

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

**Soutenue publiquement le 24 septembre 2019
Par Mlle DEPRET ELISE**

L'hépatite E

Membres du jury :

Présidente et Directrice, Conseillère de thèse :

Madame ALIOUAT Cécile-Marie, Maître de Conférences en parasitologie,
Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseurs :

Madame DRABIK Catherine, Docteur en Pharmacie, Waziers

Madame SALINGUE Sophie, Docteur en Pharmacie, D.E.S. de Biologie
Médicale, Lille



Faculté de Pharmacie 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 de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

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

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

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

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie 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 ma Présidente et Directrice de thèse, Madame ALIOUAT Cécile-Marie,

C'est un grand honneur d'avoir pu travailler avec vous sur ce sujet et d'avoir accepté de présider et diriger cette thèse sur l'hépatite E. Je vous remercie pour votre gentillesse, votre patience et votre disponibilité. Vos conseils et encouragements m'ont été d'une grande aide pendant la rédaction de ce travail. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A Madame DRABIK Catherine,

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail. Recevez ma sincère gratitude.

A Madame SALINGUE Sophie,

Vous me faites l'honneur de siéger dans mon jury de thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

A l'équipe officinale de la pharmacie Hanson,

C'est un plaisir de travailler au quotidien avec vous grâce à votre bonne humeur et votre bienveillance.

A mes parents et mes frères,

Pour votre soutien inconditionnel, à la fois moral et économique, ainsi que vos encouragements. C'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui. Merci pour tout. Je vous embrasse.

A Coralie, ma merveilleuse binôme,

Ta présence a été d'une grande aide pour moi. Merci pour tous ces fous rires durant ces six années universitaires. Je suis vraiment chanceuse de t'avoir eu à mes côtés.

A Charlotte,

A tous ces bons moments et kilomètres passés ensemble. Tu es toujours là pour moi. Merci.

A l'ensemble de ma famille, à mes ami(e)s, à vous tous ici présents.

Sommaire :

INTRODUCTION :	15
I. Le virus de l'hépatite E	16
1. <i>Historique (1,2)</i>	16
2. <i>Classification et description du VHE</i>	19
a. Classification :.....	19
b. Description du virus de l'hépatite E :	23
3. <i>Le génome du VHE</i>	25
4. <i>Virus enveloppé ou non ?</i>	30
5. <i>Cycle du virus</i>	30
a. Entrée du virus :.....	31
b. Réplication et traduction du génome du VHE :.....	33
c. Assemblage et excrétion du virus :	33
II. Epidémiologie, répartition géographique	35
1. <i>Répartition géographique différente des 4 génotypes du VHE</i> :	35
a. Les génotypes 1 et 2 :.....	36
b. Les génotypes 3 et 4 :.....	36
2. <i>Epidémiologie de l'hépatite E dans le monde</i> :.....	37
a. Dans les pays en voie de développement :.....	39
b. Dans les pays industrialisés :	42
c. Cas particuliers : l'Egypte	44
d. Focus sur l'hépatite E en Europe :.....	44
e. Focus sur l'hépatite E en France :.....	46
3. <i>Populations particulières</i> :.....	49

a.	Les femmes enceintes :	49
b.	Les patients souffrant d'une atteinte hépatique préexistante :	50
c.	Les patients immunodéprimés :	50
III.	Transmission du VHE :	51
1.	<i>Par l'eau</i>	51
a.	Epidémies liées à la contamination de l'eau par le VHE	51
b.	Conditions favorisant la contamination de l'eau par le VHE	53
c.	Dans les pays développés	55
2.	<i>Par les animaux</i>	55
a.	Transmission zoonotique et réservoirs du virus de l'hépatite E	56
b.	Consommation de viande contaminée	59
c.	Contamination par contact avec un animal infecté	60
d.	Contamination par l'environnement souillé par les animaux	61
e.	Cas du VHE du chameau	62
3.	<i>Par les produits sanguins</i>	63
4.	<i>Transmission verticale : de la mère au fœtus</i>	65
a.	Facteurs influençant le passage du VHE de la mère au fœtus	67
b.	Facteurs influençant la sévérité de l'infection par le VHE	68
c.	Influence des changements hormonaux et immunitaires pendant la grossesse	68
5.	<i>De personne à personne</i>	72
6.	<i>Autres voies</i> :	74
IV.	Evolutions cliniques de l'hépatite E :	75
1.	<i>Quelques définitions et généralités en rapport avec le foie</i>	75
a.	Le foie	75

b.	Hépatite	75
c.	Ictère.....	76
d.	Cholestase.....	76
e.	Insuffisance hépato-cellulaire	77
f.	Cytolyse hépatique	78
2.	<i>Hépatite E asymptomatique : la grande majorité des cas.....</i>	79
3.	<i>Hépatite E aiguë et fulminante :</i>	79
4.	<i>Hépatite E chronique, cas des personnes immunodéprimées :.....</i>	81
5.	<i>Manifestations extra-hépatiques et complications</i>	84
a.	Manifestations extra-hépatiques autres que les troubles neurologiques.....	85
b.	Manifestations extra-hépatiques : les troubles neurologiques	87
V.	Diagnostic viral	91
1.	<i>Cinétique des marqueurs lors d'une infection aiguë par le VHE.....</i>	92
2.	<i>Outils pour mettre en évidence une infection par le VHE</i>	94
a.	Diagnostic indirect : recherche des anticorps anti-VHE.....	94
b.	Diagnostic direct du VHE	97
i)	Détection du génome du virus de l'hépatite E	97
ii)	Mise en évidence d'antigènes du VHE.....	99
c.	Nécessité d'avoir une standardisation des tests.....	100
3.	<i>Arbre décisionnel pour conduire au diagnostic d'hépatite E aiguë</i>	101
VI.	Traitement de l'hépatite E.....	104
1.	<i>Diminuer l'immunosuppression lorsque le patient est atteint d'une hépatite E chronique.....</i>	104
2.	<i>La ribavirine.....</i>	106
a.	Mécanisme d'action et indication de la ribavirine	106

b.	Conditions de prescription et de délivrance de la ribavirine :	107
c.	Contre-indication et surveillance nécessaire pendant le traitement :	107
d.	Posologie et durée de traitement dans l'hépatite E	108
e.	Effets indésirables de la ribavirine	110
f.	Cause d'échec du traitement par ribavirine	110
g.	Cas de la femme enceinte	111
3.	<i>L'interféron pégylé</i>	112
4.	<i>Logigramme pour le choix et la durée de traitement lors d'une infection chronique par le VHE chez un patient transplanté</i>	113
5.	<i>Autres pistes de traitement</i>	115
VII.	Mesures de prévention contre le VHE :	116
1.	<i>Dispositif de surveillance</i> :.....	116
2.	<i>Mesures de prévention classique</i> :.....	117
a.	Dans les zones épidémiques.....	117
b.	Dans les pays industrialisés	119
3.	<i>Les vaccins contre le virus de l'hépatite E</i> :	122
	CONCLUSION :	127
	BIBLIOGRAPHIE :	133

INTRODUCTION :

L'hépatite E est une maladie du foie occasionnée par le virus de l'hépatite E (VHE). Le Centre National de Référence estime à 100 000 le nombre de patients infectés chaque année par ce pathogène en France. Sa découverte, assez récente, date des années 80. Les résultats actuels incitent à approfondir les recherches et permettent d'améliorer la connaissance de ce virus. Il pose un problème de santé publique planétaire.

Les premiers constats faisaient penser que seuls les pays en voie de développement étaient affectés par cette maladie qui provoquait de grandes épidémies dues à l'eau. Les chercheurs se sont très vite aperçus que la mortalité était plus élevée chez les femmes enceintes. De plus, la découverte assez récente d'une transmission zoonotique dans les pays industrialisés a montré qu'il était répandu mondialement.

Le virus de l'hépatite E provoque majoritairement une hépatite aiguë, mais chez les personnes immunodéprimées l'hépatite peut devenir chronique et évoluer rapidement en fibrose voire cirrhose. Des manifestations extra-hépatiques peuvent également survenir pendant ou après une hépatite E. Parmi celles-ci, des troubles neurologiques ont été rapportés.

Aucun traitement spécifique contre l'hépatite E n'a actuellement d'autorisation de mise sur le marché. Cependant une molécule, la ribavirine, donne de bons résultats mais des résistances ont été rapportées. L'application de mesures de prévention est donc plus que nécessaire dans les pays en voie de développement mais aussi dans les pays développés. Un vaccin est actuellement commercialisé mais il n'est disponible qu'en Chine.

Ces différents aspects seront développés en commençant par la présentation du virus de l'hépatite E suivie par l'épidémiologie de cette maladie. Les modes de transmission de ce virus puis les symptômes cliniques seront présentés. Ensuite, nous verrons comment il est possible de le diagnostiquer et détaillerons quels traitements peuvent être administrés. Enfin, nous finirons par les mesures de prévention incluant la vaccination contre l'hépatite E.

L'hépatite E

I. Le virus de l'hépatite E

1. Historique (1,2)

Dès le Moyen Age, lors des guerres et des famines, les épidémies d'hépatite étaient fréquentes.

Des épidémies d'hépatites aiguës ont été décrites dans plusieurs parties du monde au 18^{ème} et 19^{ème} siècle.

Dès le milieu du 20^{ème} siècle se distinguaient deux types d'hépatites aiguës. L'une était appelée l'hépatite infectieuse et l'autre l'hépatite sérique. Ces deux types d'hépatites ont été nommés A et B.

Les agents responsables de ces maladies ont été découverts dans les années 70 et ont été nommés virus de l'hépatite A (VHA) et virus de l'hépatite B (VHB).

L'élaboration de tests sérologiques pour détecter les agents des hépatites A et B a permis de mettre en évidence des cas d'hépatites post-transfusionnelles non A et non B ainsi que quelques cas sporadiques non A, non B mais ceux-ci n'ont pas attirés l'attention des chercheurs, certainement par leurs faibles nombres détectés ainsi que leurs différentes répartitions géographiques.

En 1980, Khuroo suspecte qu'un virus responsable d'hépatite non A, non B a été responsable d'épidémies d'hépatites aiguës entre novembre 1978 et avril 1979 au Cachemire (Inde). On estime à 52 000, le nombre de cas et à 1 700, le nombre de décès entre 1978 et 1982.

Dès les années 80, Khuroo soupçonne une transmission de ce virus par voie féco-orale. En effet, tous les cas avaient pour origine une source d'eau potable commune : le « Ningli-Nallah ». Mais, au fil des années, les habitants avaient construit des toilettes le long de la berge du ruisseau, les excréments humains étaient donc déversés dans ce cours d'eau. A l'automne, le niveau du ruisseau a baissé, ce qui a engendré une

concentration plus élevée de la contamination fécale. Autre argument qui incriminait l'eau comme source de contamination des personnes atteintes d'hépatite : ceux qui utilisaient l'eau d'un puits n'étaient pas atteints par cette maladie.

Cette épidémie a été marquée par une forte mortalité chez les femmes enceintes, décédées d'une hépatite fulminante.

Les chercheurs ont testé 31 patients ainsi que les personnes avec qui ils étaient en contact : aucun n'était positif pour les antigènes de surface du virus de l'hépatite B. Chez une personne seulement des immunoglobulines M (IgM) anti-VHA ont été détectées. La plupart des personnes testées étaient immunisées contre le VHA. D'où l'hypothèse qu'il existait un agent transmissible par l'eau qui n'était ni le VHA ni le VHB et qui provoquait des hépatites.

Quelques mois plus tard, Wong et al. ont conduit une étude rétrospective et ont réalisé des tests sérologiques lors de 3 épidémies d'hépatite : une à New Delhi en 1955 – 1956 et deux autres de moindre importance entre 1975 – 1976 à Ahmedabad et de 1978 – 1979 à Pune. Là aussi, ils n'ont jamais mis en évidence d'hépatite A aigüe, seuls quelques échantillons ont permis de diagnostiquer une hépatite B aigüe. Ce qui confortait l'existence d'un agent entérique responsable hépatite non A et non B.

Peu après, d'autres épidémies d'hépatite non A non B liées à l'eau ont été rapportées en Inde, au Népal et en Afrique ainsi que deux épidémies plus restreintes au Mexique.

Balayan, en 1983, déjà immunisé contre le VHA, a ingéré lui-même des extraits aqueux de matières fécales provenant de neuf patients atteints d'hépatite. Ces patients avaient été contaminés en zone épidémique afghane dans un camp militaire Russe avec un agent qui n'était ni le VHA ni le VHB.

Trente six jours après cette ingestion, Balayan a développé une hépatite aigüe typique qui a duré trois semaines. Des particules sphériques ressemblant à des virus de 27 à 30 nm de diamètre ont été recueillies dans les selles. Ces particules s'agrégeaient en présence de sérum de patients qui avaient une hépatite non A non B mais pas avec le sérum des patients qui avaient une hépatite A ou B ou post-transfusionnelle non A non B. Puis Balayan a été séroconverti vis-à-vis des particules sphériques découvertes mais

son titre en anticorps vis-à-vis du VHB est resté négatif et son titre en anticorps anti-VHA n'a pas augmenté.

Deux singes ont été inoculés avec une suspension des selles provenant de Balayan et de deux autres patients. Chez les deux primates, une élévation des enzymes hépatiques, un changement histologique au niveau du foie, l'excrétion de particules sphériques similaires à celles présentes dans l'inoculum de départ ainsi que la production d'anticorps contre ces particules ont pu être mis en évidence. Des anticorps dirigés contre ce virus ont également été découverts dans le sérum de patients atteints d'hépatite non A non B au Népal, Pakistan, Soudan, Inde, Mexique, Birmanie ainsi que dans des médicaments à base d'immunoglobulines pour la plupart produits dans des pays asiatique.

Après la description de l'épidémie ayant eu lieu au Cachemire en 1978, toutes les grandes épidémies d'hépatite dans les pays en voie de développement ont été attribuées au VHE.

Les échantillons de selles contenaient peu de particules virales du VHE, il a été difficile pour les chercheurs de cloner et séquencer le génome de ce virus.

Il a fallu attendre dix ans après la première découverte de ce nouveau virus pour obtenir enfin la séquence de son génome. Les chercheurs ont remarqué qu'il existait de fortes différences entre les virus isolés en Asie et ceux provenant du Mexique. Les deux premiers génotypes avaient été mis en évidence. Ils ont décidé d'identifier ce virus par la lettre E car quatre autres virus responsables d'hépatites étaient déjà connus. De plus, la lettre E rappelle la capacité de ce virus à causer des Epidémies et à être, comme on le pensait à cette époque, Endémique dans ces régions du monde.

Puis des tests diagnostics ont été mis en place pour détecter les IgM et les IgG anti-VHE. Des IgG anti-VHE ont également été mises en évidence chez des personnes aux États-Unis, dans les pays européens ainsi qu'au Japon. Concomitamment au diagnostic

d'hépatite E acquise sur le sol américain chez deux personnes, le génotype 3 de ce virus a été découvert chez le porc. Ces deux souches virales se ressemblaient étroitement. Parallèlement, dans de nombreux pays industrialisés des cas autochtones d'hépatite E ont été signalés, tous provoqués par le génotype 3 du VHE.

Au milieu des années 90, le génotype 4 a été identifié, il circulait chez les porcs et les humains de Chine, du Japon, en Indonésie, au Vietnam et dans d'autres régions d'Asie Centrale et du Sud Est.

Le caractère zoonotique de l'hépatite E a été découvert par la mise en évidence du virus de l'hépatite E chez le porc.

2. Classification et description du VHE

a. Classification :

Au début, le VHE était classé dans la famille des *Picornaviridae* car on pensait qu'il ressemblait aux virus de l'hépatite A. Après la découverte de son génome et de ses caractéristiques morphologiques, il a été rangé parmi les *Caliciviridae* (3).

En effet, le virus de l'hépatite E est proche au niveau de sa structure morphologique superficielle et de son organisation génomique de la famille des *Caliciviridae*. Cependant entre ces deux familles il y a peu d'homologie entre les séquences. De plus, la coiffe à l'extrémité 5' est absente chez les *Caliciviridae* (4). Le VHE a donc ensuite été classé dans la famille des *Hepeviridae* en 2014 (5).

Le virus de l'hépatite E est la cause principale d'hépatites aiguës dans le monde. Il appartient aujourd'hui à la famille des *Hepeviridae* qui contient deux genres : les *Piscihepevirus* et les *Orthohepevirus* (voir figure n°1).

Le genre *Piscihepevirus* infecte les poissons et ne contient qu'une seule espèce.

Les *Orthohepevirus* infectent les mammifères et les oiseaux (6). Ce genre est divisé en quatre espèces : *Orthohepevirus* A, B, C et D. Les génotypes du VHE capable d'infecter l'Homme appartiennent aux *Orthohepevirus* A : VHE-1, VHE-2, VHE-3 et VHE-4 (7) (5). Ils composent les quatre génotypes majeurs du virus de l'hépatite E. De plus, il existe de nombreux sous-génotypes différents (1). D'autres génotypes minoritaires existent également.

Le VHE aviaire avait un temps été proposé comme un cinquième génotype. Cependant, il a un génome plus court et n'a que 50 % d'homologie avec le génome du VHE des mammifères (1). Il fait partie aujourd'hui des *Orthohepevirus* B (4). Le VHE aviaire provoque des hépatomégalies et splénomégalies chez les poulets mais n'infecte pas les humains (2).

Actuellement, deux autres génotypes, les 5 et 6, ont été décrits chez le sanglier au Japon ; ils appartiennent aussi aux *Orthohepevirus* A et pourraient potentiellement se transmettre à l'Homme. Un septième génotype a été isolé chez le chameau au Moyen-Orient, il a infecté un humain ayant subi une transplantation hépatique et a déclaré une hépatite chronique. Et récemment, un huitième génotype du VHE a été isolé chez les chameaux en Chine, il est différent génétiquement du VHE-7 (5).

Genus	Species	Genotype	Prototype/Reference Strain	Predominant Host Species	GenBank Accession
Orthohepevirus	Orthohepevirus A	HEV-1	Burma	Human	M73218
		HEV-2	Mexico	Human	M74506
		HEV-3	Meng	Human, pig, rabbit, deer, mongoose	AF082843
		HEV-4	T1	Human, pig	AJ272108
		HEV-5	JBOAR135-Shiz09	Wild boar	AB573435
		HEV-6	wbJOY_06	Wild boar	AB602441
		HEV-7	DcHEV-178C	Camel	KJ496143
	<i>Orthohepevirus B</i>		<i>F93-5077</i>	Chicken	AY535004
	<i>Orthohepevirus C</i>	HEV-C1	R63	Rat	GU345042
		HEV-C2	FRHEV4	Ferret	JN998606
	<i>Orthohepevirus D</i>		HEV/BS7/GE/2009	Bat	JQ001749
<i>Piscihepevirus</i>	<i>Piscihepevirus A</i>		<i>Heenan Lake</i>	Trout	HQ731075

FIGURE N°1 : La famille des *Hepeviridae* (7)

Avec l'avancée des recherches, de nouveaux virus ressemblant aux VHE sont isolés chez de nouveaux hôtes comme le rat, le furet et la chauve-souris (5). Cette classification pourrait donc être à nouveau modifiée ou complétée avec les futures découvertes.

Aucun cas humain d'infection par les *Orthohepevirus B, C, D* ainsi que par les *Piscihepevirus* n'avait été décrit (5). Cependant, deux cas humains d'infection par le VHE du rat ont été signalés récemment (8).

b. Description du virus de l'hépatite E :

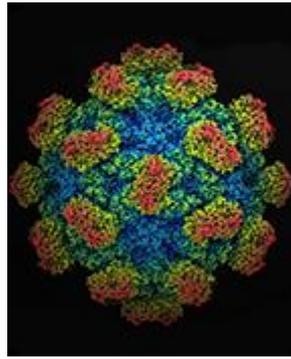


FIGURE N°3 : Représentation tridimensionnelle de la capsid virale du Virus de l'Hépatite E (VHE) (10)

C'est un petit virus à capsid icosahédrique de 27 à 34 nm de diamètre à ARN monocaténaire de polarité positive. Il a été considéré pendant longtemps comme un virus non enveloppé ; cependant, il est maintenant démontré qu'il circule dans le sang sous forme enveloppée (11). La taille de son génome est d'environ 7,2 kb.

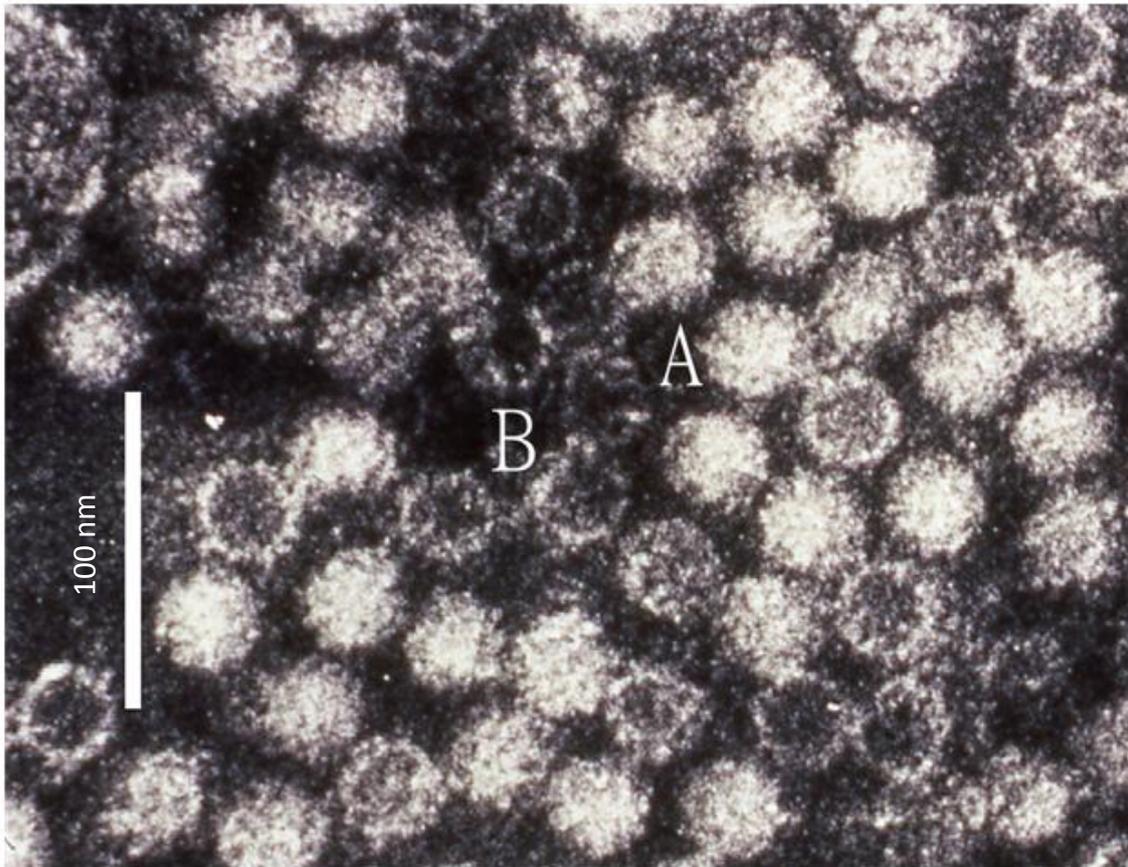


FIGURE N°4 : Virions (A) et capsides vides (B) du virus de l'hépatite E issus de selle vus en microscopie électronique (6)

Chaque protéine formant la capside virale est constituée de 3 domaines linéaires : S (en bleu sur la figure n°5), P1 (en jaune) et P2 (en rouge). Le domaine P2 contient des épitopes qui ont été exploités pour développer un vaccin. Ces trois domaines ont des sites de glycosylation supposés qui peuvent interagir avec des récepteurs cellulaires (6).

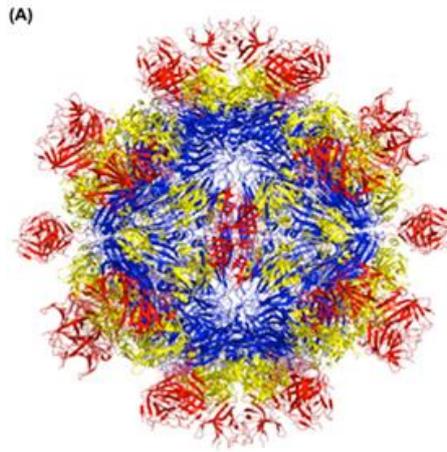


FIGURE N°5 : Structure cristallisée de la capside virale du virus de l'hépatite E (*virus like particle*) (4)

3. Le génome du VHE

Son génome est constitué de 3 cadres ouverts de lecture nommés ORF (Open Reading Frames) 1, 2 et 3. L'ORF1 est le plus grand des trois et code principalement la réplicase virale. L'ORF2 code la capside virale alors que l'ORF3, le plus petit cadre ouvert de lecture, code une petite phosphoprotéine. L'existence d'un ORF4 a été démontré uniquement pour le génotype 1 (3,5).

Le génome du VHE est coiffé d'une 7-méthylguanine à son extrémité 5' et porte une queue polyA à l'extrémité 3'. Il comporte également trois régions en forme d'épingle à cheveux dont deux régions UTR (*Untranslated Transcribed Region*), une en 5' et l'autre en 3'. La troisième structure de ce type se situe en 5' de l'ORF1 comme nous pouvons le voir dans le cadre A de la figure n°6 (3).

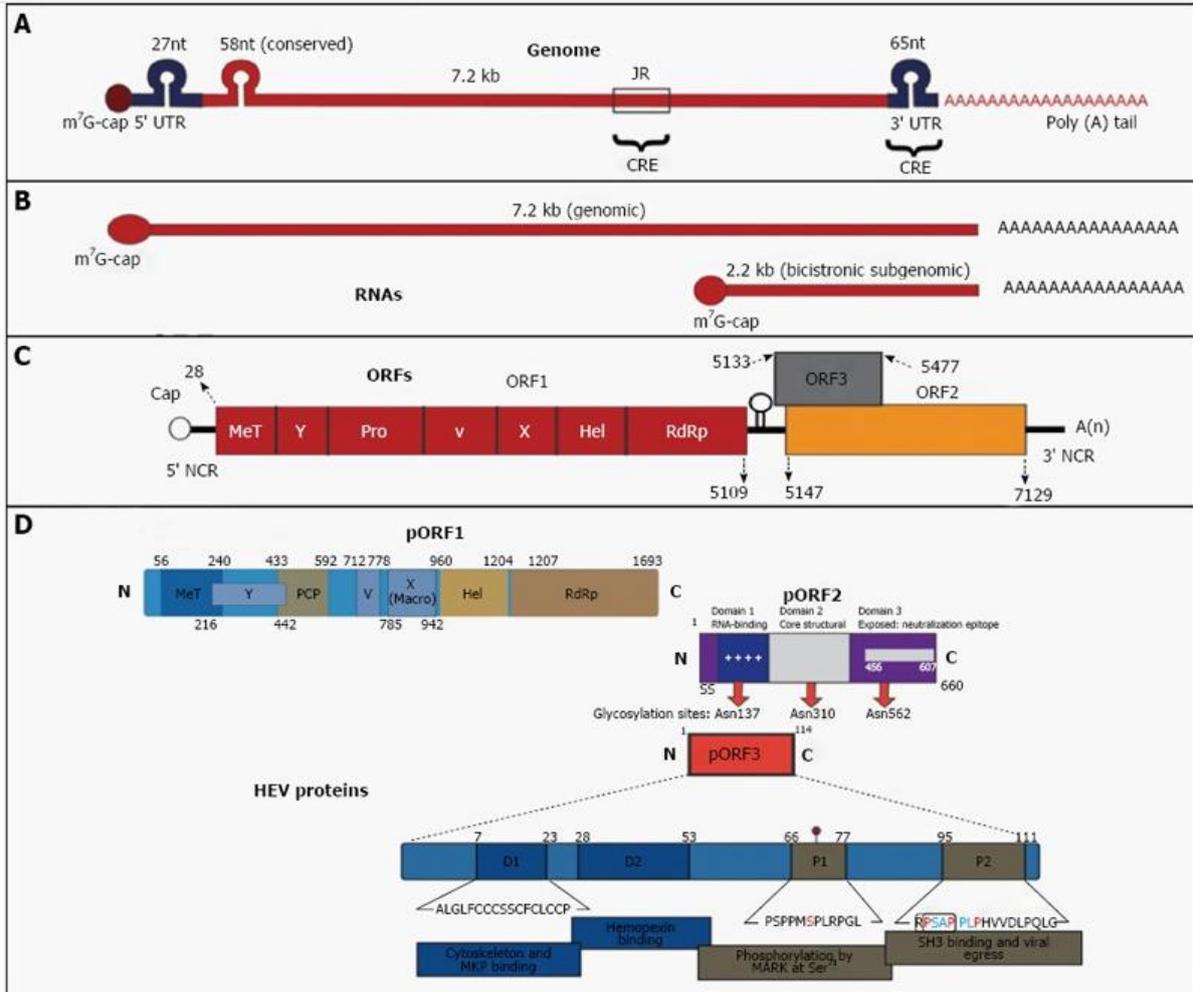


FIGURE N°6 : Organisation génomique et protéines du virus de l'hépatite E (3)

Cadre A : génome du virus de l'hépatite E

Cadre B : ARN génomique de pleine longueur et ARN sous-génomique du virus de l'hépatite E

Cadre C : ORF du génome du virus de l'hépatite E

Cadre D : protéines encodées par les trois ORF

Il y aurait en plus deux éléments cis-réactifs (CRE) nécessaires à la réplication du génome.

ORF2 et ORF3 ne peuvent être traduits qu'à partir de l'ARN subgénomique. Le deuxième CRE est localisé entre ORF1 et ORF2 et servirait de promoteur pour la synthèse de l'ARN subgénomique avec sa structure tige boucle (12).

- **L'ORF 1 :**

Il code toutes les protéines non structurales qui seront utiles à la réplication du virus ; il est aussi nommé la réplicase virale. Le produit de la traduction de l'ORF 1 est une polyprotéine composée de 1693 acides aminés (AA) (3,5).

Comme nous pouvons le voir sur la figure n°7, cette polyprotéine est composée de plusieurs domaines fonctionnels prédits : une méthyltransférase (Met), un domaine Y, une cystéine protéase papaine-like (PCP, noté Pro sur la figure n°6), une région hypervariable (HV ou V) qui est riche en résidus proline (Pro). Ensuite, on trouve le macrodomaine X ainsi qu'une hélicase (Hel) et enfin l'ARN polymérase ARN dépendante (RdRp). Ces deux derniers domaines sont importants pour la réplication de l'ARN du virus (5) (3).

La région V ne semble pas nécessaire à la réplication et à l'infectiosité du VHE. Cependant, il a été montré *in vitro* qu'elle jouait un rôle dans l'efficacité de la réplication. Cette région est également impliquée dans l'adaptation du VHE à l'hôte et dans le tropisme d'espèce (5).

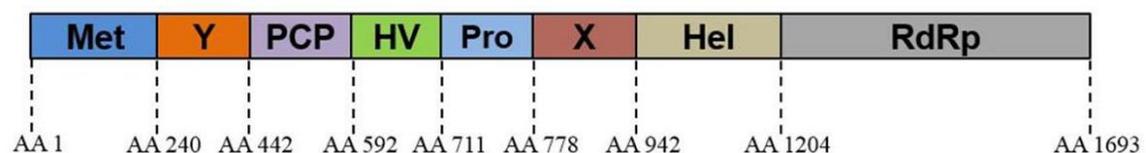


FIGURE N°7 : Les différents domaines fonctionnels prédits de la réplicase virale codée par l'ORF1 (5)

- **L'ORF 2 :**

Il code pour une protéine de 660 AA (3). Elle forme la capsidie qui est le composant majeur du virion (5). La protéine de capsidie codée par l'ORF2 est aussi impliquée dans l'assemblage du virion, dans l'interaction avec la cellule hôte ainsi que dans l'immunogénicité (13). Des épitopes intéressants ont été identifiés dans la protéine de

capside. En effet, des anticorps dirigés contre ces épitopes sont capables de neutraliser l'infection des cellules par le VHE. C'est pourquoi un vaccin (nommé Hecolin®) basé sur cette protéine a été commercialisé en Chine (5).

Tout récemment, il a été montré que la protéine de capsid codée par l'ORF2 pouvait se présenter sous trois formes : ORF2i (*infectious / intracellular*), ORF2g (*glycosylated*) et ORF2c (*cleaved*) (14).

Les deux formes les plus courantes, ORF2g et c, ne sont pas associées aux particules infectieuses mais sont les antigènes majeurs retrouvés dans le sérum des patients infectés par le VHE. Par contre, l'ORF2i est associée aux particules infectieuses. Malgré la forte production d'ORF2, seule une petite fraction des différentes formes ORF2 produites serait des formes ORF2i qui sont ensuite assemblées en particules infectieuses et sécrétées (14).

Au niveau de l'extrémité N terminale, un peptide signal permet potentiellement de cibler l'ORF2 dans le compartiment du réticulum endoplasmique (5). Cependant, la protéine de l'ORF2i ne semble pas passer par la lumière du réticulum endoplasmique (14).

Récemment, des particules VHE quasi-enveloppées d'une bicouche lipidique ont été mises en évidence. Cette bicouche lipidique permet au VHE d'échapper aux anticorps neutralisants qui reconnaissent des épitopes de la capsid (13).

- **L'ORF 3 :**

Le cadre ouvert de lecture de l'ORF3 chevauche partiellement celui de l'ORF2 dans le génome du VHE (5). Il code pour une petite phosphoprotéine multifonctionnelle (114 AA) qui est essentielle pour la libération du virion (3,5). L'ORF3 est indispensable pour l'infection du VHE *in vivo* et joue un rôle essentiel pour la libération des virions de la cellule infectée. Par contre, cette protéine n'est pas nécessaire pour la réplication *in vitro* de l'ARN du virus (5).

L'ORF3 du VHE a plusieurs caractéristiques communes avec les viroporines de classe IA. Une viroporine est un canal ionique codé par un virus (13).

Début 2017, Ding et al. ont montré que l'ORF3 du VHE codait pour un canal ionique qui est nécessaire pour la libération des virions de la cellule hôte.

A ce jour, les viroporines ont été isolées chez six virus enveloppés mais seulement chez trois virus non enveloppés : le polio virus, le coxsackie B et chez le simian virus 40.

Des mutations réalisées dans l'ORF3 du VHE inhibent la libération des particules virales comme cela a déjà été montré pour d'autres virus (13).

Le mécanisme d'action pour la libération des virions grâce aux viroporines n'est pas encore bien connu. Une hypothèse serait que l'accumulation des viroporines augmenterait la perméabilité de la membrane de la cellule hôte provoquant la lyse de celle-ci et libérant les virions. Une autre hypothèse est que les viroporines dans la membrane cellulaire facilitent le flux des ions et perturberait le gradient électrochimique, ce qui ferait disparaître le potentiel de membrane au niveau de la membrane plasmique ainsi que des vésicules internes. Ceci favoriserait le bourgeonnement des virions (13).

La protéine ORF3 jouerait donc un rôle dans la libération des virions (en fonctionnant comme un canal ionique) mais aussi dans la formation de la quasi-enveloppe du VHE (5).

Dans les selles et la bile, le VHE est sous forme non enveloppée ; par contre, en culture cellulaire et dans le sang des patients, il est sous forme quasi-enveloppée avec des lipides et la protéine ORF 3 qui possède d'ailleurs un domaine trans-membranaire (14).

Les particules du VHE isolées à partir des selles sont toujours sous forme non enveloppée et non associées à des lipides, une explication serait la sensibilité de la quasi-enveloppe à l'action des détergents, ce rôle est joué par la bile, d'où la présence de particules non enveloppées dans les selles (5).

- **L'ORF 4 :**

La protéine ORF4 a été mise en évidence uniquement dans le génotype 1. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir déterminer son rôle.

Cependant, des anticorps dirigés contre l'ORF4 ont été détectés chez des patients infectés par le VHE (5).

4. Virus enveloppé ou non ?

Depuis sa découverte, le virus de l'hépatite E était considéré comme un virus non enveloppé. Effectivement, on le retrouve sous cette forme dans la bile mais récemment, il a été mis en évidence que le VHE circulait dans le sang enveloppé d'une membrane avec pour origine des constituants provenant de la cellule hôte ainsi que de l'ORF3 qui serait enchâssé dans cette bicouche lipidique (11,14).

Le VHE sous cette forme reste infectieux et semble résistant aux anticorps neutralisants, les épitopes de la capsid ne sont pas visibles par le système immunitaire de l'hôte ; on lui a donné le nom de VHE quasi-enveloppé (11).

5. Cycle du virus

Le cycle du VHE a été peu étudié : il manquait de modèles animaux et de modèles de culture permettant une réplication efficace du virus (3).

Cependant, Wu et al. ont récemment développé un modèle de cellules dérivées de cellules souches pluripotentes embryonnaires nommées *hepatocyte-like cells* (HLC) qui permettent d'avoir un meilleur modèle qui est plus pertinent et génétiquement malléable pour pouvoir étudier la réplication du virus. Ces cellules pourront peut-être être également utiles pour développer des médicaments contre le VHE (15).

Simultanément, Montpellier et al. ont eux aussi mis au point un modèle de culture cellulaire permettant d'obtenir un nombre élevé de protéines virales du VHE et de particules infectieuses. Ceci leur a permis de démontrer l'existence sous trois formes de la protéine de la capsid codée par l'ORF2. Ce modèle a comme avantage majeur l'obtention de titres infectieux élevés (14).

a. Entrée du virus :

Le VHE a principalement un tropisme pour les hépatocytes. La réplication se déroule dans le cytoplasme de ces cellules (16). Cependant, le virus de l'hépatite E est capable de se répliquer également en dehors des hépatocytes par exemple dans les reins, l'intestin grêle, l'estomac, la rate, les tissus neurologiques ainsi que le placenta (3).

On suppose que le virus de l'hépatite E infecterait d'abord les cellules épithéliales intestinales où il pourrait se répliquer (17). Ensuite, il se fixerait aux hépatocytes grâce aux protéoglycanes héparane sulfate (figure n°9, 1) avant d'entrer dans ces cellules cibles grâce à un récepteur non encore identifié (figure n°9, 2). Les molécules d'héparane sulfate sont exprimées à la surface de nombreuses cellules et permettent l'attachement de virus enveloppés ou non (11) (3).

Ceci est vrai pour les VHE non enveloppés ; cependant, pour les VHE enveloppés, on n'observe pas de compétition avec l'héparane sulfate soluble *in vitro*. De plus, il y a moins d'attachement cellulaire, sûrement dû à un manque de spécificité d'interaction entre le virus et les cellules, ainsi qu'une infectiosité moindre par rapport aux virus retrouvés au niveau fécal (11).

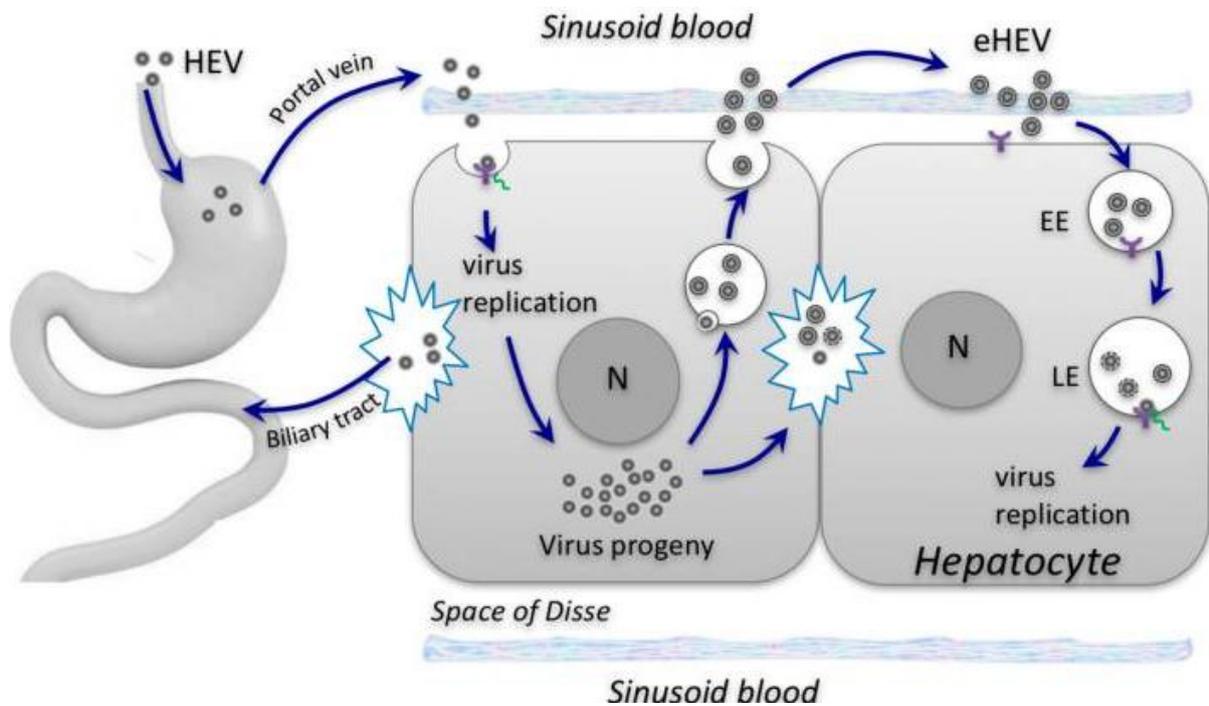


FIGURE N°8 : Modèle proposé pour l'entrée du VHE dans les hépatocytes (11)

Le VHE est ingéré. Il entrerait dans l'hépatocyte sous forme non enveloppée via le sang. Après la réplication dans la cellule, des virions quasi-enveloppés seraient sécrétés dans le sang, ceux-ci pouvant infecter d'autres hépatocytes. D'autres virions peuvent être acheminés dans la bile, pour être excrétés dans les fécès. Ceci se ferait pour la majorité des virus ; cependant, certains pourraient recirculer dans le sang (11).

Des études ont montré que l'enveloppe du VHE serait dégradée par la bile. Ainsi, seuls des VHE nus seraient retrouvés au niveau des selles (11).

Les procédés d'entrée du virus dans la cellule ne semblent pas être les mêmes selon que le VHE soit enveloppé ou non. En effet, le VHE non enveloppé semble entrer au niveau de la membrane plasmique tandis que le VHE enveloppé entrerait par un endolysosome. Cependant, le récepteur utilisé serait le même et serait présent à la fois sur la membrane cellulaire et endosomale (figure n°8) (11).

Le virus non enveloppé serait responsable de la transmission féco-orale de l'hépatite E alors que le VHE quasi-enveloppé se transmettrait plutôt par le sang et de cellules en cellules (18).

b. Réplication et traduction du génome du VHE :

Un fois entré, il libère son génome ARN de polarité positive et les ribosomes de la cellule hôte traduisent le génome viral en protéines non structurales (figure n°9, 3 – 4 – 5) (3).

Puis l'ARN polymérase ARN dépendante permet de répliquer l'ARN viral de polarité positive en ARN intermédiaire de polarité négative (figure n°9, 6).

Ensuite, cet ARN de polarité négative sert de modèle pour synthétiser un ARN génomique de pleine longueur de polarité positif (7,2 kb) et un ARN sous-génomique (2,2 kb) (figure n°9, 7) à partir duquel seront traduites les protéines ORF2 et ORF3 (figure n°9, 8).

c. Assemblage et excrétion du virus :

L'ARN génomique de 7,2 kb est encapsidé par la protéine ORF2 pour produire de nouveaux virions alors que l'ORF3 est impliqué dans la sécrétion des particules (figure n°9, 9).

Lors de l'excrétion, les virions sont recouverts d'ORF3 ainsi que de lipides (figure n°9, 11 – 12) (3). Puis ces virus peuvent être excrétés dans les canaux biliaires et ensuite dans les selles, certains pourraient retourner dans la circulation sanguine et réinfecter de nouvelles cellules (19).

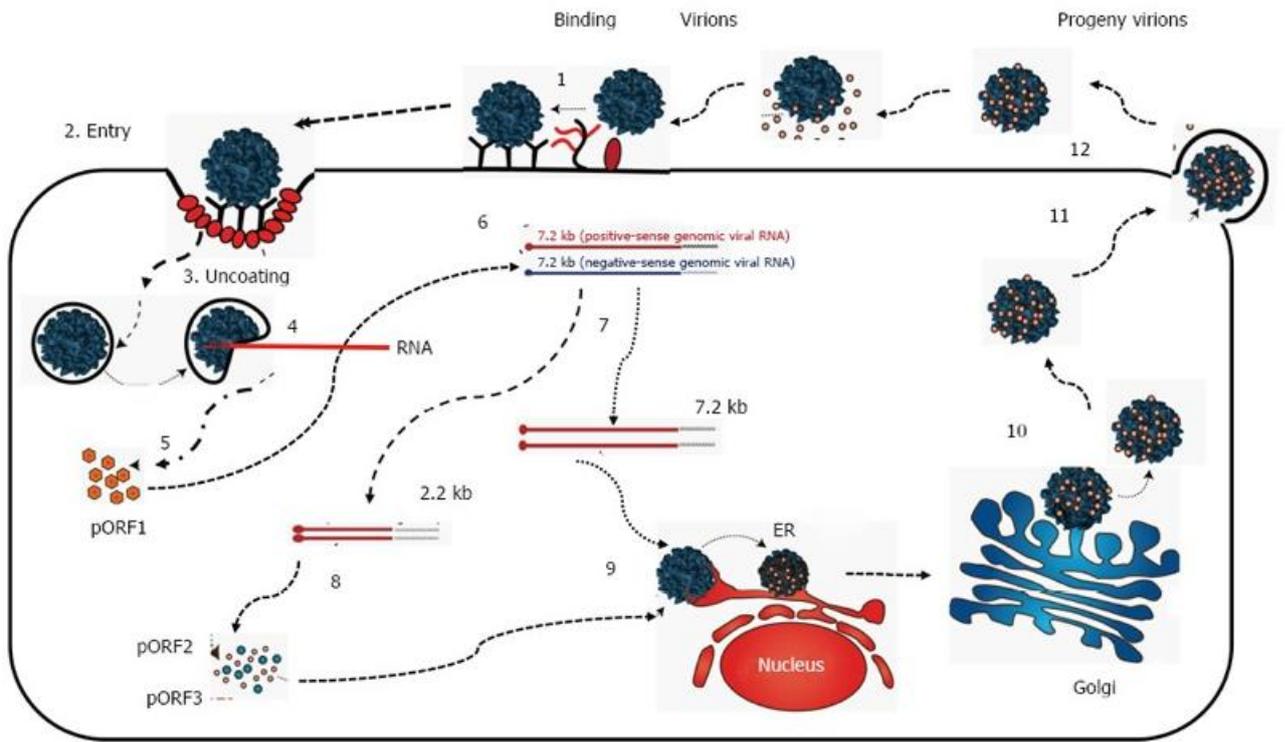


FIGURE N°9 : Schéma proposé du cycle du VHE (3)

II. Epidémiologie, répartition géographique

Les récentes découvertes concernant : les différentes formes cliniques que peut prendre l'hépatite E, les modes de transmission notamment zoonotique, les réservoirs du VHE ainsi que la haute séroprévalence suggèrent que le nombre de cas d'hépatite E est sous estimé et pose un problème de santé publique aussi bien dans les pays en développement que dans les pays industrialisés (5).

1. Répartition géographique différente des 4 génotypes du VHE :

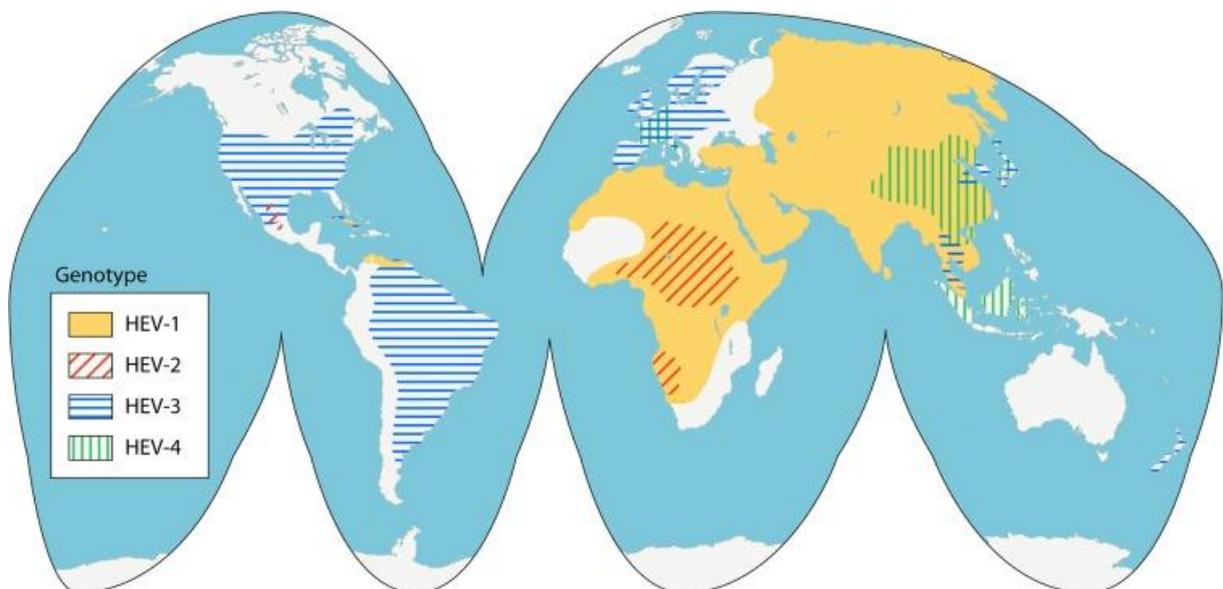


FIGURE N°10 : Distribution géographique des génotypes 1 à 4 du VHE (9)

Il existe quatre génotypes majeurs du virus de l'hépatite E. Les génotypes 1 et 2 sont responsables d'épidémie dans les populations humaines et se transmettent principalement par voie féco-orale. On retrouve le génotype 1 principalement dans les pays en voie de développement. Le génotype 2 se trouve au Mexique et en Afrique. Les génotypes 3 et 4 se rencontrent chez l'Homme et l'animal. Ils se trouvent dans les pays industrialisés.

a. Les génotypes 1 et 2 :

Les génotypes 1 et 2 ont été isolés uniquement chez des primates. La transmission de l'infection par les génotypes 1 et 2 à des animaux non primates est impossible même après inoculation du virus. Ces deux génotypes ont une spécificité d'hôtes plus restreinte que les génotypes 3 et 4 (1).

Les génotypes 1 et 2 semblent être un peu plus virulents chez l'humain que les génotypes 3 et 4 (1). La mortalité due au génotype 1 est estimée entre 0,5 et 3 % (20).

Le génotype 1 est fréquemment isolé chez des voyageurs revenant d'Asie et d'Afrique où il est endémique. Il existe 5 sous-types au sein de ce génotype nommés de a à e, le plus fréquent étant le génotype 1a.

Le génotype 2 contient 2 sous-types. Le génotype 2a a été isolé au Mexique alors que le génotype 2b se rencontre en Afrique (21).

b. Les génotypes 3 et 4 :

Le génotype 3 est celui qui est le plus fréquemment observé en Europe. On le rencontre partout dans le monde. Il existe 10 sous-types, de a à j (21). Le génotype 3 serait né en Europe puis aurait migré en Asie par l'intermédiaire d'exportation de porc au début du 20^{ème} siècle. Il se serait ensuite propagé aux États-Unis en 1970 (16).

Le quatrième génotype contient les sous-types de a à g. On le retrouve aussi bien en Asie qu'en Europe (21).

Les génotypes 3 et 4 sont responsables de cas sporadiques mais également de petites épidémies dans les pays développés (16).

Des animaux notamment les porcs domestiques, les sangliers et potentiellement les cerfs sauvages sont des réservoirs des génotypes 3 et 4 du VHE et posent des problèmes d'hépatite E dans les pays industrialisés. Un certain nombre d'animaux sont des hôtes naturels du VHE. Il a également été isolé chez la vache. La contamination se fait par

l'ingestion de viande crue ou insuffisamment cuite d'animaux infectés ainsi que de foie de porc ou saucisses fabriquées à partir de ces foies (2) (21) (16).

Les sous-génotypes les plus courants en France sont le 3f (InVS) et le 3c (21).

2. Epidémiologie de l'hépatite E dans le monde :

On estime à 20 millions le nombre de personnes infectées par le VHE dans le monde chaque année, dont 3,3 millions de cas symptomatiques. Le VHE est responsable de 70 000 décès et de 3 000 enfants mort-nés. Ces chiffres ont été calculés lors de l'année 2005 sur 9 des 21 régions de la GBD (Global Burden of Disease) définie en 2010, ceux-ci couvrent 71 % de la population mondiale, seuls les génotypes 1 et 2 ont été pris en compte (3) (22).

On estime qu'un tiers de la population mondiale a déjà été infectée par le VHE lorsqu'on regarde les données de séro-prévalence (2).

	Developing countries		Developed countries	
	HEV-1	HEV-2	HEV-3	HEV-4
Genotypes				
Distribution	Asia, Africa, Latin America	Mexico, West Africa	Worldwide	China, East Asia, Central Europe
Disease pattern	Epidemic, Endemic		Autochthonous, sporadic, case-clusters	
Attack rate	About 1 in 2		67%-98% asymptomatic	
Seasonality	Yes		No	
Reservoir	Human		Animals (pig, boar, deer)	
Transmission	Water, person-to-person, vertical		Zoonotic-food-borne, vocational, infected water	
Transfusion-associated	Reported		Yes (well-studied)	
Seroprevalence	Low (< 15 yr), rapid increase (15-30 yr), plateau at 30%-40%		Steady increase throughout age groups; varies 7% to 21%	
Seroincidence	64/1000-yr		30 (South France), 2 (United Kingdom) 7 (United States)/1000-yr	
Age (yr)	15-40		> 50	
Sex	2:1		> 3:1	
Clinical outcome	Self-limiting in most		Self-limiting in most	
Risk factors	Pregnancy, Cirrhosis		Cirrhosis, LTx, HIV	
Deaths in pregnancy	High (25%)		Not reported	
HEV superinfections	Common, poor outcome		Reported, poor outcome	
Extra-hepatic disease	Yes		Yes	
Chronic infection	Not reported		HEV-3; SOT, HIV, hem NP	
Burden	3.4 million cases/yr, 70000 deaths, 3000 still births		Unknown	

FIGURE N°11 : Résumé des caractéristiques épidémiologiques de l'hépatite E selon les régions du monde (3)

LTx : liver transplant

SOT : solid organ transplants

Hem NP : hematological neoplasms

Ce tableau compare les hépatites E dans les pays en développement et les pays industrialisés. Nous développerons ces différences ci-dessous.

a. Dans les pays en voie de développement :

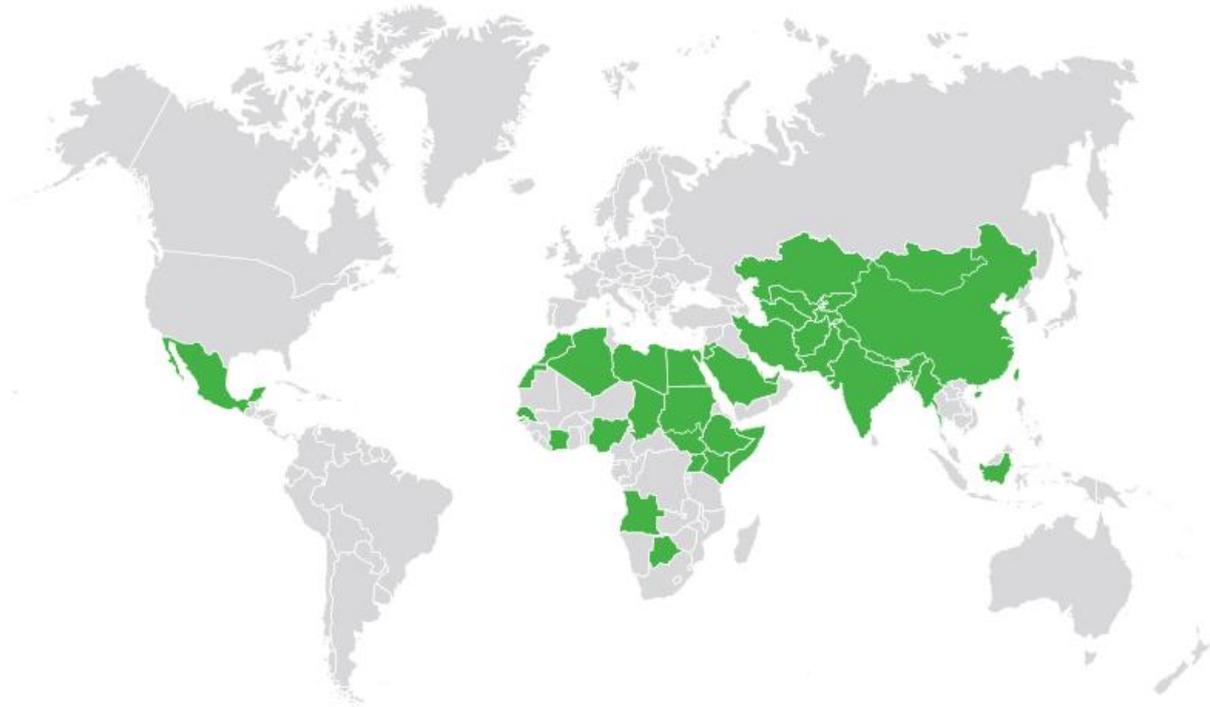


FIGURE N°12 : En vert, les pays sensibles aux épidémies d'hépatite E d'origine hydrique
(23)

Dans les zones hyperendémiques, la maladie est épidémique et endémique. Dans ces zones, le génotype 1 est le plus souvent en cause mais on retrouve le génotype 2 au Mexique et dans quelques pays africains (3). Khuroo fait une différence entre les zones hyperendémiques et endémiques. Dans les zones endémiques, il n'y a pas d'épidémie de jaunisse provoquée par le VHE. Néanmoins, le VHE est responsable d'au moins un quart des cas d'hépatite aigüe sporadique et d'hépatite fulminante (3).

L'hépatite E est responsable d'une morbidité et mortalité importantes dans les pays où cette maladie est endémique, ce qui pose un problème majeur de santé publique.

Les génotypes 1 et 2 sont responsables de 50 % des cas d'hépatite virale endémique dans les pays en voie de développement et sont responsables d'épidémies importantes liées à l'eau (2).

L'hépatite E due aux géotypes 1 et 2 se distingue par la survenue d'épidémies de grande ampleur d'origine hydrique dans des régions où les conditions sanitaires sont mauvaises et où l'eau est insalubre et souillée par les matières fécales. Ces épidémies sont liées à une transmission oro-fécale (1) (2).

Les épidémies peuvent toucher plusieurs centaines à milliers de personnes. Elles durent de quelques semaines jusqu'à plus d'un an avec de multiples pics épidémiques (1).

Une épidémie peut se répéter plusieurs fois, jusqu'à ce que toute la population ait été contaminée. Par exemple, le Cachemire a connu quatre épidémies majeures d'hépatite E entre 1978 et 1982 (2).

Peu d'épidémies liées à la contamination d'aliments sont décrites dans ces zones ; ceci est peut-être dû à la difficulté de relier l'apparition de la maladie à la consommation d'un aliment particulier au vu de la période d'incubation assez longue du virus (1).

Dans les pays où le VHE est fortement endémique, on peut retrouver des épidémies mais également des cas sporadiques. Ainsi, le VHE est responsable de 30 à 70 % des cas d'hépatites virales sporadiques dans les zones où il est endémique (3). Le mode de transmission n'est pas bien connu chez ces patients, mais il est fort probable qu'ils se contaminent via l'eau ou l'alimentation (1).

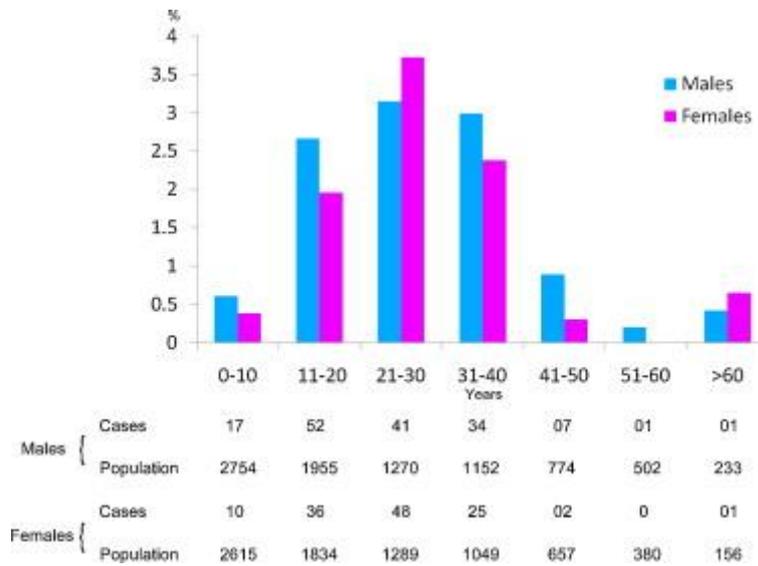


FIGURE N°13 : Cas d'hépatite E (n = 275) sur une période de 6 mois : classement selon le sexe et l'âge des personnes atteintes lors de l'épidémie du Cachemire en 1978 (2)

Les hommes sont plus fréquemment contaminés que les femmes, cela pourrait être expliqué par leur plus grande propension à consommer de l'eau contaminée (1). Ceci était déjà observé lors de l'épidémie au Cachemire avec un ratio de 1 homme infecté pour 0,8 femme (2).

Dans les pays en développement, ce sont particulièrement les jeunes adultes notamment entre 15 et 40 ans qui sont touchés par une hépatite ictérique (22). Ce qui se retrouve au niveau du taux d'anticorps anti-VHE chez les patients en zone endémique. On trouve une forte augmentation des anticorps anti-VHE au moment de l'adolescence, ils sont également très présents chez les trentenaires et quadragénaires.

Cependant, toutes les tranches d'âge peuvent être touchées lors d'une épidémie d'hépatite E ; les enfants ont une prédominance à faire des formes d'hépatite E anictériques. On ne sait pas expliquer le faible taux d'anticorps anti-VHE et le peu de signes cliniques de la maladie chez les enfants de moins de quinze ans alors que ce pathogène est transmis par voie fécale-orale en zone endémique ; ce qui constitue un paradoxe pédiatrique (2).

Le virus de l'hépatite A se transmet également par voie féco-orale. Cependant, l'hépatite A se différencie de l'hépatite E car pratiquement tous les enfants sont atteints par le VHA avant l'âge de 10 ans et les anticorps anti-VHA les protègent durant l'adolescence et l'âge adulte (2).

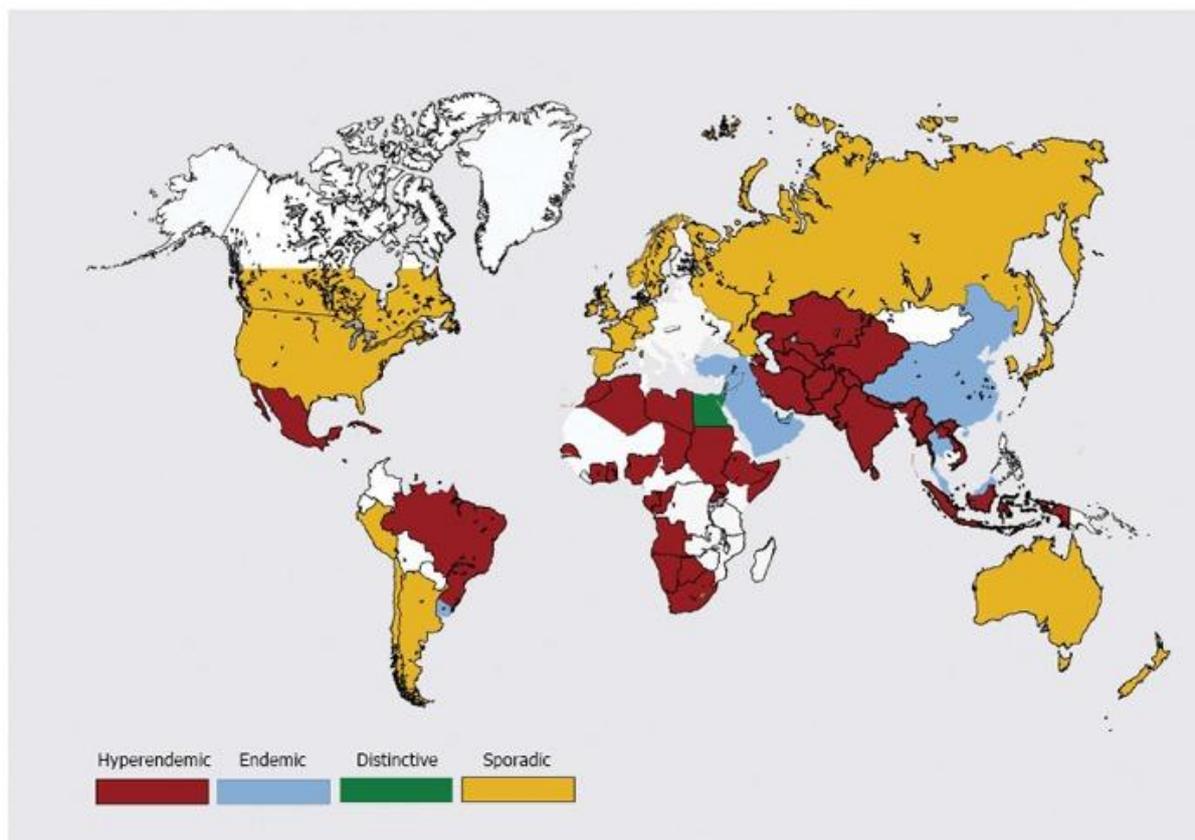


FIGURE N°14 : Répartition de l'hépatite E selon le niveau d'endémicité (3)

b. Dans les pays industrialisés :

Dans les pays industrialisés, deux cas de figures se présentent. Les cas sont soit importés par des voyageurs revenant de pays où le VHE est endémique ou alors, plus récemment, on a mis en évidence des cas autochtones d'hépatite E.

L'apparition des symptômes pour les cas d'hépatite E importés dans les pays industrialisés a lieu généralement quelques semaines après un voyage en zone endémique. Ils représentent 10 % en France et jusqu'à 2/3 des cas d'hépatite E aux États-Unis. Ces cas se retrouvent souvent chez les immigrants (2).

La plupart des hépatites E survenant dans les pays industrialisés se produisent chez des personnes plus âgées que dans les pays en voie de développement (3). Les hépatites E autochtones touchent principalement les personnes d'âge moyen et âgées (2)(5)(7). L'âge médian des personnes déclarant une hépatite E est de 63 ans dans les pays industrialisés alors que l'hépatite E touche surtout les personnes entre 15 et 40 ans dans les pays en voie de développement (22).

Les hommes sont également plus touchés que les femmes, le ratio est de 3,5 hommes pour 1 femme (22).

L'hépatite E est souvent plus sévère que dans les pays en voie de développement car elle touche des personnes plus âgées, immunodéprimés ou ayant une pathologie hépatique préexistante. On retrouve des complications hépatiques et extra-hépatiques plus fréquentes (15 %) ainsi que des insuffisances hépatiques aiguës (8 – 11 %) suite à l'infection par le VHE (2) (3).

Les hépatites autochtones dues aux génotypes 3 et 4 du VHE sont relativement communes en Europe occidentale et dans les pays industrialisés d'Extrême-Orient (2).

La séroprévalence dans les pays industrialisés est de 1,1 à 3,9 % ce qui suppose que les infections à VHE sont sous-diagnostiquées. Elles peuvent être confondues par exemple avec une hépatite d'origine médicamenteuse. D'autre part, les formes subcliniques d'hépatite E ne seront pas forcément diagnostiquées (2).

La prévalence des anticorps IgG (immunoglobulines de type G) anti-VHE dans les pays développés est élevée : de 21 à 40 % aux États-Unis, de 22 à 52 % en France et 42 % au Royaume-Uni (22). Ces anticorps montrent une infection passée par le VHE.

Entre 2014 et 2015, on a estimé à 100 000 le nombre de cas d'infection à VHE acquise localement en Angleterre, sans notion de voyage, avec seulement 800 cas confirmés au laboratoire. Cela montre que plus de 90 % des patients ne présenteraient pas de symptômes (22).

Dans de nombreux pays développés, le virus de l'hépatite E est maintenant considéré comme endémique par exemple en France, en République Tchèque, aux Pays-Bas, au Japon, en Chine (22).

Dans les pays développés, grâce aux meilleures conditions d'hygiène, les épidémies dues aux génotypes 3 et 4 sont d'une fréquence et d'une sévérité moindre que dans les pays en développement où les génotypes 1 et 2 provoquent des épidémies de grande ampleur par l'intermédiaire de l'eau ou des aliments contaminés (16).

c. Cas particuliers : l'Egypte

L'Egypte fait figure de cas à part. En effet, dans ce pays, les enfants sont touchés très tôt par le VHE, les femmes enceintes présentent des formes asymptomatiques ou une forme légère de l'hépatite E. De plus, les sous-types du génotype 1 en cause dans ce pays sont différents de ceux retrouvés en Asie (3).

Dans la vallée du Nil, à l'âge de 20 ans, plus de 70 % des personnes produisent des anticorps anti-VHE (22).

Ces anticorps semblent avoir une action protectrice ou au moins module la sévérité de la maladie. En Inde, les insuffisances hépatiques aiguës sont fréquentes chez les femmes enceintes alors qu'en Egypte les insuffisances hépatiques aiguës sont assez rares même chez les femmes enceintes, cela s'explique sûrement par le fait qu'elles aient déjà été exposées plus jeunes et seraient protégées. De même l'entourage d'une personne qui présente une hépatite E aiguë en Egypte et qui produit des anticorps anti-VHE semble protégée du développement de la maladie (22).

d. Focus sur l'hépatite E en Europe :

Depuis 2002, on observe une augmentation des cas autochtones d'hépatite E (10). Selon l'ECDP (European Centre for Disease Prevention and Control) le nombre de cas d'infection par le VHE est passé de 514 en 2005 à 5617 en 2015. Cependant, on ne sait pas si cette augmentation est due à une meilleure détection des cas (grâce à la vigilance

des cliniciens et à l'amélioration des techniques pour diagnostiquer l'hépatite E) ou si réellement la maladie est en progression (24).

En Europe, le génotype 3 est le plus fréquemment rencontré dans les infections autochtones d'hépatite E, le génotype 4 est par contre plus rarement décrit.

Par contre, dans tous les cas importés de pays en voie de développement, le génotype 1 est retrouvé (21).

Une étude menée en Angleterre et au Pays de Galles a montré que sur 186 cas d'hépatite E diagnostiqués entre 1996 et 2003, 69 % des cas étaient associés à un voyage récent en zone endémique. Dans tous les cas où l'hépatite E n'était pas associée à un voyage récent à l'étranger, le génotype 3 était retrouvé (21).

Les sous-types 3e et 3f sont les plus fréquemment retrouvés dans la population européenne alors que les sous-types 3a et 3g sont les moins répandus. Cependant, seul le génotype est souvent cité dans la littérature sans précision du sous-type, ces données sont donc à prendre avec précaution (21).

En Espagne, en Italie et en France, des cas autochtones sporadiques dus au génotype 4 ont été décrits (21).

La séroprévalence des IgG anti-VHE a fortement augmenté au cours des dix dernières années en Europe. De plus, on remarque une forte disparité en fonction des régions. Par exemple la prévalence des anticorps anti-VHE chez les donneurs de sang en Italie est de 1,3 % alors qu'en France elle peut atteindre 52 % (21).

Cependant, la séroprévalence dépend également de la population incluse dans les essais. On retrouve une séropositivité plus élevée chez les personnes en contact avec des porcs : par exemple, chez les vétérinaires ou les éleveurs de porcs ainsi que chez les personnes mangeant de la viande de porc pas ou peu cuite. Ceci constitue donc des facteurs de risque de transmission de l'infection.

Les résultats de séroprévalence diffèrent également selon le test utilisé.

On observe une forte différence entre la séroprévalence de l'hépatite E et le nombre de cas diagnostiqués. Deux raisons pourraient expliquer cette différence. Tout d'abord,

certaines infections symptomatiques sont mal diagnostiquées : par exemple, une hépatite E aiguë peut être confondue avec une hépatite médicamenteuse. Une étude au Royaume-Uni a montré que 13 % (6/47) des patients ayant été diagnostiqués avec une hépatite médicamenteuse développaient en réalité une hépatite E aiguë. La deuxième raison est qu'un bon nombre d'hépatite E passe inaperçu car asymptomatiques (21).

e. Focus sur l'hépatite E en France :

Une étude récente menée chez les donneurs de sang a estimé la séroprévalence moyenne sur l'ensemble du territoire français à 24%. Celle-ci est montée jusqu'à 52,5% dans la région Midi-Pyrénées en 2003 – 2004 (étude réalisée en 2010 sur les prélèvements de sang de 2003 – 2004 (25)) (16). Les tests récents sont plus sensibles et donc les taux de séroprévalence plus élevés également, de plus la séropositivité dépend également de la population étudiée (25).

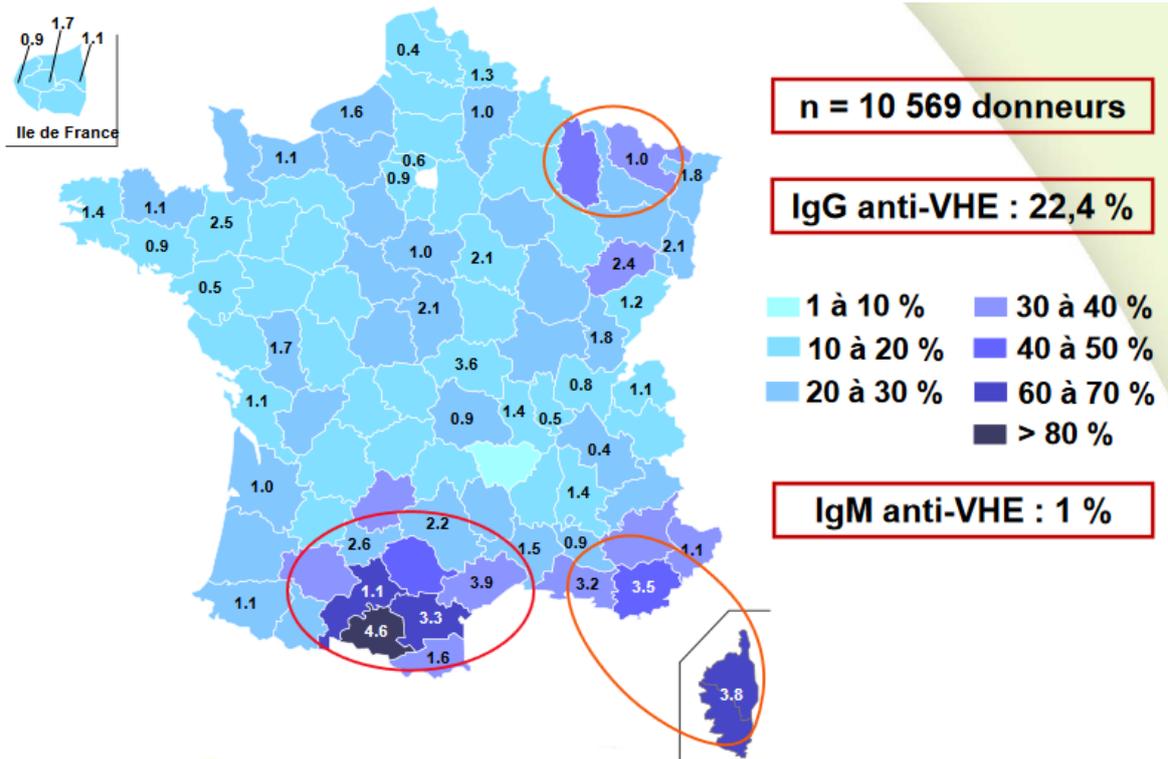


FIGURE N°15 : Séroprévalence anti-VHE chez les donneurs de sang d'après un diaporama de Jacques Izopet présenté à la journée nationale de lutte contre les hépatites virales le 2 juin 2015

Les chiffres inscrits en noir dans les départements français représentent la séroprévalence des IgM anti-VHE du département. La prévalence des IgG anti-VHE est représentée par les différentes variations de bleu. Les valeurs encadrées en rouge sont les prévalences d'IgG ou IgM anti-VHE chez les donneurs de sang en 2011-2012 (26).

Ce sont le plus souvent des hommes qui sont diagnostiqués lors des cas autochtones, avec une moyenne d'âge à 55 ans. Les cas sont plus nombreux dans le sud de la France. Les génotypes 3f (74 %) et 3c (14%) sont les plus fréquemment rencontrés (27).

Année	Nombre de personnes testées (N)	Nombre de cas (n)			Positifs (n/N) en %
		Importés	Autochtones	Total	
2002	209	4	9	13	6
2003	155	11	3	14	9
2004	233	4	16	20	8
2005	327	19	20	39	12
2006	583	14	24	38	6
2007	1 012	10	97	107	10
2008	1 700	21	159	180	10
2009	2 150	23	183	206	10
2010	2 549	16	216	232	9
2011	3 429	19	249	266	8
2012*	17 566	9	801	810	5
2013	35 416	3	1 848	1 851	5
2014	44 382	12	1 813	1 825	4
2015	66 000*	4	2 118	2 122	3
2016	76 000*	10	2 292	2 302	3

Source : Centre national de référence des virus des hépatites à transmission entérique (CNR).

*Mise en place du nouveau CNR.

Données arrondies.

FIGURE N°16 : Nombre de personnes testées et nombre de cas d'hépatite E diagnostiqués par an en France métropolitaine entre 2002 et 2016 (28)

On peut remarquer que la plupart des cas français sont des cas autochtones. Les cas importés restent dans une fourchette assez restreinte et ne dépassent jamais 23 cas par an. Par contre, le nombre de cas autochtones ne fait qu'augmenter d'année en année (sauf en 2014 où il reste stable).

Depuis 2012 on note une très forte augmentation du nombre de cas, ceci peut être dû à deux facteurs. D'une part le CNR (centre national de référence) du VHE a changé en France et le réseau de laboratoires a été remanié (augmentation du nombre de laboratoires et répartition géographique plus homogène en France). En effet, la surveillance des cas d'hépatite E était réalisée par l'hôpital du Val de Grâce à Paris de 2002 à 2011. Depuis 2012, cette fonction est assurée par le Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse (25). D'autre part, les tests commerciaux de diagnostic des infections aiguës sont actuellement plus disponibles et plus utilisés par les cliniciens dont la vigilance est accrue (27) (10) (28).

Le nombre de patients testés pour le VHE est lui aussi en constante augmentation au fil des années. Celui-ci augmente plus rapidement que le nombre de cas positifs ce qui fait diminuer le pourcentage de cas positifs parmi les échantillons testés.

Entre 2005 et 2013, neuf cas groupés ont été recensés en France. Dans la majorité des cas le porc était suspecté, notamment les figatelli (spécialité Corse, saucisse à base de porc, consommée crue ou cuite) (25).

Lors d'une étude sur 186 élevages porcins, 65 % des porcs et 1/3 des porcs en âge d'être abattus étaient séropositifs pour le VHE (16). L'ARN du VHE était présent dans 4 % des foies de porcs prélevés à l'abattoir (28).

3. Populations particulières :

a. Les femmes enceintes :

Dans les pays en voie de développement où le génotype 1 est prépondérant, les femmes enceintes sont plus fréquemment touchées et le taux de mortalité est également plus élevé dans cette population. Cette atteinte sévère des femmes enceintes avait été remarquée dès les épidémies au Cachemire et de Delhi (1).

Dans les zones endémiques et épidémiques, les femmes enceintes sont huit fois plus touchées et treize fois plus atteintes d'insuffisance hépatique aigüe que les hommes et femmes non enceinte du même âge. De plus, la mortalité dans ce groupe est élevée (3).

Par contre dans les pays industrialisés, les cas autochtones d'infection par le VHE chez les femmes enceintes, où les génotypes 3 et 4 sont majoritaires, ne provoquent pas de forme sévère contrairement aux pays en voie de développement (3).

b. Les patients souffrant d'une atteinte hépatique préexistante :

Une forte mortalité, due à la détérioration des fonctions du foie, est également observée chez les patients atteints de cirrhose hépatique lorsqu'ils contractent le VHE. En Inde, cette mortalité à 30 jours est estimée à 34 % (3).

On approche des 70 % de mortalité lorsque le VHE est contracté chez les patients alcooliques (3).

c. Les patients immunodéprimés :

Des cas d'hépatite E chronique sont décrits chez les personnes immunodéprimées infectées par le génotype 3 du VHE avec un risque de fibrose puis de cirrhose du foie (3).

III. Transmission du VHE :

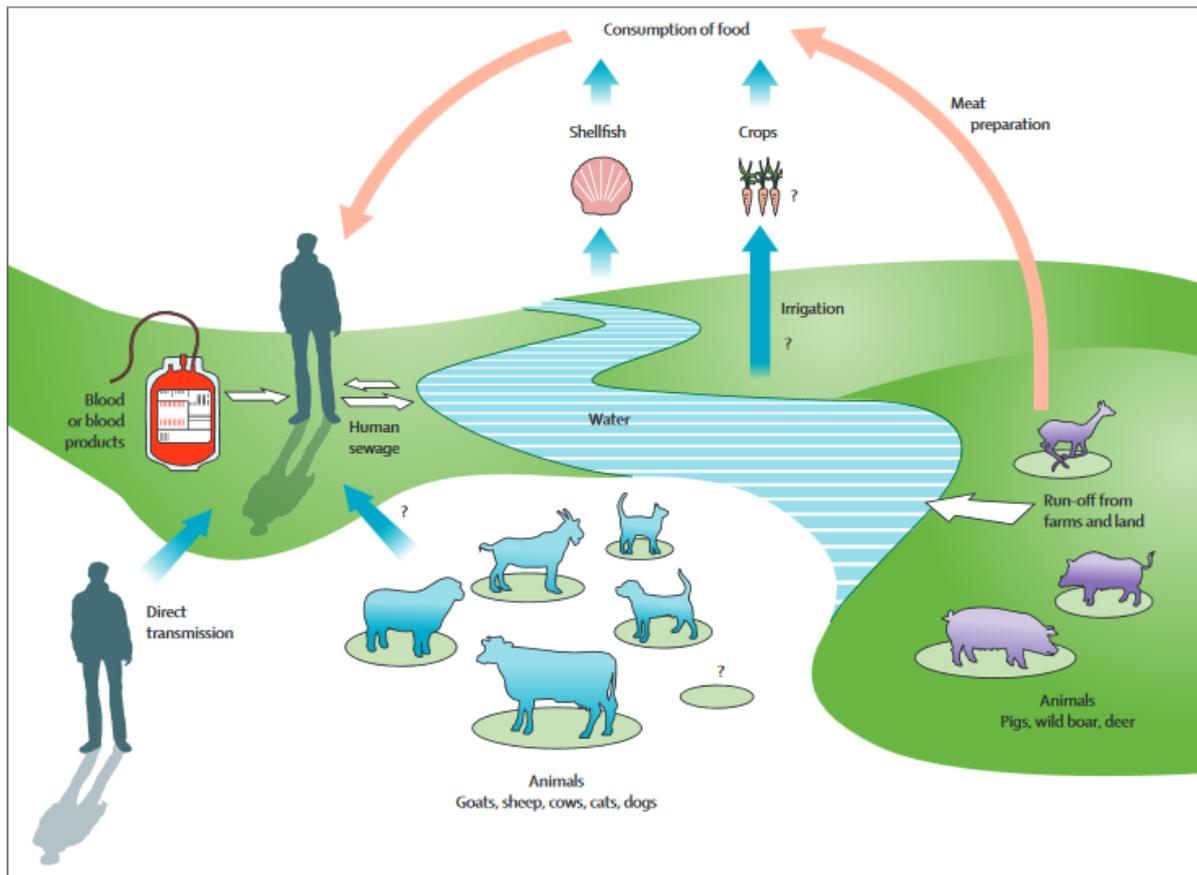


FIGURE N°17 : Les différents modes de transmission du virus de l'hépatite E (29)

1. Par l'eau

a. Epidémies liées à la contamination de l'eau par le VHE

Le VHE peut se transmettre par voie féco-orale. L'eau contaminée par les matières fécales provoque de grandes épidémies dans les pays en voie de développement. Les épidémies durent de 6 à 8 semaines (30). La durée de la période d'incubation pendant les épidémies d'hépatite E est située entre 2 et 10 semaines mais est généralement de 4 à 5 semaines après l'exposition (22).

Depuis quelques années, on voit des épidémies d'hépatite E dans les camps de réfugiés de populations africaines en guerre ou persécutées. Ces épidémies sont dues à

un manque d'accès à l'eau potable de bonne qualité, à la forte concentration de population et aux mauvaises conditions d'hygiène. Ces populations n'ont que peu accès au système de santé. D'autres maladies sévissent dans ces camps, liées ou non à l'eau, telles que le paludisme, l'hépatite A, le choléra... (31) De plus, ces populations cumulent d'autres facteurs de risque de contracter des maladies infectieuses transmises ou non par l'eau insalubre.

La présence d'*Escherichia coli* dans l'eau est un marqueur de contamination fécale. Lors des épidémies, l'eau contient un nombre élevé de bactéries *E. coli*. De plus, avant et pendant une épidémie, les personnes qui consomment uniquement de l'eau protégée et propre ne développent pas d'hépatite E. Ceci est en faveur d'une transmission du VHE par contamination fécale de l'eau lors des épidémies (30).

Malgré une eau constamment contaminée par les selles humaines, les épidémies d'hépatite E ne sévissent que périodiquement dans une même région. Ceci s'explique par le fait que le taux d'IgG anti-VHE diminue progressivement dans la population après une épidémie. De plus, il y a une faible exposition au VHE. Ainsi lorsque le taux d'anticorps devient trop faible au sein de cette population et qu'il y a une contamination fécale importante de l'eau de consommation, une nouvelle épidémie peut survenir. On estime que le seuil où la séroprévalence devient critique et permet la survenue d'une nouvelle épidémie se situe à environ 4 %. Une fois l'épidémie terminée, environ 20 % des personnes sont séropositives pour le VHE (30).

La façon dont l'eau est contaminée est différente d'une région épidémique à une autre mais reste assez semblable lorsqu'une épidémie se reproduit à un même endroit. Il est important de connaître le fonctionnement de cette contamination pour, dans un premier temps essayer de contrôler l'épidémie en cours, mais également, afin de mettre en place des actions pour éviter que les épidémies ne se reproduisent (30).

Toutes les eaux peuvent être contaminées : les nappes phréatiques, les cours d'eau et même les cultures (30).

La contamination de l'eau peut se faire à différentes étapes : au lieu de prélèvement de l'eau, pendant son acheminement ou pendant le stockage (23).

Dans certains pays l'eau des rivières peut être utilisée pour de nombreuses tâches de la vie quotidienne, notamment : boire, laver de la vaisselle, se baigner, jeter les eaux usées... (30) Ces comportements entretiennent la contamination de l'eau ce qui pose un problème de santé publique.



FIGURE N°18 : Utilisation de l'eau en zone épidémique (30)

Nous pouvons voir sur cette photo, prise lors d'une épidémie au Cachemire en 1978, que l'eau pour consommation est prélevée non loin des latrines publiques et où des ordures y sont déversées. De plus, cette eau sert également à l'entretien du linge et des ustensiles de cuisine. En arrière plan, le poisson pêché est vendu et les enfants nagent dans cette eau souillée.

b. Conditions favorisant la contamination de l'eau par le VHE

Certaines conditions climatiques, certaines pratiques comme les défécations en dehors des latrines, l'entretien des canalisations, le traitement de l'eau peuvent avoir un impact sur la contamination de l'eau et donc sur la survenue d'épidémies liées à l'eau.

Les défécations à l'air libre dans l'arrière-cour ou dans les champs sont sources de contamination de la réserve d'eau. De plus, lors de la mousson ou d'inondations, les fortes pluies « nettoient » les défécations qui ont eu lieu à l'air libre pour les emmener dans les cours d'eau. On voit apparaître des maladies liées à l'eau comme l'hépatite E (30).

Certaines épidémies urbaines en zones épidémiques sont dues au passage des canalisations en mauvais état, par exemple perforées, sur un sol contaminé par les eaux usées. (1). De plus, lors de fortes pluies en ville, les eaux usées peuvent venir contaminer l'eau potable qui est distribuée à la ville. Cela pose de gros soucis et peut provoquer de grandes épidémies (30).

Lors d'inondations ou de fortes pluies, les réserves d'eau se retrouvent plus facilement contaminées par les matières fécales, provoquant des épidémies (31).

De plus, quand les étés sont chauds et secs des épidémies peuvent se produire car le niveau de l'eau baisse et provoque une plus grande concentration des agents infectieux (1).

Un défaut de chloration ou de filtration de l'eau peut également être à l'origine d'une contamination de l'eau (31).

Les facteurs favorisant la survenue d'épidémie d'hépatite E d'origine hydrique sont donc :

- Les fortes pluies et inondations
- L'augmentation de la concentration en agents pathogènes dans les eaux contaminées lors de saisons sèches
- Les canalisations en mauvais états
- Un défaut de traitement chimique ou physique pour rendre l'eau propre à la consommation

c. Dans les pays développés

La transmission du VHE par l'eau ne semble pas se limiter aux pays en voie de développement. En effet, le génome du VHE est également détecté dans les eaux usées et les égouts de pays développés (16). En 2015, sur deux mois, sept cas d'hépatite E ont été signalés dans une même commune française d'Auvergne. Durant le mois de février, les habitants de ce hameau ont rapporté que l'eau était beaucoup plus trouble qu'habituellement. Après enquête, la turbidité anormale était due à une casse sur le réseau d'eau. Cette détérioration a sûrement été à l'origine de la contamination de l'eau par le VHE. Deux hypothèses :

- Soit la fuite a eu lieu sur un sol contaminé par VHE, en cas de dépression, des pathogènes ont pu contaminer l'eau.
- Soit une contamination du réseau public par le retour d'eau d'une source privée, le VHE ayant été mis en évidence dans le réseau privé.

Cette contamination de l'eau a probablement été à l'origine de la contamination des patients. Cependant, les chercheurs n'ont pas pu consolider cette affirmation, le génotypage de la souche de VHE retrouvée dans l'eau n'ayant pas pu être réalisé. Ils n'ont donc pas pu voir la similitude entre la souche présente dans l'eau et celle retrouvée chez les patients infectés (32)(33).

2. Par les animaux

La transmission zoonotique du VHE a été découverte récemment. Ainsi, la communauté scientifique s'est rendue compte que les infections par le VHE n'étaient pas uniquement réservées aux pays en voie de développement ou aux voyageurs revenant de ces zones.

Parmi les virus provoquant des hépatites, le virus de l'hépatite E est le seul à avoir une transmission zoonotique par l'alimentation et à avoir un réservoir excluant les primates

(34). Il y a trois façons possibles pour que l'homme se contamine de façon zoonotique par le VHE : en consommant de la viande contaminée par le VHE, par contact direct avec un animal infecté ou alors par le fumier des animaux qui contamine l'environnement (30).

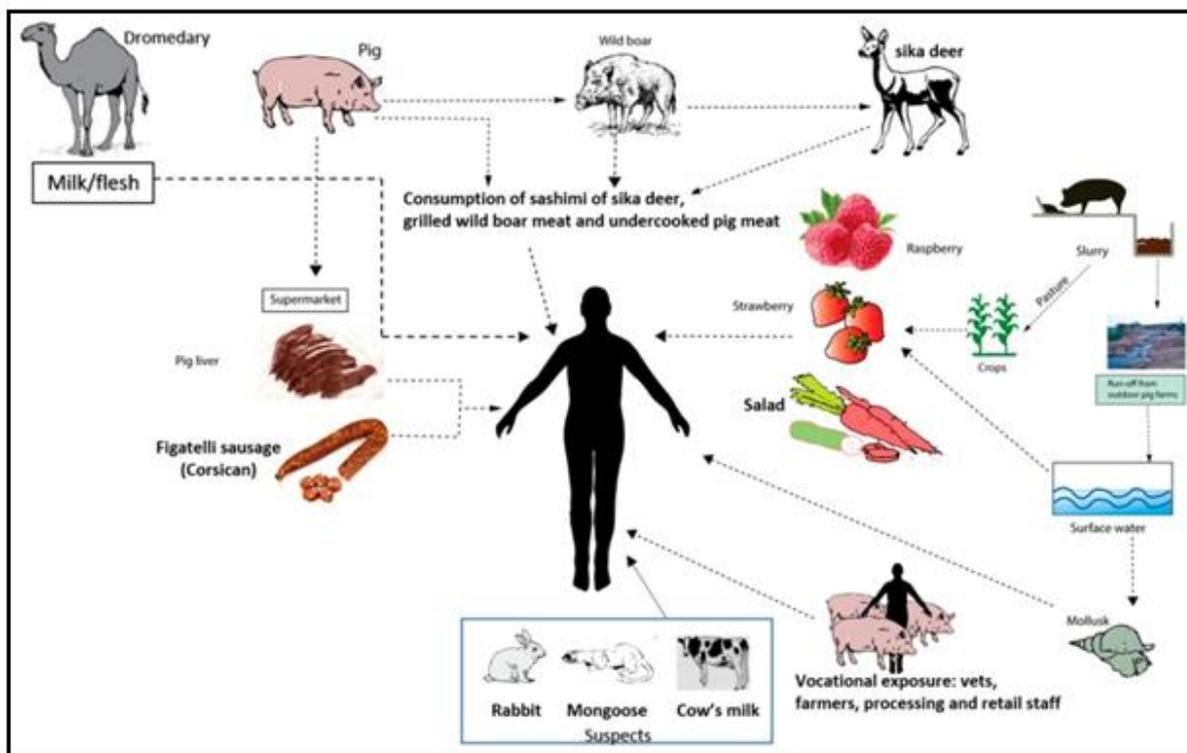


FIGURE N°19 : Différents modes de transmission zoonotique du virus de l'hépatite E

(30)

a. Transmission zoonotique et réservoirs du virus de l'hépatite E

Au début, on pensait que le VHE était capable d'infecter uniquement les humains. Puis en 1997, le VHE a été découvert chez le porc pour la première fois, suggérant une transmission zoonotique potentielle ainsi qu'un panel plus étendu d'hôtes du VHE (5). Les génotypes 3 et 4 ont en effet été retrouvés chez de nombreux animaux (16). La découverte de cas autochtones d'hépatite E ainsi que des nouveaux génotypes 3 et 4 chez le porc et l'humain ont suscité l'intérêt des chercheurs (2).

On retrouve de nombreux hôtes pour le VHE, par exemple : les porcs, les cerfs, les lapins, les mangoustes, les bovins, les chevaux, les moutons... (35). Les nombreux hôtes du VHE et leur potentiel zoonotique reste encore à découvrir (5).

Pour la transmission du VHE du porc à l'humain, tout n'est pas encore connu (17). Deux choses semblent pouvoir influencer la transmission zoonotique du VHE : des facteurs liés au VHE lui-même mais également des facteurs concernant l'hôte, notamment son statut immunitaire (5).

A l'Est de la Chine, la transmission zoonotique est le mode le plus répandu d'infection par le VHE. En Chine et en Asie du Sud-Est, il y a des cas zoonotiques où le génotype 4 se transmet du porc à l'Homme. Le génotype 4 est devenu le principal génotype mis en cause en Chine alors qu'avant le VHE de génotype 1 était le plus fréquent ; ceci serait peut-être dû à l'introduction d'animaux réservoirs tels que le porc (30).

Indépendamment de la fréquence de l'hépatite E chez les humains, le VHE est présent chez les porcs du monde entier (34). Les porcs se contaminent par le biais de l'environnement contaminé (voie oro-fécale) et par contact avec d'autres porcs contaminés par le VHE. Ils sont contaminés très tôt mais ne développent pas la maladie. Les porcs infectés par le VHE ont peu de signes cliniques lorsqu'ils sont infectés, on les considère comme asymptomatiques. Les lésions hépatiques sont souvent peu importantes chez le porc. Par contre, on retrouve chez eux une virémie, une séroconversion ainsi que l'excrétion du virus (1) (34) (17) (16).

Ils excrètent dans leurs selles une quantité importante de particules virales ce qui contamine les autres porcs. Le porc est un des réservoirs du VHE (16). Au niveau des matières fécales des porcs infectés, la charge virale maximale est détectée entre 3 à 8 semaines après le sevrage. Puis les anticorps apparaissent et l'excrétion des particules virales diminue entre 15 et 18 semaines (34). Le VHE a également été retrouvé dans les urines des porcs contaminés (17).

Un autre réservoir important du VHE est le sanglier. Concernant les cervidés (cerf, chevreuil...), il serait infecté par le VHE car il partage le même environnement que les sangliers sauvages et donc il ne serait pas un réservoir du VHE (34). Néanmoins, il est quand même un hôte du virus de l'hépatite E et sa viande peut transmettre le virus à l'Homme (5).

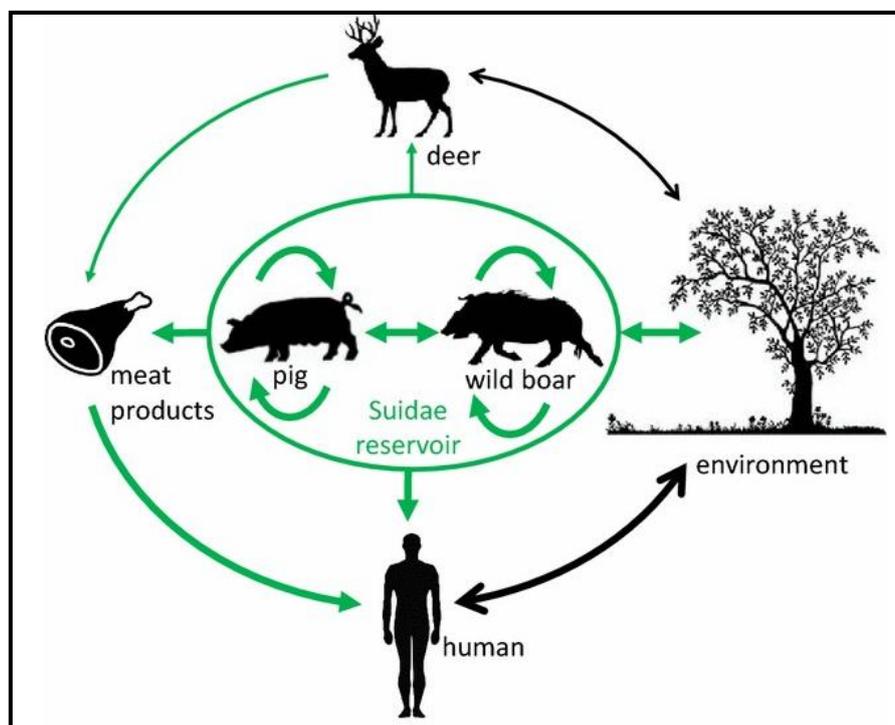


FIGURE N°20 : Circulation du VHE entre les humains, les réservoirs animaux, les autres hôtes et l'environnement (34)

Le lapin pourrait être potentiellement un réservoir du VHE. Le VHE du lapin serait proche du VHE de génotype 3. De plus, une séquence d'un VHE isolé d'un français ressemblait fortement au VHE du lapin. Les chercheurs ont réussi à inoculer le VHE du lapin aux macaques et aux porcs. Cependant, peu de cas humains contaminés avec le VHE du lapin sont décrits, il y aurait une séparation entre les infections humaines et ceux du lapin pour les VHE (5) (17).

Une étude menée en Inde a montré que le génotype 4 circulait parmi les porcs alors que les humains étaient infectés par le génotype 1. Il semblerait qu'en Inde les

porcs jouent un faible rôle dans la circulation du virus chez l'Homme en zone endémique (2).

Cependant, en Chine et au Vietnam, une concordance entre le génotype 4 isolé chez les animaux et les génotypes isolés des cas sporadiques chez l'Homme est retrouvée (1).

Le génotype 1 n'a jamais été isolé chez le porc. De plus, il est impossible de le contaminer expérimentalement avec ce génotype. Pourtant, le génotype 1 est responsable d'une grande partie des cas dans les zones endémiques (1). En se basant sur ces données dans les pays endémiques, la transmission zoonotique est peu probable pour le génotype 1 qui y est largement répandu et se transmet donc vraisemblablement de manière anthroponotique.

b. Consommation de viande contaminée

Après les années 1950, la consommation de porc a augmenté ainsi que l'élevage de porcs intensif, ce qui correspond au moment où l'incidence mondiale des infections par le virus de l'hépatite E a augmenté. Cette augmentation peut s'expliquer également par une recherche plus fréquente du VHE et une amélioration des techniques diagnostiques (16).

La majorité des transmissions du VHE à l'Homme se fait par l'ingestion de viande crue ou peu cuite de porcs et de gibiers (36).

Dans les pays industrialisés, manger de la viande de porc, de sanglier ou de cerf cru ou insuffisamment cuits peut provoquer des cas autochtones mais également des épidémies d'hépatite E (30) (2). Des cas d'infection par le VHE ont aussi été décrits avec le chevreuil (20).

La consommation de gibier, d'abats, de foies de porc crus ou fumés venant de supermarché ainsi que les figatelli sont aussi responsables de cas de transmission du VHE (30) (2) (34).

Les figatelli (singulier figatellu) sont une spécialité de Corse. Cette saucisse est composée de viande, du maigre, du gras et de foie de porc, y sont ajoutés des épices, de

l'ail, du vin. La figatellu peut être fumée au feu de bois. Son nom vient de « fegatu » qui veut dire foie en Corse. Ce met peut être consommé cru comme un saucisson ou cuit (37) (38).



FIGURE N°21 : Figatelli (39)

Le rôle des figatelli dans la transmission du VHE semble confirmé. Lors d'une étude, chez sept des treize personnes qui en avaient consommé crues, des IgM anti-VHE ou de l'ARN du VHE étaient retrouvés, alors que chez les personnes n'en mangeant pas (cinq dans l'étude), aucune d'elles n'avaient d'IgM ou d'ARN. De plus, une correspondance génétique entre l'ARN des figatelli et celui retrouvé chez les patients a été mise en évidence. Ceci confirme l'implication des figatelli dans l'infection par le VHE de ces personnes (35).

c. Contamination par contact avec un animal infecté

La séroprévalence est plus élevée dans les populations qui sont susceptibles d'être en contact avec des animaux infectés que dans la population générale. On y retrouve les éleveurs de porcs, les vétérinaires, les chasseurs et les personnes travaillant dans des abattoirs. Cependant, certaines études ne montrent pas de différence significative au niveau de la séroprévalence mais la majorité des études montrent une plus grande prévalence dans les populations vivant en contact avec les porcs. Cette voie semble donc

être une voie de transmission courante (34). Le contact direct avec les porcs est un facteur de risque de contamination par le VHE (2).

Chez les chasseurs, l'utilisation fréquente de gants pour l'éviscération des sangliers permet une baisse significative de la séroprévalence par rapport à ceux qui n'en utilisent pas ou rarement (34).

Cependant, la transmission par contact aboutit rarement au développement d'une hépatite E (34).

d. Contamination par l'environnement souillé par les animaux

Des séquences d'ARN virales ont également été retrouvées dans les huîtres et moules ainsi que sur les fruits et légumes. Se pose donc la question de la contamination par l'eau d'irrigation (16). Une analyse par PCR au niveau de moules sauvages présentes dans l'Ouest de l'Ecosse a montré que 92 % des moules étaient positives pour le VHE (35).

Le lisier de porc pourrait être à l'origine d'une nouvelle voie de transmission en contaminant l'environnement, soit en infectant l'eau de surface et donc l'eau d'irrigation ou alors, lors de l'utilisation du lisier de porc comme engrais. Il peut contaminer les produits agricoles, fruits et légumes, que l'on mange sans cuisson, comme les fraises, les framboises, les légumes à feuilles vertes (30) (35).

Les poissons, les fruits de mer et les eaux côtières peuvent également être contaminés par le VHE à cause de l'eau provenant de porcheries. Les crustacés et les mollusques peuvent être sources de transmission du VHE (30). Lors d'une croisière mondiale qui a duré trois mois en 2008, les crustacés et les mollusques ont probablement été responsables de cas d'hépatite E (40). Cependant, peu de cas de transmission avec les crustacés et mollusques sont décrits dans la littérature.

En effet, le VHE peut rester dans l'environnement. Dans des conditions expérimentales, il a été montré que des particules du VHE infectieuses pouvaient être

encore présentes un mois à température ambiante et jusqu'à plus de 2 mois à 4°C avec quand même une diminution de l'infectiosité du virus (34,41). Le fait que le VHE ne soit pas enveloppé le rend plus stable (17).

La contamination d'aliments tel que les coquillages, les fruits et légumes ou les eaux d'irrigation par les excréments de porc ne semble pas être une voie de transmission très importante pour l'Homme (20).

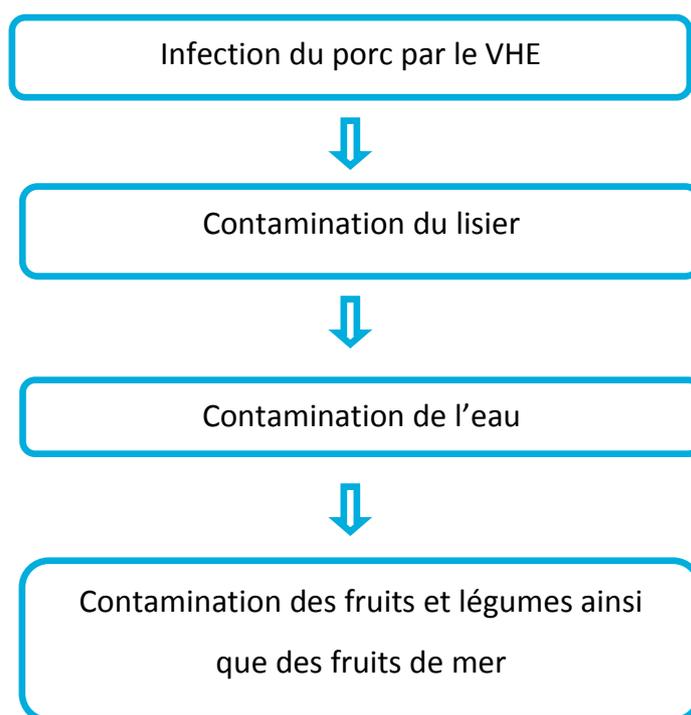


FIGURE N°22 : Schéma potentiel de la cascade de contamination de l'eau pour les génotypes 3 et 4 (16)

e. Cas du VHE du chameau

Au Moyen-Orient, une personne transplantée hépatique a été infectée par le VHE provenant du chameau (génotype 7). Elle avait ingéré régulièrement de la viande de chameau et bu du lait de chamelle. Ce patient a présenté une hépatite chronique. Ceci laisse à penser que le chameau serait également responsable de zoonose (5) (30).

Le lait contaminé serait-il un autre mode de transmission zoonotique du VHE ? D'autres études sont à réaliser pour savoir si le lait de chèvres et de bovins est potentiellement transmetteur du VHE pour l'Homme (5).

Il a été démontré en Chine, où les fermes élèvent souvent plusieurs espèces, que les vaches infectées par le VHE excrétaient le virus dans leur lait. L'ARN du VHE n'a pas été retrouvé dans des exploitations laitières allemandes où l'élevage est plus souvent exclusivement bovin. La mixité des élevages, notamment entre les bovins et les porcins, joue peut-être un rôle dans la transmission du VHE. Le gavage des macaques avec un échantillon de lait de vache infecté par le VHE contenant une charge virale intermédiaire conduit à une infection active du VHE (35,42). Pour inactiver le VHE dans le lait, la pasteurisation ne semble pas suffisante, cependant, une ébullition de 3 minutes semble totalement inactiver le VHE présent dans le lait (42).

3. Par les produits sanguins

Dès 2004, la transmission du VHE par transfusion sanguine a été évoquée au Cachemire, le génotype 1 était le seul mis en cause. Après ces observations, une homologie parfaite des séquences du VHE a été retrouvée chez un donneur et un patient japonais qui a développé une hépatite E associée à une transfusion sanguine (3).

Des cas de transmission par transfusion ont aussi été rapportés avec le génotype 3. En Angleterre, 42 patients ont reçu du sang contaminé par le VHE ; 18 d'entre eux ont été contaminés par le VHE de génotype 3 ; chez trois patients, la virémie fut transitoire mais dix ont développé une infection prolongée et persistante (3).

Tous les pays sont concernés par la transmission du VHE par transfusion sanguine, que le VHE soit endémique ou non (20). De plus, les cas de transmission par le sang sont sûrement sous-estimés car ils ne sont pas toujours déclarés, certains sont asymptomatiques et donc non diagnostiqués (17). En 2013, on estime qu'il y a eu entre 80 000 et 100 000 infections par le VHE associées à une transfusion sanguine en Angleterre (30).

La transmission par don du sang implique toutes les formes de prélèvements (17). Sont concernés par la transmission sanguine : les préparations plaquettaires, les érythrocytes, le plasma frais congelé ainsi que les concentrés de granulocytes (20).

Le pourcentage qu'un don VHE positif entraîne une infection chez le receveur est estimé à 40-50 % (20). Le risque d'être infecté par un don du sang est beaucoup plus faible que le risque de se contaminer par l'environnement ou les aliments (36). Il faudrait des transfusions de 13 donneurs pour atteindre le même niveau de risque qu'une exposition alimentaire pendant un an (43). Selon l'EMA (*European Medicines Agency*), la charge virémique dans les dons est généralement basse ou modérée (44).

Trois paramètres semblent influencer la transmission du VHE par le don de sang : la présence d'anticorps spécifiques que ce soit chez le donneur et le receveur, la charge virale chez le donneur ainsi que le volume de plasma transfusé (36).

➔ Faut-il dépister le VHE dans les dons du sang ?

La plupart des poches de sang ont pour but final d'être administrées à des personnes pouvant potentiellement faire partie d'un des groupes à risque de développer une hépatite E sévère ou des formes chroniques qui peuvent amener jusqu'à la fibrose ou la cirrhose hépatique. Il faut donc faire attention chez les femmes enceintes, les personnes greffées, les personnes infectées par le VIH, celles souffrant déjà d'une maladie hépatique ainsi que celles atteintes d'un cancer hématologique (3).

Ces populations à risque ne concernent pas la majorité de la population mais celles-ci ont plus de risque d'avoir recours à des transfusions et donc d'être plus exposées (43).

Les donneurs étant asymptomatiques, la question de la détection du VHE dans les prélèvements lors des dons du sang se pose. Tout le monde n'est pas d'accord pour introduire la détection du VHE dans les poches de sang notamment pour un rapport de coût – efficacité. En effet, la détection de l'ARN du VHE a un coût assez important et le VHE ne provoque généralement pas une maladie grave. Cependant, ceci est vrai

uniquement pour les immunocompétents (20) (45). Comme nous l'avons vu, l'infection par le VHE dans certaines populations peut être très grave, il serait donc peut-être nécessaire d'effectuer un dépistage au moins pour les poches destinées à ces populations particulières.

La détection du VHE dans les poches pourrait ne pas être faite délibérément. C'est déjà le cas pour certains pathogènes pour lesquels des contrôles ne sont pas effectués alors qu'ils peuvent être transmis par transfusion sanguine et causer des maladies (ex : les patients immunodéprimés à risque de contracter le parvovirus B19) (43).

Certains pays ont déjà pris la décision d'effectuer le dépistage du VHE lors des dons du sang : c'est le cas à Hokkaido (Japon) depuis 2005 et, plus récemment, en Irlande, au Royaume-Uni et aux Pays-Bas (20) (36).

Le Royaume-Uni avait d'abord pris la décision de ne vérifier que les poches destinées aux patients immunodéprimés. Cependant, il a été décidé que tester toutes les poches était une option plus rentable (20).

Depuis 2014, en France, les dons de plasma pour les personnes à risque sont contrôlés (36). Actuellement, des discussions sont en cours pour tester tous les dons du sang en France à partir de 2019 (28).

D'autres pays d'Europe s'interrogent sur le fait de dépister le VHE lors de dons du sang. Cependant, le Danemark a choisi de ne pas procéder au dépistage du VHE dans les poches de sang (36) (43).

4. Transmission verticale : de la mère au fœtus

Le VHE peut être transmis de la mère au fœtus/nourrisson. Cette infection peut avoir des conséquences aussi bien pour la mère que pour le fœtus (3). Dans la population générale, la mortalité due au VHE atteint 0,5 à 4 %. Cependant chez les femmes enceintes infectées par le génotype 1, ce taux s'élève à plus de 20 % (17). Chez les femmes enceintes infectées par le VHE, 70 à 80 % élimineront le virus par elles-mêmes et ne développeront pas d'hépatite sévère (46).

Dans les pays en voie de développement, le nombre d'enfants mort-nés à cause du VHE est estimé à 2400-3000 par an. On ne sait pas si c'est le passage du VHE chez le fœtus ou si ce sont les complications de l'hépatite E qui apparaissent chez la mère qui sont responsables de cette mortalité (47).

Chez les femmes enceintes, le génotype 1 provoque souvent des hépatites fulminantes, une grande mortalité est surtout retrouvée lors du 3^{ème} trimestre. Il provoque également des complications telles que des éclampsies ou des hémorragies (21).

Cependant, avec les génotypes 3 et 4, on ne retrouve pas de mortalité plus élevée chez les femmes enceintes (17).

Le virus de l'hépatite E peut se répliquer au niveau du placenta (30). La transmission intra-utérine du virus de l'hépatite E est une voie qui est bien documentée, elle entraîne une mortalité élevée pour la mère et son enfant (3). 10 à 25 % des décès liés à la grossesse seraient dus à une hépatite E aiguë au Bangladesh (9). Dans les pays en voie de développement, 44,4 % des femmes enceintes en fin de grossesse ont été atteintes d'insuffisance hépatique aiguë (3).

Une relation a été mise en évidence entre (i) la sévérité de la maladie chez le fœtus / nouveau-né et (ii) la sévérité et l'issue de la maladie chez la mère (3).

Dans une étude menée sur des grossesses associées au VHE, l'infection par le VHE peut avoir pour conséquence pour la mère : son décès, un avortement et des naissances prématurées. Cependant, pour 15 femmes sur 26 la grossesse s'est déroulée normalement malgré la présence du VHE.

Pour les bébés, on pouvait voir des hépatites anictériques ou ictériques, des ictères seuls chez certains. Un nouveau-né est décédé suite à sa naissance trop prématuré, d'autres nouveaux-nés sont morts avec une insuffisance hépatique.

Certains nouveau-nés de l'étude ont présenté une virémie transitoire, cependant, aucun n'a montré de signe d'hépatite chronique ou de cirrhose (3).

Déclarer une hépatite E pendant la grossesse augmente le risque d'avoir un enfant prématuré ou avec un faible poids de naissance ou encore augmente le risque de mortalité périnatale (1).

Pour l'allaitement, des anticorps anti-VHE ainsi que de l'ARN de ce virus ont été retrouvés dans le colostrum. Cependant, les taux étaient bien plus faibles que dans le sang maternel. Cette voie ne semble donc pas être une voie de transmission du VHE mais des études complémentaires sont nécessaires (30).

Plusieurs facteurs entrent en jeu pour expliquer la mortalité élevée chez les femmes enceintes atteintes par le VHE de génotype 1. Parmi ceux-ci, on retrouve des facteurs concernant l'hôte, le génotype du virus, les hormones et des facteurs immunologiques (35).

On observe chez les femmes enceintes infectées par le VHE de génotype 1, ayant eu un fœtus décédé ou une insuffisance hépatique aiguë, une charge virale importante par rapport aux femmes enceintes ayant eu une hépatite E aiguë ou leurs fœtus vivants (35). L'immunité innée jouerait aussi un rôle dans la survenue d'insuffisance hépatique aiguë suite à une infection par le VHE chez la femme enceinte (35).

L'augmentation du taux d'hormones stéroïdes durant la grossesse aurait également un impact sur la réplication du virus ainsi que sur l'immunité, notamment les lymphocytes T CD4 (35).

a. Facteurs influençant le passage du VHE de la mère au fœtus

Le risque de passage transplacentaire du VHE est estimé à 33 % (48).

Une charge virale élevée, la présence du virus dans le sang pendant une période prolongée ainsi que l'infection par le VHE au troisième trimestre de grossesse pourraient être trois paramètres qui accroissent la transmission du VHE au fœtus (47). Cependant, dans une étude qui s'est intéressée aux facteurs de risque pour la transmission du VHE de la mère au fœtus, seule la charge virale a été retrouvée comme facteur indépendant

influençant la transmission verticale du VHE (47). Ceci reste à confirmer par d'autres études.

Une étude a montré que le statut nutritionnel de la femme enceinte, en particulier une malnutrition, influencerait le développement d'une infection à VHE pendant la grossesse et augmenterait sa sévérité (49).

Un des facteurs pour prédire le passage transplacentaire du VHE est la charge virale. Un score a récemment été mis en place pour tenter de prédire ce passage. Il se base sur la charge virale, qui est le paramètre influençant le plus le passage transplacentaire du VHE, ainsi que sur l'hémoglobine et les folates (47).

b. Facteurs influençant la sévérité de l'infection par le VHE

Pendant la grossesse, la charge virale, le génotype du VHE ainsi que le statut nutritionnel de la mère sont des facteurs influençant potentiellement la sévérité de l'infection par le VHE (45). On sait qu'une charge virale importante est corrélée à une hépatite E sévère pendant la grossesse (47).

c. Influence des changements hormonaux et immunitaires pendant la grossesse

Lors de la grossesse un bouleversement hormonal a lieu. Il a été montré *in vitro* que les estrogènes augmentent de façon dose-dépendante la réplication du VHE et qu'à l'inverse les anti-estrogènes diminuent la réplication de ce virus (50).

De plus, les cellules du foie subissent une inhibition de leur régénération et de leur développement par les forts taux d'estrogènes et de leurs métabolites, ce qui rend le foie plus vulnérable à un mauvais fonctionnement ou à une insuffisance hépatique lorsqu'il subit une infection par le VHE par exemple. Les hormones stéroïdes ont aussi un effet sur le système immunitaire, notamment elles causent une immunosuppression (50).

On a remarqué que chez les femmes enceintes, on pouvait avoir une régulation négative des récepteurs à l'estradiol nommé ER. Dans les cellules infectées par le VHE, on trouve une inhibition des récepteurs ER- α . Ces récepteurs peuvent interagir sur une voie de signalisation : PI3K-PKB/AKT – mTOR. Cette voie a un rôle dans la régulation de la réponse immunitaire et est utilisée par des virus pour contrôler la réponse immunitaire de leurs hôtes. L'inhibition des récepteurs ER pourrait bloquer cette voie de signalisation. Et l'inhibition de cette voie permet au VHE d'augmenter sa réplication (50).

Un fort taux d'estradiol combiné à une inhibition immunitaire conduirait à la fin d'une grossesse à une augmentation de la réplication du VHE (50).

Les hormones stéroïdes en concentration importante pendant la grossesse auraient également pour effet d'augmenter la réplication du VHE mais aussi de supprimer les lymphocytes CD4. Un fort taux de lymphocytes CD8 et, au contraire, un faible taux de CD4 sont observés chez les femmes enceintes présentant une insuffisance hépatique aiguë due au VHE (35). Des chercheurs ont étudiés la présence des lymphocytes CD8 chez des patients présentant une insuffisance hépatique aiguë due au VHE. La biopsie du foie a révélé une infiltration de lymphocytes CD8. Ces cellules pourraient avoir un rôle dans la pathogénèse de l'hépatite E (51).

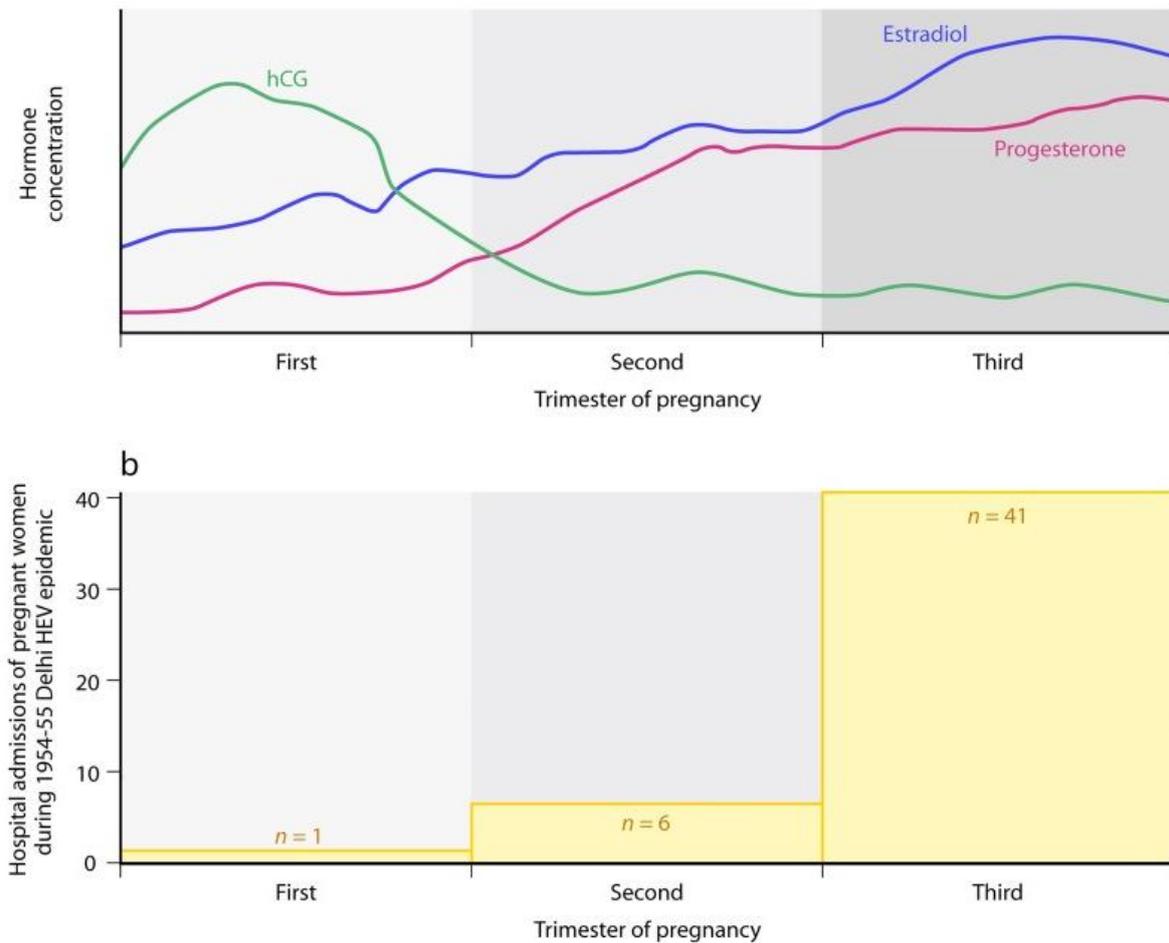


FIGURE N°23 : Evolution de l'estradiol, de la progestérone et de l'hCG au cours de la grossesse, ceci est mis en correspondance avec le nombre d'hospitalisation à Delhi durant l'épidémie de 1954 - 1955 (9)

Pendant la grossesse, des changements se produisent au niveau hormonal mais aussi au niveau immunitaire notamment pour induire une tolérance vis-à-vis du fœtus. Ainsi, certaines pathologies répondent à ces changements par un tableau clinique plus sévère que chez une femme non enceinte. On trouve dans cette catégorie par exemple le paludisme, la grippe. D'autres pathologies comme des maladies auto-immunes ont tendance à s'améliorer pendant la grossesse (9).

On observe, pendant la grossesse, chez les femmes enceintes infectées par le VHE et présentant une insuffisance hépatique aiguë, une fonction perturbée des macrophages et des monocytes par rapport aux femmes enceintes avec une hépatite E

aiguë. Ceux-ci ont un rôle dans le début, le développement et la guérison d'une insuffisance hépatique aiguë. Une expression moindre des TLR (toll like receptor) 3 et 7 ainsi que des voies de signalisation diminuées pour les TLR sont également constatés. Les TLR, les macrophages et les monocytes font partie de l'immunité innée. Une mauvaise signalisation par les entités intervenant dans l'immunité innée pourrait en partie avoir un lien avec la progression et la sévérité de l'insuffisance hépatique E aiguë (46).

Les TLR sont des récepteurs présents sur toutes cellules immunitaires mais aussi sur certaines cellules non immunitaires. Ils font partie de l'immunité innée et vont pouvoir déclencher la réponse immunitaire contre les agents pathogènes (52). Les macrophages sont capables de phagocyter les agents pathogènes et vont pouvoir dégrader le virus notamment par la production de ROS (*reactive oxygen species*, espèces réactives de l'oxygène). Ils permettent également d'activer l'immunité adaptative, ce sont des cellules présentatrices de l'antigène (53). Pendant une insuffisance hépatique aiguë due à une infection par le VHE, les macrophages et monocytes sont en nombre plus importants. Cependant, ils sont inefficaces à cause d'une mauvaise signalisation médiée par les TLR. Ceci pourrait contribuer à la non élimination du VHE. Pendant la grossesse, ceci est amplifié, ce qui pourrait expliquer en partie l'augmentation des cas sévères et la mortalité chez les femmes enceintes (46).

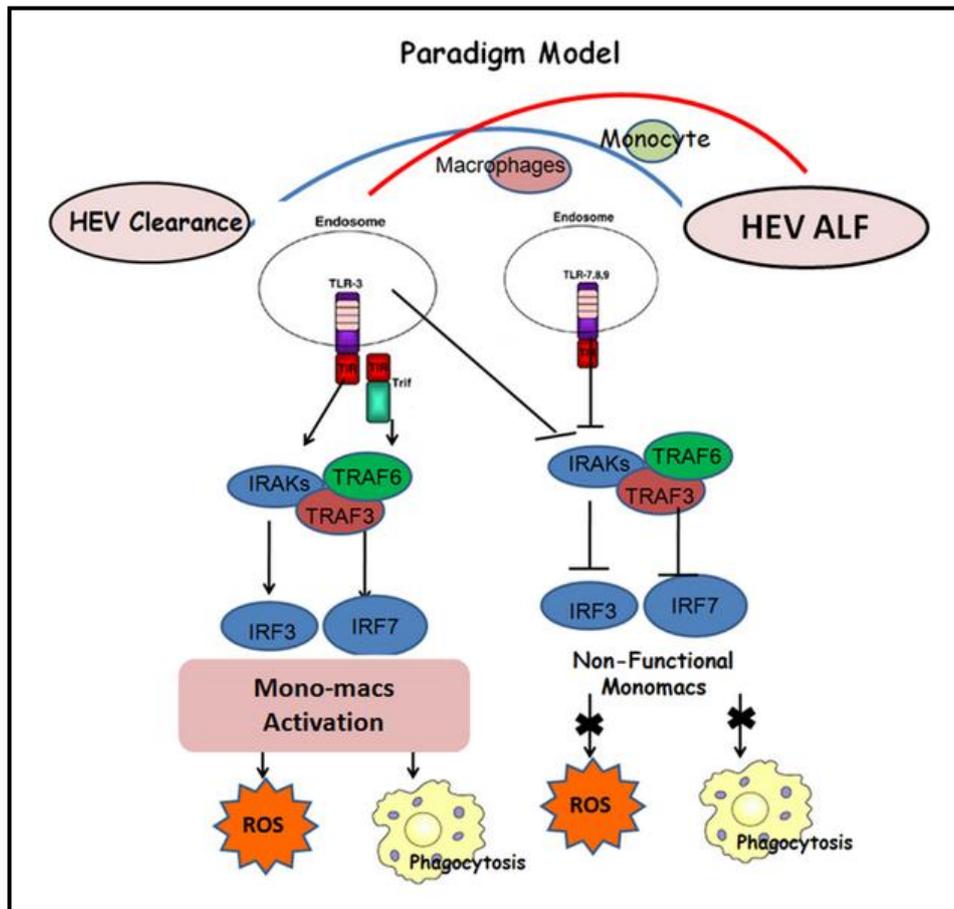


FIGURE N°24 : Schéma montrant les différences entre les TLR et les macrophages/monocytes et leurs réponses dans les hépatites E évoluant vers la guérison ou vers une insuffisance hépatique aiguë (ALF = *acute liver failure*) (46)

5. De personne à personne

Le virus de l'hépatite E se transmet par voie oro-fécale, la transmission de personne à personne paraît donc possible (31).

Cependant, cette voie de transmission est controversée et semble exceptionnelle. En effet, le nombre de cas secondaires à une première infection chez les personnes en contact avec le cas index est de 0,7 à 2,2 % alors qu'il atteint 50 à 75 % pour le virus de l'hépatite A qui se transmet aussi par voie oro-fécale.

De plus, lorsqu'on détecte plusieurs cas dans une même famille, le délai d'apparition des symptômes entre les cas est souvent trop court pour que la transmission puisse s'effectuer par contact avec la première personne atteinte (1).

Un autre argument en faveur de la non-existence ou faible existence de cette voie de transmission est que l'on n'observe pas de vague secondaire d'hépatite E suite à une épidémie. Cependant, lors d'épidémies toute la population est exposée au VHE par l'eau contaminée ; de ce fait, la seconde vague liée à une transmission de personne à personne peut ne pas avoir lieu (3).

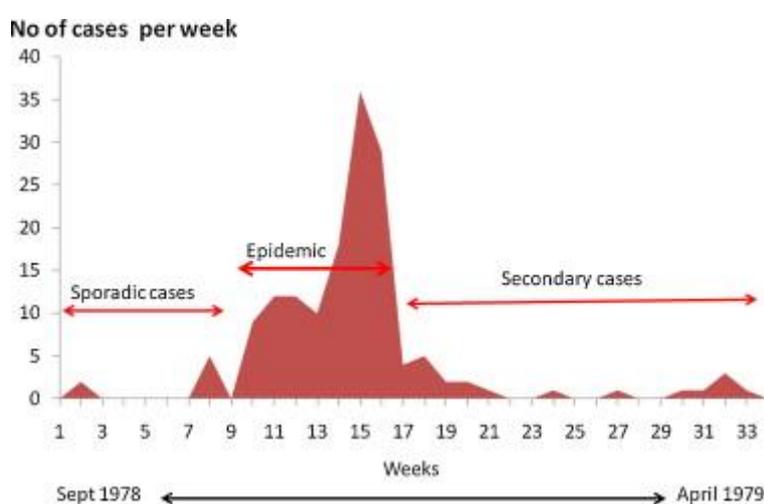


FIGURE N°25 : Nombre de cas lors de l'épidémie au Cachemire en 1978 – 1979 (2)

On peut voir qu'avant et après l'épidémie, seuls des cas isolés sont signalés. Cela conforte l'idée que la transmission de personne à personne n'a pas un rôle majeur lors d'une épidémie d'hépatite E (2).

Bien que les chercheurs considèrent la diffusion inter-personnelle du VHE comme insignifiante, des cas sporadiques ainsi que les épidémies d'hépatite E sans source commune de contamination peuvent être la résultante d'une transmission de personne à personne (7).

Une étude réalisée lors d'une épidémie en Ouganda met en avant de nombreux points en faveur d'une transmission d'une personne à une autre :

- Aucune source commune d'infection par le VHE n'a pu être mise en évidence que ce soit par l'eau ou la nourriture telle que le porc,
- L'amélioration de l'hygiène n'a pas permis d'arrêter l'épidémie,
- De nombreux cas se sont déclarés au sein d'un même foyer et d'autres plus de 8 semaines après le début de la maladie chez le cas source. De plus, l'épidémie a perduré pendant un long moment, environ deux ans (30) (31).

Les facteurs de risque mis en évidence lors de cette épidémie étaient la participation aux funérailles, le fait de se laver les mains dans le même récipient avant de manger et le contact proche avec les personnes ayant une jaunisse (30).

Pour les cas sporadiques dans les pays en voie de développement, les chercheurs ne sont pas d'accord sur la fréquence de la transmission du VHE de personne à personne (30).

Cette voie de transmission peu ou pas fréquente n'est donc pas à exclure totalement pour le moment.

6. Autres voies :

La transmission par voie sexuelle n'a jamais été mise en évidence pour le VHE bien que dans les populations homosexuelles masculines et les personnes infectées par le VIH le taux d'anticorps anti-VHE soit plus élevé (30).

Le VHE peut également se transmettre lors de greffe d'organes. Cela ne concerne pas uniquement les greffes hépatiques. Deux cas ont été rapportés lors d'une greffe de rein par un même donneur (35).

IV. Evolutions cliniques de l'hépatite E :

L'hépatite E peut prendre de multiples formes cliniques avec des degrés de sévérité différents, de la forme asymptomatique à l'hépatite fulminante pouvant entraîner le décès, avec ou sans ictère.

1. Quelques définitions et généralités en rapport avec le foie

a. Le foie

Le foie est constitué de deux lobes principaux, le gauche occupant un tiers du volume et le lobe droit. Il existe également deux lobes accessoires : le lobe carré et le lobe caudé (54).

Les hépatocytes constituent 78 % de la masse du foie et sont les cellules épithéliales parenchymateuses fonctionnelles du foie. Ils sont organisés en lobules hépatiques (55).

Le foie joue un rôle important au niveau du métabolisme que ce soit pour les lipides, les protéines ou les glucides. Il permet également le stockage de certaines vitamines et du fer sous forme de ferritine.

Il joue également un rôle dans la synthèse des facteurs de la coagulation et également dans la détoxification que ce soit pour les médicaments, les toxines, la transformation d'hormones ou des molécules issues du métabolisme cellulaire comme la transformation de l'ammoniac en urée (56).

b. Hépatite

Une hépatite est une inflammation du foie. Cette inflammation peut être due à une infection autre qu'un virus, à une maladie auto-immune, à des toxiques comme des médicaments ou l'alcool... mais, le plus souvent, elle est due à un virus. Cinq virus causant la majorité des hépatites sont connus actuellement : A, B, C, D et E (57). Ces virus à tropisme hépatique ont un mode de réplication, une taille, un génome et une

structure différente (58). Cependant, d'autres virus non A, B, C, D ou E peuvent être responsables d'hépatite comme l'Epstein Barr virus ou le cytomégalovirus (59).

c. Ictère

Coloration jaune des muqueuses et des téguments. L'ictère est provoqué par un excès de bilirubine dans le sang.

Un ictère peut être à bilirubine non conjugué donc libre, à bilirubine conjugué ou mixte (60).

d. Cholestase

Ensemble des perturbations engendrées par une diminution ou un arrêt de la sécrétion biliaire (60).

Du fait de la cholestase, des enzymes peu ou pas présentes à l'état physiologique vont pouvoir se retrouver dans la circulation sanguine. Elles vont pouvoir être dosées. Parmi celles-ci, on peut notamment citer les phosphatases alcalines (PAL) et les γ glutamyl transférases (γ GT) (61).

Les normes de ces deux enzymes sont (source : valeurs biologiques usuelles chez l'adulte, faculté de pharmacie de LILLE) :

- PAL : < 110 UI/L
- γ GT : < 55 UI/L pour les hommes et < 38 UI/L pour les femmes

L'augmentation des PAL peut être liée soit à un problème de cholestase ou alors elles peuvent augmenter lors de la multiplication de l'os, par exemple, en cas de pathologies osseuses ou pendant la grossesse ou la croissance. L'augmentation des PAL n'est pas toujours pathologique (62).

De même, l'augmentation des γ GT n'est pas spécifique d'une hépatite. D'autres problèmes peuvent être à l'origine de leurs augmentations. De plus, une petite partie de la population a physiologiquement des taux de γ GT augmentés (63).

La cholestase peut aussi être à l'origine de l'augmentation de la bilirubine totale dans le sang. Ceci va provoquer un ictère ou sub-ictère. Les urines peuvent être foncées lorsqu'il y a présence de bilirubine conjuguée (61).

Normes bilirubine (d'après valeurs biologiques usuelles chez l'adulte, faculté de pharmacie de LILLE) :

- Bilirubine totale : < 17 $\mu\text{mol/L}$ ou < 10 mg/L
- Bilirubine conjuguée : 0 $\mu\text{mol/L}$ ou 0 mg/L
- Bilirubine non conjuguée : < 17 $\mu\text{mol/L}$ ou < 10 mg/L

On parle de sub-ictère entre 30 à 50 $\mu\text{mol/L}$, à ce stade on n'aura qu'une coloration jaune des conjonctives. Lorsque la bilirubine dépasse 50 $\mu\text{mol/L}$, le patient présentera un ictère (64).

La cholestase peut également entraîner un prurit (61).

e. Insuffisance hépato-cellulaire

Ensemble des manifestations liées à une diminution ou un arrêt des fonctions des hépatocytes. On va donc avoir une diminution des fonctions du foie. Au niveau du métabolisme des protéines, on va retrouver une baisse des facteurs de la coagulation, une diminution de la synthèse d'urée, une diminution de la synthèse de l'albumine ainsi qu'une diminution de la synthèse de nombreuses autres protéines. L'insuffisance hépato-cellulaire va également avoir un impact sur le métabolisme lipidique, glucidique et au niveau de la fonction biliaire entraînant une cholestase (65).

Pour la synthèse des facteurs de la coagulation, lorsqu'on a une insuffisance hépatique, tous les facteurs de la coagulation et le TP (taux de prothrombine) vont être diminués (66).

En cas d'insuffisance hépatique aiguë, il est important de suivre le facteur V de la coagulation et le TP, une chute importante de ces deux paramètres indique le passage vers une hépatite fulminante, ce qui constitue une urgence. Le facteur V est un facteur vitamine K indépendant. Il permet de faire la différence entre l'insuffisance hépatique aiguë et la cholestase où le facteur V est normal. Celui-ci n'est pas impacté par la diminution de l'absorption de la vitamine K due à la cholestase.

L'insuffisance hépatique entraîne aussi une diminution de l'élimination de l'ammoniac en urée. L'hyperammoniémie est toxique pour le cerveau. D'autres molécules neurotoxiques ne seront plus éliminées. Ceci peut entraîner une encéphalopathie qui est un signe de gravité d'une hépatite fulminante (67).

f. Cytolyse hépatique

La cytolysse hépatique peut aller de la lésion à la nécrose des hépatocytes. Ceci va entraîner la libération de substances contenues dans les cellules hépatiques vers la circulation sanguine. Il existe donc des marqueurs de cytolysse hépatique dont les principaux sont les transaminases : ASAT (aspartate amino transférase ou TGO transaminase glutamo oxaloacétique) et ALAT (alanine amino transférase ou TGP transaminase glutamo pyruvique) (65).

Les normes pour ces deux enzymes sont :

- ASAT < 35 UI/L
- ALAT < 45 UI/L pour les hommes et < 34 UI/L pour les femmes

Lors d'une cytolysse hépatique, la concentration plasmatique de ces deux enzymes augmente. Une augmentation modérée, c'est-à-dire entre 2 à 10 fois la norme, se rencontrera dans les cas d'hépatites chroniques ou de cirrhoses. Une forte augmentation, plus de dix fois la norme, se retrouvera dans les hépatites aiguës (68).

2. Hépatite E asymptomatique : la grande majorité des cas

Le pourcentage des formes asymptomatiques varie dans la littérature : il va de plus de 70 % pour les cas européens ; certains auteurs rapportent 90 %. On peut dire que dans la grande majorité des cas, les patients présentent seulement une séroconversion et l'infection reste asymptomatique. Ils arrivent à éliminer le virus spontanément. La majorité des hépatites E passent donc inaperçues. Lors d'une épidémie due au génotype 3 sévissant pendant une croisière, 67 % des personnes sont restées asymptomatiques (17) (22) (69).

L'incubation dure environ de 2 à 6 semaines. Chez les personnes immunocompétentes, les hépatites E aiguës dues aux génotypes 3 et 4 ont souvent un retentissement limité. On trouve dans la littérature des durées de résolution de l'infection par le VHE allant de 1 à 6 semaines en moyenne. Aucun traitement n'est nécessaire pour parvenir à la guérison (17) (69).

3. Hépatite E aiguë et fulminante :

Lors d'une hépatite aiguë on peut observer (66) :

- Une cytolyse importante avec des transaminases pouvant augmenter jusqu'à dix fois la norme, parfois même beaucoup plus
- Une cholestase modérée peut également être présente avec présence ou non d'un ictère
- Une inflammation modérée

Les signes cliniques les plus fréquents pouvant faire évoquer une hépatite sont (17,45,48,58) :

- Fièvre
- Nausées, vomissements, anorexie
- Diarrhées
- Asthénie

- Ictère, prurit
- Urine foncée
- Douleurs abdominales
- Hépatomégalie et splénomégalie
- Arthralgies
- Myalgies

Tous ces signes ne sont pas spécifiquement en faveur d'une hépatite E. Quand une hépatite aiguë se déclare, aucun signe clinique ne permet de distinguer l'hépatite E d'hépatites dues à d'autres virus à tropisme hépatique. Les quatre génotypes principaux du VHE peuvent provoquer une hépatite aiguë (22).

Chez certaines personnes, l'infection par le VHE ressemble à une infection virale aiguë avec de la fièvre mais sans ictère, sans symptômes spécifiques d'une hépatite (58).

Lorsque Balayan a ingéré volontairement des préparations infectées par le VHE, il a développé 36 jours après une fatigue, des douleurs abdominales, des nausées, vomissements puis de la fièvre, des urines foncées et une hépatomégalie. Quelques jours plus tard, il a présenté une jaunisse (58).

Ses transaminases ont augmentées à 3010 UI/L pour les ALAT et 1165 UI/L pour les ASAT pour ensuite revenir dans les normes, parallèlement à l'amélioration des symptômes.

Un autre volontaire qui s'est inoculé le VHE par voie orale a, quant à lui, présenté des urines décolorées et une virémie qui a duré jusqu'au pic des ALAT (58,70).

Lors des épidémies à New Dehli en 1955 – 1956 et au Cachemire en 1978-1979, des durées de la phase pré-ictérique ont été rapportées allant de 1 à 27 jours et de 1 à 10 jours pour 61 % des cas de l'épidémie sévissant au Cachemire (58).

(17) Des perturbations du bilan biologique sont aussi remarquées avec notamment une élévation :

- Des ALAT et ASAT
- De la bilirubine
- Des γ GT
- Des phosphatases alcalines

En six semaines, ces marqueurs reviennent généralement à la normale (58).

Le danger chez les immunocompétents est que chez quelques personnes, souvent des hommes âgés ou des personnes souffrant d'une maladie hépatique préexistante, l'hépatite E aiguë peut se transformer en hépatite E fulminante ce qui constitue une urgence avec souvent nécessité d'une transplantation hépatique (69).

L'hépatite fulminante est une destruction massive du foie et donc de toutes les fonctions hépatocytaires. Lors d'une hépatite fulminante, une chute du TP et du facteur V se produisent ainsi qu'une encéphalopathie.

Les patients souffrant d'une maladie hépatique pré-existante, connue ou non, et s'infectant par le VHE ont une présentation clinique qui ressemble à une hépatite virale aiguë. Mais rapidement, le patient développe une ascite, ce qui fait penser à une décompensation de la maladie hépatique chronique pré-existante (58). Ils développent une hépatite aiguë sur une hépatite chronique. Ces patients qui peuvent s'infecter par le génotype 1 ou 3 peuvent évoluer vers une hépatite fulminante (71). Le sur-risque de cette population n'est pas évident à évaluer et au plan international, les études peuvent être contradictoires sur ce sujet (72).

4. Hépatite E chronique, cas des personnes immunodéprimées :

L'hépatite E chronique a été découverte en 2008 (35). On définit l'hépatite E chronique comme la persistance d'ARN du VHE détectable au-delà de 6 mois après l'infection alors que l'hépatite E aiguë se guérit en moins de six mois après le diagnostic (21). Certains auteurs parlent d'hépatite chronique à partir du moment où l'ARN du VHE est présent dans les selles ou le sang pendant 3 mois ou plus (69).

Le VHE se manifeste essentiellement par une hépatite aiguë ; cependant, dans certains cas, cette hépatite peut se chroniciser, en particulier avec le génotype 3 et parfois le génotype 4. Récemment, un cas d'hépatite chronique avec le génotype 7 a été

décrit : il aurait été transmis à l'homme par un chameau (22). Néanmoins, le génotype 3 reste celui qui est majoritairement mis en cause dans les hépatites E se chronicisant (20). Avec les génotypes 1 et 2, aucun cas d'hépatite chronique, ni de cirrhose, n'a été décrit (30).

Les populations à risque de développer une hépatite E chronique sont (20) :

- Les patients traités par chimiothérapie
- Les patients traités avec des immunosuppresseurs
- Les patients co-infectés par le VIH
- Les patients ayant reçu une transplantation d'organe ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques

Les patients transplantés qui ont une infection par le VHE ont environ 60 % de risque que celle-ci devienne persistante et, parmi ces patients, 10 à 15 % développeront une cirrhose (20). Ces patients transplantés ainsi que ceux traités pour une hémopathie maligne sont les plus à risque de développer une infection chronique (72).

L'hépatite chronique survient chez les personnes immunodéprimées et est généralement asymptomatique. Quelques patients peuvent présenter une fatigue, une jaunisse, de la fièvre, des douleurs abdominales (73).

Au niveau sanguin, les anomalies des marqueurs hépatiques sont généralement peu importantes (69). Par rapport aux patients qui ont une hépatite E aiguë, les patients atteints d'hépatite E chronique ont souvent un taux de transaminases plus bas au moment du diagnostic ainsi qu'un pic d'ASAT et d'ALAT et des plaquettes plus bas (73).

Quand la virémie dure plus de 3 mois, on peut évoquer une hépatite E chronique ou persistante. Cependant, on pourrait sûrement parler de persistance dès que la virémie est détectable à un niveau stable pendant plus d'un mois chez un patient immunodéprimé dont le niveau d'immunosuppression n'est pas variable (3)(20).

Le niveau d'immunosuppression semble influencer la réponse au traitement antiviral lorsque l'infection due au VHE est devenue persistante. Par contre, le choix du

traitement immunosuppresseur ne semble pas avoir d'impact sur la réponse au traitement antiviral une fois l'infection persistante installée (20).

D'après une étude de Kamar et al., l'utilisation de tacrolimus par rapport à la ciclosporine A et avoir, au moment du diagnostic, un taux bas de plaquettes, sont les deux facteurs prédictifs associés à une chronicisation de l'hépatite E (69). Cependant, d'autres facteurs potentiels de risque sont également identifiés comme un faible taux d'ALT chez les patients chez qui le virus persiste par rapport à ceux qui l'éliminent rapidement (69).

L'hépatite E chronique est capable d'évoluer en une fibrose ainsi que vers une cirrhose du foie chez les personnes immunodéprimées. Cette évolution peut être rapide, en 2 à 3 ans (3).

Parmi les facteurs favorisant l'évolution en fibrose et cirrhose du foie, on trouve : le traitement par tacrolimus comme immunosuppresseur, une thrombocytopénie ainsi qu'un faible taux de lymphocytes CD4 (3).

D'après le Conseil National Professionnel d'Hépatogastroentérologie, pour le suivi d'un patient atteint d'hépatite E chronique et traité, il faut réaliser (72) :

- Une biopsie hépatique au moment du diagnostic
- Un fibroscan pour évaluer la fibrose, ceci doit se faire au moment du diagnostic et ensuite tous les ans si le patient n'est pas traité
- Un bilan biologique hépatique tous les mois
- Une mesure de la charge virale à 15 jours et ensuite mensuellement

Chez les patients co-infectés par le VIH – VHE, les infections persistantes sont plutôt rares et observées lorsque le taux de CD4 est faible, inférieur à 200 par mm³ (20). Grâce à leur traitement contre le VIH, le système immunitaire de ces patients semble suffisamment fonctionnel pour éliminer le VHE rapidement (72).

Dans les régions où le VIH est fortement présent et le VHE de génotype 1 endémique, aucun cas d'infection persistante par le VHE n'a été signalé (20).

Le diagnostic d'hépatite E ne peut pas être établi uniquement devant l'élévation des transaminases chez les patients ayant reçu une greffe de cellules souches. Il ne

faudrait pas poser un diagnostic d'hépatite E alors que le patient souffre de GvHD (*Graft versus Host Disease* qui est une réaction du greffon contre l'hôte) car le traitement ne sera pas le même dans un cas ou l'autre (35). En effet, si l'immunosuppression est augmentée car une GvDH est suspectée alors qu'il s'agit d'une infection par le VHE, l'hépatite E s'amplifiera (69). Et inversement, si une hépatite E est faussement suspectée, la baisse de l'immunosuppression entraînera une aggravation de la GvHD. Afin de savoir s'il s'agit d'une hépatite E ou d'une GvHD, il est important de faire des tests complémentaires par exemple la mise en évidence d'une infection par le VHE, comme nous le verrons plus loin, pour que le patient reçoive le traitement adéquat.

Le mieux est de sensibiliser les patients à risque de développer une hépatite E chronique sur les modes de transmission du VHE afin d'avoir une action préventive (35).

5. Manifestations extra-hépatiques et complications

Le VHE provoque des symptômes hépatiques mais également extra-hépatiques. Les liens entre le VHE et toutes ces maladies ne sont pas encore certains. Cependant, il semble probable que le VHE ait une responsabilité dans les pancréatites, les maladies rénales ainsi que neuronales. Le tableau clinique et biochimique de l'hépatite E est en général peu flagrant dans ces cas. Il est facile pour un clinicien de passer à côté d'une infection par le VHE chez ces patients. La question se pose donc de savoir si dans ces maladies extra-hépatiques, il ne serait pas recommandé de tester la présence d'anticorps anti-VHE et d'ARN du VHE (74).

Ces pathologies pourraient être provoquées par la réplication extra-hépatique du VHE ou alors par la réponse immunitaire qu'il induit. Plusieurs hypothèses pour l'origine immunitaire peuvent être avancées : on pourrait avoir un mimétisme moléculaire entre des épitopes du VHE et des auto-antigènes qui provoquerait le développement d'une réaction immunitaire contre le corps lui-même et engendrerait certaines de ces pathologies. Autre hypothèse : la formation d'immun-complexes entre anticorps anti-VHE et antigène du VHE qui entrainerait certaines de ces pathologies (74). Feng avance en plus de ces hypothèses qu'une infection par un pathogène secondairement à

l'hépatite E pourrait également être à l'origine des manifestations extra-hépatiques soit en réactivant un virus latent ou en favorisant une co-infection par un autre pathogène notamment chez les patients immunodéprimés (75).

Les pathologies extra-hépatiques pourraient également être dues à la réplication du VHE dans d'autres cellules. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer l'entrée du VHE dans des cellules autres que les cellules hépatiques (75) :

- La ressemblance au niveau de la membrane entre le VHE enveloppé et les exosomes peut entraîner une entrée facilitée dans les cellules du SNC (système nerveux central) par exemple
- Les liaisons non spécifiques du VHE pour entrer dans une cellule, par exemple si le VHE utilise la liaison aux héparanes sulfates
- L'incorporation de séquence du génome humain dans celui du VHE perturberait le tropisme cellulaire du VHE pour les cellules hépatiques

La capacité du VHE à se répliquer dans les tissus extra-hépatiques semble diviser la communauté scientifique. En effet, certains affirment qu'il peut se multiplier dans d'autres tissus et organes que le foie (3). Alors que d'après Feng, il manque d'études avec des preuves irréfutables pour pouvoir affirmer que le VHE se réplique dans d'autres tissus. Pour lui, ce mécanisme semble donc peu probable pour être à l'origine des manifestations extra-hépatiques lors d'hépatite E (75).

a. Manifestations extra-hépatiques autres que les troubles neurologiques

Parallèlement ou après l'atteinte hépatique aiguë ou chronique par le VHE, d'autres troubles peuvent se produire tels que : (3) (20) (74) (69)

- Des pancréatites aiguës
- Des thyroïdites auto-immunes
- Des anémies aplasiques, des anémies hémolytiques, des thrombocytopénies, des MGUS (gammopathie monoclonale de signification indéterminée)
- Une polyarthrite
- Des cryoglobulinémies avec des manifestations cutanées

- Des glomérulonéphrites
- Des myosites (inflammation du tissu musculaire), myocardites
- Un syndrome d'activation des macrophages

Avec les virus de l'hépatite A, B et C, les pancréatites aiguës sont bien décrites et se déclarent souvent pendant l'hépatite fulminante. Ce qui ne semble pas être le cas avec le VHE où cette association serait moins rapportée. De plus, lorsque pancréatite aiguë et hépatite E sont associées, les douleurs abdominales surviennent en moyenne deux semaines après la jaunisse. Au vu des régions pour lesquels les cas ont été rapportés, plus de cinquante cas en Inde ou au Népal ou au retour d'un voyage dans l'un de ces pays, nous pouvons supposer que le génotype 1 est en cause dans tous ces cas. Cependant, un cas du au génotype 3 a été décrit. Quand une pancréatite aiguë apparaît concomitamment à une hépatite E, la pancréatite aiguë n'est souvent que légèrement ou modérément sévère. Le taux de mortalité dû à une autre cause que le VHE lors des pancréatites aiguës est similaire à celui provoqué lors d'une hépatite E (74).

La formation de complexes immuns entre les antigènes et anticorps anti-VHE pourrait expliquer les problèmes rénaux par dépôts de ces complexes au niveau des glomérules. Ceux-ci pourraient également être responsables des problèmes vasculaires et de peau. Cependant, un problème se pose pour appuyer cette hypothèse. En effet, les anticorps anti-VHE circulent dans le sang avec le virus enveloppé sans formation de complexes immuns. Cette supposition semble donc peu probable pour entraîner ces manifestations extra-hépatiques (75).

Les affections rénales surviennent majoritairement avec le génotype 3 et principalement chez des patients immunodéprimés pour les cas autochtones (74). Plusieurs atteintes rénales peuvent apparaître telles que des glomérulonéphrites membranoproliférative avec ou sans cryoglobulinémie, des glomérulonéphrites membraneuses (71). En France, une haute séroprévalence anti-VHE chez les patients avant transplantation rénale est observée, elle atteint environ 40 %. Une éventualité pour expliquer cela serait que le VHE ait provoqué une glomérulonéphrite induisant une insuffisance rénale terminale conduisant à une transplantation (74).

Une étude menée par Taneja et al. a montré que le taux d' α -1-microglobuline urinaire était augmenté dans les hépatites E aiguës par rapport aux patients sains, ceci indique un problème au niveau des tubules rénaux (74).

La fonction rénale s'améliore quand l'ARN du VHE n'est plus détectable au niveau sanguin. La protéinurie diminue ou revient dans les normes et la cryoglobulinémie cesse (71).

Plusieurs études expérimentales concordent pour montrer que le VHE pourrait bien induire des dommages au niveau rénal. Plusieurs mécanismes entraînant des pathologies rénales sont évoqués, des études sont nécessaires pour les affirmer ou infirmer (74).

Le lien entre infection par le VHE et les problèmes hématologiques (anémie, thrombocytopénie, MGUS) décrits n'est pas établi (71).

Chez les patients souffrant de troubles psychiatriques, une plus grande séroprévalence des IgG anti-VHE est retrouvée. Des études seraient les bienvenues pour déterminer si ces troubles psychiatriques sont provoqués par le VHE ou si ces patients sont plus susceptibles de contracter le VHE (74).

b. Manifestations extra-hépatiques : les troubles neurologiques

Les troubles neurologiques sont les manifestations extra-hépatiques les plus fréquemment décrites lors d'une infection par le VHE. Elles peuvent survenir aussi bien pendant une hépatite E aiguë que chronique (69).

Les problèmes neurologiques ont été décrits avec les génotypes 1 et 3 (35). Dans 5 % des cas d'infection par le VHE, des troubles neurologiques peuvent apparaître (3). Au niveau du liquide cébrospinal de ces patients, de l'ARN du VHE peut parfois être identifié (35). Les troubles neurologiques liés au VHE peuvent survenir aussi bien lors d'hépatite E aiguë que chronique et également aussi bien dans les pays développés qu'en voie de développement (3).

Les problèmes neurologiques apparaissent plus fréquemment chez les jeunes adultes de sexe masculin avec de légers troubles hépatiques (20).

Parmi les troubles neurologiques on retrouve : le syndrome de Guillain-Barré, des amyotrophies névralgiques, des myélites transverses, des paralysies du nerf crânien, des méningites, des méningo-encéphalites... (35) (45) Le lien entre VHE et maladie neurologique semble probable dans le syndrome de Guillain-Barré, les amyotrophies névralgiques et les méningoencéphalites. Pour les autres problèmes neurologiques décrits, le lien reste à établir (71).

Les deux troubles neurologiques qui sont le plus fréquemment rapportés par rapport aux autres sont le syndrome de Guillain-Barré et les amyotrophies névralgiques pour les pathologies du système nerveux périphérique. Pour le système nerveux central, ce sont les méningoencéphalites qui arrivent en tête des cas rapportés (74).

Le premier cas décrit chez un patient, d'une association entre un syndrome de Guillain-Barré et une infection par le VHE date de 2000 en Inde (71). Le syndrome de Guillain-Barré commence au niveau périphérique et provoque une faiblesse allant jusqu'à une paralysie progressive ainsi que des problèmes sensoriels. La paralysie peut progresser jusqu'au poumon, au cou et à la tête. Cette maladie est due à une démyélinisation des nerfs périphériques. Souvent, cette faiblesse ou paralysie est réversible au bout de 6 à 12 mois après reconstruction de la gaine de myéline (76) (69).

Le syndrome de Guillain-Barré est associé à plusieurs agents pathogènes qu'ils soient d'origine viral ou bactérien tel que le cytomégalovirus, l'Epstein-Barr virus, *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae* (74).

Un mimétisme moléculaire et une réaction croisée suite à une infection par un agent pathogène provoqueraient la synthèse d'auto-anticorps qui s'attaquerait à la gaine de myéline et provoquerait ce syndrome (74,76).

Van Den Berg et al. ont réalisé une étude cas-témoin. Dix patients (5 %) avaient une hépatite E aiguë associée au syndrome de Guillain-Barré. Au niveau clinique, le syndrome neurologique prenait le dessus sur l'hépatite. Les marqueurs de la fonction hépatique étaient normaux ou légèrement modifiés. Il n'y a pas eu d'ictère et dans six cas la bilirubine était inférieure à 17 $\mu\text{mol/L}$ sur sept valeurs disponibles (69,71,74).

Les amyotrophies névralgiques ou syndrome de Parsonage-Turner (SPT) ont été décrites pour la première fois en 1887 par Dreschfeld. Ce syndrome débute par une douleur aiguë suivie d'une faiblesse et / ou d'une perte sensorielle au niveau de l'épaule ou du membre supérieur. Il existe deux formes de SPT, une de cause idiopathique et une forme héréditaire (77). Ce syndrome est également une atteinte neurologique mais qui se déclare au niveau du plexus brachial pouvant intervenir après une infection pour la forme idiopathique. Cependant, le VHE n'est pas la seule cause possible. Les agents pathogènes concernés incluent par exemple le virus de la grippe, le CMV, le VIH, *Borrelia burgdorferi*.... On ne sait pas très bien comment ce syndrome débute mais il pourrait y avoir des ressemblances avec le syndrome de Guillain-Barré (74,77). Les marqueurs biologiques de la fonction hépatique sont légèrement modifiés dans la plupart des cas, avec des taux ALAT inférieurs à 500 UI/L. La forme anictérique de l'hépatite E prédomine. La très grande majorité (environ 90 %) des cas survient chez des hommes d'âge moyen. Ils présentent souvent une atteinte bilatérale du dysfonctionnement neurologique (71). Lors d'une étude chez des patients néerlandais et britanniques, cinq patients sur 47 soit environ 10 % présentaient également, au début de l'atteinte par le SPT, une infection par le VHE de génotype 3 (69). Le VHE n'était pas retrouvé dans le liquide céphalorachidien mais il était présent au niveau sanguin (71).

Un cas a été rapporté d'un patient greffé au niveau rénal, il a déclaré une hépatite E aiguë due au génotype 3f du VHE cinquante mois après sa greffe. Ensuite, l'hépatite E aiguë s'est transformée en hépatite E chronique. Il a présenté des signes d'atteinte neurologique périphérique et centrale. Le séquençage de l'ORF1 des VHE retrouvés au niveau du sang et du liquide céphalo-rachidien a montré qu'ils étaient différents. On peut donc se demander s'il existe des VHE ayant une affinité pour le système nerveux (69,78).

Le VHE pourrait se répliquer dans des oligodendrocytes humains donc dans les cellules neuronales humaines (74).

On ne sait donc pas si c'est la réplication du VHE au niveau du système nerveux qui provoque ces désordres ou si c'est un dysfonctionnement du système immunitaire suite à l'infection du VHE (74). D'autres études sont donc nécessaires.

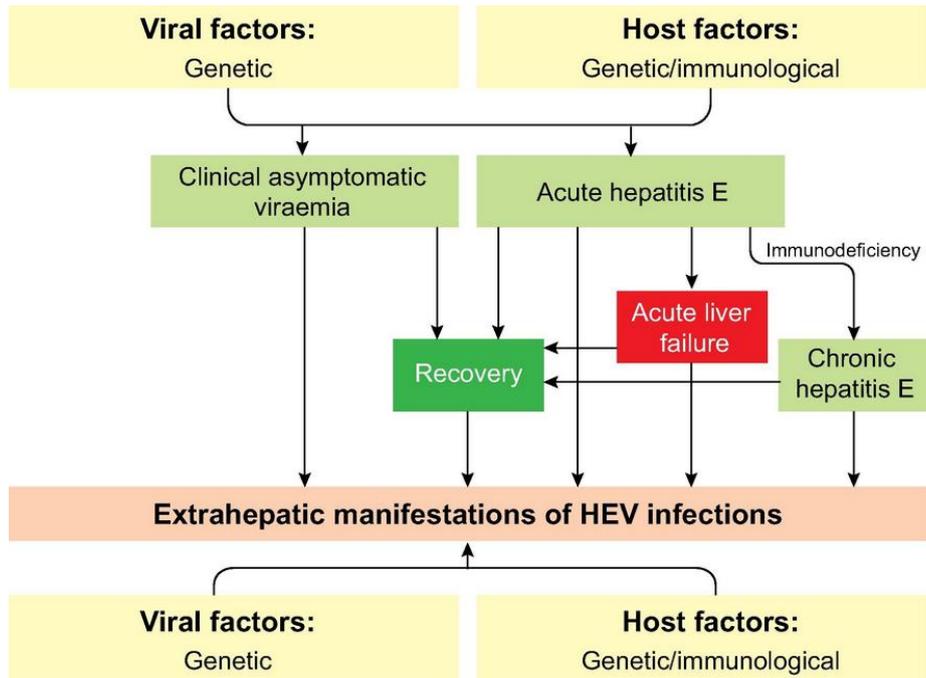


FIGURE N°26 : Résumé des formes cliniques et évolutions possibles lors d'une infection par le VHE (74)

V. Diagnostic viral

Le diagnostic d'hépatite E est difficile à établir. Cette hépatite est parfois méconnue des cliniciens et n'est pas toujours évoquée devant une élévation des transaminases (22). C'est ce qui est rapporté dans le *National Institutes of Health-sponsored Drug-Induced Liver Injury Network* où un jury d'experts hépatologues a évalué les cas où avait été diagnostiquée une étiologie médicamenteuse lors d'une atteinte hépatique. Ils rapportent que dans de nombreux cas, le diagnostic d'hépatite E n'a même pas été évoqué (22). Souvent, le diagnostic d'hépatite médicamenteuse est posé après avoir éliminé les causes les plus courantes d'hépatites pour les cliniciens, par exemple, les hépatites alcooliques, celles dues à un problème génétique ou de métabolisme ou encore les hépatites provoquées par les virus des hépatites A, B et C (79). Pourtant, le VHE est le plus fréquemment mis en cause dans les hépatites provoquées par un virus selon le CNR avec une estimation à plus de 100 000 cas par an contre 1300 nouveaux cas pour l'hépatite A (72,80).

1. Cinétique des marqueurs lors d'une infection aiguë par le VHE

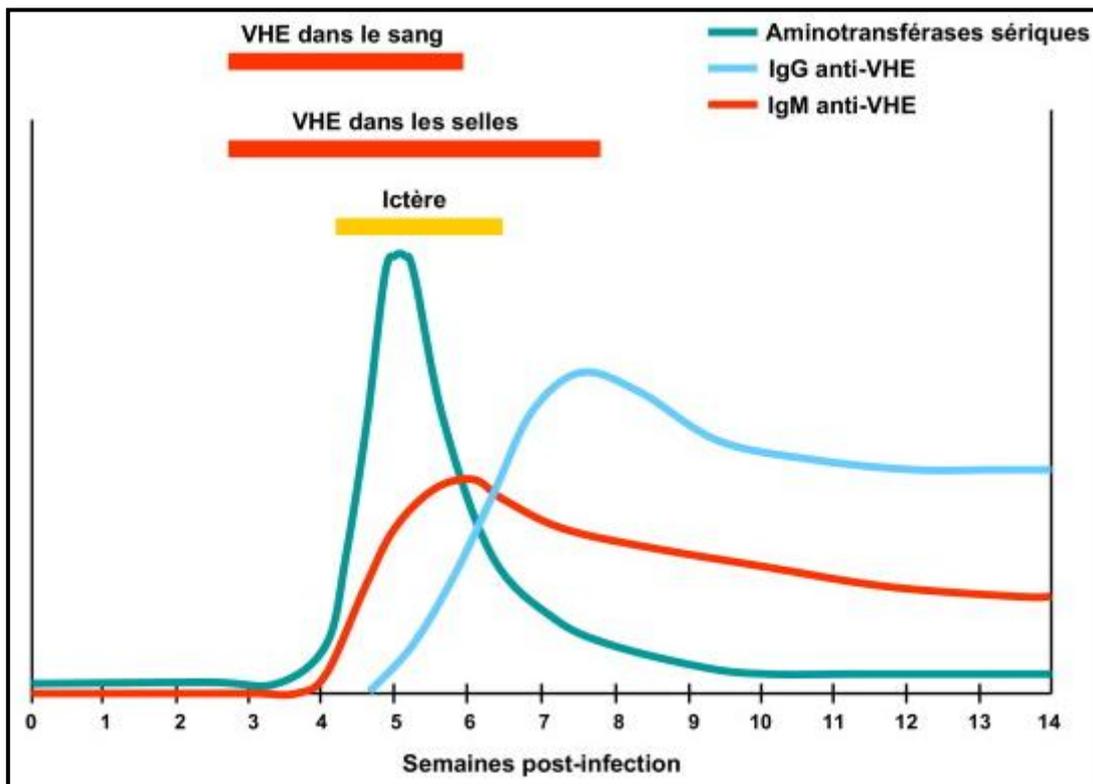


FIGURE N°27 : Cinétique d'apparition des marqueurs biologiques lors d'une infection par le VHE (81)

Le virus de l'hépatite E peut être détecté dans le sang et les selles avant l'apparition des anticorps. Au niveau sanguin, l'ARN du VHE devient détectable une dizaine de jours après l'infection (72). Il peut être détecté pendant 4 semaines au niveau du sang et 6 semaines dans les selles (36).

L'ictère est présent lors de l'élévation des transaminases, et au moment où la charge virale diminue (9).

Parallèlement à l'élévation des transaminases, des anticorps IgM anti-VHE apparaissent pendant la phase aiguë suivis par les IgG anti-VHE.

La fenêtre de détection des IgM est de quelques jours avant la survenue des symptômes de l'hépatite E et jusqu'à 4 à 6 mois après (35). Les IgG anti-VHE sont produites peu de temps après les IgM et restent détectables pendant de nombreuses années (35).

Le taux d'immunoglobulines anti-VHE atteint un pic puis diminue progressivement. Quinze ans après la première épidémie enregistrée au Cachemire, en 1993, des chercheurs ont testé la positivité des IgG anti-VHE chez 45 patients infectés en 1978. Un groupe contrôle, n'ayant pas eu d'hépatite, constitué de personnes avec un profil identique et vivant dans la même zone géographique a également été testé pour les IgG anti-VHE. Les anticorps étaient encore présents chez la moitié des patients ayant été infectés en 1978 contre 7 % dans le groupe contrôle. Trente ans plus tard, les anticorps étaient détectables uniquement chez 4,5 % des personnes ayant été infectées en 1978. La diminution de la présence des anticorps au fil des décennies dans la population ainsi que la faible exposition au VHE de la génération naissante après l'épidémie combinées à une contamination fécale importante de l'eau favorisent la réapparition d'une nouvelle épidémie (2,82).

Cependant, un patient français séropositif pour le VHE, auparavant, a eu une augmentation des IgG. De l'ARN du VHE a également été retrouvé au niveau sanguin. Il semblerait qu'il se soit réinfecté par le VHE (35,83).

La persistance des immunoglobulines G anti-VHE semble variable ainsi que leurs taux de protections (9). De même, on peut lire dans la littérature que les IgM peuvent rester présentes jusqu'à 12 mois après l'infection (72). Les conditions influençant le taux de protection et la persistance des anticorps anti-VHE restent donc encore à étudier.

2. Outils pour mettre en évidence une infection par le VHE

Il existe deux façons de détecter la présence du VHE (35) :

- Soit le diagnostic indirect lorsqu'on détecte des anticorps (IgM ou IgG) anti-VHE
- Soit le diagnostic direct par la mise en évidence de l'ARN du VHE ou d'antigènes de ce virus

a. Diagnostic indirect : recherche des anticorps anti-VHE

La détection des immunoglobulines (Ig) de type G ou M dirigées contre le VHE dans le sérum ou le plasma du patient s'effectue grâce à des techniques immunoenzymatiques (17). De cette façon, on met en évidence la réponse humorale du système immunitaire suite à l'infection par le VHE ; cette méthode met donc en évidence le VHE de manière indirecte.

La détection des IgM et IgG peut être faussement négative chez les patients immunodéprimés mais également en cas de manque de sensibilité du test utilisé (35).

Si le patient est infecté par le CMV ou l'EBV, des cas de faux positifs pour la détection des IgM anti-VHE sont possibles avec certains tests (35).

Récemment, le test d'un laboratoire français pour la détection des anticorps anti-VHE a été évalué. Le test VIDAS® anti-HEV IgM et IgG (BioMérieux) a une bonne sensibilité et une bonne spécificité. Bien que ce test utilise des antigènes issus du génotype 1 du VHE, il est également assez sensible pour détecter les anticorps anti-VHE présents chez les patients infectés par le génotype 3 (84).

Les tests Wantai sont très cités dans la littérature. Quatre tests Wantai ayant une certification CE existent (85) (86) (87) :

- **HEV-IgM ELISA** : ce test détecte la présence des IgM anti-VHE. Il a une bonne sensibilité et spécificité. Il permet de distinguer une infection en cours d'une infection passée. Sa méthode basée sur l'immunocapture lui permet de se distinguer de ses



concurrents sur le marché. Ce test se déroule en plusieurs étapes. Tout d'abord, les puits sont revêtus d'anticorps dirigés contre toutes les IgM humaines. Toutes les IgM se fixent donc au fond des puits. Après lavage, un antigène composé de l'ORF2 du VHE couplé à une peroxydase est ajouté. Ils réagissent spécifiquement avec les IgM anti-VHE. Un deuxième lavage est effectué puis on ajoute une solution de révélation. Les puits où les IgM anti-VHE sont présentes se colorent en bleu puis en jaune après ajout d'acide sulfurique, les puits où il n'y a pas d'IgM anti-VHE restent incolore. L'intensité de la couleur est proportionnelle à la quantité d'IgM anti-VHE capturée et donc présente dans l'échantillon (voir annexe n°2).

- **HEV-IgM Rapid Test** : permet de détecter des IgM anti-VHE en moins de 10 minutes. Pour ce test, il suffit de prélever 15 µL de sérum ou de plasma de la personne dont on suspecte une hépatite E, de le déposer dans un tube contenant une solution de dilution, de mélanger. Il faut ensuite pipeter 80 µL de cette solution et le déposer au niveau du rond du test. Le résultat se lit dix minutes plus tard. Il est donc plus rapide que le test HEV-IgM ELISA classique qui nécessite plusieurs temps d'incubation (voir annexe n°3).



- **HEV-IgG ELISA** : détecte la présence des IgG anti-VHE, il peut être utile dans le diagnostic clinique ou dans les études épidémiologiques.
- **HEV-Ag ELISA** : détecte la présence des antigènes du VHE, ce test est donc un test direct car il met en évidence le VHE directement. Il sera développé dans le paragraphe b.

Un cinquième test Wantai existe mais il n'a pas la certification CE : **HEV-Ab ELISA**, Wantai HEV total antibodies ELISA. Ce test ne détecte pas un isotype d'immunoglobuline en particulier. Il a un usage dans le monde vétérinaire. Il permet de détecter les infections par le VHE chez tous les animaux.

L'antigène utilisé par les tests Wantai est un antigène recombinant de la capsid localisé au sein d'une région très conservée de l'ORF 2 (85).

Des tests rapides sont aussi disponibles, ils détectent la présence des IgM anti-HEV lors d'infections aiguës du virus de l'hépatite E (17). Les tests rapides s'appuient sur des antigènes des génotypes 1 et 2 du VHE, on ne connaît pas leurs sensibilités et leurs spécificités sur les autres génotypes. Cependant, ces tests semblent montrer de bons résultats sur les patients atteints par le génotype 3, d'autres études sont à réaliser pour pouvoir le confirmer (88).

Une étude en Italie a évalué la sensibilité et la spécificité de deux tests rapides détectant la présence d'IgM anti-VHE lors d'une hépatite E aiguë en comparant les résultats avec ceux de la RT-PCR et trois tests ELISA commerciaux détectant les IgM anti-VHE.

Le premier test Assure Rapid test® (MP diagnostics, Singapour) montre une bonne sensibilité même avec le génotype 3 (82 %), elle est excellente avec le génotype 1. Dans cette étude, le test possède une sensibilité de 92,6 %. Le Wantai Rapid test® atteint une sensibilité de 96,1 %. Les deux tests ont une spécificité de 100 % et semblent également efficaces pour détecter des anticorps anti-VHE produits contre le génotype 3 (88).

Les deux tests rapides évalués, le Wantai et Assure Rapid test, montrent des résultats semblables à la RT-PCR et aux tests ELISA. Cependant, cette étude a besoin d'être confirmée sur une plus grande population et avec des génotypes variés mais elle donne des résultats plus que positifs pour ces deux tests rapides (88).

La détection des IgG anti-VHE est utile pour des études de séroprévalence. Lorsque le titre en IgG anti-VHE augmente, cela peut aussi être une aide au diagnostic lorsque le patient développe une faible production d'IgM suite à l'infection par le VHE. Le taux d'IgG anti-VHE est aussi utilisé pour savoir si le patient a développé une réponse protectrice vis-à-vis du VHE grâce au vaccin anti-VHE qui est commercialisé en Chine. On estime qu'il faut un titre en anticorps d'au moins 2,5 WHO unités/mL pour être protégé contre le VHE (3).

Selon le CNR, le Western Blot pour confirmer une infection par le VHE est aujourd'hui inutile face à l'amélioration des tests immunoenzymatiques pour détecter la

présence du VHE. Le CNR recommande de chercher les IgM anti-VHE lors d'une infection aiguë chez un patient immunocompétent pour diagnostiquer une hépatite E aiguë. La recherche de l'ARN viral peut être réalisée lorsqu'on veut des informations complémentaires. Les autres cas seront abordés plus loin (72).

b. Diagnostic direct du VHE

i) Détection du génome du virus de l'hépatite E

La RT-PCR (*reverse transcriptase - polymerase chain reaction*) et la LAMP (*loop-mediated isothermal amplification*) sont utilisées pour détecter l'ARN du VHE que ce soit dans des échantillons humains, animaux ou dans l'alimentation mais également dans l'environnement. La TMA (*transcription mediated amplification*) peut également être une méthode employée pour détecter l'ARN du VHE, elle permet aussi une amplification génique.

La RT-PCR est la méthode la plus utilisée. La RT-PCR permet de diagnostiquer une infection aiguë ou chronique ainsi que de réaliser une surveillance thérapeutique. On peut l'utiliser pour détecter le VHE que ce soit dans le sang, les selles mais également dans tous les autres fluides biologiques. Néanmoins, cette technique a encore besoin de standardisation (3) (72) (17).

La RT – PCR permet d'amplifier rapidement l'ARN du VHE présent. D'abord une transcriptase inverse (*reverse transcriptase*, RTase sur la figure n°28) va permettre de copier l'ARN sous forme d'ADN complémentaire (ADNc, en jaune sur la figure n°28) grâce à la présence de nucléotides dans le milieu (amorce jaune sur la figure n°28). Puis une polymérase permet d'amplifier l'ADN complémentaire de l'ARN du virus. La PCR permet également une quantification de ce que l'on a amplifié (89).

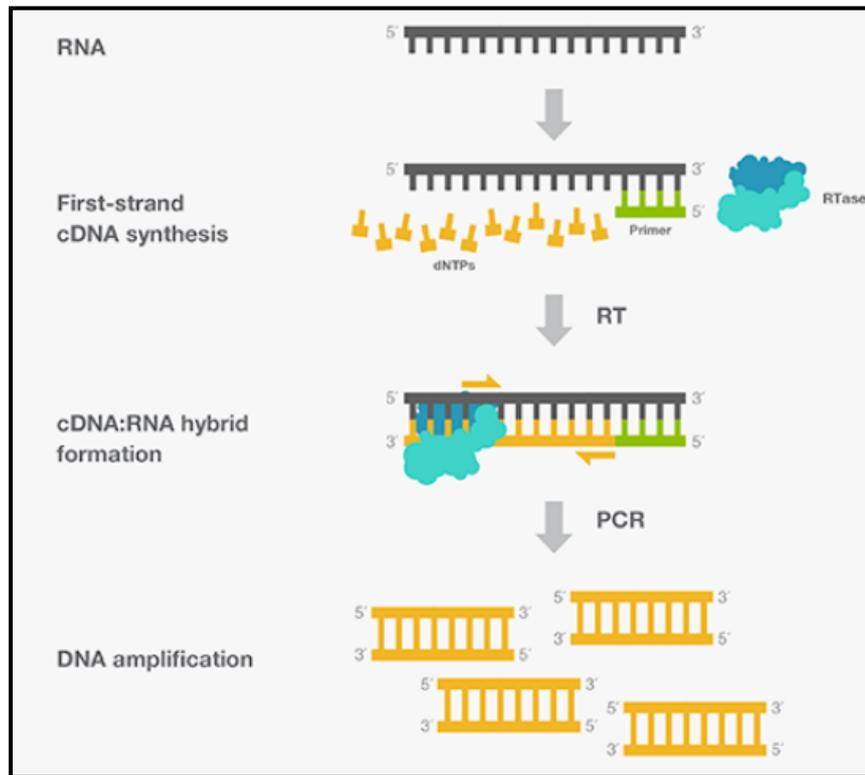


FIGURE N°28 : Principe de la RT-PCR (89)

L'ARN du virus de l'hépatite E est excrété dans les selles pendant une période plus longue que la virémie. Mais, le test dans les selles est plus difficile à effectuer en pratique et n'est réalisé que pour des études épidémiologiques en zone d'endémie (22).

Il est nécessaire d'utiliser la RT-PCR pour détecter la présence du VHE chez les patients immunodéprimés. En effet, dans une étude, seulement sept patients immunodéprimés sur seize présentaient des IgM anti-VHE détectables dans la phase aiguë de l'infection par le VHE contre 100 % chez les patients immunocompétents (dix-huit personnes dans l'étude). Chez les personnes immunodéprimées, le délai d'apparition des IgM serait parfois plus long et leur cinétique d'apparition peut être aussi modifiée (35).

Les tests pour détecter l'ARN du VHE sont plus coûteux et moins disponibles que les tests détectant les anticorps spécifiques. Ils sont souvent limités au laboratoire de référence (20). Il n'y a qu'une quinzaine de laboratoires qui réalisent cet examen biologique en France (72).

ii) Mise en évidence d'antigènes du VHE

Une alternative serait l'utilisation de tests pour détecter la présence des antigènes du VHE. Ils ont comme avantage d'être moins coûteux et d'être simples à utiliser. Cependant, ils semblent moins sensibles que la détection d'ARN et ne seront sûrement pas utilisés pour le diagnostic d'une hépatite E aiguë (20).

Dans le rapport annuel d'activité 2016 (année d'exercice 2015), le CNR des virus des hépatites à transmission entérique a évalué le test Wantai pour la détection des antigènes du VHE. Aucune réaction croisée n'est observée avec les virus comme le CMV, l'EBV et le HCV : la spécificité était de 100 %. La sensibilité de ce test est de 88 % chez les personnes immunocompétentes et 94 % chez les patients immunodéprimés à la phase aiguë de la maladie (32) (90).

En 2017, d'après le CNR, ce test aurait une performance presque semblable à la PCR mais il a encore besoin d'être validé. De plus, le passage vers une hépatite E chronique chez les patients immunodéprimés semble être corrélé à la quantité d'antigène du VHE présent au niveau sanguin (72). Ces tests pourraient être utilisés pour la détection des hépatites E chroniques du fait de la charge virale élevée lors de cet épisode et pourrait peut-être également être utile pour le suivi des traitements antiviraux (20).

On peut utiliser la détection des antigènes de capsidite par un EIA (*Enzyme Immuno-Assay*) en sandwich. Malgré la forte spécificité de ce test, il faut au moins une concentration d'ARN du VHE de 800 à 80 000 UI/mL pour pouvoir détecter la présence du VHE (36).

Le test Wantai HEV-Ag-ELISA montre une bonne spécificité et sensibilité (14). Ce test semble performant pour diagnostiquer une infection par le génotype 3 malgré le fait qu'il ait été développé en Chine où les génotypes 1 et 4 sont prépondérants (90).

Cependant, une étude a montré que plusieurs formes de l'ORF2 étaient produites par le virus (12). La forme ORF2i est associée aux particules infectieuses alors que les formes ORF2 g et ORF2c semblent très stables en culture cellulaire ainsi que dans le sérum des patients. Par contre, ces deux formes de la protéine ORF2 ne sont pas associées à des

virions infectieux. De façon intéressante, le test Wantai HEV-Ag-ELISA détecte majoritairement ces 2 formes de la protéine ORF2 comme antigènes. Ainsi, il ne détecterait pas toujours une infection active. De plus, ces deux formes de l'ORF2 resteraient présentes même en l'absence de réplication du VHE dans le foie. Tout ceci pourrait induire un biais dans les détections d'hépatite E active (14).

Ces tests pourraient donc donner lieu à de faux-positifs. Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour évaluer cette nouvelle méthode de détection du VHE et pour déterminer son utilisation dans la pratique courante.

c. Nécessité d'avoir une standardisation des tests

(3) Lors de l'évaluation de tests pour l'analyse sérologique de la présence du VHE, différents problèmes se posent :

- Certains tests ne sont pas assez sensibles lorsqu'ils sont réalisés chez le patient immunodéprimé
- Des réactions croisées avec d'autres virus ont été rapportées pour d'autres tests
- La performance de certains tests est fonction du génotype du VHE
- D'autres ont été développés et évalués sur des sérums de patients infectés récemment. On ne connaît donc pas leurs capacités à détecter une infection par le VHE à distance de l'infection.

Il existe une grande variabilité entre les tests qui mesurent les taux d'IgG et d'IgM (22) (17). Aujourd'hui, cette variabilité concernerait surtout les tests de mise en évidence des IgG. Les tests ELISA et immunochromatographiques ont actuellement une bonne spécificité et sensibilité (72).

Malgré tout, aucun test diagnostique commercial pour la détection du VHE n'a été validé par la FDA (Food and Drug Administration) et les méthodes de détection du VHE ont besoin d'être standardisées, validées et harmonisées. En 2018, des travaux devraient commencer pour établir une norme ISO pour valider qualitativement une méthode de détection du VHE dans les aliments (17).

Un standard de quantification de l'ARN du VHE par l'OMS existe depuis 2011. Celui-ci peut être utilisé pour la caractérisation, le contrôle et la standardisation des analyses (17). Un autre standard de l'OMS est utilisable, pour les IgG, afin de déterminer les limites de détection des trousse (72).

L'OMS travaille pour obtenir des standards et des normes concernant le VHE. Ainsi, elle a désigné une souche de VHE comme étant le standard international pour l'ARN du VHE, c'est la souche 3a (35).

3. Arbre décisionnel pour conduire au diagnostic d'hépatite E aiguë

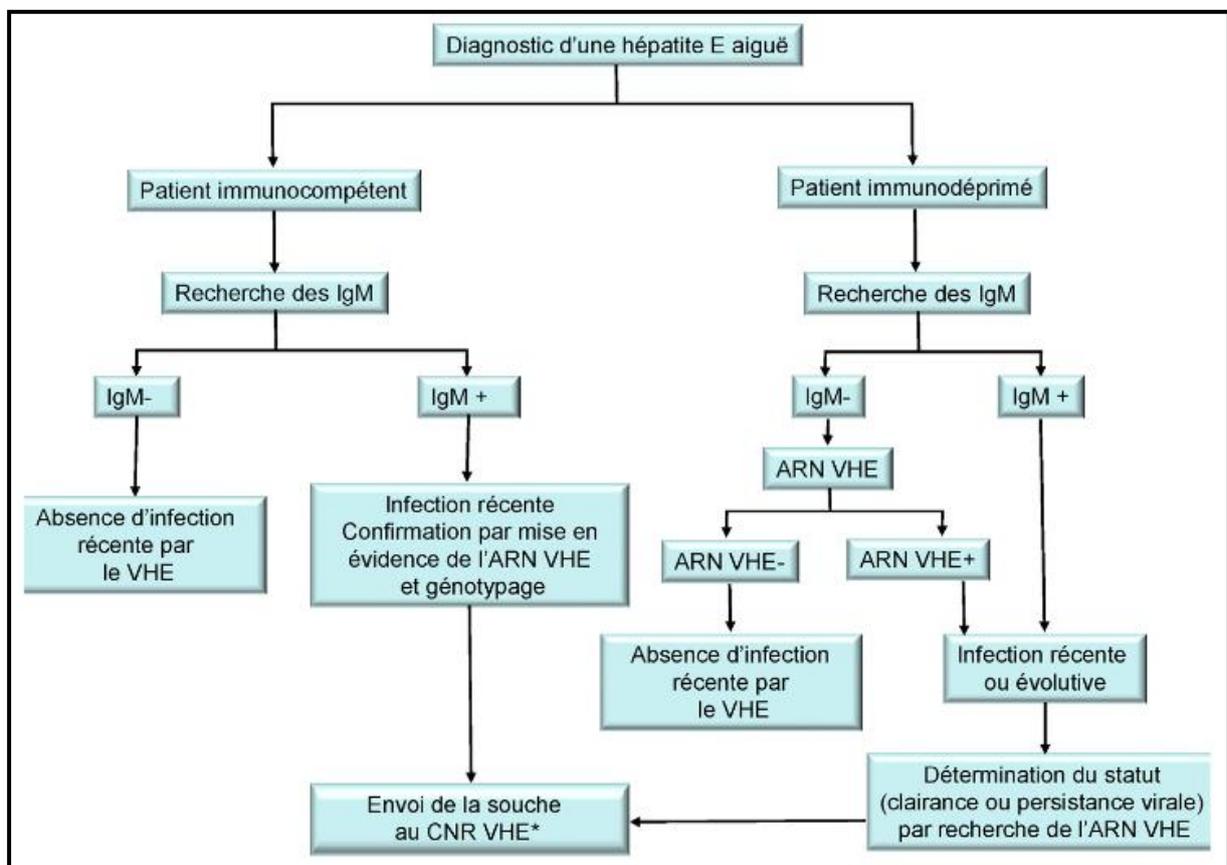


FIGURE N°29 : Diagnostic de l'hépatite E aiguë (81)

Pour le diagnostic d'une hépatite E à la phase aiguë, il faut d'abord savoir si le patient est immunocompétent ou immunodéprimé.

Chez les personnes immunocompétentes, une absence d'IgM permet d'affirmer l'absence d'une infection récente par le VHE. La présence d'IgM anti-VHE marque une infection récente par le VHE. En routine, il n'est pas utile d'aller plus loin dans les recherches, sauf si on veut disposer de plus d'informations sur le géotype (72). Dans ce cas, on peut confirmer la présence du VHE chez le patient par la mise en évidence de son ARN et en même temps, on pourra géotyper la souche.

Il est possible qu'on ait une présence des IgM mais une absence d'ARN du virus dans le sang ou inversement. Par exemple, au début de l'infection, les IgM peuvent ne pas être encore détectables contrairement à l'ARN du VHE. Egalement, après l'infection, les IgM peuvent rester présentes alors qu'il n'y a plus de virémie ; dans ce cas, on parle d'un diagnostic retardé car l'ARN du VHE n'est plus présent mais les IgM anti-VHE le sont encore (45) (72).

Chez les patients immunodéprimés, on pourra détecter des IgM anti-VHE chez 80 % des patients infectés par le VHE lors de la phase aiguë (72). Néanmoins, même si on a une absence d'IgM anti-VHE, on ne peut pas exclure une infection par le VHE car chez ces patients on observe parfois une faible réponse humorale anti-VHE. Il faut donc en plus tester la présence ou non de l'ARN du VHE (3). C'est pourquoi il n'y a qu'en absence d'ARN du VHE qu'on peut affirmer qu'il n'y a pas d'hépatite E aiguë chez un patient immunodéprimé.

Dans tous les cas, dans un contexte d'immunodépression, les recherches d'IgM et d'ARN du VHE seront effectuées.

La présence d'IgM ou d'ARN du VHE montre une infection par ce virus. Chez les patients immunodéprimés, la virémie peut se prolonger (74).

Lors d'hépatite E aiguë, les IgG anti-VHE n'ont pas d'importance pour le diagnostic (72).

La souche peut être envoyée au Centre National de Référence du VHE, basé à Toulouse.
On peut trouver sur leur site une fiche de renseignement pour accompagner l'échantillon
(voir annexe 1).

VI. Traitement de l'hépatite E

L'interféron pégylé et la ribavirine peuvent être utilisés hors AMM (autorisation de mise sur le marché) dans le traitement des infections par le VHE. Cependant, ces médicaments sont incompatibles avec certaines populations, notamment les femmes enceintes et les patients transplantés. De plus, des souches de VHE résistantes à la ribavirine ont été identifiées. C'est pourquoi de nouveaux médicaments antiviraux sont nécessaires (13).

Lors d'une hépatite E aiguë, dans la majorité des cas, aucun traitement n'est nécessaire pour éliminer le VHE. Le traitement chez ces patients sera limité à un traitement symptomatique. Mais, dans certaines populations particulières, la décision de traiter peut être prise afin d'éviter une dégénérescence vers une fibrose ou une cirrhose lorsque l'hépatite E devient chronique. Ces populations particulières sont les personnes souffrant déjà de maladies hépatiques, les personnes recevant une chimiothérapie ou un traitement immunosuppresseur (91). De plus amples connaissances sur le traitement par la ribavirine lors d'une hépatite E aiguë chez les personnes à risque sont nécessaires. Il faut peser le bénéfice / risque comme dans toutes instaurations de traitement et expliquer clairement au patient les bénéfices attendus par rapport aux risques encourus afin d'obtenir son consentement éclairé (69).

1. Diminuer l'immunosuppression lorsque le patient est atteint d'une hépatite E chronique

Comme on ne sait pas prédire quel patient présentant une infection du VHE chronique est à risque d'évoluer vers une fibrose voire une cirrhose, il est préférable d'essayer d'éradiquer le VHE chez tous les patients dès que l'infection devient persistante (20).

Chez les patients immunodéprimés à cause des médicaments, deux possibilités sont envisageables : soit réduire l'immunosuppression en diminuant les médicaments qui la provoquent, soit traiter par des antiviraux (20).

La réduction de l'immunosuppression doit être privilégiée lorsque le patient transplanté le tolère. Dans 1/3 des cas, cette mesure suffit à éradiquer le VHE de l'organisme (20).

Lorsqu'on peut réduire l'immunosuppression chez un patient greffé, on surveille le patient en général durant 3 mois pour voir si cette mesure a été efficace, c'est-à-dire, si le patient a réussi à éliminer lui-même le VHE (91).

Chez les patients VIH +, la première chose à faire est de mettre en place un traitement anti-rétroviral ce qui peut permettre de rétablir l'immunité et ainsi d'éliminer le VHE qui est devenu persistant (20).

Les immunosuppresseurs, utilisés lors de prévention d'un rejet de greffe, peuvent avoir un effet *in vitro* positif ou négatif selon la molécule sur la réplication du VHE (35). *In vitro*, les inhibiteurs de mTOR et les inhibiteurs de calcineurine augmentent la réplication du VHE alors que le mycophénolate mofétil a un effet inhibiteur sur la réplication du virus (35). D'après Ankcorn et Tedder, une élimination spontanée du VHE pourrait se produire avec le mycophénolate mofétil mais le traitement immunosuppresseur n'aurait pas d'influence sur la réponse au traitement antiviral une fois que l'infection est devenue persistante (20). Van Der Eijk et Al. proposent d'essayer de remplacer le traitement immunosuppresseur du patient par le mycophénolate mofétil quand c'est possible. Cependant, pour pouvoir utiliser cette méthode des études cliniques sont nécessaires pour évaluer son efficacité (69).

2. La ribavirine

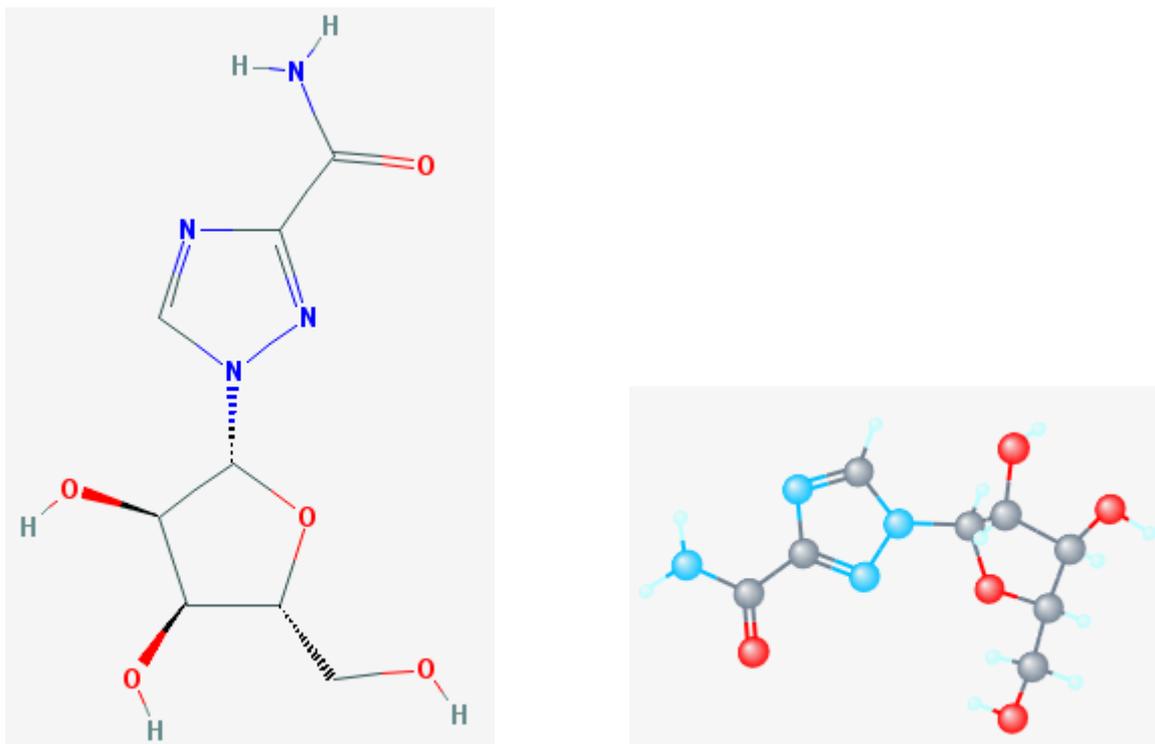


FIGURE N°30 : Molécule de ribavirine ($C_8H_{12}N_4O_5$) en vision plane et en 3D (92)

En bleu les atomes d'azote, en rouge ceux d'oxygène, en noir les carbones et en bleu clair ou gris selon la figure, les atomes d'hydrogène.

a. Mécanisme d'action et indication de la ribavirine

La ribavirine est un analogue nucléosidique. *In vitro*, elle est efficace contre certains virus à ARN et à ADN (93). Son mécanisme d'action n'est pas bien connu. Une hypothèse serait qu'elle provoquerait une déplétion de guanosine triphosphate et, inhiberait, de ce fait, la réplication du virus de l'hépatite E (91).

La ribavirine a une AMM dans le traitement de l'hépatite C chronique en association avec d'autres médicaments (94). L'utilisation de cette molécule dans le traitement de l'hépatite E est donc hors AMM.

La ribavirine est à prendre en mangeant, il ne faut pas écraser ou couper le comprimé ; sa biodisponibilité est augmentée lorsqu'elle est prise au moment d'un repas riche en graisses (94).

b. Conditions de prescription et de délivrance de la ribavirine :

La prescription de ce médicament doit se faire tous les semestres par un gastro-entérologue, un hépatologue, un médecin interne ou un infectiologue. Le renouvellement peut être fait par tous médecins (94).

De plus, le médecin doit informer les patients qu'il soit homme ou femme sur les risques d'une grossesse pendant et après le traitement par ribavirine. Des tests de grossesse sont également à pratiquer régulièrement comme nous le verrons plus loin. Le médecin doit mentionner sur l'ordonnance que ces informations ont bien été données et que le test de grossesse a bien été effectué et est négatif (94).

c. Contre-indication et surveillance nécessaire pendant le traitement :

- Contre-indications de la ribavirine :

La ribavirine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la ribavirine, de maladie cardiaque grave, d'hémoglobinopathies, chez les femmes enceintes et allaitantes (voir plus loin) (94).

- Adaptation nécessaire en fonction de la fonction rénale :

En cas d'insuffisance rénale, le patient n'élimine plus bien la ribavirine et risque d'accumuler cette molécule au niveau sanguin et donc d'augmenter les effets indésirables. Le RCP (résumé des caractéristiques du produit) de Copegus® (ribavirine) mentionne qu'il faut une adaptation posologique dès que la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min ou que le patient est hémodialysé (94).

- **Suivi du taux d'hémoglobine :**

Le taux d'hémoglobine est à vérifier lors d'un traitement par ribavirine car l'anémie est un effet indésirable très fréquent. Une adaptation de posologie devra être faite voire un arrêt du traitement par ribavirine si le taux d'hémoglobine est trop bas (94). Des transfusions, des injections d'érythropoïétine ou une réduction de la dose de ribavirine seront peut être nécessaires chez les personnes traitées par ce médicament.

Dans le RCP de la ribavirine, pour le traitement de l'hépatite C chronique, une réduction des doses est préconisée quand l'hémoglobine est inférieure à 10 g/dL quand le patient n'a pas de problèmes cardiaques. Un arrêt du traitement est recommandé lorsque l'hémoglobine devient inférieure à 8,5 g/dL (94).

- **Fonction cardiaque :**

Elle doit être évaluée avant et pendant le traitement car les anémies fréquentes lors d'un traitement par ribavirine peuvent détériorer la fonction cardiaque (94).

d. Posologie et durée de traitement dans l'hépatite E

Dans l'hépatite C la ribavirine n'est jamais prescrite en monothérapie car ce traitement n'est pas efficace s'il est administré seul. Les doses sont déterminées en fonction des médicaments utilisés en association, du poids du patient et du génotype viral. Les posologies peuvent aller de 800 à 1400 mg par jour (94).

On met en place un traitement par ribavirine lorsqu'on ne peut pas faire de réduction de l'immunosuppression. La ribavirine est donc le traitement de 2^{ème} intention (20). Elle est utilisée en première ligne dans les hépatites E aiguës ou dans les hépatites E chroniques qui nécessitent un traitement (35). Lors d'hépatite E chronique, la ribavirine montre une bonne efficacité, une sécurité d'utilisation acceptable ainsi qu'un faible coût. Cependant, pour pouvoir l'affirmer avec certitude, il manque des essais cliniques... (20)

La ribavirine est efficace dans le traitement des hépatites E dues au VHE de génotype 3 mais elle a également été utilisée avec succès lors d'infections avec le VHE de génotype 1 (35).

Le traitement par ribavirine doit être continué tant qu'il y a présence du VHE dans le sang et les selles. L'absence du VHE dans les selles est important pour prendre la décision d'arrêter le traitement par ribavirine afin de minimiser le risque de rechute. En effet, lorsque le VHE n'est plus détectable au niveau sanguin mais encore au niveau des selles, si le traitement est interrompu, le risque de rechute est grand (20).

Une autre méthode consiste à suivre l'ARN du VHE dans le sang du patient tous les mois et à arrêter la ribavirine trois mois après que l'ARN viral soit devenu indétectable (69).

Il y a plus de risque de rechute après l'arrêt du traitement par ribavirine lorsque le taux de lymphocytes est faible à l'initiation du traitement (91).

On définit la SVR (*sustained viral response*, réponse virale soutenue) comme étant la non détection de l'ARN du VHE dans le sang, 6 mois après l'arrêt du traitement (35). D'autres auteurs réduisent cette durée à trois mois, ils se basent sur le fait qu'aucune rechute n'a eu lieu passé ce délai (69).

La posologie et la durée du traitement s'adaptent individuellement chez chaque patient en fonction par exemple de la survenue d'effets indésirables, du temps d'élimination du virus... Il n'y a pas de schéma thérapeutique officiellement définis (20). Dans une étude rétrospective voulant évaluer la sécurité et l'efficacité de la ribavirine, les fourchettes de dosage et de durée de traitement étaient très larges, allant de 29 à 1 200 mg par jour et de 1 à 18 mois de traitement (69). On trouve des doses de début de traitement entre 600 à 1000 mg et des durées allant de 1 à 9 mois avec une prédominance pour un traitement de 3 mois (35).

Dans une étude effectuée sur 59 patients transplantés, 78 % avaient obtenu une SVR après 3 mois de traitement par la ribavirine à une dose médiane de 600 mg par jour (69). Lors de rechute, une deuxième période de traitement par la ribavirine peut être

effectuée, on obtient ainsi une SVR chez la majorité des patients. Ainsi, dans cette étude, 6 patients sur 10 qui avaient rechuté ont pu être retraités avec la ribavirine pendant une période plus longue et quatre d'entre eux ont obtenu une SVR, ce qui fait que 50 patients sur 59 ont totalement éliminé le VHE de leur organisme après traitement par ribavirine (95).

Une aide pour prédire si la SVR sera obtenue après 3 mois de traitement par la ribavirine est la cinétique virale du patient lors de la première semaine de traitement. En effet, une étude a montré qu'une réduction au niveau plasmatique de l'ARN du VHE d'au moins 0,5 log lors de la première semaine de traitement est reliée dans 88 % des cas à l'éradication du virus (20). Un traitement de plus de trois mois peut être nécessaire chez les patients ayant encore une virémie détectable un mois après le début du traitement par ribavirine, en effet ces patients semblent avoir plus de chance d'atteindre une SVR lorsque le traitement est de plus de trois mois (95).

e. Effets indésirables de la ribavirine

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté avec le traitement par la ribavirine est l'anémie. Dans une étude effectuée sur 59 personnes transplantées et traités par ribavirine, des réductions de dose de ribavirine ont été nécessaires chez 29 % des patients. 54 % des patients ont du recevoir de l'EPO (érythropoïétine) et 12 % des transfusions sanguines (95).

Parfois, les effets secondaires, comme une anémie sous ribavirine, obligent à une diminution des doses du médicament. Ceci peut conduire à un échec thérapeutique (35).

f. Cause d'échec du traitement par ribavirine

En dehors de la réduction des doses du médicament, des cas d'échec du traitement par ribavirine ont été observés.

De base, le VHE étant un virus à ARN, les taux de mutation sont élevés notamment à cause de l'ARN polymérase ARN dépendante qui n'a pas de fonction de relecture (96). De plus, l'observation d'une plus grande diversité nucléotidique au niveau des ORF des virus lors d'un traitement par ribavirine suppose que celle-ci pourrait induire des mutations. D'autant plus qu'à l'arrêt du traitement, on ne retrouve plus cette diversité (91,97).

Des mutations ont lieu également au niveau de la région de la polymérase du VHE sous la pression du traitement par ribavirine. Elles participeraient à la résistance de ce virus au traitement. Le rôle des mutations reste encore à confirmer, des mutants ont été découverts avant le traitement par ribavirine et certains ont bien répondu au traitement malgré la présence de cette mutation. De plus, certaines de ces mutations confèreraient plutôt un avantage pour se répliquer que pour résister à la ribavirine (20). Des études complémentaires sont donc nécessaires.

g. Cas de la femme enceinte

Les femmes enceintes ont plus fréquemment des formes sévères de l'hépatite E et une mortalité plus importante. Mais, le traitement de la femme enceinte par ribavirine pose problème. En effet, ce traitement est contre-indiqué chez celle-ci car des études ont montré un risque tératogène et / ou embryotoxique chez toutes les espèces animales testées et ceci même à des doses inférieures à celles utilisées chez l'Homme.

C'est pour cela que lors de l'utilisation de ce médicament chez une femme, un test de grossesse négatif doit être présenté avant l'initiation du traitement ainsi que tous les mois pendant le traitement et jusqu'à quatre mois après l'arrêt. Elle doit également utiliser un moyen de contraception efficace pendant ce temps (98).

Le passage de la ribavirine dans le lait n'est pas connu ; de ce fait, la mère ne doit pas allaiter durant un traitement par ribavirine (98).

Chez les hommes, lorsque leur partenaire est enceinte, l'utilisation d'un préservatif est nécessaire lors des rapports sexuels pour limiter l'exposition de leur compagne et du fœtus à ce médicament. Quand leur partenaire n'est pas enceinte, une

contraception efficace doit être mise en place et être poursuivie pendant au moins 7 mois après l'arrêt du traitement. De plus, un test de grossesse doit être pratiqué avant la mise en place du traitement par ribavirine (98).

Lorsqu'une femme enceinte déclare une hépatite E potentiellement mortelle, les médecins se trouvent donc face à un dilemme entre le risque tératogène / embryotoxique et donner une chance de survie à la mère (20).

3. L'interféron pégylé

L'interféron pégylé est indiqué dans les hépatites chroniques B et C. Il provoque une forte immunostimulation (99). Il n'a donc pas d'AMM dans le traitement de l'hépatite E.

Un article analysant toutes les études ayant été faites sur le traitement de l'hépatite E montre que l'efficacité de l'interféron pégylé est proche de l'efficacité de la ribavirine (74 / 75 %). Cependant, dans cette étude, il n'y avait que huit personnes traitées par interféron pégylé contre 105 patients traités par ribavirine (99).

De plus, sur les huit personnes, cinq étaient traitées par interféron α pégylé 2a. Deux d'entre elles ont eu un souci de rejet de greffon aigu et l'autre a perdu son organe transplanté (99).

Chez les greffés rénaux, l'interféron pégylé est contre indiqué car il y a un risque de rejet (35). Il n'est pas conseillé non plus chez les patients ayant reçus une greffe cardiaque ou pulmonaire car l'effet immunostimulant de l'interféron peut participer au rejet du greffon (69).

C'est pourquoi la ribavirine est le traitement de choix dans le traitement des hépatites E chroniques, après échec de la réduction de l'immunosuppression ou si celle-ci n'est pas possible.

Chez les patients ayant reçu une greffe de foie, un traitement par interféron pégylé est envisageable pour une durée de 3 mois lorsqu'ils n'ont pas répondu ou qu'ils ont rechuté après un long traitement par ribavirine (36).

4. Logigramme pour le choix et la durée de traitement lors d'une infection chronique par le VHE chez un patient transplanté

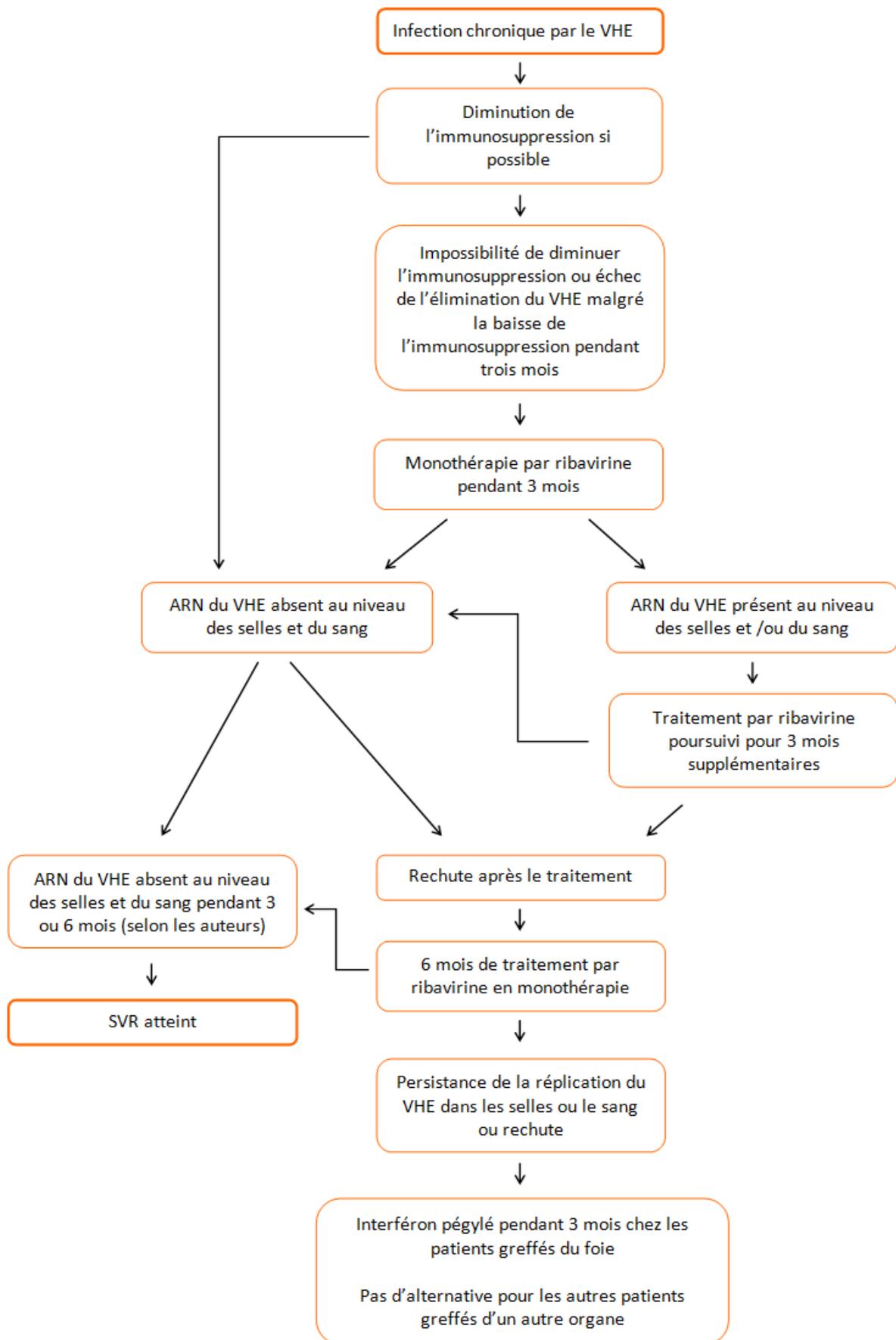


FIGURE N°31 : Logigramme de proposition de traitement de l'hépatite E chronique chez un patient greffé, inspiré d'une figure de Dalton et Kamar (91)

5. Autres pistes de traitement

Chez certains patients atteints d'hépatite E chronique, la ribavirine en monothérapie ne montre pas de bons résultats. On se retrouve dans une impasse thérapeutique, d'autant plus que ces patients évoluent rapidement vers une cirrhose du foie. Toutefois, le sofosbuvir (Sovaldi®) a montré une activité antivirale sur le VHE chez un patient atteint d'hépatite E chronique et *in vitro* il permet d'inhiber la réplication du VHE (17).

Cependant, quelques essais d'introduction du sofosbuvir chez l'Homme n'ont pas permis de retrouver les effets attendus. De plus fortes doses de sofosbuvir devraient peut-être être utilisées mais le traitement poserait un problème de coût et les effets indésirables à des doses plus fortes ne sont pas connus (35). Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer l'efficacité et la sécurité du sofosbuvir dans l'hépatite E.

D'autres médicaments antiviraux avec un mécanisme innovant pourraient peut-être voir le jour. Par exemple, Ding et al. ont identifié des régions de l'ORF3 du VHE qui sont importantes dans la formation de complexes transmembranaires multimériques. Ils ont montré que l'ORF3 avait une activité de canal ionique et ressemblait à une viroporine. Des mutations effectuées dans ces régions par ces auteurs, inhibent l'activité viroporine et la libération du virion. L'ORF3 pourrait ainsi être utilisée comme cible thérapeutique pour le VHE (13). Plus généralement, les viroporines pourraient constituer des cibles pour les antiviraux car elles jouent un rôle primordial dans la sécrétion de plusieurs particules virales (13).

VII. Mesures de prévention contre le VHE :

1. Dispositif de surveillance :

L'InVS (Institut de Veille Sanitaire) se base sur les données collectées par le CNR (centre national de référence) de l'hépatite E pour la surveillance de celle-ci en France.

L'hépatite E n'est pas une maladie à déclaration obligatoire, contrairement à l'hépatite A aiguë. Néanmoins, les toxi-infections collectives d'origine alimentaire (TIAC) doivent obligatoirement être déclarées (100). Elles sont définies selon l'ANSES (agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) comme : l'apparition d'au moins deux cas similaires d'une symptomatologie, en général gastro-intestinale, dont on peut rapporter la cause à une même origine alimentaire (101). A ce titre, les épidémies d'hépatite E entraînant des cas groupés devraient être déclarées mais un certain nombre ne le sont pas, notamment les cas d'hépatites E chroniques.

L'ANSES effectue une surveillance des aliments pouvant être à l'origine d'une transmission du VHE (les élevages de porcs, de coquillages, *etc.*). L'agence étudie également l'influence des modes de cuisson sur la viabilité et l'infectivité de virus. Elle travaille également sur le développement de méthodes analytiques.

Une journée mondiale est dédiée aux hépatites par l'OMS (voir annexe 4). Elle a lieu le 28 juillet. Le monde aussi s'organise contre les hépatites, ainsi le programme mondial de lutte contre les hépatites a pour but, d'ici 2030, d'éliminer les hépatites comme menace pour la santé publique (102).

2. Mesures de prévention classique :

a. Dans les zones épidémiques

Dans les zones où le VHE est épidémique, il est important de repérer, dès le début, les épidémies d'hépatite E afin de mettre en place des mesures pour éviter leur extension. En dehors des périodes d'épidémie, un certain nombre de mesures doivent également être mises en place pour éviter l'apparition de nouvelles épidémies.

Ainsi, pour contrôler les épidémies d'hépatite E, l'OMS met en avant plusieurs points de prévention (23) :

- Prévenir l'exposition et l'infection, point le plus important dans les épidémies d'hépatite E. Ce point implique d'avoir une eau de qualité et en quantité suffisante pour toute la population. L'OMS considère qu'il faut entre 7,5 à 15 L d'eau par jour par personne pour la consommation, l'hygiène et la cuisine. Il faut également être vigilant sur la préparation des aliments, améliorer les conditions d'hygiène et avoir un système de gestion des déchets humains. Il faut mettre à disposition de l'eau potable et de bonnes conditions d'hygiène pour les femmes enceintes en priorité, car ce groupe est à risque de développer des formes graves d'hépatite E.
- Prévenir la maladie : mise à disposition d'un vaccin contre l'hépatite E, celui-ci fera l'objet d'un développement dans un prochain point.
- Prévenir les décès : diagnostiquer et gérer rapidement les cas ainsi qu'éviter l'administration de médicament pouvant être néfaste pour le foie et inutile pour la maladie

Les mesures prises lors d'une épidémie d'hépatite E vont mettre un certain temps avant d'être efficaces du fait de la longue période d'incubation possible du VHE (maximum 10 semaines). Les populations doivent être prévenues que les effets attendus ne seront pas visibles tout de suite (23).

Informers la population touchée est cruciale en cas d'épidémie d'hépatite E. L'OMS a émis des recommandations pour le public lors d'épidémie d'hépatite E, il s'agit surtout

de conseils généraux que l'on peut appliquer à de nombreuses autres épidémies d'origine hydrique ou alimentaire (23).

- Au niveau de la source d'eau potable comme le puits :
 - ⊛ Il vaut mieux les couvrir pour limiter les risques de contamination
 - ⊛ Il ne faut pas se baigner ni faire la vaisselle ou la lessive dans les sources d'eau potable
 - ⊛ La zone autour de la source d'eau potable doit toujours être propre, il faut la nettoyer régulièrement, ne pas avoir d'eau stagnante, il faut éviter toute contamination d'origine fécale à proximité ou dedans
- Pour l'eau de consommation :
 - ⊛ La faire bouillir ou y ajouter un peu de chlore avant consommation
 - ⊛ Ne pas ajouter de glaçons après l'avoir fait bouillir
 - ⊛ Après l'avoir rendu « propre », il vaut mieux la garder dans un récipient propre et fermé ou un récipient avec une petite ouverture et un couvercle
 - ⊛ Il est préférable de la consommer ensuite rapidement (dans la journée)
 - ⊛ Lorsqu'on veut prendre de l'eau, il vaut mieux transvaser l'eau du récipient principal vers le récipient que l'on va utiliser et ne pas prélever à l'intérieur du récipient contenant la réserve d'eau propre. Il est préférable de ne rien plonger dans le récipient principal.
- Au niveau de l'hygiène :
 - ⊛ Bien se laver les mains avant de toucher à des aliments que ce soit pour préparer le repas ou avant de manger, également après avoir utilisé des latrines. Ceci peut être fait avec du savon, du citron ou des cendres.
 - ⊛ Utiliser des latrines afin d'éviter la contamination de l'environnement par les fécès
- Pour l'alimentation :
 - ⊛ Avoir une hygiène rigoureuse de tout ce qui est en contact avec les denrées alimentaires, que ce soit la pièce où la cuisine est faite, les ustensiles et plats utilisés
 - ⊛ Eplucher ses fruits et légumes si possible

- ⊛ Bien cuire les aliments et ne pas attendre pour les consommer. S'il y a une attente entre la préparation et la consommation, il faut les conserver au réfrigérateur et ensuite bien les faire réchauffer.
- ⊛ Eviter le contact entre les aliments cuits et crus

Il est conseillé de chlorer les sources d'eau lors de période d'épidémie car le VHE y est sensible (3).

Même si ces mesures doivent être prises lors d'une épidémie d'hépatite E, elles ne sont souvent pas suffisantes lors ces épidémies (35).

Même en dehors des épidémies, il faut encourager la construction de latrines pour que le plus grand nombre de personnes y ait accès. Les mesures d'hygiène doivent être pratiquées que ce soit pour l'eau, l'alimentation, les latrines ou les mains.

Comme nous l'avons vu, l'entretien des canalisations est également important pour éviter la contamination de l'eau propre.

b. Dans les pays industrialisés

Même dans les pays industrialisés, l'hépatite E est très présente. Ainsi, dans un article de Corse Matin, datant de novembre 2016, le directeur de l'Institut hospitalo-universitaire Méditerranée Infection, le Pr Raoult, attire l'attention sur le manque d'information et de médiatisation concernant l'hépatite E alors qu'elle est très présente en France. Il déplore le manque de réaction des autorités alors que ceci est un problème de santé publique (103).

Comme le VHE se transmet majoritairement par la nourriture, de bonnes habitudes quant à la consommation des aliments doivent être prises. Il faut bien cuire les aliments notamment ceux les plus à risque de transmission du virus de l'hépatite E comme le porc, le cerf, le sanglier, le gibier, les abats. Une température interne de 71°C pendant 20

min semble inactiver le VHE. Cependant, une cuisson à 70°C pendant au moins 1 minute réduit le risque de transmission du virus (35) (81).

Le virus est résistant au chloroforme ainsi qu'à l'éther, il est également assez stable en milieu acide et légèrement alcalin (3).

Il est totalement inactivé après 5 minutes d'ébullition ou de friture d'homogénat de foie de porc infecté par le VHE (3).

Le séchage à froid ne permettrait pas d'inactiver le VHE (104).

Les agences de santé publique françaises recommandent (105) :

- De bien se laver les mains après avoir été aux toilettes ou avoir été en contact avec un animal ou des produits d'origine animale ainsi qu'avant la préparation d'un repas
- Consommer uniquement de l'eau potable
- Cuire à cœur les aliments et respecter les modes de cuisson des aliments indiqués sur les étiquettes. Ceci doit être appliqué notamment pour tout ce qui est à base de foie de porc cru (par exemple les figatelli, les quenelles de foie, les saucisses de foie) ainsi que la viande de sanglier et de cerf. D'ailleurs depuis 2009, la direction générale de l'alimentation du ministère de l'agriculture a demandé d'apposer la mention « à consommer cuit à cœur » sur les étiquettes des produits à base de foie de porc cru (106).



FIGURE N°32 : Etiquette de figatellu (107)

D'autres mesures de prévention s'appliquent aux personnes étant en contact avec les porcs, sangliers et cerfs, que ce soit leurs carcasses ou qu'ils soient vivants :

- Des mesures d'hygiène pour l'élevage : nettoyage et désinfection des locaux et matériels, avoir un lieu de stockage approprié pour les déchets des animaux et de leurs cadavres
- Des mesures d'hygiène pour les personnes en contact: lavage des mains, changement de vêtements après le travail, vêtements et protections adaptés au travail (gants, blouse, bottes, *etc.*).
- Consultation d'un médecin si une hépatite E est suspectée
- Tout ceci passe donc aussi par une information et une formation des personnes

De plus, il est recommandé aux personnes à risque de développer des formes graves d'hépatite E, de ne pas consommer, même si cela est cuit, les produits contenant du foie de porc cru ainsi que ceux à base de sanglier ou de cerf (108). Ceci s'applique pour les femmes enceintes, les patients immunodéprimés ainsi que ceux ayant une maladie hépatique préexistante (105).

Le risque alimentaire étant beaucoup plus important que le risque par transfusion sanguine, diminuer le risque alimentaire aurait un plus grand impact sur les infections dues au VHE. De plus, celui-ci aurait également un impact sur les transmissions par don du sang. On n'a pas de mesures assez efficaces pour éliminer le VHE des poches du don du sang. Il faudrait s'attaquer à la racine du problème qui est le porc infecté par le VHE entrant dans la chaîne alimentaire (43).

Il sera sûrement difficile d'éradiquer le VHE dans les élevages de porcs qui se contaminent par le biais de l'environnement contaminé ou au contact d'autres porcs contaminés par le VHE. Plusieurs hypothèses sont avancées pour l'expliquer : la survie du VHE dans l'environnement, la présence d'anticorps partiellement protecteurs chez certains porcs ainsi que la présence du VHE de façon chronique (34).

3. Les vaccins contre le virus de l'hépatite E :

Le vaccin contre l'hépatite E trouve sa plus grande utilité là où le VHE est endémique et notamment dans les populations à risque, c'est-à-dire pour les pays en voie de développement chez les femmes enceintes, les personnes âgées ainsi que les enfants de moins de 2 ans. Dans les pays industrialisés, ce vaccin pourrait être très utile dans les populations à risque, c'est-à-dire les personnes en contact avec des animaux potentiellement source de contamination par le VHE tels que les porcs, les personnes travaillant dans l'industrie alimentaire, les patients souffrant de maladies hépatiques chroniques, les patients immunodéprimés ou transfusés, les voyageurs en zone endémique, notamment (17).

Au départ, onze vaccins ont été testés chez les primates (35). Deux candidats vaccins ont été testés chez l'Homme. Le premier a été testé au Népal, il a montré une bonne immunogénicité et une bonne tolérance. Ce vaccin a été développé jusqu'en phase II. Cependant, le laboratoire (GlaxoSmithKline) qui le développait n'a pas voulu le commercialiser en raison de doute concernant les revenus qu'allait engendrer ce vaccin (17).

Un deuxième vaccin contre le VHE d'une compagnie chinoise a été développé et commercialisé. Il s'agit d'une protéine de 26 kDa provenant des acides aminés 368 à 606 de la région ORF2 du VHE de génotype 1. Au niveau structural, elle se montre comme une particule virale avec un diamètre de 23 nm. Cette particule au niveau structural ressemble à la capsidie d'un virion mature du VHE. Cette protéine est produite grâce à une bactérie : *Escherichia coli*. Ce vaccin a démontré une protection contre les hépatites E aiguës (17) (109). Il a été validé en 2011 et commercialisé en 2012 uniquement en Chine. Il se nomme Hecolin® (ou HEV 239) et a été conçu par Xiamen Innovax Biotech Co. (110) (109).



FIGURE N°33 : Hecolin® (85)

Ce vaccin est fortement immunogène et très efficace. De plus, au niveau des effets indésirables potentiels, lorsqu'il y en a, seules des réactions au niveau du site d'injection sont rapportées dans la majorité des cas. Sa tolérance est donc bonne.

Il est recommandé d'administrer trois doses à 0, 1 et 6 mois en intramusculaire du HEV 239. Même deux doses provoqueraient une séroconversion chez la majorité des patients mais le taux d'anticorps serait plus faible qu'avec le schéma en trois doses (110).

Le vaccin est contenu dans des seringues pré-remplies non auto-bloquantes qui se conservent entre 2 et 8°C, à l'abri de la lumière. Cependant, le vaccin semble stable 2 mois à des températures entre 30 et 37°C (110).

Quatre ans et demi après, les IgG anti-VHE sont encore présentes chez 87 % des personnes (17). Hecolin® protège bien les personnes de la population étudiée que ce soit à court ou long terme (109). On ne sait pas encore s'il faut des doses de rappel ; on ne connaît pas non plus le calendrier d'administration à dates plus lointaines ; des études sont nécessaires ainsi que du temps pour évaluer la persistance des anticorps sur une durée plus longue (110).

La Chine recommande ce vaccin pour les personnes travaillant dans l'alimentation, les étudiants, les militaires, les fermiers, les jeunes femmes ainsi qu'aux voyageurs. Toutes ces personnes doivent être âgées de 16 à 65 ans (111).

Dans l'étude de phase III, certaines femmes enceintes ont été vaccinées par inadvertance, le vaccin semble également bien supporté chez les femmes enceintes et

leurs foetus. Cependant, d'autres études sont à réaliser pour vérifier cette hypothèse (17) (110).

Le vaccin provoquerait le développement d'anticorps contre le VHE également chez les patients atteints par le virus de l'hépatite B (110).

Les personnes de moins de 15 ans ainsi que celles de plus de 65 ans ayant été exclues de l'étude, aucune donnée n'est disponible concernant l'efficacité et la sécurité de ce vaccin dans ces populations (17). C'est pourquoi, une étude de phase IV a été lancée en 2014 pour évaluer la sécurité, l'immunogénicité ainsi que l'efficacité d'Hécolin® chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Six cents patients devraient y être inclus (112). Une autre étude, en phase de recrutement depuis septembre 2017, chez les femmes en âge de procréer va s'intéresser quant à elle à l'efficacité de ce vaccin dans la prévention de l'infection par le VHE pendant la grossesse. Elle se déroule au Bangladesh (113). Une autre étudie l'immunogénicité et la sécurité d'un schéma accéléré de vaccination avec des injections à 0, 7 et 21 jours (114).

Il manque également de données chez les personnes souffrant d'une maladie hépatique pré-existante ou de toutes autres pathologies ainsi que lors d'administration de plusieurs vaccins simultanément (110). Cependant, une étude s'intéresse à la vaccination par Hecolin® chez des patients souffrant d'hépatite B chronique et une autre sur l'administration concomitante de deux vaccins pour protéger contre l'hépatite B et la E (115) (116).

Entre 2012 et 2014, les cas d'hépatite E en Chine n'ont baissé que de 7 %. Ce nouveau vaccin pourrait être plus largement utilisé. Une campagne de sensibilisation pour informer le public serait la bienvenue. Ce manque d'informations de la population ainsi que de données chez des populations plus hétérogènes constitueraient des freins à l'utilisation de ce vaccin (109).

Au niveau mondial, plusieurs facteurs entravent l'expansion de la commercialisation d'Hecolin® :

- L'ignorance de l'efficacité

- ⊗ De ce vaccin sur d'autres géotypes que le 4 qui est prépondérant en Chine, lieu de développement du vaccin
- ⊗ Dans des zones où l'incidence du VHE est plus élevée
- Le schéma vaccinal est un peu long (6 mois) pour pouvoir répondre rapidement à une épidémie. Cependant, deux doses seraient suffisantes pour obtenir une séroconversion ainsi qu'une protection efficace dans la très grande majorité des cas.
- L'emballage qui n'est pas adapté à des campagnes de vaccination en grand nombre. Il n'existe pas d'approbation pour un conditionnement en flacons multidoses.
- Il n'y a pas encore eu d'autorisation pour l'utilisation de ce vaccin en dehors de la Chine

L'OMS ne recommande pas ce vaccin, pour le moment, dans les programmes nationaux de vaccination systématique dans les pays où les hépatites E sont fréquentes par manque de données sur Hecolin[®]. Cependant, en cas d'augmentation importante des cas, l'OMS n'exclut pas son utilisation dans ce contexte pour limiter la progression ou prévenir l'hépatite E ainsi que limiter les effets potentiellement graves de l'hépatite E dans les populations particulières vu précédemment (110).

Un troisième vaccin, développé par Changchun Institute of Biological Products Co., contre l'infection par le VHE a été testé chez l'Homme. Il se nomme pour le moment le vaccin HEV p179 et est produit également par *Escherichia coli*. Il possède 166 acides aminés (AA) de la région ORF2 plus une extension de 13 AA au niveau N-terminal (117). Il a été comparé en phase I au vaccin Hecolin[®], il a alors été montré que ce vaccin était efficace et sûr dans la population étudiée, c'est-à-dire les personnes entre 16 et 65 ans (117).

Le vaccin p179 a été développé sur la base du géotype 4 alors qu'Hécolin[®] est basé sur le géotype 1. Il y aurait des épitopes neutralisants différents selon le géotype du VHE. Ainsi, le vaccin Hecolin[®] provoquerait le développement d'IgG qui reconnaîtraient plus fortement les antigènes des géotypes 1 et 2, tandis que le vaccin

p179 aboutirait à la production IgG réagissant plus fortement avec les antigènes des génotypes 3 et 4 (118). Peut-être que dans le futur ces vaccins pourront être délivrés aux patients en fonction des génotypes majoritairement présents dans les zones géographiques où ils se rendent/résident.

Néanmoins, le vaccin Hecolin® basé sur le HEV génotype 1 semble également protéger contre le HEV 4 qui est fortement présent dans les régions de Chine où les études ont été menées (17). Ce vaccin pourrait protéger contre tous les génotypes (110).

CONCLUSION :

Les génotypes 1 et 2 sont plutôt retrouvés dans les pays en développement et transmis par l'eau contaminée tandis que les génotypes 3 et 4 sont présents préférentiellement dans les pays industrialisés et liés à une transmission zoonotique. Le contrôle de la présence du VHE dans les dons du sang fait débat, les autorités nationales prennent individuellement leur décision pour un contrôle systématique ou ciblé des poches de sang. Certains états choisissent de ne pratiquer aucune surveillance des poches de sang.

L'hépatite E est souvent asymptomatique. Lorsqu'elle est aiguë, elle est généralement spontanément résolutive. Des cas de passage à une hépatite fulminante sont possibles, ils constituent des urgences vitales. Les immunodéprimés peuvent être infectés par le VHE de façon persistante. Cette hépatite chronique peut évoluer rapidement vers une fibrose jusqu'à une cirrhose.

Les femmes enceintes dans les pays en voie de développement ont une mortalité plus élevée que la population générale. Des pistes sont évoquées mais des recherches sur le sujet sont encore nécessaires pour comprendre la raison de cette mortalité plus élevée.

La ribavirine montre de bons résultats dans le traitement de l'hépatite E chronique. Des essais cliniques sont nécessaires afin de valider cette utilisation. Des résistances à la ribavirine sont décrites. De plus, les femmes enceintes ne peuvent pas être traitées par cette molécule car il y a un risque tératogène et / ou embryotoxique pour le fœtus. De nouvelles molécules seraient utiles dans le traitement de l'hépatite E.

Des mesures de prévention doivent être prises contre le VHE. La prévention pourra également passer par un vaccin dans le futur. Pour le moment, un unique vaccin est commercialisé en Chine. Les résultats des nouvelles études sur ce vaccin permettront peut-être d'étendre les recommandations de l'OMS et voir le développement de ce vaccin dans plusieurs régions du monde.

De nombreuses avancées ont été permises par la recherche sur le mystérieux virus de l'hépatite E. Il a réservé et réserve peut être encore de nombreuses surprises.

De multiples questions demeurent encore, seule la recherche permettra d'y répondre dans les années à venir.

ANNEXE 1 : fiche de prélèvement du VHE (119)

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

FICHE DE PRELEVEMENT HEPATITE E

 <p>Hôpitaux de Toulouse</p>	<p>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</p>	<p>Pr Jacques Izopet izopet.j@chu-toulouse.fr</p> <p>Dr Florence Abravanel abravanel.f@chu-toulouse.fr</p>
---	---	---

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

Patient	Prélèvement
NOM :	Date et heure du prélèvement :
Prénom :	Nature du prélèvement :
Né(e) le : Sexe : M F	<input type="checkbox"/> sérum ou plasma (ne pas adresser de plasma hépariné)
Ville (domicile) :	<input type="checkbox"/> selles
Code postal (domicile) :	<input type="checkbox"/> autres
	Date d'envoi du prélèvement :

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

Examens demandés
<input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> Avidité des IgG
<input type="checkbox"/> Détection du génome <input type="checkbox"/> Quantification du génome <input type="checkbox"/> Génotypage de la souche

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

ANNEXE 2 : Extrait de la notice du test Wantai HEV-IgM ELISA

Wantai Hepatitis E Virus Diagnostics

HEV-IgM ELISA

DIAGNOSTIC KIT FOR IgM ANTIBODIES TO HEPATITIS E VIRUS

 WE-7196  V. 2012- 01 [Eng.]  96 Tests 

Read the package insert carefully and completely before performing the assay. Follow the instructions and do not modify them. Only by strict adherence to these instructions, the erroneous results can be avoided and the optimal performance of WANTAI HEV-IgM ELISA achieved.

INTENDED USE

Wantai HEV-IgM ELISA is an enzyme-linked immunosorbent assay for qualitative determination of IgM-class antibodies to hepatitis E virus in human serum or plasma samples. The assay is intended to be used in clinical laboratories for diagnosis and management of patients related to infection with hepatitis E virus.

SUMMARY

Hepatitis E virus (HEV) is a non-enveloped, single- stranded RNA virus identified in 1990. Infection with HEV induces acute or sub-clinical liver diseases similar to hepatitis A. HEV infections, endemic and frequently epidemic in developing countries, is seen also in developed countries in a sporadic form with or without a history of traveling to endemic area. The overall case-fatality is 0.5~3%, and much higher (15~25%) among pregnant women. A hypothesis that HEV infection is a zoonosis was presented in 1995. Then a swine HEV and later an avian HEV were identified and sequenced separately in 1997 and 2001. Since then, HEV infection include anti-HEV, viremia and feces excretion of HEV was seen in a wide variety of animals, i.e., swine, rodents, wild monkeys, deer, cow, goats, dogs and chicken in both the developing and developed countries. A direct testimony was reported that the consumption of uncooked deer meat infected with HEV led to acute hepatitis E in human. And HEV genome sequences can be detected in pork livers available in the supermarkets in Japan.

PRINCIPLE OF THE TEST

This kit is a two-steps incubation, solid-phase antibody capture ELISA assay in which polystyrene microwell strips are pre-coated with antibodies directed to human immunoglobulin M proteins (anti- μ chain). The patient's serum/plasma sample is added, and during the first incubation step, any IgM-class antibodies will be captured in the wells. After washing out all the other substances of the sample and in particular IgG-class antibodies, the specific HEV IgM captured on the solid phase is detected by the addition of recombinant HEV ORF2 antigen conjugated to the enzyme horseradish peroxidase (HRP-conjugate). During the second incubation, the HRP-conjugated antigens will specifically react only with HEV IgM antibodies. After washing to remove the unbound HRP-conjugate, chromogen solutions are added into the wells. In presence of (anti- μ) - (anti-HEV-IgM) - (HEV Ag-HRP) immunocomplex, the colorless chromogens are hydrolyzed by the bound HRP-conjugate to a blue-colored product. The blue color turns yellow after stopping the reaction with sulfuric acid. The amount of color intensity can be measured and is proportional to the amount of antibody captured in the wells, and to the amount of antibody in the sample respectively. Wells containing samples negative for HEV IgM remain colorless.

ANNEXE 3 : Extrait de la notice d'utilisation du test Wantai HEV-IgM Rapid Test

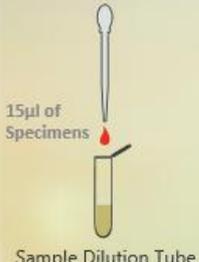
Test Process

1. Prepare Test
Allow the test cassette to reach room temperature, use it within 20 minutes after opening the pouch.

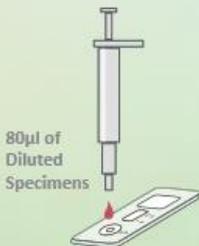


2. Add Specimen

1) Pipette 15µl of serum or plasma into the Sample Dilution Tube and mix sufficiently.



2) Pipette 80µl of diluted specimen into the specimen well on the cassette.



3. Read Result
Read the results in 10 minutes.



Positive

Negative

Invalid

* Please refer to product insert for detailed instruction.

JOURNÉE MONDIALE DE L'HÉPATITE - 28 JUILLET

VOUS PENSEZ **QUE VOUS** NE RISQUEZ PAS D'ATTRAPER

L'HÉPATITE? RÉFLÉCHISSEZ À NOUVEAU.

Les virus A, B, C, D et E de l'hépatite provoquent une infection et une inflammation du foie qui peuvent entraîner des maladies graves voire la mort.

Les hépatites A et E



Se propagent sous l'effet du manque d'hygiène alimentaire, de l'insalubrité de l'eau et du manque de moyens d'assainissement



Le risque est plus élevé en milieu rural dans les pays en développement mais vous pouvez les attraper n'importe où

5 FAÇONS DE VOUS PROTÉGER



Demandez à votre médecin des renseignements sur le vaccin de l'hépatite A



Faites bien cuire les aliments et mangez tant que c'est chaud. Éviter les coquillages crus et la viande crue



Lavez-vous **TOUJOURS** les mains à l'eau et au savon après être allé aux toilettes ou avoir changé la couche d'un bébé et avant de faire la cuisine et de manger



Épluchez les fruits et les légumes et lavez la salade à l'eau propre



Ne buvez que de l'eau potable



On estime que **20 MILLIONS** de personnes sont infectées par le virus de l'hépatite E et que **1,4 MILLION** de personnes sont infectées par le virus de l'hépatite A chaque année.



Organisation mondiale de la Santé

© Organisation mondiale de la Santé, 2014

BIBLIOGRAPHIE :

1. Aggarwal R. Hepatitis E: Historical, contemporary and future perspectives: Hepatitis E. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26:72-82.
2. Khuroo MS. Discovery of hepatitis E: The epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. *Virus Res*. 2011;161(1):3-14.
3. Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol*. 2016;22(31):7030-45.
4. Hepeviridae - Hepeviridae - Positive Sense RNA Viruses - International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) [Internet]. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). [cité déc 2017]. Disponible sur: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/positive-sense-rna-viruses/w/hepeviridae
5. Nan Y, Wu C, Zhao Q, Zhou E-M. Zoonotic Hepatitis E Virus: An Ignored Risk for Public Health. *Front Microbiol* [Internet]. 4 déc 2017 [cité 20 déc 2017];8. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2017.02396/full>
6. Purdy MA, Harrison TJ, Jameel S, Meng X-J, Okamoto H, Van der Poel WHM, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Hepeviridae. *J Gen Virol*. 2017;98(11):2645-6.
7. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) [Internet]. [cité 2 janv 2018]. Disponible sur: https://talk.ictvonline.org/ictv_wikis/hepeviridae/
8. Andonov A, Robbins M, Borlang J, Cao J, Hatchette T, Stueck A, et al. Rat Hepatitis E Virus Linked to Severe Acute Hepatitis in an Immunocompetent Patient. *J Infect Dis* [Internet]. [cité avr 2019]; Disponible sur: <https://academic-oup-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiz025/5288497>
9. Krain LJ, Nelson KE, Labrique AB. Host Immune Status and Response to Hepatitis E Virus Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):139-65.
10. L'hépatite E | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité janv 2018]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/l%E2%80%99h%C3%A9patite-e>
11. Yin X, Li X, Feng Z. Role of Envelopment in the HEV Life Cycle. *Viruses* [Internet]. 18 août 2016;8(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4997591/>
12. Ding Q, Nimgaonkar I, Archer NF, Bram Y, Heller B, Schwartz RE, et al. Identification of the Intragenomic Promoter Controlling Hepatitis E Virus Subgenomic RNA

- Transcription. mBio [Internet]. 2018;9(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5941075/>
13. Ding Q, Heller B, Capuccino JMV, Song B, Nimgaonkar I, Hrebikova G, et al. Hepatitis E virus ORF3 is a functional ion channel required for release of infectious particles. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(5):1147-52.
 14. Montpellier C, Wychowski C, Sayed IM, Meunier J-C, Saliou J-M, Ankavay M, et al. Hepatitis E Virus Lifecycle and Identification of 3 Forms of the ORF2 Capsid Protein. *Gastroenterology*. 2018;154(1):211-223.e8.
 15. Wu X, Dao Thi VL, Liu P, Takacs CN, Xiang K, Andrus L, et al. Pan-Genotype Hepatitis E Virus Replication in Stem Cell-derived Hepatocellular Systems. *Gastroenterology* [Internet]. 2017; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508517363035>
 16. Pariente A, Renou C. Épidémiologie de l'hépatite E : une maladie (ré) émergente ? *Presse Médicale*. 2015;44(3):333-8.
 17. Poel V der, M WH, Dalton HR, Johne R, Pavio N, Bouwknecht M, et al. Knowledge gaps and research priorities in the prevention and control of hepatitis E virus infection. *Transbound Emerg Dis* [Internet]. janv 2018 [cité janv 2018]; Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doc-distant.univ-lille2.fr/doi/10.1111/tbed.12760/full>
 18. Yin X, Ambardekar C, Lu Y, Feng Z. Distinct Entry Mechanisms for Nonenveloped and Quasi-Enveloped Hepatitis E Viruses. *J Virol*. 2016;90(8):4232-42.
 19. Hépatite E « Centre National de Référence VHA VHE [Internet]. [cité janv 2018]. Disponible sur: <http://www.cnrvha-vhe.org/?cat=7>
 20. Ankcorn MJ, Tedder RS. Hepatitis E: the current state of play. *Transfus Med*. 2017;27(2):84-95.
 21. Lapa D, Capobianchi M, Garbuglia A. Epidemiology of Hepatitis E Virus in European Countries. *Int J Mol Sci*. 2015;16(10):25711-43.
 22. Murrison LB, Sherman KE. The Enigma of Hepatitis E Virus. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;13(8):484-91.
 23. Mondiale de la Santé Organisation. Epidémies d'hépatite E d'origine hydrique: identification, enquête et contrôle. 2016;
 24. The Lancet. Growing concerns of hepatitis E in Europe. *The Lancet*. 2017;390(10092):334.
 25. Données épidémiologiques / Hépatite E / Hépatites virales / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité janv 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatites-virales/Hepatite-E/Donnees-epidemiologiques>

26. Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C, Saune K, Arnaud C, Pelletier B, et al. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology*. 2016;63(4):1145-54.
27. Données épidémiologiques / Hépatite E / Zoonoses / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité janv 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Zoonoses/Hepatite-E/Donnees-epidemiologiques>
28. Santé publique France. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, Surveillance de l'hépatite E en France, 2002-2016 [Internet]. 2018 [cité mars 2019]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/28/pdf/2018_28.pdf
29. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia N-S, Ijaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. *The Lancet*. 2012;379(9835):2477-88.
30. Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Transmission of Hepatitis E Virus in Developing Countries. *Viruses*. 2016;8(9):20.
31. Hakim MS, Wang W, Bramer WM, Geng J, Huang F, de Man RA, et al. The global burden of hepatitis E outbreaks: a systematic review. *Liver Int*. 2017;37(1):19-31.
32. 2015-Rap-Act-année-dexercice-VHE-VHA-v02-08-2016-AMRA.pdf [Internet]. [cité janv 2018]. Disponible sur: <http://www.cnrvha-vhe.org/wp-content/uploads/2012/03/2015-Rap-Act-ann%C3%A9e-dexercice-VHE-VHA-v02-08-2016-AMRA.pdf>
33. Spaccaferri G. Cas groupés d'infections par le virus de l'hépatite E. Auvergne, 2015. *Santé publique France*; 2016 p. 31.
34. Pavio N, Doceul V, Bagdassarian E, Johne R. Recent knowledge on hepatitis E virus in Suidae reservoirs and transmission routes to human. *Vet Res* [Internet]. 2017;48. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5696788/>
35. Donnelly MC, Scobie L, Crossan CL, Dalton H, Hayes PC, Simpson KJ. Review article: hepatitis E—a concise review of virology, epidemiology, clinical presentation and therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(2):126-41.
36. Izopet J, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, Mansuy J-M, Kamar N, Abravanel F. HEV and transfusion-recipient risk. *Transfus Clin Biol*. 2017;24(3):176-81.
37. Charcuterie corse : le figatellu | Cuisinez Corse [Internet]. [cité févr 2018]. Disponible sur: <http://www.cuisinez-corse.com/charcuterie-corse-figatellu/>
38. CorsicaWeb. La charcuterie Corse | Spécialités Corses [Internet]. [cité févr 2018]. Disponible sur: <http://www.mycorsica.com/fr/bon-plan-corse/32-la-charcuterie-corse/>
39. Figatellu. In: Wikipédia [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Figatellu&oldid=136684400>

40. Said B, Ijaz S, Kafatos G, Booth L, Thomas HL, Walsh A, et al. Hepatitis E Outbreak on Cruise Ship. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(11):1738-44.
41. Johne R, Trojnar E, Filter M, Hofmann J. Thermal Stability of Hepatitis E Virus as Estimated by a Cell Culture Method. *Appl Environ Microbiol.* 2016;82(14):4225-31.
42. Huang F, Li Y, Yu W, Jing S, Wang J, Long F, et al. Excretion of infectious hepatitis E virus into milk in cows imposes high risks of zoonosis. *Hepatology.* 2016;64(2):350-9.
43. Domanović D, Tedder R, Blümel J, Zaaijer H, Gallian P, Niederhauser C, et al. Hepatitis E and blood donation safety in selected European countries: a shift to screening? *Eurosurveillance* [Internet]. avr 2017;22(16). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5404480/>
44. European Medicines Agency - [Internet]. [cité févr 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500209354&mid=WC0b01ac058009a3dc
45. Al-Sadeq DW, Majdalawieh AF, Nasrallah GK. Seroprevalence and incidence of hepatitis E virus among blood donors: A review. *Rev Med Virol.* 2017;27:e1937.
46. Sehgal R, Patra S, David P, Vyas A, Khanam A, Hissar S, et al. Impaired monocyte-macrophage functions and defective toll-like receptor signaling in hepatitis E virus-infected pregnant women with acute liver failure. *Hepatology.* 2015;62(6):1683-96.
47. Risk factors for vertical transmission of hepatitis E virus infection - Sharma - 2017 - *Journal of Viral Hepatitis - Wiley Online Library* [Internet]. [cité janv 2018]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doc-distant.univ-lille2.fr/doi/10.1111/jvh.12730/full>
48. Yugo DM, Meng X-J. Hepatitis E Virus: Foodborne, Waterborne and Zoonotic Transmission. *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10(10):4507-33.
49. Kumar A, Sharma S, Kar P, Agarwal S, Ramji S, Husain SA, et al. Impact of maternal nutrition in hepatitis E infection in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(5):885-95.
50. Yang C, Yu W, Bi Y, Long F, Li Y, Wei D, et al. Increased oestradiol in hepatitis E virus-infected pregnant women promotes viral replication. *J Viral Hepat.* 2018;25(6):742-51.
51. Prabhu SB, Gupta P, Durgapal H, Rath S, Gupta SD, Acharya SK, et al. Study of cellular immune response against Hepatitis E Virus (HEV). *J Viral Hepat.* 2011;18(8):587-94.
52. Musette P, Auckbur IA, Begon É. Immunité innée : Expression cutanée et fonction des récepteurs Toll-like. *médecine/sciences.* 1 2006;22(2):149-52.
53. Bongrand P. Physiologie des cellules monocytaires, macrophagiques et dendritiques. *Wwwem-Premiumcomdatatraitessa13-60100* [Internet]. janv 2014 [cité janv 2019];

Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/867949/resultatrecherche/10>

54. Le Foie et les Voies biliaires : Anatomie [Internet]. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse. 2014 [cité janv 2019]. Disponible sur: <http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/anatomie-foie.html>
55. Leclercq I-A, Sempoux C. Histophysiologie du foie. Wwwem-Premiumcomdatatraitesfo07-54296 [Internet]. 2018 [cité janv 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1207082/resultatrecherche/15>
56. Maitre M, Klein C. Métabolismes hépatiques. Wwwem-Premiumcomdatatraitesfo07-71495 [Internet]. 2015 [cité janv 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1022635/resultatrecherche/20>
57. OMS | Qu'est-ce que l'hépatite? [Internet]. WHO. [cité févr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/features/qa/76/fr/>
58. Aggarwal R. Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Res.* 2011;161(1):15-22.
59. Ducancelle A, Pichard E, Lunel-Fabiani F. Hépatites aiguës virales non alphabétiques. Wwwem-Premiumcomdatatraitesfo07-59748 [Internet]. déc 2012 [cité janv 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/760334/resultatrecherche/2>
60. La « Jaunisse »: l'Ictère [Internet]. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse. 2014 [cité janv 2019]. Disponible sur: <http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/signes-symptomes/ictere.html>
61. Pariante A. Cholestase chez l'adulte. Wwwem-Premiumcomdatatraitesfo07-59785 [Internet]. août 2017 [cité janv 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1137816/resultatrecherche/1>
62. PHOSPHATASES ALCALINES, sang [Internet]. Site CHU. [cité janv 2019]. Disponible sur: https://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_498233/fr/phosphatases-alkalines-sang
63. Les Dosages sanguins liés aux maladies hépatiques [Internet]. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse. 2014 [cité janv 2019]. Disponible sur: <http://www.centre-hepato-biliaire.org/soin-traitement/examens/dosage-sanguin.html>
64. Dr Muscari, Pr Suc, Pr Fourtanier. Conduite à tenir devant un ictère [Internet]. Service de Chirurgie Digestive, CHU Rangueil; [cité févr 2019]. Disponible sur: http://www.dufmcepp.ups-tlse.fr/app_scom/scom_fichier/repertoire/090709120608.pdf
65. Brissot P, Ropert-Bouchet M, Troadec M-B, Lorho R, Guyader D, Loréal O. Exploration biologique hépatique. *EMC - Hépatologie.* 2007;2(4):1-6.

66. Roux O, Francoz C, Durand F. Insuffisance hépatique aiguë. Wwwem-Premiumcomdatatraitestfo07-86152 [Internet]. oct 2018 [cité févr 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1249033/resultatrecherche/2>
67. Ichai P. Insuffisance hépatique aiguë sévère et hépatite fulminante. Wwwem-Premiumcomdatatraitestmtm-54651 [Internet]. août 2017 [cité févr 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1139597/resultatrecherche/3>
68. Buffet C. Élévation des transaminases en hépatologie. Wwwem-Premiumcomdatatraitestmtm-66061 [Internet]. juin 2014 [cité févr 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/901484/resultatrecherche/1>
69. van der Eijk AA, Pas SD, de Man RA. Hepatitis E virus: A potential threat for patients with liver disease and liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(2):143-50.
70. Chauhan A, Dilawari JB, Chawla YK, Jameel S, Kaur U, Ganguly NK. Hepatitis E virus transmission to a volunteer. *The Lancet.* 1993;341(8838):149-50.
71. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus - Kamar - 2016 - *Liver International* - Wiley Online Library [Internet]. [cité janv 2018]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doc-distant.univ-lille2.fr/doi/10.1111/liv.13037/full>
72. argumentaire_hepatite_e_.pdf [Internet]. [cité févr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-07/dir152/argumentaire_hepatite_e_.pdf
73. Fujiwara S, Yokokawa Y, Morino K, Hayasaka K, Kawabata M, Shimizu T. Chronic hepatitis E: a review of the literature. *J Viral Hepat.* 2014;21(2):78-89.
74. Pischke S, Hartl J, Pas SD, Lohse AW, Jacobs BC, Van der Eijk AA. Hepatitis E virus: Infection beyond the liver. *J Hepatol.* 2017;66(5):1082-95.
75. Feng Z. Causation by HEV of extrahepatic manifestations remains unproven. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2016;36(4):477-9.
76. GuillainBarre-FRfrPub834.pdf [Internet]. [cité févr 2018]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/GuillainBarre-FRfrPub834.pdf>
77. Ortiz Torres M, Mesfin FB. Brachial Plexitis (Parsonage Turner Syndrome, Brachial Neuropathy, Brachial Radiculitis). In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448114/>
78. Kamar N, Izopet J, Cintas P, Garrouste C, Uro-Coste E, Cointault O, et al. Hepatitis E Virus-Induced Neurological Symptoms in a Kidney-Transplant Patient with Chronic Hepatitis. *Am J Transplant.* 2010;10(5):1321-4.

79. Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ, Hayashi PH, Protiva P, Kleiner DE, et al. Acute Hepatitis E Infection Accounts for Some Cases of Suspected Drug-Induced Liver Injury. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1665-72.e1-9.
80. INPES - L'hépatite A [Internet]. [cité févr 2019]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/hepatites/hepatite-A.asp>
81. Izopet J, Lhomme S, Abravanel F, Roque A-M, Kamar N. Le virus de l'hépatite E. *Presse Médicale*. 2015;44(3):328-32.
82. Sultan Khuroo M, Kamili S, Yousuf Dar M, Moecklii R, Jameel S. Hepatitis E and long-term antibody status. *The Lancet*. 1993;341(8856):1355.
83. Servant-Delmas A, Abravanel F, Lefrère J-J, Lionnet F, Hamon C, Izopet J, et al. New insights into the natural history of hepatitis E virus infection through a longitudinal study of multitransfused immunocompetent patients in France. *J Viral Hepat*. 2016;23(7):569-75.
84. Abravanel F, Goutagny N, Joffray R, Eichenlaub E, Baron S, Aversenq A, et al. Performance characteristics of the VIDAS® ANTI-HEV IgM and IgG assays. *J Clin Virol*. 2019;112:10-4.
85. HEPATITIS E [Internet]. [cité févr 2018]. Disponible sur: http://www.ystwt.cn/HEV_french.html
86. HEV_ELISA_Wantai_Eurobio_presentation.pdf [Internet]. [cité févr 2018]. Disponible sur: http://www.eurobio.fr/images/Image/File/FLYER%20-%20DESCRIPTIFS%20PRODUITS/HEV_ELISA_Wantai_Eurobio_presentation.pdf
87. Kit ELISA - sérologie HEV [Internet]. Eurobio. [cité févr 2018]. Disponible sur: http://www.eurobio.fr/kits-elisa-wantai-hev-pxl-267_269_246.html
88. Chionne P, Madonna E, Pisani G, Taffon S, La Rosa G, Candido A, et al. Evaluation of rapid tests for diagnosis of acute hepatitis E. *J Clin Virol*. 2016;78:4-8.
89. Reverse Transcription Applications [Internet]. [cité févr 2018]. Disponible sur: <https://www.thermofisher.com/br/en/home/life-science/cloning/cloning-learning-center/invitrogen-school-of-molecular-biology/rt-education/reverse-transcription-applications.html>
90. Trémeaux P, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, Peron J-M, Alric L, Kamar N, et al. Performance of an antigen assay for diagnosing acute hepatitis E virus genotype 3 infection. *J Clin Virol*. 2016;79:1-5.
91. Dalton HR, Kamar N. Treatment of hepatitis E virus. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(6):639-44.
92. Pubchem. ribavirin [Internet]. [cité janv 2018]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/37542>

93. Substances Ribavirine - VIDAL Evidal [Internet]. [cité févr 2018]. Disponible sur: <https://evidal.vidal.fr/substance/details/18579/ribavirine.html>
94. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité févr 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0285461.htm>
95. Kamar N, Izopet J, Tripon S, Bismuth M, Hillaire S, Dumortier J, et al. Ribavirin for Chronic Hepatitis E Virus Infection in Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 2014;370(12):1111-20.
96. Ikram A, Hakim MS, Zhou J, Wang W, Peppelenbosch MP, Pan Q. Genotype-specific acquisition, evolution and adaptation of characteristic mutations in hepatitis E virus. *Virulence.* 2018;9(1):121-32.
97. Todt D, Gisa A, Radonic A, Nitsche A, Behrendt P, Suneetha PV, et al. In vivo evidence for ribavirin-induced mutagenesis of the hepatitis E virus genome. *Gut.* 2016;65(10):1733-43.
98. COPEGUS 200 mg cp pellic - VIDAL Evidal [Internet]. [cité janv 2018]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/copegus_200_mg_cp_pellic-20318-fertilite_grossesse_allaitement.html
99. Antiviral therapy in chronic hepatitis E: a systematic review - Peters van Ton - 2015 - *Journal of Viral Hepatitis* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 12 févr 2018]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doc-distant.univ-lille2.fr/doi/10.1111/jvh.12403/full>
100. Liste des maladies à déclaration obligatoire / Maladies à déclaration obligatoire / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité févr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire>
101. Les toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité févr 2018]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-toxi-infections-alimentaires-collectives-tiac>
102. OMS | Hépatite E [Internet]. WHO. [cité févr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/fr/>
103. Le figatellu cru continue de faire des victimes en Paca [Internet]. [cité févr 2018]. Disponible sur: <https://www.corsematin.com/article/article/le-figatelli-cru-continue-de-faire-des-victimes-en-paca>
104. MIC2009sa0101.pdf [Internet]. [cité févr 2018]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC2009sa0101.pdf>

105. L'hépatite E [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2013 [cité févr 2018]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/l-hepatite-e>
106. L'hépatite E : certains aliments à risque | Alim'agri [Internet]. [cité févr 2018]. Disponible sur: <http://agriculture.gouv.fr/lhepatite-e-certains-aliments-risque>
107. Figatellu Bio - Isula Bio [Internet]. [cité févr 2018]. Disponible sur: <https://fr.openfoodfacts.org/produit/2406111070525/figatellu-bio-isula-bio>
108. Fiche_Hepatite_E.pdf [Internet]. [cité janv 2018]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Fiche_Hepatite_E.pdf
109. Wu X, Chen P, Lin H, Hao X, Liang Z. Hepatitis E virus: Current epidemiology and vaccine. *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(10):2603-10.
110. wer9018.pdf [Internet]. [cité févr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2015/wer9018.pdf?ua=1>
111. Vaccin chinois contre l'hépatite E : l'OMS envisag... - MesVaccins.net [Internet]. [cité 22 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/6914-vaccin-chinois-contre-l-hepatite-e-l-oms-envisage-son-utilisation-en-cas-d-epidemie-dans-un-pays-en-developpement>
112. Phase **IV** Clinical Trial of Recombinant Hepatitis E Vaccine (Hecolin®) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité févr 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02189603>
113. Effectiveness Trial to Evaluate Protection of Pregnant Women by Hepatitis E Vaccine in Bangladesh. - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité févr 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02759991>
114. A Study on the Recombinant Hepatitis E Vaccine (Escherichia Coli) (Accelerated Vaccination Schedule) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité févr 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03168412>
115. A Phase **IV** Clinical Trial of the Recombinant Hepatitis E Vaccine (Escherichia Coli)(the Chronic Hepatitis B Patients) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité févr 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02964910>
116. A Phase **IV** Clinical Trial of the Recombinant Hepatitis E Vaccine (Escherichia Coli)(Coadministration With Recombinant Hepatitis B Vaccine) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité févr 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02584543>
117. Cao Y-F, Tao H, Hu Y-M, Shi C-B, Wu X, Liang Q, et al. A phase 1 randomized open-label clinical study to evaluate the safety and tolerability of a novel recombinant hepatitis E vaccine. *Vaccine*. 2017;35(37):5073-80.

118. Wen J, Behloul N, Dai X, Dong C, Liang J, Zhang M, et al. Immunogenicity difference between two hepatitis E vaccines derived from genotype 1 and 4. *Antiviral Res.* 2016;128:36-42.
119. Fiche-de-prelevement-CNR-VHE-2.pdf [Internet]. [cité janv 2018]. Disponible sur: <http://www.cnrvha-vhe.org/wp-content/uploads/2016/09/Fiche-de-prelevement-CNR-VHE-2.pdf>

TABLEAU DES FIGURES :

FIGURE N°1 : La famille des <i>Hepeviridae</i>	21
FIGURE N°2 : Arbre phylogénétique des différents génotypes du virus de l'hépatite E basé sur une partie de la séquence nucléotidique codant la protéine de capsid	22
FIGURE N°3 : Représentation tridimensionnelle de la capsid virale du Virus de l'Hépatite E (VHE).....	23
FIGURE N°4 : Virions (A) et capsides vides (B) du virus de l'hépatite E issus de selle vus en microscopie électronique.....	24
FIGURE N°5 : Structure cristallisée de la capsid virale du virus de l'hépatite E (<i>virus like particle</i>).....	25
FIGURE N°6 : Organisation génomique et protéines du virus de l'hépatite E	26
FIGURE N°7 : Les différents domaines fonctionnels prédits de la réplicase virale codée par l'ORF1	27
FIGURE N°8 : Modèle proposé pour l'entrée du VHE	32
FIGURE N°9 : Schéma proposé du cycle du VHE	34
FIGURE N°10 : Distribution géographique des génotypes 1 à 4 du VHE	35
FIGURE N°11 : Résumé des caractéristiques épidémiologiques de l'hépatite E selon les régions du monde	38
FIGURE N°12 : En vert, les pays sensibles aux épidémies d'hépatite E d'origine hydrique.....	39
FIGURE N°13 : Cas d'hépatite E (n = 275) sur une période de 6 mois : classement selon le sexe et l'âge des personnes atteintes lors de l'épidémie du Cachemire en 1978	41
FIGURE N°14 : Répartition de l'hépatite E selon le niveau d'endémicité	42
FIGURE N°15 : Séroprévalence anti-VHE chez les donneurs de sang d'après un diaporama de Jacques Izopet présenté à la journée nationale de lutte contre les hépatites virales le 2 juin 2015	47

FIGURE N°16 : Nombre de personnes testées et nombre de cas d'hépatite E diagnostiqués par an en France métropolitaine entre 2002 et 2016	48
FIGURE N°17 : Les différents modes de transmission du virus de l'hépatite E	51
FIGURE N°19 : Différents modes de transmission zoonotique du virus de l'hépatite E .	56
FIGURE N°20 : Circulation du VHE entre les humains, les réservoirs animaux, les autres hôtes et l'environnement	58
FIGURE N°21 : Figatelli.....	60
FIGURE N°22 : Schéma potentiellement de la cascade de contamination de l'eau pour les génotypes 3 et 4.....	62
FIGURE N°23 : Evolution de l'estradiol, de la progestérone et de l'hCG au cours de la grossesse, ceci est mis en correspondance avec le nombre d'hospitalisation à Delhi durant l'épidémie de 1954 - 1955	70
FIGURE N°24 : Schéma montrant les différences entre les TLR et les macrophages/monocytes et leurs réponses dans les hépatites E évoluant vers la guérison et les insuffisances hépatiques aiguës (ALF = <i>acute liver failure</i>)	72
FIGURE N°25 : Nombre de cas lors de l'épidémie au Cachemire en 1978 – 1979	73
FIGURE N°26 : Résumé des formes cliniques et évolutions possibles lors d'une infection par le VHE	90
FIGURE N°27 : Cinétique d'apparition des marqueurs biologiques lors d'une infection par le VHE	92
FIGURE N°28 : Principe de la RT-PCR	98
FIGURE N°29 : Diagnostic de l'hépatite E aiguë	101
FIGURE N°30 : Molécule de ribavirine (C₈H₁₂N₄O₅) en vision plane et en 3D.....	106
FIGURE N°31 : Logigramme de proposition de traitement de l'hépatite E chronique chez un patient greffé, inspiré d'une figure de Dalton et Kamar.....	114
FIGURE N°32 : Etiquette de figatellu	120
FIGURE N°33 : Hecolin®	123

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018 / 2019.

Nom : DEPRET
Prénom : Elise

Titre de la thèse : L'hépatite E

Mots-clés : hépatite, virus de l'hépatite E, VHE

Résumé :

L'hépatite E est une maladie du foie provoquée par le virus de l'hépatite E (VHE). Découvert dans les années 80, on sait aujourd'hui qu'il pose un problème de santé publique planétaire. Une mortalité plus élevée chez les femmes enceintes est observée dans les pays en développement où la transmission a lieu surtout par le biais de l'eau. Une transmission zoonotique a également été mise en évidence, elle a lieu notamment dans les pays industrialisés.

Le VHE provoque généralement une hépatite aiguë mais chez certaines populations particulières, l'hépatite E peut se chroniciser et dégénérer en fibrose voire cirrhose. Des manifestations extra-hépatiques peuvent avoir lieu, en particulier des troubles neurologiques.

La ribavirine est une molécule utilisée pour traiter cette maladie. Cependant, aucun traitement n'a d'autorisation de mise sur le marché pour l'hépatite E. Un vaccin est disponible en Chine.

Membres du jury :

Présidente :

Madame ALIOUAT Cécile-Marie, Maître de Conférences en parasitologie,
Faculté de Pharmacie de Lille

Membres extérieurs :

Madame DRABIK Catherine, Docteur en Pharmacie, Waziers

Madame SALINGUE Sophie, Docteur en Pharmacie, D.E.S. de Biologie
Médicale, Lille