



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

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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ — NANCY I

2000

FACULTE DE PHARMACIE

L'HEPATITE E



THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 29 JUIN 2000

pour obtenir

Le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Madame Emmanuelle BALTENNECK ép. SAUVAGE

Née le 23 Avril 1974 à Villerupt

Membres du Jury

Président : L. SCHWARTZBROD, Professeur

Juges : M. ALBERT, Maître de conférences
P. FRANCOIS, Pharmacien

BU PHARM. ODONTOL.



D 104 052649 4

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ — NANCY I

2000

DB 92736

FACULTE DE PHARMACIE

L'HEPATITE E

THESE



Présentée et soutenue publiquement

le 29 JUIN 2000

pour obtenir

Le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Madame Emmanuelle BALTENNECK ép. SAUVAGE
Née le 23 Avril 1974 à Villerupt

Membres du Jury

Président : L. SCHWARTZBROD, Professeur

Juges : M. ALBERT, Maître de conférences
P. FRANCOIS, Pharmacien

FACULTE DE PHARMACIE

UNIVERSITE Henri Poincaré - NANCY I

Membres du personnel enseignant

Doyen : Chantal FINANCE

Vice Doyen : Anne ROVEL

DOYENS HONORAIRES

M. BERNANOSE André
M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

M^{le} BESSON Suzanne
M^{le} GIRARD Thérèse
M. MIRJOLET Marcel
M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEUR EMERITE

M. LOPPINET Vincent

PROFESSEURS

M.	ASTIER Alain	Pharmacie Clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie
M.	BAGREL Alain	Biochimie fondamentale et clinique, Biotechnologies
M ^{le}	BATT Anne Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean Claude	Santé et Environnement
M.	BONALY Roger	Biochimie microbienne
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie Cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Microbiologie moléculaire
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Biomathématiques, Biophysique et Audioprothèse
M ^{le}	GALTEAU Marie Madeleine	Biochimie
M.	HENRY Max	Biologie végétale
M.	HOFFMAN Maurice	Pharmacie clinique
M.	JACQUE Michel	Pharmacodynamie
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MARTIN Jean Armand	Chimie minérale et Minéralogie
M.	MORTIER François	Pharmacognosie
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique et Bromatologie
M.	REGNOUF DE VAINS Jean Bernard	Chimie Thérapeutique
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie - Parasitologie
M.	SCHWARTZBROD Louis	Virologie - Immunologie
M.	SIEST Gérard	Chimie Biologique
M.	SIMON Jean Michel	Droit et Economie de la Santé
M.	VIGNERON Claude	Hématologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - Virologie
M.	BONNEAUX François	Chimie Thérapeutique
M.	CATAU Gérard	Pharmacodynamie
M.	CHEVIN Jean Claude	Chimie minérale
M.	CHILLON Jean Marc	Pharmacologie
M.	COLLIN Jean François	Pôle européen
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Mme	FAIVRE-FIORINA Béatrice	GBM - Hématologie
M.	FERRARI Luc	Biochimie
Mle	FONS Françoise	Biologie Végétale et Mycologie
Mme	FUZELLIER Marie Claude	Pharmacognosie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GHERMANI Nour-Eddine	Biophysique - Biomathématiques
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie Clinique
Mme	HASENFRATZ-SAUDER Marie Paule	Biologie Végétale
Mle	HINZELIN Françoise	Biologie végétale et Pharmacognosie
M.	HUMBERT Thierry	Interactions moléculaires
Mle	IMBS Marie Andrée	Bactériologie - Virologie et Parasitologie
M.	JORAND Frédéric	Santé et Environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie Galénique
Mme	LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle	Pharmacologie
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
M.	LEROY Pierre	Chimie analytique
Mme	LETOT Michèle	Bactériologie - Virologie et Parasitologie
Mme	LIVERTOUX Marie Hélène	Toxicologie
Mme	MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Immunologie - Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MIGNOT Bernard	Physique
M.	MONAL Jean Louis	Chimie Thérapeutique
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDIAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	POCHON Marie France	Chimie analytique
Mme	ROVEL Anne	Immunologie - Hématologie
M.	VISVIKIS Athanase	Toxicologie
Mme	WELLMAN-ROUSSEAU Maria Monika	Biochimie
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie Cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Botanique
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie
Mme	PAVIS Annie	Parasitologie
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacodynamie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme	GRISON Geneviève	Pratiques officinales
-----	------------------	-----------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

M.	COCHAUD Christophe	Anglais
----	--------------------	---------

« 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 ».

SERMENT DES APOTHICAIRES



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

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

D'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.



A notre Président de Thèse
Monsieur le Professeur SCHWARTZBROD Louis
Professeur de virologie – immunologie

Il nous fait l'honneur de présider cette thèse.
Qu'il reçoive ici l'expression de notre profonde gratitude.

A nos juges

A notre directeur de recherches
Madame ALBERT Monique
Maître de conférences

Vous avez dirigé notre travail.

Soyez remerciée pour votre gentillesse et votre disponibilité tout au long de l'élaboration de cette thèse.

A Monsieur FRANCOIS Pascal
Pharmacien

Vous êtes toujours à l'écoute des autres, notamment dans le travail.

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A Monsieur le Professeur BUISSON Yves
A Madame le Docteur NICAND Elisabeth
Médecins en Chef au Val de Grâce, Paris

Vous m'avez été d'une aide précieuse pour l'obtention de documents concernant ma thèse.

Pour votre gentillesse et votre disponibilité.

Recevez en cette occasion l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Laurent

Il m'a été d'une aide précieuse lors de la réalisation de cette thèse.
Pour sa patience exemplaire et son soutien tout au long de mes études.
Que cette thèse lui soit dédiée en témoignage de ma tendresse et de mon amour.

A Simon

Ma petite merveille.
En témoignage de mon amour.

A mes Parents

Ils ont toujours su me motiver et me soutenir tout au long de mes études.
Que cette thèse leur soit dédiée en témoignage de mon affection.

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION - HISTORIQUE.....	1
I.1. INTRODUCTION	2
I.2. HISTORIQUE DES HÉPATITES ET DU VHE.....	2
I.3. OBJECTIF DE NOTRE TRAVAIL	4
II. EPIDEMIOLOGIE.....	5
II.1. LES RÉGIONS DU MONDE TOUCHÉES	8
II.2. LES ÉPIDÉMIES	12
II.3. LES CAS SPORADIQUES	15
II.4. RÉSERVOIR DE VIRUS.....	17
II.5. TRANSMISSION	19
II.5.1. Transmission féco-orale	19
II.5.2. Transmission par contact.....	19
II.5.3. Transmission parentérale	20
II.5.4. Transmission sexuelle	20
II.5.5. Transmission materno-foetale.....	20
II.6. RÉCEPTIVITÉ ET IMMUNITÉ	21
III. STRUCTURE ET TAXONOMIE DU VHE	24
III.1. CLASSIFICATION DU VIRUS	25
III.2. LE VHE	27
III.2.1. Morphologie.....	27
III.2.2. Génome	28
III.2.2.1. Les ORF	29
III.2.2.2. Les motifs caractéristiques du virus.....	30
III.2.2.3. Caractérisation du génome.....	31
III.2.2.4. Les différentes souches de VHE.....	31
III.2.3. Résistance du virus.....	34
III.2.4. Structure antigénique	35
III.2.5. Réplication du virus	35
IV. PHYSIOPATHOLOGIE-CLINIQUE	37
IV.1. PHYSIOPATHOLOGIE.....	38
IV.1.1. Incubation, excrétion, virémie.....	38
IV.1.2. Physiopathologie de la maladie	38
IV.1.2.1. Chez l'animal	38
IV.1.2.2. Chez l'homme.....	39
IV.1.2.2.1. Phase d'invasion	39
IV.1.2.2.2. Phase aiguë	39
IV.1.2.2.3. Phase de convalescence.....	40
IV.1.3. Association à d'autres virus.....	40



IV.2. CLINIQUE	41
IV.2.1. Les formes symptomatiques	42
IV.2.1.1. La phase prodromique.....	42
IV.2.1.2. La phase d'état	43
IV.2.2. Les formes anictériques	45
IV.2.3. Les formes fulminantes.....	45
IV.2.4. Cas des femmes enceintes	46
IV.2.5. Evolution.....	48
V. DIAGNOSTIC.....	49
V.1. BIOLOGIE.....	50
V.1.1. Les transaminases.....	50
V.1.2. La bilirubine.....	51
V.1.3. L'albumine.....	51
V.1.4. Les phosphatases alcalines.....	51
V.1.5. Le taux de prothrombine.....	51
V.1.6. Ponction biopsie du foie.....	51
V.2. DIAGNOSTIC DIRECT.....	53
V.2.1. Détection de particules virales.....	55
V.2.1.1. La microscopie électronique.....	55
V.2.1.2. Immunomicroscopie électronique.....	55
V.2.2. Détection des particules virales infectieuses	56
V.2.2.1. Mise en culture cellulaire.....	56
V.2.2.2. Inoculation à l'animal.....	56
V.2.3. Mise en évidence du génome viral : la RT-PCR.....	56
V.3. DIAGNOSTIC INDIRECT	59
V.3.1. Cinétique et prévalence des anticorps.....	59
V.3.1.1. Cinétique.....	59
V.3.1.1.1.Les Ig M.....	59
V.3.1.1.2.Les Ig G.....	59
V.3.1.1.3.Les Ig A.....	60
V.3.1.2. Prévalence	61
V.3.1.2.1.Régions non endémiques.....	61
V.3.1.2.2.Régions endémiques	63
V.3.1.3. Relations	66
V.3.2. Méthodes de détection des anticorps	66
V.3.2.1. Généralités.....	66
V.3.2.2. Technique Western Blot : Principe de la méthode.....	66
V.3.2.3. Technique ELISA.....	67
V.3.2.3.1. Les antigènes utilisés	67
V.3.2.3.2.Méthode Abbott : HEV EIA.....	68
V.3.2.3.2.1. Principe de la méthode.....	68
V.3.2.3.2.2. Limites de la méthode	69
V.3.2.4. La séroneutralisation (rSNA).....	69

V.4. COMPARAISON DES DIFFÉRENTS DIAGNOSTICS	71
V.4.1. Place de la RT-PCR	71
V.4.2. Comparaison des tests ELISA en fonction de la nature des antigènes utilisés	72
V.4.3. Comparaison des tests ELISA en fonction de l'origine des antigènes cibles	73
V.4.4. Performance des techniques utilisables	73
VI. TRAITEMENT ET PRÉVENTION	74
VI.1. TRAITEMENT	75
VI.1.1. Traitement des formes non compliquées	75
VI.1.2. Traitement des formes compliquées	76
VI.1.3. Traitement des hépatites à VHE chez la femme enceinte	77
VI.2. PRÉVENTION	78
VI.2.1. Mesures générales : prévention au quotidien	79
VI.2.2. Mesures individuelles	79
VI.2.3. Les traitements de l'eau de boisson	80
VI.2.3.1. Principe général	80
VI.2.3.2. La décantation	80
VI.2.3.3. La filtration	80
VI.2.3.4. La désinfection chimique	82
VI.2.3.4.1. Les dérivés chlorés	82
VI.2.3.4.1.1. <i>L'hypochlorite de sodium ou eau de Javel</i>	82
VI.2.3.4.1.2. <i>Le tosylchloramide ou chloramine T</i>	82
VI.2.3.4.1.3. <i>Le dichloro-isocyanurate de sodium (DCCNa)</i>	82
VI.2.3.4.2. L'iode	83
VI.2.3.4.3. Les sels d'argent	83
VI.2.3.5. L'ébullition	83
VI.2.4. Conseils aux voyageurs	84
VI.2.4.1. Mains	84
VI.2.4.2. Aliments	84
VI.2.4.3. Eau	85
VI.2.5. Immunoprophylaxie pour le VHE	85
VI.3. PERSPECTIVES D'AVENIR	86
VII. CONCLUSION	87

I. INTRODUCTION - HISTORIQUE

I.1. INTRODUCTION

L'hépatite E est longtemps restée soupçonnée : il s'agit d'une hépatite non A non B distincte épidémiologiquement de l'hépatite C. Elle résulte du démembrement du groupe d'exclusion des hépatites non A non B, E signifiant « entéro-transmissible ». C'est une hépatite à transmission féco-orale, par l'intermédiaire des aliments et surtout de l'eau de boisson, fréquente dans les régions à faible niveau d'hygiène et survenant sous forme épidémique ou sporadique.

Sa première mise en cause date de novembre 1955 en Inde. Après des pluies importantes, la rivière Yamunâ traversant New Delhi déborde et inonde les systèmes de drainage des déchets fécaux. Ces derniers sont entraînés vers le réseau urbain d'adduction en eau qui est alors massivement contaminé. A partir de décembre, il se produit une épidémie d'hépatites aiguës où 29 300 personnes sont atteintes et dont le taux de létalité est de 17 % chez la femme enceinte. Cette épidémie a été déclarée à ce moment « hépatite épidémique d'origine hydrique ». Ce n'est que près de trente ans plus tard que l'agent responsable est mis en évidence, il s'agit du virus de l'hépatite E (VHE).

L'hépatite E est reconnue comme une maladie à distribution géographique étendue, responsable de plus de 50 % des cas d'hépatites virales observées chez l'adulte jeune et d'âge moyen résidant dans le tiers monde (11).

I.2. HISTORIQUE DES HEPATITES ET DU VHE

Le VHE entre dans l'histoire des hépatites virales en 1983 et sera identifié en 1990.

L'histoire de la découverte des différentes hépatites a débuté bien avant.

En 1968, Blumberg découvre l'antigène HBs, caractérisant le virus de l'hépatite B et reconnaît sa transmission sanguine. (64)

Le virus de l'hépatite A est découvert en 1973 par Purcell qui confirme sa transmission féco-orale. (64)

Dès 1975 émerge la notion d'hépatite non A non B à la suite de nombreuses hépatites post transfusionnelles ne relevant pas des étiologies connues. (64)

En 1977, il est présumé que les hépatites virales non A non B peuvent être causées par deux agents hépatotropes distincts, les virus spécifiques ayant été exclus (Epstein Barr virus, Cytomégalo virus, Herpes Simplex virus, virus varicelle zona, virus de la rubéole). (56)

En 1978, Rizzetto découvre le virus de l'hépatite delta en étudiant les antigènes exprimés au niveau du foie des personnes atteintes par le VHB. (64)

En 1980, il y eut une épidémie d'hépatites non A non B à transmission féco-orale en Inde, due à un branchement accidentel d'un circuit d'égouts sur une canalisation d'eau d'alimentation. Elle ressemblait à l'épidémie qui avait eu lieu dans ce même pays en 1955-1956 et que l'on avait à ce moment incriminé au virus de l'hépatite A. Des sérums de cette ancienne épidémie qui avaient été conservés et réexaminés avec de nouveaux tests ont montré l'absence d'Ig M anti virus de l'hépatite A. (64, 56)

On parle de VHE pour la première fois en 1981 lors de la survenue d'hépatite fulminante chez la femme enceinte. (56)

En 1983, une épidémie d'hépatite non A non B en URSS permet à Balayan de mettre en évidence le VHE : il s'inocule la maladie à partir d'un extrait de selle de ces malades. Il observe ce virus dans ses selles en microscopie électronique par agglutination avec son propre sérum de convalescent. (64)

En 1987, Pillot et son groupe mettent en évidence un antigène associé au virus non A non B à transmission féco-orale lors d'une épidémie d'hépatite non A non B en Côte d'Ivoire. (64)

En 1988, Choo et *al.* clonent le génome du virus de l'hépatite non A non B post transfusionnelle et le dénomment virus de l'hépatite C. Son identification génomique et immunologique permet de démontrer qu'il existe des hépatites non A non B non C. (64) Ce nouveau virus sera par la suite mis en cause dans de nombreuses infections qui ont eu lieu dans le monde. (56)

En 1989, Krawczynski et Bradley mettent en évidence un antigène spécifique du VHE dans le foie de macaques infectés expérimentalement. (15)

En 1990, Reyes et *al.* clonent le virus de l'hépatite non A non B non C à transmission féco-orale désormais appelé virus E, à partir de la bile d'un singe infecté. (64)

I.3. OBJECTIF DE NOTRE TRAVAIL

Notre travail consistera à faire une synthèse des éléments connus actuellement sur l'hépatite E .

Tout d'abord, nous ferons une étude du virus de l'hépatite E. Nous commencerons par nous intéresser à son épidémiologie et à sa répartition géographique.

Nous étudierons ensuite sa classification, son génome et sa réplication dans l'organisme.

Puis nous décrirons la physiopathologie, la clinique et le diagnostic de la maladie.

Nous achèverons notre étude par le traitement et les différentes méthodes de prévention surtout en ce qui concerne le voyageur, sans oublier d'évoquer les perspectives d'avenir.

II. EPIDEMIOLOGIE

Les hépatites virales sont des maladies cosmopolites. Pourtant leur répartition géographique n'est pas homogène et leur impact sur la santé publique varie suivant les régions. Les pays pauvres connaissent un haut degré d'exposition à tous les agents des hépatites virales avec des infections multiples, entraînant une morbidité et une mortalité hautes. De plus, il existe de nombreux porteurs asymptomatiques permettant la pérennisation de ces infections. Dans les pays riches, les progrès de l'hygiène font reculer les infections à transmission féco-orale mais diminuent l'immunité collective naturelle contre les agents.

Le virus de l'hépatite E (VHE) est le deuxième agent connu responsable d'hépatites à transmission entérale. L'hépatite E apparaît majoritairement sous forme d'épidémies dans les pays en voie de développement et sporadiquement dans les pays industrialisés, apparemment importée par les immigrants et les voyageurs.

Cette maladie pourrait s'inclure dans le modèle habituel des maladies liées au péril fécal, caractérisées par leur développement dans les zones généralement tropicales et subtropicales à haute densité de population et où le cloisonnement entre eau de boisson et matières fécales est souvent inadéquat. (10) Les pays concernés peuvent être visualisés sur la carte 1.



Pays concernés par le VHE

Carte 1 : répartition du VHE dans le monde (68)

Le VHE sévit sur le mode endémo-épidémique dans différentes parties du globe ayant un niveau d'hygiène insuffisant, les épidémies pouvant revêtir une grande ampleur. Ces épidémies peuvent atteindre plusieurs dizaines de milliers de personnes, parfois plus de 100 000 et ont habituellement pour origine une source d'eau contaminée. (13) La propagation de ce virus se fait facilement dans les petites villes ou les villages de plaine et de vallées où la contamination des eaux de boisson est possible. En effet, l'approvisionnement en eau y est inadéquat et souvent non contrôlé (56). Les cas sporadiques sont aussi très fréquents. (13) Le tableau 1 résume les caractéristiques de l'infection à VHE en zone d'endémie ou de non-endémie.

	Endémique	Non endémique
Incidence de l'hépatite E	Haute	Faible (ou nulle)
Manifestations épidémiologiques	Epidémies d'intensité variable	Uniquement des cas isolés
Niveau sanitaire	Faible	importés
Transmission par de l'eau contaminée	Souvent	Correct
Hygiène individuelle		Jamais
Réservoirs non humains du VHE	Seulement dans certains groupes sociaux	Dans la majorité de la population
Cas d'hépatite E rapportés	Très probable	S'il existe, ne joue pas un rôle essentiel
Conditions climatiques	Souvent sous estimés	Tous les cas suspectés sont enregistrés
	Climat chaud	Climat tempéré

Tableau 1 : caractéristiques de l'hépatite E dans les régions endémiques et non endémiques d'après BALAYAN M.S.(5)

Dans les pays en voie de développement, l'hépatite E endémique semble représenter la majorité des cas d'hépatite aiguë de l'adulte. Il a été rapporté que plus de 70 % des cas sporadiques et 20-30 % des cas pédiatriques d'hépatites étaient dus à une hépatite à transmission entérale non A non B. (5) Les épidémies pourraient surgir à partir de ces cas endémiques qui entretiennent l'infection. Le VHE est cependant un virus fragile. La contamination doit donc être massive, survenant dans des conditions particulières (distribution d'eau contaminée, inondation, tremblement de terre ...) pour que les épidémies surviennent. Dans une étude récente, Corwin et *al.* montrent qu'il s'agit probablement d'un effet dose-réponse. (77)

II.1. LES REGIONS DU MONDE TOUCHEES

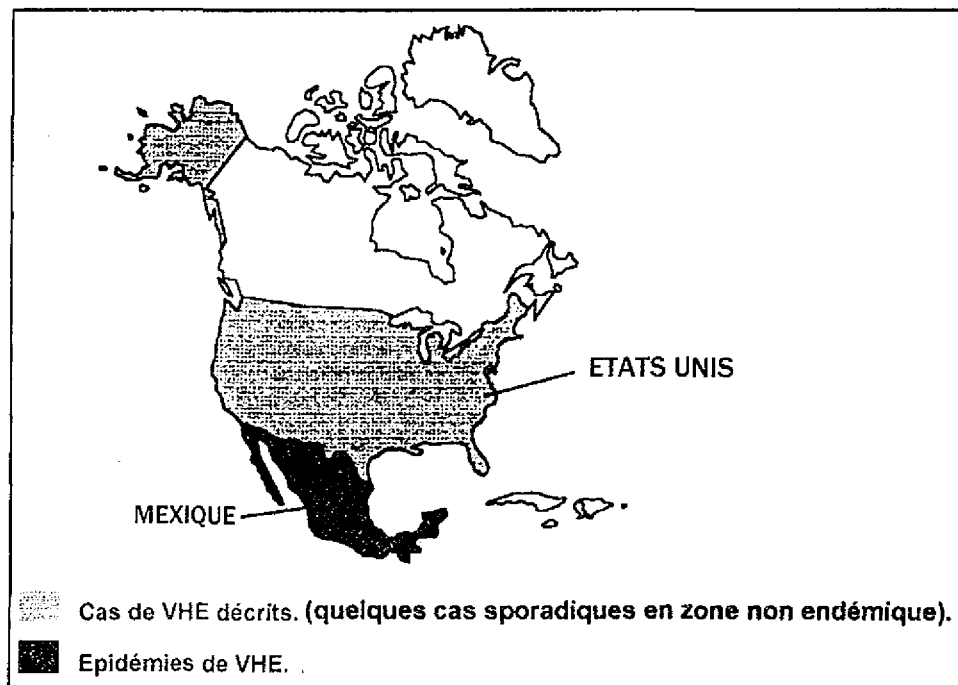
L'hépatite E sévit surtout dans des pays à niveau d'hygiène insuffisant : elle atteint l'Amérique centrale, l'Afrique et l'Asie.

* L'Amérique :

Pour l'Amérique, comme le montre la carte 2, c'est souvent le Mexique qui est touché où une prévalence de 7 % a été retrouvée. (27)

Une étude en 1995 a aussi mis en évidence la présence du VHE en Amérique du Sud, notamment au Brésil. (63).

Des tests de détection des anticorps contre le VHE ont aussi suggéré que le virus circule largement en Bolivie et pourrait être la cause de récents problèmes dans l'état de Cochebamba . (47)



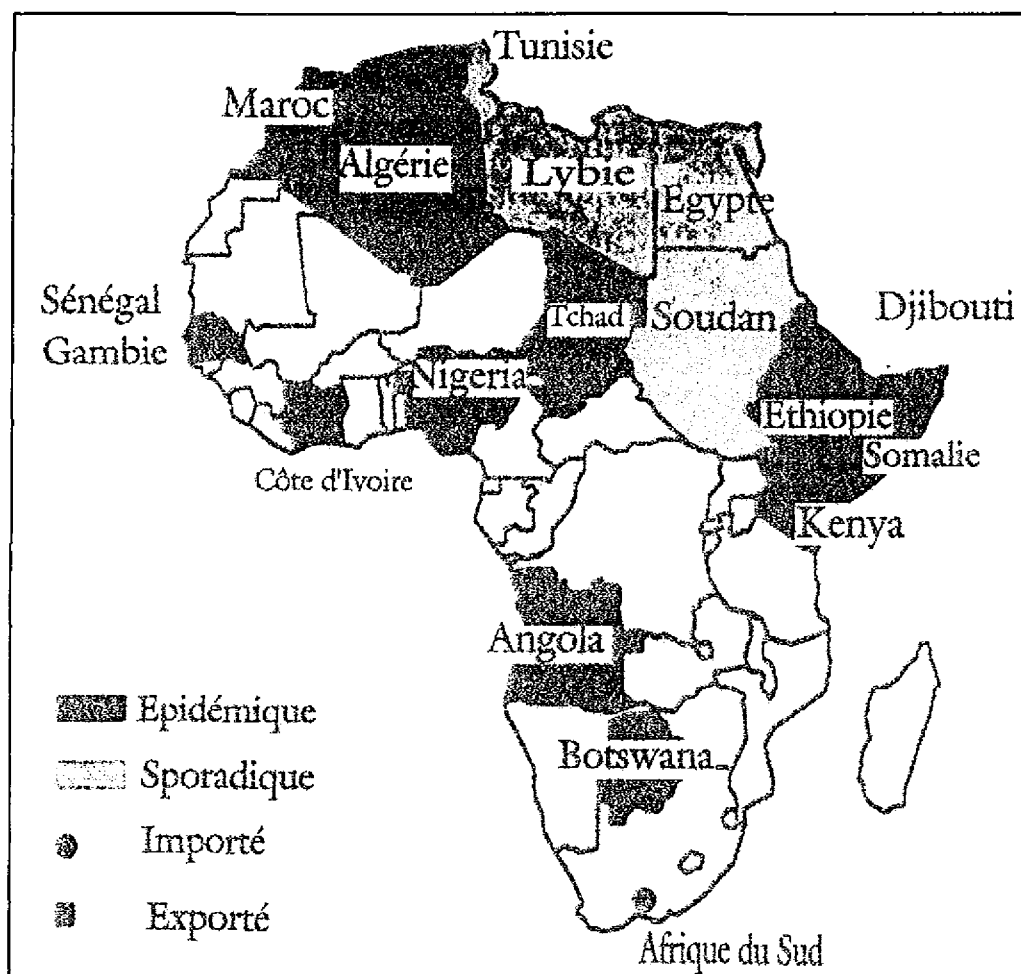
Carte 2 : L'infection à VHE en Amérique du nord (56)

* L'Afrique :

Par des informations recueillies sur le terrain, on peut admettre que tout le continent africain est atteint (carte 3) : des épidémies ainsi que des cas sporadiques ont été identifiés en Algérie (50), au Tchad, en Ethiopie, au Niger, en Egypte, en Somalie, en Tunisie, à Djibouti et de nombreux cas d'hépatites non A non B possédant les caractéristiques des infections à VHE ont été rapportées en Libye. (19). Le Maroc est aussi touché, surtout au sud. Ceci a été rapporté lors d'une étude de séroprévalence, ayant permis de mettre en évidence la circulation du VHE dans le sud de ce pays et de prouver que le Maroc est endémique pour le VHE. (9).

Quelques chiffres :

- en Algérie : 81 % des hépatites non A non B non C des adultes sont dues au VHE
- à Djibouti : 64 %
- en Tunisie : 4.4 %
- au Tchad : 64 % des hépatites testées sont dues au VHE
- En ce qui concerne les enfants, 70% des cas épidémiques d'hépatites et 20% des hépatites sporadiques sont dues au VHE. (20)

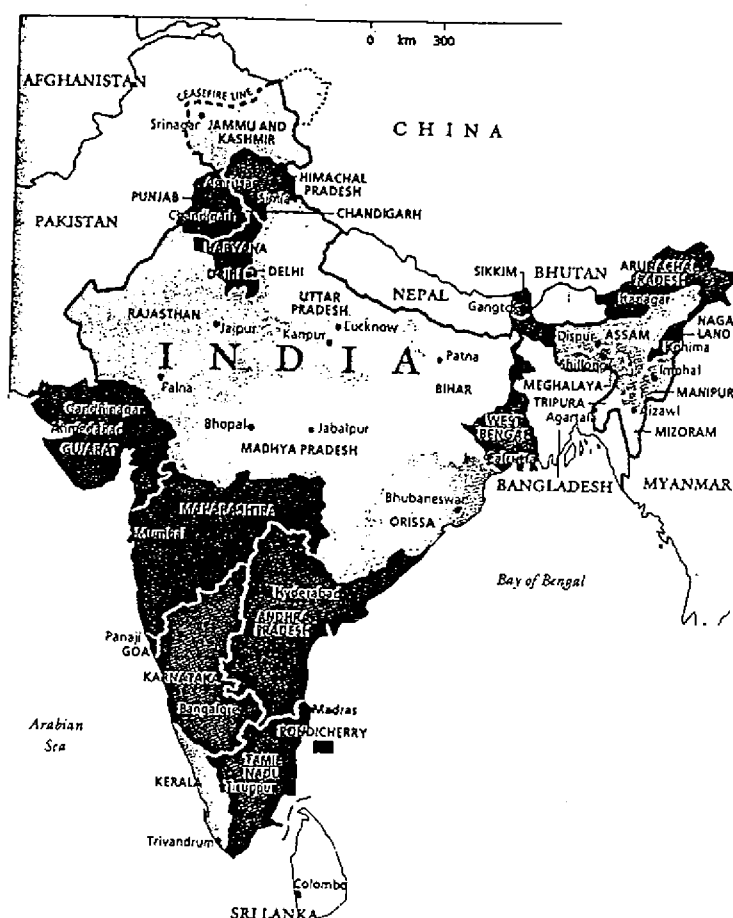


Carte 3 : l'infection à VHE en Afrique (21)

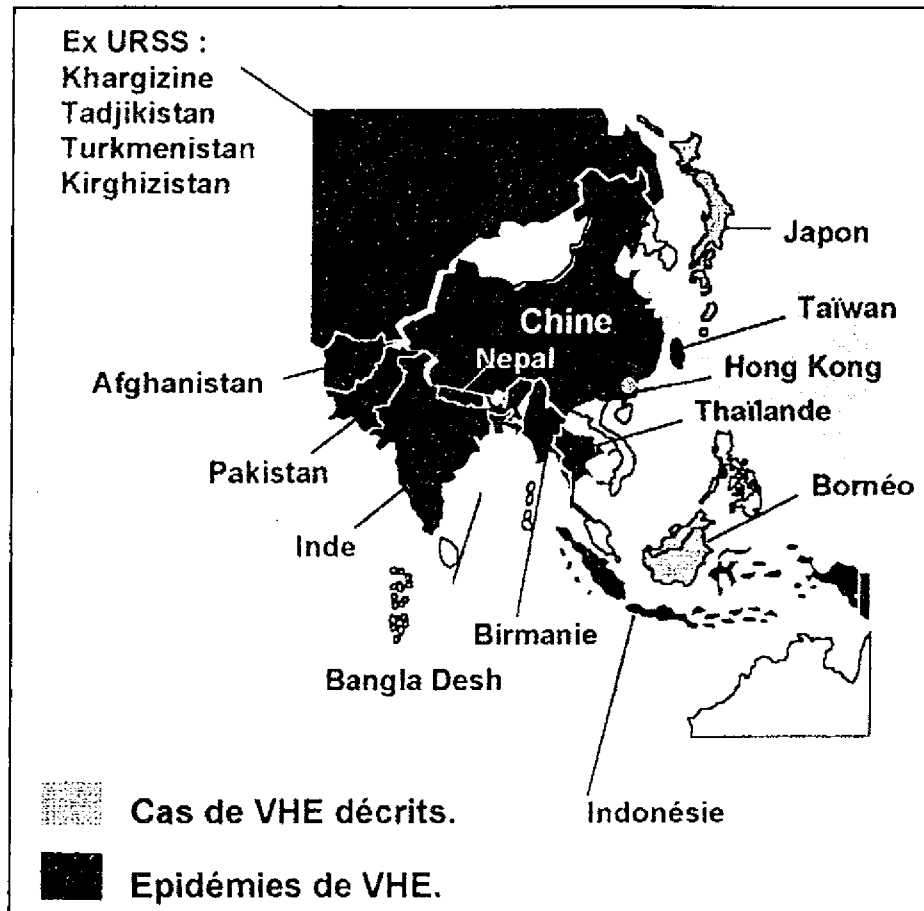
* L'Asie :

Les pays d'Asie touchés sont : tout le sous-continent indien, la Chine, la Birmanie (voir cartes 4 et 5).

La majorité des cas d'hépatites non A non B en Inde ont été attribuées au VHE. Dans certaines régions de l'Inde où les épidémies de VHE sont communes, ce virus a été retrouvé comme un des pathogènes majeurs associé aux hépatites sporadiques et fulminantes (7).



Carte 4 : localisation géographique de l'hépatite E en Inde en 1998 (7)



Carte 5 : l'hépatite E en Asie du sud-est (56)

* L'Europe :

L'Europe n'est pas entièrement épargnée : des cas ont été signalés en Grèce et la maladie est endémique en Turquie et dans le Caucase. (64)

Il a été noté une augmentation de la prévalence des Ig G anti-VHE en fonction de l'âge et des cas d'hépatite E en Italie chez des personnes n'ayant jamais voyagé. Cela laisse supposer que le VHE circule dans les pays industrialisés où il n'est pas pour l'instant un problème de santé publique. (56)

De plus des prévalences notables ont été retrouvées dans diverses populations notamment d'origine étrangère. Les cas observés sont importés ou peuvent être décelés chez des personnes n'ayant jamais voyagé. (28)

Compte tenu de ces observations, on peut facilement se rendre compte de la distribution très large de ce virus.

II.2. LES EPIDEMIES

Dans une étude, Corwin et *al.* (77) ont décrit deux situations qui favorisent les épidémies : la première est l'inondation et la deuxième est la saison sèche, quand la concentration en VHE dans l'eau ne peut être diluée. L'ébullition de cette eau prévient de l'infection. (77)

La majorité des épidémies de VHE a été observée pendant la saison des pluies ou après des inondations. En effet la saison des pluies augmente d'un facteur 3 le risque de transmission des infections virales, surtout dans les régions où la source d'approvisionnement en eau est unique et superficielle et quand la chloration est déficiente. (60) La contamination des réserves d'eau par les fèces de personnes VHE positives semble être responsable des épidémies. La responsabilité des infections secondaires et de l'alimentation a rarement été trouvée. (22) Le rôle des inondations dans la propagation du VHE a été démontrée durant une épidémie qui eut lieu en 1988-1989 en Somalie. Dans cette épidémie, les cas étaient beaucoup plus fréquents parmi les sujets buvant l'eau des rivières comparés aux sujets buvant l'eau des puits. Le rôle des eaux de rivière a été confirmé par des observations qui ont eu lieu au Vietnam où 35% des habitants d'un village au bord de la rivière Cuu-Long possédait des anticorps anti-VHE, sans relation avec l'âge ou le sexe. (3)

Récemment, dans une étude, Corwin et *al.* (77) ont passé en revue l'écologie de la transmission de l'infection à VHE en Asie du sud est. Leurs discussions sur les événements qui pourraient mener à des explosions de cas ont révélé les endroits où il y a récemment eu des désastres naturels comme des inondations (Chine) ou des tremblements de terre (Turquie), ou des conflits (Est Timor). (77)

Ces régions rassemblent les conditions favorables à l'explosion épidémique : désastre naturel ou conflit ainsi qu'une faible immunité des populations vis à vis de ce virus. (50)

Les épidémies sont en général massives, d'aspect uni modal c'est-à-dire sans cas secondaires et à courbe très étroite. On peut également observer des épidémies plus prolongées avec des pics d'incidence multiples. La source contaminante est souvent hydrique, ce qui explique le taux d'attaque très élevé lors des épidémies. (61) C'est par l'apparition des tests récents comme ELISA que les épidémies et les cas d'hépatite E ont pu être plus facilement investigués. (56)

La première épidémie documentée a été rapportée en Inde à New Delhi en 1955. Elle a duré pendant six semaines de l'hiver 1955-1956. A la suite d'une contamination du système d'alimentation en eau potable de la ville par des eaux souillées, 68 % de la population de New Delhi fut touchée. Dans cette épidémie, 29 300 cas d'ictères ont été recensés. C'est une analyse rétrospective qui permet d'incriminer le VHE. Plusieurs épidémies liées à ce virus furent ensuite observées dans ce pays : en 75-76, de

novembre 78 à avril 79 dans la vallée du cachemire qui aura fait 1560 décès puis en 81, 82, 84 et en 91.

En 1997, une épidémie d'hépatite E a touché 79 000 personnes sur une période de six mois. Toutes ces épidémies étaient la conséquence d'une contamination fécale des systèmes d'adduction d'eau potable. (27, 42)

Le reste du continent asiatique a été largement touché aussi avec la Chine, la Birmanie, l'Indonésie où il y a eu plusieurs milliers de cas recensés, le Népal, la Kirghizie (plus de 10000 cas) et l'Ouzbékistan.

Une autre épidémie a été recensée en Indonésie à l'est de Java (Bondowoso) durant la période de mars avril 1998. Elle affectait des communautés rurales, localisées le long de la rivière. Il eut 569 cas sur une période de 4 semaines.

En Chine, dans le nord ouest du pays (région du Xinjiang Uighur), entre 1986 et 1988, 119 280 cas cliniques ont été observés. (42)

Le continent africain n'est pas épargné avec des épidémies en Algérie en 1967 et 1981, en Tunisie, en Côte d'Ivoire, au Ghana, au Tchad, en Ethiopie et en Somalie de janvier 1988 à novembre 1989. (27-42)

Pour le continent américain, seul le Mexique est concerné avec 2 épidémies survenues dans deux villages au sud de Mexico. (42)

Des épidémies ont aussi été décrites dans des collectivités (écoles, casernes, camps de réfugiés, opérations militaires) liées à l'hygiène défectueuse : (27-40)

- au Myanmar en octobre 1989 dans un camp militaire.
- au Pakistan en 1987 dans un collège.
- entre octobre 1983 et novembre 1984 au cours d'une opération militaire française au Tchad.
- entre octobre 1988 et mars 1989 chez des militaires en Ethiopie.
- au Soudan dans un camp de réfugiés entre août et septembre 1988 où plus de 2000 cas ont été recensés.
- en 1985-86 en Somalie parmi des réfugiés éthiopiens.
- en 1991 chez des réfugiés somaliens.
- au Liban
- au Kenya.

Le tableau 2 rassemble les principales épidémies d'hépatite E survenues à ce jour.

<u>ANNEE</u>	<u>PAYS</u>	<u>NOMBRE DE CAS</u>	<u>LIEU</u>
*hiver 1955-56	Inde	29300	New Delhi
*dec1975-janv1976		2572	Ahmedabad
*nov. 1978-avr 1979		52000cas dont 1560 morts	Vallée du cachemire
*fev-mars 1981			Kolhâpur
*1982		1200	Ahmedabad
*1984			Ahmedabad
*janv-avr 1991			Kânpur
*1997		79000 (sur 6 mois)	
*1955-56	Kirghizstan	Plus de 10000	
*1987	Indonésie	Plusieurs milliers	Kalimantan
*1989			
*1991			
*mars-avr 1998	Java	569	Bondowoso
*sept1986-avr1988	Chine	119280	région du Xinjiang Uighur
*1989-90		2000	Nord Sin-Kiang
*1973	Népal	Environ 10 000 cas à chaque fois	Vallée de Katmandou
*1981-82			
*avr-nov 1987			
*1967	Algérie		
*fin des années 80			
*1985-1986	Somalie		Réfugiés éthiopiens
*janv. 1988-nov 1989			
*oct 1989	Myanmar		camp militaire
*1987	Pakistan		collège
*oct 1983-nov 1984	Tchad		opération militaire française
*août-sept 1988	Soudan	2000	camp de réfugiés

Tableau 2 : les plus importantes épidémies d'hépatite E dans le monde

II.3. LES CAS SPORADIQUES

On peut nommer hépatite E sporadique tout cas d'infection à VHE survenu en dehors d'une épidémie que ce soit en zone reconnue endémique ou non.

Lors d'un voyage en zone d'endémie, ces cas peuvent s'observer à tout âge, même si les conditions de voyage sont particulièrement protégées (hôtellerie de luxe). (32)

Les cas sporadiques sont aussi décrits dans les régions hyper endémiques, surtout chez les enfants. Ces infections occasionnelles contribueraient d'ailleurs à la pérennisation de la maladie. (50)

Ces cas sporadiques indiquent aussi qu'un réservoir humain ou animal maintient l'infection jusqu'à ce que les conditions soient favorables à une épidémie. (77)

Des hépatites avec les caractéristiques cliniques et épidémiologiques de l'hépatite E ont été rapportées en Asie centrale et du sud, dans le centre est, le nord et l'ouest de l'Afrique ainsi qu'en Amérique. (68)

En Chine, les hépatites E ont été estimées comme représentant 10 % de tous les cas d'hépatite aiguë. (23)

Pour le sous-continent indien, 60 à 70 % des cas sporadiques d'hépatites chez les adultes sont dues au VHE. (27)

D'après une enquête à Hongkong, 30 % des hépatites non A non B sont des hépatites E et 16 % des tout-venant possèdent des anticorps anti-VHE. (24)

En Thaïlande, la séroprévalence est de 7.5 %. (27)

En ce qui concerne l'Afrique, ces cas sporadiques de VHE représentent 12 % des hépatites aiguës de l'enfant en Egypte, et sont considérés comme la majeure cause d'hépatite aiguë chez les enfants de la zone urbaine au Soudan. Au Maroc, 70 % des hépatites non A non B chez les adultes et les adolescents sont dues au virus de l'hépatite E. (27)

L'hépatite E existe en France et dans les pays développés, même si aucune épidémie n'a été rapportée. (19) En Europe et en Amérique du Nord, des cas ont été identifiés et sont généralement dus à des voyages en zone d'endémie ou chez les immigrants venant de pays endémiques. (19-27) La littérature rapporte en 1997, 16 cas importés mais aussi 8 observations sans notion de séjour en zone d'endémie dans des pays comme les Pays Bas, la France, la Grèce et l'Espagne. (35)

D'ailleurs, une séroprévalence pour les Ig G anti-VHE de 0.4 à 3.2 % a été retrouvée dans la population générale des pays industrialisés. (20)

Une étude a rapporté l'évidence de l'hépatite E chez les soldats français voyageant ou résidant au Maroc, Sénégal, Islande mais aussi chez un soldat français et un allemand sans mise en évidence d'un voyage en zone d'endémie, ni jaunisse parmi la famille ou les contacts. (19)

Pour l'Amérique, les pays touchés semblent être le Mexique, le Chili et le Brésil. (68, 63)

Ces résultats sont regroupés dans le tableau 3.

<u><i>PAYS</i></u>	<u><i>POURCENTAGE PAR RAPPORT AUX AUTRES HEPATITES (%)</i></u>
Chine	10
Sous continent indien	60 à 70
Hong Kong	30
Thaïlande	7,5
Maroc	70 % des Hépatites Non A Non B
Egypte	12 % chez les enfants

Tableau 3 : importance des cas d'hépatites E par rapport aux autres hépatites

II.4. RESERVOIR DE VIRUS

Le réservoir naturel du VHE reste une énigme. Il est humain mais aussi animal, semble-t-il. L'épidémiologie de la maladie dans les régions endémiques suggère que la source de l'infection est représentée par les fèces, humaines ou animales. (18)

Le tableau 4 résume les différentes caractéristiques de l'excrétion des virus entériques et indique leur réservoir.

Virus	Durée moyenne d'excrétion fécale	Concentration virale par gramme de selles	Réservoir
Rotavirus	10 jours	10^{10}	Homme, mammifères (bovins, primates, félins), oiseaux
Virus de Norwalk et apparentés	3 jours	$> 10^6$	Homme
Calicivirus	3 jours	$> 10^6$	Homme
Astrovirus	12 jours	$> 10^6$	Homme, mammifères
Entérovirus	1 mois	10^3-10^6	Homme
Virus de l'hépatite A	3 semaines	10^9	Homme, primates
Virus de l'hépatite E	2 semaines	10^9	Homme, porcs, oiseaux, rats
Adénovirus	10 jours	$> 10^6$	Homme
Parvovirus-like	?		Homme
Coronavirus	?		Homme
Torovirus	?		Homme, bovins, ongulés

Tableau 4 : excrétion virale et réservoir des virus entériques (60)

En milieu épidémique, des anticorps anti-VHE ou des protéines spécifiques de ce virus ont été détectés chez des singes sauvages, des cochons, des rats et des poulets, suggérant que ces animaux ont été infectés auparavant par le VHE ou par un agent antigénique similaire. Reste maintenant à prouver leur caractère infectant. (18, 57)

Des études récentes, notamment une sur des cochons à Katmandou, montrent que le porc semble constituer le réservoir de virus pendant les périodes inter épidémiques, l'homme n'étant contagieux qu'à la phase aiguë. La haute incidence des infections à VHE retrouvée chez ces cochons pendant cette étude durant une période de relativement faible incidence chez l'homme suggère que ces animaux servent de réservoir du VHE. Ceci pourrait expliquer la pérennisation de l'infection dans les foyers d'endémie. (18)

Récemment, a été identifiée et caractérisée la première souche animale de VHE : le « swine VHE ». C'est un agent ubiquitaire chez les cochons de la moitié ouest des USA dont les anticorps possèdent une réaction croisée avec les antigènes des souches humaines de VHE. Ces similitudes antigéniques ne permettent pour l'instant que de supposer que ces deux virus viennent de la même famille. (55)

Dans les régions endémiques le virus de l'hépatite E paraît être continuellement présent dans l'environnement. Le fait que le VHE ait été retrouvé dans des échantillons d'eau de boisson pris au hasard dans ces pays confirme cette hypothèse. (20)

II.5. TRANSMISSION

II.5.1. Transmission féco-orale

Le mode de transmission majeur est féco-oral.

L'eau est le premier facteur mis en cause. Dans la plupart des épidémies, l'enquête a montré des anomalies dans le circuit d'alimentation en eau :

- soit l'eau de boisson provient directement de la rivière ou du fleuve sans traitement ou après un traitement sommaire
- soit le réseau d'adduction est vétuste et mal entretenu, présentant des canalisations perméables ou rompues qui souvent traversent des champs d'épandage avant distribution
- soit il s'agit d'une contamination massive du réseau d'alimentation en eau au cours d'inondations avec débordement des égouts. (10)

Cette contamination est favorisée par un manque de réseaux contrôlés d'évacuation des déchets, par la carence des systèmes de traitement des eaux. En zone tropicale, une nette recrudescence des hépatites E est notée pendant la saison des pluies. Le risque est aussi accru lors des catastrophes naturelles (inondations, séismes). Le rôle des rivières en crue comme cause de VHE a été démontré par Bile (4) lors d'une épidémie survenue en Somalie en 1988-1989 (4).

Dans les régions d'endémie, les mauvaises conditions sanitaires, le manque d'eau potable, la contamination fécale de l'environnement sont les raisons essentielles du maintien de l'infection.

Il s'agit d'une maladie essentiellement liée au péril fécal.

Ce n'est que plus occasionnellement que l'infection peut être transmise par des aliments souillés. Ce mode de transmission a été cependant mis en cause lors de l'absorption de crustacés vivant dans des eaux contaminées par les égouts. Ceci a été décrit en Italie et en Espagne. En Italie, sur les neuf personnes atteintes d'hépatite E aiguë, cinq avaient mangé des crustacés dans les trois mois précédents. (56)

II.5.2. Transmission par contact

La transmission inter humaine du VHE est peu fréquente d'où la rareté des cas secondaires au cours des épidémies : 2% (10). Cependant, des cas d'infections nosocomiales à VHE ont été rapportées et le personnel soignant est tout de même exposé. (10, 27, 50, 69) Un cas est aussi survenu en France dans la région Poitou Charentes chez un moine bénédictin ayant eu comme seul contact avec l'extérieur la visite de voyageurs venus de pays de l'est. (44)

Un autre cas a été rapporté en Lorraine chez un homme de 24 ans qui a eu contact avec une personne rentrée du Bénin 3 mois auparavant et qui n'avait jamais voyagé hors de France. (79)

II.5.3. Transmission parentérale

La transfusion sanguine n'est pas considérée comme une cause de transmission. Cependant l'existence d'une virémie pendant la phase prodromique et que l'on a pu retrouver jusqu'à plus de 100 jours après le début de l'ictère, rend concevable une éventuelle contamination par voie sanguine (1). D'ailleurs de rares cas d'hépatites post transfusionnelles à VHE ont été décrites. (60)

Ceci pourrait aussi expliquer les hautes prévalences en Ig G anti-VHE trouvées chez les polytransfusés, chez les drogués et les transplantés rénaux des pays industrialisés par rapport à celles existant parmi les donneurs de sang de ces mêmes pays. (1,38) Pour les drogués, il pourrait être transmis par injection ou ingestion de drogues contaminées même si le contact direct de personne à personne à cause de la faible hygiène ne peut être écarté. (59)

II.5.4. Transmission sexuelle

Bien qu'il ne semble pas y avoir de contamination par voie sexuelle, la transmission du virus pourrait être facilitée par les pratiques homosexuelles masculines, comme il a déjà été décrit pour d'autres agents infectieux transmis par cette voie. (57, 59)

II.5.5. Transmission materno-foetale

La transmission verticale de la mère au fœtus pendant le troisième trimestre a été prouvée. Une étude sur des femmes enceintes atteintes a montré l'existence d'Ig G et d'Ig M chez les enfants nés de ces femmes et que ces enfants possédaient des évidences cliniques, sérologiques ou virologiques de leur contamination in utero. Elle est source d'une mortalité et d'une morbidité non négligeables pour l'enfant. (78) Ce virus provoque des avortements spontanés dans 2 à 11% des cas et des accouchements prématurés dans 50% des cas. (10)

II.6. RECEPTIVITE ET IMMUNITE

Le virus de l'hépatite E représente la cause la plus commune d'hépatite sporadique dans les régions où ce virus est endémique. (60)

Ce virus est beaucoup moins contagieux que le virus de l'hépatite A (VHA) et il n'existe pas d'immunité naturelle à l'encontre du VHE. Ceci explique que la majorité des adultes vivant en zone d'endémie ne soient pas immunisés et qu'ils soient donc la principale cible des épidémies. Dans les pays où le VHA et le VHE coexistent, l'infection à VHE apparaît poser un problème plus important que le VHA qui est le plus souvent contracté plus tôt, durant l'enfance. (34)

Dans les populations en voie de développement, la réceptivité au VHE est toujours supérieure à 50%, même en zone d'endémie alors qu'elle est négligeable pour le VHA (15). En effet, en général, de telles infections (comme l'hépatite A) arrivent durant l'enfance et confèrent une immunité durable. En ce qui concerne le VHE, l'immunité obtenue durant une infection (souvent subclinique) lors de l'enfance serait d'efficacité limitée dans le temps. La maladie survient donc plus souvent que l'hépatite A à l'âge adulte, ceux-ci faisant en général des formes plus sévères (77).

Les populations des pays industrialisés sont totalement réceptives au VHE. (15) Les voyageurs, les militaires basés dans ces régions d'endémie y sont donc très exposés.

Comme le montrent les figures 1 et 2, le taux d'affections cliniquement apparentes le plus important se trouve dans la tranche d'âge des 15 - 40 ans, cependant la maladie se voit à tout âge. (69)

Les infections infra cliniques sont plus fréquentes chez le jeune enfant.

L'incidence des hépatites aiguës augmente avec l'âge. (9)

Une prédominance masculine avait été décrite dans les premières épidémies (figure 1) mais il semble à la lumière d'enquêtes récentes que le sexe ratio soit proche de 1. (68)

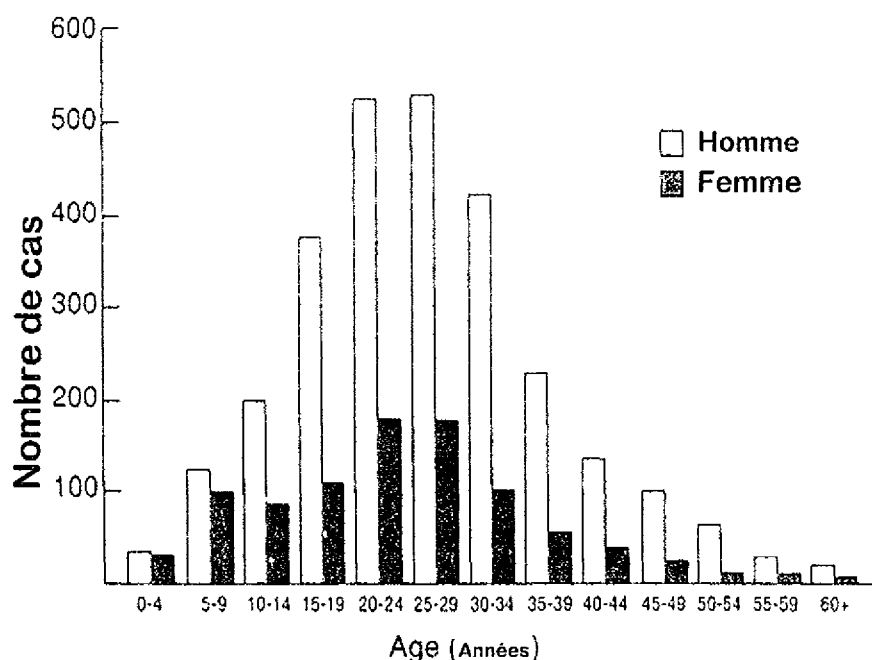


Figure 1 : taux d'attaque de l'hépatite E en fonction de l'âge lors de l'épidémie de 1955-56 en Inde (68)

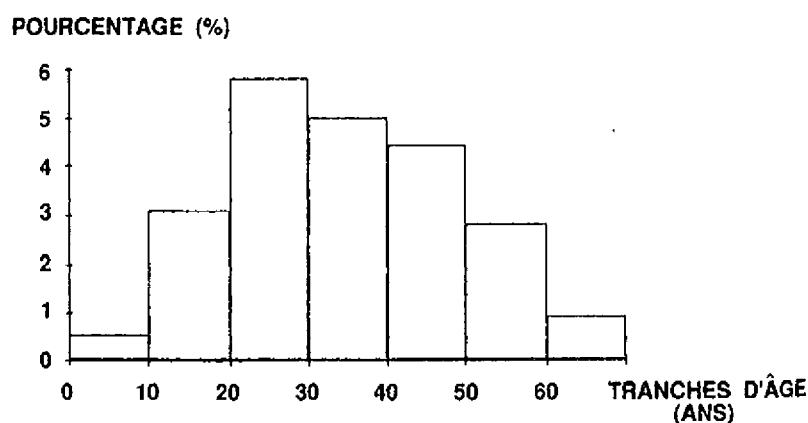


Figure 2 : taux d'attaque de l'hépatite E en fonction de l'âge lors d'une épidémie en Chine (28)

Les individus contaminés élaborent des anticorps dont certains sont neutralisants et confèrent une immunité.

L'immunité acquise après une infection par le VHE est croisée vis-à-vis de la plupart des souches du VHE. En effet, quelle que soit l'origine de ces souches, ces différents isolats partagent au moins un épitope majeur. (57)

La durée de cette immunité est mal connue, il se pourrait qu'elle soit précaire.

En effet, des populations résidant en zone d'endémie, ont une faible prévalence en anticorps anti-VHE. Il y aura donc une potentialité considérable d'épidémie d'hépatite E dans ces régions endémiques. (77)

La précarité de cette immunité est cependant discutable : le suivi de personnes atteintes par le VHE durant l'épidémie survenue en 1978 dans la vallée du cachemire a montré qu'aucune d'entre elles n'avait présenté de nouvelle hépatite dans les 14 années suivantes et que 47 % d'entre elles possédaient encore, 14 ans après, des anticorps détectables. (3)

Comme nous l'avons dit plus haut, les personnes atteintes par le VHE synthétisent des anticorps neutralisants conférant une immunité. Une primo infection qui ne serait pas suivie d'apparition d'anticorps anti-VHE ne conférerait aucune protection : or une souche ne suscitant pas l'élaboration d'anticorps détectables au moyen des antigènes généralement utilisés a été décrite en Inde. (15, 57)

Dans une étude LONGER a démontré que les anticorps apparus après une infection, symptomatique ou non, protègent de l'hépatite E mais n'empêchent pas la réplication et l'excrétion virales.

De plus, dans les zones d'endémies, l'infection par le VHE est souvent infra clinique. Des individus porteurs ou non d'anticorps anti-VHE peuvent excréter le virus et entretenir la transmission puisque aucun signe clinique ne permet de les repérer. Ces données laissent penser qu'une vaccination efficace en prévention de l'hépatite E n'empêchera peut-être pas la transmission du VHE (15).

III. STRUCTURE ET TAXONOMIE DU VHE

III.1. CLASSIFICATION DU VIRUS

Le VHE est génétiquement unique chez les virus connus infectant les mammifères car son génome n'a pas d'équivalent. (56)

Il s'agit d'un virus à ARN, non enveloppé, initialement classé dans le genre des *Picornavirus* sur sa taille et sur ses caractéristiques morphologiques, puis dans celui des *Calicivirus* sur ses propriétés physico-chimiques (voir tableau 5), le VHE présente une stratégie répllicative particulière et des homologies de séquence dans les gènes qui ont conduit Purcell et Reyes à le classer provisoirement en 1996 dans le groupe des « alpha like virus ». (67)

En 1998, Lefrère et *al.* l'ont rangé dans les *Caliciviridae* genre *hepevirus*. (46).

Sa classification pose toujours des problèmes : en 1999, il se trouve dans un genre à part (tableau 6), celui des « Hepatite E like virus » (66).

Fin 1999 et début 2000, il est le plus souvent classé dans les *Caliciviridae*.

Cependant, l'ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses) a récemment proposé (mai 2000) de redonner au virus de l'hépatite E le statut de virus non classé. (37)

CARACTÉRISTIQUES	HEV	CALICIVIRUS
Diamètre (nm)	27-34	32-38
Enveloppe	-	-
Flotation ($S_{20,w}$)	183	170-185
Densité en CsCl (g/cm^3)	1,35	1,33-1,39
Stabilité - Laboratoire - Environnement	labile stable	labile stable
ARN	simple brin positif 7,5 kb	simple brin positif 8,2 kb
Protéine Capside majeure Nombre de sérotypes Hôtes	70 kDa 1 seul hommes, primates, porcs	60-71 kDa plusieurs différentes espèces

Tableau 5 : caractéristiques rapprochant le VHE des *Caliciviridae* (28)

FAMILLE	GENRE	ESPECE TYPE
<i>Leviviridae</i>	<i>Levivirus</i> <i>Allolevivirus</i>	
<i>Picornaviridae</i>	<i>Enterovirus</i> <i>Rhinovirus</i> <i>Hepatovirus</i> <i>Cardiovirus</i> <i>Aphthovirus</i> <i>Parechovirus</i>	<i>Poliovirus</i> Virus de l'Hépatite A
<i>Sequiviridae</i>	<i>Sequivirus</i> <i>Walkavirus</i>	
<i>Comoviridae</i>	<i>Comovirus</i> <i>Fabavirus</i> <i>Nepovirus</i>	
<i>Potyviridae</i>	<i>Potyvirus</i> <i>Rymovirus</i> <i>Bymovirus</i> <i>Macluravirus</i> <i>Ipomovirus</i> <i>Tritimovirus</i>	
<i>Caliciviridae</i>	<i>Vesivirus</i> <i>Lagovirus</i> « Norwalk-like Virus » « Sapporo-like virus »	
-	« Hépatite E-like virus »	Virus de l'Hépatite E
<i>Astroviridae</i>	<i>Astrovirus</i>	
<i>Nodaviridae</i>	<i>Alphanodavirus</i> <i>Betanodavirus</i>	
<i>Tetraviridae</i>	<i>Betatetravirus</i> <i>Omegatetravirus</i>	
<i>Tombusviridae</i>	<i>Tombusvirus</i> <i>Carmovirus</i> <i>Necrovirus</i> <i>Dianthovirus</i> <i>Machlomovirus</i> <i>Avenavirus</i> <i>Aureusvirus</i> <i>Panicovirus</i>	

Tableau 6 : classification partielle des virus à ARN à polarité positive d'après PRINGLE C.R. (66)

III.2. LE VHE

III.2.1. Morphologie

Le VHE a été observé pour la première fois en microscopie électronique et en immunomicroscopie électronique dans des selles de malades. (56)

Il se présente en microscopie électronique sous la forme de particules sphériques non enveloppées, de 27 à 34 nm de diamètre. (figure 3) (14)

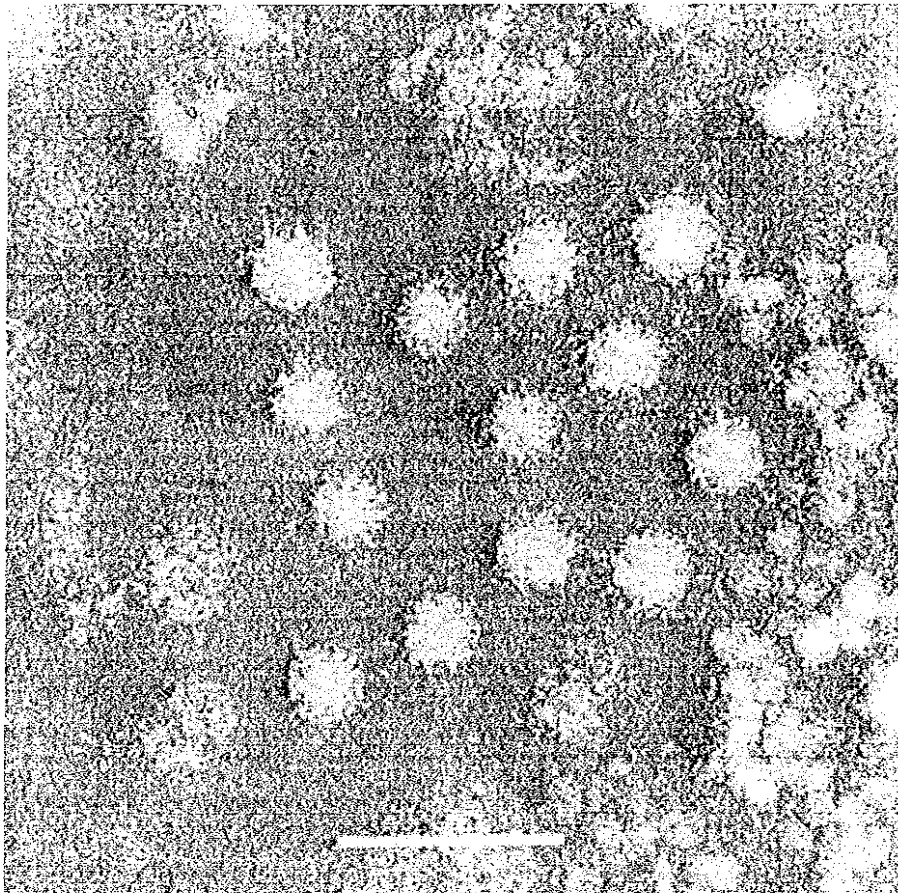


Figure 3 : le virus de l'hépatite E en microscopie électronique (42)

Ticehurts (67) lui trouve une taille moyenne de 30 nm de diamètre après avoir fait une étude de la taille du virion sur trois zones géographiques différentes possédant des infections à VHE (Mexico, Népal, Pakistan).

Différentes explications à la taille variable des particules isolées par plusieurs auteurs peuvent être suggérées : (27)

- Les limites de ces particules recouvertes d'anticorps étant mal définies, la mesure précise est difficile.
- Des altérations de ces particules par digestion protéolytique sont possibles lors du passage dans l'intestin.
- Elles sont sensibles aux congélations décongélations effectuées pour le stockage des selles.

Par ailleurs, certains aspects en microscopie électronique suggèrent une symétrie icosaédrique de la capside de nature protéique. (27)

Ce virus a un coefficient de sédimentation de 183 S dans le sucrose et a une densité de 1,29 g/cm³ en gradient de tartrate de potassium / glycérol. (11)

III.2.2. Génome

Il est constitué d'un ARN mono brin d'environ 7,5 kb (7194 nucléotides), de polarité positive, polyadénylé en 3' et codant pour une polyprotéine.

Les séquences non codantes en 5' et 3' possèdent respectivement 27 et 28 nucléotides. L'extrémité 5' de ce virus est la région non structurale et l'extrémité 3', polyadénylée, la région structurale. (57)

Il présente une organisation complexe et originale avec 3 phases ouvertes de lecture, partiellement chevauchantes dénommées ORF (Open Reading Frame). Elle est représentée sur les figure 4 et 5.

Il possède au moins trois ARN subgénomiques. (56)

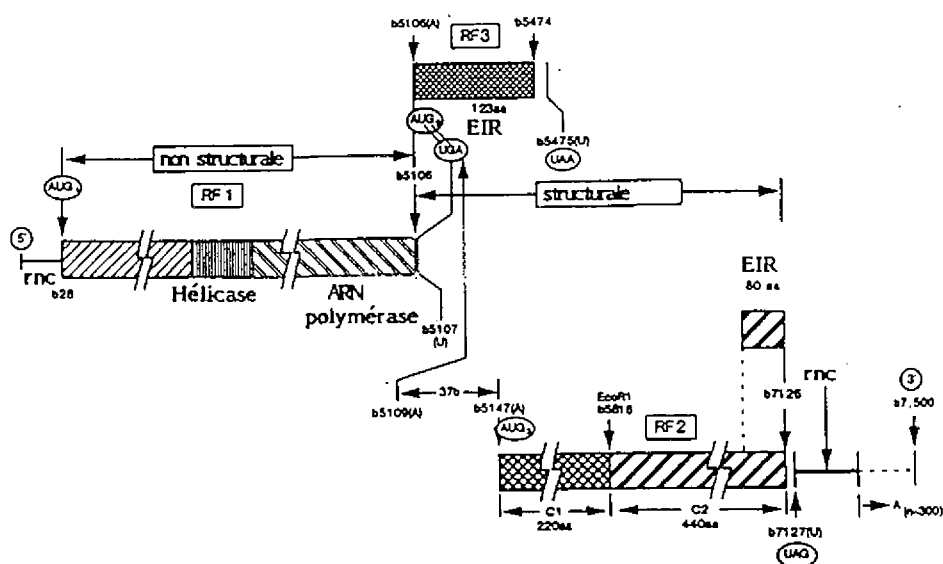


Figure 4 : représentation du génome du virus de l'hépatite E (28)

III.2.2.1. Les ORF

Le plus grand: ORF1 commence à l'extrémité 5' du génome, au nucléotide 28 et comporte 5079 nucléotides. Il code pour des protéines non structurales dont une hélicase et une ARN polymérase.

Le deuxième cadre de lecture, ORF2 de 1980 nucléotides naît à la base 5147 (53) et est prolongé en 3' par un segment de 65 paires de bases et une extrémité polyadénylée. Il code pour les protéines majeures de la capsid (le produit d'expression de ORF2 correspondrait aux sous unités de la capsid). Son extrémité 3' joue un rôle dans l'encapsidation du virus (elle possède un peptide signal et 10 % d'arginine). La protéine majeure de la capsid codée par cet ORF porte un épitope immunoréactif à son extrémité 5'. (28)

La moitié C terminale de cet ORF a un haut potentiel à être exposée à la surface du virion et a des épitopes antigéniques. (56)

L'extrémité 5' non codante intervient dans la réplication virale. (56)

Les protéines de ORF 1 et 2 sont très antigéniques . (5)

Le troisième cadre de lecture ORF3 de 369 nucléotides va de la base 5106 à la base 5474. (57) Il code pour des protéines dont la fonction est à l'heure actuelle inconnue. La moitié carboxyle de cet ORF est hydrophile et possède un épitope immunoréactif. Il possède dans sa moitié amino terminale deux segments hydrophobes séparés par une petite région polycystéine hydrophile dont la fonction demeure inconnue. La partie hydrophobe la plus interne a la potentialité de devenir une séquence transmembranaire. (11, 28)

Ce génome présente la particularité dans ORF1 d'une charnière riche en proline, suivie d'une séquence codant pour aucune protéine connue.

ORF3 chevauche ORF1 de 1 nucléotide et ORF2 de 328 nucléotides. (56)

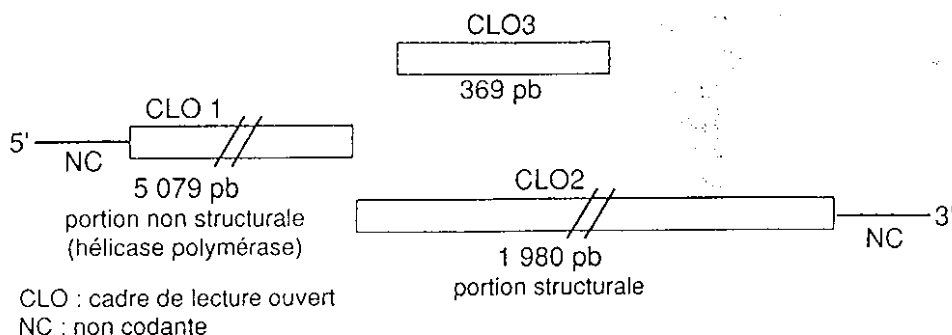


Figure 5 : organisation génomique du VHE (51)

III.2.2.2. Les motifs caractéristiques du virus

De l'extrémité 5' vers l'extrémité 3' de ORF1, une suite de motifs caractéristiques ont été identifiés sur les séquences protéiques du virion (67) : ceci est représenté sur la figure 6.

- Une méthyl transférase, suggérant que l'extrémité 5' du génome est capée, contrairement aux *calicivirus* qui possèdent une protéine VPg rattachée de façon covalente à l'extrémité 5'.
- Un « domaine Y », une séquence dont la fonction est inconnue et qui est retrouvée dans certains autres virus dont *Rubella virus*.
- Une papainlike cysteine protéase, un type de protéase trouvé de façon dominante chez les alpha virus et les *Rubella virus*.
- Une région riche en proline, ce qui donne une flexibilité à la molécule et qui contient une région à séquence hypervariable.
- Un « domaine X » à la fonction inconnue qui met le domaine papainlike dans les polyprotéines de brin positif des virus à ARN.
- Une ARN hélicase ;
- Une ARN polymérase.

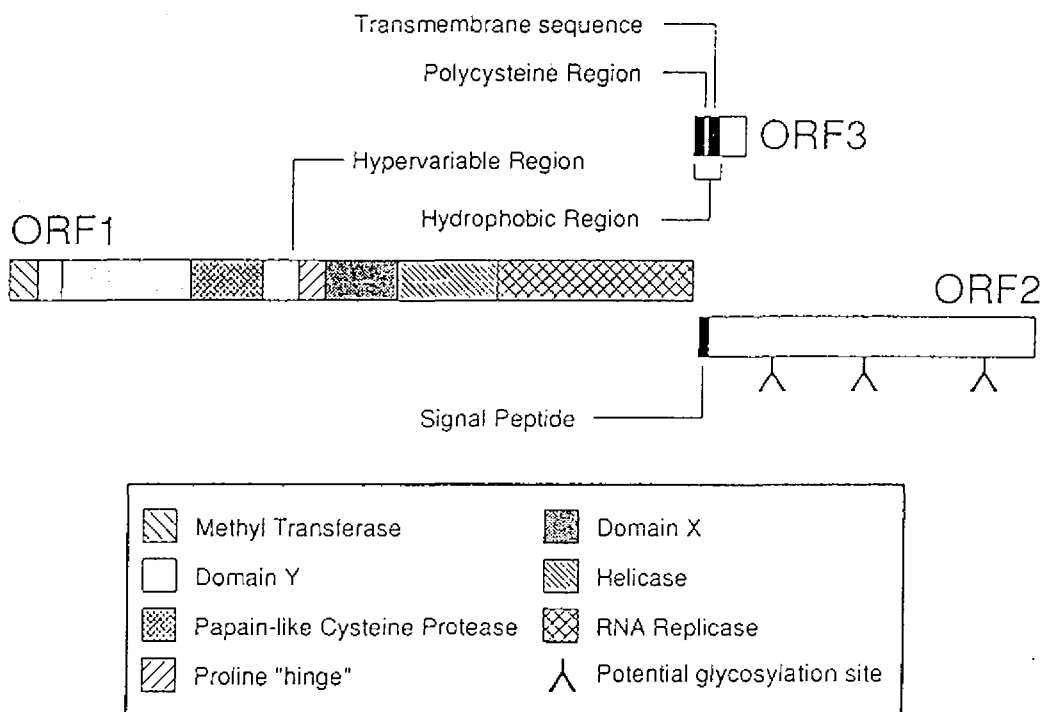


Figure 6 : les motifs caractéristiques du VHE (11)

III.2.2.3. Caractérisation du génome

La caractérisation du génome du VHE a procédé d'une méthodologie particulière. Les ARN génomiques correspondant au VHE ont été extraits à partir de la bile de singes infectés expérimentalement. Ceux-ci ont ensuite été clonés puis identifiés par des techniques d'hybridation différentielle utilisant des sondes nucléotidiques provenant d'animaux infectés et non infectés. La séquence nucléotidique complète du génome a été établie en 1991 pour une souche birmane.

III.2.2.4. Les différentes souches de VHE

Il n'existe qu'un seul sérotype de VHE, les séquences peptidiques des isolats provenant de différentes régions du monde étant relativement bien conservées (77 à 94 % d'homologies) alors que d'importantes variations génotypiques sont révélées par le séquençage moléculaire. (57) Il a un degré de variation nucléotidique de 1 à 10 % entre les souches. (56) La partie structurale qui inclut les zones codant pour les épitopes dominants apparaît comme hautement conservée. (57) La plupart des divergences se situent au niveau des gènes codant pour les protéines de la capside, les protéines soumises à la pression immunitaire diffèrent plus vite que les protéines non structurales.

Cette comparaison des génomes séquencés permet donc de montrer l'existence de 3 groupes majeurs dans le sérotype:

- Groupe Birman qui constitue la quasi totalité des souches isolées dans la monde.
- Groupe Mexicain.
- Groupe Sino-pakistanaï (asiatiques).

Le clonage de ces souches birmanes, asiatiques et mexicaines a montré un haut degré de divergence nucléotidique entre les souches mexicaines et asiatiques, probablement parce que ces deux grands types de souches ont divergé au cours du temps. (56)

La structure primaire des protéines codées par les trois ORF est globalement similaire pour les différents isolats asiatiques et ne comporte que de rares variations en ORF2 et ORF3. Les différences entre les groupes birman et mexicain portent surtout sur une région hypervariable (nucléotides (nt) 2011-2335) dans la région non structurale, où la somme des variations est quatorze fois plus grande que la moyenne des variations observées pour le reste du génome. (64) La principale divergence, avec 77% d'homologie est observée dans le domaine ORF1 codant pour l'ARN polymérase entre les souches birmane et mexicaine, qui constitueraient les 2 génotypes principaux. (15) La souche mexicaine n'a que 75 % d'homologie génomique et 90 % d'homologie au niveau de la séquence polypeptidique finale avec les souches asiatiques. (56) Les régions C terminales de ORF 3 sont bien conservées parmi les souches birmanes mais diffèrent de la souche mexicaine : 73 % d'identité. (64)

La souche mexicaine diffère des souches asiatiques essentiellement au niveau de ORF3. La portion C terminale de ORF 3 étant très immunogène, cette divergence

engendre donc des réaction immunitaires avec présence de certains anticorps qui sont spécifiques de souche. (56)

Ces trois souches possèdent quelques épitopes différents mais il existe une protection croisée entre ces souches. (9, 68)

Des isolats distincts géographiquement ont été décrits par immunomicroscopie électronique comme possédant au moins un épitope majeur à réaction croisée : des sérums de phase aiguë et de convalescence de différents cas bien documentés d'hépatite E (Inde, Mexico, ex URSS, Somalie, Birmanie...) ont montré qu'ils bloquaient tous un anticorps agglutinant venant de singes infectés par la souche birmane. (11)

La souche mexicaine est considérée comme la plus divergente par rapport aux autres souches. La comparaison des séquences des gènes ORF2 d'isolats provenant du Pakistan, du Tchad, d'Algérie et du Mexique montre aussi une variabilité génomique qui augmente vers l'extrémité 5'. Selon H Van Cuyck-Gandré, les isolats d'Algérie sont plus proches des isolats asiatiques que de ceux du Tchad. (15)

La figure 7 montre ces pourcentages d'homologie entre les différentes souches.

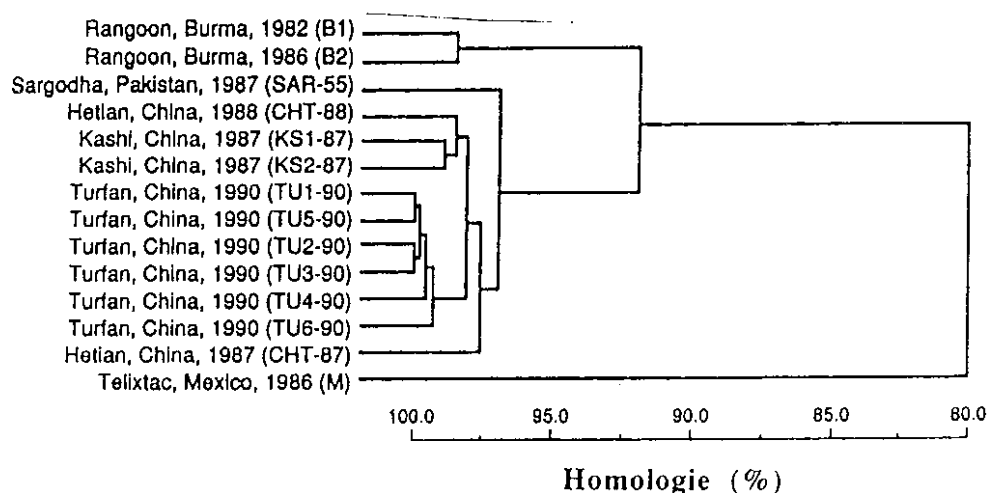


Figure 7 : pourcentage d'homologie des séquences nucléotidiques entre différentes souches du virus de l'hépatite E, provenant de différentes zones géographiques, d'après Yin.(28)

D'autres souches ont maintenant été identifiées, comme la souche marocaine très proche semble-t-il de la souche birmane puisqu'une haute prévalence vis-à-vis du VHE a été trouvée au Maroc lors d'une étude utilisant comme source d'antigène, la souche birmane. (9)

Une souche indienne a été mise en évidence en 1995 et semble posséder un haut degré de conservation avec les séquences des autres souches de VHE. La cartographie des épitopes a révélé des domaines immunogénétiques dans les ORF 2 et 3. (62) Elle possède une délétion de 246 bases au niveau de son ORF 3. (56)

Huit souches chinoises ont été étudiées au niveau de leurs zones non structurales et de leurs zones structurales. L'homologie génomique est d'environ 99 % entre ces souches,

de 98 % avec la souche SAR-55 et de 93 % par rapport à la souche birmane. Ces différences sont en général des substitutions (souvent thymidine pour cytidine) et il n'y a ni insertion ni délétion. (56)

On peut aussi noter des petites variations génomiques au cours du temps pour une même souche. Elles portent principalement sur les régions structurales. (56)

Il y a donc cinq souches principales : Burma qui est la référence, Mexico, Indienne, Pakistan, Chinoise. Le tableau 7 résume la comparaison de génomes de ces différentes souches. (10)

	ORF 1	ORF 3	ORF 2
Burma (référence)	5079 nucléotides	396 nucléotides	1980 nucléotides
Mexico	5073 nt 74% nt, 83% d'AA	90% nt 87 % d'AA	1977 nt petite différence 93 % des AA
Indienne	identique	délétion 246 nt 150 nucléotides glycosylation 50 %	identique
Pakistan	identique 93% nt, 99% d'AA	identique 99%nt, 100% d'AA	identique 99%nt, 100% d'AA
Chinoise homologie avec référence : 93,2 % nt, 98,5 % AA	différence dans zone hypervariable, site de la proline	369 nucléotides délétion 40 nt	différence au niveau des protéines

Tableau 7 : comparaison des génomes de cinq souches humaines du VHE (10)

Toutes ces variations intersouches, notamment entre les souches mexicaines et les autres, peuvent porter sur des séquences codées par ORF 1 : l'ARN polymérase ARN dépendante, le site de liaison à ATP ou à la GTP.

Le gène de l'ARN polymérase a 96.3% d'homologie entre les souches asiatiques et 76.3 % entre les souches birmane et mexicaine. Globalement, les séquences de l'ARN polymérase sont très bien conservées. Elles peuvent être utilisées comme amorces de PCR afin de détecter de nombreuses souches de VHE.

Globalement, la séquence peptidique de la capside est assez conservée. (56)

Plus récemment, en 1998, une étude sur des cochons a permis de mettre en évidence la première souche animale : le « swine-VHE » qui possède une réaction croisée avec les antigènes des souches humaines de VHE. (55)

Un variant du VHE, désigné VHE-US1 a été identifié la même année chez un patient atteint d'une hépatite E aux USA et qui n'avait aucune histoire de voyage en zone d'endémie. Ce VHE-US1 est significativement différent des autres VHE humains avec une identité au niveau des nucléotides de 76.8 à 77.5 %. Des analyses phylogénétiques indiquent que le VHE-US1 et l'autre variant récemment découvert, le swine-VHE,

pourraient représenter des isolats séparés d'une nouvelle souche de VHE, significativement divergents des souches mexicaines et birmanes. Des peptides synthétiques dérivés des ORF 2 et 3 ont été vus comme utiles pour détecter l'exposition au VHE. De plus, des Ig M dirigés contre les peptides synthétiques du VHE-US1 ont été détectés chez le patient infecté par cette souche mais étaient indécélables en utilisant les peptides de synthèse venant des souches birmane et mexicaine du VHE. Une réaction préférentielle des peptides synthétiques du VHE-US1 a mené à l'identification d'un deuxième isolat de ce virus, aussi chez un patient atteint d'une hépatite E aiguë aux USA. (voir figure 8)

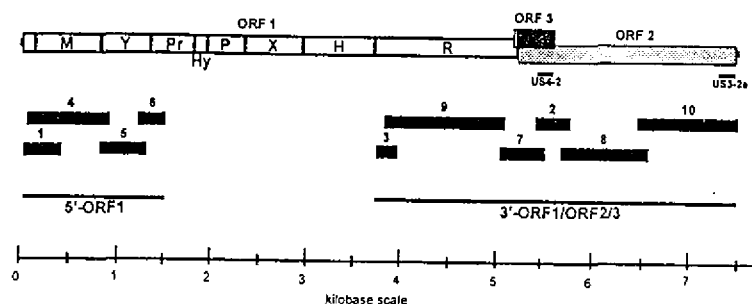


Figure 8 : génome de l'isolat américain du VHE (71)

La découverte de ces variants du VHE pourrait être importante pour la compréhension de la distribution mondiale de l'infection à VHE. (71)

Une étude sur la souche Tchad du VHE après passage chez l'animal a permis de montrer deux choses : cette souche est infectante chez les macaques et le passage chez l'animal a produit une modification au niveau génomique chez cette souche. L'apparition de ce variant génétique pendant l'infection animale indique que de multiples sous-populations de VHE peuvent apparaître. Cependant, l'influence de ces populations sur l'évolution ou la sévérité de l'hépatite reste inconnue. (86)

III.2.3. Résistance du virus

C'est un virus très fragile dans les conditions de laboratoire. Il est instable s'il est conservé à des températures de -70°C et $+8^{\circ}\text{C}$ mais stable dans l'azote liquide. Cette propriété est contradictoire avec la stabilité de ce virus dans l'environnement c'est à dire dans l'eau (77) où il est souvent exposé à de nombreux facteurs défavorables, facteurs incluant les radiations solaires, l'évaporation, les élévations de température,

une faible pression osmotique etc.... (3, 5, 28) Aucune explication plausible n'a été suggérée pour ce phénomène. Sa stabilité à 20°C n'a pas été étudiée mais on a pu retrouver ce virus dans l'environnement, dans une eau à cette température.

Le virus apparaît non altéré après exposition au trifluorotrichloroéthane.

La survie du VHE en milieu intestinal suggère que le virus est relativement stable dans les conditions acides et modérément alcalines.

Il ne supporte pas les fortes concentrations salines, ni les congélations et décongélations répétées.

Il est sensible au chlorure de césium. (56)

Sa sensibilité aux désinfectants et antiseptiques usuels commence seulement à être étudiée. Cependant, le VHE est beaucoup plus sensible que le VHA et les désinfectants efficaces sur le VHA le seront sur le VHE : l'hypochlorite de sodium, le glutaraldéhyde et le formol seront donc actifs sur le VHE.

III.2.4. Structure antigénique

Treize épitopes linéaires réactifs ont été identifiés dans ORF 1, particulièrement dans l'ARN polymérase. Peu de choses sont connues sur la réponse immunitaire des protéines exprimées dans cet ORF. (68)

Un épitope séquentiel dans l'ORF 2 et trois dans l'ORF1 ont été identifiés.

La préparation de protéines recombinantes dans *E Coli*, des levures ou Baculovirus montre que les épitopes majeurs capables de révéler au mieux les anticorps et d'induire la protection chez le singe sont situées dans les régions codant pour les protéines structurales c'est-à-dire ORF 2 et sans doute 3. Ces protéines semblent posséder des épitopes conformationnels qui ne sont pas mimés par les peptides de synthèse, particulièrement dans la région C terminale de ORF 2, ces épitopes étant bien conservés.(68) Quelques épitopes diffèrent selon les souches birmanes ou mexicaines mais les réactions croisées restent prédominantes avec ces souches. (64)

III.2.5. Réplication du virus

La culture in vitro du VHE est extrêmement délicate même si on a pu l'obtenir sur des cellules simiennes et humaines (58) et la totalité du cycle de réplication n'a pu être élucidée.

Un étude a montré que in vitro, le VHE ne peut se multiplier que sur la lignée cellulaire PLC/PRF5. Cette culture a été mise en évidence par une augmentation de 3 log₁₀ du titre viral en sept jours, le virus n'ayant aucun effet cytopathogène (15).

Tout comme le VHA, il pénètre dans l'organisme par voie digestive, gagne le foie où il se multiplie. L'hépatocyte semble être le seul site de réplication in vivo.

Il y a tout d'abord fixation sur des récepteurs cellulaires de nature non précisée présents au niveau des hépatocytes et probablement des cellules intestinales puis décapsidation et pénétration dans l'hépatocyte. (28, 15)

Après pénétration, des protéines non structurales sont synthétisées à partir d'un brin d'ARN génomique de 7,5 kb. Elles participent à la synthèse d'un brin d'ARN de polarité négative qui sert de matrice pour les ARN subgénomiques à partir desquels sont synthétisées les protéines structurales.

Les dernières étapes, sur lesquelles on sait peu de choses, sont l'assemblage, l'encapsidation et la sortie des virions de la cellule infectée.

Un schéma réalisé à partir des données connues a été proposé par Reyes (28). Il est repris dans la figure 9.

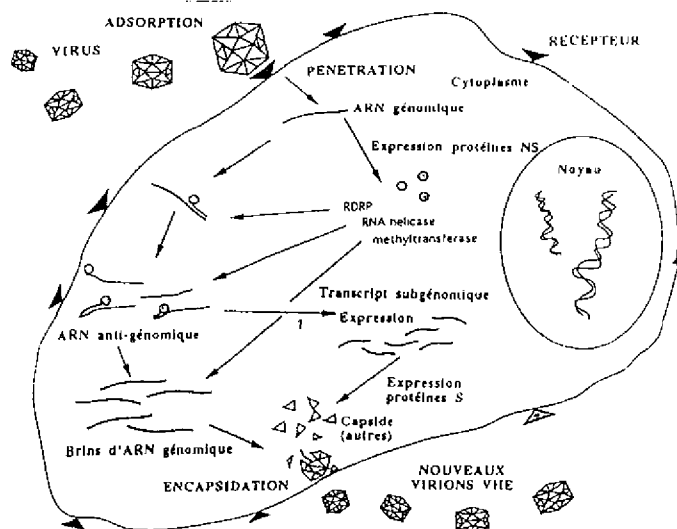
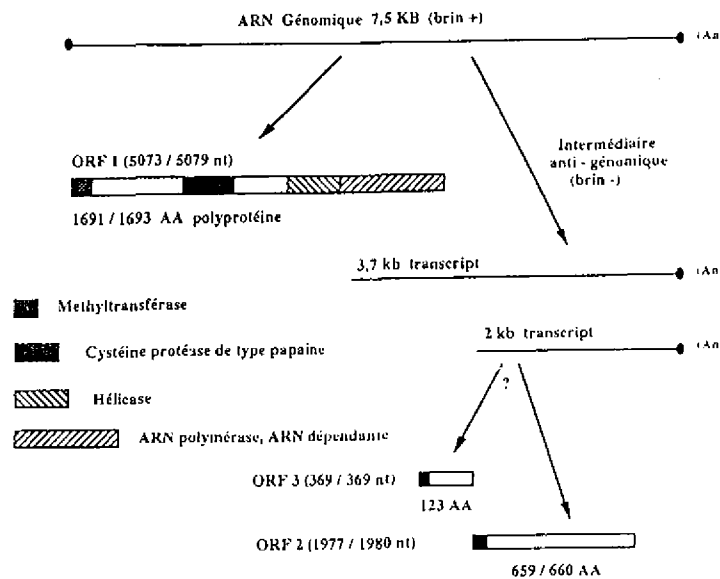


Figure 9 : stratégie d'expression et réplication du VHE (28)

IV. PHYSIOPATHOLOGIE-CLINIQUE

IV.1. PHYSIOPATHOLOGIE

IV.1.1. Incubation, excrétion, virémie

La période d'incubation est de 2 à 9 semaines, en moyenne de 40 jours et est silencieuse. (13) L'excrétion virale fécale est en moyenne de 10^8 particules par gramme de selle. Elle débute 4 à 6 jours avant l'apparition de l'ictère. En général, elle diminue rapidement puis disparaît en 2 à 3 semaines. On a cependant pu retrouver des particules virales dans les selles jusqu'à plus de 50 jours après le début de l'ictère. L'importance de l'excrétion du VHE est primordiale pour sa dissémination dans l'environnement : c'est elle qui conditionne l'épidémiologie virale.

Le VHE est déversé dans la bile pendant les derniers jours de l'incubation et le début de la maladie. Il parcourt l'intestin en restant infectant. Le virus peut aussi se trouver dans le système sanguin pendant la phase prodromique.

IV.1.2. Physiopathologie de la maladie

IV.1.2.1. Chez l'animal

L'expérimentation animale aide à la compréhension de la maladie : certains animaux sont sensibles au VHE. Lors de leur contamination par le virus, ils développent une hépatite aiguë semblable à la forme présentée par l'homme. Les animaux utilisés sont essentiellement les singes : le macaque *Cynomolgus* (*Macaca fascicularis*) apparaît être le meilleur modèle pour l'étude du VHE. L'utilisation des porcs domestiques est aussi possible mais ces animaux sont moins sensibles. Globalement l'infection expérimentale par le VHE est moins sévère chez l'animal que chez l'homme. La contamination expérimentale utilise surtout la voie IV (parfois digestive) avec des échantillons de selles ou de bile de malades.(56)

IV.1.2.2. Chez l'homme

Il est responsable d'une hépatite virale aiguë. On range sous ce terme une série de syndromes qui vont de la forme infra clinique à la forme d'évolution rapide et mortelle.

IV.1.2.2.1. Phase d'invasion

Le virus entre par voie orale et se rend par la veine porte au niveau du foie. Il se réplique dans le cytoplasme des hépatocytes puis est libéré dans la bile et dans le sang. (27)

Après une période d'incubation variable, la répllication du virus dans l'hépatocyte atteint son maximum. (11) Durant cette phase d'invasion, il y a initiation de la réponse immunitaire spécifique et non spécifique sans qu'il y ait de conséquences cliniques ou biologiques. La réponse immunitaire commence avec l'activation lymphocytaire après présentation de l'antigène. Le syndrome grippal qui peut être présent est dû à la sécrétion de cytokines majeures de l'inflammation (Il1 ; TNF α ; Il6) par les cellules présentatrices de l'antigène ainsi qu'à la sécrétion de l'interféron α (INF α) par les cellules compétentes. La réaction immunitaire spécifique à médiation cellulaire et humorale se met progressivement en place. La présence d'arthralgies et d'éruptions morbilliformes correspond à des dépôts de complexes immuns dans les tissus (ils sont certainement constitués d'antigènes viraux, d'anticorps et de complément). (56) Au niveau de l'histologie, on remarque un infiltrat lymphocytaire dans les lobules et il y a parfois dégénération hépatocytaire avec ballonnisation.

IV.1.2.2.2. Phase aiguë

Vient ensuite la phase ictérique : l'analyse chronologique des séquences hépatiques de répllication virale, l'apparition des lésions histopathologiques et des anomalies biochimiques, suggère que le VHE n'est pas directement cytolytique sauf pour les formes fulminantes qui seraient a priori dues à un effet cytopathogène direct du VHE. (53) La pathogenèse est due à un mécanisme immunologique. (28) En effet, les dommages sont créés par l'immunité spécifique à médiation cellulaire essentiellement mais aussi par l'immunité humorale et par la libération de molécules de l'inflammation non spécifiques que sont les prostaglandines et les leucotriènes notamment. Au cours de cette phase, une cytolyse franche apparaît. Le taux de transaminases et la réponse immunitaire dépendent de la quantité de virus inoculée lorsque l'on travaille avec l'animal. Histologiquement, il est observé une cholestase intra cellulaire localisée et une importante hypertrophie des cellules de Küpffer. Les hépatocytes multinucléés sont nombreux. La nécrose cellulaire peut être isolée. L'infiltrat inflammatoire lobulaire et portal peut être modéré et le fait de polynucléaires neutrophiles et de macrophages. (57)

Tous ces signes sont caractéristiques d'une hépatite aiguë virale mais ne sont pas spécifiques du VHE.

Durant cette phase, on pourra observer au niveau du foie :

- *Une nécrose des hépatocytes avec infiltration mononucléaire (lymphocytaire), lobulaire et portale, ainsi qu'avec « prolifération » des canalicules biliaires.

- *Une rupture de la trame régulière des cordons d'hépatocytes. Les images de mitoses et de cholestase sont fréquentes et les cellules de Küppfer sont nombreuses et hyperplasiées. Ces signes sont caractéristiques mais non spécifiques.

- *Selon la gravité, des nécroses massives ou submassives peuvent avoir une évolution plus grave et donc un pronostic moins favorable. Elles se traduisent généralement par une insuffisance hépatique massive.

L'aspect est donc celui d'une cholestase manifeste.

IV.1.2.2.3. Phase de convalescence

Durant cette phase, les hépatocytes se régénèrent et l'architecture lobulaire se reconstitue presque intégralement. (8)

IV.1.3. Association à d'autres virus

L'association avec le VHB est souvent observée. Une étude a confirmé que l'infection à VHB joue un rôle important dans les hépatites aiguës et fulminantes observées dans les régions endémiques, que ce soit comme agent étiologique ou comme facteur aggravant. Elle rend aussi compte de l'importance de l'association VHB / VHE dans ces pays d'endémie puisque 20 des 27 cas d'hépatite E utilisés pour cette étude (c'est-à-dire 74 %) étaient aussi positifs pour les antigènes HBs. (23)

De la même manière, la surinfection par le VHE peut se faire sur des hépatopathies chroniques à VHB ou VHC. (56)

Les infections à rétrovirus pourraient aussi être un facteur aggravant dans les infections à VHE. (23) Une étude de séroprévalence dans des pays industrialisés a mis en évidence un taux plus important de porteurs d'anticorps anti-VHE chez les personnes séropositives au VIH. Les raisons de cette association restent peu claires si ce n'est l'hypothèse du comportement à risque des hommes homosexuels notamment en ce qui concerne leurs pratiques sexuelles. En effet, c'est dans cette population que les plus forts taux ont été retrouvés. (59)

La séroprévalence des anticorps anti-VHA est toujours supérieure à celle des anticorps anti-VHE. Une co-infection VHA / VHE peut exister en raison de la même voie de transmission. (56)

IV.2. CLINIQUE

Les aspects cliniques de l'hépatite virale E ont été décrits lors des grandes épidémies d'hépatites à transmission entérale, notamment en Inde et en Chine. L'expression symptomatique de l'hépatite E ressemble beaucoup à celle de l'hépatite A, ces deux infections ne comportant pas d'évolution chronique.

Le VHE provoque chez l'homme une hépatite aiguë que rien ne distingue des autres hépatites virales. Une hépatite résulte d'un processus inflammatoire du foie caractérisé par une nécrose hépatocellulaire diffuse ou en foyers, atteignant l'ensemble des cellules sécrétrices (les acini). Les symptômes sont représentés par un ictère, des selles décolorées et des urines foncées en absence d'aucune maladie hépatique. Ils sont associés à une élévation d'au moins 2.5 fois le taux des transaminases (ALAT et ASAT), ainsi qu'à une bilirubine sérique à 2 µg /dl. L'atteinte préférentielle de l'adolescent et de l'adulte jeune, caractéristique des épidémies n'a rien d'exclusif. Tous les âges peuvent être touchés, notamment l'enfant et la femme enceinte.

Il existe plusieurs types de formes cliniques : symptomatiques, asymptomatiques, fulminantes et le cas particulier de la femme enceinte, celles ci pouvant être dans des proportions différentes selon les régions. Une étude faite dans trois pays l'a montré. (voir tableau 8).

	Tchad	Guyane	Somalie
- ictérogènes	35	16	6
- anictériques	0	8	0
- sérums testés VHA, VHB, VHC, VHE	27	19	6
- sérums non retrouvés	8	5	0
- VHE positifs	27	6	6
- VHE négatifs	0	13	0

Tableau 8 : étude dans trois pays des hépatites non A non B épidémiques (27)

IV.2.1. Les formes symptomatiques

IV.2.1.1. La phase prodromique

Elle peut être absente ou durer de moins d'un jour à plus de deux semaines.

Elle associe un syndrome digestif et un syndrome infectieux (syndrome pseudo grippal). On y retrouve de façon variable une asthénie qui peut être très importante (81%), des céphalées (16%), une anorexie (49%), une fièvre (11 à 68%), des nausées et vomissements (32 à 82%), des diarrhées (14%), des myalgies et des lombalgies (11%), des douleurs abdominales (49%). Ce sont des douleurs intermittentes de l'hypochondre droit ou de l'épigastre. (8, 42, 56)

La fièvre est moins fréquente que dans l'hépatite A (28 % contre 58 %). Le prurit et l'urticaire sont rares.

Les arthralgies, habituellement peu fréquentes, sont signalées souvent chez l'enfant et lors des épidémies mexicaines et chinoises. (57)

Des épistaxis ont été notés chez les civils africains mais pas chez les soldats français basés dans la région atteints par le VHE.

La plainte la plus fréquente vient de la fatigue ressentie, suivie du syndrome intestinal (anorexie, nausées, vomissements, inconfort abdominal). Diarrhée, fièvre et épistaxis (population africaine) sont les plaintes les moins fréquentes.

Il existe plus rarement un rash morbilliforme (3 à 6%) ou une éruption urticarienne. Le rash et les arthralgies citées plus haut sont dues à des dépôts de complexes immuns. (56)

Les tableaux 9 et 10 montrent les différents symptômes et leur importance en fonction des malades (sexe, âge) et des pays.

Symptômes cliniques (%)	Soldats français (N= 27)	Africains		
		Hommes (N= 32)	Femmes (N= 26)	Enfants et adolescents (N= 9)
Fatigue	74	72	62	78
Anorexie	63	47	46	44
Nausée/ Vomissement	37	53	42	44
Douleurs abdominales	27	59	31	44
Diarrhée	15	16	4	11
Fièvre	19	28	23	67
Céphalée	15	47	31	33
Prurit/ Urticaire	11	34	50	67
Arthralgie	15	41	31	11
Epistaxis	0	13	8	11

Tableau 9 : Symptômes cliniques de l'infection à VHE chez des soldats français et des africains d'après TONG M.J. (81)

	Tchad 27	Guyane* 6	Somalie 6
Asthénie	20 (74 %)	2	4
Anorexie	14 (51 %)	2	3
Fièvre	7 (26 %)	1	2
Nausées + ou - vomissements	8 (29 %)	2	1
Douleurs abdominales	10 (37 %)	0	3
Céphalées	7 (26 %)	1	2
Myalgies, lombalgies	2 (7,5 %)	2	2
Arthralgies	1 (3,7 %)	0	1
Diarrhée	2 (7,5 %)	1	0
Prurit	0	0	1
Exanthème	1 (3,5 %)	0	0

* 2 hépatites asymptomatiques.

Tableau 10 : symptômes de la phase prodromique d'une hépatite E lors d'une étude en Guyane, Somalie et au Tchad (27)

Les symptômes de la phase prodromique peuvent varier d'une épidémie à l'autre et persister parfois les premiers jours de la phase ictérique.

IV.2.1.2. La phase d'état

Elle est dominée par un syndrome ictérique qui ne diffère pas de ceux que l'on observe dans les autres hépatites virales. L'ictère se développe chez 90 à 100 % des adultes atteints, s'accompagnant d'urines foncées et de selles décolorées.

Ces manifestations peuvent être notées par le patient 1 à 5 jours avant l'apparition de l'ictère clinique. L'intensité de l'ictère est très variable.

Le foie est souvent sensible. Il peut être hypertrophié mais de façon modérée. Une splénomégalie n'est observée que rarement.

Un exanthème est noté dans moins de 5 % des cas.

La durée de l'ictère est limitée, les tests hépatiques se normalisant le plus souvent en moins de trois mois.

Le tableau 11 montre la durée de l'ictère calculée lors d'une étude dans trois pays différents et le tableau 12, le délai d'apparition de cet ictère, ainsi que les taux de bilirubine à ce stade.

	Tchad 27	Guyane 6	Somalie** 6
< 15 jours	0	1	0
15 - 30 jours	5 (18,5 %)	1	2
30 - 60 jours	19 (70,5 %)	1	1
> 60 jours	3 (11 %)	1	2

* durée calculée entre le début de l'ictère et le retour de la bilirubine totale à une valeur $\leq 20 \mu\text{mol/l}$.

** 1 perdu de vue.

Tableau 11 : durée de l'ictère au cours de l'hépatite E (27)

	Tchad 27	Guyane 6	Somalie 6
Ictère	27	4	6
Délai entre premiers symptômes et ictère (jours)	$5,7 \pm 3,7$ * (0 - 17)	10,7 (0 - 19)	7,2 (2 - 17)
Bilirubine totale ($\mu\text{mol/l}$)	190 ± 142 (27 - 630)	161 (28 - 525)	171 (61 - 294)
Bilirubine conjuguée ($\mu\text{mol/l}$)	126 ± 117 (11 - 566)	139 (9 - 362)	112 (49 - 163)

* moyenne $\pm$ écart-type (valeurs extrêmes)

Tableau 12 : l'ictère au cours de la période d'état (27)

Les rechutes sont rares mais on observe parfois des formes prolongées cholestatiques.

Des manifestations extra hépatiques n'ont été signalées que lors d'une épidémie en Chine : il s'agissait de cas de myocardites, de néphropathies, de polyarthrites compliquant la phase aiguë mais tous ont été résolutifs. (57)

Toutes ces manifestations sont reprises dans le tableau 13.

	Tchad 27	Guyane 6	Somalie 6
Amaigrissement	17 (63 %)		4
Poids perdu (kg)	5,7 (2 - 10)		4,5 (3 - 8)
Asthénie	10 (37 %)		1
Anorexie	8 (29 %)	1	0
Hépatalgies	16 (59 %)	1	1
Hépatomégalie	4 (15 %)		1
Splénomégalie	1 (3,5 %)		1
Prurit	1 (3,5 %)		
Autres	0		1*

* ascite.

Tableau 13 : symptomatologie durant la phase d'état d'une hépatite E (27)

IV.2.2. Les formes anictériques

L'infection à VHE serait asymptomatique dans plus de 50 % des cas. En effet, la primo infection durant l'enfance serait le plus souvent asymptomatique. (15)

Ces formes sont fréquentes surtout chez l'enfant et la femme. Les signes physiques sont souvent absents ou limités à une hépatomégalie et un foie volontiers sensible. (57) Elles peuvent aussi être réduites aux seules manifestations extra hépatiques. Dans ce cas, il existe essentiellement une hyperthermie avec malaise général, nausées, asthénie, hypertransaminasémie et hyperbilirubinémie. (56)

IV.2.3. Les formes fulminantes

Les hépatites fulminantes sont rares, en général un cas pour 1000 sur l'ensemble des hépatites aiguës. Les mécanismes physiopathologiques de la défaillance hépatique ne sont pas bien connus. Ces formes d'hépatites sont habituellement observées en cas d'infections par le VHB, le VHE ou en cas d'hépatite médicamenteuse.

La mortalité est de 80 à 90 %.

En ce qui concerne le VHE, elles sont plus nombreuses que dans les autres hépatites virales.

Une étude qui a été faite pour déterminer le rôle du VHC et du VHE, seuls ou ensemble dans la cause des hépatites aiguës sporadiques ou fulminantes a indiqué que le VHE était l'agent le plus commun pour ce genre d'affections. (51)

En Inde, 10% des hépatites fulminantes sont dues au VHE (56, 57).

Leur fréquence constitue la caractéristique la plus remarquable de l'infection à VHE. Elles sont plus nombreuses que dans l'hépatite A : le taux de létalité chez l'adulte lors d'une infection à VHA est de 1 % alors qu'il est de 1 à 3 % lors d'une infection à VHE. Ces formes graves peuvent survenir à tout âge et dans les deux sexes.

Les causes immédiates du décès sont par ordre décroissant de fréquence : l'encéphalopathie, l'insuffisance rénale, les hémorragies du post-partum, les hémorragies digestives hautes. On a aussi noté une fréquence importante des phénomènes de coagulation intravasculaire disséminée. (57)
Souvent, il s'agit d'une insuffisance hépatique aiguë avec encéphalopathie dont la symptomatologie clinique est marquée par l'apparition rapide de troubles de la conscience.

L'encéphalopathie peut apparaître dans ce cas en 1 à 15 jours après le début de l'ictère. La gravité est annoncée par la somnolence, les vomissements, les douleurs abdominales et la fièvre.

Dans certains cas, le malade peut devenir comateux en quelques heures. Il y aura nécrose massive du parenchyme hépatique avec diminution de la taille du foie (atrophie jaune aiguë du foie).

Les manifestations de cette insuffisance hépatique sont l'hypoglycémie et surtout les troubles de la coagulation : augmentation du taux de prothrombine et diminution du facteur V en dessous de 20 %.

Les hémorragies sont fréquentes au niveau nasal, gingival, digestif et cutané par la présence d'ecchymoses. Elles sont dues à l'insuffisance hépatique elle-même mais aussi à un phénomène de coagulation intravasculaire disséminée. La diminution du taux de prothrombine est de mauvais pronostic.

Il existe aussi une hyperventilation et une tachycardie. Des crises convulsives sont possibles et de pronostic grave.

Une insuffisance rénale fonctionnelle est fréquente et prédit habituellement une issue fatale.

IV.2.4. Cas des femmes enceintes

La particularité de l'infection à VHE est d'être d'une gravité particulière au cours du dernier trimestre de la grossesse. (14)

Les formes fulminantes sont très importantes au cours d'une infection à VHE pendant la grossesse.

On ne connaît pas la raison de cette augmentation du risque d'une telle complication chez la femme enceinte. Dans les modèles animaux, on ne retrouve pas cette forte incidence d'hépatite fulminante chez les femelles en période de gestation.

Le taux de mortalité atteint en moyenne 20% (10 à 40 %) chez les femmes enceintes au troisième trimestre (6 à 12 fois supérieur au taux des hommes ou femmes non gravides). Cette caractéristique a été notée dès l'épidémie de Delhi en 1955 et constamment retrouvée ensuite. (7, 81) De plus un fort taux d'avortements spontanés a été remarqué chez les femmes enceintes au 1^o et 2^o trimestre. (56, 57)

Les causes immédiates du décès sont, comme dans les hépatites fulminantes, l'encéphalopathie, l'insuffisance rénale, les hémorragies du post partum et les hémorragies digestives hautes. Le décès peut survenir au moment de la délivrance. La mortalité foetale, néonatale et périnatale est également importante. (56, 57)

Au cours d'une épidémie à Katmandou au Népal en 1985, 35 femmes sont décédées dont 11 étaient enceintes.

Lors d'une épidémie en Algérie, 9 femmes sont mortes et toutes étaient au troisième trimestre de grossesse.

Au cours d'une grande épidémie en Inde en 1978 beaucoup de femmes enceintes furent touchées par la maladie. Dans les cas fatals, il y eut également de nombreuses morts fœtales.

Lors d'une autre épidémie en Inde en 1975 -1976, 934 cas furent décrits, 25 femmes moururent dont 12 étaient enceintes. (56)

Une femme enceinte peut transmettre cette infection à son enfant si elle est atteinte au cours du troisième trimestre de la grossesse. Ceci amène donc une morbidité et une mortalité périnatales significatives. Il existe une relation entre la sévérité de l'atteinte hépatique de la mère et la morbidité et la mortalité supérieure au niveau de ces enfants. L'infection peut conduire à une hypoglycémie et une hypothermie chez les bébés, causes de mortalité. (78)

Les infections durant les 1° et 2° trimestres sont moins étudiées.

Cependant, les avortements et les morts intra utérines sont fréquents chez les femmes enceintes atteintes d'hépatite E.

Une étude a été réalisée sur dix femmes enceintes (78) atteintes du VHE. Elle a montré que les conséquences d'une infection à VHE durant cette période (avortements spontanés, morts intra-utérines) peuvent être constatées quelle que soit la forme d'hépatite E (fulminante ou non).

IV.2.5. Evolution

En général il y a guérison avec clairance virale grâce à la réaction immunologique.

Dans le cas d'une hépatite fulminante le décès est fréquent.

Il ne semble exister ni forme chronique, ni évolution vers la cirrhose, ni séquelles et il est rare d'observer des reprises évolutives.

Des formes prolongées ont cependant été décrites sans que l'on puisse parler de chronicité. Ce sont des formes cholestatiques avec ictère et prurit pendant au moins un mois. (56, 57)

La durée de l'ictère est limitée, les tests hépatiques se normalisent en général en moins de trois mois. Il n'a jamais été signalé d'hépatocarcinome survenant sur hépatite E .

La mortalité est inférieure à 3% mais peut être supérieure à 20 % chez la femme enceinte.

Le VHE peut aggraver l'évolution d'une hépatite chronique et ainsi en augmenter la mortalité. (56)

V. DIAGNOSTIC

Il est largement basé sur l'interrogatoire, la clinique, la biologie et sur l'exclusion des marqueurs des autres hépatites. La connaissance d'un contact familial ou professionnel, la notion de séjour dans un pays où le virus de l'hépatite E sévit de façon endémique durant les deux derniers mois précédant l'apparition de l'ictère, la notion d'un contexte épidémique et d'une gravité supérieure chez la femme enceinte sont d'une grande valeur dans l'orientation diagnostique d'une infection à VHE. Les signes de suspicion d'une hépatite d'origine virale sont les suivants : cytolyse avec transaminases élevées, ictère.

V.1. BIOLOGIE

Au cours d'une hépatite virale, quel que soit l'agent responsable, il y a une cytolyse objectivée par l'augmentation des transaminases sériques (ALAT et ASAT) et une cholestase reflétée par l'augmentation des phosphatases alcalines (PAL) et des gammaglutamyltransférases (γ GT)

Il pourra y avoir une neutropénie ou une lymphopénie mais qui seront transitoires.

V.1.1. Les transaminases

Les transaminase ASAT et ALAT sont augmentées de façon variable au cours de la phase prodromique et leur augmentation précède toujours celle de la bilirubine. Le taux de ces enzymes n'est pas corrélé à l'intensité des lésions cellulaires hépatiques. Le pic des transaminases varie de 400 à 4000 UI ou plus. Ces taux sont habituellement atteints quand le patient est cliniquement jaune. Dans 5% des cas, il existe un deuxième pic des transaminases, 7 à 14 jours après le premier. Comme dans toute hépatite non alcoolique, les ALAT sont supérieures aux ASAT. Les taux diminuent progressivement au cours de la phase de guérison de l'hépatite, c'est à dire en 6 à 8 semaines (tableau 14). La normalisation paraît plus rapide chez le VHE que chez le VHA. (70)

	Tchad	Guyane	Somalie**
< 30 jours	1 (3,5 %)		1
30 - 60 jours	20 (74 %)	1	3
60 - 90 jours	4 (15 %)		1
90 - 180 jours	2 (7,5 %)	5	

* depuis le début des symptômes jusqu'aux premiers chiffres d'ALAT $\leq$ 40 UI/L

** 1 perdu de vue.

Tableau 14 : délai de normalisation des transaminases (27)

V.1.2. La bilirubine

La bilirubinémie est augmentée : l'ictère est habituellement visible sur les conjonctives ou sur la peau quand la bilirubine sérique dépasse 2,5 mg / dl. Quand l'ictère apparaît, elle est en général à des taux de 5 à 20mg / dl. La bilirubine sérique peut continuer à augmenter alors que les taux de transaminases diminuent. Dans la plupart des cas, l'hyperbilirubinémie porte essentiellement sur la forme conjuguée.

V.1.3. L'albumine

L'albumine sérique peut être diminuée.

V.1.4. Les phosphatases alcalines

Les phosphatase alcalines sériques peuvent être normales ou modérément élevées. Elles reflètent la cholestase existante.

V.1.5. Le taux de prothrombine

La mesure du taux de prothrombine (TP) est importante, car une valeur prolongée de ce taux peut refléter une anomalie grave de synthèse et signifie une nécrose hépatocellulaire extensive indiquant un mauvais pronostic. Il reflète le degré d'insuffisance hépatocellulaire.

Dans les formes cholestatiques, on peut observer une chute du TP par carence d'absorption de la vitamine K.

V.1.6. Ponction biopsie du foie

La ponction biopsie du foie n'est pas nécessaire. Quand elle a été pratiquée, on a pu voir :

- *une cholestase intra hépatique et de la stéatose.
- *Une nécrose éosinophile ou une ballonnisation focalisée des hépatocytes avec une réaction inflammatoire modeste.
- *Une transformation cholangiocytaire des hépatocytes.
- *Un élargissement des espaces portes infiltrés par des cellules inflammatoires où prédominent les lymphocytes. (57)

Ceci reflète donc un aspect d'hépatite aiguë non spécifique avec nécrose hépatocytaire focalisée, ballonnisation des cellules, formation de corps acidophiles et infiltrat inflammatoire.

Devant un syndrome d'atteinte hépatique d'origine virale, 5 virus doivent être évoqués : les virus des hépatites A, B, C, D, E. Lors de toute hépatite non expliquée, la sérologie anti-VHE doit faire partie intégrante du bilan étiologique : cette sérologie doit être demandée systématiquement en première intention devant toute hépatite aiguë survenant dans les trois mois suivants un séjour en zone d'endémie, en deuxième intention et quels que soient les risques devant toute hépatite non A non B non C. (32) Dans le cas du VHE, 2 types de diagnostic existent : un diagnostic direct avec recherche du virus ou de son ARN et un diagnostic sérologique avec recherche par différentes méthodes des anticorps anti-VHE. Le tableau 15 indique les techniques utilisables, les prélèvements analysés ainsi que la sensibilité et la spécificité de ces méthodes.

Objectif	Technique	Réactif/matériel	Échantillon	Se*	Sp*	VD*
Détection ARN-VHE	Amplification génomique (rt-PCR)	Oligonucléotides spécifiques	Selles Sérum Tissus	0,69 0,85	1	0,85
Détection Ag-VHE	Immunomicroscopie électronique	Sérum immun	Selles			
	Inhibition de l'immunofluorescence	Hépatocytes infectés par VHE	Sérum	0,43	0,99	0,42
Détection anti-VHE	Test immuno-enzymatique (Elisa) IgM, IgG	Protéines recombinantes, Peptides de synthèse	Sérum	IGM 0,74 IgG 0,82	0,99 0,96	0,73 0,78
	Immunotransfert IgM, IgG	Protéines recombinantes Peptides de synthèse	Sérum			

* Selon Clayson *et al.* [13]. Se = sensibilité ; Sp = spécificité ; VD = valeur diagnostique.

Tableau 15 : méthodes de diagnostic de l'hépatite E (57)

Le sérodiagnostic est la méthode la plus facilement réalisable en pratique courante et la plus communément utilisée. Elle permet de détecter les anticorps spécifiques de ce virus. La détection des marqueurs du virus reste la première étape du diagnostic.

V.2. DIAGNOSTIC DIRECT

Il est assez décevant. La recherche du VHE dans le sang ou les selles est rarement couronnée de succès, le diagnostic étant généralement évoqué devant l'ictère alors que les virus ne sont plus détectables. (14)

La transmission à des primates a été couronnée de succès dès 1983. Les animaux les plus utilisés sont les macaques *cynomolgus* (*macaca fascicularis*). Maneerat et *al.* en 1996 ont démontré que les rats Wistar étaient sensibles au virus et pouvaient constituer un modèle expérimental. (28)

Malgré de nombreuses tentatives, les essais de culture sur systèmes cellulaires se sont longtemps soldés par des échecs. Des tentatives récentes sont toutefois encourageantes. En effet, on peut désormais utiliser des lignées cellulaires animales ou humaines pour mettre en évidence le virus de l'hépatite E.

On ne peut porter un diagnostic direct que sur la détection du virus par la microscopie ou l'immunomicroscopie électroniques. On utilise aussi la recherche génomique (ARN) du VHE par amplification génique (RT-PCR). Le tableau 16 reprend ces techniques utilisables pour le diagnostic direct du VHE ainsi que pour les autres virus entériques.

Virus	Méthodes de diagnostic direct
Rotavirus	ME, IME, Elisa (test commercialisé pour groupe A, non commercialisé pour groupes B et C) Agglutination de particules de latex sensibilisées (groupe A) Hémagglutination par immuno-adhérence Hybridation moléculaire, RT-PCR pour groupes A, B, C (géotypages et sérotypages)
Virus de Norwalk et apparentés	ME, IME, RIA, Elisa (spécifique pour l'agent de Norwalk, Snow Mountain, Hawaï, technique non commercialisée) Hybridation moléculaire, RT-PCR
Calicivirus	ME, IME, RIA, Elisa (non commercialisée) Hybridation moléculaire, PCR
Astrovirus	ME, IME, RIA, Elisa (spécifique de groupe et de type) Hémagglutination par immuno-adhérence Hybridation moléculaire, RT-PCR
Entérovirus	Culture cellulaire et identification par séro-neutralisation et IF (ACMC spécifique de groupe) RT-PCR
Virus de l'hépatite A	ME, IME, Hybridation moléculaire, PCR
Virus de l'hépatite E	ME, IME, RT-PCR
Adénovirus	Culture cellulaire sauf pour les sérotypes 40 et 41 ME, IME, Elisa, IF (directement sur l'échantillon ou révélation de la présence virale après culture cellulaire) Agglutination de particules sensibilisées (spécifique de groupe) Hybridation moléculaire, PCR
Parvovirus-like	ME, IME
Coronavirus	ME, IME
Torovirus	ME, IME, Elisa (non commercialisé)

Techniques de routine : Elisa, agglutination de particules sensibilisées, culture cellulaire. **Technique de recherche ou nécessitant un équipement spécifique :** microscopie électronique (ME), immunomicroscopie électronique (IME), radio-immuno-assay (RIA) ; techniques d'hybridation moléculaire et d'amplification génique.

Tableau 16 : principales méthodes de diagnostic direct des virus entériques (60)

V.2.1. Détection de particules virales

Le virus est présent dans les selles 8 à 10 jours avant l'apparition de l'ictère et son élimination diminue après le début de l'ictère. Il est retrouvé chez moins de 50 % des patients atteints entre les 4^e et 6^e jours suivants l'apparition de l'ictère et est indécélable au 12^e jour. Les concentrations virales peuvent atteindre, dans les selles, jusqu'à 10^8 particules virales par gramme. Il est aussi présent dans le sang. La virémie dure 1 à 2 semaines.

La détection du virus doit se faire sur selles fraîches, prélevées à un stade précoce de la maladie. La visualisation du virus peut se faire par microscopie électronique ou mieux par immunomicroscopie électronique sous forme agrégée.

V.2.1.1. La microscopie électronique

C'est une technique utilisée chaque fois que les prélèvements sont suffisamment riches en virus c'est à dire au moins 10^6 particules par ml. C'est le cas des prélèvements de selles, de liquide vésiculaire et de certaines biopsies. Elle ne reconnaît les virus que d'après leur forme et ne permet pas d'aller au delà d'un diagnostic de famille.

Cette méthode n'est pas satisfaisante pour une surveillance large ou en diagnostic de routine car il faut des équipements très importants et de nombreux échantillons de selles. (56)

V.2.1.2. Immunomicroscopie électronique

Elle augmente le seuil de sensibilité de la microscopie électronique. Le traitement du prélèvement par un antisérum spécifique du virus recherché a pour effet d'agréger les particules virales. Ceci permet dans un même temps de faire une identification morphologique et un typage sérotypique.

La détection du VHE par cette méthode est dépendante de la disponibilité des virions intacts, lesquels pouvant être détectés comme des complexes immuns. Les anticorps spécifiques du VHE réagissent avec un ou plusieurs épitopes de la surface du virion mais la nature exacte et la situation du site de l'antigène sont inconnues.

Il existe les mêmes réserves que pour la microscopie électronique traditionnelle : c'est une méthode lourde, peu sensible et d'interprétation difficile par la présence de nombreux contaminants (56, 68).

V.2.2. Détection des particules virales infectieuses

V.2.2.1. Mise en culture cellulaire

La propagation du VHE en culture cellulaire demeure limitée. En 1992, le VHE a été cultivé par co-culture à partir de cellules primaires de foie et de cellules de rein de singe infectées par ce virus qui ont été mises en contact avec des cellules en lignée continue : FRhK-4 et 4647. Douze passages ont pu être observés. (56)

On a pu aussi remarquer que la souche SAR-55 est seulement adaptée pour les lignées cellulaires PLF/PLC/5. (30)

Le virus est mis en évidence dans ces cultures par immunofluorescence ou par hybridation et inoculation des cellules aux singes.

Le VHE n'a aucun effet cytopathogène visible.

V.2.2.2. Inoculation à l'animal

L'inoculation à des singes à partir d'extraits de selles ou de sang de malades permet de reproduire l'infection (signes cliniques d'une hépatite aiguë) et de retrouver des antigènes viraux au niveau hépatique. (56)

V.2.3. Mise en évidence du génome viral : la RT-PCR

La recherche du virus, peu sensible en microscopie électronique a laissé rapidement la place à une recherche du génome par amplification génique (polymerase chain reaction ou PCR).

Alors que la recherche du génome dans les selles était privilégiée, il est apparu que les meilleurs résultats étaient obtenus sur sérum.

La PCR est une technique décrite en 1985 par Saiki et qui permet d'amplifier de façon exponentielle la quantité d'ADN dont on dispose. Il s'agit d'une amplification enzymatique in vitro.

Lorsque l'acide nucléique cible est de l'ARN, il est nécessaire de procéder avant la PCR à une étape de transcription inverse (RT) : cette étape consiste à transcrire l'ARN viral en ADN complémentaire (ADNc).

Vient ensuite l'étape de PCR en elle-même.

Cette méthode permet d'obtenir un grand nombre de copies d'un fragment à partir d'un échantillon.

La technique de la PCR impose de connaître la séquence des régions qui délimitent le segment d'ADN à amplifier. Connaissant cette séquence (sur une vingtaine de

nucléotides), on synthétisera des oligonucléotides complémentaires. Ils auront deux fonctions :

- 1) ils permettront de repérer la partie d'ADN à amplifier
- 2) ils serviront d'amorce à l'ADN polymérase.

Des cycles successifs sont donc entrepris, chaque cycle comprenant :

- a) une dénaturation par la chaleur à 92-95°C pour séparer les deux brins d'ADN
- b) une hybridation avec les deux amorces spécifiques. Leur fixation est rendue possible grâce à un abaissement de la température à 50-55°C. Une des deux amorces se fixe sur un brin d'ADN, la deuxième sur l'autre brin
- c) une extension des amorces avec une ADN polymérase à 70-72°C.

Depuis 1988, on peut utiliser une ADN polymérase thermostable. Il s'agit de la Taq polymérase (isolée d'une bactérie thermophile : *Thermus aquaticus*). Il est ainsi possible d'effectuer un nouveau cycle (dénaturation, hybridation des amorces, élongation) sans avoir à ajouter à chaque fois de l'enzyme.

A la fin de chaque cycle, la quantité d'ADN a été multipliée par deux. Il y a donc amplification exponentielle.

Cette technique permet donc d'obtenir un grand nombre de fragments d'ADN et d'identifier des particules même en faible nombre.

La figure 10 schématise cette méthode.

Pour le VHE, on utilisera donc comme amorce, soit la région codant pour l'ARN polymérase (ORF1), soit l'ORF2 codant pour les protéines majeures de la capsid. (28)

Elle peut-être effectuée sur sérum, bile ou selles. La RT-PCR sur selles est précocement positive, précédant l'apparition des anti-VHE sériques et peut rester positive plusieurs jours à plusieurs semaines après la séroconversion. (14)

Au niveau du sérum, la RT-PCR détectera le VHE de façon parallèle à l'évolution des antigènes dans le foie. Elle sera positive dès l'apparition des antigènes et se négativera lors de leur disparition. (11)

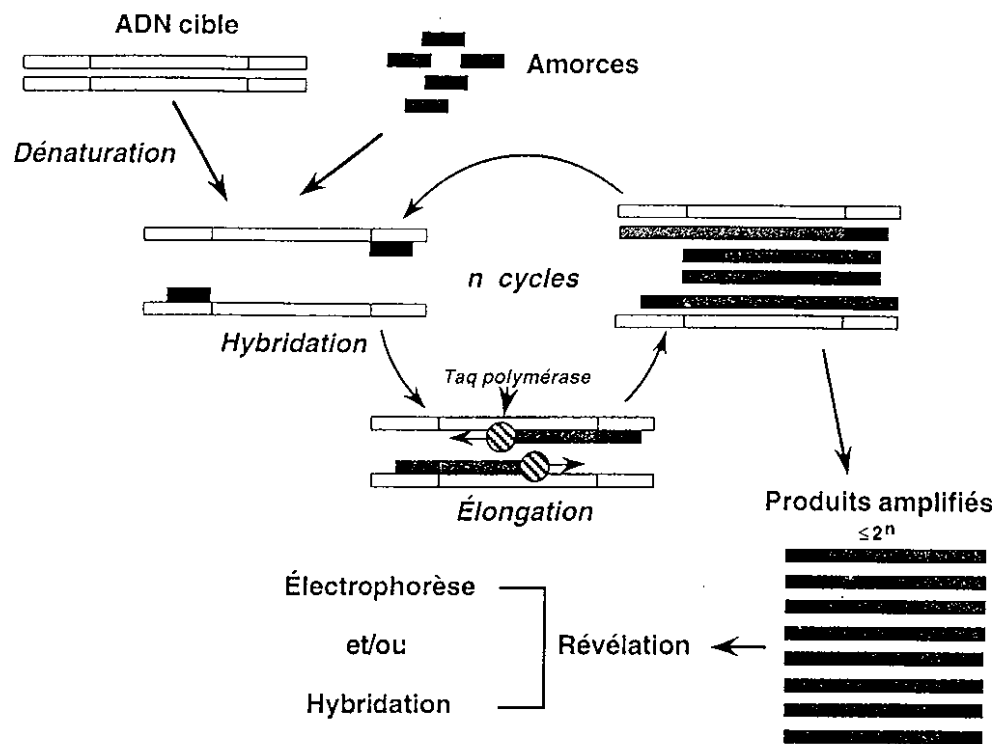


Figure 10 : schéma de l'amplification par PCR (74)

V.3. DIAGNOSTIC INDIRECT

Le diagnostic sérologique est prometteur et la recherche d'anticorps anti-VHE constitue la seule technique utilisable en routine. (28)

Après des balbutiements utilisant comme source d'antigènes des coupes de foie de singes infectés avec détection par microscopie électronique ou immunofluorescence, la recherche a permis d'obtenir des sérologies plus satisfaisantes : le séquençage des deux principales souches de VHE ainsi que la détermination des différents épitopes réactifs de chaque ORF ont permis le développement de techniques pour la détection des anticorps anti-VHE. Elles ont largement remplacé l'immunomicroscopie électronique et permis l'étude de la prévalence des anticorps et de la distribution mondiale du VHE. (9, 32)

V.3.1. Cinétique et prévalence des anticorps

V.3.1.1. Cinétique

La cinétique des anticorps et des autres marqueurs est maintenant connue.(figure 11)
L'apparition des anti-VHE coïncide en général avec l'accroissement de l'activité des aminotransférases ou peut être retardée jusqu'à ce que le pic d'activité de ces enzymes ait été atteint. (9) Seuls les Ig G restent décelables pendant quelques années. (14)

V.3.1.1.1. Les Ig M

Les anticorps Ig M apparaissent 1 à 5 semaines après le contage. Ils sont au maximum 1 semaine après l'apparition des signes cliniques et disparaissent en 8 à 12 semaines ou plus. Leur taux maximal coïncide avec celui des aminotransférases. Ils ne sont plus décelables au delà du huitième mois . (57)

Leur disparition pendant la phase de convalescence traduit la guérison.

A la phase aiguë, 90 à 100 % des sujets ont des Ig M détectables.

V.3.1.1.2. Les Ig G

Les Ig G sont aussi fréquemment détectables à la phase aiguë (95 à 100 % des cas) . Ils atteignent un taux maximum en 2 semaines. (8) Leur persistance fait l'objet de discussions . Ces anticorps se négativent au cours des années contrairement aux Ig G anti-VHA. Pour certains cette persistance serait limitée à 6-14 mois alors que pour d'autres, ils seraient encore détectables après 14 ans. D'après une étude sur la présence

de ces Ig G anti-VHE après une épidémie, seuls 50 % des patients initialement atteints possédaient encore des anticorps quatorze ans après cette infection. (4, 28)
 Leur durée de persistance paraît moindre chez l'enfant. En effet, deux tiers des cas pédiatriques deviennent négatifs en neuf mois alors que 100 % des adultes étaient positifs après vingt mois. (68)
 On peut cependant affirmer que leur taux diminue au cours des années, dès la troisième année après l'infection.

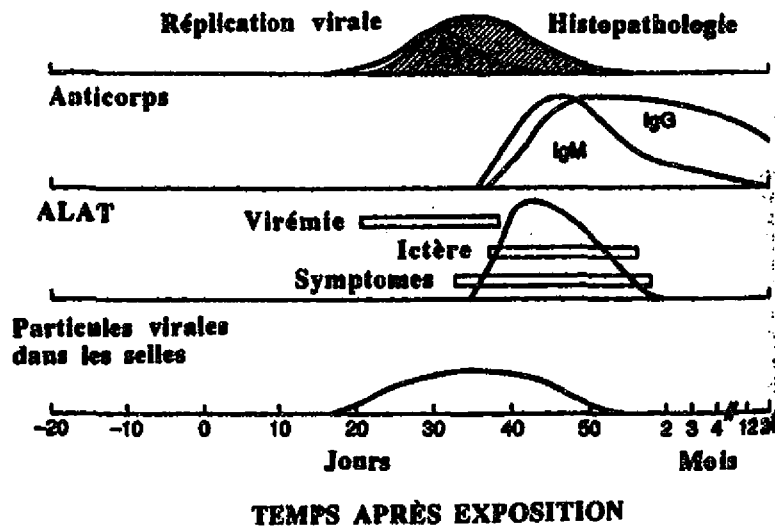


Figure 11 : évolution clinique et sérologique au cours d'une hépatite E aiguë (28)

V.3.1.1.3. Les Ig A

Comme les Ig M, elles sont présentes au cours de la phase aiguë et disparaissent pendant la phase de convalescence.

Les Ig A peuvent être retrouvés chez 50 % des sujets à la phase aiguë. (28)

Elles sont donc, lorsqu'elles sont présentes, un marqueur supplémentaire d'infection récente. Elles sont produites par la *lamina propria* de la muqueuse digestive. Le stimulus se fait lors du contact initial avec le tractus digestif, avant la réplication virale. De plus, les particules virales produites par le foie infecté sont excrétées dans la bile, gagnent l'intestin et peuvent stimuler l'immunité de la muqueuse. Cependant, ni le mécanisme exact de la synthèse des Ig A, ni leur rôle neutralisant ne sont bien connus. (56)

V.3.1.2. Prévalence

La performance des tests pour la recherche des anticorps anti-VHE est un facteur important dans la détermination de l'épidémiologie de cette infection.

La séroprévalence des anti-VHE est étudiée dans les différentes populations à partir de sérums de sujets a priori bien portants.

V.3.1.2.1. Régions non endémiques

La prévalence des anti-VHE dans les pays où l'hépatite E est rarement diagnostiquée est importante compte tenu du taux de cas cliniques. (53) Elle est plus importante que la prévalence des anti-VHC alors que l'hépatite C compte pour au moins 20 % des hépatites cliniques et que le VHE compte pour quasiment aucun cas dans nos pays. Cette importance des anti-VHE dans les populations à risque bas ne peut pas être expliquée et reste un problème. Il est possible que de tels taux soient le résultat d'infection subcliniques, peut-être avec des souches atténuées du VHE ou avec d'autres virus qui partagent des antigènes avec le VHE. (68) Il faudra donc interpréter ces résultats avec précaution.

Une séroprévalence de 0.4 à 3.2 % a été décrite dans la population générale des pays développés. Ces cas sont en général retrouvés chez les voyageurs et chez les immigrants venant de zones d'endémie. (20)

	Nombre de cas testés	Nombre de cas positifs (%)
Donneurs de sang	57	3 (5.3)
Hépatite aiguë	30	2 (6.6)
Hépatite chronique	78	4 (5.1)
Cirrhose du foie	14	2 (14.3)
Cancer primitif du foie	13	1 (7.6)
Hémodialysés	35	0
Groupe à risques	20	1 (5.0)
(Professions de santé exposées)		

Tableau 17 : l'hépatite E dans les régions non endémiques et dans les groupes à risque d'après BALAYAN M.S. (6)

Une étude sur la population française a permis de relever que 10.2 % des personnes atteintes d'une hépatite non A non B non C avait des anticorps anti-VHE alors que ce taux était de 0.2 % au niveau de la population contrôle. 93 % de ces individus ont contracté cette hépatite hors de France et pour 89 % d'entre eux, en Afrique. (20)

Durant une étude de prévalence en Italie du sud, on a trouvé une prévalence beaucoup plus importante chez les personnes d'un âge supérieur à 50 ans par rapport à celles du nord (6.2 % contre 1 %) sans qu'aucune épidémie d'hépatite non A non B n'ait été décrite. L'association entre l'âge supérieur à 50 ans et la positivité au VHE indique clairement que même si ce virus circule toujours à un faible niveau endémique dans cette région (l'hépatite A et d'autres maladies entériques sont toujours endémiques dans cette région), la majorité des infections pourrait déjà avoir eu lieu. (66) Des cas similaires se sont vus en Hollande, là aussi chez des personnes n'ayant jamais voyagé. Ceci suggère comme nous l'avons vu plus haut, que ce virus pourrait être plus largement répandu et / ou que des souches différentes de celles déjà identifiées circulent dans nos pays. (71)

Dans les régions non endémiques, on a pu trouver une augmentation du taux des anti-VHE chez certains groupes de personnes tels les personnes ayant des désordres hépatiques autres que les hépatites virales, les donneurs rejetés des dons du sang car ayant des transaminases élevées, les travailleurs de la santé, les populations à risques (voyageurs, drogués, hémophiles), mais toujours à un taux inférieur à celui observé dans les régions endémiques (tableau 17). (6)

Il existe une prévalence supérieure des Ig G anti-VHE au niveau des transplantés rénaux et des hémophiles par rapport aux taux trouvés chez les donneurs des pays industrialisés, et ceci quel que soit leur âge. (1, 38)

Une prévalence de 11 % a été décelée chez les hémodialysés en France, sans qu'aucune relation concluante n'ait été trouvée. (61)

Un taux de 1.2 % a été trouvé dans une région non endémique de Moscou. (6)

En résumé, le tableau 18 montre la prévalence des anticorps anti-VHE dans différents pays d'Europe (pays non endémiques).

Pays	Population témoin	Pateints hépatologie
Allemagne	DS 2,4 %	ND
Espagne	DS 1,9 %	ND
France	CG 0,2 %	3,3 % - 12 %
	DS 0,9 %	
	FEE 5,7 %	
Grande-Bretagne	DS 1,0 %	ND
Grèce	DS 3,0 %	ND
Hollande	DS 0,4 %	2,8 %
Italie	DS 0,74 %	6,5 %
	PG 0,94 %	
	DIV 1,94 %	

DS = Donneurs de sang

DIV = Drogués IV

FE = Femmes enceintes d'origine étrangère

CG = Consultantes gynécologie

PG = Population générale

Tableau 18 : prévalence des anticorps anti-VHE en Europe (28)

V.3.1.2.2. Régions endémiques

Une faible prévalence a été trouvée dans des pays considérés comme endémiques pour le VHE :

- Inde : 4 à 5 %
- Thaïlande : 2.8 %
- Turquie : 5.9 %
- Maroc : 10 %

4.2 % des individus sans problèmes hépatiques au Kirghizistan (région endémique) ont des anti-VHE. (6)

Pays	Année d'échantillonnage	Nombre de cas étudiés	Anti-VHE (%)
Burundi	1980	40	19 (48)
Tchad	1993	60	13 (22)
Djibouti	1993	26	4 (15)
Gabon	1992	22	13 (59)
Madagascar	1987	22	20 (91)
Sénégal	1978-1980	22	21 (95)
	1993	25	5 (20)
	1987-1995	22	9 (41)
Tunisie	1986	60	15 (25)
	1993	45	8 (18)
Total		344	127 (37)

Tableau 19 : prévalence des anti-VHE dans sept pays africains d'après COURSAGET P. (20)

Groupe d'âge (Années)	Anti – VHE (%)			Anti – VHA (%)		
	Kirghizstan		Moscou	Kirghizstan		Moscou
1-9	1/68	(1.5)	0/43	41/52	(78.8)	22/71 (31.0)
10-19	2/49	(4.1)	0/46	54/58	(93.3)	12/40 (30.0)
20-39	1/61	(1.6)	1/42 (2.4)	88/94	(93.6)	18/39 (46.1)
40-60	6/62	(6.4)	1/37 (2.6)	78/81	(93.3)	28/33 (84.8)
Total	10/240	(4.2)	2/168 (1.2)	261/285	(91.6)	80/183 (43.7)

Tableau 20 : prévalence en fonction de l'âge des anti-VHE et des anti-VHA dans des régions endémiques et non endémiques d'après BALAYAN M.S. (6)

	Anti – VHE (%)	Anti – VHA (%)
Zone d'endémie (Kirghizstan)	6/40 (15.0)	48/49 (97.9)
Zone de non endémie (Moscou)	0/46	27/49 (55.1)

Tableau 21 : prévalence des anti-VHE et des anti-VHA chez des femmes enceintes d'après BALAYAN M.S. (6)

L'hypothétique explication pourrait être que les taux d'anticorps sont en dessous du seuil détectable peu de temps après une infection aiguë ou que ces taux sont sous estimés. (3)

On a reporté une prévalence de 24 % en République d'Afrique Centrale (3) et en Somalie, 65 % des adultes ayant une hépatite aiguë ont des anticorps anti-VHE. Au Maroc, on estime que 10 % des donneurs de sang possèdent des anti-VHE. (27) Ces prévalences sont regroupées dans le tableau 23.

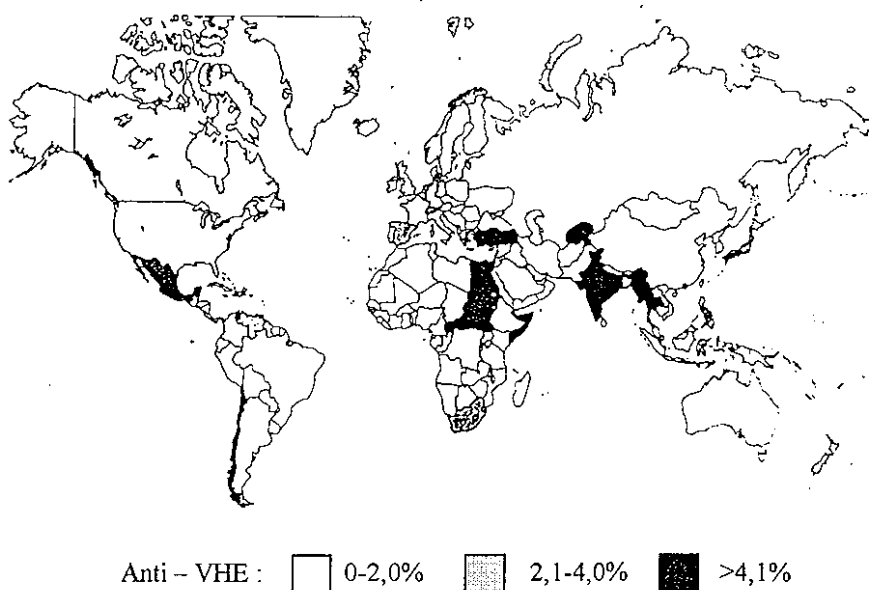
Une étude de prévalence a révélé un taux d'environ 14 % chez les adultes au Burundi, prévalence relativement faible, sans relation avec les taux des autres hépatites mais en relation avec celui du VIH. Cette prévalence semble faible puisque cette population est exposée au péril fécal (prouvé par la prévalence anti-VHA qui est de 97.7 %) (4)

La séroprévalence pour le VHE n'atteint jamais celle obtenue pour le VHA (tableau 20), ceci étant certainement dû à une résistance différente de ces deux virus dans l'environnement. (3)

Les tableaux 19 et 21 reprennent des prévalences dans des pays africains et chez des femmes enceintes de zones d'endémie et de non endémie.

En ce qui concerne les ressortissants étrangers résidant dans des pays endémiques (selon une étude sur l'émergence de virus pathogènes chez les expatriés de longue durée), il n'y aurait pas de modification du taux de séroprévalence avec le nombre de séjours ou le nombre d'années d'expatriement. (41)

La carte 6 et le tableau 22 résument les prévalences d'anticorps anti-VHE dans le monde.



Carte 6 : séroprévalence des anti-VHE (68)

Auteur	Région	Population étudiée	Prévalence des anti-VHE	
BENJELLOUN	Maroc	Hépatites aiguës	65/116	(56 %)
DIVIZIA	Egypte	Hépatites aiguës	90/206	(43,6 %)
FAN	Chine	Population de Tianjin	342/1027	(33,3 %)
AUBRY	Burundi	Adultes sains	18/129	(14 %)
DENTICO	Italie du sud	Hémodialysés	30/224	(13,4 %)
		Hémophiles	6/108	(5,6 %)
		Donneurs de sang	16/412	(3,9 %)
PAWLOTSKI	France	Hépatopathies sévères	8/62	(13 %)
ROMANO	Sicile	Hépatites chroniques	30/243	(12,3 %)
		Adultes sains	6/122	(4,9 %)
HALFON	France	Hémodialysés	16/147	(11 %)
IBARRA	Chili	Donneurs de sang	44/594	(7,4 %)
AL-BLOUSHI	Abu Dhabi	Adultes sains	64/1009	(6,5 %)
OZACAR	Turquie	Adultes sains	11/203	(5,4 %)
WANG	Allemagne	Hépatites aiguës	89/2000	(4,45 %)
SEMAILLE	France	Femmes enceintes	13/605	(2,15 %)
OUZAN	France	Donneurs de sang :		
		- ALAT élevées	5/200	(2,5 %)
		- ALAT normales	2/100	(2 %)
ZAAJER	Pays-Bas	Hépatites	7/187	(4 %)
		Hémophiles	4/296	(1,4 %)
		Donneurs de sang	5/1275	(0,4 %)
GRASSO	Italie du sud	Enfants en bonne santé	2/264	(0,8 %)

Tableau 22 : prévalence des anti-VHE dans différents pays selon les populations en 1994-95 (15)

<u>PAYS</u>	<u>PREVALENCE (%)</u>
Inde	4 à 5
Thaïlande	2,8
Turquie	5,9
Maroc	10
Kirghizistan	4,2
République d'Afrique Centrale	24
Somalie	65 % des personnes ayant une hépatite
Burundi	14

Tableau 23 : prévalence des anticorps anti-VHE en zone d'endémie

V.3.1.3. Relations

Il existe une relation entre la séropositivité au VHE et l'utilisation de l'eau des rivières comme source de boisson. Ceci s'est confirmé au Vietnam où une prévalence de 35 % a été trouvée chez les personnes vivant dans un village près d'une rivière, sans relation aucune avec l'âge ou le sexe.(3)

Dans une étude préliminaire de la prévalence des anti-VHE dans les pays d'Afrique, aucune corrélation n'a été trouvée entre l'observation d'un grand nombre de cas sporadiques d'hépatite E dans le pays et une haute prévalence dans ce même pays. (21)

V.3.2. Méthodes de détection des anticorps

V.3.2.1. Généralités

Différentes techniques ont été successivement développées pour la détection des anticorps anti-VHE : extinction d'immunofluorescence sur coupe de foie de singe infecté (plus utilisé), Western Blot, ELISA.

La technique immunoenzymatique (ELISA) est la seule actuellement utilisée en dépistage. (27)

D'autres méthodes sont en train de se développer mais ne sont pas encore commercialisées comme le test de séroneutralisation que nous présenterons plus loin. (54)

V.3.2.2. Technique Western Blot : Principe de la méthode

Chaque antigène spécifique est fixé à la surface d'une plaque de nitrocellulose par migration ou par migration électrophorétique. On ajoute le sérum à tester et un antiserum anti Ig G humaine conjugué à une enzyme (péroxydase ou PAL) qui va donner une réaction colorée avec un substrat spécifique. La réaction sera considérée comme positive ou négative en fonction de la présence ou de l'absence de la réaction colorée. Il n'y a pas d'appréciation de l'intensité de la coloration par spectrophotométrie.

C'est un test qualitatif, généralement moins sensible mais plus spécifique que les tests ELISA.

V.3.2.3. Technique ELISA

C'est la seule actuellement utilisée pour le dépistage de l'hépatite E. Une seule technique ELISA est commercialisée. C'est la méthode Abbott qui utilise comme antigène les protéines recombinantes. D'autres méthodes immunoenzymatiques utilisant différents antigènes ont été utilisés en recherche et lors d'études sur le terrain. Dans le cas du VHE, deux types d'antigènes reproduisant la structure des épitopes majeurs en partie communs à tous les génotypes du virus peuvent être utilisés dans les techniques immunoenzymatiques:

V.3.2.3.1. Les antigènes utilisés

Ils peuvent être de deux types : des protéines recombinantes et des peptides de synthèse.

-Des protéines recombinantes : à partir de souches de VHE bien déterminées, connues par clonage et séquençage, il est possible de transférer de l'ADN complémentaire grâce à un vecteur dans des modèles de cellules procaryotes (*E. coli*) ou eucaryotes (cellules d'insectes). Ces gènes sont transcrits et traduits en protéines de façon concomitante avec d'autres gènes de la cellule. On aura donc formation de protéines de fusion reflétant l'expression de tout le génome viral intégré et d'une petite partie du génome cellulaire. Cette protéine est ensuite purifiée et utilisée comme antigène cible pour les tests sérologiques.

Les gènes du VHE utilisés sont les séquences nucléiques ORF 2 et 3 des souches birmanes et mexicaines codant pour les protéines structurales, impliquées dans la réponse immunitaire.

On aura donc la protéine CKS (cytidine monophosphate 2 keto 3 deoxyochlosonic acid), la GST (glutathion S transférase), la protéine trp E HEV exprimée par un *E. coli*.. Des protéines chimères peuvent réunir une mosaïque d'épitopes appartenant à des génotypes viraux distincts afin d'améliorer la sensibilité : C2 associant la région N terminale de TrpE et la région C terminale de ORF 2, et des protéines associant différents domaines codés par les ORF 2 et 3 des souches birmanes et mexicaines. (28, 56, 57, 64)

-Des peptides de synthèse : ils correspondent aux séquences codées par ORF 3.

La connaissance des séquences nucléotidiques de différentes souches de VHE ont permis de déduire les séquences peptidiques correspondantes et d'en réaliser la synthèse. Ce sont des oligopeptides de quelques dizaines d'acides aminés qui sont utilisés. Des conditions sont nécessaires pour qu'un peptide de synthèse puisse se fixer sur un anticorps : il doit être immunogène, seul ou associé à un adjuvant. Il doit présenter un épitope qui de par sa structure primaire est reconnu par les récepteurs spécifiques des lymphocytes CD4 et de par sa structure tertiaire tridimensionnelle est reconnu par les immunoglobulines des membranes des lymphocytes B et par les

anticorps circulants. Il doit donc être commun au plus grand nombre possible de souches. Il doit aussi être suffisamment immunogène pour engendrer une réponse anticorps précoce au cours de la phase aiguë de l'infection, durable et assez important pour que ces anticorps puissent être détectés. (28, 56, 57)

Des techniques peuvent aussi utiliser une combinaison de protéines recombinantes et de peptides de synthèse. (28, 56, 57)

L'utilisation des protéines recombinantes donne en général une plus grande sensibilité. (14)

V.3.2.3.2. Méthode Abbott : HEV EIA

Il s'agit d'une méthode immunoenzymatique (EIA) qui permet la détection des anticorps Ig G anti-VHE. Deux antigènes (protéines) recombinants (SG-3 et 8-5) provenant de différents cadres ouverts de la souche birmane et exprimés dans E coli sont utilisés comme antigènes de la phase solide.

L'antigène SG-3 est composé de 327 acides aminés provenant de l'extrémité carboxyle de ORF 2 (codant pour les protéines structurales principales du VHE).

L'antigène 8-5 est composé de 123 acides aminés et représente la longueur totale de ORF 3. (2)

V.3.2.3.2.1. Principe de la méthode

L'échantillon de sérum ou de plasma humain est dilué avec le diluant pour échantillon et incubé avec une bille en polystyrène recouverte des protéines recombinantes du VHE. Si l'anticorps est présent, les Ig vont se fixer sur la bille recouverte d'antigènes et restent donc liés à la phase solide après élimination des produits non liés et lavage. Les anticorps seront détectés par incubation dans une solution d'anticorps de chèvre marqués à la peroxydase, ceux-ci reconnaissant les anticorps humains.

Après une autre élimination des produits non liés et un autre lavage, il y aura incubation dans une solution d'O phénylènediamine (OPD) possédant de l'eau oxygénée. Une coloration jaune proportionnelle à la quantité d'anti-VHE liée à la bille va donc apparaître. Il existe une valeur seuil de densité optique au-dessus de laquelle un échantillon est considéré comme positif.

Tout échantillon positif est retesté en double.

Si la densité optique trouvée est d'une valeur plus ou moins 10 %, elle est considérée comme douteuse et on refait donc le test en double pour confirmer le résultat.

V.3.2.3.2.2. Limites de la méthode

Cette méthode permet l'utilisation de sérum ou de plasma humain pouvant être prélevés sur EDTA, héparine ou citrate de sodium tamponné .

Il ne faut pas utiliser d'échantillons hémolysés ou possédant des précipités. S'ils doivent être conservés, ce ne sera qu'entre 2 et 8 °C et pendant cinq jours maximum.

Un résultat négatif n'exclut pas la possibilité d'une exposition au VHE ou d'une infection par ce virus.

Un résultat ne pourra être fiable que si la marche à suivre au niveau de la préparation des échantillons, du calcul des résultats a été correctement réalisée.

Les densités optiques devront être lues dans les deux heures qui suivent l'addition d'acide.

La sensibilité, qui est l'aptitude à trouver positifs les échantillons prélevés sur des individus atteints de la maladie reconnue comme étant liée au VHE est de 97.9 à 98%.

La spécificité, qui est l'aptitude à trouver négatifs les échantillons prélevés sur des individus à risque peu élevé comme les donneurs de sang est estimée ici à 99.5 %.

Ce test de détection des anticorps ne permet cependant pas de différencier une infection aiguë d'une infection ancienne guérie. (46)

V.3.2.4. La séroneutralisation (rSNA)

Une nouvelle méthode de diagnostic sérologique basée sur la neutralisation du virus dans des cultures cellulaires, la rSNA a été développée en 1997 mais n'est pas commercialisée. Il apparaît maintenant que la sérologie VHE par ELISA n'est pas satisfaisante. Puisque l'immunité de l'infection à VHE est présentée comme de nature humorale, un test fournissant l'évidence de la présence d'anticorps possédant une capacité de neutralisation du virus pourrait théoriquement offrir une meilleure spécificité que l'ELISA qui implique la détection de tous ou de la majorité des anticorps produits contre l'agent infectieux. Les tests de séroneutralisation pourraient être plus discriminatifs que les tests ELISA pour l'identification des souches de VHE. De plus, l'absence d'anticorps anti-VHE chez une personne possédant une hépatite non A non C est essentielle pour appuyer l'existence d'autres agents viraux hépatotropes. Ce test pourrait être utile pour la discrimination des hépatites non A non C non E dans lesquelles la détermination du virus infectant est obligatoire.

Les tests de neutralisation sont basés sur la supposition que les anticorps détectés bloquent la réplication du virus, indifféremment du stade d'infection auquel les effets apparaissent. Elle implique une faible incubation du virus en présence de l'échantillon de sérum à tester et de cellules permissives.

Ce test permet de confirmer un résultat positif tout autant que de révéler des anticorps anti-VHE indécélables par d'autres tests.

Une souche pourrait être utilisée pour ce test : il s'agit de la souche SAR-55 (Pakistan) qui semble avoir une bonne conservation et / ou des épitopes accessibles.

Les anticorps neutralisants apparaissent plus tôt que les anticorps détectés par ELISA. Cependant la r SNA est une technique complexe, ce qui complique sa mise en œuvre comme une procédure de routine. Néanmoins, elle peut être une référence utile dans le développement de vaccin et pourrait aider à améliorer la spécificité du test ELISA qui demeure insuffisante. (54)

V.4. COMPARAISON DES DIFFERENTS DIAGNOSTICS

V.4.1. Place de la RT-PCR

Dans le diagnostic quotidien, les sérodiagnostics HEV par ELISA utilisant des protéines recombinantes ou des peptides synthétiques constituent les premiers éléments du diagnostic. (28)

Des travaux réalisés par Clayson et *al.* permettent d'évaluer comparativement les performances des différents marqueurs viraux : ils montrent que la PCR sur sérum peut être performante par rapport à la recherche des anticorps anti-VHE par méthode ELISA (tableau 24). (28)

Test	Sensibilité	Spécificité
PCR sur selles	69 %	ND
PCR sur sérum	85 %	100 %
IgM anti-HEV	74 %	99 %
IgG anti-HEV	82 %	96 %

Tableau 24 : performance des tests de diagnostic des hépatites E à la phase aiguë (28)

L'amplification de l'ARN par transcription inverse suivie par la PCR de l'ADNc est la technique la plus sensible pour passer au crible les spécimens cliniques durant la maladie. C'est une méthode utile pour diagnostiquer et contrôler le VHE. (84) Deux méthodes de digestion préalable à la réaction sont utilisées : une méthode à la protéinase K et une méthode à l'isothiocyanate de guanidium. La première méthode paraît être plus sensible, le VHE étant détecté plus tôt. La deuxième méthode semble lyser les particules de façon moins efficace ou est incapable d'éliminer les facteurs inhibiteurs potentiels, conduisant à des faux négatifs. La méthode donnant des résultats spécifiques et sensibles sera donc celle utilisant la digestion par la protéinase K et l'extraction par le phénol chloroforme. (84)

La RT-PCR permet de confirmer un diagnostic d'hépatite aiguë à VHE basée sur la détection de l'ensemble des anticorps Ig G et Ig M. De plus elle a permis de distinguer des infections récentes d'infections plus anciennes. Elle a déjà permis de détecter l'ARN du VHE dans le sérum alors que les anticorps étaient absents (peut-être dû à une déficience de la réponse immunitaire ou à un prélèvement effectué alors que les anti-VHE étaient négatifs). (9)

Cette méthode est un test intéressant, particulièrement pour les cas sporadiques pour lesquels la sérologie est déficiente.

Une sérologie positive peut correspondre à :

- Un contact antérieur .
- Des réactions croisées.
- Des faux positifs .

Il faudra donc toujours des tests complémentaires en cas de positivité : ils utilisent un test ELISA avec des protéines synthétiques spécifiques ou un western blot avec des protéines recombinantes. (28)

Les résultats obtenus avec les différents tests sont inégaux :

V.4.2. Comparaison des tests ELISA en fonction de la nature des antigènes utilisés

Les tests comprenant des peptides de synthèse ne permettent pas de détecter les anticorps plus de deux ans après l'infection. Ce test paraît donc plus approprié pour le diagnostic que pour des investigations épidémiologiques. (19) Cependant, Yarbough (15) a montré en 1995 que l'addition du peptide SG-3 de 327 amino acides aux peptides immunoréactifs de ORF 2 et 3 augmentait la sensibilité de ce test. Les tests utilisant des peptides synthétiques semblent moins sensibles que ceux utilisant des protéines recombinantes et semblent ne pas être réactifs dans une grande proportion d'hépatite E aiguës (53). Cependant, ils semblent être plus spécifiques. (57)

Un avantage de la détection utilisant les peptides de synthèse sera de pouvoir juger de l'ancienneté d'une infection : Ce test n'étant positif que peu de temps après une infection, toute maladie détectée par ce type de test pourra être déclarée comme récente. (21)

Les tests utilisant des protéines recombinantes sont plus sensibles et permettent de détecter ces anticorps pendant plusieurs années après l'infection. Ce sera donc une méthode de choix pour les enquêtes épidémiologiques qui ne nécessitent pas de déterminer si l'infection est récente ou non. (15, 56)

Avec les tests utilisant les protéines recombinantes de ORF 2, qui sont considérées comme sensibles et pratiques (56), tous les cas de VHE semblent appartenir au même sérotype. (21) De plus durant une étude sur l'utilité des protéines de ORF 2 et 3, on a pu montrer que pour un diagnostic exact des infections à VHE, les Ig M anti ORF 3 étaient les marqueurs les plus fiables. (62)

Les antigènes recombinants ont des déficiences en regard de la représentation de tout le répertoire antigénique et immunogénique potentiel du VHE. (56)

Les tests utilisant les peptides de synthèse ou les protéines recombinantes étant complémentaires en ce qui concerne la spécificité et la sensibilité, une positivité avec un des tests devra être confirmée par l'autre test. (57)

V.4.3. Comparaison des tests ELISA en fonction de l'origine des antigènes cibles

Une étude sur l'infection à VHE en Afrique et en France a prouvé qu'il existe une variation de réactivité dans les peptides de synthèse en relation avec l'origine de l'échantillon : durant ce test, les sérums se sont montrés plus réactifs avec les peptides dérivés de la souche Birmane qu'avec ceux de la souche Mexicaine. (21, 53)

Une explication possible à ces résultats est la présence de différences dans les domaines antigéniques des échantillons inclus dans ces tests. (53)

La protéine de fusion TrpE permet la détection d'anticorps anti-VHE dans le monde entier, en phase aiguë ou de convalescence. (56)

L'antigène de 55 kDa issu de la souche pakistanaise SAR-55 réagit avec les anti-VHE birmans et mexicains. (53)

Les tests ELISA associant les antigènes recombinants birmans et mexicains sont très sensibles et spécifiques pour la mise en évidence des anticorps. (56)

V.4.4. Performance des techniques utilisables

Seule la recherche des Ig G permet de porter un diagnostic rétrospectif d'infection par le VHE. (28)

Le développement de nouveaux tests comme la rSNA a permis de confirmer que les tests ELISA n'étaient pas satisfaisants (tableau 25). L'avenir réside peut-être dans ces tests : La r SNA paraît être plus spécifique et plus sensible que l'ELISA. Elle pourrait donc permettre la confirmation des tests ELISA et permettre une meilleure discrimination des hépatites non A non B non C non E, particulièrement dans les régions en voie de développement où le VHE est endémique, ainsi que pour les cas importés dans les pays développés. (54)

<u>METHODE UTILISEE</u>	<u>SENSIBILITE</u>	<u>SPECIFICITE</u>
<u>Elisa avec peptide de synthèse</u>	+ ou -	+
<u>Elisa avec protéines recombinantes</u>	+	+ ou -
<u>Elisa avec antigènes recombinants birman et mexicain</u>	++	++
<u>r SNA</u>	+++	+++

Tableau 25 : comparaison des tests en fonction de la technique utilisée

VI. TRAITEMENT ET PREVENTION

VI.1. TRAITEMENT

VI.1.1. Traitement des formes non compliquées

Il est seulement symptomatique car il n'existe à proprement parler aucun traitement spécifique.

Chez les sujets immunocompétents, l'évolution spontanée se fait dans la plupart des cas vers la guérison en moins de 3 mois tant sur le plan clinique que biologique. La prise en charge est principalement symptomatique et palliative et vise surtout à prévenir la contamination de l'entourage.

En général un soin à domicile est satisfaisant.

Le repos strict et un régime alimentaire particulier ne sont pas absolument nécessaires même si souvent imposés.

Le repos est conseillé mais l'alimentation est modulée en fonction des sensations propres du malade.

Aucune mesure diététique spécifique n'est indiquée mais la plupart des patients préfèrent les régimes pauvres en graisses et riches en hydrates de carbone.

L'apport calorique essentiel mieux toléré a lieu le matin.

Pendant la phase la plus aiguë, anorexie et vomissements peuvent être importants au point de limiter au strict minimum l'ingestion d'aliments. Il faudra donc surveiller l'hydratation et recommander l'absorption régulière de boissons aqueuses.

Quand l'état et l'appétit augmentent l'alimentation peut être diversifiée au goût du malade. L'alcool est à éviter tout au long de la maladie : on recommande un arrêt pendant 3 à 6 mois.

Même si on rechigne à l'administration de médicaments, l'utilisation judicieuse de faibles doses d'antinauséux est parfois nécessaire et en général bien tolérée.

Si un prurit sévère est présent, l'utilisation de résine chélatrice de sels biliaires (cholestyramine) permet habituellement de diminuer ces symptômes.

Au cours de la phase pré-ictérique :

- le syndrome pseudo grippal (hyperthermie, céphalées, myalgies) peut être atténué par le paracétamol
- les nausées et les vomissements, par le métoclopramide
- les douleurs épigastriques, de l'hypochondre droit et les arthralgies par des antalgiques standards
- la diarrhée sera améliorée par le lopéramide
- les antihistaminiques diminueront l'urticaire

Au cours de la phase ictérique, les antihistaminiques ou la cholestyramine pourront améliorer le prurit mais il n'y a aucun traitement de l'ictère lui-même.

Il n'y a aucune indication actuelle à un traitement antiviral pour l'hépatite E, celle-ci n'évoluant pas vers la chronicité. La reprise de l'activité sera parallèle à la diminution des symptômes. La limitation d'activité recommandée ne l'est en fait que pour limiter la fatigue déjà présente. Il n'y aura hospitalisation que si les vomissements sont intenses et qu'il existe un risque de déshydratation.

On évitera donc :

- la corticothérapie : elle est formellement contre indiquée car elle aggraverait les problèmes.
- la consommation d'alcool pendant 3 à 6 mois.
- les oestroprogestatifs pendant 3 à 6 mois .
- il faut aussi proscrire tout autre médicament non strictement nécessaire.

VI.1.2. Traitement des formes compliquées

Une hépatite fulminante est définie par un TP et un facteur V inférieurs à 30%. Ils décideront d'une hospitalisation en réanimation hépatologique.

Le but du traitement est de maintenir la balance hydrique et l'état cardiaque et respiratoire ainsi que de traiter les complications.

L'examen clinique en cas d'hépatite aiguë vise à rechercher un asterixis ou une diminution du taux de prothrombine ou du facteur V. La présence d'un asterixis, d'une confusion ou d'un trouble du sommeil et une diminution des facteurs de coagulation en dessous de 50 % justifient le transfert du patient en réanimation hépatologique sans aucun traitement, même s'il existe une symptomatologie pseudo grippale ou des troubles digestifs.

Le traitement d'une hépatite fulminante repose tout d'abord sur une équilibration hydroélectrolytique soigneuse et sur un apport parentéral suffisant.

Il faut aussi et surtout veiller au maintien de la glycémie et de la fonction rénale.

Une assistance ventilatoire avec intubation et ventilation assistée et une assistance cardio-vasculaire peuvent être nécessaires.

L'œdème sera traité par des anti-œdémateux et une réanimation adéquate.

Le syndrome hémorragique est secondaire à un défaut de synthèse des facteurs de la coagulation auquel peut s'ajouter une fibrinolyse ou une coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD). Des injections systématiques et répétées de vitamine K doivent être réalisées, la cholestase pouvant aggraver le défaut de synthèse (déjà présent) des différents facteurs. L'hémorragie digestive haute est fréquente. Le maintien d'un pH gastrique supérieur à 5 a permis d'observer une diminution de l'incidence de ces hémorragies (56). Il existe des mesures efficaces en pratique : aspiration gastrique, tamponnement par des anti-acides, administration d'antisécrétoires.

Par contre, la corticothérapie, l'exsanguino-transfusion et l'hémofiltration se sont montrées inefficaces. Une transplantation hépatique d'urgence sera nécessaire en cas

d'encéphalopathie et si le facteur V est inférieur à 20 %. Elle reste le traitement de choix en cas d'hépatite fulminante.

VI.1.3. Traitement des hépatites à VHE chez la femme enceinte

Le traitement est quasiment identique à celui réalisé chez les autres personnes. Une surveillance particulière doit être portée sur le fœtus car il peut y avoir mort fœtale.

VI.2. PREVENTION

Dans le cas du VHE, il s'agit de prévenir le contact homme-virus ou d'empêcher la réplication du virus lorsque ce dernier a déjà pénétré dans l'organisme.

Manger et boire sont des nécessités impérieuses pour l'homme. La perte de 10 % de son eau entraîne des troubles graves, la perte de 20 % le tue. Le manque d'hygiène, des conditions de vie précaires, la surpopulation et les âges extrêmes de la vie exposent les populations aux maladies du péril fécal, risque majeur parmi les maladies infectieuses qui ne se limite pas aux frontières des pays en voie de développement. Ces microorganismes sont éliminés avec les excréta humains ou animaux, ils sont largement répandus dans l'environnement, en particulier dans l'eau, réalisant un véritable cycle entéro-hydro-entérique. (60)

L'infection à VHE est essentiellement liée à l'eau et au péril fécal. La prévention repose donc d'abord sur la lutte contre ce péril fécal, c'est-à-dire améliorer le niveau d'hygiène des populations, traiter les eaux usées et fournir une eau potable aux populations.

La prophylaxie par l'hygiène est la seule réellement efficace : il faut améliorer les conditions sanitaires, favoriser le lavage des mains et la protection des aliments et des eaux courantes de la contamination fécale. Ceci sera réalisé par une chloration et / ou une ébullition des eaux de boisson. (53)

Pour être efficace au niveau de la fourniture en eau potable, il faudra viser plusieurs cibles :

- dépistage des réservoirs et désinfection. Ceci est souvent insuffisant car il existe des porteurs asymptomatiques et une excrétion virale qui précède de quelques jours l'apparition des symptômes.

- hygiène individuelle et éducation sanitaire, c'est-à-dire mise en place de latrines, hygiène corporelle, lavage des mains, hygiène domestique et alimentaire. Elle doit être apprise dès le plus jeune âge afin d'être efficace.

- hygiène collective et assainissement : le tout à l'égout est une avancée considérable dans ce type de lutte mais aussi permet la surveillance des virus circulants dans la population par le contrôle des eaux usées et ensuite une prophylaxie appropriée en temps voulu.

- obtenir une eau potable. Ceci est fondamental, surtout lorsque l'on sait que l'eau peut être la source d'épidémies explosives de VHE.(60)

Un vaccin contre le VHE sera peut être disponible dans quelques années (16), ce qui permettra une prophylaxie de la mortalité dans les régions endémiques, notamment chez les jeunes femmes.

VI.2.1. Mesures générales : prévention au quotidien

La prévention repose donc sur la lutte contre le péril fécal, sur le contrôle des réseaux d'eau potable et sur le traitement des eaux, les mesures étant individuelles et collectives. (60)

L'éducation sanitaire des populations est un facteur essentiel de prévention de ces maladies. La recherche des virus est aussi très importante. Une surveillance régulière des eaux usées, notamment grâce à la mise en place des tout à l'égout permettrait de détecter précocement les virus pathogènes circulants et de mettre en œuvre en temps utiles des mesures prophylactiques appropriées (chloration, interdiction temporaire de consommation). (13, 60)

Elle repose aussi dans les régions défavorisées, où les épidémies d'hépatite E sont fréquemment rencontrées, sur la mise en place de latrines afin de récupérer les excréta. Il en existe plusieurs types, plus ou moins élaborés : (85)

- latrines à fosse sèche ou humide
- latrines améliorées à fosse ventilée (type Zimbabwe)
- système à double fosse
- latrines à siphon hydraulique

Ce type de prévention, par la mise en place de latrines, est très important. En effet, dans le cas du VHE, comme dans les maladies liées au péril fécal, une des premières causes de prolifération des microorganismes est une mauvaise hygiène fécale. La mise en place de latrines et leur bonne utilisation par toute la population permettrait de limiter considérablement la dissémination du VHE dans l'environnement.

VI.2.2. Mesures individuelles

Elles suffisent à prévenir la transmission à l'entourage familial et au personnel soignant. Ce sont des mesures d'hygiène corporelle, domestique et alimentaire. On recommande pour ce virus un isolement en chambre seule avec salle de bains. Dans la pratique, il suffira d'observer les règles simples en vigueur pour les maladies infectieuses transmissibles.

Une des mesures d'hygiène les plus efficaces sera le port de gants et le lavage fréquent et adéquat des mains en cas de manipulation de produit contaminé comme les selles. Celles ci pourront être désinfectées par de l'eau de Javel ou par le crésylol sodique. (60)

Il faut désinfecter toute surface, tous matériaux, tout récipient ou instrument souillés avec de l'eau de javel. Le port des gants et d'une blouse est nécessaire lors de tout acte impliquant un contact avec des substances potentiellement contaminantes. Ces mesures seront à poursuivre tant que le virus est excrété dans les selles.

Cette éducation sanitaire est importante, notamment dans les communautés à risques comme les camps de réfugiés ou de militaires. (56)

Il existe une virémie. Il faudra donc éliminer une hépatite E évolutive avant de prélever du sang au niveau de personnes vivant dans les pays en voie de développement où les hépatites non A non B entéro transmissibles sont endémiques. (56, 60)

VI.2.3. Les traitements de l'eau de boisson

Une eau est considérée potable lorsque qu'elle ne contient, en quantité dangereuse, ni substance chimique, ni microorganisme nocif pour la santé.

VI.2.3.1. Principe général

La qualité de l'eau destinée à la consommation est fondamentale dans le contrôle des maladies liées au péril fécal. (60)

Les besoins en eau du voyageur sont représentées par la boisson, la préparation des aliments, le lavage des mains, le brossage des dents. La consommation est évaluée entre 3 et 20 litres selon le climat. Elle sert aussi pour la prise de médicaments, le nettoyage des blessures, le lavage des fruits et légumes.

En absence de données fiables sur la qualité microbiologique de l'eau, il faut systématiquement traiter l'eau de boisson par un des procédés disponibles.

Avant tout traitement, qu'il soit par filtration, par traitement chimique ou par ébullition, l'élimination des substances en suspension est nécessaire.

VI.2.3.2. La décantation

En présence d'une eau trouble, le premier souci doit être de réduire la quantité de matière en suspension par une décantation de quelques heures ou une filtration grossière sur filtres en papier ou à défaut sur plusieurs épaisseurs de gaze ou de tissu propre. Elle permet d'éliminer les substances organiques et minérales en suspension dans l'eau et auxquelles s'agrègent la plupart des microorganismes.

Elle permet aussi d'éviter un colmatage trop rapide des appareils de filtration. Elle permet enfin une meilleure efficacité des agents chimiques utilisés en désinfection puisque ces particules en suspension fixent une partie de ces agents désinfectants.

VI.2.3.3. La filtration

Elle a pour but de retenir les particules encore présentes dans l'eau.

Elle est efficace contre la contamination microbienne mais est sans intérêt si utilisée seule lors de la présence de virus. En effet, aucun filtre portable n'a de pores de diamètre capable de retenir des virus, sauf si ceux-ci sont agrégés ou adsorbés sur des matières en suspension.

Cependant, l'adjonction au microfiltre d'une résine polyiodée vise à éliminer les virus (ex : Paille pentapure, voyageur pentapure). La résine polyiodée agit en phase solide en libérant de l'iode au contact des microorganismes.

Cette méthode est contre-indiquée chez les personnes souffrant de dysthyroïdie, de goitre ou durant la grossesse car elle engendre un apport d'iode supérieur aux besoins quotidiens.

Il existe plusieurs types d'appareils assurant une :

- Microfiltration sur membrane : water works de MSR
- Microfiltration sur céramique : filtres Katadyn (figure 12)

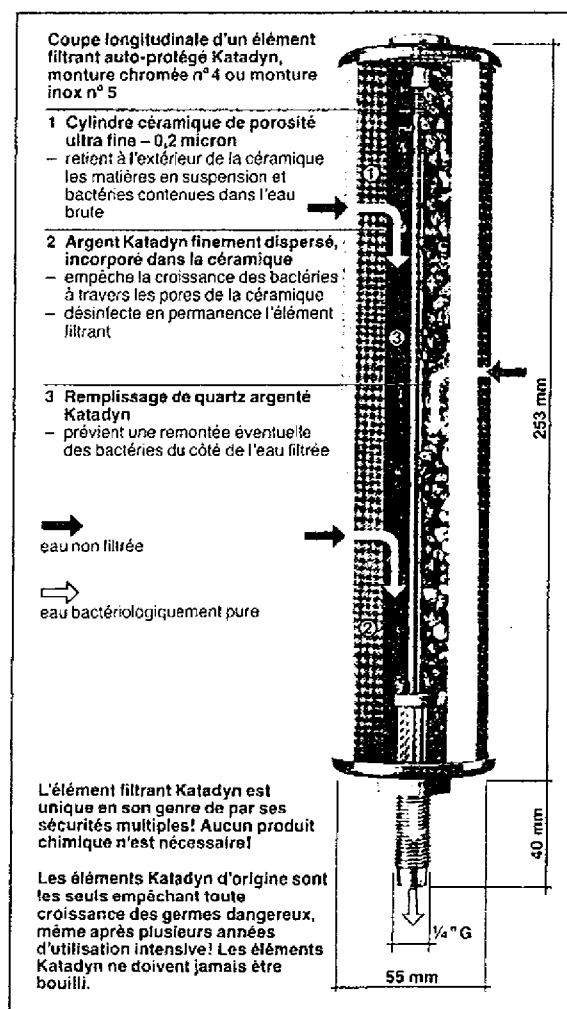


Figure 12 : schéma d'un filtre Katadyn

VI.2.3.4. La désinfection chimique

L'action désinfectante diffère selon la nature des agents chimiques, qui n'ont pas tous la même efficacité contre chaque microorganisme. Elle dépend aussi de leur mode d'utilisation (concentration dans l'eau, délai d'action), des caractéristiques de l'eau (température, pH) et de la nature du microorganisme. De plus, leur toxicité peut en limiter l'emploi.

VI.2.3.4.1. Les dérivés chlorés

Trois produits générateurs de chlore sont disponibles pour l'usage courant, sous forme liquide ou solide à dissoudre dans l'eau :

- l'hypochlorite de sodium
- le tosylchloramide (ou chloramine T)
- le dichloro-isocyanurate de sodium (ou DCCNa)

Ils sont efficaces aux concentrations et avec le délai d'action préconisés contre les bactéries et la plupart des virus nus. Ils sont peu actifs sur les spores, les kystes de protozoaires et les œufs d'helminthes.

VI.2.3.4.1.1. L'hypochlorite de sodium ou eau de Javel

L'eau de Javel à 12° chlorométriques (3,6% de chlore actif) peut être utilisée à la dose de 3 gouttes par litre d'eau à traiter. Cette eau ne peut être consommée qu'après une heure de contact et dans les 24 heures.

VI.2.3.4.1.2. Le tosylchloramide ou chloramine T

Il est commercialisé en France sous le nom d'Hydroclonazone®. Ce sont des comprimés à utiliser à la dose d'un comprimé (12,2 mg de tosylchloramide) pour un litre d'eau, à consommer après une heure de contact et dans les 24 heures.

VI.2.3.4.1.3. Le dichloro-isocyanurate de sodium (DCCNa)

Ce sont des comprimés commercialisés depuis mi-mai 2000 sous le nom d'Aquatabs®. Ils sont à utiliser à la dose d'un comprimé (8,5 mg de DCCNa) pour un litre d'eau claire. On ne pourra consommer cette eau qu'après 30 minutes de contact et dans les 24 heures. Sa présentation sous forme de comprimés effervescents permet une dissolution rapide de DCCNa et la libération du chlore en 2 à 5 minutes. Son efficacité est diminuée en absence de filtration ou de décantation. (12)

VI.2.3.4.2. L'iode

Elle peut être efficace à concentration suffisante contre les bactéries et les virus. On utilise une solution alcoolique d'iode à 2% : 5 gouttes pour un litre d'eau claire avec 30 minutes de contact. Cependant, tout comme la résine polyiodée utilisée en microfiltration, cette méthode ne peut être utilisée longtemps, au maximum quelques jours car elle apporte une quantité d'iode très supérieure aux doses nécessaires journalièrement. Elle sera de la même façon contre-indiquée chez les voyageurs souffrant de disthyroïdie, de goître et durant la grossesse.

VI.2.3.4.3. Les sels d'argent

Ils sont commercialisés sous forme de comprimés, sous le nom de Micropur®. Il s'agit d'un complexe de chlorure de sodium et d'argent. Leur effet bactéricide est faible et leur efficacité est médiocre sur les virus.

Leur efficacité est donc insuffisante pour permettre la désinfection de l'eau. Ils permettent cependant la conservation de l'eau rendue potable par un autre moyen pendant 3 à 6 mois.

VI.2.3.5. L'ébullition

C'est un moyen de désinfection sûr et simple, même si plus contraignant que la désinfection chimique. Tous les microorganismes responsables d'infections par voie hydrique (bactéries, virus, protozoaires, œufs et kystes) sont détruits par une ébullition à 100°C plus ou moins prolongée selon les microorganismes.

Il a été démontré que même pour les virus les plus résistants, une ébullition de 5 minutes suffisait. (72)

Cette méthode de prévention est très efficace en ce qui concerne le VHE. Cette méthode de prévention doit être maintenue tant que les approvisionnements en eau et les systèmes d'égouts ne seront pas améliorés. (77)

L'eau bouillie peut être à nouveau contaminée dès son refroidissement. Il sera donc important de bien la conserver et si nécessaire, utiliser les sels d'argent.

VI.2.4. Conseils aux voyageurs

Ce sont des règles hygiénodietétiques permettant d'éviter des risques alimentaires par exemple.

VI.2.4.1. Mains

Pour les personnes voyageant en zone d'endémie, l'accent est porté sur l'hygiène, évitant ainsi de contracter de nombreuses maladies infectieuses. En effet, une hygiène rigoureuse des mains permet de rompre la transmission féco-orale des germes (virus ou bactéries).

VI.2.4.2. Aliments

Le rôle des aliments semble secondaire en ce qui concerne la transmission de l'hépatite E. Ils sont tout de même impliqués dans la transmission d'autres pathologies. Il est donc important de respecter certaines règles en ce qui les concerne :

Il faut s'assurer que les aliments ont été suffisamment cuits et soient servis chauds. En effet, une des principales sources de germes sont les plats préparés à l'avance et conservés à température ambiante.

Il faut éviter les aliments crus qui ne peuvent pas être pelés ou décortiqués. Une règle est à respecter : « Faites le cuire ou pelez le, sinon laissez le ».

Le lait non pasteurisé doit être bouilli.

Il existe des boissons qui peuvent être consommées sans risques : Thé ou café servis chauds, vin, bière, boissons gazeuses ou jus de fruits en bouteille.

VI.2.4.3. Eau

En voyage, la consommation d'eau en bouteille capsulée de marque connue représente la solution la plus sûre. Autrement, l'eau sera traitée avant d'être bue et le traitement devra être adapté à chaque type de voyage.

Les eaux gazeuses présentent une plus grande sécurité grâce au pH de l'acide carbonique et aux difficultés de falsification de ces boissons. (72)

-L'ébullition est la méthode la plus sûre, notamment pour le VHE.

-La désinfection chimique par un dérivé chloré apporte les meilleurs résultats mais l'eau doit être consommée rapidement (24heures).

-La conservation de l'eau rendue potable par un de ces moyens pourra être assurée par l'utilisation des sels d'argent.

-La clarification de l'eau (décantation de quelques heures, et ou filtration sur filtres en papier voire en tissu) est un préalable indispensable à la désinfection.

-Il ne faut pas non plus oublier que les glaçons peuvent être à l'origine d'une contamination par les germes fécaux. Dans le doute, il est plus sage de les refuser. (61, 72)

VI.2.5. Immunoprophylaxie pour le VHE

Une immunisation passive a été obtenue expérimentalement chez le macaque avec du sérum de convalescent en 1994. Chez l'homme, les résultats obtenus à ce jour lors d'injections d'immunoglobulines sont décevants, même lorsqu'elles provenaient de donneurs vivant en zone d'endémie. Cependant, une étude en Inde sur trois cents femmes enceintes durant une épidémie a permis de montrer qu'aucune de ces femmes ayant reçu ces immunoglobulines n'avait contracté la maladie, ces résultats demandant à être confirmés.

De plus, on ignore encore quel taux d'anticorps est nécessaire pour être immunisant. (57)

VI.3. PERSPECTIVES D'AVENIR

Toutes ces précautions semblent souvent d'application difficile surtout dans les pays où le péril fécal n'est pas maîtrisé. Le seul moyen de prévention serait la vaccination. Un travail existe dans cette voie mais les progrès sont lents.

L'existence d'un seul type antigénique de VHE dans les différentes régions du globe et les propriétés immunogènes des polypeptides antigéniques recombinants permettent d'espérer la mise au point d'un vaccin efficace dans les prochaines années. (57)
En effet, plusieurs observations en 1997 de TSAREV et *al.* ont suggéré qu'un vaccin contre l'hépatite E pouvait être développé : tout d'abord, la séroépidémiologie de l'hépatite E suggère que les personnes antérieurement infectées par le VHE étaient protégées durant les épidémies. Ensuite, la réussite de l'immunisation passive en prophylaxie chez les animaux a été rapportée et indique que la vaccination effective basée sur l'immunité humorale est possible. Pour finir, les singes *cynomolgus* vaccinés avec le vaccin recombinant (une protéine ORF 2 recombinante de 55 k Da) sont protégés contre l'hépatite. (83)

Un vaccin présenté par T. Fuerst (USA) et à l'étude depuis 1995 sur des singes *cynomolgus* semble efficace pour prévenir l'infection expérimentale. Ce vaccin est préparé par recombinaison génétique sur *Baculovirus* exprimant l'ORF 2. Cette protéine de 62 k Da a été utilisée chez 3 singes macaques *cynomolgus* infectés par le VHE. Trois autres singes infectés eux aussi par le VHE servent de témoin. On a remarqué que chez les trois singes traités par le « vaccin », aucune cytolysé hépatique histologique ou biochimiques n'a été notée pendant les 12 semaines de suivi alors que les singes témoins développaient des signes d'hépatite. (15)

En 1997, les premiers résultats vaccinaux utilisant des protéines recombinantes se sont donc montrés encourageants mais les vaccins doivent protéger contre les différents sérotypes viraux et conférer une immunité durable. (28)

De plus, les expériences ont montré que l'immunisation active obtenue ne permet pour l'instant qu'une protection contre la maladie mais non contre l'infection : en effet, après inoculation parentérale du virus à des animaux, celui-ci a été retrouvé dans les selles de certains d'entre eux, en absence d'hépatite. (57)

Le vaccin pourrait, dans les prochaines années, être proposé aux voyageurs à risques mais surtout aux jeunes filles et femmes en âge de procréer vivant en région d'endémie car on le sait, cette infection a une haute mortalité chez les femmes enceintes, notamment au troisième trimestre de la grossesse (20 %).

VII. CONCLUSION

L'hépatite E constitue un problème de santé publique important dans les pays en voie de développement où elle sévit de façon endémique.

Pour les voyageurs, elle constitue une raison supplémentaire de prudence à l'égard des risques hydriques et fécaux. Ils ne doivent donc pas l'oublier et appliquer les mesures d'hygiène nécessaires au bon déroulement de leur séjour.

En France, sa survenue possible, quoique exceptionnelle, doit la faire rechercher devant un tableau d'hépatite aiguë possiblement virale, lorsque les marqueurs sériques des hépatites A-B-C sont absents.

Au niveau mondial, l'hépatite E concerne les pays en voie de développement, situées dans des régions à climat tropical et subtropical et à niveau d'hygiène insuffisant. Il s'agit de l'Asie du sud est, de l'Afrique et de l'Amérique centrale.

En ce qui concerne la prévention, les états concernés ne devront pas compter sur les seuls vaccins à venir pour se débarrasser de pathologies comme l'hépatite E. Ils devront s'astreindre à contrôler les principaux mécanismes de transmission de ces infections et donc intervenir à différents niveaux .

*Cette prévention passe d'abord par le développement et l'assainissement, c'est à dire traiter les eaux usées, apporter aux populations de ces pays de l'eau potable par des réseaux sûrs et contrôlés.

*Le deuxième niveau d'intervention passe par l'hygiène collective : il faudra arriver à terme à récolter et éliminer les déchets fécaux sans risques de pollution pour l'environnement, ni de transmission à l'homme de germes qui y seraient éventuellement présents. Il s'agit donc d'un travail colossal et de longue haleine car pour de nombreux pays, ceci consiste à modifier les mœurs et les façons de vivre des populations.

*Le troisième niveau d'intervention concerne l'hygiène individuelle et l'éducation sanitaire. C'est la seule réellement efficace au niveau local pour éviter la pérennisation de telles pathologies. Il s'agit de favoriser le lavage des mains et la protection des aliments et des eaux courantes de la contamination fécale.

Toutes ces recommandations s'appliquent à tout le monde. Il existe cependant deux populations à risque qui devront être encore plus vigilantes : les voyageurs et les femmes enceintes.

*En ce qui concerne les voyageurs, le risque existe mais reste faible s'ils tiennent compte des conseils classiques en ce qui concerne l'hygiène, la consommation d'eau et d'aliments dans ces pays endémiques.

*Pour la femme enceinte, le risque est beaucoup plus important. Ce virus cause pour des raisons encore inconnues des problèmes importants de morbidité mais surtout une mortalité haute (jusque 20%) en cas d'infection durant le troisième trimestre de la grossesse. Pour les femmes vivant dans ces régions endémiques, une bonne hygiène peut diminuer ces risques et on espère qu'un vaccin pourra limiter voire enrayer ce problème.

Quant aux femmes enceintes des pays développés, la meilleure recommandation serait de ne pas voyager dans les pays à risque, et ce quelque soit le stade de leur grossesse.



BIBLIOGRAPHIE

1. A high hepatitis E virus seroprevalence among renal transplantation and haemophilia patient population
J. Hepatol. 1996, 24, 122-125.
2. ABOTT HEV EIA
Fiche technique de la méthode
Décembre 1993.
3. AUBRY P., NIEL L., NIYONGABO T., KERGUELEN S., LAROUZE B.
Seroprevalence of hepatitis E virus in an adult urban population from Burundi
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1997, 57 (3), 272-273.
4. AUBRY P., LAROUZE B., NIYONGABO T., NIEL L.
Contribution à l'étude des marqueurs des hépatites à virus C et E au Burundi (Afrique centrale)
Bull. Soc. Path. Ex. 1997, 90, 3, 150-152.
5. BALAYAN M.S.
Epidemiology of hepatitis E virus infection
J. Viral. Hepatitis. 1997, 4, 155-165.
6. BALAYAN M.S., FEDOROVA O.E., ZAMYATINA N.A., NELGA I.V., MIKHAILOV M.I., BLOKHINA N.P., SYCHEV A.V., USMANOV R.K.
Hepatitis E virus (HEV) infection: prevalence of IgG class antibody to HEV in endemic versus non endemic areas
Dans Enterically transmitted hepatitis viruses
BUISSON Y., COURSAGET P., KANE M. eds
La Simarre, Joué lès Tours (France)1996, 145-151.
7. BANSAL J., HE J., YARBOUGH PO., SEN S., NEIL T., SEN D.
Hepatitis E virus infection in eastern india
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1998, 59 (2), 258-260.
8. BENETT
Traité de médecine interne 1997, chap 117, 762-772.
9. BENJELLOUN S., BAHBOUHI B., BOUCHRIT N., CHERKAOUI L., HDA N., MAHJOUR J., BENSLIMANE A.
Seroepidemiological study of an acute hepatitis E outbreak in Morocco
Res. Virol. 1997, 148, 279-287.
10. BLONDEL L.
L'hépatite virale de type E
Thèse de pharmacie, 16-12-1994, Grenoble 1.
11. BRADLEY D.W.
Hepatitis E virus : a brief review of the biology, molecular virology, and immunology of a novel virus
J. Hepatol. 1995, 22 (suppl 1), 140-145.

- 12.BRETON I., MARITOUX J.
La qualité de l'eau de boisson du voyageur. Une préoccupation quotidienne
La Revue Prescrire, Mai 2000, (20), 206, 363-369.
- 13.BUISSON Y., VAN CUYCK-GANDRE H., DELOINCE R.
L'eau et les hépatites virales
Bull. Soc. Path. Ex. 1993, 86, 479-483.
- 14.BUISSON Y., COURSAGET P., VAN CUYCK-GANDRE H.
Le diagnostic des hépatites virales transmises par voie féco orale
Med. Mal. Infect. 1994, 24 spécial, 604-609.
- 15.BUISSON Y., TEYSSOU R.
Les virus des hépatites à transmission féco-orale
Med. Trop. 1995, 55, 305-312.
- 16.BUISSON Y.
Epidémiologie des hépatites virales
Bull. Soc. Path. Ex. 1998, 91, 1, 27-28.
- 17.CHAMBON M., BAILY J.M., PEIGUE-LAFEUILLE H.
Antiseptiques, désinfectants chimiques et virus en secteur médical
Virologie, 1999, 3, 367-379.
- 18.CLAYSON E.T., INNIS B.L., SAW AYE MYINT K., NARUPITI S., VAUGHN D.W.,
GIRI S., RANABHAT P., SHRESTHA M.P.
Detection of hepatitis E virus infection among domestics swine in the Kathmandu valley of
Nepal
Am. J. Med. Hyg. 1995, 53 (3), 228-232.
- 19.COURSAGET P., DEPRIL N., BUISSON Y., MOLINIE C., ROUE R.
Hepatitis E in french population : detection of anti-HEV by a synthetic peptide-based enzyme-
linked immunosorbent assay
Res. Virol. 1994, 145, 51-57.
- 20.COURSAGET P., BUISSON Y., ENOGAT N., NAHOR N'GAWARA M., ROUE R.,
MOLINIE C., DESRAME J., BERCION R., TOUZE A., GHARBI Y., KASTALLY R.
Hepatitis E virus infection in France and Africa
Dans Enterically transmitted hepatitis viruses
BUISSON Y., COURSAGET P., KANE M. eds
La Simarre, Joué lès Tours (France)1996, 201-212.
- 21.COURSAGET P., BUISSON Y., DEPRIL N., LE CANN P., CHABAUD M.,
MOLINIE C., ROUE R.
Mapping of linear B cell epitopes on open reading frames 2- and 3- encoded proteins of
heaptitis E virus using synthetic peptides
FEMS Microbiology Letters 1993, 109, 251-256.

22. COURSAGET P., BUISSON Y., ENOGAT N., BERCION R., BAUDET J.M., DELMAIRE P., PRIGENT D., DESRAME J.
Outbreak of enterically-transmitted hepatitis due to hepatitis A and hepatitis E viruses
J. Hepatol. 1998, 28, 5, 745-750.
23. COURSAGET P., BUISSON Y., NAHOR N'GAWARA M., VAN CUYCK-GANDRE H., ROUE R.
Rôle of hepatitis E virus in sporadic cases of acute and fulminant hepatitis in endemic area (Chad)
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1998, 58 (3), 330-334.
24. CRAINIC R., NICOLAS J.C.
Virologie médicale Collection médicale 1993, 139-155.
25. DAWSON G.J., SCHLAUDER G.G., MUSHAHWAR I.K.
HEV seroprevalence studies utilizing recombinant proteins
Dans Enterically transmitted hepatitis viruses
BUISSON Y., COURSAGET P., KANE M. eds
La Simarre, Joué lès Tours (France) 1996, 167-174.
26. DE VIEL E.
L'hépatite E peut se transmettre par voie parentérale
Quotid. Med., 14 sept 1994, 5472, 7.
27. DEBORD T., ROUE R., BUISSON Y., SAGUI E.
Les hépatites virales E: aspects épidémiologiques et cliniques en France et dans le monde
Med. Mal. Infect. 1994, 24 spécial, 594-603.
28. DENIS F., RANGER-ROGEZ S., NICOT T., MUHIRWA G
Virus de l'hépatite E
Virologie Médicale 1997.
29. DIENSTAG J.L., WANDS J.R., ISSELBACHER K.J.
Hépatite aiguë
Traité de médecine interne Harison, Chap 252, 1322-1333 .
30. DIVIZIA M.
Evidence of hepatitis E virus répllication on cell culture
New. Microbiol. 1999, avr. 22 (2), 77-83.
31. DRABICK J.J., GAMBEL J.M., GOUVEA V.S., CAUDILL J.D., SUN W., HOKE C.H., INNIS B.L.
A cluster of acute hepatitis E infection in united nations bangladeshi peacekeepers in Haiti
Am. J. Med. Hyg. 1997, 57 (4), 449-454.
32. DUPUY O., MAYAUDON H., BAUDUCEAU B., PERRIER E., NIZOU C., POTTIER V., BUISSON Y.
Nouveau cas d'hépatite aiguë de type E en France
Rev. Med. Interne 1998, 19, 448-449.

33.ERLINGER S.

L'infection par le virus de l'hépatite E : des hépatites par grandes épidémies
Presse méd. 1997, 26 (9), 422-423.

34.GAMBEL J.M., DRABICK J.J., SERIWATANA J., INNIS B.L.

Seroprevalence of hepatitis E virus among united nations missions in Haiti (UNMIH) peacekeepers, 1995

Am. J. Med. Hyg. 1998, 58 (6), 731-736.

35.GARIN D., BOHME P., TOUSSAINT F., VEROT D., TALARMIN F.

Nouveau cas d'hépatite E aiguë autochtone

Med. Trop. 1997, 57,3 S, 88.

36.GOMATOS P.J., MONIER M.K., ARTHUR R.R., RODIER G.R., EL-ZIMAITY D.,
HASSAN N.F, QUINTI I., EL-SAHLY A.D., SULTAN Y., HYAMS K.C.

Sporadic acute hepatitis caused by hepatitis E virus in Egyptian adults

Clin. Infect. Dis. 1996, 23, 195-196.

37.GREEN K. Y., ANDO T., BALAYAN M.S., BERKE T., CLARKE I.N., ESTES M.K.,
MATSON D.O., NAKATA S., NEILL J.D., STUDDERT M.J., THIEL H.J.

Taxonomy of the Caliciviruses

J. Infect. Dis., may 2000, 181 (S2), 322-330

38.HALFON P., OUZAN D., CHANAS M., KHIRI H., FERYN J.M., MANGIN L.,
MASSEYEF MF., SALVADORI JM.

High prevalence of hepatitis E virus antibody in haemodialysis patients

Lancet 1994, 344, 746.

39.Hépatite virale aiguë

Manuel Merck, Chap 69, 2° édition, 1992, 845-853.

40.HUNTER P.

Hepatitis E

Microbiology Europe 1996, 4, 5, 8-10.

41.JANISCH T., PREISER W., BERGER A., MIKULICZ U., THOMA B., HAMPL H.,
DOERR H.W.

Emerging viral pathogens in long-term expatriates:: hepatitis E virus

Trop. Med. Int. Health 1997, 2, 9, 885-891.

42.KRAWCZYNSKI K.

Hepatitis E

Hepatology 1993, 17, 932-941.

43.LANGER B.C.A., FROSNER G.G.

Relative importance of the enterically transmitted human hepatitis viruses type A and E as a cause of foreign travel associated hepatitis

Arch. Virol. 1996, suppl., 11, 171-179.

- 44.LEDINGER V., MANNANT P.R., BARRIOZ T., BEAUCHANT M.
Hépatite virale E aiguë en région Poitou Charente
Gastroenterol. Clin. Biol. 1996, 20, 210.
- 45.LE FLOCHMOAN C.
Savoir suspecter une hépatite E
Impact Med. Hebdo 1996, 341, 71.
- 46.LEFRERE J.J.
Guide pratique des hépatites virales
Collection médiaguides, 1998, 255 p.
- 47.LEON P., VENEGAS E., BENGOECHA L., ROJAS E., LOPEZ J.A., ELOLA C., ECHEVARRIA J.M.
Prevalencia de las infecciones por virus de las hepatitis B, C, D y E en Bolivia
Rev. Panam. Salud. Publica, mars 1999, 5 (3), 144-151.
- 48.LEPORRIER M.
La petite encyclopédie médicale, 18^e édition, 1993, 565-595.
- 49.LE TONTURIER P.
Immunologie générale 5^e édition,
Editions Masson, Mars 1996, 160p.
- 50.Le virus de l'hépatite E est responsable d'importantes épidémies dans les pays pauvres
Quotid. Med., 30 sept 1999, n° 6559, 15.
- 51.LUNEL FABIANI F., UDIN L.
L'hépatite E
Concours Med. 1996, 118, 22, 1524-1527.
- 52.MADAN K., GOPALKRISHNA V., KAR P., SHARMA J.K., DAS U.P., DAS B.C.
Detection of hepatitis C and E virus genomes in sera of patients with acute hepatitis and fulminant hepatitis by their simultaneous amplification in PCR.
J. Gastroenterol. Hepatol., fev. 1998, 13 (2), 125-130.
- 53.MAST E.E., ALTER M.J., HOLLAND P.V., PURCELL R.H.
Evaluation of assays for antibody to hepatitis E virus by a serum panel
Hepatology, vol 27, n°3, 1998, 857-861.
- 54.MENG J., DUBREUIL P., PILLOT J.
A new PCR-Based seroneutralization assay in cell culture for diagnosis of hepatitis E
J. Clin. Microbiol. 1997, 35, 6, 1373-1377.
- 55.MENG J., HALBUR P.G., HAYNES J.S., TSAREVA T.S., BRUNA J.D., ROYER R.L., PURCELL R.H., EMERSON S.U.
Experimental infections of pigs with the newly identified swine hepatitis E virus (swine HEV), but not with human strains of HEV
Arch. Virol. 1998, 43, 143, 1405-1415.

56.MERLE P.

L'hépatite virale de type E : études de séroprévalence et comparaison de deux types de tests diagnostiques sérologiques

Thèse de médecine, 18-12-1995, Lyon 1.

57.MOLINIE C, BRONSTEIN J.A

L'hépatite E

Hepato. Gastro. 1998, 1, 5, 21-26.

58.MOLINIE C., DESRAME J.

L'hépatite E

Med. Trop. 1996, 56, 285-288.

59.MONTELLA F., REZZA G., DI SORA F., PEZZOTTI P., RECCHIA O.

Association between hepatitis E virus and HIV infection in homosexual men

Lancet 1994, 344, 1433.

60.NICAND E., TEYSSOU R., BUISSON Y.

Le risque fécal viral en 1998

Virologie 1998, 2, 2, 103-116.

61.OUZAN D., HALFON P., KHIRI H., BRICCHETTI A., TIRTAINE C., FERYN J.M., FOLLANA R.

Seroprevalence of hepatitis E virus in french blood donors according to ALT levels

Dans Enterically transmitted hepatitis viruses

BUISSON Y., COURSAGET P., KANE M. eds

La Simarre, Joué lès Tours (France)1996, 235-236.

62.PANDA S.K., NANDA S.K., ZAFRULLAH M., HAQ-ANSARI I., OZDENER M.H., JAMEEL S.

An Indian strain of hepatitis E virus (HEV) : cloning, sequence, and expression of structural region and antibody responses in sera from individuals from an area of high level HEV endemicity

J. Clin. Microbiol. 1995, 33 (10), 2653-2659.

63.PANG L., ALENCAR F.E.C., CERUTTI C., MILHOUS W.K., ANDRADE A.L., OLIVEIRA R., KANESA-THASAN N., MACARTHY P.O., HOKE H.

Short report : hepatitis E infection in the brazilian amazon

Am. J. Med. Hyg. 1995, 52 (4), 347-38.

64.PILLOT J.

Les hépatite de E à G et leurs virus : que doit on retenir ?

Infectiologie et Immunologie 1997, 4 (1), 13-20.

65.PISANTI FA., COPPOLA A., GALLI C.

Association between hepatitis C and hepatitis E viruses in southern Italy

Lancet 344, 10 sept 1994, 746-747.

66.PRINGLE C.R.

Virus taxonomy 1999

Arch. Virol. 1999, 144, 2, 421-429.

67.PURCELL R.H.

Hepatitis E virus

Fields Virology 3^e édition 1996, 2831-2843.

68.PURCELL R.H., TSAREV S.A.

Seroepidemiology of hepatitis E

Dans Enterically transmitted hepatitis viruses

BUISSON Y., COURSAGET P., KANE M. eds

La Simarre, Joué lès Tours (France)1996, 153-165.

69.QUARANTA J.F., TRAN A.

L'abécédaire des hépatites virales : une actualité permanente

Feuilles de biologie 1996, 38, 209, 27-38.

70.ROMANO L., TANZI E., BRANCATELLI S., RAIMONDO G., GALLI C.,

ZANETTI A.R.

Prevalence of anti-HEV among patients with chronic viral hepatitis and healthy individuals in southern Italy

Dans Enterically transmitted hepatitis viruses

BUISSON Y., COURSAGET P., KANE M. eds

La Simarre, Joué lès Tours (France)1996, 237-239.

71.SCHLAUDER G.G., DAWSON G.J., ERKER J.C., KWO P.Y., KNIGGE M.F.,

SMALLEY D.L., ROSENBLATT J.E., DESAI S.M., MUSHAHWAR I.K.

A hepatitis E virus variant from the United states : Molecular characterization and transmission in cynomolgus macacas

J. Gen. Virol. 1999, mars, 80 (3), 681-690.

72.SCHLOSSER O.

Traitement de l'eau de boisson des voyageurs un moyen de prévention de la diarrhée du voyageur à ne pas négliger

Rev. Prat. Med. Gén. 1996, 10 (335), 11-17.

73.SCHWARTZBROD L.

Virologie des milieux hydriques 1991.

74.SEIGNEURIN J.M., MORAND P.

Virologie moléculaire médicale 1997.

75.SEMAILLE C., PATEY O., PRAZUCK T., MARIA B., DUBREUIL J., UDIN L.,

LAFAIX C.

Seroprevalence and risk factors of HEV infection among pregnant women in Ile de France

Dans Enterically transmitted hepatitis viruses

BUISSON Y., COURSAGET P., KANE M. eds

La Simarre, Joué lès Tours (France)1996, 232-234.

76. SEMAILLE C., PATEY O.
Hépatite virale E
Entretiens de Bichat, médecine 1996, 85-88.
77. SKIDMORE S.J.
Factors in spread of hepatitis E
Lancet, vol 354, 25 sept 1999, 1049-1050.
78. SULTAN KUROO M., KAMILI S., JAMEEL S.
Vertical transmission of hepatitis E virus
Lancet 1995, 345, 1025-1026.
79. TAIEB J., CASTERA L., BOIGE V., FROUGE C., BEDOSSA P., BERNARD O.,
PELLETIER G., BUFFET C.
Hépatite virale E aigüe autochtone en lorraine
Gastroenterol. Clin. Biol. 1998, 22, 245-246.
80. TEYSSOU R., BUISSON Y., VAN CUYCK-GANDRE H.
Hépatite E
Encycl. Méd. Chir. (Elsevier Paris) Hépatologie, 7-015-B-55 1997.
81. TONG M.J., ROUE R., NAHOR N'GAWARA M., DESRAME J., BUISSON Y.,
COURSAGET P.
Clinical aspects of hepatitis E and hepatitis A : a comparison
Dans Enterically transmitted hepatitis viruses
BUISSON Y., COURSAGET P., KANE M. eds
La Simarre, Joué lès Tours (France) 1996, 1-9.
82. TOUZE A., LE CANN P., COURSAGET P.
Hybrid hepatitis B nucleocapsid protein particles bearing an immunodominant region of the
hepatitis E virus ORF 2
Dans Enterically transmitted hepatitis viruses
BUISSON Y., COURSAGET P., KANE M. eds
La Simarre, Joué lès Tours (France) 1996, 297-300.
83. TSAREV S.A., TSAREVA T.S., EMERSON S.U., GOVINDARAJAN S., SHAPIRO M.,
GERIN J.L., PURCELL R.H.
Recombinant vaccine against hepatitis E : dose response and protection against heterologous
challenge
Vaccine 1997, 15, 17/18, 1834-1838.
84. TURKOGLU S., LAZIZI Y., MENG J., KORDOSI A., DUBREUIL P., CRESCENZO B.,
BENJELLOUN S., NORDMANN P., PILLOT J.
Detection of hepatitis E virus RNA in stools and serum by reverse transcription PCR
J. Clin. Microbiol. 1996, 34 (6), 1568-1571.

85. VALIRON F.

Manuel d'assainissement spécifique pour les pays à faible revenu, 1991, 381 p.

86. VAN CUYCK-GANDRE H., COCKMAN-THOMAS R., CAUDILL J.D.,
ASHER L.S.V., ARMSTRONG K.L., HAUROEDER B., CLEMENTS N.J., BINN L.N.,
LONGER C.F.

Experimental african HEV infection in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*)
J. Med. Virol. 1998, 55, 197-202.

87. VAN CUYCK-GANDRE H., CAUDILL J.D., ZHANG H.Y., LONGER C.F.,
MOLINIE C., ROUE R., DELOINCE R., COURSAGET P., MAMOUTH N.N.,
BUISSON Y.

Short polymerase chain reaction detection of hepatitis E virus in north african fecal samples
Am. J. Med. Hyg. 1996, 54 (2), 134-135.

88. VANDEUVELDE C., HEYVAERT F., MAES F.

Hepatitis E virus infection in belgian soldiers
Lancet, vol 344, 10 sept 1994, 747.

89. WU J.C., SHEEN I.J., SHENG T.Y., WANG Y.J., CHAN C.Y., LEE S.D.

The impact of traveling to endemics areas on the spread of hepatitis E virus infection :
epidemiological and molecular analyses
Hepatology 1998, 27, 5, 1415-1420.

90. ZARSKI J.P., LEROY V.

Hépatites
Infectiologie de A à Z, 1997, 325-328

91. ZIJLSTRA J.G., HAAGSMA E.B., TULLEKEN J.E., VAN DER WERF T.S.

Hepatitis E associated fulminant hepatic failure in non-pregnant young women
Lancet 1997, 350, 289-290.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

présenté par Mme Emmanuelle BALTENNECK
ép. SAUVAGE

Sujet :

L'Hépatite E

Jury :

Président : L. SCHWARTZBROD, Professeur

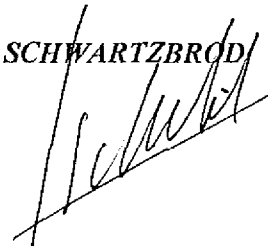
Juges : M. ALBERT, Maître de conférence
P. FRANCOIS, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 23 mai 2000

Le Président de thèse,

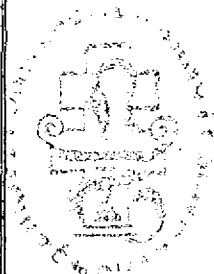
Louis SCHWARTZBROD



Vu et approuvé,

Nancy, le 23 mai 2000

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré – Nancy I,

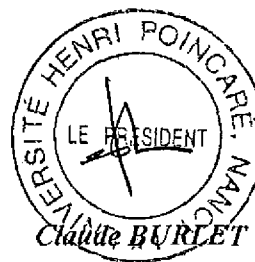



Chantal FINANCE

Vu,

Nancy, le 24 mai 00 n° 787

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy I



N° d'identification : PH Nancy 90 n° 33

L'HEPATITE E

Thèse soutenue le 29 JUIN 2000

Par Mme BALTENNECK Emmanuelle ép. SAUVAGE

RESUME :

Le virus de l'hépatite E a été identifié en 1990. Il s'agit d'un virus à ARN, sphérique, de 27 à 34 nm de diamètre, présentant à sa surface des spicules et indentations visibles en microscopie électronique. Son génome est génétiquement différent des virus connus infectant les mammifères. Sa classification est toujours incertaine. L'ICTV lui a d'ailleurs récemment redonné le statut de virus non classé.

Il provoque une hépatite aiguë, transmise par voie féco-orale qui guérit spontanément dans la majorité des cas mais une surmortalité est observée chez la femme enceinte au troisième trimestre de grossesse.

Cette hépatite se manifeste, dans les pays à faible niveau d'hygiène, sous forme d'épidémies qui peuvent être de grande ampleur mais aussi sous forme de cas sporadiques. Ces derniers peuvent être observés dans les pays développés surtout importés de séjour en zone d'endémie.

Il n'existe aucun traitement curatif de l'hépatite E. Ceci impose une prévention active : éducation sanitaire des populations, distribution d'eau potable par des réseaux contrôlés mais aussi traitement de l'eau de boisson chez les voyageurs en zone d'endémie.

MOTS CLES Virus de l'hépatite E – structure – clinique - prévention

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme ALBERT M. Maître de conférences	Bactériologie - Virologie	Expérimentale ☐ Bibliographique ☒ Thème ☒

Thèmes

1 - Sciences Fondamentales
3 - Médicament
5 - Biologie

2 - Hygiène / Environnement
4 - Alimentation - Nutrition
6 - Pratique professionnelle