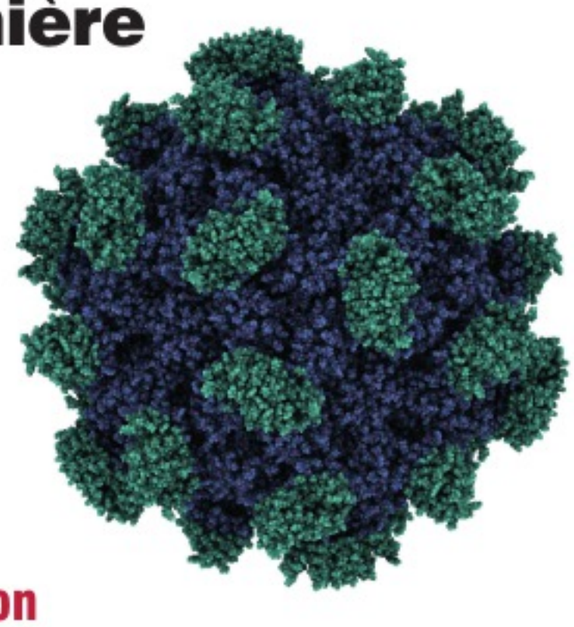
Le courrier de la biologie médicale

Laboratoire de biologie médicale multi-sites BARLA

mai 2016

info actualités

Hépatite E : une zoonose méconnue, première cause d'hépatite aiguë en France [1]

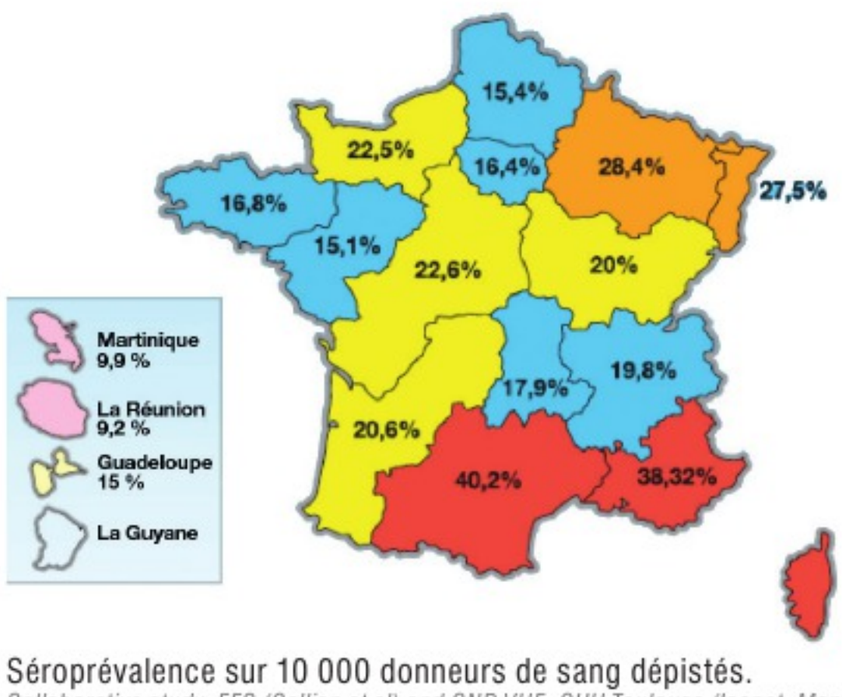


La compréhension de ce virus a énormément changé depuis 30 ans, justifiant certaines maladies hépatiques et extra-hépatiques jusqu'alors non expliquées et révélant une moyenne de prévalence de 23% en France.

Le virus de l'hépatite E (VHE) est un virus à ARN simple brin, appartenant à la famille des *Hepeviridae*. La transmission s'effectue par la consommation d'eau contaminée dans les pays à ressources limitées alors que dans les pays industrialisés, la consommation de viandes insuffisamment cuites ou le contact direct avec des animaux infectés apparaissent comme les principaux facteurs de risque, faisant du VHE un agent zoonotique avéré [2]. C'est un virus à transmission entérique responsable d'hépatites aiguës pouvant être sévères chez la femme enceinte et chez les personnes présentant une maladie chronique du foie. La persistance du virus a été décrite chez les patients immunodéprimés et les formes chroniques peuvent conduire à des fibroses hépatiques rapidement progressives.

Epidémiologie en France

Les cas autochtones de génotype 3F représentent actuellement la grande majorité des hépatites E diagnostiquées en France. L'hépatite E aiguë est plus fréquente que l'hépatite A et le sud-ouest de la France est hyper-endémique [3] du fait des habitudes alimentaires. La positivité de la sérologie anti-VHE (séroprévalence) a longtemps été sous-estimée (1 à 16 %) du fait de l'utilisation par le passé de tests de dépistage peu sensibles. Avec les tests sensibles de nouvelle génération actuellement disponibles, la séroprévalence est de 15 à 40 % dans la population adulte, en fonction des régions, avec une moyenne de 23% en France.Il existe un gradient nord-sud de l'incidence des infections, 85 % des cas étant observés dans la moitié sud du pays. La séroprévalence est très faible chez les enfants de moins de 3 ans [4]. Les hommes de plus de 55 ans sont les plus touchés.



Séroprévalence sur 10 000 donneurs de sang dépistés.
Collaborative study, EFS (Gallian et al) and CNR VHE, CHU Toulouse (Isopet, Mansuy et al) 2014

Modes de transmission

Une des sources d'infections majeures actuellement reconnue dans la survenue d'hépatites E autochtones est liée à une particularité : le VHE est le seul virus hépatotrope possédant un réservoir animal. Le porc serait le réservoir principal pour les génotypes 3 et 4 mais aussi le sanglier et les cervidés. La cuisson à basse température ne permet pas d'éliminer le risque de contamination de l'aliment par le VHE. Ainsi, l'ingestion de viande crue ou insuffisamment cuite (salaisons de porc, figatelli ou produits de chasse) et le contact avec le réservoir domestique et sauvage sont impliqués dans de nombreux cas autochtones. D'autres sources alimentaires sont évoquées : consommation d'eau de forage privé, consommation de coquillages [5].
Le VHE est excrété dans les selles mais la transmission interhumaine est exceptionnelle, contrairement à l'hépatite A où le risque de survenue de cas secondaires est très élevé. La transmission parentérale post transfusionnelle a été également rapportée.

Clinique

Infection aigë par le VHE

Le virus de l'hépatite E est responsable d'hépatites aiguës le plus souvent asymptomatiques et spontanément résolutives. Lorsque l'infection est symptomatique, l'ictère et l'asthénie sont les 2 symptômes les plus fréquemment retrouvés. Après une incubation de 3 à 6 semaines, une phase prodromique pré-ictérique dure 3-4 jours (parfois 10 jours) associant divers troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements et douleurs abdominales. Suit une phase ictérique (75 %) survenant brutalement avec malaise, anorexie (45%), syndrome pseudo grippal (40%), douleurs abdominales, urines foncées et selles mastic, qui régresse spontanément après 12 à 15 jours. La sévérité de l'infection augmente avec l'âge.
Chez les patients avec une maladie du foie préexistante, la survenue de décès suite à une infection à VHE génotype 3 est causée par une défaillance aiguë ou subaiguë du foie.
Des manifestations extra-hépatiques ont été décrites :

- complications neurologiques (6%) [3] :
- syndrome de Parsonage-Turner, syndrome de Guillain-Barré, méningo-encéphalites ou névrites, thrombopénies, pancréatites aiguës, glomérulonéphrites [6, 7].

Infection chronique par le VHE

Contrairement à l'hépatite A, des cas d'hépatites E chroniques ont été décrits chez les patients immunodéprimés, notamment les patients

transplantés d'organes solides, les patients atteints d'une hémopathie recevant une chimiothérapie, ou les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) avec un faible nombre de lymphocytes T CD4 [8]. Le passage à la chronicité est défini par la persistance du virus pendant trois à six mois après l'épisode aigu, mis en évidence par la recherche de l'ARN du VHE dans le sang. Chez les patients transplantés d'organes, une évolution vers la chronicité est observée dans 60 % des cas, avec 2 facteurs de risque principaux : l'utilisation du tacrolimus (par rapport à la ciclosporine A) et une thrombopénie [9]. Les ré-infections sont possibles.

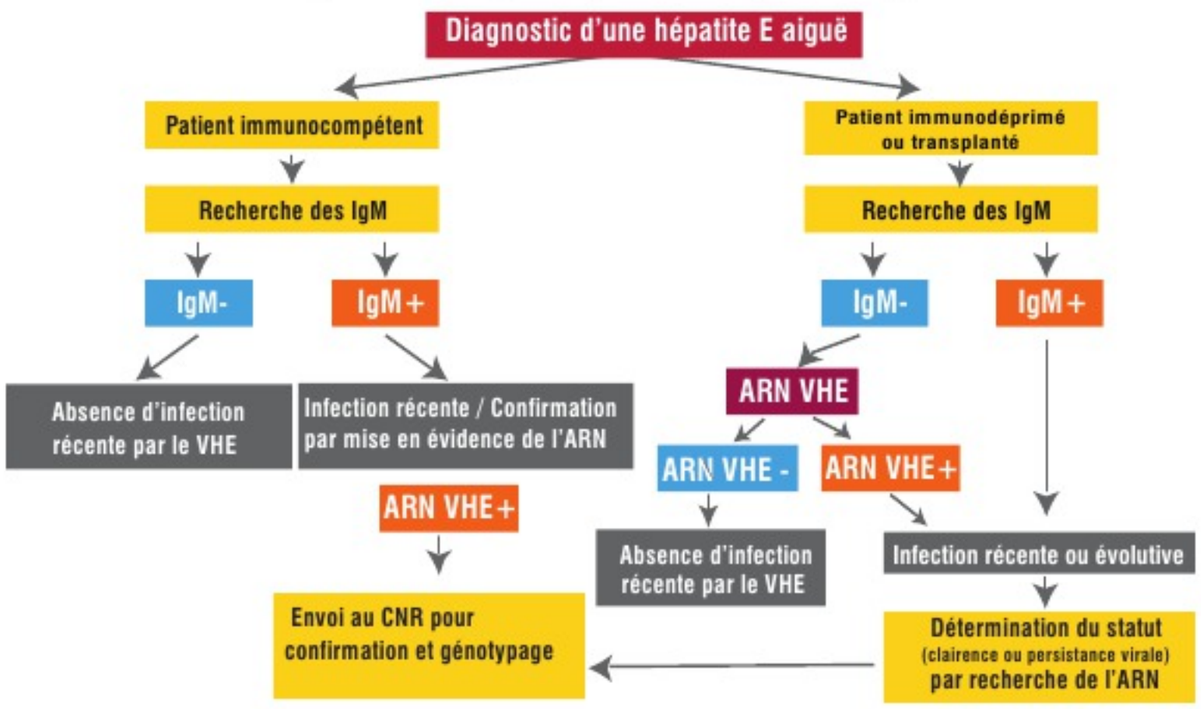
Diagnostic

Une hépatite aiguë doit être suspectée devant une élévation des transaminases, même minime, associée ou non à la présence d'un ictère. Le retour à des taux normaux est observé dans un délai de 2 à 3 mois au cours de la phase de guérison. 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 [10].
Le diagnostic de l'infection par le VHE repose en première intention :

- chez l'immunocompétent, sur la recherche d'IgM anti-VHE dans le sang, qui permet habituellement de poser le diagnostic d'hépatite E aiguë.
- chez l'immunodéprimé, la réponse immunitaire étant faible, la recherche d'IgM anti-VHE dans le sang doit être complétée, de manière indispensable, par la recherche d'ARN viral dans le plasma ou les selles.

La phase virémique est relativement brève (2 semaines) mais l'excrétion virale dans les selles peut durer 4 semaines. La virémie peut être intermittente et en l'absence de détection d'ARN viral dans le sang, sa recherche dans les selles doit être réalisée avant de pouvoir conclure à une clairance virale.

Algorithme diagnostique d'une hépatite E aiguë [12]



Traitement

Le traitement de la phase aiguë de l'infection reste symptomatique, en prenant soin d'éviter tout médicament susceptible d'induire une hépatotoxicité surajoutée. Des patients avec ou sans maladie chronique du foie préexistante avec une infection VHE aiguë sévère ont été traités avec succès par une monothérapie à la ribavirine [3]. En cas de forme fulminante et en dernier recours, la transplantation hépatique peut être envisagée.
Le traitement de première intention d'une infection chronique chez le transplanté commence par l'allègement du traitement immunosuppresseur, lorsque cela est possible (éradication du virus dans 32 % des cas) [11].
La ribavirine, administrée par voie orale, en monothérapie pendant 3 mois apparait comme la molécule de choix pour le traitement d'une hépatite E chronique (inhibition de la réplication virale par un mécanisme d'action encore inconnu) [12].
Le suivi virologique 3 mois après l'arrêt du traitement par la recherche de l'ARN du VHE permet d'objectiver l'éradication du virus dans 80% des cas.

Démarche médico-légale

L'hépatite E n'est pas une maladie à déclaration obligatoire mais il existe un système de surveillance renforcée proposée par l'InVS et le Centre national de référence (CNR). Le CNR dispense aussi expertise et conseils : laboratoire de virologie, Hôpital Purpan IFB 330 avenue de Grande Bretagne 31059 Toulouse Cedex 9. Tel : 05 67 69 04 24.
izopet.j@chu-toulouse.fr http://www.cnrvha-vhe.org/

Prévention

La prévention de la transmission de la maladie en France est basée sur les recommandations classiques pour les maladies à transmission féco-orale [13] :

- Hygiène : lavage des mains lors des activités de la vie quotidienne ;
- Non consommation d'eau non traitée (eau de puits, de torrent) ;
- Pour les personnes à risque de développer une forme grave d'hépatite E : ne pas consommer, même cuits, les produits les plus à risque et dont la transmission alimentaire a été démontrée : produits à base de foie cru de porc (saucisses de foie fraîches ou sèches, foie sec, figatelli et quenelles de foie), produits à base de sanglier ou de cerf (viandes et abats).
- Pour tous : une cuisson à cœur de ces aliments par température interne minimum de 71°C pendant 20 minutes est nécessaire pour inactiver complètement le VHE [12].
- En cas de contact avec des carcasses ou des animaux vivants (porc, sanglier, cerf) en loisir ou professionnel, respecter les bonnes pratiques d'hygiène des mains, de la tenue, du comportement, des locaux et du matériel. Une alerte de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments a été émise en ce sens en 2009 (AFSSA – Saisine n°2009-SA-0101).

Durant un voyage dans un pays à ressources limitées, la prévention des cas importés repose sur les recommandations aux voyageurs sur les risques entériques du Haut conseil de santé publique.

Vaccination

Il n'existe actuellement aucun vaccin commercialisé en France. En revanche, le vaccin HEV 239 est actuellement commercialisé en Chine (protection de 100% après 3 injections). Aucun cas d'hépatite E n'a été rapporté chez les patients vaccinés après 13 mois de suivi [14].

memo HEV

> *Comme l'infection par le VHE est le plus fréquemment asymptomatique (67 %)[15], il convient, devant toute augmentation inexpliquée des ALAT, même minime, de prescrire une sérologie hepatite E. L'analyse doit faire l'objet d'une prescription explicite.*
> *Chez l'immunodéprimé il faut compléter par une recherche d'ARN viral dans le plasma ou les selles.*
> *Le suivi virologique de l'infection chronique est réalisé par la recherche d'ARN viral et il doit être poursuivi 3 mois après l'arrêt du traitement.*

Sérologie IgM anti-VHE : B70, code NABM 1743
ARN viral dans le sang ou les selles : non remboursé

Sources
1. Pr V. Mallet, « Hépatite E, première cause d'hépatite aiguë en France », Medscape France, 04 novembre 2013.
2. L'hépatite E : une infection virale de mieux en mieux connue, S. Lhomme, F. Abravanel, S. Chapuy-Regaud, M. Dubiois, J.-M. Mansuy J.-M. Péron, L. Rostaing, N. Kamar, J. Izofet, feuillets de Biologie Vol LIV N° 312 - Mai 2013
3. www.thelancet.com Published online April 30, 2012 Résumé de m!'article original Hépatite E Nassim Kamar, Richard Bendall, Flornce Legrand-Abravanel, Ning-Shao Xlia Samreen Ijaz, Jacques Izopet, Harry R Dalton.
4. institut National de recherche et de sécurité http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/%28allDocParRef%29 FCHEPATITEE?OpenDocument
5. RFL, Décembre 2012 N°447, Quand rechercher une infection par le virus de l'hépatite E.
6. Aggarwal R. Clinical presentation of hepatitis E. Virus Res 2011 ; 161 (1) : 15-22.
7. Kamar N, Bendall RP, Péron JM, Cintas P, Prudhomme L, Mansuy JM, Rostaing L, Keane F, Ijaz S, Izopet J, Dalton HR. Hepatitis E virus and neurologic disorders. Emerg Infect Dis 2011 ; 17 (2) : 173-9.
8. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. N Engl J Med 2009 ; 361 (10) : 1025-7.
9. Kamar N , Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, Dumortier J, Cannesson A, Cassuto-Viguier E, Thervet E, Conti F, Lebray P, Dalton HR, Santella R, Kanaan N, Essig M, Mousson C, Radenne S, Roque-Afonso AM, Izopet J, Rostaing L. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. Gastroenterology 2011 ; 140 (5) : 1481-9.).
10. Péron JM, Mansuy JM, Poirson H, Bureau C, Dupuis E, Alric L, Izopet J, Vinel JP. Hepatitis E is an autochthonous disease in industrialized countries. Analysis of 23 patients in South-West France over a 13-month period and comparison with hepatitis A. Gastroenterol Clin Biol 2006 ; 30 (5) : 757-62.
12. Presse med 2015, la presse médicale tome 44 n°3 mars 2015 le virus de l'hépatite E.
13. Fiche prévenir l'hép E http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Fiche_Hepatite_E.pdf
14. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, Wang H, Yang CL, Jiang HM, Cai JP, Wang YJ, Ai X, Hu YM, Tang Q, Yao X, Yan Q, Xian YL, Wu T, Li YM, Miao J, Ng MH, Shih JW, Xia NS. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled.
15. http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatites-virales/Hepatite-E/Points-sur-les-connaissances

BARLA
Biologistes Associés Regroupant des Laboratoires d'Analyses

Contact information : Brigitte Mathis
brigitte.mathis@labo-barla.eu
Tél : 06 16 76 83 64

Contact médical : Dr Cécile Martaresche
cecile.martaresche@labo-barla.eu
Tél : 04 92 00 43 20

Thorax, 20 rue de la Douanne 54000 Nancy contact@thorax-groupe.com - Imprimerie
...pandiani@labco.eu - Maquettage : la plume blanche, contact@laplumeblanche.com - Imprimerie
...lication : Dr Didier Benchetrit, didier.benchetrit@labco.eu - Directrice éditoriale : Dr Lilli Pandiani, lilli.pandiani
...teville 75010 - Rédaction : Dr Anne Duterrail, Dr Lilli Pandiani, et Brigitte Mathis avec la contribution de Dr Nicolas Soustelle et Pr René Masseyeff.
ISSN 2271-9954 - Dépot légal : au numéro - Directeur de publication
Numéro 5 - gratuit - Editeur : GIE Labco Gestion 60 rue d'Hauteville