

ACADEMIE D'ORLEANS-TOURS

UNIVERSITE DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2021

N°63

THESE D'EXERCICE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par Laura EL GHOU, née le 20 mars 1994 à Chambray-Lès-Tours

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13 JUILLET 2021

**HEPATITE E EN FRANCE : EPIDEMIOLOGIE,
PHYSIOPATHOLOGIE ET PREVENTION**

JURY

Directeur : M. Denys BRAND, Professeur des Universités, UFR Pharmacie - Tours

Président : Mme Isabelle DIMIER-POISSON, Professeur des Universités, UFR Pharmacie - Tours

Membres : M. Julien MARLET, Assistant Hospitalo-Universitaire, UFR Pharmacie - Tours

M. Adrien LIGONIE, Pharmacien Délégué Médical Hospitalier, Servier - Paris

ANNEE : 2020 - 2021

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

10 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

| | | |
|---------------------|--------------|--|
| ALLOUCHI | Hassan | CHIMIE PHYSIQUE |
| BRAND | Denys | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| CHEVALIER | Stéphane | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE |
| CHOURPA | Igor | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |
| CLASTRE | Marc | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| DIMIER-POISSON | Isabelle | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| ENGUEHARD-GUEIFFIER | Cécile | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| MAHEO | Karine | PHYSIOLOGIE |
| MAUPOIL-DAVID | Veronique | PHARMACOLOGIE |
| VIAUD-MASSUARD | Marie-Claude | CHIMIE ORGANIQUE |

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|-----------|----------|--|
| ANTIER | Daniel | PHARMACIE CLINIQUE |
| EMOND | Patrick | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| GIRAudeau | Bruno | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| LANOTTE | Philippe | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| POUPLARD | Claire | HEMATOLOGIE |
| THIBAUT | Gilles | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |

2 PROFESSEURS ÉMERITES

| | | |
|------------|---------|--|
| GUILLOTEAU | Denis | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| BARIN | Francis | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

| | | |
|--------------------|----------------|--|
| ALLARD-VANNIER | Emilie | PHARMACIE GALENIQUE |
| AUBREY | Nicolas | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE |
| BAKRI | Françoise | HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE |
| BESSON | Pierre | PHYSIOLOGIE |
| BIRER-WILLIAMS | Caroline | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| BONNIER | Franck | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |
| BORDY | Romain | PHARMACOLOGIE |
| BOUDESOCQUE-DELAYE | Leslie | PHARMACOGNOSIE |
| BOUVIN-PLY | Mélanie | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| BRAIBANT | Martine | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| BREDELOUX | Pierre | PHARMACOLOGIE |
| DAVID | Stéphanie | PHARMACIE GALENIQUE |
| DEBIERRE-GROCKIEGO | Françoise | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| DELAYE | Pierre-Olivier | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| DENEVAULT | Caroline | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| DOUZIECH-EYROLLES | Laurence | AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA |
| DUMAS | Jean-François | BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE |
| GERMON | Stéphanie | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| GLEVAREC | Gaëlle | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| HERVE-AUBERT | Katel | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |
| JUSTE | Matthieu | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| LAJOIE | Laurie | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |

Mise à jour du 05/01/2020

| | | |
|---------------|--------------|---|
| LANOUE | Arnaud | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| MARC | Jillian | BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES |
| MARCHAIS | Hervé | PHARMACIE GALENIQUE |
| MAVEL | Sylvie | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| MUNNIER | Emilie | PHARMACIE GALENIQUE |
| OMBETTA-GOKA | Jean-Edouard | CHIMIE ORGANIQUE |
| OUDIN | Audrey | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| PASQUALIN | Côme | PHARMACOLOGIE |
| PRIE | Gildas | CHIMIE ORGANIQUE |
| SOUCE | Martin | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |
| TAUBER | Clovis | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| VELGE-ROUSSEL | Florence | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| VERCOUILLIE | Johnny | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| VERGOTE | Jackie | AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA |
| VIERRON | Emilie | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| ZHANG | Bei-Li | PHARMACOLOGIE |

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|-------------------|---------|--------------------------------|
| ARLICOT | Nicolas | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| FOUCAULT-FRUCHARD | Laura | PHARMACIE CLINIQUE |
| RESPAUD | Renaud | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

| | | |
|--------|---------|-----------------------------|
| VANIER | Antoine | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
|--------|---------|-----------------------------|

1 PRAG

| | | |
|-----------------|-------|---------|
| WALTERS-GALOPIN | Susan | ANGLAIS |
|-----------------|-------|---------|

2 CHARGÉS DE RECHERCHE

| | | |
|---------|--------------|-------|
| MEVELEC | Marie-Noëlle | INRAE |
| MOIRE | Nathalie | INRAE |

1 PHARMACIEN D'OFFICINE – PAST (Enseignant Associé)

| | | |
|--------|---------|-------------------|
| JOYEUX | VINCENT | Filière Pharmacie |
|--------|---------|-------------------|

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

| | | |
|----------|--------|--|
| FOUCAULT | Amélie | HEMATOLOGIE |
| MARLET | Julien | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

| | | |
|-----------------|-----------------|--|
| HEREDIA-MARQUEZ | Arturo Vladimir | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
|-----------------|-----------------|--|



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 13/07/2021

L'étudiant

M Laura El Ghoul



Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil

REMERCIEMENTS

A M. le Professeur Denys Brand,

Je le remercie sincèrement d'avoir accepté la direction de cette thèse, et de m'avoir conseillée et guidée dans sa réalisation dans la plus grande bienveillance.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Mme le Professeur Isabelle Dimier-Poisson,

Je la remercie de l'honneur qu'elle me fait en acceptant la présidence du jury de cette soutenance, et de l'intérêt qu'elle porte à ce travail.

Qu'elle veuille bien trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

A M. Julien Marlet,

Je le remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse,

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

A M. Adrien Ligonie,

Je le remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse, nous permettant de clore ensemble ces années d'études.

Je tiens également à adresser mes plus sincères remerciements,

A mes parents, A mes grands-parents,

A qui je souhaiterais adresser ma profonde gratitude, pour tous les sacrifices sans lesquels je ne serais pas là aujourd'hui.

A mon frère, A ma belle-sœur,

A Damien.

A mes amis.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION | 15 |
| I. HISTOIRE DE L’HEPATITE E | 16 |
| 1. DECOUVERTE DES HEPATITES | 16 |
| 2. DECOUVERTE DE L’HEPATITE E | 18 |
| II. LE VIRUS DE L’HEPATITE E..... | 20 |
| 1. LE VIRUS DE L’HEPATITE E..... | 20 |
| 2. TAXONOMIE..... | 24 |
| 3. DIVERSITE GENETIQUE..... | 24 |
| 3.1. Les différents génotypes | 24 |
| 3.2. Les différents sous-types..... | 28 |
| 3.3. Notion de quasi-espèce virale | 30 |
| 4. MODES DE TRANSMISSION ET RESERVOIRS..... | 30 |
| 4.1. Dans les pays en voie de développement..... | 30 |
| 4.2. Dans les pays développés..... | 32 |
| 5. RESISTANCE A L’ENVIRONNEMENT | 39 |
| III. CYCLE DE REPLICATION ET MODELES ANIMAUX | 40 |
| 1. CYCLE DE RÉPLICATION | 40 |
| 2. CULTURE CELLULAIRE <i>IN VITRO</i>..... | 42 |
| 3. MODELES ANIMAUX | 42 |
| 3.1. Primates non-humains..... | 43 |
| 3.2. Porc | 44 |
| 3.3. Lapin | 44 |
| 3.4. Murins | 45 |
| IV. EPIDEMIOLOGIE..... | 46 |
| 1. L’HEPATITE E DANS LE MONDE | 46 |
| 1.1. Dans les pays en voie de développement..... | 46 |
| 1.2. Dans les pays développés..... | 51 |
| 2. L’HEPATITE E EN FRANCE..... | 55 |
| 2.1. Epidémiologie en France | 55 |
| 2.2. Disparités sur le territoire français | 59 |

| | |
|--|------------|
| V. MANIFESTATIONS CLINIQUES..... | 61 |
| 1. INFECTION AIGUE | 61 |
| 1.1. Asymptomatique, ou paucisymptomatique..... | 61 |
| 1.2. Hépatite ictérique aigue | 61 |
| 1.3. Hépatite cholestatique aiguë | 62 |
| 2. HÉPATITE FULMINANTE | 62 |
| 2.1. Description générale | 62 |
| 2.2. Hépatite fulminante au cours de la grossesse..... | 63 |
| 2.3. Pathogénèse de l'hépatite E fulminante | 64 |
| 3. HÉPATITE CHRONIQUE | 72 |
| 3.1. Hépatite chronique chez le patient immunodéprimé..... | 73 |
| 3.2. Pathogénèse des formes chroniques chez le patient immunodéprimé | 75 |
| 3.3. Complications de l'hépatite chronique | 81 |
| 3.4. Décompensation hépatique | 82 |
| 4. MANIFESTATIONS EXTRA-HÉPATIQUES | 83 |
| 4.1. Manifestations neurologiques | 84 |
| 4.2. Manifestations rénales..... | 90 |
| 4.3. Manifestations hématologiques..... | 92 |
| 4.4. Autres manifestations..... | 93 |
| VI. DIAGNOSTIC..... | 95 |
| 1. EVOLUTION DES MARQUEURS BIOLOGIQUES | 95 |
| 2. TESTS DIAGNOSTIQUES..... | 96 |
| 2.1. Détection des anticorps anti-VHE..... | 97 |
| 2.2. Détection de l'ARN viral | 99 |
| 2.3. Détection de l'antigène de capside..... | 100 |
| 2.4. Stratégie diagnostique | 101 |
| VII. PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT | 102 |
| 1. PRISE EN CHARGE DE L'HEPATITE E AIGUE | 102 |
| 2. PRISE EN CHARGE DE L'HEPATITE E CHRONIQUE | 102 |
| 2.1. Baisse de l'immunosuppression..... | 103 |
| 2.2. Prise en charge médicamenteuse..... | 104 |
| 3. PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS EXTRA-HEPATIQUES | 107 |

| | |
|---|------------|
| VIII. MESURES PROPHYLACTIQUES..... | 108 |
| 1. PROPHYLAXIE..... | 108 |
| 1.1. Mesures de prévention collective..... | 108 |
| 1.2. Mesures de prévention individuelles..... | 110 |
| 2. VACCINS | 112 |
| 2.1. HEV p495 | 113 |
| 2.2. HEV p239 | 113 |
| 2.3. HEV p179 | 114 |
| CONCLUSION | 115 |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|---------------|--|
| ADN | : Acide désoxyribonucléique |
| ADNc | : ADN complémentaire |
| AHA | : Anémie aplasique associée à l'hépatite |
| AIDP | : <i>Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy</i> |
| AIHA | : Anémie hémolytique auto-immune |
| ALAT | : Alanine transaminase |
| AMM | : Autorisation de mise sur le marché |
| ARN | : Acide ribonucléique |
| ASAT | : Aspartate aminotransférase |
| BHE | : Barrière hémato-encéphalique |
| CFR | : Régime de fatalité de cas |
| CNR | : Centre National de Référence |
| EIA | : Enzyme immunoassays |
| ELISA | : Enzyme-linked immunosorbent assay |
| ESCRT | : <i>Endosomal sorting complexes required for transport</i> |
| G6PD | : Glucose-6-phosphate Déshydrogénase |
| GB | : Guillain-Barré |
| IL | : Interleukine |
| IgA | : Immunoglobuline A |
| IgG | : Immunoglobuline G |
| IgM | : Immunoglobuline M |
| INR | : <i>International normalized ratio</i> |
| LCR | : Liquide céphalo-rachidien |
| MIP-1b | : <i>Macrophage-inflammatory protein 1beta</i> |
| MPGN | : Glomerulonephrite membrano-proliférative |
| mTOR | : <i>Mammalian target of rapamycin</i> |
| NA | : Amyotrophie névralgique |
| NANB | : Non-A Non-B |
| ORF | : <i>Open Reading Frame</i> (Cadre de lecture ouvert) |
| PBMC | : Cellules mononuclées du sang périphérique |

PCR : *Polymerase chain reaction*
PEG : Polyéthylène glycol
PIBF : *Progesterone-induced blocking factor*
PPR : Région polyproline
PRR : *Pattern recognition receptor*
PSAP : Proline-Sérine-Alanine-Proline
qRT-PCR : RT-PCR quantitative
RT-PCR : Réverse transcriptase-PCR
SNC : Système nerveux central
SOT : Transplantation d'organe solide
TLR : Récepteurs *Toll-like*
TP : Temps de prothrombine
Tsg101 : *Tumor susceptibility gene 101*
VHA : Virus de l'hépatite A
VHB : Virus de l'hépatite B
VHC : Virus de l'hépatite C
VHD : Virus de l'hépatite D
VHE : Virus de l'hépatite E
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
WHO : *World Health Organization*
ZO-1 : *Zonula occludens-1*

FIGURES

| | |
|--|----|
| <u>Figure 1</u> – Représentation du virus de l'hépatite E observé au microscope électronique (28) | 20 |
| <u>Figure 2</u> – Organisation du génome du virus de l'hépatite E (33) | 23 |
| <u>Figure 3</u> – Représentation schématique du VHE non enveloppé (trouvé dans les selles des patients) et de la forme quasi-enveloppée (trouvée dans le sérum des patients infectés ou dans le surnageant de culture de cellules permissives au VHE) (35) | 23 |
| <u>Figure 4</u> – Les différents hôtes de l'hépatite E (27) | 26 |
| <u>Figure 5</u> – Arbre phylogénétique du virus de l'hépatite E (26) | 29 |
| <u>Figure 6</u> – Sources et modes de contamination de l'infection zoonotique par le virus de l'hépatite E (63) | 33 |
| <u>Figure 7</u> – Cycle de multiplication du virus de l'hépatite E (27) | 41 |
| <u>Figure 8</u> – Modèles animaux expérimentaux utilisés dans l'étude du VHE-A (27) | 43 |
| <u>Figure 9</u> – Les régions géographiques où l'hépatite E d'origine hydrique est fréquente et qui sont les plus exposées aux épidémies (en vert) (92) | 49 |
| <u>Figure 10</u> – Répartition des génotypes du virus de l'hépatite E dans le monde (33) | 50 |
| <u>Figure 11</u> – Rapport du nombre de cas d'infections par le virus de l'hépatite E par année de notification et par année de surveillance initiale, incluant 22 pays de l'Union Européenne, 2005-2015 (112) | 53 |
| <u>Figure 12</u> – Cas rapportés d'infection par le virus de l'hépatite E par année de notification et historique de voyage, incluant 15 pays de l'Union-Européenne, 2005-2015 (112) | 54 |
| <u>Figure 13</u> – Evolution du nombre de personnes testées et du nombre de cas d'hépatite E diagnostiqués par an, France métropolitaine, 2002-2016 (40) | 58 |
| <u>Figure 14</u> – Prévalence des IgG anti-VHE chez les donneurs de sang, par groupe d'âge (60) | 58 |
| <u>Figure 15</u> – Prévalence des IgG et IgM anti-VHE : distribution dans les départements français. Un code couleur décrit les classes de séroprévalence des IgG anti-VHE, et les chiffres représentent la séroprévalence des IgM anti-VHE dans chaque département (60) | 60 |
| <u>Figure 16</u> – Mécanismes supposés de la pathologie du VHE chez la femme enceinte infectée par le génotype 1 : le schéma montre comment le virus et la grossesse modulent la réponse immunitaire, pouvant mener à l'hépatite fulminante ou engendrer des complications (136) | 65 |

| | |
|---|-----|
| <u>Figure 17</u> – Pathogénicité génotype-spécifique du VHE à l’interface materno-fœtale. L’extrait graphique résume les différences observées entre les infections par les VHE-1 et VHE-3 dans la decidua basale (D) et dans le placenta fœtal (P) (137) | 67 |
| <u>Figure 18</u> - Mécanisme général de la survenue de manifestations extra-hépatiques (206)..... | 83 |
| <u>Figure 19</u> – Distribution géographique des cas d’hépatite E associés au syndrome de Guillain-Barré (207) | 85 |
| <u>Figure 20</u> – Mécanisme possible des dommages viraux directs sur le système nerveux périphérique lors de la réplication du VHE dans les cellules nerveuses (207)..... | 87 |
| <u>Figure 21</u> – Mécanisme de passage du VHE à travers la BHE par diminution de l’expression des protéines de jonction (217) | 88 |
| <u>Figure 22</u> – Mécanisme possible dans le contexte de la réponse immunitaire indirecte : le mimétisme moléculaire entre l’agent infectieux et les auto-antigènes du système nerveux périphérique pourrait créer des lésions nerveuses (207) | 89 |
| <u>Figure 23</u> - Courbes d’apparition de l’ARN du VHE, des protéines de capsid et des anticorps durant l’infection par le VHE (33)..... | 96 |
| <u>Figure 24</u> - Algorithme de traitement pour les patients avec infection chronique au VHE transplantés (adapté de H. R. Dalton <i>et al.</i>) (129) | 103 |

TABLEAUX

| | |
|---|----|
| <u>Tableau 1</u> - Taxonomie du virus de l'hépatite E (44)..... | 27 |
| <u>Tableau 2</u> - Nombre de patients testés et nombre de cas d'hépatite E aigue diagnostiqués par an par le CNR, France, 2002-2017 (40) | 57 |
| <u>Tableau 3</u> - Distribution des cas importés et autochtones d'hépatite E diagnostiqués par génotype et par an, France métropolitaine, 2007-2016 (40)..... | 57 |

INTRODUCTION

Depuis sa découverte dans les années 1980, les connaissances au sujet du virus de l'hépatite E n'ont cessé d'évoluer. D'abord connu pour ses larges épidémies liées au péril fécal dans les pays en voie de développement, en Asie et en Afrique, le VHE n'est considéré dans les pays industrialisés que comme un virus importé à la suite de voyages en zone d'endémie. Le XXIème siècle permettra une avancée considérable dans la compréhension de l'infection au VHE, notamment par la découverte de sa transmission zoonotique dans les pays développés. Deux profils épidémiologiques distincts apparaissent : le premier avec les génotypes 1 et 2 du virus, responsables d'hépatites fulminantes chez les femmes enceintes dans les pays en voie de développement, et le second, avec les génotypes 3 et 4, responsables d'hépatites aiguës asymptomatiques dans les pays industrialisés. Encore aujourd'hui, l'épidémiologie du virus dans le monde est en pleine mutation. En France, comme en Europe, le nombre de cas dépistés augmente chaque année. La découverte de formes chroniques d'hépatite E chez le patient immunodéprimé, et de manifestations extra-hépatiques à la suite d'infections par le VHE, montrent que tout n'est pas encore élucidé. L'objectif de ce travail est de dresser un état des lieux des connaissances sur l'hépatite E, afin d'en comprendre son épidémiologie, sa physiopathologie, et les moyens de la prévenir.

I. HISTOIRE DE L'HEPATITE E

1. DECOUVERTE DES HEPATITES

Hippocrate (460 – 377 av JC), médecin et philosophe grec, est le premier à donner une description des épidémies de jaunisse, qui reste exacte de nos jours. A l'époque, il recommande un régime spécial ainsi qu'une mixture d'eau et de miel, et suggère un concept d'immunisation pour s'en protéger (1). Pendant la guerre de Sécession, au milieu du XIXème siècle, la première épidémie d'hépatite connue décime les troupes : en quatre ans, on dénombre 52 000 cas d'ictères. Cet épisode permet de constater que, lorsque les hommes se regroupent dans des conditions d'hygiène précaire, des épidémies frappent la population. Selon le *Traité de Pathologie Historique et Géographique* de 1886, ce sont 21 épidémies de jaunisse qui sont répertoriées entre 1850 et 1865. Les hypothèses causales sur l'apparition de cet ictère, nommé ictère catarrhal, sont nombreuses, passant d'une inflammation des tissus, à un agent extérieur jusqu'à la supposition d'un « ictère émotif » qui serait le fait d'émotions intenses. Ce n'est qu'en 1912 qu' E.A. Cockayne, pédiatre britannique, établit un lien entre la jaunisse épidémique et l'atrophie jaune aiguë du foie, émettant l'hypothèse qu'un seul et même organisme, de nature inconnue, en serait responsable (2). En 1919, F. Lindstedt, médecin d'origine suédoise, pose le terme d'hépatite épidémique (3).

Pendant la première guerre mondiale, on découvre que les matières fécales sont liées à la transmission du virus et au milieu du XXème siècle, la première ponction du foie permet d'observer les dégâts des virus sur l'organe. Les connaissances sur les hépatites virales seront par la suite développées lors de la seconde guerre mondiale, sur des patients volontaires. Le premier épisode d'hépatite sérique, transmise par la vaccination qui utilise la lymphe humaine, est décrit par A. Lurman (4). En 1943, P. Beeson souligne l'importance de la surveillance de l'hépatite après l'utilisation de produits sanguins ou la vaccination (5). Puis, K. Gutzeit commença à établir un lien entre l'hépatite et la cirrhose, grâce à des biopsies du foie (6). Il estime alors que plus de 10 millions de personnes ont été affectées par l'épidémie d'hépatites durant la seconde guerre mondiale. En 1942, ce sont 50 000 cas d'hépatite qui sont reportés dans les troupes de l'armée américaine, après

injection d'un vaccin contre la fièvre jaune. L. B. Seeff *et al.* démontreront plus tard qu'il s'agissait de l'hépatite B (7).

Dès le milieu du XX^{ème} siècle, il est acquis que l'hépatite aiguë se divise en réalité en deux hépatites différentes, appelées alors hépatite infectieuse et hépatite sérique, respectivement transmissibles par voie entérique et par voie parentérale (8). Au début des années 1970, une grande avancée est faite dans la découverte des hépatites A et B. En effet, B. Blumberg découvre en 1964 l'antigène Australia de manière fortuite, sans en connaître encore la réelle signification mais cet antigène sera plus tard relié à l'hépatite B (9). En 1970, D. Dane découvre la particule de Dane, virion de l'hépatite B. L'antigène Australia est alors renommé « antigène de surface de l'hépatite B » (Ag HBs) (10). En parallèle, on commence à établir un lien, dès les années 1960, entre la présence de l'Ag HBs dans le sang transfusé et le risque de transmettre l'hépatite au receveur.

Entre les années 1970 et 1972, les industries de banque de sang américaines décident d'étendre les tests sérologiques, en réponse à la pression légale et publique qui pèse de plus en plus. Les scientifiques s'aperçoivent qu'après transfusion sanguine, certains patients sont infectés par une nouvelle hépatite, qui n'est ni l'hépatite A ni l'hépatite B. Cette hépatite sera nommée « Hépatite non-a non-B ». Ce virus sera mis en évidence comme troisième virus hépatique humain. Identifié en 1989, il s'agit du virus de l'hépatite C, un virus transfusionnel qui se transmet par voie sanguine (11).

Dans le milieu des années 1970, M. Rizzetto découvre par immunofluorescence un nouvel antigène dans les hépatocytes du foie de patients italiens atteints d'hépatite B chronique. Cet antigène fut appelé antigène Delta. Les études ont alors montré que l'antigène delta était un composant interne d'un agent transmissible, défectueux, qui nécessitait une co-infection au virus de l'hépatite B pour se répliquer. Ce virus fut nommé virus de l'hépatite D (12).

P. Maupas, virologue français, a permis une grande avancée scientifique dans le domaine de l'hépatite B, en découvrant avec son équipe le premier vaccin contre l'hépatite B en 1976, et en confirmant la relation étiologique entre le virus de l'hépatite B et le cancer primitif du foie (13,14).

2. DECOUVERTE DE L'HEPATITE E

Décrit pour la première fois sans être encore identifié en octobre 1955, lors d'inondations en Inde, le virus de l'hépatite E contamine les stations d'eaux potables provoquant une véritable épidémie. A New Delhi, environ 29 000 habitants développent une hépatite aigue ictérique entre décembre 1955 et janvier 1956 (15). Par la suite, d'autres foyers apparaissent en Birmanie (1976-1977), au Cachemire et à Kanpur en Inde (respectivement en 1978 et en 1991), puis en Chine (entre 1982 et 1991). On recense déjà à l'époque des formes plus graves chez la femme enceinte.

Jusqu'en 1980, le virus de l'hépatite A est le seul virus hépatique connu pour être transmissible par les eaux usées (16). M. Khuroo *et al.* suspectent alors un virus « non-A non-B » d'être responsable d'une autre hépatite, transmise par voie entérique, lors de l'épidémie survenue au Cachemire en Inde entre 1979 et 1981, infectant 293 personnes (17,18). La région souffrait alors de conditions météorologiques très difficiles, d'un système de santé précaire et était totalement dépourvue de moyens d'investigation sanitaire (19). Lors de cet épisode, la plupart des cas étaient âgés de 11 à 40 ans, et provenaient de villages dont la source d'eau était commune. Parmi ces cas, 4,4% développeront une hépatite fulminante, et 4% décèderont, avec une mortalité élevée chez les femmes enceintes (8). Le lien entre la grossesse et la maladie fut une des découvertes importantes de l'étude de cette épidémie : l'agent est transmis verticalement, et serait la cause d'un taux de mortalité fœtale et péri-natale élevé (19). En revanche, aucun des cas ne présentera de virémie chronique, ni de cirrhose, et les IgG disparaissent sur la moitié de la population dans les 14 années qui suivent l'épidémie (19). Sur les 31 patients testés à la suite de l'épisode, un seul présentait des anticorps IgM anti-VHA détectables, et aucun ne présentait l'antigène de surface de l'hépatite B. Ils avaient même, pour la plupart, des traces d'une immunité antérieure à l'hépatite B. Ce qui suggéra l'existence d'un autre agent, distinct du virus de l'hépatite A et du virus de l'hépatite B. Les résultats rétrospectifs rapportés quelques mois plus tard par D. C. Wong *et al.* de l'épidémie de New-Delhi en 1955-1956 corroborèrent cette théorie (20).

L'épidémie qui a surgit à New Delhi a fait l'objet de recherches plus poussées : ainsi, cet épisode fait suite à une période d'importantes inondations, dues au débordement de la rivière Yamuna en novembre 1955, qui a contaminé l'approvisionnement en eau dans les

villes alentours. Le pic de l'épidémie fut atteint au bout de deux semaines, puis s'atténua rapidement pendant environ 7 semaines. Sur les 29 000 personnes touchées, soit 2,3% de la population résidant dans les villes affectées, ce sont majoritairement les jeunes adultes qui sont infectés. Les femmes enceintes furent, ici aussi, les plus touchées par les formes fulminantes d'hépatite avec un taux élevé de mortalité (8).

Ce n'est qu'en 1983 que le virus de l'hépatite E est observé au microscope électronique par M. S. Balayan, un virologue russe, à la suite d'une épidémie d'hépatite « NANB » survenue chez des militaires russes postés en Afghanistan (21). M. S. Balayan s'auto-administre par voie orale un pool de selles extraites de patients atteints de l'hépatite, étant lui-même déjà immunisé contre le virus de l'hépatite A. Aucun marqueur de l'infection par l'hépatite B, ni d'anticorps IgM contre le virus de l'hépatite A ne sont détectés dans le sérum. L'observation des particules virales a pu être faite à partir des échantillons de selles. En 1989, K. Krawczynsky isole des antigènes spécifiques du virus dans le foie de macaques infectés expérimentalement (22). G. R. Reyes *et al.* réalisent un clonage partiel du virus en 1990, qui donnera suite en 1991 au séquençage complet du génome du virus de l'hépatite E par A.W. Tam *et al.*, ainsi qu'à un test de diagnostic basé sur un immunodosage enzymatique (23,24). Il est alors nommé virus de l'hépatite E.

II. LE VIRUS DE L'HEPATITE E

1. LE VIRUS DE L'HEPATITE E

Le virus de l'hépatite E est un petit virus avec une capsid à symétrie icosaédrique (polyèdre régulier à vingt faces) (**Figure 1**). A l'instar du VHA, il est considéré comme un virus « quasi-enveloppé », existant à la fois sous forme non-enveloppée (virus nu), et sous forme enveloppée (alors appelé « eVHE »). Le VHE contenu dans les selles est sous sa forme non-enveloppée mesurant 27-34 nm de diamètre. Le virus retrouvé dans le sang est recouvert par une enveloppe lipidique entourant la nucléocapside. La particule virale enveloppée a un diamètre d'environ 50 nm. La nature quasi-enveloppée du VHE lui permet d'être protégé, sous sa forme eVHE, contre les anticorps neutralisants mais la fixation et l'entrée des particules du eVHE sont beaucoup moins efficaces que celles des particules non-enveloppées. Chacune des formes présenterait des mécanismes d'entrée cellulaire distincts. Chez les virus quasi-enveloppés, comme le VHE, et contrairement aux virus enveloppés, le génome ne code pas de protéines d'enveloppe (25–27).

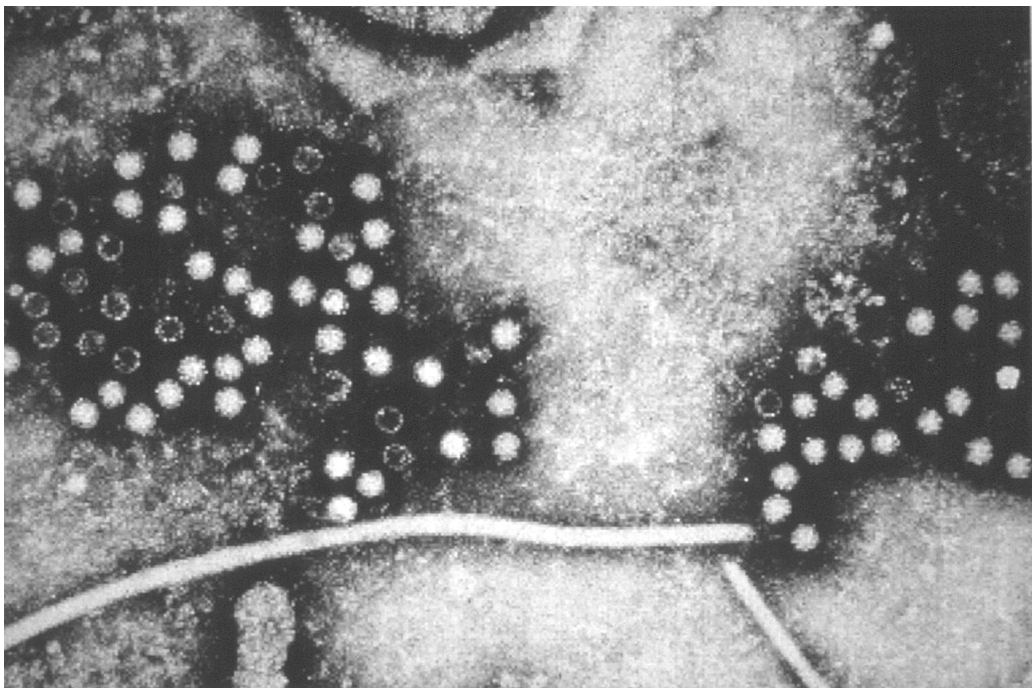


Figure 1 – Représentation du virus de l'hépatite E observé au microscope électronique (28)

Le génome du virus de l'hépatite E est un ARN simple brin, de polarité positive et d'environ 7,2 kb, coiffé en 5' et polyadénylé en 3'. Les extrémités 3' et 5' sont non codantes. Le génome viral est organisé en trois cadres de lecture ouverts (*Open Reading Frame*) : ORF1, ORF2 et ORF3, partiellement chevauchants. Un quatrième cadre de lecture, ORF4, interne à ORF1, a été mis en évidence pour le génotype 1 (**Figure 2**) (29).

L'ORF1, situé à l'extrémité 5' du génome, est le plus grand cadre de lecture du virus. Il code une polyprotéine non structurale d'environ 1700 acides aminés impliquée dans la réplication de l'ARN du virus. Les principaux domaines fonctionnels de la protéine ORF1 sont une méthyltransférase, une guanyltransférase, une cystéine protéase similaire à la papaïne, une ARN hélicase à activité 5'-nucléoside triphosphatase, et une ARN polymérase ARN-dépendante. D'autres domaines ont été identifiés par analogie avec différents virus : le macrodomaine X, le domaine Y et la région polyproline (PPR). Leurs fonctions ne sont pas clairement définies. La région PPR par exemple est une région désordonnée avec une structure tridimensionnelle variable, dans laquelle des insertions et des duplications de parties d'ORF1 ainsi que des fragments de gènes humains ont été retrouvés. Chez les patients immunodéprimés atteints de forme chronique, une population hétérogène de variants viraux est retrouvée : ces variants diffèrent le plus souvent notamment dans cette région PPR. Pour un même individu, l'ensemble des variants forme une quasi-espèce.

L'ORF2 code la protéine de capsid du virus, de 660 acides aminés pour les génotypes 1 à 3, et de 675 acides aminés pour le génotype 4. Cette protéine est fortement immunogène. Elle est responsable de diverses fonctions telles que l'auto-assemblage du virus et certaines interactions avec l'hôte. Elle possède trois sites de glycosylation : Asn132, Asn310 et Asn562 et un peptide de signal amino-terminal qui permet sa translocation dans le réticulum endoplasmique. Cette protéine de capsid est composée de trois domaines : S (« *shell* »), M (« *middle* ») et P (« *protruding* » : saillant).

Il existe plusieurs formes de protéine de capsid (30,31). La forme infectieuse ORF2i, non glycosylée, qui s'assemble pour former la capsid virale. La forme libre ORF2g, codée à partir d'un codon d'initiation récemment décrit, qui s'assemble en homodimères. Elle est glycosylée au niveau du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi avant d'être sécrétée dans le sang comme protéine libre. Sa réactivité antigénique

est proche de l'ORF2i : elle pourrait alors servir de leurre pour les anticorps neutralisants. Enfin, une forme tronquée ORF2c existe sans que son rôle ne soit encore déterminé.

Malgré une divergence nucléotidique supérieure à 20% entre les génotypes dans la région ORF2, les quatre génotypes présentent une communauté antigénique avec un seul sérotype décrit (32). Le domaine P contient les épitopes majeurs reconnus par les anticorps neutralisants. Les études immunologiques et structurales de la protéine de capsid ont permis le développement des tests diagnostics et d'un vaccin contre l'hépatite E. Chez les patients immunodéprimés atteints d'infections chroniques, les quasi-espèces virales sont généralement très hétérogènes dans les régions codant les domaines M et P de la protéine de capsid (26,33,34).

L'ORF3 chevauche l'ORF2 et code une petite protéine de 113 acides aminés pour le génotype 3, et de 114 pour les génotypes 1, 2 et 4. Cette petite protéine est essentielle à la morphogénèse et à la sortie du virus : elle intervient dans le bourgeonnement des virions à la surface des cellules infectées en s'associant aux lipides (**Figure 3**). La protéine ORF3 n'intervient que pour les particules enveloppées du VHE. La protéine doit être phosphorylée en Ser80 avant de pouvoir interagir avec la forme non-glycosylée de la protéine de capsid. La protéine ORF3 possède un motif PSAP (proline-serine-alanine-proline) conservé qui interagit avec la protéine du gène de susceptibilité tumorale 101 de l'hôte (Tsg101), un des composants clef du complexe ESCRT (« *endosomal sorting complexes required for transport* ») qui est impliqué dans le bourgeonnement des virus enveloppés tels que le virus Ebola ou le VIH. Enfin, la protéine ORF3 se comporterait comme un canal ionique (viroporine) essentiel pour la libération des particules virales (26,33).

Les protéines codées par ORF2 et ORF3 sont traduites à partir du même ARN messager bicistronique sous-génomique (26).

Pour le VHE de génotype 1, un quatrième ORF, l'ORF4, est retrouvé à l'intérieur du cadre de l'ORF1. La protéine ORF4, de 158 acides aminés, est exprimée lors d'un stress du réticulum endoplasmique, et favorise la réplication du virus, en stimulant l'activité polymérase du virus par interaction avec le facteur d'élongation eucaryote 1- α 1 (29).

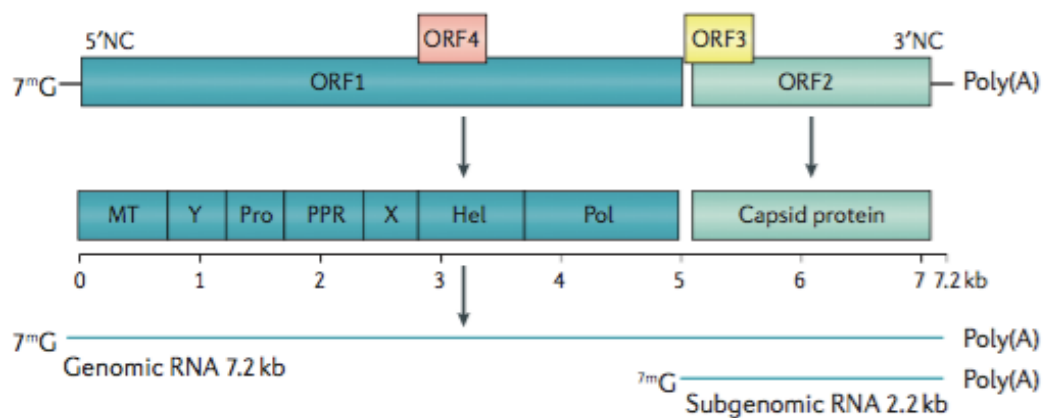


Figure 2 – Organisation du génome du virus de l'hépatite E (33)

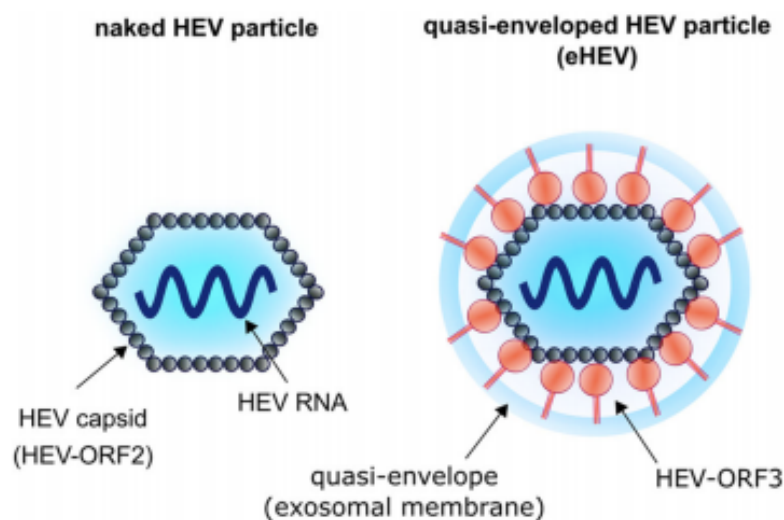


Figure 3 – Représentation schématique du VHE non enveloppé (trouvé dans les selles des patients) et de la forme quasi-enveloppée (trouvée dans le sérum des patients infectés ou dans le surnageant de culture de cellules permissives au VHE) (35)

2. TAXONOMIE

La classification du virus de l'hépatite E a fait l'objet de nombreuses controverses et réévaluations. Le virus a appartenu successivement à la famille des *Picornaviridae*, des *Togaviridae*, puis des *Caliciviridae*. Des divergences majeures avec ces familles ont mené à la création d'une nouvelle famille pour le VHE. Il appartient donc depuis 2002 à la famille des *Hepeviridae*, dont il est actuellement le seul représentant.

Cette famille se compose de deux genres : le genre *Orthohepevirus* et le genre *Pisciherpesvirus*. Le genre *Orthohepevirus* regroupe les *Orthohepevirus* A, C et D infectant les mammifères et les *Orthohepevirus* B infectant les oiseaux. Le genre *Pisciherpesvirus* ne contient qu'un seul virus, qui infecte la truite. Les souches infectant l'homme appartiennent à certains génotypes d'*Orthohepevirus* A. Le VHE-1 et le VHE-2 infectent ainsi exclusivement l'homme tandis que le VHE-3 et le VHE-4 peuvent contaminer notamment le porc, le sanglier, les cervidés ou le lapin (26).

3. DIVERSITE GENETIQUE

Les virus à ARN tels que les coronavirus, picornavirus, influenza virus, et le virus de l'hépatite E sont connus pour présenter de forts taux de mutations, ce qui génère une importante variabilité génétique. En effet, chez les virus à ARN, chaque cycle de réplication implique un certain nombre de mutations dans la population virale, les ARN polymérases ARN-dépendantes utilisées lors la réplication ne possédant pas de système de relecture pour corriger les erreurs de copie du génome. Les différences finissent par s'accumuler et la variabilité génétique croît en conséquence.

3.1. Les différents génotypes

La diversité génétique du VHE a été mise en évidence très rapidement, avec l'identification de deux souches prototypes : la souche Burma en 1991, et la souche Mexico en 1992, représentant respectivement les génotypes 1 et 2 du virus (36,37). Ces deux souches se sont avérées homologues à 75% sur le plan nucléotidique et à 86% au niveau des séquences peptidiques codées par l'ORF2. Les souches de génotype 3 et 4 ont été identifiées par la suite, à partir de cas autochtones survenus en pays non-endémiques.

Actuellement, le groupe *Orthohepevirus A* regroupe huit génotypes différents, infectant les mammifères (**Figure 4**). Parmi ces huit génotypes, seules cinq souches seraient responsables d'infections chez l'homme : VHE-1, VHE-2, VHE-3, VHE-4 et, plus récemment, VHE-7 (38).

Les VHE-1 et le VHE-2 infectent exclusivement l'homme, le réservoir est humain. Leur transmission est principalement d'origine hydrique, et ils sont associés à des épidémies et des cas sporadiques dans les pays en voie de développement. Ces infections sont généralement auto-limitatives, et ne sont pas associées à des formes chroniques d'hépatite E.

Les VHE-3 et VHE-4 sont transmissibles à l'homme, mais infectent également différents mammifères, tels que le porc, le sanglier, les cervidés ou le lapin. Le réservoir est animal, majoritairement porcin mais le cerf et le sanglier font également partie des réservoirs. Leur transmission est principalement zoonotique, par consommation de produits animaux dans les pays industrialisés. Ces génotypes sont responsables d'hépatites E chroniques chez les patients immunodéprimés. Les isolats de VHE-3 identifiés chez l'homme sont extrêmement proches sur le plan génétique des isolats d'origine porcine de la même région géographique. Ainsi, les deux premiers isolats humains de génotype 3 identifiés aux Etats-Unis partagent 97% d'identité avec la séquence peptidique codée par l'ORF2 de l'isolat porcin (39). Il en est de même pour le génotype 4, identifié en Asie du Sud-Est, dont la région ORF2 serait identique de 82 à 90% à celle de l'isolat porcin (40).

La diversité génétique des génotypes 3 et 4 est beaucoup plus grande que celle des génotypes 1 et 2 : ces derniers n'infectant que l'humain, ils sont donc plus conservés, contrairement aux génotypes 3 et 4 qui présentent un spectre d'hôtes beaucoup plus important (35).

Les VHE-5 et VHE-6 sont plus rares, et sont retrouvés chez le sanglier, et les VHE-7 et VHE-8 sont retrouvés chez le chameau et le dromadaire. Le génotype 7 a été retrouvé dans de rares cas chez l'homme, suite à la consommation de lait et de viande de chameau (41).

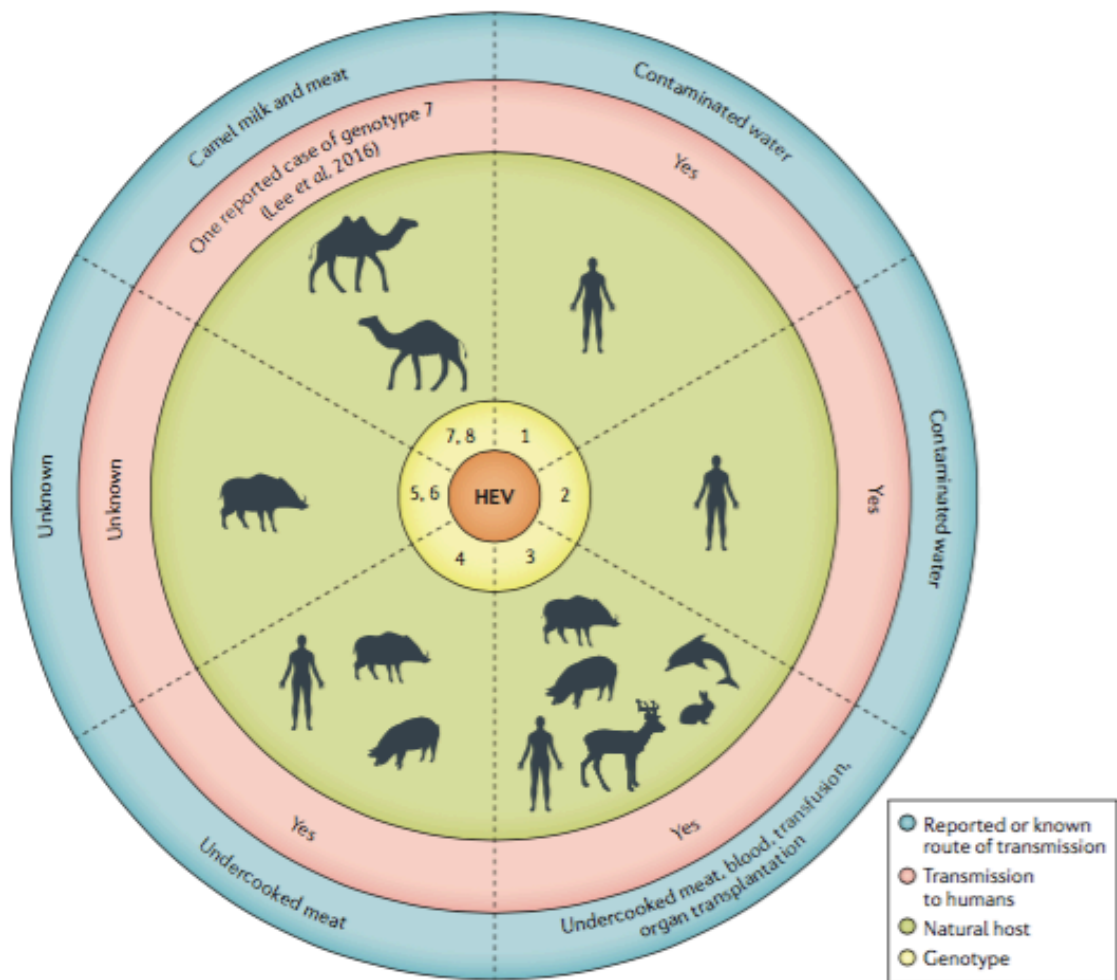


Figure 4 – Les différents hôtes de l'hépatite E (27)

Bien que les variants responsables d'infections chez l'homme appartiennent de manière prédominante aux *Orthohepevirus A*, d'autres variants semblent être responsables de contaminations humaines. Des souches de VHE appartenant au groupe des *Orthohepevirus C* de génotype 1 circulent chez le rat, et n'étaient jusqu'à présent pas considérées comme transmissibles à l'homme. Cette souche, hautement divergente des espèces de VHE-A, a été documentée récemment dans des cas d'infections humaines à Hong Kong (Chine). Les études estiment que le VHE-C1 serait responsable d'hépatites E humaines en Chine, pourrait atteindre l'immunodéprimé sous une forme chronique, et provoquer des manifestations extra-hépatiques. La fréquence et le mode de transmission à l'homme demandent encore à être étudiés. Il pourrait s'agir d'une transmission par contact direct avec des surfaces contaminées par le passage de rats infectés ou d'une transmission indirecte par la contamination d'eau ou de nourriture ingérée, mais il pourrait également s'agir d'une contamination par un hôte intermédiaire (42,43).

Tableau 1 - Taxonomie du virus de l'hépatite E (44)

| Famille | Genre | Espèces | Génotype | Hôte |
|--------------------|-----------------------|-------------------------|----------|--|
| <i>Hepeviridae</i> | <i>Orthohepevirus</i> | <i>Orthohepevirus A</i> | 1 | homme |
| | | | 2 | homme |
| | | | 3 | homme, cochon, sanglier, cerf, mangouste, lapin, chèvre, cheval, grand dauphin, mouton |
| | | | 4 | homme, cochon, sanglier, boeuf, vache, mouton, chèvre, yack |
| | | | 5 | sanglier |
| | | | 6 | sanglier |
| | | | 7 | chameau, dromadaire |
| | | | 8 | chameau |
| | <i>Piscihepevirus</i> | <i>Orthohepevirus B</i> | | poulet |
| | | <i>Orthohepevirus C</i> | C1 | rat, musaraigne |
| | | | C2 | furet, vison |
| | | <i>Orthohepevirus D</i> | | chauve-souris |
| | | <i>Piscihepevirus A</i> | | truite fardée |

Malgré une diversité génétique importante et la division en plusieurs génotypes, un seul sérotype est actuellement rapporté, ce qui simplifie les études sur la séroprévalence, le diagnostic et les recherches de vaccin (45).

3.2. Les différents sous-types

La diversité génétique du virus de l'hépatite E étant importante, la nomenclature des différents sous-types s'est avérée complexe (**Figure 5**). De nombreux arbres phylogénétiques ont été décrits, définissant les sous-types par homologie de séquences virales, mais utilisant des régions différentes du génome et des critères d'homologie différents. Bien que la région ORF1 du génome ait d'abord été utilisée, elle s'avère être l'une des régions les plus conservées du génome, minimisant la diversité génétique par rapport à ce qu'elle serait en réalité. La région ORF2, siège de mutations rapides permettant d'échapper au système immunitaire de l'hôte, a par la suite été préférée pour la réalisation d'arbres phylogénétiques, plus complexes que ceux réalisés grâce à la région ORF1. Les chercheurs ont finalement utilisé des arbres hybrides, à partir de ces deux méthodes, dont le plus complet reste celui réalisé par L. Lu *et al.* en 2006 (46). Cependant, la quantité d'arbres décrits selon les différentes méthodologies, et pour les différents génotypes, a créé une confusion dans la communauté scientifique. Depuis, le nombre de séquences complètes de génome connues a considérablement augmenté, approchant désormais les 300, et permet une classification plus fiable, basée sur les génomes complets (47).

La classification en différents génotypes et sous-types permet d'étudier les espèces hôtes et leur répartition géographique. Les souches les plus fréquentes en Europe et en France sont de sous-types 3f, 3c, puis 3e (48,49). La répartition est similaire dans les élevages porcins (50).

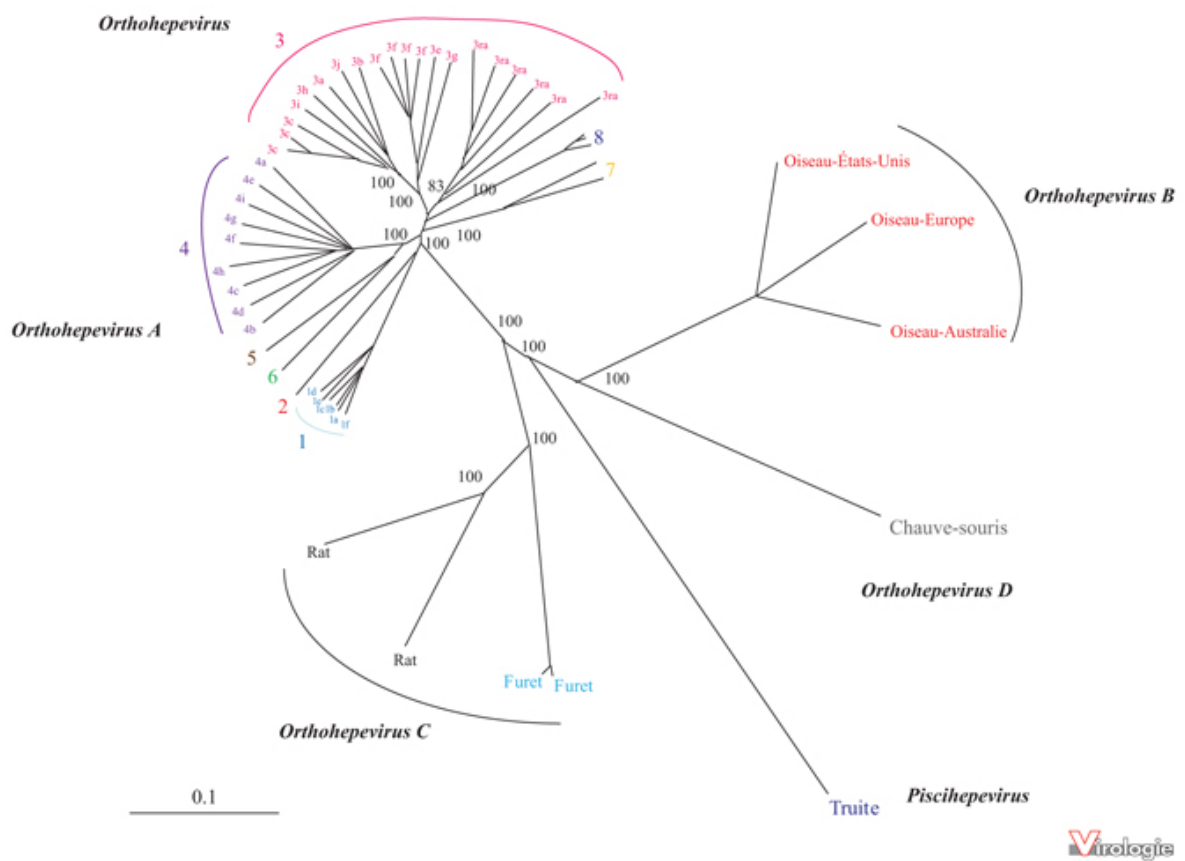


Figure 5 – Arbre phylogénétique du virus de l'hépatite E (26)

3.3. Notion de quasi-espèce virale

L'analyse moléculaire intra-patient de souches virales collectées au cours d'une même épidémie a démontré une hétérogénéité de la population virale, définissant ainsi des quasi-espèces virales. Des études ont démontré la capacité du virus à muter en quasi-espèces, et à acquérir de nouvelles capacités notamment durant une infection chronique (51,52). Cette caractéristique est également présente chez d'autres virus à ARN responsables d'infections aiguës tels que le VHA et le virus de la Dengue (53,54).

4. MODES DE TRANSMISSION ET RESERVOIRS

4.1. Dans les pays en voie de développement

4.1.1. Péril fécal

Le premier mode de transmission connu du VHE, et à ce jour le principal mode de transmission dans les pays en voie de développement est le péril fécal, c'est à dire la contamination oro-fécale par les VHE-1 et VHE-2. L'homme est l'unique réservoir de ces génotypes, qui peuvent être à l'origine de petits clusters comme de larges épidémies lorsque l'eau potable est contaminée. La transmission est provoquée par un manque d'assainissement et d'eau potable salubre du au traitement inadéquat des eaux usées. Les épidémies surviennent alors à la suite de fortes pluies, d'inondations, ou, plus rarement, en été lorsque le débit réduit d'eau dans les rivières conduit à une augmentation des contaminations fécales. En Afrique, des installations sanitaires insuffisantes ont été responsables d'épidémies dans les camps de réfugiés (33).

4.1.2. Transmission verticale

Le second mode de transmission des VHE-1 et VHE-2 dans les pays en voie de développement est la transmission verticale. Il s'agit de la transmission du virus de la mère au fœtus au cours de la grossesse (55). Dans ces pays, les génotypes 1 et 2 sont responsables d'hépatites fulminantes chez la femme enceinte, et le pronostic de la mère comme de l'enfant sont mauvais, particulièrement au cours du troisième trimestre grossesse. L'infection augmente les risques d'issues défavorables de grossesse, telles

qu'une fausse couche, un accouchement prématuré, une mortinaissance ou une mortalité périnatale. L'enfant à naître sera à risque d'acquérir lui aussi l'infection par le VHE, et de développer des complications : une hépatite ictérique ou anictérique, une hypoglycémie, ou encore un décès néonatal (56).

4.1.3. Autres modes de transmission

Il apparaît qu'il n'existe, pour le moment, pas de réservoir animal aux VHE-1 et VHE-2. Il est important de noter que, bien que les primates puissent être infectés par le VHE-1, aucune transmission zoonotique n'a été documentée (57). L'infection expérimentale de porcs par les génotypes 1 et 2 n'ayant eu par ailleurs aucun succès, ceux-ci ne semblent pas traverser la barrière de l'espèce (58).

Les virus transmis par les aliments (VHA, VHE), peuvent persister jusqu'à plusieurs mois dans les produits alimentaires ou dans l'environnement (surfaces inanimées, eau, sédiments, sols, mollusques), et la plupart d'entre eux sont plus résistants que les bactéries aux mesures de contrôles utilisées. Il y a trois principales sources de contaminations des aliments par un virus : la contamination par les eaux usées (les fèces humains), la contamination par une main infectée en contact avec les aliments, et les animaux infectés par le virus. La transmission alimentaire du VHE, bien que possible, n'a pas été documentée dans les pays en voie de développement. Cela pourrait entre autre s'expliquer par la difficulté à associer la maladie à la nourriture consommée des semaines plus tard. La transmission de personne à personne des VHE-1 et VHE-2, si elle existe, est extrêmement rare.

La transmission du VHE-1 au travers de la transfusion sanguine a été reportée en Inde (59).

4.2. Dans les pays développés

4.2.1. Transmission zoonotique

De nombreux cas d'infections autochtones diagnostiqués dans les pays industrialisés en l'absence de tout voyage en zone d'endémie ont permis de comprendre que différents modes de transmission existaient, selon les différentes régions du monde. Dans les pays industrialisés, où les VHE-3 et VHE-4 prédominent, il s'agit d'une zoonose : la transmission est entérique, à partir d'un animal réservoir. La contamination pourra alors être alimentaire, hydrique, ou par contact direct avec l'animal infecté (**Figure 6**). Le VHE est le seul virus hépatotrope possédant un réservoir animal à l'origine d'une transmission zoonotique (26).

Le porc et le sanglier en sont les principaux animaux réservoirs. Les VHE-3 et VHE-4 sont retrouvés de manière abondante chez les porcs domestiques dans le monde entier. Néanmoins, un large éventail d'espèces animales présentant de l'ARN du virus ou des anticorps à celui-ci a été documenté, faisant de ces animaux de potentielles sources d'exposition au virus. Parmi ceux-ci, des animaux sauvages comme le cerf, le chevreuil, la mangouste, le lapin, ainsi que certains animaux domestiques tels que la chèvre, le mouton, le buffle, le cheval de trait, le chat ou le chien (33,60).

Chez l'animal, l'infection est asymptomatique, mais il excrète le virus en grandes quantités dans ses fèces, ce qui contribue à propager le virus dans les troupeaux. Les études réalisées dans les fermes porcines montrent que le virus est extrêmement répandu à travers le monde, allant dans certains pays européens jusqu'à 100% de fermes contenant des animaux contaminés (61). Dans les élevages de porcs, le pic d'excrétion du virus dans les selles est observé lorsque les porcs ont entre trois et cinq mois d'âge (62).

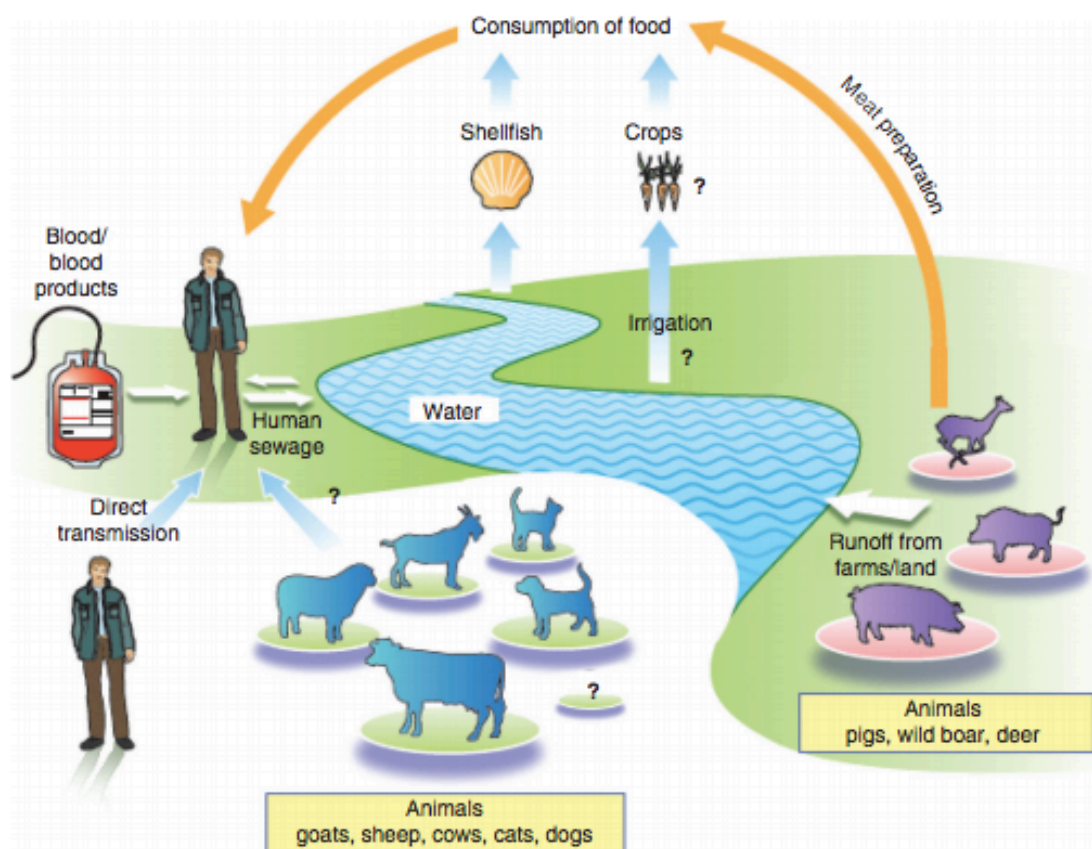


Figure 6 – Sources et modes de contamination de l'infection zoonotique par le virus de l'hépatite E (63)

4.2.1.1. Ingestion de viande contaminée

La transmission par ingestion de viande contaminée crue ou insuffisamment cuite, d'abord suspectée, est désormais documentée : des analyses génétiques réalisées en France, en Espagne et au Japon ont permis d'établir l'homologie entre les souches retrouvées chez l'homme infecté et celles de l'animal consommé ; analyses par la suite étayées par plusieurs études cas-témoin. Les principaux produits carnés concernés sont les viandes à base de foie cru de porc tels que les figatelli, saucisses fumées corses à base de foie de porc. Ainsi, 3 à 11% des produits de foie de porc entrant dans la chaîne agro-alimentaire dans les pays développés seraient positifs à l'ARN du virus (64). Une étude française estime la prévalence du virus dans les produits à base de foie de porc destinés à la consommation à 3% dans les foies séchés, contre 30% dans les figatelli. Les VHE-3 et VHE-4 sont aussi bien détectés l'un que l'autre dans la chaîne alimentaire. Toutefois, la détection d'ARN viral ne présage pas nécessairement de la présence de particules virales infectieuses. Des études ont alors montré que des porcs inoculés avec des homogénats de foies de porcs positifs à l'ARN du VHE, ont bien été infectés par la suite (65). De la même manière, le VHE a été cultivé avec succès dans des lignées de cellules humaines à partir d'extraits de figatelli (66) ou de foie cru de porc (67), confirmant que la consommation de ce type de produits constitue une voie d'exposition au virus infectieux (68).

Les habitudes alimentaires sont donc un réel facteur de risque pour les infections autochtones au VHE. Une étude allemande rapporte que la séroprévalence du virus chez les donneurs de sang mangeant de la viande serait estimée à 20,5%, alors qu'elle ne serait que de 12,4% chez les donneurs de sang végétariens (69). A l'instar de l'Allemagne, où la consommation de viande de sanglier et d'abats a été associée à l'infection par le VHE (70), la France a établi un lien direct entre la séroprévalence de l'infection au VHE et la consommation de viande de porc, de saucisses de foie de porc, la viande de gibier et les abats (48). Les taux de contamination élevés observés dans le sud de la France pourraient trouver une explication dans les habitudes alimentaires de la région, où il est courant de manger des saucisses de foie de porc crues ou peu cuites, comme il est coutume en Corse avec les figatelli (71).

Bien que les produits carnés soient généralement proposés comme des produits nécessitant une cuisson avant d'être consommés, ils sont souvent ingérés crus ou insuffisamment cuits, et deviennent donc une source de contamination (60). Les figatelli,

par exemple, ne subissent qu'un simple fumage de quelques jours avant d'être commercialisés, ce qui ne suffit pas à inactiver le virus. Pourtant, les figatelli ne sont généralement pas cuits par le consommateur avant dégustation (72). Une cuisson « à cœur » de la viande porcine et du gibier permettrait d'éviter cette contamination : le VHE reste infectieux après 1 heure de cuisson à 56°C, tandis qu'une cuisson de 20 minutes à 71°C suffirait à inactiver le virus (32,73). Des températures de cuisson équivalant à une cuisson saignante ou médium à saignante sont insuffisantes pour inactiver le virus : il est fortement recommandé de cuire les aliments de manière uniforme et complète. Des mesures d'hygiène appropriées telles qu'un lavage des mains fréquent, et le lavage du plan de travail lors de la manipulation de viande crue permettraient en outre de prévenir les risques de transmission.

Par ailleurs, les VHE-3 et VHE-4 ont été retrouvés dans le lait de vaches infectées par le virus. Le gavage de macaques rhésus par le lait contaminé cru, mais également pasteurisé, a entraîné une infection active. Une courte période d'ébullition, contrairement à la pasteurisation, a permis d'inactiver complètement le VHE (74).

4.2.1.2. Contact direct avec les animaux

Les études de séroprévalence ont montré que le contact direct avec un animal réservoir infecté était un facteur de risque pour l'exposition au VHE. Selon une étude française, le VHE circulerait dans 65% des élevages de porcs et un tiers des porcs en âge d'être abattus seraient séropositifs au virus. Lors de l'étude, 4 % des foies prélevés contenaient l'ARN du virus. Les chiffres attestent également qu'un quart des élevages avait au moins un foie positif dans l'élevage (50).

Lors de l'analyse du profil des sujets immunisés, on remarque que la séroprévalence est plus élevée chez les employés des élevages porcins (44%) et les forestiers (36%), que dans une population témoin (26%). Elle est également plus élevée chez les vétérinaires porcins (19,6%) que dans la population témoin de la même région (8,6%) (71). Les facteurs de risques associés à la séropositivité au VHE chez les forestiers et éleveurs porcins étaient le nombre d'années travaillées à la ferme (29% de séropositivité pour les éleveurs travaillant depuis moins de 14 ans, contre 58,8% pour les éleveurs en fonction depuis plus de 24 ans), le non-port des gants au travail (48,5% de séropositivité chez les non-porteurs de gants contre 34% chez les porteurs de gants), ainsi que le non-port de

bottes au travail. D'autres facteurs de risque chez le travailleur forestier, tels que le fait de résider dans le sud et la consommation de saucisses de foie de porc, étaient corrélés à une séroprévalence plus élevée (71). En conclusion, une séroprévalence du VHE plus élevée est observée chez les personnels exposés, tels que les vétérinaires, éleveurs, chasseurs et bouchers, mais peut-être prévenue par le port de gants chez le personnel exposé, et le port de bottes au travail.

4.2.1.3. Ingestion d'aliments contaminés par l'environnement

La contamination de l'environnement par des souches zoonotiques pourrait également jouer un rôle dans la contamination alimentaire des pays développés. L'ARN du VHE a été retrouvé directement dans l'environnement, et notamment dans les eaux usées et les lisiers de porcs à divers endroits dans le monde (75). Les animaux infectés, qu'ils soient sauvages ou d'élevage, peuvent contaminer les cours d'eau, et ainsi provoquer une accumulation du virus dans les fruits, les légumes, les mollusques et les crustacés. Des aliments non carnés peuvent donc être à l'origine d'une transmission alimentaire du virus. Cette contamination est provoquée par le ruissèlement et le traitement insuffisant des eaux usées de porcheries, ou par l'utilisation de fumier comme engrais, qui entraînent la contamination des eaux de surface voisines : l'ARN du virus a été détecté dans les eaux de surface à proximité de fermes porcines (76). Les souches virales retrouvées chez les cas autochtones comme chez le porc, sont identiques aux souches retrouvées dans les rivières et eaux de mers (77). L'inoculation expérimentale de ces déchets à des porcs a permis de montrer leur infectiosité (78).

En Europe, le matériel génétique du virus a été retrouvé à différents niveaux : dans les lisiers, les eaux usées et les eaux de surface comprenant les eaux de rivière et les eaux de mer, contaminant ainsi les coquillages, fruits de mers et mollusques (79,80). Les eaux de surface se jetant dans les estuaires, principal lieu d'élevage des huîtres, celles-ci sont également à risque d'être contaminées. Dans la population, la consommation de fruits de mer (notamment d'huîtres) a été associée à une augmentation de la séroprévalence des IgG anti-VHE (60). Les fruits de mer contaminés ont déjà été responsables d'épidémies de VHE, comme l'épidémie survenue sur un bateau de croisière en Grande-Bretagne après la consommation de moules contaminées (81).

D'autres aliments, irrigués par les eaux de surface, peuvent accumuler le virus. Celui-ci est notamment retrouvé sur les salades, les fruits rouges, les framboises, les épices (64)... Afin de prévenir la contamination des eaux et cultures, il est important que les déchets porcins soient éliminés avec soin, et que l'utilisation du purin de porc comme engrais soit contrôlée.

4.2.1.4. Transmission hydrique

La transmission hydrique du virus par ingestion directe d'eau contaminée serait, en moindre mesure, responsable d'infections au VHE. En France, la surveillance des virus entériques dans les eaux usées a permis de déterminer la circulation majoritaire du génotype 3. Cette distribution a été établie sur des échantillons bruts : dans les échantillons d'eaux usées traitées, le VHE n'a jamais été détecté (82). Une méta-analyse récente estime que les facteurs environnementaux joueraient un rôle non négligeable dans les infections humaines, et que l'exposition à l'environnement serait un facteur de risque indépendant pour prédire la séropositivité (83).

J. Mansuy *et al.* corroborent que les habitudes alimentaires ne peuvent pas expliquer à elles seules l'exposition au virus, et que l'eau contaminée contribuerait à l'épidémiologie du VHE en France. L'étude, menée chez les donneurs de sang en France, montre que la séroprévalence aux anticorps anti-VHE est plus élevée dans la population privilégiant l'eau du robinet à l'eau en bouteille (60). Cela pourrait en partie s'expliquer par le fait qu'en France, les eaux en bouteilles proviennent de sources enfouies à des centaines de mètres sous la roche, ce qui préserverait l'eau de toute contamination virale, sauf en cas d'accident. Bien que l'eau du robinet soit propre à la consommation en France, l'eau non traitée qui coule à la surface peut être exposée à certains contaminants, dont le VHE (60). En Chine, une épidémie de VHE-4 serait survenue dans une maison de retraite par consommation d'eau du robinet contaminée (84).

4.2.1.5. Autres transmissions zoonotiques

Il est important de noter que les VHE-3 et VHE-4 ne sont pas les seules souches à provoquer des infections zoonotiques. Le VHE du lapin, provoqué par une souche très proche du VHE-3, circule en Chine, aux Etats-Unis et en Europe. En France, la comparaison de séquences a permis d'identifier des souches de VHE du lapin infectant l'homme, affirmant son caractère zoonotique (85,86). Par ailleurs, la consommation de

viande et de lait de chameau infecté par VHE-7 a provoqué chez un individu immunodéprimé une hépatite E sévère (41).

4.2.2. Transmission transfusionnelle

Le dernier mode de transmission connu à ce jour est la transmission transfusionnelle, considérée comme une transmission iatrogénique. Celle-ci reste cependant moins commune que les autres voies de transmissions. La contamination est interhumaine, à travers le sang infecté ou les produits sanguins, notamment par le biais de transfusions sanguines. La transmission du VHE par voie transfusionnelle a été documentée dans de nombreux pays européens pour le VHE-3, en Chine avec les VHE-1 et VHE-4, mais également au Japon avec les VHE-3 et VHE-4 (87–89). La prévalence des anticorps au VHE et la fréquence des virémies au VHE chez les donneurs de sang dans les pays industrialisés, largement sous-estimée, a permis de montrer que l'infection au VHE était courante dans la population générale. En France, la séroprévalence des IgG anti-VHE est de 22,4% chez les donneurs de sang (60). Le risque de transmission transfusionnelle y est particulièrement élevé, puisque la virémie au VHE est retrouvée dans un don de sang sur 2 218 (90). La plupart des transmissions iatrogéniques sont asymptomatiques, et seuls quelques patients développeront une hépatite E symptomatique. Enfin, seuls les patients immunodéprimés, représentant le groupe le plus important de patients receveurs, sont à risque de développer une hépatite E chronique à VHE-3 ou VHE-4. L'impact reste toutefois discutable aujourd'hui, puisqu'au Royaume-Uni par exemple, seuls 42% des receveurs de produits contaminés seraient infectés, avec une morbidité non significative (91). En France, l'ARN du VHE est désormais recherché dans les dons de sang afin de palier à la contamination transfusionnelle des populations à risque.

4.2.3. Autres modes de transmission

Concernant une transmission sexuelle du virus, trop peu de données sont disponibles pour pouvoir confirmer ou infirmer un lien de causalité. Il n'y a à ce jour aucune preuve d'une possible transmission du VHE par contact sexuel.

5. RESISTANCE A L'ENVIRONNEMENT

Comme les virus non enveloppés, le virus de l'hépatite E est un virus relativement résistant dans le milieu extérieur. Bien que sa durée de vie dans l'environnement reste inconnue (92), des particules infectieuses ont été conservées jusqu'à 28 jours par stockage à température ambiante (93). Les particules sont capables de résister à l'acidité gastrique une fois ingérée, et aux sels biliaires au moment de l'excrétion. C'est de cette façon qu'elles sont retrouvées dans les eaux usées.

Les tests *in vitro* ont permis de détecter une sensibilité à la chaleur : à 120°, l'autoclavage détruit complètement le virus. Le virus est également sensible aux désinfectants utilisés dans l'inactivation de virus entériques tels que l'hypochlorite de sodium dans le traitement de l'eau ou le glutaraldéhyde dans la désinfection des surfaces. La présence de matières organique diminue néanmoins l'efficacité de ces derniers. Plusieurs cas d'épidémie d'hépatite E, résultats d'une mauvaise chloration, confortent l'hypothèse qu'un traitement au chlore protège contre l'hépatite E (92). Si le chlore permet d'inactiver le virus, le manque de données ne permet pas d'établir si les milieux chlorés ne peuvent pas être réinfectés par le virus (60).

Concernant sa conservation, le virus de l'hépatite E semble moins résistant que le virus de l'hépatite A aux variations de température, et doit donc être conservé à -80°C. L'amplification génique permet sa détection plus de dix ans après une collecte conservée à -20°C (40).

III. CYCLE DE REPLICATION ET MODELES ANIMAUX

Le virus de l'hépatite E est un virus non-cytopathique : il n'entraîne pas de changement pathologique dans les cellules qu'il infecte. C'est la force de la réponse immunitaire de l'hôte qui déterminera l'issue de l'infection aiguë par le VHE.

Lors de l'infection, le virus se réplique d'abord dans les entérocytes : l'intestin serait alors le site initial de l'infection et d'amplification virale (94). Les particules quasi-enveloppées sont ensuite transportées par le système vasculaire avant d'atteindre le foie par la veine porte, où il infecte les hépatocytes. Le virus se multiplie ensuite dans le foie, répliquant son génome dans le cytoplasme des hépatocytes. Les virus néoformés sont relargués dans les canaux biliaires, avant d'être excrété dans les selles. La réplication virale dans le foie est détectable environ sept jours après la transmission du virus. Le pourcentage d'hépatocytes infectés n'est à ce jour pas connu. Bien que le VHE soit un virus hépatotrope, des études récentes ont permis de montrer qu'il pouvait également se répliquer dans d'autres tissus, tels que le tractus gastro-intestinal, le rein, le système nerveux central et le placenta. Enfin, le patient excrètera les virions infectieux dans les selles et l'urine. Une fois l'infection terminée, le patient aura développé une immunité contre le virus. Une réinfection ultérieure par le virus ne peut être exclue, mais la probabilité qu'elle soit symptomatique sera alors beaucoup plus faible (33). La réplication est cytoplasmique et il n'existe pas de forme de latence (32).

1. CYCLE DE RÉPLICATION

Le site de réplication principal du VHE est le foie. Cependant, des brins négatifs d'ARN du virus, qui sont des intermédiaires de la réplication, ont pu être retrouvés dans différents tissus tels que l'intestin grêle, le colon, et les ganglions lymphatiques lors d'études réalisées sur le porc : cela pourrait suggérer une première réplication dans le tractus intestinal, avant d'atteindre le foie par voie hématogène (26).

L'entrée du virus débute par son interaction avec les protéoglycanes à héparane sulfate exposés à la surface des cellules cibles (**Figure 7**). Une cascade d'évènement permet ensuite l'entrée du virus dans la cellule : une endocytose dépendante de la clathrine, impliquant la dynamine-2, le cholestérol membranaire et le remodelage du cytosquelette.

L'entrée de la forme quasi-enveloppée du virus nécessite une étape d'acidification des endoso-lysosomes afin de permettre la dégradation des lipides. Ensuite, une étape de décapsidation précède l'étape de la réplication du virus dans le cytoplasme. Le brin d'ARN positif est traduit à partir de la coiffe en protéine non structurale ORF1, et la polymérase virale synthétise le brin d'ARN négatif qui servira de matrice pour la synthèse de l'ARN génomique et sous-génomique, permettant la traduction des protéines ORF2 et ORF3. La protéine de capside non glycosylée permettra l'encapsidation de l'ARN génomique. Une autre forme sera glycosylée dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi, puis sera sécrétée sous forme libre, non infectieuse. Le VHE sera libéré hors de la cellule par exocytose grâce à l'interaction d'ORF3 avec Tsg101, permettant le bourgeonnement de nouvelles particules virales dans les corps multivésiculaires. Les particules sont ensuite libérées dans le sang, ou dans la bile, sous forme associée à des lipides : il s'agit du virus quasi-enveloppé. Les sels biliars et les enzymes digestives détruiront la membrane exosomale par leurs propriétés détergentes, conduisant à l'excrétion du virus sous forme nue dans les selles du patient (26).

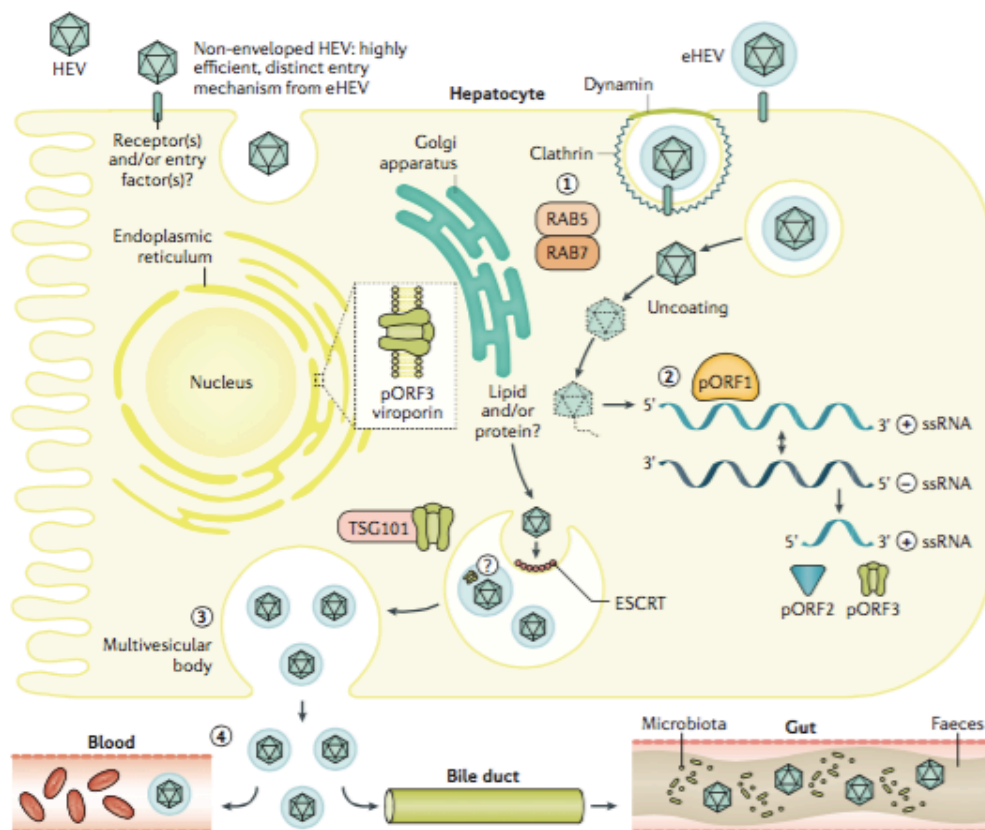


Figure 7 – Cycle de multiplication du virus de l'hépatite E (27)

2. CULTURE CELLULAIRE *IN VITRO*

Le VHE a été très difficile à mettre en culture *in vitro* en raison d'un très faible niveau de réplication. Les premières cultures *in vitro* ont été mises au point grâce à divers types de cellules, notamment des hépatocytes primaires de macaques, des cellules d'hépatome humain HepG2, des cellules d'adénocarcinome pulmonaire A549 et des cellules rénales primaires simiennes. Le développement de cultures cellulaires *in vitro* a pu être réalisé par l'identification de lignées cellulaires compatibles, mais surtout grâce à l'isolement de souches spécifiques avec une capacité de réplication améliorée *in vitro* (95).

3. MODELES ANIMAUX

L'utilisation de modèles animaux appropriés au VHE est indispensable dans la compréhension de la pathogénèse du virus. Ils s'avèrent essentiels pour l'étude de la réponse immunitaire induite par le virus, l'étude de la maladie, ou le test des nouvelles thérapeutiques antivirales. Le modèle idéal devrait être pleinement immunocompétent, et capable de diversifier le virus. Afin d'être reproductible, le modèle doit être peu cher, facile à reproduire, et maniable. A ce jour, il n'existe pas encore de modèle de ce type (27).

Trois possibilités se présentent alors : utiliser des modèles qui supportent naturellement une infection par le VHE, rendre l'environnement d'une espèce qui n'est pas infectée naturellement par le virus plus sensible, ou adapter génétiquement le VHE pour lui permettre de passer la barrière d'espèce (27). Actuellement, des modèles tels que le primate non-humain, le porc, le lapin, ou encore les murins sont utilisés (**Figure 8**).

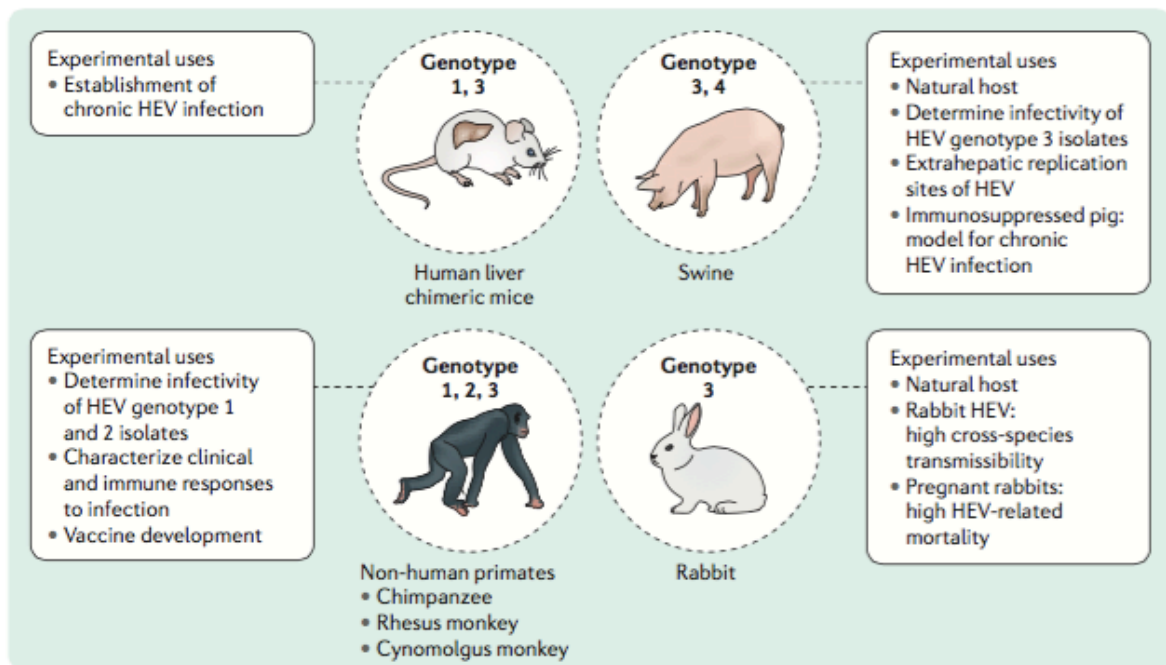


Figure 8 – Modèles animaux expérimentaux utilisés dans l'étude du VHE-A (27)

3.1. Primates non-humains

Les primates non-humains ne sont pas des hôtes naturels du virus. Cependant, ils sont susceptibles d'être infectés expérimentalement par les génotypes 1, 2, 3 et 4 et sont principalement utilisés dans l'étude des VHE-1 et VHE-2. Parmi les primates, le macaque et le singe cynomolgus sont particulièrement utilisés. Les primates non-humains infectés développent une réponse clinique similaire à certaines caractéristiques retrouvées chez l'homme, et la réponse immunitaire anti-VHE est semblable à celle de l'homme. De nombreuses découvertes ont pu être faites chez le primate : l'étude sur les changements du transcriptome associés à l'infection, la mesure de la durée de l'excrétion virale dans les selles, la nécessité de la capside dans l'infectivité du virus (chez le chimpanzé), et le franchissement de la barrière d'espèce du VHE porcin (chez le chimpanzé et le macaque rhesus). Les modèles primates (macaque rhesus et cynomolgus) ont également été utilisés dans les tests d'efficacité des vaccins dérivés de la protéine ORF2. L'infection expérimentale de ces animaux se fait principalement par voie intraveineuse. L'inoculation par voie orale est possible, mais nécessite des doses beaucoup plus importantes pour établir une infection active au virus, et celle-ci a échoué dans de nombreuses études. L'utilisation *in vivo* de modèles primates reste cependant limitée et la reproduction de la mortalité

associée au VHE lors de la grossesse n'a pas abouti dans ce modèle. Enfin, les primates sont des modèles coûteux, et leur utilisation soulève actuellement des préoccupations d'ordre éthique (27).

3.2. Porc

Caractérisée aux Etats-Unis en 1997, la souche porcine du VHE a été la première souche animale découverte. Le porc, réservoir naturel des VHE-3 et VHE-4, ne peut être infecté que par ces deux génotypes. Expérimentalement, les porcs sont infectés par des souches porcines ou humaines de VHE par inoculation intraveineuse, l'inoculation par voie orale n'étant pas toujours concluante. Les souches d'autres animaux, tels que le lapin, ont montré un possible franchissement de la barrière d'espèce en infectant le porc. L'infection chez le porc est généralement asymptomatique, mais les porcs semblent développer des lésions hépatiques plus importantes lorsqu'ils sont infectés par le VHE-3 humain, que par le VHE-3 porcin. Le modèle porcin a notamment permis l'étude des répliquations extra-hépatiques du VHE. Récemment, un modèle porcin reproduisant une infection chronique au VHE-3 a été établi, par administration de traitements immunosuppresseurs chez le porc (27).

3.3. Lapin

Le lapin est un hôte naturel du virus. C'est un modèle intéressant pour l'étude du VHE, puisque le génome de la souche du lapin est relativement similaire au génome du VHE-3 (96). La souche du lapin a déjà été retrouvée en France dans des cas isolés chez l'homme, suggérant une transmission zoonotique (86). Le lapin présenterait un haut potentiel de transmission inter-espèces démontré par l'infection expérimentale de porcs et de singes cynomolgus par des souches lapines du VHE. Le lapin a également pu être infecté expérimentalement par le VHE-4 humain, lorsque celui-ci est inoculé par voie intraveineuse (97), et par le VHE-3 d'origine porcine (98). Le lapin, comme le porc, a permis d'identifier des sites de répliquaison extra-hépatique du virus et pourrait être un modèle de l'infection chronique au VHE. En outre, lors de la gestation, les lapines ont montré un taux de mortalité plus élevé associé au VHE. En considérant la petite taille de l'animal, et le potentiel de transmission des souches de lapin à l'homme, le lapin pourrait être un modèle très intéressant dans l'étude de la pathogénèse du VHE. Un modèle lapin

mimant l'infection naturelle au VHE-3 serait particulièrement utile. Toutefois, l'infection du lapin par le VHE-3 humain, bien qu'ayant abouti à une séroconversion, n'a pas montré de réplication virale, ni de relargage du virus dans les selles (97).

3.4. Murins

La plupart des pathogènes humains n'infectent pas les modèles murins naturellement, à cause de la divergence qui s'est créée au cours de l'évolution. Pour utiliser la souris comme modèle dans l'étude des agents infectieux spécifiques à l'homme, les souris doivent être génétiquement modifiées (99). L'infection expérimentale de souris chimériques à foie humain par le VHE-1 et VHE-3 a entraîné une infection robuste (100). Les hépatocytes de ces souris sont remplacés par des hépatocytes humains, ce qui ne peut être fait qu'après induction de lésions hépatiques. Un modèle de souris humanisées avait déjà été utilisé auparavant pour étudier d'autres pathogènes hépatotropes, tels que le VHC, le VHB et le VHD (96).

IV. EPIDEMIOLOGIE

1. L'HEPATITE E DANS LE MONDE

L'hépatite E est présente dans toutes les régions du monde. Responsable de larges épidémies en Asie et en Afrique dans la deuxième moitié du XX^{ème} siècle, elle était considérée, jusque dans les années 2000, comme une infection des pays en voie de développement. Les cas diagnostiqués dans les pays industrialisés étaient alors considérés comme des cas importés. L'épidémiologie de l'infection par le VHE apparaît plus complexe que ce qui était pensé initialement : elle inclut deux profils épidémiologiques distincts, possédant chacun des caractéristiques différentes, en fonction de la fréquence des maladies cliniques, et du génotype du VHE circulant. D'une part, une fréquence de maladie élevée causée par l'infection par les génotypes 1 et 2 du virus. D'autre part, la rareté des maladies causées par les génotypes 3 et 4 du virus. Le premier profil est plus fréquent dans les pays à faibles revenus, où la contamination des sources d'approvisionnement en eau de consommation et l'absence d'installations sanitaires adéquates sont courantes, tandis que le deuxième profil concerne les pays à revenus élevés. Selon le rapport de la WHO, un tiers de la population mondiale, soit plus de deux milliards de personnes, vivrait dans une zone où le VHE est endémique, et serait à risque d'infection (101).

1.1. Dans les pays en voie de développement

L'hépatite E est hautement endémique dans plusieurs régions d'Asie (Asie du sud, Asie centrale et Asie du sud-est), d'Afrique, au Moyen-Orient et au Mexique. Les génotypes 1 et 2 sont prédominants dans les pays en voie de développement, mais le VHE-1 est le plus répandu, le VHE-2 se limitant à l'Afrique et au Mexique. Ils sont responsables de larges épidémies d'origine hydrique (**Figure 9**). Chaque année, les VHE-1 et VHE-2 seraient responsables de 20,1 millions de nouvelles infections en Asie et en Afrique. Parmi ces cas, 3,4 millions se traduiraient par une infection symptomatique aiguë, et 70 000 par un décès des suites d'une insuffisance hépatique aiguë, ainsi que 3 000 mortinaissances (102). La caractéristique principale des épidémies ou des endémies liées aux VHE-1 et VHE-2 dans les pays en voie de développement est l'incidence élevée et la gravité de la maladie chez la femme enceinte, sujette à la survenue d'hépatites fulminantes (27,33).

Dans les régions hautement endémiques, les maladies associées aux VHE-1 et VHE-2 surviennent en épidémies, à la suite d'une contamination de l'eau potable, souvent provoquée par de fortes pluies ou inondations. Certaines épidémies surviennent en été, la réduction du débit de l'eau dans les rivières entraînant l'augmentation de la contamination fécale. En Asie, beaucoup d'épidémies sont associées à la saison des moussons, les inondations augmentant le risque de contamination de l'eau. En Inde, les infections surviennent majoritairement d'avril à septembre, ce qui suggère une susceptibilité aux variations saisonnières (103). En Afrique, certaines épidémies sont survenues dans les camps de réfugiés, où les installations d'assainissement et d'hygiène de l'eau sont limitées.

Les épidémies sont de magnitude variable, pouvant passer de petits clusters à de larges épidémies, affectant plusieurs centaines à plusieurs milliers de personnes et dont le taux d'attaque peut atteindre 15%. Généralement courtes et unimodales, certaines épidémies, devenues multimodales, ont duré jusqu'à plusieurs mois. Outre les épidémies, une importante proportion de formes sporadiques d'hépatites aiguës peut également survenir (33). La maladie se déclare alors communément par une hépatite aiguë ictérique, auto-limitative de quelques semaines, que l'on ne peut distinguer des autres virus hépatotropes. Certains individus développeront une forme plus longue avec des manifestations cholestatiques. Certaines formes peuvent également être subaiguës. Enfin, chez certains patients, et particulièrement les femmes enceintes, la maladie pourra être particulièrement sévère et provoquer une hépatite fulminante. De manière générale, et aussi bien lors d'épidémies que lors de cas sporadiques, les catégories de population les plus touchées sont les adolescents et les jeunes adultes, plus souvent de sexe masculin avec un ratio de 3:1. Les enfants sont plus sujets à développer une infection asymptomatique (33).

La plupart des pays d'Asie et d'Afrique présentent une séroprévalence d'une exposition passée au VHE comprise entre 10 et 40% (33). La séroprévalence moyenne des IgG sur chaque continent est de 21,76% en Afrique, et de 15,80% en Asie. Elle est estimée à 3,09% et 1,86% pour les IgM, respectivement (104). L'exposition au VHE est alors moins importante que celle des autres pathogènes entériques tels que le VHA et *Helicobacter pylori*, ce qui paraît surprenant, particulièrement dans des régions comme l'Inde où l'infection par le VHE est fréquente. Une des explications pourrait être la disparition progressive des anticorps anti-VHE (33). La multiplicité des pratiques culturelles, des habitudes alimentaires, et l'écart de développement entre les pays au sein

de chacun de ces continents, se traduisent par une forte hétérogénéité de la répartition géographique du VHE (105).

En Amérique latine, le Mexique est le seul pays où le VHE-2 est prédominant (**Figure 10**). Le VHE-2 est endémique, et sa prévalence dans la population est estimée entre 10 et 36% (106). Le virus a néanmoins été retrouvé chez le porc dans l'ensemble du pays avec une prévalence estimée à 59,4%, allant même jusqu'à 86,6% dans le nord du pays (107). Dans tous les autres pays d'Amérique latine, le VHE-3 est prédominant, et retrouvé chez l'homme comme chez le porc, bien que de petites épidémies isolées soient parfois imputables au VHE-1. Entre 2005 et 2015, la séroprévalence du virus dans les pays d'Amérique latine a augmenté : la séroprévalence la plus haute serait observée au Chili et au Nicaragua avec 12%, tandis qu'elle serait de 4,2% au Brésil et 1% aux Caraïbes (106).

Dans certaines régions auparavant considérées comme endémiques au génotype 1, telles que le Népal, la Thaïlande et l'Afrique du Sud, des données très récentes montrent que la consommation de viande de porc est associée à une séropositivité aux anticorps du VHE. En Thaïlande, le génotype 3 a été retrouvé chez le porc, ainsi que dans les produits issus du porc. La séroprévalence du virus dans le centre du pays, région à prédominance bouddhiste, est estimée à 37,3%, tandis que celle-ci est estimée à 8,9% dans le sud de la Thaïlande, à prédominance musulmane (108). Au Népal, alors que de fréquentes épidémies de VHE-1 surviennent régulièrement dans le pays, certaines études récentes ont établi un lien entre la consommation de viande de porc et la séropositivité au VHE (109). De la même manière, l'Indonésie présente désormais les VHE-3 et VHE-4 sur son territoire (105).

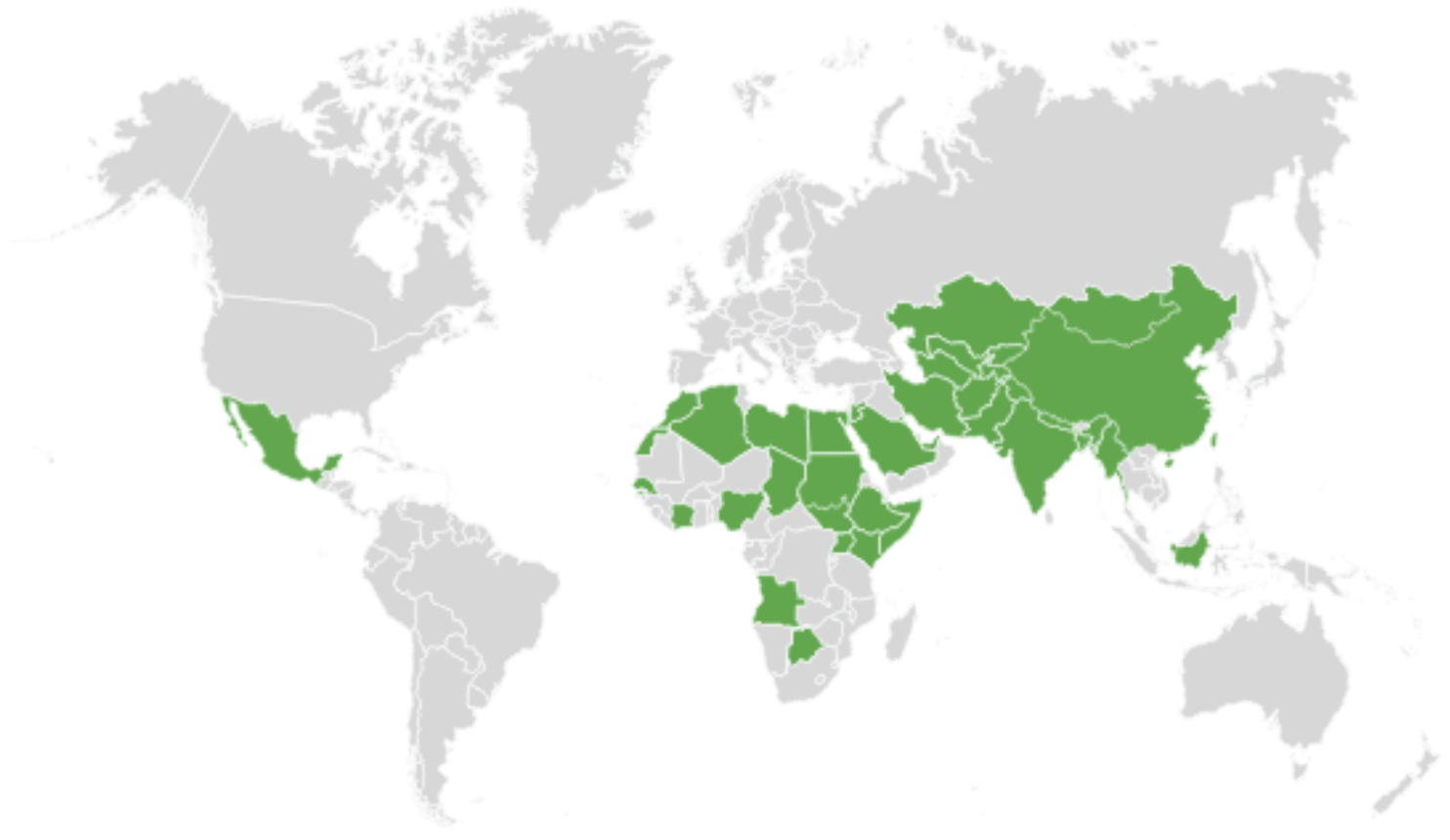


Figure 9 – Les régions géographiques où l'hépatite E d'origine hydrique est fréquente et qui sont les plus exposées aux épidémies (en vert) (92)

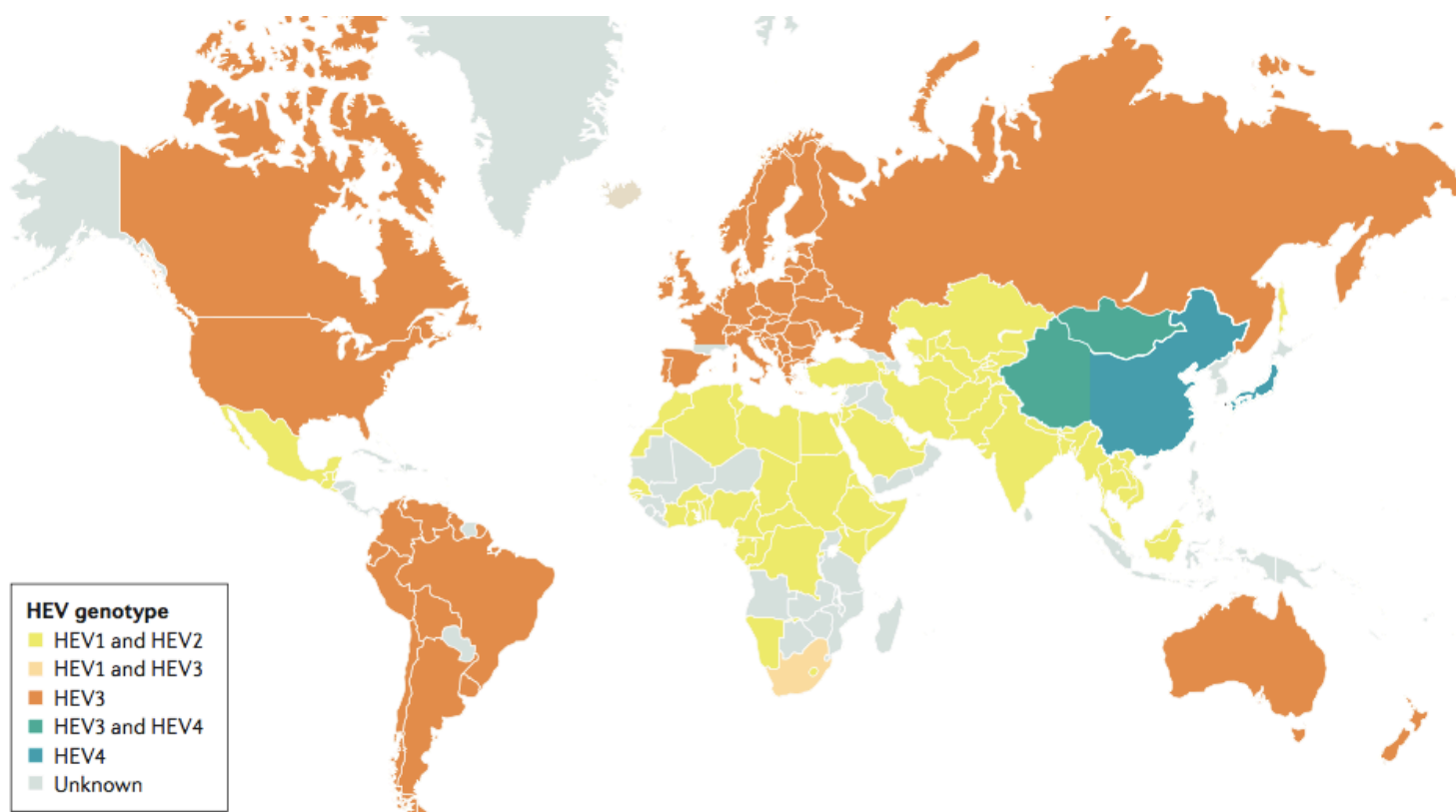


Figure 10 – Répartition des génotypes du virus de l'hépatite E dans le monde (33)

1.2. Dans les pays développés

L'hépatite E dans les pays industrialisés est principalement due au VHE-3. Ce dernier a une répartition mondiale, tandis que le VHE-4 circule surtout en Asie (Japon, Corée, Chine, Taiwan). Les VHE-3 et VHE-4 sont responsables d'infections le plus souvent asymptomatiques ou pauci-symptomatiques, auto-résolutives, conditionnant le sous-diagnostic de l'infection par le VHE dans les pays riches. Toutes les infections par VHE-1 en Europe et aux Etats-Unis sont des infections importées de pays où il est endémique.

1.2.1. Hors Europe

Dans les pays à hauts revenus d'Asie tels que le Japon, la Corée du Sud, Taiwan ou Hong-Kong, le modèle rejoint celui des pays développés, et les VHE-3 et VHE-4 sont responsables d'infections zoonotiques. Au Japon, le VHE-4 est endémique, et les génotypes 3 et 4 circulent chez le porc et le cerf. L'émergence de cas d'hépatites aiguës causées par une souche de VHE-3f, principalement retrouvée en Europe, chez des patients japonais sans historique de voyage, pourrait être une conséquence de l'importation massive de viande de porc depuis l'Europe (110). La Chine, au travers de son émergence, est passée d'un modèle de forte endémicité responsable des plus larges épidémies de VHE-1 dans les années 1980, à un modèle de faible endémicité avec des cas sporadiques d'infections au VHE-4. Le VHE-4 est retrouvé dans les élevages de porcs locaux. L'amélioration des conditions d'assainissement est probablement une des raisons de cette transition (111).

Aux Etats-Unis, le virus est moins prévalent qu'en Europe : une immunité est détectée à hauteur de 9% dans la population (104). Un tel écart par rapport à l'Europe pourrait s'expliquer par des habitudes alimentaires différentes et une consommation de viande de gibier et d'abats beaucoup moins courante aux Etats-Unis. De plus, les Etats-Unis ne possèdent pas de tests approuvés par la FDA, et manquent de données sur l'hépatite E (33).

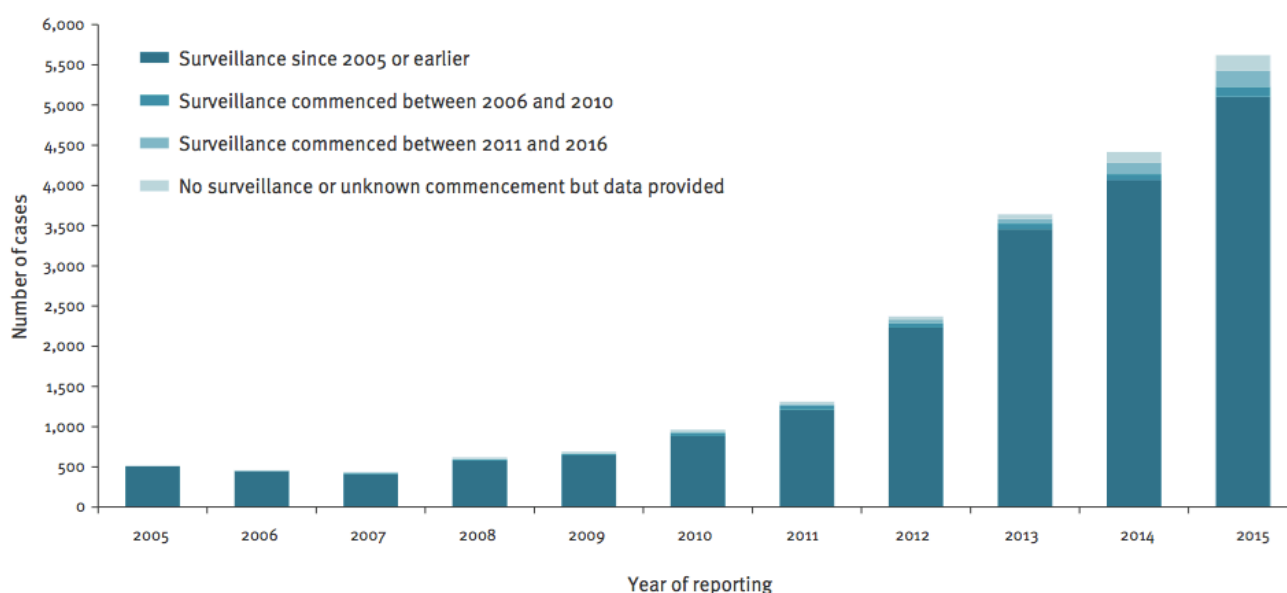
1.2.2. En Europe

En Europe, le virus est considéré comme endémique dans plusieurs pays tels que la France, l'Allemagne, la Belgique, les Pays-Bas, le Luxembourg et l'Angleterre. Le VHE-3 est prédominant, mais les sous-types diffèrent selon les pays. De manière globale, 10 à 30% de la population aurait été infectée par le VHE au cours de sa vie. La détection du VHE chez 77% des patients présentant des symptômes d'hépatite aiguë, suggère que le virus occupe une place considérable dans les principales causes de morbidité hépatique dans les pays européens (112).

Les études de séroprévalence des IgG anti-VHE dans la population réalisées entre 2003 et 2015 dans les pays européens corroborent une forte exposition au VHE, contrastant avec le faible taux de cas d'hépatites E clinique qui y sont rapportés : cela semble correspondre au caractère asymptomatique, et/ou non reconnu des infections au VHE en Europe (83). Les estimations de séroprévalence recueillies témoignent d'une forte hétérogénéité dans les résultats des études ainsi que dans la répartition du virus, avec des estimations variant de 0,6% à 52,5% ; le taux le plus important étant retrouvé en France, dans les Midi-Pyrénées. L'exposition au virus varie d'un pays européen à l'autre, mais également au sein d'un même de certains pays. De manière globale, plus de 21 000 cas ont été rapportés en Europe entre 2005 et 2015, dont 5 500 cas ont été rapportés en 2015 (113).

La surveillance de l'épidémiologie du VHE en Europe entre 2005 et 2015, a montré une nette augmentation des cas d'hépatite E diagnostiqués d'années en années : en dix ans, le nombre de cas a été multiplié par 10 (**Figure 11**). La majorité des cas rapportés relèvent d'une infection autochtone (plus de 95%), et une très faible proportion seulement serait liée au voyage hors Union-Européenne (**Figure 12**) (113). Cette progression est en partie attribuable à une plus grande sensibilité et à une augmentation des tests de dépistage au VHE. La hausse du nombre de cas symptomatiques pourrait en revanche être liée au changement de sous-types du virus prédominant observé dans certains pays d'Europe. Cette surveillance n'ayant été effectuée que par deux tiers des pays européens, l'infection au VHE resterait probablement sous-diagnostiquée dans les pays restants (112). Une standardisation de la surveillance des infections par le VHE en Europe a été proposée en 2019 afin d'harmoniser les objectifs et pratiques européennes, ce qui permettrait une meilleure estimation de l'épidémiologie du virus en Europe (114).

Enfin, les études montrent que la séroprévalence du VHE en Europe augmente avec l'âge, sans différence de sexe. Les facteurs de risques identifiés sont l'âge, en cohérence avec un effet cumulatif de l'exposition au VHE tout au long de la vie, et le contact, notamment chez le personnel exposé, avec les porcs et autres animaux sauvages. Les infections symptomatiques sont le plus souvent retrouvées chez les hommes âgés de plus de 50 ans (33).



^a Data available for the following countries (year of commencement of HEV surveillance/year since cases reported during study period 2005–2015): Austria (1980/2012), Belgium (2010/2010), Bulgaria (no surveillance/2015), Croatia (2009/2009), Cyprus (no surveillance/2009), Czech Republic (1996/2005), Estonia (1997/2005), Finland (1995/2005), France (2002/2005), Germany (2001/2005), Hungary (1993/2005), Italy (2007/2007), Latvia (commencement unknown/2007), the Netherlands (2012/2012), Norway (no surveillance/2005), Poland (no surveillance/2014), Portugal (commencement unknown/2014), Slovakia (2007/2005), Slovenia (1995/2005), Spain (commencement unknown/2006), Sweden (1993/2005), and UK (England and Wales (2003/2005), Scotland (2000/2005) and Northern Ireland (unknown/2005)).

Figure 11 – Rapport du nombre de cas d'infections par le virus de l'hépatite E par année de notification et par année de surveillance initiale, incluant 22 pays de l'Union Européenne, 2005-2015 (112)

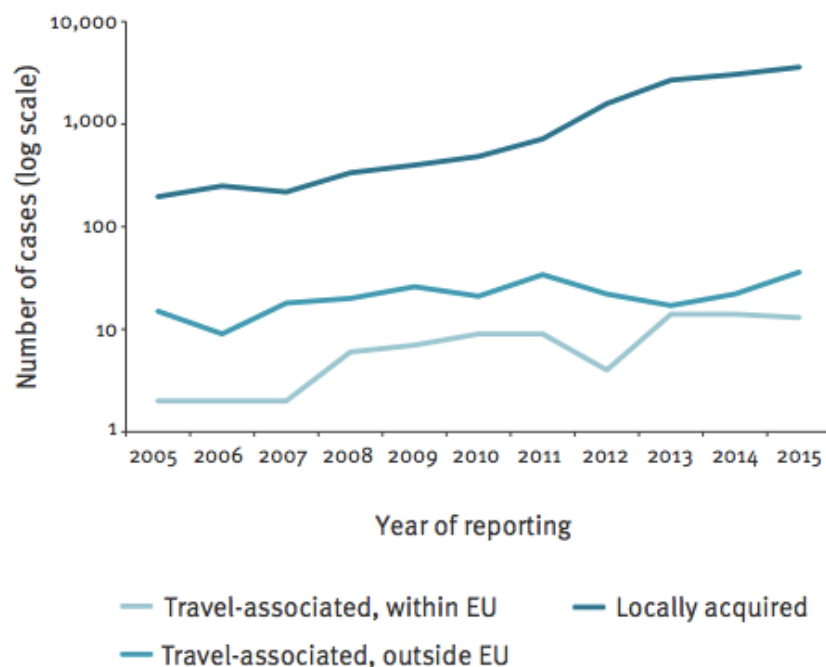


Figure 12 – Cas rapportés d’infection par le virus de l’hépatite E par année de notification et historique de voyage, incluant 15 pays de l’Union-Européenne, 2005-2015 (112)

* Données disponibles : Autriche, Croatie, République Tchèque, Estonie, France, Hongrie, Italie, Lettonie, Pologne, Portugal, Slovaquie, Slovénie, Espagne, Suède et le Royaume-Uni (Angleterre, Irlande du Nord et Pays de Galle)

2. L'HEPATITE E EN FRANCE

2.1. Epidémiologie en France

Au début des années 2000, les cas d'hépatite E diagnostiqués en France étaient considérés comme importés, à la suite d'un voyage dans un pays où l'accès à l'eau potable et l'assainissement étaient peu développés. Des cas d'infections croissants de patients n'ayant pas effectué de voyage, ont permis d'appréhender les modes de transmission autochtones, jusqu'ici inconnus. En France, selon un rapport effectué entre 2008 et 2013, il s'agirait en moyenne de 68 000 infections par le VHE chaque année, majoritairement asymptomatiques, et auto-résolutives (115).

Selon les données recueillies par le CNR dans son rapport de surveillance de l'hépatite E en France entre 2002 et 2016, le nombre de cas d'infections autochtones par le VHE diagnostiqués augmente exponentiellement depuis les années 2000, passant de 9 cas en 2002 à 2 292 en 2016 (48). Cette inflation, parallèle à l'augmentation du nombre d'échantillons adressés au CNR en vue d'un diagnostic, passé de 209 en 2002 à 76 000 en 2016, est le reflet de l'amélioration des connaissances sur l'hépatite E et de la plus large disponibilité des tests diagnostics, dont la qualité s'est également améliorée (**Tableau 2**) (**Figure 13**). Le nombre d'hospitalisations suite à l'infection par le VHE, qui était de 57 en 2002, était de 653 en 2016. Le nombre de cas importés reste stable d'années en années (**Tableau 3**). Le nombre de cas autochtones recensés par le CNR reste néanmoins probablement sous-estimé puisque celui-ci recense majoritairement des infections symptomatiques, ce qui n'intègre pas les chiffres des infections asymptomatiques. La séroprévalence des anticorps anti-VHE chez les donneurs de sang français permet une analyse plus objective de l'épidémiologie du virus en France : 22,4% d'entre eux présentent des IgG anti-VHE, et 1% des IgM anti-VHE (60).

La principale source de documentation sur la circulation des différents génotypes en France est la surveillance effectuée par le CNR. Depuis 2007, plus de 90% des souches de cas autochtones appartiennent au génotype 3. Jusqu'en 2011, les génotypes 1, 2 et 4 correspondaient uniquement à des souches de cas importés. Depuis 2011, les cas de génotypes 4 ne sont plus que des cas autochtones. Parmi les différents sous-types, on retrouve majoritairement en France le sous-type 3f, correspondant à plus de 60% des

infections par VHE-3 depuis 2007, puis le sous types 3-chi, passé de 9% en 2007 à 31% en 2013 (48). Le génotype 3 est retrouvé chez l'Homme et les Suidés (porc, sanglier). La comparaison des séquences virales des cas autochtones d'hépatite E et des foies de porcs collectés dans les abattoirs a montré une distribution identique par sous-types dans la population humaine et porcine, et plus de 99% d'homologie entre les séquences virales d'origine humaine et animale (116). La transmission alimentaire, et notamment la consommation de produits à base de porc contaminé cru ou insuffisamment cuit, est la voie de transmission la mieux documentée en France à l'heure actuelle.

Les caractéristiques des cas autochtones ont peu évolué depuis 2002. Ce sont plutôt des hommes, âgés de 50 et plus en moyenne (48). L'étude réalisée chez les donneurs de sang français indique que l'âge est un facteur de risque d'hépatite E : les enfants de moins de 4 ans et les adolescents sont moins exposés au VHE (**Figure 14**) (60). En France, certains facteurs de risque sont associés à une séroprévalence plus élevée d'IgG anti-VHE : la consommation de saucisses à base de foie de porc, le contact avec les animaux de la ferme, et la consommation d'eau du robinet. D'autres facteurs de risque, par exemple environnementaux, tels que le fait de vivre en milieu rural et le rôle potentiel d'autres animaux réservoirs (cervidés, lapins de garenne, rongeurs) sont suspectés, mais nécessitent d'être étudiés (48).

Tableau 2 - Nombre de patients testés et nombre de cas d'hépatite E aigue diagnostiqués par an par le CNR, France, 2002-2017 (40)

| Année | Personnes testées (N) | Nombre de cas (n) | | | Positifs (n/N) (%) |
|-------|-----------------------|-------------------|-------------|-------|--------------------|
| | | Importés | Autochtones | Total | |
| 2002 | 209 | 4 | 9 | 13 | 6 |
| 2003 | 155 | 11 | 3 | 14 | 9 |
| 2004 | 233 | 4 | 16 | 20 | 8 |
| 2005 | 327 | 19 | 20 | 39 | 12 |
| 2006 | 583 | 14 | 24 | 38 | 6 |
| 2007 | 1 012 | 10 | 97 | 107 | 10 |
| 2008 | 1 700 | 21 | 159 | 180 | 10 |
| 2009 | 2 150 | 23 | 183 | 206 | 10 |
| 2010 | 2 549 | 16 | 216 | 232 | 9 |
| 2011 | 3 429 | 19 | 249 | 266 | 8 |
| 2012 | 17 566 | 9 | 801 | 810 | 5 |
| 2013 | 35 416 | 3 | 1 848 | 1 851 | 5 |
| 2014 | 44 382 | 12 | 1 813 | 1 825 | 4 |
| 2015 | 66 000 | 4 | 2 118 | 2 122 | 3 |
| 2016 | 76 000 | 10 | 2 292 | 2 302 | 3 |
| 2017 | 80 000 | 26 | 2 219 | 2 245 | 3 |

Tableau 3 - Distribution des cas importés et autochtones d'hépatite E diagnostiqués par génotype et par an, France métropolitaine, 2007-2016 (40)

| | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 |
|----------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Génotype | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| VHE 1 | 0 | 7 (7) | 4 (3) | 0 | 5 (2) | 8 (3) | 4 (1) | 7 (2) | 3 (1) | 8 (1) |
| VHE 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 (0) | 1 (<1) |
| VHE 3 | 23 (100) | 87 (93) | 121 (96) | 201 (100) | 245 (95) | 211 (93) | 322 (98) | 410 (96) | 446 (98) | 579 (97) |
| VHE 4 | 0 | | 1 (1) | 0 | 8 (3) | 9 (4) | 1 (<1) | 7 (2) | 6 (1) | 6 (1) |
| Total | 23 (100) | 94 (100) | 126 (100) | 201 (100) | 258 (100) | 228 (100) | 327 (100) | 425 (100) | 455 (100) | 594 (100) |

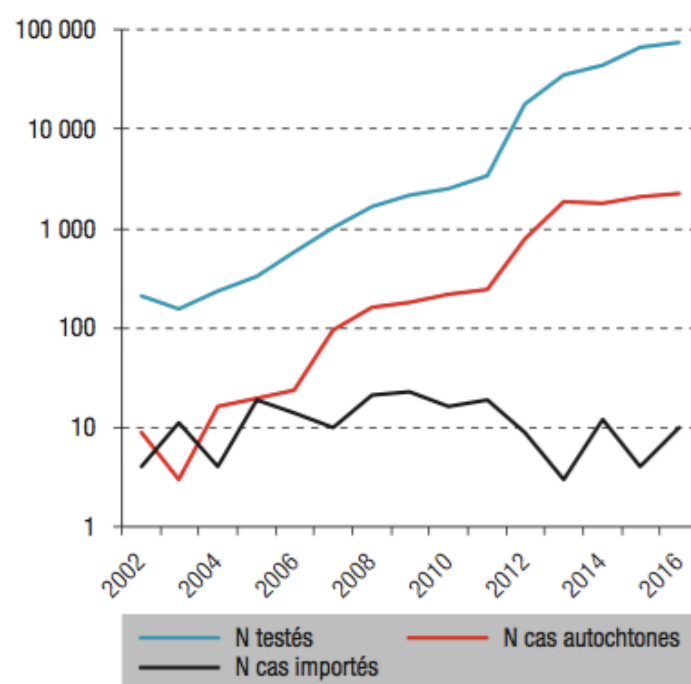


Figure 13 – Evolution du nombre de personnes testées et du nombre de cas d’hépatite E diagnostiqués par an, France métropolitaine, 2002-2016 (40)

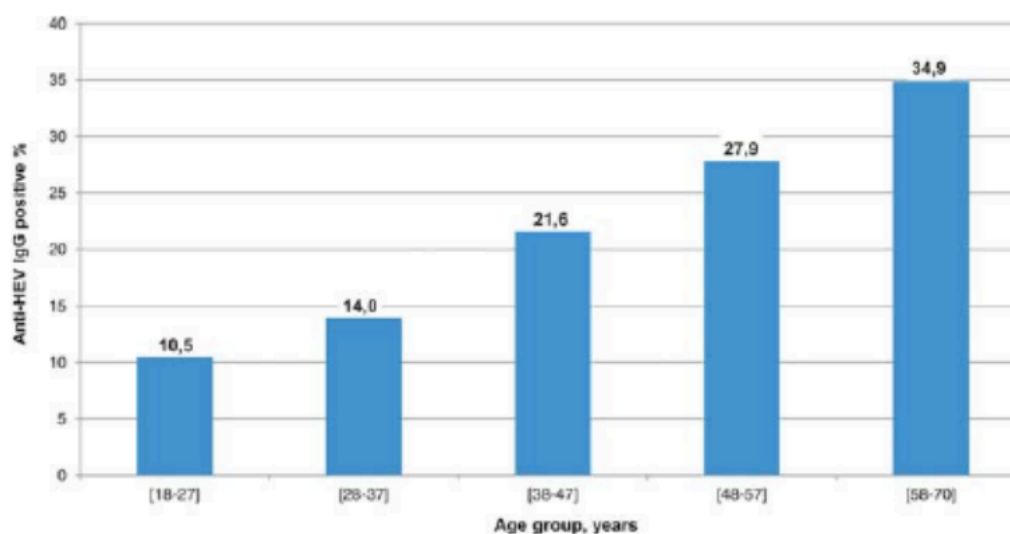


Figure 14 – Prévalence des IgG anti-VHE chez les donneurs de sang, par groupe d’âge (60)

2.2. Disparités sur le territoire français

En France, d'importantes disparités sont observées dans l'exposition au virus selon les régions. Des études réalisées chez les donneurs de sang français montrent que certaines régions présentent une séroprévalence aux IgG anti-VHE jusqu'à dix fois plus élevée que d'autres : en Ariège, la séroprévalence était de 86,4%, contre seulement 8% en Haute-Loire (60). Les études attestent d'un gradient nord-sud très marqué, et d'une hyper-endémicité du virus dans le sud de la France (**Figure 15**). A l'instar du sud de la France, la Corse est considérée comme hyper-endémique, avec une séroprévalence des IgG anti-VHE chez les donneurs de sang estimée à 56,1% (117).

Les habitudes alimentaires retrouvées dans certaines régions de France sont un facteur de risque important et pourraient en partie expliquer les disparités. La consommation de viande de porc et de toutes sortes de saucisses de foie de porc, telles que les figatelli, traditionnellement Corses, est très répandue dans le sud de la France. D'autres facteurs de risque alimentaires, notamment la consommation d'abats ou de viande de gibier, voire même la consommation d'huîtres, entrent dans les habitudes alimentaires à risque (60).

Néanmoins, les disparités entre les différentes régions et au sein d'une même région ne peuvent pas s'expliquer uniquement par des différences de coutumes alimentaires locales. Un cinquième des donneurs de sang positifs aux IgG anti-VHE ne présentent aucun des facteurs de risque évoqués (saucisses de porc, abats, fruits de mer). Il est probable que d'autres facteurs environnementaux jouent un rôle dans ces zones d'hyper-endémie (118).

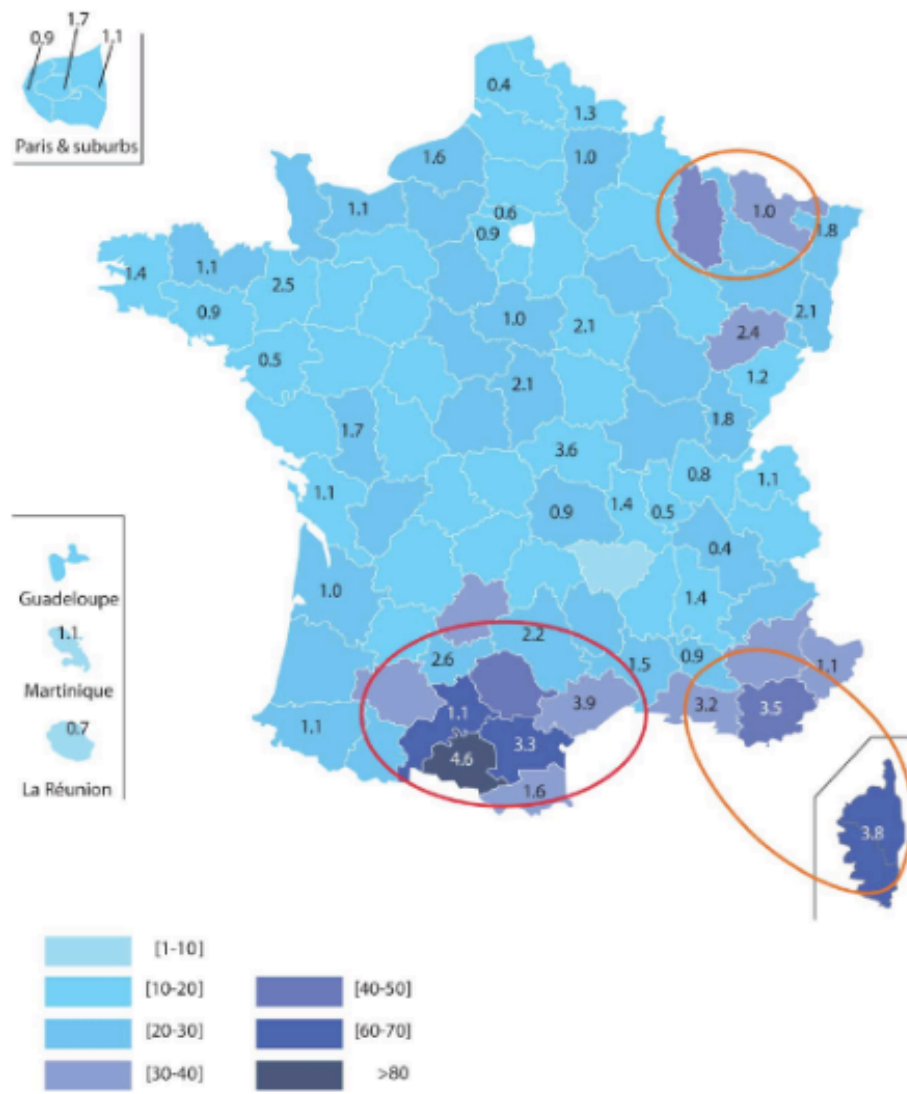


Figure 15 – Prévalence des IgG et IgM anti-VHE : distribution dans les départements français. Un code couleur décrit les classes de séroprévalence des IgG anti-VHE, et les chiffres représentent la séroprévalence des IgM anti-VHE dans chaque département (60)

V. MANIFESTATIONS CLINIQUES

1. INFECTION AIGUE

1.1. Asymptomatique, ou paucisymptomatique

En France comme dans les pays industrialisés, la majorité des infections aiguës par le VHE sont asymptomatiques, ou paucisymptomatiques (qui ne présente que très peu de symptômes) (119).

1.2. Hépatite ictérique aiguë

La forme classique de l'hépatite E, l'hépatite ictérique aiguë, se manifeste chez 5 à 30% des personnes infectées, et ne peut être distinguée de l'hépatite A (119). La période d'incubation est de trois à huit semaines, et l'hépatite aiguë dure généralement entre deux et six semaines. Elle débute par une phase prodromique non spécifique, d'une durée moyenne d'une semaine, mais qui peut également être absente ou très brève. La phase prodromique se caractérise par une symptomatologie de type pseudo-grippale, similaire à celle des autres hépatites. Parmi ces symptômes, on retrouve une asthénie, une anorexie, de la fièvre, des nausées et vomissements, des douleurs abdominales, des myalgies et une sensation de malaise. Ensuite, la phase ictérique se manifeste par des urines de couleur sombre, des démangeaisons et l'apparition d'un ictère cutanéomuqueux, associé à une hépatomégalie. L'ictère et le reste de la symptomatologie disparaissent spontanément dans la plupart des cas, après quelques jours ou quelques semaines, amenant le patient en phase de convalescence. L'hépatite E aiguë guérit généralement de manière spontanée chez le patient immunocompétent, sans nécessiter de recours aux thérapies antivirales et sans laisser de séquelles (33).

Sur le plan biologique, l'hépatite E aiguë se caractérise par une élévation marquée des transaminases, et notamment des ALAT durant la phase prodromique et au début de la phase ictérique, le pic d'activité de l'ALAT sérique ayant lieu environ six semaines après l'infection (33,120). Ce phénomène pourra éventuellement être accompagné d'une élévation de la bilirubine conjuguée, qui donnera l'ictère (121).

1.3. Hépatite cholestatique aiguë

Toute hépatite virale ictérogène comporte une part de cholestase. Toutefois, quelques patients infectés développent une cholestase prolongée, caractérisée par un ictère persistant, des démangeaisons intenses et un taux de phosphatases alcalines élevé. Le problème diagnostique est de pouvoir éliminer un obstacle sur la voie biliaire principale. L'évolution est généralement lente mais favorable et les symptômes régressent après plusieurs mois. Le taux de passage à la chronicité n'est pas plus élevé que pour les formes non cholestatiques (121,122).

2. HÉPATITE FULMINANTE

Une petite proportion, de l'ordre de 0,5 à 4% des patients infectés par le VHE, développe une insuffisance hépatique aiguë, ou hépatite fulminante (33). Certaines catégories sont plus à risque de développer une insuffisance hépatique, et notamment les patients avec une maladie hépatique préexistante, dont le taux de mortalité peut atteindre 67%, et les très jeunes enfants (123). Dans les pays en voie de développement, les femmes enceintes, et plus particulièrement au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse, sont à risque de développer une maladie symptomatique à la suite d'une infection par les VHE-1 et VHE-2, et une large proportion progressera vers une hépatite fulminante (33).

2.1. Description générale

Il s'agit de la forme la plus sévère de l'hépatite, qui engage le pronostic vital du patient. L'insuffisance hépatique aiguë se traduit par une nécrose massive du parenchyme hépatique, qui empêche alors le foie d'assurer sa fonction de synthèse et de détoxification. Une insuffisance hépatique sévère se déclenche et la synthèse des facteurs de la coagulation est altérée. Sur le plan neurologique, le patient peut développer une encéphalopathie hépatique, et aller jusqu'au coma. L'évolution pourra se faire vers une amélioration spontanée, après une possible phase d'aggravation, ou vers une aggravation irréversible, pouvant aller jusqu'au décès. Le seul traitement est alors la transplantation hépatique (124).

Sur le plan biologique, l'hépatite fulminante se caractérise par une mesure du taux de prothrombine inférieure à 50% : TP < 50 %. L'hépatite est considérée comme aiguë sévère lorsque le TP est inférieur à 50 % ou que l'INR est supérieur à 1,7. Elle est considérée comme fulminante lorsque le délai entre l'ictère et l'encéphalopathie hépatique est de moins de quinze jours. Si ce délai se situe entre quinze jours et trois mois, on considère que l'hépatite est subfulminante (121).

2.2. Hépatite fulminante au cours de la grossesse

L'infection par les VHE-1 et VHE-2 chez la femme enceinte est associée, dans les pays en voie de développement, à une forte incidence et une forte mortalité. Dans les années 1980, M. Khuroo *et al.* estiment l'incidence de l'hépatite E à 17,3% chez les femmes enceintes, contre 2,1% chez les femmes non-enceintes et 2,8% chez les hommes. Parmi ces patients, aucune des femmes non-enceintes n'a développé d'hépatite fulminante, contre 22,2% des femmes enceintes infectées. Il s'agit de la première étude à révéler une incidence du virus plus élevée chez les femmes enceintes (125). Une seconde étude, réalisée en 2001, montre une incidence décuplée d'hépatites fulminantes chez les femmes enceintes infectées par le VHE, 58% d'entre elles développant une hépatite fulminante, le taux de mortalité atteignant son maximum au cours du troisième trimestre de grossesse, avec un taux estimé à 56% (126). Les femmes enceintes, et plus particulièrement au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse sont ostensiblement plus affectées lors d'épidémies de VHE que la population générale (127).

Parmi les zones les plus à risque, on recense l'Asie avec le subcontinent Indien et l'Inde où l'infection par le VHE est hyperendémique, le Moyen-Orient, ainsi que le nord et l'est de l'Afrique. Dans ces régions du monde, le pronostic de l'hépatite E chez la femme enceinte est mauvais. En 2019, A. Berglov *et al.* estiment que le taux de mortalité chez la femme enceinte infectée par le VHE serait de 26%. Il serait de 33% chez le fœtus et de 8% en néonatal (128). Les décès liés à l'hépatite E lors de la grossesse surviennent principalement au cours du troisième trimestre, avec un taux de mortalité atteignant 30%. Ces décès sont dus, le plus souvent, à l'insuffisance hépatique aiguë, ou aux complications obstétriques (129,130).

Ainsi, chez la femme enceinte, plusieurs complications sont à craindre : la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), l'hémorragie post-partum, l'encéphalopathie hépatique, voire le coma hépatique, pouvant mener au décès de la mère ou du fœtus. Pour l'enfant à naître, les conséquences peuvent être graves : un petit poids de naissance, une naissance prématurée, ou encore un fœtus mort-né. La transmission verticale du virus de la mère à l'enfant est également possible.

En France, comme dans les pays industrialisés, la sévérité des infections par le VHE chez la femme enceinte par rapport à la population générale n'est pas augmentée. Les cas sont rarement rapportés puisqu'ils sont le plus souvent asymptomatiques, qu'ils sont rares ou non spécifiques, et aucune complication n'a été rapportée liée au génotype 3 (131).

2.3. Pathogénèse de l'hépatite E fulminante

2.3.1. Dans la population générale

La survenue d'une hépatite fulminante post-infection au VHE dans la population générale est possible, mais reste rare. Selon S. Saravanabalaji *et al.*, une stimulation concomitante des réponses immunitaires Th1 et Th2 pourrait avoir un lien avec l'insuffisance hépatique, et les patients atteints d'hépatite fulminante présenteraient des taux plus élevés d'IgM et IgG anti-VHE, que ceux dont l'infection est régénérative. Selon cette même étude, les cellules mononucléées du sang périphérique des patients atteints d'hépatite fulminante produisent des concentrations plus élevées d'IFN-gamma, de TNF- α , d'IL-2 et d'IL-10, suite à la stimulation par des peptides d'ORF2, que les cellules mononucléées du sang périphérique contrôle (132). R. Srivastava *et al.* estiment à contrario que la réponse immunitaire cellulaire antivirale serait moins marquée, alors que la réponse humorale antivirale serait exacerbée, chez les patients atteints d'hépatite fulminante (133). Cette réponse humorale accrue est associée à la survenue d'une infection sévère dans les deux études (134). Cependant, la situation dans le sang périphérique ne reflète pas réellement ce qu'il se passe sur le site de l'infection : les cellules T CD4 + sont plus nombreuses dans le foie des patients atteints d'hépatite fulminante causée par le VHE, et les cellules T CD8 + infiltreraient le foie de ces patients (135). Les cellules T cytotoxiques CD8 + joueraient un rôle particulièrement important dans la pathogénèse de l'hépatite fulminante (134).

2.3.2. Chez la femme enceinte

Les mécanismes qui sous-tendent les hépatites fulminantes chez la femme enceinte ne sont pas encore totalement connus. L'association de caractéristiques uniques retrouvées chez la femme enceinte, à certains facteurs viraux, pourrait favoriser le développement d'une hépatite sévère (**Figure 16**).

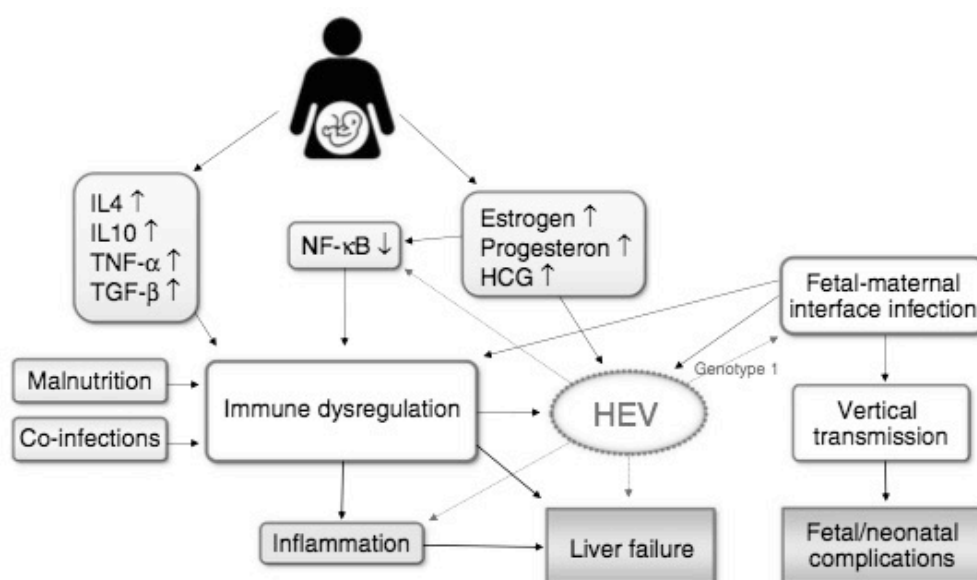


Figure 16 – Mécanismes supposés de la pathologie du VHE chez la femme enceinte infectée par le génotype 1 : le schéma montre comment le virus et la grossesse modulent la réponse immunitaire, pouvant mener à l'hépatite fulminante ou engendrer des complications (136)

2.3.2.1. Facteurs viraux

Les différents génotypes du virus ne sont pas tous impliqués de la même manière dans la mortalité maternelle du VHE. En effet, certains génotypes sont plus fréquemment associés à des taux de morbidimortalité élevés chez la femme enceinte et possèderaient une virulence exacerbée par rapport aux autres génotypes : il s'agit des VHE-1 et VHE-2. Les VHE-3 et VHE-4 ne sont en revanche pas associés à une incidence ou à une sévérité plus élevée chez la femme enceinte. La pathogénicité du virus pendant la grossesse dépendrait donc de son génotype.

La réplication extra-hépatique du VHE a été démontrée à la fois dans le placenta, et dans les cellules endométriales du stroma. Récemment, J. Gouilly *et al.* ont comparé au cours d'une étude *ex vivo* les spécificités de la pathogénicité des génotypes 1 et 3 à l'interface materno-fœtale (**Figure 17**). L'étude démontre que le VHE-1 se réplique de manière plus efficace que le VHE-3 (autant dans les explants de tissus que dans les cellules du stroma), produit des virions plus infectieux et provoque des altérations tissulaires plus sévères. De plus, l'infection par le VHE-1 dérégulerait la sécrétion de nombreux facteurs solubles, notamment en réduisant la capacité des tissus de la decidua et du trophoblaste à produire des IFNs de type III, en altérant le secrétome des cytokines des cellules déciduales et en régulant à la hausse de puissants médiateurs pro-inflammatoires tels que les IL-6 et les chimiokines CCL-3 et CCL-4, ce qui, corrélé avec la charge virale contribuerait aux dommages tissulaires. Ces perturbations d'architecture et d'homéostasie à l'interface materno-fœtale seraient susceptibles de contribuer à la dissémination virale, aux complications obstétriques et à la sévérité de la pathologie chez la femme enceinte (137). Le manque d'études *in vitro* et *in vivo* sur ce sujet ne permet pas de comparer pleinement l'infectiosité, la capacité répliquative et la virulence des différents génotypes.

Enfin, le VHE-1 contient un ORF supplémentaire par rapport au VHE-3, l'ORF4, qui est traduit lors d'un stress du réticulum endoplasmique, et pourrait jouer un rôle dans la réplication du VHE-1 et donc dans la variation génétique du virus (29).

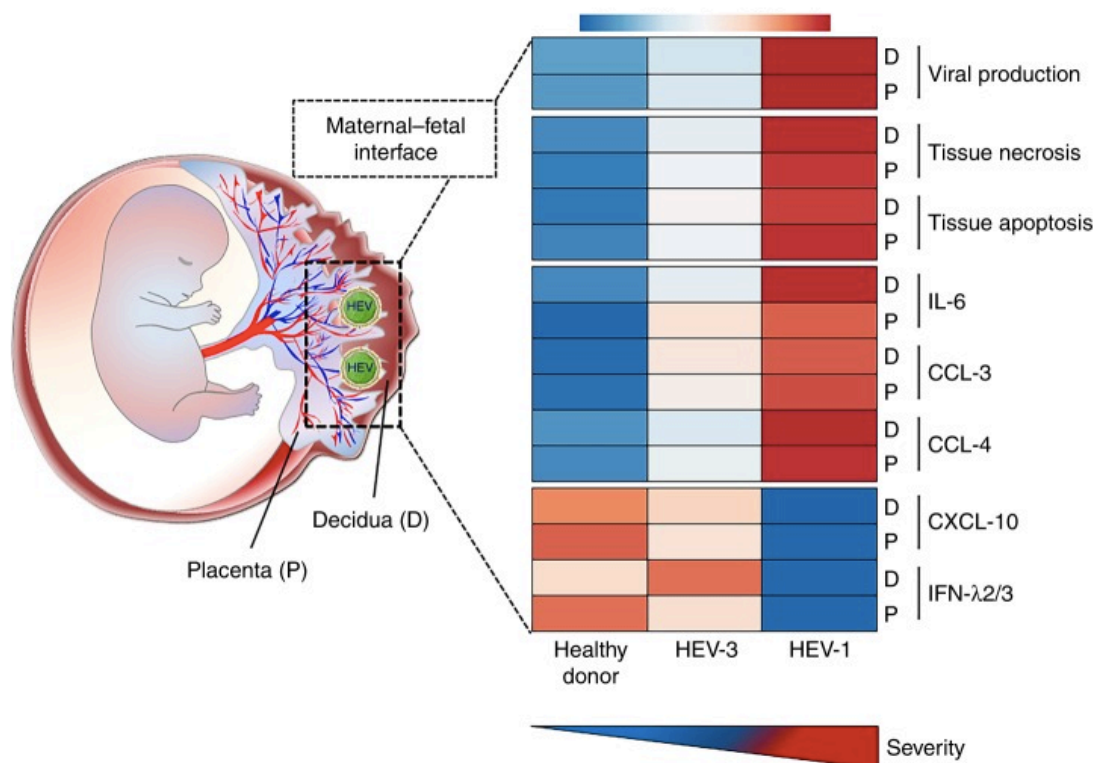


Figure 17 – Pathogénicité génotype-spécifique du VHE à l’interface materno-fœtale. L’extrait graphique résume les différences observées entre les infections par les VHE-1 et VHE-3 dans la decidua basale (D) et dans le placenta fœtal (P) (137)

2.3.2.2. Facteurs de l’hôte

La concomitance des paramètres uniques retrouvés chez la femme enceinte, sur le plan immunologique comme sur le plan hormonal, ferait de celle-ci un terrain particulier, plus vulnérable à la survenue d’infections sévères à certains génotypes du VHE.

2.3.2.2.1. Facteurs immunologiques

La grossesse crée un état immunitaire paradoxal unique : le système immunitaire maternel doit s’adapter de manière complexe, afin que la mère puisse tolérer le fœtus au sein de son corps. Un équilibre doit alors se faire entre la nécessité de maintenir une réactivité du système immunitaire afin de protéger la mère et le fœtus, et celle de tolérer les allo-antigènes paternels immunogènes pour préserver l’intégrité du fœtus (138).

Les mécanismes immunologiques sous-tendant les hépatites fulminantes chez la femme enceinte infectée ne sont pas encore totalement élucidés, mais plusieurs hypothèses sont étudiées.

D'une manière générale, et comme le montre l'étude réalisée par T. Kraus *et al.*, les cellules tueuses NK et les cellules T sont, en comparaison avec la période de post-partum, considérablement diminuées lors de la fin de grossesse, tandis que les monocytes, granulocytes et cellules dendritiques sont particulièrement élevés à cette période (139). La grossesse n'est alors pas une période d'immunosuppression, comme il a pu être pensé auparavant, mais bien une période de modulation des priorités immunitaires : lors des stades avancés de la grossesse, l'immunité adaptative et inflammatoire est affaiblie, tandis que la réponse immunitaire innée se voit renforcée.

Dans l'immunité à médiation cellulaire, les cellules Th sont à l'état de précurseur. Sous l'influence du virus, les cellules T se différencient, et prolifèrent dans différentes directions. Les cellules Th1 secrètent principalement des cytokines, telles que les IFN-gamma et les IL-2, qui jouent un rôle important dans les réponses immunitaires antivirales et antibactériennes de l'hôte, tandis que les cellules Th2 secrètent principalement des cytokines telles que les IL-4 et les IL-10, qui jouent un rôle dans les infections parasitaires (140). Lors de la grossesse, l'expression des cytokines Th1 est régulée négativement, créant un phénomène appelé « biais Th2 », qui est nécessaire à la tolérance du développement fœtal. La réponse immunitaire bascule alors au cours de la grossesse d'une immunité Th1-dominante à une immunité Th2-dominante. Les cellules Th2 stimulent les lymphocytes B et augmentent la production d'anticorps, mais inhibent la réponse des lymphocytes T cytotoxiques, ce qui conduit à un affaiblissement de l'immunité à médiation cellulaire. Ce phénomène supprime l'activation des macrophages, aidant ainsi à protéger le fœtus (141). La mère et le fœtus sont alors protégés de la susceptibilité à une infection initiale. Cependant, si la mère venait à être infectée, l'évacuation du pathogène serait altérée, ce qui pourrait décupler la sévérité de la pathologie. Ce phénomène a déjà été documenté pour le virus de la grippe, le cytomégalo virus, le syndrome respiratoire aiguë sévère (SARS), la varicelle, la malaria, et l'herpes simplex virus (HSV), pour lesquels l'immunité à médiation cellulaire est importante (142).

Chez la femme enceinte VHE-positive atteinte d'hépatite fulminante, les taux de cellules T CD4⁺ retrouvés sont plus bas, tandis que les taux de cellules T CD8⁺ retrouvés sont plus élevés. Le ratio CD4⁺ / CD8⁺ est significativement plus bas que chez les patientes enceintes VHE-négatives ou témoin avec hépatite fulminante (143). Les femmes développant une hépatite fulminante présentent une expression réduite des TLR (« *toll-like receptor* »), et notamment des TLR3, TLR7 et TLR9, un type de PRR jouant un rôle clef dans l'immunité innée. De plus, elles présentent des macrophages de capacité phagocytaire plus faible que les femmes ayant développé une hépatite E aiguë, tandis que la capacité phagocytaire des monocytes est semblable dans les deux groupes (144). Une fonction monocyte-macrophage affaiblie et des déclencheurs altérés peuvent mener à une réponse immunitaire innée inadéquate, et être liés à la sévérité de la pathologie et des lésions lors de la grossesse (134,144). Les femmes enceintes infectées et atteintes d'hépatites fulminantes présentent également une activité de liaison à l'ADN des NF-κB beaucoup plus importante que celle des femmes non-enceintes ou simplement atteinte d'hépatite aiguë sans insuffisance hépatique aiguë. En analysant le complexe NF-κB, l'expression de p65 s'est révélée être complètement absente ou extrêmement basse chez ces patientes. L'exclusion de p65 du complexe NF-κB pourrait donc être un élément crucial qui provoquerait une dérégulation immunitaire et pourrait être responsable de lésions sévères (145). Enfin, des concentrations élevées de cytokines, parmi lesquelles TNF-α, IL-6, IFN-γ et TGF-β1, pourraient avoir un lien avec une issue de grossesse négative. TNF-α, IL-6 et IFN-γ ont par ailleurs une corrélation positive avec la charge virale, la bilirubine sérique, et le temps de prothrombine chez la femme enceinte. Des taux plus élevés de ces quatre cytokines sont retrouvés chez les patientes infectées ayant connu une issue de grossesse indésirable (146).

2.3.2.2.2. Facteurs hormonaux

Au cours de la grossesse, les hormones de la femme évoluent. Les taux de progestérone, d'œstrogènes et de hCG (« *Human Chorionic Gonadotropin* ») augmentent considérablement. Des taux exacerbés de ces hormones ont été retrouvés chez les femmes enceintes VHE-positives atteintes d'hépatite fulminante, par rapport aux patientes VHE-négatives, ou témoin (147). Les taux d'œstrogènes et de leurs récepteurs ESR2β seraient corrélés à la mortalité maternelle dans l'infection au VHE durant la grossesse (148). Au cours du troisième trimestre chez les femmes enceintes infectées, des taux plus élevés

d'œstradiols ont été retrouvés, par rapport aux femmes enceintes non infectées. Une étude *in vitro* a montré qu'un traitement par œstradiols facilitait la réplication du VHE dans les cellules A549, tandis que le tamoxifène, un antagoniste aux œstrogènes, inhibait la réplication du VHE. L'infection par le VHE inhiberait l'expression des récepteurs aux œstrogènes. Ces récepteurs interagiraient, indirectement, avec l'hélicase de l'ORF1 du VHE (149). Une seconde étude *in vitro* corrobore cette hypothèse et montre que le sérum des femmes enceintes, et notamment au troisième trimestre de grossesse, faciliterait la réplication du virus en inhibant les récepteurs aux œstrogènes mais également l'expression des IFN de type I (147). Les hormones stéroïdiennes auraient donc une influence sur la réplication, et l'expression du virus lors de la grossesse, et des taux élevés de ces hormones pourraient être en partie responsables du mauvais pronostic chez les femmes enceintes (143). D'autre part, les études montrent que des taux élevés d'œstrogènes pourraient être liés à un accouchement prématuré, un petit poids de naissance, et une mortalité fœtale par le biais du placenta. Des concentrations élevées d'ARN du virus chez la femme enceinte pourraient, selon certaines études (150,151), avoir un lien avec la sévérité de l'infection et être par conséquent un facteur pronostique, bien que d'autres études infirment cette proposition (132,140).

Une mutation du gène du récepteur à la progestérone, PROGINS, pourrait avoir un lien avec la sévérité de l'infection. P. Bose *et al.* rapportent que les femmes enceintes atteintes d'hépatites fulminantes présenteraient le gène PROGINS de manière prédominante (151). La régulation négative du récepteur à la progestérone et du PIBF (« *Progesterone-Induced Blocking Factor* ») présente chez la femme enceinte, pourrait être plus marquée chez les patientes mutées sur le récepteur. Le PIBF exerce un effet anti-abortif en inhibant les cellules NK, et en influençant à la fois la réponse immunitaire innée et à médiation cellulaire (152). Le PIBF, ainsi que le récepteur à la progestérone, sont trouvés diminués chez les femmes enceintes présentant une hépatite fulminante (127).

Enfin, les facteurs hormonaux jouent un rôle important dans la modulation du système immunitaire. La progestérone et les œstrogènes sont connus pour inhiber la réponse immunitaire à médiation cellulaire (153,154). Des taux élevés de progestérone et d'œstrogènes pourraient altérer la balance entre les réponses Th1 et Th2 (155). D'autre part, les œstrogènes réduisent directement la cytotoxicité des cellules T CD8, et peuvent

altérer la survie et l'activation des cellules B, mais également supprimer la lymphopoïèse des cellules B pendant la grossesse.

2.3.2.2.3. Autres facteurs

Certains facteurs environnementaux pourraient rendre la femme enceinte dans les pays en voie de développement plus susceptible à une infection sévère. En effet, certaines déficiences en micronutriments pourraient jouer un rôle dans la dérégulation du système immunitaire, et plus particulièrement dans la séroconversion au VHE. Une déficience en micronutriments immunomodulateurs peut prédisposer l'hôte à une infection, mais peut également être exacerbée par la présence d'une infection. Généralement, des taux de vitamines A et B suffisants sont nécessaires pour maintenir une réponse anti-inflammatoire de biais Th2 robuste, tandis qu'une quantité suffisante de fer, de zinc, de vitamine E, de cuivre et de sélénium est nécessaire pour maintenir un taux élevé de cytokines Th1 (156). Une carence combinée en acide folique et en vitamine D avec un taux infectieux élevé peut provoquer une dérégulation immunitaire qui augmente le risque de maladie cliniquement significative (157). Une déficience en vitamines peut également compliquer la réponse immunitaire de la mère au stress oxydatif associé à la fois à la grossesse et à l'infection par le VHE (158).

3. HÉPATITE CHRONIQUE

En 2008, N. Kamar *et al.* documentent le premier cas d'hépatite E chronique chez le patient immunodéprimé (159). On considère qu'une hépatite E aiguë est passée à la chronicité si la détection de l'ARN viral dans le sang ou les selles persiste plus de 6 mois (160). Ces infections chroniques surviennent presque exclusivement chez les patients immunodéprimés, comprenant les patients ayant subi une transplantation d'organe solide, les patients sous chimiothérapie pour des hémopathies malignes, les patients infectés par le VIH, ainsi que les patients atteints d'affections rhumatologiques sous traitement immunomodulateur (161). Ces patients présentent un risque beaucoup plus élevé de progresser rapidement vers une cirrhose (27).

Les infections chroniques sont décrites presque exclusivement lors d'infections au VHE-3. Aucun cas d'infection chronique n'a été documenté chez des patients infectés par les VHE-1 et VHE-2, et l'infection chronique reste extrêmement rare avec le VHE-4. Enfin, les infections chroniques sont toutes survenues à la suite d'infections autochtones, chez des patients n'ayant pas voyagé (162,163).

Récemment, des cas d'hépatite E chronique ont été documentés chez un patient ne présentant pas d'immunodéficience sévère (164), puis chez un patient immunocompétent en Chine, dont l'infection avait été contractée quelques années auparavant (165).

Le diagnostic, qui repose sur la recherche des IgM anti-VHE chez le patient immunocompétent lors des infections aiguës, peut s'avérer plus compliqué chez le patient immunodéprimé. Chez ces derniers, la séroconversion peut être retardée ou absente : la recherche d'IgM se verra systématiquement associée à une recherche d'ARN viral (166).

3.1. Hépatite chronique chez le patient immunodéprimé

3.1.1. Chez les patients transplantés

Une étude réalisée chez des patients receveurs de SOT du sud de la France estime que 38,4% d'entre eux possédaient des IgG anti-VHE lors de la transplantation. Après un an de suivi des patients, 2,1% d'entre eux auraient subi une primo-infection par le VHE, et 3,3% une réinfection. Les patients receveurs de SOT déjà séropositifs lors de la transplantation peuvent donc être réinfectés par le VHE, et cette réinfection, comme les primo-infections, peut mener à une hépatite chronique (167).

A l'inverse du VHB, il ne s'agit pas pour le VHE d'une réactivation chez un patient déjà positif aux anticorps lors de la greffe (163). Plusieurs rares cas de chronicité ont été rapportés post-greffe lorsque le donneur était lui-même infecté : certains à la suite d'une allogreffe de foie dont le donneur était positif au VHE, et, plus récemment, deux cas de transmission suite à une greffe de rein, tous deux provenant du même donneur infecté (168,169). Cependant, le nombre de cas rapportés reste très limité. Il s'agirait dans la majorité des cas d'une infection par le VHE qui aurait lieu après la transplantation, par ingestion de produits contaminés (viande de gibier, de porc, ou de moules...), ou par transfusion sanguine, et qui évoluerait différemment d'une infection chez le patient immunocompétent (163).

Seulement 32% des patients transplantés atteints d'infection chronique par le VHE présenteraient des symptômes de l'infection, la plupart des cas étant asymptomatiques. Concernant le bilan biologique, l'élévation des enzymes hépatiques dans les cas aigus est beaucoup plus faible que chez le patient immunocompétent, avec une ALAT allant jusqu'à 300 UI/L, contre 3000 à 5000 UI/L chez le sujet immunocompétent (170). La séroconversion peut-être retardée, ou ne pas se produire. N. Kamar *et al.* estiment qu'environ 66% des patients transplantés ayant contracté le VHE développeraient une hépatite E chronique, dont 14% évolueraient jusqu'à la cirrhose (170). Le type de greffe n'a pas d'influence sur la survenue d'une chronicité : le risque est quasi-identique entre les différents organes, bien qu'une fréquence légèrement plus élevée a été observée chez les transplantés hépatiques (163).

3.1.2. Chez les patients infectés par le VIH

Peu après la découverte du premier cas d'hépatite E chronique chez le patient transplanté, des cas similaires sont découverts chez des patients infectés par le VIH-1 (171,172). La co-infection reste cependant assez rare à ce jour, et seuls quelques cas ont développé une chronicité par la suite, la majorité se débarrassant spontanément du VHE. Le taux de CD4 serait le principal facteur prédictif de la chronicité : un taux de CD4 < 250 mm³ a été relevé chez tous les patients atteints (162).

La prévalence du VHE chez les patients infectés par le VIH reste difficile à établir, et les chiffres dans les pays industrialisés varient considérablement de l'un à l'autre. Les études s'accordent cependant à dire que dans les pays développés, la séroprévalence du VHE est similaire chez les patients VIH-positifs que dans la population générale. Une étude réalisée dans le sud de la France a montré que 38,7% des patients séropositifs au VIH présentaient des IgG anti-VHE, contre 47,3% chez la population témoin, la population témoin étant appariée, par sexe et par âge, aux patients VIH-positifs afin de ne pas biaiser les estimations. La prévalence des IgM était similaire chez les deux populations : 3,6% chez les patients VIH-positifs, contre 3,8% chez les patients témoins. Les concentrations en IgG anti-VHE étaient cependant plus basses chez les patients infectés par le VIH. F. Abravanel *et al.* concluent que la réponse humorale serait plus faible chez ces patients, mais que, les taux d'IgM étant similaires, l'incidence n'en serait pas moins élevée (173).

Les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) présentent un risque plus élevé d'hépatite virale, et notamment les hépatites A, B et C par exposition sexuelle (174,175). Plusieurs études européennes ont tenté d'étudier le lien entre l'infection par le VIH chez les hommes ayant des relations avec des hommes et l'infection par le virus de l'hépatite E, mais aucun lien ne semble s'établir entre la prévalence des IgG et IgM anti-VHE et la source de l'infection au VIH (173,176–178). La principale source de transmission serait, comme chez les donneurs de sang et les patients transplantés, l'ingestion d'aliments contaminés (173).

3.1.3. Chez les patients atteints d'hémopathies

De rares cas de chronicité ont été rapportés chez des patients atteints d'hémopathies malignes sous chimiothérapie. Parmi ces hémopathies malignes, des patients traités pour un lymphome à cellules B et T, une leucémie myélomonocytaire chronique et une leucémie à tricholeucocytes non traitée. La prévalence du VHE chez les patients recevant une greffe de cellules souches semble s'apparenter à celle de la population générale (163).

3.2. Pathogénèse des formes chroniques chez le patient immunodéprimé

Bien que le mécanisme de passage à la chronicité du VHE chez les patients immunodéprimés ne soit pas encore totalement connu, plusieurs facteurs semblent être liés à la persistance du virus dans l'organisme.

3.2.1. Facteurs viraux

3.2.1.1. Génotypes et sous-types

En fonction des différents génotypes et sous-génotypes du VHE, l'adaptabilité à l'hôte, le potentiel zoonotique et la spécificité seront différents. Les génotypes 1 et 2 sont plus adaptés à l'homme, et plus virulents. Le génotype 3 est à contrario moins adapté à l'homme, et son spectre de maladies cliniques est plus large. Dans les cas documentés de passage à la chronicité, le VHE-3 prédomine largement. Quelques cas d'infections persistantes à VHE-1 et VHE-4 et un cas d'infection chronique potentiellement attribuable au VHE-7 ont été diagnostiqués, mais restent extrêmement rares (41,179–181).

Les études épidémiologiques effectuées à travers le monde confortent l'idée que la sévérité de l'hépatite dépendra du type et sous-type du virus. En Egypte, où la séroprévalence au VHE est très élevée (pouvant atteindre 84,3%), et où le seul génotype présent est le génotype 3, il est extrêmement rare d'observer une maladie clinique, même chez la femme enceinte (182,183). En revanche, au Japon, où coexistent les génotypes 3 et 4, l'infection par l'hépatite E causée par le VHE-4 serait beaucoup plus sévère que celle au VHE-3 (184).

Au sein même du génotype 3, les manifestations cliniques seront différentes selon les sous-types. Le génotype 3f provoque des formes cliniques plus marquées que le génotype 3c. Des cas d'hépatites aiguës plus virulentes ont été associés à un groupe de VHE-3 ayant subi une mutation au sein du gène de l'hélicase (184). La persistance du virus pourrait de la même manière dépendre du génotype et du sous-type du virus : au Japon par exemple, l'infection chronique s'avère très rare chez les patients greffés du foie. Il serait probable que pour les souches moins virulentes et moins adaptées à l'hôte, le système immunitaire de l'hôte soit incapable d'éliminer l'infection aiguë, qui passerait à la chronicité.

La réinfection par deux souches de différents sous-types du VHE, et l'infection par deux sous-types différents du même génotype (3c et 3e) a été démontrée chez le patient transplanté. De même, la réinfection par deux génotypes différents a déjà été documentée chez l'homme sain (VHE3 et VHE4, tous deux virus porcins) (185).

3.2.1.2. Quasi-espèces virales

Parmi les facteurs viraux favorisant la persistance du virus, une plus grande hétérogénéité dans les quasi-espèces lors de l'infection aiguë semble être associée au développement d'infections chroniques. Comme nous l'avons abordé précédemment, le virus de l'hépatite E, comme tous les virus à ARN, existe sous la forme d'un mélange de divers virus hétérogènes, définissant des quasi-espèces virales (51). Des études ont montré qu'une plus grande diversification de la quasi-espèce (variabilité entre échantillons au sein d'un même individu), notamment au sein des régions ORF1 et ORF2, serait associée à la persistance du virus. Ces études suivent l'idée que, comme le VHC, la forte hétérogénéité génétique de la quasi-espèce favoriserait l'apparition de variants qui peuvent persister. Aussi, il a déjà été démontré que l'hépatite C aiguë résolutive était associée à une relative stase évolutive de la population virale hétérogène (quasi-espèce), tandis que l'hépatite C aiguë évoluant vers la chronicité était, elle, corrélée à l'évolution génétique du virus.

Une étude effectuée sur la relation entre les quasi-espèces virales et le passage à la chronicité du VHC corrobore plus précisément l'hypothèse d'une pression sélective du système immunitaire de l'hôte : au cours de cette étude, les changements de séquences se sont produits quasi-exclusivement dans les régions hyper variables du génome, et étaient corrélés dans le temps avec la séroconversion des anticorps. L'étude conclut que, pour le

VHC, la dynamique évolutive de la quasi-espèce pendant la phase aiguë permet de définir si l'infection va se résorber, ou devenir chronique (186). Dans le cas du VHE, une première étude réalisée chez des patients transplantés a ainsi déterminé que l'entropie de la séquence nucléotidique codant le domaine M de la protéine ORF2 lors de la phase aiguë de l'infection, était plus élevée chez les patients dont l'hépatite devenait chronique (médian : 0,62) que chez les patients qui éliminaient le virus (0,34) (51). Il en est de même pour le domaine P, dont la complexité lors de la phase aiguë est supérieure chez les patients n'éliminant pas le virus (médian : 0,77) que chez ceux qui ont éliminé le virus à terme (0,58). L'étude conclut que l'entropie des séquences nucléotidiques et les distances génétiques sont plus élevées chez les patients dont l'infection deviendra chronique par rapport à ceux qui élimineront le virus. L'étude démontre également qu'une diversification des quasi-espèces plus faible durant la première année de chronicité chez les patients transplantés, est associée au risque de développer rapidement une fibrose (51).

Une seconde étude a tenté d'étudier l'influence de l'hétérogénéité génétique des quasi-espèces dans la région polyproline (PPR) et le macro domaine de l'ORF1, sur la persistance du virus (187). La région polyproline (PPR), région très diversifiée génétiquement, serait impliquée dans l'adaptation du virus, et pourrait jouer un rôle dans la gamme d'hôtes du virus. Ainsi, il a été observé que la région PPR était deux fois plus hétérogène dans les génotypes 3 et 4, que dans le génotype 1, ce qui serait en accord avec la large gamme d'hôtes des lignées zoonotiques. La région PPR serait plus précisément impliquée dans l'adaptation spécifique à l'hôte (188). La région PPR ne semble par ailleurs pas jouer de rôle dans la réplication *in vivo* ou *in vitro* du virus. Les gènes non-structuraux des virus qui ne sont pas essentiels à la réplication sont généralement impliqués dans la modulation de la réponse immunitaire de l'hôte. En outre, le macrodomaine est présent dans le génome de différents virus, tels que les membres de la famille des *Coronaviridae*, le virus de la rubéole (*rubella virus*), et les *alphavirus*, et influencerait, dans d'autres pathologies, la pathogénicité du virus. Cette étude a donc tenté de déterminer si, chez le patient immunodéprimé, l'hétérogénéité de ces régions pouvait jouer un rôle sur l'issue de l'infection. L'étude conclut que, chez le patient immunodéprimé, la complexité et la diversité des régions PPR et du macrodomaine lors de la phase aiguë de l'infection étaient supérieures dans la population virale des patients dont l'infection est devenue chronique par rapport aux patients ayant éliminé le virus. Cette association pourrait être due à

l'apparition de mutants capables de modifier la réponse immunitaire, mais des études nécessitent d'être effectuées pour établir un lien causal.

Ces deux études, réalisées par les mêmes auteurs et sur les mêmes patients, ont permis d'aboutir à la conclusion que la complexité et la diversité des deux régions étudiées pour ORF1 seraient corrélées, et par conséquent que ces régions évolueraient ensemble (51,187). De la même manière, ORF1 et ORF2 évolueraient ensemble (187).

3.2.1.3. Souches recombinantes

Récemment, des variants recombinants VHE-hôte ont été identifiés : de courts inserts de séquence humaine ont été retrouvés dans l'ARN du VHE chez les patients infectés de manière chronique. La région PPR de ces variants recombinants inclut des fragments de gènes humains, d'origines diverses (189). Certaines souches présentant ce type de réarrangement ont été retrouvées lors de la phase aiguë de l'infection, soulevant la possibilité qu'elles puissent être directement transmises (190). Les virus recombinants pourraient avoir un tropisme tissulaire, une pathogénicité et une capacité de réplication différents.

3.2.2. Facteurs de l'hôte

Le système immunitaire de l'hôte joue un rôle crucial dans l'élimination de l'infection et la protection de l'hôte. La quantité ainsi que la qualité de la réponse immunitaire de l'hôte déterminera l'infection et ses répercussions. La plupart des études sur la pathogénèse de l'hépatite E chronique se concentrent sur les patients receveurs de SOT.

Le système immunitaire comprend trois types d'immunités distincts : l'immunité innée, l'immunité à médiation cellulaire et l'immunité humorale. L'immunité innée est impliquée dans l'élimination de l'infection en tuant les cellules infectées par le virus, comme pour les autres virus hépatotropes. L'immunité à médiation cellulaire provoque l'infiltration des hépatocytes par les cellules T cytotoxiques et l'inhibition de la réplication virale par les cytokines, ce qui peut être la cause de la maladie clinique aiguë. Enfin, l'immunité humorale, qu'elle soit provoquée par une infection antérieure ou par une immunisation, semble protéger à minima contre la maladie clinique causée par une infection ultérieure.

3.2.2.1. Immunité innée

L'immunité innée est la première ligne de défense de l'hôte : il s'agit d'une réponse aux infections virales rapide mais non spécifique. L'immunité innée jouerait dans l'élimination du VHE un rôle plus important que l'immunité adaptative (163,191).

Chez les patients transplantés rénaux, la réponse des ISG est plus forte chez les patients n'éliminant pas spontanément le virus, que chez les patients dont l'hépatite E a été spontanément résolutive (192). Ainsi, l'activation de la voie de signalisation des IFN ne mène pas nécessairement à une clairance spontanée, et des taux élevés d'ISG pourraient être responsables de la persistance du virus, en rendant la voie de signalisation aux IFN réfractaire.

D'autre part, chez les patients transplantés, des taux plus bas d'antagonistes aux récepteurs de l'IL-1 (IL-1Ra), de récepteurs solubles à l'IL-2, et de TNF-alpha, couplés à une concentration élevée en chimiokines lors de la phase aiguë sont associés à une persistance du virus (51). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les IL-Ra permettent la stimulation des IFN de type III, et que les TNF-alpha ont pour fonction de recruter et d'activer les macrophages, les cellules NK et les cellules T.

Enfin, il a été démontré que le VHE subsiste *in vitro* dans les hépatocytes humains primaires ainsi que dans les cellules cancéreuses hépatiques, malgré la production continue d'IFN de type III. En outre, l'activation prolongée de la signalisation JAK/STAT a rendu les cellules infectées réfractaires à l'IFN exogène (193).

3.2.2.2. Immunité à médiation cellulaire

L'immunité à médiation cellulaire, est l'un des pans de l'immunité adaptative, utilisant les lymphocytes T. L'immunité à médiation cellulaire joue également un rôle important dans la clairance du VHE, comme le suggèrent les taux élevés de cellules sécrétrices d'IFN-gamma dans la population des cellules mononuclées du sang périphérique chez les patients positifs aux IgG anti-VHE, lors de la stimulation par des pools d'ORF2 (194). Chez l'immunodéprimé, une réplication continue du virus dans les cellules mononuclées

du sang périphérique pourrait être en cause dans la récurrence de l'infection, et le développement de la chronicité (195).

Chez les patients fortement immunodéprimés, le risque de passage à la chronicité est d'autant plus élevé. Les patients co-infectés par le VIH sont plus fréquemment touchés par cette chronicité, et notamment ceux dont le taux de cellules T CD4⁺ est diminué (171). La réponse proliférative des cellules T spécifiques au VHE chez les patients transplantés, et particulièrement ceux qui sont passés à la chronicité, est plus faible (196). Les taux de cellules T CD2⁺, CD3⁺ et CD4⁺ sont significativement plus bas chez les patients n'éliminant pas spontanément le virus (197). De plus, la concentration en récepteurs solubles à l'IL-2 (sIL-2R), qui marquent l'activation des cellules T, est plus élevée chez les patients éliminant spontanément le virus, en corrélation avec l'élévation des transaminases (51,198). Enfin, le développement de cellules productrices d'IFN- γ spécifiques au VHE serait associé à une issue favorable chez les patients transplantés (199).

Par ailleurs, une étude montre que les patients transplantés mobiliseraient une part plus importante de leur immunité, probablement en compensation des traitements immunosuppresseurs : les cellules $\gamma\delta$ de ces patients sont mobilisées durant la phase aiguë de l'infection, ce qui n'est pas le cas chez les patients immunocompétents (199).

Des études *in vitro* suggèrent que la réponse Th2 serait d'avantage sollicitée lors d'une infection persistante au VHE, caractérisée par une sécrétion plus importante d'IL-10, tandis que l'infection résolutive serait associée à des taux d'IFN- γ et de MIP-1 β plus élevés, témoignant d'une réponse Th1 plus importante (163,196).

Enfin, chez le patient transplanté, le traitement immunosuppresseur pourrait avoir une influence sur le passage à la chronicité. N. Kamar *et al.* ont montré que le traitement par tacrolimus favorisait la persistance du virus par rapport aux traitements par cyclosporine (170). La cyclosporine et le tacrolimus sont deux traitements immunosuppresseurs inhibiteurs de calcineurine, mais le tacrolimus affaiblit la réponse spécifique des cellules T de manière plus efficace que la cyclosporine (200). Les études *in vitro* ont montré que ces deux traitements promouvaient la réplication du VHE, à l'inverse de l'acide mycophénolique, qui inhibe la réplication du VHE (201). Toutefois, l'hépatite E chronique a été documentée chez des patients traités par tous types d'immunosuppresseurs : les

inhibiteurs de cellules T (comme les corticostéroïdes), les inhibiteurs de la rapamycine (comme l'everolimus), les agents modulateurs des cellules B (comme le rituximab), ou encore les agents modulateurs du TNF- α , le méthotrexate, d'autres médicaments, ou leur combinaison.

3.2.2.3. Réponse humorale

L'immunité à médiation humorale est l'immunité adaptative agissant par sécrétion d'anticorps, eux-mêmes produits par les lymphocytes B. L'immunité humorale d'une infection résolue par le VHE ou obtenue à la suite d'une vaccination, est supposée protéger d'une infection symptomatique postérieure, grâce au développement d'anticorps neutralisants contre la capside du virus, codée par ORF2. L'immunité acquise naturellement peut s'affaiblir avec le temps, comme le montre la diminution des concentrations d'IgG, et ainsi prédisposer à une réinfection avec des souches similaires (202).

3.3. Complications de l'hépatite chronique

Les principales complications d'une hépatite chronique sont l'évolution de la fibrose vers une cirrhose, puis vers un carcinome hépatocellulaire.

Lorsque le patient est infecté, le virus atteint le foie, pénètre les hépatocytes, et s'y multiplie. Le système immunitaire détruit alors les cellules infectées, provoquant une inflammation du foie. Lorsque les cellules du foie sont détruites en quantité trop importante, un tissu cicatriciel se forme : c'est la fibrose. Les fibres s'accumulent autour des cellules du foie, les empêchant d'être en contact avec le sang et d'assurer leurs fonctions. Isolées par la fibrose, ces cellules forment des amas, les nodules de régénération. La cirrhose désorganise la structure du foie, qui devient rigide et très peu perméable à la circulation sanguine. La cirrhose peut initialement passer inaperçue, jusqu'à arriver à un stade avancé (203).

La perturbation des fonctions du foie conduit à une insuffisance hépatique : l'albumine, sécrétée en quantité insuffisante, induit une accumulation de liquide formant des œdèmes (dans les jambes) ou de l'ascite (dans l'abdomen). L'hyperbilirubinémie peut également

provoquer des démangeaisons, associées à une coloration jaune du visage et du blanc des yeux. A un stade très avancé de la cirrhose, le foie n'arrive plus à éliminer les toxines : l'accumulation des toxines dans le sang, puis dans le cerveau, provoquera alors une encéphalopathie hépatique. Lorsque le foie n'arrive plus à fonctionner normalement, la cirrhose est décompensée (204).

3.4. Décompensation hépatique

La décompensation aiguë sur cirrhose, se définit comme une détérioration aiguë abrupte d'une maladie chronique du foie liée à un événement précipitant, avec une mortalité élevée dans les trois mois due à une détérioration multi-organes. Dans les pays où l'infection par le VHE est endémique, le virus serait un important déclencheur de décompensation hépatique chez des patients présentant une maladie chronique du foie préexistante, et notamment chez les patients atteints d'hépatite B ou C chronique. La mortalité de la décompensation aiguë par le VHE est élevée, puisqu'elle s'élèverait en moyenne à 34% (123). La surinfection par le VHE chez des patients atteints d'hépatite C chronique créerait des dommages plus sévères sur le foie, et serait de moins bon pronostic qu'une surinfection par le VHA (205).

4. MANIFESTATIONS EXTRA-HÉPATIQUES

Bien que le VHE soit connu comme un virus exclusivement hépatotrope, des données récentes montrent que l'infection par le VHE pourrait affecter d'autres organes. Ainsi, plusieurs cas de manifestations extra-hépatiques ont été documentés ces dernières années, et ont pu être associés à l'infection par le VHE. Les principales manifestations extra-hépatiques documentées sont neurologiques et rénales, mais d'autres pathologies, plus rares, pourraient également en faire partie. Ainsi, des maladies telles que le syndrome de Guillain-Barré, l'amyotrophie névralgique, la méningite, la glomérulonéphrite, la pancréatite, la thyroïdite, la myocardite, ont pu être recensées. Ces manifestations peuvent toucher des patients atteints d'hépatite E aiguë comme des patients atteints d'hépatite E chronique (**Figure 18**).

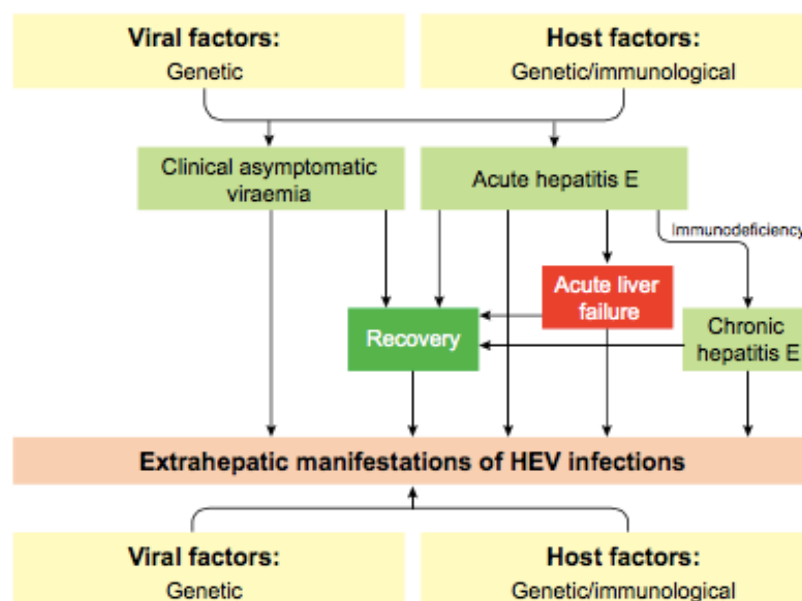


Figure 18 - Mécanisme général de la survenue de manifestations extra-hépatiques (206)

Les études réalisées par X. Zhou *et al.* ont montré que le VHE n'infecterait pas seulement le tissu hépatique, mais qu'il se répliquerait dans plusieurs tissus du corps. Les tests effectués *in vitro* ont montré que la réplication du virus serait favorisée dans une lignée de cellules épithéliales pulmonaires humaines A549, ainsi que dans certaines lignées cellulaires dérivées de l'épiderme. D'autre part, des tests réalisés sur des animaux infectés expérimentalement par le VHE ont permis de constater la présence d'ARN viral dans

plusieurs organes du corps tels que le foie, la rate, les reins, le jéjunum, l'iléon et le colon chez la souris ; le foie, le cerveau, l'estomac et le duodénum chez le lapin ; et le foie, la rate, les reins et l'intestin grêle chez les gerbilles de Mongolie. Des protéines de capsid du virus ont également été retrouvées dans le foie, la rate et les reins chez la musaraigne. Ces observations vont dans le sens d'une répllication active du virus dans ces tissus. Enfin, il a été montré la présence du virus dans les reins et les urines de macaques infectés par des souches humaines ou porcine du VHE (207,208).

La pathogénèse extra-hépatique du VHE n'est pas clairement élucidée, mais deux hypothèses principales ont été établies sur la base des données actuelles. Les manifestations extra-hépatiques pourraient être dues à des lésions tissulaires cytopathiques directes, par répllication extra-hépatique du virus, ou à des processus immunologiques induits par une réponse immunitaire massive de l'hôte (206).

4.1. Manifestations neurologiques

Les troubles neurologiques sont les manifestations extra-hépatiques les plus fréquemment associées à l'infection par le virus de l'hépatite E. Un certain nombre de troubles neurologiques, considérés comme idiopathiques jusqu'à ce jour, ont été mis en lien avec l'infection et pourraient finalement être liés au virus. À ce jour, plus de 150 cas de lésions neurologiques ont été diagnostiqués chez des patients d'Asie infectés par le génotype 1 et chez des patients européens infectés par le génotype 3 du virus (119). Lorsque ces troubles sont traités de manière adéquate, la charge virale peut être réduite et les symptômes neurologiques régressent chez la plupart des patients (208).

Selon une étude publiée en 2011, sur 126 patients hospitalisés entre 2004 et 2009 dans deux hôpitaux français et anglais, tous atteints d'hépatite E de génotype 3, sept d'entre eux ont développé des complications neurologiques. Cela représente donc un taux de plus de 5% des patients. Parmi ceux-ci, trois d'entre eux étaient immunocompétents et atteints d'hépatite E aigue, tandis que quatre d'entre eux étaient immunodéprimés et atteints d'hépatite E chronique. La résolution fut complète pour trois d'entre eux, partielle avec un déficit résiduel neurologique pour trois autres et n'a fait état d'aucune amélioration pour le dernier (209). L'infection par le virus de l'hépatite E sous-jacente à certains troubles neurologiques est à ce jour encore fortement sous diagnostiquée.

4.1.1. Les troubles neurologiques associés au virus de l'hépatite E

Les troubles neurologiques rapportés sont le plus souvent des troubles subaigus du système nerveux périphérique tels que le syndrome de Guillain-Barré, le syndrome de Parsonage-Turner (ou amyotrophie névralgique de l'épaule), la paralysie de Bell ou la polyradiculopathie (119,206). Moins fréquemment, des troubles du système nerveux central tels que des méningites, encéphalites, méningo-encéphalites ou myélite transverse, sont retrouvés chez les patients (210).

A. Sood *et al.* rapportent dans les années 2000 le premier cas connu de syndrome de Guillain-Barré à la suite d'une infection par le VHE en Inde (211). Depuis, les cas rapportés ne cessent d'augmenter (**Figure 19**). Au Pays-Bas, on estime que 5% des patients atteints du Syndrome de Guillain-Barré ont précédemment été infectés par une hépatite E aiguë. Au Bangladesh, où l'hépatite E est endémique, il s'agirait de 11% des patients atteints de ce syndrome (207). C'est le trouble neurologique le plus retrouvé à la suite d'une infection par le VHE. Les cas, provenant de pays développés comme de pays en voie de développement, il n'y aurait pas de spécificité dans les génotypes impliqués.



Figure 19 – Distribution géographique des cas d'hépatite E associés au syndrome de Guillain-Barré (207)

Le syndrome de Guillain-Barré est un trouble du système nerveux périphérique auto-immun, post-infectieux, qui se caractérise dans sa forme la plus courante, la polyradiculonévrite démyélinisante inflammatoire aigue (AIDP), par une faiblesse bilatérale et symétrique des membres, rapidement progressive. Le syndrome de Guillain-Barré est précédé, dans les deux tiers des cas, par une infection dans les trois semaines qui précèdent l'apparition de la faiblesse, pouvant notamment être provoquée par *Campylobacter jejuni*, le cytomegalovirus, le virus d'Epstein-Barr, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* ou encore le virus de l'hépatite B (207).

L'amyotrophie névralgique est le deuxième type de trouble neurologique le plus fréquent post-infection au VHE. Une étude anglo-néerlandaise de cohorte a montré que 10,6% des patients atteints d'amyotrophie névralgique avaient une hépatite E aiguë lors de l'apparition de la maladie (212). L'amyotrophie névralgique, aussi connue sous le nom de syndrome de Parsonage Turner, est un trouble monophasique aigu du plexus brachial, à ce jour idiopathique. Le déclenchement de la maladie serait à priori multifactoriel, mais la symptomatologie serait provoquée par une infection antérieure.

Une étude multicentrique européenne sur des patients atteints d'amyotrophie névralgique a montré que les patients positifs au VHE présentaient un phénotype différent de la maladie par rapport aux patients ne présentant pas de marqueurs du VHE. Ainsi, les patients séropositifs seraient plus susceptibles d'être touchés par une atteinte bilatérale asymétrique du plexus brachial, et présenteraient des dommages plus importants à ce dernier. D'autres dommages neurologiques, en dehors du plexus brachial, et notamment l'atteinte du nerf phrénique, seraient également plus probable chez ces patients (206,213).

4.1.2. Pathogénèse du VHE dans les troubles neurologiques

Suite à la découverte de A. Sood *et al.* dans les années 2000, les connaissances sur les troubles neurologiques associés au VHE ont commencé à se développer. Pourtant, la pathogénèse est encore mal connue. Sur la base de la littérature, nous savons que deux mécanismes pourraient en être responsables (207).

4.1.2.1. Pathogénèse directe par réplication virale

D'une part, il pourrait s'agir d'une pathogénicité directe du virus par réplication dans le système nerveux (**Figure 20**).

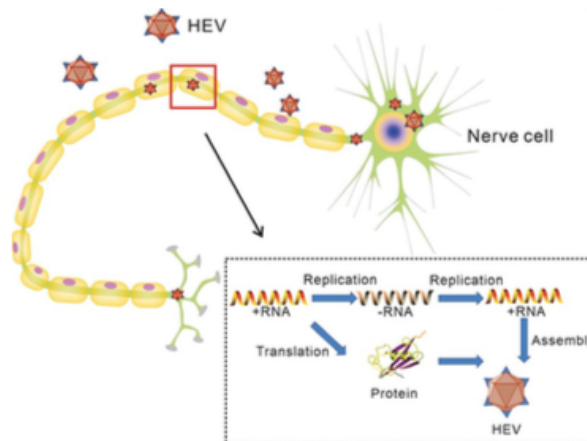


Figure 20 – Mécanisme possible des dommages viraux directs sur le système nerveux périphérique lors de la réplication du VHE dans les cellules nerveuses (207)

L'association du virus de l'hépatite E à certains troubles neurologiques a d'abord été supposée par la détection d'IgM anti-VHE dans le sérum des patients affectés (209). Mais plus récemment, l'ARN du virus de l'hépatite E, déjà retrouvé dans le sérum, a pu être retrouvé directement dans le liquide céphalorachidien (LCR), ce qui pourrait suggérer une réplication du virus directement dans ce compartiment (210).

Une étude réalisée chez un patient immunocompétent atteint de polyradiculonévrite aiguë associée à une hépatite aiguë, a permis de détecter la présence d'ARN viral non seulement dans le sang, mais aussi dans le liquide céphalorachidien. La présence d'anticorps anti-gangliosides a également été observée dans le sérum. Lorsque l'on a administré des immunoglobulines en intraveineuse : les paramètres hépatiques se sont normalisés, l'ARN viral est devenu indétectable et les symptômes neurologiques ont régressé (214). Un autre cas, chez un patient transplanté rénal et atteint de troubles neurologiques, a permis de retrouver l'ARN viral dans le liquide céphalo-rachidien. Les séquences de l'ARN retrouvé dans le LCR différaient cependant de celui retrouvé dans le sérum, suggérant la présence d'une quasi-espèce neurotrope (206,210,215).

Plusieurs études ont montré la capacité du virus à se répliquer dans d'autres tissus que le tissu hépatique, et notamment dans les cellules nerveuses. X. Zhou *et al.* ont montré, *in vivo* chez la souris que l'ARN et les protéines virales étaient retrouvés dans les tissus cérébraux (207,208). S. A. Drave *et al.* ont montré que l'ARN du virus transfecté dans des cellules dérivées de neurones humains multiples, assurait la réplication de son ARN, ainsi que la formation de sa protéine de capsid, dans toutes les lignées neuronales testées (207,216). Certaines lignées cellulaires auraient également la capacité de favoriser l'entrée du VHE (207,216).

Afin de passer la barrière hémato-encéphalique (BHE), le virus aurait la capacité de modifier les jonctions qui en assurent son intégrité. La BHE, composée d'une monocouche de cellules endothéliales et d'astrocytes, séparés par une membrane basale, est scellée par un complexe de jonctions comprenant des jonctions serrées et des jonctions adhérentes telles que ZO-1, Claudines, Occludines, et VE-cadherine. Cette étanchéité permet de limiter l'entrée des pathogènes et autres molécules solubles dans le SNC. La rupture des complexes de jonction de la BHE est un facteur clé dans les maladies neurologiques. Selon des études effectuées *in vivo* chez l'animal, le VHE aurait la capacité de modifier les jonctions de la BHE en réduisant l'expression de protéines de jonctions serrées essentielles telles que la Zonula Occludens-1 (**Figure 21**) (207,217).

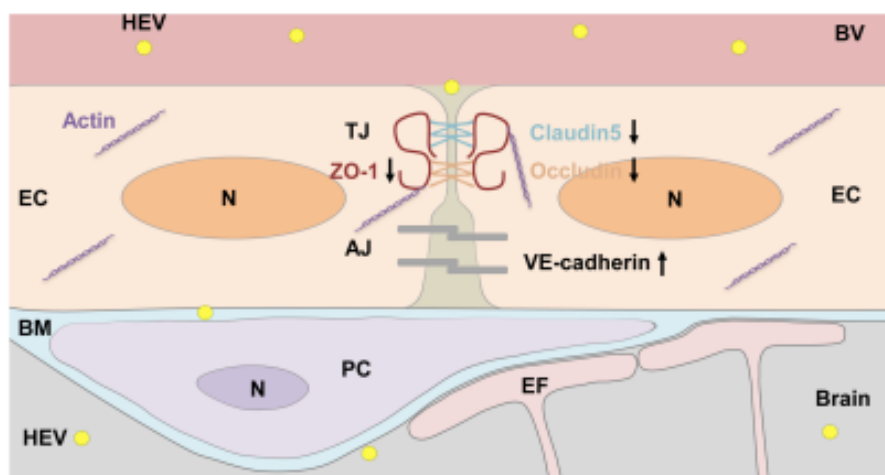


Figure 21 – Mécanisme de passage du VHE à travers la BHE par diminution de l'expression des protéines de jonction (217)

4.1.2.2. Pathogénèse indirecte par la réponse immunitaire

Le VHE pourrait agir de façon indirecte par une réponse immunitaire croisée, ou par mimétisme moléculaire (**Figure 22**).

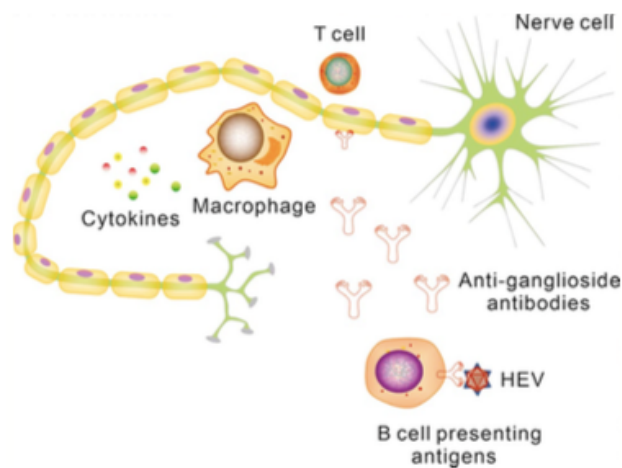


Figure 22 – Mécanisme possible dans le contexte de la réponse immunitaire indirecte : le mimétisme moléculaire entre l'agent infectieux et les auto-antigènes du système nerveux périphérique pourrait créer des lésions nerveuses (207)

Le mécanisme pathogène de la réaction auto-immune a déjà, par le passé, permis d'expliquer le SGB associé à *Campylobacter jejuni*. La myéline et les glycolipides axonaux seraient alors les cibles antigéniques des anticorps anti-gangliosides, en particulier dans les racines vertébrales dorsales et ventrales, et les nerfs moteurs et sensoriels, qui sont plus librement exposés aux facteurs de circulation (207).

Selon une étude française récente publiée en 2018, les manifestations neurologiques post-infection au VHE seraient plus fréquentes chez l'immunocompétent que chez l'immunodéprimé (22,6% vs 3,2%). Cela corroborerait l'hypothèse d'une médiation immunitaire par mimétisme moléculaire dans le SGB et dans l'amyotrophie névralgique (206,218).

4.2. Manifestations rénales

Au cours d'infections aiguës et chroniques du VHE, des lésions rénales, ainsi qu'une altération de la fonction rénale ont été rapportées (119). Le VHE, comme d'autres virus hépatotropes, peut être responsable de glomérulopathies.

4.2.1. Les troubles rénaux associés au virus de l'hépatite E

La principale manifestation rénale observée à la suite d'une infection par le VHE est la glomérulonéphrite, pouvant être extramembraneuses, membranoprolifératives ou cryoglobulinémiques. La quasi-totalité des cas rapportés sont provoqués par le VHE-3. Cependant, des cas isolés tels qu'un cas de glomérulonéphrite post-infection aiguë au VHE-1 ont été rapportés (206).

La cryoglobulinémie est caractérisée par la présence dans le sang de protéines (appelées cryoglobulines) qui précipitent à froid. La principale cause de cryoglobulinémie est l'infection par le VHC, mais le VHB peut également être en cause. La cryoglobulinémie est souvent associée à des pathologies rénales, et notamment la glomérulonéphrite, affection souvent inflammatoire du glomérule (219).

N. Kamar *et al.* ont pu établir un lien causal entre l'infection par le virus, et certaines affections rénales, au cours d'une étude de cohorte : les résultats de l'étude montrent une baisse significative du débit de filtration glomérulaire (DFG) chez des patients transplantés rénaux et hépatiques, infectés par le VHE-3. Les biopsies de reins, réalisées lors de phases aiguës et chroniques de l'infection, ont permis de mettre en évidence des pathologies glomérulaires telles que la glomérulonephrite membranoproliférative. De plus, une cryoglobulinémie a été observée chez la majorité des patients. Après l'élimination du virus, cette dernière est devenue négative, les fonctions rénales se sont améliorées et la protéinurie a diminué (206,220). L'infection par le VHE serait un facteur prédictif indépendant de la cryoglobulinémie chez les patients transplantés (221).

Plus récemment, le premier cas documenté d'affection rénale post-infection au VHE, jusqu'alors uniquement retrouvée chez l'immunodéprimé, a été déclaré chez un patient immunocompétent. Il s'agit d'un cas autochtone, VHE-induit, de glomérulonéphrite

membranoproliférative avec cryoglobulinémie croissante. Après l'élimination du virus, les bilans hépatiques et rénaux se sont améliorés, rendant l'ARN du virus et la cryoglobulinémie indétectables (222).

Enfin, la séroprévalence anti-VHE est significativement plus élevée chez les patients sous hémodialyse. Ainsi, en France, près de 40% des patients en attente d'une greffe de rein seraient séropositifs aux anticorps du VHE. Bien que l'on ne soit pas en capacité d'établir un lien causal entre les deux, la glomérulonéphrite induite par le virus pourrait avoir conduit à une insuffisance rénale terminale chez ces patients (206).

4.2.2. Pathogénèse du VHE dans les troubles rénaux

Les mécanismes sous-jacents sont encore très peu connus. Cependant, la pathogénèse pourrait s'apparenter à celle du VHC lorsqu'il induit lui-même des glomérulopathies, notamment par la formation de complexes immuns. L'hypothèse d'une action directe du virus sur l'appareil rénal ne peut toutefois pas être exclue (206).

L'ARN du VHE, ainsi que des antigènes du virus, ont été retrouvés dans l'urine de patients atteints d'hépatite E chronique dues à VHE-4 et VHE-3 (119,223). De fortes concentrations d'antigènes ont par ailleurs été retrouvées dans les urines de patients immunodéprimés, indépendamment de la détection d'ARN (119).

D'autres études ont permis d'établir la présence de brins positifs et négatifs d'ARN viral, ainsi que la présence des protéines ORF2 et ORF3 dans les reins d'animaux infectés par le virus (singes, lapins, porcs et gerbilles). Les biopsies de ces derniers ont permis de localiser des infiltrations de cellules inflammatoires interstitielles dans les tubules interstitiels des reins. Ces résultats suggéreraient que le rein ou les voies urinaires pourraient être un réservoir du VHE, et que les lésions rénales pourraient être dues à une réplication perpétuelle du virus dans les reins, ce qui corroborerait l'éventualité d'une néphrotoxicité directe du virus de l'hépatite E, bien que ces propositions ne soient pour le moment que des hypothèses (224-226).

Enfin, un risque plus élevé d'acidose lactique et de cétose a été démontré chez les patients infectés. Ceci s'explique par un métabolisme perturbé des acides aminés,

augmentant le taux de L-proline plasmatique et urinaire, et diminuant le taux des autres métabolites. Cependant, le lien avec une diminution de la fonction rénale dans l'hépatite E n'a pas encore été déterminé (206).

4.3. Manifestations hématologiques

Les principales manifestations hématologiques rapportées à la suite d'une infection par le VHE sont des thrombocytopénies et des anémies hémolytiques.

Différents types d'anémies ont été rapportées à la suite d'infections par le VHE, dont l'anémie hémolytique par déficit de glucose-6-phosphate déhydrogénase (G6PD), l'anémie hémolytique auto-immune (AIHA) et l'anémie aplasique (227).

La déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est un trouble lié à l'X. C'est le trouble enzymatique des globules rouges le plus courant chez l'homme, touchant aux alentours de 400 millions de personnes dans le monde. Les patients sont généralement asymptomatiques, mais beaucoup souffrent épisodiquement d'anémie, suite à des infections, une prise de médicaments ou l'exposition à des produits chimiques, tandis que quelques-uns présentent une hémolyse chronique (206). Le VHE est endémique en Asie du Sud. Or il s'agit également d'une région abritant de nombreuses personnes déficientes en G6PD. Seulement 17 cas avaient été rapportés en 2016, tous provenant d'Asie du Sud, d'hépatite E aiguë associée à un déficit en G6PD, supposément attribuables au génotype 1. Ces patients présentaient une fièvre élevée, des frissons, une leucocytose neutrophile, une hyperbilirubinémie sévère et une insuffisance rénale. Parfois, la diminution de la fonction rénale aura nécessité une dialyse. L'insuffisance rénale aiguë est une complication potentiellement grave de l'hépatite virale concomitante à un déficit en G6PD, pouvant induire une nécrose tubulaire aiguë par ischémie rénale, ainsi qu'une obstruction tubulaire par des plâtres d'hémoglobine. Parmi ces 17 cas, trois décès ont été constatés, dus respectivement à une hémorragie cérébrale, une septicémie et une insuffisance hépatique. Etant donnée la rareté des cas publiés, il est probable que seuls les cas les plus graves aient été signalés. Les cas moins graves seraient alors possiblement peu diagnostiqués (206,210).

L'anémie hémolytique auto-immune (AIHA) a déjà été décrite en association avec certains virus hépatotropes, et principalement le VHC, mais des cas de VHA et de VHB ont également été décrits (210,227).

L'anémie aplasique associée à l'hépatite (AHA) est déjà connue depuis plusieurs décennies : plus de 200 cas étaient déjà décrits en 1975. L'association avec d'autres virus, tels que le VHA, le VHB, le VHC, le VHD, le parvovirus, le cytomégalo virus et le virus d'Epstein-Barr, a déjà été démontrée (210). L'anémie aplasique associée à l'hépatite E est une variante de l'anémie aplasique assez peu fréquente, mais distincte, dans laquelle la pancytopenie apparaît deux à trois mois après une hépatite virale aiguë. La défaillance de la moëlle peut être grave, voire fatale si elle n'est pas prise en charge rapidement (206).

Enfin l'infection par le VHE a été associée à des thrombocytopénies. K. L. Woolson *et al.* ont constaté qu'une proportion de patients, infectés par le VHE, présentaient de faibles taux de plaquettes, sans présenter de problème clinique (228). Au total, 9 cas de thrombocytopénies sévères ont été observés chez des patients infectés par le VHE (206).

4.4. Autres manifestations

La pancréatite aiguë est bien connue dans le cadre d'hépatites virales fulminantes. Ce sont le plus souvent des cas associés à une infection par le VHA, VHB ou VHC. En 1999, A. Mishra *et al.* rapportent le premier cas de pancréatite aiguë non-fulminante associée au VHE (229). Depuis, plus de 50 cas ont été rapportés provenant majoritairement d'Asie du Sud (Inde et Népal), ou ayant récemment voyagé dans cette région. Il est alors supposé que ces cas proviennent d'une infection par le VHE-1, bien que le génotypage n'ait pas été effectué. Le tableau clinique typique de la pancréatite aiguë associée au VHE est celui d'un jeune homme d'une vingtaine d'années, originaire de la péninsule indienne, développant des douleurs abdominales dans les deux semaines suivant l'apparition de l'ictère. Le taux de mortalité s'élèverait à 3,8% des cas rapportés, s'apparentant au taux de mortalité observé dans la pancréatite aiguë d'autres causes (206).

Quelques très rares cas d'autres pathologies ont été observés dans un contexte d'infection aiguë au VHE. Parmi ceux-ci, des cas isolés de thyroïdite et de myocardite (210).

L'éventualité d'un développement de tels troubles à la suite d'une infection par le virus remet en cause tout le dogme du VHE comme virus purement hépatotrope. Malgré l'émergence de nouvelles données sur ces manifestations extra-hépatiques suite à l'infection par le VHE, le lien de causalité et la pathogénèse restent à démontrer. Des études plus poussées s'avèrent nécessaires afin de déterminer le potentiel de réplication du virus dans les cellules autres que les hépatocytes, le mécanisme d'entrée du virus, et fournir des preuves de réplication du virus sans équivoques, telles que la présence d'ARN à brin négatif, indiquant une réplication en cours (206).

Les caractéristiques cliniques et biochimiques de l'hépatite E étant souvent bénignes, voire inexistantes, le diagnostic de l'hépatite E peut facilement passer inaperçu. La possibilité d'une infection par le VHE devant tout tableau clinique impliquant ce type de pathologies, même en l'absence de bilan hépatique perturbé, devrait être considérée. La prise en charge d'une infection sous-jacente active au VHE permet de traiter plus rapidement l'infection, et ainsi d'améliorer les chances de résolution de ces troubles, généralement réversibles lors du traitement de l'infection (206).

VI. DIAGNOSTIC

La recherche de marqueurs d'infection par le VHE doit être effectuée devant toute cytolysé hépatique, représentée par une élévation des alanine aminotransférases (ALAT), au même titre que celle des marqueurs des hépatites A, B et C (26). Le diagnostic de l'hépatite E aiguë peut être effectué indirectement par détection d'anticorps anti-VHE dans le sérum, ou directement par la détection de l'ARN du VHE ou de l'antigène de capsidé dans le sang.

1. EVOLUTION DES MARQUEURS BIOLOGIQUES

Les IgM apparaissent en premier, au début de la phase aiguë, après une période d'incubation de deux à six semaines et peuvent persister plus de trois mois (**Figure 23**). Leur présence témoigne d'une infection récente par le VHE. Leur apparition accompagne la cytolysé hépatique : les enzymes hépatiques telles que l'alanine aminotransférase sérique, un marqueur de l'inflammation ou de lésions du foie, augmentent à la même période et persistent pendant six à neuf mois. Pendant l'infection aiguë, les paramètres hépatiques doivent être surveillés. Les IgG apparaissent peu de temps après les IgM et persistent jusqu'à plusieurs années, mais des séroréversions sont possibles et des réinfections ont été décrites. La présence d'IgG anti-VHE en l'absence des IgM démontre qu'il s'agit d'une infection ancienne au virus (33).

L'ARN est présent dans le plasma, ainsi que dans les selles du patient infecté. La détection de l'ARN est possible dès la période d'incubation et persiste environ trois à quatre semaines après l'apparition des symptômes dans le sang et cinq à six semaines dans les selles. L'ARN devient ensuite indétectable, parallèlement à la normalisation des transaminases. L'antigène de capsidé sera détectable sur la même période que l'ARN dans le sang (33).

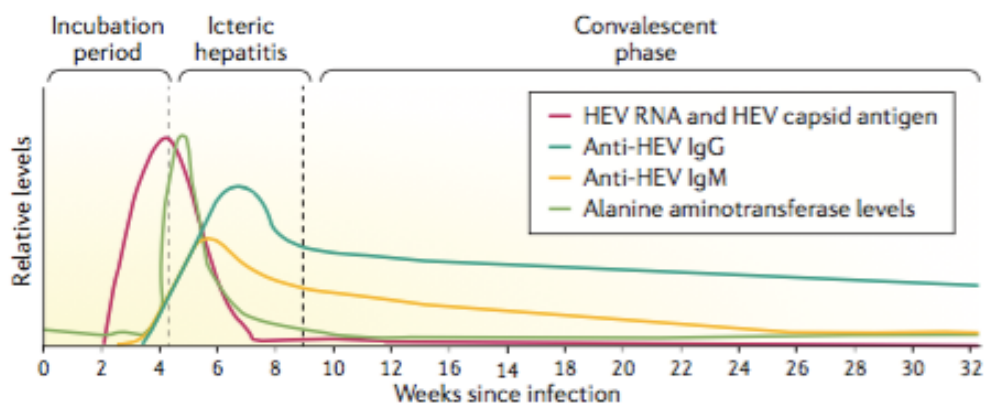


Figure 23 - Courbes d'apparition de l'ARN du VHE, des protéines de capsid et des anticorps durant l'infection par le VHE (33)

2. TESTS DIAGNOSTIQUES

En présence de symptômes cliniques évocateurs d'une hépatite aiguë, l'atteinte hépatique se verra confirmée par une augmentation des enzymes hépatiques telles que les ALAT, ASAT, ou encore la bilirubine. Afin d'en déterminer son étiologie, il conviendra de rechercher les marqueurs sériques des virus hépatiques (VHA, VHB, VHC, VHE), du cytomégalo virus, de l'HSV et du virus d'Epstein Barr. L'origine peut également s'avérer iatrogénique, et être provoquée par un anti-inflammatoire non stéroïdien, ou un antifongique (kétoconazole par exemple) (230,231).

Chez le patient immunocompétent, le diagnostic de l'infection aiguë repose sur la détection d'IgM anti-VHE : si l'infection est décelée tardivement, l'ARN du virus peut déjà être indétectable. En revanche, chez l'immunodéprimé, les tests sérologiques peuvent être mis à défaut, la séroconversion pouvant être absente ou retardée, et la séropositivité avant une greffe ne protégeant pas d'une nouvelle réinfection (197). Il faudra alors rechercher l'ARN viral dans le sang du patient, dans ce contexte.

La performance des tests moléculaires commerciaux s'est considérablement améliorée au cours des dernières années, en partie grâce au développement de standards internationaux déterminant la limite de détection, mais également la sensibilité vis-à-vis des différents génotypes (232).

2.1. Détection des anticorps anti-VHE

La détection des anticorps anti-VHE s'effectue par des tests immuno-enzymatiques ou immunochromatographiques rapides (pour les IgM). D'autres méthodes de recherche d'anticorps telles que le Western Blot peuvent être utilisées, mais comme technique de confirmation lors du diagnostic d'une infection aiguë (233).

2.1.1. Méthodes de détection immunologiques

La méthode ELISA (« *enzyme-linked immunosorbent assay* ») est un test immuno-enzymatique sur support solide. Elle permet la détermination qualitative des anticorps IgM ou IgG dirigés contre le virus de l'hépatite E, dans le sérum ou le plasma. Le principe de ce test est de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée, produite par l'action sur un substrat d'une enzyme, préalablement fixée à l'anticorps. De cette méthode, sont dérivées plusieurs autres méthodes telles que la méthode ELISA indirect, et la méthode ELISA *sandwich*.

2.1.2. Détection des anticorps au VHE

Malgré les divergences nucléotidiques, les quatre génotypes présentent une communauté antigénique avec un seul sérotype décrit (45). Les épitopes des protéines ORF2 et ORF3 étant très conservés dans le génome, ils sont retrouvés dans les divers génotypes du virus. L'utilisation comme antigène de protéines ORF2 recombinées et/ou de protéines ORF3 provenant d'une souche de VHE-1 permet une réaction croisée avec les anticorps de patients infectés par les autres génotypes (234,235).

Dans les pays de forte endémicité, le diagnostic d'hépatite E aiguë par détection des anticorps anti-VHE de type IgM est considéré comme suffisante. La recherche d'IgM peut s'effectuer sans délai par rapport à l'apparition de symptômes, puisque les anticorps sont présents dès la cytololyse. De plus, cette méthode permet un diagnostic dans la phase tardive de l'infection aiguë, lorsque l'ARN viral a lui-même disparu du sang, les IgM persistant dans le sang plus longtemps que l'ARN (233).

L'immunité ancienne au VHE est déterminée par la recherche des IgG anti-VHE, également par méthodes immuno-enzymatiques. Cette recherche est plutôt utilisée dans le cadre d'études épidémiologiques, et permet d'estimer la séroprévalence dans une population donnée. La détermination des concentrations en IgG anti-VHE pourrait être utile pour estimer le risque de réinfection après une infection naturelle ou après la vaccination dans le cadre d'essais cliniques. Des réinfections ont été décrites chez des patients immunodéprimés possédant de faibles concentrations d'IgG anti-VHE, ce qui pourrait augmenter le risque de développer une hépatite chronique (167). Le titre des anticorps qui permettrait une protection en cas de réinfection n'est pas connu à ce jour (233).

La performance diagnostique des kits de recherche ELISA ou EIA des IgM et IgG anti-VHE varie considérablement d'un test à l'autre et la littérature n'est pas convergente en ce qui concerne la fiabilité de ces tests. En 2013, des études démontrent que certains kits de recherche d'IgM anti-VHE présentent un risque de faux positifs liés à une réaction croisée avec certains virus tels que le virus d'Epstein-Barr ou le cytomégalo virus. Ce n'est cependant pas le cas de tous les kits (233,236). De plus, les performances des tests IgM se sont considérablement améliorées ces dernières années, et présenteraient désormais de très bons résultats : chez l'immunocompétent, la sensibilité atteindrait 97,5%. Chez l'immunodéprimé, cette sensibilité serait supérieure à 85%, avec une spécificité de plus de 99% (237). Concernant les tests IgG, plus touchés par la variabilité de performance, la spécificité pourrait atteindre 97,8%, mais la sensibilité n'excéderait pas 45%. Les limites de détection des différentes trousse de détection aux IgG commercialisées varient de 0,25 à 2,5 unités OMS/mL (238).

Bien que la détection des anticorps anti-VHE permette aisément de détecter une infection présente ou passée au virus, plusieurs études ont montré que ces méthodes pouvaient être limitées, et notamment qu'elles ne seraient pas adaptées au dépistage des dons de sang (92).

2.2. Détection de l'ARN viral

La détection et la quantification de l'ARN du virus dans le sang, les selles, ou les autres fluides corporels est la méthode la plus fiable de détection d'une infection active au VHE, aiguë comme chronique. Cette méthode repose sur une technique d'amplification génique par RT-PCR, PCR nichée, ou PCR en temps réel, à partir d'échantillons de selles, de sérum, de bile ou encore de biopsie hépatique.

2.2.1. Méthodes de détection de l'ARN viral

La PCR (« *Polymérase Chain Reaction* » : réaction de polymérisation en chaîne) est une technique d'amplification enzymatique *in vitro*, permettant d'obtenir un grand nombre de copies identiques d'un fragment ADN. La PCR se divise en trois étapes : la dénaturation (les deux brins d'ADN sont séparés par chauffage à 95°), l'hybridation (l'abaissement de la température jusqu'à 50-70° permet aux amorces - petits fragments d'ADN - de venir s'hybrider sur les brins d'ADN), et l'élongation (une enzyme polymérase, la Taq polymérase, complète la synthèse du brin d'ADN à partir de l'amorce, grâce aux nucléotides présents dans le milieu de réaction). Ces réactions de changement de température sont automatisées en cycles consécutifs par un thermocycleur. Il s'agit d'une méthode qualitative : elle ne permet pas de mesurer la quantité d'ARN de départ.

La RT-PCR permet de réaliser une PCR à partir d'un échantillon d'ARN. L'ARN est rétrotranscrit par la polymérase inverse, ce qui permet la synthèse de l'ADN complémentaire (ADNc). L'ADNc sera utilisé pour faire la PCR. C'est une méthode qualitative.

La qRT-PCR (RT-PCR quantitative), aussi appelée RT-PCR en temps réel, permet de quantifier l'ARN présent dans un échantillon, et permet notamment de connaître le niveau d'expression d'un gène dans des conditions données. Cette méthode suit le même principe que la méthode de RT-PCR, à la différence qu'un marqueur fluorescent, lié à l'ARN synthétisé, permet de suivre l'accumulation des produits de la polymérisation en temps réel. Les mesures de la fluorescence permettent d'extrapoler la quantité d'ADN cible présent dans l'échantillon avant amplification. Ce même test permet donc la détection et la quantification de l'agent pathogène dans un échantillon donné.

2.2.2. Détection de l'ARN du VHE

Les tests de biologie moléculaire sont pangénotypiques : les amorces utilisées pour détecter la présence d'ARN du VHE sont ciblées sur les régions qui sont conservées dans les génotypes, principalement l'ORF3. La quantification de l'ARN par RT-PCR ciblant la séquence ORF3 semble être la plus appropriée (233).

Dans un second temps, les techniques de biologie moléculaire peuvent permettre de séquencer, et donc de génotyper les souches. Le séquençage de différentes régions du génome du VHE, telles que la région ORF2 ou la région ORF1 codant pour l'ARN polymérase, permet de caractériser le génotype et le sous génotype du virus. Les informations données par le séquençage peuvent permettre entre autre d'effectuer une épidémiologie moléculaire, afin d'identifier la source de l'infection, ou de détecter des mutations dans le gène codant pour l'ARN polymérase chez les patients résistants à la thérapeutique actuelle par ribavirine (33).

La technique de détection par PCR a montré lors de certains cas d'infections sporadiques qu'elle était le seul critère de diagnostic de certitude, en l'absence de détection des anticorps anti-VHE sérologiques, par manque de sensibilité des tests sérologiques ou par absence de réponse (33). La limite de détection des tests actuels est comprise entre 7 et 80 UI par mL (240). Cette méthode reste néanmoins limitée par la courte durée de l'excrétion virale (notamment dans le sang) : les prélèvements doivent être effectués durant les deux premières semaines de symptomatologie du patient (233).

2.3. Détection de l'antigène de capside

Un autre type de test immuno-enzymatique est commercialisé dans le cadre de la détection de l'infection par le VHE : le test de détection de l'antigène de capside. Il s'agit d'un test de type « *sandwich* ». La spécificité de ce test atteindrait 100%, avec une sensibilité de 91%, sans différence significative entre le patient immunocompétent et le patient immunodéprimé (respectivement 88 et 94% de sensibilité) (241). Ce test est une alternative très prometteuse pour les laboratoires ne disposant pas d'installations de diagnostic moléculaire, la technique utilisée étant plus simple, moins coûteuse, et plus rapide que la quantification de l'ARN.

2.4. Stratégie diagnostique

La HAS conclut en juillet 2017 lors de son rapport sur les actes de biologie médicale relatifs au diagnostic et au suivi de l'hépatite E, qui permet d'établir la liste des actes pris en charge par l'Assurance Maladie que :

- La recherche de l'ARN du VHE par les méthodes actuelles de RT-PCR, trouve sa place dans la prise en charge des patients immunodéprimés, dans le cadre d'une recherche d'infection aiguë, ou chronique au VHE, ainsi que pour sa surveillance thérapeutique. S'il s'agit d'une infection chronique, la confirmation de la persistance virale doit être réalisée jusqu'à six mois. Chez le patient immunocompétent, la détection de l'ARN pourra être réalisée dans le cas de manifestations graves d'hépatite aiguë, avec une suspicion d'infection à VHE.
- La recherche d'IgM sériques anti-VHE, par technique EIA, trouve sa place dans le diagnostic d'une infection aiguë chez le patient immunocompétent, comme immunodéprimé.
- En cas de suspicion d'hépatite virale, la recherche du VHE devra se faire de manière concomitante à la recherche des autres virus hépatiques.
- La recherche des IgG anti-VHE pour la recherche d'une infection ancienne ne peut être retenue car aucune des données recueillies ne renseigne son utilité clinique (233).

En France, l'hépatite E n'est pas une maladie à déclaration obligatoire, contrairement à l'hépatite A aiguë, et à l'hépatite B aiguë symptomatique. D'autres pays, comme l'Allemagne, ont fait de l'hépatite E une maladie à déclaration obligatoire.

VII. PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT

1. PRISE EN CHARGE DE L'HEPATITE E AIGUE

Dans la population générale, l'hépatite E aiguë est généralement spontanément résolutive, et la plupart des patients se rétablissent en quelques semaines. Aucun traitement spécifique n'est indiqué pour les maladies sans complications. La prise en charge se limitera, si besoin, à un traitement symptomatique des vomissements, fièvres ou céphalées. Les restrictions alimentaires et le repos au lit ne semblent jouer aucun rôle et ne sont pas indiqués dans la gestion de l'hépatite E. La prise en charge comprend en priorité l'éducation du patient concernant la maladie, le rappel des règles d'hygiène ainsi que la surveillance de l'aggravation de symptômes (93).

Avertissement et signes précoces d'insuffisance hépatique aiguë :

- Vomissements graves et persistants
- Sensation persistante de malaise
- Photophobie
- Désorientation ou confusion
- Somnolence

Concernant les femmes enceintes, une surveillance particulière est recommandée, afin de détecter les complications si elles ont lieu et de les traiter rapidement. Les patientes peuvent être exposées à un risque de saignement plus important, les lésions hépatiques pouvant induire un déficit en facteurs de la coagulation. La survenue d'hémorragies post-partum est à surveiller, et dans le cas où elles se présenteraient, un traitement induisant les contractions utérines devra être donné au plus tôt.

2. PRISE EN CHARGE DE L'HEPATITE E CHRONIQUE

Lorsque l'hépatite E devient chronique chez les populations à risque, une prise en charge est nécessaire pour éviter la dégénérescence vers une fibrose ou une cirrhose. Les populations à risque comprennent les patients immunodéprimés, c'est à dire les patients recevant un traitement immunosuppresseur ou une chimiothérapie, et les patients souffrant

de pathologies hépatiques sous-jacentes. La prise en charge de l'hépatite E chronique consistera généralement à abaisser le niveau d'immunosuppression du patient, qui sera couplé si nécessaire à un traitement médicamenteux (**Figure 24**). Plusieurs médicaments sont utilisés hors AMM dans le cadre de l'hépatite E chronique : la ribavirine, et les interférons PEGylés.

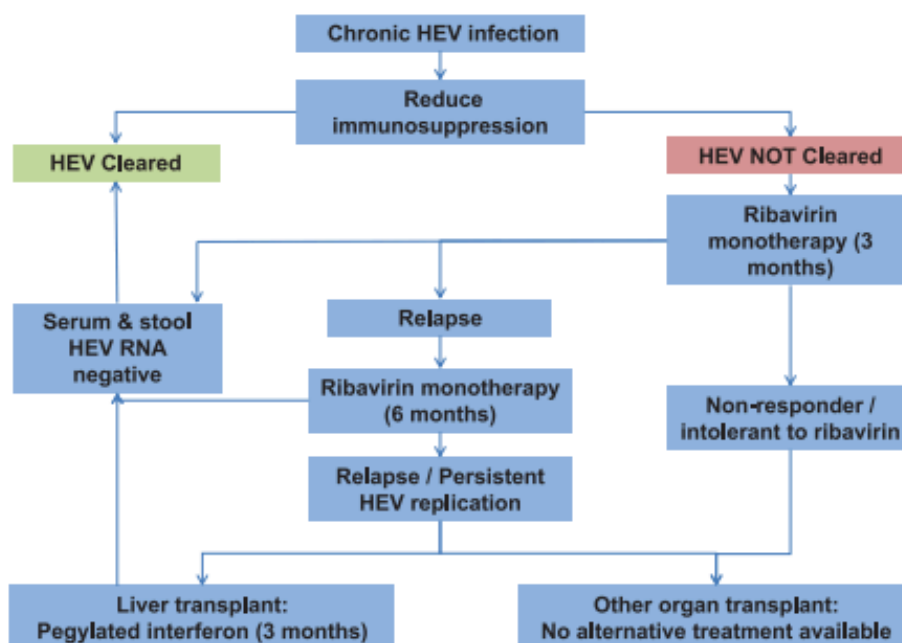


Figure 24 - Algorithme de traitement pour les patients avec infection chronique au VHE transplantés (adapté de H. R. Dalton *et al.*) (129)

2.1. Baisse de l'immunosuppression

Les patients receveurs d'une transplantation d'organe solide avec une infection chronique au VHE ayant réussi à éliminer spontanément le virus étaient traités par des doses plus faibles de tacrolimus et de stéroïdes que ceux qui ont vu le virus persister. Réduire le traitement immunosuppresseur, et notamment les médicaments visant les cellules T est alors apparu comme une option thérapeutique intéressante. Cette mesure permet l'éradication du virus chez 1/3 des patients receveurs de SOT. Lorsque l'on diminue le traitement immunosuppresseur chez le patient transplanté, une surveillance est effectuée à 3 mois afin de voir si le VHE a été éliminé (242).

2.2. Prise en charge médicamenteuse

2.2.1. Ribavirine

2.2.1.1. Utilisation dans l'hépatite E chronique

Le traitement standard lorsque les patients transplantés ne parviennent pas à obtenir une clairance du virus après une diminution des traitements immunosuppresseurs est l'instauration de la ribavirine en monothérapie, pour une durée de 3 mois. Une réponse virologique soutenue, c'est à dire avec un virus indétectable, est obtenue dans 81,2% des cas (243). Une rechute, ou un échec dans l'élimination du virus au bout de 3 mois, pourra être à nouveau traité par de la ribavirine pendant 6 mois. Après un second cycle de ribavirine, la clairance sera obtenue chez 89,8% des patients (243). Les rechutes sont plus souvent observées lorsque le patient présente une lymphopénie à l'initiation du traitement, et lorsque le patient présente toujours l'ARN du virus après un mois de traitement (244). Chez les patients VIH + ou receveurs d'une chimiothérapie pour une hémopathie maligne, on instaurera de la même manière un traitement par ribavirine (244). Il n'y a pas de modèle prédéfini dans la durée et le dosage du traitement par ribavirine, mais celui-ci dure généralement 3 mois, avec des doses initiales allant de 600 à 1000 mg (245).

Des études *in vitro* ont démontré la capacité de certaines molécules immunosuppressives à affecter la réplication du VHE. Les inhibiteurs de mTOR (mammalian target of rapamycin), comme l'everolimus, et les inhibiteurs de la calcineurine, comme la ciclosporine ou le tacrolimus, augmentent la réplication *in vitro* du VHE, tandis que le mycophenolate mofetil a montré un effet inhibiteur de la réplication du VHE (245).

2.2.1.2. Mécanisme d'action

La ribavirine est un analogue nucléosidique de la guanosine, à large spectre antiviral. Elle possède une activité antivirale *in vitro* contre de nombreux virus à ADN ou à ARN. Le mécanisme d'action de la ribavirine dans l'hépatite E n'est pas bien connu, mais elle pourrait inhiber la réplication du virus en épuisant les pools de guanosine triphosphate (GTP).

La ribavirine a été utilisée dans le traitement de l'hépatite C chronique avant la mise en œuvre des médicaments antiviraux à action directe (DAA), toujours en association avec de l'interféron α -2b. Lors de l'utilisation dans l'hépatite E chronique, elle est utilisée hors AMM, en monothérapie.

2.2.1.3. Surveillance durant le traitement

La ribavirine est un médicament à prescription restreinte. La prescription initiale du médicament devra être faite par un médecin spécialiste en maladies de l'appareil digestif, en infectiologie ou en médecine interne. La prescription peut-être renouvelée par le médecin traitant.

La ribavirine étant tératogène, elle ne doit jamais être utilisée chez la femme enceinte. Une contraception efficace doit être mise en place avant le début du traitement, et poursuivie pendant toute la durée du traitement, et durant les 4 mois qui suivent son arrêt. Un test de grossesse devra être effectué avant le traitement, puis tous les mois pendant la période de contraception obligatoire. Ces précautions concernent également l'homme, en raison du passage de la ribavirine dans le liquide séminal. Une double protection, incluant l'utilisation du préservatif et d'une contraception chez la partenaire, devra être utilisée pendant toute la durée du traitement, et pendant les 7 mois qui suivent son arrêt (246).

Le traitement par ribavirine comporte des effets indésirables, tels qu'une anémie dose-dépendante, une toux sèche, et des réactions cutanées. Une attention particulière doit être donnée à l'adaptation de la dose au patient, en considérant les taux d'hémoglobine et le DFG, qui peuvent être altérés chez les patients possédant des comorbidités. Une surveillance particulière est effectuée pendant toute la durée du traitement, incluant des prises de sang et tests de grossesse (246).

Les comprimés doivent être avalés entiers, avec de la nourriture. Ils ne doivent en aucun cas être cassés ou écrasés. Le contact avec un comprimé cassé implique de se laver les mains immédiatement. La biodisponibilité de la ribavirine augmente lorsqu'elle est prise au cours d'un repas riche en graisses (247).

2.2.2. Interférons PEGylés

Les interférons PEGylés (PEG-IFN) sont une classe de médicaments regroupant trois substances actives : le PEGinterféron α -2a, le PEGinterféron α -2b et le PEGinterféron β -1a. Les interférons, substances naturellement produites par l'organisme pour combattre l'infection virale, sont combinés à un polyéthyléneglycol (PEG), afin de prolonger leur durée d'action et leur efficacité. Ces molécules sont notamment utilisées dans la prise en charge des hépatites B et C, et font l'objet d'études concernant la sclérose en plaque.

Les PEGinterférons-alpha ont montré leur efficacité dans le traitement de l'hépatite E chronique chez les patients transplantés hépatiques, et chez les patients hémodialysés. Les interférons sont contre-indiqués chez les patients transplantés rénaux, pancréatiques, coronaires et pulmonaires, puisqu'ils stimulent le système immunitaire et augmentent par conséquent le risque de rejet aigu du greffon (248).

2.2.3. Autres molécules

D'autres molécules antivirales ont été étudiées dans le traitement de l'hépatite E, dans le cas d'un échec thérapeutique par ribavirine. Ainsi, le sofosbuvir a montré une action inhibitrice sur la réplication *in vitro* du VHE-3. La combinaison d'un traitement par sofosbuvir et ribavirine aurait un effet antiviral additif (249). Cependant, l'action du sofosbuvir sur le VHE serait moins marquée que celle contre le VHC, et des essais cliniques sont nécessaires pour confirmer l'efficacité du traitement chez l'homme, et notamment chez les patients résistants à la ribavirine. Plus récemment, de nouvelles molécules, telles que la 2'-C-methylguanosine, le zinc et le silvestrol, ont montré des résultats prometteurs *in-vitro* et nécessitent des études plus approfondies (250–252). NITD008 et GPC-N114, développés dans le traitement de la dengue et des picornavirus, respectivement, ont montré un effet inhibiteur sur la réplication du VHE *in vitro* (253).

3. PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS EXTRA-HEPATIQUES

Les patients infectés par le VHE développant des manifestations extra-hépatiques peuvent être traités par ribavirine. Les traitements immunosuppresseurs comme les corticostéroïdes ont montré des effets sur les manifestations extra hépatiques, en particulier chez les patients ayant éliminé le VHE (248).

VIII. MESURES PROPHYLACTIQUES

Si dans les pays en voie de développement, la stratégie de prévention repose essentiellement sur l'amélioration de l'hygiène et des équipements d'accès à l'eau potable pour prévenir une transmission hydrique du VHE, en France, les différents axes de prévention ne seront pas les mêmes. Les mesures appliquées en France concerneront principalement les populations à risque de développer une forme grave : les patients souffrant d'une maladie du foie pré-existante, les immunodéprimés, et les femmes enceintes, tandis que dans les pays en voie de développement, le risque de maladie symptomatique est présent dans toutes les populations, et un voyage dans une zone d'endémie nécessitera la prise de précautions individuelles.

1. PROPHYLAXIE

1.1. Mesures de prévention collective

En France, l'hépatite E est surveillée par le Centre national de référence (CNR) des virus des hépatites à transmission entérique depuis 2002. En 2010, face à l'augmentation des cas autochtones en France, les autorités sanitaires, et plus précisément le Haut Comité de Santé Publique, l'Institut de veille sanitaire, et le CNR ont mis en place une surveillance renforcée des cas d'hépatite E chez l'homme. Les missions visent principalement à surveiller l'évolution épidémiologique de l'hépatite E, et à informer les professionnels de santé.

L'amélioration des méthodes agricoles et des pratiques d'hygiène, ainsi que le contrôle de la propagation du VHE dans les chaînes de production, pourraient être des mesures efficaces pour limiter la prévalence du virus dans la population. En Suisse, la prise de mesures de santé publique actives associant un contrôle dans la chaîne alimentaire des saucisses contenant du foie de porc cru et une sensibilisation du public à la propagation du VHE par les produits carnés crus ou insuffisamment cuits, a montré une réduction significative de la prévalence du VHE après l'introduction des mesures (254).

L'information du consommateur sur les risques concernant les produits carnés, et l'éducation sur la préparation adéquate pour minimiser les risques de contamination paraît

être une mesure nécessaire. En France, depuis mai 2009, le ministère chargé de l'alimentation a imposé la mention « à consommer cuit à cœur » sur les emballages de produits crus à base de foie de porc. Le ministère chargé de la santé avait alors prévu, dans cette lignée, de renforcer la communication à destination des professionnels de santé et des populations à risque.

La prévalence élevée du VHE chez les donneurs de sang dans les pays industrialisés, et la forte proportion de receveurs immunodéprimés, est un risque non négligeable d'exposition au VHE des personnes vulnérables qui a nécessité la prise de mesures sur la sécurité sanguine. Le dépistage systématique du VHE chez tous les donneurs de sang a déjà été instauré en Irlande, au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, au Japon et récemment en Allemagne. Cette stratégie a un coût, et certains pays tels que la France, l'Autriche et le Luxembourg, ont alors mis en place un dépistage sélectif des poches destinées aux populations à haut risque de développer des complications. Dans cette catégorie, seraient inclus les patients immunodéprimés (patients transplantés, VIH +, ou recevant une chimiothérapie), les patients souffrant d'une maladie hépatique, les femmes enceintes, et les personnes âgées. Cette mesure reste néanmoins limitée : la définition de « risque élevé » est toujours sujette à débat quant à l'inclusion des patients souffrant d'arthrite rhumatoïdes ou d'autres maladies rhumatoïdes, qui nécessitent également un traitement immunosuppresseur. De plus, les besoins en transfusions sanguines lors de situations d'urgence sont élevés et seront compliqués à satisfaire par ce système chez les patients à « risque élevé ». Le débat reste vif sur la nécessité d'un dépistage pour tous les patients, et sur les coûts engendrés par la logistique de ce système de dépistage partiel (255).

Enfin, selon les données actuelles, une surveillance particulière devrait être apportée à l'exposition aux facteurs de risques environnementaux, et en particulier à une transmission hydrique du VHE, qui serait probablement sous-estimée.

1.2. Mesures de prévention individuelles

1.2.1. Prévention en cas de voyage en pays à risque

1.2.1.1. Conseils aux voyageurs

Pour les voyageurs souhaitant se rendre dans les pays à risque, les mesures de prophylaxie sont liées au risque de péril fécal. La prévention de l'hépatite E repose alors sur les recommandations aux voyageurs sur les risques entériques (256). Il est conseillé de :

- Consommer l'eau venant de bouteilles capsulées, et ouvertes devant soi
- Si cela est impossible, l'eau doit être portée à ébullition, ou désinfectée par l'iode ou le chlore
- Eviter les jus de fruits frais et les glaces préparés de façon artisanale
- Le brossage de dents doit également se faire avec de l'eau en bouteille fermée, bouillie, ou purifiée
- Ne pas consommer de glaçons, qui sont réalisés à partir d'eau du robinet
- Se laver les mains régulièrement, avec du savon, ou une solution hydro-alcoolique
- Ne pas consommer d'aliments crus, ou mal cuits, notamment les coquillages et viandes : les viandes, poissons et crustacés devront être bien cuits
- Ne pas consommer de crudités lavées par de l'eau du robinet, ou douteuse : par précaution, il est préférable d'éplucher soi-même tous les fruits et les légumes crus, de les laver avec une eau sûre, ou de les cuire
- Eviter les produits laitiers non pasteurisés

1.2.1.2. Dispositifs de désinfection de l'eau

Afin de rendre l'eau propre à la consommation, plusieurs méthodes peuvent être utilisées. La plus simple reste l'ébullition, mais des méthodes chimiques sont également

possibles. Si l'eau est trouble, elle devra être préalablement filtrée pour ôter les particules en suspension (257).

- La clarification doit être impérativement effectuée si l'eau est trouble puisque les substances en suspension gênent la désinfection. Elle peut être réalisée avec du papier filtre, un linge propre, ou par décantation. C'est une étape préliminaire, qui ne rend pas l'eau potable à elle seule.
- L'ébullition reste le procédé le plus simple et le plus efficace. Les microorganismes pathogènes sont tous sensibles à l'ébullition : les parasites, virus, bactéries mais aussi les kystes et les œufs seront détruits. L'ébullition doit durer assez longtemps, c'est à dire au moins cinq minutes.
- Les dérivés chlorés : le DCCNa (Dichloro-isocyanurate de sodium, Aquatabs ®) et l'hypochlorite de sodium (Drinkwell chlore ®).
- L'iode est un désinfectant puissant, mais expose à des risques thyroïdiens et ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.
- Les ions d'argent, permettent de conserver une eau déjà traitée. Ils ne permettent pas de la rendre potable (Micropur ®).

1.2.2. Prévention individuelle chez les populations à risque

En France, le risque de contamination principal est zoonotique. Certaines recommandations ont été formulées afin de limiter les risques d'infection. Les populations à risque de développer une forme grave, c'est à dire les immunodéprimés, les femmes enceintes et les patients souffrant d'une hépatopathie sous-jacente, devront apporter une attention particulière à ces mesures.

- Les aliments à base de foie de porc, les abats et gibiers, ainsi que les produits à base de sanglier ou de cerf (notamment la fressure : cœur, foie, rate, poumons, souvent consommés crus) devront être cuits à cœur. Selon les recommandations, une cuisson à 71°C durant 20 minutes serait nécessaire.
- De manière générale, il convient de toujours respecter les consignes de cuisson et de consommation indiquées sur l'étiquetage des produits.
- Ces aliments, même cuits, sont à éviter chez les populations à risque.

- Les produits cuits à cœur comme le jambon blanc, les pâtés de foie (émulsion chaude), les produits pasteurisés, les produits ayant subi un traitement thermique de plus de 70°C pendant deux heures, ne sont pas à risque vis à vis de l'hépatite E.
- Les règles d'hygiène sont à respecter en toutes circonstances : lavage des mains régulier, avant la préparation des repas, après tout contact avec les animaux vivants ou les produits d'origine animale.
- Les eaux non traitées telles que les eaux de pluies ou de torrents ne doivent pas être consommées.
- Les individus travaillant en contact avec les porcs, les sangliers ou les gibiers, ou leurs produits, doivent prendre des mesures pour minimiser le contact direct avec les animaux et utiliser des protections telles que des gants et des bottes. Les règles d'hygiènes devront être particulièrement respectées.

2. VACCINS

La commercialisation d'un vaccin efficace pourrait être un élément clef dans la prévention de l'infection au VHE, dans les pays en voie de développement comme dans les pays industrialisés. La mise en place d'une stratégie vaccinale chez les populations à risque de développer une forme grave, c'est à dire les femmes enceintes et les populations fragiles (enfants de moins de deux ans, personnes âgées) dans les pays en voie de développement, et les patients immunodéprimés ou souffrant d'une hépatopathie, ainsi que les populations exposées (populations en contact avec les animaux, voyageurs en zone d'endémie) dans les pays développés, apparaît comme la mesure prophylactique la plus efficace.

Les systèmes de culture cellulaire ont facilité le développement de nombreux vaccins. Dans le cas du virus de l'hépatite E, l'absence de système de culture *in vitro* a longtemps rendu irréalisables les stratégies de conception de vaccin utilisant l'inactivation ou l'atténuation du virus. Les vaccins actuels sont des vaccins recombinants, reposant sur la protéine de capsid ORF2. D'autres types de vaccins ont également été étudiés : antigènes recombinants, vaccin à ADN et nouveaux vaccins recombinants (258).

Alors que plus de 14 vaccins candidats ont été étudiés, seuls trois vaccins ont fait l'objet d'essais cliniques : le rHEV, un vaccin anglais développé par GSK jusqu'en phase II, le vaccin HEV 239, un vaccin chinois qui a terminé la phase III des essais cliniques et est actuellement homologué et commercialisé en Chine, et le vaccin HEV p179, le dernier vaccin chinois, en cours de développement. Les trois vaccins utilisent des adjuvants à base d'aluminium (259).

2.1. HEV p495

Le vaccin p495, ou rHEV, élaboré par le groupe anglais GlaxoSmithKline, a été le premier vaccin candidat à accéder aux essais cliniques. Il était produit à partir de cellules insectes, dans un système d'expression de baculovirus. Ce vaccin est allé jusqu'aux essais de phase II, où il a reçu des résultats concluants d'efficacité et de sécurité. Après les 3 doses recommandées, l'efficacité atteignait 95,5%. Les effets indésirables étaient similaires dans le groupe vacciné et dans le groupe témoin. Ce vaccin n'a cependant pas poursuivi les essais, le potentiel commercial étant jugé insuffisant par le groupe (259).

2.2. HEV p239

Le vaccin Hecolin ®, ou HEV p239, est le seul vaccin commercialisé à ce jour. Mis au point par le laboratoire chinois Xiamen Innovax Biotech, il est disponible en Chine depuis 2012. Il n'est pas commercialisé en France ni en Europe, et n'a été testé dans aucun de ces pays.

Le vaccin Hecolin ® est un vaccin recombinant, reposant sur une protéine d'ORF2 tronquée et adaptée, p239, pour être exprimée dans le système d'expression d'*Escherichia Coli*. Après purification et repliement, le VHE 239 s'auto-assemble en protéines virus-like particle (VLP), qui présentent une grande similitude avec la capside des virions de VHE mature. Le gène codant est issu d'une souche de VHE-1, mais le vaccin a été conçu pour déclencher les anticorps de tous les génotypes (19), et a montré son efficacité dans la prévention des infections à VHE-1 et VHE-4 chez le macaque rhésus (260). Cependant, le vaccin a été principalement testé en Chine, où le VHE-4 est prédominant, et doit encore faire les preuves de son efficacité sur les autres génotypes, et notamment le VHE-3.

Le schéma vaccinal comprend 3 doses de 30 mg/0,5mL par dose, sur un calendrier de 0, 1 et 6 mois. Dans un essai de phase III à grande échelle, l'efficacité du vaccin Hecolin ® a été estimée à 96-100% après injection des 3 doses, le titre d'anticorps induit moyennant 15,9 Unités OMS. L'efficacité perdure dans le temps, et serait de 86,8% dans les quatre à cinq années suivant l'injection. D'autre part, les données indiquent que 14,5 ans après une infection naturelle au VHE, une séroconversion négative aurait lieu dans 50% des cas. La vaccination bénéficierait également aux personnes déjà infectées, en prolongeant leur immunité jusqu'à plus de 30 ans (261,262).

Le calendrier en trois doses ne conviendrait cependant pas à contrôler les épidémies en situation d'urgence, en particulier dans les camps de réfugiés. Des données conforteraient la possibilité d'un calendrier vaccinal en deux doses, ce qui permettrait une vaccination accélérée pour les personnes confrontées à une exposition imminente au VHE.

Enfin, les études réalisées en Chine ont montré une efficacité sur les personnes en bonne santé, âgées de 16 et 65 ans. Les données sur certaines populations, et notamment les populations âgées de plus de 65 ans, ou les enfants, sont manquantes. Des données complémentaires sur la sécurité du vaccin chez la femme enceintes sont également nécessaires. Un essai récent, ouvert et contrôlé, a montré une séroconversion chez 97,3% des plus de 65 ans, après l'injection des trois doses vaccinales de Hecolin ®. La tolérance a été estimée comme très bonne chez cette population, et aucun effet indésirable grave n'a été observé (263). Une seconde étude, réalisée actuellement chez plus de 20 000 femmes en âge de procréer au Bangladesh, permettrait à terme de déterminer l'efficacité du vaccin chez les femmes et les effets indésirables (264).

2.3. HEV p179

Le dernier vaccin candidat, étudié par le groupe chinois Changchun Institute of Biological Products, est un vaccin basé sur p179 exprimé dans un système d'*Escherichia Coli*. Il a passé la phase I des essais cliniques, au cours de laquelle il a démontré son efficacité, et a été estimé sûr et bien toléré chez les patients compris entre 16 et 65 ans (265). Il est actuellement testé en phase II des essais cliniques (259). Ce dernier vaccin, dérivé d'une souche de VHE-4, a montré une protection croisée des géotypes 1 et 4 chez le macaque rhésus (265).

CONCLUSION

L'hépatite E reste à ce jour un problème sanitaire mondial, encore largement méconnu du grand public. Les connaissances scientifiques au sujet du VHE nécessitent d'être approfondies. Néanmoins, l'hépatite E fait l'objet de plus en plus de recherches ces dernières années, et les avancées depuis les années 2000 ont été importantes. La disponibilité de tests diagnostiques plus performants, couplée à une amélioration des connaissances sur le virus et à une surveillance accrue en France, ont permis de révéler l'endémicité du virus, et sa large diffusion en France. Depuis quelques années, de nouvelles stratégies préventives sont mises en place afin de pouvoir protéger les populations à risque, notamment par la surveillance des transfusions sanguines chez ces populations, mais également par la sensibilisation du grand public à cette maladie, et à la promotion de mesures de prévention individuelles, telles que la consommation « cuite à cœur » des produits à base de porc ou de gibier. La commercialisation d'un vaccin contre l'hépatite E pourrait être le meilleur moyen de protéger les populations à risque, et de permettre d'atteindre l'objectif fixé par la WHO d'éradication des hépatites d'ici 2030.

BIBLIOGRAPHIE

1. Khuroo MS, Sofi AA. The Discovery of Hepatitis Viruses: Agents and Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 1 juill 2020;10(4):391-401.
2. Cockayne EA. Catarrhal Jaundice, Sporadic And Epidemic, And Its Relation To Acute Yellow Atrophy Of The Liver. *QJM Int J Med*. 1 oct 1912;os6(1):1-29.
3. Payen J-L. De la jaunisse à l'hépatite C: 5000 ans d'histoire. *EDK*; 2009:1-130.
4. Lurman A. Eine icterus epidemic. *Berl Klin Wochenschr*. 1885; 22:20-3.
5. Beeson PB. Jaundice occurring one to four months after transfusion of blood or plasma: Report of seven cases. *JAMA*. 1943;121:1332-1334
6. Gutzeit, K. Icterus infectiosus. *München. med. Wchnschr*. 1942;89:161-164.
7. Seeff LB, Beebe GW, Hoofnagle JH, Norman JE, Buskell-Bales Z, Waggoner JG, Kaplowitz N, Koff RS, Petrini JL Jr, Schiff ER, et al. A serologic follow-up of the 1942 epidemic of post-vaccination hepatitis in the United States Army. *N Engl J Med*. 16 avr 1987;316(16):965-70.
8. Aggarwal R. Hepatitis E: Historical, contemporary and future perspectives. *J Gastroenterol Hepatol*. janv 2011;26 Suppl 1:72-82.
9. Blumberg BS, Alter HJ. A « New » Antigen in Leukemia Sera. *JAMA*. 15 févr 1965;191(7):541-6.
10. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet Lond Engl*. 4 avr 1970;1(7649):695-8.
11. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 21 avr 1989;244(4902):359-62.
12. Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. *Gastroenterology*. avr 1993;104(4):955-63.
13. Maupas P, Goudeau A, Coursaget P, Drucker J, Bagros P. Immunisation against hepatitis B in man. *Lancet Lond Engl*. 26 juin 1976;1(7974):1367-70.
14. Maupas P, Coursaget P, Goudeau A, Drucker J, Sankale M, Linhard J, et al. [Hepatitis B virus and primary liver carcinoma: evidences for a filiation hepatitis B, cirrhosis and primary liver cancer]. *Ann Microbiol (Paris)*. mars 1977;128(2):245-53.
15. Dennis JM. 1955-56 Infectious Hepatitis Epidemic in Delhi, India. *J AWWA*. 1959;51(10):1288-96.

16. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J Hepatol.* mars 2008;48(3):494-503.
17. Khuroo MS. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *Am J Med.* juin 1980;68(6):818-24.
18. Khuroo MS, Duermeier W, Zargar SA, Ahanger MA, Shah MA. Acute sporadic non-A, non-B hepatitis in India. *Am J Epidemiol.* sept 1983;118(3):360-4.
19. Khuroo M, Khuroo M, Khuroo N. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol.* 21 août 2016;22:7030.
20. Wong Doris C, Purcell Robert H, Mandyam Ammanjee Sreenivasan, Rama Prasad S, Pavri Khorshed M. Epidemic And Endemic Hepatitis In India: Evidence For A Non-A, Non-B Hepatitis Virus *Ætiology.* The Lancet. 25 oct 1980;316(8200):876-9.
21. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Savinov AP, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology.* 1983;20(1):23-31.
22. Krawczynsky K. *J Infect Dis.* 1989;
23. Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, Luk KC, Young LM, Fry KE, et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science.* 16 mars 1990;247(4948):1335-9.
24. Tam AW, Smith MM, Guerra ME, Huang CC, Bradley DW, Fry KE, et al. Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology.* nov 1991;185(1):120-31.
25. Meister TL, Bruening J, Todt D, Steinmann E. Cell culture systems for the study of hepatitis E virus. *Antiviral Res.* 2019;163:34-49.
26. Lhomme S, Abravanel F, Capelli N, Marion O, Costa HE, Jabrane-Ferrat N, et al. Virus de l'hépatite E : de l'organisme infecté à la réponse cellulaire. *Virologie.* 1 sept 2018;22(5):239-50.
27. Nimgaonkar I, Ding Q, Schwartz R, Ploss A. Hepatitis E virus: advances and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 22 nov 2017;15.
28. Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Image Library [Internet]. [page consultée le 15 juill 2021]. Disponible sur: <https://phil.cdc.gov/details.aspx?pid=5605>
29. Nair VP, Anang S, Subramani C, Madhvi A, Bakshi K, Srivastava A, et al. Endoplasmic Reticulum Stress Induced Synthesis of a Novel Viral Factor Mediates

Efficient Replication of Genotype-1 Hepatitis E Virus. *PLoS Pathog.* avr 2016;12(4):e1005521.

30. Yin X, Ying D, Lhomme S, Tang Z, Walker CM, Xia N, et al. Origin, antigenicity, and function of a secreted form of ORF2 in hepatitis E virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1 mai 2018;115(18):4773-8.

31. Montpellier C, Wychowski C, Sayed IM, Meunier J-C, Saliou J-M, Ankavay M, et al. Hepatitis E Virus Lifecycle and Identification of 3 Forms of the ORF2 Capsid Protein. *Gastroenterology.* janv 2018;154(1):211-223.e8.

32. FMC-HGE - Roque-Alphonso A. Hépatite E [Internet]. 2016 [page consultée le 20 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2016-paris/hepatite-e/>

33. Kamar N, Izopet J, Pavio N, Aggarwal R, Labrique A, Wedemeyer H, et al. Hepatitis E virus infection. *Nat Rev Dis Primer.* 16 nov 2017;3:17086.

34. Thiry D, Mauroy A, Pavio N, Purdy MA, Rose N, Thiry E, et al. Hepatitis E Virus and Related Viruses in Animals. *Transbound Emerg Dis.* févr 2017;64(1):37-52.

35. Himmelsbach K, Bender D, Hildt E. Life cycle and morphogenesis of the hepatitis E virus. *Emerg Microbes Infect.* 1 déc 2018;7.

36. Reyes GR, Huang CC, Yarbough PO, Tam AW. Hepatitis E virus. Comparison of « New and Old World » isolates. *J Hepatol.* 1991;13 Suppl 4:S155-161.

37. Huang CC, Nguyen D, Fernandez J, Yun KY, Fry KE, Bradley DW, et al. Molecular cloning and sequencing of the Mexico isolate of hepatitis E virus (HEV). *Virology.* déc 1992;191(2):550-8.

38. Corman VM, Nagy P, Ostermann S, Arloth J, Liljander A, Barua R, et al. Hepatitis E Virus Genotype 7 RNA and Antibody Kinetics in Naturally Infected Dromedary Calves, United Arab Emirates. *Emerg Infect Dis.* sept 2020;26(9):2214-7.

39. Meng XJ, Halbur PG, Shapiro MS, Govindarajan S, Bruna JD, Mushahwar IK, et al. Genetic and experimental evidence for cross-species infection by swine hepatitis E virus. *J Virol.* déc 1998;72(12):9714-21.

40. Centre National de Référence VHA VHE [Internet]. [page consultée le 19 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.cnrvha-vhe.org/>

41. Lee G-H, Tan B-H, Teo EC-Y, Lim S-G, Dan Y-Y, Wee A, et al. Chronic Infection With Camelid Hepatitis E Virus in a Liver Transplant Recipient Who Regularly Consumes Camel Meat and Milk. *Gastroenterology.* févr 2016;150(2):355-357.e3.

42. Reuter G, Boros Á, Pankovics P. Review of Hepatitis E Virus in Rats: Evident Risk

- of Species Orthohepevirus C to Human Zoonotic Infection and Disease. *Viruses*. 09 2020;12(10).
43. Sridhar S, Yip CC-Y, Wu S, Chew NF-S, Leung K-H, Chan JF-W, et al. Transmission of Rat Hepatitis E Virus Infection to Humans in Hong Kong: A Clinical and Epidemiological Analysis. *Hepatology*. 20 janv 2020;
 44. Primadharsini PP, Nagashima S, Okamoto H. Genetic Variability and Evolution of Hepatitis E Virus. *Viruses*. 18 mai 2019;11(5).
 45. Emerson SU, Purcell RH. Recombinant vaccines for hepatitis E. *Trends Mol Med*. oct 2001;7(10):462-6.
 46. Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol*. févr 2006;16(1):5-36.
 47. Smith DB, Simmonds P, Izopet J, Oliveira-Filho EF, Ulrich RG, Johne R, et al. Proposed reference sequences for hepatitis E virus subtypes. *J Gen Virol*. mars 2016;97(3):537-42.
 48. Couturier E, Abravanel F, Figoni J, Van Cauteren D, Septfonds A, Lhomme S, *et al.* Surveillance de l'hépatite E en France, 2002-2016. *Bull Epidemiol Hebd*. 2018;(28):566-74.
 49. Izopet J, Tremeaux P, Marion O, Miguères M, Capelli N, Chapuy-Regaud S, et al. Hepatitis E virus infections in Europe. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. nov 2019;120:20-6.
 50. Rose N, Lunazzi A, Dorenlor V, Merbah T, Eono F, Eloit M, et al. High prevalence of Hepatitis E virus in French domestic pigs. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. sept 2011;34(5):419-27.
 51. Lhomme S, Abravanel F, Dubois M, Sandres-Saune K, Rostaing L, Kamar N, et al. Hepatitis E virus quasispecies and the outcome of acute hepatitis E in solid-organ transplant patients. *J Virol*. sept 2012;86(18):10006-14.
 52. Grandadam M, Tebbal S, Caron M, Siriwardana M, Larouze B, Koeck JL, et al. Evidence for hepatitis E virus quasispecies. *J Gen Virol*. nov 2004;85(Pt 11):3189-94.
 53. Wang H, Zheng H, Cao J, Zhou W, Yi Y, Jia Z, et al. Genetic diversity of hepatitis A virus in China: VP3-VP1-2A genes and evidence of quasispecies distribution in the isolates. *PloS One*. 2013;8(9):e74752.
 54. Kurosu T. Quasispecies of dengue virus. *Trop Med Health*. déc 2011;39(4 Suppl):29-36.

55. Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet Lond Engl.* 22 avr 1995;345(8956):1025-6.
56. Krain LJ, Atwell JE, Nelson KE, Labrique AB. Fetal and Neonatal Health Consequences of Vertically Transmitted Hepatitis E Virus Infection. *Am J Trop Med Hyg.* 5 févr 2014;90(2):365-70.
57. Purcell RH, Engle RE, Govindarajan S, Herbert R, St Claire M, Elkins WR, et al. Pathobiology of hepatitis E: lessons learned from primate models. *Emerg Microbes Infect.* mars 2013;2(3):e9.
58. Meng XJ, Halbur PG, Haynes JS, Tsareva TS, Bruna JD, Royer RL, et al. Experimental infection of pigs with the newly identified swine hepatitis E virus (swine HEV), but not with human strains of HEV. *Arch Virol.* 1998;143(7):1405-15.
59. Khuroo MS, Kamili S, Yattoo GN. Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. *J Gastroenterol Hepatol.* juill 2004;19(7):778-784.
60. Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C, Saune K, Arnaud C, Pelletier B, et al. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatol Baltim Md.* avr 2016;63(4):1145-1154.
61. Salines M, Andraud M, Rose N. From the epidemiology of hepatitis E virus (HEV) within the swine reservoir to public health risk mitigation strategies: a comprehensive review. *Vet Res.* 2017;48.
62. Casas M, Cortés R, Pina S, Peralta B, Allepuz A, Cortey M, et al. Longitudinal study of hepatitis E virus infection in Spanish farrow-to-finish swine herds. *Vet Microbiol.* 24 févr 2011;148(1):27-34.
63. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia N-S, Ijaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. *Lancet Lond Engl.* 30 juin 2012;379(9835):2477-2488.
64. Doceul V, Bagdassarian E, Demange A, Pavio N. Zoonotic Hepatitis E Virus: Classification, Animal Reservoirs and Transmission Routes. *Viruses.* 3 oct 2016;8(10).
65. Feagins AR, Opriessnig T, Guenette DK, Halbur PG, Meng X-J. Detection and characterization of infectious Hepatitis E virus from commercial pig livers sold in local grocery stores in the USA. *J Gen Virol.* mars 2007;88(Pt 3):912-917.
66. Berto A, Grierson S, Hakze-van der Honing R, Martelli F, Johne R, Reetz J, et al. Hepatitis E Virus in Pork Liver Sausage, France. *Emerg Infect Dis.* févr 2013;19(2):264-6.
67. Takahashi H, Tanaka T, Jirintai S, Nagashima S, Takahashi M, Nishizawa T, et al. A549 and PLC/PRF/5 cells can support the efficient propagation of swine and wild boar

hepatitis E virus (HEV) strains: demonstration of HEV infectivity of porcine liver sold as food. *Arch Virol.* févr 2012;157(2):235-46.

68. Pavio N, Bagdassarian E, Pellerin M, Doceul V. Réservoirs animaux du Virus de l'Hépatite E et transmissions zoonotiques. *Bull Académie Natl Médecine.* avr 2017;201(4-6):657-70.

69. Slot E, Zaaijer HL, Molier M, Van den Hurk K, Prinsze F, Hogema BM. Meat consumption is a major risk factor for hepatitis E virus infection. *PLoS ONE.* 27 avr 2017;12(4):e0176414.

70. Wichmann O, Schimanski S, Koch J, Kohler M, Rothe C, Plentz A, et al. Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. *J Infect Dis.* 15 déc 2008;198(12):1732-41.

71. Chaussade H, Rigaud E, Allix A, Carpentier A, Touzé A, Delzescaux D, et al. Hepatitis E virus seroprevalence and risk factors for individuals in working contact with animals. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* nov 2013;58(3):504-8.

72. Colson P, Borentain P, Queyriaux B, Kaba M, Moal V, Gallian P, et al. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis.* 15 sept 2010;202(6):825-34.

73. Barnaud E, Rogée S, Garry P, Rose N, Pavio N. Thermal inactivation of infectious hepatitis E virus in experimentally contaminated food. *Appl Environ Microbiol.* août 2012;78(15):5153-9.

74. Huang F, Li Y, Yu W, Jing S, Wang J, Long F, et al. Excretion of infectious hepatitis E virus into milk in cows imposes high risks of zoonosis. *Hepatol Baltim Md.* août 2016;64(2):350-9.

75. McCreary C, Martelli F, Grierson S, Ostanello F, Nevel A, Banks M. Excretion of hepatitis E virus by pigs of different ages and its presence in slurry stores in the United Kingdom. *Vet Rec.* 2008;163(9):261-5.

76. Steyer A, Naglič T, Močilnik T, Poljšak-Prijatelj M, Poljak M. Hepatitis E virus in domestic pigs and surface waters in Slovenia: prevalence and molecular characterization of a novel genotype 3 lineage. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis.* oct 2011;11(7):1732-7.

77. Beyer S, Szewzyk R, Gnirss R, Johne R, Selinka H-C. Detection and Characterization of Hepatitis E Virus Genotype 3 in Wastewater and Urban Surface Waters in Germany. *Food Environ Virol.* 1 juin 2020;12(2):137-147.

78. Kasorndorkbua C, Opriessnig T, Huang FF, Guenette DK, Thomas PJ, Meng X-J,

et al. Infectious swine hepatitis E virus is present in pig manure storage facilities on United States farms, but evidence of water contamination is lacking. *Appl Environ Microbiol.* déc 2005;71(12):7831-7837.

79. Mesquita JR, Oliveira D, Rivadulla E, Abreu-Silva J, Varela MF, Romalde JL, et al. Hepatitis E virus genotype 3 in mussels (*Mytilus galloprovincialis*), Spain. *Food Microbiol.* sept 2016;58:13-5.

80. Crossan C, Baker PJ, Craft J, Takeuchi Y, Dalton HR, Scobie L. Hepatitis E Virus Genotype 3 in Shellfish, United Kingdom. *Emerg Infect Dis.* déc 2012;18(12):2085-7.

81. Said B, Ijaz S, Kafatos G, Booth L, Thomas HL, Walsh A, et al. Hepatitis E Outbreak on Cruise Ship. *Emerg Infect Dis.* nov 2009;15(11):1738-44.

82. Bisseux M, Colombet J, Mirand A, Roque-Afonso A-M, Abravanel F, Izopet J, et al. Monitoring human enteric viruses in wastewater and relevance to infections encountered in the clinical setting: a one-year experiment in central France, 2014 to 2015. *Eurosurveillance.* 15 févr 2018;23(7).

83. Hartl J, Otto B, Madden RG, Webb G, Woolson KL, Kriston L, et al. Hepatitis E Seroprevalence in Europe: A Meta-Analysis. *Viruses.* 6 août 2016;8(8).

84. Chen Y, Cao N, Xie R, Ding C, Chen E, Zhu H, et al. Epidemiological investigation of a tap water-mediated hepatitis E virus genotype 4 outbreak in Zhejiang Province, China. *Epidemiol Infect.* 2016;

85. Cossaboom CM, Córdoba L, Cao D, Ni Y-Y, Meng X-J. Complete Genome Sequence of Hepatitis E Virus from Rabbits in the United States. *J Virol.* déc 2012;86(23):13124-5.

86. Abravanel F, Lhomme S, Costa HE, Schwartz B, Peron J-M, Kamar N, et al. Rabbit Hepatitis E Virus Infections in Humans, France - Volume 23, Number 7—July 2017 - *Emerging Infectious Diseases journal* - CDC.

87. Boxall E, Herborn A, Kochethu G, Pratt G, Adams D, Ijaz S, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a « nonhyperendemic » country. *Transfus Med Oxf Engl.* avr 2006;16(2):79-83.

88. Mitsui T, Tsukamoto Y, Yamazaki C, Masuko K, Tsuda F, Takahashi M, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection among hemodialysis patients in Japan: evidence for infection with a genotype 3 HEV by blood transfusion. *J Med Virol.* déc 2004;74(4):563-72.

89. Matsubayashi K, Kang J-H, Sakata H, Takahashi K, Shindo M, Kato M, et al. A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with

- hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. *Transfusion (Paris)*. juill 2008;48(7):1368-75.
90. Gallian P, Lhomme S, Piquet Y, Sauné K, Abravanel F, Assal A, et al. Hepatitis E Virus Infections in Blood Donors, France. *Emerg Infect Dis*. nov 2014;20(11):1914-7.
 91. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet Lond Engl*. 15 nov 2014;384(9956):1766-73.
 92. World Health Organization - Epidémies d'hépatite E d'origine hydrique: identification, enquête et contrôle [Internet]. [page consultée le 17 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.who.int/hepatitis/publications/HepE-manual/fr/>
 93. John R, Trojnar E, Filter M, Hofmann J. Thermal Stability of Hepatitis E Virus as Estimated by a Cell Culture Method. *Appl Environ Microbiol*. 15 juill 2016;82(14):4225-31.
 94. Izopet J, Marion O, Kamar N, Lhomme S. Réplication du virus de l'hépatite E dans les cellules intestinales - Une nouvelle facette de ce virus dévoilée [Hepatitis E virus replication in intestinal cells: A new facet of this virus revealed]. *Med Sci (Paris)*. 2021;37(4):320-322.
 95. Shukla P, Nguyen HT, Torian U, Engle RE, Faulk K, Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Purcell RH, Emerson SU. Cross-species infections of cultured cells by hepatitis E virus and discovery of an infectious virus-host recombinant. *Proc Natl Acad Sci USA*. 8 févr 2011;108(6):2438-43.
 96. Corneillie L, Banda DH, Meuleman P. Animal Models for Hepatitis E Virus. *Viruses*. 18 juin 2019;11(6).
 97. Cheng X, Wang S, Dai X, Shi C, Wen Y, Zhu M, et al. Rabbit as a Novel Animal Model for Hepatitis E Virus Infection and Vaccine Evaluation. *PLOS ONE*. 13 déc 2012;7(12):e51616.
 98. Han S-H, Park B-J, Ahn H-S, Kim Y-H, Go H-J, Lee J-B, et al. Cross-Species Transmission of Swine Hepatitis E Virus Genotype 3 to Rabbits. *Viruses*. 2 janv 2020;12(1).
 99. Takaki H, Oshiumi H, Shingai M, Matsumoto M, Seya T. Development of mouse models for analysis of human virus infections. *Microbiol Immunol*. 2017;61(3-4):107-13.
 100. Allweiss L, Gass S, Giersch K, Groth A, Kah J, Volz T, et al. Human liver chimeric mice as a new model of chronic hepatitis E virus infection and preclinical drug evaluation. *J Hepatol*. 1 mai 2016;64(5):1033-40.

101. World Health Organization - Global hepatitis report, 2017 [Internet]. [page consultée le 9 avr 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf>
102. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, Wittenborn JS, Wiersma ST. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*. 2012;55(4):988-97.
103. Anand AC, Nandi B, Acharya SK, Arora A, Babu S, Batra Y, et al. Indian National Association for the Study of the Liver Consensus Statement on Acute Liver Failure (Part 1): Epidemiology, Pathogenesis, Presentation and Prognosis. *J Clin Exp Hepatol*. août 2020;10(4):339-76.
104. Li P, Liu J, Li Y, Su J, Ma Z, Bramer WM, et al. The global epidemiology of hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. juill 2020;40(7):1516-28.
105. Raji YE, Toung OP, Mohd Taib N, Sekawi ZB. A systematic review of the epidemiology of Hepatitis E virus infection in South – Eastern Asia. *Virulence*. juin 2014 ;12(1):114-29.
106. Sarmiento-Silva RE, Arenas-Huertero F. Hepatitis E in Latin America. *Ann Hepatol*. août 2019;18(4):541-2.
107. García-Hernández ME, Cruz-Rivera M, Sánchez-Betancourt JI, Rico-Chávez O, Vergara-Castañeda A, Trujillo ME, et al. Seroprevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in domestic pigs in Mexico. *BMC Vet Res*. 21 sept 2017;13(1):289.
108. Sa-nguanmoo P, Posuwan N, Vichaiwattana P, Wutthiratkowit N, Owatanapanich S, Wasitthankasem R, et al. Swine is a possible source of hepatitis E virus infection by comparative study of hepatitis A and E seroprevalence in Thailand. *PloS One*. 2015;10(4):e0126184.
109. Shrestha AC, Flower RLP, Seed CR, Rajkarnikar M, Shrestha SK, Thapa U, et al. Hepatitis E virus seroepidemiology: a post-earthquake study among blood donors in Nepal. *BMC Infect Dis*. 25 nov 2016;16.
110. Nakano T, Takahashi M, Takahashi K, Nagashima S, Suzuki Y, Nishigaki Y, et al. Hepatitis E virus subtype 3f strains isolated from Japanese hepatitis patients with no history of travel to endemic areas - The origin analyzed by molecular evolution. *Virology*. 1 janv 2018;513:146-52.
111. Ren X, Wu P, Wang L, Geng M, Zeng L, Zhang J, et al. Changing Epidemiology of Hepatitis A and Hepatitis E Viruses in China, 1990-2014. *Emerg Infect Dis*. févr

2017;23(2):276-9.

112. Aspinall EJ, Couturier E, Faber M, Said B, Ijaz S, Tavoschi L, et al. Hepatitis E virus infection in Europe: surveillance and descriptive epidemiology of confirmed cases, 2005 to 2015. *Eurosurveillance*. 29 juin 2017;22(26):30561.

113. European Centre for Disease Prevention and Control - Facts about hepatitis E [Internet]. [page consultée le 19 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/hepatitis-e/facts>

114. Standardising surveillance of hepatitis E virus infection in the EU/EEA: A review of national practices and suggestions for the way forward. *J Clin Virol*. 1 nov 2019;120:63-7.

115. Van Cauteren D, Le Strat Y, Sommen C, Bruyand M, Tourdjman M, Da Silva NJ, et al. Estimated Annual Numbers of Foodborne Pathogen–Associated Illnesses, Hospitalizations, and Deaths, France, 2008–2013. *Emerg Infect Dis*. sept 2017;23(9):1486-92.

116. Bouquet J, Tessé S, Lunazzi A, Eloit M, Rose N, Nicand E, et al. Close Similarity between Sequences of Hepatitis E Virus Recovered from Humans and Swine, France, 2008–2009. *Emerg Infect Dis*. nov 2011;17(11):2018-25.

117. Capai L, Hoze N, Chiaroni J, Gross S, Djoudi R, Charrel R, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus among blood donors on Corsica, France, 2017. *Eurosurveillance*. 6 févr 2020;25(5).

118. Mansuy JM, Saune K, Rech H, Abravanel F, Mengelle C, L Homme S, et al. Seroprevalence in blood donors reveals widespread, multi-source exposure to hepatitis E virus, southern France, October 2011. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 14 mai 2015;20(19):27-34.

119. Lhomme S, Marion O, Abravanel F, Izopet J, Kamar N. Clinical Manifestations, Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infections. *J Clin Med*. 24 janv 2020;9(2).

120. Chauhan A, Webb G, Ferguson J. Clinical presentations of Hepatitis E: A clinical review with representative case histories. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019;43(6):649-57.

121. Pilly E, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). *Maladies infectieuses et tropicales*. Paris: Alinéa Plus; 2015:630-42.

122. Aggarwal R. Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Res*. oct 2011;161(1):15-22.

123. Kumar A, Saraswat VA. Hepatitis E and Acute-on-Chronic Liver Failure. *J Clin*

Exp Hepatol. sept 2013;3(3):225-30.

124. Centre Hépatobiliaire Paul Brousse - L'Hépatite Fulminante [Internet]. 2014 [page consultée le 10 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.centre-hepatobiliaire.org/maladies-foie/hepatite-fulminante.html>

125. Khuroo MS, Teli MR, Skidmore S, Sofi MA, Khuroo MI. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am J Med.* févr 1981;70(2):252-5.

126. Jaiswal SP, Jain AK, Naik G, Soni N, Chitnis DS. Viral hepatitis during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* févr 2001;72(2):103-8.

127. Wu C, Wu X, Xia J. Hepatitis E virus infection during pregnancy. *Virol J.* 10 juin 2020;17(1):73.

128. Berglöv A, Hallager S, Weis N. Hepatitis E during pregnancy: Maternal and foetal case-fatality rates and adverse outcomes—A systematic review. *J Viral Hepat.* 2019;26(11):1240-8.

129. Webb GW, Dalton HR. Hepatitis E: an underestimated emerging threat. *Ther Adv Infect Dis.* 3 avr 2019;6.

130. Tsega E, Krawczynski K, Hansson BG, Nordenfelt E. Hepatitis E virus infection in pregnancy in Ethiopia. *Ethiop Med J.* juill 1993;31(3):173-81.

131. Bouthry E, Benachi A, Vivanti AJ, Letamendia E, Vauloup-Fellous C, Roque-Afonso A-M. Autochthonous Hepatitis E during Pregnancy, France. *Emerg Infect Dis.* août 2018;24(8):1586-7.

132. Saravanabalaji S, Tripathy AS, Dhoot RR, Chadha MS, Kakrani AL, Arankalle VA. Viral load, antibody titers and recombinant open reading frame 2 protein-induced TH1/TH2 cytokines and cellular immune responses in self-limiting and fulminant hepatitis e. *Intervirology.* 2009;52(2):78-85.

133. Srivastava R, Aggarwal R, Sachdeva S, Alam MI, Jameel S, Naik S. Adaptive immune responses during acute uncomplicated and fulminant hepatitis E. *J Gastroenterol Hepatol.* févr 2011;26(2):306-11.

134. Lhomme S, Marion O, Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Kamar N, Izopet J. Hepatitis E Pathogenesis. *Viruses.* 5 août 2016;8(8).

135. Prabhu SB, Gupta P, Durgapal H, Rath S, Gupta SD, Acharya SK, et al. Study of cellular immune response against Hepatitis E virus (HEV). *J Viral Hepat.* août 2011;18(8):587-94.

136. Julin CH, Hjortaa K, Dembinski JL, Sandbu S, Øverbø J, Stene-Johansen K, et al. Hepatitis E in Pregnant Women and the Potential Use of HEV Vaccine to Prevent

- Maternal Infection and Mortality. *Curr Trop Med Rep*. 1 déc 2019;6(4):197-204.
137. Gouilly J, Chen Q, Siewiera J, Cartron G, Levy C, Dubois M, et al. Genotype specific pathogenicity of hepatitis E virus at the human maternal-fetal interface. *Nat Commun*. 12 nov 2018;9(1):4748.
138. Munoz-Suano A, Hamilton AB, Betz AG. Gimme shelter: the immune system during pregnancy. *Immunol Rev*. mai 2011;241(1):20-38.
139. Kraus TA, Engel SM, Sperling RS, Kellerman L, Lo Y, Wallenstein S, et al. Characterizing the pregnancy immune phenotype: results of the viral immunity and pregnancy (VIP) study. *J Clin Immunol*. avr 2012;32(2):300-11.
140. Wu J, Guo Y, Lu X, Huang F, Lv F, Wei D, et al. Th1/Th2 Cells and Associated Cytokines in Acute Hepatitis E and Related Acute Liver Failure. *J Immunol Res*. 17 nov 2020;2020.
141. Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm. *Immunol Today*. juin 1997;18(6):263-6.
142. Sappenfield E, Jamieson DJ, Kourtis AP. Pregnancy and susceptibility to infectious diseases. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2013;2013:752852.
143. Jilani N, Das BC, Husain SA, Baweja UK, Chattopadhyaya D, Gupta RK, et al. Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol*. mai 2007;22(5):676-82.
144. Sehgal R, Patra S, David P, Vyas A, Khanam A, Hissar S, et al. Impaired monocyte-macrophage functions and defective Toll-like receptor signaling in hepatitis E virus-infected pregnant women with acute liver failure. *Hepatol Baltim Md*. déc 2015;62(6):1683-96.
145. Prusty BK, Hedau S, Singh A, Kar P, Das BC. Selective suppression of NF-kBp65 in hepatitis virus-infected pregnant women manifesting severe liver damage and high mortality. *Mol Med Camb Mass*. oct 2007;13(9-10):518-26.
146. Kumar A, Devi SG, Kar P, Agarwal S, Husain SA, Gupta RK, et al. Association of cytokines in hepatitis E with pregnancy outcome. *Cytokine*. janv 2014;65(1):95-104.
147. Bi Y, Yang C, Yu W, Zhao X, Zhao C, He Z, et al. Pregnancy serum facilitates hepatitis E virus replication in vitro. *J Gen Virol*. mai 2015;96(Pt 5):1055-61.
148. Singh S, Daga MK, Kumar A, Husain SA, Kar P. Role of oestrogen and its receptors in HEV-associated feto-maternal outcomes. *Liver Int*. 2019;39(4):633-9.
149. Yang C, Yu W, Bi Y, Long F, Li Y, Wei D, et al. Increased oestradiol in hepatitis E virus-infected pregnant women promotes viral replication. *J Viral Hepat*. 2018;25(6):742-51.

150. Kar P, Jilani N, Husain SA, Pasha ST, Anand R, Rai A, et al. Does hepatitis E viral load and genotypes influence the final outcome of acute liver failure during pregnancy? *Am J Gastroenterol.* oct 2008;103(10):2495-501.
151. Bose PD, Das BC, Kumar A, Gondal R, Kumar D, Kar P. High viral load and deregulation of the progesterone receptor signaling pathway: association with hepatitis E-related poor pregnancy outcome. *J Hepatol.* juin 2011;54(6):1107-13.
152. Druckmann R, Druckmann M-A. Progesterone and the immunology of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* déc 2005;97(5):389-96.
153. Tibbetts TA, DeMayo F, Rich S, Conneely OM, O'Malley BW. Progesterone receptors in the thymus are required for thymic involution during pregnancy and for normal fertility. *Proc Natl Acad Sci.* 12 oct 1999;96(21):12021-6.
154. Rijhsinghani AG, Thompson K, Bhatia SK, Waldschmidt TJ. Estrogen blocks early T cell development in the thymus. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. nov 1996;36(5):269-77.
155. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. *N Engl J Med.* 5 juin 2014;370(23):2211-8.
156. Kmush BL, Labrique A, Li W, Klein SL, Schulze K, Shaikh S, et al. The Association of Cytokines and Micronutrients with Hepatitis E Virus Infection During Pregnancy and the Postpartum Period in Rural Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg.* janv 2016;94(1):203-11.
157. Kumar A, Sharma S, Kar P, Agarwal S, Ramji S, Husain SA, et al. Impact of maternal nutrition in hepatitis E infection in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 1 nov 2017;296(5):885-95.
158. Bhatnagar G, Sharma S, Kumar A, Prasad S, Agarwal S, Kar P. Reduced glutathione in hepatitis E infection and pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(7):789-95.
159. Kamar N, Selves J, Mansuy J-M, Ouezzani L, Péron J-M, Guitard J, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 21 févr 2008;358(8):811-7.
160. Kamar N, Rostaing L, Legrand-Abravanel F, Izopet J. How Should Hepatitis E Virus Infection Be Defined in Organ-Transplant Recipients? *Am J Transplant.* 2013;13(7):1935-6.
161. Roque-Afonso AM. Hépatite E et greffe d'organe. 2016;4.
162. Kamar N, Izopet J, Dalton HR. Chronic Hepatitis E Virus Infection and Treatment.

J Clin Exp Hepatol. juin 2013;3(2):134-40.

163. Narayanan S, Abutaleb A, Sherman KE, Kottitil S. Clinical features and determinants of chronicity in hepatitis E virus infection. J Viral Hepat. avr 2019;26(4):414-21.

164. Colson P, Schleinitz N, Vely F, Poveda J-D, Jacomo V, Demerle C, et al. Chronic hepatitis E in absence of severe immune deficiency. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 1 févr 2020;44(1):e1-4.

165. Wang Y, Liu S, Pan Q, Zhao J. Chronic hepatitis E in an immunocompetent patient. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 1 juin 2020;44(3):e66-8.

166. FMC-HGE - Hépatite E [Internet]. [page consultée le 21 oct 2020]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/hepatite-e/

167. Abravanel F, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, Mansuy J-M, Muscari F, Sallusto F, et al. Hepatitis E virus reinfections in solid-organ-transplant recipients can evolve into chronic infections. J Infect Dis. 15 juin 2014;209(12):1900-6.

168. Schlosser B, Stein A, Neuhaus R, Pahl S, Ramez B, Krüger DH, et al. Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. J Hepatol. févr 2012;56(2):500-2.

169. Pourbaix A, Ouali N, Soussan P, Afonso AMR, Péraldi M-N, Rondeau E, et al. Evidence of hepatitis E virus transmission by renal graft. Transpl Infect Dis. 2017;19(1):e12624.

170. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. Gastroenterology. mai 2011;140(5):1481-9.

171. Colson P, Kaba M, Moreau J, Brouqui P. Hepatitis E in an HIV-infected patient. J Clin Virol. 1 août 2009;45(4):269-71.

172. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. N Engl J Med. 3 sept 2009;361(10):1025-7.

173. Abravanel F, Lhomme S, Fougère M, Saune K, Alvarez M, Péron J-M, et al. HEV infection in French HIV-infected patients. J Infect. 2017;74(3):310-3.

174. Kahn J. Preventing hepatitis A and hepatitis B virus infections among men who have sex with men. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 déc 2002;35(11):1382-7.

175. Bradshaw D, Matthews G, Danta M. Sexually transmitted hepatitis C infection: the new epidemic in MSM? Curr Opin Infect Dis. févr 2013;26(1):66-72.

176. Payne BAI, Medhi M, Ijaz S, Valappil M, Savage EJ, Gill ON, et al. Hepatitis E Virus Seroprevalence among Men Who Have Sex with Men, United Kingdom. *Emerg Infect Dis.* févr 2013;19(2):333-6.
177. Kenfak-Foguena A, Schöni-Affolter F, Bürgisser P, Witteck A, Darling KEA, Kovari H, et al. Hepatitis E Virus Seroprevalence and Chronic Infections in Patients with HIV, Switzerland. *Emerg Infect Dis.* juin 2011;17(6):1074-8.
178. Keane F, Gompels M, Bendall R, Drayton R, Jennings L, Black J, et al. Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. *HIV Med.* janv 2012;13(1):83-8.
179. Wang Y, Chen G, Pan Q, Zhao J. Chronic Hepatitis E in a Renal Transplant Recipient: The First Report of Genotype 4 Hepatitis E Virus Caused Chronic Infection in Organ Recipient. *Gastroenterology.* mars 2018;154(4):1199-201.
180. Geng Y, Zhang H, Huang W, J Harrison T, Geng K, Li Z, et al. Persistent hepatitis e virus genotype 4 infection in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Hepat Mon.* janv 2014;14(1):e15618.
181. Rathi S, Duseja A, Thakur V, Ratho RK, Singh MP, Taneja S, et al. Chronic Hepatitis E With Genotype 1-Masquerading as Allograft Rejection After Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol.* juin 2021;11(3):400-3.
182. Stoszek SK, Abdel-Hamid M, Saleh DA, El Kafrawy S, Narooz S, Hawash Y, et al. High prevalence of hepatitis E antibodies in pregnant Egyptian women. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* févr 2006;100(2):95-101.
183. Stoszek SK, Engle RE, Abdel-Hamid M, Mikhail N, Abdel-Aziz F, Medhat A, et al. Hepatitis E antibody seroconversion without disease in highly endemic rural Egyptian communities. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* févr 2006;100(2):89-94.
184. Takahashi K, Okamoto H, Abe N, Kawakami M, Matsuda H, Mochida S, et al. Virulent Strain of Hepatitis E Virus Genotype 3, Japan. *Emerg Infect Dis.* mai 2009;15(5):704-9.
185. Moal V, Gerolami R, Colson P. First human case of co-infection with two different subtypes of hepatitis E virus. *Intervirology.* 2012;55(6):484-7.
186. Farci P, Shimoda A, Coiana A, Diaz G, Peddis G, Melpolder JC, et al. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science.* 14 avr 2000;288(5464):339-44.
187. Lhomme S, Garrouste C, Kamar N, Saune K, Abravanel F, Mansuy J-M, et al. Influence of polyproline region and macro domain genetic heterogeneity on HEV persistence in immunocompromised patients. *J Infect Dis.* 15 janv 2014;209(2):300-3.

188. Purdy MA, Lara J, Khudyakov YE. The Hepatitis E Virus Polyproline Region Is Involved in Viral Adaptation. *PLOS ONE*. 24 avr 2012;7(4):e35974.
189. Lhomme S, Abravanel F, Dubois M, Sandres-Saune K, Mansuy J-M, Rostaing L, et al. Characterization of the Polyproline Region of the Hepatitis E Virus in Immunocompromised Patients. *J Virol*. oct 2014;88(20):12017-25.
190. Lhomme S, Nicot F, Jeanne N, Dimeglio C, Roulet A, Lefebvre C, et al. Insertions and Duplications in the Polyproline Region of the Hepatitis E Virus. *Front Microbiol*. 31 janv 2020;11.
191. Yu C, Boon D, McDonald SL, Myers TG, Tomioka K, Nguyen H, et al. Pathogenesis of hepatitis E virus and hepatitis C virus in chimpanzees: similarities and differences. *J Virol*. nov 2010;84(21):11264-78.
192. Moal V, Textoris J, Ben Amara A, Mehraj V, Berland Y, Colson P, et al. Chronic Hepatitis E Virus Infection Is Specifically Associated With an Interferon-Related Transcriptional Program. *J Infect Dis*. 1 janv 2013;207(1):125-32.
193. Yin X, Li X, Ambardekar C, Hu Z, Lhomme S, Feng Z. Hepatitis E virus persists in the presence of a type III interferon response. *PLoS Pathog*. mai 2017;13(5):e1006417.
194. Shata MT, Barrett A, Shire NJ, Abdelwahab SF, Sobhy M, Daef E, et al. Characterization of hepatitis E-specific cell-mediated immune response using IFN- γ ELISPOT assay. *J Immunol Methods*. 1 déc 2007;328(1-2):152-61.
195. Sayed IM, Seddik MI, Gaber MA, Saber SH, Mandour SA, El-Mokhtar MA. Replication of Hepatitis E Virus (HEV) in Primary Human-Derived Monocytes and Macrophages In Vitro. *Vaccines*. 21 mai 2020;8(2).
196. Suneetha PV, Pischke S, Schlaphoff V, Grabowski J, Fyttili P, Gronert A, et al. Hepatitis E virus (HEV)-specific T-cell responses are associated with control of HEV infection. *Hepatology*. mars 2012;55(3):695-708.
197. Kamar N, Selves J, Mansuy J-M, Ouezzani L, Péron J-M, Guitard J, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 21 févr 2008;358(8):811-7.
198. Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, Biddison WE, Boutin B, Yarchoan R, et al. Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. *J Immunol*. nov 1985;135(5):3172-7.
199. Abravanel F, Barragué H, Dörr G, Sauné K, Péron J-M, Alric L, et al. Conventional and innate lymphocytes response at the acute phase of HEV infection in transplanted patients. *J Infect*. 1 juin 2016;72(6):723-30.

200. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juill 2006;6(7):1578-85.
201. Wang Y, Zhou X, Debing Y, Chen K, Van Der Laan LJW, Neyts J, et al. Calcineurin inhibitors stimulate and mycophenolic acid inhibits replication of hepatitis E virus. *Gastroenterology.* juin 2014;146(7):1775-83.
202. Huang W, Zhang H, Harrison TJ, Lang S, Huang G, Wang Y. Cross-protection of hepatitis E virus genotypes 1 and 4 in rhesus macaques. *J Med Virol.* mai 2008;80(5):824-32.
203. Centre Hépto-Biliaire Paul Brousse - Fibrose et Cirrhose Hépatique [Internet]. 2014 [page consultée le 10 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.centre-hepto-biliaire.org/maladies-foie/cirrhose.html>
204. ARCAT - Conséquences et complications de la cirrhose [Internet]. [page consultée le 10 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.arcat-sante.org/infos-cles/hepatites/consequences-et-complications-de-la-cirrhose/>
205. Zhang X, Ke W, Xie J, Zhao Z, Xie D, Gao Z. Comparison of effects of hepatitis E or A viral superinfection in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology Int* [Internet]. 1 août 2010;4(3):615-20.
206. Pischke S, Hartl J, Pas SD, Lohse AW, Jacobs BC, Eijk AAV der. Hepatitis E virus: Infection beyond the liver? *J Hepatol.* 1 mai 2017;66(5):1082-95.
207. Liu H, Ma Y. Hepatitis E virus-associated Guillain-Barre syndrome: Revision of the literature. *Brain Behav.* 2020;10(1):e01496.
208. Zhou X, Huang F, Xu L, Lin Z, de Vrij FMS, Ayo-Martin AC, et al. Hepatitis E Virus Infects Neurons and Brains. *J Infect Dis.* 15 2017;215(8):1197-206.
209. Kamar N, Bendall RP, Peron JM, Cintas P, Prudhomme L, Mansuy JM, et al. Hepatitis E Virus and Neurologic Disorders. *Emerg Infect Dis.* févr 2011;17(2):173-9.
210. Bazerbachi F, Haffar S, Garg SK, Lake JR. Extra-hepatic manifestations associated with hepatitis E virus infection: a comprehensive review of the literature. *Gastroenterol Rep.* févr 2016;4(1):1-15.
211. Sood A, Midha V, Sood N. Guillain-Barré syndrome with acute hepatitis E. *Am J Gastroenterol.* déc 2000;95(12):3667-8.
212. van Eijk JJJ, Madden RG, van der Eijk AA, Hunter JG, Reimerink JHJ, Bendall RP, et al. Neuralgic amyotrophy and hepatitis E virus infection. *Neurology.* 11 févr

2014;82(6):498-503.

213. van Eijk JJJ, Dalton HR, Ripellino P, Madden RG, Jones C, Fritz M, et al. Clinical phenotype and outcome of hepatitis E virus-associated neuralgic amyotrophy. *Neurology*. 29 août 2017;89(9):909-17.

214. Comont T, Bonnet D, Sigur N, Gerdelat A, Legrand-Abravanel F, Kamar N, et al. [Acute hepatitis E infection associated with Guillain-Barré syndrome in an immunocompetent patient]. *Rev Med Interne*. mai 2014;35(5):333-6.

215. Kamar N, Izopet J, Cintas P, Garrouste C, Uro-Coste E, Cointault O, et al. Hepatitis E virus-induced neurological symptoms in a kidney-transplant patient with chronic hepatitis. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mai 2010;10(5):1321-4.

216. Drave SA, Debing Y, Walter S, Todt D, Engelmann M, Friesland M, et al. Extra-hepatic replication and infection of hepatitis E virus in neuronal-derived cells. *J Viral Hepat*. 2016;23(7):512-21.

217. Tian J, Shi R, Liu T, She R, Wu Q, An J, et al. Brain Infection by Hepatitis E Virus Probably via Damage of the Blood-Brain Barrier Due to Alterations of Tight Junction Proteins. *Front Cell Infect Microbiol*. 19 mars 2019;9.

218. Abravanel F, Pique J, Couturier E, Nicot F, Dimeglio C, Lhomme S, et al. Acute hepatitis E in French patients and neurological manifestations. *J Infect*. 2018;77(3):220-6.

219. Bhandari J, Awais M, Aeddula NR. Cryoglobulinemia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021

220. Kamar N, Weclawiak H, Guilbeau-Frugier C, Legrand-Abravanel F, Cointault O, Ribes D, et al. Hepatitis E virus and the kidney in solid-organ transplant patients. *Transplantation*. 27 mars 2012;93(6):617-23.

221. Marion O, Abravanel F, Del Bello A, Esposito L, Lhomme S, Puissant-Lubrano B, et al. Hepatitis E virus-associated cryoglobulinemia in solid-organ-transplant recipients. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2018;38(12):2178-89.

222. Guinault D, Ribes D, Delas A, Milongo D, Abravanel F, Puissant-Lubrano B, et al. Hepatitis E Virus-Induced Cryoglobulinemic Glomerulonephritis in a Nonimmunocompromised Person. *Am J Kidney Dis*. 1 avr 2016;67(4):660-3.

223. Geng Y, Zhao C, Huang W, Harrison TJ, Zhang H, Geng K, et al. Detection and assessment of infectivity of hepatitis E virus in urine. *J Hepatol*. janv 2016;64(1):37-43.

224. Soomro MH, Shi R, She R, Yang Y, Hu F, Li H. Antigen detection and apoptosis in Mongolian gerbil's kidney experimentally intraperitoneally infected by swine hepatitis E

virus. *Virus Res.* 2 févr 2016;213:343-52.

225. Williams TPE, Kasorndorkbua C, Halbur PG, Haqshenas G, Guenette DK, Toth TE, et al. Evidence of Extrahepatic Sites of Replication of the Hepatitis E Virus in a Swine Model. *J Clin Microbiol.* 1 sept 2001;39(9):3040-6.

226. Wang L, Xia J, Wang L, Wang Y. Experimental infection of rabbits with genotype 3 hepatitis E virus produced both chronicity and kidney injury. *Gut.* 1 mars 2017;66(3):561-2.

227. Fousekis FS, Mitselos IV, Christodoulou DK. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus: An overview. *Clin Mol Hepatol.* 2020;26(1):16-23.

228. Woolson KL, Forbes A, Vine L, Beynon L, McElhinney L, Panayi V, et al. Extrahepatic manifestations of autochthonous hepatitis E infection. *Aliment Pharmacol Ther.* déc 2014;40(11-12):1282-91.

229. Mishra A, Saigal S, Gupta R, Sarin SK. Acute pancreatitis associated with viral hepatitis: a report of six cases with review of literature. *Am J Gastroenterol.* août 1999;94(8):2292-5.

230. Henning H, Kasper B, Lüders CJ. [Ketoconazole-induced hepatitis. Case report]. *Z Gastroenterol.* déc 1983;21(12):709-15.

231. Sriuttha P, Sirichanchuen B, Permsuwan U. Hepatotoxicity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Hepatol.* 15 janv 2018 ;2018:5253623.

232. Baylis SA, Blümel J, Mizusawa S, Matsubayashi K, Sakata H, Okada Y, et al. World Health Organization International Standard to Harmonize Assays for Detection of Hepatitis E Virus RNA. *Emerg Infect Dis.* mai 2013;19(5):729-35.

233. Haute Autorité de Santé - Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic et au suivi de l'hépatite E, Juillet 2017.

234. Emerson SU, Clemente-Casares P, Moiduddin N, Arankalle VA, Torian U, Purcell RH. Putative neutralization epitopes and broad cross-genotype neutralization of Hepatitis E virus confirmed by a quantitative cell-culture assay. *J Gen Virol.* mars 2006;87(Pt 3):697-704.

235. Engle RE, Yu C, Emerson SU, Meng X-J, Purcell RH. Hepatitis E virus (HEV) capsid antigens derived from viruses of human and swine origin are equally efficient for detecting anti-HEV by enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol.* déc 2002;40(12):4576-80.

236. Hyams C, Mabayoje DA, Copping R, Maranao D, Patel M, Labbett W, et al. Serological cross reactivity to CMV and EBV causes problems in the diagnosis of acute

hepatitis E virus infection. *J Med Virol.* mars 2014;86(3):478-83.

237. Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Lhomme S, Miedougé M, Peron J-M, Alric L, et al. Performance of anti-HEV assays for diagnosing acute hepatitis E in immunocompromised patients. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* déc 2013;58(4):624-8.

238. Bendall R, Ellis V, Ijaz S, Ali R, Dalton H. A comparison of two commercially available anti-HEV IgG kits and a re-evaluation of anti-HEV IgG seroprevalence data in developed countries. *J Med Virol.* mai 2010;82(5):799-805.

239. Al-Sadeq DW, Majdalawieh AF, Mesleh AG, Abdalla OM, Nasrallah GK. Laboratory challenges in the diagnosis of hepatitis E virus. *J Med Microbiol.* avr 2018;67(4):466-80.

240. Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Lhomme S, Dubois M, Peron J-M, Alric L, et al. Performance of Two Commercial Assays for Detecting Hepatitis E Virus RNA in Acute or Chronic Infections. *J Clin Microbiol.* juin 2013;51(6):1913-6.

241. Trémeaux P, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, Peron J-M, Alric L, Kamar N, et al. Performance of an antigen assay for diagnosing acute hepatitis E virus genotype 3 infection. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* juin 2016;79:1-5.

242. European Association for the Study of the Liver - EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* juin 2018;68(6):1256-71.

243. Kamar N, Abravanel F, Behrendt P, Hofmann J, Pageaux GP, Barbet C, et al. Ribavirin for Hepatitis E Virus Infection After Organ Transplantation: A Large European Retrospective Multicenter Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 22 août 2020;71(5):1204-11.

244. Blasco-Perrin H, Abravanel F, Blasco-Baque V, Péron JM. Hepatitis E, the neglected one. *Liver Int.* 2016;36(S1):130-4.

245. Donnelly MC, Scobie L, Crossan CL, Dalton H, Hayes PC, Simpson KJ. Review article: hepatitis E—a concise review of virology, epidemiology, clinical presentation and therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(2):126-41.

246. Base de données publique des médicaments. - Notice patient - Ribavirine Mylan 200 mg, comprimé pelliculé [Internet]. [page consultée le 16 mars 2021]. Disponible sur: [https://base-donnees-](https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67717315&typedoc=N)

[publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67717315&typedoc=N](https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67717315&typedoc=N)

247. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments - Résumé des Caractéristiques du

- Produit [Internet]. [page consultée le 16 mars 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0298064.htm>
248. Aslan AT, Balaban HY. Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. *World J Gastroenterol*. 7 oct 2020;26(37):5543-60.
 249. Dao Thi VL, Debing Y, Wu X, Rice CM, Neyts J, Moradpour D, et al. Sofosbuvir Inhibits Hepatitis E Virus Replication In Vitro and Results in an Additive Effect When Combined With Ribavirin. *Gastroenterology*. janv 2016;150(1):82-85.e4.
 250. Horvatits T, Schübel N, Kamar N, Polywka S, Lütgehetmann M, Rutter K, et al. SAT-208-Zinc/Ribavirin: A possible treatment option in chronically HEV genotype 3 infected patients without SVR under ribavirin monotherapy. *J Hepatol*. 1 avr 2019;70(1):e721-2.
 251. Todt D, Moeller N, Praditya D, Kinast V, Friesland M, Engelmann M, et al. The natural compound silvestrol inhibits hepatitis E virus (HEV) replication in vitro and in vivo. *Antiviral Res*. 1 sept 2018;157:151-8.
 252. Nishiyama T, Kobayashi T, Jirintai S, Nagashima S, Primadharsini PP, Nishizawa T, et al. Antiviral candidates against the hepatitis E virus (HEV) and their combinations inhibit HEV growth in in vitro. *Antiviral Res*. 1 oct 2019;170:104570.
 253. Netzler NE, Enosi Tuipulotu D, Vasudevan SG, Mackenzie JM, White PA. Antiviral Candidates for Treating Hepatitis E Virus Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 18 mars 2019;63(6):e00003-19, /aac/63/6/AAC.00003-19.atom.
 254. Ripellino P, Pianezzi E, Martinetti G, Zehnder C, Mathis B, Giannini P, et al. Control of Raw Pork Liver Sausage Production Can Reduce the Prevalence of HEV Infection. *Pathog Basel Switz*. 22 janv 2021;10(2).
 255. Bi H, Yang R, Wu C, Xia J. Hepatitis E virus and blood transfusion safety. *Epidemiol Infect*. 29 juin 2020;148:e158.
 256. Blanchon T, Bley D, Re C, Boher E, Bouchaud O, Gourlay-France C, et al. Avis du Haut Conseil de la santé publique du 13 mars 2020. 2020;91.
 257. VIDAL - Désinfecter l'eau de boisson [Internet]. [page consultée le 19 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
 258. Wu X, Chen P, Lin H, Hao X, Liang Z. Hepatitis E virus: Current epidemiology and vaccine. *Hum Vaccines Immunother*. 02 2016;12(10):2603-10.
 259. Li Y, Huang X, Zhang Z, Li S, Zhang J, Xia N, et al. Prophylactic Hepatitis E Vaccines: Antigenic Analysis and Serological Evaluation. *Viruses*. 16 janv 2020;12(1).
 260. Li S-W, Zhao Q, Wu T, Chen S, Zhang J, Xia N-S. The development of a

- recombinant hepatitis E vaccine HEV 239. *Hum Vaccines Immunother.* 2015;11(4):908-14.
261. Su Y-Y, Huang S-J, Guo M, Zhao J, Yu H, He W-G, et al. Persistence of antibodies acquired by natural hepatitis E virus infection and effects of vaccination. *Clin Microbiol Infect.* 1 mai 2017;23(5):336.e1-336.e4.
262. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, Wang H, Yang CL, Jiang HM, Cai JP, Wang YJ, Ai X, Hu YM, Tang Q, Yao X, Yan Q, Xian YL, Wu T, Li YM, Miao J, Ng MH, Shih JW, Xia NS. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 11 sept 2010;376(9744):895-902.
263. Yu X-Y, Chen Z-P, Wang S-Y, Pan H-R, Wang Z-F, Zhang Q-F, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis E vaccine in elderly people older than 65 years. *Vaccine.* 26 juill 2019;37(32):4581-6.
264. Zaman K, Dudman S, Stene-Johansen K, Qadri F, Yunus M, Sandbu S, et al. HEV study protocol: design of a cluster-randomised, blinded trial to assess the safety, immunogenicity and effectiveness of the hepatitis E vaccine HEV 239 (Hecolin) in women of childbearing age in rural Bangladesh. *BMJ Open.* 19 janv 2020;10(1):e033702.
265. Cao Y-F, Tao H, Hu Y-M, Shi C-B, Wu X, Liang Q, et al. A phase 1 randomized open-label clinical study to evaluate the safety and tolerability of a novel recombinant hepatitis E vaccine. *Vaccine.* 5 sept 2017;35(37):5073-80.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Laura El Ghoul

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21102582

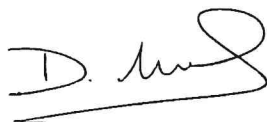
N° Thèse : 63

Nom et Prénom : EL GHOUL Laura

Sujet : HEPATITE E EN FRANCE : EPIDEMIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE ET PREVENTION
.....
.....

Tours, le : ...19 Juillet 2021.....

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :
Le Doyen



TITRE DE LA THÈSE

HEPATITE E EN FRANCE : EPIDEMIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE ET PREVENTION

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'état des connaissances sur le virus de l'hépatite E n'a cessé d'évoluer depuis sa première description en 1983. Il s'agit d'un petit virus à ARN quasi-enveloppé de 7,2 kb, appartenant à la famille des *Hepeviridae*, qui a la capacité d'infecter l'homme et une large gamme d'hôtes animaux. Les génotypes 1 et 2 du virus sévissent principalement dans les pays en voie de développement, où le virus est transmis par le biais du péril fécal. Dans ces pays, de larges épidémies d'hépatite E sont responsables de plus de 70 000 décès chaque année, principalement chez les femmes enceintes, qui sont à risque de développer une forme sévère d'hépatite. Dans les pays développés, et notamment en France, où les génotypes 3 et 4 sont prédominants, la quasi-totalité des infections est asymptomatique ou paucisymptomatique. C'est la raison pour laquelle, jusqu'au début des années 2000, l'infection par le VHE était considérée comme importée par les voyageurs. La recrudescence du nombre de cas dans les pays développés, associée à l'amélioration des connaissances sur le VHE, a permis de mettre en évidence une transmission zoonotique, par ingestion de viande (notamment de porc ou de gibier) contaminée crue ou peu cuite, à l'origine des contaminations par les VHE de génotypes 3 et 4. Les formes cliniques sont principalement des hépatites aiguës auto-résolutives. Cependant, des formes chroniques à VHE de génotypes 3 et 4 caractérisées par une persistance du virus plus de 6 mois, sont retrouvées chez le patient immunodéprimé (patients transplantés ou VIH-positifs principalement). Par ailleurs, certaines manifestations extra-hépatiques neurologiques (comme le syndrome de Guillain-Barré) ou rénales ont été associées à l'infection par le VHE. L'infection aiguë par le virus ne nécessite généralement pas de traitement. Chez le patient immunodéprimé, le traitement consistera dans un premier temps en une diminution de l'immunosuppression. En cas d'échec, un traitement par ribavirine peut être instauré pour trois mois, aboutissant généralement à la clairance virale. Dans les pays développés, les mesures de prévention reposent essentiellement sur des règles d'hygiène, et sur une cuisson « à cœur » des produits à base de porc et de gibier chez les personnes à risque. Un seul vaccin, Hecolin ® disponible à ce jour (en Chine) n'est pas commercialisé en Europe.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Hépatite E, VHE, immunodéprimé, chronique, fulminante, manifestations extra-hépatiques, ribavirine, Hecolin

JURY**PRÉSIDENT :** Mme Isabelle DIMIER-POISSON, Professeur des Universités, UFR Pharmacie - Tours**MEMBRES :** M. Denys BRAND, Professeur des Universités, UFR Pharmacie - Tours

M. Julien MARLET, Assistant Hospitalo-Universitaire, UFR Pharmacie - Tours

M. Adrien LIGONIE, Pharmacien Délégué Médical Hospitalier, Servier - Paris

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE le 13 juillet 2021, à Tours (Faculté de Pharmacie Philippe Maupas)