

## What's new about non-A, non-B, non-C hepatitis?

# Quoi de neuf à propos des hépatites non-A, non-B, non-C ?

Jean-Pierre Bronowicki

CHRU Nancy,  
service d'hépatogastroentérologie,  
54500 Vandœuvre les Nancy,  
France

e-mail : <jp.bronowicki@chru-nancy.fr>

### Facteurs de risque d'hépatite chronique E chez les greffés d'organe

Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, et al.  
*Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. Gastroenterology 2011 ; 140 : 1481-9.*

Il est bien établi maintenant que le virus de l'hépatite E (VHE) peut être responsable d'hépatite chronique chez les patients greffés. Cependant, les facteurs prédictifs d'infection chronique et le devenir de cette dernière restent inconnus. L'objectif de cette étude rétrospective internationale était de décrire la progression, le pronostic et les facteurs associés à l'infection chronique chez 85 patients greffés d'organe ayant une infection aiguë VHE. Chez ces patients, l'ARN VHE était détectable dans 100 % des cas testés, l'IgM VHE était positif dans 32 % des cas et l'IgG VHE dans 63 % des cas. Tous les patients étaient infectés par VHE3. Au moment de la découverte de la virémie positive, 27 (32 %) des patients étaient symptomatiques avec les signes suivants : fatigue 20, diarrhée 5, arthralgie 4, perte de poids 3, douleur abdominale 2, ictère 1, prurit 1, fièvre 1 et nausée 1. Tous ces symptômes étaient spontanément résolutifs en quelques jours même en cas d'infection chronique. 35 % des patients ont signalé être en contact avec des animaux, essentiellement des chats et des chiens, et seulement 6 avec des cochons. Les tests hépatiques étaient significativement élevés par rapport aux tests réalisés avant l'infection. Contrairement aux patients

immunocompétents, chez qui la cytolyse est souvent supérieure à 1 000 UI/L, les patients greffés avaient une augmentation modérée des transaminases variant de 100 à 300 UI/L. Aucun patient n'était cirrhotique au moment du diagnostic. Le passage à l'infection chronique était défini par la persistance d'une cytolyse hépatique et d'un ARN VHE détectable dans le sang et/ou les selles par RT-PCR pendant au moins 6 mois. 56/85 (66 %) patients ont développé une hépatite chronique. Aucune réactivation n'a été observée chez les patients ayant guéri spontanément. Le nombre de patients ayant eu un rejet aigu avant l'infection était similaire entre le groupe guéri et le groupe infection chronique. Néanmoins, le délai entre l'épisode de rejet et l'infection était significativement plus court dans le groupe infection chronique (29 vs. 102 jours). En analyse univariée, les facteurs associés à une infection chronique étaient : une transplantation hépatique, un délai plus court après transplantation, un taux de transaminases et de créatinine plus bas, un nombre de plaquette plus bas et une immunosuppression par tacrolimus. En analyse multivariée, les facteurs associés à la chronicité étaient l'utilisation de tacrolimus (OR 1,87) et des plaquettes plus basses (OR 1,02). Parmi les 58 patients avec hépatite chronique, 18 (32 %) ont présenté une réponse virologique soutenue après diminution de l'immuno-thérapie. La clairance virale est survenue en moyenne 19,5 (10-106) mois après le diagnostic d'hépatite aiguë. Parmi les 38 patients restants, 20 ont été traités (5 peginterféron, 14 ribavirine, 1 peginterféron + ribavirine) en raison d'une fibrose hépatique significative ou rapidement évolutive. 14 ont

Pour citer cet article : Bronowicki JP. Quoi de neuf à propos des hépatites non-A, non-B, non-C ? *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 74-78. doi : 10.1684/hpg.2017.1564

présenté une réponse virologique soutenue et 6 restaient virémiques. Parmi les 18 non traités, 5 sont décédés avec une virémie positive. Les causes de décès étaient : 2 cirrhoses décompensées, 1 choc septique sur abcès hépatique, 1 décompensation respiratoire, 1 récurrence de CHC. Huit (14 %) des 56 patients avec hépatite chronique E ont développé une cirrhose et 2 greffés du foie ont été retransplantés.

“ En conclusion, après une hépatite aiguë E, le risque d'infection chronique est de 60 % chez les patients greffés. Il est favorisé par le tacrolimus. Le taux de réponse virologique après traitement est de 70 %. A l'absence de traitement ou de réponse virologique, 14 % des patients évoluent vers la cirrhose. ”

### Pas place pour le sofosbuvir dans le traitement de l'hépatite chronique E

Dao Thi VL, Debing Y, Wu X, *et al.*  
*Sofosbuvir inhibits hepatitis E virus replication in vitro and results in an additive effect when combined with ribavirin.* Gastroenterology 2016 ; 150 : 82-85.

van der Valk M, Zaaijer HL, Kater AP, *et al.*  
*Sofosbuvir shows antiviral activity in a patient with chronic hepatitis E virus infection.* J Hepatol 2017 ; 66 : 242-3.

Donnelly MC, Imlach SN, Abravanel F, *et al.*  
*Sofosbuvir and daclatasvir anti-viral therapy fails to clear HEV viremia and restore reactive T Cells in a HEV/HCV co-infected liver transplant recipient.* Gastroenterology 2017 ; 152 : 300-1.

Todesco E, Demeret S, Calin R, *et al.*  
*Chronic hepatitis E in HIV/HBV coinfecting patient: lack of power of sofosbuvir-ribavirin.* AIDS 2017 ; 31 : 1346-8.

Dao Thi VL *et al.* ont montré que le sofosbuvir pouvait inhiber la réplication du VHE3 dans des modèles de réplicon *in vitro*. Un effet antiviral additif a été trouvé avec l'association sofosbuvir et ribavirine. Les auteurs suggèrent que cette combinaison pourrait être efficace en cas d'hépatite chronique E. Dans la foulée de cette étude, 3 cas d'hépatite chronique E traités par sofosbuvir + ribavirine ont été publiés avec des résultats mitigés.

van der Valk *et al.* rapportent le cas d'un homme de 69 ans ayant présenté une hépatite aiguë E génotype 3 en janvier 2015 dans un contexte de leucémie lymphoïde chronique (greffe allogénique de cellules souches en 2006 ; récurrence en 2014 traitée par fludara-bine/cyclophosphamide + rituximab). Un traitement par

ribavirine 600 mg/j a été instauré immédiatement. Après une réponse virologique initiale, une rechute a été observée deux mois après l'arrêt du traitement. En mai 2015, un traitement par ribavirine a été réinitié à la même posologie. Après une réponse virologique initiale, un échappement a été observé en septembre 2015. Il a été mis en évidence des mutations de résistance à la ribavirine (K1383N et D1384N). Ceci a conduit à une augmentation de la posologie à 1 200 mg/j mais sans aucune réponse virologique. Le traitement par ribavirine a pourtant été maintenu car il permettait de normaliser les transaminases. Le sofosbuvir a été ajouté à la dose de 400 mg/jour ce qui a entraîné la négativation de l'ARN VHE après le premier mois de traitement suivi de récurrences virologiques intermittentes avec des niveaux de réplication plus faibles. Finalement, la ribavirine et le sofosbuvir ont été stoppés après 8 semaines de traitement entraînant une augmentation significative de la charge virale et des transaminases.

Donnelly *et al.* rapportent le cas d'un patient transplanté hépatique et co-infecté VHC génotype 3 et VHE génotype 3. Un traitement par sofosbuvir + daclatasvir sans ribavirine a été instauré pour traiter l'hépatite chronique C. L'ARN VHC est devenu indétectable dès la 4e semaine de traitement. En revanche, l'effet sur l'ARN VHE était négligeable.

Todesco *et al.* rapportent le cas d'un homme avec co-infection VIH/VHB depuis 1987 au stade de cirrhose avec antécédent de pneumocystose et de toxoplasmose cérébrale. En 2011, une hépatite E est diagnostiquée. Malgré 50 mois de traitement par ribavirine 1 000 mg/j, l'infection VHE n'a pas pu être éliminée. En mars 2015, le patient a présenté une paraplégie spastique avec troubles mnésiques et désorientation temporo-spatiale. L'ARN du VHE était détectable dans le LCR et le sérum. Après immunoglobulines IV, un traitement par peginterféron + ribavirine 1000 mg/j a été donné pendant 3 mois. Malgré une diminution initiale de la virémie, le traitement a été un échec. Une mutation de résistance G1634R à la ribavirine a été mise en évidence. En décembre 2015, un traitement par sofosbuvir 400 mg/j + ribavirine 1 000 mg/jour a été introduit pour 12 semaines. Une diminution de la charge virale, équivalente à celle notée sous ribavirine, a été observée suivie d'un plateau et d'une réascension après l'arrêt du traitement. Pendant les différents traitements, aucune amélioration neurologique n'a été observée.

“ Ces observations montrent que le sofosbuvir n'est pas une option thérapeutique dans l'hépatite chronique E et soulignent la nécessité de nouvelles alternatives thérapeutiques efficaces chez des patients ayant une évolution défavorable. ”

### Faut-il traiter les hépatites aiguës E graves ?

Péron JM, Abravanel F, Guillaume M, et al.  
*Treatment of autochthonous acute hepatitis E with short-term ribavirin: a multicenter retrospective study.* Liver Int 2016 ; 36 : 328-33.

La ribavirine est le traitement de choix de l'hépatite chronique E. En cas d'hépatite aiguë E, il est recommandé d'attendre 6 mois voire 3 mois pour affirmer l'infection chronique et discuter un traitement par ribavirine. Ceci pourrait se discuter dans des formes aiguës sévères.

Un travail collaboratif français a colligé 21 cas d'hépatites aiguës E traitées par ribavirine. Neuf patients ont été traités en raison d'une hépatite sévère (TP  $\leq$  60 %, dont 3 avec cirrhose alcoolique sous-jacente), 6 en raison d'un âge  $>$  70 ans, 4 en raison d'un traitement immunosuppresseur pour une maladie auto-immune (méthotrexate + corticoïde, infliximab + méthotrexate, méthotrexate, infliximab) et 2 en raison d'une chimiothérapie pour cancer solide. En tout, 6 patients avaient une cirrhose éthylique sous-jacente dont 2 avec ascite et encéphalopathie. La valeur médiane des ALAT était de 1415 UI/L (128-7771), celle de la bilirubine de 80,5  $\mu$ mol/L (8-550) et celle du TP de 70 % (18-100, avec 8 patients avec un TP  $<$  50 %). Les patients ont été traités avec une dose de 600 à 800 mg/jour. Chez 19 patients, la ribavirine a été arrêtée dès la négativation de l'ARN VHE dans le sérum. La durée médiane de traitement a été de 26 jours. Deux patients ont développé une anémie sévère. Les deux patients cirrhotiques avec encéphalopathie sont décédés. Un patient a rechuté transitoirement. Tous les patients survivants ont éliminé le VHE et ont vu leur bilan hépatique se normaliser. Tous les traitements immunosuppresseurs et les chimiothérapies arrêtés transitoirement ont pu être repris.

“ Un traitement par ribavirine avec une durée adaptée à la vitesse de négativation de l'ARN VHE semble être bénéfique dans certaines formes sévères d'hépatite aiguë E ou survenant sur terrain fragile. Néanmoins, il aurait été pertinent de comparer le devenir de ces patients à celui de patients similaires non traités sachant qu'il sera quasi impossible de faire une étude randomisée prospective dans cette maladie rare. ”

### VHE et syndrome de Parsonage-Turner : le lien se confirme !

Dalton HR, van Eijk JJJ, Cintas P, et al.  
*Hepatitis E virus infection and acute non-traumatic neurological injury: a prospective multicentre study.* J Hepatol 2017 ; 67 : 925-32.

Cette étude a été menée sur 464 cas incidents d'atteintes neurologiques non traumatiques hospitalisés dans 4 hôpitaux aux Pays-Bas, au Royaume-Uni et en France. Les patients ont été testés pour les anticorps anti-VHE IgM et IgG et l'ARN VHE en RT-PCR. Onze sur 464 patients (2,4 %) avaient une infection par VHE en cours ou récente (7 ARN VHE +, 4 anti-VHE IgM +). Bien que tous les patients étaient immunocompétents, 2 patients étaient virémiques avec des anti-VHE négatifs. Les atteintes neurologiques chez les patients VHE+ étaient les suivantes : 3 cas de syndrome de Parsonage-Turner ou névralgie amyotrophante de l'épaule (SPT), 4 cas d'ischémie cérébrale, 2 cas d'épilepsie, 1 cas d'encéphalite et 1 cas de neuropathie aiguë faciale et vestibulaire. Aucun patient n'était ictérique. Les ALAT étaient normales dans 7 cas et faiblement augmentées dans les 3 SPT.

“ Cette étude confirme le lien de causalité entre infection à VHE et SPT. Dans ces cas, la recherche du VHE (sérologie et ARN) doit être systématique et indépendante des perturbations des tests hépatiques. La causalité est plus douteuse pour les autres atteintes neurologiques. ”

### Syndrôme de Parsonage-Turner : bilatéral et plus sévère chez les patients VHE+

van Eijk JJJ, Dalton HR, Ripellino P, et al.  
*Clinical phenotype and outcome of hepatitis E virus-associated neuralgic amyotrophy.* Neurology 2017 ; 89 : 909-17.

Cette étude rétrospective a comparé les caractéristiques clinico-biologiques et l'évolution chez 57 cas de syndrome de Parsonage-Turner (SPT) VHE+ et 61 SPT VHE- diagnostiqués dans 11 centres de 7 pays européens. Parmi les 57 SPT VHE+ : 51 étaient anictériques, la médiane des ALAT était à 259 UI/L (12-2 961) et normales dans 7 cas. Les SPT VHE+ étaient le plus souvent bilatérales (80 % vs. 8,6 %,  $p < 0,001$ ), avec une atteinte extrabrachiale (58,5 % vs. 10,5 %,  $p < 0,01$ ) notamment une atteinte du nerf phrénique (25 % vs. 3,5 %,  $p = 0,01$ ) et/ou le plexus lombo-sacré (26,4 % vs. 7 %,  $p = 0,001$ ). Il y avait plus fréquemment une diminution des réflexes ostéo-tendineux ( $p = 0,03$ ) et d'atteintes sensorielles ( $p = 0,04$ ) avec une atteinte plus extensive du plexus brachial. Concernant le traitement : 22 patients VHE+ ont été traités par corticoïdes sans différence notable avec les patients VHE-, 4 patients ont été traités par ribavirine avec une évolution très variable et 11 patients VHE+ ont reçu des immunoglobulines IV avec une amélioration rapide des douleurs. L'évolution à 12 mois était similaire dans les 2 groupes.

**Hépatite aiguë E chez la femme enceinte : rare mais grave dans les pays industrialisés ?**

Lachish T, Erez O, Daudi N, et al.

*Acute hepatitis E virus in pregnant women in Israel and in other industrialized countries. J Clin Virol 2015 ; 73 : 20-4.*

Dans les pays en voie de développement, l'hépatite aiguë E chez la femme enceinte peut être fulminante et entraîner le décès. Il existe très peu de données sur ce sujet dans les pays industrialisés. Cette étude rétrospective israélienne rapporte 9 cas d'hépatite aiguë chez des gestantes. Dans 8 cas, il s'agissait de cas autochtones sans notion de voyage à l'étranger et dans 1 cas la patiente avait séjourné en Inde. Huit patientes ont été hospitalisées mais dans 6 cas l'hépatite était minime. Deux cas, survenus en post-partum, se sont compliqués d'hépatite fulminante dont une a nécessité une transplantation hépatique. L'autre patiente a été hospitalisée 5 mois en soin intensif avec une issue favorable. Les 9 nouveau-nés sont nés à terme et étaient sains.

“ Cette étude ne permet pas de définir les facteurs de risque d'une évolution grave. Cependant, il faut noter que les 2 formes fulminantes sont survenues en post-partum ce qui diffère des cas décrits en Inde. Seule la patiente ayant séjourné en Inde a été génotypée (VHE1a) et on ne connaît pas le génotype des 2 cas d'hépatite fulminante. On ne sait donc pas si le VHE3 peut entraîner des formes sévères. Dans une autre étude menée en Israël, le génotype VHE3 a été isolé uniquement dans les eaux usées mais pas chez les patients avec un tableau clinique d'hépatite aiguë E correspondant tous à des cas importés avec infection par VHE1. ”

**La rougeole : une cause d'hépatite chez l'adulte en pleine recrudescence**

Stahl JP, Salmon D, Bruneel F, et al.

*Adult patients hospitalized for measles in France, in the 21st century. Med Mal Infect 2013 ; 43 : 410-6.*

En raison d'une couverture vaccinale insuffisante, le nombre de rougeole a considérablement augmenté en France depuis 2008 avec un pic à plus de 15000 cas déclarés en 2011. Cette étude rétrospective décrit les cas de rougeole chez des adultes hospitalisés en 2011. Parmi les 460 cas colligés, 29 (6,5 %) étaient graves avec 27 hospitalisations en soins intensifs, essentiellement en rapport avec une pneumonie. 312 (68 %) cas avaient des transaminases élevées (> 2 LSN). En cas de cytolysse hépatique, les symptômes digestifs (nausée, vomisse-

ment, diarrhée) étaient plus fréquents (61 % vs. 45 %,  $p = 0,004$ ) et une fièvre > 40 °C était trouvée dans 17 (5 %) cas. La durée d'hospitalisation était plus longue en cas de cytolysse (4 jours vs. 3 jours,  $p = 0,005$ ). 104 cas (23 %) avaient simultanément une cytolysse hépatique et une pneumonie. Aucun cas d'hépatite grave n'a été observé. Une femme de 29 ans est décédée d'une pneumonie grave. La grossesse n'était pas un facteur de risque de maladie grave dans cette étude.

**Formes atypiques de Chikungunya : attention à l'alcool !**

Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, et al.  
*Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. Epidemiol Infect 2009 ; 137 : 534-41.*

La fièvre à Chikungunya se traduit classiquement par une fièvre minime s'accompagnant d'arthralgie invalidante, de myalgie, de céphalée et d'un rash maculopapulaire diffus. Des diarrhées, des vomissements et des hémorragies ont été plus rarement rapportés. Des cas cliniques ont suggérés que cette infection pouvait s'accompagner d'hépatite, de méningite, d'encéphalite, de myocardite ou d'arythmie. En avril 2005, une épidémie de fièvre à Chikungunya est survenue à l'île de la Réunion. L'alerte a été lancée à partir du signalement de 6 formes sévères inhabituelles : 4 avec un tableau de méningoencéphalite et 2 hépatites aiguës. Le pic de l'infection a été atteint en février 2006 avec près de 50 000 sujets infectés. Un système de surveillance hospitalier a été mis en place dont l'objectif a été de déterminer l'incidence et le taux de mortalité des formes atypiques de fièvre à Chikungunya (forme autre que fièvre + arthralgie) et d'identifier les facteurs de risque des formes sévères (nécessitant le maintien d'au moins une fonction vitale). Entre avril 2005 et avril 2006, 610 cas de fièvre à Chikungunya atypique ont été recensés chez les adultes soit 0,3 % de l'ensemble des infections sur la période) : 222 étaient sévères et 65 patients sont morts. 546 patients avaient une maladie sous-jacente (226 maladies cardiovasculaires, 147 maladies neurologiques et 150 maladies pulmonaires), 88 (14 %) étaient des buveurs excessifs et 84 (14 %) utilisaient des AINS. L'âge médian était de 70 ans. Le risque de formes atypiques et sévères était 30 fois plus élevé chez les sujets > 65 ans par rapport à ceux < 45 ans. Les atteintes les plus fréquemment rencontrées étaient : cardiaques (37 % dont insuffisance cardiaque 13 %), neurologiques (24 % dont encéphalite 11 %), rénales (dégradation de la fonction rénale 27 %), pulmonaires (pneumonie 17 %, insuffisance respiratoire 7 %), dermatologique (17 %). Les tests hépatiques n'étaient disponibles que dans 64 % des cas,

73 patients avaient une élévation des transaminases > 3 LSN. Une insuffisance hépatique était trouvée dans 22 cas (4 %) et une hépatite toxique dans 16 (3 %). En analyse univariée, les patients  $\geq 60$  ans avaient 1,6 fois plus de risque de développer une forme sévère que les patients < 40 ans. En analyse multivariée, les facteurs de risque de développer une forme sévère étaient : une atteinte pulmonaire sous-jacente (RR 3,1) et/ou cardiaque (RR 1,6), la prise d'AINS avant hospitalisation (RR 1,8). Les causes de décès étaient les suivantes : insuffisance cardiaque (n = 15), défaillance multiviscérale (11 dont

certaines avec hépatites fulminantes), hépatite toxique (7), méningoencéphalite (6), dermatite bulleuse (6), myocardite (5), insuffisance respiratoire (5), insuffisance rénale (3), pneumonie (2), infarctus du myocarde (2), autres (3). Cinq décès (dont une hépatite fulminante) sont survenus chez des patients sans maladie sous-jacente. En analyse multivariée, les facteurs indépendants de décès étaient un âge  $\geq 85$  ans (RR 3,49) et un éthylysme (RR 11,38).

**Liens d'intérêts :** l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■