

L'HÉPATITE E : une hépatite du Tiers-Monde présente en Belgique

M. SEIVERT (1), J. BELAICHE (2), J. DELWAIDE (3)

RÉSUMÉ : Le virus de l'hépatite E (VHE) est la seconde cause d'hépatite virale aiguë à transmission féco-orale dans le monde. Ce virus a une vaste répartition mondiale et se manifeste sur un mode épidémique ou endémo-sporadique dans un grand nombre de pays en voie de développement. Les cas d'infection par le VHE rencontrés dans les pays industrialisés sont habituellement attribués à l'importation du virus des régions endémiques, mais de plus en plus de cas sont considérés comme étant une forme zoonotique de l'infection, transmise par la race porcine. L'infection par le virus E peut se compliquer dans 1 à 4% des cas d'une hépatite fulminante mortelle. Cette fréquence atteint 20% si l'infection survient chez les femmes enceintes en fin de grossesse. Le diagnostic d'hépatite E repose sur la sérologie et, surtout, sur la mise en évidence du virus par RT-PCR dans les selles et le sang. Malheureusement cette technique est encore difficilement accessible en Belgique. Il n'existe aucun traitement pour cette affection, seules des mesures prophylactiques d'hygiène et d'assainissement de l'eau permettent actuellement de combattre les épidémies. Cependant, un vaccin en fin de phase d'étude a récemment montré des résultats très prometteurs en termes d'efficacité et de sécurité.

MOTS-CLÉS : Hépatite E - Génotype - Épidémiologie - Diagnostic

HEPATITIS E : A THIRD WORLD'S HEPATITIS FOUND IN BELGIUM
SUMMARY : Hepatitis E virus is the second cause of acute viral hepatitis of oral-fecal origin in the world. This virus has a vast distribution throughout the world and manifests itself either in epidemic or endemic-sporadic form in many developing countries. Usually, the cases of HEV infection in industrialized countries are observed after a history of travel in an endemic area. However, an increasing number of cases have been attributed to a HEV zoonotic form transmitted by swine. HEV infection can lead to deadly fulminant hepatic failure in 1-4% in the common population, but the mortality incidence reaches 20% in case of third trimester pregnant women infection. The diagnosis of HEV infection can be made using serological tests but today, RT-PCR is considered as the gold standard test. Unfortunately, this technique is not widely available in Belgium yet. There is no treatment for HEV infection, only prophylactic measures as hygiene and sewage treatment can stop epidemics. Recently, a new vaccine, still in research phase, has showed promising outcomes.

KEYWORDS : Hepatitis E - Genotype - Epidemiology - Diagnosis

INTRODUCTION

L'hépatite liée au virus E (VHE), jadis appelée hépatite féco-orale non-A non-B, est l'une des principales causes d'hépatites aiguës dans de nombreux pays en voie de développement en Asie Centrale, en Asie du Sud-Est, dans le Nord et l'Ouest de l'Afrique ainsi qu'au Mexique. L'infection par le virus E a été décrite la première fois en 1983 par Balayan et coll. qui observèrent des particules d'allure virale en microscopie électronique sur des selles de patients soviétiques souffrant d'hépatite non-A non-B (1). En 1990, les progrès de la biologie moléculaire ont permis à Reyes et coll. de réaliser le clonage du génome viral, identifiant ainsi le virus E (2).

La présence d'infection par le VHE dans les pays non à risque a longtemps été attribuée à des cas importés des régions endémiques. Cependant, depuis quelques années, un nombre croissant de cas autochtones d'hépatite E (infection contractée dans un pays situé en zone non endémique) a été rapporté dans plusieurs pays industrialisés dont certains en Europe, y compris en Belgique.

VIROLOGIE

Le VHE est un petit virus non encapsulé, monocaténaire de la famille des Caliciviridae. Son génome, composé de 7.194 nucléotides d'ARN, comporte 3 gènes partiellement chevauchants et relativement stables appelés ORFs (Open reading frames). Le gène ORF1, le plus important des trois, code pour plusieurs polyprotéines impliquées dans la réplication du génome (hélicase et ARN polymérase). Le gène ORF3 code pour des protéines intracellulaires permettant d'encrenner la machinerie de réplication virale à son hôte par l'intermédiaire du cytosquelette. Enfin, le gène ORF2 code pour des polyprotéines structurelles et des protéines de la capside contenant les principaux épitopes viraux. C'est également au niveau du gène ORF2 que se situent les variantes permettant de diviser le VHE en 4 génotypes ayant chacun une répartition géographique propre (3).

Le génotype 1 du virus E se retrouve majoritairement en Asie du Sud-Est, en Asie du Nord, en Asie Centrale (Chine, Pakistan, Inde) ainsi qu'en Afrique. Le génotype 2 se retrouve surtout au Mexique et dans certains pays africains. Le génotype 3 constitue un groupe à part, hétérogène au niveau génomique, reprenant les souches présentes aux Etats-Unis et les cas autochtones découverts en Europe. Il est également important de remarquer que la majorité des souches infectant les espèces animales dans le monde

(1) Etudiant en Médecine, Université de Liège.

(2) Professeur Ordinaire, (3) Professeur, Chef de Clinique, Service de Gastroentérologie, CHU Sart Tilman, Liège.

(porcs, singes,...) fait elle aussi partie du génotype 3. Enfin, le génotype 4 est présent en Chine ainsi qu'à Taiwan et serait également responsable d'infections porcines mais exclusivement en Asie (3-6). Notons enfin que cette classification est en perpétuel remaniement vu l'amélioration des connaissances concernant l'évolution phylogénétique du génome du VHE (3, 7).

RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE

Les hépatites dues au virus E ont une vaste répartition dans le monde, les grandes épidémies survenant surtout dans les pays défavorisés où l'hygiène collective est inexistante ou largement insuffisante. Ces épidémies, de début brutal, atteignent des milliers de personnes par une source de contamination unique d'origine hydrique.

Plusieurs d'entre elles ont été décrites en Asie (Chine, Inde, Myanmar, Indonésie, Népal, Kirghizistan, Ouzbékistan), en Afrique (Algérie, Tunisie, Tchad, Côte d'Ivoire, Somalie) et sur le continent américain au Mexique. Les dernières épidémies connues se sont déclarées dans la région du Darfour au Soudan où les conflits inter-ethniques ont eu pour conséquences le déplacement de centaines de milliers de réfugiés dans des conditions d'hygiène réduites à néant et dans certaines régions d'Irak où les combats ont entraîné la destruction des installations d'évacuations des eaux usées.

Le VHE est également présent sur un mode endémique dans certaines régions du monde. On considère actuellement comme endémiques des régions telles que l'Asie du Sud-Est, l'Inde,

l'Afrique, l'Amérique Centrale et le Moyen-Orient. De manière inexplicquée, la séroprévalence des anticorps anti-VHE est relativement faible dans les régions de forte endémicité. Seuls, 33 à 40 % des adultes jeunes en Inde possèdent des anticorps contre le virus E (8).

Les cas sporadiques retrouvés dans les régions non endémiques telles que l'Europe et les États-Unis ont été attribués pendant longtemps à l'importation par des touristes ou des militaires revenant de zones endémiques. Il est pourtant de plus en plus évident à l'heure actuelle, qu'une part non négligeable de ces infections est de type autochtone. Ces cas non importés ont été décrits pour la première fois aux États-Unis et, par la suite, au Japon, en Allemagne, en France, aux Pays-Bas, en Grèce, en Angleterre, etc (cette liste s'allongeant au fur et à mesure des années) (9-11). Il est toutefois surprenant de noter que la séroprévalence dans les pays considérés comme non endémiques varie entre 0,4 et 3,2 %. Ces valeurs élevées étaient attribuées à l'inadaptation des tests sérologiques et à des réactions sérologiques croisées avec d'autres pathogènes communs au VHE (9). Une explication est actuellement fournie par la possibilité d'un réservoir animal du virus comme nous le reverrons (Fig.1).

VECTEUR INFECTIEUX

Tout comme le virus de l'hépatite A, la principale voie de transmission du VHE est féco-orale. Le virus excrété dans les selles de sujets infectés, souillent des fleuves et des étendues d'eau dans lesquels d'autres viennent boire ou se laver.

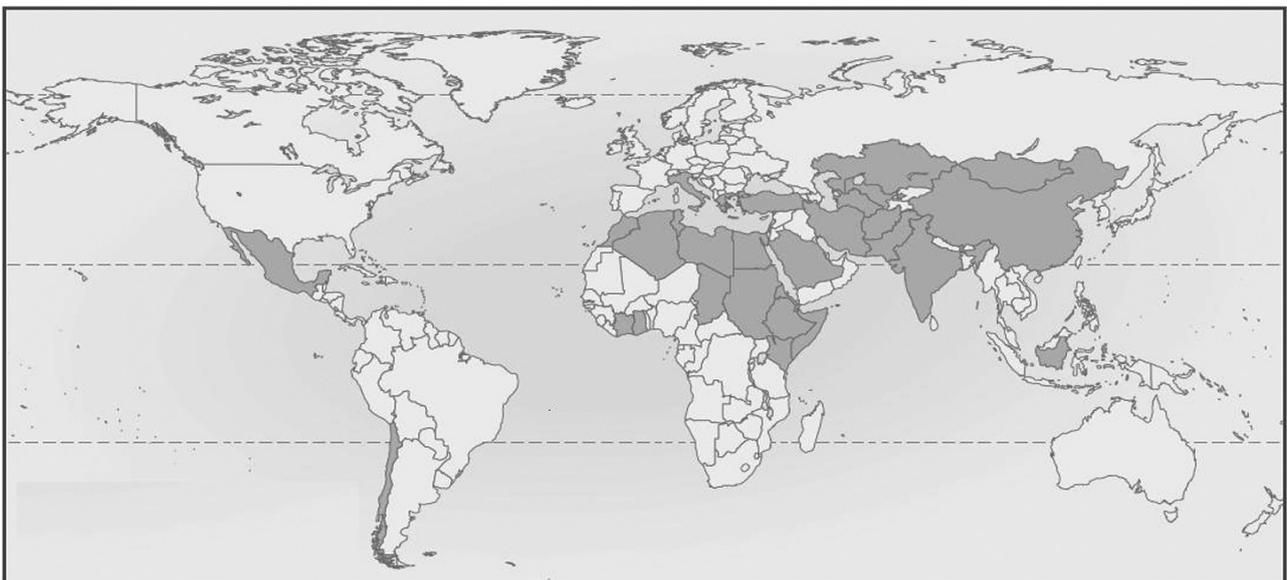


Figure 1. Principales zones endémiques et épidémiques pour l'hépatite E (12).

Cette voie de contamination représente actuellement le principal vecteur dans les régions du monde où les systèmes de collecte et de traitement des eaux usées sont inexistantes. Elle est donc reconnue comme le vecteur responsable des épidémies à travers le monde.

Toutefois, d'autres vecteurs de contamination ont été découverts. Le risque de contamination verticale a été mis en évidence en 2004 en Inde. Des échantillons de sang furent prélevés sur le sang de cordon dans une population de femmes enceintes présentant une hépatite E durant leur 3^{ème} trimestre de grossesse. La recherche d'ARN viral par RT-PCR se révéla positive dans 33% des cas. Par contre, rien n'indique que cette transmission puisse se faire par le biais du lait maternel. Enfin, jusqu'à ce jour, aucun cas d'infection par voie sexuelle n'a été rapporté (13-15).

Des cas de transmissions intrahospitalières ont également été suspectés. Plusieurs articles récents ont en effet évoqué une possible contamination par transfusion de produits dérivés du sang et par hémodialyse. Bien qu'exceptionnel, ce phénomène reste tout à fait probable compte tenu de la virémie survenant en début d'infection (16-18).

Malgré les progrès récents dans le domaine de l'épidémiologie, le devenir du virus en période interépidémique ainsi que l'émergence de cas sporadiques dans des régions non endémiques restent inexpliqués. Une hypothèse a été proposée il y a une dizaine d'années par la mise en évidence d'un réservoir animal pour ce virus. En effet, des anticorps anti-VHE ont pu être mis en évidence chez de nombreuses espèces animales comme les porcs, les singes, les cerfs, les poulets, les bovins et les moutons (19). Actuellement, il semble de plus en plus reconnu que la souche porcine du VHE soit le meilleur candidat comme agent causal de la forme zoonotique de cette hépatite dans les zones non endémiques (20, 21) et ce, par l'intermédiaire d'un vecteur hydrique, par côtoiement de l'animal ou consommation de sa viande. Il est donc également possible que ces formes transmises par l'animal soient responsables de cas d'infections infracliniques, permettant d'expliquer la séroprévalence relativement élevée (0,4 à 3,2%) dans les pays non endémiques.

CLINIQUE

Les signes cliniques sont semblables à ceux de l'hépatite A. Fréquente chez les enfants dans les régions endémiques, l'infection à virus E est le plus souvent asymptomatique et n'est donc

pas diagnostiquée. Ces formes sans expression clinique représentent 50% des patients infectés tout âge confondu. L'infection symptomatique quant à elle touche surtout les jeunes adultes entre 15 et 40 ans. Après une période d'incubation allant de 3 à 8 semaines, s'installe une phase prodromique courte pouvant associer un syndrome pseudo-grippal, des troubles digestifs et une asthénie.

Dans les formes ictériques, un ictère d'intensité variable apparaît après cette période prodromique associé à une anorexie, une hépato-splénomégalie, des douleurs abdominales diffuses ou localisées à l'hypochondre droit, des nausées, des vomissements et, enfin, de la fièvre.

Au niveau biologique, tout comme l'hépatite A, l'infection par le VHE se caractérise par une augmentation importante des transaminases et de la bilirubine conjuguée. Les γ -GT et les phosphatases alcalines ne sont, quant à elles, que modérément augmentées.

SÉROLOGIE ET MÉTHODES DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic d'hépatite E est sérologique. Le diagnostic doit être suspecté chez des patients revenant de zones endémiques et en ordre de vaccination pour les hépatites A et B. Le diagnostic sérologique de l'hépatite E repose sur la mise en évidence des IgM anti-VHE. Celles-ci apparaissent une à deux semaines avant le début des signes cliniques de la maladie, sont maximales 2 semaines après, et disparaissent en 8 à 12 semaines. Par la suite, seules les IgG persistent, mais celles-ci finissent par disparaître après plusieurs années. A noter que la sensibilité et la spécificité actuelles des tests sérologiques utilisés pour le virus E sont excellentes (90%).

La technique de RT-PCR (amplification par réaction en chaîne de la polymérase après transcription inverse) reste la méthode de référence pour affirmer la présence du virus E dans l'organisme. Dans le sang, l'ARN du VHE est détectable quelques jours avant le début des symptômes, persiste au moins 7 à 10 jours et parfois jusqu'à 2 à 3 semaines. Néanmoins, la recherche du virus E par RT-PCR n'est pas encore accessible en routine en Belgique (Fig. 2).

EVOLUTION ET COMPLICATIONS

Alors que la biologie prend quelques semaines pour se normaliser, la guérison clinique apparaît habituellement 14 à 21 jours après le début des symptômes. Il n'y a habituellement pas de séquelles hépatiques.

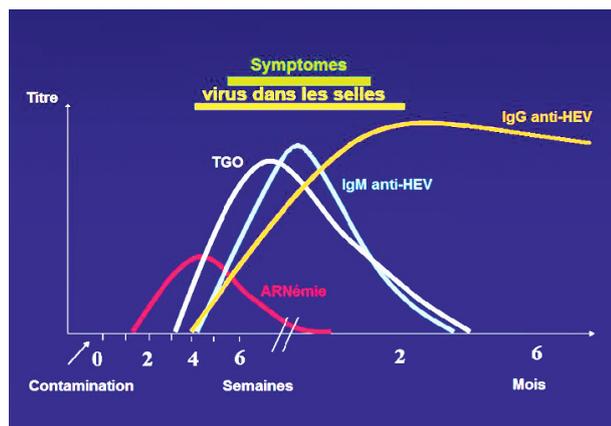


Figure 2. Evolution biologique et clinique de l'hépatite E.

Les complications sont peu fréquentes. Les formes fulminantes sont plus nombreuses que dans l'hépatite A. Le taux de mortalité est de 1 à 4 % selon l'OMS, ce qui est tout de même dix fois supérieur à la mortalité liée à l'infection par le virus A. Cette mortalité s'élève à 20 % chez les femmes enceintes présentant une hépatite E durant le 2^{ème} et, surtout, le 3^{ème} trimestre de grossesse. Cette augmentation des formes fulminantes pourrait être due à la diminution d'immunité cellulaire (diminution du rapport lymphocyte CD4 / CD8) entraînée par le climat hormonal de fin de grossesse (22).

Aucune forme chronique n'a été décrite en zone d'endémie. Cependant, la surinfection par le virus E peut entraîner la décompensation d'hépatopathies chroniques telles que les cirrhoses post-hépatites B ou C ainsi que les cirrhoses dues à une maladie de Wilson ou à une hépatite auto-immune (23).

Signalons que des associations sont possibles entre la présence d'anticorps anti-VHE et la survenue de certaines maladies auto-immunes. Les maladies impliquées sont la pancréatite auto-immune, le syndrome de Sjögren, le diabète de type 1, le lupus érythémateux systémique, la maladie de Graves-Basedow, la colite ulcéreuse, certaines anémies hémolytiques, certaines glomérulonéphrites, la thrombocytopenie idiopathique, la cirrhose biliaire primitive, la cholangite sclérosante ainsi que l'hépatite auto-immune et le syndrome de Guillain Barré. La haute prévalence des anticorps anti-VHE chez ces patients et, surtout, chez ceux atteints de cirrhose biliaire primitive laisse penser que le virus E pourrait être responsable de ces maladies par interférence dans la sécrétion de cytokines d'immunorégulation. Toutefois, la base immunologique de ce phénomène n'a jamais été démontrée (24).

PRÉVENTION, TRAITEMENT ET PERSPECTIVES D'AVENIR

Le traitement de l'hépatite E est uniquement symptomatique. Comme l'hépatite A, il s'agit d'une maladie d'évolution bénigne dans la majorité des cas, ne nécessitant que rarement une hospitalisation.

En zone endémique, la prévention consiste principalement à contrôler la distribution en eau et l'évacuation des eaux usées. La meilleure prophylaxie pour les voyageurs se rendant en zone endémique repose sur la consommation d'eau minérale, de légumes cuits et l'observance de règles d'hygiène individuelles strictes (25).

Depuis plusieurs années, de nombreux groupes scientifiques ont tenté de mettre au point un vaccin efficace contre le VHE (3). En mars 2007, les premiers résultats sur l'efficacité et la sécurité de l'un d'eux ont été publiés. Cette vaccination consisterait en une succession de 3 injections contenant des polypeptides de la capside du VHE produit par génie génétique. Ce vaccin, encore en cours d'évaluation, ouvre d'importantes perspectives de prévention (26).

CONCLUSION

L'hépatite E est une maladie émergente en Europe, à laquelle le praticien doit penser devant un cas d'hépatite aiguë inexplicquée et, ce, même en dehors d'un contexte de voyage en région endémique.

L'hépatite E, longtemps considérée comme une maladie véhiculée par l'eau, est également une zoonose dont le réservoir animal est le porc et serait à l'origine d'au moins une partie des cas autochtones dans les régions non endémiques.

La RT-PCR constitue le test diagnostique de référence pour la recherche d'ARN viral dans les selles et le sérum. Toutefois, les tests sérologiques de nouvelle génération ont une sensibilité très élevée.

Les résultats de la vaccination anti-VHE très récemment publiés semblent montrer un excellent profil de sécurité et d'efficacité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al.— Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology*, 1983, **20**, 23-31.
2. Reyes GR, Yarbough PO, Tam AW, et al.— Hepatitis E virus (HEV) : the novel agent responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Gastroenterol Jpn*, 1991, **26**, 142-147.

3. Wang L, Zhuang H.— Hepatitis E : An overview and recent advances in vaccine research. *World J Gastroenterol*, 2004, **10**, 2157-2162.
4. Schlauder GG, Mushahwar IK.— Genetic heterogeneity of hepatitis E virus. *J Med Virol*, 2001, **65**, 282-292.
5. Worm HC, van der Poel WH, Brandstatter G.— Hepatitis E : an overview. *Microbes Infect*, 2002, **4**, 657-666.
6. Wang Y, Ling R, Erker JC, et al.— A divergent genotype of hepatitis E virus in Chinese patients with acute hepatitis. *J Gen Virol*, 1999, **80**, 169-177.
7. Schlauder GG, Desai SM, Zanetti AR, et al.— Novel hepatitis E virus (HEV) isolates from Europe : evidence for additional genotypes of HEV. *J Med Virol*, 1999, **57**, 243-251.
8. Debord T, Buisson Y.— Les hépatites virales d'origine entérique. *Bull Soc Pathol Exot*, 1998, **91**, 428-31.
9. Ooi WW, Gawoski JM, Yarbough PO, et al.— Hepatitis E seroconversion in United States travelers abroad. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, **61**, 822-824.
10. McCrudden R, O'Connell S, Farrant T, et al.— Sporadic acute hepatitis E in the United Kingdom : an underdiagnosed phenomenon? *Gut*, 2000, **46**, 732-733.
11. JM Mansuy, JM Péron, C Bureau, et al.— Immunologically silent autochthonous acute hepatitis E virus infection in France. *J Clin Microbiol*, 2004, **42**, 912-918.
12. Emerson SU, Purcell RH.— Running like water : the omnipresence of hepatitis E. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 2367-2368.
13. Kumar A, Beniwal M, Kar P, et al.— Hepatitis E in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*, 2004, **85**, 240-244.
14. Singh S, Mohanty A, Joshi YK, et al.— Mother-to-child transmission of hepatitis E virus infection. *Indian J Pediatr*, 2003, **70**, 37-39.
15. Kumar RM, Uduman S, Rana S, et al.— Sero-prevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis E virus among pregnant women in the United Arab Emirates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001, **100**, 9-15.
16. De Donno A, Chironna M, Craca R, et al.— Anti-HEV seroprevalence in the area of Lecce. *Ann Ig*, 2003, **15**, 199-205.
17. Kheradpezhoud M, Taremi M, Gachkar L, et al.— Presence and significance of transfusion transmitted infection in Iranian patients on maintenance hemodialysis. *J Microbiol Immunol Infect*, 2007, **40**, 106-111.
18. Boxal E, Herborn A, Kochthu G, et al.— Transfusion-transmitted hepatitis E in a «nonhyperendemic» country. *Transfus Med*, 2006, **16**, 79-83.
19. Vitral CL, Pinto MA, Lewis-Ximenez LL, et al.— Serological evidence of hepatitis E virus infection in different animal species from the Southeast of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2005, **100**, 117-122.
20. Okamoto H.— Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res*, 2007, **127**, 216-228.
21. Goens SD, Perdue ML.— Hepatitis E viruses in humans and animals. *Anim Health Res Rev*, 2004, **5**, 145-156.
22. Nishat J, Bhudev CD, Syed AH, et al.— Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy. *J of Gastroenterol and Hepatol*, 2007, **22**, 676-692.
23. Kumar A, Aggarwal R, Naik SR, et al.— Hepatitis E virus is responsible for decompensation of chronic liver disease in an endemic region. *Indian J Gastroenterol*, 2004, **23**, 59-62.
24. Wang CH, Tschen SY.— Hepatitis E virus and primary biliary cirrhosis. *Q J Med*, 1997, **90**, 153-155.
25. World Health Organisation.— *Weekly epidemiological record*, 2004, **79**, 313-320.
26. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, et al.— Safety and Efficacy of a Recombinant Hepatitis E Vaccine. *N Engl J Med*, 2007, **356**, 895-903.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J. Delwaide, Service de Gastroentérologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.