

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1577

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Hélène BLASCO-PERRIN

le 2 Octobre 2015

L'hépatite aiguë E autochtone :
Facteur de décompensation de la cirrhose

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean Marie PERON

JURY

Monsieur le Professeur Jean-Pierre VINEL

Monsieur le Professeur Christophe BUREAU

Monsieur le Professeur Jean-Marie PERON

Monsieur le Professeur Louis BUSCAIL

Madame le Docteur Florence ABRAVANEL

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant

A notre président de Jury,

Monsieur le Professeur Jean-Pierre VINEL

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Hépatogastro-entérologue

Doyen de la faculté de médecine de Purpan

Vous nous faites le grand honneur de présider notre jury de thèse.

Nous vous sommes particulièrement reconnaissantes du savoir, de l'excellence et de la rigueur scientifique que vous nous avez transmis.

Soyez assuré de notre admiration et de notre plus profond respect.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Louis BUSCAIL

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Hépatogastro-entérologue

Merci d'avoir accepté de siéger à notre jury et de juger ce travail.

Je vous suis reconnaissante de tout ce que vous m'avez appris.

Soyez assuré de ma profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Jean-Marie PERON,

Professeur des universités,

Praticien hospitalier

Hépatogastro-entérologue

Je suis honorée que tu m'aies proposé ce travail, et t'en remercie sincèrement.

En toutes circonstances, tu sais transmettre ton enthousiasme et ta bonne humeur, ce qui nous permet de nous surpasser. Merci pour les séances de « positive attitude »...

Sois assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Christophe BUREAU,

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Hépatogastro-entérologue

Je te remercie de me faire l'honneur de siéger à mon jury de thèse.

Ta rigueur scientifique et ta curiosité intellectuelle sont des moteurs pour nous.

Merci pour tout ce que j'ai pu apprendre à tes côtés et pour ta disponibilité.

Sois assuré de mon respect et de mon admiration.

Madame le Docteur Florence ABRAVANEL,

Maitre de conférence universitaire

Praticien hospitalier

Virologue

Merci d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse.

Je vous suis reconnaissante de votre disponibilité, tout au long de ce travail,
avec mes 1001 questions...

Soyez assurée de ma gratitude et de mon immense respect.

méfie-toi, quand je serai ta chef car je suis une vraie méchante... A Fabien G, le plus blond des blonds, le plus sportif des sportifs mais surtout le plus gentil des copains. A Antoine GAYDA-MOGNO, le guerrier, parce que Juliette va lui en faire baver tellement il sera amoureux d'elle...

A mes popines : Chacha (la jolie maman montalbanaise), Flora (la plus blonde et la plus belle des tahitiennes), Pauline (et nos karaokés albigeois), Marion (la réanimatrice hors pair, à nos coups de fils hors heures ouvrées « euh dis-moi, tu ferais quoi toi là ? »), Amélie (la gersoise, et l'accouchement inopiné dans la voiture [pas pour toi hein !]), Laure (et ses twins !!!), Flore (Flower power !!!), Yas (la rennaise), Lauriane (la Vosgienne, comme les bonbons !), Lucie (la grand famille basque) et Alexa la marseillaise. Du bizutage, en passant par nos WEI, WED, ECN, soirée, potins, ragots, internat, mariages, bébé, amour, gloire et beauté... jusqu'à maintenant, par vents et marées, depuis 11 ans qu'on se supporte, aux 4 coins de la France (enfin surtout dans le sud !) et à l'autre bout du monde, on est toutes des bonnasses de la mort. Quoi qu'il arrive on est toujours là.

A Flavien, mais oui je t'aime bien Flavien. Bon des fois tu parles un peu fort, et ton vin nature est dégueulasse. Mais je suis obligée de bien t'aimer puisque tu seras bientôt mon patient... A Florine ma compagne du DanceFloor pour le revival 80's.

Aux corses Pao et Bénêt: Pourquoi vous êtes partis ???

A Matteo l'italien, apprend à faire autres choses que des pâtes, j'en ai marre d'en bouffer quand je viens chez toi. T'es un mec sympa quand même va.

A la famille Baque : Yaya, Nathalie, Jean Claude, Jean et Michel, pour votre accueil. Bientôt à toi Jeannot !

A tous les autres : La Blonde, Trig et Fella, Guigui et AL.

Aux 3 autres mousquetaires :

Julie, à nos fous rires, nos réflexions, nos rares coups de gueule (ah bon yen a eu beaucoup ?) et a cette prochaine année de foliiiiiiiie que nous allons passer. C'est quoi déjà ton Deck ? Moi la petite chef et toi la grande... Vivement ! Avec Jean Louis, les 2 amoureux de la mer !

Nadim, l'homme qui savait tout faire, de la clinique, de la recherche, qui sait parler 14 langues, tout ça en étant d'une organisation à toute épreuve... Enfin presque ! A Chloé qui te suit et t'épaule, douce. Bien entendu avec Ivan, que Juliette n'aura aucun mal à amadouer pour faire les plus grosses bêtises du monde...

Adrian. Je t'appelle le 2 Novembre pour un petit duo « le Roi Lion » ou « Ce rêve bleu » ? Les pauvres patients quand on y pense, devoir se supporter 2 abrutis comme nous en train de chanter à tue-tête les plus grands hits Disney dans les couloirs de l'UTO...

A mes co-internes :

Clairette, LA fille qui m'a appris à faire des biopsies de glandes salivaires (et presque ?!) à ponctionner un genou. Je te dois tout (en rhumato), surtout le samedi soir à 21h « euh clairette, le méthotrexate 4cp c'est tous les jours, ou bien ? » Je cacherai ici ton si mignon surnom, qui te sied à merveille...

Marie P, l'infectiologue de renom, disponible 24h sur 24h, surtout au retour du Portugal avec « soit disant » une hépatite E alors que t'avais tout simplement beaucoup trop picolé... La cytolysse sur le TGO, tu me l'as fait pas à moi, c'est l'alcool !

Pauline Plas, la fille la plus de courage au monde pour parler à un chirurgien. Normal, Facile quoi !

A Fernande, à nos 6 mois de folie, entre potins et shopping, entre conseils relooking et conseils culinaires, tu me manques !!

A Jean Nana, toujours souriant et dispo !

A Thib : besançonais ? bizoncin ? bizontin ? Bref le mec venu du nord, le plus sympa de sa région (en même temps ya personne d'autres là-bas...) Travailler à tes côtés a été un réel plaisir, curieux, intelligent et posé. Méfie-toi quand je serai ta chef, je serai méchante.

A Mumu, qui m'émerveille un peu plus chaque jour.

A Sophie F, toujours dispo et souriante. Merci pour ton aide lorsque j'étais enceinte. Bonne route pour la suite !

A tous les autres : Marie R. (j'adooore tes boucles d'oreille !), a Virginie V (dommage que l'on n'est pas pu être cointerne plus longtemps !), Marion G (la blondasse), Cécile (ma future voisine de bureau), Cyrielle (vous ne le savez pas encore mais c'est elle Miss France 2016), Pauline (au taquet !!!!!!!), Chloé, Manon, Claire V, Jérémy R, Laura B, Olivier R. Aux plus jeunes: Pauline, Martin, Lucile, Claire, Félix.

A Emile et Sarah, pour ce semestre de folie, riche en rebondissement à Montauban.

A ceux qui m'ont formé :

A Marie Angèle, à tes côtés depuis le premier jour de mon internat, dans tous les grands moments, tu as été là. J'ai tellement appris à tes côtés, humainement et médicalement. Merci d'être ce que tu es.

A Camille, merci pour tout ce que tu m'as appris. A nos après midi « bébé » et à nos filles.

A Pierre, pour nos points enflammés dans le cagibi de 2m² à refaire le monde et à jouer à Dr House.

A Adeline, toujours souriante, rigolote, et à fond : la classe !

A Sophie M, pour ta douceur, ta disponibilité, ta gentillesse, et ton humour. Et puis aussi, faut pas les oublier à nos débriefing de L'Amour est dans le Pré...

A Karl B., merci pour tous les précieux conseils que tu m'as donnés, pour toute l'expérience que tu partages avec nous !!!

A Mathieu G, depuis la P2, je t'ai copié. Bizutage, cointerne, dommage on n'aura pas été co-chefs ! A l'homme qui n'avait pas peur de faire la justice à 3h du matin dans un bar de Montauban. MERCI !!!

A Mathieu D : Laisse faire ! Aux soirées montalbanaises, à Moissac parce que tu le vaux bien !

Et tous les autres : Maeva G, Elodie F, Julie C, Charline B, Audrey H, Nicolas S, Karim A.

A l'équipe de Rangueil : merci pour ce que vous m'avez appris, Barbara, Mr Buscail et Mr Moreau.

A l'équipe de l'UTO : Arnaud, Joelle, Nassim, David, et tous les autres, merci de m'avoir accueilli et de m'avoir tant appris !

A l'équipe de J. Ducuing : Alex (le basque tahitien), Marie Jo, Francis, Seb, Corinne, Stéphanie. A tous les moments passés là-bas, un peu un autre monde pour moi !

A l'équipe de Montauban : Jean Louis P, Georges G et Max, pour avoir eu la patience de m'apprendre à monter une colo !

Aux gastro de CCB :

Merci pour m'avoir fait confiance, de m'avoir accueillie comme vous l'avez fait, et pour tout ce que j'ai appris grâce à vous : à Hélène et ses bons conseils de maman, d'hépatologue et de spécialiste du VHE, à Manu le russe, à Fred le footeux (Allez les verts !), à Fabrice le triathlète-marathonien-cycliste, à Philippe le littéraire et Antoine l'amateur d'art contemporain (Soulage ? ah non connais pas, humhum...)

Aux équipes de tous les jours :

A Maïté !!!! Toujours au taquet, heureusement que t'es là !!

Aux équipes qui nous supportent et nous épaulent aux SI, en G1 en HDS et à l'endos , les anciennes et les nouvelles : Sophie, Amandine, Guilaine, Elodie, Marjorie, Candice, Mathilde, Julie, Marion, Constance, Marie Christine, Ginette, Mélanie, Alyzée, Nathalie, Marie Chantal, Laurie, Solène, Elodie, Capucine, Hélène, Agathe, Corine D, Annie, Cécile B, Cécile L, Emilie, Alex, Manon, Charlène, Marie, Anne, Marie Jo, Evelyne, Virginie et toutes les autres !

Aux secrétaires, pour écouter et surtout taper mes courriers trop vite dictés : Christelle, Olivia, Sylvie et Claude. A Gisèle, parce que GISOU quoi !

Merci à ceux que j'ai oubliés, à tous ceux qui sont venus, à ceux qui n'ont pas pu venir, surtout s'ils avaient mieux à faire, à mes 294 patients, et à tous les autres.

Et pour finir :

Une pensée émue à Monsieur Patrick Sébastien, à la femme du petit bonhomme.

Merci à toutes les passions que je n'ai pas, et Merci à la vie.

Je suis fasciné par l'air. Si on enlevait l'air du ciel, tous les oiseaux tomberaient par terre....Et les avions aussi.... En même temps l'air tu peux pas le toucher...ça existe et ça existe pas...Ça nourrit l'homme sans qu'il ait faim...It's magic...L'air c'est beau en même temps tu peux pas le voir, c'est doux et tu peux pas le toucher.....L'air c'est un peu comme mon cerveau...

Jean Claude Vandamme

Bref, j'ai passé ma thèse.

L'hépatite aiguë E autochtone :

Facteur de décompensation de la cirrhose

Table des Matières

Liste des Abréviations	4
A. INTRODUCTION GENERALE : Le virus de l'hépatite E	5
I. Histoire	7
II. Virologie	7
III. Epidémiologie	10
1. Dans le monde	10
2. En France	10
IV. Hépatite aiguë	13
1. Dans les pays en développement	13
2. Dans les pays développés	15
3. Hépatite E et cirrhose	16
V. Hépatite chronique	18
1. Transplantés d'organes	18
2. Hémopathies	19
3. VIH	19
4. Patients sous biothérapies pour rhumatismes inflammatoires	20
VI. Manifestations extra hépatiques	21
1. Neurologiques	21
2. Hématologiques	21
3. Autres	22

VII. Diagnostic	23
1. Diagnostic direct	23
2. Diagnostic indirect	23
VIII. Anatomopathologie	25
IX. Traitement	25
1. Chez l'immunocompétent	25
2. Chez les transplantés d'organes	25
X. Prévention	27
1. Mesures d'hygiène	27
2. Vaccination	27
XI. Conclusion	29
B. TRAVAIL PERSONNEL	30
I. Introduction générale	31
II. Matériels et Méthodes	32
1. Patients	32
2. Diagnostic de l'hépatite aiguë E	32
3. Traitement de l'hépatite aiguë E	33
4. Méthodes du recueil des données	33
5. Analyses statistiques	34

III. Résultats	36
1. Caractéristiques des patients à l'inclusion	36
2. Caractéristiques du groupe de patients avec une hépatite aiguë E	42
a. Caractéristiques générales	42
b. Evaluation des patients virémiques par rapport aux non virémiques	49
c. Evaluation de la mortalité	50
3. Comparaison des patients présentant une hépatite aiguë E aux patients sans hépatite aiguë E	51
a. Caractéristiques générales	51
b. Comparaison des causes de cirrhoses dans les 2 groupes	53
c. Paramètres associés à l'hépatite aiguë E	54
d. Comparaison des patients avec une hépatite aiguë E et une virémie positive aux patients sans hépatite aiguë E	55
4. Analyse de survie	56
a. Analyse globale	56
b. Analyse univariée	57
c. Analyse multivariée	60
IV. Discussion	61
V. Conclusion	65
C. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	66

Liste des abréviations

ALAT : Alanine Amino transférase

ASAT : Aspartate Amino Transférase

CBP : Cirrhose biliaire primitive

CHC : Carcinome hépato-cellulaire

CRP : C-réactive protéine

EH : Encéphalopathie hépatique

GB : Globules blancs

HEA : Hépatite E aiguë

PAL : Phosphatases alcalines

PCR : Polymérase chain reaction

RVO : Rupture de varices œsophagiennes ou gastriques

SHNA : Stéato-hépatite non alcoolique

TP : Temps de prothrombine

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VHD : Virus de l'hépatite D

VHE : Virus de l'hépatite E

A. INTRODUCTION GÉNÉRALE :

Le Virus de l'hépatite E

Le virus de l'hépatite E (VHE) est la première cause d'hépatite virale aiguë dans le monde avec 20 millions de cas estimés chaque année, dont 3.3 millions de cas symptomatiques, et 56000 décès. L'hépatite virale E reste malgré tout cela encore sous-diagnostiquée.

Dans les pays en développement, l'hépatite E est une maladie liée au péril fécal, la contamination se fait par ingestion d'eau souillée. Dans ces pays, le VHE de génotypes 1 et 2 est responsable de grandes épidémies, chez les sujets jeunes.

Dans les pays développés, le VHE de génotypes 3 et 4 est responsable d'hépatites autochtones, sporadiques, de transmission zoonotique.

L'évolution de l'hépatite aiguë E est la plus souvent bénigne, avec une guérison spontanée. Il existe des formes graves, en particulier chez les personnes âgées et les patients atteints de cirrhose. Le VHE peut être responsable de manifestations extra digestives et notamment de manifestations neurologiques. En revanche, l'hépatite aiguë E peut devenir chronique chez les sujets transplantés d'organes.

En introduction de ce travail, nous ferons une revue généraliste relative au virus de l'hépatite E (VHE) dans le monde et plus particulièrement en France.

I. Histoire

L'identification du virus de l'hépatite B (VHB) (dans les années 1960), de l'hépatite A (dans les années 1970) et l'utilisation en routine des kits diagnostics a permis de mettre en évidence des hépatites dites « non-A non-B ». Les hépatites non-A non-B regroupaient 2 entités épidémiologiques et cliniques distinctes. Les hépatites « non-A non-B » de transmission parentérale et d'évolution chronique étaient présentes dans les pays industrialisés et dans les pays en développement. L'agent responsable, le virus de l'hépatite C (VHC) a été identifié en 1989[1].

Les hépatites « non-A non-B » de transmission entérale, féco-orale, étaient responsables de grandes épidémies, dans les pays en développement [2], et de cas sporadiques dans les pays développés. L'agent responsable, le virus de l'hépatite E (VHE), a été décrit en 1983 par le Dr Balayan en microscopie électronique à partir des selles de militaires russes [3] stationnés en Afghanistan. La totalité du génome du VHE est séquencée en 1991 [4]. La même année, il est développé le test de détection des anticorps anti-VHE [5].

II. Virologie

Le VHE est un petit virus d'environ 30 nm, à ARN, simple brin à polarité positive [6].

Le génome du VHE contient 3 cadres de lectures ouverts (ORF). ORF 1 code pour une protéine non structurale, jouant un rôle majeur dans l'adaptation du virus à son hôte et dans la réplication virale. ORF 2 code pour la protéine de la capsid, important dans l'assemblage du virion, et l'immunogénicité. ORF 3 code pour une petite protéine impliquée dans la morphogénèse et la libération de nouveaux virions [6](figure 1).



Figure 1 : ARN génomique du VHE (7,5kb)

Le VHE appartient à la Famille *Hepeviridae*. Il est considéré comme le membre unique du genre *Hepevirus* [7]. En 2014, Smith et al. ont proposé une nouvelle nomenclature [8]. La plupart des souches mammifères appartiennent au genre *Orthohepevirus*. L'espèce *Orthohepeviridus A* regroupe 7 génotypes : génotypes 1 et 2 exclusivement humains, les génotypes 3 et 4 animaux et humains, les génotypes 5 et 6 (sanglier) et le génotype 7 (chameau). L'espèce *Orthohepevirus B* regroupe les souches retrouvées chez les poulets. L'espèce *Orthohepevirus C* est retrouvée chez les rats et les furets, correspondant respectivement aux génotypes C1 et C2. L'espèce *Orthohepevirus D* a été isolée chez les chauves-souris. Le genre *Pisichiviridae* regroupe des souches virales mises en évidence exclusivement chez la truite sauvage (figure 2). Cette nouvelle nomenclature n'a pas encore été validée.

La réplication du génome se déroule principalement dans le cytoplasme des hépatocytes. Les virus néoformés sont relargués du cytoplasme des hépatocytes vers le sang pour être finalement excrétés dans les selles. La réplication intra-hépatique du VHE n'est pas exclusive car d'autres sites de réplication ont été caractérisés, en particulier au niveau du tube digestif et de tissus lymphatiques.

Le VHE, virus non enveloppé, est résistant dans le milieu extérieur. Il résiste à l'acidité gastrique et aux sels biliaires. *In vitro*, il est sensible à la chaleur (autoclavage à 120 °C) aux désinfectants habituellement utilisés dans l'inactivation des virus entériques. Une étude française en 2012 a étudié la stabilité thermique du VHE. Il a été mis en évidence, après étude de plusieurs cuissons de viandes contaminées, à différentes températures et de durées progressivement croissantes, que l'inactivation du virus avait lieu par une cuisson de 20 minutes à 71°C [9].

Nous ne traiterons ici que des génotypes du VHE retrouvés chez l'humain : les génotypes 1, 2, 3 et 4.

III. Epidémiologie

1. Dans le monde

Les génotypes 1 et 2 sont présents dans les pays en développement (figure 3). Le génotype 1 est présent en Asie et en Afrique. Le génotype 2 est retrouvé au Mexique ainsi qu'en Afrique. De grandes épidémies d'hépatite E dans ces régions sont fréquentes et rythmées par les saisons des pluies. Des cas sporadiques ont également été décrits.

Les génotypes 3 et 4 sont zoonotiques [10]. Ils sont présents chez de nombreux animaux (principalement chez les suidés et cervidés) dans les pays développés. Le génotype 3 est retrouvé en Europe, Japon, Amérique du Nord et en Nouvelle Zélande. Le génotype 4 a été isolé en Chine, Taïwan, Japon, Vietnam et plus rarement en Europe.

Chaque année, le virus de l'hépatite E est responsable de 20 millions d'infections, 3.3 millions de cas symptomatiques et 56 000 morts à travers le monde [11].

2. En France

En France, on assiste à une augmentation du nombre de cas diagnostiqués d'hépatites aiguës E depuis 2003 (tableau 1). Cette augmentation est très certainement liée en partie à un dépistage accru du VHE ainsi qu'à l'amélioration des performances des tests diagnostiques. L'hépatite E est maintenant plus fréquente que l'hépatite A.

Tableau 1 : Evolution du nombre de cas d'hépatites aiguës E en France d'après des données du Centre National de Référence du VHE.

	Nombre de patients testés	Nombre de cas certains ou probables			% cas positifs parmi les testés
		Total	Importés	Autochtones	
2002	209	13	4	9	6,2
2003	155	14	11	3	9,0
2004	233	20	4	16	8,5
2005	327	39	19	20	11,9
2006	583	38	14	24	6,5
2007	1012	107	10	97	10,5
2008	1700	180	21	159	10,5
2009	2150	206	23	183	9,6
2010	2549	232	16	216	9,1
2011	3429	266	19	249	7,6
2012	17566	801	9	801	4,6
2013	35416	1851	4	1847	4,9

L'observatoire de l'ANGH a mis en évidence un gradient Nord-Sud, 85% des cas d'hépatite E étant observés dans la moitié Sud de la France [12].

Le sud de la France est une zone d'hyperendémie. Une étude récente a permis d'établir les séroprévalences dans différentes régions du sud de la France : elles étaient de 46,3% en Haute-Garonne, 71,3% en Ariège, 21,9% en Lozère et dans le Gard [13]. Les facteurs associés à la présence d'IgG anti VHE étaient : la consommation de moules, d'abats, de saucisses de porc sauvage, l'âge et la région de résidence.

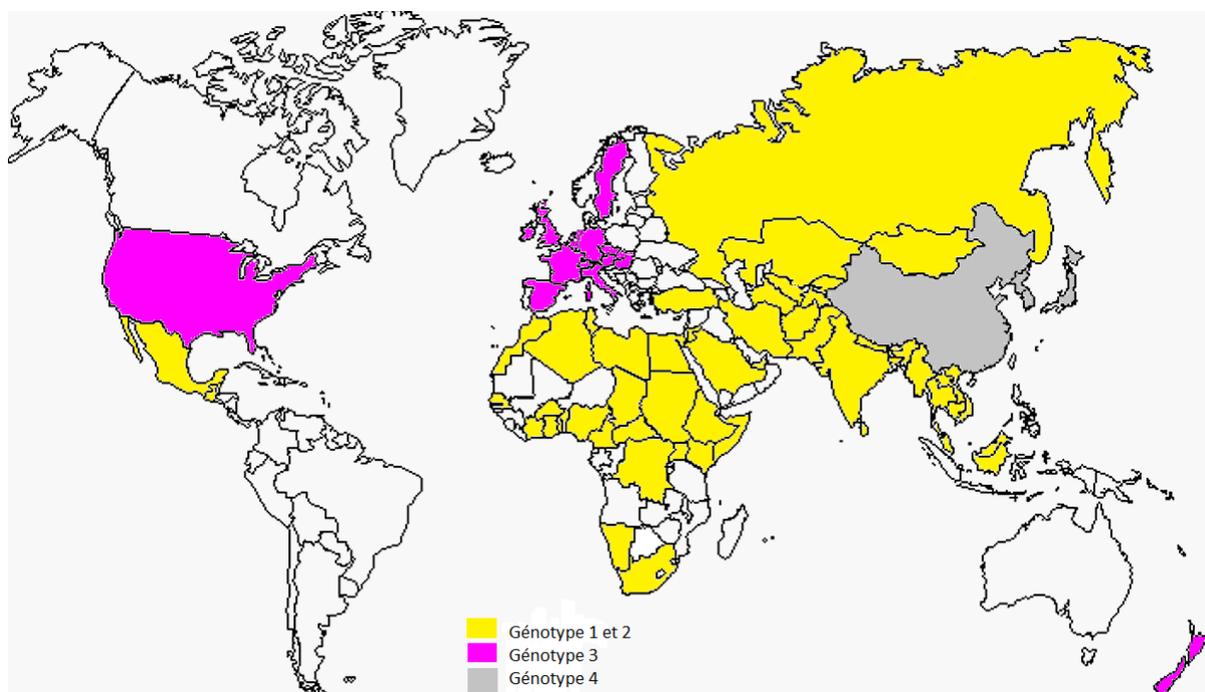
Une étude française [14], réalisée sur 53 234 dons de plasma, a récemment confirmé l'existence d'un gradient Nord-Sud. La fréquence des échantillons virémiques pour le VHE était de 0,072% dans les 3 régions du Sud de la France, contre 0,037% dans le Nord (p=NS). Cette étude a permis d'établir un taux de détection de l'ARN du VHE au niveau national de 1/2218 poches de plasma testées. Il s'agit d'une des prévalences les plus élevées en Europe [15-17].

IV. Hépatite aiguë

1. Dans les pays en développement

Les épidémies sont caractérisées par le nombre très important de sujets infectés, et une source de contamination d'origine hydrique. Par exemple celle de 1978, dans la vallée du Cachemire en Inde, a été responsable de 52 000 cas symptomatiques et 1700 décès [2].

Figure 3: Distribution mondiale des génotypes du VHE



La transmission est directe par ingestion d'eau souillée par des excréments humains [6]. Il existe également un risque de transmission materno-fœtale du VHE [18], secondaire au passage de la barrière placentaire, entraînant des infections néonatales.

L'infection touche préférentiellement les hommes de 15 à 30 ans. Le taux de mortalité chez les adultes en zone épidémique est de 0,2% à 4%. Les patients avec des hépatopathies chroniques et les femmes enceintes ont des taux de mortalité beaucoup plus élevés, pouvant

atteindre respectivement jusqu'à 70% et 25% [19,20]. Il existe en effet un risque accru de complications maternelles, majoritairement pendant le troisième trimestre, avec un risque plus important d'hépatites fulminantes et de complications obstétricales [19].

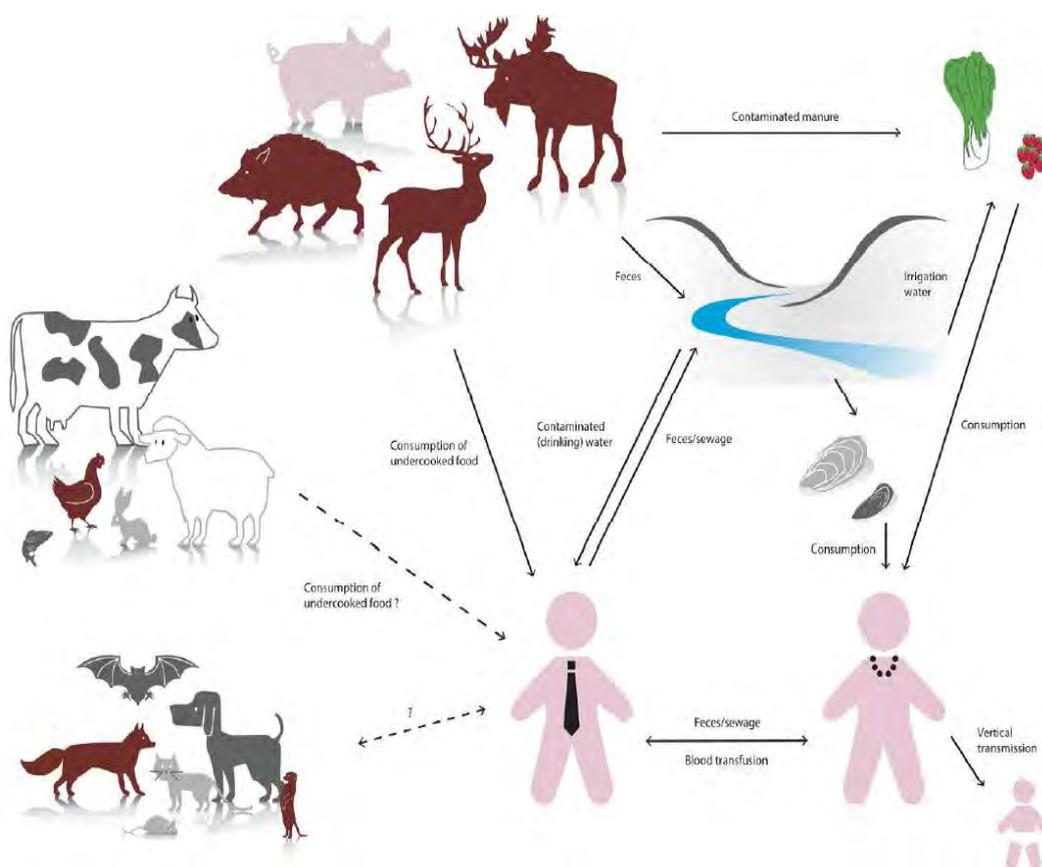
Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques cliniques de l'hépatite aiguë E dans les pays en développement et dans les pays développés.

	Pays en voie de développement	Pays développés
Transmission	Péril fécal Materno-fœtal Transfusion sanguine	Zoonotique Transfusion sanguine
Génotype	1, 2	3 (4)
Age	Epidémies 15-30 ans	Sporadiques >50 ans
Evolution	Pas de forme chronique	Forme chronique possible chez l'immunodéprimé

2. Dans les pays développés :

Il s'agit essentiellement de cas sporadiques (tableau 2). La transmission est de type « zoonotique » : la source de contamination est le plus souvent alimentaire en particulier par l'ingestion de viande de porc contaminée par le VHE de génotype 3 ou 4 [21] (figure 4). La transmission parentérale via la transfusion de produits sanguins a dernièrement été identifiée comme un nouveau mode de contamination [15,22]. Dans une étude menée récemment en Angleterre [15], sur une population de donneurs de sang, 1 patient sur 2 848 avait une virémie du VHE positive. Soixante-deux produits dérivés du sang contaminés ont été transfusés, ayant entraîné une infection par le VHE chez le receveur dans 42% des cas. Les facteurs de risque pour la transmission du VHE étaient le volume transfusé (PFC, plaquettes), la présence d'anticorps chez le donneur et la charge virale transfusée.

Figure 4 : Différents modes de contamination du VHE, d'après Ibrahim M. Sayed et al. Hepatology 2015 [23].



L'hépatite aiguë E symptomatique touche des patients âgés en médiane de 55 ans, préférentiellement des hommes (sex ratio = 4/1), avec une consommation d'alcool excessive [24]. La période d'incubation est de 2 à 5 semaines. Plus de 60% des cas sont asymptomatiques. Parmi les cas symptomatiques, l'ictère est présent dans environ 65% des cas. Les symptômes sont aspécifiques et communs avec les autres hépatites virales : asthénie, diarrhées, nausées, fièvre, arthralgies, vomissements et douleurs abdominales. Typiquement, il existe une cytolysé hépatique prédominant sur les ALAT (1000 - 3000 UI/l), mais cette cytolysé peut être plus modérée et dépend, bien entendu, du moment du diagnostic [21]. L'infection guérit le plus souvent spontanément en 4 à 6 semaines. Il existe des formes graves chez les patients atteints de cirrhose et les personnes âgées [25].

Il n'y a pas de formes chroniques chez l'immunocompétent. Des formes cholestatiques ictériques pouvant perdurer plusieurs semaines à plusieurs mois ont été décrites [26]. Il n'y a pas de rebond de cytolysé après normalisation du bilan hépatique.

L'hépatite aiguë E peut être prise à tort pour une hépatite médicamenteuse. Deux séries rapportant une recherche rétrospective d'infection par le VHE chez des patients qui avaient eu un diagnostic initial d'hépatite médicamenteuse selon les critères d'usage retrouvent respectivement 3% et 13% d'hépatite aiguë E [27,28].

3. Hépatite E et cirrhose

Dans les pays en voie de développement, l'hépatite E de génotype 1 est un facteur de décompensation de la cirrhose, avec une augmentation de la mortalité chez ces patients [20,29,30] Kumar et al ont étudié la prévalence et les conséquences de l'infection par le VHE dans une population indienne de patients atteints de cirrhose compensée ou non. La mortalité à 4 semaines entre les patients avec une hépatite aiguë E et sans hépatite aiguë E (43% vs 22% p=0.001) et à 12 mois (70% vs 30% p=0.001) était différente de manière significative [20].

De petites séries occidentales semblent retrouvées les mêmes données en pays européens avec le génotype 3 [25,31]. Péron et al.[25] ont ainsi décrit 7 cas d'hépatites aiguës E graves, associant un TP<50% et une encéphalopathie hépatique. Parmi ces patients, 7 étaient porteurs d'une cirrhose. Soixante et onze pourcent d'entre eux sont décédés. Ils ont été comparés à 33 patients ayant présenté une hépatite aiguë E grave mais sans encéphalopathie hépatique. La

consommation d'alcool et la présence d'une cirrhose étaient des facteurs de risque de présenter une hépatite grave. Il semble donc que l'infection par le VHE au cours de la cirrhose soit un facteur de gravité. Il existe également des éléments indirects. En effet, la proportion de cirrhose au cours de l'hépatite aiguë E symptomatique est également élevée. Dans notre région, entre 2008 et 2010, sur une population consécutive de 35 cas d'hépatite aiguë E, 26% des patients étaient porteurs d'une cirrhose [32]. Le taux de mortalité était de 33%. Ceci suggère qu'un patient porteur de cirrhose est plus à risque de développer des symptômes au cours d'une infection par le VHE.

V. Hépatite chronique

Le virus de l'hépatite E de génotype 3 peut être responsable d'hépatite chronique chez les patients immunodéprimés, tels que les transplantés d'organes [33], les patients sous chimiothérapie pour des hémopathies malignes [34,35] et certains patients porteurs du VIH [36]. Il n'a pas été retrouvé d'hépatite chronique décrite avec le VHE de génotype 1 ou 2 [37].

1. Transplantés d'organes

L'hépatite aiguë E est asymptomatique dans près de 70% des cas chez les sujets transplantés. Il existe une cytolysse, en général modérée, à environ 100-300 UI/l. L'ictère est exceptionnel. L'incidence de l'infection par le VHE de génotype 3 après une transplantation d'organe est de 3.2/100 personnes-années dans le sud-ouest de la France [38]. Parmi ces patients atteints d'une hépatite aiguë E, 60% vont développer une hépatite chronique [33]. En l'absence de traitement, l'évolution vers la cirrhose est rapide (10% dans les 3 à 5 ans) [39]. Les facteurs de risque connus favorisant la chronicité sont l'immunosuppression par le tacrolimus et la présence d'une thrombopénie [39]. L'hépatite E chronique est fréquente dans le sud de la France. Les modes de transmission sont les mêmes que ceux en population générale [40].

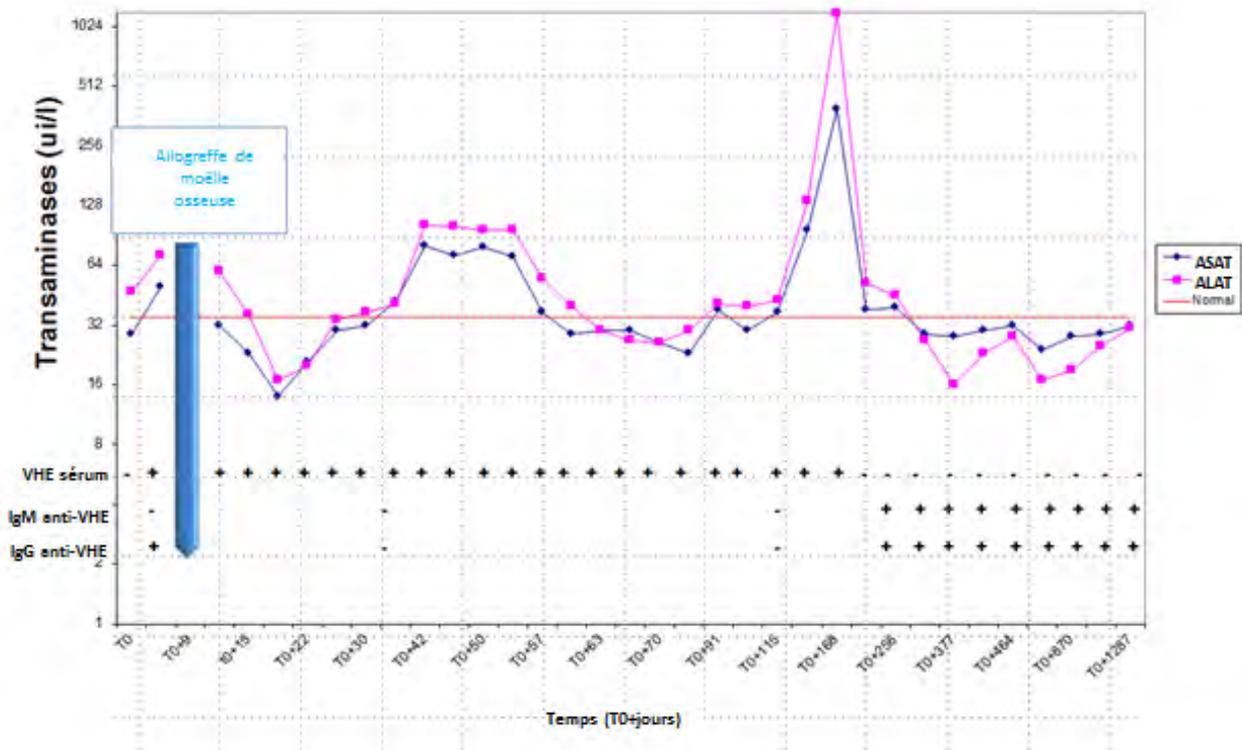
Trois cas de réinfections chez des sujets transplantés qui étaient immunisés avant la greffe, avec des taux d'IgG a 0.3, 2.1, et 6.2 WHO units/mL, ont été décrits. De ce fait, des taux bas d'IgG anti-VHE (<7 WHO units/mL) ne semblent pas protéger les transplantés d'organes [41].

Un seul cas a été décrit avec le VHE de génotype 4 chez une patiente transplantée hépatique à Taïwan [42].

2. Hémopathies

Il existe également des formes chroniques chez les patients atteints d'hémopathies [34,35]. Elles sont aussi le plus souvent asymptomatiques. Les transaminases sont modérément élevées aux environs de 500 UI/l. Ces patients peuvent présenter une clairance virale avec le temps, lors du retour de l'immunité. Il peut alors exister un rebond de la cytololyse avec un risque d'hépatite aiguë grave [43](figure 5).

Figure 5 : Exemple d'hépatite prolongée au VHE avec rebond de cytololyse au retour de l'immunité chez un sujet allogreffé pour une hémopathie maligne



3. VIH

Les formes chroniques ne surviennent que chez les sujets porteurs du VIH avec des CD4 très bas, toujours inférieurs à $250/\text{mm}^3$. Dans ces cas-là, l'évolution vers la cirrhose est possible [36,44]. Il n'a jamais été décrit de formes persistantes chez les sujets avec des taux de $\text{CD4} > 250/\text{mm}^3$, qui présentent, par contre, un risque d'hépatite grave ou fulminante comme

dans la population générale [45]. En cas d'atteinte hépatique, la gestion des traitements anti-VIH peut être compliquée.

4. Patients sous biothérapies pour rhumatismes inflammatoires

Une étude récente rétrospective multicentrique française [46], a récemment été menée chez des patients sous immunosuppresseurs pour des rhumatismes articulaires inflammatoires. Vingt-trois cas d'hépatites aiguës E ont été rapportés dont 18 sous biothérapies (10 sous anti-TNF α). L'évolution des infections dues au VHE semble favorable, sans hépatite chronique ou hépatite fulminante.

VI. Manifestations extra hépatiques

1. Neurologiques

Le VHE se différencie des autres virus hépatotropes par le risque de manifestations neurologiques. En Europe, une étude franco-anglaise menée sur 126 patients a retrouvé une prévalence de 5.5% de manifestations neurologiques au cours d'infections par le VHE [47]. Les manifestations peuvent être très diverses et touchent les patients immunodéprimés ou non [47,48]. On distingue 4 entités principales : les syndromes de Parsonage Turner (SPT), les syndromes de Guillain Barré (SGB), les méningoradiculites et les mononeuropathies multiples. Chez ces patients, les symptômes neurologiques sont au premier plan. La symptomatologie extra neurologique peut être très frustrante, la cytololyse peut être modérée et les patients sont souvent anictériques.

Le mécanisme par lequel le VHE peut provoquer un SPT, un SGB ou une multinévrite, est inconnu, mais il s'agit probablement d'une réponse immune induite par le virus. Le risque de séquelles est important au cours des SPT et SGB. Les méningoradiculites semblent être liées à une action virale directe (le virus est retrouvé dans le liquide céphalorachidien avec des méningites lymphocytaires) et elles guérissent sans séquelles en quelques semaines.

2. Hématologiques

Le VHE peut être responsable de thrombopénie, de lymphocytose et de lymphopénie. Trois cas d'hépatite aiguë E chez des hommes immunocompétents compliqués de thrombopénies sévères entre 1 et 13G/l ont été décrits [49]. Tous vivaient dans le sud-ouest de la France et étaient infectés par un virus de génotype 3f.

La prévalence d'une gammapathie monoclonale de signification indéterminée était de 24% dans une série de patients atteints d'une hépatite aiguë E en Angleterre (contre 1% dans la population générale) [50].

Des cas de syndrome d'activation macrophagique au cours d'une hépatite aiguë E ont été décrits[51].

3. Autres

Plusieurs cas de pancréatites aiguës nécrosantes ont été décrits dans les pays développés. Il s'agissait pour tous d'infection par un VHE génotype 1 [52], chez des patients ayant contracté le VHE en zone d'endémie.

Au cours des infections aiguës ou chroniques de l'hépatite E, des anomalies de la fonction rénale ont été rapportées. Comme avec d'autres virus hépatotropes, le VHE peut être responsable de glomérulopathies, chez des transplantés rénaux et hépatiques, mais également chez le sujet immunocompétent [53-56].

Des cas de polyarthrites [57] et d'élévation des créatinines phosphokinases [58] ont été décrits, chez des sujets immunocompétents. Un cas de myosite a été rapporté chez un transplanté d'organes [59]. Il s'agissait dans tous les cas de génotype 3.

Trois cas de myocardites au cours d'hépatite aiguë E dans les pays en développement ont été récemment décrits [60].

VII. Diagnostic

1. Diagnostic direct

Le diagnostic direct repose sur la mise en évidence de l'ARN viral dans le sérum et/ou les selles. La détection se fait par amplification du génome dans la région conservée chevauchante ORF3/ORF2 [61]. Des tests de détection de l'Antigène de capsid sont développés et semblent intéressants si la PCR n'est pas disponible [62]. Le génotype peut être déterminé afin d'étudier la circulation des différentes souches virales. Le génotype 4 pourrait être associé à des formes plus sévères que le génotype 3 [63].

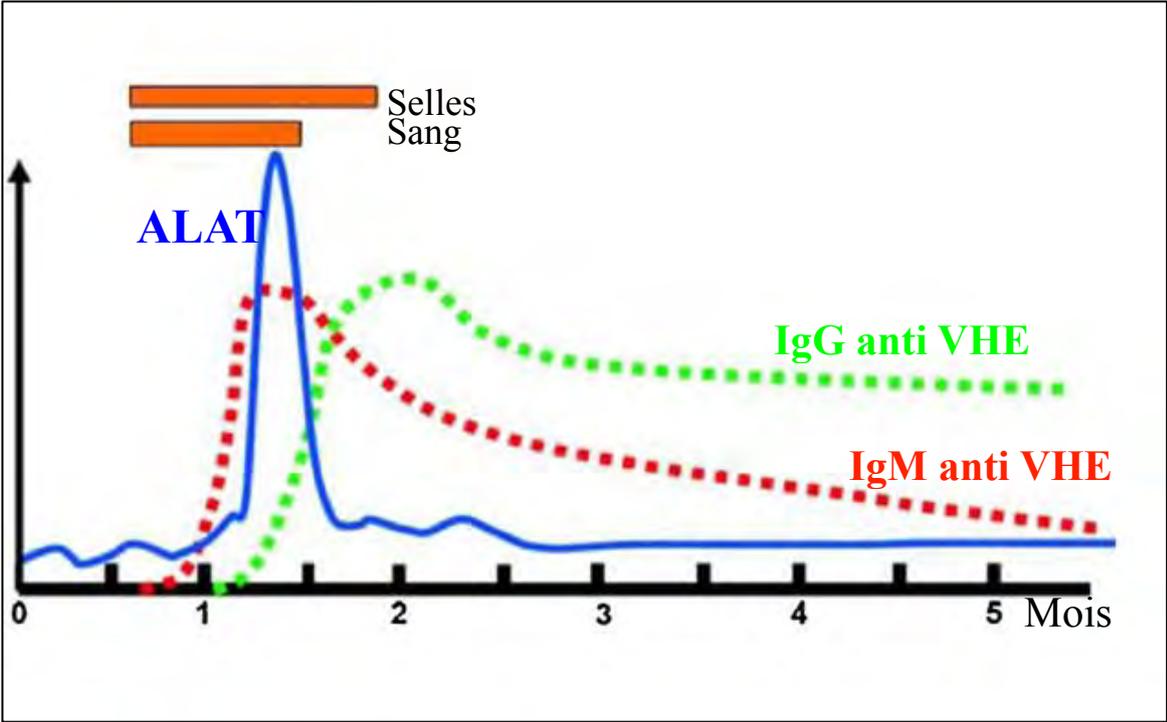
2. Diagnostic indirect

Le diagnostic indirect repose sur la détection des anticorps anti-VHE. Les IgM, marqueurs de l'infection aiguë, apparaissent précocement et leur persistance est d'au moins 16 semaines [64] (figure 6). La sensibilité des tests chez l'immunocompétent est >98%. Ainsi, en cas d'hépatite aiguë, chez l'immunocompétent, le diagnostic peut reposer sur la sérologie.

Chez les sujets immunodéprimés, la recherche de l'ARN est indispensable au diagnostic. Il existe de nombreux faux-négatifs pour la détection des IgM anti-VHE [65].

Les IgG apparaissent dans un second temps après 5 semaines et persistent plusieurs années. Présents seuls, ils sont le marqueur d'une infection guérie. Les trousse commerciales disponibles (Wantai Biologic Pharmacy Enterprise Co., Beijing, China) ont une très bonne sensibilité (>93% pour l'immunocompétent) pour la détection des IgG et une excellente spécificité (>99.5%) pour les IgM [65].

Figure 6 : Evolution des Anticorps anti VHE dans le temps



VIII. Anatomopathologie

L'histologie hépatique en cas d'infection aiguë par le virus de l'hépatite E retrouve dans tous les cas des signes de souffrance hépatocytaire et souvent des lésions de cholestase et de cholangite [66]. Des agrégats de cellules de Kupffer et une anisocaryose peuvent être visualisés et la nécrose hépatocytaire est constante mais d'intensité variable. Les signes anatomopathologiques caractéristiques du VHE sont une nécrose intralobulaire souvent sévère, une inflammation polymorphe et une cholangite aiguë avec de nombreux neutrophiles.

IX. Traitement

1. Chez l'immunocompétent

Dans la majorité des cas, l'hépatite aiguë E évolue vers la guérison et ne justifie pas de traitement. Il est préconisé une surveillance du bilan hépatique de manière rapprochée comme pour toute hépatite aiguë virale afin de détecter de manière précoce toute évolution vers une hépatite aiguë grave.

Il n'y a pas de recommandation de traitement spécifique pour l'hépatite aiguë E chez les sujets immunocompétents.

2. Chez les transplantés d'organes

La réduction du traitement immunosuppresseur, notamment en réduisant les doses de tacrolimus et corticoïdes, permet d'obtenir une clairance virale dans environ 30% des cas [67,68]. Chez les patients n'ayant pas guéri, le traitement de référence est la ribavirine, pendant une durée de 3 mois. La ribavirine est un analogue de la guanosine qui inhibe la réplication de nombreux virus à ARN et à ADN. Elle permet l'obtention d'une réponse virologique soutenue dans plus de 70% des cas. Les patients rechuteurs peuvent être retraités par ribavirine pendant 6 mois. Le principal effet secondaire est l'anémie. Les facteurs de risque de rechute sont la lymphopénie à l'initiation du traitement, une PCR VHE positive à 1

mois de traitement, une PCR VHE dans les selles positive à l'arrêt du traitement [67] et une baisse de moins de 0.5 log copies/ml à J7 de l'initiation du traitement [69]. L'efficacité de la ribavirine semble se faire via de multiples mécanismes d'action, même s'ils n'ont pas été clairement identifiés [70].

Les hépatites chroniques ou persistantes chez les sujets séropositifs ou sous chimiothérapie pour hémopathies malignes peuvent être traitées par ribavirine selon les mêmes modalités [43].

X. Prévention

1. Mesures d'hygiène

Dans les pays en développement, la prévention repose sur tous les moyens permettant la lutte contre le péril fécal, et notamment sur l'optimisation de la qualité de l'eau, (en facilitant l'accès à l'eau potable), et l'amélioration de l'hygiène corporelle, des conditions d'hygiène alimentaire, ainsi que le traitement et l'élimination des déchets humains.

Dans les pays développés où la transmission est essentiellement alimentaire, la prévention doit donc se baser sur les recommandations classiques des maladies à transmission zoonotique. Les produits les plus à risque pour le VHE en France sont les produits à base de porc consommés insuffisamment cuits (saucisses de foie fraîches ou sèches, foie sec, figatelli et quenelles de foie,...), les produits à base de sanglier ou de cerf (viande et abats) crus ou mal cuits. Il est conseillé une cuisson à cœur des aliments ainsi que le respect des consignes de cuisson et de consommation indiquées sur l'étiquette des produits. Il est également recommandé le lavage des mains après contact avec des animaux vivants ou les produits d'origine animale. Ces recommandations sont d'autant plus importantes pour les personnes âgées porteuses de cirrhose et les patients immunodéprimés en particulier les patients transplantés.

Le dépistage systématique des poches de donneurs de sang est en discussion [71]. En France, depuis janvier 2013, le virus de l'hépatite E est dépisté sur les dons de plasma entrant dans la préparation du plasma frais congelé traité par solvant-détergent. Il n'est pas dépisté systématiquement sur tous les dons de sang. Par ailleurs, les procédés d'inactivation des agents pathogènes qui peuvent être déployés dans la préparation de certains produits sanguins labiles n'ont pas évité la transmission du virus.

2. Vaccination

Un vaccin a été récemment reconnu par les autorités sanitaires chinoises : le vaccin recombinant HEV 239 (*Hecolin*; Xiamen Innovax Biotech, Xiamen, China). Sa mise sur le marché a fait suite à une étude de phase 3 entre 2007 et 2009 en Chine [72]. Il s'agissait d'un

essai contrôlé randomisé contre placebo. Plus de 100 000 personnes ont été vaccinées selon un schéma en 3 injections (0, 1, 6 mois). A 4,5 ans [73], 53 hépatites aiguës E de génotype 1 ont été retrouvées dans le groupe placebo contre 7 dans le groupe vaccin. L'efficacité du vaccin était de 86.8%, avec une bonne tolérance. Ce vaccin a été approuvé par les autorités chinoises chez les adultes en bonne santé âgés de 16 à 65 ans et les femmes enceintes. Il est autorisé à la vente en Chine depuis octobre 2012. La persistance de la protection de l'immunité n'a pas été évaluée à plus long terme. De plus, son efficacité chez le sujet immunodéprimé reste à être déterminée.

L'organisation mondiale de la santé a récemment émis de recommandations concernant la vaccination [74] contre le VHE. Il n'est pas recommandé l'introduction d'une vaccination de routine dans des programmes nationaux dans les pays où le virus est endémique. Néanmoins les autorités sanitaires de chaque pays peuvent, en fonction de l'épidémiologie locale, décider de l'initier. De plus, en raison du manque d'information concernant l'immunogénicité et l'efficacité chez les enfants de moins de 16 ans, les femmes enceintes, les patients atteints d'hépatopathies chroniques, les patients sur liste de transplantation d'organes, la vaccination n'est pas recommandée dans ces sous groupes de patients.

XI. Conclusion

En France une hépatite E doit être suspectée devant toute hépatite aiguë, surtout si elle survient chez un patient de plus de 40 ans ou qu'elle est accompagnée de signes neurologiques. La source de contamination est le plus souvent alimentaire en particulier par l'ingestion de viande de porc contaminée par le VHE de génotype 3 ou plus rarement 4. La sérologie est suffisante pour poser le diagnostic chez un patient immunocompétent mais la détection du virus dans le sang et/ou dans les selles par technique de biologie moléculaire est obligatoire pour les patients immunodéprimés. Il existe des formes chroniques chez le patient immunodéprimé chez qui les transaminases sont peu élevées. Le risque d'évolution vers la cirrhose est alors réel.

B. TRAVAIL PERSONNEL

I. Introduction générale

Dans les pays en développement, l'infection liée au virus de l'hépatite E de génotype 1 est un facteur de décompensation de la cirrhose avec une mortalité chez ces patients [20,29,30] de l'ordre de 70%.

De petites séries occidentales semblent retrouver les mêmes données en pays européens avec le VHE de génotype 3 [25,31].

Dans les pays occidentaux, il a été mis en évidence une forte association entre la consommation de porc et la mort des patients porteurs d'hépatopathies chroniques [75,76]. Le VHE de génotype 3 a été détecté dans du porc destiné à la consommation humaine dans plusieurs pays [77,78].

Le poids de l'hépatite E (en terme de morbi-mortalité) chez les patients porteurs d'une cirrhose dans les pays développés est inconnu car le virus de l'hépatite E n'est pas recherché en routine.

L'objectif principal de notre étude était de déterminer la prévalence de l'hépatite aiguë E dans une population de patients atteints d'une cirrhose décompensée.

Les objectifs secondaires étaient de décrire les caractéristiques cliniques et biologiques de ces patients atteints d'une hépatite aiguë E et de comparer leur survie sans transplantation à la survie des patients avec une cirrhose décompensée sans hépatite aiguë E.

II. Matériels et Méthodes

1. Patients

Notre population étudiée est constituée de patients atteints d'une cirrhose décompensée inclus de manière rétrospective entre le 1^{er} août 2011 et le 1^{er} mai 2013 et de manière prospective du 2 mai 2013 au 1^{er} novembre 2014. Les données cliniques et biologiques des patients hospitalisés ont été recueillies dans 2 services différents de l'hôpital Purpan CHU Toulouse : médecine interne et hépato gastro entérologie.

Le diagnostic de cirrhose décompensée était posé sur la présence :

- d'une cirrhose diagnostiquée sur des arguments cliniques, biologiques et/ou radiologiques et/ou anatomopathologiques,
- et un ou plusieurs éléments de décompensation : un ictère (bilirubine $\geq 35 \mu\text{mol/l}$) et/ou de l'ascite (clinique) et/ou de l'encéphalopathie hépatique (présence au minimum d'un astérisis) et/ou une hémorragie par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques.

2. Diagnostic de l'hépatite aiguë E

La recherche de l'hépatite aiguë E est une attitude systématique de nos services depuis 2006, devant toute cirrhose décompensée et devant toute cytolyse hépatique d'étiologie indéterminée.

Les échantillons de sérum des patients ont été testés pour les IgM et les IgG dirigés contre le VHE en utilisant le test ELISA Wantai (Wantai Biologic Pharmacy Enterprise Co., Beijing, China). Ce test est utilisé à Toulouse depuis le 1^{er} août 2011. Seuls les patients dépistés par ce test ont été inclus dans ce travail.

L'ARN viral a été quantifié en utilisant une PCR maison en temps réel centrée sur la région ORF3 [21]. La limite de détection était de 100 copies/mL.

Une hépatite aiguë E était définie par :

- une sérologie IgM anti-VHE positive et/ou une PCR VHE positive dans le sang et/ou les selles.

3. Traitement de l'hépatite aiguë E

La ribavirine était prescrite chez certains patients virémiques selon l'appréciation du clinicien [67,79]. La posologie dépendait du poids, de la présence d'une anémie ou d'une insuffisance rénale. La durée du traitement était adaptée à la virémie (réalisée 1 fois par semaine après instauration du traitement) ou pour une durée de 3 mois en fonction des habitudes du service [79].

4. Méthodes du recueil des données

Les données de ce travail ont été recueillies à partir des dossiers papiers et informatisés des patients (Logiciel Orbis) et à partir du serveur de données biologiques du CHU de Toulouse (SRI).

La date des dernières nouvelles a été obtenue après appel téléphonique au médecin traitant et la date retenue correspondait au moment de sa dernière consultation avec lui ou à son décès.

Les caractéristiques suivantes ont été recueillies pour chaque patient :

- Données cliniques :
 - date de naissance, âge au diagnostic, sexe,
 - présence d'une ascite, d'une encéphalopathie hépatique et son grade selon les critères de West Haven [80],
 - étiologie de la cirrhose : présence dans le sérum de l'anticorps anti-VHC associé à une virémie positive ou devenue négative après traitement de l'hépatite C, de l'antigène HBs, d'éléments du syndrome métabolique [81] ou, enfin, sur une consommation chronique déclarée d'alcool supérieure à 40 grammes par jour,
 - cause de la décompensation de la cirrhose.

- Données biologiques :
 - bilan hépatique : transaminases (ASAT, ALAT), phosphatases alcalines (PAL), bilirubine,
 - taux de prothrombine (TP),
 - albumine,
 - globules blancs totaux (GB),
 - C-réactive protéine (CRP),
 - sérologie VHE : IgG, IgM
 - PCR VHE dans le sang et les selles
 - calcul du score de Child

5. Analyses statistiques

Les analyses de données ont été réalisées à l'aide du logiciel GraphPad Prism version 5.00 pour Windows Vista (GraphPad Software, San Diego, CA).

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

Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de moyenne \pm écart-type.

Pour les variables quantitatives, les tests t de Student ou t appariés ont été utilisés pour la comparaison et le test paramétrique de Mann-Whitney a été utilisé pour le test de distribution.

Les variables qualitatives ont été comparées en utilisant le test du χ^2 ou test exact de Fisher selon les effectifs théoriques.

Pour la survie globale, l'évènement considéré était le décès du patient. Le délai considéré était le suivant :

- délai (en jours) entre la date d'inclusion et la date du décès pour les patients décédés
- délai (en jours) entre la date d'inclusion et la date des dernières nouvelles, pour les patients vivant aux dernières nouvelles.

Les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique ont été censurés au jour de leur greffe.

Les taux actuariels de survie ont été calculés selon la méthode de Kaplan-Meier à l'aide du test du log-rank.

Le degré de significativité était pour un $p < 0.05$.

III. Résultats

Entre le 1^{er} Aout 2011 et le 1^{er} Novembre 2014, 294 patients atteints d'une cirrhose décompensée ont été consécutivement inclus.

1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques cliniques et biologiques des patients inclus sont résumées dans les tableaux 3 et 4.

L'âge moyen était de 55,8 ans. Il y avait 71% d'hommes.

A l'admission, près de 9 patients sur 10 étaient ictériques et plus de la moitié avaient de l'ascite. L'étiologie de la cirrhose était alcoolique dans plus de 60% des cas. Le score de Child-Pugh moyen était C10. Tous les patients avaient une cytolyse hépatique sauf 29 d'entre eux. La valeur moyenne des ALAT était de 116 (\pm 398) UI/L.

Les facteurs de décompensation de la cirrhose sont détaillés dans le tableau 5. Plusieurs facteurs pouvaient être associés. Dans un quart des cas, la décompensation faisait suite à une infection diagnostiquée dans les 48h suivant l'admission en hospitalisation. Dans un tiers des cas, aucune cause n'a été identifiée comme pouvant être responsable de la décompensation de la cirrhose.

La fréquence de l'hépatite aigue E dans cette population de patients porteurs d'une cirrhose décompensée était de 6.46 % (IC95=3.65-9.26).

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des patients porteurs d'une cirrhose décompensée à l'inclusion

Caractéristiques cliniques	N = 294
Âge à l'inclusion (ans)	55,8 ±12,2
Sexe masculin	211 (71,7%)
Etiologie de la cirrhose	
Alcool	179 (60,8%)
Hépatite virale B ou C	31 (10,5%)
Stéato-hépatite non alcoolique	10 (3,4%)
Cirrhose Biliaire primitive	7 (2,3%)
Mixte	45 (15,3%)
Autres §	22 (7,5%)
Fonctions hépatiques	
Score de Child-Pugh	10,17 ±1,8
Child Pugh : A/B/C	2 / 107 / 182
Mode de présentation	
Ictère	256 (87,1%)
Encéphalopathie hépatique	67 (22,8%)
Ascite	173 (58,8%)
Rupture de varices œsophagiennes ou gastriques	13 (4,4%)

§ Autres : maladie de Caroli, cholestase intrahépatique familiale, maladie de Wilson, syndrome de Budd-Chiari, VHD, hémochromatose, hépatite auto-immune, cholangite sclérosante primitive.

Les valeurs sont exprimées en effectif (%).

Tableau 4 : Principales caractéristiques biologiques à l'inclusion

Paramètres biologiques	N = 294
ALAT (UI/L)	116 ±398
ASAT (UI/L)	175 ±336
Bilirubine plasmatique (µmol/L)	157 ±154
Albumine plasmatique (g/L)	27 ±5,8
Temps de prothrombine (%)	49 ±18
Phosphatases alcalines (UI/L)	377 ±365
Globules Blancs (/mm ³)	8466 ±5056
Protéine C Réactive (mgr/l)	29,9 ±31,1

Les valeurs sont exprimées en moyenne ±écart-type.

Tableau 5 : Facteurs de décompensation de la cirrhose

Facteurs de décompensation	N (%)
Infections bactériennes	76 (25,8%)
Alcool	67 (22,8%)
CHC	45 (15,3%)
Autres ^{§§}	22 (7,5%)
VHE	19 (6,5%)
Néoplasie hors CHC	10 (3,4%)
Pas de facteur retrouvé	97 (33%)

^{§§} Autres : iatrogène (7 patients), syndrome d'activation macrophagique (1), pathologie lithiasique (1), virose hors VHE (3), intoxication aux champignons (1), thrombose porte ou des veines sus hépatiques (3), fracture osseuse (1), hématome musculo-cutané (2), pancréatite aiguë (2), étranglement herniaire (1).

Les valeurs sont exprimées en effectif (%).

Cent trente-cinq patients sur 294 avaient des IgG anti-VHE positives sans IgM ce qui correspond à une séroprévalence de 45,9% (IC95=43,76-48,17).

Tous les patients ont été suivis sur un minimum de 6 mois ou jusqu'à leur mort.

Cinquante-trois patients (17,7%) ont bénéficié d'une transplantation hépatique. Cent soixante-sept patients sont décédés ou censurés au jour de leur transplantation hépatique ce qui correspond à un pourcentage de 56,8% de la population.

Les résultats comparant le groupe des femmes au groupe des hommes sont présentés dans le tableau 6.

Les femmes avaient statistiquement plus d'infections bactériennes à l'entrée que les hommes (40,4% vs 29% p=0,0103).

Il n'y avait pas de différence en termes d'âge, de score de Child-Pugh, de caractéristiques biologiques et de présence ou non de CHC en fonction du sexe des patients.

Tableau 6 : Caractéristiques des patients en fonction de leur sexe.

	Hommes	Femmes	Significativité
	N=210	N=84	p
Âge (années)	56 ±11	55,1 ±14,5	0,7960
Child-Pugh score	10,2 ±1,8	10 ±1,8	0,4208
Bilirubine (µmol/l)	159,9 ±162	151,5 ±130	0,7849
ALAT (UI/L)	128,8 ±458	83,5 ±158	0,6112
ASAT (UI/L)	181,2 ±364	157,3 ±249	0,609
PAL (UI/L)	392,7 ±409	337,6 ±208	0,5748
Albumine (g/L)	26,9 ±6	27,9 ±5	0,1705
TP (%)	49,3 ±18	50,5 ±18	0,6739
GB (/mm ³)	8341 ±4855	8778 ±5524	0,5650
CRP (mgr/l)	30,1 ±31	29,6 ±32	0,3342
CHC	35 (16,6%)	10 (11,9%)	0,3716
Infections bactériennes	61 (29%)	34 (40,4%)	0,0103

Les valeurs sont exprimées en moyenne ±écart-type.

La répartition des étiologies des cirrhoses en fonction des sexes est présentée dans le tableau 7. Les hommes avaient statistiquement plus souvent une cirrhose d'origine alcoolique que les femmes (64,4% vs 51,8% p=0,0478). Les femmes avaient plus souvent des cirrhoses étiquetées « rares » que les hommes (15,6% vs 4,2% p=0,002), incluant notamment les hépatites auto-immunes.

Tableau 7 : Causes des cirrhoses en fonction du sexe.

	Hommes	Femmes	Significativité
	N =210	N = 84	p
Alcool	136 (64,4%)	43 (51,8%)	0,0478
VHC	19 (9%)	7 (8,4%)	1
VHB	4 (1,8%)	1 (1,2%)	1
SHNA	6 (2,8%)	4 (4,8%)	0,4759
CBP	3 (1,4%)	4 (4,8%)	0,1016
Autres [§]	9 (4,2%)	13 (15,6%)	0,002
Alcool VHC	19 (9%)	2 (2,4%)	0,0746
Alcool SHNA	9 (4,2%)	2 (2,4%)	0,7338

[§] Autres : maladie de Caroli, cholestase intrahépatique familiale, maladie de Wilson, syndrome de Budd-Chiari, VHD, hémochromatose, hépatite auto-immune, cholangite sclérosante primitive.

Les valeurs sont exprimées en effectif (%).

2. Caractéristiques du groupe de patients avec une hépatite aiguë E

a. Caractéristiques générales

Dix-neuf patients ont développé une hépatite aiguë E. Le diagnostic a toujours été posé dans les 3 jours suivants leur admission à l'hôpital.

Les données cliniques sont présentées dans le tableau 8. L'âge médian était de 55 ans (49,5-67,5), il y avait 14 hommes et 5 femmes.

Tous les patients avaient un score de Child B ou de C, sauf 1 (patient 16).

Dix-sept patients ont présenté un ictère, 8 une encéphalopathie hépatique, 7 une ascite et 2 une hémorragie digestive.

Tableau 8 : Caractéristiques cliniques des 19 patients avec une hépatite aiguë E

	Age (année)	Sexe	Etiologie de la cirrhose alcool=1, VHB=2, VHC=3, SHNA=4, CBP=5, autre=6 [§]	Child-Pugh score	Mode de présentation (ictère : 1, ascite : 2, EH : 3, RVO : 4)
Patient 1	70	M	1,4	10	1, 2,3
Patient 2	81	M	4	10	1,3
Patient 3	68	M	2	9	1,3
Patient 4	52	M	1	14	1,2,3
Patient 5	53	M	1,4	11	1
Patient 6	74	M	1	14	1,2,3
Patient 7	50	M	1	9	1
Patient 8	61	M	1	13	1, 2,3
Patient 9	70	M	4	8	1,2
Patient 10	36	F	1	11	1
Patient 11	28	F	3,6	10	1
Patient 12	49	M	1	8	1
Patient 13	55	M	1	7	4
Patient 14	39	M	3	10	1
Patient 15	37	F	1	8	1
Patient 16	65	F	1	6	4
Patient 17	58	M	4	10	1,2,3
Patient 18	67	M	1	11	1,2
Patient 19	55	F	1	12	1, 2, 3

[§] Autres : maladie de Caroli, cholestase intrahépatique familiale, maladie de Wilson, syndrome de Budd-Chiari, VHD, hémochromatose, hépatite auto-immune, cholangite sclérosante primitive.

Quatre patients (21%) étaient également porteurs d'une infection bactérienne à l'entrée (patients n° 6, 8, 18, 19). Deux patients (patients n° 6 et 8) ont présenté une infection spontanée du liquide d'ascite à E.coli dont un avec septicémie (patient n°8), et un patient a présenté une pneumopathie à germe non identifié (patient n°19). Un patient a présenté une infection non documentée (patient n°18).

Les données biologiques sont présentées dans le tableau 9. La bilirubine moyenne était de 239,8 $\mu\text{mol/L}$ ($\pm 229,6$) et les ALAT de 244,9 UI/L (± 470).

Tableau 9 : Caractéristiques biologiques des 19 patients avec une hépatite aiguë E

	GB (/mm³)	CRP (mgr/l)	ALAT (UI/L)	ASAT (UI/L)	Bilirubine ($\mu\text{mol/L}$)	TP (%)
Patient 1	8430	ND	69	81	506	43
Patient 2	6500	ND	101	163	263	56
Patient 3	6270	14,2	188	209	656	66
Patient 4	21890	50	164	218	345	19
Patient 5	8720	44	2060	2091	292	35
Patient 6	16770	42,2	215	214	797	30
Patient 7	11490	21,1	128	168	173	44
Patient 8	10090	48,9	95	152	451	34
Patient 9	7530	19,3	788	450	53,6	74
Patient 10	10640	80,9	129	178	275	30
Patient 11	3560	2,6	88	128	46	30
Patient 12	5190	5	196	300	53	100
Patient 13	6150	16,8	61	136	20,2	71
Patient 14	1630	ND	129	143	61	43
Patient 15	17000	21	22	78	92	92
Patient 16	7010	3,7	51	126	29	62
Patient 17	4670	20	126	76	42	85
Patient 18	18000	80	28	36	71	61
Patient 19	9780	4	15	71	330	35
Médiane	8430 (6210-11065)	20,5 (12-45)	126 (65-176)	152 (104-212)	173 (53-337)	44 (35-69)

Neuf patients avaient une PCR plasmatique positive et également 3 avec une PCR dans les selles positives (tableau 10). Pour les 10 autres patients, l'hépatite aiguë E a été diagnostiquée sur la présence d'IgM anti VHE. La charge virale médiane était de 1730 copies/mL (1138-6857). Deux patients avaient des IgG anti-VHE négatifs (patients n° 8 et 9). Deux génotypes ont pu être réalisés, il s'agissait de génotype 3f.

Tous les patients virémiques étaient ictériques (patients n°1-9). La bilirubine médiane pour ces patients était de 345µmol/l (263-506).

Six des patients avec une virémie positive ont été traités par ribavirine (patients n° 1, 2, 3, 4, 7, 8). Le traitement a été initié au maximum dans les 4 jours après leur admission à l'hôpital. Un patient a été traité à la posologie de 200 mgr par jour (patient n° 2), 3 patients (patients n°3, 4, 8) à 1000 mgr par jour et 2 à la posologie de 1200 mgr par jour (patients n° 1 et 7) en 2 prises quotidiennes. Aucun de ces patients n'a présenté d'effets secondaires à la ribavirine et notamment pas d'anémie.

Tous les patients traités avec des pleines doses de ribavirine (1000 ou 1200 mgr/ jour) avaient une PCR plasmatique négative après 1 semaine de traitement. Chez ces patients, la ribavirine a été arrêtée après obtention de la clairance virale soit une durée par traitement antiviral variant entre 6 et 7 jours.

Le patient n°2 a été traité avec de faibles doses de ribavirine (200 mgr/jour) devant l'existence d'une anémie avant le début du traitement et d'une insuffisance rénale. Sa virémie était toujours positive 1 mois après l'initiation du traitement. La durée initialement prévue de traitement était de 3 mois. Il est décédé au 41^{ème} jour de traitement. Un patient a présenté une rechute (patient n°3) à l'arrêt du traitement. Sa charge virale initiale était à 413 copies/mL. Il a été traité pendant 7 jours par ribavirine, arrêté car la virémie s'était négativée. Une nouvelle PCR, réalisée une semaine après, était à nouveau positive à 350 copies/mL. Il a été décidé de réintroduire le traitement, jusqu'à obtention de 2 PCR négatives prélevées à 1 semaine d'intervalle (9 jours de retraitement). La PCR a par la suite été prélevée à 1 mois puis à 3 mois après arrêt du traitement et était négative.

Trois patients avec une PCR VHE plasmatique positive n'ont pas été traités (patients n°5, 6 et 9). Le patient n°5, au cours de l'hospitalisation dans notre service, n'était pas connu comme étant porteur d'une cirrhose. Il était atteint d'une maladie rhumatismale inflammatoire sous Méthotrexate et antalgique par voie orale. Après arrêt temporaire de tous les médicaments et

mise en place d'un protocole par N-Acétyl-Cystéine, le bilan hépatique s'est progressivement amélioré. Devant l'absence de récupération totale de ses fonctions hépatocellulaires quelques semaines après l'épisode aigu, il a été réalisé une biopsie hépatique, établissant à postériori le diagnostic de cirrhose. Ce patient est toujours vivant à la date des dernières nouvelles. Le patient n°6 est décédé dans les 24 heures suivant son admission dans notre service, empêchant l'obtention des résultats des prélèvements virologiques prélevés dès son entrée et donc l'initiation d'un traitement. Le patient n°9, atteint d'une cirrhose métabolique Child-Pugh B, a eu 2 PCR réalisées à 24h d'intervalle montrant une diminution spontanée de près de la moitié de sa valeur (7520 à 3560 copies/ml). Aucun traitement n'a été instauré devant la bonne décroissance de la virémie. La PCR VHE sanguine à 1 mois était négative. Ce patient est toujours vivant à la date des dernières nouvelles.

Tableau 10 : Caractéristiques virales et modalités de traitement des patients avec une hépatite aiguë E (n=19).

	PCR VHE plasmatique (copies/ml)	PCR VHE selles	Génotypage	Traitement par ribavirine non : 0 oui : 1	Durée de traitement (jours)	Posologie de la Ribavirine (mgr/jour)	Décès non : 0 oui : 1	Temps de décès (jours)	Suivi (jours)	Greffe non : 0 oui : 1	Délai de greffe en jours
Patient 1	Faiblement positive	1	3f	1	7	1200	0	-	187	0	
Patient 2	241	0	ND	1	40	200	1	41	41	0	
Patient 3	413	0	ND	1	7	1000	0	-	413	1	149
Patient 4	1380	0	ND	1	6	1000	1	23	23	0	
Patient 5	1480	0	ND	0	-	-	0	-	1290	0	
Patient 6	1980	ND	ND	0	-	-	1	1	1	0	
Patient 7	6650	0	ND	1	7	1200	0	-	752	0	
Patient 8	5670000	1	3f	1	7	1000	1	41	41	0	
Patient 9	7520	1	ND	0	-	-	0	-	453	0	
Patient 10	0	0	ND	0	-	-	0	-	882	0	
Patient 11	0	0	ND	0	-	-	0	-	990	0	
Patient 12	0	0	ND	0	-	-	0	-	439	0	
Patient 13	0	0	ND	0	-	-	0	-	350	0	
Patient 14	0	ND	ND	0	-	-	1	189	189	0	
Patient 15	0	0	ND	0	-	-	0	-	244	0	
Patient 16	0	0	ND	0	-	-	0	-	613	0	
Patient 17	0	0	ND	0	-	-	0	-	211	1	269
Patient 18	0	ND	ND	0	-	-	1	8	8	0	
Patient 19	0	0	ND	0	-	-	1	43	43	0	

Trois patients (15,7%) ont présenté une hépatite alcoolique aiguë (patient n°4, 10 et 19) prouvée par l'anatomopathologie. Le patient n°4 a été traité pendant 6 jours par ribavirine. Après négativation de la virémie VHE, une biopsie hépatique par voie transjugulaire a été réalisée retrouvant des signes très intenses d'hépatite alcoolique aiguë. Son score de Maddrey était de 87. Il a été traité par corticothérapie 40 mgr par jour. Il était non répondeur à la corticothérapie avec un score de Lille à J7 à 0,729, le traitement a donc été arrêté. Il est décédé 23 jours après son admission, dans un tableau de défaillance multiviscérale dans un contexte de choc septique sur pneumopathie. Pour le patient n°10 dont le diagnostic de l'hépatite E a été porté sur la sérologie, la biopsie retrouvait des lésions d'hépatite alcoolique d'intensité sévère. Le score de Maddrey était à 67. Après la mise en place d'une corticothérapie 40 mgr par jour, le score de Lille à 0,123 était favorable à la poursuite du traitement. Le patient était toujours vivant à la date des dernières nouvelles (2,5 ans). Pour le patient n°19, un score de Maddrey à 50 et des signes d'hépatite alcoolique aiguë modérée à l'anatomopathologie ont justifié l'introduction d'un traitement par corticothérapie. Il était non répondeur avec un score de Lille à J7 à 0,539. Le patient est décédé 43 jours après son admission dans un tableau de défaillance multiviscérale dans un contexte de choc septique sur pneumopathie.

Deux patients ont été transplantés, respectivement 149 et 269 jours après le diagnostic d'hépatite aiguë E (patient n°3 et 17). Sept patients sont décédés soit 36,8% dans un délai médian de 41 jours (15,5-42). Parmi eux, 4 patients avaient une PCR plasmatique positive lors du diagnostic de l'hépatite E et 3 avaient été traités. Au cours du suivi, 9 patients sont décédés ou censurés au jour de leur transplantation hépatique ce qui correspond à un pourcentage de 47,3% de la population.

b. Evaluation des patients virémiques par rapport aux non virémiques.

Les résultats de la comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec une PCR VHE sérique positive à ceux sans PCR positive sont présentés dans le tableau 11.

Les patients avec une PCR positive étaient statistiquement plus âgés, avaient des taux de bilirubine plus élevés et une cytololyse plus importante que ceux avec une PCR négative.

Il n'y avait pas de différence en termes de taux d'albumine, du TP, et du score de Child.

Tableau 11: Caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec une HEA en fonction de la virémie.

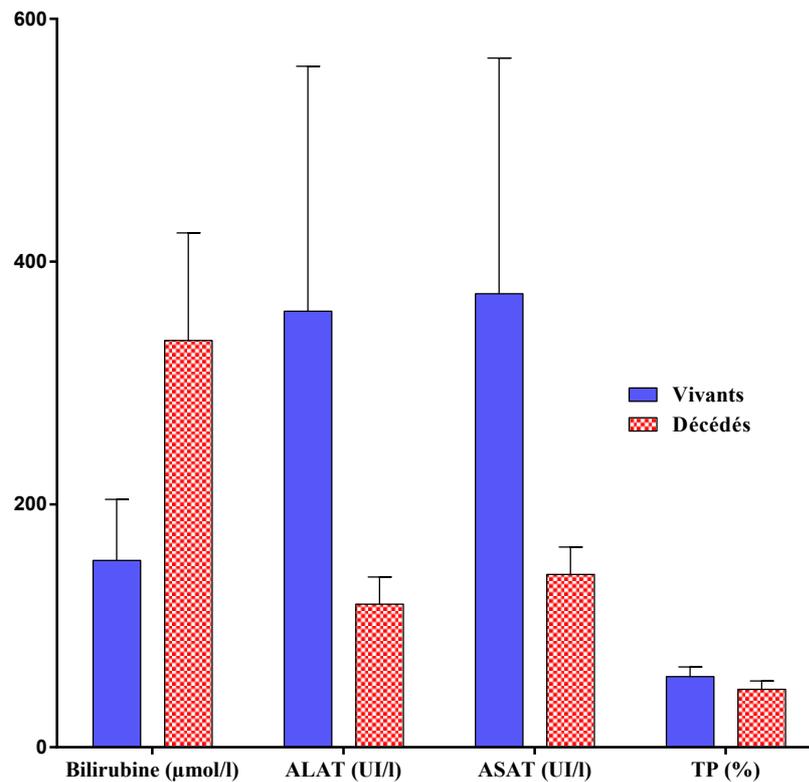
	HEA+ PCR- (n=10)	HEA+ PCR+ (n=9)	Significativité p
Age	48,9 ± 13,3	64,3 ± 10,9	0,020
Bilirubine ($\mu\text{mol/l}$)	101,9 ± 108,4	393,0 ± 234,9	0,003
ALAT (UI/L)	84,5 ± 59,4	423,1 ± 652,1	0,026
ASAT (UI/L)	127,2 ± 74	416,2 ± 636,1	0,013
PAL (UI/L)	279,4 ± 148,4	296 ± 211,2	0,943
GB (/mm ³)	8287,2 ± 5235,7	11270 ± 5435	0,176
CRP (mg/l)	25,3 ± 29,9	36,7 ± 15,2	0,147
Albumine (g/l)	28,2 ± 3,3	27,3 ± 5,4	0,883
TP (%)	60,9 ± 26,0	44,6 ± 17,8	0,233
Child Pugh score	9,4 ± 1,9	10,8 ± 2,2	0,243

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart-type.

c. Evaluation de la mortalité

Les patients décédés avaient tendance à être plus âgés (61 vs 51,7 ans, $p=NS$), à avoir une bilirubine plus haute (335 vs 154 $\mu\text{mol/l}$, $p=0,09$), une cytololyse hépatique moins importante (ALAT 117,8 vs 359 UI/l $p=NS$) et un TP plus bas (47,8 vs 58,1 % $p=NS$) que les patients vivants (Figure 7). Les patients décédés avaient un score de Child-Pugh à l'admission statistiquement plus élevé que les patients vivants (11,3 vs 9 $p=0,022$).

Figure 7 : Comparaison des valeurs biologiques des patients atteints d'une HEA décédés par rapport aux vivants



3. Comparaison des patients présentant une hépatite aiguë E aux patients sans hépatite aiguë E

a. Caractéristiques générales

Les caractéristiques générales sont résumées dans le tableau 12.

Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes en termes d'âge à l'inclusion, du taux de bilirubine à l'entrée, du TP, de l'albumine et du score de Child-Pugh.

En revanche, il existait une différence significative sur les taux d'ALAT et les ASAT avec des cytolyses plus importantes chez les sujets avec une hépatite aiguë E. Il y avait une tendance arithmétique à des taux de bilirubine plus élevés dans le groupe hépatite aiguë E mais non significative. Les phosphatases alcalines avaient tendance à être plus basses dans le groupe HAE.

Tableau 12 : Caractéristiques générales des patients avec ou sans une hépatite aiguë E

	HAE + (n=19)	HAE – (n=275)	Significativité p
Sexe masculin	14 (73,7%)	197(71,7%)	1
Age (années)	56,2 ± 14,3	55,8 ± 12,1	0,8167
Bilirubine (µmol/l)	239,8 ± 229,6	150,9 ± 146,4	0,2307
ALAT (UI/l)	244,9 ± 470,0	106,4 ± 390,3	0,0002
ASAT (UI/l)	264,1 ± 452,3	167,7 ± 325,4	0,0171
PAL (UI/l)	287,3 ± 175,8	381,4 ± 373,0	0,2474
GB (/mm ³)	9543,1 ±5385	8391,2 ±5034	0,2661
CRP (mg/l)	29,6 ±25	30 ±31	0,9332
Albumine (g/l)	28,2 ± 4,3	27,2 ± 5,9	0,3993
TP (%)	53,2 ± 23,4	49,2 ± 17,9	0,7063
Score de Child Pugh	10,1 ± 2,1	10,2 ± 1,8	0,6192
Décès	9 (47,3%)	158 (57,5%)	0.4746

Les valeurs sont exprimées en moyenne ±écart-type ou effectif (%).

b. Comparaison des causes de cirrhoses dans les 2 groupes

La cirrhose liée à la SHNA était plus fréquente dans le groupe hépatite aiguë E que dans le groupe sans hépatite aiguë E (15,8% vs 2,5% p=0,0206). En ce qui concerne les autres causes de cirrhose, il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes comme rapporté dans le tableau 13.

Figure 8 : Etiologie des cirrhoses en fonction du statut hépatite aiguë E.

Figure 8.a : Etiologie des cirrhoses parmi les patients avec une HEA

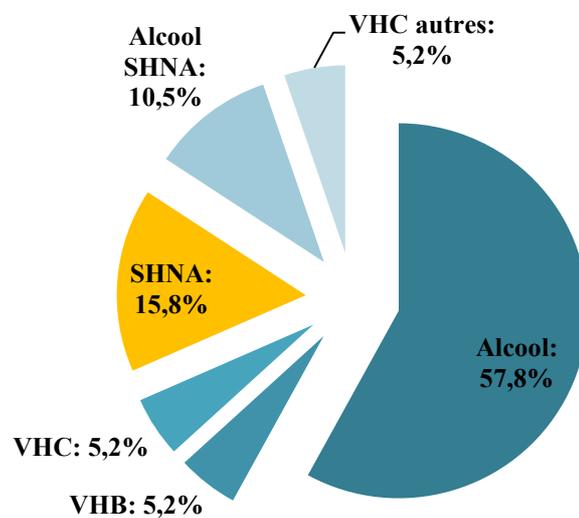
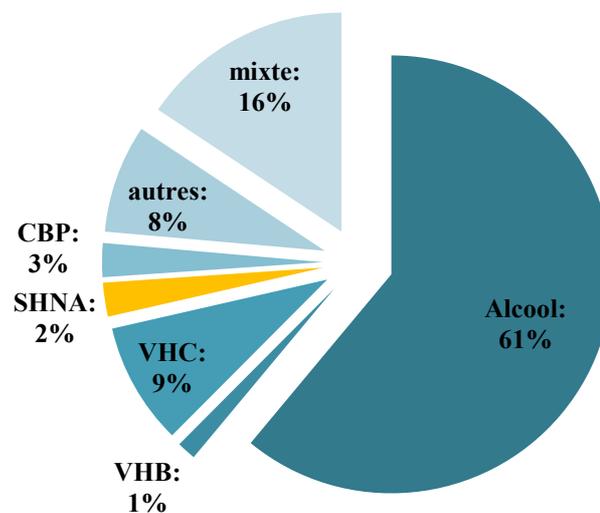


Figure 8.b : Etiologie de cirrhoses parmi les patients sans HEA



c. Paramètres associés à l'hépatite aiguë E

Après inclusion des paramètres ALAT, ASAT, et cirrhose liée au SHNA, seule la cirrhose liée à la SHNA restait associée de manière significative à l'hépatite aiguë E avec un odds ratio à 6,29 (IC95=4,86-7,72 ; p=0,0116) (tableau 13).

Tableau 13 : Paramètres associés à l'HEA

Paramètres	OR [-]	Significativité p
ALAT	1,0004 [0,99-1,003]	0,67
ASAT	0,99 [0,997-1,002]	0,98
Cirrhose liée à la SHNA	6,29 [4,86-7,72]	0,0116

d. Comparaison des patients avec une virémie positive aux patients sans HEA

Les patients avec une PCR positive avaient de manière significative une cytolysé hépatique plus importante, un taux de bilirubine plus haut et des globules blancs plus élevés (tableau 14).

Tableau 14 : Comparaison des valeurs biologiques des patients avec une virémie positive à celles des patients sans hépatite aiguë

	HEA PCR +	HEA -	Significativité p
Bilirubine ($\mu\text{mol/l}$)	392 (234)	151 (146)	0,0009
ALAT (UI/l)	423 (652)	106 (391)	2,87E-5
ASAT (UI/l)	416 (636)	168 (326)	0,001
GB (/mm ³)	10854 (5234)	8391 (5025)	0,055
CRP (mgr/l)	34 (13)	30 (29)	0,100

4. Analyse de survie

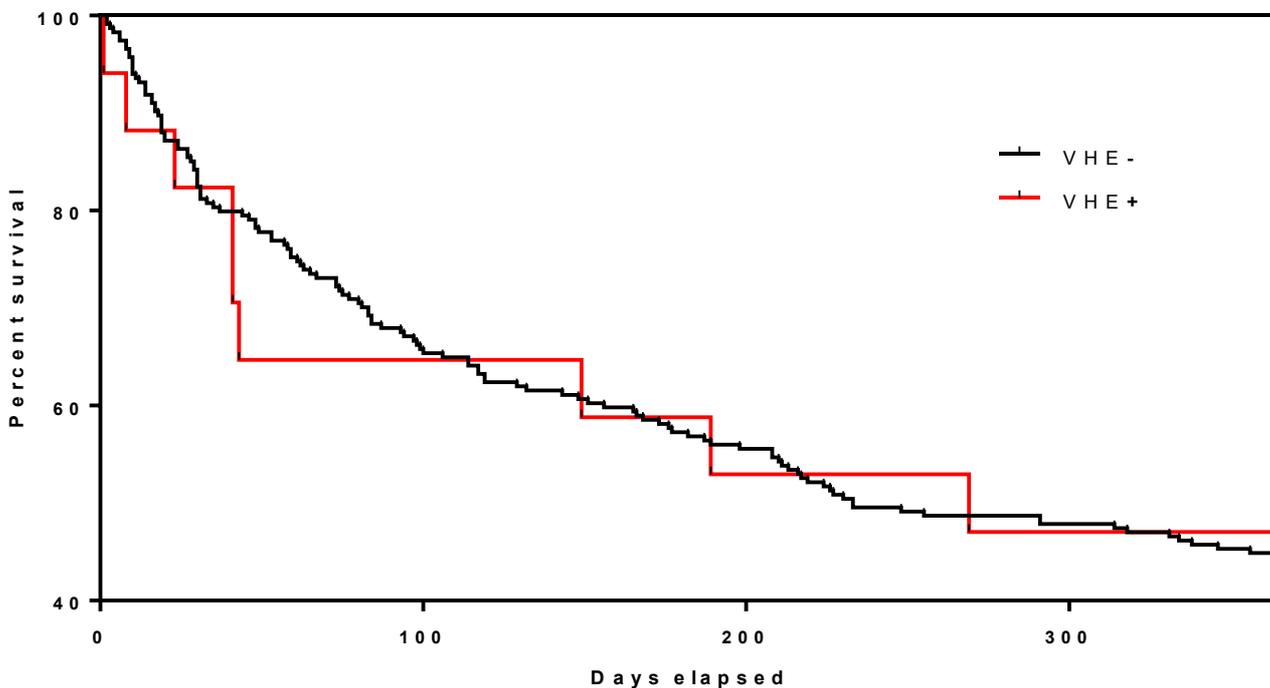
a. Analyse globale

Nous avons comparé la survie à 28 jours, 180 jours et 12 mois des patients ayant présenté une hépatite aiguë E à celle des patients sans hépatite aiguë E.

La survie à 28 jours était de 84,2% dans le groupe hépatite aiguë E et de 85% dans le groupe sans hépatite aiguë E. A 180 jours, le taux de survie était de 68,4% dans le groupe hépatite aiguë E contre 57,9% dans le groupe sans hépatite aiguë E ($p=0,71$) (figure 9).

A 12 mois, le taux de survie était de 47% dans le groupe hépatite aiguë E contre 44,8% dans le groupe sans hépatite aiguë E ($p=0,99$).

Figure 9 : Taux de survie en fonction de l'existence ou non d'une hépatite aiguë E



b. Analyse univariée

Les caractéristiques biologiques et cliniques des patients décédés par rapport aux patients vivants sont présentées dans le tableau 15.

Les patients décédés étaient plus souvent des hommes âgés, avec des scores de Child Pugh à l'admission plus élevés que les patients vivants. Ils avaient des taux de bilirubine plus importants, un TP plus bas et avaient plus souvent un CHC.

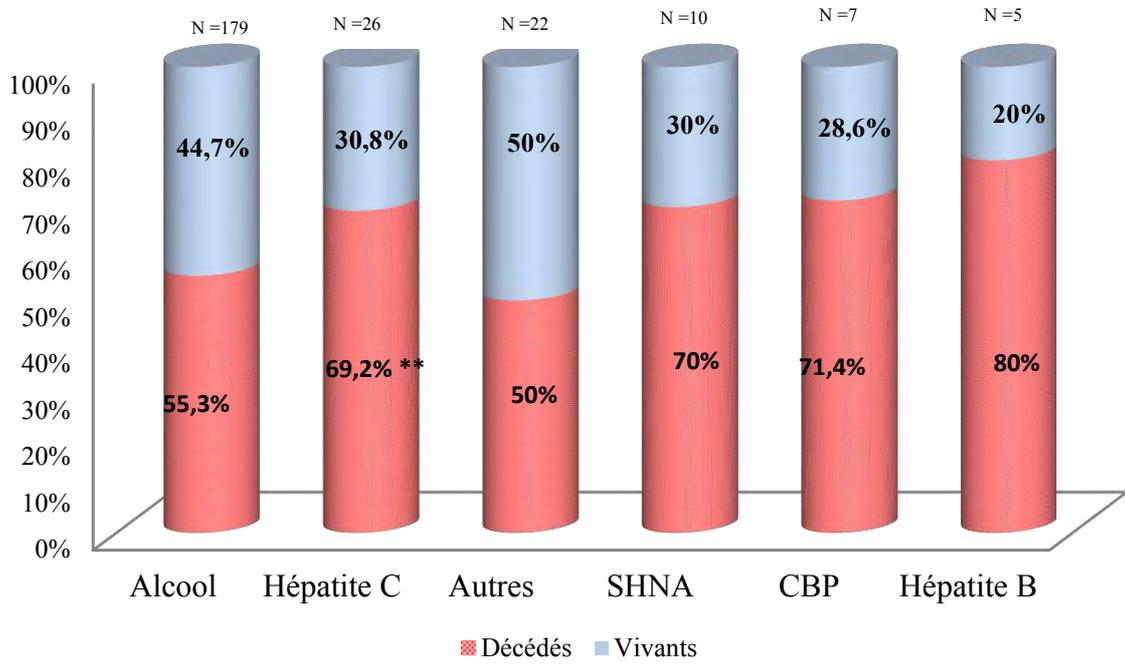
Il existait une forte association entre le fait d'avoir une cirrhose post VHC et la mortalité avec un odds ratio à 3,45 (IC 95%[1,14 ; 9,83]). Il n'y avait pas d'association entre la mortalité et les autres causes de cirrhose comme présenté dans la figure 10.

Tableau 15 : Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques des patients décédés par rapport aux patients vivants.

	Décédés (n=167)	Vivants (n=127)	Significativité p
Age	58,4 ±11,6	52,4 ±12,3	3,999.10 ^{^5}
Bilirubine (µmol/l)	179,7 ±171	128,4 ±123	0,012
ALAT (UI/L)	83,7 ±232	158 ±542	0,960
ASAT (UI/L)	146,8 ±254	211 ±417	0,580
PAL (UI/L)	380 ±396	372 ±320	0,636
GB (/mm ³)	8008,9 ±4723	9063 ±5405	0,123
CRP (mg/l)	29,8 ±31 ,6	30,1 ±30,5	0,902
Albumine (g/l)	26,8 ±5,5	27,7 ±6,1	0,244
TP (%)	47,7 ±18	52,2 ±18,4	0,051
Child Pugh score	10,5 ±1,8	9,7 ±1,7	8,3367 10 ^{^5}
Sexe Masculin (%)	133 (79,6%)	78 (61,4%)	0,0006
Hépatite aiguë E	9 (5,4 %)	10 (7,9 %)	0,4746
CHC	34 (20,3%)	11 (8,6%)	0,005
Infection à l'entrée	43 (25,7%)	33 (25,9%)	1

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-type ou en effectif (%).

Figure 10 :
Statut vivant ou mort en fonction de l'étiologie de la cirrhose



** p = 0,0137

c. Analyse multivariée

Sept variables ont été incluses dans l'analyse multivariée : l'âge, le taux de bilirubine, la valeur du TP, le score de Child Pugh à l'inclusion, le fait d'avoir un CHC, le sexe ainsi que la cirrhose post hépatitique C.

En analyse multivariée, l'âge, la bilirubine, le sexe masculin et le CHC étaient des facteurs de risque de mortalité (tableau 16).

Tableau 16 : Analyse multivariée des facteurs de risque de mortalité

Paramètres	OR [IC95]	Significativité p
Age	1,047 [1,024-1,071]	0,0001
Bilirubine	1,002 [1,0006-1,0004]	0,009
TP	0,98 [0,966-1,000]	0,0501
Child-Pugh	0,95 [0,864-1,053]	0,37
VHC	0,54 [0,38-1,46]	0,19
Sexe masculin	2,55 [1,98-3,12]	0,0012
CHC	2,85 [1,05-3,66]	0,010

IV. Discussion

Dans ce travail, nous rapportons la plus grande série occidentale décrivant la fréquence et les conséquences de l'hépatite aiguë E au cours de la cirrhose décompensée.

L'étude reprend tous les patients consécutifs hospitalisés pour une décompensation de cirrhose entre Aout 2011 et Novembre 2014.

L'âge moyen de notre population était de 55,8 ans, avec une majorité d'hommes. Dans près de 60% des cas, la cirrhose était d'origine alcoolique. Ces éléments sont concordants avec ceux rapportés par l'ANGH sur une étude réalisée sur le recours aux soins hospitaliers des patients avec une cirrhose dans les hôpitaux généraux [82].

Dans notre population, la prévalence des IgG antiVHE était de 45,9%. Ces données sont similaires à celles observées dans la population générale en Haute-Garonne où chez les donneurs de sang la séroprévalence était de 46,3% [48].

Dix-neuf patients présentant une cirrhose décompensée sur 294 avaient une hépatite aiguë E, ce qui correspond à une prévalence de 6,5%. Notre étude montre que plusieurs causes de décompensation pouvaient être associées. Trois patients, qui avaient une hépatite aiguë E, avaient également une hépatite alcoolique aiguë grave confirmée par l'anatomopathologie. Deux de ces patients n'étaient pas virémiques lors du diagnostic de l'hépatite aiguë E. Le patient avec une PCR VHE plasmatique positive à l'arrivée a été traité par ribavirine jusqu'à négativation de la virémie. Ils ont tous été traités par corticothérapie. Deux patients étaient non répondeurs à J7 et sont décédés au cours de l'hospitalisation. Le patient répondeur à la corticothérapie est toujours vivant lors du dernier suivi. Ces résultats peuvent être comparés à une prévalence de 3,6 % [83] et 6,5% [84] d'hépatite aiguë E dans une population de patients présentant une hépatite alcoolique aiguë dans la région parisienne (respectivement Hôpital Paul Brousse et l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière). Il est donc important de rechercher le VHE au cours de toute hépatite alcoolique aiguë. Près d'un quart des patients avec une hépatite aiguë E avait une infection bactérienne à l'entrée. Deux patients avaient des infections du liquide d'ascite, un avait une pneumopathie et un patient a présenté une infection non documentée. Kumar et al.[20] ont décrit un risque infectieux bactérien plus important chez les patients cirrhotiques présentant une hépatite aiguë E (27% vs 9% chez les cirrhotiques sans HEA). Il faut donc rechercher l'hépatite aiguë E chez les patients avec des cirrroses décompensées même en cas de cause identifiée de décompensation.

La cirrhose liée à une SHNA était plus fréquente dans le groupe avec hépatite aiguë E que dans le groupe sans hépatite aiguë E (15,8% vs 2,5%). Cela pourrait être lié à des habitudes alimentaires différentes de ces patients qui pourraient ainsi être plus exposés au VHE. Deux études ont montré qu'il y avait une corrélation entre la consommation de porc et la mortalité par hépatopathie chronique dans des pays développés [75,76].

Les patients avec une hépatite aiguë E avaient des cytolyses hépatiques plus importantes et une tendance à l'ictère plus marquée que les patients sans hépatite aiguë E. Les patients avec une virémie positive avaient un taux de bilirubine statistiquement plus élevé, un âge plus élevé (64 vs 49 ans) et des cytolyses plus importantes que chez les patients chez qui le diagnostic avait été fait sur la sérologie. Les caractéristiques biologiques plus marquées chez les patients avec une virémie positive s'expliquent probablement par le fait que chez ces patients, le diagnostic a été fait plus précocement dans l'histoire de l'hépatite aiguë E.

Nous n'avons pas constaté de différence en terme de survie entre le groupe de patients infectés par le VHE et l'autre. La survie à 180 jours était de 68,4% pour les patients avec une hépatite aiguë E contre 57,9% pour les patients sans hépatite aiguë E. A 1 an, la survie était respectivement de 47% et de 44.8%. Ces données diffèrent d'études menées dans les pays en développement, et notamment dans le sud-est asiatique. Dans ces régions du globe, le VHE de génotype 1 est prépondérant. Les patients porteurs d'une cirrhose décompensée avec une hépatite aiguë E ont un plus mauvais pronostic comparé aux patients avec une décompensation due à une autre cause [20,29,30]. Une étude indienne rapportait une mortalité à 1 an, chez les sujets avec une cirrhose et une hépatite aiguë E, de près de 70% [20]. Cette étude était différente méthodologiquement de la nôtre. Les patients avec des facteurs de décompensation identifiés lors du bilan initial étaient exclus de l'analyse (exclusion de tous les cas de CHC, infections, thrombose porte, hémorragie digestive, alcoolisme chronique, syndrome hépato rénal et ictère obstructif). De plus, la prise en charge des patients avec une cirrhose décompensée en Inde est probablement différente de celle réalisée en France et peut avoir une incidence sur la mortalité. Une autre hypothèse pouvant expliquer cette différence de mortalité est peut-être liée aux facteurs de virulence virale. Le VHE de génotype 1 serait plus pathogène envers les humains que le génotype 3 [85]. De plus, certains de nos patients ont été traités par ribavirine ce qui pourrait entraîner une modification de la survie en l'améliorant.

Le traitement par ribavirine au cours l'hépatite aiguë E a été validé chez les sujets immunodéprimés et en particulier chez les transplantés d'organes [67]. Plusieurs cas cliniques ont rapporté son utilisation au cours de l'hépatite aiguë E [32,86] chez les sujets immunocompétents. Une étude française récente a rapporté les résultats de ce traitement au cours d'hépatite aiguë E chez les patients porteurs de comorbidités. Elle a confirmé la bonne tolérance du traitement dans cette population [79]. Dans notre série, 6 patients ont été traités. Pour tous les patients sauf un, le traitement par ribavirine a été monitoré en fonction de la virémie et le traitement a été prescrit à la posologie de 1 000 ou 1 200 mgr par jour. Dans un seul cas, le traitement par ribavirine a été prescrit arbitrairement pour une durée prévue initialement de 3 mois, comme chez les transplantés d'organes. Le temps médian d'obtention de la clairance virale après initiation du traitement par ribavirine était de 7 jours. Ce délai est court, comparé à l'étude récente de Peron et al [79], où la durée médiane de clairance virale était de 29 jours. Dans cette étude, la charge virale à l'initiation du traitement était très élevée à 233 500 copies/mL, alors qu'elle était de 1 730 copies/mL dans notre série. Cette différence de durée pour obtention d'une clairance virale s'explique probablement par cette disparité de charge virale initiale entre les 2 études. Celle-ci peut être expliquée par une prise en charge plus tardive des patients avec une cirrhose.

Le seul patient avec une virémie toujours positive à 1 mois avait été traité à la posologie de 200 mgr par jour en raison de la présence d'une anémie à l'instauration du traitement et d'une insuffisance rénale. Un seul patient a présenté une rechute 7 jours après l'arrêt du traitement sans conséquence, ayant motivé la reprise du traitement antiviral, jusqu'à obtention de 2 virémies négatives à une semaine d'intervalle.

Le traitement par ribavirine a été dans tous les cas bien toléré, probablement du fait de sa courte durée. Il s'agit d'un traitement simple. Des doses standards de ribavirine (entre 1000 et 1200 mgr par jour en 2 prises) semblent être les plus efficaces. Une étude randomisée nous permettrait de conclure de manière certaine quant à la nécessité d'un traitement par ribavirine des cas d'hépatite aiguë E chez les patients porteurs d'une cirrhose, néanmoins ce projet semble être difficilement réalisable, en rapport avec le faible nombre de cas.

Le traitement antiviral semble donc efficace, bien toléré, mais il n'existe actuellement pas de recommandations officielles dans l'indication d'infection aiguë par le VHE.

Une sérologie VHE doit être réalisée à chaque découverte de cirrhose. Chez les patients non immunisés, l'attention doit donc se porter sur les différentes méthodes de prévention. Le

premier levier d'action serait la vaccination. Le vaccin recombinant HEV 239 (*Hecolin*; Xiamen Innovax Biotech, Xiamen, China) est efficace sur tous les géotypes[73], bien toléré, utilisé en Chine, mais n'est pas disponible sur les marchés occidentaux. Le second, et primordial élément dans la lutte contre VHE, est l'ensemble des mesures physiques et d'hygiène contre la transmission du virus. Elle doit reposer sur la prévention des cas importés des pays en développement (avec les recommandations liées aux risques entériques) ainsi que sur la prévention de la transmission du virus en France, se basant sur les recommandations classiques des maladies à transmission zoonotique et oro-fécale. Une plaquette informative a été rédigée en 2011 par la Direction Générale de la Santé destinée aux professionnels de santé, résumant les connaissances actuelles et les principales recommandations utiles à délivrer aux patients à risque [87]. La mesure principale est de bien cuire la viande de porc.

Les patients avec une virémie positive doivent bénéficier de la mise en place de mesure d'isolement de type contact au cours de l'hospitalisation : chambre seule et mesures de protection physique pour les personnes entrant dans la chambre. Ces mesures de prévention ont pour but d'éviter la transmission du VHE à des individus non infectés (risque de transmission de patients à patients [88] et aux soignants). Lors du retour à domicile, les précautions standards doivent être rappelées avec respect des pratiques d'hygiène telles que le lavage des mains en particulier avant de manipuler des aliments.

La question du dépistage systématique de l'hépatite aiguë E chez tous les patients avec une cirrhose décompensée peut faire débat. En effet, les questions du coût de la recherche du virus, de la relative rareté de l'hépatite aiguë E et de l'absence de surmortalité chez le cirrhotique pourraient faire peser la balance en défaveur du dépistage systématique. Néanmoins, l'hépatite aiguë E est une maladie encore peu connue et notamment dans les pays développés. Son expression clinique chez les patients cirrhotiques reste à être mieux étudiée, et notamment son retentissement en terme de mortalité sur des séries plus importantes de patients. Les méthodes de diagnostics sont sûres avec le test sérologique Wantai (Wantai Biologic Pharmacy Enterprise Co., Beijing, China) qui a une excellente spécificité sur les IgM de 99,6% [65]. Le risque de transmission de patients à patients existe et les moyens de lutte contre ce risque doivent donc être maxima [88]. L'hépatite aiguë E doit donc être recherchée chez tous les patients porteurs d'une cirrhose décompensée et ce même si d'autres causes de décompensation ont été identifiées, et notamment dans les cas d'hépatite aiguë alcoolique ou d'infection bactérienne.

V. Conclusion

Dans ce travail, nous rapportons la plus grande série occidentale décrivant la fréquence et les conséquences de l'hépatite aiguë E au cours de la cirrhose décompensée.

La prévalence de l'hépatite aiguë E était de 6.5% parmi les patients hospitalisés pour une cirrhose décompensée. Ces patients avaient parfois une autre cause évidente de décompensation telle qu'une infection bactérienne ou une hépatite alcoolique aiguë. Il paraît donc indispensable de rechercher une infection par le VHE chez tous les patients avec une cirrhose décompensée même en cas de facteur identifié de décompensation.

Les patients infectés par le VHE avaient une cytolysé hépatique plus importante que les patients qui n'étaient pas infectés. Tous les patients avec une virémie positive étaient ictériques. La moitié des patients était décédée à 1 an sans différence significative avec le groupe de patients sans hépatite aiguë E.

Un traitement par ribavirine adapté à la charge virale était bien toléré et semblait efficace. Le seul moyen actuel de prévention contre l'infection par le VHE en France repose sur des recommandations d'hygiène alimentaire, essentiellement de bien cuire la viande de porc. Une sérologie VHE devrait être réalisée au diagnostic de la cirrhose. En cas de sérologie négative, ces recommandations devraient être appliquées.

C. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, et al. (1989) Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244: 359-362.
2. Khuroo MS (1980) Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *Am J Med* 68: 818-824.
3. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, et al. (1983) Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 20: 23-31.
4. Tam AW, Smith MM, Guerra ME, Huang CC, Bradley DW, et al. (1991) Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology* 185: 120-131.
5. Yarbough PO, Tam AW, Fry KE, Krawczynski K, McCaustland KA, et al. (1991) Hepatitis E virus: identification of type-common epitopes. *J Virol* 65: 5790-5797.
6. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, et al. (2012) Hepatitis E. *Lancet* 379: 2477-2488.
7. www.ictvonline.org.
8. Smith DB, Simmonds P, International Committee on Taxonomy of Viruses Hepeviridae Study G, Jameel S, Emerson SU, et al. (2014) Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *J Gen Virol* 95: 2223-2232.
9. Barnaud E, Rogee S, Garry P, Rose N, Pavio N (2012) Thermal inactivation of infectious hepatitis E virus in experimentally contaminated food. *Appl Environ Microbiol* 78: 5153-5159.
10. Scobie L, Dalton HR (2013) Hepatitis E: source and route of infection, clinical manifestations and new developments. *J Viral Hepat* 20: 1-11.
11. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, et al. (2012) Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380: 2095-2128.
12. Renou C, Moreau X, Pariente A, Cadranel JF, Maringe E, et al. (2008) A national survey of acute hepatitis E in France. *Aliment Pharmacol Ther* 27: 1086-1093.
13. Mansuy JM, Saune K, Rech H, Abravanel F, Mengelle C, et al. (2015) Seroprevalence in blood donors reveals widespread, multi-source exposure to hepatitis E virus, southern France, October 2011. *Euro Surveill* 20.
14. Gallian P, Lhomme S, Piquet Y, Saune K, Abravanel F, et al. (2014) Hepatitis E virus infections in blood donors, France. *Emerg Infect Dis* 20: 1914-1917.
15. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, et al. (2014) Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 384: 1766-1773.
16. Cleland A, Smith L, Crossan C, Blatchford O, Dalton HR, et al. (2013) Hepatitis E virus in Scottish blood donors. *Vox Sang* 105: 283-289.

17. Sauleda S, Ong E, Bes M, Janssen A, Cory R, et al. (2015) Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) and detection of HEV RNA with a transcription-mediated amplification assay in blood donors from Catalonia (Spain). *Transfusion* 55: 972-979.
18. Khuroo MS, Kamili S, Jameel S (1995) Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet* 345: 1025-1026.
19. Bhatia V, Singhal A, Panda SK, Acharya SK (2008) A 20-year single-center experience with acute liver failure during pregnancy: is the prognosis really worse? *Hepatology* 48: 1577-1585.
20. Kumar Acharya S, Kumar Sharma P, Singh R, Kumar Mohanty S, Madan K, et al. (2007) Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J Hepatol* 46: 387-394.
21. Abravanel F, Sandres-Saune K, Lhomme S, Dubois M, Mansuy JM, et al. (2012) Genotype 3 diversity and quantification of hepatitis E virus RNA. *J Clin Microbiol* 50: 897-902.
22. Huzly D, Umhau M, Bettinger D, Cathomen T, Emmerich F, et al. (2014) Transfusion-transmitted hepatitis E in Germany, 2013. *Euro Surveill* 19.
23. Sayed IM, Vercoouter AS, Abdelwahab SF, Vercauteren K, Meuleman P (2015) Is hepatitis E virus an emerging problem in industrialized countries? *Hepatology*.
24. Mansuy JM, Peron JM, Abravanel F, Poirson H, Dubois M, et al. (2004) Hepatitis E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area. *J Med Virol* 74: 419-424.
25. Peron JM, Bureau C, Poirson H, Mansuy JM, Alric L, et al. (2007) Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Viral Hepat* 14: 298-303.
26. Mechnik L, Bergman N, Attali M, Beergabel M, Mosenkis B, et al. (2001) Acute hepatitis E virus infection presenting as a prolonged cholestatic jaundice. *J Clin Gastroenterol* 33: 421-422.
27. Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ, Hayashi PH, Protiva P, et al. (2011) Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 141: 1665-1672 e1661-1669.
28. Dalton HR, Fellows HJ, Stableforth W, Joseph M, Thurairajah PH, et al. (2007) The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 26: 1429-1435.
29. Ramachandran J, Eapen CE, Kang G, Abraham P, Hubert DD, et al. (2004) Hepatitis E superinfection produces severe decompensation in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 19: 134-138.
30. Hamid SS, Atiq M, Shehzad F, Yasmeen A, Nissa T, et al. (2002) Hepatitis E virus superinfection in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 36: 474-478.
31. Dalton HR, Hazeldine S, Banks M, Ijaz S, Bendall R (2007) Locally acquired hepatitis E in chronic liver disease. *Lancet* 369: 1260.

32. Peron JM, Dalton H, Izopet J, Kamar N (2011) Acute autochthonous hepatitis E in western patients with underlying chronic liver disease: a role for ribavirin? *J Hepatol* 54: 1323-1324; author reply 1324-1325.
33. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezzani L, Peron JM, et al. (2008) Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 358: 811-817.
34. Tavitian S, Peron JM, Huynh A, Mansuy JM, Ysebaert L, et al. (2010) Hepatitis E virus excretion can be prolonged in patients with hematological malignancies. *J Clin Virol* 49: 141-144.
35. Peron JM, Mansuy JM, Recher C, Bureau C, Poirson H, et al. (2006) Prolonged hepatitis E in an immunocompromised patient. *J Gastroenterol Hepatol* 21: 1223-1224.
36. Jagjit Singh GK, Ijaz S, Rockwood N, Farnworth SP, Devitt E, et al. (2013) Chronic Hepatitis E as a cause for cryptogenic cirrhosis in HIV. *J Infect* 66: 103-106.
37. Naik A, Gupta N, Goel D, Ippagunta SK, Sharma RK, et al. (2013) Lack of evidence of hepatitis E virus infection among renal transplant recipients in a disease-endemic area. *J Viral Hepat* 20: e138-140.
38. Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, Lhomme S, Mansuy JM, et al. (2011) Hepatitis E virus infection without reactivation in solid-organ transplant recipients, France. *Emerg Infect Dis* 17: 30-37.
39. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, et al. (2011) Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 140: 1481-1489.
40. Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, Garrouste C, Dubois M, et al. (2010) Characteristics of autochthonous hepatitis E virus infection in solid-organ transplant recipients in France. *J Infect Dis* 202: 835-844.
41. Abravanel F, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, Mansuy JM, Muscari F, et al. (2014) Hepatitis E virus reinfections in solid-organ-transplant recipients can evolve into chronic infections. *J Infect Dis* 209: 1900-1906.
42. Wu CH, Ho CM, Tsai JH, Sun HY, Hu RH, et al. (2015) First Case Genotype 4 Hepatitis E Infection After a Liver Transplant. *Exp Clin Transplant*.
43. Tavitian S, Peron JM, Huguet F, Kamar N, Abravanel F, et al. (2015) Ribavirin for Chronic Hepatitis Prevention among Patients with Hematologic Malignancies. *Emerg Infect Dis* 21: 1466-1469.
44. Neukam K, Barreiro P, Macias J, Avellon A, Cifuentes C, et al. (2013) Chronic hepatitis E in HIV patients: rapid progression to cirrhosis and response to oral ribavirin. *Clin Infect Dis* 57: 465-468.
45. Robbins A, Lambert D, Ehrhard F, Brodard V, Hentzien M, et al. (2014) Severe acute hepatitis E in an HIV infected patient: Successful treatment with ribavirin. *J Clin Virol* 60: 422-423.
46. Bauer H, Luxembourger C, Gottenberg JE, Fournier S, Abravanel F, et al. (2015) Outcome of hepatitis E virus infection in patients with inflammatory arthritides treated with immunosuppressants: a French retrospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 94: e675.

47. Kamar N, Bendall RP, Peron JM, Cintas P, Prudhomme L, et al. (2011) Hepatitis E virus and neurologic disorders. *Emerg Infect Dis* 17: 173-179.
48. Blasco Perrin CP, Abravanel F, Gérolami R, d'Alteroche L, Raynal JN, Alric L, Dupuis E, Prudhomme L, Vaucher E, Couzigou P, Liversain JN, Buscail L, Bureau C, Vinel JP, Kamar N, Izopet J, Peron JM (2015) Neurological disorders in non-immunocompromised patients with autochthonous acute hepatitis E. *Emerg Infect Dis* In press.
49. Fourquet E, Mansuy JM, Bureau C, Recher C, Vinel JP, et al. (2010) Severe thrombocytopenia associated with acute autochthonous hepatitis E. *J Clin Virol* 48: 73-74.
50. Woolson KL, Forbes A, Vine L, Beynon L, McElhinney L, et al. (2014) Extra-hepatic manifestations of autochthonous hepatitis E infection. *Aliment Pharmacol Ther* 40: 1282-1291.
51. Leroy M, Coiffier G, Pronier C, Triquet L, Perdriger A, et al. (2015) Macrophage activation syndrome with acute hepatitis E during tocilizumab treatment for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 82: 278-279.
52. Nayak HK, Kamble NL, Raizada N, Garg S, Daga MK (2013) Acute pancreatitis complicating acute hepatitis e virus infection: a case report and review. *Case Reports Hepatol* 2013: 531235.
53. Del Bello A, Guilbeau-Frugier C, Josse AG, Rostaing L, Izopet J, et al. (2015) Successful treatment of hepatitis E virus-associated cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis with ribavirin. *Transpl Infect Dis* 17: 279-283.
54. Kamar N, Mansuy JM, Esposito L, Legrand-Abravanel F, Peron JM, et al. (2005) Acute hepatitis and renal function impairment related to infection by hepatitis E virus in a renal allograft recipient. *Am J Kidney Dis* 45: 193-196.
55. Kamar N, Weclawiak H, Guilbeau-Frugier C, Legrand-Abravanel F, Cointault O, et al. (2012) Hepatitis E virus and the kidney in solid-organ transplant patients. *Transplantation* 93: 617-623.
56. G Ali MK, SK Bali, WB Wadhwa (2001) Hepatitis E associated immune thrombocytopaenia and membranous glomerulonephritis. *Indian Journal of Nephrology* 11: 70-72.
57. Serratrice J, Disdier P, Colson P, Ene N, de Roux CS, et al. (2007) Acute polyarthritis revealing hepatitis E. *Clin Rheumatol* 26: 1973-1975.
58. Kitazawa T, Ota Y, Suzuki M, Morisawa Y, Shintani Y, et al. (2003) Acute hepatitis E with elevated creatine phosphokinase. *Intern Med* 42: 899-902.
59. Del Bello A, Arne-Bes MC, Lavayssiere L, Kamar N (2012) Hepatitis E virus-induced severe myositis. *J Hepatol* 57: 1152-1153.
60. Premkumar M, Rangegowda D, Vashishtha C, Bhatia V, Khumuckham JS, et al. (2015) Acute viral hepatitis e is associated with the development of myocarditis. *Case Reports Hepatol* 2015: 458056.
61. Baylis SA, Hanschmann KM, Blumel J, Nubling CM, Group HEVCS (2011) Standardization of hepatitis E virus (HEV) nucleic acid amplification technique-based assays: an initial study to evaluate a panel of HEV strains and investigate laboratory performance. *J Clin Microbiol* 49: 1234-1239.

62. Wen GP, Tang ZM, Yang F, Zhang K, Ji WF, et al. (2015) A valuable antigen detection method for diagnosis of acute hepatitis E. *J Clin Microbiol* 53: 782-788.
63. Jebblaoui A, Haim-Boukobza S, Marchadier E, Mokhtari C, Roque-Afonso AM (2013) Genotype 4 hepatitis e virus in france: an autochthonous infection with a more severe presentation. *Clin Infect Dis* 57: e122-126.
64. Huang S, Zhang X, Jiang H, Yan Q, Ai X, et al. (2010) Profile of acute infectious markers in sporadic hepatitis E. *PLoS One* 5: e13560.
65. Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Lhomme S, Miedouge M, Peron JM, et al. (2013) Performance of anti-HEV assays for diagnosing acute hepatitis E in immunocompromised patients. *J Clin Virol* 58: 624-628.
66. Peron JM, Danjoux M, Kamar N, Missouri R, Poirson H, et al. (2007) Liver histology in patients with sporadic acute hepatitis E: a study of 11 patients from South-West France. *Virchows Arch* 450: 405-410.
67. Kamar N, Izopet J, Tripon S, Bismuth M, Hillaire S, et al. (2014) Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med* 370: 1111-1120.
68. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Lhomme S, et al. (2010) Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis e virus infection. *Gastroenterology* 139: 1612-1618.
69. Kamar N, Lhomme S, Abravanel F, Cointault O, Esposito L, et al. (2015) An Early Viral Response Predicts the Virological Response to Ribavirin in Hepatitis E Virus Organ Transplant Patients. *Transplantation*.
70. Graci JD, Cameron CE (2006) Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses. *Rev Med Virol* 16: 37-48.
71. Pawlotsky JM (2014) Hepatitis E screening for blood donations: an urgent need? *Lancet* 384: 1729-1730.
72. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, et al. (2010) Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 376: 895-902.
73. Zhang J, Shih JW, Xia NS (2015) Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 372: 2265-2266.
74. (2015) Hepatitis E vaccine: WHO position paper, May 2015. *Wkly Epidemiol Rec* 90: 185-200.
75. Nanji AA, French SW (1985) Relationship between pork consumption and cirrhosis. *Lancet* 1: 681-683.
76. Dalton HR, Bendall RP, Pritchard C, Henley W, Melzer D (2010) National mortality rates from chronic liver disease and consumption of alcohol and pig meat. *Epidemiol Infect* 138: 174-182.
77. Berto A, Martelli F, Grierson S, Banks M (2012) Hepatitis E virus in pork food chain, United Kingdom, 2009-2010. *Emerg Infect Dis* 18: 1358-1360.

78. Colson P, Borentain P, Queyriaux B, Kaba M, Moal V, et al. (2010) Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis* 202: 825-834.
79. Peron JM, Abravanel F, Guillaume M, Gerolami R, Nana J, et al. (2015) Treatment of autochthonous acute hepatitis e with short term ribavirin: a multicenter retrospective study. *Liver Int*.
80. Atterbury CE, Maddrey WC, Conn HO (1978) Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy. A controlled, double-blind clinical trial. *Am J Dig Dis* 23: 398-406.
81. santé. HAd Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée. Recommandations. HAS, 2008 15 p http://www.has-santefr/portail/upload/docs/application/pdf/diagnostic_cirrhose_-_recommandationspdf
82. Condat B RAJ, Jouannaud V, Lahmek P, Rosa I, Cadranel JF, Pauwells A, Paupard T, Pariente A, Lesgourgues B, au nom du groupe d'étude de l'ANGH (2015) Le recours aux soins pour cirrhose dans les services d'hépatogastro-entérologie des centres hospitaliers généraux français, 2012. *Bull Epidemiol Hebd (24-25)*:450-6. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/24-25/2015_24-25_2.html.
83. Haim-Boukobza S, Coilly A, Sebah M, Bouamoud M, Antonini T, et al. (2015) Hepatitis E infection in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Liver Int* 35: 870-875.
84. Rudler M, Thibault V, Mouri S, Akhavan S, Mallet M, et al. (2015) Hepatitis E infection in patients with severe alcoholic hepatitis: is there a place for systematic screening? *Eur J Gastroenterol Hepatol*.
85. Teshale EH, Hu DJ, Holmberg SD (2010) The two faces of hepatitis E virus. *Clin Infect Dis* 51: 328-334.
86. Gerolami R, Borentain P, Raissouni F, Motte A, Solas C, et al. (2011) Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol* 52: 60-62.
87. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Fiche_Hepatite_E.pdf.
88. Mansuy JM, Huynh A, Abravanel F, Recher C, Peron JM, et al. (2009) Molecular evidence of patient-to-patient transmission of hepatitis E virus in a hematology ward. *Clin Infect Dis* 48: 373-374.

L'hépatite aiguë E autochtone : facteur de décompensation de la cirrhose

INTRODUCTION : Le poids de l'hépatite E (en terme de morbi-mortalité) chez les patients porteurs d'une cirrhose dans les pays développés est inconnu car l'hépatite E n'est pas recherchée en routine. L'objectif principal de notre étude était de déterminer la prévalence de l'hépatite aiguë E (HEA) dans une population de patients atteints d'une cirrhose décompensée.

MATERIELS ET METHODES : Tous les patients atteints d'une cirrhose décompensée hospitalisés dans notre service du 1^{er} Aout 2011 au 1^{er} novembre 2014 ont été consécutivement inclus. Une HEA était définie par une sérologie IgM anti-VHE positive et/ou une PCR VHE positive dans le sang et/ou les selles.

RESULTATS : L'âge moyen était de 55,8 ans. Il y avait 71% d'hommes. Le score de Child-Pugh moyen était C10. La fréquence de l'HEA dans cette population de patients porteurs d'une cirrhose décompensée était de 6,46 % (IC95=3,65-9,26) (19/294). Le taux de bilirubine médian de ces patients étaient de 176 µmol/l (53-337), le taux d'ASAT de 152 (104-212) UI/l, d'ALAT de 126 (65-179) µmol/l, et le TP de 44% (35-69). Les 9 patients avec une PCR plasmatique positive étaient tous ictériques (345 µmol/l [263-506]). Six patients ont été traités par ribavirine pendant une durée médiane d'une semaine, avec une bonne tolérance. Les patients avec une HEA avaient une cytolysé hépatique plus importante que les patients sans HEA.

En analyse multivariée, seule la cirrhose liée à la stéatohépatite non alcoolique restait associée de manière significative à l'HEA avec un odds ratio à 6,29(IC95=4,86-7,72 ; p = 0,011). La survie des patients présentant une HEA était de 47% à 1 an, sans différence significative avec le groupe de patients sans HEA. Cent trente-cinq patients sur 294 avaient des IgG anti-VHE positives et IgM anti-VHE négatives ce qui correspond à une séroprévalence de 45,9% (IC95=43,76-48,17).

CONCLUSION : Dans notre population, la prévalence de l'HEA chez les patients avec une cirrhose décompensée était de 6,5%. La ribavirine était bien tolérée. Les moyens de prévention de transmission du VHE sont primordiaux pour éviter l'infection virale.

TITRE EN ANGLAIS : Autochthonous hepatitis E : a new risk factor for cirrhosis decompensation

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Hépatogastro-entérologie

MOTS-CLÉS : Hépatite aiguë E, cirrhose décompensée, virus de l'hépatite E, hépatite aiguë, insuffisance hépatocellulaire, ribavirine

Université Toulouse III-Paul Sabatier, Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean Marie PERON