura est une affection cutanée caractérisée par l'apparition de taches rouges ou violettes sur la peau. Le purpura peut être causé par une baisse des plaquettes ou une fragilité des vaisseaux sanguins.

<sup>10</sup> L'ampoule de Vater est une structure du système digestif située dans la paroi du duodénum, où se rejoignent le canal cholédoque et le canal pancréatique. Elle régule le passage de la bile et des enzymes pancréatiques dans l'intestin grêle (ndlr).

### Prévention

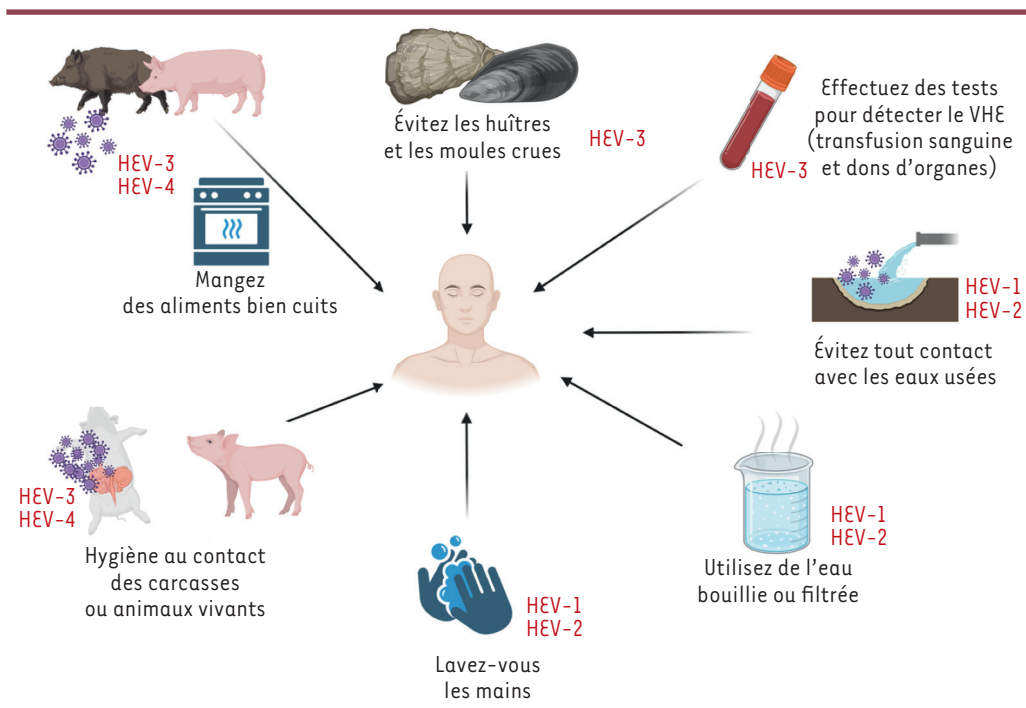
La prévention en France repose sur les recommandations classiques pour les maladies à transmission alimentaire, zoonotique et oro-fécale (Figure 4). Il est ainsi recommandé de se laver les mains avec du savon après le passage aux toilettes, après le contact avec des animaux ou avant de préparer les repas. Il faut également veiller à cuire à cœur tous les aliments destinés à être consommés et respecter les consignes de cuisson figurant sur l'étiquette des produits. Enfin, il ne faut pas consommer d'eau non traitée issue d'un puits ou d'un torrent.

Les recommandations spécifiques pour la prévention de l'hépatite E sont la cuisson à cœur (71 °C pendant 20 minutes) des aliments à base de foie de porc. Un étiquetage a été mis en place en 2009. Ces conseils s'appliquent aussi au gibier (sanglier et cerf). Il est à noter que le séchage de la viande est inefficace pour inactiver le virus [49]. Les populations à risque (femmes enceintes ou personnes immunodéprimées) doivent éviter de consommer ces produits, même cuits. Les préparations cuites à cœur ne sont pas à risque (jambon blanc, pâtés). Des recommandations complémentaires précisent les mesures d'hygiène à adopter dans les différents milieux professionnels en contact avec des animaux ou des carcasses [49].

La prévention de la transmission du HEV par le sang repose, depuis mars 2023, sur un dépistage de l'ARN du virus HEV généralisé à tous les dons de sang, d'organe et de cellules souches hématopoïétiques. Aucune transmission nosocomiale par le virus HEV n'a été décrite depuis cette date.

Pour le voyageur, la prévention repose sur les mesures d'hygiène liées au péril fécal. Elles correspondent à l'hygiène des mains décrite ci-dessus, la consommation d'eau potable (bouteille ouverte devant soi ou rendue potable par ébullition) en évitant les glaçons, glaces, crudités, jus de fruits frais et coquillages crus. De manière générale, il faut privilégier les aliments bien cuits et, les produits laitiers pasteurisés.

La prévention contre l'hépatite E et ses complications dans le monde repose en priorité sur l'accès à l'eau potable et sur la bonne gestion des eaux usées pour tous, tel que défini dans le programme de développement durable des Nations unies en 2015. Les efforts réalisés ont permis de donner un accès à l'eau potable à 74 % de la population mondiale en 2022, contre 62 % en 2000 [50]. Ces efforts sont toutefois encore insuffisants pour atteindre les objectifs fixés. Face à ce constat, d'autres approches complémentaires de prévention, telles que la vaccination, doivent être envisagées.



**Figure 4. Prévention des infections par le virus HEV.**

La prévention contre les infections par le HEV en France repose principalement sur la cuisson à cœur de la viande de porc et de gibier. La prévention des cas importés repose sur le suivi des recommandations aux voyageurs sur les risques entériques (hygiène des mains, de l'eau et des aliments). Figure créée avec BioRender.

Il existe un vaccin contre le virus HEV (Hecolin, Xiamen Innovax Biotech Co., Ltd) commercialisé en Chine (2011) et au Pakistan. C'est un vaccin recombinant comprenant une forme tronquée de 239 acides aminés de la capsid du virus HEV de génotype 1 (HEV239 : aa 394-606), produite par des bactéries [51]. Ce vaccin prévient l'infection contre le virus HEV-1 et le virus HEV-4 chez la souris et le primate non humain [51]. Cette forme tronquée de la capsid a la propriété de s'auto-assembler en particules de 23 nm de diamètre fortement immunogènes, induisant une forte réponse T et une activation directe des lymphocytes B [51]. En 2010, les essais cliniques de phase III ont confirmé, dans un schéma à 3 doses, l'efficacité vaccinale à 1 an (100 %), à 4 ans (87 %) et à 10 ans (83 %) et la bonne tolérance du vaccin pour prévenir l'hépatite E symptomatique chez les sujets âgés de 16 à 65 ans [29, 52, 53].

Cet essai clinique a également montré la capacité du vaccin à induire une protection croisée contre le virus HEV de génotype 4, circulant en Chine. Ces résultats, associés à l'existence d'un sérotype unique de virus HEV, et à des études cliniques récentes, confortent l'hypothèse d'une protection vaccinale croisée contre les 4 génotypes de HEV (-1, -2, -3, -4) [29, 54].

Une campagne de vaccination anti-HEV a eu lieu en 2022 au Soudan dans un camp de réfugiés, dans le contexte d'une flambée épidémique de HEV. Cette campagne de vaccination contre le virus HEV a concerné les personnes âgées de 16 ans à 40 ans, incluant les femmes enceintes. L'efficacité vaccinale de cette campagne n'est pas encore connue, mais elle a permis d'obtenir une bonne couverture vaccinale (de 86 % à 1 dose à 58 % à 3 doses). L'acceptabilité et la tolérance du vaccin étaient bonnes. Le vaccin n'a été associé à aucun risque fœtal chez les femmes enceintes [55]. Cependant, des résultats discordants ont été

observés dans un essai clinique réalisé au Bangladesh, où une augmentation du risque de fausse couche a été notée [54, 56]. Ce risque devra être pris en compte et analysé plus précisément lors de futures campagnes de vaccination [57].

Il reste des freins à l'utilisation de ce vaccin car il manque des données pour les personnes de moins de 16 ans, ainsi que pour les personnes âgées ou immunodéprimées, et également concernant l'efficacité du vaccin vis-à-vis des autres génotypes viraux [58, 59]. Il est également nécessaire de valider des schémas vaccinaux (schéma court, co-vaccination) et des stratégies logistiques (stock vaccinal et conservation) adaptées à une campagne de vaccination « réactive » en cas d'épidémie [58, 59]. Les recommandations d'utilisation de ce vaccin sont en cours de réévaluation par le comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins de l'Organisation mondiale de la santé.

## Conclusion

L'infection par le virus HEV est l'une des causes les plus fréquentes d'hépatite aiguë dans le monde. Le virus HEV est à l'origine de nombreuses épidémies dans les pays en développement en Afrique, en Asie et en Amérique, avec également une prévalence accrue dans les pays à haut revenu ces dernières années. Les mécanismes de transmission dépendent des génotypes circulants, des réservoirs et des éventuelles stratégies de préven-

tion. La pathogénicité ne se limite pas là l'atteinte hépatique, et des risques de complications existent, notamment chez la femme enceinte (hépatite fulminante, mort fœtale) et chez les personnes immunodéprimées (hépatite chronique). Un vaccin contre le virus HEV a présenté des résultats prometteurs en Chine contre le génotype 4. Des études complémentaires sont en cours pour démontrer son efficacité et son innocuité à long terme chez d'autres populations. ♦

## SUMMARY

### Hepatitis E: Epidemiology, pathology and prevention

Hepatitis E virus (HEV) is a major cause of acute hepatitis. HEV genotypes 1 and 2 are associated with oro-faecal epidemics and fulminant hepatitis in pregnant women. HEV genotypes 3 and 4 are a zoonosis transmitted by uncooked pork. Infection is usually spontaneously resolvable. Chronic hepatitis may occur in immunocompromised patients. Extrahepatic disease is also possible. Prevention is based on hygiene, especially in high-risk patients, and access to safe drinking water for all. A recombinant vaccine against HEV has been developed and is currently being validated by the WHO. ♦

### LIENS D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiés dans cet article.

## RÉFÉRENCES

- Ankavay M, Dubuisson J, Cocquerel L. Le virus de l'hépatite E: Un virus méconnu qui se dévoile. *Med Sci (Paris)* 2018 ; 34 : 1071-78.
- Lhomme S, Marion O, Abravanel F, et al. Clinical manifestations, pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infections. *J Clin Med* 2020 ; 9 : 331.
- Kamar N, Selves J, Mansuy J-M, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 811-17.
- Pallerla SR, Harms D, John R, et al. Hepatitis E virus infection: circulation, molecular epidemiology, and impact on global health. *Pathogens* 2020 ; 9 : 856.
- Khuroo MS. Hepatitis E and Pregnancy: An Unholy Alliance Unmasked from Kashmir, India. *Viruses* 2021 ; 13 : 1329.
- Pavio N, Kooh P, Cadavez V, et al. Risk factors for sporadic hepatitis E infection: a systematic review and meta-analysis. *Microb Risk Anal* 2021 ; 17 : 100129.
- WHO. Hepatitis E - Fact sheets. 2023.
- Kang S, Chung E, Hong C, et al. Raising the case of hepatitis E: Report from the 2nd international HEV symposium. *Vaccine* 2024 ; 42 : 126398.
- Li P, Liu J, Li Y, et al. The global epidemiology of hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2020 ; 40 : 1516-28.
- Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C, et al. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology* 2016 ; 63 : 1145-54.
- Aspinall EJ, Couturier E, Faber M, et al. Hepatitis E virus infection in Europe: surveillance and descriptive epidemiology of confirmed cases, 2005 to 2015. *Euro Surveill* 2017 ; 22.
- Pavio N, Merbah T, Thébault A. Frequent hepatitis E virus contamination in food containing raw pork liver, France. *Emerg Infect Dis* 2014 ; 20 : 1925-27.
- Lhomme S, Magne S, Perelle S, et al. Clustered Cases of Waterborne Hepatitis E Virus Infection, France. *Viruses* 2023 ; 15 : 1149.
- Fenaux H, Chassaing M, Berger S, et al. Transmission of hepatitis E virus by water: An issue still pending in industrialized countries. *Water Research* 2019 ; 151 : 144-57.
- Treagus S, Lowther J, Longdon B, et al. Metabarcoding of hepatitis E virus genotype 3 and norovirus gII from wastewater samples in England using nanopore sequencing. *Food Environ Virol* 2023 ; 15 : 292-306.
- Pillonel J, Maugard C, Sommen C, et al. Risk of a blood donation contaminated with hepatitis E virus entering the blood supply before the implementation of universal RNA screening in France. *Vox Sang* 2022 ; 117 : 1411-14.
- Casares-Jimenez M, Garcia-Garcia T, Suárez-Cárdenas JM, et al. Correlation of hepatitis E and rat hepatitis E viruses urban wastewater monitoring and clinical cases. *Sci Total Environ* 2024 ; 908 : 168203.
- Sridhar S, Situ J, Cai J-P, et al. Multimodal investigation of rat hepatitis E virus antigenicity: Implications for infection, diagnostics, and vaccine efficacy. *J Hepatol* 2021 ; 74 : 1315-24.
- Devhare PB, Desai S, Lole KS. Innate immune responses in human hepatocyte-derived cell lines alter genotype 1 hepatitis E virus replication efficiencies. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 26827.
- Lhomme S, Miguères M, Abravanel F, et al. Hepatitis E Virus: How It Escapes Host Innate Immunity. *Vaccines* 2020 ; 8 : 22.
- Yin X, Li X, Ambardekar C, et al. Hepatitis E virus persists in the presence of a type III interferon response. *PLoS Pathog* 2017 ; 13 : e1006417.
- Murata K, Kang J-H, Nagashima S, et al. IFN- $\lambda$ 3 as a host immune response in acute hepatitis E virus infection. *Cytokine* 2020 ; 125 : 154816.
- Meyer L, Duquénnois I, Gellenoncourt S, et al. Identification of interferon-stimulated genes with modulated expression during hepatitis E virus infection in pig liver tissues and human HepaRG cells. *Front Immunol* 2023 ; 14 : 1291186.
- León-Janampa N, Caballero-Posadas I, Barc C, et al. A pig model of chronic hepatitis E displaying persistent viremia and a downregulation of innate immune responses in the liver. *Hepatal Commun* 2023 ; 7 : e0274.
- Moal V, Textoris J, Ben Amara A, et al. Chronic hepatitis E virus infection is specifically associated with an interferon-related transcriptional program. *J Infect Dis* 2013 ; 207 : 125-32.
- Pingale KD, Kanade GD, Karpe YA. Hepatitis E virus polymerase binds to IFIT1 to protect the viral RNA from IFIT1-mediated translation inhibition. *J Gen Virol* 2019 ; 100 : 471-83.
- Xu L, Wang W, Li Y, et al. RIG-I is a key antiviral interferon-stimulated gene against hepatitis E virus regardless of interferon production: Xu et al. *Hepatology* 2017 ; 65 : 1823-39.
- Plümers R, Dreier J, Knabbe C, et al. Kinetics of hepatitis E virus infections in asymptomatic persons. *Emerg Infect Dis* 2024 ; 30.
- Huang S, Zhang X, Su Y, et al. Long-term efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine in adults: 10-year results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2024 ; 403 : 813-23.
- Kulkarni SP, Sharma M, Tripathy AS. Antibody and memory B cell responses in hepatitis E recovered individuals, 1-30 years post hepatitis E virus infection. *Sci Rep* 2019 ; 9 : 4090.
- Zhang J, Zhang X-F, Zhou C, et al. Protection against hepatitis E virus infection by naturally acquired and vaccine-induced immunity. *Clin Microbiol Infect* 2014 ; 20 : 397-405.
- Brüggemann Y, Klöhn M, Todt D. The pivotal role of CD8+ T cells in hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 2022 ; 77 : 909-11.
- León-Janampa N, Boennec N, Le Tilly O, et al. Relevance of tacrolimus trough concentration and hepatitis E virus genetic changes in kidney transplant recipients with chronic hepatitis E. *Kidney Int Rep* 2024 ; 9 : 1333-42.
- Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011 ; 140 : 1481-89.
- Kumar A, Saraswat VA. Hepatitis E and acute-on-chronic liver failure. *J Clin Exp Hepatol* 2013 ; 3 : 225-30.
- Wu J, Xiang Z, Zhu C, et al. Extrahepatic manifestations related to hepatitis E virus infection and their triggering mechanisms. *J Infect* 2021 ; 83 : 298-305.
- Marion O, Lhomme S, Nayrac M, et al. Hepatitis E virus replication in human intestinal cells. *Gut* 2020 ; 69 : 901-10.
- Ying D, He Q, Tian W, et al. Urine is a viral antigen reservoir in hepatitis E virus infection. *Hepatology* 2023 ; 77 : 1722.
- Tian D, Li W, Heffron CL, et al. Hepatitis E virus infects brain microvascular endothelial cells, crosses the blood-brain barrier, and invades the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022 ; 119 : e2201862119.
- Bose PD, Das BC, Hazam RK, et al. Evidence of extrahepatic replication of hepatitis E virus in human placenta. *J Gen Virol* 2014 ; 95 : 1266-71.
- Geng Y, Zhao C, Huang W, et al. Detection and assessment of infectivity of hepatitis E virus in urine. *J Hepatol* 2016 ; 64 : 37-43.
- Dalton HR, Kamar N, Baylis SA, et al. EASL clinical practice guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 2018 ; 68 : 1256-71.
- Gouilly J, Chen Q, Siewiera J, et al. Genotype specific pathogenicity of hepatitis E virus at the human maternal-fetal interface. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 4748.
- Yadav KK, Boley PA, Fritts Z, et al. Ectopic expression of genotype 1 hepatitis E virus ORF4 increases genotype 3 HEV viral replication in cell culture. *Viruses* 2021 ; 13 : 75.



45. Abravanel F, Pique J, Couturier E, et al. Acute hepatitis E in French patients and neurological manifestations. *J Infect* 2018 ; 77 : 220-26.
46. Schmitz J, Kracht J, Evert K, et al. Hepatitis E virus infection of transplanted kidneys. *Am J Transplant* 2024 ; 24 : 491-97.
47. Panic N, Mihajlovic S, Vujasinovic M, et al. Pancreatitis Associated with Viral Hepatitis: Systematic Review. *J Clin Med* 2020 ; 9 : 3309.
48. Rasizadeh R, Ebrahimi F, Zamani Kermanshahi A, et al. Viruses and thrombocytopenia. *Heliyon* 2024 ; 10 : e27844.
49. French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety. *AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*. n.d.
50. WHO, Environment, Climate Change and Health (ECH), Water, Sanitation, Hygiene and Health (WSH). *State of the world's drinking water: An urgent call to action to accelerate progress on ensuring safe drinking water for all*. 2022 : p.
51. Li SW, Zhang J, Li YM, et al. A bacterially expressed particulate hepatitis E vaccine: antigenicity, immunogenicity and protectivity on primates. *Vaccine* 2005 ; 23 : 2893-01.
52. Zhu F-C, Zhang J, Zhang X-F, 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. *Lancet* 2010 ; 376 : 895-902.
53. Zhang J, Zhang X-F, Huang S-J, et al. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 914-22.
54. Zaman K, Julin CH, Aziz AB, et al. Safety and effectiveness of a recombinant hepatitis E vaccine in women of childbearing age in rural Bangladesh: a phase 4, double-blind, cluster-randomised, controlled trial. *Lancet Glob Health* 2024 ; 12 : e1288-99.
55. Nesbitt RC, Asilaza VK, Gignoux E, et al. Vaccination coverage and adverse events following a reactive vaccination campaign against hepatitis E in Bentiu displaced persons camp, South Sudan. *PLoS Negl Trop Dis* 2024 ; 18 : e0011661.
56. Aziz AB, Dudman S, Julin CH, et al. Receipt of hepatitis E vaccine and fetal loss in rural Bangladesh: further analysis of a double-blind, cluster-randomised, controlled trial. *Lancet Glob Health* 2024 ; 12 : e1300-11.
57. Nesbitt RC, Azman AS, Asilaza VK, et al. Safety of hepatitis E vaccine in pregnancy: an emulated target trial following a mass reactive vaccination campaign in Bentiu internally displaced persons camp, South Sudan. *Lancet Glob Health* 2024 ; 12 : e1881-90.
58. Lynch JA, Lim JK, Asaga PEP, et al. Hepatitis E vaccine—illuminating the barriers to use. *PLoS Negl Trop Dis* 2023 ; 17 : e0010969.
59. WHO Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB) team. *WHO position paper on hepatitis E vaccines - May 2015*.

---

## TIRÉS À PART

J. Marlet



**Avec m/s, vivez en direct les progrès et débats de la biologie et de la médecine**

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S  
CHAQUE JOUR / SUR [WWW.MEDECINESCIENCES.ORG](http://WWW.MEDECINESCIENCES.ORG)

Abonnez-vous sur  
**[www.medecinesciences.org](http://www.medecinesciences.org)**