

Virus de l'hépatite E (VHE)

Item de l'ECN concerné

- **N° 163.** Hépatites virales

1. Classification et caractéristiques

Le virus de l'hépatite E est classé dans la famille des *Hepeviridae*. Le nombre croissant de souches identifiées chez différents hôtes a conduit à individualiser 2 genres dans la famille des *Hepeviridae*: le genre *Piscihepevirus* (comprenant le virus de la truite) et le genre *Orthohepevirus* (comprenant les souches des mammifères et les souches aviaires). Ce dernier genre a été subdivisé en 4 espèces : *Orthohepevirus A* (incluant les génotypes infectant l'homme), *Orthohepevirus B* (virus des oiseaux), *Orthohepevirus C* (virus des rongeurs) and *Orthohepevirus D* (virus des chauves-souris). L'espèce *Orthohepevirus A* inclut 7 génotypes qui infectent l'homme (génotypes 1, 2, 3, 4 et 7), le porc (génotypes 3 & 4), le sanglier (génotype 3, 4, 5, & 6), les cervidés (génotype 3), le lapin (génotype 3) et les dromadaires (génotype 7).

Le VHE est un virus non enveloppé, avec une capsid de symétrie icosaédrique, d'environ 27-34 nm de diamètre. Il s'agit d'un virus à ARN simple brin, de polarité positive, d'environ 7,2 kb. Il est coiffé en 5' et polyadénylé en 3'. Les extrémités 3' et 5' sont non codantes. Il existe 3 cadres ouverts de lecture : ORF1, ORF2 et ORF3 (figure 1). Un quatrième cadre de lecture ORF4, interne à l'ORF1 a été récemment identifié pour le génotype 1. L'ORF1 d'une taille approximative de 5kb, est situé à l'extrémité 5' et code une polyprotéine non structurale d'environ 1700 aa. Les principaux domaines fonctionnels sont une méthyltransférase, une cystéine protéase, une hélicase et une ARN polymérase dépendante de l'ARN. ORF2 code la protéine de capsid. ORF3 code une petite protéine permettant la libération des virions à la surface des cellules infectées en association avec des lipides. Le virus présent dans le sang est une forme « quasi-enveloppée » (enveloppe sans péplomères) alors que le virus présent dans le tractus digestif est nu car l'enveloppe est détruite par les sels biliaires.

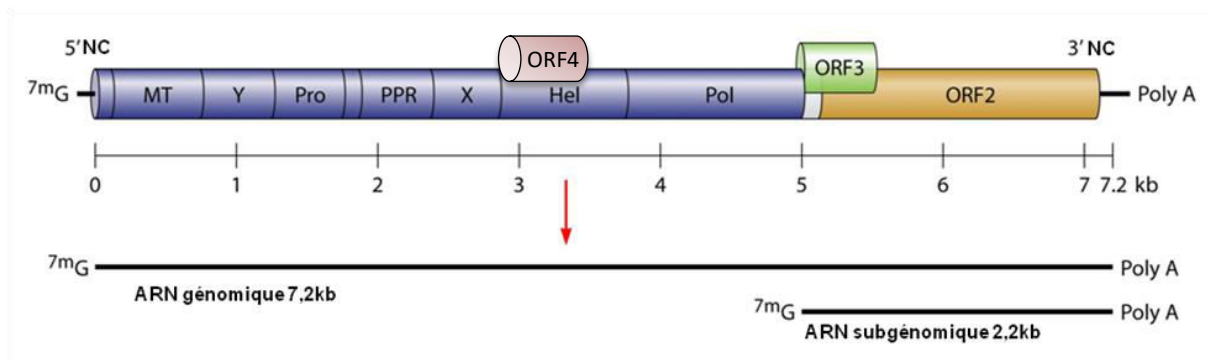


Figure 1 : Organisation du génome du VHE : 7mG : coiffe ; MT : méthyltransférase ; Y : domaine Y ; Pro : cystéine protéase ; PPR : région riche en proline ; X : domaine X ou macro domaine ; Hel : hélicase ; Pol : ARN polymérase dépendante de l'ARN ; polyA : queue polyadénylée ; NC : région non codante.

2. Modes de transmission et épidémiologie

La transmission du VHE s'effectue principalement par voie entérale. Quatre génotypes principaux sont retrouvés chez l'homme (génotypes 1 à 4) mais ils présentent des caractéristiques épidémiologiques distinctes selon les pays.

2.1. Transmission des génotypes 1 et 2 dans les pays en développement

Les génotypes 1 et 2 sont strictement humains et sont responsables d'épidémies et de cas sporadiques dans les pays en développement essentiellement par contamination hydrique. Le génotype 1 est retrouvé en Asie et en Afrique, tandis que le génotype 2 est retrouvé au Mexique ainsi que dans certains pays d'Afrique. Des épidémies ont été fréquemment rapportées en Chine, en Asie du Sud-est, en Asie centrale et en Afrique. La transmission féco-orale est le principal mode de transmission du VHE dans les pays où l'hygiène collective et les dispositifs d'assainissement de l'eau sont insuffisants. Les épidémies dans les pays en développement sont plus importantes lors de la saison des pluies. La transmission interhumaine directe semble possible mais reste minoritaire. Dans les pays en développement, la transmission du VHE de la mère à l'enfant est possible, en particulier au 3^{ème} trimestre de la grossesse. Elle varie de 33 à 100% selon les études. Le virus peut être détecté dans le lait maternel. Ce mode de transmission n'a pas été décrit dans les pays industrialisés.

2.2. Transmission des génotypes 3 et 4 dans les pays industrialisés

Le VHE est le seul virus des hépatites possédant un réservoir animal et la transmission est zoonotique. Les génotypes 3 et 4 sont retrouvés aussi bien chez l'homme que l'animal et sont responsables de cas sporadiques. Le franchissement de la barrière d'espèce a été démontré à partir de modèles animaux. Le génotype 3 présente une répartition mondiale. Le génotype 4 est retrouvé essentiellement en Asie, notamment en Chine, à Taiwan, au Japon et au Viêtnam. De nombreux cas d'hépatite E ont été décrits en Europe et en Asie après consommation de viande de porc ou de gibier contaminée. La contamination par contact direct avec le réservoir animal a été également documentée. Toutefois, dans les pays industrialisés, la contamination par voie hydrique ne peut être exclue. En effet, le VHE a été détecté dans les eaux de rivière, dans les eaux usées et dans les fruits de mer. En France, la séroprévalence des anticorps anti-VHE chez les donneurs de sang est de 22%.

2.3. Transmission parentérale

Il a été montré que des patients pouvaient être contaminés suite à une transfusion sanguine aussi bien dans les pays en développement que dans les pays industrialisés.

3. Physiopathologie

La pathogénèse de l'hépatite E est encore mal connue. Le VHE se réplique principalement dans les hépatocytes mais d'autres tissus pourraient être impliqués. La présence d'intermédiaires de réplication (brins négatifs d'ARN) au niveau de l'intestin grêle, du colon et des ganglions lymphatiques chez le porc suggère une réplication du VHE dans ces compartiments. Le virus pourrait se multiplier dans le tractus intestinal avant de gagner le foie par voie sanguine. Les mécanismes d'entrée du virus impliquent un attachement sur les cellules cibles par l'interaction avec des protéoglycanes à héparane sulfate. Le récepteur d'entrée de haute affinité n'est pas encore identifié. L'entrée dans la cellule s'effectue par endocytose médiée par le système clathrine. La réplication se déroule dans le cytoplasme. A partir du brin positif de l'ARN viral, il y a traduction de la polyprotéine codée par ORF1. Il n'est pas encore établi si cette polyprotéine est clivée. La polymérase virale synthétise des ARN génomiques et subgénomiques permettant la traduction des protéines structurales ORF2 et ORF3. La libération du virus détourne la voie d'exocytose de la cellule. Le virus est retrouvé au sein des corps multivésiculaires conduisant à la libération dans la bile et le sang d'un virus associé à des lipides. L'action détergente de la bile associée à l'action des enzymes digestives conduit à l'excrétion dans les selles des patients infectés d'un virus nu.

4. Clinique

4.1. Hépatite E aiguë

Le VHE est responsable d'infections asymptomatiques dans la majorité des cas. Les formes symptomatiques peuvent parfois être des formes fulminantes. Durant les épidémies, la mortalité varie de 0,5 à 4,0%.

Dans les pays en développement, les cas d'hépatite E aiguë concernent plutôt l'adolescent et l'adulte jeune, avec une prédominance masculine. Plusieurs études ont décrit une fréquence et une gravité supérieures de l'infection par le VHE chez la femme enceinte. Le taux de létalité est d'environ 30% lorsque l'infection survient au cours du 3^{ème} trimestre. L'infection par le VHE au cours de la grossesse est associée à des avortements spontanés plus élevés, une plus grande mortalité intra-utérine, une prématurité des enfants, un petit poids de naissance et une plus grande mortalité périnatale.

Dans les pays industrialisés, le VHE touche préférentiellement les hommes de plus de >55 ans. La surinfection par le VHE sur une hépatopathie existante peut entraîner une décompensation sévère.

La durée d'incubation de la maladie varie de 15 à 60 jours. L'ictère et l'asthénie sont les 2 symptômes les plus fréquemment retrouvés au cours d'une hépatite E aiguë. La phase pré-ictérique dure de 1 à 27 jours et est marquée par une symptomatologie principalement digestive (douleurs abdominales, nausées, vomissements). Le début de la phase ictérique, brutal, est marqué par l'apparition d'un ictère, des urines foncées et des selles décolorées. Cette phase dure de 10 à 24 jours. Sur le plan biochimique, on observe une élévation des aminotransférases, associée fréquemment à une élévation de la bilirubine (Figure 2). La cytolyse hépatique est liée à la réponse immune cytotoxique car le virus n'est pas lytique. L'évolution est ensuite spontanément favorable.

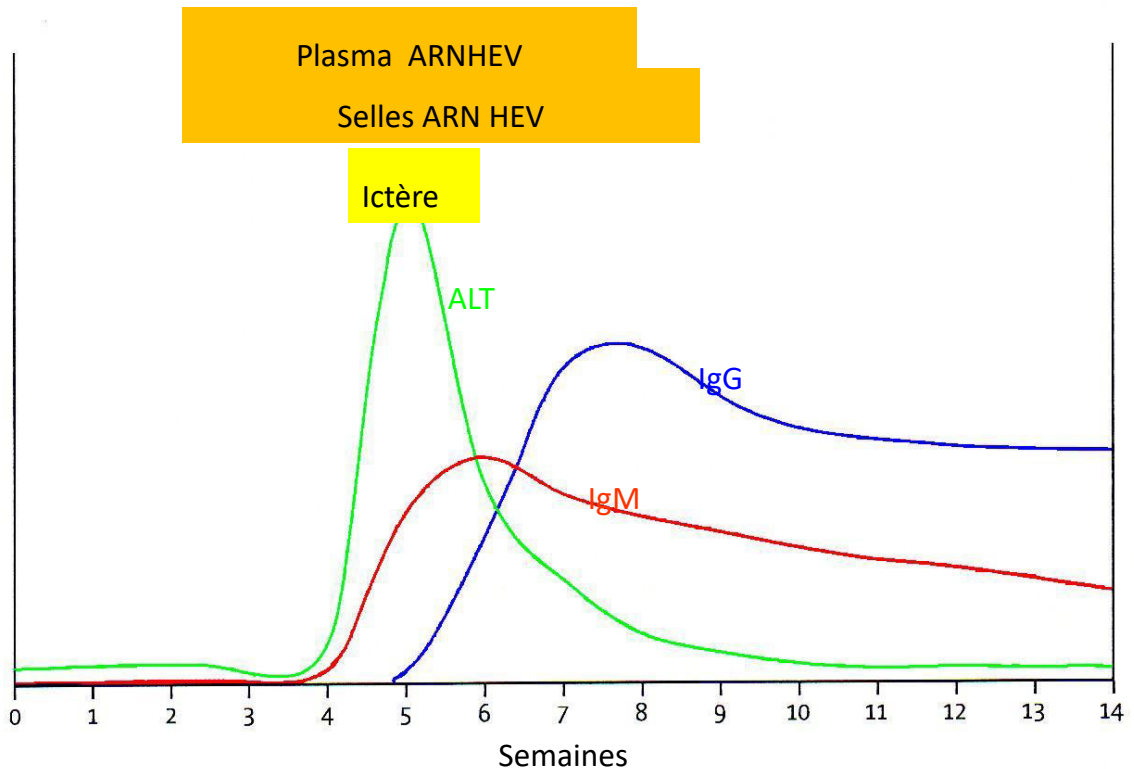


Figure 2 : Evolution des paramètres biologiques lors de l'infection par le virus de l'hépatite E.
Ig : immunoglobuline ; VHE : virus de l'hépatite E.

4.2. Hépatite E chronique

Les patients immunodéprimés, notamment les patients transplantés d'organes solides, les patients atteints d'hémopathies malignes et les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) avec un faible nombre de lymphocytes T CD4 (<250/mm³) développent une infection chronique dans environ 60% des cas. Seules des souches zoonotiques (génotypes 3, 4 et 7) ont été associées à des infections chroniques.

Le passage à la chronicité est défini par la persistance du virus dans les prélèvements sanguins pendant plus de 3 mois. Chez ces patients, l'élévation des aminotransférases est souvent moins importante que chez les patients immunocompétents. La persistance du VHE conduit à une progression rapide de la fibrose hépatique et pouvant évoluer vers une cirrhose.

4.3. Manifestations extra-hépatiques

Des manifestations neurologiques ont été décrites chez les patients immunocompétents ou immunodéprimés. Leur fréquence au stade aiguë ou chronique est estimée à environ 15% des cas. Les atteintes neurologiques les plus fréquentes sont le syndrome de Parsonage-Turner (amyotrophie névralgique) et le syndrome de Guillain-Barré mais des méningo-encéphalites ou des névrites ont été également décrites.

D'autres manifestations extra-hépatiques ont été décrites au cours des infections aiguës ou chroniques par le VHE, comme des thrombopénies, des anémies hémolytiques, des pancréatites et des glomérulonéphrites.

5. Diagnostic virologique

Une hépatite aiguë doit être suspectée devant une élévation des aminotransférases associée ou non à la présence d'un ictère. Les tests sérologiques et moléculaires permettent de préciser l'étiologie de l'hépatite. Compte tenu des connaissances actuelles, la recherche des marqueurs du VHE doit être réalisée au même titre que celle des marqueurs du virus de l'hépatite A, B ou C.

5.1. Diagnostic indirect

La figure 2 présente la cinétique des marqueurs du VHE au cours de l'infection aiguë. Les IgM apparaissent précocement au début de la phase aiguë et peuvent persister pendant 3 à 9 mois. Les IgG apparaissent peu de temps après les IgM et persistent habituellement plusieurs années. L'existence d'un seul sérotype permet l'utilisation de protéines isolées du génotype 1 pour la recherche des anticorps anti-VHE quel que soit le génotype à l'origine de l'infection.

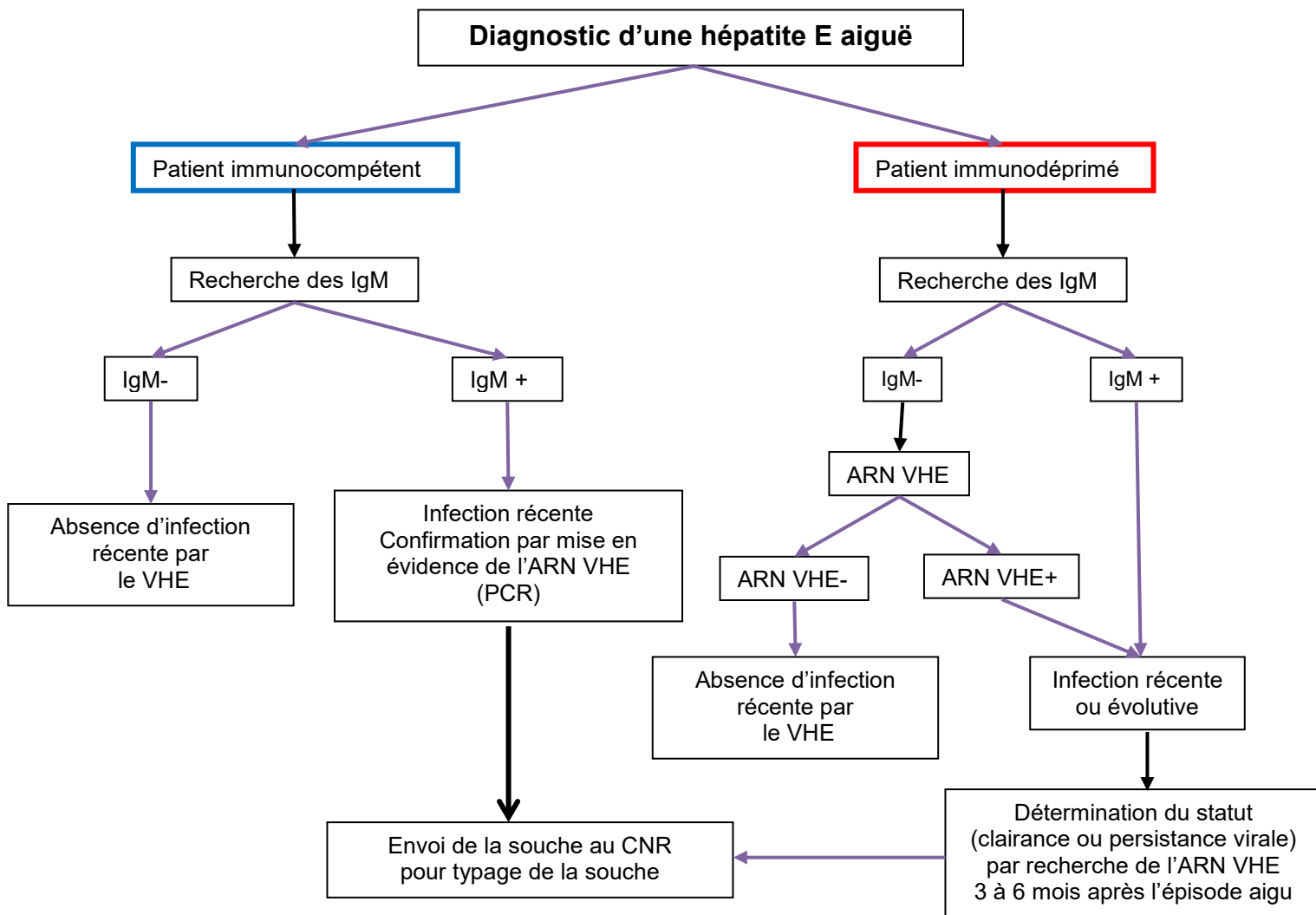
Les IgM sont donc les marqueurs d'une infection aiguë. Les trousse disponibles ont une bonne sensibilité (>92%) et une très bonne spécificité (>99.5%).

Les IgG sont les marqueurs d'une infection ancienne. Plusieurs trousse permettent la détection des IgG mais leur performance est très hétérogène en terme de limite de détection (0,25 unités OMS/ml à 2,5 unités OMS/ml). Le seuil de protection contre une infection par le VHE reste à établir.

5.2. Diagnostic direct

L'ARN viral est présent dans le plasma et les selles des patients infectés au moment de la phase aiguë. La phase virémique est relativement brève (environ 4 semaines). L'excrétion virale dans les selles peut être prolongée pendant plus de 2 semaines alors que la virémie n'est plus détectée. La détection de l'ARN viral dans le plasma et les selles des patients infectés lors de la phase aiguë peut être réalisée par RT-PCR pour confirmer le diagnostic et déterminer le génotype.

Algorithme diagnostique



Chez l'immunocompétent, la mise en évidence des IgM anti-VHE permet habituellement de poser le diagnostic d'hépatite E aiguë. La sensibilité des tests sérologiques étant moins bonne chez l'immunodéprimé, la recherche de l'ARN viral dans le plasma ou les selles est indispensable. Si l'ARN viral persiste au-delà de 3 mois, l'élimination spontanée du virus est peu probable et une intervention thérapeutique doit être envisagée. La quantification de l'ARN viral dans le sang et les selles sera utilisée pour le suivi thérapeutique des patients traités pour leur infection chronique

6. Traitement

Chez les patients transplantés d'organes solides développant une infection chronique, l'allègement du traitement immunosuppresseur, lorsque cela est possible, est envisagé en première intention. Il permet à lui seul l'éradication du virus dans environ un tiers des cas. L'effet antiviral sur le VHE de l'interféron- α et celui de ribavirine ont été démontrés. Cependant, l'IFN ne peut être utilisé après une transplantation de rein, de cœur ou de poumon car il augmente le risque de rejet aigu. Ainsi, compte tenu de son administration par voie orale, la ribavirine, administrée en monothérapie, apparaît comme la molécule de choix pour le traitement d'une hépatite E chronique. Le suivi virologique 3 mois après l'arrêt d'un traitement permet d'objectiver l'éradication du virus. Chez des patients transplantés chroniquement infectés par le VHE, le traitement par ribavirine pendant une durée médiane de 3 mois à la posologie initiale de 600 mg/jour a permis une réponse virologique soutenue chez environ 80% des patients. En cas d'échec, des mutations dans la polymérase virale ont été identifiées. Celles-ci ne modifient pas la sensibilité du virus à la ribavirine mais augmentent la capacité répliquative du virus. Les mécanismes impliqués dans l'échec au traitement restent à établir.

Enfin, la ribavirine pourrait s'avérer utile au stade aigu en cas d'hépatite E sévère chez les patients ayant une hépatopathie préexistante. Cependant, le bénéfice clinique dans ces situations n'a pas été démontré.

7. Prophylaxie-vaccinations

Dans les pays en développement, l'eau contaminée est à l'origine des épidémies liées au VHE. De même, il est reconnu que les porcs et d'autres animaux excrètent de grandes quantités de virus dans leurs fèces, posant ainsi un problème environnemental et de sécurité alimentaire.

7.1. Hygiène

Hygiène individuelle

Les infections peuvent être réduites en améliorant les conditions sanitaires. Le lavage efficace des mains est la première mesure préventive à l'échelle individuelle. Limiter la consommation de viande contaminée crue ou insuffisamment cuite constitue une autre mesure efficace. Une cuisson suffisante des aliments à risque est conseillée. Il a été montré qu'un chauffage des produits alimentaires d'origine porcine à une température interne d'au moins 71°C pendant 20 minutes était nécessaire pour inactiver complètement le virus.

Hygiène collective

L'approvisionnement des réseaux hydriques avec une eau exempte de pathogène devrait être mis en place pour limiter le risque d'exposition. De même, un système efficace de traitement des eaux usées contribuerait à limiter le risque d'épidémie dans les zones où le VHE est endémique.

7.2. Prévention de la transmission par transfusion

L'ARN VHE est recherché pour certaines catégories de plasma car le virus n'est pas inactivé par les solvants-détergents ou l'amotosalène. L'utilisation de plasma ARN VHE négatif permet de garantir la sécurité des patients les plus vulnérables tels que les immunodéprimés. En revanche, il n'y a pas actuellement de dépistage systématique des dons de produits sanguins labiles (culots globulaires et concentrés de plaquettes).

7.3. Vaccin

Un vaccin recombinant basé sur la protéine de capsid du virus (acides aminés 368 à 660 de la protéine de capsid) a été développé mais sa disponibilité est actuellement restreinte à la Chine. L'efficacité clinique dans les études était de 100% après 3 injections.

8. Points clefs à retenir

- Le VHE constitue un problème majeur dans les pays en développement où il est responsable de grandes épidémies et d'une mortalité élevée chez les femmes enceintes
- Le VHE pose également des problèmes importants dans les pays industrialisés : la transmission zoonotique, la transmission par transfusion, le passage à la chronicité chez l'immunodéprimé, les formes sévères en cas de maladies chroniques du foie et les atteintes neurologiques
- Le diagnostic d'une hépatite E aiguë repose sur la recherche des IgM anti-VHE. Chez les immunodéprimés, la recherche de l'ARN viral dans le sang et/ou les selles est indispensable
- Le traitement antiviral de référence des hépatites E chroniques est la ribavirine en monothérapie