



Point de vue

Le virus de l'hépatite E : un virus zoonotique d'origine alimentaire qui menace la santé du patient immunodéprimé

F.M. Ruggeri, Dept. Veterinary public health and food safety, Istituto Superiore di Sanità, Rome

L'hépatite E est une forme aiguë de maladie du foie due au VHE, un virus à ARN qui infecte l'espèce humaine et un grand nombre d'espèces animales dont une notamment, le porc, pourrait en être le principal réservoir. Le génotype 1 du VHE, transmis par voie hydrique, est responsable de grandes épidémies dans les régions en développement, mais la transmission zoonotique et alimentaire de souches appartenant au génotype 3 est signalée en augmentation croissante dans les pays développés, où l'hépatite aiguë se caractérise par des symptômes bénins et une faible mortalité. Depuis peu, le VHE de génotype 3 apparaît comme une menace importante pour les sujets immunodéprimés, notamment les patients ayant subi une transplantation d'organe solide, chez lesquels une évolution vers l'infection chronique du foie et la cirrhose est possible, avec une mortalité élevée. Le mode de transmission chez ces patients reste mal connu.

Le virus et son épidémiologie

Le virus de l'hépatite E (VHE) est un virus à ARN simple brin de la famille des *Hepeviridae* (Meng, 2010; Smith *et al.*, 2014), et présente une capsid non enveloppée constituée d'une seule protéine codée par le cadre ouvert de lecture 2 (ORF2). L'ORF1 code pour les protéines du complexe de réplication virale, qui sont clivées par un mécanisme post-traductionnel, tandis que la protéine ORF3 est toujours orpheline d'une fonction bien définie.

Comme pour d'autres virus à ARN, le taux élevé de mutations au cours de la réplication virale est la principale cause de la grande diversité génomique du VHE, à partir de laquelle il est possible de classer les souches sauvages en au moins sept génotypes établis. Quatre d'entre eux, les génotypes g1 à g4, infectent l'espèce humaine, les souches g3 et g4 étant également connues pour infecter plusieurs espèces animales, notamment le porc, le sanglier, les cervidés, le lapin, et d'autres espèces sauvages. Le regroupement de ces génotypes viraux pour former le nouveau genre *Orthohepevirus A* (Smith *et al.*, 2014) a récemment été proposé. La séquence d'acides aminés d'ORF2 déduite et la forte réactivité croisée constatée dans les essais en laboratoire permettent de supposer que malgré des différences génétiques, les souches de VHE g1 à g4 appartiennent toutes à un seul et même sérotype. Toutefois, l'absence de test de séroneutralisation *in vitro* n'a pas permis d'obtenir une caractérisation antigénique entièrement concluante des souches de VHE.

Chez les animaux tels que le porc, le VHE provoque une infection asymptomatique ou infraclinique du foie, bien que des lésions focales du tissu hépatique puissent être décelées en histologie et en immunohistochimie. L'infection chez les êtres humains se passe différemment : elle peut entraîner une hépatite aiguë de gravité variable, mais dans la plupart des cas la maladie régresse et disparaît en quelques semaines sans avoir causé de lésions permanentes du foie (Aggarwal, 2011). Alors que le taux de létalité de l'hépatite E humaine est compris entre 0,5 et 3 %, chez la femme enceinte le taux d'issues fatales peut approcher 30 % des cas, une atteinte qui semble limitée aux génotypes g1 et g2 du VHE. Cette forme grave a été décrite dans les pays d'endémie ayant un faible niveau d'hygiène et d'assainissement en Afrique, en Asie et en Amérique centrale, où se sont produites à maintes reprises de grandes flambées épidémiques d'origine hydrique dues aux génotypes g1 et g2

du VHE, impliquant plusieurs centaines à plusieurs milliers de cas (Aggarwal, 2011).

Aucun foyer épidémique majeur d'infection à VHE d'origine alimentaire (non hydrique) chez l'homme n'a été signalé à ce jour, bien que l'infection par le VHE g3 soit fréquente chez les porcs d'élevage à l'échelle mondiale, et que la présence d'ARN génomique viral dans le foie et d'autres produits dérivés du porc ait été décrite dans plusieurs études. Néanmoins, la transmission par voie alimentaire a été à l'origine de quelques cas sporadiques et de petits foyers épidémiques d'hépatite E, qui sont pour la plupart associés à des souches de VHE g3 génétiquement apparentées aux souches infectant les porcs. Le regroupement, ou « co-clustering », de séquences nucléotidiques d'origine animale et d'origine humaine d'une même zone géographique, va également dans le sens de la transmission zoonotique de ces virus. Outre le rôle joué par les aliments d'origine porcine, des études spécifiques récentes ont montré une augmentation du risque de contracter une hépatite E aiguë chez les populations côtières du Royaume-Uni et d'autres pays, qui mettent en avant les fruits de mer comme facteur de risque éventuel supplémentaire par transmission alimentaire, sans écarter l'implication possible de l'usage récréatif accru de l'eau de mer.

Le diagnostic de l'infection

La réplication limitée du VHE dans les systèmes *in vitro* a été rapportée aussi bien en culture classique qu'en culture tridimensionnelle, mais l'adaptation des souches virales sauvages pour la production efficace de descendants viraux est encore imparfaite ; le porcelet nouveau-né reste donc le seul modèle animal fiable, bien que problématique, de propagation du VHE *in vivo*. Le diagnostic de l'infection chez l'homme ou chez l'animal repose habituellement sur une épreuve sérologique à la recherche d'anticorps sériques IgM ou IgG spécifiques, au moyen de tests du commerce basés sur des antigènes de la capsid virale g1 ou g3 recombinants. Les tests utilisant des protéines virales recombinantes peuvent être facilement adaptés à l'analyse d'espèces animales différentes, et sont largement indépendants de la souche de VHE infectante en raison de la très large réactivité croisée antigénique intergénomique. Les tests de RT-PCR (transcriptase inverse-amplification génique) et, notamment, de RT-qPCR, sont également largement utilisés pour la détection rapide du virus à la fois dans les laboratoires



Point de vue

de recherche et en pratique hospitalière, bien que la durée limitée de la phase virémique chez l'Homme et chez l'animal et la grande variation nucléotidique au sein des souches de VHE posent un problème pour le diagnostic moléculaire. L'excrétion virale dans les selles a été largement documentée chez le porc, et plus de 30 % des excréments de porcs sont généralement détectés positifs pour le VHE à tout moment dans la plupart des élevages porcins en Europe. Toutefois, l'excrétion du VHE n'a aucune signification pronostique chez le porc, et peut difficilement servir d'indicateur de risque pour l'exposition professionnelle ou pour la chaîne alimentaire. Même si l'hépatite E semble toujours avoir une faible prévalence dans l'espèce humaine dans les pays industrialisés, les tests de sérodiagnostic, plus sensibles, récemment mis sur le marché ont détecté une séroprévalence beaucoup plus élevée chez les Hollandais, les Français et d'autres populations de pays occidentaux : entre 30 et 50 % des donneurs de sang en bonne santé (Slot *et al.*, 2013). Ceci amène à émettre l'hypothèse selon laquelle il existerait une infection silencieuse ou des formes infracliniques de la maladie largement répandues dans les régions « non endémiques » du globe, ce qui cadrerait bien avec le risque élevé de transmission alimentaire que laisse présager la prévalence de l'infection à VHE g3 chez le porc, mis en lumière par les indicateurs cliniques chez l'homme.

Si l'on veut recueillir des données permettant d'évaluer les risques, il est souhaitable d'optimiser encore les méthodes déjà très sensibles de détection de la contamination par le VHE dans les denrées alimentaires consommées crues, notamment les fruits de mer, les légumes et les baies, en plus du porc et du gibier, ou dans l'eau de surface. De même, il faudrait que les systèmes de surveillance de l'hépatite aiguë mis en place intègrent la recherche de marqueurs du VHE à une fréquence régulière, comme c'est le cas pour d'autres virus de l'hépatite.

La maladie chez le patient en bonne santé

Dans les régions développées du globe et notamment les pays européens, les formes cliniques de l'infection à VHE de génotype 1 sont toujours prédominantes et surviennent en cas sporadiques, essentiellement chez des sujets ayant récemment séjourné en pays d'endémie dans d'autres continents, mais un nombre croissant de cas d'infection aiguë par le VHE g3 ont été décrits ces dernières années. Ces derniers sont considérés comme des cas autochtones, et un lien possible avec les aliments à risque, en particulier les produits dérivés du porc, a été évoqué à plusieurs reprises.

Même si l'on connaît des patients pédiatriques atteints d'hépatite E, la maladie et les infections touchent plus particulièrement les hommes adultes, ce qui apparaît de manière plus évidente dans les populations des pays industrialisés et laisse à penser que les facteurs de risque d'infection ne sont normalement pas présents chez les enfants. Les raisons de la fréquence plus élevée de la maladie dans la population masculine ne sont pas connues, mais les activités professionnelles et/ou le mode de vie et des facteurs physiologiques liés au sexe pourraient jouer un rôle.

Tout comme l'infection par le génotype g1 dans les populations occidentales, l'hépatite humaine due aux souches g3 est généralement une affection spontanément résolutive qui dure quelques jours à quelques semaines chez

le patient immunocompétent (Kamar *et al.*, 2012). La période d'incubation est normalement de deux à six semaines et les principaux symptômes vont des nausées et de la fièvre aux vomissements, douleurs abdominales, malaise, voire jusqu'à une hépatomégalie, une asthénie et un ictère qui touchent entre 40 et 75 % des patients. Le taux d'alanine aminotransférase (ALT) varie fortement, mais est plus fréquemment compris entre 1 000 et 3 000 UI/ml de sang, et aucune variation particulière du taux d'ALT ne semble associée au génotype viral infectant. Sur le plan clinique, l'hépatite E peut être mal diagnostiquée et confondue avec une lésion hépatique d'origine médicamenteuse, en particulier chez les personnes plus âgées, et il faut prêter attention à la concomitance possible entre l'apparition des symptômes et l'administration d'une polythérapie pharmacologique.

Les biopsies ne sont généralement pas accessibles, compte tenu de l'évolution bénigne de la maladie chez l'homme dans la plupart des cas, et l'on ne dispose toujours pas de description détaillée des atteintes pathologiques et des mécanismes pathogéniques. Les détails sur l'évolution de l'infection proviennent essentiellement du modèle porcine d'infection expérimentale par le VHE dans quelques études menées chez l'animal ces dix dernières années, mais leur importance est quelque peu limitée par l'absence de symptômes cliniques chez le porc.

Chez la femme enceinte, l'infection par les souches de VHE g1 ou g2 est particulièrement agressive, et pour ces sujets par ailleurs en bonne santé, l'insuffisance hépatique fulminante est une cause majeure de décès, avec un risque particulièrement élevé au cours du dernier trimestre de grossesse, sans compter les complications obstétricales. Les raisons d'une fréquence aussi élevée d'issues négatives sont encore incertaines, mais pourraient être liées d'une part au statut de la tolérance immunitaire à l'égard du fœtus, qui s'accompagne d'une activité réduite des lymphocytes T et d'une diminution de la production de cytokines pendant une bonne partie de la grossesse, et d'autre part à la régulation à la baisse de la présentation de l'antigène, ces deux facteurs pouvant se traduire par des modifications significatives du profil hormonal, en particulier la progestérone et les œstrogènes ainsi que la gonadotrophine chorionique (Kamar *et al.*, 2014).

L'hépatite E chez le patient immunodéprimé

Les cas d'hépatites E fatales et fulminantes sont plus fréquents chez les sujets souffrant de maladie sous-jacente chronique du foie, ou chez les patients ayant une infection active à VIH. Ces dernières années, il a été montré que l'infection par le VHE pouvait également évoluer vers l'hépatite chronique et la cirrhose chez les sujets dont l'état de santé est affaibli, en particulier les personnes ayant reçu une transplantation d'organe (rein, cœur, foie, rein-pancréas, moelle osseuse), les patients ayant une hémopathie traitée par chimiothérapie, et les patients co-infectés par le VIH (Kamar *et al.*, 2012). Dans des circonstances similaires, l'infection par le VHE g3 peut entraîner un excès de mortalité par insuffisance hépatique aiguë ou subaiguë, touchant jusqu'à 10 % des cas. Dans tous ces cas, on peut observer une diminution significative des paramètres du statut immunitaire, qui serait due soit au mécanisme pathogénique de l'agent co-infectant, soit à l'immunosuppression induite par



Point de vue

les agents pharmacologiques. En fait, l'hépatite E chronique est rare chez les patients atteints du Sida sous traitement antirétroviral combiné, très vraisemblablement parce que la thérapie maintient la réponse immunitaire anti-VHE à un niveau efficace.

Il est à remarquer que jamais il n'a été fait état d'infections chroniques associées à des génotypes de VHE autres que g3. Les mécanismes de transmission du VHE chez les patients ayant subi une transplantation d'organe ou une transfusion sanguine ne sont pas complètement élucidés, mais la transmission par consommation d'aliments à haut risque de contamination par le VHE, notamment la viande ou les produits à base de porc crus ou mal cuits, semble aussi importante que dans le cas de l'hépatite E aiguë dans la population en bonne santé (Legrand-Abravanel *et al.*, 2010). Même s'il est peu probable que les aliments présentant un risque supérieur de contamination par le VHE, tels que le porc insuffisamment cuit ou l'eau contaminée, fassent partie du régime du patient transplanté, les nouvelles informations obtenues sur la longue durée d'excrétion du VHE, l'état contagieux prolongé probable des sujets sains, et la grande circulation apparente du VHE parmi les sujets asymptomatiques peuvent, à elles toutes, conforter l'idée qu'une primo-infection par le VHE serait la cause de l'hépatite E aiguë symptomatique et de son évolution vers la chronicité dans cette fraction de la population.

Au vu de la séroprévalence élevée récemment démontrée chez les donneurs de sang, le rôle éventuel de la transfusion sanguine et de l'administration de produits dérivés du sang dans la transmission du VHE ne peut être exclu, même si cette voie de transmission n'a pas encore été clairement mise en évidence. L'infection chronique par le VHE, définie comme la persistance d'ARN viral dans le sérum ou les selles du patient pendant au moins six mois (c'est-à-dire pendant > trois mois après l'infection par le virus) chez les sujets transplantés, évolue vers une maladie chronique du foie et une cirrhose respectivement chez environ 60 % et 10 % des cas, généralement trois à cinq ans après une primo-infection par le VHE. Par conséquent, la survenue d'une hépatite E aiguë chez les transplantés d'organes est considérée comme un facteur de risque majeur de maladie hépatique grave qui doit être soigneusement analysé, et appelle à identifier des mesures de prévention et de lutte efficaces dans cette catégorie de patients.

À l'avenir, la vaccination contre le VHE pourrait devenir un préalable indispensable à un pronostic plus favorable de la

transplantation d'organes, ou un moyen de lutte contre l'hépatite E chez les patients présentant des troubles hépatiques ou immunologiques concomitants. Devant la faible prévalence actuelle de l'infection symptomatique aiguë dans la population saine, il est difficile d'imaginer qu'un large recours à la vaccination contre le VHE serait accepté. Des essais cliniques de phase III portant sur un vaccin recombinant contre l'hépatite E ont été conduits en Chine, montrant une sécurité et une efficacité élevées, et ce vaccin a finalement été homologué pour un usage humain, mais pour l'instant limité à ce pays. Les médicaments antiviraux pourraient également être d'une utilisation précieuse pendant le traitement immunosuppresseur des receveurs de greffes ou en cas de survenue d'une hépatite E aiguë. Il est intéressant de noter que dans un petit nombre d'études, des médicaments tels que la ribavirine et l'acide microphénolique se sont révélés efficaces pour juguler l'infection par le VHE et son évolution possible vers la chronicité. Ce résultat signifie que le développement de protocoles chimiothérapeutiques à base d'antiviraux devrait être encouragé et que des mesures en ce sens sont recommandées.

Références bibliographiques

- Aggarwal R. (2011). Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Res.* 161: 15-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2011.03.017>.
- Kamar N, Bendall R., Legrand-Abravanel F., Xia N.S., Ijaz S., Izopet J., Dalton H.R. (2012). Hepatitis E. *Lancet.* 379: 2477-2488. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61849-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61849-7).
- Kamar N., Dalton H.R., Abravanel F., Izopet J. (2014). Hepatitis E virus infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 27: 116-138. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00057-13>.
- Legrand-Abravanel F., Kamar N., Sandres-Saune K., Garrouste C., Dubois M., Mansuy J.M., Muscari F., Sallusto F., Rostaing L., Izopet J. (2010). Characteristics of autochthonous hepatitis E virus infection in solid-organ transplant recipients in France. *J. Infect. Dis.* 202: 835-844. <http://dx.doi.org/10.1086/655899>.
- Meng X.J. (2010). Recent advances in Hepatitis E virus. *J. Viral Hepat.* 17: 153-161. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2893.2009.01257.x>.
- Slot E., Hogema BM, Riezebos-Brilman A, Kok TM, Molier M, Zaaijer HL. (2013). Silent hepatitis E virus infection in Dutch blood donors, 2011 to 2012. *Euro Surveill.* 18.
- Smith D.B., Simmonds P., Jameel S., Emerson S.U., Harrison T.J., Meng X.J., Okamoto H., Van der Poel W.H., Purdy M.A. (2014). Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *J. Gen. Virol.* 95: 2223-2232. <http://dx.doi.org/10.1099/vir.0.068429-0>.