



**HAL**  
open science

## L'hépatite E : Nouveautés depuis l'an 2000

Nicolas Thomassin

► **To cite this version:**

Nicolas Thomassin. L'hépatite E : Nouveautés depuis l'an 2000. Sciences pharmaceutiques. 2011.  
hal-01739047

**HAL Id: hal-01739047**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739047v1>**

Submitted on 20 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1**

**2011**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**L'hépatite E : Nouveautés depuis l'an 2000**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 Mars 2011

Pour obtenir

**Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

Par Monsieur **Nicolas Thomassin**

Né le 16 Août 1984 à Saint-Dié-des-Vosges

**Membres du Jury**

Président : Professeur Christophe Gantzer

Juges : Mme Véronique Venard, MCU-PH, laboratoire de Virologie, CHU Nancy  
Mr Fabien Mathieu, Médecin généraliste  
Mlle Fadila Chergui, Pharmacien

**UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2010-2011**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Bertrand RIHN

**Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Mobilité ERASMUS et Communication**

Francine KEDZIEREWICZ

**Hygiène Sécurité**

Laurent DIEZ

**Responsable de la filière Officine :**

Francine PAULUS

**Responsables de la filière Industrie :**

Isabelle LARTAUD,  
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement :  
Pharmaceutique Hospitalier**

Jean-Michel SIMON

**DOYEN HONORAIRE**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES  
HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**ASSISTANT HONORAIRE**

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

## ENSEIGNANTS

### PROFESSEURS

Gilles AULAGNER .....	Pharmacie clinique
Alain BAGREL .....	Biochimie
Jean-Claude BLOCK .....	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON .....	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE .....	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL.....	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER .....	Microbiologie environnementale
Max HENRY .....	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU .....	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE .....	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD .....	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR .....	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER .....	Biochimie
Pierre LEROY .....	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT .....	Pharmacie galénique
Alain MARSURA .....	Chimie thérapeutique
Patrick MENU .....	Physiologie
Jean-Louis MERLIN.....	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS .....	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN .....	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON .....	Economie de la santé, législation pharmaceutique

### MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS .....	Parasitologie
Mariette BEAUD .....	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT .....	Communication et santé
Isabelle BERTRAND .....	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN .....	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX .....	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER .....	Chimie Physique
Cédric BOURA.....	Physiologie
Igor CLAROT .....	Chimie analytique
Joël COULON .....	Biochimie
Sébastien DADE.....	Bio-informatique
Dominique DECOLIN .....	Chimie analytique
Béatrice DEMORE.....	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU .....	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY.....	Chimie thérapeutique
François DUPUIS .....	Pharmacologie
Raphaël DUVAL .....	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE .....	Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ.....	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI .....	Toxicologie
Stéphane GIBAUD .....	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT .....	Chimie organique
Frédéric JORAND .....	Santé et environnement
Olivier JOUBERT.....	Toxicologie, sécurité sanitaire

**FACULTE DE PHARMACIE****P R E S E N T A T I O N**

Francine KEDZIEREWICZ .....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT .....	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI .....	Hématologie biologique
Christophe MERLIN .....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU .....	Pharmacognosie
Maxime MOURER .....	Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS .....	Informatique
Christine PERDICAKIS .....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO .....	Pharmacologie
Virginie PICHON .....	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER .....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY .....	Santé publique
Gabriel TROCKLE .....	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER .....	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU .....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI .....	Pharmacie galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER .....

Sémiologie

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD .....

Anglais

**Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois  
(Pharmacie - Odontologie)**

Anne-Pascale PARRET .....

Directeur

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**De** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**De** exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES  
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

A notre Président et Directeur de thèse,

Monsieur Christophe Gantzer  
Professeur de virologie  
Faculté de Pharmacie

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse,  
Qu'il trouve en ce travail l'assurance de notre profonde gratitude.

A nos juges,

Madame Véronique Venard  
MCU-PH, laboratoire de Virologie, CHU Nancy

Que nous remercions pour nous avoir fait l'honneur de participer à ce jury,  
Nous l'assurons de notre respect.

Monsieur Fabien Mathieu  
Médecin généraliste

Qui nous fait l'honneur de juger cette thèse,  
Nous lui adressons nos plus sincères remerciements.

Mademoiselle Fadila Chergui  
Pharmacien

Qui nous fait l'honneur de juger cette thèse,  
Qu'elle trouve ici toute notre reconnaissance.

*A mes parents,*

Pour m'avoir soutenu tout au long de ce travail,

*A Sarah,*

Sans qui cette thèse ne serait encore qu'à l'état de projet ...

*A mes amis,*

Sans qui mes années d'études n'auraient pas eu la même saveur...

## **Abréviations**

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

ARN : Acide Ribo Nucléique

CNR VHE : Centre National de Recherche sur le Virus de L'Hépatite E

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

OMS : Organisation des Nation Unies

ORF : Open Reading Frame (Cadre de Lecture Ouvert)

PACA : région Provence Alpes Côte d'Azur

PCR : Polymerase Chain Reaction

PVD : Pays en Voie de Développement

VHE : Virus de l'Hépatite E

# SOMMAIRE

Introduction .....	page 1
<b>1. DESCRIPTION DU VIRUS .....</b>	<b>page 3</b>
1.1. L'histoire de l'hépatite E et sa place par rapport aux autres hépatites virales .....	page 3
1.1.1. Historique des découvertes et des recherches effectuées sur le VHE	
1.1.2. L'hépatite E parmi les autres hépatites virales	
1.2. Structure .....	page 4
1.2.1. Description	
1.2.2. Génome	
1.2.3. Classification	
1.2.4. Les différents génotypes et sous-types	
1.3. Multiplication .....	page 14
1.3.1. Mécanisme	
1.3.2. Remarque sur la fiabilité de ce mécanisme	
1.4. Résistance et survie du virus .....	page 15
1.4.1. La température	
1.4.2. Les agents physiques et chimiques	
1.4.3. Résistance dans l'environnement	
1.5. Détection du virus dans l'environnement.....	page 17
1.5.1. L'inoculation à un hôte sensible	
1.5.2. La culture cellulaire	
1.5.3. La RT-PCR	
1.5.4. Les méthodes immunologiques	
1.5.5. La microscopie électronique	

## 2. CLINIQUE, TECHNIQUES DE DETECTION ET DIAGNOSTIC .....page 22

### 2.1. Clinique .....page 22

#### 2.1.1. Pathogenèse d'une infection par le VHE

##### 2.1.1.1. Physiopathologie

##### 2.1.1.2. Origine et aspect des lésions

##### 2.1.1.3. Apparition des différents marqueurs

#### 2.1.2. Les différentes formes d'hépatite E

##### 2.1.3. Cas de la femme enceinte

##### 2.1.4. Passage à la chronicité

### 2.2. Diagnostic.....page 30

#### 2.2.1. Diagnostic direct : la RT-PCR

#### 2.2.2. Diagnostic indirect

##### 2.2.2.1. Détection des IgG

##### 2.2.2.2. Détection des IgM

##### 2.2.2.3. Test d'avidité

### 2.3. Algorithme diagnostique pour l'hépatite E .....page 33

## 3. EPIDEMIOLOGIE (HORS FRANCE) .....page 35

### 3.1. Répartition des différents génotypes à travers le monde .....page 35

### 3.2. L'épidémiologie dans les pays en voie de développement .....page 37

#### 3.2.1. Mode de transmission

##### 3.2.1.1. Transmission oro-fécale

##### 3.2.1.2. Transmission mère-enfant

##### 3.2.1.3. Transmission parentérale

##### 3.2.1.4. Transmission par les eaux « récréationnelles »

#### 3.2.2. Etude de la répartition des cas

##### 3.2.2.1. Selon la géographie

##### 3.2.2.2. Selon l'âge

##### 3.2.2.3. Selon le sexe

3.2.3. Influence de la saison sur l'épidémiologie de l'hépatite E en zone d'endémie	
3.2.4. Quelques épidémies	
3.2.5. Facteurs de risque	
3.3. Epidémiologie dans les pays développés	.....page 50
3.3.1. Mode de transmission	
3.3.1.1. Réservoir du virus	
3.3.1.2. Organes cibles de l'hépatite E chez le porc	
3.3.1.3. Présence du VHE dans la viande de porc	
3.3.1.4. Impact du mode de préparation des aliments sur la survie du virus	
3.3.1.5. Conclusion sur la désignation des porcs comme réservoirs de VHE	
3.3.1.6. Autres espèces susceptibles d'être vecteurs de l'hépatite E	
3.3.1.7. Quelques études affirmant le rôle des aliments carnés dans le transmission du VHE	
3.3.2. Etude de la répartition des cas :	
3.3.2.1. Selon la géographie :	
3.3.2.1.1. En Europe	
3.3.2.1.2. Dans les autres pays développés	
3.3.2.2. Selon l'âge et le sexe	
4. L'HEPATITE E EN FRANCE	.....page 58
4.1. Augmentation du nombre de cas recensés en France chaque année	.....page 58
4.2. En ce qui concerne les cas autochtones	.....page 61
4.2.1. Répartition selon le sexe et l'âge des différents cas d'hépatite E autochtones diagnostiqués en France	
4.2.2. La répartition géographique de l'hépatite E autochtone en France	
4.3. En ce qui concerne les cas importés	.....page 64
4.4. Séroprévalence	.....page 64
4.5. Facteurs de risques	.....page 66
4.5.1. A propos des cas autochtones	
4.5.1.1. Selon le mode de vie des personnes	
4.5.1.2. Influence de l'état de santé des personnes infectées par le VHE	
4.5.2. A propos des cas importés	
4.6. Création du CNR-VHE	.....page 68

- 4.6.1. Les missions des CNR
  - 4.6.1.1. La mission d'expertise
  - 4.6.1.2. La mission de surveillance épidémiologique
  - 4.6.1.3. La mission d'alerte
  - 4.6.1.4. La mission de conseil
- 4.6.2. Questionnaire d'investigation de cas
- 4.6.3. Edition d'un rapport annuel d'activité

## 5. PROPHYLAXIE .....page 71

### 5.1. Les mesures collectives .....page 71

#### 5.1.1. Vis-à-vis des ressources en eaux

##### 5.1.1.1. La production d'eau potable

##### 5.1.1.2. Le traitement des eaux usées

#### 5.1.2. Vis-à-vis des aliments

### 5.2. Les mesures individuelles .....page 74

#### 5.2.1. Conseils aux voyageurs

##### 5.2.1.1. Traitement de l'eau de consommation

###### 5.2.1.1.1. La clarification de l'eau

###### 5.2.1.1.2. L'ébullition

###### 5.2.1.1.3. Les sels d'argent

###### 5.2.1.1.4. Les dérivés chlorés

###### 5.2.1.1.5. L'iode

###### 5.2.1.1.6. La microfiltration

###### 5.2.1.1.7. La conservation de l'eau traitée

###### 5.2.1.1.8. Récapitulatif des divers moyens de traitement des eaux de boissons

#### 5.2.1.2. Les aliments

#### 5.2.1.3. Lavage des mains

#### 5.2.2. Conseils aux mangeurs de viandes et charcuteries

#### 5.2.3. Conseils aux femmes enceintes

### 5.3. La vaccination .....page 81

## Conclusion .....page 83

# LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

## Liste des figures :

<b>Figure 1 :</b> Résumé des caractéristiques du VHE	5
<b>Figure 2 :</b> Virus de l'hépatite E en immunomicroscopie électronique	6
<b>Figure 3 :</b> Morphologie de VHE obtenue par reconstruction informatique	7
<b>Figure 4 :</b> Différents domaines du génome du virus de l'hépatite E	9
<b>Figure 5 :</b> Arbre phylogénétique des virus de l'hépatite E	11
<b>Figure 6:</b> Arbre phylogénétique établi à partir de l'analyse de 189 paires de bases de la région ORF2 du VHE	13
<b>Figure 7 :</b> Réplication du virus de l'hépatite E	15
<b>Figure 8 :</b> Représentation schématique de l'infection par le VHE chez le porc	18
<b>Figure 9 :</b> Physiopathologie du virus de l'hépatite E dans l'organisme	23
<b>Figure 10 :</b> Apparition des différents marqueurs de l'infection par le VHE	25
<b>Figure 11 :</b> Présence des particules virales dans le sang au cours d'une hépatite E	26
<b>Figure 12 :</b> Différentes voies possibles de développement d'une hépatite E	27
<b>Figure 13 :</b> Dosage d'un anticorps par la technique Elisa en sandwich	31
<b>Figure 14 :</b> Algorithme diagnostique pour l'hépatite E	34
<b>Figure 15 :</b> Répartition des différents génotypes chez les humains	36
<b>Figure 16 :</b> Répartition des différents génotypes chez les porcs	37
<b>Figure 17 :</b> Transmission oro-fécale du virus de l'hépatite E	38
<b>Figure 18 :</b> Répartition des pays où seuls des cas sporadiques sont authentifiés et de ceux touchés par les épidémies	42
<b>Figure 19 :</b> Répartition selon l'âge des cas d'hépatite E au cours d'épidémie (à gauche) et lors de cas sporadiques (à droite)	44
<b>Figure 20 :</b> Carte d'Afrique indiquant les différents pays où des épidémies d'hépatite E ont été recensées	47
<b>Figure 21 :</b> Zone principalement touchée par le VHE en Ouganda	48
<b>Figure 22 :</b> <i>Corbicula japonica</i>	55

<b>Figure 23</b> : Répartition par tranches d'âge des cas d'hépatite E sporadiques dans les pays industrialisés	57
<b>Figure 24</b> : Evolution du nombre de cas rapportés par le CNR depuis 2002	59
<b>Figure 25</b> : Evolution du nombre d'échantillons adressés au CNR depuis 2002	60
<b>Figure 26</b> : Répartition des 24 cas autochtones recensés par le CNR en 2006	62
<b>Figure 27</b> : Répartition des 90 cas autochtones recensés par le CNR en 2007	63
<b>Figure 28</b> : Différentes étapes de la production d'eau potable	72
<b>Figure 29</b> : Formule de l'hypochlorite de sodium	76
<b>Figure 30</b> : Formule de la Chloramine T	77
<b>Figure 31</b> : Formule du dichloro-isocyanurate de sodium	77

## Liste des tableaux :

<b>Tableau 1 :</b> Séroprévalence en milieu rural et urbain en Inde	43
<b>Tableau 2 :</b> Séroprévalence chez les donneurs de sang en Iran	45
<b>Tableau 3 :</b> Liste non exhaustive des épidémies significatives	49
<b>Tableau 4:</b> Séroprévalence de l'hépatite E chez différentes espèces animales dans plusieurs pays	54
<b>Tableau 5:</b> Données démographiques des cas d'hépatites E en 2007 et 2008	61
<b>Tableau 6:</b> Séroprévalence pour le VHE selon l'âge et la situation géographique	65
<b>Tableau 7:</b> Facteurs de risque en France	66
<b>Tableau 8:</b> Récapitulatif des différents moyens de se prémunir contre le VHE	79

## INTRODUCTION

L'existence de l'hépatite E n'a été mise en évidence qu'en 1983 par les expériences de Balayan : ce dernier avait alors démontré l'existence d'un agent infectieux entraînant des hépatites aiguës, lequel n'était pas un virus d'hépatite déjà connu. Et ce n'est qu'au début des années 90 que la caractérisation moléculaire du VHE a eu lieu, suite au séquençage de son génome [Reyes et al, 1990].

La première épidémie d'hépatite E a été établie comme étant celle de 1955 en Inde, grâce à la conservation, à l'époque, des sérums de certains malades.

Pendant des années, cette hépatite était une maladie des pays en voie de développement, classiquement liée au péril fécal. La plupart du temps, les épidémies étaient liées au mélange des eaux usées et des eaux de consommation, ceci à cause de la mauvaise qualité des infrastructures. Des cas d'épidémies étaient décrits en Amérique latine, en Afrique et en Asie. Parallèlement, des cas importés par les voyageurs étaient décrits dans les pays riches. Aujourd'hui, l'OMS considère que le VHE est l'une des causes principales d'hépatite aiguë chez l'adulte, dans les pays sous-développés ou en voie de développement [Pattanayak, 1986]. La recherche n'en est pas moins restée confidentielle, et ce pour deux raisons : la première, par le fait que cette maladie touche dans l'immense majorité des cas les pays pauvres, la deuxième, parce que l'hépatite E est la plupart du temps bénigne.

Ce n'est qu'en 1997, aux Etats-Unis, qu'ont été décrits les premiers cas d'hépatite E autochtones, c'est-à-dire survenant chez des personnes n'ayant pas voyagé dans des pays en zone d'endémie. Depuis lors, le nombre de cas d'hépatite E autochtones décrites dans les pays industrialisés n'a cessé d'augmenter, si bien que le virus de l'hépatite E est à présent considéré comme un virus émergent.

En 2002, les autorités sanitaires françaises ont décidé la création du CNR VHE, devant l'augmentation du nombre des cas d'hépatites E autochtones.

Des travaux de recherches ont été mis en place pour découvrir le mode de contamination expliquant les cas autochtones.

Aujourd'hui, il s'avère que la source de contamination est alimentaire dans la plupart des cas, ou liée à la consommation d'eau non surveillée biologiquement.

## 1. DESCRIPTION DU VIRUS

### 1.1. L'histoire de l'hépatite E et sa place par rapport aux autres hépatites virales

#### 1.1.1. Historique des découvertes et des recherches effectuées sur le VHE

Ce n'est qu'en 1983 que Mikhaïl S. Balayan, médecin Russe, fit la démonstration expérimentale de l'existence d'un agent d'hépatite non A-non B transmissible par voie orale. Il ingéra un extrait de selles purifié d'une personne atteinte de l'hépatite en question, lors d'une épidémie dans la région de Tachkent en Ouzbékistan. Il put ainsi visualiser dans ses propres selles des particules d'allure virale en immunomicroscopie électronique, agglutinées par son propre sérum de convalescent. Un modèle animal de l'infection a pu être mis au point par l'inoculation de ces particules à des macaques cynomolgus (*Macaca fascicularis*), encore appelés macaques crabiers [Balayan et al, 1983].

A la suite de ces expériences, le virus fût baptisé virus de l'hépatite E.

C'est en 1990 que le génome du VHE fut cloné et séquencé [Reyes et al, 1990].

#### 1.1.2. L'hépatite E parmi les autres hépatites virales

Les hépatites virales peuvent être classées en deux groupes distincts selon leur mode de transmission :

- Il y a tout d'abord les hépatites à transmission parentérale et sexuelle dont les deux représentantes principales sont les hépatites B et C. La première fut caractérisée en 1965 et la seconde en 1990. L'hépatite D, moins connue, a quant à elle été découverte en 1977.

- Il y a également les hépatites à transmission orofécale, dont fait partie l'hépatite E, aux côtés de l'hépatite A caractérisée en 1972.

Parallèlement à cette classification, un deuxième type de classement peut être mis en œuvre selon le passage possible ou non à la chronicité. Ces deux classements se recoupent clairement :

- Hépatites avec passage possible à la chronicité : hépatites B et C
- Hépatites sans passage à la chronicité : hépatites A et E

## 1.2. Structure

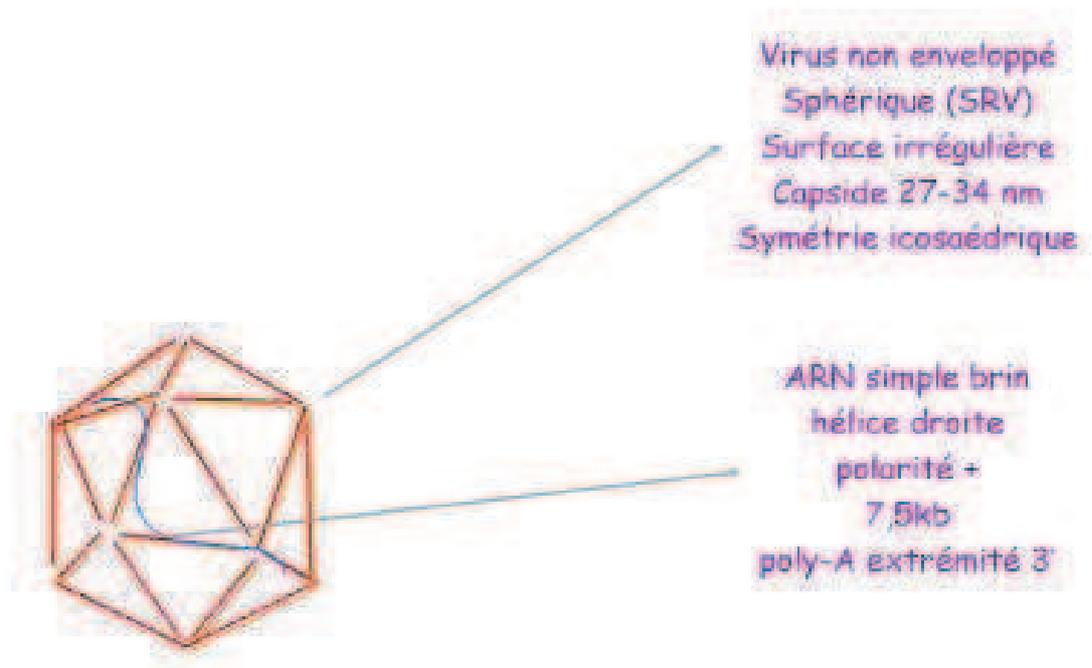
### 1.2.1. Description

C'est un virus non enveloppé à ARN monocaténaire de 7,2 à 7,5 kb. Il possède une capsidie icosaédrique de 27 à 34 nm de diamètre (figure 1), constituée par une seule protéine de 660 acides aminés, associée en 60 exemplaires [Bihl et Negro, 2010]. Cette protéine de capsidie interagit avec l'ARN grâce à son extrémité NH<sub>2</sub>, probablement pour participer à l'encapsidation du virus [Surjit et al, 2004].

Le VHE possède un coefficient de sédimentation de 183 S.

Sa densité en gradient de tartrate de potassium / glycérol est de 1,29 g/cm<sup>3</sup> et de 1,35 à 1,40g/cm<sup>3</sup> en gradient de chlorure de césium [Bradley et al, 1988].

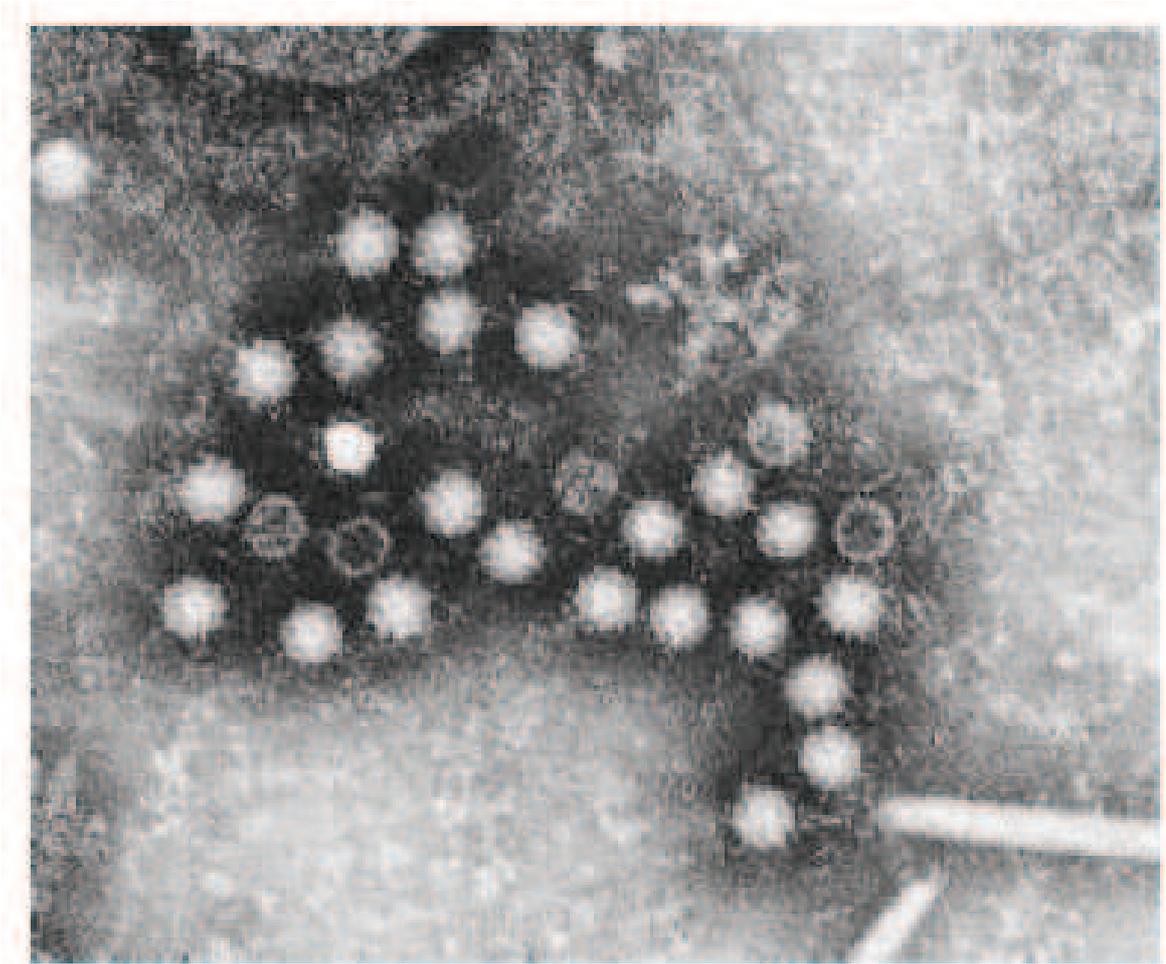
En microscopie électronique il présente une forme sphérique avec des spicules et des indentations [Tam et al, 1991] (figure 2).



**Figure 1** : Résumé des caractéristiques du VHE

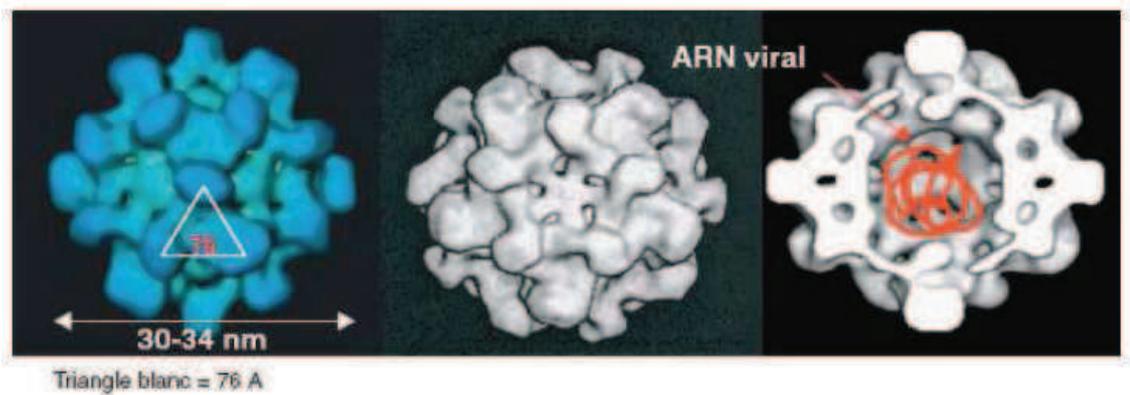
Différentes caractéristiques du VHE,  
virus à ARN + non enveloppé à symétrie icosaédrique.

[site internet n°1]



**Figure 2 : Virus de l'hépatite E en immunomicroscopie électronique**  
Les particules virales ont été agrégées avec un anti-sérum convalescent  
Coloration négative à l'acide phosphotungstique; x163 300  
[Castera & Pawlotsky, 2001]

La structure du VHE a pu être modélisée par informatique comme nous pouvons le voir sur la figure 3. Cette présentation permet en particulier de montrer les spicules et les indentations et de faire une synthèse des différentes caractéristiques du VHE.



**Figure 3** : Morphologie de VHE obtenue par reconstruction informatique

Modélisation du VHE en 3D

[Xing et al, 1999 ; Pavio et al, 2006 ; Pauli & Blümel, 2009]

La capside joue un rôle protecteur pour l'ARN et permet la liaison du virus avec un récepteur spécifique de la cellule hôte. [Emerson et al, 2001 ; He et al, 2008].

### 1.2.2. Génome

Le VHE est un virus possédant un ARN de 7,2 à 7,5 kb. Les séquences sont connues, disponibles sur Internet via Genbank, sous le numéro LO8816.

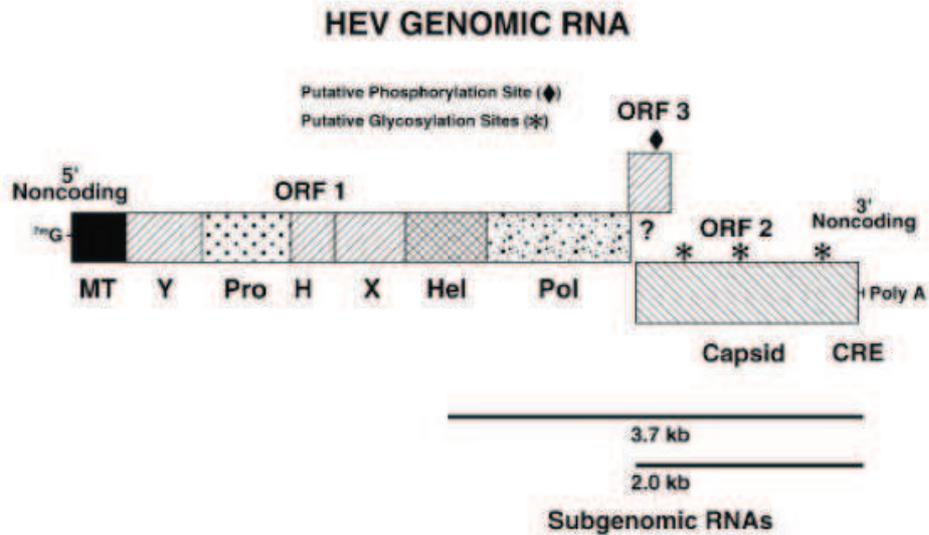
Le génome est divisé en 3 cadres de lecture, partiellement chevauchants (figure 4) :  
ORF 1, ORF 2 et ORF 3.

- ORF 1 code une protéine de 186 kDa qui sera ensuite clivée en plusieurs protéines non structurales

#### De l'extrémité 5' à 3' :

- une méthyltransférase
  - un domaine Y de fonction encore inconnue
  - une région riche en proline, qui contient une région hypervariable
  - une protéase de type papainelike protéase
  - un domaine X de fonction toujours inconnue
  - une ARN hélicase
  - et enfin une ARN polymérase
- ORF 2 code la protéine de la capsid, mesurant 660 acides aminés et qui est glycosylée.
  - ORF 3 code une protéine de 123 résidus d'acides aminés dont le rôle est encore inconnu [Graff et al, 2006], mais qui pourrait servir à l'ancrage au cytosquelette des hépatocytes [Castera & Pawlotsky, 2001], jouer un rôle dans des fonctions d'assemblage de la nucléocapside ou encore réguler la réplication virale [site internet n°2].

Toutes ces protéines ont des propriétés antigéniques [Tam et al, 1991].



**Avec :**

**MT : Méthyl transférase**

**Y : Domaine Y**

**Pro : Cystéine protéase papaine-like**

**H : Domaine H**

**X : Domaine X**

**Hel : Hélicase**

**Pol : ARN polymérase ARN-dépendante**

**Capsid : Capside**

**CRE : Elément cis-réactif**

**Figure 4 :** Différents domaines du génome du virus de l'hépatite E

Localisation des différents gènes avec les protéines qu'ils codent.

ORF = Open Reading Frame (cadre de lecture ouvert)

[Purcell & Emerson, 2008]

### 1.2.3. Classification

L'histoire de la classification du VHE n'est pas simple. Il a tout d'abord été classé dans la famille des *Calciviridae*, genre *Hepevirus*, au vu des ses caractéristiques physico-chimiques et génomiques. Il a ensuite été retiré de cette famille en raison de différences trop importantes [Purcell, 1996 ; Kabrane-Lazizi, 1999]. Depuis 2002, le VHE est classé dans la famille des *Hepeviridae*, genre *hepevirus*, dont il est le seul représentant [Van Regenmortel, 2002].

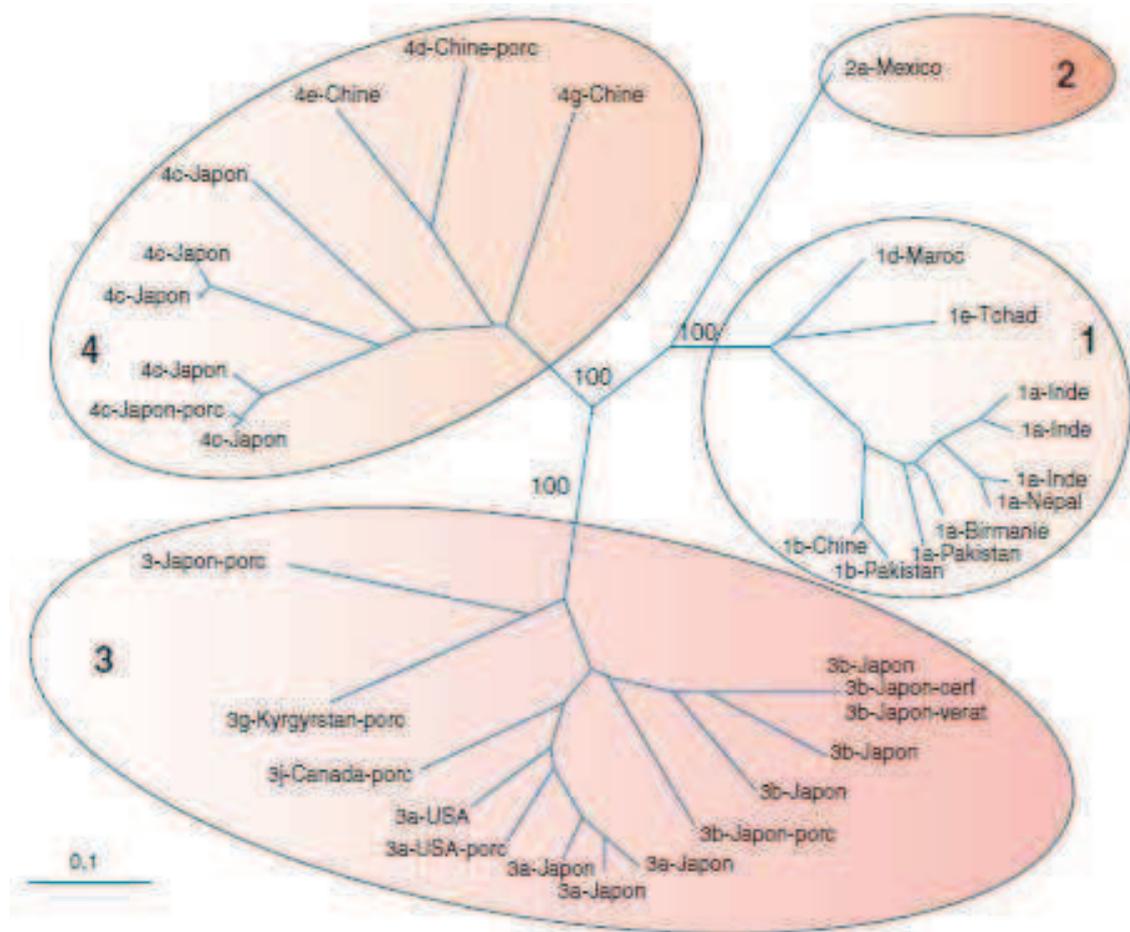
La classification est basée sur la comparaison génétique du génome à ARN : ainsi, on distingue différents génotypes et sous-types.

### 1.2.4. Les différents génotypes et sous-types

Généralement, l'arbre phylogénétique (figure 5) est réalisé à partir d'une séquence de 470 nucléotides de la région ORF 1 du génome du virus de l'hépatite E. La longueur des différentes branches est proportionnelle au degré d'homologie entre les séquences, il est ainsi possible de distinguer 5 génogroupes différents. Seuls 4 génotypes ont été représentés sur la figure 5 car le cinquième génotype est strictement aviaire. Or, ORF1 est l'une des régions du VHE la plus conservée : la diversité génétique observée grâce à l'analyse des ORF1 est donc moins importante que ce qu'elle est en réalité.

Les 5 génotypes du virus de l'hépatite E mis en évidence ont de 72 à 77% d'homologie en nucléotides sur la région ORF1 (figure 5) [Pavio et al, 2008]. Ces 5 génotypes se nomment génotype 1, 2, 3, 4, 5.

Lorsque l'on nomme un virus, le chiffre qui apparaît en premier correspond au génotype, la lettre en minuscule qui suit indique le sous-type, et le pays qui suit éventuellement indique celui dans lequel la souche a été identifiée pour la première fois.



**Figure 5** : Arbre phylogénétique des virus de l'hépatite E

Différents génotypes du VHE, hormis le génotype 5 (strictement aviaire).

Les différentes souches sont regroupées selon le degré d'homologie d'une région de 470 nucléotides du cadre ORF1.

[Péron & Mansuy, 2009]

Les sous-types, quant à eux, présentent une homologie en nucléotides comprise entre 85 et 90% sur l'ORF1.

Le génotype 1 compte 5 sous-types : 1a, 1b, 1c, 1d et 1e

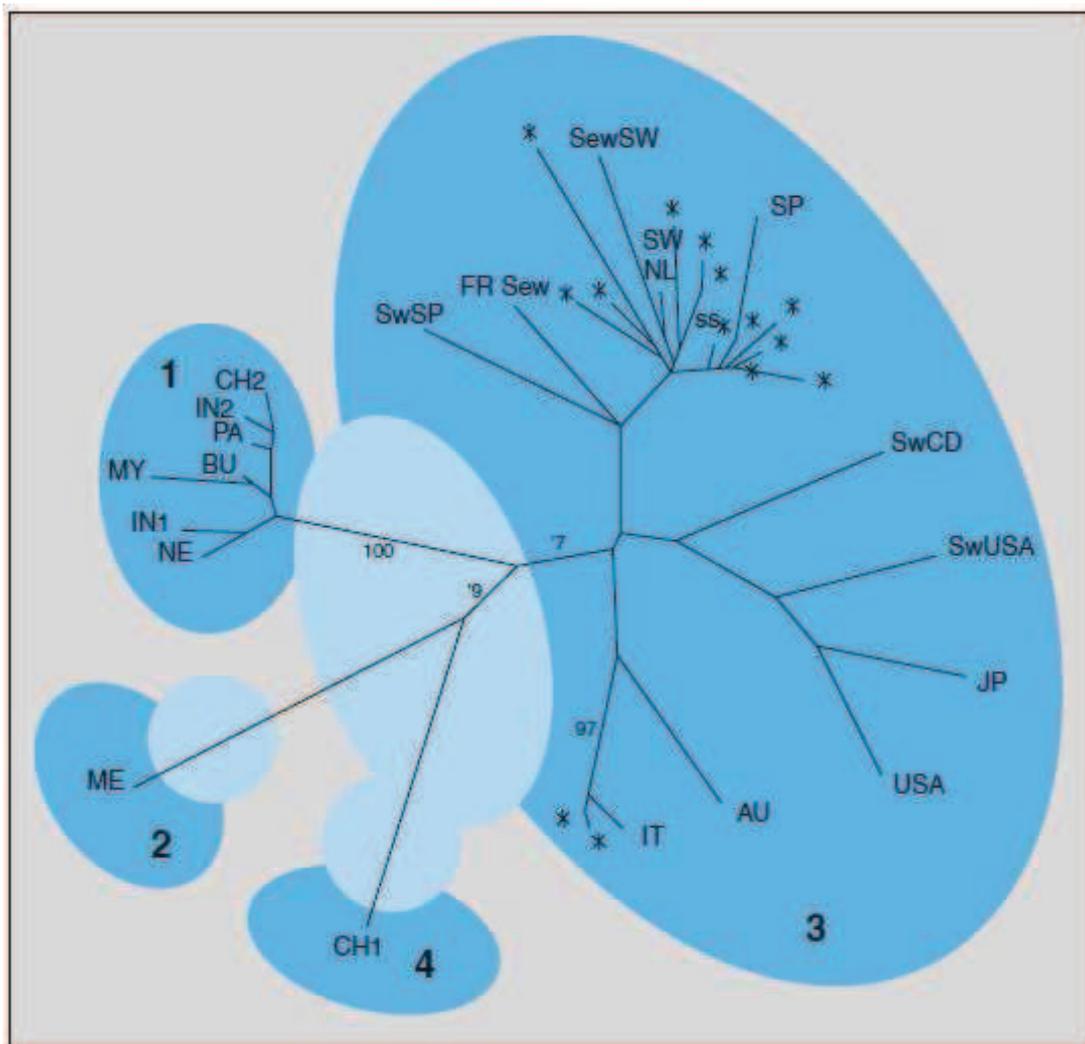
Le génotype 2 compte 2 sous-types : 2a et 2b

Le génotype 3 compte 10 sous-types : 3a à 3j

Le génotype 4 compte 7 sous-types : 4a à 4g

On peut se demander pourquoi la diversité en sous-type chez les génotypes 3 et 4 est bien supérieure à celle des génotypes 1 et 2 : cette question reste encore non élucidée. Une hypothèse serait que la réplication du virus dans le réservoir animal, à faible niveau, favoriserait la diversité génétique. Ce sont les génotypes 3 et 4 qui sont le plus représentés chez les animaux [Pavio et al, 2008 ; Nicand et al, 2009].

L'ORF2 est souvent préférée pour la réalisation d'arbres phylogénétiques. Elle code la protéine de la capsid qui est la cible du système immunitaire de l'hôte. Cette région est le siège de mutations rapides qui permettent au VHE d'échapper au système immunitaire de l'hôte. Les arbres phylogénétiques créés grâce à ORF2 (figure 6) seront donc plus complexes que celui donné dans la figure 5 qui se basait sur l'ORF1.



**Figure 6:** Arbre phylogénétique établi à partir de l'analyse  
de 189 paires de bases de la région ORF2 du VHE

Autriche (AU), Birmanie (BU), Chine (CH1, CH2), Inde (IN1, IN2), Italie (IT), Japon (JP), Mexique (ME), Myanama (MY), Nepal (NE), Pakistan (PA), Espagne (SP), Etats-Unis (USA), porc Etats-Unis (sw USA), porc Canada (sw CD), porc Pays-Bas (Sw NL), porc Espagne (sw SP), Espagne eaux d'égouts (sewSP), France eaux d'égouts (sew FR).

[Péron et al, 2006]

En pratique, un arbre hybride des deux précédents est utilisé par les chercheurs.

Pour se rapprocher encore plus de la réelle diversité génétique, le mieux est de se baser directement sur des génomes entiers. On obtient alors un arbre phylogénétique différent formé à partir de plusieurs séquences complètes.

Cette diversité génétique est courante chez les virus à ARN. Ces derniers sont soumis à un taux de mutation important à cause de leurs enzymes de réplication (ARN Polymérase ARN dépendantes) peu fiables. Au fil du temps, les différences s'accumulent, ce qui induit une croissance de leur variabilité génétique [Van Cuyck, 2005]. C'est grâce à cette variabilité que le saut de la barrière d'espèce peut s'envisager.

### 1.3. Multiplication

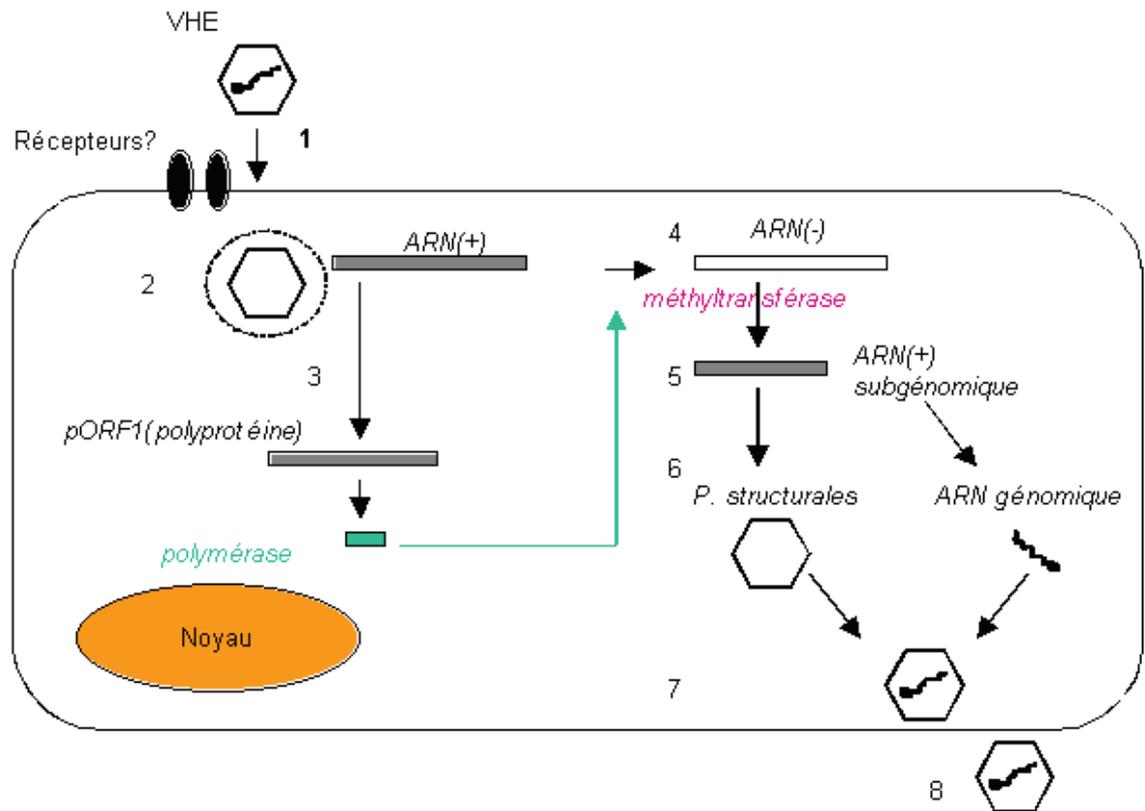
#### 1.3.1. Mécanisme

La réplication a été étudiée à partir de modèles expérimentaux construits avec des macaques et des chimpanzés [site internet n°2], et a été également en partie extrapolée de la réplication d'autres virus à ARN monobrin de polarité positive qui étaient mieux connus [Péron & Mansuy, 2009].

La réplication du VHE se déroule principalement dans les hépatocytes, même s'il peut exister des sites de réplication extra-hépatiques : cela a été démontré chez le singe Rhésus et chez le porc [Kawai et al, 1999 ; Williams et al, 2001]. Les sites de réplication extra-hépatiques, qui ont été caractérisés de façon expérimentale chez le porc, s'avèrent être l'intestin grêle, le colon, et les tissus lymphatiques [site internet n°2].

Une fois le virus entré dans la cellule, il subit une décapsidation. L'ORF1 est alors traduit en une polyprotéine de nature enzymatique, non structurale, qui sera ensuite clivée pour libérer les différentes protéines. L'ARN polymérase va pouvoir jouer son rôle et donc synthétiser, à partir de l'ARN<sup>+</sup>, un brin d'ARN<sup>-</sup>. A partir de ce dernier seront synthétisés l'ARN génomique et l'ARN subgénomique de polarité +. C'est à partir de cet ARN subgénomique que vont être traduites les protéines structurales (figure 7).

L'ARN génomique va ensuite être encapsidé puis libéré de la cellule infectée.



**Figure 7 :** Réplication du virus de l'hépatite E

- 1 : entrée dans l'hépatocyte, 2 : décapsidation, 3 : traduction de l'ORF1,  
 4 : synthèse de brin d'ARN-, 5 : synthèse d'ARN+ subgénomique,  
 6 : synthèse des protéines structurales, 7 : assemblage du provirion,  
 8 : relargage du virus à l'extérieur

[site internet n°2]

#### 1.4. Résistance et survie du virus dans l'environnement

Avant d'aborder la notion de résistance du VHE face à différents traitements, il faut tout d'abord parler d'un problème méthodologique.

L'évaluation de la survie de ce virus nécessite de connaître l'infectiosité du virus avant et après traitement. Or, une limite technique complique l'interprétation des données que nous allons voir un peu plus loin.

L'état infectieux d'un virus ne peut s'estimer que par inoculation sur des systèmes cellulaires ou par l'administration à un hôte sensible. Pour le VHE, la culture cellulaire est délicate voire impossible dans la majorité des cas. L'administration d'un échantillon dont l'infectiosité n'est pas connue à un cobaye ne permet d'apprécier l'infectiosité de cet échantillon que de manière qualitative : l'influence d'un traitement quelconque sur un échantillon contenant des virus actifs ne sera donc pas mesurée.

Les techniques moléculaires restent les seules possibilités pour détecter le virus, or ces techniques ne présument nullement de la viabilité du virus : elles ne permettent que de préciser s'il y a ou non présence d'ARN dans l'échantillon.

L'infectiosité d'un échantillon ne peut être déduite du résultat de la PCR, même si celle-ci est quantitative comme l'est la RT-PCR en temps réel (voir plus loin), puisque cette technique va amplifier aussi bien l'ARN des virus inactivés que celui des virus actifs.

Les résultats concernant la survie du virus doivent donc être interprétés avec prudence.

#### 1.4.1. La température

In vitro, le virus de l'hépatite E montre une certaine fragilité lors de cycles de congélation-décongélation. Il est stable dans l'azote liquide (-195°C). Cependant, on peut le détecter par amplification génique après plus de 10 ans de congélation à -20°C [Grandadam, 2004].

Si l'on compare la résistance à la chaleur du VHE à celle d'autres virus entériques, on s'aperçoit que le VHE est moins résistant que la plupart d'entre eux : ainsi, il tolère des températures de 5 à 10°C moindres que le VHA. La plupart des souches (95%) du virus de l'hépatite E sont inactivées en 15 minutes par une température de 60°C. Il est assez stable à 4°C [AFSSA, 2007].

Ainsi, un autoclavage à 120°C permet de détruire à coup sûr le VHE.

#### 1.4.2. Les agents physiques et chimiques

Le VHE est sensible aux rayons ultraviolets et infrarouges [Purcell, 1996 ; AFSSA, 2007 ; Balayan, 1997].

La résistance du VHE aux agents chimiques, comme celle envers les agents physiques, est moindre pour le VHE que le VHA. Cependant il est neutralisé par les mêmes produits : chlore, hypochlorite de sodium, glutaraldéhyde 2%, ozone à 0,25 mg/l durant 20 minutes, iode, sels d'argent.

#### 1.4.3. Résistance dans l'environnement

Le VHE est relativement résistant au milieu extérieur comme tous les virus entériques non enveloppés.

Les particules virales peuvent résister à l'acidité de l'estomac, aux sucs biliaires [site internet n°2].

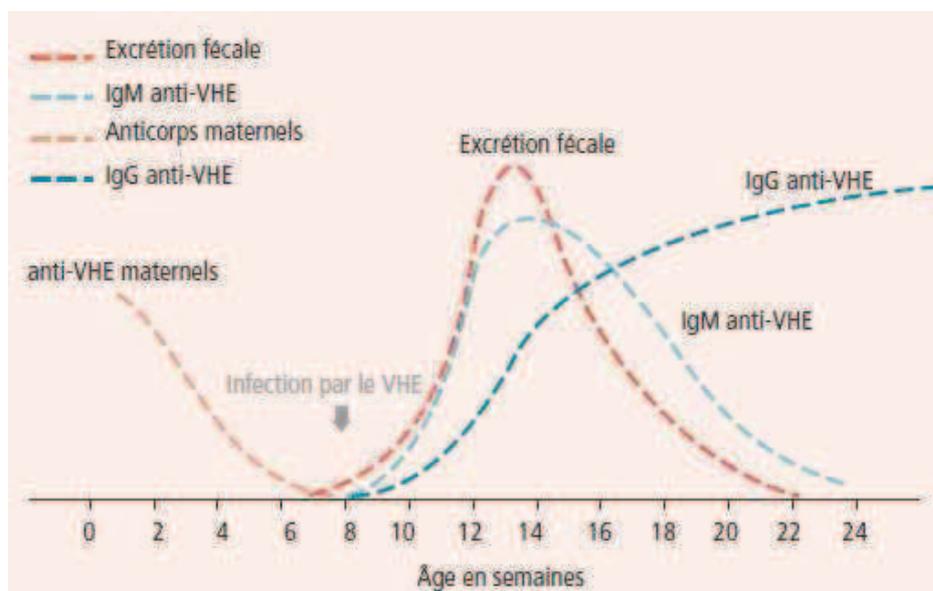
#### 1.5. Détection du virus dans l'environnement

La recherche du VHE dans les aliments ou dans l'environnement se fait par amplification génique (RT-PCR). Cependant, l'amplification génique ne va montrer que la présence d'ARN de VHE, sans pour autant préjuger de l'état du virus dans le milieu. Ainsi, un virus inactivé par les agressions extérieures (UV, oxydation, chaleur...) sera amplifié par RT-PCR et l'échantillon sera considéré comme positif pour le VHE, alors qu'il ne présentait aucun pouvoir pathogène vis-à-vis de l'hépatite E [AFSSA, 2007].

La seule méthode pouvant affirmer le pouvoir pathogène d'un échantillon est, outre l'inoculation à un cobaye, la culture sur cellules dont nous avons déjà parlé mais qui reste encore théorique.

### 1.5.1. L'inoculation à un hôte sensible

Cette méthode consiste à inoculer un échantillon dont on ne connaît pas l'infectiosité à un animal sensible, puis d'observer ensuite après la période d'incubation si des lésions caractéristiques ou des modifications de marqueurs biologiques de la maladie apparaissent. Ainsi, chez le porc, on observe un pic d'excrétion fécale de VHE et un autre d'IgM anti-VHE au alentours de la 13<sup>ème</sup> semaine après la contamination, puis une augmentation progressive des IgG anti-VHE (figure 8). Il est également possible de réaliser une RT-PCR sur le foie du porc.



**Figure 8 :** Représentation schématique de l'infection par le VHE chez le porc

[Bouwknegt, 2009]

Cette méthode simple en théorie compte cependant plusieurs défauts. Ainsi, l'inoculation à des animaux est complexe (autorisations) et coûteuse. De plus, non l'avons déjà vu, cette méthode ne donne que des résultats qualitatifs, donc on ne peut pas savoir quelle est la charge virale de l'échantillon.

Chez le porc, l'hépatite E infecte surtout les animaux jeunes, lorsque la chute de l'immunité maternelle survient, au cours du sevrage. La contamination se fait par voie orofécale aux alentours de la dixième semaine, et le virus est fortement excrété par les selles entre la deuxième et la huitième semaine de l'infection, comme nous pouvons le voir sur la figure n°7.

### 1.5.2. La culture cellulaire

La seule manière de s'assurer que le résultat positif d'une PCR reflète bien la présence de virus viable dans l'échantillon, et non pas uniquement celle de son ARN, est, outre l'inoculation à un animal, la culture *in vitro*.

Au début des années 90, des cellules pulmonaires embryonnaires humaines ont été utilisées et se sont montrées infectables. Cependant, elles n'excrétaient aucune particule virale dans le milieu extracellulaire et ne montraient pas de signe de cytotoxicité [Huang et al, 1995].

Quelques années plus tard, une équipe américaine a utilisé des hépatocytes prélevés à des primates préalablement infectés par un inoculum de VHE de génotype 1. Ces cellules ont été le siège de réplication du VHE et excrétaient de l'ARN viral dans le milieu extracellulaire [Tam et al, 1997]. Le principal problème de cette technique est le recours aux primates dont l'utilisation est très réglementée.

Une équipe chinoise a effectué une étude sur des cellules de carcinome pulmonaire humain (cellule A549) : les chercheurs rapportent avoir obtenu une réplication virale avec excrétion de néoparticules virales dans le milieu extracellulaire. Cependant, cette étude n'a jamais pu être reproduite [Huang et al, 1999].

Actuellement, les lignées PLC/PRF/5 et HepG2/C3A, issues de tumeurs humaines, sont les modèles privilégiés pour les recherches sur la culture du VHE [Emerson et al, 2006]. Néanmoins, les résultats obtenus le sont à partir de souches virales humaines, et ne sont donc pas transposables à des études chez le porc, qui est pourtant l'animal le plus mis en cause dans la transmission de l'hépatite E. De ce fait, il n'existe pas encore de modèle *in vitro* chez le porc.

Ainsi, pour évaluer l'infectiosité d'un échantillon alimentaire qui serait positif à la PCR, aucune méthode n'est satisfaisante. Une équipe française travaille actuellement à l'élaboration d'un modèle performant : elle utilise des hépatocytes de porcs nouveau-nés, cultivés dans un milieu avec facteurs de croissance. Les cultures sont ensuite infectées par des suspensions de VHE. La réplication est suivie par PCR sur le milieu

extracellulaire. La présence de virus néoformés dans le milieu extracellulaire est suggérée par la mise en évidence de protéines virales.

En résumé, il convient de dire que la culture *in vitro* du VHE n'est pas simple et qu'il y a encore beaucoup de recherche à effectuer.

### 1.5.3. La RT-PCR

Cette technique est la plus utilisée pour mettre en évidence le VHE, mais nous l'avons déjà dit, elle ne permet pas de définir l'état infectieux du virus.

La RT-PCR est une technique de biologie moléculaire qui consiste à multiplier de l'ARN à partir d'amorces, de nucléotides et de polymérase. Ces produits sont soumis, dans un réacteur, à des cycles de température qui permettent la synthèse de nouvel ARN en grande quantité.

Dans un premier temps, l'étape de dénaturation permet aux deux brins de l'ARN de se séparer afin que les polymérases puissent s'y hybrider, en vue de l'élongation à partir des bases contenues dans le milieu : c'est le premier cycle. Nous avons à présent le double d'ARN dans le milieu. Les autres cycles sont identiques et leur multiplication permet d'obtenir une grande quantité de l'ARN de départ. Cette technique est ce que l'on appelle une technique qualitative puisqu'elle ne permet pas de mesurer la quantité de départ d'ARN.

La RT-PCR en temps réel utilise le même principe mis à part qu'un marqueur fluorescent lié à l'ARN néosynthétisé permet de suivre l'augmentation de la quantité de ce dernier en temps réel.

Ainsi, plus l'échantillon de départ est riche en ARN, moins il faudra de cycles pour atteindre le seuil de positivité. Une gamme d'étalonnage, donc créée à partir d'échantillons de concentrations connues, permet de mesurer précisément la teneur en ARN du prélèvement (voir Annexe 1), ce qui en fait une technique quantitative.

#### 1.5.4. Les méthodes immunologiques

Il s'agit ici de fixer sur le virus des anticorps marqués de différentes manières (par exemple par l'immunofluorescence). Cette technique n'est pas très sensible et de fait n'est pas beaucoup utilisée pour mettre en évidence un virus.

#### 1.5.5. La microscopie électronique

La microscopie électronique, qu'elle soit à balayage ou à transmission n'est pas non plus une technique suffisante pour être utilisée en routine. Elle ne peut s'envisager que pour la détection dans les selles. La reconnaissance morphologique du virus n'est pas aisée et le diagnostic doit donc être associé à une autre technique plus spécifique.

## 2. CLINIQUE ET DIAGNOSTIC

### 2.1. Clinique

#### 2.1.1. Pathogenèse d'une infection par le VHE

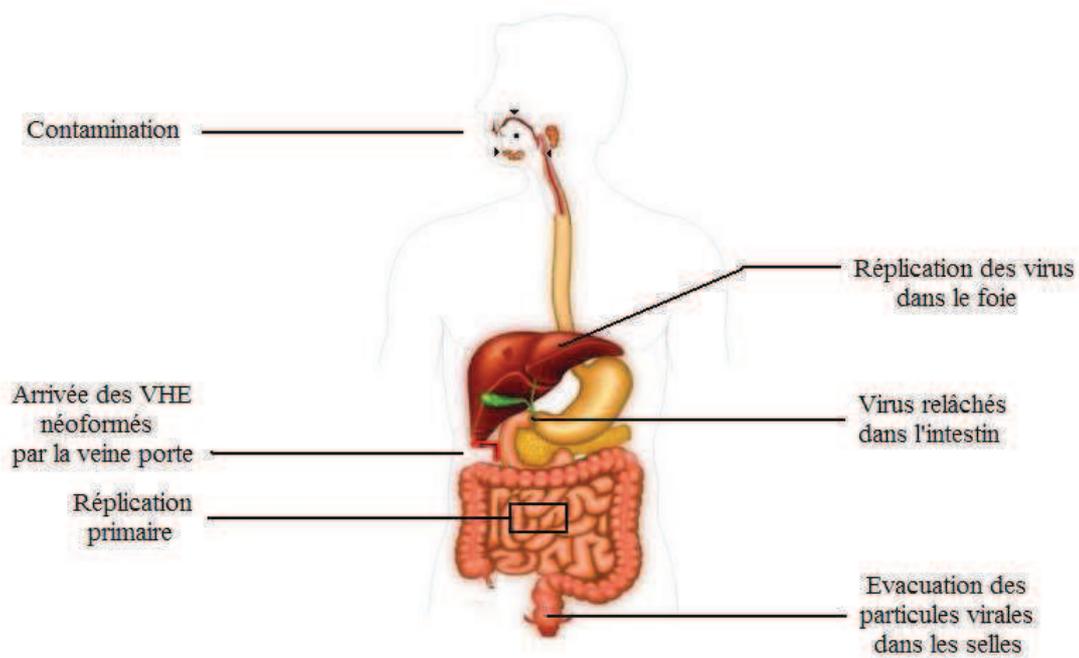
##### 2.1.1.1. Physiopathologie

Le début de la maladie commence dans l'immense majorité des cas par une contamination orale, même si, nous le verrons par la suite, de rares cas de contaminations parentérales ont été décrits.

Absorbé le long du tractus intestinal, le VHE se réplique probablement au niveau de l'intestin, ce dernier devenant de fait un site de réplication primaire. Les néo particules virales rejoindraient la circulation sanguine, et notamment la veine porte, par laquelle les virus arriveraient au niveau du foie [Péron & Mansuy, 2009].

Ensuite, les virus suivent le schéma de réplication présenté précédemment (figure 6), au niveau du cytoplasme des hépatocytes et probablement aussi dans celui des cellules épithéliales biliaires.

Les virus nouvellement synthétisés sont ensuite déversés dans l'intestin par les canalicules biliaires pour être rejetés dans les selles (figure 9) [Péron & Mansuy, 2009].



**Figure 9** : Physiopathologie du virus de l'hépatite E dans l'organisme

#### 2.1.1.2. Origine et aspect des lésions

C'est la réponse immunitaire induite par la présence du VHE dans le sang qui serait la cause de la cytolysé hépatique chez l'hôte, et non pas le virus directement [Péron & Mansuy, 2009].

Au cours de la grande épidémie indienne des années 1955-56, de nombreuses données histologiques ont été recueillies. Ces données ont permis de classer les lésions hépatiques en deux groupes, qui sont également valables pour les cas autochtones [Péron & Mansuy, 2009] :

- Les formes cholestasiques, qui représentent environ 60% des cas, et où une prolifération cholangiolaire est associée à un infiltrat inflammatoire polymorphe des espaces portes et des lobules.
- Les autres formes, qui associent une nécrose hépatocytaire focale avec ballonnisation et corps acidophiles à un infiltrat inflammatoire lobulaire portal [Péron et al, 2007].

### 2.1.1.3. Apparition des différents marqueurs

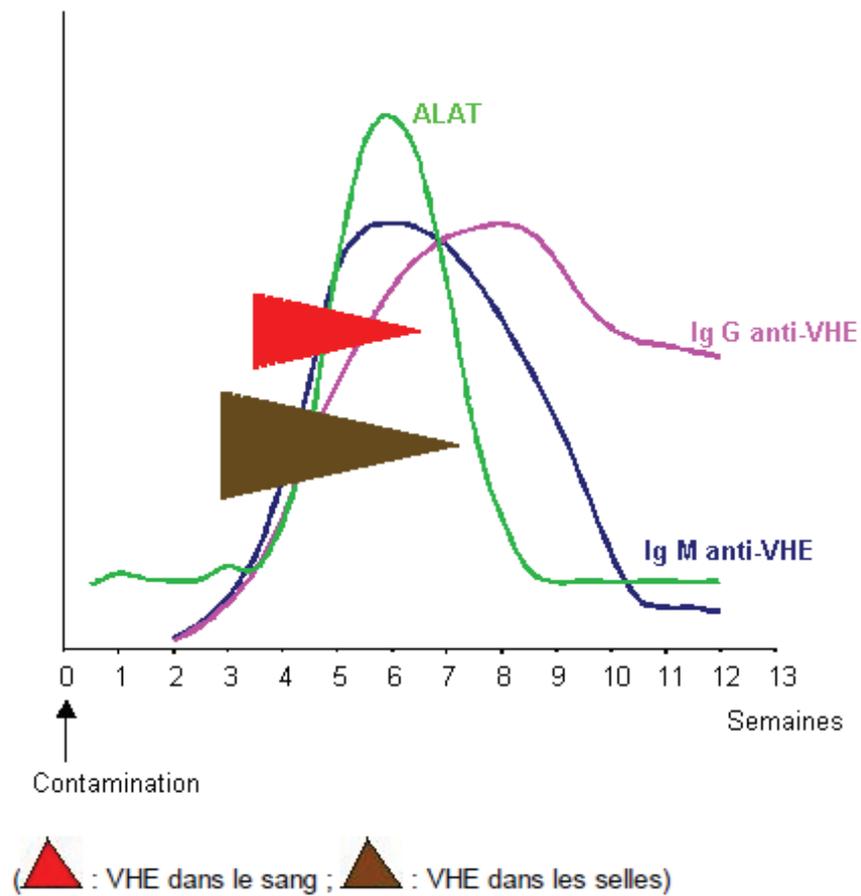
Les IgM apparaissent les premières, et leur pic se situe aux alentours de la 6<sup>e</sup> semaine après la contamination. Elles décroissent ensuite régulièrement pour arriver à un seuil très bas à partir de la 10<sup>e</sup> semaine (fig 10).

Les IgG quant à elles sont au maximum aux alentours de la 9<sup>e</sup> semaine, mais elles persistent beaucoup plus longtemps que les IgM : de 18 mois à plus de 10 ans selon les réactifs utilisés.

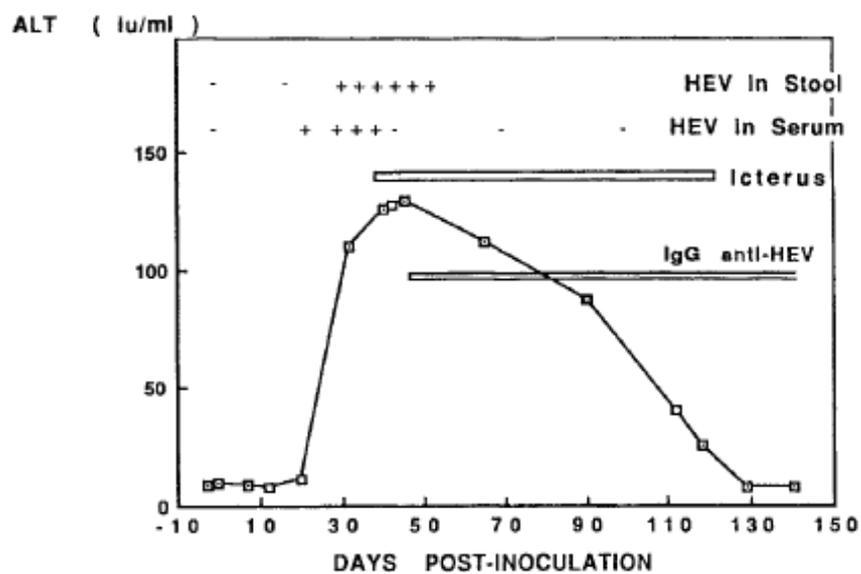
La virémie est passagère : elle débute quelques jours avant la phase clinique et persiste 2 à 3 semaines (voir figure 10). La charge virale est variable selon les personnes. Ainsi, lors d'une étude basée sur 11 patients, et pendant trois mois, elle s'échelonnait entre  $2 \times 10^3$  et  $1,7 \times 10^7$  copies de génomes par millilitre [Takahashi, 2007].

L'excrétion dans les selles se fait environ une semaine avant l'apparition des symptômes et dure au maximum 50 jours. Cependant, dans certains cas particuliers, comme une immunodépression, l'excrétion fécale du virus peut se prolonger bien au-delà. Ainsi, un malade porteur d'un lymphome, traité par chimiothérapie et allogreffe de moëlle, a continué à excréter le virus pendant dix mois [Péron et al, 2006]. La charge virale dans les selles est moindre que celle retrouvée pour le sang, avec des valeurs plus groupées : environ  $5,7 \times 10^4$  copies de génomes par millilitre. [Takahashi, 2007] (figures 9 et 10).

Les ALAT, dont l'élévation débute dès la 2 ou 3<sup>ème</sup> semaine après la contamination, montre la souffrance hépatique. Le pic de concentration est assez bien défini mais le manque de spécificité d'une élévation des ALAT n'en fait pas forcément un bon marqueur pour étudier l'évolution d'une hépatite E.



**Figure 10** : Apparition des différents marqueurs de l'infection par le VHE en fonction du temps [site internet n°2]



**Figure 11** : Présence des différents marqueurs au cours d'une hépatite E

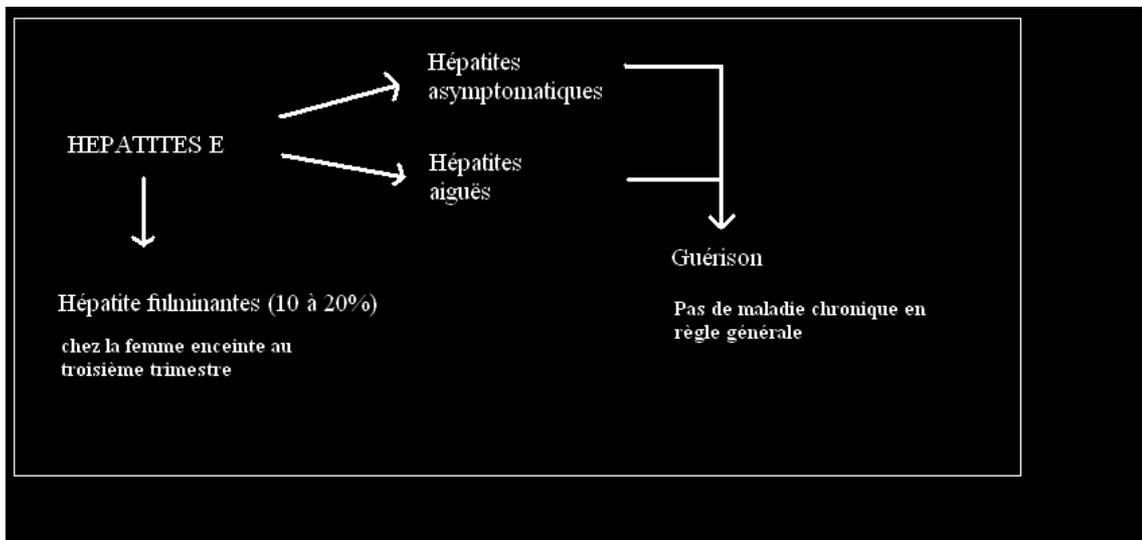
Ce schéma présente, outre le taux d'ALAT, la présence de particules virales dans le sang et les selles, l'évolution des IgG et l'apparition de l'ictère.

[Chauhan et al, 1993]

### 2.1.2. Les différentes formes d'hépatite E

L'hépatite E, nous le verrons plus loin, se transmet de diverses façons. Lorsque la dose minimum infectante est atteinte, la maladie peut se manifester selon différents schémas, comme nous pouvons l'observer sur la figure 12.

Une hépatite E, qu'elle soit asymptomatique ou aiguë, va toujours évoluer vers la guérison : il n'y a pas, sauf cas très particulier, de passage à la chronicité. Les hépatites fulminantes sont à redouter surtout chez la femme enceinte.



**Figure 12** : Différentes voies possibles de développement d'une hépatite E

[Deny & Nicolas, 1999]

- Formes asymptomatiques, ou paucisymptomatiques :

Elles sont fréquentes, environ la moitié des cas [Péron & Mansuy, 2009].

Les formes paucisymptomatiques ne vont parfois relever que d'une fièvre.

- Formes aiguës :

Ce type d'expression de la maladie est en fait très proche de celui de l'hépatite A.

Après une incubation de 15 à 50 jours, le malade va pouvoir présenter différents symptômes, mais de manière inconstante : asthénie fébrile, troubles digestifs... L'ictère est du même type que celui rencontré lors d'autres hépatites virales, et régresse au bout de 1 à 2 semaines [Péron & Mansuy, 2009]. Cet ictère n'est pas dû à la cytotoxicité directe du virus, mais plutôt à la réponse immunitaire de l'hôte qui va détruire les hépatocytes montrant un signe d'infection.

Une convalescence longue et une asthénie persistante sont à prévoir.

Lors d'une étude basée sur 23 cas dans le sud est de la France, environ la moitié des patients ont présenté une asthénie et de la fièvre, et la diarrhée n'a été observée que dans 8% des cas [Péron et al, 2006].

- Formes fulminantes :

C'est la forme la plus grave : d'un départ soudain et très sévère, elle entraîne la mort des hépatocytes et une atrophie du foie, parfois jusqu'au décès. Ainsi, une hépatite fulminante, qui se caractérise par son départ soudain, entraîne la destruction massive du parenchyme hépatique : le foie n'est donc plus apte à assumer ses fonctions principales que sont la synthèse (notamment celle des facteurs de la coagulation) et la détoxification. Cette forme atteint le plus souvent, nous allons le voir, les femmes enceintes.

Comparativement à l'hépatite A, la probabilité de déclarer une hépatite fulminante est plus importante dans le cas d'une infection par le VHE. Ainsi, le taux de mortalité chez l'adulte est compris entre 1 et 3%, soit 10 fois plus que dans le cas d'une hépatite A [Péron & Mansuy, 2009].

### 2.1.3. Cas de la femme enceinte

Une étude récente basée sur 132 femmes enceintes a montré des résultats inquiétants à propos de la survenue d'une hépatite E au cours de la grossesse.

Ainsi, 55% des cas rapportés étaient des hépatites fulminantes, surtout lorsque l'infection survenait lors du dernier trimestre de la grossesse. La mortalité maternelle globale s'élevait à 41%, mais le taux de mortalité lorsqu'une hépatite fulminante se déclarait atteignait 74% [Patra et al, 2007].

De plus, des morts fœtales et des naissances prématurées ont été rapportées [Patra et al, 2007].

Les raisons qui expliquent cette gravité particulière chez la femme enceinte sont encore largement inexplicées.

### 2.1.4. Passage à la chronicité

Il est généralement admis qu'il n'est pas question de passage à la chronicité lors d'une hépatite E, contrairement aux hépatites B et C.

Cependant, une équipe du CHU de Toulouse a suivi entre janvier 2004 et décembre 2006, 14 cas d'hépatites E aiguës chez des transplantés rénaux, hépatiques et rein-pancréas. Parmi ces 14 cas, 8 ont déclaré une hépatite E chronique qui pourra ensuite évoluer vers la cirrhose.

Ce passage inattendu à la chronicité de l'hépatite E peut être expliqué par l'immunodépression que ces transplantés subissent afin d'éviter tout phénomène de rejet du greffon [Kamar et al, 2008].

## 2.2. Diagnostic

Les techniques de diagnostic permettent d'une part de caractériser l'infection en disant si oui ou non on a fait au VHE, et de quel type et sous-type, et d'autre part d'évaluer l'âge de la contamination, puisque comme nous l'avons vu précédemment, les IgG et les IgM n'apparaissent pas tout à fait en même temps et persistent plus ou moins longtemps dans l'organisme.

### 2.2.1. Diagnostic direct : la RT-PCR

La RT-PCR consiste à amplifier une partie du génome du VHE.

Les échantillons sont constitués soit de sérum, soit de surnageant de lavage de selles.

La technique de RT-PCR conventionnelle, utilisée par le CNR VHE, vise une partie conservée de l'ORF 2 (qui code la protéine de la capsid). Cette technique fonctionne pour tous les génotypes. Elle a une sensibilité de  $10^2$  copies/ml. La longueur des fragments amplifiés est de 320 à 348 nt. C'est une technique très performante pour le génotypage des virus.

### 2.2.2. Diagnostic indirect

Par définition, ces techniques visent à caractériser la présence d'IgG ou d'IgM dans le sérum.

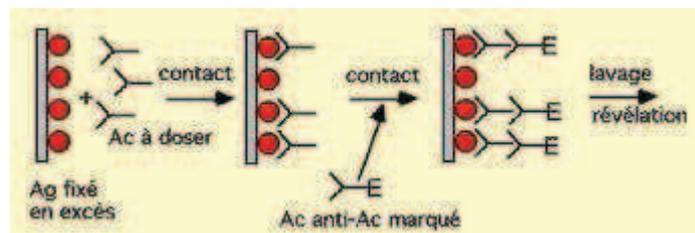
Ces deux types d'anticorps sont produits, nous l'avons vu, à des moments différents de l'infection et peuvent contribuer à dater la contamination.

La méthode la plus utilisée est la technique Elisa.

L'antigène correspondant à une protéine de la capsid du VHE, est adsorbé dans les puits de la microplaque du kit de détection. Lorsque l'on verse la solution avec les anticorps à doser, ceux-ci vont se lier naturellement avec l'antigène, et donc seront solidaires de la microplaque.

L'étape suivante consiste à verser dans le puit une solution dans laquelle on a placé des anticorps anti-[Ac-Ig] qui ont été préalablement marqués avec une enzyme (voir figure 13). Après un certain temps de contact, il faut rincer les puits, pour enlever l'excès d'anticorps marqués : on a donc un nombre d'enzyme proportionnel à celui d'anticorps présent dans la solution à doser.

Une gamme d'étalonnage réalisée extemporanément avec diverses concentrations d'anticorps permet d'évaluer la concentration de l'échantillon.



**Figure 13** : Dosage d'un anticorps par la technique Elisa en sandwich

Les différentes étapes de la technique Elisa sont la fixation des Ac à doser sur des Ag fixés en excès dans le micropuit, puis la fixation d'Ac antiAc marqués et enfin le lavage et la révélation.

#### 2.2.2.1. Détection des IgG

Elle se fait par des trousse de détection fabriquées par des firmes spécialisées. Deux types de trousse sérologiques sont disponibles en France pour la détection d'IgG anti VHE : elles fonctionnent toutes les deux sur la même technique, ELISA, dont nous avons vu un schéma explicatif (figure 13).

Ces deux trousse sont :

EIAgen HEV IgG (Adaltis) (Voir annexe 2)

HEV Elisa (MP Diagnostics)

#### 2.2.2.2. Détection des IgM

Pour rechercher la présence d'IgM dans le sérum des patients, nous disposons des deux trousse Elisa sur microplaque (EIAgen HEV IgM d'Adaltis et HEV IgM Elisa 3.0 de MP Diagnostics) et d'une trousse utilisant des bandelettes immunochromatiques.

Cependant, le défaut de sensibilité des IgM (faux positifs dus à des réactions croisées liées à d'autres infections virales ou faux négatifs lorsque l'on a à faire à une infection débutante) conduit à effectuer en première intention les tests Elisa puis selon les cas à ensuite effectuer un test sur bandelettes [Renoua et al, 2009].

#### 2.2.2.3. Test d'avidité

L'avidité des IgG est la force de liaison entre des antigènes multivalents (ici le VHE) et les anticorps polyclonaux correspondants. L'avidité des anticorps augmente au cours de la réponse immunitaire : cette technique peut donc être utilisée pour dater une infection, car l'interprétation des IgM est rendue difficile par leur manque de spécificité [Grangeot-Keros, 2001].

Cette technique est particulièrement utile pour analyser une éventuelle contamination *in utero* chez une femme enceinte.

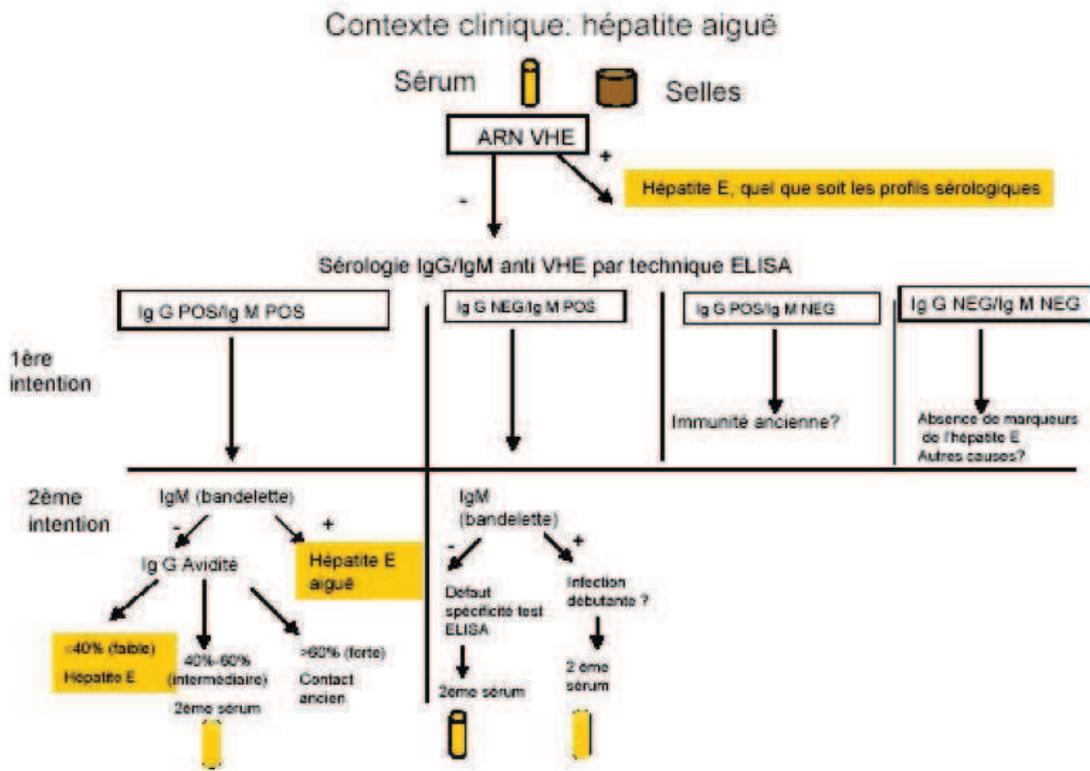
Ainsi, une faible avidité (< 50%) montre une faible liaison des IgG aux antigènes et donc une infection récente [Renoua et al, 2009].

### 2.3. Algorithme diagnostique pour l'hépatite E

Au vu des résultats que peuvent fournir les différents tests évoqués précédemment, et puisque les virus, les IgG et IgM n'apparaissent et ne disparaissent pas tous en même temps au cours de la maladie, un bilan des différents marqueurs à un moment donné peut contribuer à dater le début de l'infection : ceci peut être utile par exemple au cours d'une grossesse ou pour éliminer ou confirmer une hépatite E importée.

Ainsi, suivant l'algorithme et les résultats obtenus au cours des différentes explorations, on peut se faire une idée de la date de l'infection selon différents schémas possibles (figure 14) :

- RT-PCR sur sérum ou selle positive : nous sommes en présence d'une hépatite E récente.
  
- RT-PCR négative : continuer les explorations :
  - IgG et IgM positives : hépatite E aiguë si test sur bandelette positif sinon test d'avidité pour évaluer l'âge de la contamination.
  
  - IgG négatives et IgM positives : si le test sur bandelette des IgM est positif, il s'agit d'une hépatite E débutante sinon à un défaut de spécificité du test Elisa pour les IgM.
  
  - IgG positives et IgM négatives : immunité ancienne
  
  - IgG et IgM négatives : pas de marqueur de l'hépatite E [CNR VHE, 2007]



**Figure 14** : Algorithme diagnostique pour l'hépatite E

Cet algorithme permet d'analyser les différents résultats que l'on peut obtenir par la technique Elisa en 1<sup>ère</sup> intention.

[Nicand et al, 2008]

### 3. EPIDEMIOLOGIE (HORS FRANCE)

L'épidémiologie de l'hépatite E est si différente entre les pays riches et ceux en voie de développement, qu'il faut traiter séparément ces deux cas, après avoir expliqué comment les différents génotypes sont distribués dans le monde.

#### 3.1. Répartition des différents génotypes à travers le monde

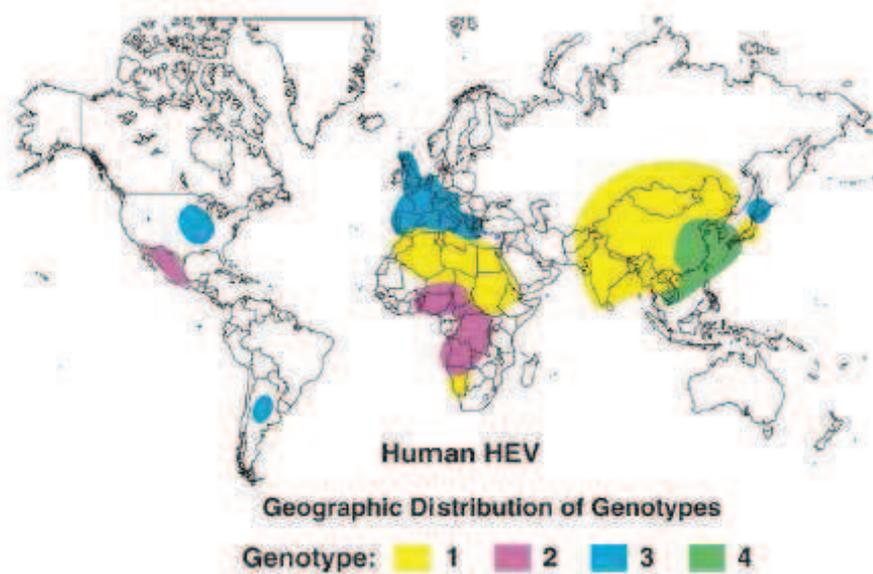
Globalement les génotypes 1 et 2 sont responsables des épidémies dans les pays en voie de développement, le génotype 3 est responsable des cas sporadiques dans les pays industrialisés, le génotype 4 n'est retrouvé qu'en Asie du sud-est. Quant au génotype 5 il est strictement aviaire.

Ainsi, comme le montre la figure 15, le génotype 1 est retrouvé en Chine, Inde, Birmanie, mais aussi dans les pays du Maghreb, en Egypte, au Soudan, et en Namibie.

Le génotype 2 quant à lui se retrouve en Afrique intertropicale, et au Mexique.

Le génotype 3 sera plutôt rencontré en Europe de l'Ouest, au Japon, aux Etats-Unis, et en Argentine.

Enfin le génotype 4 est présent uniquement en Asie du Sud-Est.

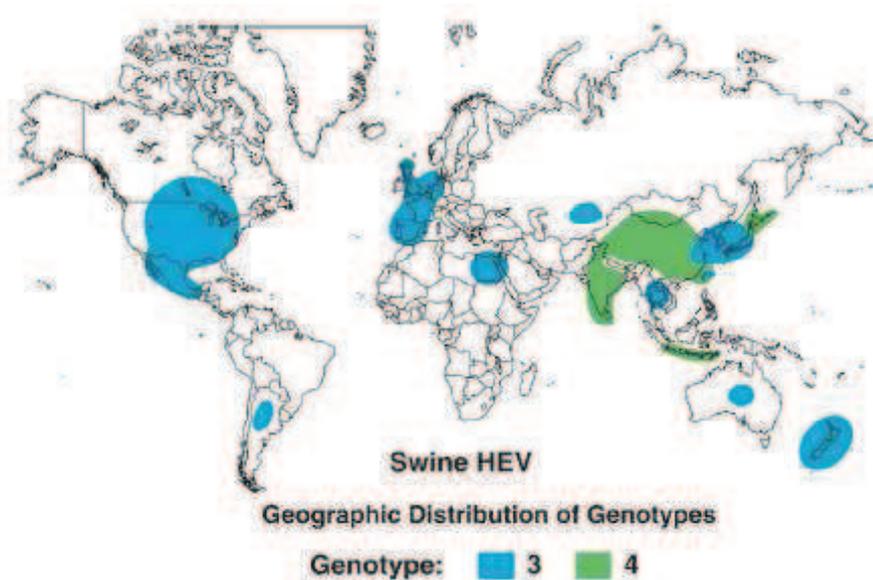


**Figure 15** : Répartition des différents génotypes chez les humains

La répartition des différents génotypes de VHE est totalement hétérogène sur le globe.

[Okamoto, 2007]

Par contre, si on analyse la répartition des génotypes non plus chez l'Homme mais chez les animaux, et notamment le porc, on peut s'apercevoir que les génotypes retrouvés sont principalement les 3 et 4 [Pavio et al, 2008] comme le montre la figure 16.



**Figure 16** : Répartition des différents génotypes chez les porcs  
Les génotypes 3 et 4 sont les plus courants chez le porc à travers le monde.  
[Okamoto, 2007]

## 3.2. L'épidémiologie dans les pays en voie de développement

### 3.2.1. Modes de transmission

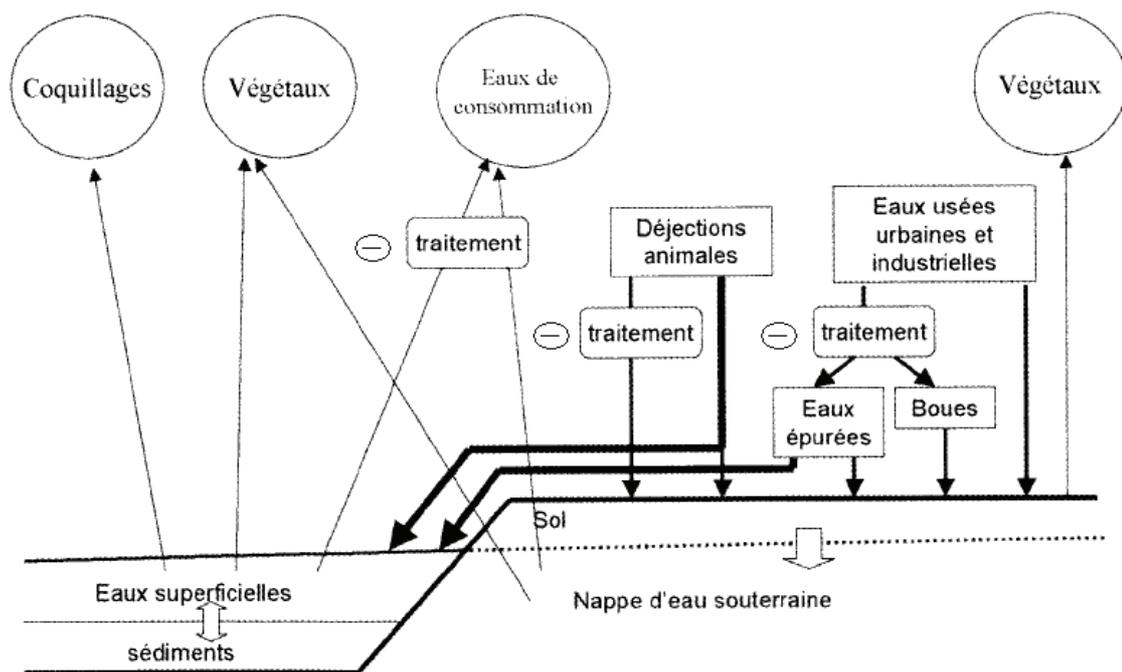
#### 3.2.1.1. Transmission oro-fécale

Le mode de transmission principal du virus de l'hépatite E dans les pays en voie de développement est la contamination oro-fécale.

Deux schémas de transmission de l'hépatite E dans les pays en voie de développement sont mis en évidence : les épidémies d'une part et les cas sporadiques en zone d'endémie d'autre part.

La transmission du virus se fait classiquement selon le modèle du péril fécal : eau de boisson peu ou pas traitée, puisée dans des puits contaminés ou directement dans le fleuve ou la rivière, fuites dans les canalisations d'eau potable qui entraînent la contamination de l'eau circulante par le milieu environnement (champs...) ou encore les inondations et autres catastrophes naturelles, les guerres, entraînant un dysfonctionnement du système hydraulique.

En résumé, la contamination oro-fécale consiste en la transmission des pathogènes à partir des eaux usées vers l'eau de boisson, les coquillages et les végétaux (Figure 17).



**Figure 17** : Transmission oro-fécale du virus de l'hépatite E

[AFSSA, 2007]

### 3.2.1.2. Transmission mère-enfant

La possibilité d'une transmission verticale a été étudiée dès les années 1990. Ainsi, une étude réalisée dans le Sud du Cachemire, basée sur 8 enfants dont les mères présentaient une hépatite E a montré que 6 de ces 8 enfants présentaient des signes cliniques et biologiques d'hépatite E à la naissance. La possibilité d'une contamination lors de l'accouchement a été rapidement écartée du fait de la présence d'ARN du VHE alors que la mère n'était plus virémique, confirmant l'hypothèse d'une transmission intra-utérine [Khuroo et al, 1995].

Dans une autre étude, toujours indienne, le virus a été mis en évidence dans un tiers des échantillons de sang de cordons provenant de mères atteintes par l'hépatite E [Kumar et al, 2004].

Aujourd'hui, on considère que l'infection de la mère provoque un passage transplacentaire du VHE dans 66% des cas pendant la phase aiguë de la maladie (c'est-à-dire que l'on peut détecter de l'ARN viral dans le placenta). Cette contamination est majeure lors du troisième trimestre de grossesse, à cause de micro brèches du placenta qui vont permettre le mélange du sang fœtal et du sang maternel. La mort du fœtus *in utero* survient dans 25% des cas (elle peut faire suite à la mort de la mère par hépatite fulminante) [Chaouat, 2003].

### 3.2.1.3. Transmission parentérale

Tout porte à croire que ce type de transmission est possible :

- Premièrement, au cours de l'infection, une virémie transitoire apparaît dans les jours suivant l'apparition de l'ictère, ce qui indique qu'en cas de contact sanguin des particules virales pourraient être échangées d'un individu malade vers un individu sain.
- Deuxièmement, il a été démontré que l'hépatite E est transmissible si l'on injecte un sérum recueilli à la phase aiguë à un singe Rhésus sain [Panda et al, 1989].

- Enfin, on peut observer une prévalence élevée d'IgG-antiVHE dans des groupes à risque de transmission de virus par voie parentérale, tel les hémodialysés [Halfon et al, 1994], les toxicomanes par voie intraveineuse, ou les transfusés multiples [Wang et al, 1993].

Cependant, si la possibilité d'une contamination par voie sanguine ne fait aucun doute, celle-ci doit tout de même être limitée aux zones d'endémie [Castera & Pawlotsky, 2001] et ce pour deux raisons :

- Premièrement parce que la proportion des personnes touchées par le VHE est bien supérieure dans les régions pauvres du monde que dans les pays riches : les donneurs sont donc plus souvent virémiques.

- Deuxièmement parce que dans les régions riches du globe, les contrôles prétransfusionnels sont drastiques (questionnaire poussé sur les habitudes de vies, les voyages à l'étranger et les antécédents du donneur, puis analyses des échantillons).

#### 3.2.1.4. Transmission par les eaux « récréationnelles »

La transmission par les eaux récréationnelles est théoriquement possible. Elle a été démontrée pour d'autres virus entériques, tel que les Norovirus. Pour le virus de l'hépatite A ce mode de transmission semble moins fréquent. Quant au VHE, aucune transmission de l'hépatite E par les eaux de baignade n'a été rapportée [Sinclair et al, 2009].

### 3.2.2. Etude de la répartition des cas

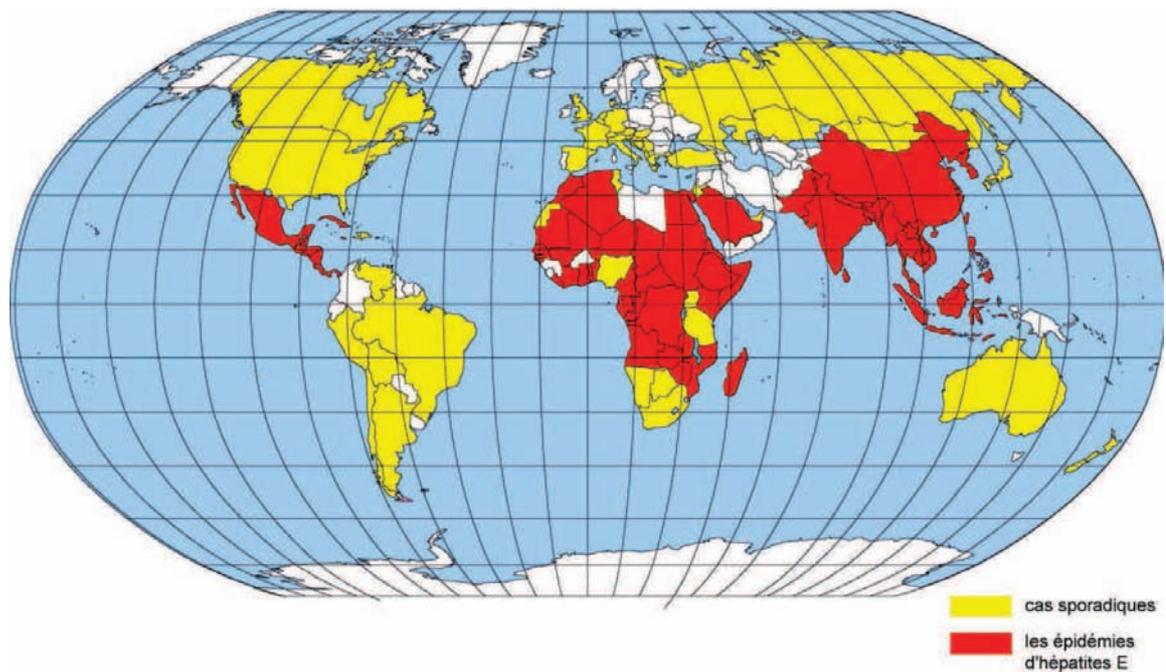
#### 3.2.2.1. Selon la géographie

La répartition géographique de l'hépatite E est globalement celle des autres maladies liées au péril fécal : pays sous-développés ou en voie de développement, qui ne bénéficient pas d'une eau de bonne qualité.

Ainsi, les zones d'endémie sont l'Asie du sud-est, où tous les pays à l'est du Pakistan jusqu'à l'Indonésie (Chine et Inde comprises) sont touchés dans une grande proportion. L'Afrique est également largement touchée par le VHE : 80% du territoire présente plus ou moins fréquemment des épidémies d'hépatites E. En Amérique, seul le Mexique et les pays d'Amérique centrale présentent des épidémies.

Les cas isolés et groupés touchent tous les autres pays en voie de développement. Sur la carte de la Figure 18, les pays marqués en blanc n'ont pas communiqué d'études sur la prévalence de l'hépatite E, mais leur localisation proche de pays plus ou moins touchés et le niveau de vie équivalent entre ces pays laisse penser que, logiquement, l'hépatite E touche autant la population que chez leurs voisins.

Ainsi, un rapide calcul montre qu'environ deux tiers de la population mondiale vivent en zone où des épidémies surviennent.



**Figure 18** : Répartition des pays où seul des cas sporadiques sont authentifiés  
et de ceux touchés par les épidémies

Les pays en blancs n'ont pas fourni de données à ce sujet.

[Nicand et al, 2008]

Une étude poussée de la séroprévalence de l'hépatite E a été pratiquée en Tunisie entre Septembre et Novembre 2006 [Hannachi et al, 2009] : une prévalence de 12,1% a été retrouvée, ce qui correspond aux séroprévalences retrouvées dans les autres pays d'Afrique du Nord, du Moyen-Orient, et dans les autres pays du bassin méditerranéen. Ainsi, le Maroc montre une prévalence de 8,5% [Hannachi et al, 2009], 12,6% chez les femmes Turques enceintes [Cevrioglu et al, 2004], 16,6% dans le Sud de la France [Mansuy et al, 2008], et 7,3% en Espagne [Buti et al, 2006].

L'Egypte quant à elle présente une prévalence plus importante : 45,2% chez les donneurs de sang, et jusqu'à 84% chez les femmes enceintes des milieux ruraux [Stoszek et al, 2006].

En Inde, une étude basée sur 1144 personnes d'origine rurale, et 1135 d'origine urbaine, et selon l'âge des personnes, a donnée des séroprévalences comprises entre 9,2 et 35,5% selon l'âge et le type de lieu qu'habitaient les personnes (Tableau 1).

Ainsi, les auteurs de cette étude ont été surpris de constater que les ruraux étaient moins exposés que les citadins à l'hépatite E, alors qu'ils ont plus de contact avec les animaux : ceci montre donc l'importance de la transmission oro-fécale par rapport à la transmission zoonotique en zone d'endémie.

Age du groupe (année)	Séroprévalence (%)	
	Population urbaine	Population rurale
1-5	2,9	0,6
6-15	8,9	3,4
16-25	23,6	9,2
25-40	35,5	20,5

**Tableau 1 : Séroprévalence en milieu rural et urbain en Inde**

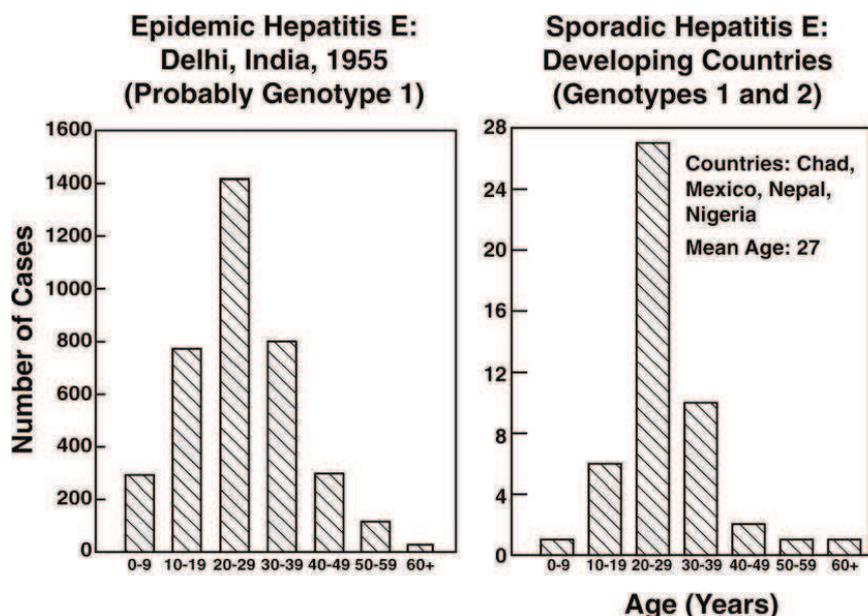
[Vivek et al, 2010]

#### 3.2.2.2. Selon l'âge

Dans les pays en voie de développement, la maladie atteint principalement les adultes jeunes (15-45 ans), avec un pic épidémiologique entre 20 et 30 ans [Nicand et al, 2009].

Ce résultat peut sembler paradoxal dans le cas d'une maladie dont la transmission se fait principalement sur le mode orofécal, puisque dans ce type de maladie tous les gens sont exposés de la même façon à la maladie. Mais chez les enfants, l'hépatite E est probablement anictérique la plupart du temps, et en ce qui concerne les personnes plus âgées, l'immunité diminuant progressivement avec l'âge, les manifestations hépatiques sont moins importantes [Khuroo, 1980]. Le virus de l'hépatite E pourrait aussi avoir un tropisme sélectif pour les hépatocytes du foie adulte [Balayan, 1997].

Ainsi, les statistiques (Figure 19) montrent que la tranche d'âge 20-29 ans est la plus touchée, que ce soit par les épidémies ou par les cas sporadiques, dans les pays sous-développés ou en voie de développement.



**Figure 19** : Répartition selon l'âge des cas d'hépatite E au cours d'épidémie (à gauche) et lors de cas sporadiques (à droite)

[Viswanathan, 1957]

### 3.2.2.3. Selon le sexe

D'après une étude menée en 2007 sur 1505 jeunes Tunisiens, dont 630 adolescents et 875 jeunes adultes, respectivement recrutés dans l'enseignement secondaire et dans des Universités et Ecoles Supérieures de Tunisie, des prévalences de 5% chez les filles et de 3,5% chez les garçons ont été retrouvées. La différence entre les deux sexes n'est pas significative d'un point de vue statistique [Rezig et al, 2008].

Une autre étude, au Sud-Ouest de l'Iran, donne le résultat inverse pour 400 personnes : la proportion d'hommes séropositifs est largement plus importante que celle des femmes (Tableau 2).

Sexe	Anti-VHE +	Anti-VHE -	Total
Homme	14,6%	85,4%	100%
Femme	5,7%	94,3%	100%
Total	11,5%	88,5%	100%

**Tableau 2 : Séroprévalence chez les donneurs de sang en Iran**

En Iran, 5,7% des donneuses de sang sont séropositives pour le VHE

contre 14,6% des hommes

[Assarehzadegan et al, 2008]

Cette apparente contradiction peut s'expliquer par le fait que les hommes Iraniens sont plus exposés que les femmes à l'hépatite E, du fait des événements politiques de cette région : durée et condition du service militaire, intégration de la femme dans le monde du travail ... [Assarehzadegan et al, 2008], alors que dans l'étude tunisienne, les filles et les garçons ont à peu près le même mode de vie, et sont donc exposés de la même manière à l'hépatite E.

Au final, il en ressort que l'hépatite E touche indifféremment les hommes et les femmes, et que les différences sérologiques entre différents pays ne sont dues qu'aux modes de vie des hommes et des femmes dans ces pays : une autre étude, toujours en Tunisie, mais cette fois sur l'hépatite A, confirme ce résultat de non-influence du sexe sur le risque de contracter une hépatite, du moins lorsque le mode de vie des hommes et des femmes sont proches [Rezig et al, 2008].

Cette hypothèse est encore renforcée par le fait qu'il n'y a pas de différence épidémiologique entre les garçons et les filles en bas âge [Pavri et al, 1982].

### 3.2.3. Influence de la saison sur l'épidémiologie de l'hépatite E en zone d'endémie

Dans ces régions, les épidémies sont observées le plus souvent pendant ou juste après la période des moussons, ce qui est logique puisque les inondations favorisent un mélange entre les eaux usées et les eaux de boissons [Ramalingaswami & Purcell, 1988 ; Zhuang et al, 1991].

Les grandes épidémies dans ces pays surviennent avec une périodicité de 5 à 10 ans, sans que l'on ai d'explication à ce phénomène [Péron & Mansuy, 2009].

En ce qui concerne les cas sporadiques survenants en zone d'endémie, ceux-ci surviennent tout au long de l'année.

### 3.2.4. Quelques épidémies

La première épidémie connue fut celle de Delhi, Inde, en Décembre 1955. Elle fit suite à de graves inondations qui ont contaminées le réseau d'eau de consommation par les eaux usées. 29300 personnes ont été atteintes, durant les six semaines de l'épidémie.

En 2004, au Darfour, plus de 3000 cas ont été recensés parmi les réfugiés déplacés dans les camps [Guthmann et al, 2006].

D'Octobre 2007 à Novembre 2009, une épidémie d'hépatite E a touché le Nord de l'Ouganda : elle a fait 121 morts en près de deux ans, essentiellement concentrés dans le Nord du pays, à Kitgum. Le virus s'est propagé dans les populations qui, après avoir été déplacées dans des camps à cause de la guerre civile qui a duré près de 20 ans, l'une des plus sanglante d'Afrique, sont retournées vivre chez eux, mais dans des conditions d'hygiène tout à fait déplorable (figures 20 et 21).



**Figure 20** : Carte d'Afrique indiquant les différents pays où des épidémies d'hépatite E ont été recensées



**Figure 21** : Zone principalement touchée par le VHE en Ouganda.

Les zones en Ouganda qui sont les plus touchées par le VHE se situent dans le Nord de pays.

[site internet n°3]

Au cours des décennies précédentes, de nombreuses autres épidémies ont été recensées à travers le monde (Tableau 3). Des centaines ou des dizaines de milliers de personnes ont été touchées par l'hépatite E, et, dans la grande majorité des cas, la source de contamination est la même : eau de boisson contaminée.

Localisation	Date de survenue	Nombre de cas	Origine
Sous-continent indien			
Inde (New Delhi)	1955-56	29300	Eau contaminée
Inde (Ahmedabad)	1975-76	2572	Eau contaminée
Inde (Cashemire)	1978-79	274	Eau contaminée
Inde (Kanpur)	1990-91	79091	Eau contaminée
Népal (Katmandou)	1973-74	10000	Non déterminée
Népal (Katmandou)	1981-82	6000	Non déterminée
Népal (Katmandou)	1995	692	—
Pakistan (Sargodha)	1987	133	Eau contaminée
Pakistan (Islamabad)	1993-94	3827	Eau contaminée
Asie du Sud-Est			
Birmanie (Mandalay)	1976-77	20000	Eau contaminée
Birmanie (Rangoon)	1982-83	399	Eau contaminée
Indonésie (Bornéo)	1987-88	2000	Eau contaminée
Asie centrale			
Kirghizstan	1955-56	10812	Non déterminée
Tadjikistan	1982-83	?	Non déterminée
Chine (Xinjiang)	1986-88	119280	Eau contaminée
Afrique			
Algérie	1980-81	788	Eau contaminée
Côte d'Ivoire	1983-84	623	Non déterminée
Tchad	1983-84	?	Eau contaminée
Soudan	1985	2012	Eau contaminée
Somalie	1985-86	2000	Eau contaminée
Ethiopie	1988-89	423	Eau contaminée
Djibouti	1993	111	Non déterminée
Amérique			
Mexique (Huitzililla)	1986	94	Eau contaminée
Mexique (Telixac)	1986	128	Eau contaminée

**Tableau 3** : Liste non exhaustive des épidémies significatives

[Krawczynski, 1993]

### 3.2.5. Facteurs de risque

Dans ces pays, plusieurs facteurs de risque sont rapportés.

Le premier facteur de risque pour la transmission de l'hépatite E est la consommation d'eau pas ou mal traitée.

Comme nous l'avons vu plus haut, les citadins sont plus exposés à l'hépatite E que les ruraux à cause de la promiscuité [Vivek et al, 2010].

Le niveau socio-économique joue aussi un rôle certain dans la distribution des cas d'hépatite E.

Les habitudes alimentaires de la région sont également à prendre en compte. Par exemple, les musulmans pratiquants seront moins exposés que les personnes d'une autre confession parce qu'ils ne mangent pas de porc, source de contamination certaine. Une étude sérologique chez les femmes enceintes réalisée à Bali, en Indonésie, le montre explicitement : chez les Hindoues, la séroprévalence moyenne est de 20%, alors qu'elle n'est que de 2% chez les Musulmanes qui ne consomment pas de porc [Surya et al, 2005].

### 3.3. Epidémiologie dans les pays développés

#### 3.3.1. Mode de transmission

Le mode de transmission de l'hépatite E dans les pays riches est tout à fait différent de celui observé dans les pays pauvres.

Si dans les PVD, le mode de transmission principal reste la contamination oro-fécale, dans les pays riches le virus se transmet principalement par certaines viandes mal cuites. Nous y reviendrons plus en détail dans le chapitre consacré à l'hépatite E en France.

Les cas importés sont une des causes principales de contamination si on considère l'ensemble des cas d'hépatite E dans les pays industrialisés.

##### 3.3.1.1. Réservoir du virus

Le réservoir du VHE est longtemps resté inconnu, mais des pistes sérieuses ont vu le jour ces dernières années.

Ainsi, les porcs sont mis en cause par plusieurs études.

Toutes les études convergent vers une grande diffusion du virus dans les élevages de porcs : si on considère un élevage ayant au moins un porc atteint comme un élevage contaminé, plus de 90 % des élevages français sont considérés comme contaminés, et le taux de séroprévalence de l'ensemble des porcs varie de 2,5 à 80% selon les élevages [AFSSA, 2009].

Dans les autres pays développés, le taux de contamination des élevages porcins est tout aussi important : 15 élevages sur 15 aux Etats-Unis, 20 sur 22 en Nouvelle-Zélande et 40 sur 41 en Espagne [Meng et al, 1997 ; Garkavenko et al, 2001 ; Seminati et al, 2008].

En ce qui concerne l'excrétion virale chez le porc, la détection de l'ARN du VHE débute vers l'âge de 2 mois, pour atteindre un pic entre 2 et 4 mois.

De plus, si l'excrétion d'ARN viral diminue avec l'âge, elle ne semble pas s'annuler ; ainsi, jusqu'à 41% des porcs de 5 à 7 mois au Canada présentent encore une excrétion virale [Takahashi et al, 2003 ; Fernandez-Barredo et al, 2006 ; Seminati et al, 2008].

#### 3.3.1.2. Organes cibles de l'hépatite E chez le porc

Le foie est évidemment l'organe principal, même si l'infection est cliniquement inapparente chez le porc [Lee et al, 2009].

En ce qui concerne la présence du VHE dans les autres parties du porc, des études expérimentales consistant à inoculer le VHE au porc par voie intraveineuse, ont montré la présence du virus dans :

- les ganglions lymphatiques
- l'estomac
- la rate
- les reins
- les amygdales
- les glandes salivaires
- les poumons
- mais aussi dans le muscle [Williams et al, 2001]

### 3.3.1.3. Présence du VHE dans la viande de porc

Elle a été démontrée : par exemple, en France, 3% des foies entrant dans la chaîne alimentaire sont contaminés [AFSSA, 2009]. Au Japon, l'existence d'un taux de contamination de 2 % des foies de porc vendus crus a été démontrée en 2003 [Yazaki et al, 2003].

De plus, au cours de la fabrication de produits transformés à base de foie de porcs, plusieurs foies sont mélangés : des foies sains dans la majorité des cas, mais aussi des foies contaminés, ce qui implique que plus de 3% des figatelles (par exemple) sont potentiellement capables de transmettre l'hépatite E.

Par exemple, la fabrication d'un lot d'environ 2100 figatelli nécessite 75 foies. Sur la base de 3% de foies contaminés, la probabilité que ce lot soit contaminé (c'est-à-dire qu'il contienne au moins un foie contaminé) est de  $1-(0.97)^{75}$ , soit environ 90%.

Ainsi, l'AP-HP a testé en Mars 2009 un lot de sept figatelles achetées dans un supermarché de Marseille : cinq étaient positives, soit 71% [AFSSA, 2009].

### 3.3.1.4. Impact du mode de préparation des aliments sur la survie du virus

Il convient de rappeler que, comme nous l'avons vu précédemment, l'évaluation de l'efficacité d'un traitement appliqué au VHE sur son potentiel infectieux reste d'interprétation très délicate.

#### - Séchage :

Les figatelles, saucisses à base de foie de porc crû, sont la source la plus fréquemment citée de contaminations autochtones par l'hépatite E en France.

Ce sont des charcuteries qui ne sont pas cuites, mais juste étuvées (12 heures à 25°C), puis fumées (à froid), et enfin séchées (4 à 6 jours à 14-15°C).

Selon ce mode de préparation, l'AFSSA ne considère pas le séchage comme un mode de décontamination efficace [AFSSA, 2009].

- Cuisson :

L'AFSSA estime que la cuisson des aliments est très probablement un bon moyen de se protéger du VHE, même si peu d'études ont été réalisées [AFSSA, 2009].

Si l'on compare le VHE au VHA, ce dernier étant considéré comme un des plus thermo-résistant, une cuisson à 100°C pendant 5 minutes à cœur serait suffisante pour dénaturer le virus de l'hépatite E [AFSSA, 2009].

#### 3.3.1.5. Conclusion sur la désignation des porcs comme réservoirs de VHE

La forte prévalence de l'hépatite E dans les élevages de porcs, même dans les pays développés, la présence du VHE dans des organes consommés par les humains, notamment les muscles, mais aussi dans certains foies entrant dans la chaîne alimentaire, et la résistance du virus à une cuisson insuffisante ou à un simple séchage, indiquent clairement la consommation de porc comme mode de transmission du VHE.

#### 3.3.1.6. Autres espèces susceptibles d'être vectrices de l'hépatite E

D'autres espèces que le porc peuvent également être mise en cause, comme nous le montre le tableau 4.

Ainsi, dans son étude, Tei montre que 89% des individus séropositifs pour le VHE présentaient un historique de consommation de viande de cerf crue, contre seulement 46% des personnes séronégatives. Cette différence est jugée par les auteurs de cette étude comme significative du point de vue statistique [Tei et al, 2004].

Pays	Animaux testés (âge)	Nombre d'échantillons testés	Séroprévalence (%)	ARN VHE + (%)
Japon	Porcs (3-6 mois)	Non déterminés	70-100	–
	Cerfs	117	20	–
	Sangliers	35	10	–
	Foie de porc commercialisé	363	–	1,9
Espagne	Sangliers (7-24 mois)	159	42,7	19,6
	Porcs (+de 8 semaines)	74	60,8	–
	Porcs (3-6 mois)	128	36,2	–
France	Porcs	1096	2,5-52 selon élevages	–
Pays-Bas	Foie de porc commercialisé	65	–	Foie : 6,5
	Selle de porcs (3-9 mois)	97	–	56
Etats-Unis	Foie de porc commercialisé	127	–	11

**Tableau 4 : Séroprévalence de l'hépatite E chez différentes espèces animales**

dans plusieurs pays

Différentes espèces susceptibles de transmettre le VHE.

[Panda et al, 2007]

Les fruits de mer, de par leur mode d'alimentation par filtration peuvent concentrer les virus pathogènes au niveau de leur tube digestif.

Au Japon, dans la chair de coquillages couramment pêchés, les coquilles de shijimi (*Corbicula japonica*, figure 22), de l'ARN du VHE a été mis en évidence [Li et al, 2007].



**Figure 22 : Corbicula japonica**

#### 3.3.1.7. Quelques études affirmant le rôle des aliments carnés dans la transmission du VHE

Il existe seulement depuis quelques années des preuves scientifiques de la transmission zoonotique de l'hépatite E à l'Homme par la consommation de viande contaminée [AFSSA, 2009] :

- Le premier cas a été décrit en 2003 au Japon ; il était lié à la consommation de tranche de cerf sika. La viande a été congelée et le séquençage a montré 100% d'identité entre les isolats de la viande et ceux des patients.
- Un autre cas, toujours au Japon, a été décrit en 2005 ; la viande en question était de la viande de sanglier et l'identité des séquences était dans ce cas de 99,95%.
- De nombreux autres cas ont été décrits mais cependant sans preuve formelle, car la comparaison des souches n'a pas été possible [Tei et al, 2003 ; Li et al, 2005].

#### 3.3.2. Etude de la répartition des cas

### 3.3.2.1. Selon la géographie

#### 3.3.2.1.1. En Europe

Outre le cas de la France qui sera traité plus loin, tous les pays européens sont touchés par le VHE, mais avec une forte disparité. De nombreuses études ont été menées en Europe auprès des donneurs de sang.

Ainsi, en Espagne, la prévalence des IgG est de 7,3% dans la population générale [Mansuy et al, 2008]. Au Royaume-Uni, ce taux est de 15,8% [Dalton et al, 2008] et de 20,3% au Danemark [Christensen et al, 2008]. En Allemagne, 2,4% des donneurs de sang sont séropositifs pour le VHE [Denis et al, 1996] et 3% en Grèce [Denis et al, 1996].

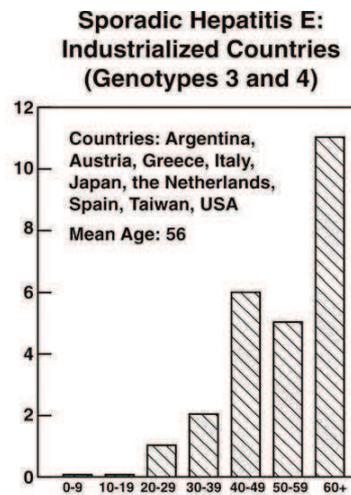
#### 3.3.2.1.2. Dans les autres pays développés

Aux Etats-Unis, la séroprévalence oscille entre 4 et 23% selon les Etats [Thomas et al, 1997 ; Meng et al, 2002].

En Nouvelle-Zélande, 4% des donneurs de sang présentent des anticorps anti-VHE [Dalton et al, 2007].

### 3.3.2.2. Selon l'âge et le sexe

D'une manière générale, toutes les études conduites auprès des pays développés (Japon [Yamamoto et al, 2004], Danemark [Christensen et al, 2008], Nouvelle-Zélande [Dalton et al, 2007]) montrent que l'hépatite E y touche principalement les adultes. L'incidence de l'hépatite E augmente nettement avec l'âge, avec un premier palier à 20 ans puis un second aux alentours de 45 ans. Différents paliers sont observables sur la figure 23 : le premier aux alentours de 25 ans, puis 40 et 60 ans.



**Figure 23** : Répartition par tranches d'âge des cas d'hépatite E sporadiques dans les pays industrialisés  
[Purcell & Emerson, 2008]

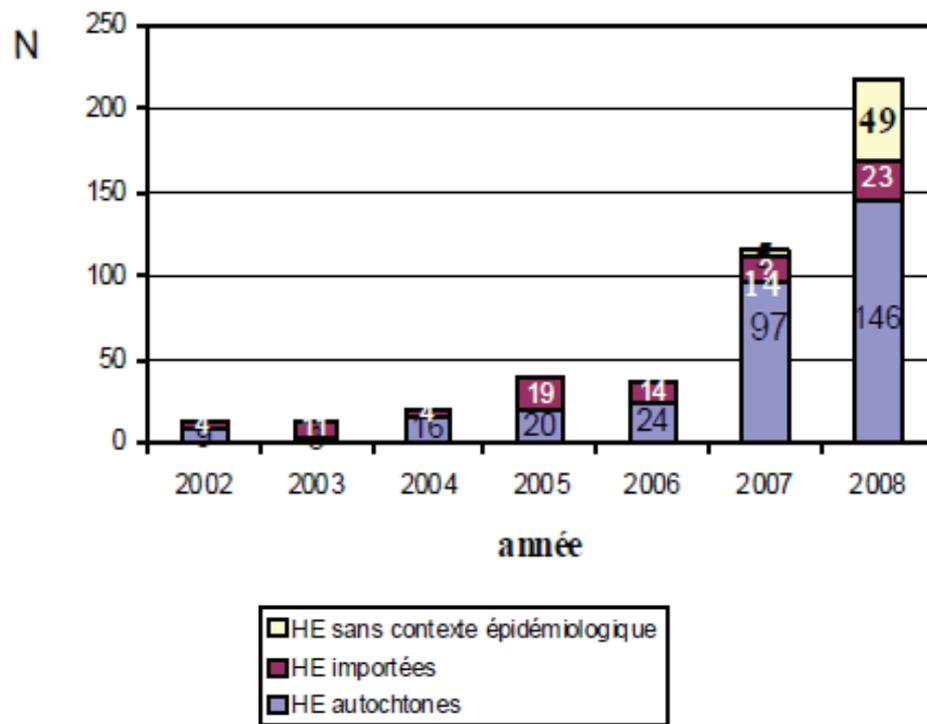
## 4. L'HEPATITE E EN FRANCE

En France, comme dans les autres pays riches, il n'est pas question d'épidémie : seuls des cas autochtones sont recensés, ou des cas groupés autour d'une même source alimentaire, en plus évidemment des cas importés.

### 4.1. Augmentation du nombre de cas recensés en France chaque année

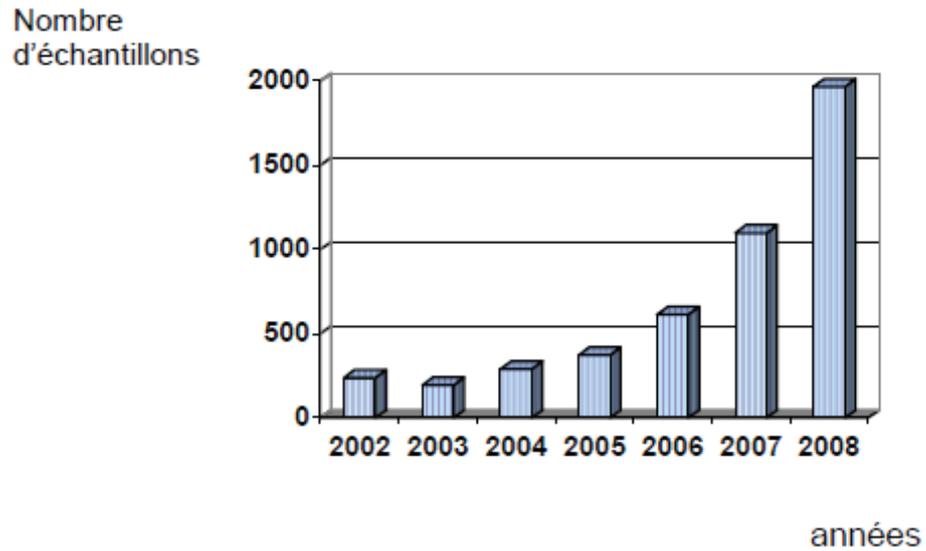
Le nombre de cas d'hépatite E diagnostiqués par le CNR a augmenté d'un facteur 16 durant les 6 années d'existence du CNR, mais cette augmentation fulgurante doit être analysée en tenant compte de l'importante croissance du nombre d'échantillons analysés, (figures 24 et 25). Néanmoins, cette augmentation touche aussi bien les cas importés que les cas autochtones. Depuis la création du CNR en 2002, le nombre rapporté de cas autochtones d'hépatite E est passé de 9 en 2002 à 146 en 2008.

Parallèlement à l'augmentation du nombre des cas rapportés, une nette augmentation du nombre d'échantillons adressés au CNR est observable (figure 28).



**Figure 24** : Evolution du nombre de cas autochtones, importés et sans contexte rapportés par le CNR depuis 2002

[Nicand et al, 2008]



**Figure 25** : Evolution du nombre d'échantillons adressés au CNR depuis 2002

[Nicand et al, 2008]

Ainsi, en Midi-Pyrénées, où l'efficacité du diagnostic a été à peu près constante, le nombre de cas depuis 3 ans est resté stable, confortant l'hypothèse d'une situation épidémiologique stable [AFSSA, 2009].

## 4.2. En ce qui concerne les cas autochtones

### 4.2.1. Répartition selon le sexe et l'âge des différents cas d'hépatite E autochtones diagnostiqués en France

Contrairement aux pays en voie de développement, les cas autochtones des pays développés touchent principalement les hommes de plus de 50 ans [Nicand et al, 2009].

Ainsi, sur les cas d'hépatite E recensés par le CNR en 2007 et 2008, le sex-ratio M/F était de 2,66 et l'âge moyen des malades de 56 ans (Tableau 5).

Le fait que ce soient principalement les hommes qui soient touchés par l'hépatite E dans les pays développés s'explique par différents facteurs :

- professions principalement masculines : éleveurs, vétérinaires ruraux
- loisirs : chasse
- ou encore par des pathologies sous-jacentes qui favorisent ce type d'infections, tel le SIDA qui touchent principalement les hommes, ou des hépatopathies (par exemple de type alcoolique).

Sur le tableau 5, nous pouvons observer d'une part que le sex-ratio M/F montre que se sont les hommes qui sont les plus touchés par l'hépatite E dans les cas autochtones. D'autre part, on confirme qu'en France, l'âge moyen des contaminations autochtones se situe vers 56 ans.

	Nombres d'hépatite E autochtones	
	2007	2008
Sex ratio M/F	2,73	2,6
Age moyen (ans)	56	56

**Tableau 5** : Données démographiques des cas d'hépatites E en 2007 et 2008

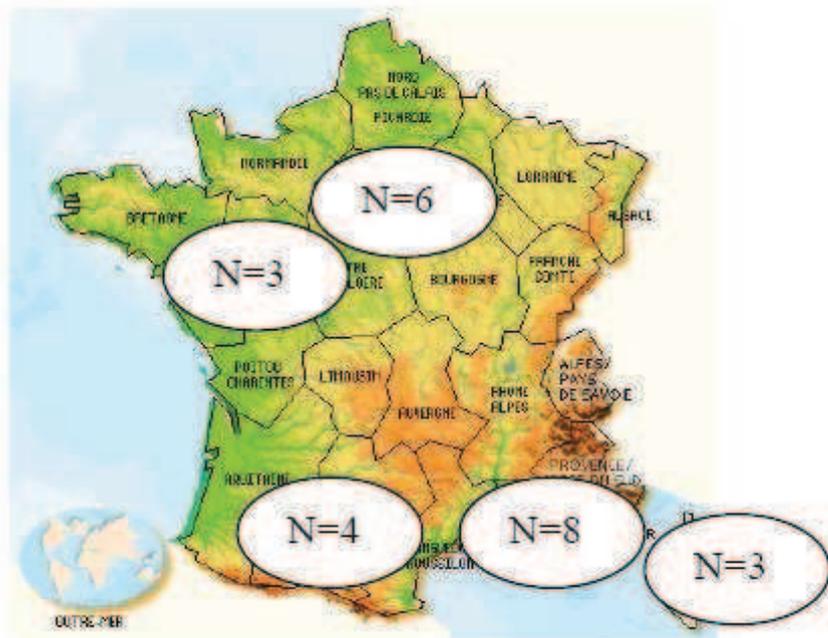
[Nicand et al, 2008]

#### 4.2.2. La répartition géographique de l'hépatite E autochtone en France

Nous pouvons remarquer qu'à l'exception de Paris, il existe un gradient Nord-Sud, mais aucune région de France n'est épargnée par l'Hépatite E [Nicand et al, 2009].

Ainsi, la majorité des cas d'hépatite E autochtones diagnostiqués l'est dans les régions Midi-Pyrénées et PACA [Nicand et al, 2005].

Sur les 24 cas de 2006, 15 ont été déclarés dans la moitié sud de la France, soit 62,5% (figure 26).



**Figure 26** : Répartition des 24 cas autochtones recensés en France par le CNR en 2006 [CNR VHE, 2006]

Sur les 8 cas d'hépatite E recensés par le CNR en 2006, 6 personnes habitaient la plaine du Gapeau, région côtière du Var, entre les villes de Signes et Toulon, soit environ 50 km : le rapprochement de ces cas a motivé une enquête épidémiologique et environnementale, au cours de laquelle 19 échantillons d'eau de la rivière ont été prélevés. Un seul de ces prélèvements a montré la présence d'ARN du VHE, ce qui confirme la présence du virus dans cette rivière [CNR VHE, 2006].



#### 4.3. En ce qui concerne les cas importés

Le nombre de cas d'hépatites E importées recensés par le CNR VHE depuis 2002, date de sa création, est à peu près stable. Ainsi, environ 13 cas par an d'hépatites E importés sont recensés par le CNR.

Il faut remarquer que les données épidémiologiques sont tout à fait différentes de celles observées pour les cas autochtones.

Ainsi en 2007, 14 cas ont été recensés : le sex-ratio H/F était de 0,71, et l'âge moyen des malades de 31 années (extrêmes : 19 à 54 ans) [CNR VHE, 2007].

Les pays d'origines sont principalement les pays du Maghreb et ceux d'Asie du Sud-Est.

#### 4.4. Séroprévalence

Des études ont montré que pour la région sud-ouest, la séroprévalence moyenne est de 16,6% chez les donneurs de sang, qu'ils soient ruraux ou citadins. En Ile-de-France et Pays de la Loire, la séroprévalence est tout de même de 3,5% [Mansuy et al, 2008] (Tableau 6). Ces données confirment les observations du nombre de cas plus important en PACA et dans les Pyrénées et le gradient Nord/Sud de la répartition de l'hépatite E.

France	Séroprévalence (%)
Donneurs de sang en Ile de France	2,9
Donneurs de sang en Ile de France 18-24 ans	2,5
Donneurs de sang en Ile de France plus de 45 ans	4,6
Donneurs de sang en Pays de la Loire	3,5
Donneurs de sang Sud-Ouest de la France	16,6
Donneurs de sang du Sud-Ouest de la France en zone urbaine	14,2
Donneurs de sang du Sud-Ouest de la France en zone rurale	19,1

**Tableau 6 : Séroprévalence pour le VHE**  
selon l'âge et la situation géographique

[Mansuy et al, 2008]

## 4.5. Facteurs de risque

### 4.5.1. A propos des cas autochtones

#### 4.5.1.1. Selon le mode de vie des personnes

Dans les pays développés, deux catégories de facteurs de risque sont décrits : premièrement, le comportement alimentaire, avec principalement la consommation de viande de porc crue ou peu cuite, et deuxièmement, le mode de vie des personnes.

Ainsi, en 2008, 28% des cas d'hépatite E analysés par le CNR étaient liés à un contexte de consommation de salaisons crues et 17% à la consommation d'eau de forage privé. L'activité professionnelle ou les loisirs représentent chaque année quelques pour-cent des cas de contamination par le VHE (Tableau 7).

Le tableau 7 permet en outre de noter différents points. Tout d'abord nous pouvons observer une augmentation du nombre de questionnaires traités par le CNR, mais également que dans 37% des cas, le facteur de risque n'a pas été identifié.

<b>Exposition à risque</b>	2006	2007	2008
Nombre de questionnaires retournés	24%	55%	76%
<b>Habitudes alimentaires</b>			
Consommation régulière de salaisons crues (porc)	28%	25%	28%
Consommation de produits de chasse (cervidés, suidés)	33%	12%	5%
Consommation de bivalves crus	14%	23%	5%
Consommation d'eau de forage privés	17%	15%	16%
<b>Professions</b>			
Personnel d'abattoir, équarisseurs, éleveurs de gibier	0%	4%	4%
Chirurgien (entraînement sur porc)	_	2%	_
<b>Loisir</b>			
Chasseurs, évidage de produits de chasse	6%	4%	2%
Exposition à risque non identifiée	24%	11%	37%

**Tableau 7** : Facteurs de risque en France [Nicand et al, 2009]

#### 4.5.1.2. Etat de santé général des personnes

Un contexte d'immunodépression peut évidemment être mis en cause comme étant un facteur de risque, même si seulement 5 % des cas d'hépatite E touchent des personnes immunodéprimées [Nicand et al, 2008].

La nature de l'immunodépression est variée : il peut s'agir de lymphomes, de leucémies aiguës, de greffes sous immunosuppresseurs, ou d'infection par le VIH.

Les cirrhoses alcooliques, suivies ou non de greffe de foie, peuvent également être un terrain favorable au développement d'une hépatite E [Nicand et al, 2008].

#### 4.5.2. A propos des cas importés

L'importation de cas d'hépatite E se fait lorsqu'une personne voyage en dehors de France, que ce soit pour le travail ou les loisirs. Le type de logement peut influencer sur le risque de contracter une hépatite E, même si les hôtels de luxe ne sont pas une garantie absolue.

Les pays les plus impliqués dans les cas importés sont les pays qui à la fois se trouvent en zone d'endémie et sont attractifs pour les touristes : Maghreb, Thaïlande, Mexique...

Les moyens de prévention destinés aux voyageurs seront traités plus loin.

#### 4.6. Création du CNR-VHE

Pour l'exercice de ses missions de surveillance des maladies infectieuses, l'Institut National de Veille Sanitaire s'appuie sur un réseau de Centres Nationaux de Référence (article L 1413-4 du code de la santé publique), plus communément appelés CNR.

Ces CNR sont des laboratoires localisés dans des établissements de santé publics ou privés. Ils sont nommés pour une période de quatre ans par le Ministre chargé de la Santé sur proposition de l'INVS.

Il existe une trentaine de CNR différents.

En 2002 a été créé le CNR VHE. C'est le Laboratoire de Biologie Clinique de l'hôpital militaire du Val de Grâce, à Paris qui est en charge du CNR VHE.

##### 4.6.1. Les missions des CNR

###### 4.6.1.1. La mission d'expertise

Il s'agit tout d'abord d'identifier et de typer les souches adressées par les laboratoires d'analyse et de biologie médicale, mais aussi de confirmer les diagnostics. Ces centres développent puis diffusent des techniques de diagnostic, collectent les souches et les sérums de référence. Les souches responsables d'hépatite E fulminantes sont particulièrement étudiées.

Enfin, cette mission d'expertise consiste également en l'évaluation des procédures d'inactivation des agents pathogènes.

#### 4.6.1.2. La mission de surveillance épidémiologique

Cette mission consiste à surveiller les caractéristiques épidémiologiques de l'infection : âge, sexe, répartition géographique..., mais également à investiguer d'éventuelles épidémies en France ou encore à participer à des enquêtes ponctuelles commandées par le ministère ou l'INVS.

Enfin, le CNR doit inciter les différentes structures de soins à lui faire parvenir les différentes souches et à lui rapporter les différents cas d'hépatites E, notamment dans les cas d'hépatites E considérés comme autochtones.

#### 4.6.1.3. La mission d'alerte

Cette mission vise à alerter l'INVS et la Direction Générale de la Santé de tout phénomène particulier, telle l'apparition de cas groupés, ou l'apparition de nouvelles formes cliniques.

#### 4.6.1.4. La mission de conseil

Ces conseils s'exercent à la fois auprès du Ministère de la Santé et des Professionnels de santé, afin de mettre en place des mesures de lutte contre le VHE [site internet n°4].

#### 4.6.2. Questionnaire d'investigation de cas

Il est disponible sur le site Internet du CNR VHE (Annexe 3)

De multiples questions y sont posées afin de cerner au maximum quels ont été les facteurs de risque qui ont permis l'infection par le VHE.

Ainsi, doivent être précisés : si le malade ou son entourage a voyagé en dehors de France métropolitaine dans les semaines précédant l'apparition de l'ictère (ou des autres symptômes), s'il y a eu contact avec quelqu'un ayant contracté une hépatite A ou E, s'il y a eu contact avec des animaux de compagnie, de ferme ou avec du gibier, s'il y a eu exposition à des eaux de toutes sortes (boissons ou baignades), et enfin quels ont été les aliments que la personne a ingéré les quelques semaines auparavant (porc, gibier, coquillage, fruits et légumes,...) [site internet n°5]. Il est à noter que ce dernier point a une interprétation particulièrement difficile et approximative puisqu'il n'est pas aisé de retranscrire tous les aliments ingérés le mois précédant.

#### 4.6.3. Edition d'un rapport annuel d'activité

Ces rapports sont en ligne sur le site du CNR VHE (site internet n°2).

Ils contiennent entre autre les statistiques de provenance des échantillons parvenus, le nombre de cas recensés durant l'année (autochtones et importés), les facteurs de risques mis en évidence, les contextes clinico-biologiques, etc...

## 5. PROPHYLAXIE

La prophylaxie envers le VHE s'établit à deux niveaux : collectif et personnel.

### 5.1. Les mesures collectives

#### 5.1.1. Vis-à-vis des ressources en eaux

Dans les pays en voie de développement, l'hépatite E est une maladie liée au péril fécal, donc les mesures collectives visant à réduire le nombre et l'importance des épidémies, ainsi que celui des cas isolés, sont celles qui vont permettre une meilleure séparation entre les eaux usées et les eaux de consommation. Ainsi, les pays en voie de développement doivent mettre en place des dispositifs de traitement des eaux usées plus performants, des techniques de production d'eau potable efficaces et prévoir des travaux afin de compartimenter les réservoirs d'eaux usées et d'eau potable (aqueducs, digues, conduites étanches...).

Dans les pays développés, les ressources en eau sont globalement de bonne qualité et ne posent donc pas de problème quant à l'hépatite E.

##### 5.1.1.1. La production d'eau potable

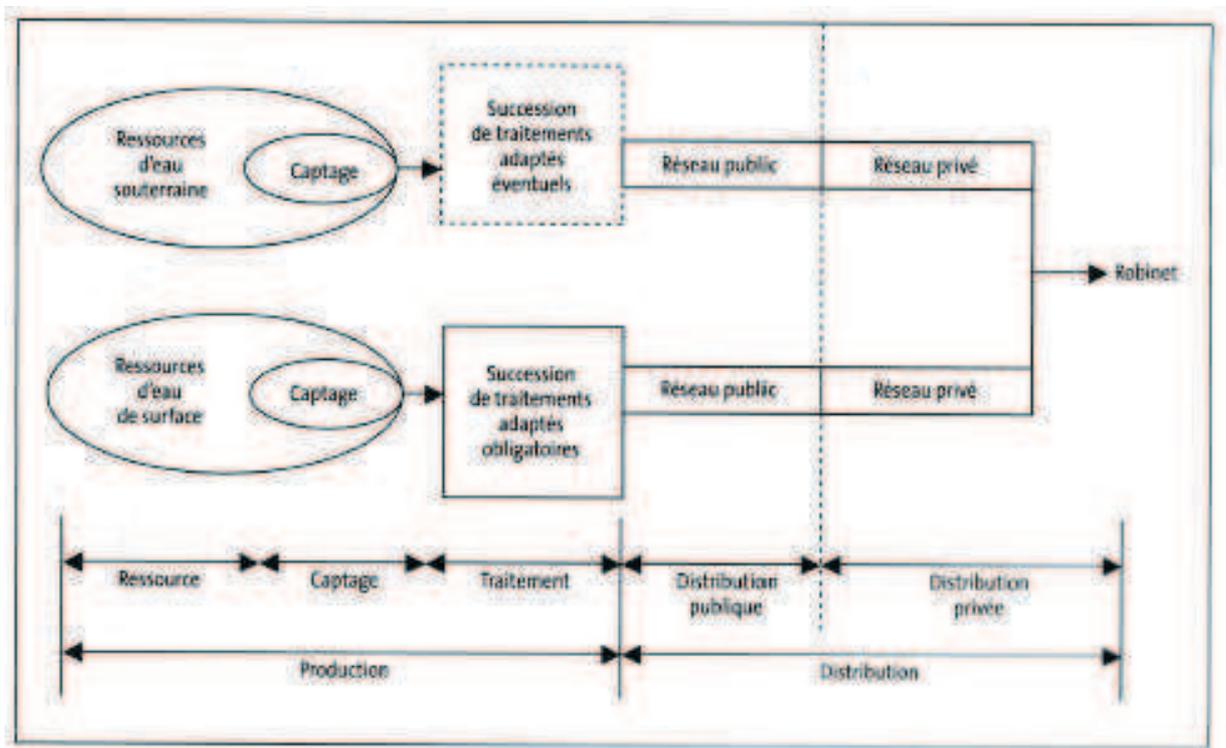
Elle comporte plusieurs étapes : le captage de la ressource (eau de surface ou souterraine), le traitement et la distribution, comme nous pouvons le voir sur la figure 28.

La ressource tout comme l'eau distribuée sont soumises à des analyses microbiologiques visant à estimer le niveau de pollution fécale (E. coli, Entérocoques) ou l'efficacité du traitement (spores, coliformes). Ainsi, l'absence d'indicateur bactérien de pollution fécale est supposée garantir l'absence de danger viral dont l'hépatite E. Dans les pays industrialisés ce sont plutôt les virus des gastroentérites qui peuvent poser problème (Norovirus).

En fonction du niveau de pollution de la ressource, le traitement de potabilisation est choisi. Si une simple chloration peut-être suffisante pour une eau souterraine, un traitement plus complet (traitements physique et chimique poussés et affinage) peuvent être nécessaire pour les eaux plus polluées.

Parmi les traitements chimiques on distingue la chloration ou l’ozonation et les traitements physiques les plus courants sont la filtration (ultrafiltration) ou les UV.

Ces traitements poussés sont encore trop peu démocratisés dans certains pays en développement et de ce fait une transmission via l’eau de distribution peut s’envisager.



**Figure 28** : Différentes étapes de la production d’eau potable

Le captage, le traitement, et la distribution sont les trois étapes principales de la production d’eau potable.

[AFSSA, 2007]

### 5.1.1.2. Le traitement des eaux usées

C'est le traitement de eaux usées qui est le premier maillon de la lutte contre la pollution virale du milieu hydrique.

Un traitement des eaux usées classique se déroule en trois étapes principales nommées traitement primaire, secondaire et tertiaire.

L'étape primaire vise à enlever les matières grossières qui sédimentent mais aussi les huiles, de manière mécanique. C'est au cours de l'étape secondaire que la matière organique présente dans l'eau est retirée ou détruite. Cette étape se fait le plus souvent de manière biologique. Les bactéries consomment la matière organique sous aération et sont éliminées par sédimentation dans un bassin de décantation. L'abattement viral n'est guère que de 1 ou 2 unités logarithmiques pour un tel traitement.

Au cours de l'étape tertiaire, les traitements visant à augmenter les qualités des eaux sont mis en place en fonction du contexte. Ce sera elle qui va principalement nous intéresser pour ce travail. Elle n'est pas systématique mais est mise en place pour protéger des zones d'intérêts particuliers (baignades, conchyliculture...) ou des stations de captage par exemple. Les eaux usées peuvent donc subir différents traitements de désinfection (Chloration,  $\text{NH}_2\text{Cl}$ , ou UV à 600 Joules/  $\text{m}^2$ , ou encore des procédés de filtration [AFSSA, 2007]). C'est au cours du traitement tertiaire de désinfection que l'abattement viral est le plus important (souvent jusqu'à 4 unités logarithmiques). Les pays pour lesquels aucun traitement des eaux usées n'est mis en place s'exposent à une pollution virale des eaux de surfaces et ainsi à une contamination importante de leur ressource en eau ou de leurs eaux d'irrigation.

### 5.1.2. Vis-à-vis des aliments

Dans les pays en développement parfois en déficit d'eau, tous les aliments irrigués avec des eaux souillées sont susceptibles d'être impliqués dans la transmission du VHE (légumes consommés crus). Les fruits de mer qui filtrent de grandes quantités d'eau sont particulièrement à risques.

Quelque soit le cas, la meilleure façon de détruire le virus et de cuire l'aliment lorsque cela est possible.

Dans les pays développés, où les cas autochtones d'hépatite E, qui sont toujours sporadiques ou groupés autour d'une même source alimentaire contaminée, sont dans la grande majorité des cas liés à une consommation d'aliments à risques. Ces aliments à risques, nous l'avons vu, sont certaines viandes consommées crues ou mal cuites (porc, sanglier, cerf ...).

Les mesures à mettre en place sont donc celles qui permettraient une baisse de la prévalence du VHE dans les élevages, et une traçabilité du produit fini jusqu'à l'élevage.

## 5.2. Les mesures individuelles

### 5.2.1. Conseils aux voyageurs

Les conseils à donner aux voyageurs désirant se rendre dans des pays à risques sont les mêmes que ceux destinés à éviter les autres maladies liées au péril fécal :

- Se laver des mains avec du savon ou une solution hydroalcolique.
- Eviter de consommer des crudités lavées avec des eaux douteuses.
- Eviter de manger des aliments crus ou mal cuits, notamment coquillages et viandes.
- Consommer de l'eau en bouteille et ne pas prendre de glaçons puisqu'ils sont le plus souvent réalisés à partir d'eau du robinet.

#### 5.2.1.1. Traitement d'urgence d'une eau brute en vue de sa consommation

Il existe plusieurs méthodes pour rendre potable une eau douteuse lors de voyages en zones à risques : la plus simple reste l'ébullition, mais l'on peut également utiliser des méthodes chimiques ou de microfiltration. Dans tous les cas si l'eau est trouble elle doit être filtrée pour enlever les particules en suspension.

##### 5.2.1.1.1. La clarification de l'eau

Elle doit absolument être réalisée si l'eau est trouble car les particules qu'elle contient renferment des microorganismes qui se trouvent à l'abri des attaques chimiques. Ces particules peuvent également adsorber les agents chimiques ajoutés à l'eau pour la décontaminer et donc diminuer leur activité. Cette étape peut être réalisée simplement avec une feuille de papier filtre ou un linge propre, ou encore par décantation.

Il est important de noter que cette étape n'est pas suffisante en elle-même pour rendre une eau potable mais qu'elle est une étape préliminaire aux autres traitements nécessaires pour éliminer les microorganismes pathogènes.

##### 5.2.1.1.2. L'ébullition

C'est un procédé sûr et simple, mais pas toujours facile à mettre en œuvre. Tous les microorganismes pathogènes sont sensibles à l'ébullition, à condition que celle-ci dure suffisamment longtemps. Ainsi, les virus, les bactéries, mais aussi les kystes et les œufs sont détruits après cinq minutes d'ébullition à gros bouillons (ou un peu plus pour une altitude supérieure à 2000 mètres car la température d'ébullition de l'eau diminue avec la pression atmosphérique) [Battegay & Feinstone, 1997].

#### 5.2.1.1.3. Les sels d'argent

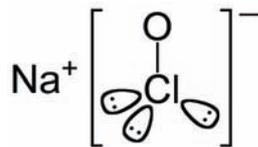
Ils sont employés dans des spécialités telles que Micropur®. Ce procédé est insuffisant pour rendre une eau potable mais par contre elle est adéquate pour conserver une eau déjà traitée [Maritoux & Breton, 2000].

#### 5.2.1.1.4. Les dérivés chlorés

Il existe plusieurs produits générateurs de chlore, qui sont actifs sur la plupart des bactéries et des virus, mais qui sont peu efficaces pour se protéger des œufs, des kystes et des spores :

- L'hypochlorite de sodium, ou l'eau de Javel :

Elle a une efficacité prouvée sur les bactéries et les virus si on utilise une eau de Javel de 12 degrés chlorométriques, à raison de 3 gouttes par litres et après un temps de contact d'une heure. Elle doit être consommée dans les 24 heures sous peine de risquer une recontamination de l'eau [OMS, 1997].

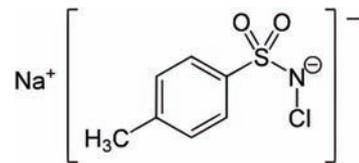


**Figure 29** : Formule de l'hypochlorite de sodium

- La chloramine, ou tosylchloramide :

Elle est commercialisée en France sous le nom d'Hydroclonazone®. Il faut l'utiliser à raison de un comprimé pour un litre d'eau dans le cas d'une eau claire et de deux comprimés par litre si l'eau est trouble. Le tosylchloramide est peu stable à des températures supérieures à 15°C.

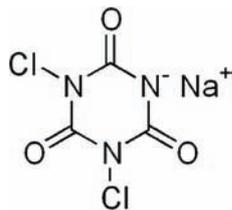
Une étude de l'Armée française, réalisée sur les eaux de Seine, a démontré que ce produit n'avait pas une efficacité jugée suffisante, et ce aux deux doses préconisées par le laboratoire.



**Figure 30** : Formule de la Chloramine T

- Le dichloro-isocyanurate de sodium ou DCCNa :

Il est commercialisé en France sous le nom d'Aquatabs®. Cette molécule serait moins sensible à la présence de matières organiques que les autres dérivés chlorés. Aquatabs® se présente sous forme de comprimés effervescents, et doit être utilisé à raison de un comprimé pour un litre d'eau. L'étude militaire citée ci-dessus a démontré une bonne efficacité de ce produit.



**Figure 31** : Formule du dichloro-isocyanurate de sodium

En 1998, l'OMS a remplacé l'Hydroclonazone® par Aquatabs® dans les composants des « kits sanitaires d'urgence », et dans sa liste de médicaments essentiels.

En France, le Service de Santé des Armées a remplacé le tosylchloramide par le DCCNa pour le traitement de l'eau.

#### 5.2.1.1.5. L'iode

L'iode est efficace sur les bactéries, les virus et certains kystes à concentration suffisante, soit 12 gouttes d'une solution d'alcool iodé à 2% pour un litre d'eau.

Cependant, l'iode est très peu utilisé, et quand il l'est son usage doit être limité à quelques jours en raison des effets indésirables au niveau de la thyroïde.

L'iode est évidemment contre-indiqué chez les personnes souffrant de goitre, de dysthyroïdies et chez les femmes enceintes.

#### 5.2.1.1.6. La microfiltration

Les appareils permettant une microfiltration sont munis de filtres en céramique ou de membranes. Le diamètre des pores est inférieur à celui des bactéries ou protozoaires.

En ce qui concerne l'hépatite E, aucun filtre de microfiltration n'a de pores assez petits pour piéger les virus, sauf s'ils sont adsorbés sur des particules en suspension. Il faudrait donc des filtres de nanofiltration. Certains filtres d'ultrafiltration peuvent aussi s'avérer efficaces.

Pour protéger les consommateurs des virus, certains fabricants ont ajouté au microfiltre des résines polyiodées, mais ce procédé présente les mêmes contre indications que l'iode en solution.

#### 5.2.1.1.7. La conservation de l'eau traitée

Une eau décontaminée peut facilement être recontaminée. Il convient donc de la conserver au frais, dans un récipient propre et hermétique, et éventuellement de lui ajouter des sels d'argent pour assurer sa conservation sur de plus longues périodes.

### 5.2.1.1.8. Récapitulatif des divers moyens de traitement des eaux de boissons

Comme nous l'avons vu, de nombreuses molécules et quelques moyens physiques permettent de rendre l'eau apte à la consommation, vis-à-vis du VHE mais aussi des autres maladies transmissibles par les eaux.

Procédés de traitement	Purification physico-chimique particules en suspension	Purification microbiologique			Principaux avantages ou inconvénients dans la pratique
		bactéries	virus	parasites	
ébullition	0	++	++	++	goût désagréable de l'eau
hypochlorite de sodium (1)	0	++	+	0	pour les 3 produits : délai d'action : 1 heure durée d'action : 24 heures
tosylchloramide (alias chloramine) (2)	0	+	±	0	
DCCNa (3)	0	++	+	0	
iode (4)	0	++	+	±	risques thyroïdiens
argent (5)	0	+	±	0	durée d'action : 3 à 6 mois
filtre charbon activé (6) (pas de microfiltre)	+	0	0	±	pas d'action désinfectante mais capte substances organiques et odeurs
microfiltre à pores de 0,2 µ à 0,4 µ (7)	++	++	±	++	action immédiate (valable pour tous les microfiltres)
microfiltre + iode (8)	++	++	+	++	risques thyroïdiens
microfiltre + iode + charbon (9)	++	++	+	++	iode résiduel retenu par le charbon
microfiltre + argent (10)	++	++	±	++	
microfiltre + charbon (11)	++	++	±	++	capte substances organiques et odeurs

0 inopérant, ± médiocre, + moyen, ++ efficace

1- Eau de Javel ou Drinkwell chlore°  
2- Hydroclonazone°  
3- Aquatabs°  
4- Alcool iodé 2 %

5- Micropur° ou Drinkwell argent°  
6- Mini Carbon° (Katadyn°), par exemple  
7- First Need° (General Ecology) ou Mini Works° (MSR°), par exemple  
8- Pure It Carafe° ou Voyageur Pentapure°, par exemple

9- Guardian plus° (Sweetwater) ou Gourde Pentasport°, par exemple  
10- Mini Ceramic° (Katadyn°) ou Pocket filter° (Katadyn°), par exemple  
11- Combi Katadyn°, par exemple

**Tableau 8 : Récapitulatif des différents moyens de se prémunir contre le VHE**

Différentes méthodes permettent de purifier les eaux de boissons.

[Maritoux & Breton, 2000]

#### 5.2.1.2. Les aliments

Il faut surtout se rappeler que tous les légumes et fruits consommés en zone de risques ont été lavés avec une eau susceptible d'être contaminée, mais aussi qu'ils ont probablement été arrosés avec cette même eau. Donc la précaution voudrait que l'on ne consomme que des végétaux crus épluchables par soi-même ou lavés avec une eau sûre, ou alors bien cuits.

Les viandes, poissons et crustacés consommés en zone d'endémie doivent être bien cuits.

#### 5.2.1.3. Lavage des mains

La possibilité d'une transmission manuportée de l'hépatite E doit inciter à se laver souvent les mains avec une eau savonneuse ou une solution hydroalcolique.

#### 5.2.2. Conseils aux mangeurs de viandes et charcuteries

Diverses charcuteries sont à éviter si l'on veut se prémunir contre l'hépatite E, telles les figatelles du Sud de la France, qui sont susceptibles de contenir le VHE puisqu'il s'agit de saucisses de foie de porc non cuit mais seulement séchées et fumées. Néanmoins, des mesures ont été prises récemment pour limiter les risques de telles consommations.

La consommation de sanglier ou de cerf cru, pratique essentiellement japonaise, est bien entendu à proscrire pour qui veut éviter de contracter une hépatite E.

#### 5.2.3. Conseils aux femmes enceintes

Les femmes enceintes, étant particulièrement exposées à des complications graves si elles contractent le VHE, doivent évidemment respecter le plus possible les conseils énumérés plus haut.

### 5.3. La vaccination

La vaccination est à la fois un moyen de prophylaxie individuel, puisqu'elle va directement protéger la personne qui se fait vacciner, mais aussi une mesure de prophylaxie collective lorsqu'elle est réalisée à une grande échelle puisqu'elle va réduire le réservoir de virus et la quantité de virus relâchés dans l'environnement.

Un essai clinique (de phase II) de vaccination contre le VHE à été réalisé au début des années 2000 par la firme Glaxo-Smith-Kline sur environ deux milles volontaires recrutés au sein de l'armée népalaise.

Le vaccin a été conçu à partir d'une protéine recombinante de la capsid du VHE. Le schéma vaccinal consistait en l'administration de trois doses de vaccins à zéro, un et six mois.

Lors de cette étude, 896 personnes, dont plus de 99% d'hommes, ont reçu le vaccin en question, et 898 personnes ont reçu un placebo consistant en l'administration de sérum physiologique. Les résultats de cet essai n'ont été réalisés que dans le cas des hépatites symptomatiques.

Ainsi, la protection contre la survenue d'une hépatite E symptomatique a été efficace dans 95,5% des cas pour les sujets ayant reçu les trois doses et seulement dans 85,7% des cas pour les personnes n'en ayant reçu que deux.

Tous les volontaires ayant reçu le vaccin ont développé des anticorps anti-VHE à un taux supérieur à 20UI/ml un mois après la troisième dose, mais cette immunité n'a été conservée que chez 56,3% jusqu'à la fin de l'étude (soit 804 jours).

Aucun effet secondaire n'a été enregistré [Shrestha et al, 2007].

Remarques :

1) Lors de cette étude, seuls les cas symptomatiques d'hépatite E ont été étudiés : ainsi il est impossible pour l'instant d'estimer si des personnes vaccinées ont déclaré une hépatite E asymptomatique. Cette question a son importance dans la mesure où ces personnes vont continuer à disséminer le VHE et donc à entretenir le réservoir environnemental.

2) L'hépatite E étant particulièrement grave chez la femme enceinte, il faudra mesurer l'efficacité de ce vaccin sur ces dernières, qui devraient évidemment recevoir le vaccin en priorité.

3) Le coût du vaccin sera déterminant : ainsi, si le vaccin est trop onéreux, les habitants des pays en voie de développement ne pourront pas en bénéficier, et seuls les voyageurs internationaux auront la possibilité de se protéger contre le VHE.

En conséquence des faibles bénéfices financiers attendus, les laboratoires GSK ont demandé des aides publiques pour continuer les recherches [site internet n°6].

A l'heure actuelle, le laboratoire GSK travaille toujours sur ce projet mais ne souhaite évidemment pas communiquer sur ce sujet.

## CONCLUSION

Nous avons pu voir au cours de ce travail que l'hépatite E est une maladie pour laquelle les données ont beaucoup varié entre les premières descriptions d'hépatites entérotransmissibles réalisées à la fin des années 50 et aujourd'hui.

Ainsi, jusqu'à la fin des années 2000, l'hépatite E était considérée uniquement comme une maladie des pays où les infrastructures de production d'eau potable et de traitement des eaux usées étaient insuffisantes ou inexistantes. Les pays en voie de développement, comme pour un grand nombre de maladies entérotransmissibles, étaient donc les seuls touchés. De plus, des cas importés étaient déjà répertoriés dans les pays industrialisés.

Au début des années 2000, en plus des cas importés par les voyageurs et des milliers de cas déclarés dans les pays en voie de développement, des cas autochtones ont commencé à être décrits dans les pays riches. C'est finalement à partir de cette époque que de vraies recherches ont débuté à plus grande échelle qu'auparavant. En France, la création du CNR-VHE marque un tournant dans la prise en compte de cette maladie. Les cas sont ainsi répertoriés et centralisés en vue d'études statistiques et épidémiologiques. Ces études ont permis de démontrer que l'hépatite E est une maladie plus répandue que ce que l'on ne le croyait auparavant : le nombre de cas répertoriés en France augmente chaque année.

De ce fait, il est possible de dire à présent que l'hépatite E est une maladie qui circule à bas bruit dans les pays riches, et notamment en France.

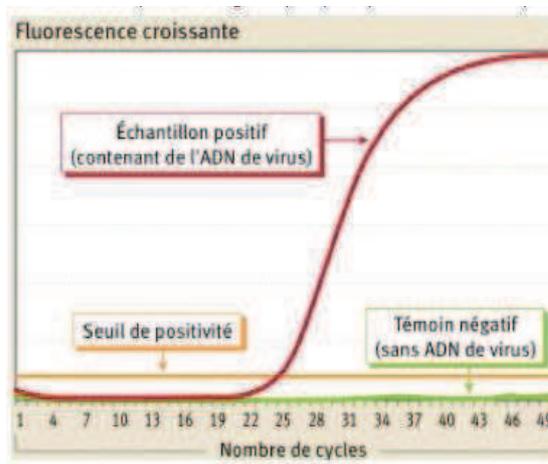
Outre l'aspect épidémiologique, la connaissance de la maladie elle-même s'est beaucoup améliorée au cours de ces dernières années. Le réservoir principal a été identifié en France comme étant le porc, même si d'autres espèces comme le cerf sika sont mise en causes lors de contaminations humaines, le plus souvent au Japon.

En effet, nous l'avons vu au cours de ce travail, une grande proportion de porcs sont contaminés dans les élevages du monde entier. Des virus étant retrouvés dans différentes parties de l'animal au cours de son infection, et le virus persistant dans la viande si cette dernière n'est pas correctement cuite, il faut voir en la viande de porc mal cuite ou crue la cause de contamination principale pour les personnes habitant des pays industrialisés.

Au final les connaissances sur le VHE ont bien avancé ces dernières années, même s'il reste encore beaucoup de travail à effectuer, notamment en ce qui concerne la mise au point d'un vaccin.

# **Annexes**

## ANNEXE N°1



Evolution de la fluorescence en fonction du nombre de cycles lors d'une PCR en temps réel

## ANNEXE N°2

### D. CONTENU DE LA TROUSSE

Chaque trousse contient suffisamment de réactifs pour 96 tests.

Microplaque	1
Contrôle négatif	1 flacon de 2 ml
Contrôle positif	1 flacon de 2 ml
Étalon	1 flacon
Solution de Lavage concentrée 20x	1 flacon de 60 ml
Conjugué	1 flacon de 16 ml
Diluant pour Test	1 flacon de 8 ml
Diluant pour échantillon	1 flacon de 50 ml
Substrat TMB	1 flacon de 16 ml
Solution d'Arrêt	1 flacon de 15 ml
Feuilles adhésives pour la fermeture hermétique des microplaques	
Notice	2
Nombre de tests	96
Code	071054

#### 1. Microplaque

12 rangées de 8 puits enduits d'antigènes synthétiques spécifique du HEV dérivés des régions ORF2 et ORF3. Les microplaques sont enfermées dans une pochette hermétique contenant un dessiccateur.

#### 2. Contrôle négatif

Contrôle prêt à l'emploi. Contient 1% de protéines sériques de chèvre, du tampon citrate de sodium 10 mM pH 6,0±0,1, 0,5% de Tween 20, 0,09% d'azide de sodium et 0,1% de Kathon CG en tant que conservateurs. Le contrôle négatif porte un code couleur vert olive.

#### 3. Contrôle positif

Contrôle prêt à l'emploi. Contient 1% de protéines sériques de chèvre, des anticorps humains positifs vis-à-vis du HEV, du tampon citrate de sodium 10 mM pH 6,0±0,1, 0,5% de Tween 20, 0,09% d'azide de sodium et 0,1% de Kathon CG en tant que conservateurs. Le contrôle positif porte un code couleur vert foncé.

#### 4. Étalon

Étalon lyophilisé. À dissoudre dans le volume d'eau de qualité EIA spécifié sur l'étiquette.

Contient des protéines de sérum fœtal de veau, des anticorps humains anti-HEV dont la concentration est calibrée par rapport au 1<sup>er</sup> réactif de référence de l'WHO pour les anticorps anti-HEV, code NIBSC 95/584 à 4 UI/ml ±10%, du tampon citrate de sodium 10 mM pH 6,0±0,1, 0,3 mg/ml de sulfate de gentamicine et 0,1% de Kathon CG en tant que conservateurs.

*Remarque : Le volume nécessaire pour dissoudre le contenu du flacon peut varier d'un lot à l'autre. Toujours utiliser le volume spécifié sur l'étiquette.*

#### 5. Solution de lavage concentrée 20x

Solution concentrée 20x. Après dilution, la solution de lavage contient du tampon phosphate 10 mM pH 7,0±0,2, 0,05% de Tween 20 et 0,1% de Kathon CG.

#### 6. Conjugué

Réactif prêt à l'emploi portant un code couleur rouge. Contient un anticorps polyclonal de chèvre anti-IgG humaines conjugué à de la peroxydase de raifort, 5% de sérumalbumine bovine, du tampon tris 10 mM pH 6,8±0,1, 0,1% de Kathon CG et 0,02% de sulfate de gentamicine en tant que conservateurs.

#### 7. Substrat TMB

Réactif prêt à l'emploi. Contient du tampon citrate-phosphate 50 mM pH 3,5-3,8, 4% de diméthylsulfoxyde, 0,03% de tétraméthyl-benzidine (TMB) et 0,02% de peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

*Remarque : Conserver à l'abri de la lumière. Ce réactif est sensible à la lumière vive.*

#### 8. Diluant pour test

Solution tamponnée de tris 10 mM pH 8,0±0,1 contenant 0,1% de Kathon CG pour le prétraitement des échantillons et des contrôles dans la microplaque, destinée à inhiber les interférences.

#### 9. Solution d'Arrêt

Contient une solution 0,3 M de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

La MSDS est disponible sur simple demande du personnel du laboratoire.

#### 10. Diluant pour échantillon

Contient du tampon citrate de sodium 10 mM pH 6,0±0,5, 0,5% de Tween 20, 0,09% d'azide de sodium et 0,1% de Kathon CG en tant que conservateurs. À utiliser pour diluer les échantillons.

(Disponible sur le site de Altadis)

## ANNEXE N°3

Fiche de prélèvement VHE :



**MINISTÈRE DE LA DÉFENSE**



**HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMÉES DU VAL-DE-GRACE**

**Centre National de Référence des Virus des Hépatites entéro-transmissibles**

**VIRUS DE L'HEPATITE E**

---

Service de Biologie Médicale – 74, Boulevard Port Royal – 75230 PARIS Cedex 05

Responsable scientifique : Docteur Elisabeth NICAND

Tél : 01.40.51.46.35 - Fax : 01.40.51.42.98

e-mail : en.biol-vdg@filcom.com

<b>PRESCRIPTEUR :</b>	
Hôpital : .....	Adresse : .....
Laboratoire : .....	Téléphone : .....
	e-mail : .....
<b>PRELEVEMENT :</b>	
Nom : .....	Date du prélèvement : .....
Prénom : .....	Nature du prélèvement :
Né(e) le : .....	<input type="checkbox"/> sérum
Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> selles
	<input type="checkbox"/> environnement
<b>RENSEIGNEMENTS</b>	
<p style="text-align: center;"><b>Epidémiologiques</b></p> <p><input type="checkbox"/> Notion de cas groupés</p> <p><input type="checkbox"/> Contact avec un cas confirmé</p> <p><input type="checkbox"/> Séjour hors France métropolitaine récent</p> <p style="text-align: center;">..... Date .....</p> <p><input type="checkbox"/> Toxi infection alimentaire connue</p>	<p style="text-align: center;"><b>Cliniques</b></p> <p><input type="checkbox"/> Hépatite aiguë clinique : date du début</p> <p style="text-align: center;">.....</p> <p><input type="checkbox"/> Cytolyse hépatite ALAT</p> <p style="text-align: center;">.....</p> <p><input type="checkbox"/> Pathologie intercurrente associée (préciser) :</p> <p style="text-align: center;">.....</p>
<b>EXAMENS DEMANDES - VHE</b>	
<input type="checkbox"/> Anti-VHE (IgG – IgM) <input type="checkbox"/> PCR du VHE <input type="checkbox"/> Génotype	
<b>Envoi des échantillons : + 4°C, en respectant le transport de substances biologiques</b>	

Médecin prescripteur (Nom et signature)

Date : ...../...../.....

Mise à jour mars 2009

Questionnaire Hépatite E à envoyer au CNR VHE avec les prélèvements :

# Questionnaire Hépatite E

Nom (3 premières lettres) : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

Date de naissance : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Sexe : M  F  Profession : \_\_\_\_\_

Code postal du domicile : \_\_\_\_\_ Numéro de téléphone : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ si le patient accepte d'être réinterrogé

Votre commune est-elle située dans un environnement ? rural  urbain  NSP

Habitez-vous une ferme ? Oui  Non

## 1. Enquêteur

Nom : \_\_\_\_\_ Fonction : \_\_\_\_\_ Téléphone: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Structure /établissement : \_\_\_\_\_ Date du questionnaire : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Personne interrogée : Malade  Membre de la famille  *précisez*  
\_\_\_\_\_  
Autre  *précisez* : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## 2. Signes cliniques, hospitalisation

Date de début des symptômes : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

	Oui	Non	NSP
Ictère	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui, date d'ictère : ___/___/___			
Asthénie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vomissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anorexie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Douleurs abdominales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fièvre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres <input type="checkbox"/> <i>précisez</i> : _____			

Durée de l'ictère (en jours) : \_\_\_\_\_ Etes-vous toujours malade à ce jour ? Oui  Non

Avez-vous été hospitalisé(e) ? Oui  Non

Si oui, Hôpital (adresse, service) : \_\_\_\_\_

Date d'hospitalisation : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Date de sortie : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### 3. Evolution au jour de l'entretien

Evolution de la maladie : Favorable  Incertaine

Décès Non  Oui  si oui, date \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### 4. Laboratoire d'analyses

Adresse : \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Téléphone : \_\_\_\_\_

	Prélèvement			Date	Nature prélèvement			Résultat	
	Oui	Non	Non fait		Sang	Selles	Autres	(+)	(-)
<b>PCR</b>									
1 <sup>er</sup> prélèvement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____	<input type="checkbox"/>				
2 <sup>ème</sup> prélèvement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____	<input type="checkbox"/>				
<b>Sérologie</b>									
<b>IgM</b>									
1 <sup>er</sup> prélèvement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____	<input type="checkbox"/>				
2 <sup>ème</sup> prélèvement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____	<input type="checkbox"/>				
<b>IgG</b>									
1 <sup>er</sup> prélèvement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____	<input type="checkbox"/>				
2 <sup>ème</sup> prélèvement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	____/____/____	<input type="checkbox"/>				

ALAT (valeur) : \_\_\_\_\_ Normale du laboratoire (valeur) : \_\_\_\_\_

Résultats du typage : \_\_\_\_\_

### 5. Terrain :

Etes-vous atteint d'une maladie chronique ? Oui  Non  NSP

Si oui, une maladie chronique hépatique ? Oui  Non  NSP

\_\_\_\_\_ une ou d'autre(s) maladie(s) chronique(s), la(les)quelle(s) :

Avez-vous eu une transplantation d'organe ? Oui  Non   
 Si oui, quel organe (rein, foie ...)? : \_\_\_\_\_ A quelle date ?  
 \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Prenez-vous un ou des traitements au long cours ?

	Oui	Non	NSP
Corticoïdes (cortisone)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre traitement prolongé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si oui, le \_\_\_\_\_ ou \_\_\_\_\_ lesquel(s) :

\_\_\_\_\_

Nom, adresse, téléphone du médecin traitant :  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Avez-vous eu une transfusion de sang ou de produits sanguins ? Oui  Non  NSP   
 Si oui, à quelle date ? \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Quelle est votre consommation hebdomadaire d'alcool (nombre de verre/semaine) ?  
 \_\_\_\_\_  
 Quelle est votre consommation quotidienne de cigarettes (nombre/j) ? \_\_\_\_\_

(Pour une femme) Etiez-vous enceinte au début de la maladie ?  
 Oui  Non  Si oui, quelle semaine de grossesse ? \_\_\_\_\_

**Les questions suivantes portent sur la période d'exposition soit 2 à 10 semaines PRECEDANT le début de l'ictère ou en absence d'ictère, la date de début des symptômes**

Période d'exposition du \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ au \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**6. Voyage**

Avez-vous voyagé hors de France métropolitaine au cours des 2 à 10 semaines avant le début de la maladie ?  
 Oui  Non  NSP

Pays visités	Date départ (jj/mm/aaaa)	Date retour (jj/mm/aaaa)


Dans les 2 à 10 semaines avant le début de la maladie, avez-vous été en contact proche avec une personne qui avait séjourné hors de France de métropolitaine? (contact proche : partage repas, vivre sous le même toit...)?

Oui  Non  NSP

Si oui, précisez le ou les pays et lieux de séjour de cette personne :

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### 7. Contacts humains

Dans les 2 à 10 semaines avant le début de la maladie, une personne de votre entourage a-t-elle eu ?

Une hépatite E      Oui       Non       NSP   
 Une hépatite A      Oui       Non       NSP   
 Une hépatite aiguë ou une jaunisse      Oui       Non       NSP

Si oui, cette personne était-elle ? Un membre de votre famille  Autre  précisez :

\_\_\_\_\_

A-t-elle été malade ?      Avant le début de votre maladie  Au même moment   
 Après

Période d'exposition du \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ au \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### 8. Contacts avec des animaux

#### 8.1 Animaux de compagnie

Dans les 2 à 10 semaines avant le début de la maladie, avez-vous été en contact avec un animal de compagnie ?

Oui  Non  NSP

Si oui, précisez : P : permanent (vit dans votre foyer) ; R : régulier (≥ 1/semaine) ; O : occasionnel  
 T : toucher ; L : nettoyage litière ; A : autre nature de contact

	Fréquence des contacts			Nature des contacts					
	Oui	Non	NSP	P	R	O	T	L	A
Chien	<input type="checkbox"/>	.....							
Chat	<input type="checkbox"/>	.....							
Rongeur	<input type="checkbox"/>	.....							

Cochon nain	<input type="checkbox"/>	.....							
Autres animaux <i>précisez</i>									
.....	<input type="checkbox"/>	.....							
.....	<input type="checkbox"/>	.....							
.....	<input type="checkbox"/>	.....							
.....	<input type="checkbox"/>	.....							

### 8.2. Animaux de ferme

Dans les 2 à 10 semaines avant le début de la maladie, avez-vous été à proximité d'animaux de ferme ?

Oui  Non  NSP

Si oui, *précisez*: P : permanent ; R : régulier (≥ 1/semaine) ; O : occasionnel

T : toucher ; L : manipulation lisier/fumier, nettoyage bâtiment élevage ; A : autre nature de contact

				Fréquence des contacts			Nature des contacts		
	Oui	Non	NSP	P	R	O	T	L	A
Porcins	<input type="checkbox"/>	.....							
Bovins	<input type="checkbox"/>	.....							
Poules	<input type="checkbox"/>	.....							
Dindes	<input type="checkbox"/>	.....							
Canards	<input type="checkbox"/>	.....							
Autres volailles <i>précisez</i>									
.....	<input type="checkbox"/>	.....							
.....	<input type="checkbox"/>	.....							
.....	<input type="checkbox"/>	.....							
.....	<input type="checkbox"/>	.....							
Caprins	<input type="checkbox"/>	.....							
Ovins	<input type="checkbox"/>	.....							
Autres animaux <i>Précisez :</i>									
.....	<input type="checkbox"/>	.....							
.....	<input type="checkbox"/>	.....							
.....	<input type="checkbox"/>	.....							
.....	<input type="checkbox"/>	.....							

Période d'exposition du \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ au \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

### 9. Gibier/Autres animaux

Dans les 2 à 10 semaines avant le début de la maladie, avez-vous?

	Chassé			Tué et ramassé			Eviscéré		
	Oui	Non	NSP	Oui	Non	NSP	Oui	Non	NSP
Sanglier	<input type="checkbox"/>								
Biche/cerf	<input type="checkbox"/>								
Lièvre	<input type="checkbox"/>								
Lapin	<input type="checkbox"/>								
Gibier à plumes	<input type="checkbox"/>								
Autre(s) gibier, préciser :									
.....	<input type="checkbox"/>								
.....	<input type="checkbox"/>								
.....	<input type="checkbox"/>								
.....	<input type="checkbox"/>								
Rats	-	-	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	-	-

### 10. Exposition à l'eau

Dans les 2 à 10 semaines avant le début de la maladie, avez-vous bu de l'eau provenant

- d'un réseau collectif de distribution    Oui     Non     NSP
- d'un réseau privé (puits, forage)    Oui     Non     NSP

Dans les 2 à 10 semaines avant le début de la maladie, avez-vous bu (ou ingéré accidentellement) de l'eau provenant d'une rivière, d'un lac, d'un étang    Oui

- Non  NSP
- Si oui, précisez :

Dans les 2 à 10 semaines avant le début de la maladie, avez-vous été en contact avec de l'eau provenant ?

- d'un étang, lac, mare    Oui     Non     NSP
- d'une rivière, ruisseau    Oui     Non     NSP
- d'un fossé, canal, bassin artificiel    Oui     Non     NSP
- de marais    Oui     Non     NSP

- d'égouts    Oui     Non     NSP   
 - autre        Oui     Non     NSP   
 Si oui, précisez :

\_\_\_\_\_

Période d'exposition du \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ au \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**II. Expositions alimentaires**

**II.1. Produits à base de porc (charcuterie, abats, viande)**

Quels sont par ordre de fréquence les établissements (Nom et Localité) où vous faites habituellement vos achats de produits à base de porc?

1 - \_\_\_\_\_ 2 - \_\_\_\_\_

3 - \_\_\_\_\_ 4 - \_\_\_\_\_

\*Pour le conditionnement, indiquer l'initiale : (F)rais, (CS) conserve, (S)urgelé, (SV) sous vide

\*\*Pour la cuisson, indiquer l'initiale : (C)ru, (S)aignant, (B)ien cuit

	Consommation			Conditionnement				Lieux d'achats	Marques	Cuisson	
	Oui	Non	NSP	F	CS	S	SV			C	S
Pâté de foie	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	-						
Pâté de campagne	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	-						
Pâté en croûte	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	-						
Autre pâté : précisez .....	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	-						
Rillettes (porc)	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	-						
Jambon blanc	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	-						
Jambon de pays (cru, fumé)	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	-						
Jambonneau	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	-						
Bacon	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
Lardons	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
Poitrine de porc	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
Chipolatas/Merguez (porc)	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
Saucisses	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
Saucisses de foie (figatelle)	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
Cervelas	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
Andouille/Andouillette	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
Boudin noir	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
Saucisson sec	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	-						
Saucisson à l'ail	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	-						
Salami	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	-						
Autre saucisson : précisez .....	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	-						

Fromage de tête	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	-						
Langue de porc en gelée	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	-						
Foie (porc)	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
Autres abats porc (rognon, cervelle ...): <i>précisez</i> .....	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
Rôti (porc)	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
Morceaux porc (grillade, côte ...): <i>précisez</i> .....	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
Autre produits à base de porc : <i>précisez</i> .....	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						

Période d'exposition du \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ au \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

### 11.2. Produits carnés autres que le porc

Quels sont par ordre de fréquence les établissements (Nom et Localité) où vous faites habituellement vos achats de viande dans la liste ci-dessous?

1 - \_\_\_\_\_ 2 - \_\_\_\_\_

3 - \_\_\_\_\_ 4 - \_\_\_\_\_

\*Pour le conditionnement, indiquer l'initiale : (F)rais, (CS) conserve, (S)urgelé, (SV) sous vide

\*\*Pour la consommation, indiquer l'initiale : (C)ru, (S)aignant, (B)ien cuit

	Consommation			Conditionnement				Lieux d'achats	Marques	Cuisson	
	Oui	Non	NSP	F	CS	S	SV			C	S
Sanglier	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
- Foie	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
- Autres morceaux : <i>précisez</i> .....	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
Cerf/Biche : <i>précisez</i> .....	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
Chevreuil : <i>précisez</i> .....	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
Autre gibier : <i>précisez</i> .....	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						

### 11.3. Coquillages

Quels sont par ordre de fréquence les établissements (Nom et Localité) où vous faites habituellement vos achats de coquillages?

1 - \_\_\_\_\_ 2 - \_\_\_\_\_

\*Pour le conditionnement, indiquer l'initiale : (F)rais, (CS) conserve, (S)urgelé, (SV) sous vide

\*\*Pour la consommation, indiquer l'initiale : (C)ru, (S)aignant, (B)ien cuit

	Consommation			Conditionnement				Lieux d'achats	Marques	Cuisson	
	Oui	Non	NSP	F	CS	S	SV			C	S
Moules	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	-						
Huitres	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	-						
Coques	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	-						
Palourdes	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	-						
Coquilles St-Jacques	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	-						
Autres coquillages : précisez ..... .....	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	-						

Période d'exposition du \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ au \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

#### 11.4. Fruits et légumes crus

Avez-vous mangé des légumes crus pendant les 2 à 10 semaines précédant le début de votre maladie ?

Oui  Non  NSP

Si \_\_\_\_\_ oui, \_\_\_\_\_ lesquels :

Ces légumes provenaient-ils ?

De votre jardin  D'un magasin  D'un marché  Cueillis dans la nature

Avez-vous mangé des fruits non pelés pendant les 2 à 10 semaines précédant le début de votre maladie ?

Oui  Non  NSP

Si \_\_\_\_\_ oui, \_\_\_\_\_ lesquels :

Ces fruits provenaient-ils ?

De votre jardin  D'un magasin  D'un marché  Cueillis dans la nature

Avez-vous un jardin potager ? Oui  Non  NSP

Si oui, utilisez-vous de l'eau d'un puits ou d'un forage privé pour arroser votre potager ?

Oui  Non  NSP

## 12. Expositions professionnelle

Dans le cadre de votre travail, avez-vous des contacts avec des animaux (vivants ou morts) ?

Oui  Non

Si oui,

Dans une ferme, un élevage  
*Précisez* \_\_\_\_\_ quels \_\_\_\_\_ animaux ?

\_\_\_\_\_

Dans un abattoir  
*Précisez* \_\_\_\_\_ quels \_\_\_\_\_ animaux ?

\_\_\_\_\_

Dans une pisciculture  
*Précisez* \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Autres (vétérinaire, taxidermiste, négoce d'animaux .....)  
*Précisez* \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Dans le cadre de votre travail, avez-vous des contacts avec des eaux usées ? Oui

Non

Si oui,

Dans une station d'épuration  
*Précisez* \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Dans les égouts  
*Précisez* \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Autre (fosse septique ...)  
*Précisez* \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Anonyme

CNR VHE

Rapport d'activité du CNR VHE pour l'année 2006

- Anonyme

CNR VHE

Rapport d'activité du CNR VHE pour l'année 2007

- AFSSA

Bilan des connaissances relatives aux virus transmissibles à l'Homme par voie orale, 2007.

- AFSSA

Saisine de l'AFSSA n°2009-SA-0101, page 3

- Assarehzadegan MA, Shakerinejad G, Amini A, Rahim Rezaee SA

Seroprevalence of hepatitis E virus in blood donors in Khuzestan Province, Southwest Iran.

Int J Infect Dis 2008;12:387-390

- Balayan MS

Epidemiology of hepatitis E virus infection.

J Viral Hepat 1997;4:155-165

- Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Savinov AP, Poleschuk VF

Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route.

Intervirology 1983;20:23-31

- Battegay M, Feinstone SM  
Hepatitis virus.  
In Wilson RA "Viral Hepatitis" Marcel Dekker, New York 1997:35-84
  
- Bradley D, Andjaparidze A, Cook EH Jr., McCaustland K, Balayan M, Stetler H, Velazquez O, Robertson B, Humphrey C, Kane M, Weifuse I  
Aetiological agent of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis.  
J Gen Virol 1988;69:731-738
  
- Bouwknecht M, Rutjes SA, Reusken CB, Stockhofe-Zurwieden N, Frankena K, de Jong MC  
The course of Hepatitis E virus infection in pigs after contact-infection and intravenous inoculation.  
Vet Res. 2009;5:7.
  
- Buti M, Dominguez A, Plans P, Jardi R, Schaper M, Espunes J.  
Communitybased seroepidemiological survey of hepatitis E virus infection in Catalonia, Spain.  
Clin Vaccine Immunol 2006;13: 1328-32
  
- Castera L, Pawlotsky JM  
Hepatitis E virus infection: epidemiology and prevention.  
Gastroenterol Clin Biol 2001;25:521-537
  
- Cevrioglu AS, Altindis M, Tanir HM, Aksoy F  
Investigation of the incidence of hepatitis E virus among pregnant women in Turkey.  
J Obstet Gynaecol Res 2004;30(1):48-52
  
- Chaouat G, Moussa M, Maldonado J, Menu E  
La barrière placentaire.  
Revue Française des Laboratoires 2003;353:21-28

- Chauhan A, Jameel S, Dilawari JB, Chawla YK, Kaur U, Ganguly NK  
Hepatitis E virus transmission to a volunteer.  
Lancet 1993;341:149-150
  
- Christensen PB, Engle RE, Hjort C, Homburg KM, Vach W, Georgsen J, Purcell RH  
Time trend of the prevalence of hepatitis E antibodies among farmers and blood donors: a potential zoonosis in Denmark.  
Clin Infect Dis 2008;47:1026-1031
  
- Dalton HR, Fellows HJ, Gane EJ, Wong P, Gerred S, Schreoder B, Croxson M, Garkavenko O  
Hepatitis E in New Zealand.  
J Gastroenterol Hepatol 2007;22:1236-1240
  
- Dalton HR, Stableforth W, Hazeldine S, Thurairajah P, Ramnarace R, Warshow U, Ijaz S, Ellis V, Bendall R  
Autochthonous hepatitis E in Southwest England: A comparison with hepatitis A.  
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27:579-585
  
- Denis F, Ranger-Rogez S, Nicot T  
Les nouveaux virus des hépatites E, GB et suivantes.  
TCB 1996;1:19-25
  
- Deny P, Nicolas JC  
Diagnostics virologiques d'une hépatite virale E (VHE).  
Revue Française des laboratoires 1999;311:83-84
  
- Emerson SU, Clemente-Casares P, Moiduddin N, Arankalle VA, Torian U, Purcell RH  
Putative neutralization epitopes and broad crossgenotype neutralization of hepatitis E virus confirmed by a quantitative cell-culture assay.  
J Gen Virol 2006;87:697-704

- Emerson SU, Zhang M, Meng XJ, Nguyen H, St Claire M, Govindarajan S, Huang YK, Purcell RH  
Recombinant hepatitis E virus genomes infectious for primates: Importance of capping and discovery of cis-reactive element.  
Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:15270-15275
  
- Fernandez-Barredo S, Galiana C, Garcia A, Vega S, Gomez MT, Perez-Gracia MT  
Detection of hepatitis E virus shedding in feces of pigs at different stages of production using reverse transcription-polymerase chain reaction.  
J Vet Diagn Invest 2006;18:462-465
  
- Garkavenko O, Obriadina A, Meng J, Anderson DA, Benard HJ, Schroeder BA, Khudyakov YE, Fields HA, Crosson MC  
Detection and characterisation of swine hepatitis E virus in New Zealand.  
J Med Virol 2001;65:525-529
  
- Graff J, Torian U, Nguyen H, Emerson SU  
A bicistronic subgenomic mRNA encodes both the ORF2 and ORF3 proteins of hepatitis E virus.  
J Virol 2006;80:5919-5926
  
- Grandadam M, Tebbal S, Caron M, Siriwardana M, Larouzé B, Koeck JL, Buisson Y, Enouf V, Nicand E  
Evidence for hepatitis E virus quasispecies.  
J Gen Virol 2004;85:3189-3194
  
- Grangeot-Keros L  
L'avidité des IgG : implication en infectiologie.  
Immunoanal Biol Spec 2001;16:87-91

- Guthmann JP, Klovstad H, Boccia D, Hamid N, Pinoges L, Nizou JY et al.  
A large outbreak of hepatitis E among a displaced population in Darfur, Sudan, 2004: the role of water treatment methods.  
Clin Infect Dis 2006;42(12):1685-1691
  
- Halfon P, Ouzan D, Chanas M, Khiri H, Feryn JM, Mangin L, Masseyef MF, Salvatory JM  
High prevalence of hepatitis E virus antibody in haemodialysis patients.  
Lancet 1994;344:746
  
- Hannachi N, Hidar S, Harrabi I, Mhalla S, Marzouk M, Ghzel H, Ghannem H, Khairi H, Boukadida J  
Séroprévalence et facteurs de risque de l'hépatite virale E chez la femme enceinte dans le centre tunisien.  
Pathol Biol 2009;
  
- He S, Miao J, Zheng Z, Wu T, Xie M, Tang M, Zhang J, Ng MH, Xia N  
Putative receptorbinding sites of hepatitis E virus.  
J Gen Virol 2008;89:245-249
  
- Huang R, Nakazono N, Ishii K, Li D, Kawamata O, Kawaguchi R, Tsukada Y  
Hepatitis E virus (87A strain) propagated in A549 cells.  
J Med Virol 1995;47:299-302
  
- Huang R, Li D, Wei S, Li Q, Yuan X, Geng L, Li X, Liu M  
Cell culture of sporadic hepatitis E virus in China.  
Clin Diag Lab Immunol 1999;6:729-733
  
- Kabrane-Lazizi Y, Meng XJ, Purcell RH, Emerson SU  
Evidence that the genomic RNA of hepatitis E virus is capped.  
J Virol 1999;73:8848-8850

- Kamar N, Rostaing L, Durand D

La chronicité de l'hépatite E découverte par des équipes du CHU de Toulouse.

New Engl J Med 2008;358:811-817

- Kawai HF, Hoji T, Iida F, Kaneko S, Kobayashi K, Nakane PK

Shift of hepatitis E virus RNA from hepatocytes to biliary epithelial cells during acute infection of rhesus monkey.

J Viral Hepat 1999;6:287-297

- Khuroo MS

Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. Possibility of another human hepatitis virus distinct from posttransfusion non-A, non-B type.

Am J Med 1980;68:818-824

- Khuroo MS, Kamili S, Jameel S

Vertical transmission of hepatitis E virus.

Lancet 1995;345:1025-1026

- Krawczynski K

Hepatitis E.

Hepatology 1993;17:932-941

- Kumar A, Beniwal M, Kar P, Sharma JB, Murthy NS

Hepatitis E in pregnancy.

Int J Gynaecol Obstet 2004;85:240-244

- Lee YH, Ha Y, Ahn KK, Chae C

Localisation of swine hepatitis E virus in experimentally infected pigs.

Vet J 2009;179:417-421

- Li TC, Chijiwa K, Sera N, Ishibashi T, Etoh Y, Shinohara Y, Kurata Y, Ishida M, Sakamoto S, Takeda N, Miyamura T

Hepatitis E virus transmission from wild boar meat.

Emerg Infect Dis 2005, 11:1958-1960

- Li TC, Miyamura T, Takeda N  
Short report: detection of hepatitis E virus RNA from the bivalve Yamato-Shijimi in Japan.  
Am J Trop Med Hyg 2007;76:170-172
  
- Lu L, Li C, Hadedorn CH  
Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis.  
Rev Med Virol 2006;16:5-36
  
- Mansuy JM, Legrand-Abravanel F, Calot JP, Peron JM, Alric L, Agudo S.  
High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in blood donors from South West France.  
J Med Virol 2008;80:289-293
  
- Maritoux J, Breton I  
La qualité des eaux de boissons des voyageurs.  
Prescrire 2000;206(20):363-369
  
- Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, Lehman JR, Webb DM, Tsareva TS, Haynes JS, Thacker BJ, Emerson SU  
A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus.  
PNAS 1997;94:9860-9865
  
- Meng XJ, Wiseman B, Elvinger F, Guenette DK, Toth TE, Engle RE, Emerson SU, Purcell RH  
Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries.  
J Clin Microbiol 2002;40:117-122
  
- Nicand E, Enouf V, Caron M  
Hépatite E, bilan d'activité du CNR des hépatites entéro-transmissibles, France, 2002-2004.  
BEH 26 Juillet 2005;n°33

- Nicand E, Bigaillon C, Tessé S  
Rapport d'activité du du CNR VHE pour l'année 2008
  
- Nicand E, Bigaillon C, Tessé S  
Hépatite E : données de surveillance des cas humains 2006-2008.  
BEH 25 Août 2009;n°31-32
  
- Nicand E, Bigaillon C, Tessé S  
Hépatite E : maladie émergente?  
Patho Biol 2009;57:203-211
  
- Okamoto H  
Genetic variability and evolution of hepatitis E virus.  
Virus Res 2007;127:216-228
  
- OMS  
Guidelines for drinking water quality. Vol 3 : Surveillance and control of  
community supplies.  
OMS, Geneva 2° ed 1997:238
  
- Panda SK, Datta R, Kaur J, Zuckerman AJ, Nayak NC  
Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis : recovery of virus-like particles  
from an epidemic in south Delhi and transmission studies in rhesus monkeys.  
Hepatology 1989;10:466-472
  
- Panda SK, Thakral D, Rehman S  
Hepatitis E virus.  
Rev Med Virol 2007;17:151-180
  
- Patra S, Kumar A, Trivedi SS, Puri M, Sarin SK  
Maternal and fetal outcomes in pregnantwomen with acute hepatitis E virus  
infection.  
Ann Intern Med 2007;147:28-33

- Pattanayak S

Magnitude of the problem of hepatitis and directions for research, prevention and control.

WHO regional office for South-East Asia, New Delhi, 1986

- Pauli G, Blümel J

Hepatitis E Virus.

Transfus Med Hemother 2009;36:40-47

- Pavio N, Renou C, Boutrouille A, Eloit M

L'hépatite E: une zoonose méconnue.

Virologie 2006;10:341-351

- Pavio N, Eloit M, Di Liberto G, Boutrouille A, Renou C

Hépatite E : une zoonose émergente?

Bull Acad Vet 2008;tome 161 n°2

- Pavri K, S MA, Sehgal A, Prasad S

Waterborne epidemics of non-A, non-B viral hepatitis in India. In : Mackenzies J, ed. Viral diseases in South-East Asia and the Western Pacific.

Academic Press 1982;397-400

- Péron JM, Danjoux M, Kamar N, Missouri R, Poirson H, Vinel JP, Mansuy JM, Bureau C, Izopet J, Brousset P, Selves J

Liver histology in patients with sporadic acute hepatitis E: a study of 11 patients from South-West France.

Virchows Arch 2007;450:405-410

- Péron JM, Mansuy JM

Hépatite virale E.

Hépatologie 2009;7-015-B-55

- Péron JM, Mansuy JM, Poirson H, Bureau C, Dupuis E, Alric L, Izopet J, Vinel JP

Hepatitis E is an autochthonous disease in industrialized countries: analysis of 23 patients in South-West France over a 13-month period and comparison with hepatitis A.

Gastroenterol Clin Biol 2006;30:757-762

- Péron JM, Mansuy JM, Izopet J, Vinel JP

Une hépatite émergente : l'hépatite E

Cahiers Santé vol. 16, n° 4, octobre-novembre-décembre 2006

- Peron JM, Mansuy JM, Recher C, Bureau C, Poirson H, Alric L, Izopet J, Vinel JP

Prolonged hepatitis E in an immunocompromised patient.

J Gastroenterol Hepatol 2006;21:1223-1224

- Purcell RH

Hepatitis E virus.

In : Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. Fields Virology. Philadelphia : Lippincott-Raven 1996:2831-2843

- Purcell RH, Emerson SU

Hepatitis E : An emerging awareness of an old disease.

Journal of Hepatology 2008;48:494-503

- Ramalingaswami V, Purcell RH

Waterborne non-A, non-B hepatitis.

Lancet 1988;1:571-573

- Renoua C, Nicand E, Pariente A, Cadranet JF, Pavio N

Quand rechercher et comment diagnostiquer une hépatite E autochtone ?

Gastroenterol Clin Biol 2009;33S:F27-F35

- Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, Luk KC, Young LM, Fry KE, Bradley DW  
Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis.  
Science 1990;247:1335-1339
  
- Rezig D , Ouneissa R, Mhiri L, Mejri S, Haddad-Boubaker S, Ben Alaya N, Triki H  
Séroprévalences des infections à hépatite A et E en Tunisie.  
Pathologie Biologie 2008;56:148-153
  
- Seminati C, Mateu E, Peralta B, De Deus N, Martin M  
Distribution of hepatitis E virus infection and its prevalence in pigs on commercial farms in Spain.  
Vet J 2008;175:130-132
  
- Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, Mammen Jr MP, Thapa GB, Thapa N et al.  
Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine.  
N Engl J Med 2007;356:895-903
  
- Sinclair RG, Jones EL, Gerba CP  
Les virus des eaux « récréationnelles ».  
Revue Française des Laboratoires 2009;416:23
  
- Stoszek SK, Abdel-Hamid M, Saleh DA, El Kafrawy S, Narooz S, Hawash Y, Shebl FM, El Daly M, Said A, Kassem E, Mikhail N, Engle RE, Sayed M, Sharaf S, Fix AD, Emerson SU, Purcell RH, Strickland GT  
High prevalence of hepatitis E antibodies in pregnant Egyptian women.  
Trans R Soc Trop Med Hyg 2006;100(2):95-101
  
- Surjit M, Jameel S, Lal SK  
The ORF2 protein of hepatitis E virus binds the 5' region of viral RNA.  
J Virol 2004;78:320-328

- Surya IG, Kornia K, Suwardewa TG, Mulyanto, Tsuda F, Mishiro S  
Serological markers of hepatitis B, C, and E viruses and human immunodeficiency virus type-1 infections in pregnant women in Bali, Indonesia.  
J Med Virol 2005;75(4):499-503
  
- Takahashi M, Nishizawa T, Miyajima H, Gotanda Y, Lita T, Tsuda F, Okamoto H  
Swine hepatitis E virus strains in Japan form four phylogenetic clusters comparable with those of Japanese isolates of human hepatitis E virus.  
J Gen Virol 2003;84:851-862
  
- Takahashi M, Tanaka T, Azuma M, Kusano E, Aikawa T, Shibayam T, Yazaki Y, Mizuo H, Inoue J, Okamoto H  
Prolonged fecal shedding of hepatitis E virus during sporadic acute hepatitis E: evaluation of infectivity of HEV in fecal specimens in a cell culture system.  
J Clin Microbiol 2007;45:3671–3679
  
- Tam AW, Smith MM, Guerra ME, Huang CC, Bradley DW, Fry KE, Reyes GR  
Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the fulllength viral genome.  
Virology 1991;185:120-131
  
- Tam AW, White R, Yarbrough PO, Murphy BJ, McAtee CP, Lanford RE, Fuerst TR  
In vitro infection and replication of hepatitis E virus in primary Cynomolgus Macaque hepatocytes.  
Virology 1997;238:94-102
  
- Tei S, Kitajima N, Ohara S, Inoue Y, Miki M, Yamatani T, Yamabe H, Mishiro S, Kinoshita Y  
Consumption of uncooked deer meat as a risk factor for hepatitis E virus infection: An age- and sex-matched case-control study.  
J Med Virol 2004;74:67-70

- Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S  
Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings.  
Lancet 2003;362:371-373
  
- Thomas DL, Yarbough PO, Vlahov D, Tsarev SA, Nelson KE, Saah AJ, Purcell RH  
Seroactivity to hepatitis E virus in areas where the disease is not endemic.  
J Clin Microbiol 1997;35:1244-1247
  
- Van Cuyck H, Fan J, Robertson DL, Roques P  
Evidence of recombination between divergent hepatitis E viruses.  
J Virol 2005;79:9306-9314
  
- Van Regenmortel MH, Fauquet CM, Bishop DHL  
Virus Taxonomy, 7 th report 2002.  
Academic Press, San Diego, Wien New York 2002
  
- Viswanathan R  
Infectious hepatitis in Dehli (1955-1956): A critical study; Epidemiology.  
Indian J Res 1957;45:1-30
  
- Vivek R, Chandy GM, Brown DW, Kang G  
Seroprevalence of IgG antibodies to hepatitis E in urban and rural southern India.  
Trans R Soc Trop Med Hyg 2010;104(4):307-308
  
- Wang CH, Flehmig B, Moeckli R  
Transmission of hepatitis E virus by transfusion ?  
Lancet 1993;341:825-826
  
- Williams TP, Kasorndorkbua C, Halbur PG, Haqshenas G, Guenette DK, Toth TE, Meng XJ  
Evidence of extrahepatic sites of replication of the hepatitis E virus in a swine model.  
J Clin Microbiol 2001;39:3040-3046

- Williams TPE, Kasorndorkbua C, Halbur PG, Haqshenas G, Guenette DK, Toth TE, Meng XJ  
Evidence of extrahepatic sites of replication of the hepatitis E virus in a swine model.  
J Clin Microbiol 2001;39:3040-3046
  
- Xing L, Kato K, LI T, Takeda N, Miyamura T, Hammar L, Cheng RH  
Recombinant hepatitis E capsid protein self-assembles into a dual-domain T=1 particle presenting native virus epitopes.  
Virology 1999; 265:35-45
  
- Yamamoto T, Suzuki H, Toyota T, Takahashi M, Okamoto H  
Three male patients with sporadic acute hepatitis E in Sendai, Japan, who were domestically infected with hepatitis E virus of genotype III and IV.  
J Gastroenterol 2004;39:292-298
  
- Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M, Nishizawa T, Sasaki N, Gotanda Y, Okamoto H  
Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be foodborne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food.  
J Gen Virol 2003;84:2351-2357
  
- Zhuang H, Cao XY, Liu CB, Wang GM  
Epidemiology of hepatitis E in China.  
Gastroenterol Jpn 1991;26(Suppl 3):135-138

**SITES INTERNET** (consultés le 10 janvier 2011)

site Internet n°1

Vincent Thibault / Hôpital de la Salpêtrière AP-HP : "Virus de l'hépatite A et E"

<http://www.slideshare.net/odeckmyn/thibault-vha-vhe>

site Internet n°2

<http://www.cnr.vha-vhe.aphp.fr/hepatiteE.html>

site Internet n°3

<http://www.7sur7.be>

site Internet n°4

<http://www.invs.sante.fr/surveillance/cnr/index.htm>

site Internet n°5

<http://www.cnr.vha-vhe.aphp.fr/cadrecnr.htm>

site Internet n°6

<http://www.gsk.fr/>

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 21 Mars 2011

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE

présenté par Nicolas Thomassin

Sujet :

L'hépatite E : Nouveautés depuis l'an 2000

Jury :

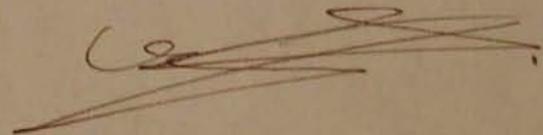
Président et Directeur : Mr Christophe Gantzer, Professeur

Juges : Mme Véronique Venard, Virologue  
Mr Fabien Mathieu, Médecin généraliste  
Mlle Fadila Chergui, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 25/02/2011

Le Président du Jury et Directeur de Thèse



Mr Christophe Gantzer

Vu et approuvé,

Nancy, le 08 Mars 2011

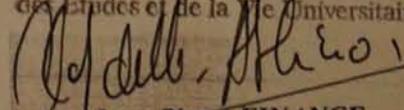
Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Vu,

Nancy, le 10.03.2011

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président  
et par Délégation,  
La Vice-Présidente du Conseil  
des Etudes et de la Vie Universitaire,

  
 Jean-Pierre FINANCE  
 C. CAPDEVILLE-ATKINSON

N° d'enregistrement : 3562

N° d'identification :

**TITRE**

**L'hépatite E : Nouveautés depuis l'an 2000**

**Thèse soutenue le 21 Mars 2011**

**Par Nicolas Thomassin**

**RESUME :**

L'hépatite E a été depuis sa découverte une maladie cantonnée aux pays en voie de développement, mais à partir des années 90, des cas autochtones ont été recensés dans les pays industrialisés et notamment en France.

Cette maladie est transmise par voie orale, par l'intermédiaire des aliments, principalement la viande de porc crue ou mal cuite dans les pays industrialisés ou par les eaux souillées dans les pays en voie de développement.

A ce jour, aucun traitement spécifique n'est disponible, mais un vaccin est en cours de création. Cette maladie est cependant bénigne la plupart du temps, mais peut provoquer la mort si elle touche une femme enceinte.

Deux types d'épidémiologie sont recensés pour l'hépatite E : dans les pays industrialisés, seuls des cas isolés ou groupés autour d'une même source sont rapportés, alors que dans les pays en voie de développement, des épidémies de parfois plusieurs dizaines de milliers de personnes sont parfois rapportées.

**MOTS CLES :** Hépatite E, hépatites orotransmissibles, zoonose, cas autochtones

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
GANTZER Christophe Professeur	Laboratoire de Chimie Physique et Microbiologie pour l'Environnement. Nancy	<b>Expérimentale</b> <input type="checkbox"/> <b>Bibliographique</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>Thème</b> 2

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle