

COMMUNICATION

L'hépatite E, une menace pour les immunodéprimés

MOTS CLÉS : HÉPATITE CHRONIQUE. SUJET IMMUNODÉPRIMÉ. RIBAVIRINE

Hepatitis E virus infection and immunocompromised individuals

KEY-WORDS : HEPATITIS, CHRONIC. IMMUNOCOMPROMISED HOST. RIBAVIRIN

Vincent MALLET *

L'auteur n'a pas de lien d'intérêt en rapport avec le sujet de l'article. Cependant il a des liens d'intérêt avec BMS, Gilead, Janssen, Merck & Co., Roche, Translational Health Economics Network, Lingha Systems sans rapport avec le sujet.

RÉSUMÉ

Le virus de l'hépatite E (VHE) est omniprésent et hyperendémique dans de nombreuses régions du monde, y compris dans les pays industrialisés. Le VHE se transmet par voie orale. Il peut être transmis par les produits dérivés du sang.

L'infection par le VHE est souvent occulte. Elle est grave chez les personnes âgées, les personnes avec une cirrhose et les personnes immunodéprimées. Des manifestations extra-hépatiques, potentiellement secondaires à un tropisme extrahépatique du VHE, sont de plus en plus rapportées.

Le diagnostic repose sur la détection dans le sérum d'anticorps sériques spécifique de type IgM avec un test sensible chez les personnes immunocompétentes et sur la recherche d'ARN par PCR chez les personnes immunodéprimées.

La ribavirine est un traitement (hors AMM) de l'hépatite chronique E. L'efficacité de la ribavirine n'est pas démontrée pour les autres formes cliniques.

* Université Paris Descartes-Sorbonne Paris Cité ; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Service d'Hépatologie, hôpital Cochin ; Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale unité 1223 ; Institut Pasteur ; Institut Pasteur ; Paris

Tirés à part : Professeur Vincent MALLET, AP-HP, Hôpital Cochin, Service d'Hépatologie ; 27 rue du Faubourg Saint Jacques ; 75014 Paris, France ; e-mail : vincent.mallet@aphp.fr

Article reçu le 24 avril 2017, accepté le 15 mai 2017

SUMMARY

Hepatitis E virus (HEV) is worldwide pandemic. Transmission of HEV is most often oral, via contaminated water or meat. HEV can be transmitted by blood products.

The course of HEV infection is non-specific and most often infraclinical. HEV infection can be associated with severe liver-related complications in the elderly, people with cirrhosis and immunocompromised individuals. Extrahepatic manifestations, potentially linked to extrahepatic tropism of HEV, are increasingly reported.

The diagnosis is based on the detection in the serum of specific IgM antibodies with a sensitive technique or RNA by RT-PCR in immunocompetent and immunocompromised individuals, respectively.

Oral ribavirin is an off-label treatment of chronic hepatitis E. The effectiveness of ribavirin is not demonstrated for other clinical forms.

HISTOIRE DE L'HÉPATITE E

L'histoire de l'hépatite E commence en 1978 dans la vallée du Cachemire en Inde avec la description d'une vaste épidémie (52 000 cas identifiés, 1 700 décès) d'hépatites suite à une baisse du niveau du fleuve Ningli-Nallah.

Le Dr. Khuroo, gastroentérologue en formation dans la région, fut d'emblée frappé par leur sévérité chez les femmes enceintes, dont le service d'urgences de son hôpital était plein. Il publiera ses observations dans *l'American Journal of Medicine* en 1980 en évoquant d'emblée l'existence d'un autre virus des hépatites, distinct des hépatite A et B et des hépatites non-A, non-B post-transfusionnelles.

C'est en 1983 qu'une équipe de chercheurs Moscovites identifie l'agent pathogène à l'occasion d'une épidémie dans un camp militaire basé en Afghanistan. L'histoire raconte que le Dr. Balayan a ingéré les selles de 9 patients, qu'il a développé une hépatite 36 jours après l'ingestion, et qu'il a observé des particules sphériques de 27-30 nm dans ses selles 28, 43, 44, 45 jours après inoculation.

Il fallut 7 ans pour cloner le VHE à partir d'extraits biliaires de singes infectés, le virus étant peu présent dans les selles. On ne cesse depuis de découvrir de nouveaux aspects de ce virus qui, on le sait aujourd'hui, concerne quasiment toutes les espèces de cette planète. [1]

C'est en 2008 que le VHE fait son entrée parmi les causes de maladie chronique du foie. [2]

CLINIQUE/HISTOIRE NATURELLE

Infection aiguë par VHE

La période d'incubation après exposition au VHE va de 2 à 6 semaines. On pense que les sujets infectés commencent à excréter le virus quelques jours avant l'apparition de la maladie et continuent ensuite pendant 3 à 4 semaines. L'infection aiguë

par le VHE est asymptomatique dans la majorité des cas. Le taux d'hépatite E asymptomatique a été de 67 % à l'occasion d'une épidémie à bord d'un bateau de croisière. [3]

L'infection par le VHE est le plus souvent symptomatique chez les adultes jeunes et les femmes enceintes dans les pays en voie de développement. Dans les pays industrialisés, elle est plus souvent symptomatique chez les personnes d'âge mur, particulièrement en cas de maladie du foie sous jacente ou en présence de comorbidités.

L'infection par le VHE est souvent occulte, masquée derrière une ou plusieurs autres pathologies, comme une hépatite auto-immune, une hépatite alcoolique, une hépatite médicamenteuse. Certaines souches de VHE semblent plus virulentes que d'autres, notamment le VHE-4. Aucune rechute n'a été décrite une fois l'infection résolue, même chez les personnes immunodéprimées.

La gravité de l'infection au troisième trimestre de grossesse est caractéristique du VHE-1 et 2. Il n'y a pas de cas d'hépatite grave rapporté chez la femme enceinte infecté par un VHE-3 ou 4. Le mécanisme n'est pas compris. Quelques études suggèrent une réplication du VHE dans le placenta.

Infection chronique par VHE

L'infection chronique par le VHE se développe quasi exclusivement chez les personnes immunodéprimées. Les facteurs de risque sont la greffe d'organe solide et l'allogreffe de moelle. D'une manière plus générale les patients sous immunodépresseurs, notamment ceux sous anticalcineurines, les patients lymphopéniques et ceux avec un taux de CD4 bas, notamment les personnes infectées par le VIH sont à risque de passage à la chronicité. Chez l'immunodéprimé, la fréquence de passage à la chronicité est comprise entre 47-83 % après une infection aiguë par VHE. Les patients immunodéprimés peuvent se réinfecter.

Le mode de présentation est en général aspécifique : il s'agit le plus souvent d'anomalies des tests hépatiques depuis plus de 3 mois. L'infection chronique par le VHE est caractérisée par la rapidité de la progression de la fibrose vers la cirrhose et vers la décompensation par rapport aux autres causes de maladie chronique du foie. Il n'est pas rapporté d'infection chronique par VHE-1 et VHE-2.

Un cas d'infection chronique sans immunodépression apparente a été rapporté dans la littérature. Des infections chroniques chez les singes (> 6 mois) sont décrites avec certaines souches de VHE-4.

Manifestations extra-hépatiques

L'infection aiguë ou chronique par le VHE peut être associée à des manifestations extra-hépatiques. [4] Les associations les plus solidement établies sont les atteintes neurologiques, rénales, hématologiques et pancréatiques. Le mécanisme physio-

TABLE 1. — Facteurs de risque d'hépatite E grave

Femmes enceintes
Décrite dans les pays en voie de développement
Présence de comorbidité
Cirrhose
Immunodépression
Greffe d'organe solide
Greffe de cellules souches hématopoïétique
Lymphopénie
Individus d'âge mur

TABLE 2. — Quand chercher le VHE ?

Hépatite aiguë avec critère(s) de gravité
Hépatite chronique chez une personne immunodéprimée
Manifestation extrahépatique inexplicée
Polyradiculonévrite
Radiculonévrite
Insuffisance rénale
Cytopénie

pathologique n'est pas univoque. Un tropisme extra-hépatique du VHE est rapporté dans des modèles animaux et dans des modèles de culture de cellules humaines *in vitro*. Une compartimentation du VHE dans le liquide céphaloradien de patients virémiques est décrite. Le brin matrice du VHE est détectable dans le placenta des femmes enceintes et dans les reins des patients infectés. Une réponse immunitaire aberrante par réaction antigénique croisée est également possible, notamment au cours du syndrome de Guillain Barré.

Une infection par le VHE doit être recherchée devant un certain nombre de manifestations neurologiques : syndrome de Guillain-Barré, paralysie de Bell, amyotrophie névralgique (syndrome de Parsonage-Turner), myélite aiguë transverse, méningo-encéphalite aiguë. Il faut également penser au VHE devant une pancréatite aiguë ou une glomérulonéphrite membrano-proliférative ou extra-membraneuse inexplicées.

L'infection par le VHE peut également être associée à des manifestations hémato-logiques, notamment une cryoglobulinémie, une gammopathie monoclonale bénigne, une thrombopénie ou une aplasie médullaire.

Diagnostic

Il est impossible de distinguer sur le plan clinique l'hépatite E des autres hépatites virales tant sur le plan aigu que chronique. Le VHE aime se cacher et il faut le chercher dans un contexte d'anomalies des tests hépatiques aigües ou chroniques.

La recherche de VHE est bien évidemment nécessaire en cas de syndrome de cytolysé hépatique aiguë ou chronique mais est également indiquée en présence de manifestations extra-hépatiques, notamment neurologiques, inexplicables. La recherche systématique du VHE chez les personnes à risque d'infection chronique par le VHE, notamment les greffés d'organe solide, n'est pour l'instant, pas recommandée.

Le diagnostic repose sur la détection des anticorps sériques spécifiques de type IgM. Les tests de dernière génération sont les plus sensibles. Les IgM apparaissent en général 2 semaines après le contact et persistent pendant environ 5 mois. Un test rapide est disponible.

Le diagnostic de certitude repose sur la détection du génome du VHE par RT-PCR dans le sang et dans les selles dans lesquelles la recherche de virus est plus sensible. Ce test est particulièrement important chez les personnes immunodéprimées chez qui les tests sérologiques ne sont pas fiables.

Les titres d'anticorps de type IgG ne persistent pas dans le temps. À l'instar des autres hépatites virales, l'infection chronique par le VHE se définit la persistance de l'ARN pendant plus de 6 mois. Chez les personnes immunodéprimées, la persistance de l'ARN au delà de 3 mois est très prédictive d'infection chronique et pour certains, indique le traitement.

Traitement

L'histoire du traitement de l'hépatite E est singulière et en partie Française. L'interféron et la ribavirine, seuls médicaments efficaces, ont tous deux été donnés de manière empirique. On ne connaît pas leur mode d'action. Il n'y a pas d'alternative thérapeutique en dehors de la baisse de l'immunodépression chez le transplanté qui est conseillée en première intention, si le patient peut tolérer ce genre d'intervention.

L'interféron fut donné la première fois par une équipe de Groningen (Pays Bas) à deux patients avec une greffe de foie et une infection chronique par le VHE. Le taux de réponse virologique prolongée (qui correspond, comme pour le virus de l'hépatite C à une guérison virologique) à l'interféron est de l'ordre de 30 % dans de plus larges séries.

La ribavirine fut donnée la première fois à un patient par notre équipe avec une greffe de rein et une patiente avec un déficit primitif en CD4, tous deux souffrant d'une infection chronique par le VHE [7]. L'efficacité de la ribavirine fut confirmée en 2014 dans une cohorte rétrospective Française dirigée par notre équipe et celle de

Nassim Kamar (Toulouse).[5] Elle est de l'ordre de 80 %. C'est le traitement de référence de l'hépatite chronique E.

La ribavirine est en règle générale donnée à la dose de 10 mg/kg par jour pendant 12 semaines. La durée de traitement peut être prolongée en fonction de la réponse virologique du patient. Les patients qui échouent à un premier traitement peuvent être retraités. Des cas d'hépatite chronique E résistantes à la ribavirine sont rapportés. Des mutants de résistance sont décrits mais les corrélations clinico-virologiques ne sont, pour l'instant, pas claires.

Le principal effet secondaire de la ribavirine est une anémie arégénérative liée à une inhibition de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) dans les érythroblastes. L'érythropoïétine peut être une alternative à la baisse de la dose de ribavirine qui semble être associée à une moins bonne réponse virologique. La ribavirine s'accumule en cas d'insuffisance rénale chronique et dans cette situation, des posologies inférieures à 10 mg/kg peuvent être indiquées. Il faut être également vigilant aux interactions médicamenteuses : l'association avec les antipurines (allo-purinol) est notamment contre-indiquée ; la ribavirine doit également être prescrite avec prudence avec d'autres médicaments inhibiteurs de l'IMPDH, comme le mycophénolate mofetyl.

Une infection aiguë par le VHE sans facteur de mauvais pronostic ne nécessite pas de traitement spécifique. Sans savoir si la ribavirine améliore le pronostic des patients avec une infection aiguë sévère par le VHE, on sait que les transaminases se normalisent plus vite sous ribavirine.

On sait que le traitement par ribavirine diminue le risque de passage à la chronicité chez les personnes à risque d'hépatite chronique. La ribavirine a été donnée à des personnes souffrant de manifestations neurologiques associées au VHE. Des cas anecdotiques d'amélioration des symptômes sont rapportés.

Chez la femme enceinte, la ribavirine est contre-indiquée en raison de sa tératogénité potentielle. Cependant, la surmortalité dans ce sous-groupe de patientes, notamment dans les pays endémiques, doit faire discuter son indication au cas par cas.

Pour les patients avec une maladie de foie sous jacente qui font une insuffisance hépatique aiguë sur insuffisance hépatique chronique avec décompensation hépatique l'administration de ribavirine n'est pas systématique. Elle doit être discutée au cas par cas avec le consentement du patient informé des risques et des effets secondaires de la ribavirine.

Deux études cliniques (source ClinicalTrials.gov) sont en cours dans le monde, une sur l'intérêt de la ribavirine contre placebo au cours de l'hépatite fulminante en Inde, une étude Espagnole sur la durée de traitement par ribavirine au cours de l'infection chronique par VHE.

Prévention

L'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail recommande depuis 2009 aux personnes à risque de forme grave, et notam-

ment les femmes enceintes, de ne pas consommer d'aliments potentiellement contaminants, notamment ceux à base de foie de porc, même cuits.

Du plasma 'VHE free' est disponible depuis 2014 pour les patients greffés, mais le risque transfusionnel persiste pour les autres produits dérivés du sang.

Enfin, un vaccin est disponible en Asie du Sud-Est et les données post-AMM suggèrent une grande efficacité dans ces régions où le génotype 1 est prévalent. [6] On ne sait pas si ce vaccin est efficace sur les autres souches.

Conclusion

Le VHE aura 40 ans en 2018. Il ne s'agit plus d'une maladie rare mais de la première cause d'hépatite virale dans le monde. Le virus circule largement dans les pays industrialisés sans que l'on comprenne vraiment comment. L'infection par le VHE est une fonction du temps : dans la région Midi-Pyrénées, 70 % des donneurs de sang dans la tranche 58-65 ans ont des IgG anti-VHE. Un jeune malade greffé à l'âge de 20 ans et vivant dans cette région est à haut risque de développer une infection chronique par le VHE en vieillissant. Il faut donc y penser et le chercher devant tout contexte évocateur.

L'infection par le VHE reste une maladie bénigne dans la majorité des cas. On ne cesse de rapporter de nouvelles associations. On ne trouve que ce qu'on cherche et on ne cherche que ce qu'on connaît. Il faut savoir chercher une infection occultée par le VHE en présence de symptômes inexplicables associés à une hépatite. Le niveau de preuve d'un tropisme extra-hépatique du VHE augmente. Pour certains neurologues, le VHE s'apparenterait plutôt aux virus neurotropes qu'aux virus hépatotropes.

RÉFÉRENCES

- [1] Khuroo MS. Discovery of hepatitis E: the epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. *Virus Res.* 2011;161(1):3-14.
- [2] Kamar N, Selves J, Mansuy J-M, Ouezzani L, Peron J-M, Guitard J, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2008;358(8):811-7.
- [3] Said B, Ijaz S, Kafatos G, Booth L, Thomas HL, Walsh A, et al. Hepatitis E outbreak on cruise ship. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(11):1738-44.
- [4] Pischke S, Hartl J, Pas SD, Lohse AW, Jacobs BC, van der Eijk AA. Hepatitis E virus infection beyond the liver? *J Hepatol.* 2016.
- [5] Kamar N, Izopet J, Tripon S, Bismuth M, Hillaire S, Dumortier J, et al. Ribavirin for Chronic Hepatitis E Virus Infection in Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 2014;370(12):1111-20.
- [6] Teshale E, Ward JW. Making hepatitis E a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med.* 2015;372(10):899-901.
- [7] Mallet V, Nicaud E, Sultanik P., Chakvetadze C., Tesse S., Thervet E., et al. Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E. *Ann Intern Med.* 2010;153(2):85-9.

