

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le jeudi 22 mai 2014
Par Mlle Vermès Sophie**

Hépatite virale E : actualités sur l'infection en France

Membres du jury :

Président : Mme le Pr A. MUHR-TAILLEUX, Professeur Universitaire, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseur : Mme A. GOFFARD, Maître de Conférence Praticien Hospitalier, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Membre extérieur : Mlle F. BOUCHEZ, Pharmacien titulaire, Calais



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Patrick PELAYO
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Monique CAPRON
Professeur Salem KACET
Madame Stéphanie DAMAREY
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Edouard DANJOU

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Damien CUNY
Assesseurs : Mme Nadine ROGER
Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs : Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie

Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie

M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Mme le Professeur Anne Tailleux,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de cette soutenance. Merci pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail et d'avoir accepté de juger ma thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Mme Anne Goffard,

Je vous remercie de m'avoir guidée et conseillée tout au long de mon travail. Merci pour votre disponibilité et votre soutien. Veuillez trouver à travers cette thèse, l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Mlle Florine Bouchez,

Je te remercie d'avoir accepté avec enthousiasme de faire partie de ce jury de thèse. Nous clôturons ainsi ensemble nos belles années d'études. Un grand merci.

Je tiens également à adresser mes plus sincères remerciements,

A mes parents,

Pour votre soutien tout au long de mes études et pour la confiance que vous m'accordez. Je suis vraiment fière de travailler avec toi Maman.

A ma famille,

Pour m'avoir soutenue et encouragée durant ces six années d'études.

A tous les copains, copines, de pharma et d'ailleurs...

Pour tous les bons moments passés et à venir !

A tous ceux de Paris et de l'autre bout du monde qui n'ont pas pu être présents,

Je sais que vous êtes là par la pensée.

A Martin,

Pour ton soutien, tes conseils et tout simplement pour ta présence à mes côtés.
Merci !

Hépatite virale E : actualités sur l'infection en France

Introduction	10
I. L'hépatite E	
A. Structure du virus	11
B. Epidémiologie	13
1. Répartition géographique des types viraux	13
2. Modes de transmissions.....	15
a) Transmission féco-orale.....	15
b) Transmission zoonotique du VHE.	16
c) Autres modes de transmissions.....	19
3. Répartition des zones d'endémies	20
a) Régions de forte endémie.....	20
b) Régions de faible endémie	23
c) Région de moyenne endémie : cas particulier de l'Amérique Latine	25
C. Présentation clinique de l'hépatite E	27
1. Forme classique : l'hépatite virale E aiguë	27
2. Evolution de la maladie	28
3. L'hépatite E chez la femme enceinte	28
4. L'hépatite E chez le sujet immunodéprimé	29
5. Diagnostic biologique et virologique	32
a) Interrogatoire du patient.....	32
b) Anomalies biochimiques.....	32
c) Diagnostic virologique.....	34
(1) Quels prélèvements réaliser ?	34
(2) Diagnostic sérologique	34
(3) Diagnostic moléculaire.....	36
D. Traitements	38
1. Interféron-alpha pégylé	38
2. Ribavirine	40
3. Vers un vaccin anti-VHE?.....	45
4. Traitement non-spécifique	47
II. Situation de l'infection par le VHE en France	
A. Rappels historiques	48
B. Epidémiologie	49
1. Caractéristiques de l'hépatite E en France.....	49
2. Séroprévalence du VHE en France.....	54
3. Sources de contamination et transmission du VHE en France.....	56
a) Le porc, réservoir principal.....	56
b) Virus de l'hépatite E et eau.....	58
c) Transmission du VHE par transfusion sanguine	59
C. Mesures préventives	60
1. Prévention chez les personnes non à risque.....	60
a) Conseils au voyageur	60
b) Mesures non spécifiques.....	61
2. Prévention de l'hépatite E chez les sujets susceptibles de développer une forme grave	61
Conclusion	63
Bibliographie	65

Introduction

Le virus de l'hépatite E ou VHE (E comme Entéro-transmissible) a été décrit pour la première fois en 1983 par Mikhaïl Balayan, un virologue russe (1). Le clonage du génome viral a été réalisé en 1990 par Reyes, permettant ensuite le développement de diagnostics (2).

Le virus de l'hépatite E se transmet généralement par voie oro-fécale et *via* les animaux : c'est une zoonose. Ce virus est majoritairement retrouvé dans les pays à faible niveau d'hygiène où il est responsable d'épidémies. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il s'agit de la 1^{ère} cause d'hépatite aiguë en Asie et de la 2^{nde} au Moyen Orient et en Afrique du Nord, après le virus de l'hépatite B.

Afin de présenter cette hépatite encore mal connue du grand public, nous allons d'abord décrire le virus de l'hépatite E, son épidémiologie dans le Monde, ses modes de transmission, la présentation clinique et les traitements envisagés. Nous étudierons ensuite la situation de l'infection par le VHE en France au travers de l'épidémiologie ainsi que les mesures préventives possibles, applicables à l'officine.

I. L'hépatite E

A. *Structure du virus*

Le virus de l'hépatite E appartient à la famille des *Hepeviridae*, genre *Hepevirus* (3). C'est un petit virus non enveloppé mesurant 27 à 34 nm (Fig.1). Il est formé d'une capsidie icosaédrique contenant un génome à ARN simple brin de polarité positive d'environ 7,2 kilobases.

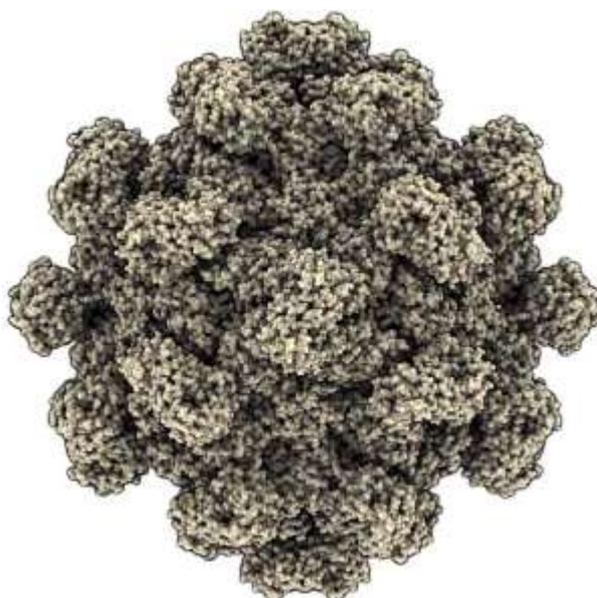


Fig.1- Structure du virus de l'hépatite E en cristallographie (4).

Le génome se présente en 3 cadres de lecture ouverts (Open Reading Frame : ORF) (3) (Fig.2). Les gènes non structuraux sont situés à l'extrémité 5' du génome viral et les gènes structuraux sont présents à l'extrémité 3'. La région ORF1 code une protéine précurseur de 1693 acides aminés, clivée en plusieurs protéines non structurales : une méthyltransférase, une protéase, un domaine X de fonction inconnue, une hélicase et une ARN polymérase ARN dépendante. La région ORF2 code une protéine structurale de 660 acides aminés impliquée dans la formation de la capsidie virale, responsable de l'assemblage du virus, de son interaction avec les cellules cibles ainsi que de l'immunogénicité. La région ORF3, qui chevauche l'ORF2, code une petite protéine de 114 acides aminés impliquée dans la morphogénèse et la libération du virus.

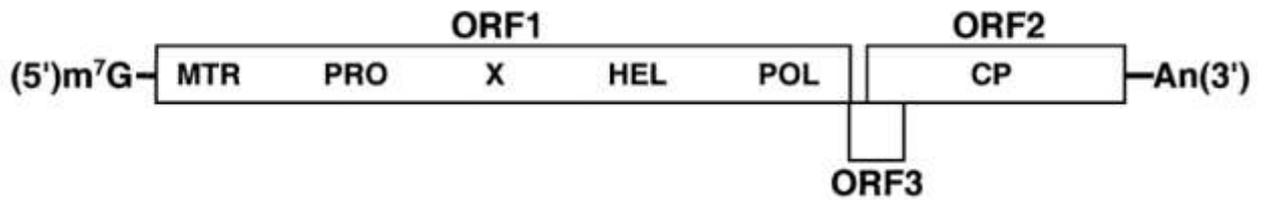


Fig.2- Génome du virus de l'hépatite E. Mtr : méthyl-transférase ; Pro : protéase, X : inconnu ; Hel : hélicase ; POL : ARN polymérase ARN dépendante ; CP : protéine de capsid (5).

Le cycle de réplication du virus de l'hépatite E est encore mal connu. Le virus semble se répliquer dans un site primaire, le tractus intestinal, puis rejoint le foie *via* la veine porte (6). Il se fixe ensuite sur les hépatocytes, pénètre dans les cellules et se multiplie dans le cytoplasme (Fig.3). Les virus néo-formés sont alors disséminés dans le sang et la bile puis éliminés dans les selles. La cytolysse hépatique n'est pas liée directement à l'effet du VHE, c'est la traduction de la réponse immunitaire cytotoxique de l'hôte dirigée contre les hépatocytes infectés.

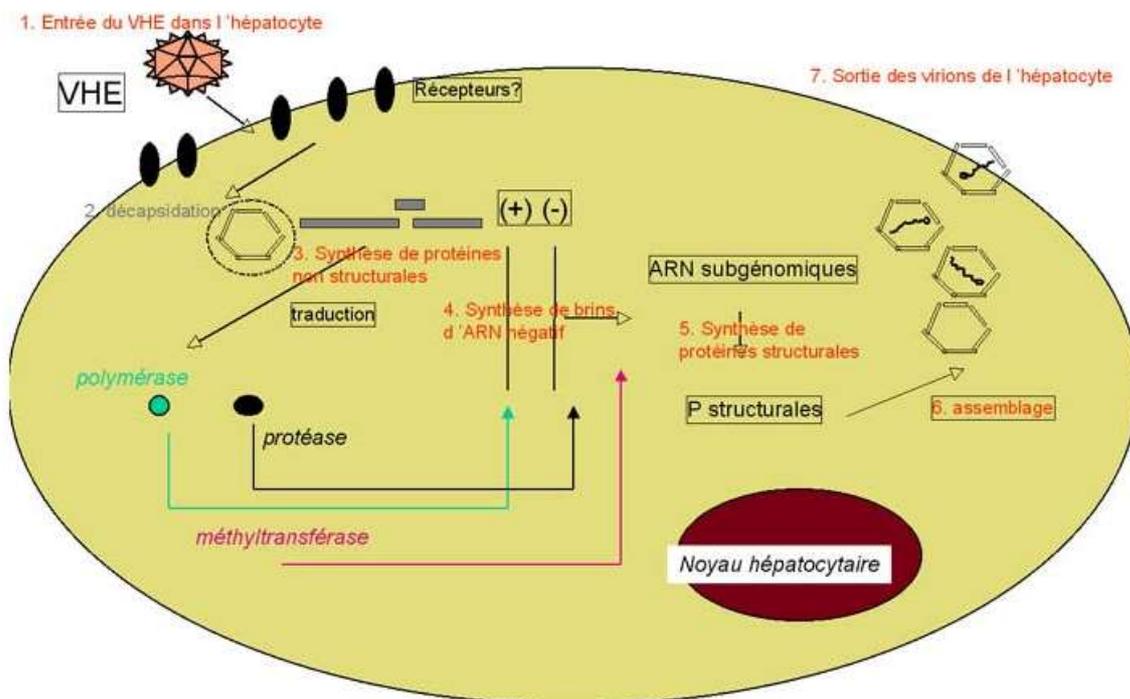


Fig.3- Cycle de réplication du virus de l'hépatite E (7).

B. *Epidémiologie*

1. Répartition géographique des types viraux

La caractérisation moléculaire des différentes souches du virus de l'hépatite E circulants parmi les humains a abouti à la définition de 4 génotypes majeurs (Fig.4) (3)(8). Les génotypes 1 et 2 sont présents dans les pays en développement : le génotype 1 est principalement retrouvé en Asie ; le génotype 2 en Afrique et au Mexique. Le génotype 3 est détecté partout dans le Monde mais il est le seul décrit en Europe et en Amérique du Nord tandis que le génotype 4 se trouve plutôt en Asie du Sud-Est.

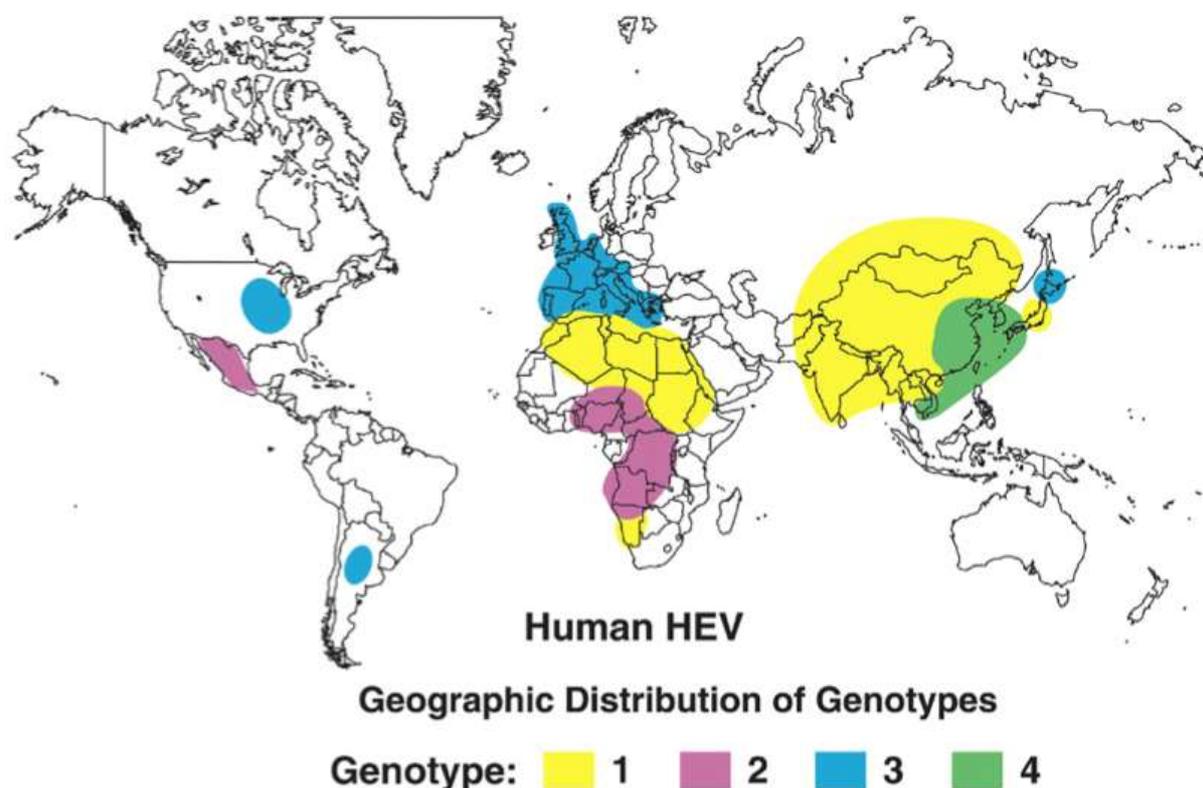


Fig.4- Répartition géographique des génotypes du virus de l'hépatite E (9).

Des analyses phylogénétiques réalisées sur 421 isolats de VHE ont permis de déterminer des sous-types et leurs localisations (10) (Tableau 1). Ainsi, le génotype 1 se divise en 5 sous-types (1a à 1e). Le sous-type 1a est responsable d'épidémies en Inde depuis 20 ans et circule au Népal depuis 15 ans. Il est aussi à l'origine d'épidémies en Birmanie, au Pakistan et de quelques cas au Japon et en Espagne. Le sous-type 1b a engendré une épidémie à Xuar en Chine de 1986 à 1988 puis a été introduit au Pakistan, au Bangladesh et du Bangladesh à Haïti. Le génotype 1c

est lui le second sous-type trouvé en Chine et en Inde où il a d'abord été responsable de cas sporadiques puis a entraîné de grandes épidémies en Asie centrale, notamment au Népal. Les sous-types 1d et 1e ont été seulement isolés en Afrique. Le génotype 2 est divisé en 2 sous-types (2a et 2b), responsables d'épidémies au Mexique. Ils ont aussi été récemment identifiés au Nigéria. Le génotype 3 a été scindé en 10 sous-types (3a à 3j). Le sous-génotype 3a, d'origine américaine est présent au Japon, en Corée et aux Pays-Bas. Le sous-génotype 3b est retrouvé uniquement au Japon et le 3c uniquement aux Pays-Bas. Les sous-types 3i et 3h sont à l'origine de quelques cas en Argentine, en Autriche, en Italie et en Nouvelle-Zélande tandis que les sous-types 3e et 3f sont très présents en Europe. Les autres sous-génotypes 3 sont très rares. Le génotype 4 comporte 7 sous-types (4a à 4g), tous exclusivement asiatiques.

Génotypes	Sous-types	Localisations
1	1a	Inde, Népal, Birmanie, Pakistan, Japon, Espagne.
	1b	Chine, Pakistan, Bangladesh, Haïti.
	1c	Chine, Inde, Népal.
	1d	Afrique
	1 ^e	Afrique
2	2a	Mexique, Nigéria.
	2b	Mexique, Nigéria.
3	3a	Amérique, Japon, Corée, Pays-Bas.
	3b	Japon
	3c	Pays-Bas
	3 ^e	Europe
	3f	Europe
	3i, 3h	Argentine, Autriche, Italie, Nouvelle-Zélande.
	3d, 3g, 3j	Rare cas
4	4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4g	Asie

Tableau 1- Tableau récapitulatif des différents génotypes, sous-types du virus de

l'hépatite E et leurs localisations dans le Monde (10).

2. Modes de transmissions

a) Transmission féco-orale

Le cycle oro-fécal est la voie principale de transmission du virus de l'hépatite E (8). Les personnes infectées éliminent le virus dans leurs selles qui sont ensuite évacuées dans les eaux usées et aboutissent à la contamination des réservoirs d'eaux destinés à la consommation courante (Fig.5). Cela est fréquent au cours de la saison des pluies et lors des moussons où les inondations favorisent la contamination des sources d'eaux potables par les eaux usées.



Fig.5- Cycle oro-fécal du virus de l'hépatite E (11).

Dans les pays en développement, la majorité des épidémies d'hépatite virale E sont liés à la contamination fécale des eaux de boissons. Au début des années 1980, à Médéa (Algérie), une épidémie est survenue suite à un défaut de chloration de l'eau et à la contamination accidentelle par des eaux usées d'une rivière qui alimentait une grande partie de la ville (12). Entre octobre 1980 et janvier 1981, 788 cas d'hépatite E ont été recensés ce qui atteste que la source de transmission du VHE est le plus souvent l'eau de boisson contaminée par des selles infectées.

Des analyses ont été effectuées à Madras (Inde) dans des stations d'épurations : des échantillons d'eaux usées ont été collectés tous les mois à l'affluent et à l'effluent de 3 stations entre juillet et septembre 1992 (13). Avant traitement, l'ARN du virus de l'hépatite E a été détecté par PCR dans tous les échantillons. A la sortie des stations d'épurations, la plupart des échantillons contenaient encore le génome viral. Les eaux usées des stations d'épurations peuvent donc être une source constante et

importante de dissémination du VHE.

Dans les pays industrialisés, la consommation d'eau contaminée est aussi une voie probable de transmission du VHE. Des analyses ont été réalisées aux Pays-Bas de septembre 2004 à juillet 2005 sur 12 échantillons d'eaux provenant d'une rivière, la Meuse (14). De l'ARN du virus de l'hépatite E a été détecté dans 17% des échantillons collectés.

Mais dans ces zones de faible endémie, la transmission du virus se fait surtout *via* la consommation d'aliments contaminés et occasionnellement par contact direct avec des animaux infectés.

b) Transmission zoonotique du VHE.

Plusieurs études ont suggéré qu'une infection par le virus de l'hépatite E de génotype 3 ou 4 pouvait être d'origine zoonotique et que des infections inter-espèces de l'animal à l'Homme étaient possibles (15).

Le virus de l'hépatite E a été isolé chez les porcs, les sangliers, les cervidés, les lapins, les rats et les mangoustes, certifiant que le virus se multiplie de façon active dans ces espèces (15) (Tableau 2). Quelques analyses témoignent de la présence du virus de l'hépatite E chez les sangliers et les cerfs d'Europe et du Japon (16): la séroprévalence en anticorps anti-VHE observée chez les sangliers varie de 9 à 71 % et de 2 à 35 % chez les cerfs. Parmi les rats, la séroprévalence est elle aussi élevée. Elle est de 77 % chez les rats du Maryland, de 90 % chez ceux d'Hawaï et de 44 % en Louisiane. Des anticorps anti-VHE ont aussi été trouvés chez des chiens au Vietnam et en Inde, chez des vaches en Inde, en Somalie, ainsi que chez des moutons, des chèvres et des vaches au Turkménistan.

Animaux	Pays	Séroprévalence %
Porc	Monde	30-80
Sangliers	Japon, France, Allemagne, Italie, Espagne, Hongrie	5-42
Cervidés	Japon, Hongrie	2,6
Lapin	Chine	57
Rat	Inde, Brésil, USA	50-80
Mangouste	Japon	8,3
Cheval	Chine, Egypte	13-16,3
Chat	Japon, Espagne	11,1-33
Chien	Brésil, Chine	7-17,8
Mouton	Chine, Espagne	1,9
Chèvre	Chine, Espagne	0,6-24
Bovin	Brésil, Chine, Inde	1,42-6,9
Poulet	USA, Australie, Hongrie	20-30
Canard	Chine	12,8

Tableau 2- Réservoirs animaux potentiels du VHE (15).

Le porc joue un rôle important dans la transmission du VHE. En effet, on constate que dans les élevages de porcs du monde entier, 30 à 80 % des animaux sont séropositifs (15). De grandes variations de la séroprévalence peuvent être observées en fonction de l'âge des animaux. En effet, l'analyse de la dynamique de l'infection naturelle chez des porcs d'élevages démontre que les animaux sont majoritairement contaminés jeunes, lors du sevrage et de la chute des anticorps maternels présents dans le colostrum (Fig.6). La transmission du virus chez le porc se fait par voie oro-fécale vers l'âge de 10 semaines. Le virus se multiplie ensuite dans le foie et est excrété dans les fèces entre les âges de 12 à 18 semaines, puis il est éliminé. Pendant la phase de virémie, le virus peut aussi être présent dans les muscles et donc dans la viande. Parfois, l'infection arrive plus tardivement et des porcs en phase active de réplication virale parviennent à l'abattoir (15). Le VHE peut alors être présent dans des produits issus du porc comme cela a pu être observé au Japon, aux Pays-Bas, en Inde, en Corée du Sud et aux Etats-Unis : 1 à 11 % des foies commercialisés possédaient de l'ARN viral (15). Il a été démontré qu'une infection par le VHE pouvait survenir suite à l'ingestion de viande crue ou peu cuite de porc, de sanglier ou encore de cerf (16) (17).

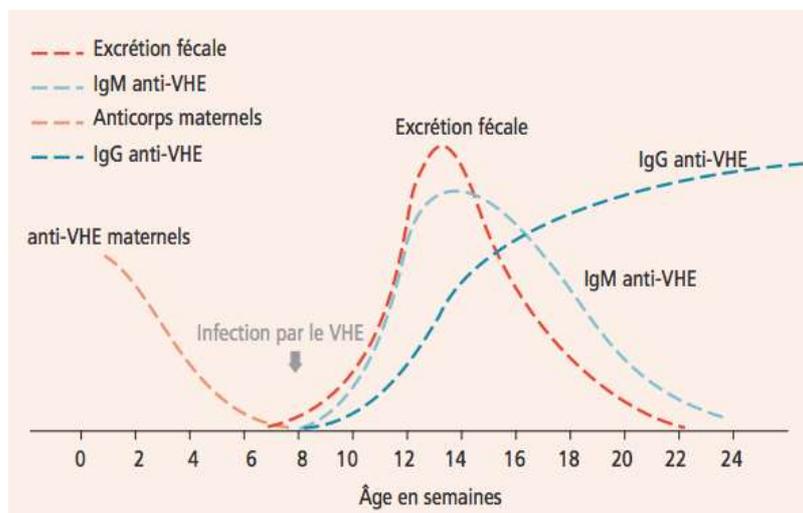


Fig.6- Représentation schématique de l'infection naturelle par le virus de l'hépatite E chez le porc : cinétique de séroconversion et de l'excrétion fécale. Schéma réalisé à partir des résultats de prévalence du VHE en élevage (15).

Un contact direct entre l'Homme et un animal infecté pourrait aussi être un moyen de transmission du VHE. Une prévalence plus élevée en anticorps anti-VHE a été notée chez les personnes proches des animaux comme les vétérinaires, les éleveurs, les chasseurs ou encore le personnel des abattoirs. Une étude américaine a d'ailleurs montré que 27% des vétérinaires porcins (sur 295 personnes) possédaient des anticorps anti-VHE contre 16% dans la population générale (16). Dans certaines régions, des séquences du VHE très similaires ont été retrouvées chez le porc et chez l'Homme (10). La voie de contamination n'est pas encore bien définie mais pourrait être liée aux contacts avec les excréments et les fumiers issus de ces animaux (16).

La transmission zoonotique du virus de l'hépatite E peut donc être liée à la consommation de viande contaminée crue ou peu cuite, ainsi qu'à un contact direct avec des animaux d'élevages, sauvages ou domestiques (Fig.7).

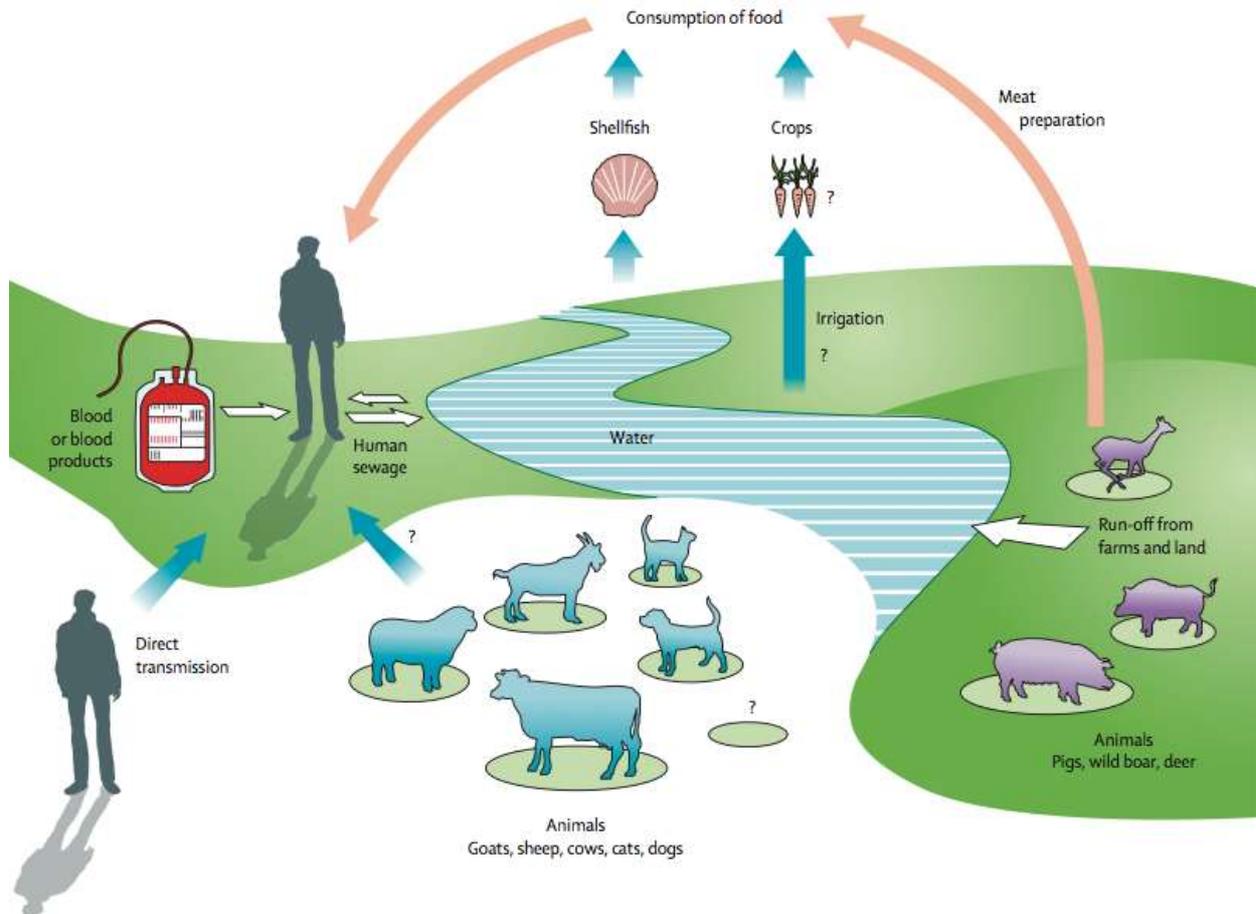


Fig.7- Source et transmission du VHE (3).

c) Autres modes de transmissions

D'autres moyens de transmissions du VHE existent mais restent rares.

La transmission directe de personne à personne est possible. Il a cependant été démontré que même dans une famille présentant un sujet infecté, la dissémination intrafamiliale restait négligeable (18).

La transmission parentérale est elle aussi envisagée, en particulier dans les zones d'endémies, lors de la phase de virémie transitoire de l'infection, mais reste exceptionnelle (8).

La transmission intra-utérine du VHE a été étudiée (19): sur 8 enfants nés de mères infectées, 1 présentait un ictère à la naissance associé à un taux élevé de transaminases, 4 avaient une hépatite non-ictérique, 2 enfants souffraient d'hypothermie et d'hypoglycémie et sont décédés dans les 24h suivant la naissance, le dernier avait développé une nécrose hépatique importante. De l'ARN du virus de l'hépatite E a été détecté par PCR dans le cordon ou le sang de 5 enfants, alors que les mères n'étaient pas virémiques, ce qui suggère que la contamination n'a pas eu lieu lors de l'accouchement mais par voie intra-utérine. Au total, 6 enfants

possédaient des preuves d'une infection par le VHE. La transmission verticale de ce virus est donc possible et peut avoir des répercussions fatales pour le nouveau-né (19).

La transmission sexuelle n'a quant à elle pas été confirmée (8).

3. Répartition des zones d'endémies

La répartition géographique du virus de l'hépatite E dans le Monde permet de différencier 3 régions en fonction du nombre de personnes touchées. Les régions de fortes endémies regroupent les pays en développement, notamment en Asie et en Afrique où le virus de l'hépatite E est responsable de nombreuses épidémies. Les régions de faible endémie sont, elles, limitées aux pays industrialisés comme l'Europe, les Etats-Unis et certains pays d'Asie Pacifique. Enfin, une région de moyenne endémie est décrite en Amérique Latine où se côtoient des zones de faibles et de fortes endémies.

a) Régions de forte endémie

Le VHE est endémique dans les pays en développement, en particulier dans les régions tropicales et subtropicales (Tableau 3). Sa présence est liée aux contaminations des eaux par les matières fécales.

La première épidémie décrite d'hépatite E a eu lieu en Inde, à New Delhi, entre 1955 et 1956, suite à la contamination fécale de l'eau potable par les crues de la rivière Yamunâ : 29 300 cas avaient été recensés, soit 68% de la population locale (20). On note alors 205 morts. Entre 1978 et 1982, dans la vallée du Kashmir, 52 000 cas d'hépatite E aiguë ont été rapportés, avec 600 morts (20). L'épidémie indienne la plus récente a eu lieu en juin 2012 à Mahārāshtra, à 300 km au Sud de Bombay. Son origine semble être la contamination de l'eau de la rivière Panchganga. On compte alors 4000 malades atteints d'hépatite E et 18 morts (21). La séroprévalence du VHE dans la population indienne est estimée entre 20 et 50% (20).

Au Népal, au moins 4 épidémies d'hépatite E ont été répertoriées depuis 1973. La dernière en date s'est déroulée à Katmandu en 2006, mais le nombre de cas n'est pas connu (20) (22). La prévalence en anticorps anti-VHE dans la population népalaise est comprise entre 10 et 25 % (20).

Au Pakistan, 6 épidémies se sont succédées depuis 1984. La plus importante a eu

lieu entre 1993 et 1994 avec 3827 personnes atteintes et 8 morts. Après le tremblement de terre de 2005, plusieurs cas sporadiques d'hépatite E ont été observés (20) (23). La séroprévalence en anticorps anti-VHE a été évaluée à 62 % dans la population lors d'une étude faite sur des soldats des Nations Unies pakistanais (24).

En Indonésie, 3 épidémies ont été rapportées : la première en 1991 à Bornéo où 1688 personnes furent atteintes de l'hépatite E, la seconde en 1998 à Java faisant plus de 600 malades et la troisième fit suite au tsunami de 2004 à Aceh où 49 cas furent dénombrés (20). La prévalence du virus de l'hépatite E dans la population générale n'est pas connue.

Entre 1982 et 1986, 9 épidémies d'hépatites virales E furent notées en Chine. La plus importante s'est développée dans le Sud de la région de Xinjiang Uygur en 1986. Plus de 122 000 cas ont été rapportés, avec un taux de mortalité de 0,87 %. Le séquençage rétrospectif d'échantillons en 1992 a permis de confirmer que cette épidémie était liée au VHE. La séroprévalence en IgG anti-VHE en Chine est estimée entre 17 et 43 % de la population (20).

Dans la province de Dashoguz au Turkménistan, 16 175 cas d'hépatite E ont été comptabilisés entre 1984 et 1985. L'incidence moyenne était de 1704 malades pour 100 000 habitants. Depuis 1989, aucune nouvelle épidémie n'a été déclarée, seuls des cas sporadiques persistent (25).

Sur le continent africain, la première épidémie d'hépatite E confirmée par des analyses de laboratoire a été décrite en Côte d'Ivoire à Tortiya en 1986. Le nombre de cas n'est pas connu (20). Aucune autre épidémie n'a été décrite depuis mais plusieurs cas sporadiques ont été observés, notamment au travers d'une étude réalisée à Abidjan portant sur 111 patients souffrant d'ictère. L'incidence minimale du VHE dans ce pays était alors de 27% (26).

Au Tchad, 1292 cas suspects d'hépatite E dont 42 mortels ont été notés entre le 26 juin et le 12 septembre 2004 dans les camps de réfugiés de Goz Amer, Goz Abal et dans les villages environnants (27).

Plus récemment, en septembre 2012 au Kenya dans un camp de réfugiés somaliens de Dadaab, 223 cas d'ictères aigus dont 4 mortels ont été déclarés, majoritairement liés au virus de l'hépatite E (28). De même au Soudan, une épidémie d'hépatite E a fait 16 morts parmi 3 camps de réfugiés au Sud du pays (29). En 2004, dans le camp de réfugiés de Mornay à l'Ouest du Darfour, une épidémie avait déjà fait 2621 victimes avec une mortalité de 1,7 % (30).

En 1988 en Somalie, une grande épidémie s'est propagée dans les villages bordant la rivière Shebeli, faisant 11 413 malades et 346 morts (20). Une autre grande épidémie africaine d'hépatite E a eu lieu en Uganda, dans le district de Kitgum au Nord du pays en Octobre 2007. Plus de 10 196 personnes ont été contaminées et 160 sont décédées des suites de la maladie. Aucune épidémie d'hépatite E n'avait été observée avant celle-ci (31). La séroépidémiologie de ces pays est mal connue. L'Egypte quant à elle, est une exception parmi les autres pays d'Afrique. En effet, aucune épidémie n'a été démontrée alors que la prévalence du VHE peut atteindre plus de 60 % dans certaines régions (32).

Dans la plupart de ces épidémies d'Asie et d'Afrique, lorsqu'une confirmation génotypique a été possible, un virus de l'hépatite E de génotype 1 a été retrouvé. Dans ces régions, le virus de l'hépatite E est l'une des principales causes d'hépatite aiguë. Face aux grands nombres d'épidémies, aux taux de mortalités élevés et à une séroprévalence importante parmi les populations locales, ce virus doit maintenant faire l'objet de recherches prioritaires afin d'établir des mesures préventives efficaces et de limiter le développement de cette hépatite.

	Pays		Années	Nombre de cas	Nombre de mort
Asie	Inde	New Delhi	1955-1956	29 300	205
		Kashmir	1978-1982	52 000	600
		Mahārāshtra	2012	4000	18
	Népal	Katmandu	2006	NC	NC
	Pakistan		1993-1994	3827	8
	Indonésie	Bornéo	1991	1688	17
		Java	1998	600	NC
		Aceh	2004	49	NC
	Chine		1986	122 000	>1000
	Turkménistan		1984-1985	16 175	NC

Afrique	Côte d’ivoire	1986	NC	NC
	Tchad	2004	1292	42
	Kenya	2012	223	4
	Soudan	2004	2621	45
		2012	NC	16
	Somalie	1988	11 413	346
	Uganda	2007	>10 196	160

Tableau 3- Tableau récapitulatif des grandes épidémies d’hépatite virale E en Asie et en Afrique (20). NC : non connu.

b) Régions de faible endémie

Les zones de faibles endémies regroupent les Etats-Unis, l’Europe occidentale et les pays développés de la zone Asie-Pacifique.

Les premiers cas d’hépatite virale E dans ces zones étaient rapportés chez des voyageurs revenant de pays de fortes endémies. Par la suite, des observations de plus en plus nombreuses ont permis de constater qu’il existait de véritables cas autochtones dans les pays industrialisés (Europe Occidentale, Amérique du Nord, Japon, Australie, Nouvelle-Zélande), survenant de façon sporadique chez des sujets n’ayant pas voyagé en pays de forte endémie (Tableau 4).

En 2010, des recherches d’IgG anti-VHE ont été réalisées en Angleterre parmi 262 donneurs de sang londoniens. La prévalence était alors de 12 % (33).

En Espagne, la prévalence en IgG anti-VHE est comprise entre 0,6 et 7,3 % dans la population générale et va jusque 19 % dans les populations à risques, exposées aux porcs. On recense de nombreux cas importés d’Inde, du Bangladesh et d’Afrique, de génotype 1a ainsi que quelques infections autochtones, de génotype 3f (34)(35).

En Allemagne, depuis 2001, l’hépatite virale E est une maladie infectieuse à déclaration obligatoire. Tous les ans, entre 17 et 73 cas sont rapportés. En 2005, 44 % des 54 infections notifiées n’étaient pas liées à un voyage et en 2007 63 % des 73 cas. Entre le 1^{er} mai et le 31 août 2007, toute personne déclarée comme souffrant d’hépatite E a été contactée par les autorités de santé allemandes. Sur les 96 cas

rapportés, 66 ont été prélevés puis les échantillons ont été conservés pour des analyses biologiques qui ont permis de conclure que 45 patients (68 %) avaient une hépatite E d'origine autochtone et 21 (32 %) avaient été contaminés lors d'un voyage à l'étranger. Les génotypes trouvés dans ce pays sont le génotype 1, le génotype 3 (3a et 3f) et le génotype 4 (dans un cas autochtone). Une étude récente portant sur l'analyse de 1019 échantillons provenant de donneurs de sang a mis en évidence une séroprévalence d'IgG anti-VHE de 6,8 % dans la population allemande (36) (37). Au Danemark, des analyses rétrospectives effectuées sur 167 échantillons provenant de donneurs de sang et 286 prélevés chez des fermiers danois collectés en 1983 et conservés à -20°C pendant 20 ans ont montré des prévalences en anticorps anti-VHE de 32,9 % et 50,3 % respectivement. Les mêmes analyses ont été faites sur 456 échantillons de donneurs de 2003 ; la prévalence est alors de 20,6 %. On constate donc une diminution de la prévalence du virus de l'hépatite E au Danemark. Les génotypes retrouvés sont le génotype 1 et le génotype 3 (38).

Aux Etats-Unis, une enquête a été organisée par le National Center for Health Statistics (NCHS) de 1988 à 1994 : 18 695 échantillons de sérum ont été recueillis et testés pour les anticorps anti-VHE. La séroprévalence obtenue était de 21 % et les virus impliqués étaient de génotype 3 (39). Le 1^{er} cas d'hépatite E aiguë décrit en Californie, d'origine autochtone, a été diagnostiqué en 1998 (40).

Dans les pays développés d'Asie Pacifique, la séroépidémiologie du VHE est similaire à celle observée dans les pays d'Europe occidentale. Au Japon, depuis novembre 2003, tout cas d'hépatite virale E doit être déclaré par le médecin au bureau local de santé. Entre 41 et 71 cas ont été rapportés chaque année entre 2004 et 2011 (41). Une étude publiée en 2010 a été effectuée sur 12 600 échantillons de donneurs de sang représentant toutes les régions du Japon. Au total, 3,4 % étaient positifs pour les IgG anti-VHE, avec une prévalence plus importante dans la zone Est du pays (5,6 % contre 1,6 % dans la zone Ouest) (42). Les génotypes majoritairement retrouvés au Japon sont le génotype 3 (3a, 3b, et 3e) et le génotype 4 (exclusivement asiatique) (10).

En Australie, l'hépatite E est une maladie à déclaration obligatoire. La première enquête séro-épidémiologique sur le VHE a été réalisée en 1995 (43). Une recherche d'anticorps anti-VHE est alors faite dans différentes populations. Parmi les donneurs de sang (279 personnes) la séroprévalence est de 0,4 %. Chez les réfugiés Indo-Chinois (182 personnes) la prévalence en anticorps est de 7,7 %. Enfin, chez les patients souffrant d'une hépatite non A-non B (13 personnes), elle est

de 7,7 %. A Victoria, les médecins et les laboratoires d'analyses doivent signaler tout cas d'hépatite E au Département des Services Humains. Au cours des six premiers mois de l'année 2004, une augmentation du nombre de cas a été observée par le laboratoire de référence des maladies infectieuses de Victoria. C'était principalement des cas importés (44).

En Nouvelle-Zélande, peu de cas d'hépatite E ont été observés. Sur 265 donneurs de sang testés, 4,2 % étaient positifs pour les IgG anti-VHE. Les virus retrouvés étaient de génotype 3, souche européenne ou japonaise et américaine (45).

	Pays	Prévalence estimée
Europe	Angleterre	12 %
	Espagne	0,6-19 %
	Allemagne	6,8 %
	Danemark	20,6 %
Amérique du Nord	Etats-Unis	21 %
Asie Pacifique	Japon	3,4 %
	Australie	0,4-7,7 %
	Nouvelle-Zélande	4,2 %

Tableau 4- Tableau récapitulatif des prévalences de l'hépatite E dans les principaux pays d'Europe, d'Amérique du Nord et de la zone Asie-Pacifique (46)-(45).

c) Région de moyenne endémie : cas particulier de l'Amérique Latine

L'épidémiologie du virus de l'hépatite E en Amérique Latine est complexe. Dans certains pays comme le Brésil et l'Argentine, les caractéristiques de l'infection ressemblent fortement à celles des pays de faible endémie tandis que dans la région Caraïbes et au Mexique, l'épidémiologie est similaire à celle de l'Asie et de l'Afrique. En Argentine, aucune épidémie d'hépatite virale E n'a été constatée. Seuls des cas sporadiques ont été mis en évidence. Par exemple, une étude réalisée sur 246 patients de janvier 2005 à décembre 2010 a dénombré 15 cas d'hépatite E aiguë (47) (48). Plusieurs souches du VHE ont été identifiés, notamment le génotype 1 (Inde) et le génotype 3 sous-types 3a (Europe et USA), 3b, 3i, ce qui suggère des sources d'infections multiples. Parmi les donneurs de sang, la prévalence en anticorps anti-VHE était de 1,8%.

Il en est de même en Uruguay où 9 cas sporadiques ont été détectés à Montevideo

entre novembre 2009 et juin 2010. Seul le VHE de génotype 3 était impliqué. La prévalence en anticorps anti-VHE chez les donneurs de sang était de 1,2% (48).

Les premières preuves sérologiques de l'existence du virus de l'hépatite E en Amérique du Sud ont été découvertes au Venezuela en 1994. Aucune épidémie n'a été démontrée dans le pays jusqu'à présent. Mais en 2008, l'analyse de 74 échantillons provenant de patients montrant des signes cliniques d'hépatite aiguë a mis en évidence la présence d'IgM anti-VHE dans 30 % des cas. Une autre étude a montré une prévalence en anticorps de 1,6 % chez les femmes enceintes en zone urbaine, de 3,9 % dans la population rurale et de 5,4 % dans la population amérindienne. Les génotypes retrouvés étaient le génotype 1 et le génotype 3 (49) (50).

Au Brésil, une enquête organisée par le Centre National de Référence pour les Hépatites Virales (NRCVH) à Rio de Janeiro, a permis de collecter 1115 échantillons de sang entre janvier 1994 et décembre 1998. Parmi les populations sélectionnées, les prévalences en IgG anti-VHE étaient de 1 % chez les femmes enceintes, de 11 % chez les utilisateurs de drogues intraveineuses et de 4,3 % chez les donneurs de sang. Seuls des cas sporadiques d'hépatite virale E ont été déclarés, notamment liés au génotype 3b (48) (51) .

A Cuba, la plupart des épidémies et des cas sporadiques d'hépatite observés ont pour origine le virus de l'hépatite E de génotype 1. La prévalence en anticorps anti-VHE est comprise entre 1,4 et 10 % (52).

Au Mexique, 2 épidémies ont eu lieu entre 1986 et 1987 dans 2 villages. Dans le village Huitzilla (1157 habitants), 94 cas d'ictère ont été déclarés, dont 2 mortels. A Telixtac (2194 habitants), 129 cas d'ictère dont un mortel ont été recensés. Sur 16 échantillons de selles prélevés lors de ces épidémies, 3 étaient positifs par microscopie électronique pour des particules virales de 32-34nm similaires aux particules de VHE découvertes en Asie. Les virus impliqués étaient de génotypes 2 (2a et 2b) et de génotype 3. Aucune épidémie n'est apparue depuis. Suite à cela, une étude a été planifiée par le Ministère de la santé afin de déterminer la prévalence du VHE dans le pays. Sur 3549 échantillons de sang récoltés parmi des sujets âgés de 1 à 29 ans provenant de toutes les régions du Mexique, 374 personnes avaient une sérologie positive, soit 10,5 % (52) (53).

L'Amérique Latine est souvent considérée comme une région de forte endémie pour le VHE. Or il semblerait que le virus soit beaucoup plus fréquent dans la région Caraïbe que dans les autres pays (52). La présence simultanée des génotypes 1

et/ou 2 et/ou 3 dans certaines zones, rend l'évaluation de l'infection très difficile. Ainsi, face à ces complexités et même si plusieurs études complémentaires restent à faire, l'Amérique Latine semble pouvoir être considérée comme une région de moyenne endémie pour le virus de l'hépatite E (Tableau 5).

Pays	Prévalence estimée	Epidémie	Génotypes principaux
Argentine	1,8 %	Non	1, 3a, 3b, 3i
Uruguay	1,2 %	Non	3
Venezuela	1,6-5,4 %	Non	3
Brésil	1-11 %	Non	3b
Cuba	1,4-10 %	Non documenté	1
Mexique	10,5 %	Oui	2 et 3

Tableau 5- Tableau récapitulatif de la prévalence de l'hépatite E et des épidémies dans les principaux pays d'Amérique Latine (52).

C. Présentation clinique de l'hépatite E

1. Forme classique : l'hépatite virale E aiguë

Dans les régions de forte endémie, les infections à VHE se manifestent par des hépatites aiguës sporadiques ou épidémiques, apparaissant généralement chez l'adulte jeune de 15 à 40 ans. Le VHE est responsable d'environ 50% des hépatites aiguës (54).

En revanche dans les pays de faible endémie, la population touchée est majoritairement masculine (60 à 75% d'hommes), âgée de 55 à 60 ans et il existe une association significative entre la consommation d'alcool et la survenue d'une infection clinique (55).

L'infection virale E de forme aiguë se déroule en plusieurs phases (8) (56). La période d'incubation de la maladie varie entre 15 et 50 jours. Puis débute la phase pré-ictérique qui dure en moyenne 3-4 jours et se manifeste par une combinaison variable d'un syndrome pseudo-grippal (fièvre, asthénie, arthralgie), de nausées, de vomissements, de diarrhées et de douleurs abdominales importantes. Une phase ictérique peut ensuite apparaître pendant une quinzaine de jour, avec entre autres des douleurs abdominales, un malaise, une anorexie, un prurit ou encore une hépatomégalie, associées à des urines foncées et des selles mastic. Il existe aussi

de nombreuses formes asymptomatiques ou pauci-asymptomatiques non ictériques. Sur le plan histologique, deux formes, une « cholestatique » et une « classique » ont été rapportées dans les différentes zones géographiques (7):

- dans les pays de forte endémie, la forme cholestatique est le plus souvent rencontrée et se traduit par une prolifération cholangiolaire et un infiltrat inflammatoire polymorphe des espaces portes et des lobules.
- dans les zones de faible endémie, la forme classique est la plus répandue et se définit par une nécrose hépatocytaire focale sous forme de ballonisation et/ou de corps acidophiles et un infiltrat inflammatoire lobulaire et portal.

2. Evolution de la maladie

Dans la majorité des hépatites virales E aiguës, la guérison est spontanée et s'effectue en 1 à 4 semaines (56). Il n'y a pas d'évolution chronique.

Parfois, une forme fulminante se manifeste. Elle se définit comme une insuffisance hépatique aiguë accompagnée d'une encéphalopathie (57). Dans les pays industrialisés, entre 8 et 11 % des patients infectés par le VHE développent une hépatite fulminante et des défaillances hépatiques (58). La mortalité est comprise entre 8 et 11 %. Chez les sujets présentant une pathologie du foie chronique sous-jacente, le taux de mortalité peut atteindre 70 % (59). Dans la population générale des régions de fortes endémies, la mortalité est de l'ordre de 1 % (58).

Exceptionnellement, des manifestations extra-hépatiques peuvent apparaître, comme :

- une atteinte neurologique (syndrome de Guillain-Barré, encéphalite, neuropathie périphérique) chez environ 5 % des patients (54),
- une atteinte hématologique telle qu'une thrombopénie profonde (1 cas décrit en Inde et 1 cas en Europe) (60) ou de rares cas d'anémies hémolytiques en particulier lors d'un déficit en G6PD (Glucose-6-phosphate déshydrogénase) (61),
- une pancréatite aiguë (14 cas décrit) (62).

3. L'hépatite E chez la femme enceinte

Dans les pays de forte endémie, une infection par le VHE survenant chez une femme enceinte peut être particulièrement grave et implique généralement les génotypes 1 et 2. En effet, l'apparition d'une hépatite ictérique chez la femme enceinte est plus

fréquente, avec un taux d'attaque en période épidémique quatre à dix fois plus élevé que chez les autres femmes du même âge (54). Les symptômes les plus communs sont la fièvre et les urines foncées (63). La mortalité est élevée, environ 25 %, notamment à partir du 3ème trimestre de grossesse, souvent liée à une encéphalopathie, un syndrome hémorragique et/ou une insuffisance rénale. Une transmission verticale est observée dans plus de 30 % des cas. L'hépatite virale E entraîne aussi de nombreux accouchements prématurés, des morts intra-utérines ainsi que des morts périnatales (8) (63).

La grossesse augmente la sévérité de l'infection par le VHE mais les mécanismes impliqués sont encore mal connus.

Dans les pays de faible endémie, le caractère plus fréquent et plus grave de l'infection chez la femme enceinte n'est pas rapporté. Cela peut être lié au fait que les génotypes viraux impliqués sont différents dans ces zones.

4. L'hépatite E chez le sujet immunodéprimé

L'infection par le VHE a longtemps été décrite comme une maladie d'évolution strictement aiguë. Pourtant, chez les patients immunodéprimés, notamment les transplantés d'organes solides, de moelle osseuse et les personnes infectées par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine), une évolution vers une forme chronique est possible (54). Cette infection chronique virale E est définie par une augmentation persistante des transaminases associée à la détection d'ARN du VHE dans le sang ou les selles pendant au moins 6 mois (54).

Une étude rétrospective réalisée en Europe sur 85 patients transplantés et infectés par le VHE a permis de définir les caractéristiques de l'infection (65). Lors d'une infection chronique, les sujets sont rarement symptomatiques (seulement 32 % des cas) et le principal symptôme observé est l'asthénie. Les ALAT (alanine aminotransférases) sont augmentées (100 à 300 UI/l) mais moins que chez un patient immunocompétent (>1000 UI/l) (Tableau 6). Dans cette enquête, le VHE était la cause d'une hépatite chronique dans plus de 60 % des cas. Après une réduction des doses d'immunosuppresseurs, la clairance du virus a été constatée chez 30 % des patients environ (65). Chez ces patients transplantés, une infection chronique par le VHE peut aussi induire une cirrhose (14,3 % des cas) qui évolue rapidement en fibrose aboutissant à une décompensation cirrhotique et à la mort (3,6 % des cas) (65) (Fig.8). Il a été déterminé qu'un traitement par le tacrolimus et un taux de plaquette bas sont des facteurs prédictifs d'une hépatite E chronique.

Plusieurs cas d'hépatites E chroniques ont aussi été observés chez des patients atteints de pathologies hématologiques (66). Le 1^{er} cas d'hépatite E ayant persisté plus de 4 mois a été découvert en 2003 chez un patient de 45 ans souffrant d'un lymphome (67). Il a d'abord été traité par chimiothérapie puis a reçu une greffe de moelle osseuse. Avant la greffe, des enzymes hépatiques anormalement élevées ainsi qu'une hépatite aiguë ont été constatées, conduisant à la détection d'ARN du VHE dans les selles. Des analyses sanguines rétrospectives ont montré la présence du virus dès le début de son hospitalisation. La persistance du VHE chez ce patient était certainement liée à l'immunosuppression qui a entraîné une faible réponse immunitaire contre le virus, facilitant ainsi l'évolution chronique.

Quelques cas d'hépatites E chroniques ont aussi été constatés chez les sujets porteurs du virus du SIDA. Un cas a été décrit en Angleterre chez un homme alcoolique atteint du VIH et traité par antirétroviraux depuis 2007 (68). En 2009, de l'ARN du VHE était détecté dans les selles et le sérum du patient. Des analyses rétrospectives ont montré la présence du virus durant les 18 mois précédents.

A travers le Monde, seules 18 rt-PCR (real-time polymerase chain reaction) ont été réalisées sur le sang de sujets VIH+ afin de rechercher de l'ARN du VHE (66). Onze patients ont eu une hépatite E résolutive et 4 ont eu une hépatite E chronique, associée à un taux de lymphocyte T CD4 bas. L'évolution des 3 derniers cas n'est pas connue. La recherche du VHE chez les patients sidéens est peut être négligée par le fait que les antirétroviraux entraînent souvent des lésions hépatiques semblables à celles induites par le virus de l'hépatite E.

Dans tous les cas, l'évolution chronique persistante de l'hépatite E chez les porteurs du VIH semble associée à un taux de lymphocyte T CD4 plus bas que chez les patients avec une hépatite virale résolutive (70).

Le VHE de génotype 3 a été décrit dans tous ces cas chroniques. De plus, le risque d'infection chronique chez les immunodéprimés est toujours lié à une infection *de novo* et pas à une réactivation virale chez des sujets déjà immunisés (71). Une transmission *via* le greffon reste exceptionnelle : seul un cas d'infection occulte suite à une transplantation de foie a été décrit (72). Quelques cas de contamination après une transfusion sanguine ont aussi été rapportés, surtout au Japon (73). Enfin, une transmission nosocomiale du VHE a déjà été observée dans un service d'hématologie français (74).

	Patient immunocompétent	Patient immunodéprimé
Présentation	Souvent symptomatique	Rarement symptomatique
Génotype du VHE	Génotype 1, 2, 3 ou 4	Seules des infections par le VHE de génotype 3 ont été rapportées dans cette population
ALAT au diagnostic	≈1000-3000 UI/L	≈300 UI/L
Diagnostic du VHE	Augmentation des IgG et IgM PCR positive dans 75 % des cas	Les tests sérologiques sont incertains, et la séroconversion peut ne jamais se produire Le diagnostic devrait être établi par PCR
Evolution	Hépatite résolutive	Infection chronique chez 60 % des patients, et 10 % développent une cirrhose
Traitement	Ribavirine utilisée chez très peu de patients ayant présentés une hépatite aiguë sévère	Interféron- α et ribavirine semblent efficaces pour traiter l'hépatite E chronique dans cette population ; une thérapie de 3 mois de ribavirine est recommandée

Tableau 6- Tableau comparatif de l'infection par le VHE chez les patients immunocompétents et immunodéprimés (3).

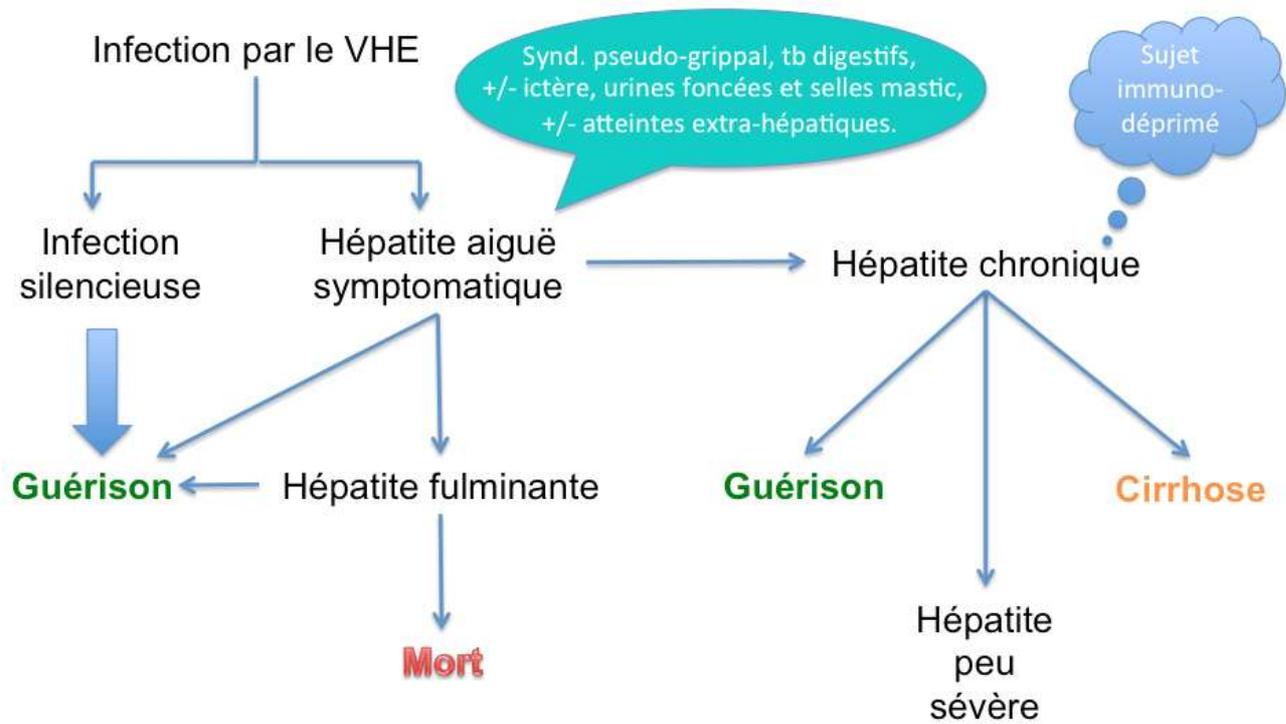


Fig.8– Schéma récapitulatif de l'infection par le virus de l'hépatite E (75).

5. Diagnostic biologique et virologique

a) Interrogatoire du patient

L'interrogatoire du patient peut apporter des éléments importants pour orienter le diagnostic d'une hépatite (57) (76). On recherchera notamment des signes d'appels comme un ictère, des douleurs abdominales ou un syndrome pseudo-grippal.

Il faut aussi rechercher les circonstances suivantes :

- un voyage à l'étranger,
- l'usage de drogues en intraveineuse,
- une transfusion sanguine.

b) Anomalies biochimiques

La confirmation du diagnostic d'une hépatite aiguë repose sur la réalisation d'un bilan hépatique. Classiquement, l'hépatite aiguë se caractérise par une augmentation transitoire des transaminases supérieure à 10 fois la normale (Tableau 7). Le terme transaminases regroupe l'ALAT (alanine aminotransférase) qui est une enzyme

cytoplasmique spécifique du foie, et l'ASAT (aspartate aminotransférase) qui est une enzyme cytoplasmique et mitochondriale présente dans le foie mais aussi dans le muscle cardiaque, dans le muscle squelettique, dans les tissus rénaux et cérébraux (76).

Environ 4-5 semaines après la contamination par le VHE, avant la phase ictérique, apparaît une cytolyse hépatique marquée par une augmentation des ALAT jusqu'à 50 à 80 fois la normale. Le taux de ces enzymes se normalisent ensuite en 2 à 3 mois (54).

La bilirubine, issue de la dégradation de l'hème et métabolisée par le foie, peut être normale ou augmentée.

Les phosphatases alcalines (PAL) et les gamma-glutamyltransférases (γ -GT) sont normales ou légèrement augmentées. Une augmentation des PAL et des γ -GT est un signe de cholestase.

L'albumine, elle, reste normale.

Enfin, le taux de prothrombine (TP) ou temps de Quick (TQ) est normal ou augmente légèrement. La prothrombine est un facteur de coagulation synthétisé par le foie. L'augmentation du TP n'a en général pas de conséquence clinique mais permet de suivre la sévérité de l'atteinte hépatique (57). En revanche, si le TP diminue, on recherche alors le facteur V qui est lui aussi un facteur de coagulation ; toute baisse concomitante de ces facteurs est un signe de gravité (insuffisance hépatocellulaire).

D'autre part, une électrophorèse des protéines sériques peut être réalisée (57). Il est alors fréquent d'observer une hypergammaglobulinémie, marque d'un syndrome inflammatoire.

Paramètres	Valeurs normales (variables selon les laboratoires)	Hépatite aiguë
ALAT	10-40 UI/l	
ASAT	10-35 UI/l	↑↑↑ > 10 N
Bilirubine	5-18 μ mol/l	N ou ↑↑
PAL	50-150 UI/l	N ou ↑
γ-GT	10-50 UI/l	N ou ↑
TP	70-120 %	N ou ↑

Facteur V	70-120 %	N
Albumine	35-50 g/l	N

Tableau 7– Bilan hépatique normal et variations observées lors d'une hépatite aiguë (N= normal) (57) (76).

c) Diagnostic virologique

(1) Quels prélèvements réaliser ?

Le diagnostic d'une hépatite virale E repose sur le prélèvement d'échantillons de selle et/ou de sérum et parfois de bile ou d'une biopsie hépatique (77). Concernant le recueil des selles, il n'y a pas de conditions spécifiques : il suffit d'une noix de selles conservée dans un pot stérile transporté à 4°C selon les modalités de transport classique des échantillons biologiques (78). Le sérum, lui, est obtenu à partir de sang prélevé sur tube sec (sans anticoagulant). D'autre part, la bile peut être prélevée au cours d'une endoscopie. Enfin, lors d'une biopsie hépatique, un fragment de foie est prélevé à l'aide d'une aiguille, sous anesthésie locale.

Les prélèvements sont généralement envoyés dans des laboratoires spécialisés comme le Centre National de Référence pour le VHE situé au CHU de Toulouse, accompagnés d'un questionnaire clinico-épidémiologique afin de réaliser la caractérisation moléculaire des souches virales (Fig.18). Toute demande doit être accompagnée de la mention « avec l'accord du patient » car cet acte n'est pas pris en charge par la Sécurité Sociale et coûte environ 100€ (79).

(2) Diagnostic sérologique

- **Méthodes**

Lors d'une infection par le virus de l'hépatite E, les anticorps anti-VHE de type immunoglobuline M (IgM) apparaissent juste avant ou en même temps que les premiers symptômes et atteignent leur maximum au bout d'une semaine. Ils disparaissent ensuite de façon progressive en 8 à 12 semaines. Les immunoglobulines de type G (IgG) quant à elles apparaissent 2 semaines après l'apparition des IgM et sont à leur maximum au bout de 4-8 semaines. Le taux d'IgG diminue ensuite et persiste plusieurs années après l'infection (6) (Fig.9).

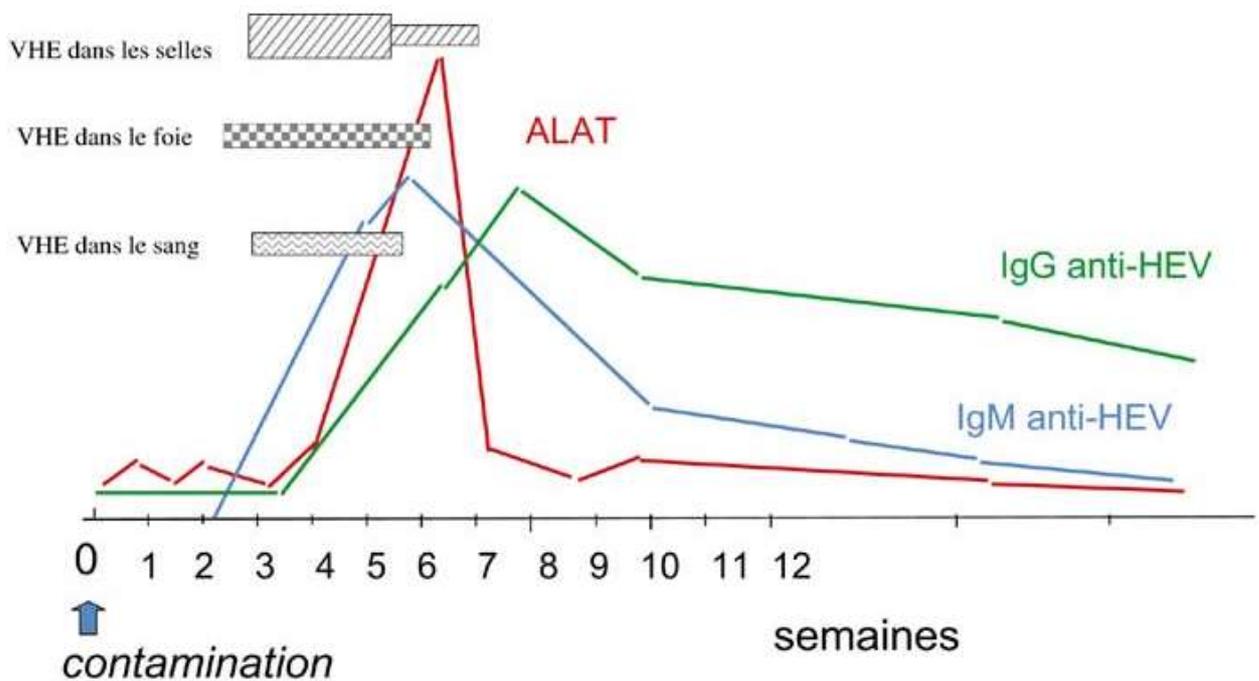


Fig.9– Evolution des paramètres biochimiques et biologiques au cours de l'infection par le virus de l'hépatite E (7).

Le diagnostic sérologique d'une hépatite virale E est donc un diagnostic spécifique indirect qui repose sur la mise en évidence d'anticorps dirigés contre le VHE dans le sérum par des trousse immuno-enzymatiques. Le diagnostic précoce dépend généralement de la détection spécifique d'IgM dirigés contre des protéines recombinantes ou des peptides de synthèse correspondant aux régions ORF2 et ORF3 du virus par ELISA ou Western Blot (6) (80).

Une étude comparative a été réalisée sur 3 kits de détection (81): le kit EIAGEN HEV IgM (Adaltis), le HEV IgM ELISA 3.0 (MP Diagnostics) et le Assure HEV IgM rapid test (MP Diagnostics). La sensibilité est de 90 % pour le kit EIAGEN HEV IgM, de 88 % pour le HEV ELISA 3.0 et de 82 % pour le Assure HEV IgM rapid test. Leur spécificité est similaire : elle varie entre 99,5 % pour le HEV IgM ELISA 3.0 et 100 % pour le kit EIAGEN HEV IgM et le Assure HEV IgM rapid test. Ces tests sérologiques ont donc une bonne sensibilité et une grande spécificité.

On peut y associer un diagnostic tardif basé sur la détection d'IgG anti-VHE mais la sensibilité des tests est variable (82). Une étude a comparé 2 kits commercialisés : le kit Genelabs (GL) HEV IgG EIA (Genelabs Inc, Singapour) et le kit Wantai (PE2) HEV IgG EIA (Wantai Biologic Pharmacy Enterprise, Pékin, Chine). On constate que la sensibilité pour le kit GL est faible (56%), alors qu'elle est de 98 % pour le kit PE2.

Les spécificités sont quant à elles similaires (97 % pour le kit GL et 99,6 % pour le kit PE2).

- **Résultats**

Selon la présence ou non des différents anticorps anti-VHE, on peut déterminer plusieurs profils sérologiques (Fig.10) :

- hépatite E aiguë : présence d'IgM et absence d'IgG si l'infection est débutante ou présence d'IgM et d'IgG si l'infection est plus ancienne,
- hépatite E chronique : présence d'IgM et/ou d'IgG ou absence d'IgM et d'IgG car parfois la séroconversion n'arrive jamais,
- infection ancienne : absence d'IgM et présence d'IgG.

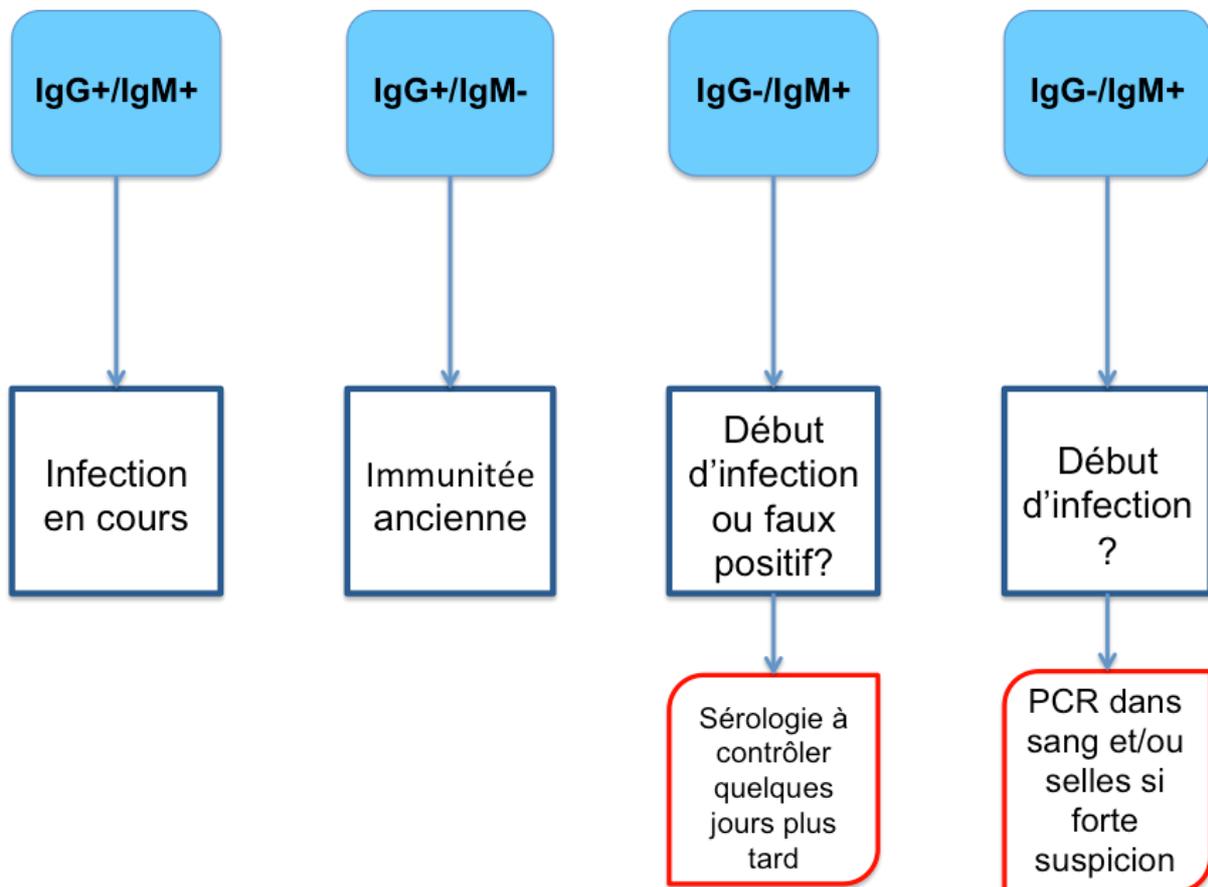


Fig.10– Récapitulatif du diagnostic sérologique d'une infection par le VHE (83).

(3) **Diagnostic moléculaire**

- **Méthodes**

Le diagnostic moléculaire est une méthode de diagnostic spécifique direct qui repose

sur la détection du génome viral : de l'ARN du VHE est recherché par rt RT-PCR (real time Retro-transcription Polymerase Chain Reaction) dans le sérum ou les selles (6).

- **Résultats**

Au cours de l'infection par le VHE, l'excrétion fécale du virus débute 4 à 6 jours avant l'arrivée de l'ictère et disparaît en 2-3 semaines. La virémie suit le même schéma mais est un peu plus brève (6).

Un profil d'hépatite E aiguë est défini par la présence d'ARN du VHE dans le sérum et/ou les selles mais son absence n'exclue pas une infection récente car la fenêtre de détection est étroite (69).

Une hépatite E chronique est, elle, caractérisée par la détection d'ARN du VHE dans le sang et/ou les selles pendant plus de 6 mois (54).

La détection de l'ARN dans les échantillons est une méthode importante pour le diagnostic et le suivi d'une infection par le VHE. Elle est souvent associée au diagnostic sérologique pour confirmer l'infection (Fig.11).

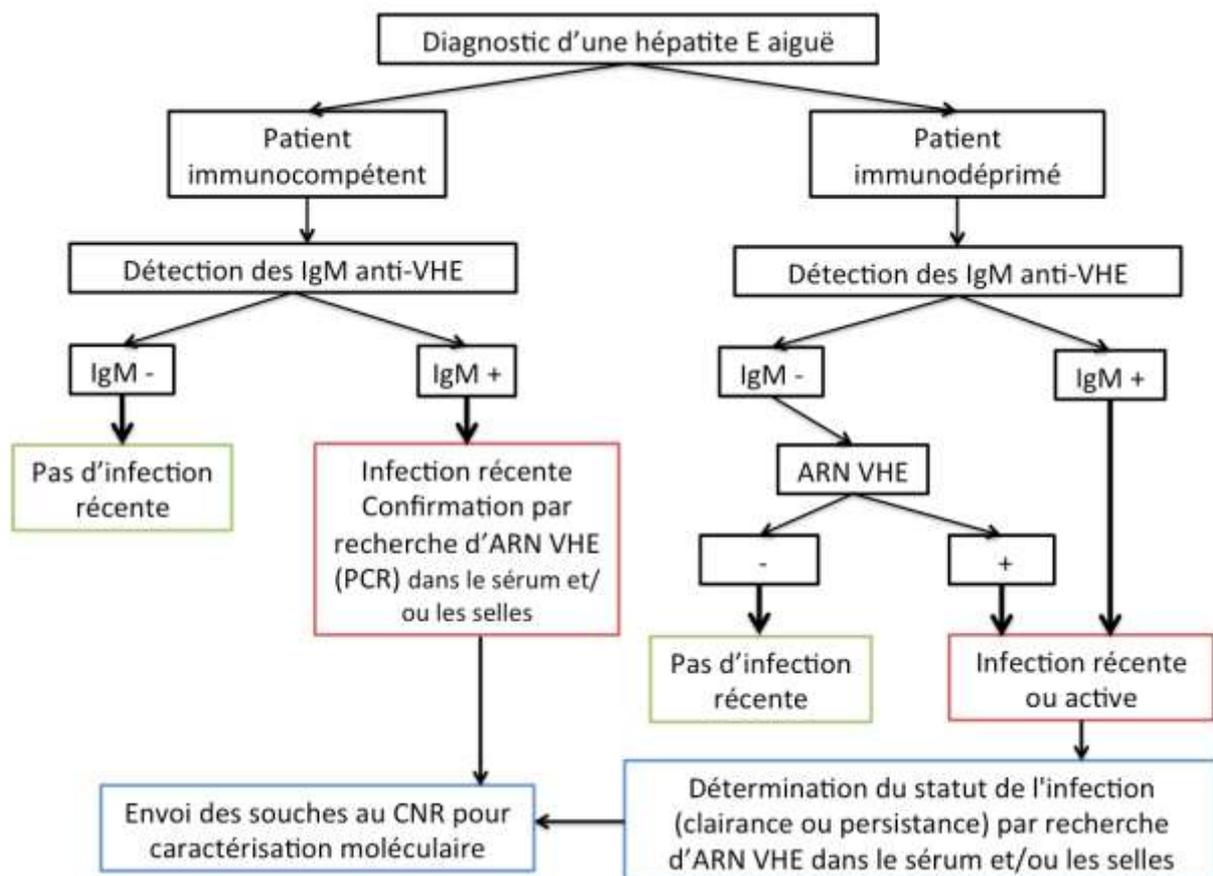


Fig.11- Algorithme diagnostique d'une hépatite E aiguë (84).

D. Traitements

Aucune molécule antivirale spécifique n'a encore été évaluée par essai contrôlé car les hépatites E aiguës sont en générales spontanément résolutive. Pour les patients atteints d'une forme fulminante, le seul traitement préconisé est la transplantation hépatique (84). Cependant, la récente découverte de cas d'hépatite E chronique chez des sujets immunodéprimés a conduit à traiter cette infection par les interférons-alpha pégylé ou la ribavirine (75).

1. Interféron-alpha pégylé

Les interférons (IFN) sont des glycoprotéines appartenant à la famille des cytokines. Il en existe 3 catégories : les interférons alpha, bêta et gamma, pouvant être produits par génie génétique (Fig.12). La pégylation se traduit par l'adjonction de polyéthylène glycol (PEG). Cette opération permet de modifier la pharmacologie et la pharmacocinétique des IFNs avec la diminution de leur clairance rénale et l'augmentation de leur demi-vie plasmatique simplifiant ainsi le schéma thérapeutique à une injection par semaine. L'action des IFN-alpha pégylé se fait par liaison aux récepteurs présents à la surface des cellules. Cela entraîne alors une cascade de réactions et l'activation de gènes aboutissant à une activité antivirale, immunomodulatrice et anti-tumorale (85). Récemment, il a été découvert que chez les patients immunodéprimés, une infection par le virus de l'hépatite E pouvait causer des formes chroniques évoluant rapidement en cirrhoses. Pour les sujets recevant un greffe d'organe solide et souffrant d'une infection par le VHE, la réduction des doses d'immunosuppresseurs entraîne une diminution de la présence du virus mais cela n'est pas toujours suffisant pour obtenir sa clairance complète. C'est pourquoi on peut y associer une thérapie par interféron-alpha pégylé. En effet, plusieurs études ont montré l'effet antiviral des IFN-alpha pégylé sur le virus de l'hépatite E. Après le diagnostic d'hépatite E chronique établi sur 3 patients transplantés hépatiques, leurs doses d'immunosuppresseurs ont été diminuées (86). En l'absence d'évolution favorable de l'infection, les sujets ont ensuite été traités par IFN-alpha-2a pégylé à 135 µg par semaine pendant 3 mois (Tableau 8). Sur les 3 sujets, 2 ont obtenus une clairance virale complète sans rechute. Le même schéma a été appliqué chez un patient transplanté rénal sous hémodialyse et une clairance du VHE durable a été constatée (87). Deux sujets transplantés hépatiques souffrant

eux aussi d'hépatite E chronique ont reçus un traitement par IFN-alpha-2b pégylé, après réduction de leurs doses d'immunosuppresseurs, pendant une durée de 1 an pour l'un et de 16 semaines pour l'autre (88). Dans les 2 cas, l'ARN du VHE n'était plus détecté dans le sérum et les selles après la thérapie. Une hépatite E chronique a été diagnostiquée chez un autre patient atteint d'une leucémie non traitée par immunosuppresseurs (89). Un traitement par IFN-alpha-2b pégylé (1 µg/kg/semaine) pendant 3 mois a été instauré. Une clairance virale complète sans rechute était alors observée. En 2010, un patient sidéen est diagnostiqué positif pour le virus de l'hépatite E (90). Des analyses rétrospectives ont montré la présence du virus depuis 2000. Un traitement par IFN-alpha-2a pégylé a été instauré pendant 6 mois et une clairance virale durable a été notée. Par ailleurs, un sujet atteint d'un lymphome non-hodgkinien et sous immunosuppresseurs, souffrant d'une hépatite E chronique, a lui aussi subi un traitement par IFN de 3 mois (91). Son état s'était alors amélioré mais l'ARN du VHE était toujours détectable dans le sérum et les selles.



Fig.12- Conditionnement du Pegasis®, un interféron alpha-2a disponible en officine.
Source : <http://www.pegasis.com>.

Les effets indésirables des IFNs sont dose-dépendants, cumulatifs et s'aggravent avec le temps mais ils sont généralement temporaires et réversibles à l'arrêt du traitement (85). Une toxicité aiguë peut apparaître dans les 3 à 6 heures suivant l'injection, entraînant un syndrome pseudo-grippal cédant sous paracétamol. Les effets secondaires les plus fréquents sont la fatigue, une réaction inflammatoire au site d'injection et une augmentation des transaminases. Des symptômes psychiatriques ont été observés tels que des troubles de l'humeur, une dépression,

une anxiété, des tentatives de suicides, une confusion, une somnolence, voire des troubles du sommeil (92). Des manifestations cardiovasculaires dose-dépendantes sont aussi constatées comme une hypertension ou hypotension modérée, une tachycardie (85). Des dysthyroïdies sont fréquentes au cours des premiers mois de traitement et l'apparition d'une hyperthyroïdie impose l'arrêt du traitement (85). Les IFNs peuvent aussi entraîner des effets dermatologiques, notamment un érythème, un prurit, une sécheresse cutanée et muqueuse, une dysgueusie (85). De rares cas de nécrose au point d'injection ont été notés. Quelques atteintes auditives de types acouphènes ou surdité de perception ont été constatées, liés à des doses cumulatives (85). Des manifestations digestives telles que des nausées, des vomissements, des diarrhées, une dyspepsie ou une anorexie sont possibles mais souvent transitoires (85). L'apparition d'une neutropénie réversible est fréquente au cours de 2 premières semaines de traitement puis elle se stabilise (92). Une thrombopénie peut aussi apparaître rapidement. Parfois, un diabète peut se manifester dans les 10 jours à 2 ans suivant l'initiation du traitement (85).

L'utilisation des interférons reste limitée dans le traitement de l'hépatite E chronique puisqu'ils sont contre-indiqués après une transplantation rénale (risque élevé de rejet aigu) et en cas de thrombopénie (54).

2. Ribavirine

La ribavirine (1-β-d-ribofuranosyl-1, 2, 4- triazole-3-carboxamide) est un analogue de la guanosine, possédant un spectre d'activité large contre les virus à ADN et ARN. Il est utilisé depuis le début des années 90 pour traiter les hépatites C chroniques (93) (Fig.13).

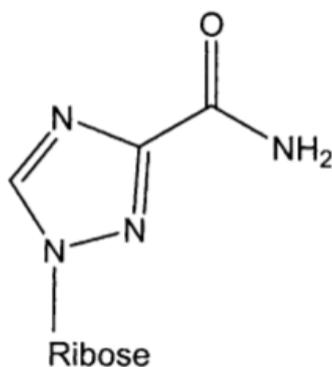


Fig.13- Structure de la ribavirine (94).

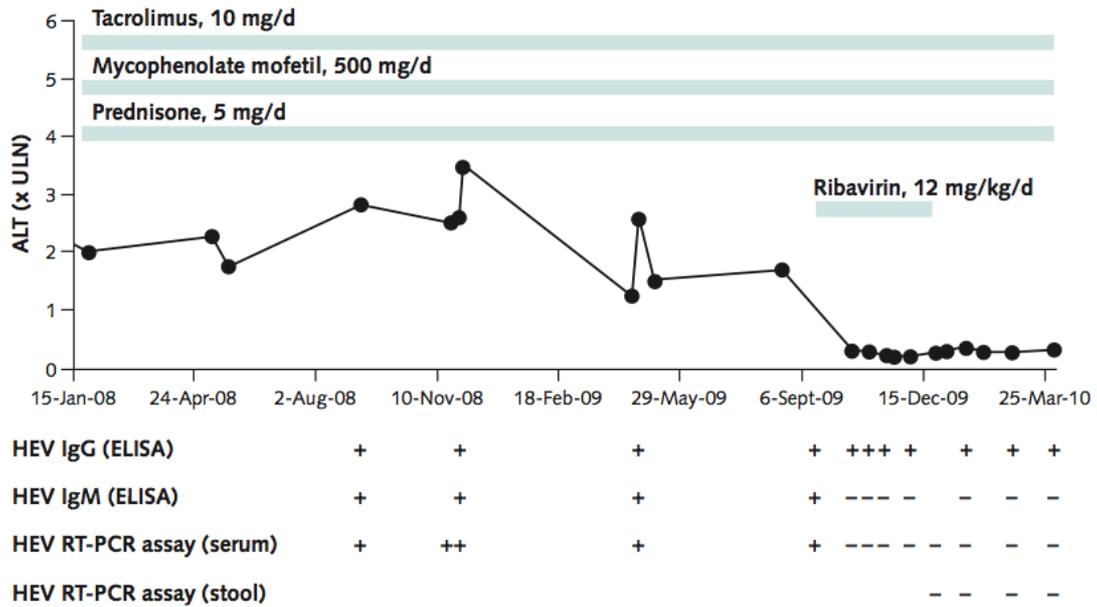
En général, les analogues nucléosidiques sont des prodrogues qui doivent être convertis en métabolites nucléotidiques pour exercer leurs activités antivirales (94). La plupart des virus n'expriment pas les enzymes nécessaires à l'activation de ces analogues, c'est pourquoi ces composants doivent être activés par les enzymes de l'hôte pour inhiber la réplication virale. La ribavirine, elle, est phosphorylée par une adénosine kinase en ribavirine mono-phosphate (RMP) qui est ensuite convertie par les actions successives d'une nucléoside mono-phosphate kinase et d'une nucléoside di-phosphate kinase en ribavirine tri-phosphate (RTP), qui est le métabolite intracellulaire majeur de la ribavirine dans les cellules mammifères (94). La RMP inhibe l'inosine mono-phosphate dehydrogénase (IMP) et en conséquence, diminue le taux de guanosine mono-phosphate (GMP) intracellulaire, ce qui peut interférer avec la synthèse d'acides nucléiques du virus ou de l'hôte. La RTP interagit directement avec les polymérases virales (94).

Mais la ribavirine peut entraîner des effets indésirables comme une anémie hémolytique (92). En effet, la ribavirine est captée par les érythrocytes où elle est métabolisée en ribavirine tri-phosphate qui ne peut être métabolisée par ces érythrocytes. Cela entraîne alors une accumulation de RTP dans ces cellules aboutissant à un stress oxydatif et à des lésions de la membrane globulaire (92). Une anémie est définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 100g/L. Face à cela, il convient de diminuer les doses de ribavirine et parfois d'y associer l'utilisation d'érythropoïétine afin de stimuler la production des globules rouges (95). Une transfusion sanguine peut être nécessaire dans les cas les plus graves. La ribavirine est principalement contre-indiquée lorsque la clairance rénale est inférieure à 50ml/min, le dosage devra alors être adapté (95). Elle est aussi tératogène et donc contre-indiquée chez la femme enceinte (93).

Bien qu'aucun médicament ne soit encore recommandé dans le traitement de l'hépatite E, l'utilisation de la ribavirine a montré des résultats prometteurs chez des patients immunodéprimés souffrant d'hépatite E chronique. En effet, un patient ayant reçu une greffe rein/pancréas et un patient avec une lymphopénie T CD4+ idiopathique, atteints d'hépatites E chroniques ont été traités par ribavirine 12mg/kg par voie orale quotidiennement pendant 3 mois (93) (Tableau 8). Les fonctions du foie étaient toutes revenues à la normale après 2 semaines de traitement et l'ARN du virus avait totalement disparu du sérum et des selles au bout de 4 semaines chez les 2 patients (Fig.14). Cependant, le recul insuffisant après l'arrêt du traitement ne

permet pas d'affirmer une clairance virale définitive chez ces patients.

(a)



(b)

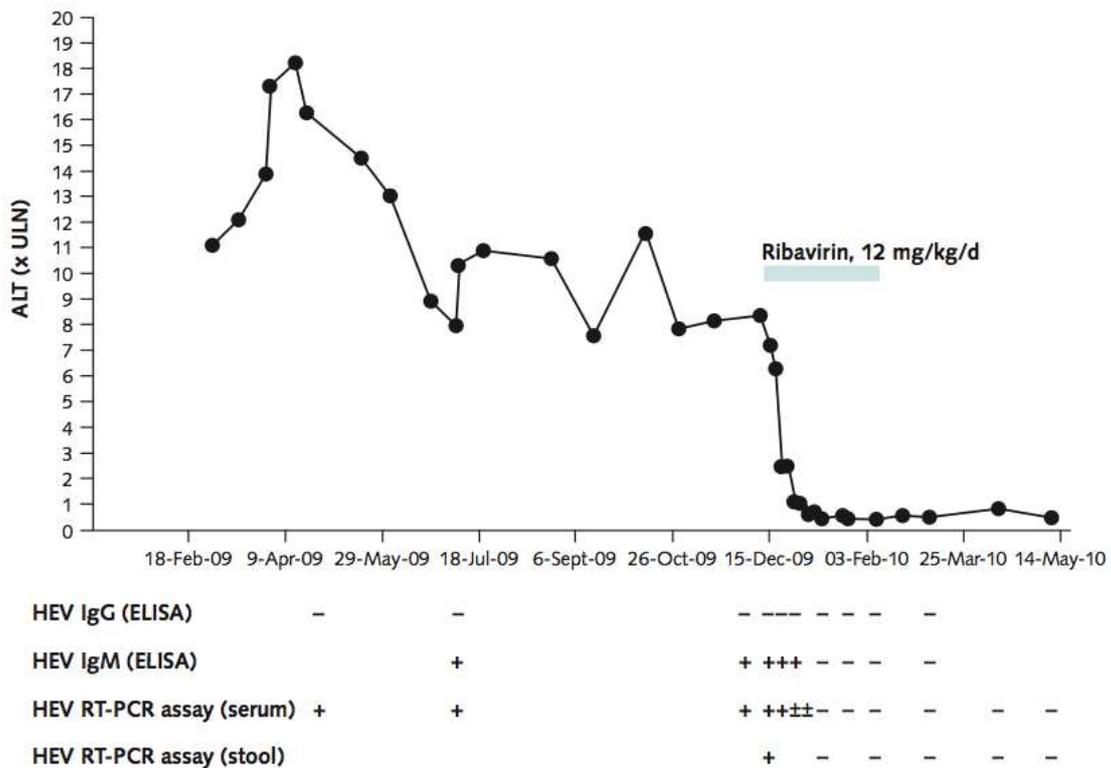


Fig.14– (a) Données laboratoire sur 2 ans chez un greffé rein/pancréas atteint d'hépatite E chronique traité par ribavirine en voie orale pendant 12 semaines. (b) Données laboratoire sur 1 an d'un patient atteint d'une lymphopénie T CD4

idiopathique et hépatite E chronique, traité par ribavirine en voie orale pendant 12 semaines (93).

Une autre étude a été réalisée sur 6 patients transplantés rénaux et souffrant d'hépatites E chroniques. Ils ont été traités par ribavirine 600-800 mg/jour en 2 prises pendant 3 mois. A la fin du traitement, 4 d'entre eux avaient obtenu une clairance virale durable et 2 ont rechuté 2 mois après l'arrêt du traitement (95) (Fig.15).

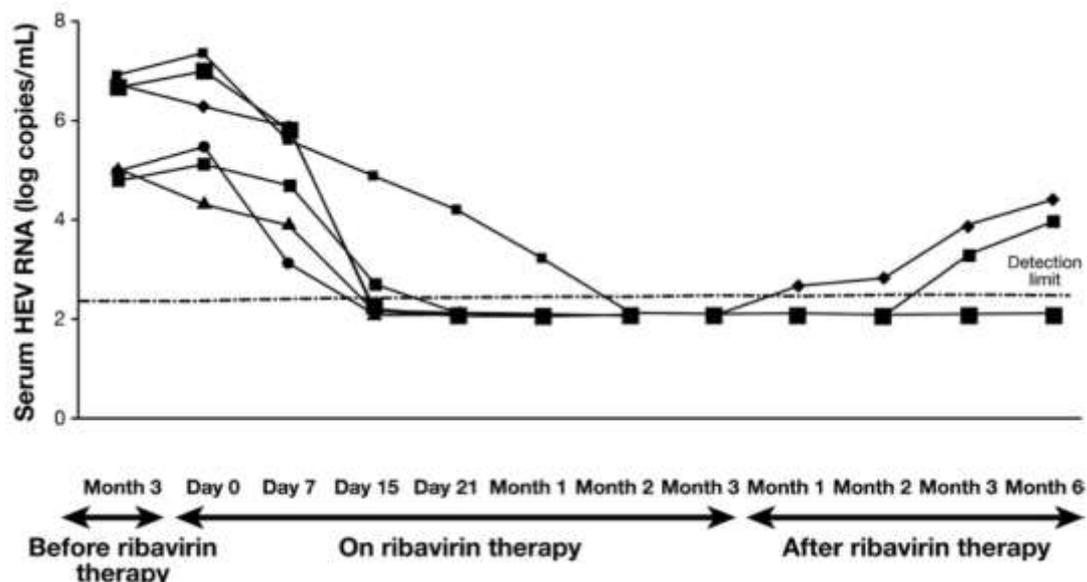


Fig.15– Concentrations de l'ARN du virus de l'hépatite E dans le sérum avant, pendant et après le traitement par ribavirine chez 6 patients transplantés rénaux (95).

Un autre patient, lui aussi transplanté rénal et atteint d'une hépatite E chronique a reçu, après diminution de ses doses d'immunosuppresseurs, un traitement par ribavirine 800 mg deux fois par jour pendant 3 mois (96). Une clairance virale durable a été constatée. De même, un patient souffrant d'une hépatite E chronique après une transplantation de cœur a été traité par ribavirine (17 mg/kg/j) pendant 3 mois (97). Une clairance du virus sans rechute a été observée.

La découverte de cet effet antiviral de la ribavirine sur le VHE est le premier pas vers un traitement efficace de l'infection chronique sans augmentation du risque de rejet de greffe ou d'augmentation du niveau de déficience immunitaire primaire ou acquise (Fig.16). La ribavirine semble être efficace contre le VHE mais d'autres études devraient être faites afin de déterminer une durée de traitement optimale et vérifier si la réponse virologique est durable.

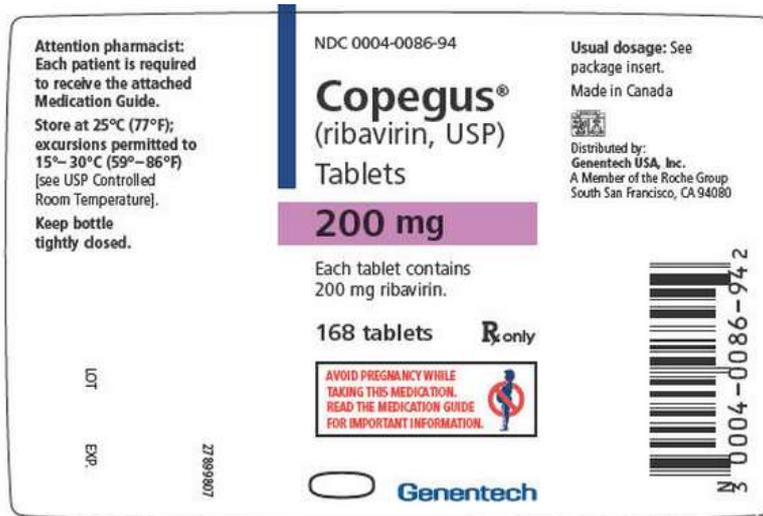


Fig.16- Spécialités à base de ribavirine disponible en officine : le Rebetol® et le Copegus®. Source : <http://www.indiamart.com>, <http://dailymed.nlm.nih.gov>.

Patients atteints d'hépatites E chroniques	Traitements	Résultats
3 patients transplantés hépatiques	Diminution des doses d'immunosuppresseur IFN-alpha-2a pégylé pendant 3 mois	Clairance du VHE durable pour 2 patients sur 3. 1 rechute
1 patient transplanté rénal sous hémodialyse	Diminution des doses d'immunosuppresseur IFN-alpha-2a pégylé pendant 3 mois	Clairance du VHE durable
2 patients transplantés hépatiques	Diminution des doses d'immunosuppresseur	Absence de détection de l'ARN du VHE dans le sérum et les selles pour

	IFN-alpha-2b pégylé pendant 3 mois	les 2 patients
1 patient leucémique non traité	IFN-alpha-2b pégylé pendant 3 mois	Clairance du VHE durable
1 patient VIH+	IFN-alpha-2a pégylé pendant 6 mois	Clairance du VHE durable
1 patient avec un lymphome non-hodgkinien	IFN pendant 3 mois	Amélioration de l'état général Pas de clairance du VHE
1 patient transplanté rein/pancréas et 1 patient avec une lymphopénie T CD4+ idiopathique	ribavirine pendant 3 mois	Clairance du VHE pour les 2 patients
6 patients transplantés rénaux	ribavirine pendant 3 mois	Clairance du VHE durable pour 4 patients sur 6 2 rechutes après traitement
1 patient transplanté rénal	Diminution des doses d'immunosuppresseur ribavirine pendant 3 mois	Clairance du VHE durable
1 patient transplanté cardiaque	ribavirine pendant 3 mois	Clairance du VHE durable

Tableau 8– Tableau récapitulatif des principaux cas d'hépatites E chroniques traités par IFNs ou ribavirine et leurs évolutions (86)-(91) ; (93)-(97).

3. Vers un vaccin anti-VHE?

Actuellement, 2 vaccins sont en cours d'évaluation. Le 1^{er} a été testé en phase II au Népal entre 2001 et 2004 (98). C'est un vaccin recombinant composé d'une protéine de 56 kDa codée par la région ORF2 du VHE de génotype 1, exprimée dans des cellules d'insectes (*Spodoptera frugiperda*). Des hommes et des femmes ont été recrutés au sein de l'armée népalaise pour recevoir 3 doses de vaccins (898 participants) ou de placebo (896 participants) à 0, 1 et 6 mois, et ont été suivis

pendant environ 804 jours. La réponse immunitaire a été déterminée à 0, 2, 6, 7 et 24 mois par dosage des immunoglobulines anti-rVHE (VHE recombinant) dans le sérum des participants. Au total, 69 sujets ont développé une hépatite E entre les 14 jours suivant la 3^{ème} injection et la fin de l'étude ; 3 appartenaient au groupe vacciné et 66 au groupe placebo. L'efficacité de ce vaccin est donc de 95,5 % et semble bien toléré.

Un autre vaccin, le HEV 239 (Hecolin®), a quant à lui été testé en phase III dans 11 communes chinoises, entre 2007 et 2009 (99) (Fig.17). C'est un vaccin recombinant composé d'une protéine de 26 kDa codée par la région ORF2 du VHE de génotype 1, exprimée par *Escherichia Coli*. Des adultes sains, âgées de 16 à 65 ans ont reçu 3 doses de HEV 239 (56 302 participants) ou de vaccin contre l'hépatite B comme placebo (56 302 participants) à 0, 1 et 6 mois et ont été suivis pendant 19 mois. La concentration en IgG anti-VHE a été mesurée dans le sérum des participants avant la 1^{ère} injection de vaccin et 1 mois après la 3^{ème} dose. Le HEV 239 a montré une efficacité de 100 %, est globalement bien toléré et offre une protection contre les virus de génotypes 1 et 4. Il a d'ailleurs été récemment autorisé en Chine.

La vaccination semble donc être un moyen de prévention efficace contre l'infection par le virus de l'hépatite E de génotype 1 et 4 présent dans ces régions de forte endémie. Cependant, son efficacité sur le virus de génotype 3 retrouvé dans les pays développés n'a pas encore été démontrée. De plus, la durée de protection engendrée par le vaccin est à déterminer, ainsi que sa sécurité d'emploi chez la femme enceinte, les sujets de plus 65 ans et de moins de 16 ans (69). L'efficacité de HEV 239 reste à évaluer chez les patients immunodéprimés. Une vaccination préventive avant une transplantation d'organe solide pourrait aussi être envisagée.



4. Traitement non-spécifique

Lors de la prise en charge d'un patient souffrant d'une hépatite E aiguë, il convient d'éviter l'ajout de tout facteur hépatotoxique comme le paracétamol (54). Il faut aussi limiter les apports en graisses et supprimer la consommation de boissons alcoolisées. L'arrêt des médicaments non indispensables, voire l'adaptation des posologies est recommandée.

Le virus de l'hépatite E et l'épidémiologie mondiale sont maintenant bien connus. Les méthodes de diagnostics se sont aussi améliorées mais compte tenu des variations de sensibilités de ces tests, il est possible que les chiffres publiés soient sous-estimés.

Face à la découverte d'une évolution chronique de l'hépatite E, des traitements ont été envisagés. Les IFNs et la ribavirine ont montré des effets antiviraux intéressants chez des sujets immunodéprimés atteints d'hépatite E chronique, mais des études complémentaires restent à faire.

Dans les zones de fortes endémies, l'amélioration des systèmes de traitements des eaux usées pourrait permettre la prévention des épidémies. Il en est de même pour la vaccination, dont l'efficacité est en cours d'évaluation.

Dans les pays industrialisés, l'observation de cas autochtones est récente. Aussi peut-on se demander quelle est la situation de la France face à l'infection par le VHE et quelles sont les mesures préventives applicables.

II. Situation de l'infection par le VHE en France

A. *Rappels historiques*

Après sa découverte dans les années 1980, l'hépatite virale E a longtemps été considérée comme une maladie rare en France. Les quelques cas déclarés faisaient suite à des voyages en pays de forte endémie comme cela a pu être observé en 1997 chez un homme de 75 ans ayant contracté un ictère 2 mois après un séjour en Turquie (100). Mais en 1995, la première hépatite virale E aiguë d'origine autochtone est diagnostiquée en Lorraine (101). Depuis le nombre de cas autochtones n'a cessé d'augmenter en France. Dans les années 1990, la séroprévalence du VHE est estimée à 0,9% dans la population générale (102). Les modes de transmissions étaient alors mal connus. Face au nombre croissant d'hépatites virales E, le Centre National de Référence du Virus de l'Hépatite E (CNR-VHE) est créé en 2002 à l'hôpital Val-de-Grâce de Paris. Ce centre recueille les différentes expositions à risques du VHE ainsi que les typages moléculaires des virus circulants, permettant le diagnostic et l'expertise des cas d'hépatites E.

Cette surveillance repose sur l'envoi volontaire d'échantillons (sérums, selles) par les hôpitaux, les laboratoires ou encore les médecins, au CNR accompagné d'une fiche de prélèvement et d'un questionnaire clinico-épidémiologique, disponibles en ligne sur le site du CNR : <http://www.cnr.vha-vhe.aphp.fr> (Fig.18) (103).

Depuis 2012, le laboratoire de virologie du CHR de Toulouse est devenu un CNR associé pour le virus de l'hépatite E.

CENTRE NATIONAL DE REFERENCE
VIRUS DES HEPATITES A TRANSMISSION ENTERIQUE
Pr Roque-Afonso – Pr Izopet

FICHE DE PRELEVEMENT HEPATITE E

	Laboratoire de Virologie Institut Fédératif de Biologie 330 Avenue de Grande Bretagne 31059 Toulouse Cedex 9 Tél : 05 67 69 04 24 Fax : 05 67 69 04 25	Pr Jacques Izopet izopet.j@chu-toulouse.fr Dr Florence Abravanel abravanel.f@chu-toulouse.fr
---	---	--

Prescripteur	Adresses/Téléphones
Hôpital :
Laboratoire :
Autre :
Médecin prescripteur :

Patient	Prélèvement
NOM :	Date du prélèvement :
Prénom :	Nature du prélèvement : sérum ou plasma (ne pas adresser de plasma hépariné) selles autres
Né(e) le : Sexe : M F	Date d'envoi du prélèvement :
Ville (domicile) :	
Code postal (domicile) :	

Renseignements épidémiologiques, cliniques et biologiques	
Dans les 2 à 10 semaines avant le début de la maladie Consommation de viande de porc non ou peu cuite Si oui, consommation produits à base de foie de porc cru Consommation de gibier Consommation de fruits de mer Séjour hors France métropolitaine Pays : Dates séjour : Notion de cas groupés Contact avec un cas confirmé	Hospitalisation Ictère Cytolyse hépatique ALAT : Date de début d'élévation : Insuffisance hépatique : TP ou facteur V : Patient immunodéprimé Type d'immunodépression :

Examens demandés		
IgM	IgG	Avidité des IgG
Détection du génome	Quantification du génome	Génotypage de la souche

Envoi des échantillons : température ambiante en respectant les modalités de transport de substances biologiques (triple emballage)

Fig.18- fiche de prélèvement et questionnaire clinico-épidémiologique (77).

B. *Epidémiologie*

1. **Caractéristiques de l'hépatite E en France**

Depuis 2002, plusieurs études épidémiologiques ont été réalisées afin d'estimer le

nombre de cas d'hépatite E en France. La première étude rétrospective a été effectuée par le CNR-VHE à partir de prélèvements reçus entre 2002 et 2004. Ces échantillons de selles et de sérum (250 en 2002, 184 en 2003 et 287 en 2004) ont été adressés au CNR pour diagnostiquer ou confirmer une infection par le VHE, associés à une fiche de renseignements clinico-épidémiologique (Tableau 9) (Fig.18).

Année	2002	2003	2004
Nombre de patients	209	155	233
Sexe ratio H/F	2.5	1.5	1.75
Ecart d'âge	1-84 ans	9-92 ans	1-82 ans
Moyenne d'âge	47 ans	43 ans	39 ans
Nombre de serums	224	177	267
Nombre de selles	26	15	20
Biopsies hépatiques		2	

Tableau 9- Caractéristiques clinico-épidémiologiques des demandes de diagnostic d'hépatite E. Données du CNR VHE, France, 2002-2004 (78).

Au total, 46 cas d'hépatites virales E aiguës ont été diagnostiqués, dont 65,2 % d'origine autochtone (78). La majorité des cas d'hépatite E autochtones a été retrouvée en région Midi-Pyrénées (21 cas/30), dont 3 suite à un voyage en Espagne. Deux cas autochtones ont été découverts dans le Sud de la France (Marseille et Nîmes) et 4 en région parisienne. Enfin, dans l'Ouest de la France, trois membres d'une même famille ont été diagnostiqués positifs au VHE, après un séjour dans la région Midi-Pyrénées (78).

Une autre enquête rétrospective a été réalisée pour la période janvier 2004 à juin 2007 (104). Elle porte sur les 19 hôpitaux français appartenant à l'ANGH (Association Nationale des Hôpitaux Généraux) ayant participé à cette étude déclarative et possédant au moins un cas d'hépatite E dans leurs services. Le diagnostic d'hépatite E aiguë repose sur un taux d'ALAT supérieur à 10 fois la normale associée à la présence croissante d'IgG anti-VHE et/ou la présence d'IgM anti-VHE et/ou d'ARN du VHE dans le sérum et/ou les selles. Dans le Nord de la France, 4 hôpitaux sur 43 possédaient au moins un cas d'hépatite E (10%). Dans le Sud, 14 hôpitaux sur 30 (47%) présentaient au moins un cas. Un cas a été déclaré dans un centre de Guyane.

Au total, 53 cas d'hépatites E aiguës ont été répertoriés dans ces 19 hôpitaux, 44 dans les centres du Sud de la France contre 8 cas dans ceux du Nord (Fig.19). Cela

met en évidence la présence d'un gradient géographique Nord-Sud. De plus, le nombre de cas a augmenté sur les 3 années de l'étude : 10 cas ont été répertoriés en 2004, 14 cas en 2005, 24 cas en 2006 et 5 cas sur les 6 premiers mois de 2007.

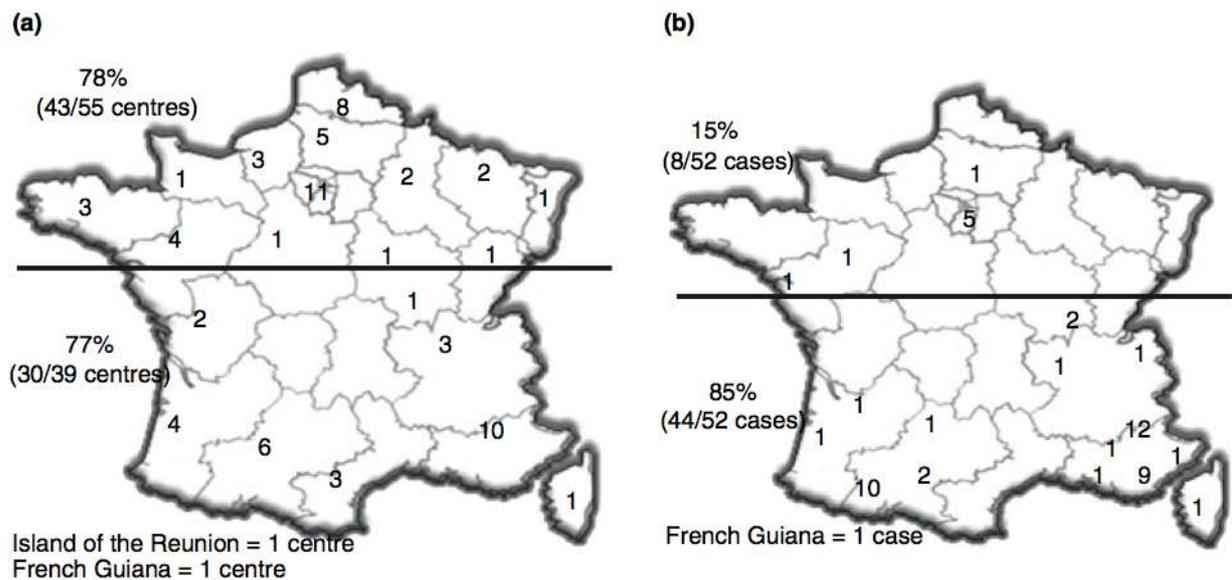


Fig.19- (a) Pourcentages de réponses obtenues dans les hôpitaux du Nord et du Sud de la France, (b) Nombre de cas d'hépatite E aigüe rapportés par les hôpitaux du Nord et du Sud de la France (104).

Les données épidémiologiques récoltées ont permis de déterminer que l'hépatite E était d'origine autochtone dans 90% des cas. Les patients touchés étaient en moyenne âgés de 56 ans et majoritairement de sexe masculin (68 %). Les souches isolées chez les sujets virémiques étaient de génotype 3f. Le taux de mortalité était de 2 % (104).

Entre 2006 et 2008 une étude a été effectuée grâce au recensement du nombre de demandes de recherche de marqueurs de l'hépatite E soumises aux laboratoires d'analyses publics et privés d'une part et du nombre de cas d'hépatite E effectivement diagnostiqués par biologie moléculaire dans les laboratoires des CHR de Toulouse, de Marseille et du CNR d'autre part (103). Le nombre de demande de recherche du virus de l'hépatite E a considérablement augmenté au cours des 3 années d'étude. En 2006, 3 100 demandes ont été recensées, contre 5 100 en 2007 et 12 000 en 2008. Le nombre de cas d'hépatite E avérés a lui aussi augmenté : 38 cas ont été diagnostiqués en 2006 dont 24 cas autochtones, 113 cas en 2007 dont 94 autochtones et 218 cas en 2008 dont 146 cas autochtones. Au total, 369 patients atteints d'une hépatite E aiguë ont été recensés dont 71,5 % étaient d'origine

autochtone. Parmi ces cas autochtones, les hommes de plus de 50 ans étaient les plus touchés. Le taux de mortalité est ici de 0,5 %. De plus, on constate qu'un gradient décroissant du Sud vers le Nord persiste (Fig.20) (103).



Fig.20 - Distribution géographique des cas (%) d'hépatites E autochtones en 2006 (n=24 cas), 2007 (n=94 cas), 2008 (n=146 cas).

Entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2010, une enquête menée par l'Institut de

Veille Sanitaire (InVS) et le CNR a permis d'analyser les cas d'hépatites virales E aiguës diagnostiqués par ce dernier (105). Au total, 139 cas étaient d'origine autochtone et provenaient des régions Sud-Est et Sud-Ouest. Les sujets touchés étaient majoritairement masculin (74 %) et âgés en moyenne de 54 ans. Les virus trouvés étaient généralement de génotype 3f.

Enfin, en 2011, le 1^{er} cas d'hépatite E aiguë de génotype 3 chez une femme enceinte a été rapporté (105). Cette femme de 41 ans vivant dans la région Sud-Est de la France a présenté à la fin de son 2^{ème} trimestre de grossesse des taux de transaminases et de gamma glutamyl-transférase (γ GT) anormalement élevés. Elle n'avait pas d'antécédents de voyage à l'étranger et mangeait régulièrement du porc. De l'ARN du VHE a été découvert dans le sang puis des IgM anti-VHE et enfin des IgG sont apparus. La caractérisation moléculaire a montré la présence d'un VHE de génotype 3f. Le virus a disparu en 10 jours après la phase aiguë, sans traitement, et aucun problème n'a été observé lors de l'accouchement. Il est possible que d'autres femmes enceintes aient été contaminées par le VHE mais que ces cas n'aient pas été diagnostiqués car asymptomatiques, moins sévères ou sérologiquement silencieux sans détection d'anticorps.

Ces études récentes mettent en évidence le nombre croissant d'hépatites virales E autochtones diagnostiquées depuis 2002 (Tableau 10) et une augmentation du nombre de cas dans toutes les régions depuis 2006. Elles ont permis d'améliorer les connaissances sur les caractéristiques épidémiologiques de la maladie en France. Ainsi, on peut en déduire que l'hépatite virale E touche principalement les hommes de plus de 50 ans habitant la région Sud. Le virus de génotype 3f est largement impliqué (72,6 % des cas), mais les sous-types 3c et 3e sont aussi retrouvés (15,1 % et 4,7 % des cas respectivement) , ainsi que quelques virus de génotype 4 (106) (107).

Sources : rapports CNR virus hépatites à transmission entérique (A et E)

Années	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Nombre de patients testés	209	155	233	327	583	1 012	1 700	2 150	2 549	3 429
Nombre de cas certains ou probables										
Total	13	14	20	39	38	107	180	206	232	266
Importés	4	11	4	19	14	10	21	23	16	17
Autochtones	9	3	16	20	24	97	159	183	216	249
% cas positifs parmi les testés	6,2	9,0	8,5	11,9	6,5	10,5	10,5	9,6	9,1	7,6

**séjour en zone d'endémie dans les 3 mois avant le début de la maladie*

Tableau 10- Nombre de cas d'hépatite E diagnostiqués par le CNR VHE, France, 2002-2011 (104).

2. Séroprévalence du VHE en France

D'autres recherches ont été effectuées chez des donneurs de sang volontaires sains afin d'estimer la prévalence du virus de l'hépatite E dans la population générale française. Une première étude a été faite en utilisant le sérum de donneurs de sang de 2 régions : 998 échantillons provenant d'Ile de France (zone urbaine) et 1 000 échantillons provenant des Pays de Loire (zone rurale avec de nombreux élevages de porcs), ont été recueillis par les Etablissements Français du Sang (108). Les prélèvements étaient accompagnés de fiches rassemblant des données sur le sexe, l'âge, les antécédents de voyages des donneurs. Au total, 3,2% des échantillons étaient séropositifs pour le VHE. Aucun de ces donneurs positifs n'avaient récemment voyagé dans une zone d'endémie mais il est possible qu'ils aient été exposés au VHE lors d'un séjour ancien en dehors de la France. Ainsi on ne peut pas conclure que le virus de l'hépatite E a été acquis localement. Aucune différence significative n'a été observée entre les 2 sexes, mais les personnes de plus de 45 ans semblaient plus souvent porteuses d'anticorps (108).

D'autres analyses ont été réalisées dans la zone Midi-Pyrénées, composée à 42% d'une population rurale et grande productrice de porcs avec 1 800 élevages. En 2008, des prélèvements ont été effectués sur 529 donneurs de sang, tous accompagnés d'un questionnaire afin de documenter la séroprévalence du VHE (109). Des anticorps anti-VHE ont été trouvés chez 16,6% des donneurs de sang. Aucune différence significative n'a été observée entre les donneurs ruraux et urbains

ainsi qu'entre les hommes et les femmes. La moitié des donneurs séropositifs pour le VHE avaient voyagés dans des pays où le VHE étaient présent. L'autre moitié n'avaient jamais voyagé dans ces zones et peuvent être considérés comme d'anciens sujets infectés par un virus de l'hépatite E autochtone. Ainsi, sur les 293 donneurs n'ayant jamais quittés l'Europe, la prévalence du VHE d'origine autochtone était de 15% (109).

Mais face aux variations de sensibilités et de spécificités des tests commercialisés utilisés dans ces études, il est difficile de comparer les résultats. Il a été démontré que les chiffres obtenus dans la région Sud-Ouest ont été sous-estimé car le test de détection utilisé, le HEV IgG ELISA (Genelabs Diagnostics, St Ingbert, Allemagne) était de faible sensibilité (56%) (82). Les analyses ont donc été renouvelées, avec un test plus sensible (98 %), le Wantai HEV IgG EIA (Wantai Biologic Pharmacy Enterprise, Pékin, Chine), sur la même population. La prévalence en IgG anti-VHE était alors estimée à 52,5 %, ce qui était la plus forte séroprévalence observée dans un pays industrialisé. Le virus de l'hépatite E semble donc hyper-endémique dans la région Midi-Pyrénées (110).

Enfin, une enquête nationale a été réalisée de septembre 2011 à mars 2012 chez 304 éleveurs de porcs, 231 forestiers et 322 travailleurs du secteur tertiaire afin de déterminer les milieux professionnels les plus touchés par le virus. Il en a été déduit que la séroprévalence en anticorps anti-VHE est supérieure parmi les éleveurs de porcs (44 %) que chez les travailleurs du secteur tertiaire (26 %). Elle est aussi plus importante chez les professionnels résidants dans le Sud (41 %) que ceux du Nord (31 %) et il semblerait que les consommateurs fréquents de *figatelli* soient plus touchés (66 %) (105).

Concernant la région Nord-Pas-De-Calais, il existe actuellement peu de données. Néanmoins, 63 cas d'hépatites E aiguës ont été diagnostiqués au laboratoire de virologie du CHRU de Lille entre avril 2011 et septembre 2012 (83).

Toutes les informations collectées ont permis de souligner l'origine autochtone de ces hépatites dans la majorité des cas, liées le plus souvent au virus de génotype 3f (111). L'existence d'un gradient Nord-Sud a aussi été démontrée, même si on ne peut exclure l'hypothèse d'un sous-diagnostic dans la région Nord, ainsi que la présence d'une zone hyper-endémique dans le Sud-Ouest de la France. Avant la création du CNR en 2002, l'hépatite E n'était que rarement recherchée en France. Depuis, les trousse de détections commercialisées ont amélioré leurs performances

et ont gagnées en sensibilité ce qui permet de déceler de plus en plus de cas. Le diagnostic repose sur la recherche du virus dans les selles et/ou le sérum et sur des prélèvements séquentiels pour le suivi des marqueurs sérologiques. Mais l'hépatite E reste encore sous-diagnostiquée car elle est souvent asymptomatique ou présente des symptômes non spécifiques et les anticorps anti-VHE ne sont pas recherchés. Aussi peut-on se demander quelles sont les sources d'expositions à ce virus en France afin de prévenir toutes contaminations.

3. Sources de contamination et transmission du VHE en France

a) Le porc, réservoir principal

Les causes d'hépatite virale E autochtone en France sont encore mal connues, mais semblent liées à des réservoirs animaux. Une enquête nationale a été réalisée par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), afin de déterminer la séroprévalence du VHE parmi les porcs d'élevages français (112). Il a été mis en évidence que la séroprévalence parmi ces élevages était de 65 %, que 30 % des animaux en âge d'être abattu possédaient des anticorps anti-VHE et que 4 % des foies testés après abattage étaient positifs pour le virus de l'hépatite E. Toutes les souches virales identifiées étaient de génotype 3, plus particulièrement de sous-type 3f et dans certains cas de sous-type 3c et 3e.

En janvier 2012, l'ANSES a été saisie par le Direction Générale de l'alimentation (DGAL) afin d'effectuer des recherches sur la transmission du VHE dans les élevages de porcs (105). Le porc en croissance (à partir de 3 mois) semble alors être la principale source d'excrétion du virus et la voie de transmission féco-orale est privilégiée. Le virus est excrété majoritairement par voie fécale et aussi par voie urinaire, ce qui peut conduire à la contamination de l'eau d'abreuvement et de l'alimentation. Du fait de la transmission féco-orale du virus, l'hygiène au sein de l'élevage est un paramètre important dans sa propagation (contact avec les déjections, mélange des animaux sains et contaminés). Il a aussi été déterminé que la persistance du virus dans les élevages dépend :

- de sa capacité à persister dans l'environnement des porcs,

- de sa capacité à se maintenir et à se disséminer dans la population des porcs,
- des possibilités éventuelles de réintroduction régulière dans l'élevage (*via* des lisiers contaminés, l'alimentation ou l'eau souillée).

Le VHE se propage et persiste donc dans les élevages porcins et peut ainsi être retrouvé dans le foie des animaux abattus.

En effet, l'abattage des porcs ne dépend pas de l'âge mais du poids vif de l'animal ; or l'excrétion fécale du virus de l'hépatite E est maximale chez les porcelets âgés de 90 à 120 jours, ce qui constitue un risque de contamination des foies si les animaux sont abattus durant cette période. Mais des travaux en cours de réalisation tendent à démontrer que la contamination des foies au stade de l'abattage serait grandement conditionnée par le délai entre l'infection des porcs et leurs sacrifices. Une situation à risque est définie par un délai inférieur à 20 jours entre la contamination et l'abattage des bêtes. La présence ou non du VHE dans le foie ne peut donc être directement déduite de l'âge des porcs à l'abattage car il est impossible de connaître la date exacte d'infection des animaux. Des recherches sont en cours afin de créer un test de détection, utilisable en routine, du virus dans les foies (105).

La faune sauvage est aussi une source importante du VHE. Une étude a notamment montré que 14% des sangliers français possèdent des anticorps anti-VHE (113). Il a aussi été noté que 31,2 % des personnes travaillant en forêt comme les gardes forestiers, les sylviculteurs, les chasseurs, ou encore les pêcheurs, étaient porteuses d'anticorps anti-VHE, alors que dans la population-témoin, l'incidence était de 19,2 %. Les bûcherons sont les travailleurs les plus touchés (37,2 %).

Plusieurs cas de contamination par le virus de l'hépatite E ont été rapportés suite à la consommation de viande crue ou peu cuite. En 2006, un couple a présenté un ictère lié au VHE environ 4 semaines après l'ingestion de viande de porc séchée lors d'un séjour dans le Sud de la France (17). Certaines préparations à base de foie, consommées crues sont également susceptibles de contenir du virus et d'être à l'origine de cas humains. Dans le Sud-Ouest de la France, des analyses ont montrées que parmi 13 individus ayant consommés des *figatelli* crus, 7 étaient positifs pour le VHE de génotype 3f et sur 12 *figatelli* achetés en supermarché, 7 contenaient de l'ARN du virus de génotype 3 (114). C'est pourquoi, les autorités sanitaires ont demandés aux fabricants de saucisses crues à base de foie de porc destinées à être consommées cuites (notamment *figatelli*, quenelles de foie et saucisses de foie), de procéder à une modification de l'étiquetage en indiquant la

mention « à consommer cuit à cœur » (115) (Fig.21).



Fig.21- Etiquette de *figatelli* au foie, portant la nouvelle mention « produit à cuire (cuisson à cœur) » (114).

L'avis rendu par l'ANSES en 2012 précise les mesures permettant de limiter la contamination de ces produits à bases de foies de porcs, notamment avec un traitement thermique à 71°C pendant 5 à 20 min avant toute transformation des foies (105).

La caractérisation de plusieurs souches de VHE humain de génotypes 3f provenant de patients français et leurs séquençage a montré qu'elles étaient très proches des souches retrouvées chez les porcs européens (111). Ainsi, la prévalence importante du virus dans les élevages porcins et les homologies entre les souches retrouvées chez le porc, ses produits dérivés et les cas humains autochtones suggèrent une transmission zoonotique du virus de l'hépatite E.

Une transmission directe de l'animal à l'homme est également possible. Cela a pu être constaté chez un patient atteint d'une hépatite E et possédant un cochon de compagnie. Les virus trouvés chez l'homme et chez l'animal étaient de génotypes 3 et leurs séquences présentaient une homologie quasi-totale (116).

b) Virus de l'hépatite E et eau

Une autre source de contamination par le VHE semble être l'eau. En effet, plusieurs patients ayant pour habitude de boire de l'eau issue de puits privés, d'une source ou encore consommant leurs propres légumes provenant d'un jardin irrigué par de l'eau

de pluie ou de rivière, ont contracté une hépatite E (104). L'ingestion de coquillages crus peut aussi être à l'origine de la maladie comme cela a été observé chez 15 patients ayant mangé des moules et/ou des huîtres provenant de Méditerranée ou de l'océan Atlantique (104). En effet, quand les bivalves respirent et se nourrissent, ils filtrent de grandes quantités d'eau. Si cette eau est contaminée par le VHE, le virus se concentre dans le système digestif du coquillage (117). Mais en France, l'origine du VHE dans les eaux est mal connue. Le virus de génotype 3 a déjà été détecté dans les eaux usées, les eaux fluviales, les fumiers et boues issus des élevages de porcs ; l'origine animale semble donc privilégiée (118). Par ailleurs les échantillons de virus trouvés dans l'environnement semblent viables et infectieux mais on ne sait pas combien de temps le virus peut persister en dehors d'un hôte (118).

c) Transmission du VHE par transfusion sanguine

Le 1^{er} cas d'hépatite virale E post-transfusionnelle en France a été déclaré en 2006 et 6 ont été notées en 2011-2012 (119). Les produits impliqués sont le plasma frais congelé, les concentrés de plaquettes et les concentrés de globules rouges. Dans la moitié des cas, les sujets touchés sont des patients transplantés hépatiques ou rénaux. Depuis janvier 2013, le VHE est recherché dans les dons de plasma entrant dans la préparation de plasma frais congelé traité par solvant-détergent. Mais il n'est pas dépisté systématiquement sur tous les dons de sang. Actuellement, l'ANSM prépare une enquête concernant la transmission de l'hépatite E par transfusion sanguine et les conduites à tenir.

En France, les sources de contamination du virus de l'hépatite E commencent à être bien connues. Le porc constitue le réservoir principal. C'est pourquoi les élevages porcins font l'objet d'une surveillance particulière par l'ANSES afin de limiter la contamination humaine *via* l'alimentation. D'autre part, la transmission du VHE par l'eau est aussi possible mais des recherches restent à faire pour établir l'origine du virus dans l'eau et déterminer ses conditions de survie dans l'environnement. Enfin, la transfusion sanguine est une voie de contamination nouvellement identifiée et nécessite la mise en place de mesures préventives, prochainement définie par l'ANSES.

C. *Mesures préventives*

1. **Prévention chez les personnes non à risque**

a) **Conseils au voyageur**

La prévention d'une contamination par le virus de l'hépatite E lors d'un voyage en zone d'endémie repose principalement sur des règles d'hygiène alimentaire, du fait de la transmission féco-orale du virus (120):

- se laver les mains régulièrement à l'eau et au savon ou avec une solution hydroalcoolique, surtout avant les repas ou toute manipulation d'aliments et après l'utilisation des toilettes,
- consommer uniquement de l'eau en bouteille encapsulée ou rendue potable par ébullition pendant 1min ou par filtration associée à une désinfection (par des produits à base de dichloroisocyanurate de sodium, d'hypochlorite de sodium ou d'ions argent),
- éviter les glaçons et les glaces,
- peler les fruits et les légumes crus soi-même,
- éviter les crudités, les coquillages, les jus de fruits frais artisanaux,
- bien cuire les viandes,
- éviter la nourriture vendue dans la rue sauf si elle est bien cuite et que le plat est fumant,
- éviter les buffets froids des restaurants,
- éviter le contact avec les animaux,
- éviter les baignades en eaux douces (risque d'ingestion d'eau contaminée).

b) Mesures non spécifiques

Il convient de suivre les mesures d'hygiène s'appliquant pour les maladies à transmission féco-orale, alimentaire ou zoonotique (79):

- se laver les mains après un passage aux toilettes, avant la préparation d'un repas, après un contact avec un animal ou tout produit d'origine animale,
- ne pas ingérer d'eau non traitée comme de l'eau issue d'un puits ou d'un torrent,
- respecter les consignes de cuisson et de consommation présentes sur l'étiquette des produits, notamment cuire à cœur les aliments destinés à être consommés cuits comme les *figatelli*. Il a été démontré qu'un traitement thermique minimal de 71°C pendant 5 à 20 min inactive le VHE dans les produits à base de foie de porcs (105),

2. Prévention de l'hépatite E chez les sujets susceptibles de développer une forme grave

Le risque de contracter une hépatite virale E est beaucoup plus grave chez les sujets sensibles comme les femmes enceintes et les patients immunodéprimés. Il leur est donc impératif de respecter des mesures préventives (120)(79) :

- en cas de séjour à l'étranger, respecter les précautions d'hygiène alimentaire (cf « conseils au voyageurs »). Avant tout départ, l'avis du médecin est recommandé,
- se laver les mains après un passage aux toilettes, avant la préparation d'un repas, après un contact avec un animal ou tout produit d'origine animale,
- ne pas ingérer d'eau non traitée comme de l'eau issue d'un puits ou d'un torrent,
- tous les aliments doivent être cuits à cœur. Le jambon blanc, les pâtés de foie (émulsion chaude), les produits pasteurisés, les produits ayant

subi un traitement thermique supérieur à 70°C pendant 2 heures, ne sont pas à risque pour le VHE,

- ne pas consommer d'aliments à risque à base de foie de porc cru, de viande de sanglier ou de cerf, même cuit,
- en cas de pratique d'une activité professionnelle ou de loisirs à risque (vétérinaire, personnel d'abattoir, chasseur), respecter les bonnes pratiques d'hygiène et consulter un médecin devant tout symptôme évoquant une infection par le VHE.

Une autre méthode de prévention serait la vaccination, mais les recherches restent à approfondir concernant l'efficacité et la sécurité du vaccin chez les individus à risques

Le pharmacien d'officine joue un rôle important dans l'information du patient. Il convient de rappeler les mesures à appliquer afin d'éviter toute contamination par le VHE, en particulier chez les personnes ayant pour projet de voyager dans les zones de forte endémie.

Conclusion

Le VHE est longtemps resté dans l'ombre des autres virus responsables d'hépatites. La structure du virus de l'hépatite E est maintenant bien connue, ainsi que la distribution des différents génotypes à travers le Monde. La répartition géographique du virus a pu être définie en 3 régions : une région de forte endémie en Asie et en Afrique où le niveau d'hygiène est faible, une région de faible endémie dans les pays industrialisés, notamment les Etats-Unis, l'Europe et les pays développés de la zone Asie-Pacifique et une région de moyenne endémie, en Amérique Latine.

Les principaux modes de transmission du VHE ont été établis ; dans les pays en développement, la voie oro-fécale est prépondérante tandis qu'une transmission zoonotique *via* le porc, le sanglier ou le cerf est constatée dans les pays industrialisés.

Plusieurs formes cliniques d'hépatite E ont été observées : une forme d'hépatite virale classique, des formes compliquées avec des symptômes extra-hépatiques ou fulminants et une forme chronique chez des sujets immunodéprimés. La mortalité est élevée, notamment chez les femmes enceintes.

Des tests diagnostics ont été développés comme des tests sérologiques basés sur la détection d'anticorps anti-VHE dans le sang et les selles ou encore le développement de tests moléculaires permettant la détection de l'ARN viral par RT-PCR.

En France, la création du CNR-VHE en 2002 a amélioré les connaissances sur l'épidémiologie et a révélé l'existence de nombreux cas autochtones. Un gradient nord-sud ainsi qu'un foyer hyper-endémique dans la région Midi-Pyrénées ont été mis en évidence. Les sources du virus sont encore mal connues mais le porc semble être le principal réservoir français. La transmission à l'homme s'effectue alors par ingestion d'aliments contaminés, par contact direct ou par consommation d'eau souillée.

Actuellement, aucun traitement spécifique n'existe mais les interférons alpha-pégylé et la ribavirine ont montré des résultats intéressants sur les sujets immunodéprimés souffrant d'hépatite E chronique.

Le pharmacien joue un rôle important dans l'information des patients et la prévention de l'hépatite E par le rappel des règles d'hygiène alimentaire, particulièrement auprès des sujets à risques.

La prochaine étape de cette prévention sera la commercialisation d'un vaccin, en

cours d'évaluation en Asie.

Bibliographie

1. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Savinov AP, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology*. 1983;20(1):23-31.
2. Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, Luk KC, Young LM, Fry KE, et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science*. 16 mars 1990;247(4948):1335-1339.
3. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia N-S, Ijaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. *The Lancet*. 6 juill 2012;379(9835):2477-2488.
4. Yamashita T, Mori Y, Miyazaki N, Cheng RH, Yoshimura M, Unno H, et al. Biological and immunological characteristics of hepatitis E virus-like particles based on the crystal structure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 20 juill 2009;106(31):12986-12991.
5. Emerson SU, Purcell RH. Hepatitis E virus. *Reviews in Medical Virology*. 2003;13(3):145-54.
6. Selves J, Kamar N, Mansuy J-M, Péron J-M. Les hépatites virales E : une maladie émergente en France. *Annales de Pathologie*. déc 2010;30(6):432-438.
7. Nicand É, Grandadam M, Buisson Y, Coursaget P, Touze A. Virus de l'hépatite E. 16 mai 2007; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/61430/resultatrecherche/12>
8. Castera, L, Pawlostki, J-M. Hépatite virale E: épidémiologie et prévention. *Gastroentérologie clinique et biologique*. 2001;25:521-537.
9. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J Hepatol*. mars 2008;48(3):494-503.
10. Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol*. févr 2006;16(1):5-36.
11. Le virus de l'hépatite E [Internet]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.com/etudiant/hepatiteE.html>
12. Belabbes, E.H. Bouguermouh, A. Benatallah, A. Illoul, G. Epidemic non-A, non-B viral hepatitis in Algeria: strong evidence for its spreading by water. *J Med Virol*. juill 1985;16(3):257-63.
13. Jothikumar N, Aparna K, Kamatchiammal S, Paulmurugan R, Saravanadevi S, Khanna P. Detection of hepatitis E virus in raw and treated wastewater with the polymerase chain reaction. *Appl Environ Microbiol*. août 1993;59(8):2558-2562.
14. Rutjes SA, Lodder WJ, Lodder-Verschoor F, van den Berg HHJL, Vennema H, Duizer E, et al. Sources of hepatitis E virus genotype 3 in The Netherlands. *Emerging Infect Dis*. mars 2009;15(3):381-387.

15. INVS. BEH hors-série 14 Septembre 2010, Zoonoses: pour une approche intégrée de la santé à l'interface Homme-animal.
16. Pavio N, Meng X-J, Renou C. Zoonotic hepatitis E: animal reservoirs and emerging risks. *Veterinary Research*. 2 avr 2010;41(6):46.
17. Deest G, Zehner L, Nicand E, Gaudy-Graffin C, Goudeau A, Bacq Y. Hépatite virale E autochtone en France et consommation de viande de porc séchée. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. déc 2007;31(12):1095-1097.
18. Arankalle VA, Chadha MS, Mehendale SM, Tungatkar SP. Epidemic hepatitis E: serological evidence for lack of intrafamilial spread. *Indian J Gastroenterol*. mars 2000;19(1):24-28.
19. Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet*. 22 avr 1995;345(8956):1025-1026.
20. Kmush B, Wierzba T, Krain L, Nelson K, Labrique AB. Epidemiology of hepatitis E in low- and middle-income countries of Asia and Africa. *Semin Liver Dis*. févr 2013;33(1):15-29.
21. NY Daily News. 18 killed in hepatitis E outbreak in Maharashtra [Internet]. NY Daily News. Disponible sur: <http://india.nydailynews.com/newsarticle/4fe1e6dbb1e35ded25000000/18-killed-in-hepatitis-e-outbreak-in-maharashtra>
22. Prakash Sharma S. Hepatitis E and cholera outbreak in Kathmandu. *Canadian Medical Association Journal*. 10 oct 2006;175(8):860-860.
23. Watson JT, Gayer M, Connolly MA. Epidemics after Natural Disasters. *Emerging Infectious Diseases*. janv 2007;13(1):1-5.
24. Gambel JM, Drabick JJ, Seriwatana J, Innis BL. Seroprevalence of hepatitis E virus among United Nations Mission in Haiti (UNMIH) peacekeepers, 1995. *Am J Trop Med Hyg*. 6 janv 1998;58(6):731-736.
25. Albetkova A, Drobeniuc J, Yashina T, Musabaev E, Robertson B, Nainan O, et al. Characterization of hepatitis E virus from outbreak and sporadic cases in Turkmenistan. *Journal of Medical Virology*. 2007;79(11):1696-702.
26. Rioche M, Dubreuil P, Kouassi-Samgare A, Akran V, Nordmann P, Pillot J. Fréquence de l'hépatite sporadique E en Côte d'Ivoire, vue au travers d'une sérologie encore problématique. *Bulletin of the World Health Organization*. 1997;75(4):349.
27. Hepatitis E. Chad-update. *Weekly Epidemiological Record*. Online; 2004;321-328.
28. UNCHR. UNHCR responds strongly to jaundice, hepatitis outbreaks in Dadaab [Internet]. UNHCR. Disponible sur: <http://www.unhcr.org/506596a16.html>
29. UNCHR. UNHCR tackles Hepatitis E outbreak that kills 16 Sudanese refugees [Internet]. UNHCR. Disponible sur: <http://www.unhcr.org/5052fccb6.html>
30. Guthmann J-P, Klovstad H, Boccia D, Hamid N, Pinoges L, Nizou J-Y, et al. A large outbreak of hepatitis E among a displaced population in Darfur, Sudan, 2004: the role of

- water treatment methods. *Clin Infect Dis.* 15 juin 2006;42(12):1685-1691.
31. Teshale EH, Howard CM, Grytdal SP, Handzel TR, Barry V, Kamili S, et al. Hepatitis E epidemic, Uganda. *Emerging Infect Dis.* janv 2010;16(1):126-129.
 32. Fix AD, Abdel-Hamid M, Purcell RH, Shehata MH, Abdel-Aziz F, Mikhail N, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis E in two rural Egyptian communities. *Am J Trop Med Hyg.* avr 2000;62(4):519-523.
 33. Beale MA, Tettmar K, Szypulska R, Tedder RS, Ijaz S. Is there evidence of recent hepatitis E virus infection in English and North Welsh blood donors? *Vox Sanguinis.* 2011;100(3):340-2.
 34. Riveiro-Barciela M, Rodríguez-Frías F, Buti M. [Hepatitis E: scale of the problem in Spain]. *Gastroenterol Hepatol.* déc 2012;35(10):719-724.
 35. Fogeda M, Avellón A, Cilla CG, Echevarría JM. Imported and autochthonous hepatitis E virus strains in Spain. *J Med Virol.* oct 2009;81(10):1743-1749.
 36. Wichmann O, Schimanski S, Koch J, Kohler M, Rothe C, Plentz A, et al. Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. *J Infect Dis.* 15 déc 2008;198(12):1732-1741.
 37. Juhl D, Baylis SA, Blümel J, Görg S, Hennig H. Seroprevalence and incidence of hepatitis E virus infection in German blood donors. *Transfusion.* 26 févr 2013;
 38. Christensen PB, Engle RE, Hjort C, Homburg KM, Vach W, Georgsen J, et al. Time Trend of the Prevalence of Hepatitis E Antibodies among Farmers and Blood Donors: A Potential Zoonosis in Denmark. *Clin Infect Dis.* 15 oct 2008;47(8):1026-1031.
 39. Kuniholm MH, Purcell RH, McQuillan GM, Engle RE, Wasley A, Nelson KE. Epidemiology of hepatitis E virus in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Infect Dis.* 1 juill 2009;200(1):48-56.
 40. Tsang TH, Denison EK, Williams HV, Venczel LV, Ginsberg MM, Vugia DJ. Acute hepatitis E infection acquired in California. *Clin Infect Dis.* mars 2000;30(3):618-619.
 41. Nakano T, Okano H, Kobayashi M, Ito K, Ohmori S, Nomura T, et al. Molecular epidemiology and genetic history of European-type genotype 3 hepatitis E virus indigenized in the central region of Japan. *Infection, Genetics and Evolution.* oct 2012;12(7):1524-1534.
 42. Takeda H, Matsubayashi K, Sakata H, Sato S, Kato T, Hino S, et al. A nationwide survey for prevalence of hepatitis E virus antibody in qualified blood donors in Japan. *Vox Sanguinis.* 2010;99(4):307-13.
 43. Moaven L, Van Asten M, Crofts N, Locarnini SA. Seroepidemiology of hepatitis E in selected Australian populations. *J Med Virol.* mars 1995;45(3):326-330.
 44. Cowie BC, Adamopoulos J, Carter K, Kelly H. Hepatitis E Infections, Victoria, Australia. *Emerging Infectious Diseases.* mars 2005;11(3):482-484.
 45. Dalton HR, Fellows HJ, Gane EJ, Wong P, Gerred S, Schroeder B, et al. Hepatitis E in

New Zealand. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007;22(8):1236-40.

46. Dalton HR, Stableforth W, Thurairajah P, Hazeldine S, Remnarace R, Usama W, et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. août 2008;20(8):784-790.
47. Munné MS, Altabert NR, Vladimirov SN, Moreira R, Mares LOO, Soto SS, et al. Identifications of polyphyletic variants in acute hepatitis suggest an underdiagnosed circulation of hepatitis E virus in Argentina. *J Clin Virol*. oct 2011;52(2):138-141.
48. Mirazo S, Ramos N, Russi JC, Gagliano G, Arbiza J. Detection and molecular characterization of sporadic cases of acute human hepatitis E virus infection in Uruguay. *Arch Virol*. août 2011;156(8):1451-1454.
49. García CG, Sánchez D, Villalba MCM, Pujol FH, de Los Ángeles Rodríguez Lay L, Pinto B, et al. Molecular characterization of hepatitis E virus in patients with acute hepatitis in Venezuela. *J Med Virol*. juill 2012;84(7):1025-1029.
50. Pujol FH, Favorov MO, Marcano T, Esté JA, Magris M, Liprandi F, et al. Prevalence of antibodies against hepatitis E virus among urban and rural populations in Venezuela. *J Med Virol*. mars 1994;42(3):234-236.
51. Lopes Dos Santos DR, Lewis-Ximenez LL, da Silva MFM, de Sousa PSF, Gaspar AMC, Pinto MA. First report of a human autochthonous hepatitis E virus infection in Brazil. *J Clin Virol*. mars 2010;47(3):276-279.
52. Echevarría J m., González J e., Lewis-Ximenez L l., dos Santos DRL, Munné M s., Pinto M a., et al. Hepatitis E virus infection in Latin America: A review. *Journal of Medical Virology*. 2013;85(6):1037-45.
53. Alvarez-Muñoz MT, Torres J, Damasio L, Gómez A, Tapia-Conyer R, Muñoz O. Seroepidemiology of Hepatitis E Virus Infection in Mexican Subjects 1 to 29 Years of Age. *Archives of Medical Research*. mai 1999;30(3):251-254.
54. Bonnet D, Kamar N, Izopet J, Alric L. L'hépatite virale E : une maladie émergente. *La Revue de Médecine Interne*. juin 2012;33(6):328-334.
55. Mansuy JM, Abravanel F, Miedouge M, Mengelle C, Merviel C, Dubois M, et al. Acute hepatitis E in south-west France over a 5-year period. *Journal of Clinical Virology*. janv 2009;44(1):74-77.
56. Aggarwal R, Krawczynski K. Hepatitis E: an overview and recent advances in clinical and laboratory research. *J Gastroenterol Hepatol*. janv 2000;15(1):9-20.
57. Eugène, C, Costentin, L, Beaulieu S. *Les hépatites virales*. 2ème édition. Masson; 2004.
58. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *The Lancet Infectious Diseases*. nov 2008;8(11):698-709.
59. Péron JM, Bureau C, Poirson H, Mansuy JM, Alric L, Selves J, et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Viral Hepat*. mai 2007;14(5):298-303.

60. Fourquet E, Mansuy JM, Bureau C, Recher C, Vinel JP, Izopet J, et al. Severe thrombocytopenia associated with acute autochthonous hepatitis E. *Journal of Clinical Virology*. mai 2010;48(1):73-74.
61. Au WY, Ngai C-W, Chan W-M, Leung RYY, Chan S-C. Hemolysis and methemoglobinemia due to hepatitis E virus infection in patient with G6PD deficiency. *Annals of Hematology*. 8 févr 2011;90(10):1237-1238.
62. Deniel C, Coton T, Brardjanian S, Guisset M, Nicand E, Simon F. Acute pancreatitis: A rare complication of acute hepatitis E. *Journal of Clinical Virology*. juill 2011;51(3):202-204.
63. Kumar A, Beniwal M, Kar P, Sharma JB, Murthy NS. Hepatitis E in pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. juin 2004;85(3):240-244.
64. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology*. mai 2011;140(5):1481-1489.
65. Kamar N, Rostaing L, Izopet J. Hepatitis E Virus Infection in Immunosuppressed Patients: Natural History and Therapy. *Seminars in Liver Disease*. 5 avr 2013;33(01):062-070.
66. Péron J-M, Mansuy J-M, Récher C, Bureau C, Poirson H, Alric L, et al. Prolonged hepatitis E in an immunocompromised patient. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2006;21(7):1223-4.
67. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent Carriage of Hepatitis E Virus in Patients with HIV Infection. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(10):1025-1027.
68. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia N-S, Ijaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. *The Lancet*. 30 juin;379(9835):2477-2488.
69. Kamar N, Abravanel F, Selves J, Garrouste C, Esposito L, Lavayssière L, et al. Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation. *Transplantation*. 15 févr 2010;89(3):353-360.
70. Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, Lhomme S, Mansuy J-M, Muscari F, et al. Hepatitis E virus infection without reactivation in solid-organ transplant recipients, France. *Emerging Infect Dis*. janv 2011;17(1):30-37.
71. Schlosser B, Stein A, Neuhaus R, Pahl S, Ramez B, Krüger DH, et al. Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. *J Hepatol*. févr 2012;56(2):500-502.
72. Mitsui T, Tsukamoto Y, Yamazaki C, Masuko K, Tsuda F, Takahashi M, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection among hemodialysis patients in Japan: evidence for infection with a genotype 3 HEV by blood transfusion. *J Med Virol*. déc 2004;74(4):563-572.
73. Mansuy J-M, Huynh A, Abravanel F, Recher C, Peron JM, Izopet J. Molecular Evidence of Patient-to-Patient Transmission of Hepatitis E Virus in a Hematology Ward. *Clin Infect Dis*. 2 janv 2009;48(3):373-374.

74. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infection. *Gastroenterology*. mai 2012;142(6):1388-1397.e1.
75. Hughes, J, Jefferson, A. *Le bilan biochimique facile*. Elsevier Masson; 2009.
76. Centre National de référence VHA VHE [Internet]. Disponible sur: <http://www.cnrvha-vhe.org/?cat=7>
77. Nicand E,, Caron M,, Enouf V. BEH 26 Juillet 2005, L'hépatite E, bilan d'activité du CNR de 2002 à 2004.
78. Ministère des Affaires du travail, de l'emploi et de la santé. *Le point sur risques infectieux: VIH-SIDA/IST/Hépatites. Prévenir l'hépatite E chez les personnes susceptibles de développer une forme grave*. 2011.
79. Izopet J, Legrand-Abravanel F, Kamar N. L'hépatite E. *Journal des Anti-infectieux*. mars 2011;13(1):34-38.
80. Legrand-Abravanel F, Thevenet I, Mansuy J-M, Saune K, Vischi F, Peron J-M, et al. Good Performance of Immunoglobulin M Assays in Diagnosing Genotype 3 Hepatitis E Virus Infections. *Clinical and Vaccine Immunology*. 25 mars 2009;16(5):772-774.
81. Bendall R, Ellis V, Ijaz S, Ali R, Dalton H. A comparison of two commercially available anti-HEV IgG kits and a re-evaluation of anti-HEV IgG seroprevalence data in developed countries. *Journal of Medical Virology*. 2010;82(5):799-805.
82. Canva, Valérie. *Best of Hépatites 2012. XIXème Journée Régionale de Pathologie Infectieuse*. 2012.
83. Abravanel F, Lhomme S, Dubois M, Peron J-M, Alric L, Kamar N, et al. Hepatitis E virus. *Médecine et Maladies Infectieuses*. juill 2013;43(7):263-270.
84. Arnaud P. Les différents interférons : Pharmacologie, mécanismes d'action, tolérance et effets secondaires. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/02488663/002300S4/02006598/>.
85. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Esposito L, Cardeau-Desangles I, et al. Pegylated Interferon- α for Treating Chronic Hepatitis E Virus Infection after Liver Transplantation. *Clin Infect Dis*. 3 janv 2010;50(5):e30-e33.
86. Kamar N, Abravanel F, Garrouste C, Cardeau-Desangles I, Mansuy JM, Weclawiak H, et al. Three-month pegylated interferon-alpha-2a therapy for chronic hepatitis E virus infection in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant*. 8 janv 2010;25(8):2792-2795.
87. Haagsma EB, Riezebos-Brilman A, van den Berg AP, Porte RJ, Niesters HGM. Treatment of chronic hepatitis E in liver transplant recipients with pegylated interferon alpha-2b. *Liver Transpl*. avr 2010;16(4):474-477.
88. Alric L, Bonnet D, Laurent G, Kamar N, Izopet J. Chronic hepatitis E virus infection: successful virologic response to pegylated interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med*. 20 juill 2010;153(2):135-136.
89. Jagjit Singh GK, Ijaz S, Rockwood N, Farnworth SP, Devitt E, Atkins M, et al. Chronic

- Hepatitis E as a cause for cryptogenic cirrhosis in HIV. *J Infect.* janv 2013;66(1):103-106.
90. Ollier L, Tieulie N, Sanderson F, Heudier P, Giordanengo V, Fuzibet J-G, et al. Chronic Hepatitis After Hepatitis E Virus Infection in a Patient With Non-Hodgkin Lymphoma Taking Rituximab. *Ann Intern Med.* 17 mars 2009;150(6):430-431.
 91. Larrey D, Couzigou P, Denis J. Hépatite chronique C : gestion des effets indésirables du traitement. *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* sept 2007;31(8-9, Part 3):20-28.
 92. Mallet V, Nicand E, Sultanik P, Chakvetadze C, Tessé S, Thervet E, et al. Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E. *Ann Intern Med.* 20 juill 2010;153(2):85-89.
 93. Parker WB. Metabolism and antiviral activity of ribavirin. *Virus Research.* févr 2005;107(2):165-171.
 94. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Lhomme S, Esposito L, et al. Ribavirin Therapy Inhibits Viral Replication on Patients With Chronic Hepatitis E Virus Infection. *Gastroenterology.* nov 2010;139(5):1612-1618.
 95. De Niet A, Zaaier HL, ten Berge I, Weegink CJ, Reesink HW, Beuers U. Chronic hepatitis E after solid organ transplantation. *Neth J Med.* août 2012;70(6):261-266.
 96. Chaillon A, Sirinelli A, De Muret A, Nicand E, d'Alteroche L, Goudeau A. Sustained virologic response with ribavirin in chronic hepatitis E virus infection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* juill 2011;30(7):841-843.
 97. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, Mammen MP Jr, Thapa GB, Thapa N, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med.* 1 mars 2007;356(9):895-903.
 98. Zhu F-C, Zhang J, Zhang X-F, Zhou C, Wang Z-Z, Huang S-J, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 11;376(9744):895-902.
 99. Dupuy O, Mayaudon H, Bauduceau B, Perrier E, Nizou C, Pottier V, et al. Nouveau cas d'hépatite aiguë de type E en France. *La Revue de Médecine Interne.* juin 1998;19(6):448-449.
 100. Böhme P, Hadjadj S, Buisson Y, Garin D, Talarmin F. [Acute autochtonous hepatitis E in Lorraine]. *Gastroenterol Clin Biol.* févr 1998;22(2):245-246.
 101. Balayan MS. Epidemiology of hepatitis E virus infection. *Journal of Viral Hepatitis.* 1997;4(3):155-66.
 102. INVS. BEH hors-série 25 Août 2009, Bilans réguliers de surveillance- Maladies infectieuses.
 103. Renou C, Moreau X, Pariente A, Cadranet J-F, Maringe E, Morin T, et al. A national survey of acute hepatitis E in France. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2008;27(11):1086-93.
 104. ANSES. Avis de l'ANSES relatif à la « Demande d'évaluation du risque lié à la contamination des produits de charcuterie à base de foie cru par le virus de l'hépatite E

(VHE) » Saisine n° 2012-SA-0012 [Internet]. 2013. Disponible sur:
<http://www.anses.fr/fr/documents/BIORISK2012sa0012.pdf>

105. Anty R, Ollier L, Péron JM, Nicand E, Cannavo I, Bongain A, et al. First case report of an acute genotype 3 hepatitis E infected pregnant woman living in South-Eastern France. *J Clin Virol.* mai 2012;54(1):76-78.
106. Bouquet J, Tessé S, Lunazzi A, Eloit M, Rose N, Nicand E, et al. Close similarity between sequences of hepatitis E virus recovered from humans and swine, France, 2008-2009. *Emerging Infect Dis.* nov 2011;17(11):2018-2025.
107. Tessé S, Lioure B, Fornecker L, Wendling M-J, Stoll-Keller F, Bigaillon C, et al. Circulation of genotype 4 hepatitis E virus in Europe: first autochthonous hepatitis E infection in France. *J Clin Virol.* juin 2012;54(2):197-200.
108. Boutrouille A, Bakkali-Kassimi L, Crucière C, Pavio N. Prevalence of Anti-Hepatitis E Virus Antibodies in French Blood Donors. *J Clin Microbiol.* 6 janv 2007;45(6):2009-2010.
109. Mansuy JM, Legrand-Abravanel F, Calot JP, Peron JM, Alric L, Agudo S, et al. High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in blood donors from South West France. *Journal of Medical Virology.* 2008;80(2):289-93.
110. Mansuy J-M, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Sauné K, Miédouge M, Ellis V, et al. Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. *Emerging Infect Dis.* déc 2011;17(12):2309-2312.
111. Legrand-Abravanel F, Mansuy J-M, Dubois M, Kamar N, Peron J-M, Rostaing L, et al. Hepatitis E Virus Genotype 3 Diversity, France. *Emerging Infectious Diseases.* janv 2009;15(1):110-114.
112. Rose N, Lunazzi A, Dorenlor V, Merbah T, Eono F, Eloit M, et al. High prevalence of Hepatitis E virus in French domestic pigs. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases.* sept 2011;34(5):419-427.
113. Carpentier A, Chaussade H, Rigaud E, Rodriguez J, Berthault C, Boué F, et al. High hepatitis E virus seroprevalence in forestry workers and in wild boars in France. *J Clin Microbiol.* sept 2012;50(9):2888-2893.
114. Colson P, Borentain P, Queyriaux B, Kaba M, Moal V, Gallian P, et al. Pig Liver Sausage as a Source of Hepatitis E Virus Transmission to Humans. *J Infect Dis.* 15 sept 2010;202(6):825-834.
115. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Prévention de l'hépatite E- Recommandations aux consommateurs [Internet]. 2009. Disponible sur:
<http://www.sante.gouv.fr/prevention-de-l-hepatite-e-recommandations-aux-consommateurs,2852.html>
116. Renou C, Cadranel J-F, Bourlière M, Halfon P, Ouzan D, Rifflet H, et al. Possible zoonotic transmission of hepatitis E from pet pig to its owner. *Emerging Infect Dis.* juill 2007;13(7):1094-1096.
117. Li T-C, Miyamura T, Takeda N. Detection of hepatitis E virus RNA from the bivalve Yamato-Shijimi (*Corbicula japonica*) in Japan. *Am J Trop Med Hyg.* janv

2007;76(1):170-172.

118. Scobie L, Dalton HR. Hepatitis E: source and route of infection, clinical manifestations and new developments. *Journal of Viral Hepatitis*. 2013;20(1):1-11.
119. ANSM. La transmission de l'hépatite E par transfusion: ce que nous apportent les déclarations, Bulletin des vigilances n° 58 [Internet]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4d1eeb1ad852b7e4b89fed7f07095c8f.pdf
120. INVS. BEH 4 juin 2013/n°22-23, Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2013 (à l'attention des professionnels de santé).

Nom : Vermès
Prénom : Sophie

Titre de la thèse : Hépatite virale E : actualités sur l'infection en France

Mots-clés : hépatite E, virus, infection, épidémiologie, féco-orale, zoonose.

Résumé :

Le virus de l'hépatite E est méconnu mais il est pourtant responsable de grandes épidémies. Il est d'ailleurs la première cause d'hépatite aiguë en Asie et la seconde au Moyen Orient et en Afrique du Nord. Il existe aussi des zones de faibles endémies en Europe, aux Etats-Unis et dans certains pays d'Asie Pacifique. La transmission du virus se fait majoritairement par voie féco-orale dans les pays en développement et une transmission zoonotique est possible, en particulier dans les pays industrialisés. La présentation clinique d'une infection par le virus de l'hépatite E suit le schéma d'une hépatite virale aiguë classique. Des complications peuvent apparaître, surtout chez les femmes enceintes parmi lesquelles la mortalité est élevée, et une forme d'hépatite E chronique est observée chez les sujets immunodéprimés.

En France, de nombreux cas d'hépatite E autochtone ont été découverts depuis 2002 et une zone hyper-endémique est constatée dans la région Midi-Pyrénées.

Le principal réservoir du virus est le porc qui peut transmettre la maladie à l'homme notamment *via* l'alimentation.

Actuellement, il n'existe aucun traitement spécifique mais la ribavirine et les interférons alpha-pégylés ont montré des effets intéressants sur des patients immunodéprimés atteints d'une hépatite E chronique. La prévention de l'infection, en France comme à l'étranger, repose sur le respect de règles d'hygiène alimentaire.

Membres du jury :

Président : Mme le Pr A. MUHR-TAILLEUX, Professeur Universitaire, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseur : Mme A. GOFFARD, Maître de Conférence Praticien Hospitalier, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Membre extérieur : Mlle F. BOUCHEZ, Pharmacien titulaire, Calais