

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE FERHAT ABBAS SETIF 1



FACULTÉ DE MÉDECINE

DÉPARTEMENT DE MÉDECINE

THÈSE

Pour l'obtention du

Doctorat En Sciences Médicales

SEROPREVALENCE DE L'HEPATITE VIRALE E CHEZ LES DONNEURS DE SANG AU CHU DE SETIF

Présentée et soutenue publiquement le 11 avril 2019 par

Docteur BOUKHRISSA Houda
Maître-assistante en maladies infectieuses

Président du jury : Pr. SEGUENI Abdelaziz

Directeur de thèse : Pr. MECHAKRA Salah

Examineurs : Pr. AIT HAMOUDA Rabeh

Pr. MAHNANE Abbas

Pr. SAHLI Farida

Faculté de médecine de Constantine

Faculté de médecine de Sétif

Faculté de médecine de Batna

Faculté de médecine de Sétif

Faculté de médecine de Sétif

Année Universitaire 2018-2019

Dédicaces

Je dédie ce travail

A mes très chers parents

A mes frères et sœurs

A mon Mari et à mes enfants

A toute ma famille et ma belle famille

A mes nièces et mes neveux

A tous mes ami(e)s

A tous mes Maitres et Professeurs

REMERCIEMENTS

*A notre maître, Président du jury
Monsieur le Professeur A. SEGUENI*

*Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury
de cette thèse et nous vous remercions de la confiance que vous avez
bien voulu témoigner.*

*Nous ne saurons jamais vous exprimer notre profonde gratitude.
Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours
suscité notre profonde admiration.*

*Veillez trouver cher maître, dans ce travail le témoignage de notre
profond respect et l'assurance de nos sentiments respectueux.*

*À mon maître et directeur de thèse
Monsieur le professeur S. MECHAKRA*

Comment peut-on remercier son maître ?

Vous m'avez inspiré l'idée du sujet. La confiance que vous m'avez accordée et l'immense liberté que vous m'avez donnée m'ont été fort précieuses.

Vous avez dirigé cette thèse ne ménageant ni votre temps, ni vos efforts. Votre disponibilité, vos précieux conseils, votre rigueur et force de travail m'ont soutenue et m'ont permis à mener à bien ce travail.

Aimable et toujours souriant tel était votre accueil cher maître, à chaque occasion que je me présentais pour corriger ma rédaction.

Toutes formes de politesse et de remerciement ne seraient suffisantes pour exprimer ma reconnaissance et gratitude envers vous.

Veillez trouver cher maître, dans ce travail l'expression de ma sincère estime et de ma grande considération.

*À mon maître et juge
Monsieur le professeur R. AIT HAMOUDA*

*Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en
acceptant
de juger notre travail.*

*Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre
admiration de votre grande compétence professionnelle et de votre
généreuse sympathie.
Soyez assuré de notre gratitude, reconnaissance et profond respect.
Veuillez trouver cher maître, dans ce travail le témoignage de ma
profonde
et immuable admiration.*

*À mon maître et juge
Monsieur le professeur A. MAHANE*

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail et nous vous sommes sincèrement reconnaissants pour votre aide, vos encouragements et votre contribution à l'élaboration de ce travail.

*Vos qualités scientifiques et votre modestie nous ont profondément marqués
Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.
Veuillez accepter ma gratitude sincère*

*À mon maître et juge
Madame le professeur F. SAHLI*

*Vous avez accepté avec beaucoup d'amabilité et sans hésitation de
juger ce travail.*

*Nous vous présentons nos vifs remerciements, notre reconnaissance et
notre grande estime.*

*Votre humilité, votre gentillesse et votre savoir faire sont
exemplaires.*

*Soyez assuré chère maître, de l'honneur que vous me faites.
Veuillez accepter dans ce travail, le témoignage de notre sincère
respect*

Veuillez accepter ma gratitude sincère.

C'est pour moi un réel plaisir de remercier toutes les personnes qui m'ont permis, de près ou de loin, d'une manière ou d'une autre, par leur collaboration, leur soutien et leur avis judicieux, de mener à bien ce travail.

*Je remercie tout particulièrement, mon maître, le professeur **A. Lacheheb**, sa constante disponibilité, son dynamisme exceptionnel et sa grande rigueur sont exemplaires. Qu'il trouve, ici, l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.*

*Je prends aussi un réel plaisir à remercier chaleureusement tous les professeurs et assistants du service des maladies infectieuses : **Pr A Ouyahia, Pr W Guenifi, Pr A Gasmi, Dr M Rais et Dr A Hachani** : pour leur soutien permanent et encouragements incessants.*

*A Monsieur le professeur **B. Nouasria** et le Docteur **M. Houari**
Pour leurs encouragements et leurs précieux conseils.*

*Aux résidents et résidentes du service des maladies infectieuses pour leurs encouragements.
A Monsieur **B Mansouri** et **L kerraguel** ; pour leur aide.
A tout le personnel du service de maladies infectieuses, Vous êtes ma seconde famille.*

*A Monsieur le Professeur **J Izopet**, virologue responsable du centre de référence de l'hépatite E de Toulouse en France,
Merci pour vos conseils, votre soutien et votre implication dans mon travail.*

*Au Docteur **R Arif**, ex-médecin chef du centre de sang de Sétif, pour m'avoir autorisé à réaliser mes prélèvements de sérums.*

*A madame le Docteur **Abbassène**, médecin chef du centre de sang de Sétif. Merci de nous avoir accueillis dans votre laboratoire et autorisés à y réaliser les tests sérologiques.*

*Au Docteur **A. Maout** et Madame **Wahiba**, pour la réalisation des tests sérologiques.*

A toute l'équipe du service centre de sang de Sétif, J'en suis énormément reconnaissante.

*Au docteur **N. Regad**, laboratoire d'analyses médicales à Sétif. Merci beaucoup chère amie pour ton aide précieuse et ta collaboration.*

*A Monsieur **Ahmed** pour votre aide précieuse dans l'approvisionnement en réactifs.*

Aux personnels de la faculté de médecine de Sétif. Je tiens à les remercier pour leur dynamisme et leur disponibilité.

Au personnel de la bibliothèque de la faculté de médecine de Sétif. Je vous remercie chaleureusement pour votre aide et pour toute la documentation que vous avez mise à ma disposition.

A toutes mes amies : Zahira, Samira, Naima, Kouloud, Salima, Soraya, Nawel, Nouria, Nadia.....

Enfin, je tiens à remercier tous les donneurs de sang, qui ont répondu avec calme et patience à nos questions et qui ont accepté d'être prélevé.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification des épidémies d'hépatite E	4
Tableau 2 : Répartition en groupes d'âge des donneurs de sang au CHU de Sétif, 2012.	55
Tableau 3 : Répartition en groupes d'âge de l'échantillon des donneurs de sang au CHU de Sétif, 2012.....	56
Tableau 4 : Répartition des donneurs de sang par tranche d'âge, CHU de Sétif, 2014-2018.....	65
Tableau 5 : Répartition des donneurs de sang selon le sexe, CHU de Sétif, 2014-2018.....	65
Tableau 6 : Répartition des donneurs de sang selon l'âge et le sexe, CHU de Sétif,.....	66
Tableau 7 : Répartition des donneurs de sang selon la situation de famille, CHU de Sétif, 2014 – 2018.....	66
Tableau 8 : Répartition des donneurs de sang selon la situation de famille en fonction de l'âge et du sexe, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	67
Tableau 9 : Répartition des donneurs de sang selon le nombre d'enfants, CHU de Sétif,	67
Tableau 10 : Répartition des donneurs de sang selon le nombre d'enfants et l'âge, CHU de Sétif, 2014 -2018.....	68
Tableau 11 : Répartition des donneurs de sang selon le niveau d'instruction, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	68
Tableau 12 : Répartition des donneurs de sang selon le niveau d'instruction et sexe, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	69
Tableau 13 : Répartition des donneurs de sang selon la profession, CHU de Sétif, 2014 – 2018.	69
Tableau 14 : Répartition des donneurs de sang selon la profession et le sexe, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	70
Tableau 15 : Répartition des donneurs de sang selon la zone géographique, le type de résidence et le nombre de pièces, CHU de Sétif, 2014 - 2018.	70
Tableau 16 : Répartition des donneurs de sang selon la présence ou non d'un réseau d'alimentation en eau potable, la disponibilité d'un réseau d'évacuation des eaux usées, l'existence d'un puits/forage, CHU de Sétif, 2014 - 2018.	71

Tableau 17 : Répartition donneurs de sang selon la taille des ménages, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	71
Tableau 18 : Répartition donneurs de sang selon la notion de voyage, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	72
Tableau 19 : Répartition donneurs de sang selon la notion de voyage et zone géographique, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	72
Tableau 20 : Répartition des donneurs de sang selon le contact avec une personne ictérique, CHU de Sétif, 2014 - 2018.	73
Tableau 21 : Répartition des donneurs de sang selon le contact avec les animaux de compagnie, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	73
Tableau 22 : Répartition des donneurs de sang selon le contact avec les animaux de ferme, CHU de Sétif, 2014 - 2018.	74
Tableau 23 : Répartition de des donneurs de sang selon le contact avec les animaux de ferme et la zone géographique, CHU de Sétif, 2014 - 2108.....	74
Tableau 24 : Répartition des donneurs de sang selon le contact avec le gibier, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	75
Tableau 25 : Répartition des donneurs de sang selon le contact avec le gibier et l'âge, CHU de Sétif, 2014 - 2018.	75
Tableau 26 : Répartition des donneurs de sang selon le contact avec le gibier et zone géographique, profession, niveau d'instruction, CHU de Sétif, 2014 - 2018.	76
Tableau 27 : Répartition des donneurs de sang selon le contact avec les rats au CHU de Sétif, 2014 – 2018.....	77
Tableau 28 : Répartition des donneurs de sang selon le contact avec les rats et sexe au CHU de Sétif, 2014 – 2018.	77
Tableau 29 : Répartition des donneurs de sang selon le contact avec les rats et âge, zone géographique, type de résidence, profession, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	78
Tableau 30 : Répartition des donneurs de sang selon les sources d'approvisionnement en eau potable, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	79
Tableau 31 : Répartition des donneurs de sang selon l'existence de réservoir, bêche à eau et puits dans les maisons, au CHU de Sétif, 2014 - 2018.	79

Tableau 32 : Répartition des donneurs de sang selon l'exposition à l'eau suspecte, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	80
Tableau 33 : Répartition des donneurs de sang selon l'exposition alimentaire, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	80
Tableau 34 : Répartition des donneurs de sang selon le lavage des mains avant les repas, CHU de Sétif, 2014 - 2018.	81
Tableau 35 : Répartition des donneurs de sang selon le lavage des mains après être allé aux toilettes, CHU de Sétif, 2014 - 2018.	81
Tableau 36 : Répartition des donneurs de sang selon le lavage des mains et le sexe, CHU de Sétif, 2014 -2018.	82
Tableau 37 : Répartition des donneurs de sang selon l'utilisation de l'eau de javel pour laver les crudités, CHU de Sétif, 2014 - 2018.	83
Tableau 38 : Répartition des donneurs de sang selon l'utilisation de l'eau de javel pour laver les crudités et zone géographique, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	83
Tableau 39 : Séroprévalence des donneurs de sang selon la zone géographique et la commune de résidence, CHU de Sétif, 2014 – 2018.	84
Tableau 40 : Séroprévalence des donneurs de sang en fonction de l'âge, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	85
Tableau 41 : Séroprévalence des donneurs de sang en fonction du sexe, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	85
Tableau 42 : Séroprévalence des donneurs de sang en fonction de la situation de famille, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	86
Tableau 43 : Séroprévalence des donneurs de sang en fonction du nombre d'enfants, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	86
Tableau 44 : Séroprévalence des donneurs de sang selon le nombre d'enfants et l'état matrimonial après ajustement avec l'âge, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	87
Tableau 45 : Séroprévalence des donneurs de sang selon le niveau d'instruction, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	88
Tableau 46 : Séroprévalence des donneurs de sang selon la profession, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	89

Tableau 47 : Séroprévalence des donneurs de sang selon le type de résidence, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	89
Tableau 48 : Séroprévalence des donneurs de sang selon le nombre de pièces, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	90
Tableau 49 : Séroprévalence des donneurs de sang selon la présence ou non d'un réseau d'approvisionnement en eau potable et d'évacuation des eaux usées, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	90
Tableau 50 : Séroprévalence des donneurs de sang selon l'existence d'un puits, CHU de Sétif, 2014 - 2018.	91
Tableau 51 : Séroprévalence des donneurs de sang selon la taille des ménages, CHU de Sétif, 2014 - 2018.	91
Tableau 52 : Séroprévalence des donneurs de sang selon la notion de voyage, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	92
Tableau 53 : Séroprévalence des donneurs de sang selon le contact avec des personnes aux antécédents d'ictère ou d'hépatite virale A documentée, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	92
Tableau 54 : Séroprévalence des donneurs de sang selon le contact avec les animaux de compagnie, CHU de Sétif, 2014 - 2018.	93
Tableau 55 : Séroprévalence des donneurs de sang selon le contact avec les animaux de fermes, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	94
Tableau 56 : Séroprévalence des donneurs de sang selon le contact avec le gibier, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	95
Tableau 57 : Séroprévalence des donneurs de sang selon le contact avec le rat, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	96
Tableau 58 : Séroprévalence des donneurs de sang en fonction du type d'eau consommée, CHU de Sétif, 2014 - 2018.	96
Tableau 59 : Séroprévalence des donneurs de sang selon l'exposition à l'eau suspecte, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	97
Tableau 60 : Séroprévalence des donneurs de sang en fonction de l'exposition alimentaire, CHU de Sétif, 2014 - 2018.	97
Tableau 61 : Séroprévalence des donneurs de sang en fonction du niveau d'hygiène, CHU de Sétif, 2014 - 2018.....	98

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure du VHE.....	7
Figure 2 : Arbre phylogénétique fondé sur les génomes complets disponibles	9
Figure 3 : Relation phylogénétique des <i>hepevirus</i> identifiés chez divers hôtes	10
Figure 4 : Cycle viral du VHE	13
Figure 5 : Répartition mondiale et niveaux d'endémicité du VHE selon le CDC.....	19
Figure 6 : Épidémiologie des VHE et distribution des génotypes.....	22
Figure 7 : Évolution des paramètres biologiques lors de l'infection par le VHE.....	45
Figure 8 : Carte sanitaire de la wilaya de Sétif.....	56
Figure 9 : Microplaque ELISA, les puits colorés correspondent à des cas positifs (notre étude)	64

LISTE DES ABREVIATIONS

A.E.P	Approvisionnement en Eau Potable
Ac	Anticorps
ALAT	Alanine amino transférase
ANS	Agence Nationale du Sang
ARN	Acide Ribo Nucléique
ATCD	Antécédents
CDC	Center for Diseases Control
CSW	Centre de Sang de Wilaya
CNR	Centre National de Référence
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ET-NANB	Enteric transmission hepatitis non A non B
FA	Fréquence absolue
HVA	Hépatite Virale A
HVB	Hépatite Virale B
HVE	Hépatite Virale E
IC	Intervalle de Confiance
ICTV	Comité International de Taxonomie Virale
IgG	Immunoglobuline de type G
IgM	Immunoglobuline de type M
IHA	Insuffisance Hépatocellulaire Aiguë
IME	Immunomicroscopie électronique
INF	Interféron
MENA	Moyen-Orient et Afrique du Nord
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
ORF	Open reading frame
PSL	Produits Sanguins Labiles
RT PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction
RVS	Réponse Virologique Soutenue
TNF	Tumor Necrosis Factor
Th	Lymphocytes T helpers
VHA	Virus de l'Hépatite A
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VHE	Virus de l'Hépatite E
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
γGT	Gamma-Glutamyl Transpeptidase

SOMMAIRE

DEDICACES

REMERCIEMENTS

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION	1
REVUE DE LA LITTERATURE	
I HISTORIQUE	4
II EPIDEMIOLOGIE	7
1. Le virus de l'hépatite virale E	7
1.2 Structure	7
1.3 Classification	7
1.4 Les différents génotypes et sous-types	9
1.5 Les Virus recombinants	9
1.6 Les Quasi-espèces	11
1.7 L'étude du cycle de réplication	12
1.8 La résistance et la survie du virus dans l'environnement	12
2. Le réservoir	13
3. Le mode de transmission	15
3.1 La transmission féco-orale interhumaine	16
3.2 La transmission parentérale	16
3.3 La transmission zoonotique	17
3.4 La transmission nosocomiale	18
3.5 Les autres voies de transmission	19
4. La répartition géographique	19
4.1 La tendances épidémiologiques	19
4.2 La répartition génotypique	19
4.3 L'épidémiologie du VHE dans le monde	22
III PHYSIOPATHOLOGIE	28
1. Réponses immunitaires	28
1.1 Réponse immune au stade aigu de l'hépatite	29
1.2 Réponse immune et sévérité de l'infection par le VHE	29
1.3 Mécanismes de persistance du VHE chez l'immunodéprimé	29

IV ANATOMOPATHOLOGIE	31
V CLINIQUE	32
1. Formes aiguës	32
1.1 Forme ictérique commune	32
1.2 Formes anictériques et asymptomatiques	33
1.3 Réactivation, réinfection et rechute	33
1.4 Formes cholestatiques	34
1.5 Formes fulminantes	34
1.6 Situations particulières	34
2. Formes chroniques	36
3. Manifestations extra hépatiques	36
3.1 Les manifestations neurologiques	37
3.2 L'atteinte pancréatique	38
3.3 Les manifestations hématologiques	38
3.4 Les manifestations rénales	38
3.5 Les manifestations rhumatologiques	38
VI DIAGNOSTIC	38
1. Diagnostic biologique non spécifique	38
1.1 Exploration fonctionnelle hépatique	38
1.2 Examens hématologiques	39
2. diagnostic virologique	39
2.1 Diagnostic indirect	39
2.2 Diagnostic direct	39
VII TRAITEMENT	43
1. Traitement curatif	43
1.1 Mesures non spécifiques	43
1.1.1 Formes aiguës communes	43
1.1.2 Formes fulminantes	43
1.2 Traitement antiviral	43
2. Traitement préventif	44
2.1 Mesures collectives	44
2.2 Les mesures individuelles	45
2.2.1 Lavage des mains	46
2.2.2 Consommation d'eau potable	46
2.2.3 Les aliments	46
2.3 L'immunoprophylaxie	46
2.4 La Vaccination	47

PARTIE PRATIQUE

I OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	50
1. Objectif principal	50
2. Objectifs secondaires	50
II CADRE DE L'ÉTUDE	50
III. MATERIELS ET METHODES	55
1. Type d'étude	55
2. Population d'étude	55
2.1 Modalités d'échantillonnage	55
2.2 Critères d'inclusion	57
2.3 Critères de non inclusion	57
2.4 Critères d'exclusion	57
3. Recueil des données	57
3.1 Le questionnaire	57
3.2 Les prélèvements sérologiques	60
4. Analyse des données	60
4.1 Étude sérologique et moléculaire	60
4.1.1 Analyse sérologique	60
4.1.2 Analyse moléculaire	62
4.2 Etude statistique	63
IV. RÉSULTATS	65
1. Caractéristiques de la population d'étude	65
1.1 Âge	65
1.2 Sexe	65
1.3 Âge et sexe	66
1.4 Situation de famille	66
1.5 Situation de famille en fonction de l'âge et du sexe	67
1.6 Nombre d'enfants	67
1.7 Nombre d'enfants et âge	67
1.8 Niveau d'instruction	68
1.9 Niveau d'instruction et sexe	69
1.10 Profession	69
1.11 Profession et sexe	70
1.12 Type d'habitat	70
1.13 Source d'eau et évacuation des eaux usées	71
1.14 Taille des ménages	71
1.15 Notion de voyage	72

1.16 Notion de voyage et zone géographique	72
1.17 Notion de contacts humains	73
1.18 Notion de contacts avec les animaux	73
1.19 Notion de contacts avec de l'eau suspecte.....	79
1.20 Notion d'exposition alimentaire	80
1.21 Le niveau d'hygiène	81
2. Résultats sérologiques	84
2.1 Séroprévalence	84
2.2 Séroprévalence et caractéristiques socio-économiques	85
2.3 Séroprévalence et notion de voyage	92
2.4 Séroprévalence et contacts humains	92
2.5 Séroprévalence et contact avec les animaux	93
2.6 Séroprévalence et consommation d'eau suspecte	96
2.7 Séroprévalence et exposition alimentaire	97
2.8 Séroprévalence et niveau d'hygiène	98
V DISCUSSION	99
1. Caractéristiques de la population d'étude	100
2. Séroprévalence	101
2.1 Séroprévalence et âge	105
2.2 Séroprévalence et sexe	105
2.3 Séroprévalence et type d'habitat	106
2.4 Séroprévalence et risque transfusionnel	107
2.5 Séroprévalence et risque zoonotique	111
2.6 Séroprévalence et risque entérique	119
CONCLUSION ET PERSPECTIVES D'AVENIR	124
BIBLIOGRAPHIE	
ANNEXES	
RESUME	
ABSTRACT	
الملخص	

INTRODUCTION

L'hépatite virale E représente la première cause d'hépatite virale aiguë non-A à transmission féco-orale ou entérique dans le monde [1]. Elle demeure un problème de santé publique majeur en particulier dans les pays sous-développés. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que 2,3 milliards de personnes (un tiers de la population mondiale) ont déjà été infectées par le virus de l'hépatite E (VHE), 20 millions de cas sont enregistrés chaque année, dont plus de 3 millions sont des cas aigus causant environ 44 000 décès [2,3].

Le VHE est le cinquième virus des hépatites virales identifié en 1983, c'est un petit virus nu à acide ribonucléique (ARN) ayant 8 génotypes (VHE 1–8) de distribution mondiale. Les génotypes 1 et 2 n'infectent que les humains, les autres génotypes ont été isolés chez divers animaux [4]. Le VHE est transmis principalement par voie entérique féco-orale. La voie parentérale notamment transfusionnelle à partir du sang ou de ses composants, longtemps méconnue, a été décrite ces dernières années à la fois dans les pays en développement et les pays industrialisés [1].

Dans la plupart des cas, le VHE est responsable d'une forme aiguë spontanément résolutive avec une clairance virale rapide. Cependant, l'évolution peut se faire vers une forme fulminante avec un taux de mortalité variant de 1 à 4 % dans la population générale. Cette forme sévère est plus fréquente chez les femmes enceintes et les sujets porteurs d'une hépatopathie chronique. Une surmortalité particulière atteignant 15 à 20 % a été classiquement décrite chez les femmes enceintes lors des flambées épidémiques [5]. Des données récentes indiquent que l'infection aiguë peut évoluer vers une forme chronique dans différentes situations d'immunodépression (transplantation d'organe, hémopathie maligne et infection par le virus de l'immunodéficience humaine), pouvant se compliquer de cirrhose parfois rapidement progressive [6]. Des manifestations extra hépatiques, surtout neurologiques, ont été rapportées récemment [7].

Dans les régions endémiques telles que l'Asie, l'Afrique et l'Amérique centrale, le VHE est à l'origine de grandes épidémies d'hépatites aiguës, essentiellement d'origine hydrique liée au péril fécal [5]. Dans divers pays industrialisés d'Europe et d'Amérique, l'hépatite E a longtemps été considérée comme une infection contractée lors d'un séjour en zone endémie.

L'amélioration des outils virologiques a démontré que de nombreux cas d'hépatites relevaient en fait d'une forme sporadique acquise localement définissant le caractère émergent de cette infection[8]. Dans ces pays, les cas autochtones sont liés au potentiel zoonotique du virus actuellement clairement établi. Ils sont souvent secondaires à la consommation de viande insuffisamment cuite (porc, sangliers, cervidés...) ou à l'exposition professionnelle (contact avec les animaux chez les vétérinaires, les éleveurs...) [9].

L'hépatite E est globalement sous-diagnostiquée en raison d'un manque de sensibilisation des médecins dans beaucoup de pays. Les avancées majeures dans les tests sérologiques et moléculaires permettent un diagnostic fiable, aussi bien chez les patients immunocompétents que chez les patients immunodéprimés [10]. Le diagnostic doit être envisagé devant toute cytolysse hépatique aiguë inexplicée, et repose sur la mise en évidence des immunoglobulines M (IgM) anti-VHE. La sensibilité des tests sérologiques étant moins bonne chez l'immunodéprimé, la recherche de l'ARN du VHE dans le sang ou les selles est indispensable [11].

Le traitement de l'hépatite E chronique par la ribavirine en monothérapie s'est révélé efficace chez l'immunodéprimé et il est actuellement largement recommandé. Son réel bénéfice pour les formes aiguës n'est pas encore établi [12]. Un vaccin efficace et bien toléré a été mis au point en 2011 et est homologué en Chine. Il pourrait être intéressant pour les populations à risque en particulier les patients avec cirrhose constituée et les voyageurs en zone d'endémie [13,14].

Au cours de ces dernières années, il y a eu une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de l'infection par le VHE. Ceci a permis d'en clarifier l'épidémiologie. Elle réalise aujourd'hui une menace sérieuse reconnue pour la santé publique mondiale et est devenue une préoccupation importante à la fois dans les pays industrialisés et les pays sous-développés [15].

Dans les pays industrialisés, l'hépatite E est à présent la principale cause d'hépatite virale aiguë. La prévalence a longtemps été sous-estimée notamment chez les donneurs de sang. Des immunoglobulines G (IgG) sont ainsi retrouvées chez 1 à 20 % des adultes [16].

L'Afrique et l'Asie sont les régions les plus fréquemment touchées du monde. Suivant les études publiées, le VHE est responsable de plus de 50 % des cas d'hépatites aiguës en Inde, près d'un quart des cas en Afrique, autour de 15 à 20 % dans les pays du Moyen-Orient. La séroconversion survient majoritairement chez l'adulte jeune et la séroprévalence est de l'ordre de 25 à 80 % [15].

Dans la région méditerranéenne, plusieurs épidémies d'hépatite E ont été rapportées. Au Maroc une épidémie a été signalée au sud en 1994 [17], et près de 70 % des hépatites non-A non-B de l'adulte et de l'adolescent sont dues au VHE [18]. En Tunisie, une prévalence relativement importante de 12,1 % a été retrouvée chez la femme enceinte de la région de Sousse en 2009 [19]. En Egypte, 42 % des hépatites aiguës non-A non-B diagnostiquée en 1996 ont des marqueurs positifs pour le VHE [20].

En Algérie, des épidémies d'hépatites entériques non A, jadis appelées A-like, sont rapportées et une gravité particulière chez les femmes enceintes a été soulignée. Après une grande épidémie observée au printemps 1967 à Sétif avec 1300 cas, 474 cas sont colligés à Mostaganem en 1980 et 964 cas sont notés à Médéa en 1981 [21]. En 1983 une autre épidémie d'origine hydrique a eu lieu à Constantine [22]. La dernière épidémie, rapportée en 1986, est celle de Tanefdour à Jijel avec 247 cas [23].

Malgré ces données épidémiologiques, l'infection par le VHE est très peu documentée dans notre pays et est sous-diagnostiquée en pratique courante du fait de sa méconnaissance et du manque d'outils biologiques. Les données épidémiologiques actuelles sont inexistantes et aucune étude de séroprévalence n'a été faite.

Ainsi, au regard de l'importance du sujet d'une part et de l'inexistence de données documentées d'autre part, il nous a semblé utile d'entreprendre une étude épidémiologique dans notre région avec comme objectif principal l'estimation la séroprévalence du VHE chez une population de donneurs de sang, et comme objectif secondaire l'identification des facteurs de risque associés.

I. HISTORIQUE

L'hépatite E a été souvent qualifiée de maladie émergente en raison de sa récente reconnaissance en tant qu'entité virale distincte dans les années 1990. Cependant, plusieurs épidémies historiques de jaunisse avaient des caractéristiques épidémiologiques compatibles avec celles des épidémies d'hépatite E dès 1794 [24].

En effet, depuis le 18^{ème} siècle lorsque les épidémies de jaunisse ont commencé à être documentées dans le monde [25], deux épidémies ont été notées antérieurement en Palatinat en 1794 [26] et l'autre à Roubaix, France en 1852–1854 [24], dans lesquelles les décès étaient observés uniquement chez les femmes en gestation.

Plusieurs épidémies similaires décrites par la suite sont susceptibles d'être des hépatites probables E selon la documentation historique des épidémies de jaunisse [38], qui a classé les épidémies d'hépatites E en trois groupes : plausible, possible et probable (Tableau 1).

Tableau 1 : Classification des épidémies d'hépatite E [38].

Classes	Critères de classification
Plausible	Les décès au cours d'une épidémie sont survenus principalement ou exclusivement chez les femmes enceintes. Mais on ignore s'il s'agit d'une épidémie d'ictère.
Possible	Les décès au cours d'une épidémie d'ictère sont survenus principalement ou exclusivement chez les femmes enceintes mais on ignore la répartition par âge des cas d'épidémie.
Probable	Les décès au cours d'une épidémie d'ictère sont survenus principalement ou exclusivement chez les femmes enceintes et on pourrait affirmer que les taux d'attaque sont plus élevés chez les adolescents et les jeunes adultes que chez les enfants et les personnes âgées.

Ainsi les caractéristiques déterminantes d'une épidémie d'hépatite E probable sont la létalité excessive chez les femmes enceintes, en particulier au troisième trimestre et des taux d'attaque plus élevés chez les adolescents et les jeunes adultes que chez les enfants et les personnes âgées [27].

Au milieu des années 1930, les épidémies de jaunisse qui sévissaient principalement en Europe occidentale, Caraïbes, les États-Unis et l'Australie, se déplaçaient à l'Europe de l'est, l'Asie centrale et méridionale et en Afrique. Des flambées d'hépatites infectieuses au Liban en 1935 et en Turquie en 1936, où tous les décès étaient des femmes enceintes, ont marqué le début d'un changement épidémiologique de cette maladie [28].

Au cours des décennies suivantes, des épidémies présentant les mêmes caractéristiques sont devenues plus fréquentes et ont été largement rapportées au Moyen-Orient et en Asie. Le long du littoral sud de la Méditerranée se dressait une succession de cas d'ictère mortel chez la femme enceinte d'abord en Tunisie à partir de 1945 [29], ensuite en Algérie à partir de 1952, puis au Maroc à partir de 1958. Un peu plus tard, en 1968 et 1970, des rapports similaires venaient de Libye [24]. Ce schéma de dispersion épidémiologique avec l'élargissement de la couverture géographique de ces épidémies, pouvait vraisemblablement être une conséquence de la colonisation occidentale. La jaunisse suivait les armées en campagnes et les épidémies survenaient sur les lieux où les troupes se regroupaient c'est la « jaunisse des camps ou jaunisse de campagnes » [15].

Au cours des années 1980, après le développement de tests sérologiques pour la détection des virus de l'hépatite virale A (HVA) et de l'hépatite virale B (HVB), une grande épidémie d'origine hydrique survenue entre 1955 et 1956 à New Delhi, en Inde, a fait l'objet d'une enquête sérologique, et a été classée par exclusion dans la catégorie des hépatites non A, non B « hépatite de transmission entérique non A non B » (ET-NANB) [30]. La même enquête épidémiologique a été réalisée au Cachemire, en Inde, sur des prélèvements d'une épidémie d'hépatite survenue en 1978-1979 [31].

Des années plus tard, en 1983, une autre épidémie d'hépatite à mortalité élevée chez les femmes enceintes a été observée en Afghanistan. Les échantillons de cette épidémie ont

été utilisés pour visualiser le virus pour la première fois en microscopie électronique. Balayan, virologue Russe, après l'ingestion volontaire d'extrait de selles, des particules virales ont été observées dans ses propres selles agglutinées par le sérum des malades convalescents. Le même chercheur réussit par la suite à transmettre le virus à des singes macaques [32].

En 1990-1991, grâce au progrès de la biologie moléculaire, l'agent causal a été isolé, partiellement cloné et étiqueté « virus de l'hépatite E ». La lettre « E » fait référence aux caractéristiques entériques, endémiques et épidémiologiques de la maladie [33,34]. Il a été par la suite démontré que le VHE circulait au cours des épidémies antérieures à Delhi, en Inde, dans les années 1950, par le biais d'une étude rétrospective avec des tests sérologiques sur des échantillons stockés [35]. De grandes épidémies de VHE touchant des milliers de personnes se sont poursuivies périodiquement dans les pays en développement, en particulier dans certaines parties de l'Afrique, de l'Asie et du Mexique [24].

À la fin des années 1990, la découverte inattendue de chiffres élevés de séroprévalence pour les anticorps anti-VHE (Ac anti VHE) dans les pays développés et la reconnaissance ultérieure des infections contractées aux États-Unis et dans les pays européens a commencé un nouveau chapitre dans l'histoire du VHE [36]. A peu près au même moment, de nouveaux virus « VHE porcins » ont été détectés chez le porc [37]. Une autre surprise a suivi à la fin des années 2000, lorsque le VHE a été reconnu comme entraînant une infection persistante chez des patients immunodéprimés en France [38]. Une autre décennie s'est écoulée avant que les quatre génotypes majeurs du VHE ont été découverts [39].

II. EPIDEMIOLOGIE

Le VHE est un virus original sur tous les plans, caractéristiques virologiques, épidémiologiques et pouvoir pathogène essentiellement chez la femme enceinte.

1. Le virus de l'hépatite virale E

1.2 Structure

1.2.1 Description

Le VHE est un petit virus à ARN, sphérique à capsid de symétrie icosaédrique, d'environ 27 - 34 nm de diamètre. Il présente à sa surface des spicules et des indentations visibles en microscopie électronique. La capsid joue un rôle protecteur pour l'ARN et permet la liaison du virus avec un récepteur spécifique de la cellule hôte [40] (Figure 1). Il est enveloppé par des fractions membranaires dans le sang des patients alors que les particules virales sont nues dans les fèces [41].

1.2.2 Le Génome

Le génome est un ARN simple brin de polarité positive d'environ 7,2 kb. Il est coiffé en 5' et polyadénylé en 3'. Les extrémités 3' et 5' sont non codantes. La partie centrale du génome comporte 3 cadres ouverts de lecture, ou *open reading frame* (ORF1, ORF2 et ORF3), partiellement chevauchants (Figure 1) [34].

Le premier, ORF 1, débute à l'extrémité 5' du génome. Sa longueur est d'environ 5000 nucléotides. Ce cadre code pour les protéines non structurales comprenant une méthyltransférase et une ARN polymérase. Une région plus variable, riche en proline PPR (Polyproline Region), pourrait jouer un rôle dans l'adaptation du virus à son hôte [42]. Chez l'immunodéprimé, une plus grande hétérogénéité de la région PPR est associée au développement d'une infection chronique [43].

Le deuxième, ORF 2, de près de 2000 nucléotides, code pour une protéine structurale de 660 acides aminés, la protéine majeure de capsid. Cette protéine se compose de trois domaines : S, M et P. Le domaine P présente des épitopes neutralisants [44] (Figure 1). Les études structurales et immunologiques de la protéine de capsid ont conduit au développement d'un vaccin contre

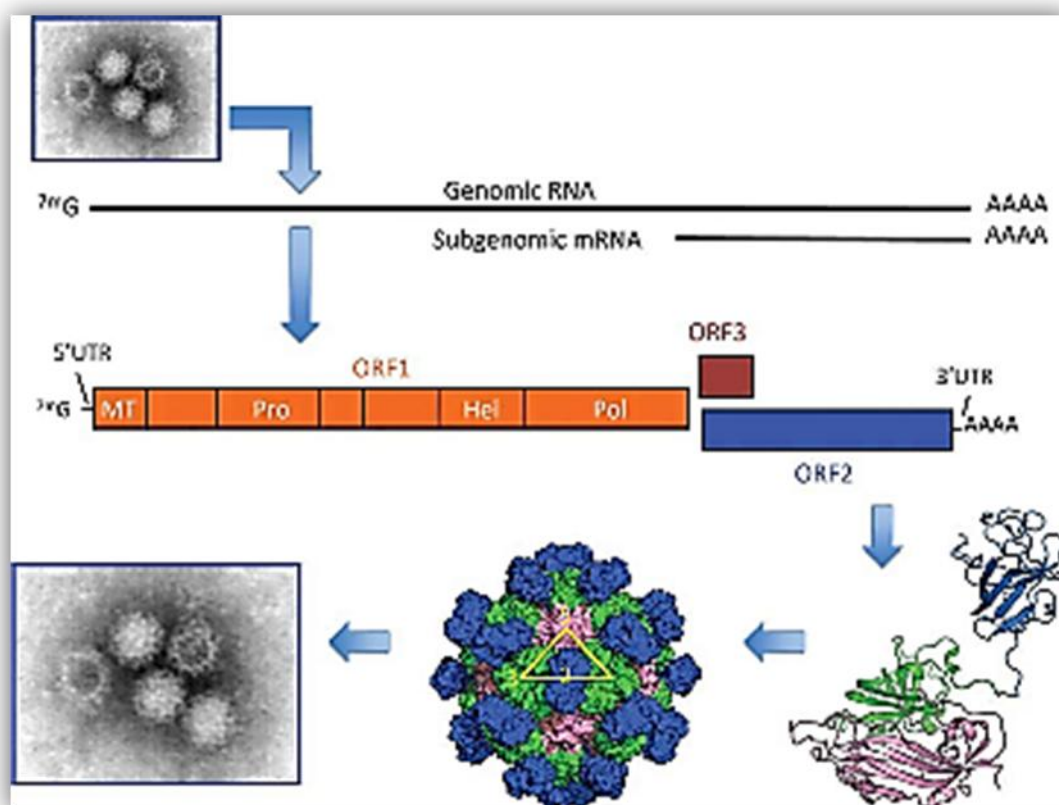


Figure 1 : Les particules de VHE contiennent un ARN qui porte trois cadres de lecture ouverts (ORF) qui codent pour les protéines ORF1 non structurales (orange), ORF2 de capside (bleu) et ORF3 régulatrices (brunes). La polyprotéine ORF1 porte divers domaines biochimiques: méthyltransférase (MT), protéase (Pro), hélicase (Hel) et ARN dépendants de l'ARN, polymérase (Pol). Le monomère de la protéine ORF2 contient trois domaines (représentés en rose, vert et bleu) qui constituent différents éléments structurels. Sur les particules de VHE, les axes de symétrie icosaédriques à 2, 3 et 5 plis sont indiqués [48].

le VHE [45]. Une grande hétérogénéité de la région ORF2 semble être associée au développement d'une infection chronique chez l'immunodéprimé [45].

Le dernier, ORF3, compte près de 370 nucléotides. Il code pour une petite phosphoprotéine de 123 acides aminés, impliquée dans la réplication virale et dans l'assemblage de nucléocapsides [46]. Cette protéine est présente à la surface des particules en association avec des lipides dans le sang des individus infectés et pourrait protéger le virus des anticorps neutralisants [47].

1.3 La Classification

La classification du VHE a suscité de nombreuses controverses et discussions. Initialement classé dans la famille des *Caliciviridae* sur des bases morphologiques en microscopie électronique [48], il a été individualisé en 2005 selon le comité international de taxonomie virale (ICTV) dans la famille des *Hepeviridae*, genre *Hepevirus* [49]. L'identification de nouveaux virus VHE-like dans un nombre croissant d'espèces animales a conduit l'ICTV à revoir régulièrement la classification. Depuis 2015, la famille des *Hepeviridae* est ainsi divisée en 2 genres : les *Orthohepevirus* et les *Piscihepevirus* [39].

1.4 Les différents génotypes et sous-types

Il existe une grande diversité génétique, ce polymorphisme suggère que le VHE est un virus très ancien, dont la dissémination géographique a eu lieu dans un passé lointain, et que les différents génotypes sont tous dérivés d'un ancêtre viral commun suite à une accumulation de mutations sur le génome [50].

Les isolats de VHE des mammifères ont été regroupés dans quatre principaux groupes génotypiques nommés VHE 1, VHE 2, VHE 3 et VHE 4. Malgré cette divergence nucléotidique, ces quatre génotypes appartiennent à un seul sérotype [51].

L'analyse phylogénétique différencie cinq sous-types au sein du génotype 1 (1a, 1b, 1c, 1d, 1e), deux au sein du génotype 2 (2a et 2b), dix au sein du 3 (3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3j) et sept au sein du 4 (4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f et 4g) [52] (Figure2).

D'autres génotypes, tels que le VHE 5, VHE 6, VHE 7 et le VHE 8 ont été documentés récemment chez les animaux, et ces derniers sont considérés comme réservoirs du virus [53].

A côté des souches de mammifères, ont été décrites des souches aviaires appartenant à 3 génotypes distincts (aVHE 1, 2 et 3), identifiés chez les poulets de différents continents[54,55].

Enfin, une souche a récemment été isolée chez la truite avec une identité nucléotidique de 40 % avec les souches de mammifères [56].

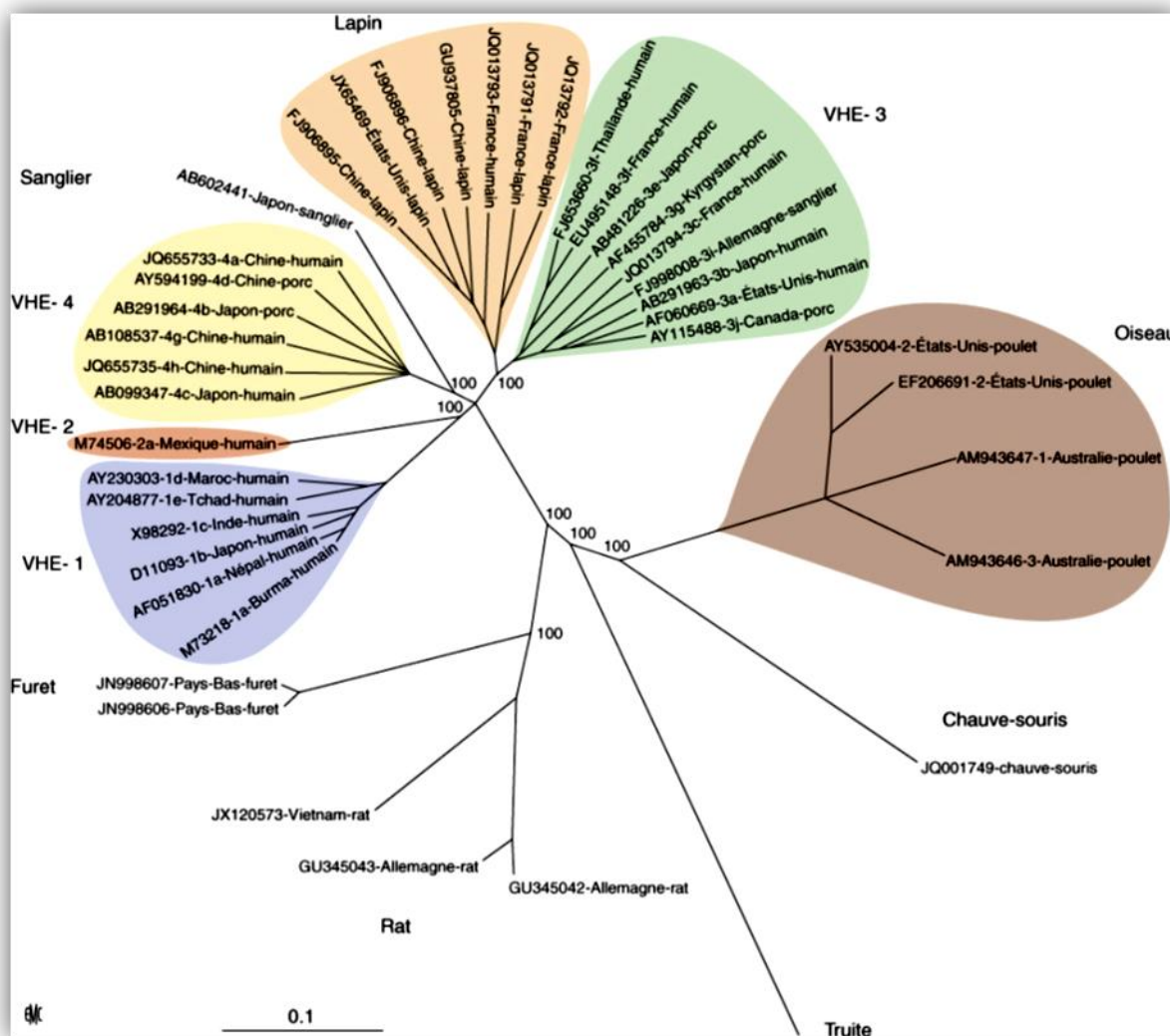


Figure 2 : Arbre phylogénétique fondé sur les génomes complets disponibles [49]

Une autre classification en plusieurs genres a été proposée, le genre *Orthohepevirus* comprenant les 4 génotypes majeurs ainsi que les génotypes isolés chez le lapin, le sanglier, le rat et le furet, le genre *Avihepevirus* pour les souches aviaires, le genre *Piscihepevirus* pour les souches isolées chez la truite et le genre *Chiropteranhepevirus* pour les souches isolées chez la chauve-souris [57] (Figure 3).

Cette proposition est cohérente avec la classification adoptée par l'ICTV avec deux genres : les *Orthohepevirus*, incluant la plupart des virus infectant les mammifères, les virus infectant les chauves-souris et les virus aviaires, et les *Piscihepevirus* actuellement retrouvés chez la truite. Les *Orthohepevirus* sont ensuite divisés en quatre espèces, de A à D. L'espèce A *Orthohepevirus* regroupe des souches divergentes isolées chez le sanglier et le chameau ainsi que les virus de génotype 1 à 4 retrouvés chez l'Homme[58].

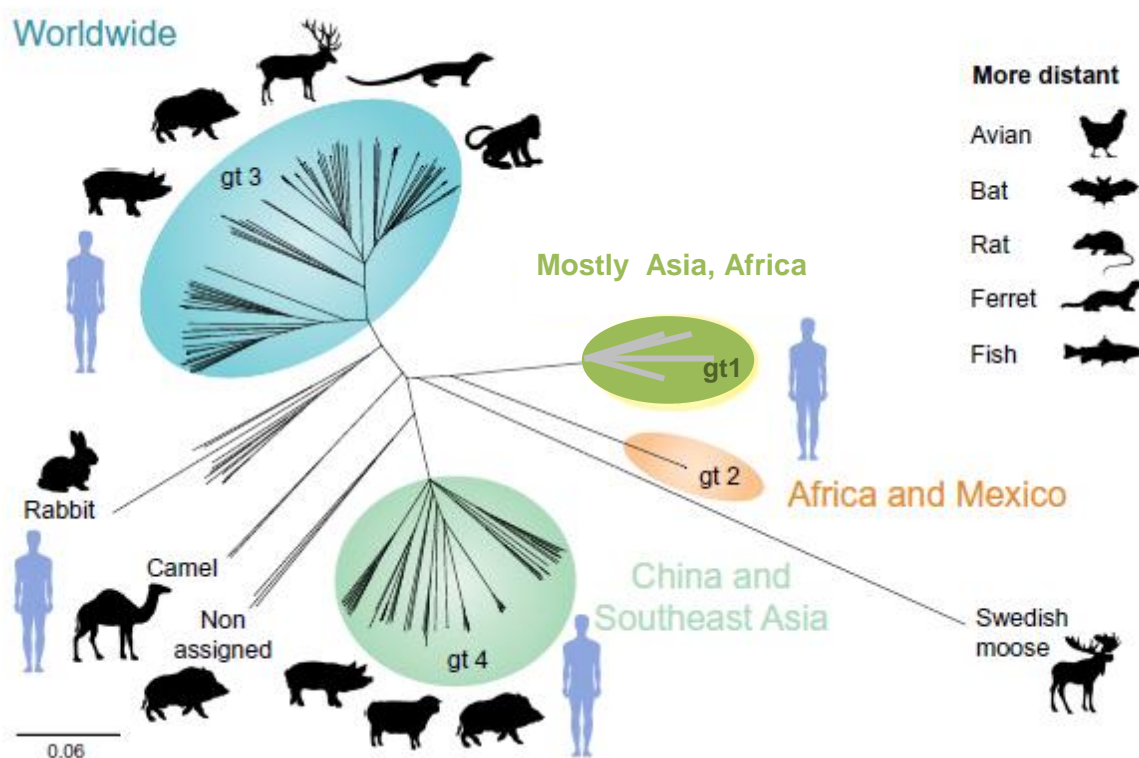


Figure 3 : Relation phylogénétique des *hepevirus* identifiés chez divers hôtes [57].

1.5 Les Virus recombinants

Outre les mutations induites par les erreurs de l'ARN polymérase, les virus à ARN ont un potentiel de recombinaison certain inter et intra-génotypique. Ainsi, deux isolats de génotypes différents 3 et 4 ont été découverts chez un même patient [59].

Ce phénomène, bien connu pour d'autres virus à ARN comme les entérovirus, est d'autant plus à risque pour le VHE qu'il existe un réservoir animal au sein duquel il pourrait y avoir une sélection de variant plus virulents et mieux adaptés à l'Homme. Tous ces éléments soulignent le potentiel de variation du VHE et l'importance de la surveillance de son évolution [50].

1.6 Les Quasi-espèces

Le VHE, comme la plupart des virus à ARN, est présent chez l'hôte sous forme d'une quasi-espèce virale, c'est-à-dire un mélange complexe et en équilibre de variants génétiquement distincts mais apparentés. Ce qui permet la sélection rapide et continue de variants les mieux adaptés à l'environnement dans lequel le virus se réplique. Ce phénomène joue probablement un rôle dans les mécanismes de persistance virale chez les immunodéprimés [60]. Une étude réalisée en France, par le Centre national de référence (CNR) des hépatites entérotransmissibles, s'est intéressée à la variation intra-individuelle du VHE au cours de l'épidémie de Tanefdour en Algérie et a pu montrer, par la technique de RFLP (restriction fragment length polymorphism), que plusieurs variants viraux coexistaient chez un même patient [61].

1.7 Etude du cycle de réplication

1.7.1 Culture cellulaire

Le VHE a longtemps été considéré comme un virus très difficile à cultiver *in vitro* [62]. La mise au point récente de systèmes de culture sur les lignées cellulaires, permet une meilleure compréhension du cycle de réplication du VHE. Ceci est essentiel pour le développement d'inhibiteurs de la réplication, et pour les études de validation de sécurité virale des médicaments dérivés du sang [41].

1.7.2 Cycle de réplication

La réplication du VHE se réalise essentiellement dans les hépatocytes, bien qu'il puisse exister des sites de réplication extrahépatique, au niveau de l'intestin grêle, du colon et des ganglions lymphatiques comme cela a été démontré chez le singe rhésus et le porc [63]. À la suite de la pénétration de la particule virale dans une cellule permissive et de sa décapsidation, l'ORF 1 est traduit en une polyprotéine d'activité enzymatique. La réplication du génome viral en un brin d'ARN négatif « matriciel » intermédiaire est initiée par l'action de l'ARN polymérase virale. La synthèse de copies d'ARN génomique et subgénomique se réalise à partir de cet ARN négatif. C'est à partir de ces brins d'ARN subgénomique que les protéines structurales sont synthétisées (Figure 4). Les virions néosynthétisés sont libérés des cellules hôtes après les étapes d'auto assemblage et d'encapsidation, les virions néoformés sont excrétés dans les canaux biliaires puis dans les selles [58].

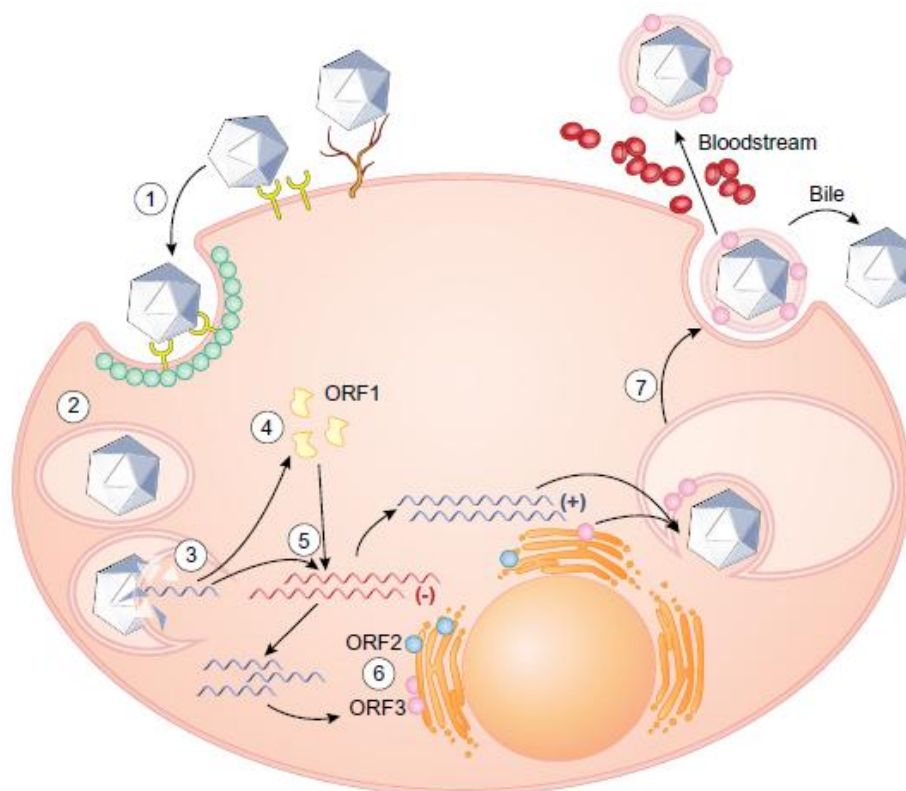


Figure 4 : 1 attachement viral 2 : endocytose 3 : la libération du génome d'ARN 4 : traduction 5 : réplication 6 : traduction de l'ARN 7 : emballage, montage et libération de virus nouvellement formé [58].

1.8 Résistance et survie du virus dans l'environnement

- Propriétés physiques et chimiques

La résistance aux agents chimiques et physiques est moindre que celle du VHA. Cependant, Il est neutralisé par les mêmes produits : désinfectants iodés (0,075 g/l ou 1 % d'iode) hypochlorites (hypochlorite de sodium à 1 %), formaldéhyde (18,5 g/l; formaline à 5 % dans l'eau) et au glutaraldéhyde pour la désinfection des surfaces. La présence de matières organiques diminue de manière significative l'efficacité de ces désinfectants[64]. Une réduction de 2 \log_{10} unités infectieuses a été observée après le traitement d'une suspension de VHE1 dans une eau tamponnée avec 0,41 mg / L (9 min) d'hypochlorite de sodium. Mais jusqu'à 11,21 mg / L (9 min) était nécessaire en présence de 1% d'eaux usées, confirmant que les matières solides présentes dans l'eau brute jouent un rôle important dans la protection du virus contre les traitements au chlore. L'efficacité de la désinfection au chlore est influencée

par plusieurs paramètres, tels que la turbidité, la température et le Ph. l'OMS recommande un résidu de chlore libre d'au moins 0,5 mg / L pendant 30 min (pH <8,0), avec une turbidité moyenne ne dépassant pas une unité de turbidité néphrométrique [65].

En outre, le VHE tolère bien les variations de pH d'amplitude moyenne afin de survivre dans le milieu gastro-intestinal et dans les eaux usées. Le VHE est sensible aux rayons ultraviolets et infrarouges [66].

- La température

La température est considérée comme le principal facteur déterminant l'inactivation du virus dans l'environnement et dans les produits alimentaires consommés crus ou cuits. Les études ont montré que le VHE est stable dans des conditions de stockage à long terme et reste infectieux pendant plusieurs semaines à la température ambiante. La sensibilité du VHE à la chaleur dépend toutefois des conditions de chauffage. Le VHE est inactivé rapidement à 60 °C dans du tampon PBS (phosphate buffered saline), mais il est inactivé plus lentement dans une solution d'albumine. Lorsque le VHE est ajouté à du fibrinogène lyophilisé contenant des agents stabilisants et est soumis à une chaleur sèche, il n'est plus détectable après 24 heures à 80 °C, mais il est inactivé plus lentement à 60 °C. La présence de particules virales de VHE 3 dans les produits alimentaires après différents modes de cuisson a été évaluée expérimentalement chez le porc. La présence de matière grasse dans les aliments peut exercer un effet protecteur du virus contre le traitement thermique [67]. A 56°C, quasiment toutes les souches restent virulentes. Or 56° C est considérée comme la température minimale de cuisson. Le chauffage des aliments à une température interne de 71 °C pendant 20 minutes semble nécessaire pour inactiver complètement le virus. Les particules complètes de VHE sont vulnérables à une cuisson de type friture ou ébullition pendant 5 min à des températures au-dessus de 90 ° C. Ainsi, un autoclavage à 120°C permet de détruire à coup sûr le VHE. Il est assez stable à 4°C avec une certaine fragilité lors des cycles de congélation-décongélation. Il est stable dans l'azote liquide (-195°C). Cependant, on peut le détecter par amplification génique après plus de 10 ans de congélation à - 20°C [68].

2. Le Réservoir

L'hépatite E est avant tout une maladie humaine. L'Homme s'infecte, réplique et excrète le virus sans toutefois être systématiquement malade. Il participe de cette façon à la circulation du virus, principalement dans les pays à faible niveau d'hygiène [69]. Cependant le VHE se distingue des autres virus des hépatites par la présence d'un réservoir animal. Le franchissement de la barrière d'espèce a été démontré à partir de modèles animaux. Ainsi des VHE 3 et 4 sont retrouvés chez un nombre croissant d'animaux, les VHE 1 et 2 n'ont été identifiés, à ce jour, que dans des prélèvements humains à l'exception de deux études qui relatent la présence de VHE 1 chez l'animal. La première est une étude franco-cambodgienne de 2006 selon laquelle une souche de VHE 1 aurait été identifiée chez le porc [70]. La seconde étude, menée en Egypte en 2007, rapporte l'isolement d'une souche de VHE 1 chez des chevaux de trait de la région du Caire [71].

Le principal réservoir animal du VHE 3 ou 4 est le porc et plus généralement les suidés. L'infection chez le porc domestique ou porc d'élevage (*Sus scrofa domesticus*) est asymptomatique mais ils répliquent et excrètent des quantités importantes de VHE dans leurs selles, à l'origine de la contamination d'autres porcs de la même porcherie [72].

Le VHE a également été mis en évidence chez d'autres espèces animales. Au Japon, le VHE 3 a été isolé chez le cerf sika (*Cervus nippon*) [73]. Un article paru en 2006 rapporte l'isolement de ce même génotype chez un autre mammifère, la mangouste [74].

Maintes autres espèces sont évoquées dans la littérature. Ainsi, la présence du VHE a été recherchée massivement chez les rongeurs sauvages du genre *Rattus* ainsi que chez les souris d'expérimentation (*Mus musculus*) aux Etats-Unis, au Japon et en Inde [75]. Les animaux de compagnie, chiens mais surtout chats, ont également fait l'objet d'études épidémiologiques au Japon et en Chine qui rapportent un taux de prévalence chez les chats de 33 % et 17,8 % chez les chiens [76].

Enfin, d'autres espèces domestiques tels que les caprins, les ovins, les bovins (vaches et buffles), les chevaux, les oiseaux d'élevage (pigeons, poulets et canards) ont été la cible d'études concernant le VHE. Chez toutes ces espèces, des Ac anti-VHE, IgG ou IgM, ont été retrouvées avec des taux de prévalence non négligeables [77].

Les mollusques sont reconnus comme vecteurs de virus entériques. Des séquences du VHE ont été mises en évidence dans des moules mais aussi dans des huîtres [78].

Les VHE 5 et 6 ont été détectés chez le sanglier du Japon, mais pas encore chez l'Homme. Un nouveau VHE potentiellement pathogène pour l'homme le VHE 7 a été décrit récemment. Il semble être largement distribué chez les dromadaires (*Camelus dromedarius*) du Moyen-Orient [79]. De même le VHE 8, a été détecté chez des chameaux de Bactriane d'élevage (*Camelus bactrianus*) du Xinjiang, en Chine, mais son potentiel zoonotique n'a pas encore été étudié [80].

3. Modes de transmission

Le VHE est un pathogène entérotransmissible. Historiquement c'est le principal mode de transmission. Ces dernières années d'autres voies de contamination ont été mise en lumière et diffèrent selon l'espèce considérée.

3.1 Transmission féco-orale interhumaine

C'est le principal mode de transmission du VHE dans les pays où l'hygiène collective et les dispositifs d'assainissement de l'eau sont insuffisants. Ce mode est à l'origine de la découverte du VHE. La transmission se fait classiquement selon le modèle du péril fécal. La mise en évidence de séquences virales dans les eaux d'égouts ainsi que dans les selles des patients lors d'épidémie d'hépatite E tend à confirmer le caractère entérotransmissible du virus. En effet, l'excrétion virale dans les selles des patients précède de 4 à 8 jours la phase ictérique et persiste pendant les 3 à 4 semaines suivantes. Une durée maximale de 100 jours a été démontrée au cours d'épisodes épidémiques. C'est durant cette période, que le patient est contagieux. Le titre viral dans les selles a été évalué par amplification génique à 10^4 - 10^8 /g selles [69]. La durée de la protection conférée après une infection a fait l'objet de nombreuses controverses. Les Ac anti-VHE apparus après une infection, symptomatique ou non, sont protecteurs mais ils n'empêchent pas la réplication et l'excrétion virale. Une primo-infection non suivie par l'apparition d'Ac anti-VHE ne confère aucune protection [81]. Une « cross connexion » entre les canalisations d'eau potable et d'eaux usées a été rapporté dans la plupart des épidémies décrites dans les pays à faible niveau d'hygiène. C'est le cas de la première épidémie d'hépatite E décrite en 1955-1956 à New Delhi, et dans plusieurs foyers au Tchad,

au Soudan, en Somalie et en Algérie. Des paramètres environnementaux peuvent contribuer au déclenchement des épidémies. Les inondations consécutives aux fortes pluies ou lors de la mousson déversent les excréments dans les sources d'eau de surface. Une des hypothèses serait la concentration du VHE dans l'eau durant les mois d'hiver puis sa dissémination lors des crues des rivières. Les guerres et les autres catastrophes naturelles telles que les tremblements de terre entraînent un dysfonctionnement du système de distribution hydrique. La contamination fécale des eaux de surfaces notamment les fleuves, les ruisseaux, les étangs ou les puits peu profonds peut se produire soit à la source, soit pendant le transport ou le stockage de l'eau [32]. D'autres épidémies se sont déclarées pendant la saison sèche. Elles sont probablement liées à l'augmentation des concentrations du virus, causée par la réduction du débit des fleuves [82].

La contamination par contact direct ou interhumaine a été suspectée, par défaut d'hygiène des mains. L'apparition d'un second cas dans une famille suite à un premier cas d'hépatite E est de 1 à 2 % des cas, ce taux peut atteindre 20 à 50 % dans l'entourage d'un sujet infecté par le VHA [83].

Dans les pays industrialisés, la contamination par voie hydrique ne peut être exclue. En effet, le VHE a été détecté dans les eaux des rivières, dans les eaux usées [84], malgré l'amélioration de la qualité sanitaire de l'eau au XIX^e siècle en Europe, qui a pu exercer une pression écologique négative sur les VHE 1 et 2 qui auraient migré vers l'Est laissant le VHE 3 à son premier hôte, le porc [24].

3.2 Transmission parentérale

La transmission parentérale du VHE à partir du sang ou de ses composants est une réalité, elle a été décrite à la fois dans les pays en développement et dans les pays industrialisés. Les quatre génotypes majeurs du virus ont été impliqués [85]. En Inde, des cas post transfusionnels dus au VHE1 et au VHE 2 ont été rapportés [86]. La transmission du VHE3 et du VHE4 a été documentée au Japon et dans plusieurs pays européens : la France, le Royaume-Uni, l'Allemagne et l'Espagne [87]. La plupart des produits sanguins sont incriminés : concentrés de globules rouges, préparations de plaquettes, plasma frais congelé. Aucun cas de transmission du VHE à partir de médicaments dérivés du plasma (albumine, immunoglobulines, facteurs de la coagulation) n'a été identifié [85].

Les conséquences de la transmission sanguine du VHE sont différentes ; dans les pays en développement, les patients immunocompétents présentant une hépatopathie chronique sous-jacente ainsi que les femmes enceintes sont exposés au risque de développer des hépatites fulminantes [88]. Alors que dans les pays développés, le risque majeur lié à la transmission du VHE 3 est le développement d'une infection chronique avec fibrose rapidement progressive et une évolution vers la cirrhose en moins de trois ans chez plus de 10 % des patients [89]. Les études d'inactivation et/ou d'élimination du VHE indiquent que le fractionnement à l'éthanol est limité. Le traitement à pH acide est inefficace et l'inactivation par pasteurisation dépend des conditions du procédé [90].

3.3 Transmission zoonotique

La présence du VHE dans les denrées alimentaires issues du porc a été rapportée dans plusieurs études, plusieurs cas d'hépatite E ont été décrits dans les suites de consommation de viande de porc contaminée, de sanglier ou de cerf crue ou insuffisamment cuite [91].

Une contamination suite à l'ingestion de crustacés a été rapportée en 2008 au Royaume-Uni lors d'une épidémie d'hépatite E dans les suites d'une croisière, l'infection était significativement associée à la consommation de coquillages [92]. Récemment, des séquences de VHE des camélidés ont été rapportées chez trois dromadaires échantillonnés aux Emirats Arabes Unis. Ensuite, il a été démontré qu'un patient de la même région qui avait une hépatite chronique après une greffe du foie portait le VHE 7. Le patient possédait une ferme de chameaux et il confirmait la consommation régulière de viande et de lait de chamelle, faisant de la transmission via les produits de chameaux la source la plus probable [93].

En Chine, l'excrétion du VHE dans le lait de vaches infectées a été démontrée, faisant du lait de vache contaminé par le VHE une autre source zoonotique potentielle [94].

La contamination par contact direct avec le réservoir animal a été documentée. Une étude américaine a mis en évidence une plus forte séroprévalence des IgG anti-VHE chez les vétérinaires par rapport à la population générale (27 % vs 16 %) avec un sur-risque de 1,5. L'origine de cette contamination pourrait être le contact avec le fumier ou les excréments d'animaux [95].

3.4 Transmission nosocomiale

La transmission du VHE dans un contexte nosocomial est également possible. Il a été rapporté une épidémie hospitalière où le personnel s'est contaminé lors de la prise en charge d'une patiente souffrant d'une hépatite E aiguë [96].

3.5 Autres voies de transmission

La transmission verticale de l'infection est due à un passage transplacentaire du VHE qui varie de 33 à 100 % selon les études. Cette contamination est majeure lors du troisième trimestre de grossesse, à cause des microbrèches du placenta. La mort du fœtus in utero survient dans 25 % des cas. L'isolement de l'ARN du VHE dans le lait maternel a été documenté, suggérant que l'allaitement pourrait être une voie potentielle de transmission mère-enfant [97].

La transmission du VHE par greffe d'organe solide a été rapportée lors de la transplantation du foie ou des reins, le génotype en cause était le VHE 3f [38].

Aucune preuve n'existe aujourd'hui d'une transmission sexuelle du VHE. Ainsi, une étude de séroprévalence menée aux Etats-Unis ne met pas en évidence une séropositivité plus élevée dans la population homosexuelle [36].

4. Répartition géographique

4.1 Tendances épidémiologiques

Le VHE présente au moins deux profils épidémiologiques distincts [12] : (Figure 5)

- Des cas sporadiques et des poussées épidémiques dans les pays en voie de développement, causées essentiellement par le VHE 1, entraînant une morbidité et une mortalité élevées chez les femmes enceintes.
- Des cas sporadiques, dus essentiellement au VHE 3, sans source d'infection évidente, avec une séropositivité chez 5 à 21 % des personnes asymptomatiques dans les pays développés.

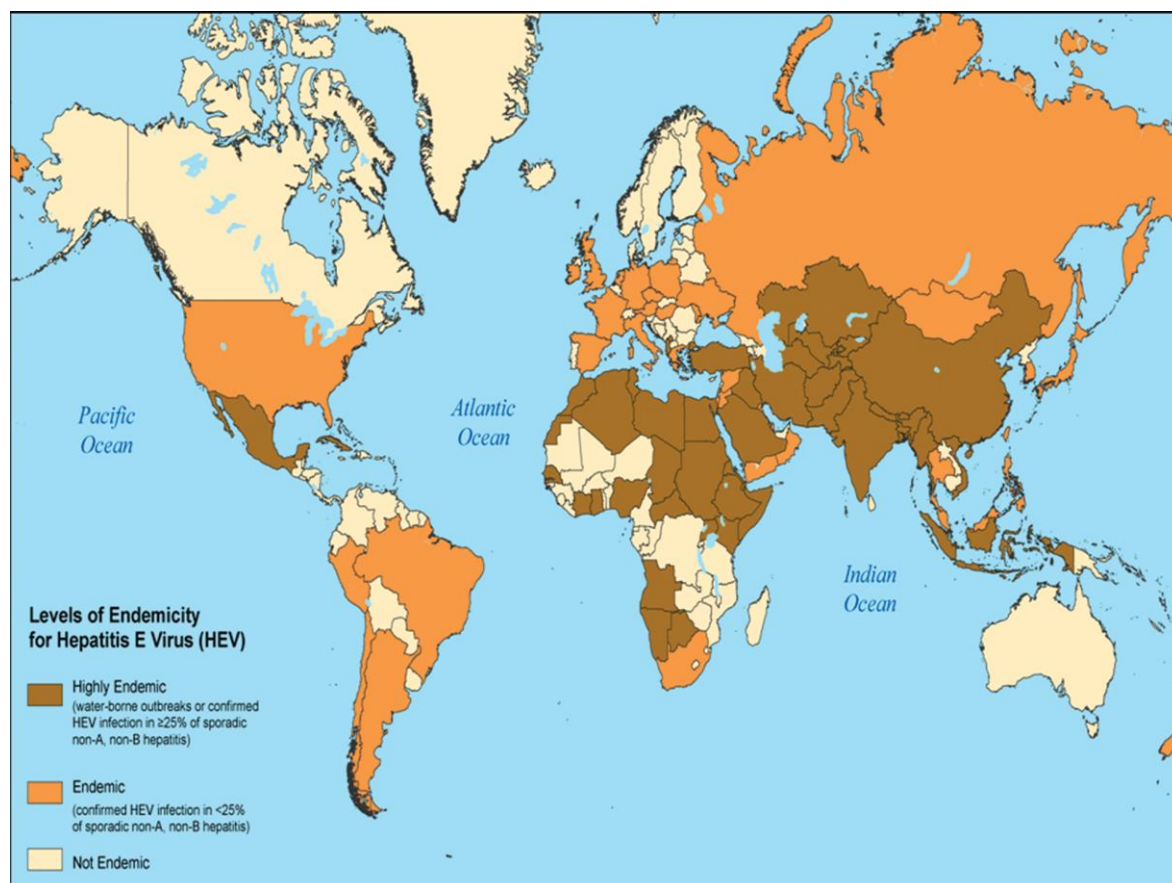


Figure 5 : Répartition mondiale et niveaux d'endémicité du virus de l'hépatite E selon le CDC (Centres pour le contrôle et la prévention des maladies) [3].

4.1.1 Pays à faible niveau d'hygiène

Il a été estimé qu'un tiers de la population mondiale a été infecté par ce virus principalement en Asie, Afrique, Proche-Orient et Amérique centrale [98].

Les grandes épidémies dans ces pays surviennent avec une périodicité de 5 à 10 ans, elles sont observées le plus souvent pendant ou juste après la période des moussons. Elles sont généralement unimodales et courtes, ou parfois plus prolongées avec de multiples pics, elles concernent plusieurs centaines à des milliers d'individus et jusqu'à 15 % de la population infectée présente des formes symptomatiques [99]. La source est généralement unique et liée à une contamination hydrique par des matières fécales. Cette contamination est provoquée par l'insuffisance, l'absence ou l'arrêt de traitement des eaux usées ou des égouts, le déplacement de populations lors de conflits armés, de catastrophes naturelles ou d'inondations ou la combinaison de ces éléments [27].

Les taux d'attaque sont généralement élevés de 1 à 15 % et les hommes jeunes (15-35 ans) sont les plus touchés. Les taux de mortalité vont de 1 à 4 %. La mortalité semble plus élevée chez la femme enceinte, surtout pendant le 3ème trimestre de grossesse, et les patients atteints d'une maladie hépatique chronique préexistante avec des taux variant de 10 à 25 %. Dans les études impliquant des femmes enceintes, le VHE représentait 37 % des cas d'hépatite virale aiguë avec 81 % d'hépatites fulminantes [100].

Les cas sporadiques surviennent tout au long de l'année et sont semblables à ceux développés lors des épidémies en terme d'âge, de présentation clinique et de pronostic [101]. L'excrétion du virus par les convalescents et par les sujets asymptomatiques avec une contamination environnementale peut être responsable de la détection régulière du virus dans des égouts et suggère également sa circulation permanente [102]. Les Ac anti-VHE sont rarement détectés chez l'enfant et atteignent un plateau de 40 % chez l'adulte jeune [103].

4.1.2 Les Pays développés

Le profil de l'hépatite E est différent dans ces régions, la maladie est moins fréquente et se présente sous forme de cas sporadiques [12]. Elle a longtemps été considérée comme une maladie exotique contractée au cours d'un voyage endémique. Cependant, ces dernières années la plupart des pays ont rapporté des cas d'hépatites E autochtones, remettant ainsi en cause l'origine supposée médicamenteuse de certaines hépatites aiguës [104]. L'augmentation récente des cas rapportés semblerait plus en rapport avec l'utilisation de tests plus sensibles plutôt qu'à une incidence plus élevée [103].

Les cas autochtones sont plus fréquemment rencontrés chez l'homme d'âge moyen. Les taux de mortalité observés sont plus élevés que dans les pays endémiques et vont de 8 à 11 %. Environ 15 % des patients présenteraient des complications hépatiques ou extrahépatiques. Comme en zone d'endémie, la présence d'une hépatopathie chronique sous-jacente serait un facteur de mauvais pronostic avec des taux de mortalité atteignant 70 % [105]. Les taux de séroprévalence du VHE oscillent généralement entre 5 % à 21 %. Le contact avec les animaux et principalement les suidés semble être le facteur de risque principal à la transmission zoonotique [103].

4.2 Répartition géotypique

Le VHE est un virus ubiquitaire, sa localisation géographique varie selon le génotype prédominant dans la région et leurs hôtes respectifs, l'ensemble des continents sont touchés où plusieurs zones parfois se chevauchent (Figure 6). Le VHE 1, la souche prototype est la souche Burma, se retrouve sur les continents asiatique et africain [61,105]. Le VHE 2, sa souche prototype est la souche Mexico, il est retrouvé au Mexique et dans quelques pays d'Afrique tels que le Nigeria, la République Centrafricaine [106]. le VHE 3 est présent en Europe mais aussi aux États-Unis, au Canada, en Russie, au Kurdistan, en Corée, au Cambodge, en Thaïlande, à Taïwan et en Afrique du Sud [52]. Le VHE 4 a une répartition beaucoup plus limitée. Il a été isolé essentiellement en Asie du sud-est [52].

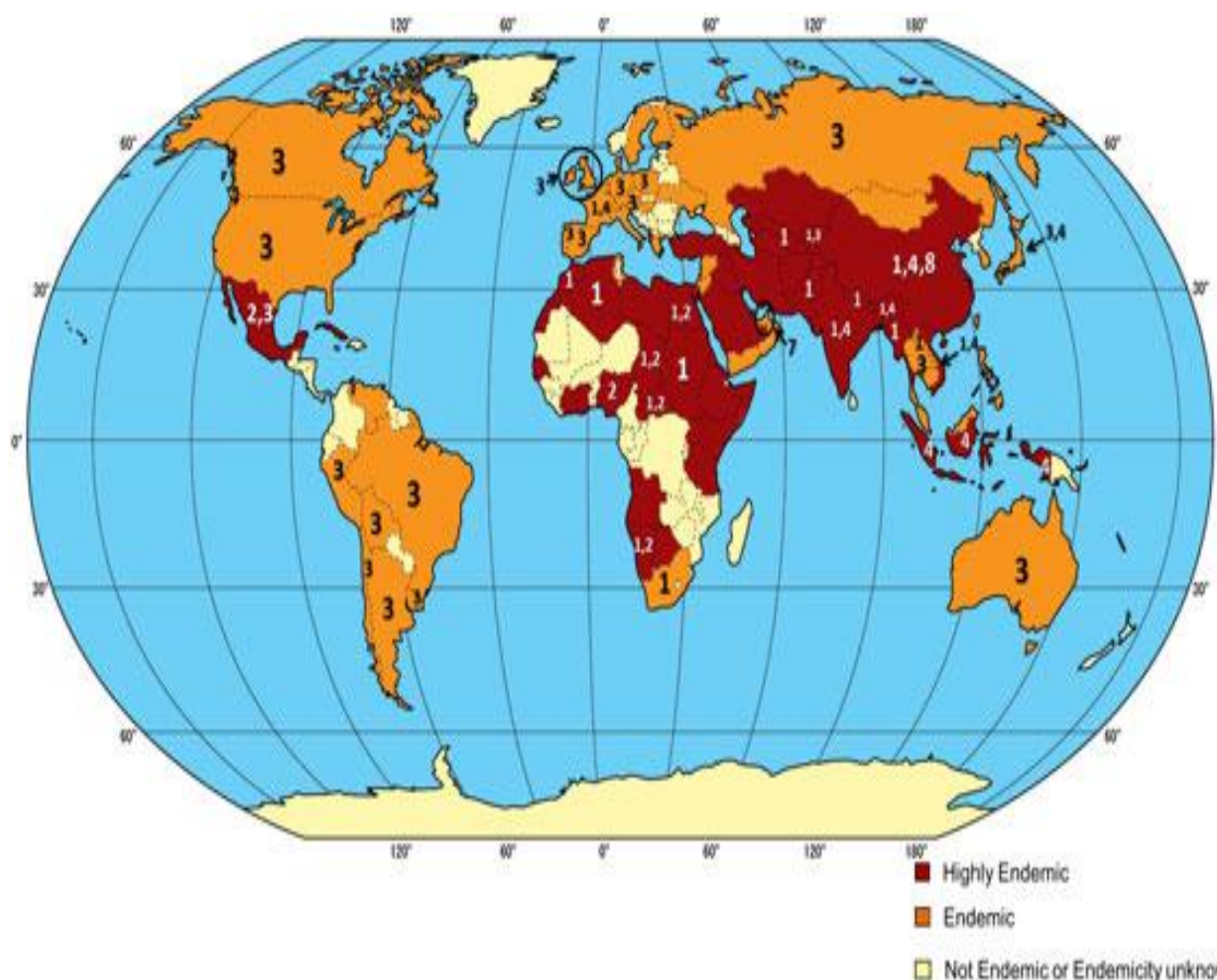


Figure 6 : Epidémiologie des VHE et distribution des génotypes [107]

4.3 Epidémiologie du VHE dans le monde

Les données épidémiologiques à travers le monde proviennent soit de la surveillance des épidémies, ou à partir des données de séroprévalence.

4.3.1 Les épidémies

Au cours de ces dernières années, le fardeau réel des épidémies de VHE provient essentiellement des zones de conflit humanitaire, telles que les zones de combat et les camps de réfugiés ou de populations déplacées à l'intérieur de leur propre pays.

- **Les épidémies en Algérie**

Plusieurs épidémies d'hépatite ictérique chez la population adulte sont décrites en Algérie. La première est celle de Sétif, au printemps 1967, sur une population de 125 000 habitants, 1 300 cas d'hépatites et 39 décès ont été enregistrés. une cross-connexion était à l'origine de cette épidémie [21].

Entre Novembre 1978 et Janvier 1980, à Mostaganem, Royer a observé une épidémie d'hépatites ictériques de 474 cas. La gravité particulière chez la femme enceinte a été soulignée, 45 décès sur 147 femmes enceintes. L'étiologie n'a pu être attribuée au VHB, VHA, EBV ou CMV et n'était pas à l'évidence toxique ni médicamenteuse. Le VHE pourrait avoir été l'agent responsable. Cette hypothèse a été confirmée en France en 1997, le génotype 1 a été identifié par PCR [108].

En Octobre 1980, une épidémie d'hépatites aiguës a été signalée au Khroub, ville située à 16 Km au sud-est de Constantine. 51 cas ont été recensés dans une cité dont les conditions d'hygiène étaient précaires. La maladie a touché essentiellement des adultes jeunes. Le diagnostic d'hépatite virale A était extrêmement improbable car 100 % des sujets âgés de plus de 15 ans étaient immunisés contre ce virus. Le caractère explosif de cette épidémie, les conditions d'hygiène, la survenue à répétition dans ce quartier de maladies à transmission hydrique étaient autant d'arguments en faveur d'un mode de transmission hydrique [109].

Pendant l'Automne 1980 et l'Hiver 1981, une épidémie d'hépatite NANB s'est déclarée à Médéa, ville située à 100 Km au sud-ouest d'Alger. 788 cas ont été rapportés. Cette épidémie

a touché essentiellement des adultes jeunes et a été particulièrement grave chez la femme enceinte (neuf patientes, neuf décès), elle a concerné une zone de 60000 habitants recevant l'eau potable d'une rivière. Une rupture de canalisation ayant provoqué une contamination importante de cette eau (taux de coliforme sup 60/dl) par les eaux de vidange associée à une panne du javelisateur automatique au niveau du captage étaient à l'origine de cette épidémie [21].

Une micro épidémie est survenue en Septembre 1983 à Constantine, cinq cas d'hépatites aiguës ictériques ont été observés dans un immeuble situé dans un quartier semi-residentiel, avec des conditions d'hygiène satisfaisante (eau courante, tout à l'égout). Cette micro épidémie était probablement liée à une « cross connexion » entre les canalisations d'eau potable et d'eaux usées, la pollution de l'eau potable a été confirmée par le contrôle bactériologique (taux de coliformes égal à 1400/dl) [22].

La dernière épidémie rapportée est celle de Tanfdour, entre mars 1986 à janvier 1987, 247 cas ont été notifiés. Les taux d'attaque étaient similaires chez les hommes et les femmes (respectivement 7,4 et 8,4 %) avec un taux de mortalité global atteignant 1,2 % pour l'ensemble de la population et 8,7 % chez les femmes enceintes. Une enquête a montré que la consommation d'eau de source était associée à un risque considérablement plus grand que la consommation d'eau de puits. Quelques années après, sur 69 échantillons de sérum stockés, 65 présentaient une forte réactivité pour des anticorps spécifiques confirmant une infection récente par le VHE[61].

- **Les épidémies des autres pays de la région MENA**

Plusieurs épidémies d'hépatites NANB rapportées en Tunisie de 1950 à 1953, au Maroc de 1958 à 1960, et au Libye de 1968 à 1970 étaient très probablement causées par le VHE [24]. Une épidémie à VHE confirmée est survenue dans le sud du Maroc au cours de l'été 1994 [18]. Une autre a été signalée à Bagdad, en 2005, après la guerre de l'Irak. Plus de 250 cas suspects ont été signalés au cours de cette épidémie [110].

- **En Afrique**

Les premiers foyers épidémiques confirmés ont été décrit en Côte d'Ivoire en 1986, et au Tchad [5]. Une grande épidémie a touché plus de 140 villages en Somalie du début de 1988 à la fin de 1989. Il y avait plus de 11 000 cas suspects signalés avec un taux d'attaque de 4,6 % [82]. Une importante épidémie de VHE a également été signalée dans le district de Kitgum, en Ouganda, Plus de 10 000 cas suspects d'octobre 2007 à juin 2009 ont été signalés avec un taux d'attaque global de 25,1 %, avec 121 morts en près de deux ans. Le virus s'est propagé dans des camps de réfugiés de la guerre civile qui a duré près de 20 ans [5]. Au cours de la dernière décennie, des épidémies impliquant des centaines à des milliers de cas, ont été signalées dans des camps de réfugiés au Kenya (1702 cas) en 2012, Soudan du Sud (> 5000 cas au Darfour) en 2004, Soudan (2621 cas) et le Tchad (> 900 cas) [5].

- **En Asie**

L'Inde est le pays qui comporte le plus grand nombre d'épidémies. Au cours de l'épidémie historique de Delhi de 1955 à 1956, presque 30 000 cas ont été signalés pendant six semaines avec un taux d'attaque à 2,05 %. Parmi les plus de 250 décès, 102 ont été signalés chez des femmes enceintes [24].

Entre 1978 et 1982, environ 52 000 cas d'hépatites aiguës ont été signalés dans la vallée du Cachemire avec 600 morts, 436 étaient des femmes enceintes. De 1981 à 1993, au moins 28 épidémies de plus ont été attribuées au VHE, une autre épidémie est survenue en 2012 dans le Mahārāshtra, avec plus de 4 000 cas et 18 décès [5]. Au Népal, au moins quatre épidémies majeures ont été documentées de 1973 à 1974, de 1981 à 1982, de 1995 et la plus récente en 2006 [5,24]. Au Pakistan, 6 épidémies, touchant des centaines de personnes, ont été observées entre 1984 et 1994. La flambée de 1993 à 1994 comprenait près de 4 000 cas, un taux de létalité de 11 %, et 4 décès chez des femmes enceintes et 4 chez des nourrissons. Entre octobre 2005 et avril 2006, une autre épidémie est survenue à la suite d'un tremblement de terre, plus de 1 200 cas ont été signalés avec cinq décès [98]. En Indonésie, deux épidémies ont été signalées, une sur Bornéo en 1991 et une autre à Java 1998. Une troisième épidémie est survenue à Aceh, après le Tsunami de décembre 2004[98].

En Chine, nombreuses épidémies ayant des caractéristiques similaires à celles de l'hépatite E ont été observées dans les années 1960 [111]. Entre 1982 et 1986, neuf épidémies ont été documentées. En 1986, le plus grand foyer a eu lieu dans le sud du Xinjiang, avec l'incidence la plus élevée chez les jeunes adultes, 122 000 cas ont été signalés et le taux de létalité global était de 0,87 %. Les conditions d'assainissement ont été considérées comme la principale cause. En 1992, le séquençage des spécimens conservés a confirmé la présence du VHE [5]. Plusieurs épidémies ont été signalées au Vietnam en 1994, au Kirghizistan en 1955 et une en Ouzbékistan et au Turkménistan en 1985 [15].

- **En Amérique et en Europe**

Seuls quelques foyers ont été signalés en Europe, une épidémie de VHE confirmée probablement liée à la consommation de mollusques et de crustacés et impliquant le VHE 3 a été rapportée dans une croisière au Royaume-Uni. 33 des 789 passagers (4%) avaient des IgM anti-VHE positif [92]. Une petite épidémie de VHE a été rapportée à Lazio, Italie. Cinq cas ont été signalés et tous étaient positifs pour le VHE 4 [112]. En Amérique, une épidémie de VHE a été signalée pour la première fois dans deux villages, Huitzililla et Telixtac, au Mexique en 1986, avec plus de 200 cas suspects. Le taux d'attaque global était de 5 % à 6 %. Le Cuba, a signalé deux épidémies d'hépatite E [5].

4.3.2 Les données de séroprévalence

La littérature rapporte de nombreuses études de séroprévalences menées à travers le monde, dont l'analyse permet de dresser une cartographie de la circulation du virus et de son importance. Ces études confirment le clivage zones d'endémies, zones non endémiques [113].

- ❖ **Les zones d'endémies**

- **La région MENA**

Globalement, en dehors de l'Égypte, la séroprévalence du VHE dans la population générale de la région MENA est de 2,0 à 37,5 %, elle augmente avec l'âge et est plus élevée chez les hommes que chez les femmes [107].

En Tunisie, une étude nationale de séroprévalence a été pratiquée entre Septembre et Novembre 2006, une prévalence de 12,1 % [19] a été retrouvée. Cependant une autre étude qui a été réalisée par Rezig en 2012, a retrouvé un taux plus faible à 4,3 % [114]. Au Maroc, une étude réalisée par Aamoum et al en 2004 a montré une prévalence de 8,5 % [115]. En Égypte, les schémas épidémiologiques de l'infection à VHE diffèrent de ceux des autres pays africains, les données sérologiques suggèrent que la séroprévalence est très élevée chez les jeunes enfants pouvant atteindre 100 %, elle est de 45,2 % chez les donneurs de sang, et de 84 % chez les femmes enceintes des milieux ruraux [116]. Malgré cette forte séroprévalence aucune épidémie importante n'a été rapportée et seuls des cas sporadiques semblent se produire, du fait que probablement la souche de VHE 1, sous-type 3 circulant en Égypte serait moins virulente, mais très contagieuse [117]. Les Ac anti VHE chez les Saoudiens varient de 4,0 à 8,0 % dans la population générale, ce taux est de 19 % chez des donneurs de sang [118]. En Iran, les taux varient d'une région à une autre de 2 à 14 %, mais ne dépasse pas 14 %.[119] Une variation régionale de la séroprévalence a également été rapportée chez la population turque (2–13%), un taux de 35 % a été constaté chez les agriculteurs, 12,6 % chez les femmes enceintes. Des variations entre 18 et 22 % ont été signalées chez des Irakiens et une séroprévalence de 11 % a été signalée au Yémen [15].

- **En Asie du sud**

Depuis l'épidémie de Delhi de 1955, le fardeau du VHE dans le Sud de l'Asie a été étudié en détail. Les estimations de la séroprévalence vont généralement de 20 à 50 % [120]. Au Népal, entre 10 et 25 % de la population urbaine et rurale ont des IgG anti-VHE [121]. Au Bangladesh, les estimations de la séroprévalence dans la population varient de 22,5 % dans les zones rurales à 60,1 % dans la capitale Dacca [98].

- **L'Asie de l'Est**

En Chine et en Asie de l'Est, l'épidémiologie de l'hépatite E est différente de celle de l'Asie du sud-est du fait de la prédominance du VHE 4 moins virulent que le VHE 1 avec très peu d'épidémies rapportées [15]. En Chine, les estimations de la séroprévalence vont de 17 à 43 %, [122]. Dans la République populaire démocratique de Corée, elles sont de 11 à 17 %. A Taiwan, la séroprévalence varie entre 4 et 8 %, ces taux tendent à augmenter avec l'âge [98].

- **En Afrique**

Les données de séroprévalences manquent dans plusieurs régions d'Afrique, les estimations rapportées varient entre 4,4 % au Ghana à la fin des années 90, à 14,0 % au Burundi entre 1992 et 1993 [123], et 15,3 % en Afrique du Sud au début des années 1990. A l'inverse, les résultats obtenus par Coursaget et Al en 1996 dans différents pays d'Afrique sont beaucoup plus élevés avec un taux variant de 15 % à Djibouti à plus de 90 % au Sénégal et à Madagascar [15].

- ❖ **Zones non endémiques**

Si on considère l'ensemble des études menées dans les pays dits non endémiques, les taux de prévalence des anti-VHE oscillaient généralement entre de 0,4 à 6 %. En revanche, les données récentes sur la séroprévalence utilisant des tests spécifiques et très sensibles démontrent une étonnante forte prévalence jusqu'à 20 - 30 % [124], elle est de 3 à 20 % en Europe, de 1,9 à 14,1 % au Japon et de 17 à 21 % aux USA, de 18,0 à 21,0 % en Russie, Royaume-Uni et au sud de la France [101]. Ces taux sont loin d'être négligeable, c'est d'ailleurs ce constat qui a poussé les scientifiques à rechercher l'origine de la circulation du VHE chez l'Homme dans ces pays où les cas d'hépatite E sont d'allure sporadique.

III PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes impliqués dans la pathogénicité du VHE sont mal caractérisés. Il semble que les dommages causés par le virus soit plus le fait d'une réponse immunitaire cytotoxique qu'un effet cytopathogène direct du virus. En effet, la virémie précède de plusieurs jours les manifestations biochimiques et histopathologiques et il n'existe pas de preuve d'un effet cytopathogène direct du virus [125].

Plusieurs facteurs sont incriminés dans la pathogénèse, soit liés à l'hôte tel que la grossesse, une hépatopathie chronique et un contexte d'immunodépression, ou bien des facteurs liés au virus. Selon des observations épidémiologiques, cliniques et expérimentales, les VHE 1 et 2 seraient plus virulents que les VHE 3 et 4, le VHE 4 semble néanmoins lié à des manifestations plus sévères que le 3 [64,103].

1. Réponses immunitaires

Les études s'intéressant à la réponse immune anti-VHE sont encore peu nombreuses.

1.1 Réponse immune au stade aigu de l'hépatite

1.1.1 Réponse immunitaire innée

Lors d'une hépatite E aiguë, il a été montré que le nombre de cellules natural killer (NK) et natural killer T (NKT) présentes dans le sang périphérique était diminué par rapport au nombre observé chez des témoins sains [126]. La faible réponse immune périphérique observée serait liée à la migration et à la séquestration des cellules immunes au niveau hépatique. L'interleukine (IL)-1 et l'IL-2 présentent des concentrations sériques plus élevées lors de la phase inflammatoire chez les patients ayant une hépatite E aiguë, suggérant leur implication dans la pathogénèse [125].

1.1.2 Réponse immunitaire adaptative

- **Réponse humorale**

La réponse humorale anti-VHE est détectable dès l'apparition des symptômes. Les IgM apparaissent précocement au début de la maladie. Les IgG sont détectées peu de temps après les IgM. Leur titre augmente lors de la phase aiguë et de la convalescence. Les anticorps sécrétés sont dirigés contre les protéines codées par ORF1, la protéine de capsid codée par ORF2 et la protéine codée par ORF3 [125].

- **Réponse cellulaire**

Le recrutement hépatique des lymphocytes T CD8+ lors d'une hépatite E aiguë a été observé lors des études de biopsies de foie de patients infectés. Ainsi, la réponse immune à médiation cellulaire apparaît primordiale pour l'éradication du virus. Chez les patients immunodéprimés, l'altération de cette réponse T conduit à la persistance du VHE [127].

1.2 Réponse immune et sévérité de l'infection par le VHE

- **Le cas des hépatites fulminantes**

Dans le cas d'une hépatite E fulminante, les taux sériques des IgM et des IgG anti-VHE sont

plus élevés que ceux observés lors d'une hépatite E non compliquée. Une plus grande fréquence de cellules T CD4, T CD8 a été retrouvée dans le foie. Une faible sécrétion d'IFN (interféron) et de TNF (tumor necrosis factor) chez ces patients a été également retrouvée. Ainsi, une réponse de type Th2 (T helpers) associée à des taux faibles d'IFN- γ semblent favoriser l'apparition d'une hépatite fulminante et le décès du patient [128]. Le NF - KB est un facteur de transcription dimérique, qui a plusieurs rôles cellulaires, y compris la régénération hépatique. Une souris dépourvue du composant p65 du NF - KB, a présenté une apoptose généralisée du foie. Le même déficit a été observé chez des femmes enceintes atteintes de formes fulminantes causées par le virus des hépatites B, C et E. L'absence de p65 du NF - KB est responsable donc de lésions hépatiques fulminantes [97].

- **Le cas particulier de la femme enceinte**

Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été proposées pour expliquer la gravité de l'infection en fin de grossesse. Une hypothèse immunologique a été avancée, avec un déséquilibre de la balance immunitaire à médiation cellulaire Th1/Th2 ; une augmentation de la réponse Th2 et une diminution de Th1, non retrouvée chez les femmes non enceintes. En outre, les variations des niveaux hormonaux (augmentation de la progestérone, des œstrogènes et la gonadotrophine chorionique humaine) favorisent l'apoptose lymphocytaire et la réplication virale [97]. A côté des facteurs immunologiques, des facteurs virologiques pourraient également intervenir. Des charges virales plus élevées sont retrouvées chez les femmes enceintes présentant une hépatite fulminante comparativement aux femmes enceintes présentant une forme non compliquée. Les virus isolés appartiennent tous au VHE 1, l'influence des autres génotypes n'a pas pu être étudiée [129]. D'autres facteurs, tels que l'état nutritionnel et le manque d'acide folique, peuvent affecter la réponse immunitaire et augmenter le risque d'infection par le VHE chez les femmes enceintes [100]. Ainsi, la conjonction de facteurs immunologiques, hormonaux et virologiques pourrait expliquer la gravité des hépatites fulminantes chez les femmes enceintes dans les régions endémiques. Toutefois, les hypothèses précédentes ne permettent pas d'expliquer totalement l'absence d'hépatite fulminante chez les femmes enceintes dans les pays industrialisés. Des études complémentaires sont en cours pour comprendre la variabilité de la sévérité l'hépatite E aiguë en fonction des différentes régions [97].

1.3 Mécanismes de persistance du VHE chez l'immunodéprimé

- **Facteurs de l'hôte**

Les données disponibles suggèrent que le niveau d'immunodépression joue un rôle très important, cependant, la nature des réponses immunes innées ou adaptatives dont l'altération conduit à la chronicité n'a pas été identifiée à ce jour. Les réponses spécifiques anti-VHE T CD4/T CD8 ainsi que les anticorps neutralisants font l'objet de plusieurs études de même que l'existence de déterminants génétiques associés à la persistance du VHE [89].

- **Facteurs viraux**

L'évolution chronique a été presque exclusivement causée par le VHE 3 et 4. Jusqu'à récemment, des infections persistantes dues au VHE 7 ont été décrites. Des différences liées au sous-type pourraient exister au sein du VHE 3. La plupart des hépatites E chroniques décrites à ce jour concernent les sous-types 3f et 3c. Cependant, cela peut simplement traduire le caractère prépondérant de ces sous-types sur le continent européen [93].

IV ANATOMOPATHOLOGIE

Il existe peu d'études histologiques dans la littérature. La plupart des parutions résultent d'analyses réalisées lors de grandes épidémies d'hépatite E dans les pays en voie de développement et sont bien souvent des analyses post-mortem [130]. Deux formes d'hépatites aiguës, dites classique et cholestatique, peuvent être observées.

La forme classique est la plus fréquente avec une activité nécrotico-inflammatoire généralement marquée. La nécrose hépatocytaire est confluyente ou focale, sous la forme de corps acidophiles isolés ou d'hépatocytes ballonnés, associée à une inflammation portale et parenchymateuse mixte polymorphe et lymphocytaire.

La forme cholestatique associe une prolifération cholangiolaire à un infiltrat inflammatoire polymorphe des espaces portes et des lobules.

Ces deux formes sont également décrites chez les patients atteints d'hépatite E des pays non endémiques [131].

V CLINIQUE

1. Formes aiguës

La présentation clinique de l'hépatite E aiguë est semblable au tableau d'hépatite aiguë causé par les autres virus hépatotropes. En zone d'endémie, l'hépatite E affecte principalement les adolescents et les jeunes adultes. En zone non endémique, elle touche essentiellement les adultes de plus de 50 ans où elle est souvent diagnostiquée à tort comme hépatite auto-immune ou d'origine médicamenteuse [132]. Le spectre d'expression clinique est large allant des formes pauci ou asymptomatiques à des formes fulminantes.

1.1 Forme ictérique commune

Présente dans 10 à 50 % des cas, elle réalise le tableau d'une hépatite aiguë cytolytique d'évolution favorable [10].

- **Période d'incubation** : la durée d'incubation varie de 15 à 60 jours, avec une moyenne de 40 jours. Cette approximation est basée sur les résultats de l'infection de deux volontaires ainsi que sur les nombreuses expérimentations sur des singes *cynomolgus* [64].
- **Phase prodromique** : les manifestations les plus fréquentes sont pseudo-grippales, associant fièvre ou fébricule (58 %), frissons, céphalées, asthénie, anorexie, myalgies et douleurs articulaires. Dans la moitié des cas, le sujet se plaint de troubles digestifs, souvent modérés à type de douleurs épigastriques ou de l'hypochondre droit, de vomissements et de diarrhées. Chez un faible nombre de malades il se développe une éruption cutanée de types variés, sous forme d'érythème maculo-papuleux ou urticaire. Cette phase pré ictérique dure en moyenne 3 à 7 jours, elle est parfois absente, parfois brève ou peut persister quelquefois jusqu'à deux semaines [132].
- **Phase d'état** : Le début de la phase ictérique est marqué par l'apparition progressive d'un ictère qui atteint son maximum en quatre à huit jour, son intensité est variable d'un malade à l'autre. Les urines sont peu abondantes et foncées. Les selles sont normales ou décolorées. Les signes fonctionnels et généraux de la période pré-ictérique persistent pendant une ou deux semaines, puis s'atténuent progressivement, ainsi à l'asthénie s'ajoutent divers signes cliniques digestifs tels que des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et une anorexie. Certains patients présentent également une hyperthermie, généralement modérée. Enfin

quelques études rapportent des symptômes plus atypiques comme une diarrhée, du prurit ou bien des arthralgies. Parfois des symptômes neurologiques sont retrouvés à type d'encéphalite ou syndrome de Guillain-Barré [133]. À cette phase, l'examen physique peut être normal ou peut retrouver de petites adénopathies (en particulier cervicales postérieures). Le foie est chez environ la moitié des malades légèrement augmenté de taille et souvent sensible à la palpation. L'ictère décroît progressivement. Sa durée moyenne est de 2 à 6 semaines [132].

- **Évolution** : l'évolution de cette maladie est le plus souvent bénigne, elle guérit généralement spontanément et sans séquelles après 2 à 4 semaines d'évolution. L'ictère décroît progressivement, généralement l'asthénie disparaît peu à peu avec l'ictère, les selles retrouvent leur couleur, l'appétit revient petit à petit. Néanmoins, un malaise, une fatigabilité et une lassitude peuvent persister plus longtemps. Dans tous les cas, la guérison clinique et biochimique survient, habituellement, en moins de six mois [99].

1.2 Formes anictériques et asymptomatiques

Près de la moitié des cas serait asymptomatique ou pauci-symptomatique. Les symptômes cliniques en particulier l'asthénie et les arthralgies sont identiques à ceux de la forme ictérique, à l'exception de l'ictère. Les anomalies biochimiques en particulier l'augmentation des transaminases sont identiques à l'exception évidemment de l'hyperbilirubinémie [134].

1.3 Réactivation, réinfection et rechute

La réactivation du VHE a été suggérée sur la base de deux cas cliniques. Pour le premier cas, une virémie est réapparue 14 semaines après l'allogreffe chez un patient atteint d'une leucémie aiguë lymphoïde. Pour le second cas, la virémie est réapparue sept semaines après l'allogreffe chez un patient atteint d'une leucémie aiguë myéloïde. Ces deux études ne mentionnent cependant pas si le virus était encore détectable dans les selles au moment de la guérison apparente. Aucune réactivation n'a été observée chez les patients ayant reçu une greffe de cellules souches ou chez les patients transplantés d'organes solides [48].

Les réinfections semblent fréquentes et peuvent conduire au développement d'une nouvelle infection. Les rechutes sont exceptionnelles [103].

1.4 Formes cholestatiques

La forme cholestatique peut survenir secondairement à une forme commune, la cholestase est intense avec ictère foncé et prurit intense. Biologiquement la cholestase prédomine avec élévation importante des phosphatases alcalines et la cytolysse peut même avoir disparu posant alors d'éventuels problèmes diagnostiques avec les cholestases extra-hépatiques. L'évolution est généralement lente en 3 à 4 mois, mais la guérison est habituellement complète [135].

1.5 Formes fulminantes

C'est la forme la plus grave. Dans 1 à 2 % des cas, la forme aiguë se complique d'une forme fulminante avec insuffisance hépatocellulaire aiguë (IHA), elle aboutit à la destruction massive du parenchyme hépatique avec une nécrose des hépatocytes et une atrophie du foie [130]. Dans ce cas, le pronostic vital du patient est en jeu car il n'existe pas de traitement spécifique, la greffe hépatique étant souvent la seule solution. Le taux d'incidence des formes fulminantes est considérablement augmenté chez la femme enceinte au cours du troisième trimestre de grossesse, atteignant 20 %. Le taux de mortalité est supérieur à 20 % [136]. Dans les pays industrialisés, les hépatites fulminantes n'ont pas été observées chez la femme enceinte mais elles surviennent avec une fréquence élevée (environ 10 %) chez les personnes ayant une hépatopathie sous-jacente. Les cas d'hépatite E fulminante chez la femme enceinte en zone non endémique se sont produits suite à un séjour en zone d'endémie [16]. Cliniquement, le tableau est caractérisé par un ictère de plus en plus intense, une détérioration de la fonction hépatique (en particulier la synthèse des facteurs de coagulation), une encéphalopathie et finalement un coma et une défaillance multi viscérale [132].

1.6 Situations particulières

1.6.1 Hépatite E et hépatopathie chronique

Le VHE est un facteur aggravant des hépatopathies chroniques. Plusieurs articles décrivent une exacerbation de l'atteinte hépatique préexistante lors d'une surinfection par le VHE, que l'atteinte primaire soit due à l'alcool ou à un autre virus à tropisme hépatique (VHB, VHC) [137]. Cette aggravation se caractérise le plus souvent par une élévation très marquée des paramètres de cytolyses hépatiques et parfois même par une décompensation sévère se manifestant par une ascite et une encéphalopathie hépatique plus ou moins prononcée [132]. En l'absence de greffe du foie, l'évolution est défavorable avec un taux de mortalité de 70 %

chez les patients infectés par le VHE 1 [105]. L'histologie hépatique n'est pas concluante pour les patients atteints de cirrhose sous-jacente, le traitement à base de ribavirine peut, dans certains cas, éviter le recours à une greffe du foie [103].

1.6.2 Hépatite E et grossesse

La plupart des données sur les manifestations cliniques chez les femmes enceintes ont été enregistrées en Asie, principalement en Inde, et en Afrique, où la majorité des cas d'hépatite virale décrits chez les femmes enceintes sont liés au VHE (60 % des cas) [138]. Des études épidémiologiques anciennes réalisées en l'absence d'outils sérologiques et virologiques spécifiques montraient une fréquence et une gravité supérieure des hépatites entériques NANB chez les femmes enceintes. Depuis, de nouvelles études sérologiques ont confirmé un taux d'incidence à 20 % et un taux de létalité compris entre 20 et 40 % lorsque l'infection survient au cours du troisième trimestre de grossesse [136]. Au début, les caractéristiques cliniques ne diffèrent pas de celle des femmes non enceintes. Cependant, après une courte période, ces manifestations cliniques peuvent évoluer vers une IHA avec coagulation intravasculaire disséminée, encéphalopathie, et un œdème cérébral. Le taux d'apparition de ces complications peut atteindre 70 % chez les femmes infectées par le VHE 1. En outre des études observationnelles ont montré que, parmi les femmes enceintes, le VHE a un taux plus élevé d'IHA mortelle que les autres agents connus de l'hépatite virale [132]. La mortalité fœtale et ou maternelle dépend de la charge virale et de la gravité des symptômes. Il a été estimé que l'infection par le VHE pouvait être responsable de 2400 à 3000 morts à la naissance chaque année, en plus des décès fœtaux liés à la mortalité maternelle. Accouchement prématuré, faible poids de naissance et la mort du nouveau-né sont observés dans 25 % à 56 % des cas [138]. De manière surprenante, cette situation diffère en Égypte où l'infection à VHE chez la femme enceinte n'est pas liée à une mortalité élevée. Certains auteurs suggèrent une virulence inférieure du génotype 1 sous type 3 prédominant [117]. L'hépatite E chez les femmes enceintes est très rare dans les pays développés où l'évolution de la maladie est presque inconnue à cause du nombre réduit de cas. Au cours de ces dernières années, des cas autochtones sporadiques causés par le VHE 3 et le VHE 4 ont été rapportés. Une étude a été menée en France pour évaluer la prévalence de l'infection pendant la grossesse. Sur les 315 femmes enceintes participantes, la prévalence du VHE était de 7,74 %. Aucun décès n'est observé, suggérant une virulence moindre du génotype en cause [97].

2. Formes chroniques

L'infection par le VHE était considérée comme d'évolution strictement aiguë, cependant une évolution vers la chronicité, définie par la persistance d'une virémie pendant plus de six mois, a été récemment démontrée dans différentes situations d'immunodépression : transplantation d'organes solides y compris chez les enfants [38], maladies hématologiques [139], infection par le VIH [140]. Le premier cas décrit était celui d'un malade atteint d'un lymphome traité par chimiothérapie et allogreffe de moelle [139], chez qui l'excrétion fécale du virus persistait pendant 10 mois. Depuis, plusieurs autres observations ont été rapportées en France et au Japon [6]. L'infection aiguë précédant la phase chronique est souvent pauci ou asymptomatique, dominée par une asthénie isolée. La découverte est souvent faite à l'occasion d'une hypertransaminasémie modérée et fluctuante [11]. Le diagnostic est posé devant la détection de l'ARN du VHE pendant une durée supérieure à 6 mois, associée ou non à la présence d'IgG et d'IgM anti-VHE (défaut fréquent de séroconversion). La recherche de l'ARN du VHE dans le sang et les selles doit donc être systématiquement effectuée en cas de suspicion d'une hépatite E chronique, y compris lors d'un taux subnormal et fluctuant de transaminases même en l'absence d'IgG et IgM anti-VHE [11]. L'évolution peut être fibrosante. La survenue d'une cirrhose est parfois rapide et peut alors nécessiter une nouvelle greffe hépatique chez des malades précédemment transplantés[38]. Actuellement, seuls deux cas d'hépatite E chronique chez des personnes immunocompétentes ont été rapportés [141,142].

- **Les patients transplantés**

Les malades transplantés, en particulier du rein ou du foie, constituent le principal groupe à risque. Une hépatite E aiguë devient chronique chez près de deux tiers de ces malades. Les facteurs de risque de chronicité sont un délai bref entre la transplantation et l'infection par le VHE, un niveau bas de plaquettes et de lymphocytes, en particulier de CD2, CD3 et CD4, et la prescription de tacrolimus comme immunosuppresseur (*vs* ciclosporine) [89]. Des cirrhoses rapidement progressives ont été décrites dans un délai de 12 à 36 mois. Le score de fibrose entre deux biopsies espacées en moyenne de deux ans a progressé significativement d'une unité Métavir (de 1 à 2). Alors qu'elle est de $0,09 \pm 0,03$ unités Métavir/an chez des

transplantés rénaux infectés par le VHC. Ces données suggèrent que l'infection par le VHE chez le transplanté rénal pourrait être plus sévère que l'infection par le VHC [38] .

- **Les maladies hématologiques**

Le développement d'une infection chronique au VHE a été décrit chez plusieurs patients atteints de lymphomes. Les effets combinés de l'hémopathie et du traitement (corticoïdes à forte dose, rituximab) sont probablement à l'origine de cette évolution. Lorsque des biopsies hépatiques ont été réalisées, les lésions histologiques étaient soit modérées soit sévères avec un score Métavir A3F3 [139]. Une infection chronique par le VHE a été récemment décrite chez un patient présentant une leucémie à tricholeucocytes ne nécessitant aucun traitement en raison d'une évolution très lente de l'hémopathie.

- **Patients infectés par le VIH**

Les deux premiers cas d'hépatite E chronique observés chez des malades infectés par le VIH ont été décrits en 2009. Depuis, de nouveaux cas ont été rapportés. L'infection est souvent asymptomatique et découverte lors d'une perturbation du bilan hépatique ou en cas de lymphopénie CD4. L'évolution peut être compliquée par une cirrhose de constitution rapide. Le bilan étiologique doit comprendre un dosage des IgG et IgM anti-VHE et une recherche de virus dans le sang et les selles du fait d'un défaut ou d'un retard de séroconversion fréquemment retrouvé chez ces malades. L'élimination naturelle du VHE peut être obtenue après plusieurs mois de traitement antirétroviral efficace de manière concomitante à la restauration immunitaire [140] .

3. Manifestations extra hépatiques

Des manifestations extra-hépatiques ont été décrites au cours des infections aiguës ou chroniques par le VHE.

3.1 Les manifestations neurologiques

Sont les plus fréquemment décrites (5,5 % des patients atteints d'une infection aiguë et chronique), les manifestations rapportées comprennent le syndrome de Guillain-Barré, une méningoencéphalite ou des névrites. Un syndrome pyramidal bilatéral associé à des

neuropathies périphériques a été décrit chez un patient greffé rénal atteint d'une hépatite E chronique. L'analyse des quasi-espèces virales dans le sérum et le liquide cébrospinal était compatible avec l'émergence de variants neurotropes [133]. Une grande étude cas-témoins a confirmé que 5 % des patients atteints du syndrome de Guillain-Barré avaient une hépatite E aiguë [143].

3.2 L'atteinte pancréatique

Plusieurs cas de pancréatites ont été signalés. Les symptômes se développent habituellement à la deuxième ou troisième semaine après le début de l'ictère et disparaissent spontanément . La pancréatite aiguë n'a été signalée que dans les pays d'endémie liés au VHE 1 [144]

3.3 Les manifestations hématologiques

Des cas de thrombopénies et des anémies hémolytiques ont été décrits dans les pays endémiques et non endémiques au VHE. Un cas de Purpura de Henoch-Schonlein chez un enfant a également été signalé [145].

3.4 Les manifestations rénales

Chez les patients transplantés d'organes solides, une diminution du taux de filtration glomérulaire est observée en cas d'infections par le VHE3. Certains cas de glomérulonéphrites membranaires et de cryoglobulinémies ont également été rapportés[38].

3.5 Les manifestations rhumatologiques

Des cas de polyarthrites aiguës révélatrices d'une hépatite E ont été signalées [146].

VI DIAGNOSTIC

1. Diagnostic biologique non spécifique

1.1 Exploration fonctionnelle hépatique

Une hépatite aiguë doit être suspectée devant une élévation importante de l'activité sérique des transaminases, principalement de l'alanine aminotransférase (ALAT), associée ou non à la présence d'un ictère [147]. L'augmentation des ALAT précède généralement le début des symptômes d'environ 10 jours et atteint un pic vers la fin de la première semaine clinique. Le pic observé peut atteindre des valeurs très importantes, jusqu'à 4100 UI/L, mais se situe le

plus souvent autour de 700-800 UI/L. Ce pic est monophasique et coïncide avec l'apparition de l'ictère comme c'est le cas pour la plupart des hépatites virales. Une fois le pic atteint, les taux des transaminases et de bilirubines sériques commencent à décroître pour retrouver une valeur normale dans les 2 mois chez la majorité des patients [148]. Les phosphatases alcalines sont normales ou modérément élevées (moins de 2 fois la valeur supérieure de la normale), sauf dans les formes cholestatiques où l'on peut observer une forte hyperphosphatasémie. L'activité de la Gamma glutamyl-transpeptidase (γ GT) est modérément élevée. Le temps de Quick et les éléments du complexe prothrombinique sont modérément perturbés dans les formes communes [148].

1.2 Examens hématologiques

Une leucopénie avec neutropénie est parfois observée. Assez fréquemment, le fer sérique est élevé, cette hypersidérémie est attribuée à la nécrose des hépatocytes qui libèrent dans le plasma le fer qu'ils contiennent [147].

2. Diagnostic virologique

2.1 Diagnostic indirect

Le diagnostic virologique indirect permet de mettre en évidence la réponse immunitaire humorale, les Ac anti-VHE recherchés sont en routine les IgG et IgM. Ils sont produits à des moments différents de l'infection et peuvent contribuer à dater la contamination (Figure 7).

La présence d'IgM anti-VHE est le marqueur clef d'une infection aiguë. Elles apparaissent en moyenne 2 à 3 semaines avant les premiers signes cliniques. Leur concentration sérique atteint un titre maximal au moment du pic d'ALAT, soit pendant l'ictère. Puis les IgM disparaissent progressivement dans un laps de temps allant de 2 semaines à 3 mois (parfois 4 à 6 Mois) [10]

Les IgG apparaissent peu de temps après les IgM et leur détection dans le sérum se fait plusieurs jours après l'apparition des IgM. Leur titre augmente en fin de phase clinique puis tend à diminuer légèrement pendant la convalescence, et ils persistent habituellement plusieurs années. Au Cachemire, les chercheurs ont effectué un suivi sérologique de 320 personnes atteintes d'hépatite E. 50% des cas avait des IgG anti-VHE détectables 14 ans

après l'infection. Dans une autre étude de suivi à court terme, les chercheurs ont constaté que 100 % des personnes conservaient des IgG anti-VHE 3 ans plus tard [48]. Au total, les IgG diminuent lentement chez la plupart des patients au fil du temps mais le titre minimal requis pour la protection est inconnu [81].

Les techniques utilisables sont : l'immunofluorescence, l'immunochromatographie et l'immunoenzymologie (ELISA et *western blot*). L'existence d'un seul sérotype permet l'utilisation de protéines isolées des VHE 1 et 2 pour la recherche des Ac anti-VHE quel que soit le génotype à l'origine de l'infection [11].

- Techniques de détection des IgM : les techniques immunoenzymatiques sont les plus utilisées. Des études récentes ont montré que les trousse commerciales actuellement disponibles avaient une très bonne sensibilité (> 97 % chez l'immunocompétent > 85 % chez l'immunodéprimé) et une très bonne spécificité (> 99,5 %) [149].

Chez les sujets immunocompétents, le défaut de sensibilité des IgM anti-VHE est le plus souvent secondaire à une infection débutante (virémie positive avec anticorps négatifs). L'absence de séroconversion est possible et a été estimée de 1 à 4% des cas par an en Chine [150]. Chez l'immunodéprimé, le diagnostic sérologique peut être mis en défaut avec une séroconversion anti-VHE retardée voire absente. L'immunodépression acquise inhibe l'activation des cellules T (cellules NK, lymphocytes T régulateurs) et compromet la réponse anti-VHE [151]. Des faux positifs sont en général liés à des réactions croisées en présence de sérums hyperimmuns (réaction polyclonale non spécifique liée à une infection aiguë d'autre origine): infection à CMV ou à EBV [152]

- Technique de détection des IgG : plusieurs trousse immunoenzymatiques (ELISA) permettent la détection des IgG avec des sensibilités inégales. Les études réalisées indiquent une meilleure sensibilité de la trousse Wantai en raison d'une limite de détection des anticorps IgG plus faible (0,25 unité OMS/L contre 2,5 unités OMS/L pour les autres) [153].

La seule détection des IgG anti-VHE ne permet pas d'affirmer le caractère récent de l'infection virale mais témoigne d'un contact avec le virus. En théorie, une positivité associée IgM-IgG retrouvée après un premier bilan n'ayant montré qu'une positivité isolée des IgM anti-VHE est très fortement en faveur d'une hépatite E aiguë [11].

- Le test d'avidité des IgG anti-VHE permet de mesurer la force de liaison des antigène-anticorps (Ag-Ac) des IgG et de distinguer ainsi une infection récente (faible force de liaison Ag-Ac) d'une infection ancienne.

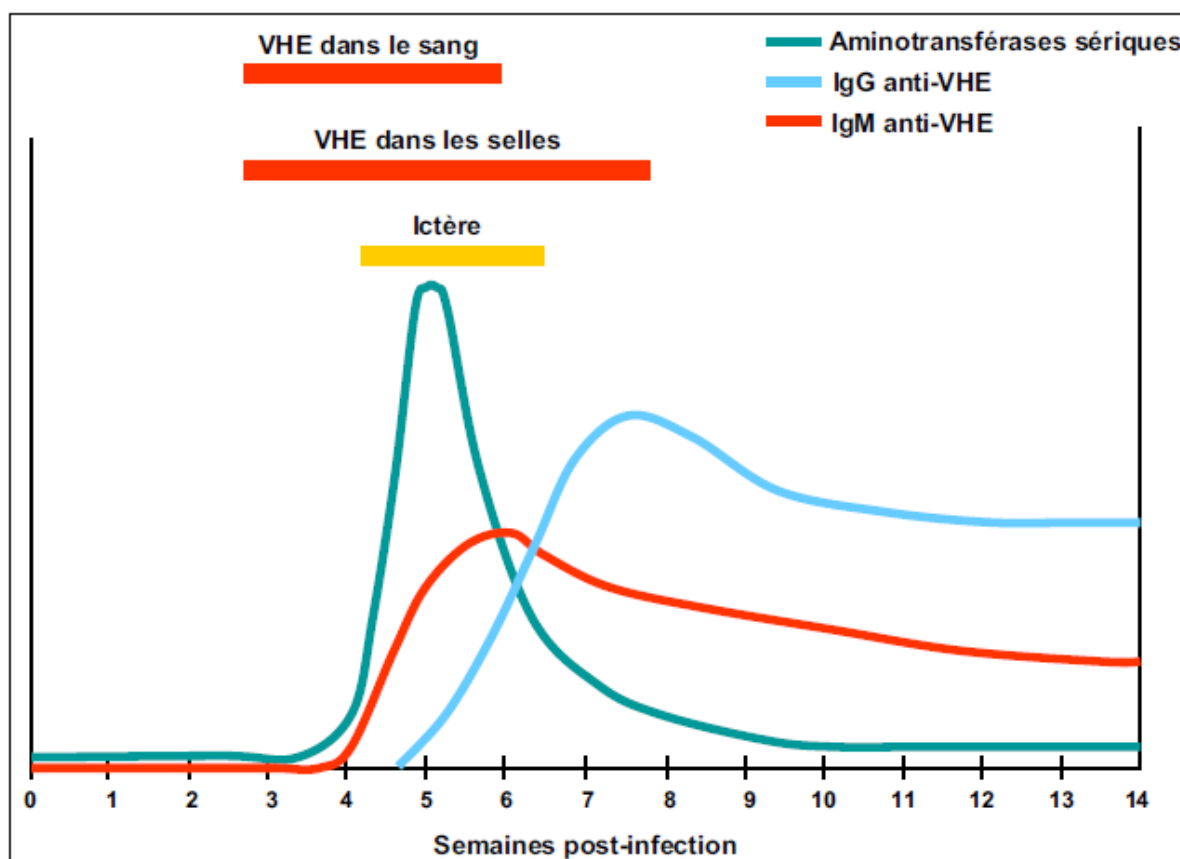


Figure 7 : Évolution des paramètres biologiques lors de l'infection par le VHE [48]

2.2 Diagnostic direct

L'infection expérimentale a montré que l'ARN viral est détecté dans le sérum aux environs du 22^{ème} jour post-inoculation, persiste durant la phase pré-ictérique, sa présence décroît ensuite pendant la phase ictérique pour disparaître lors du pic d'ALAT [148]. Lors d'une infection naturelle, la virémie relativement brève (quatre semaines), survient essentiellement durant la phase prodromique et disparaît lors de l'apparition des symptômes mais ce schéma n'est pas systématique. Quelques études rapportent une virémie prolongée de 4 à 16 semaines [69].

Le diagnostic direct repose sur:

- la RT-PCR conventionnelle ou en temps réel, elle consiste à amplifier une partie du génome du VHE. Les échantillons sont constitués soit de sérum ou de surnageant de lavage de selles ou du tissu hépatique et de la bile [51]. Devant l'hétérogénéité génotypique du VHE, cette amplification se fait sur les régions génomiques les plus conservées des ORF 1, 2 ou 3 afin de garantir la meilleure sensibilité diagnostique [48].
- le séquençage et donc le géotypage des souches permettant une approche d'épidémiologie moléculaire.
- la mise en culture du virus *in vitro* sur lignées cellulaires est limitée à des laboratoires spécialisés du fait d'une praticabilité restreinte. La recherche des antigènes viraux par une technique détectant des protéines de capsid du VHE 1 et 4 [16].

Les principales limites à la détection du virus sont : une fenêtre de détection étroite ou une excrétion intermittente [154]. Inversement, la biologie moléculaire permettrait le diagnostic de rares cas d'hépatite E sérologiquement muette chez l'immunocompétent ou l'immunodéprimé [16]. Chez les patients immunodéprimés, la recherche de l'ARN du VHE s'impose dans trois situations : une cytololyse sans détection d'IgM anti-VHE, pour la détermination du risque d'évolution vers une infection chronique, et pour le suivi de l'efficacité d'un éventuel traitement [58].

En pratique, dans les zones d'endémie, le diagnostic doit être évoqué devant toute hépatite aiguë cytololytique non A, non B, non C. Il est essentiellement sérologique. Ces zones correspondent à des pays en voie de développement, où les tests sérologiques sont beaucoup moins onéreux que les techniques de biologie moléculaire et donc plus abordables [91]. Dans les pays industrialisés, le diagnostic était classiquement orienté par la présentation clinique, le contexte épidémique ou un antécédent récent de séjour en zone endémique. Il doit maintenant être évoqué devant toute hépatite aiguë d'origine inexplicée, même en dehors d'une notion de voyage endémique. Chez l'immunocompétent, la mise en évidence des IgM anti-VHE permet habituellement de poser le diagnostic d'hépatite E aiguë. La sensibilité des tests sérologiques étant moins bonne chez l'immunodéprimé, la recherche de l'ARN viral dans le plasma ou les selles est indispensable [91].

VII TRAITEMENT

1. Traitement curatif

1.1 Mesures non spécifiques

1.1.1 Formes aiguës communes

L'évolution de l'hépatite E aiguë de l'immunocompétent est spontanément résolutive dans la majorité des cas, le traitement est uniquement symptomatique, l'hospitalisation n'est indiquée que pour les patients incapables de s'alimenter par voie orale. Le repos strict et un régime alimentaire particulier ne sont pas nécessaires. Tout facteur hépatotoxique surajouté doit être proscrit notamment la prise de paracétamol, de corticoïde et d'œstro-progestatifs [99]. Les plantes médicinales sont souvent utilisées pour atténuer l'ictère, en particulier dans les pays en développement où l'accès à des soins médicaux qualifiés est limité. De tels traitements ne sont généralement pas efficaces et peuvent même exacerber l'évolution de la maladie [155].

1.1.2 Formes fulminantes

Les patients présentant une forme grave doivent être pris en charge dans une unité de soins intensifs. Un traitement par la N-acétyl-cystéine (précurseur du glutathion), surtout s'il y a eu une prise de paracétamol, ce qui n'est pas rare pendant la phase prodromique, peut être mis en place compte tenu des résultats favorables de ce traitement sur la survie sans transplantation dans les hépatites aiguës graves non liées au paracétamol.

Le schéma posologique le plus fréquemment utilisé comprend une dose de charge de 150 mg/kg sur 1 heure, suivie d'une perfusion d'entretien de 12,5 mg/kg/h sur 4 heures puis 6,25 mg/kg/h jusqu'à l'obtention d'une amélioration clinique et biologique. La survie spontanée sans transplantation augmente de 30 à 52 % [156].

Le recours à la transplantation hépatique a transformé le pronostic de l'IHA, elle doit être discutée au cas par cas. De très nombreux critères pronostiques utilisés seuls ou en association ont été proposés dans la littérature. Historiquement, les critères de Clichy puis ceux du Kings College sont toujours utilisés actuellement pour prédire la nécessité de transplantation [157]. La réanimation vise à assurer une prise en charge symptomatique des différentes défaillances d'organe associées afin de permettre d'atteindre la récupération spontanée de la fonction hépatique ou bien d'amener le patient à la transplantation dans les meilleures conditions.

Chez la femme enceinte, l'effet de l'extraction fœtale sur l'évolution de l'infection maternelle n'a pas été suffisamment étudié [97].

Les sujets immunocompétents éliminent spontanément le virus sans nécessité de traitement antiviral. Quelques auteurs ont néanmoins rapporté l'utilisation de la ribavirine dans des formes aiguës fulminantes ou chez des sujets risquant de décompenser une hépatopathie sous-jacente. L'absence de bras contrôle, ne permet pas d'établir le réel bénéfice de cette molécule dans ces formes graves [158].

1.2 Traitement antiviral

Aucun traitement antiviral n'a été évalué par essai contrôlé. L'INF alpha et la ribavirine sont les deux traitements antiviraux prescrits avec succès chez les malades immunodéprimés atteints d'une hépatite E chronique.

1.2.1 Hépatites chroniques

- **Chez les transplantés d'organes solides**

- La réduction de l'immunosuppression ciblant les lymphocytes T est la première ligne thérapeutique, elle permet d'éliminer le virus chez un tiers des patients [38].

- L'INF pégylé : il a été utilisé avec succès, chez des transplantés hépatiques qui sont restés virémiques malgré la baisse de l'immunosuppression, entraînant une réponse virologique soutenue (RVS) définie comme une virémie indétectable au moins 6 mois après l'arrêt du traitement antiviral. Il ne peut pas être utilisé chez les transplantés cardiaques, pulmonaires ou rénaux en raison d'une toxicité médullaire à l'origine d'une tricytopenie et d'un risque de rejet aigu [159].

- La Ribavirine : elle s'est révélée efficace en monothérapie. Dans une étude multicentrique française, 59 transplantés d'organes solides infectés par le VHE ont été traités par de la ribavirine. Une RVS a été observée chez 78 % des patients. Elle était de 74 % chez les patients traités pendant 3 mois ou moins et de 85 % chez ceux traités plus de 3 mois. La dose recommandée est 12 mg/kg par jour soit 600 à 800 mg/j pendant une durée de 3 à 6 mois. Le mécanisme d'action est encore inconnu. Il a été suggéré que la molécule inhibe la réplication du VHE par déplétion du pool de guanosine triphosphate (GTP) [160].

Il n'existe pas de résistance génotypique à la ribavirine, mais une mutation augmentant la capacité répliquative du virus a récemment été identifiée. Cette mutation préexiste au traitement et s'accompagne de charges virales plus élevées, mais n'impacte pas la RVS. Ainsi, compte tenu de son administration par voie orale, sa bonne tolérance, sa grande efficacité, la ribavirine, administrée en monothérapie, apparaît comme la molécule de choix pour le traitement d'une hépatite E chronique. Le suivi virologique après trois mois de traitement permet d'objectiver l'éradication du virus. Une rechute est possible à l'arrêt du traitement ou lors de la réduction des doses devant la survenue d'une anémie sévère [12].

- Le Sofosbuvir, analogue nucleotidique actif sur l'ARN polymérase du VHC, a montré une activité anti-VHE *in vitro* et pourrait donc présenter une alternative à la ribavirine compte tenu de son profil d'innocuité favorable chez les patients transplantés [161].

- De nouveaux médicaments antiviraux actifs sur la réplication du VHE constituent des thérapeutiques prometteuses dans le futur, tels que le sel de zinc et l'analogue de nucléoside 2-C-méthylcytidine (2CMC) et les inhibiteurs de la calcineurine [12].

- **Chez les patients infectés par le VIH**

Le traitement antirétroviral conduisant à une remontée des CD₄ peut permettre l'élimination du VHE sans traitement spécifique. Des schémas thérapeutiques similaires à ceux employés chez les transplantés d'organes solides ont été utilisés avec succès [140].

- **Chez les patients ayant une maladie hématologique**

L'INF pégylé seul pendant 3 mois ou la ribavirine seule pendant 3 mois ont été utilisés avec succès pour traiter des infections chroniques par le VHE [139].

1.2.2 Hépatites aiguës

Chez des patients porteurs d'une maladie hépatique sous-jacente, ayant une forme aiguë sévère (baisse du taux de prothrombine, insuffisance rénale), l'utilisation de la ribavirine a permis une amélioration rapide des symptômes. Chez d'autres patients immunocompétents n'ayant pas de maladie hépatique sous-jacente mais avec une infection aiguë sévère par le VHE 1 ou 3, la ribavirine a été utilisée avec succès. Toutefois, seuls des cas cliniques isolés

ont été rapportés et il n'y a pas eu d'étude comparant la cinétique de baisse de la virémie et le devenir des patients avec ou sans traitement antiviral [158].

1.2.3 Femmes enceintes

Actuellement, il n'existe aucun traitement établi de l'hépatite E au cours de la grossesse. En fait, les seuls traitements utilisés pour favoriser la clairance virale, la ribavirine avec ou sans INF pégylé, sont contre-indiqués pendant la grossesse. La modulation du système hormonal est une autre thérapeutique à l'étude [97,158].

1.2.4 Manifestations extrahépatiques

Des cas de Guillain-Barré, de myosite, et de glomérulopathies membrano-prolifératives ou extra-membraneuses ont été traités avec succès avec soit de l'interféron, soit de la ribavirine. Actuellement, malgré l'absence de grandes séries, un traitement par ribavirine est proposé en cas de manifestations extra-hépatiques associées au VHE, que ces manifestations soient observées à la phase aiguë ou chronique de l'infection [158].

2. Traitement préventif

La forte endémicité du VHE dans les pays en voie de développement et la gravité potentielle de la maladie chez la femme enceinte justifient une prévention active.

2.1 Mesures collectives

Dans les pays en voie de développement, la prévention repose principalement sur la disponibilité d'eau potable et sur l'amélioration du traitement des eaux usées, ces mesures visent à réduire le nombre et l'importance des épidémies et des cas isolés. Dans les pays développés, les ressources en eau sont globalement de bonne qualité [162].

- **La production d'eau potable**

Le traitement de potabilisation est choisi en fonction du niveau de pollution de la ressource, une simple chloration est suffisante pour une eau souterraine alors qu'un traitement plus complet (Physique et chimique poussé et affinage) est nécessaire pour les eaux plus polluées. Le chlore libre est le désinfectant le plus courant, le plus facile à utiliser et le moins cher. Il inactive près de 100 % des entérobactéries et des virus [162].

- **Le traitement des eaux usées**

Le traitement des eaux usées est le premier maillon de la lutte contre la pollution virale de l'eau. Ce traitement se déroule en trois étapes principales. L'étape primaire vise à enlever les matières grossières qui sédimentent, de manière mécanique. L'étape secondaire, la matière organique est retirée ou détruite de manière biologique (abattement viral de 1 ou 2 unités log). L'étape tertiaire est utilisée pour protéger des zones d'intérêts particuliers (baignades, conchyliculture...) ou des stations de captage. Les eaux usées peuvent donc subir différents traitements de désinfection (Chloration, NH_2Cl , ou UV, ou encore des procédés de filtration), au cours de cette étape l'abattement viral est important (4 unités log) [162].

2.2 Les mesures individuelles

La prévention individuelle repose sur l'observance stricte des règles d'hygiène non spécifiques permettant la lutte contre le péril oro-fecal.

2.2.1 Lavage des mains

La possibilité d'une transmission manu portée de l'hépatite E doit inciter à se laver souvent les mains avec une eau savonneuse après chaque défécation et avant les repas, et d'éviter la défécation près des sources d'eaux [163].

2.2.2 Consommation d'eau potable

On peut rendre potable l'eau de boisson de trois manières :

- l'ébullition, pendant au moins une minute est la méthode la plus efficace.
- par les agents chimiques : le dichloro-isocyanate de sodium [DCCNa] ou l'hypochorite de sodium (3 gouttes par litres et après un temps de contact d'une heure).
- par les filtres, la microfiltration ne prévient pas les contaminations virales. Une nanofiltration ou ultrafiltration peuvent s'avérer efficaces.

Une eau décontaminée peut facilement être recontaminée. Il convient donc de la conserver au frais, dans un récipient propre et hermétique [163].

2.2.3 Les aliments

En zone d'endémie, les fruits et légumes sont lavés avec une eau susceptible d'être contaminée, ou probablement été arrosés avec cette même eau. Les végétaux crus doivent être épluchés et lavés avec une eau sûre, ou alors bien cuits [163]. Dans les pays développés, des consignes alimentaires sont destinées particulièrement aux personnes immunodéprimées ou ayant une hépatopathie sous-jacente : limiter la consommation des aliments à risque tels que la viande crue ou insuffisamment cuite, une cuisson suffisante (température >70°C pendant au moins 20 minutes) est conseillée. Le respect des règles hygiéno-diététiques est indispensable pour les personnes voyageant en zone d'endémie [12].

2.3 L'immunoprophylaxie

Il y a peu d'informations disponibles concernant l'administration d'immunoglobulines, mais les quelques études existantes suggèrent que l'immunoprophylaxie n'a pas réussi à prévenir l'infection, mais seulement l'atténuation des symptômes de l'hépatite [10,164].

2.4 La vaccination

La vaccination est à la fois une mesure de prophylaxie individuelle et collective lorsqu'elle est réalisée à une grande échelle, permettant de réduire le réservoir et la quantité des virus relâchés dans l'environnement. Lors des grandes épidémies, les interventions sanitaires et l'assainissement de base ne permettent pas de stopper rapidement l'apparition de nouvelles infections. Beaucoup d'efforts ont été mis en œuvre pour le développement d'un vaccin anti VHE [64]. Cependant, en raison de la difficulté de cultiver le virus, la production d'un vaccin vivant atténué ou un vaccin inactivé était impossible, d'où l'utilisation de préparation d'antigènes recombinants du VHE [12].

Au moins 11 vaccins expérimentaux ont été évalués chez les primates non humains. Deux vaccins recombinants contre le VHE ont montré une efficacité à court terme [158].

- Un vaccin contre la protéine recombinante (rHEV) du VHE 1 avait été testé sur des volontaires de l'armée népalaise. Tous les volontaires ayant reçu le vaccin ont développé des Ac anti-VHE à un taux supérieur à 20 UI/ml un mois après la troisième dose, mais cette immunité n'a été conservée que chez 56,3 % jusqu'à la fin de l'étude (soit 804 jours)[165].

- Un autre vaccin appelé HEV 239 (Hecolin®) est un pas de géant dans la prévention de l'hépatite E dans les pays en développement. C'est un peptide recombinant de la région ORF 2 d'une souche de VHE 1 [1].

C'est le seul vaccin actuellement homologué et qui a été enregistré en Chine depuis 2011. Cependant, il n'a pas encore été approuvé dans d'autres pays [14]. Le schéma adopté comporte trois doses : 0, 1 et 6 mois chez les sujets âgés de 16 à 65 ans. L'efficacité de ce vaccin est supérieure à 90 % pendant 1 an après une dose et pendant 4,5 ans après trois doses. En outre, il est bien toléré chez les femmes enceintes, aucun effet indésirable majeur n'a été noté ni un effet tératogène chez le fœtus [166]. Bien qu'il soit basé sur le VHE 1, il s'est avéré efficace contre le VHE 4. D'autres études sont en cours pour déterminer s'il protège contre le VHE 3 répandus dans les pays développés [10].

Le rapport coût-efficacité de ce vaccin a été débattu. Il coûte environ 17,60 à 41,70 USD par dose, moins cher que le vaccin contre l'hépatite A (prix : 23,21 USD par dose). Par conséquent, comme la vaccination peut réduire le coût de l'hospitalisation et du traitement, la mise en œuvre du vaccin anti VHE pourrait être une intervention sanitaire rentable [167].

L'OMS n'a pas recommandé son intégration systématique dans les programmes de vaccination de la population générale, mais suggère qu'il pourrait être envisagé dans les pays endémiques dans un programme de prévention pour réduire la fréquence des épidémies et éventuellement atténuer l'incidence de l'hépatite E dans les groupes à haut risque : les femmes enceintes et les patients avec une hépatopathie chronique. Dans les régions non endémiques, ce vaccin est recommandé chez les voyageurs qui envisagent se rendre dans une zone d'endémie [168].

L'efficacité du vaccin HEV 239 a été testé chez 12 lapins exempts d'agents pathogènes, les résultats de cette étude montrent qu'il est également efficace et pourrait éventuellement être étendu à d'autres animaux, tels que les porcs [169].

Les résultats positifs obtenus avec le VHE239 ont encouragé les chercheurs à développer des vaccins qui fourniront une protection combinée contre les virus partageant la même voie de transmission tel que les Norovirus. Ce vaccin bivalent est encore à l'étude [170].

I. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

1. Objectif principal

- Estimer la prévalence de l'hépatite E chez les donneurs de sang au CHU de Sétif.

2. Objectif secondaire

- Déterminer les facteurs de risque de l'infection par le VHE chez cette population.

II. CADRE DE L'ÉTUDE

1. La transfusion en Algérie

En Algérie, la transfusion sanguine est régie par une politique nationale qui se traduit par un programme national établi par l'Agence Nationale du Sang (ANS) sous les directives du Ministère chargé de la santé, soutenu par un cadre législatif et une réglementation permettant de garantir une sécurité optimale du sang et des produits sanguins.

1.1 Structures de transfusion sanguine existantes

Selon le nouveau schéma organisationnel de la transfusion sanguine en Algérie, le nombre de structures de transfusion sanguine fonctionnelles est de 206 structures réparties comme suit : 07 Centres de Sang de Wilaya (CSW), 37 Centres de Wilaya de Transfusion Sanguine (CWTS). 17 Centres de Transfusion Sanguine (CTS). 103 Postes de Transfusion Sanguine (PTS). 42 Banques de Sang (BS).

1.2 La collecte du sang

- Indicateurs du don de sang
 - Nombre de don pour 1000 habitants

Selon le dernier rapport de l'ANS de 2014, la proportion nationale de dons pour 1 000 habitants (indicateur de la disponibilité du sang à l'échelle nationale) est de 12,86. Selon l'OMS le taux médian des pays à moyen revenu comme l'Algérie est de 11,7 pour 1 000 habitants.

- Indice de générosité

L'indice de générosité en transfusion sanguine est le rapport entre le nombre de dons et l'effectif de la population entre 18 et 65 ans (susceptible de donner son sang).

En 2014, l'indice national de générosité est de 21,19 dons pour 1000 habitants. Cet indice varie d'une wilaya à une autre et souligne les efforts effectués pour le recrutement de nouveaux donateurs.

- Dons occasionnels et réguliers:

En 2014, 27,39% des dons sont des dons réguliers (137 749 dons). Ce taux varie entre un maximum de 61,1% au niveau de la wilaya de Tamanrasset et un minimum de 4,48% au niveau de la wilaya de Tindouf. Sétif est parmi les wilayas qui enregistrent des taux de don régulier élevé : 55,08 %.

- La préparation des Produits Sanguins Labiles (PSL)

En Algérie, l'activité de séparation du sang total en ses dérivés est en voie de généralisation mais varie encore considérablement d'une structure à l'autre. Le taux national de séparation du sang total, enregistré durant l'année 2014 est de 91,32%. A Sétif Le taux global de séparation du sang est de 83.41 %. Parmi les services les plus consommateurs de PSL, vient en tête l'hématologie avec une consommation de 18 %, suivie des Urgences Chirurgicales et de la Gynécologie-Obstétrique avec 17 % de consommation.

- La qualification sérologique des dons

Le dépistage des infections VIH, hépatites B, hépatites C et syphilis pour tout don de sang a été rendu obligatoire par l'arrêté ministériel du 24 Mai 1998.

Pratiqué sur chaque don, le dépistage initial doit mettre en évidence les anticorps anti VIH 1 et 2, l'antigène Hbs, les anticorps de l'hépatite C ainsi que ceux de la syphilis. La confirmation des tests dépistés positifs est obligatoire et a lieu à l'Institut Pasteur d'Algérie, siège des laboratoires nationaux de référence pour ces différents marqueurs.

- La promotion du don de sang

Aujourd'hui, la demande en produits sanguins augmente d'année en année, vu les besoins sans cesse croissants dans les différents services hospitaliers. Dans ce contexte, l'ANS active dans la promotion du don de sang afin de sensibiliser la société civile à l'importance du don de sang volontaire et régulier.

1.3 Le don de sang

En Algérie, le don de sang est un acte volontaire, anonyme, bénévole et gratuit où le donneur confère un important bénéfice à un tiers.

Les prélèvements de sang total sont effectués chez les sujets âgés de 18 à 65 ans. Le volume maximal prélevé à chaque don est de 08 ml/ kg sans dépasser un volume total de 500 ml. La fréquence des dons de sang total ne doit pas être supérieure à cinq fois par an pour les hommes et trois fois par an pour les femmes.

- Déroulement du don :
 - ✓ avant le prélèvement : chaque don est obligatoirement précédé d'un examen médical comportant :
 - un entretien confidentiel : doit permettre d'écarter du don les personnes à risque, ainsi que les personnes ayant des pathologies contre-indiquant le don du sang.
 - un examen clinique avec appréciation de l'état général, mesure de la tension artérielle et de la masse corporelle.
 - ✓ après le prélèvement, le donneur doit observer un temps de repos en fonction du type de don qu'il a effectué et au cours duquel une collation lui est offerte. Ce délai est destiné à garder le donneur dans une atmosphère conviviale afin de le surveiller et de prendre en charge un éventuel incident post-don. Ce moment est également propice pour l'information et la promotion du don de sang. Le lieu de repos doit être à proximité du médecin afin de permettre une intervention rapide en cas de besoin [171].

2. La Wilaya de Sétif

La ville de Sétif est située dans l'Est Algérien, dans la région des hauts plateaux. Elle est distante de la capitale Alger de 300 Km et s'élève à 1100 m d'altitude, au Nord, elle est limitrophe des wilayas de Bejaia et de Jijel, au Sud, elle jouxte les wilayas de Msila et de Batna, à l'Est la wilaya de Mila et à l'Ouest, la wilaya de Bordj-Bou-Argeridj. Elle compte 20 daïras et 60 communes (Figure 7), s'étendant sur 6 549 km², pour une population de 1.723.864 habitants en 2014 ce qui la classe au 2^e rang après la wilaya d'Alger. La population est en majorité rurale (66%) [172].

Le relief de la wilaya se divise en trois principales zones qui sont :

- une zone montagneuse : occupe 43,84 % de la superficie de la wilaya, constituée de trois masses montagneuses : les monts de Babor au Nord, les monts des Bibans au Nord-Ouest et les monts de Hodna qui s'étalent sur le Sud et le Sud-ouest de la wilaya.

- une zone des Hauts Plateaux qui se situe au centre de la wilaya, représente 50 % de la superficie de la wilaya et qui s'élève à une altitude oscillant entre 900 et 1200 m, cette zone comprend des collines et quelques montagnes, dont les plus importantes sont, Djebel Megress, Djebel Braou et Djebel youcef.
- une zone du Sud et du Sud Est qui est une zone basse, occupe moins de 10 % de la superficie, elle se compose de Chotts, tels que le Chott El-Beida dans la région de Hammam Soukhna, Chott El Frein à Ain Lahdjar et celui d'El Melloul près d'Ain Oulmene.

La Wilaya de Sétif jouit d'un climat continental semi-aride se caractérisant par des étés chauds et secs et des hivers pluvieux et froids. La région enregistre en hiver une importante pluviométrie, mais qui n'est pas uniforme pour toutes les zones.

Concernant la vie sociale, le taux d'électrification et du raccordement au gaz de ville sont respectivement de 97 % et 40 %. Le taux de scolarisation est en moyenne de 87 % et varie de 70 % dans les zones éparses à plus de 98 % dans les zones les plus urbanisées. Le taux de raccordement au réseau AEP est de 92 %. Tandis que le taux de raccordement au réseau d'assainissement est de 86 %.

La Wilaya de Sétif possède une superficie agricole de 360.890 hectares dont 18.499 hectares de terres irriguées. L'agriculture repose essentiellement sur la céréaliculture localisée particulièrement dans les hautes plaines, on retrouve aussi les cultures maraîchères et fourragères, ainsi que l'élevage bovin et ovin. Par contre, l'arboriculture en général et l'olivier et le figuier en particulier constituent la richesse de la zone montagneuse.

Les eaux superficielles de la région se résument en un apport du barrage de Ain Zada, deux petits barrages et 12 retenues collinaires, dont la quantité mobilisée s'élève à plus de 29 millions de mètre cube. Ces ressources sont alimentées par un réseau d'Oueds dont les principaux sont : Oued Bousselem dans la partie Nord et Nord-Ouest, Oued Dehamcha et Oued Menaâ dans la partie Nord-Est et Oued Ftissa et Ben Dhiab dans la partie Sud de la région. Les ressources souterraines rassemblent 16 250 puits, 165 forages et 196 sources [172].

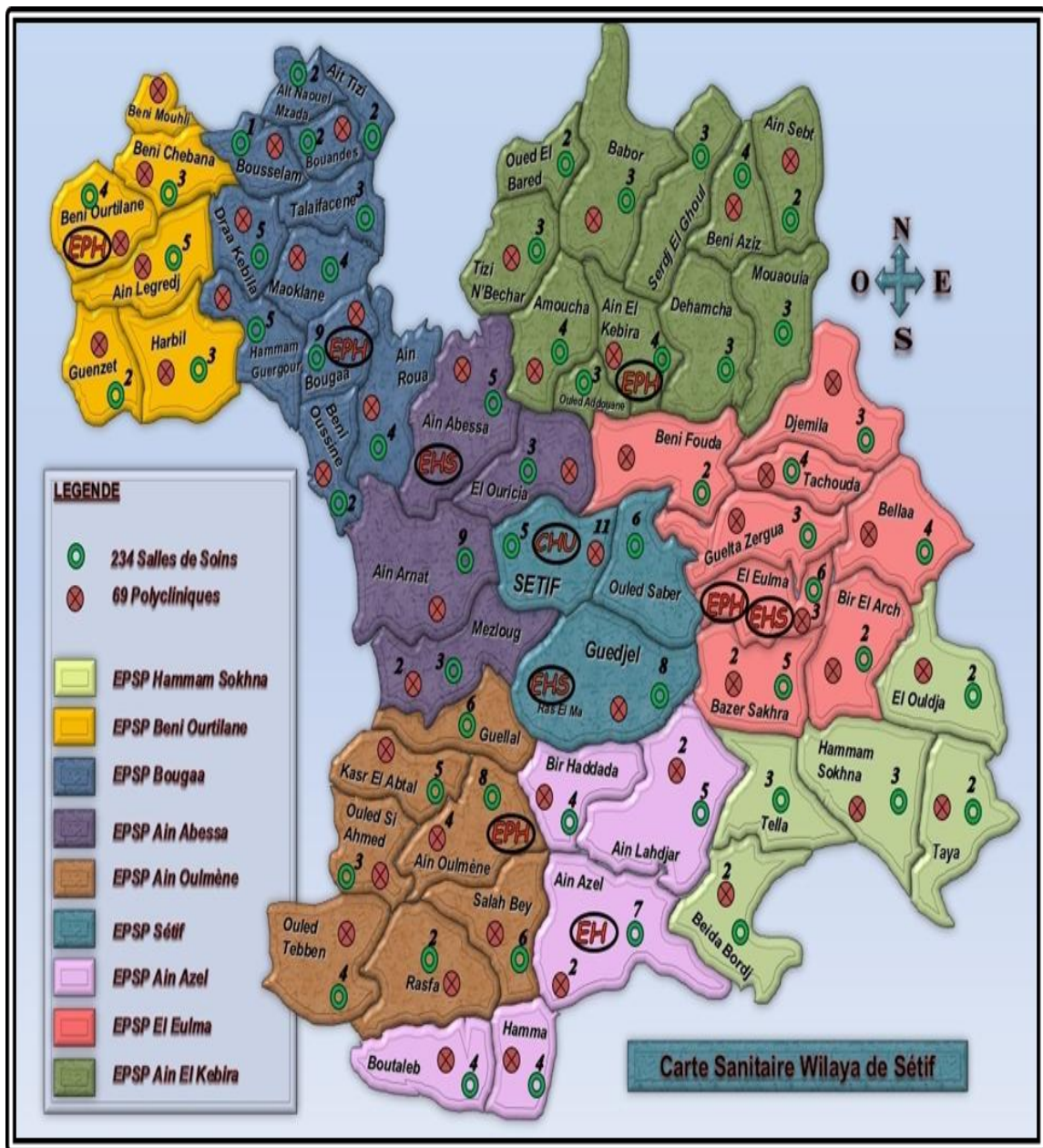


Figure 8 : Carte Sanitaire de la wilaya de Sétif [172].

III. MATERIELS ET METHODES

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique transversale descriptive portant sur la prévalence du virus de l'hépatite E par le dosage des Ac anti VHE de type IgG et IgM chez les donneurs de sang dans la Wilaya de Sétif.

2. Population d'étude

La population cible est représentée par l'ensemble des donneurs de sang, âgés de 18 à 65 ans, recrutés par le CSW de Sétif. L'effectif est estimé à 5324 donneurs selon le bilan final des activités de l'année 2012 (Tableau1).

Tableau 2 : Répartition en groupes d'âge des donneurs de sang au CHU de Sétif, 2012.

Âge (ans)	Donneurs de sang
18 - 25	1 115
25 - 35	1 625
35 - 45	1 736
45 - 65	848
Total	5 324

2.1 Modalités d'échantillonnage

La population d'étude est définie par un sondage stratifié proportionnel à partir de la population cible après stratification de cette dernière selon l'âge en quatre strates.

La taille de l'échantillon (n) est estimée à partir d'une prévalence théorique de 8.5 % [115], d'une précision absolue de sondage de 2,5 % et d'un risque d'erreur de 5 %.

La taille de l'échantillon est calculée par la formule suivante [173]:

$$n = (\sum NiSi)^2 / [(N * e / \epsilon)^2 + \sum (NiSi^2)]$$

- n : taille de l'échantillon
- Ni : effectif de la strate i
- e : précision absolue du sondage = 2.5%
- ϵ : Écart réduit de 1,96 correspondant à un risque d'erreur α de 5%
- N : effectif total de la population = $\sum Ni$
- Si² : variance de la population = pi
- pi : prévalence théorique = 8,5%
- Si : écart type de la prévalence = \sqrt{piqi}
- ni : taille de l'échantillon de la strate i

La taille de l'échantillon au sein de chacune des strates (ni) est calculée comme suit:

$$ni = (n * NiSi) / (\sum NiSi)$$

L'effectif de la population d'étude est estimé à 439 donneurs (Tableau 2).

Tableau 3 : Répartition en groupes d'âge de l'échantillon des donneurs de sang au CHU de Sétif, 2012.

Âge	N	Ni
18 - 25	1115	92
25 - 35	1625	134
35 - 45	1736	143
45 - 65	848	70
Total	5324	439

N : effectif total de la population

Ni : effectif de la strate i

2.2 Critères d'inclusion

- Les donneurs âgés de 18 ans à 65 ans, régulier ou occasionnel.
- Les donneurs qui habitent la wilaya de Sétif.
- Les donneurs jugés aptes à donner leur sang après l'entretien médical.

2.3 Critères de non inclusion

- Les donneurs venus des autres Wilaya de l'Algérie.
- Les donneurs qui se sont présentés pour un autre don de sang.

2.4 Critères d'exclusion

- Les donneurs dont la sérologie VIH et/ou VHB et/ou VHC et/ou syphilitique s'est révélée positive.

3. Recueil des données

3.1 Le questionnaire

✓ Avant de commencer l'étude, nous avons réalisé une pré-enquête pour tester notre questionnaire. Nous avons interrogé les donneurs en pré don juste après l'examen médical du médecin responsable. Cette pré enquête nous a permis de :

- changer le moment du questionnaire en post don pour une meilleure coopération des donneurs.
- modifier le questionnaire en réduisant le nombre des questions (pour réduire le temps de l'entretien) et en simplifiant d'autres.

✓ Le recueil des données a été réalisé entre février et octobre 2014, à l'aide du questionnaire pré testé (Annexe 1) comportant toutes les variables de l'étude, codifiées en vue de leur saisie.

- ✓ Les variables de l'étude

En plus des données sociodémographiques, le choix des variables de l'étude est basé sur les données théoriques attestant un lien avec notre variable dépendante représentée par la

séropositivité des Ac anti VHE.

- Les caractéristiques sociodémographiques du donneur : elles permettent de définir la position sociale du donneur, de déterminer la représentativité de l'échantillon et d'étudier leur lien avec la séropositivité des IgG. Elles sont représentées par :

- l'âge : facteur déterminant important pour la séropositivité, presque toutes les variables dépendent de l'âge de l'enquêté.

- le sexe : cette variable permet le calcul du sex ratio.

- le statut matrimonial : plusieurs études ont montré une séroprévalence plus élevée des Ac anti-VHE chez les mariés par rapport aux non mariés [174,175]

- le niveau d'instruction : plus la personne est éduquée, plus elle est dotée d'informations en rapport avec la prévention de plusieurs maladies évitables.

- la profession : reflète le niveau de vie, l'exposition aux facteurs de risques dépend de certaines fonctions exposantes.

- le type d'habitat : caractéristique socio-économique qui a un impact sur la santé de la personne, il comporte :

- la zone géographique : rurale ou urbaine

- le type de logement, le nombre de pièces.

- le raccordement à un réseau d'alimentation en eau potable, et à un réseau d'évacuation des eaux usées. L'existence de puits ou de forage (traité ou non).

- la taille des ménages : la petite taille de la famille et les grossesses espacées sont des facteurs de bonne santé et de bon état nutritionnel. La grande taille de la famille est associée à un risque accru de maladies de transmission manu portée.

- Les facteurs de risques de contamination virale entérique :

- les sources en eau : chercher le type d'eau utilisée pour boire en demandant d'où provient

principalement l'eau consommée par le ménage (eau contrôlée : minérale en bouteille, eau de robinet. Ou eau non contrôlée : eau de source ou de puits non traité).

- le niveau d'hygiène : le lavage des mains avant les repas et après être allé aux toilettes, permettent d'évaluer un aspect important des pratiques d'hygiène personnelle. Il faut déterminer la fréquence (lavage occasionnel ou permanent) et préciser l'utilisation ou non du savon.

- l'exposition à l'eau suspecte (eau non traitée) : notion de baignade dans une retenue collinaire ou une rivière, notion de contact avec les eaux usées (égouts).

- l'exposition alimentaire par la consommation des crudités mal lavés : l'utilisation de l'eau de javel pour laver les légumes et les fruits avant la consommation, avoir un potager et le type de son arrosage.

- la notion de contact humain : contact avec des personnes proches ayant eu une hépatite virale A documentée ou un ictère.

- Les facteurs de risques de contamination virale zoonotique :

- notion de contact avec les d'animaux domestiques (chat, chiens, oiseaux) : toucher, nettoyage de la litière, nourrir.

- notion de contact avec animaux de ferme (moutons, poulets, vaches..) : toucher, abattage, éviscération à mains nues, dépeçage.

- notion de contact avec les rats : fréquence des rats dans l'entourage, destruction, ramassage sans protection.

- notion de contact avec des gibiers vivants ou abattus à l'occasion d'une activité de chasse : un contact direct (chassé, tué et ramassé, éviscéré) ou indirect (via les souillures par les excréments ou le sang).

- La notion de voyage international : beaucoup d'algériens voyagent dans un but touristique, religieux (la Mecque) ou pour des soins médicaux et donc possibilité d'une hépatite E due à d'autre génotype en particulier en cas de transfusion.

3.2 Les prélèvements sérologiques

Nous avons prélevé cinq millilitres de sang veineux sur deux tubes secs chez chaque participant. Les échantillons de sang ont été laissés au repos à température de laboratoire (25°) pour sédimentation. Les sérums ont été centrifugés à 3000 tours par minute pendant vingt minutes, puis conservés dans un congélateur à -20°C jusqu'au jour du traitement.

4. Analyse des données

4.1 Etude sérologique et moléculaire

4.1.1 Etude sérologique

Nous avons analysé 434 sérums au lieu de 439 collectés et ceci en rapport avec un problème technique. L'analyse s'est déroulée dans le CSW sous la responsabilité du médecin responsable de l'unité de sérologie. L'étude des sérums a comporté la recherche des Ac anti-VHE type IgG, et de type IgM par la méthode ELISA.

Nous avons utilisé les tests Wantai IgG et IgM ELISA (Biological Pharmacy Enterprise CO, LTD, China).

- La trousse Wantai VHE ELISA IgG : est un dosage immuno-enzymatique pour la détection qualitative des Ac anti VHE dans le sérum ou le plasma. Elle est destinée à être un outil d'aide au diagnostic des hépatites E et aux études de prévalence dans une population (Annexe 2).

- Sensibilité et spécificité

La sensibilité et la spécificité des kits Wantai HEV-IgG ont été évalués au cours de plusieurs essais cliniques multicentriques. Une étude a comparé les performances de deux kits commerciaux : le kit Genelabs HEV IgG EIA (Genelabs Inc, Singapour) et le kit Wantai HEV IgG EIA (Wantai Biologic Pharmacy Enterprise, Pékin, Chine).

Les tests ont été comparés avec le sérum de référence anti VHE de l'OMS, il a été constaté que la sensibilité pour le kit Genelabs est faible (56%), alors qu'elle est de 99,08 % pour le kit

Wantai (limite de détection inférieure pour les IgG de 0,25 contre 2,5 unités OMS / ml), les spécificités étaient de 97 % pour le kit Genelabs et 99,6 % pour le kit Wantai [153].

- La trousse Wantai HEV ELISA IgM : permet la détection qualitative des anticorps IgM dirigés contre le VHE par immuno-capture dans le sérum ou le plasma. Ce kit est très utile pour le diagnostic précoce des hépatites E aiguës. La méthode "capture" de ce test surmonte la faible sensibilité des tests traditionnels "indirects" (Annexe 3).

- Sensibilité et spécificité

La spécificité du kit ELISA Wantai anti-IgM VHE s'étend de 95,3% à 100%. Aucune interférence n'a été observée avec un taux de facteurs rhumatoïdes à 2000U/ml. Les performances de la trousse n'ont pas été affectées par des concentrations élevées de bilirubine (jusqu'à 210mg/l), d'hémoglobine (jusqu'à 25mg/l), et d'albumine (jusqu'à 100g/l). Des échantillons positifs / négatifs gelés ont été testés pour vérifier l'impact de la collecte et du stockage. Les performances du kit de Wantai ELISA HEV IgM n'ont pas été affectées [149].

La sensibilité du kit Wantai ELISA VHE IgM est de 97,1% (IC 95%: 94,6% -98,5%). Cette sensibilité est significativement plus élevée qu'avec les trousse de référence : VHE IgM (81,5%, IC 95% : 76,9% - 85,4%) et VHE IgG (93,8%, IC 95% : 83,1% - 97,7%) [149].

- Description de la technique

Les plaques de microtitration qui sont fournies dans les kits ont été sensibilisées avec un mélange de trois antigènes synthétiques recombinants, correspondant à des régions structurales du VHE. 0,5 µl des échantillons de sérums à tester et les contrôles sont ajoutés dans leur puits respectifs de microplaques. Le protocole comporte deux phases d'incubation.

Lors de la première phase d'incubation, les Ac anti-VHE spécifiques, s'ils sont présents, se fixent sur la phase solide pré-enduite d'antigènes VHE. Les puits sont lavés pour éliminer les anticorps non liés et les autres composants du sérum. Un conjugué anti-IgG humaines d'origine lapine marqué à la peroxydase (HRP-Conjugué) est ajouté.

Pendant la seconde étape d'incubation, les anticorps HRP-conjugué vont réagir spécifiquement avec le complexe immobilisé sur la phase solide à l'étape précédente. Les

puits sont lavés pour éliminer l'excédent de conjugué. Des solutions chromogènes contenant du TMB (Tetramethylbenzidine) et du peroxyde d'urée sont ajoutées dans les puits.

En présence de l'immuno-complexe Ag- Ac anti IgG HRP Conjugué, les chromogènes incolores sont hydrolysés par la HRP (fixée au conjugué) en un produit de couleur bleue. La couleur bleue vire au jaune après l'arrêt de la réaction avec l'acide sulfurique (Figure 9).

L'intensité de la coloration peut être mesurée et est proportionnelle à la quantité d'anticorps capturés dans les puits donc dans l'échantillon du patient. Les puits contenant des échantillons négatifs pour les IgG anti- VHE restent incolores.

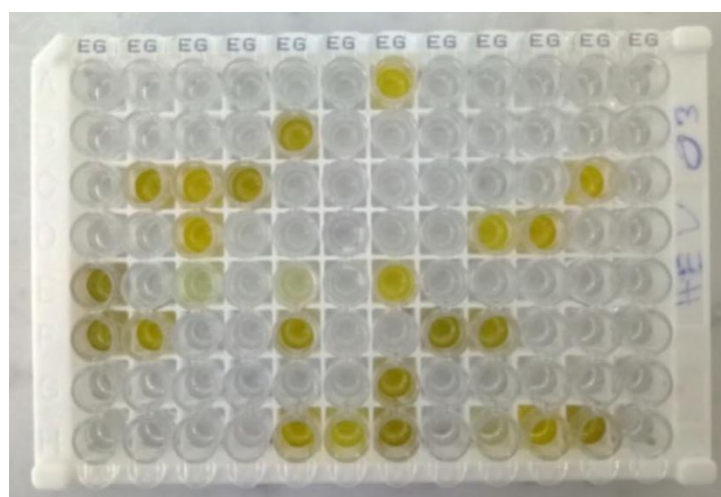


Figure 9 : Microplaque ELISA, les puits colorés correspondent à des cas positifs (Notre étude).

4.1.2 Etude moléculaire :

Les sérums IgM faiblement positifs ont été adressés et analysés dans le centre de référence de l'hépatite E de Toulouse en France à la recherche de l'ARN VHE par la RT-PCR (kit RealStar® HEV RT-PCR Kit 1.0). Le test repose sur la technologie de RT-PCR en temps réel, utilisant une transcriptase inverse (RT) qui permet de convertir l'ARN en ADN complémentaire (ADNc) et une réaction d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) pour l'amplification de séquences cibles spécifiques et de sondes cibles spécifiques pour la détection de l'ADN amplifié. Les sondes sont marquées avec un marqueur fluorescent (reporter) et un désactivateur (quencher). Les sondes spécifiques de l'ARN du VHE sont marquées par le fluorophore FAM™. La sonde spécifique du contrôle interne est marquée par

le fluorophore JOE™. L'utilisation de sondes associées à des fluorophores différents permet la détection en parallèle de l'ARN spécifique du VHE et du contrôle interne dans les canaux correspondants de l'instrument de PCR en temps réel [176].

4.2 Etude statistique

4.2.1 Les méthodes statistiques utilisées

- Les techniques de statistique descriptive : représentation tabulaire, paramètres de réduction (moyenne, écart-type et étendue), estimation des prévalences avec un intervalle de confiance (IC) à 95 %.
- Test du khi-carré de Pearson pour la comparaison de proportions.
- Tests de comparaison statistiques pour petits échantillons : Test exact de Fisher pour la comparaison de proportions et de répartitions.
- Mesures d'association épidémiologique brutes et stratifiées avec IC à 95 % par la méthode exacte, notamment l'Odds-ratio (OR).
- Les techniques d'ajustement des mesures d'association statistique (khi-deux de Mantel et Haenszel : χ M-H).
- Régression logistique univariée [173].

4.2.2 Méthode d'analyse des données

La séroprévalence de l'hépatite E est estimée avec un intervalle de confiance à 95 %. L'étude des facteurs associés à une séropositivité se déroule en deux temps :

- dans un premier temps, une analyse descriptive est réalisée sur les variables sociodémographiques afin de comparer le groupe de sujets présentant une séropositivité et le groupe de sujets séronégatifs. Les variables qualitatives sont décrites et comparées entre les deux groupes à l'aide du test du Chi-2 ou du test exact de Fisher, si ce premier ne s'applique pas. Un risque de première espèce de 5 % est choisi comme seuil de significativité pour l'interprétation des tests statistiques.
- Par la suite, l'effet de chaque variable significative avec la séropositivité est étudié à l'aide d'un modèle logistique univarié. L'odds ratio et son intervalle de confiance à 95 % sont estimés pour les facteurs de risque.

Les variables significatives et présentant de fortes corrélations entre elles sont ajustées pour éliminer les facteurs de confusion.

5. Considérations éthiques et légales

5.1 Cadre réglementaire de l'étude

L'enquête a été accordée par le médecin chef responsable du CSW de Sétif. Ce dernier a informé toute l'équipe médicale et paramédicale de l'unité du don de sang pour une meilleure coopération.

Cette étude n'implique pas une prise en charge médicale immédiate étant donné qu'il s'agit de sujets asymptomatiques. Elle ne porte pas atteinte à l'intégrité physique ou psychique du patient.

5.2 Information des sujets et consentement éclairé

Nous avons expliqué oralement la thématique et la finalité de l'étude pour chaque donneur éligible. Nous avons obtenu le consentement verbal de tous les donneurs pour la participation à l'enquête. Aucun refus n'a été noté.

L'anonymat des sujets a été respecté par l'utilisation d'un code identique pour les questionnaires et les prélèvements de sang.

6. Conflit d'intérêt : aucun conflit d'intérêt à déclarer.

IV RÉSULTATS

1. Caractéristiques de la population d'étude

1.1 Âge

Tableau 4 : Répartition des donneurs de sang par tranche d'âge, CHU de Sétif, 2014-2018.

Âge (ans)	FA	%
18 - 25	93	21,4
25 - 35	153	35,3
35 - 45	120	27,6
45 - 55	58	13,4
55 - 65	10	2,3
Total	434	100

Moyenne : 35± 9,50
Etendue : 18-62

1.2 Sexe

Tableau 5 : Répartition des donneurs de sang selon le sexe, CHU de Sétif, 2014-2018.

Sexe	FA	%
Masculin	362	83,4
Féminin	72	16,6
Total	434	100

Sex ratio = 5

1.3 Âge et sexe

Tableau 6 : Répartition des donneurs de sang selon l'âge et le sexe, CHU de Sétif, 2014 - 2018

Âge (ans)	Masculin	Féminin	<i>P</i>
	FA (%)	FA (%)	
18 - 25	69 (74,2)	24 (25,8)	<i>P</i> = 0,062
25 - 35	132 (86,3)	21 (13,7)	
35 - 45	101 (84,2)	19 (15,8)	
45 - 55	50 (86,2)	8 (13,8)	
55 - 65	10 (100)	0 (00,0)	
Total	362	72	

1.4 Situation de famille

Tableau 7 : Répartition des donneurs de sang selon la situation de famille, CHU de Sétif, 2014 - 2018

Situation de famille	FA	%
Célibataire	173	39,9
Marié	257	59,2
Veuf	1	0,2
Divorcé	3	0,7
Total	434	100

1.5 Situation de famille en fonction de l'âge et du sexe

Tableau 8 : Répartition des donneurs de sang selon la situation de famille en fonction de l'âge et du sexe, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Âge (ans)	Non marié	Marié	P
	FA (%)	FA (%)	
18 - 25	82 (88,2)	11 (11,8)	$p < 0,0001$
25 - 35	75 (49,0)	78 (51,0)	
35 - 45	16 (13,3)	104 (86,7)	
45 - 55	4 (6,9)	54 (93,1)	
55 - 65	0 (0,0)	10 (100)	
Sexe			
Masculin	133 (36,7)	229 (63,3)	$p < 0,0001$
Féminin	44 (61,1)	28 (38,9)	
Total	362	72	

1.6 Nombre d'enfants

Tableau 9 : Répartition des donneurs de sang selon le nombre d'enfants, CHU de Sétif, 2014 – 2108.

Nombre d'enfants	FA	%
0	25	9,7
1 à 3	189	73,5
Plus de 3	43	16,7
Total	257	100

1.7 Nombre d'enfants et âge.

Tableau 10 : Répartition des donneurs de sang selon le nombre d'enfants et l'âge, CHU de Sétif, 2014 -2018

Âge (ans)	0	1 à 3	Plus de 3	<i>P</i>
	FA (%)	FA (%)	FA (%)	
18 - 25	4 (36,4)	7 (63,6)	0 (00,0)	
25 - 35	15 (19,2)	63 (80,8)	0 (00,0)	
35 - 45	4 (03,8)	83 (79,8)	17 (16,3)	P < 0,0001
45 - 55	2 (03,7)	34 (63,0)	18 (33,3)	
55 - 65	0 (00,0)	2 (20,0)	8 (80,0)	
Total	25	189	43	

Cent pour cent des donneurs âgés de moins de 35 ans ont moins de 3 enfants.

1.8 Niveau d'instruction

Tableau 11 : Répartition des donneurs de sang selon le niveau d'instruction, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Niveau d'instruction	FA	%
Aucune instruction	1	0,2
Primaire	17	3,9
Moyen	107	24,7
Secondaire	185	42,6
Universitaire	124	28,6
Total	434	100

1.9 Niveau d'instruction et sexe

Tableau 12 : Répartition des donneurs de sang selon le niveau d'instruction et sexe, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Niveau d'instruction	Masculin	Féminin	P
	FA (%)	FA (%)	
Aucune instruction	0 (00,0)	1 (01,4)	$p < 1p.1000$
Primaire	12 (03,3)	5 (06,9)	
Moyen	94 (26,0)	13 (06,9)	
Secondaire	165 (46,0)	20 (27,8)	
Universitaire	12 (05,1)	33 (45,8)	
Total	362	72	

1.10 Profession

Tableau 13 : Répartition des donneurs de sang selon la profession, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Profession	FA	%
Indépendant	44	10,1
Cadre supérieur	16	3,7
Cadre moyen	186	42,9
Ouvrier	82	18,9
Manœuvre	27	6,2
Inactif	79	18,2
Total	434	100

1.11 Profession et sexe

Tableau 14 : Répartition des donneurs de sang selon la profession et le sexe, CHU de Sétif, 2014 - 2108.

Profession	Masculin	Féminin	P
	FA (%)	FA (%)	
Indépendant	37 (84,1)	7 (15,9)	<i>p</i> < 1p.1000
Cadre supérieur	15 (93,8)	1 (06,2)	
Cadre moyen	168 (90,3)	18 (09,7)	
Ouvrier	82 (100)	0 (00,0)	
Manœuvre	27 (100)	0 (00,0)	
Inactif	33 (41,8)	46 (58,2)	
Total	362	72	

1.12 Type d'habitat

Tableau 15 : Répartition des donneurs de sang selon la zone géographique, le type de résidence et le nombre de pièces, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Zone géographique	FA	%
Urbaine	384	88,5
Rurale	50	11,5
Type de résidence		
Villa	34	7,8
Appartement	139	32,0
Maison simple	218	50,2
Ferme	43	9,9
Nombre de pièces		
1	20	4,6
2 à 3	303	69,8
Plus de 3	111	25,6
Total	434	100

1.13 Sources d’approvisionnement en eau et réseau d’évacuation des eaux usées

Tableau 16 : Répartition des donneurs de sang selon la présence ou non d’un réseau d’alimentation en eau potable, la disponibilité d’un réseau d’évacuation des eaux usées, l’existence d’un puits/forage, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Réseau d’approvisionnement en eau potable	FA	%
Non	14	3,2
Oui	420	96,8
Réseau d’évacuation des eaux usées		
Non	22	5,1
Oui	412	94,9
Puits / Forage		
Pas de puits /Forage	392	90,3
Puits non traité	9	2,1
Puits traité	33	7,6
Total	434	100

1.14 La taille des ménages

Tableau 17 : Répartition donneurs de sang selon la taille des ménages, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Taille des ménages	FA	%
Réduite (2 à 4)	117	27,0
Moyenne (5 à 8)	287	66,1
Large (9 et plus)	30	6,9
Total	434	100

Le minimum de personnes vivant sous le même toit est de 2, le maximum est de 18 personnes.

1.15 Notion de voyage

Tableau 18 : Répartition donneurs de sang selon la notion de voyage, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Notion de voyage	FA	%
Non	287	66,1
Oui	147	33,9
Total	434	100

La notion de voyage vers un ou plusieurs pays est retrouvée dans 34 % des cas, les pays visités étaient essentiellement la Tunisie, l'Arabie saoudite et la France.

1.16 Notion de voyage et zone géographique

Tableau 19 : Répartition donneurs de sang selon la notion de voyage et zone géographique, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Notion de voyage	Urbain	Rural	P
	FA (%)	FA (%)	
Non	246 (85,7)	41 (14,3)	<i>P</i> = 0 ,012
Oui	138 (39,9)	9 (6,1)	
Total	384	50	

1.17 Le contact avec une personne ictérique

Tableau 20 : Répartition des donneurs de sang selon le contact avec une personne ictérique, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Contact avec une personne ictérique	FA	%
Pas de contact	392	90,3
Ictère	35	8,1
Hépatite virale A	7	1,6
Total	434	100

Parmi les donneurs de ce groupe, 35 ont eu un contact dans leur entourage proche (famille voisin ou amis) avec une personne ayant eu un antécédent d'ictère, et seulement 7 ont eu un contact avec une personne ayant eu une HVA documentée.

1.18 Le contact avec les animaux

1.18.1 Le contact avec les animaux de compagnie

Tableau 21 : Répartition des donneurs de sang selon le contact avec les animaux de compagnie, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Contacts avec les animaux de compagnie	FA	%
Oui	115	26,5
Type d'animaux de compagnie		
Chats	75	49,7
Chiens	45	29,8
Oiseaux	31	20,5

Les donneurs rapportent un, deux voire trois types de contacts.

1.18.2 Le contact avec les animaux de ferme

Tableau 22 : Répartition des donneurs de sang selon le contact avec les animaux de ferme, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Contacts avec les animaux de ferme	FA	%
Oui	70	16,1
Le type d'animaux de ferme		
Poulets	20	23,8
Vaches	12	14,3
Moutons	9	10,7
Chevaux	5	6
Plusieurs types	36	42,9

La majorité des donneurs (43 %) avait eu des contacts avec plusieurs types d'animaux de fermes.

1.18.3 Animaux de ferme et zone géographique

Tableau 23 : Répartition de des donneurs de sang selon le contact avec les animaux de ferme et la zone géographique, CHU de Sétif, 2014 - 2108.

Animaux de ferme	Urbain	Rural	p
	FA (%)	FA (%)	
Non	328 (85,4)	36 (72)	p = 0,015
Oui	56 (14,6)	14 (28)	
Total	384	50	

1.18.4 Le contact avec le gibier

Tableau 24 : Répartition des donneurs de sang selon le contact avec le gibier, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Contacts avec le gibier	FA	%
Non	392	90,3
Oui	42	9,7
Type de gibier		
Gibier à plume	40	58,8
Lièvre	22	32,4
Sanglier	4	5,9
Autres	2	2,9

Dix pour cent des donneurs exercent une activité de chasse, au cours de laquelle ils peuvent être amenés à tuer, ramasser, éviscérer ou consommer du gibier. Ce dernier a été représenté par le gibier à plume chez 40 cas (29 perdrix, 11 cailles), le lièvre chez 22 cas, le sanglier chez 4 cas, et dans un cas un canard et un autre un renard. Le nombre de contact par type de gibier supérieur au nombre total de contact s'explique par le fait qu'un donneur peut avoir été en contact avec deux voire trois gibiers différents.

1.18.4.1 Contact avec le gibier et âge

Tableau 25 : Répartition des donneurs de sang selon le contact avec le gibier et l'âge, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Âge (ans)	Oui	Non	<i>P</i>
	FA (%)	FA (%)	
18 - 25	90 (22,8)	3 (07,5)	<i>P</i> = 0,019
25 - 35	141 (36,1)	12 (27,5)	
35 - 45	105 (26,9)	15 (35,0)	
45 - 55	47 (11,9)	11 (27,5)	
55 - 65	9 (02,3)	1 (02,5)	
Total	394	40	

La catégorie d'âge qui exerce plus d'activité de chasse est la plus jeune entre 18 et 45 ans.

1.18.4.2 Contacts avec le gibier et zone géographique, profession et niveau d'instruction

Tableau 26 : Répartition des donneurs de sang selon le contact avec le gibier et zone géographique, profession, niveau d'instruction, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Zone géographique	Oui	Non	P
	FA (%)	FA (%)	
Urbaine	40 (95,2)	344 (87,8)	DNS
Rurale	2(04,8)	48 (12,2)	
Profession			
Indépendant	2(04,8)	42(10,7)	DNS
Cadre supérieur	2(04,8)	14(03,6)	
Cadre moyen	23(54,8)	163(41,6)	
Ouvrier	8(19,0)	74(18,9)	
Manœuvre	3 (07,1)	24(06,1)	
Inactif	4 (09,5)	75(19,1)	
Niveau d'instruction			
Aucune instruction	1(00,3)	0(00,0)	DNS
Primaire	15(03,8)	2(04,8)	
Moyen	98(25,0)	9(21,4)	
Secondaire	169(43,1)	1(38,1)	
Universitaire	109(27,8)	15(35,7)	
Total	392(100)	42(100)	

1.18.5 Le contact avec les rats

Tableau 27 : Répartition des donneurs de sang selon le contact avec les rats au CHU de Sétif, 2014 – 2018.

Contacts avec les rats	FA	%
Non	393	90.6
Oui	41	9.4
Total	434	100

Parmi les donneurs, 9,4 % ont eu un ou plusieurs contacts avec des rats dans le cadre de leur profession ou dans l'entourage.

1.18.5.1 Contact avec les rats et sexe

Tableau 28 : Répartition des donneurs de sang selon le contact avec les rats et sexe au CHU de Sétif, 2014 – 2018.

Contacts avec les rats	Masculin	Féminin	<i>P</i>
	FA(%)	FA(%)	
Non	323 (82,2)	70 (17,8)	<i>P</i> = 0,034
Oui	39 (95,1)	2 (4,9)	
Total	362	72	

Seulement deux femmes parmi les participantes ont déclaré un contact précédent avec les rats.

1.18.5.2 Contacts avec les rats et autres caractéristiques sociodémographiques

Tableau 29 : Répartition des donneurs de sang selon le contact avec les rats et âge, zone géographique, type de résidence, profession, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Zone géographique	Oui	Non	P
	FA (%)	FA (%)	
Urbaine	35 (09,1)	349 (90,9)	DNS
Rurale	6 (12,0)	44 (88,0)	
Age (ans)			
18 - 25	6 (14,6)	87 (22,1)	DNS
25 - 35	10 (24,4)	143 (36,4)	
35 - 45	14 (34,1)	106 (27,0)	
45 - 55	10 (24,4)	48 (12,2)	
55 - 65	1 (02,4)	9 (02,3)	
Type de résidence			
Villa	2 (04,9)	32 (08,1)	DNS
Appartement	13 (31,7)	126 (32,1)	
Maison simple	19 (46,3)	199 (50,6)	
Ferme	7 (17,0)	36 (09,2)	
Profession			
Indépendant	4(09,8)	40 (10,2)	DNS
Cadre supérieur	1(02,4)	15 (03,8)	
Cadre moyen	20 (02,4)	166 (03,8)	
Ouvrier	7 (17,1)	75 (19,1)	
Manœuvre	3 (07,3)	24 (06,1)	
Inactif	6 (14,6)	73 (18,6)	
Total	41(100)	393(100)	

1.19 Le contact avec de l'eau suspecte

1.19.1 La consommation d'eau

Tableau 30 : Répartition des donneurs de sang selon les sources d'approvisionnement en eau potable, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Consommation d'eau	FA	%
Eau de robinet	112	25,8
Eau de puits	261	60,1
Eau minérale	61	14,1
Total	434	100

1.19.2 L'existence de réservoir, bache à eau et puits dans les maisons.

Tableau 31 : Répartition des donneurs de sang selon l'existence de réservoir, bache à eau et puits dans les maisons, au CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Réservoir, bache à eau et puits	FA	%
Réservoir	318	73,3
Bache à eau	45	10,4
Puits	42	9,7
Traitement du puits		
Non	9	21,5
Oui	33	78,5

1.19.3 L'exposition à l'eau suspecte

Tableau 32 : Répartition des donneurs de sang selon l'exposition à l'eau suspecte, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Exposition à l'eau suspecte	FA	%
Non	264	60,8
Oui	170	39,2
Type d'exposition		
Retenues collinaires	50	19,2
Les égouts	146	56,2
Les rivières	64	24,6

Les donneurs rapportent un ou plusieurs types d'exposition.

1.20 L'exposition alimentaire

Tableau 33 : Répartition des donneurs de sang selon l'exposition alimentaire, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Exposition alimentaire	FA	%
Marché	346	79,7
Jardin potager	88	20,3
Type d'arrosage		
Eau de robinet	14	16
Eau de puits	74	84

Près de 80 % des donneurs consommaient des légumes et fruits achetés du marché, cependant dans 20 % des cas ils consommaient de leur propre jardin potager dont l'arrosage était basé essentiellement sur l'eau de puits (84%).

1.21 Le niveau d'hygiène

1.21.1 Le lavage des mains avant les repas

Tableau 34 : Répartition des donneurs de sang selon le lavage des mains avant les repas, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Lavage des mains avant les repas	FA	(%)
Occasionnel	67	15,4
Permanent sans savon	232	53,5
Permanent avec savon	135	31,1
Total	434	100

Seulement un tiers des donneurs se lavent les mains d'une façon permanente et avec savon avant les repas, la majorité (53,5%) n'utilisent pas le savon, et jusqu'à 15% ne se lavent qu'occasionnellement.

1.21.2 Le lavage des mains après être allé aux toilettes

Tableau 35 : Répartition des donneurs de sang selon le lavage des mains après être allé aux toilettes, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

lavage des mains après être allé aux toilettes	FA	%
Occasionnel	23	5,3
Permanent sans savon	35	8,1
Permanent avec savon	376	86,6
Total	434	100

1.21.3 Lavage des mains et sexe

Tableau 36 : Répartition des donneurs de sang selon le lavage des mains et le sexe, CHU de Sétif, 2014 -2018.

Lavage des mains	Masculin	Féminin	P
	FA (%)	FA (%)	
Lavage des mains avant les repas			
Occasionnel	66 (18,2)	1 (1,4)	
Permanent sans savon	200 (55,2)	32 (44,4)	p < 1p.1000
Permanent avec savon	96 (26,5)	39 (54,2)	
Lavage des mains après être allé aux toilettes			
Occasionnel	23 (6,4)	0 (0,0)	
Permanent sans savon	33 (9,1)	2 (2,8)	p < 1p.100
Permanent avec savon	306 (84,5)	70 (97,2)	

Nous avons remarqué que le niveau d'hygiène était plus élevé chez les femmes par rapport aux hommes avec une différence statistiquement significative.

1.21.3 L'utilisation de l'eau de javel pour laver les crudités

Tableau 37 : Répartition des donneurs de sang selon l'utilisation de l'eau de javel pour laver les crudités, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

L'utilisation de l'eau de javel pour laver les crudités	FA	%
Non	329	75,8
Oui	105	24,2
Total	434	100

1.21.3.1 L'utilisation de l'eau de javel pour laver les crudités et zone géographique

Tableau 38 : Répartition des donneurs de sang selon l'utilisation de l'eau de javel pour laver les crudités et zone géographique, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

L'utilisation de l'eau de javel pour laver les crudités	Urbaine	Rurale	<i>P</i>
	FA (%)	FA (%)	
Non	284 (86,3)	45 (13,7)	<i>p</i> = 0,013
Oui	100 (95,2)	5 (04,8)	
Total	384	50	

2. Résultats sérologiques

2.1 Séroprévalence

Parmi 434 sérums testés, 74 sont positifs pour les IgG anti VHE, soit un taux de prévalence de 17,05 % (IC à 95% de [13 -21]). Tous les prélèvements sont négatifs pour les IgM anti VHE, sauf sept sérums qui sont faiblement positifs, la recherche de l'ARN viral par RT PCR est négative (Laboratoire de virologie, centre national de référence, Toulouse, France)

Tableau 39 : Séroprévalence des donneurs de sang selon la zone géographique et la commune de résidence, CHU de Sétif, 2014 – 2018.

Zone géographique	IgG Négatives	IgG Positives	P
	FA (%)	FA (%)	
Hors Sétif	125 (81,2)	29 (18,8)	DNS
Sétif	235 (83,9)	45 (16,1)	
Commune de résidence			
Urbaine	320 (83,3)	64 (16,7)	DNS
Rurale	40 (80,0)	10 (20,0)	
Total	360	74	

2.2 Séroprévalence et caractéristiques socio-économiques

2.2.1 Âge

Tableau 40 : Séroprévalence des donneurs de sang en fonction de l'âge, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Âge (ans)	IgG Négatives	IgG Positives	Total	P	OR IC 95 %	
	FA (%)	FA (%)				
18 - 25	88 (94,6)	5 (05,4)	93		0,224	(0,088 - 0,573)
25 - 35	143 (93,5)	10 (06,5)	153		0,237	(0,118 - 0,477)
35 - 45	90 (75,0)	30 (25,0)	120	$p < 1p.1000$	2,045	(1,214 - 3,447)
45 - 55	34 (58,6)	24 (41,4)	58		4,602	(2,522 - 8,398)
55 - 65	5 (50,0)	5 (50,0)	10		5,145	(1,450 - 18,250)
Total	360	74	434			

L'analyse en régression uni variée retrouve que la probabilité d'être séropositif est multipliée par deux pour la tranche d'âge «35 à 45», alors que ce risque est quatre et cinq fois plus élevé pour les tranches «45 à 55» et «55 à 65» respectivement.

2.2.2 Séroprévalence et sexe

Tableau 41 : Séroprévalence des donneurs de sang en fonction du sexe, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Sexe	IgG Négatives	IgG Positives	Total	P
	FA(%)	FA(%)		
Masculin	297 (82,0)	65 (18,0)	362	$p = 0,261$
Féminin	63 (87,5)	9 (12,5)	72	
Total	360	74	434	

2.2.3 Situation de famille

Tableau 42 : Séroprévalence des donneurs de sang en fonction de la situation de famille, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Situation de famille	IgG Négatives	IgG Positives	Total	OR IC 95 %	P
	FA (%)	FA (%)			
Non marié	163 (92,1)	14 (07,9)	177	3,546 (1,912 - 6 ,576)	$p < 1p.1000$
Marié	197 (76,7)	60 (23,3)	257		
Total	360	74	434		

Nous avons constaté une différence statistiquement significative de la séroprévalence entre le groupe des donneurs mariés (23,3%) et des non mariés (7,9%) avec un risque de trois fois et demie de séropositivité.

2.2.4 Nombre d'enfants

Tableau 43 : Séroprévalence des donneurs de sang en fonction du nombre d'enfants, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Nombre d'enfants	IgG Négatives	IgG Positives	Total	OR IC 95 %	P
	FA (%)	FA (%)			
0	178 (92,2)	15 (07,8)	193	3,015 (1,519-5,983)	$p < 1p.1000$
1 à 3	154 (77,8)	44 (22,2)	198		
Plus de 3	28 (65,1)	15 (34,9)	43		
Total	360	74	434		

La probabilité de séropositivité augmente significativement avec le nombre d'enfants.

En régression univariée, la probabilité de séropositivité est multipliée par trois pour les donneurs qui ont un enfant ou plus.

2.2.5 Relation nombre d'enfant, état matrimonial avec l'âge

Tableau 44 : Séroprévalence des donneurs de sang selon le nombre d'enfants et l'état matrimonial après ajustement avec l'âge, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

		IgG Négatives	IgG Positives	χ^2 M-H
		FA (%)	FA (%)	
Etat matrimonial				
Moins 35 ans	Non mariés	147 (93,6)	10 (6,4)	χ^2 M-H = 0,056 P = 0,813
	Mariés	84 (94,4)	5 (5,6)	
Plus 35 ans	Non mariés	16 (80,0)	4 (20,0)	χ^2 M-H = 1,347 P = 0,246
	Mariés	113 (67,3)	55 (32,7)	
Nombre d'enfants				
Moins 35 ans	Moins 3 enfants	231 (93,9)	15 (6,1)	-
	Plus 3 enfants	0 (0,0)	0 (0,0)	
Plus 35 ans	Moins 3 enfants	101 (69,7)	44 (30,3)	χ^2 M-H = 0,317 P = 0,573
	Plus 3 enfants	28 (65,1)	15 (34,9)	

Après contrôle de l'effet de l'âge par la technique d'ajustement, la relation de la séroprévalence avec l'état matrimonial et le nombre d'enfant a disparu ($p > 0,05$), en effet la proportion des donneurs séropositifs mariés et le nombre de leurs enfants augmentent parallèlement avec l'âge, cette proportion est plus élevée chez les plus de 35 ans versus les moins de 35 ans.

2.2.6 Niveau d'instruction

Tableau 45 : Séroprévalence des donneurs de sang selon le niveau d'instruction, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Niveau d'instruction	IgG Négatives	IgG Positives	Total	P
	FA (%)	FA (%)		
Aucune instruction	1 (100)	0 (00,0)	1	
Primaire	12 (70,6)	5 (29,4)	17	
Moyen	90 (84,1)	17 (15,9)	107	DNS
Secondaire	157 (84,9)	28 (15,1)	185	
Universitaire	100 (80,6)	24 (19,4)	124	
Total	360	74	434	

On a remarqué que le taux le plus élevé de séropositivité est observé chez les donneurs de niveau primaire (29,4%), et qu'un taux nul est noté chez ceux qui n'avaient bénéficié d'aucune instruction officielle, cette différence n'est cependant pas significative, et est en rapport avec le faible effectif de ces deux classes.

2.2.7 Profession

Tableau 46 : Séroprévalence des donneurs de sang selon la profession, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Profession	IgG Négatives	IgG Positives	Total	P
	FA (%)	FA (%)		
Indépendant	36 (81,8)	8 (18,2)	44	DNS
Cadre supérieur	12 (75,0)	4 (25,0)	16	
Cadre moyen	155 (83,3)	31 (16,7)	186	
Ouvrier	69 (84,1)	13 (15,9)	82	
Manœuvre	23 (85,2)	4 (14,8)	27	
Inactif	65 (82,3)	14 (17,7)	79	
Total	360	74	434	

2.2.8 Type de résidence

Tableau 47 : Séroprévalence des donneurs de sang selon le type de résidence, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Type de résidence	IgG Négatives	IgG Positives	Total	P
	FA (%)	FA (%)		
Villa	27 (79,4)	7 (20,6)	34	DNS
Appartement	114 (82,0)	25 (18,0)	139	
Maison simple	184 (84,4)	34 (15,6)	218	
Ferme	35 (81,4)	8 (18,6)	43	
Total	360	74	434	

2.2.9 Nombre de pièces

Tableau 48 : Séroprévalence des donneurs de sang selon le nombre de pièces, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Nombre de pièces	IgG Négatives	IgG Positives	Total	P
	FA (%)	FA (%)		
1	14 (70,0)	6 (30,0)	20	
2 à 3	255 (84,2)	48 (15,8)	303	DNS
Plus de 3	91 (82,0)	20 (18,0)	111	
Total	360	74	434	

2.2.10 Réseau d’approvisionnement en eau potable et d’évacuation des eaux usées

Tableau 49 : Séroprévalence des donneurs de sang selon la présence ou non d’un réseau d’approvisionnement en eau potable et d’évacuation des eaux usées, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

	IgG Négatives	IgG Positives	Total	P
	FA (%)	FA (%)		
Réseau d’AEP				
Non	11 (78,6)	3 (21,4)	14	DNS
Oui	349 (83,1)	71 (16,9)	420	
Réseau d’EAU				
Non	19 (86,4)	3 (13,6)	22	DNS
Oui	341 (82,8)	71 (17,2)	412	

2.2.11 L'existence d'un puits

Tableau 50 : Séroprévalence des donneurs de sang selon l'existence d'un puits, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Existence d'un puits	IgG négatives	IgG positives	Total	OR IC 95 %	P*
	FA (%)	FA (%)			
Non	320 (81,6)	72 (18,4)	392	0,222 (0,052-0,941)	p = 0, 029
Oui	40 (95,2)	2 (04,8)	42		
Total	360	74	434		

* test de Fisher

On observe une relation statistiquement significative entre l'existence d'un puits et le taux de séropositivité, la proportion est trois fois plus élevée chez les donneurs qui ne possèdent pas de puits dans leurs maisons, avec un risque de séropositivité plus faible chez les donneurs qui en possèdent.

2.2.12 Séroprévalence et taille des ménages

Tableau 51 : Séroprévalence des donneurs de sang selon la taille des ménages, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Taille des ménages	IgG Négatives	IgG Positives	Total	P
	FA (%)	FA (%)		
Réduite (2 à 4)	99 (84,6)	18 (15,4)	117	DNS
Moyenne (5 à 8)	237 (82,6)	50 (17,4)	287	
Large (9 et plus)	24 (80,0)	6 (20,0)	30	
Total	360	74	434	

2.3 Séroprévalence et notion de voyage

Tableau 52 : Séroprévalence des donneurs de sang selon la notion de voyage, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Notion de voyage	IgG Négatives	IgG Positives	Total	P
	FA (%)	FA (%)		
Non	240 (83,6)	47 (16,4)	287	DNS
Oui	120 (81,6)	27 (18,4)	72	
Total	360	74	434	

2.4 Séroprévalence et contact avec une personne ictérique

Tableau 53 : Séroprévalence des donneurs de sang selon le contact avec des personnes aux antécédents d'ictère ou d'hépatite virale A documentée, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Contacts avec une personne ictérique	IgG Négatives	IgG Positives	Total	P
	FA (%)	FA (%)		
Pas de contacts	325 (82,9)	67 (17,1)	392	DNS
Ictère	29 (82,9)	6 (17,1)	35	
HVA	6 (85,7)	1 (14,3)	7	
Total	360	74	434	

2.5 Séroprévalence et contact avec les animaux

2.5.1 Séroprévalence et contact avec les animaux de compagnie

Tableau 54 : Séroprévalence des donneurs de sang selon le contact avec les animaux de compagnie, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Contact avec les animaux de compagnie	IgG Négatives	IgG Positives	Total	P
	FA (%)	FA (%)		
Non	262 (82,1)	57(17,9)	319	DNS
Oui	98 (85,2)	17 (14,8)	115	
Les chats				
Non	298 (83,0)	61(17,0)	359	DNS
Oui	62 (82,7)	13 (17,3)	7	
Les chiens				
Non	324 (83,3)	65 (16,7)	389	DNS
Oui	36 (80,0)	9 (20,0)	45	
Les oiseaux				
Non	332(82,4)	71(17,6)	403	DNS
Oui	28 (90,3)	3 (09,7)	31	
Total	360	74	434	

En cas de contacts fréquents avec des animaux de compagnie, le taux de séroprévalence est de 17,9 %, légèrement plus bas (14,8 %) en l'absence de ce contact. Cette différence est non significative. Les taux sont pratiquement identiques en cas de contact ou non avec les chats, légèrement plus élevés en cas de contact avec les chiens, et deux fois moins élevés en cas de contacts avec les oiseaux, sans que ces différences soient significatives.

2.5.2 Séroprévalence et contact avec les animaux fermes

Tableau 55 : Séroprévalence des donneurs de sang selon le contact avec les animaux de fermes, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Contact avec les animaux fermes	IgG Négatives	IgG Positives	Total	P
	FA (%)	FA (%)		
Contacts				
Non	301 (82,7)	63 (17,3)	364	DNS
Oui	59 (84,3)	11(15,7)	70	
Contacts avec les poulets				
Non	312 (82,5)	66 (17,5)	378	DNS
Oui	48 (85,7)	8 (14,3)	56	
Contacts avec les vaches				
Non	320 (82,9)	66 (17,1)	386	DNS
Oui	40 (83,3)	8 (16,7)	48	
Contacts avec les chèvres				
Non	320 (82,3)	69 (17,7)	389	DNS
Oui	40 (88,9)	5 (11,1)	48	
Contacts avec les chevaux				
Non	323 (82,2)	70 (17,8)	393	DNS
Oui	37 (90,2)	4 (9,8)	41	
Contacts avec le lapin				
Non	326 (82,3)	70 (17,7)	396	DNS
Oui	34 (89,5)	4 (10,5)	38	
Total	360	74	434	

On observe une proportion de séropositivité globale de 15,7 % en cas de contact avec les animaux de ferme, le taux le plus élevé est noté en cas de contact avec les vaches 16,7 % , suivi du contact avec les poulets 14,3 %, les proportions notées pour les chèvres , moutons, chevaux et lapin sont presque identiques. L'ensemble de ces différences ne sont pas statistiquement significatives.

2.5.3 Séroprévalence et contact avec le gibier

Tableau 56 : Séroprévalence des donneurs de sang selon le contact avec le gibier, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Contact avec le gibier	IgG Négatives	IgG Positives	OR IC 95%	P
	FA (%)	FA (%)		
Contacts				
Non	332 (84,7)	60 (15,3)	2,76 (1,37 - 5,56)	<i>p</i> = 0,003
Oui	28 (66,7)	14 (33,3)		
Contacts avec le gibier à plume				
Non	333 (84,5)	61 (15,5)	2,62 (1,28 - 5,37)	<i>p</i> = 0,006
Oui	27 (67,5)	13 (32,5)		
Contacts avec le lièvre				
Non	345 (83,7)	67 (16,3)	2,40 (0,94 - 6,10)	<i>p</i> = 0,05
Oui	15 (68,2)	7 (31,8)		
Contacts avec le sanglier				
Non	358 (83,3)	72 (16,7)	4,97 (0,68 - 35,87)	<i>p</i> = 0,05
Oui	2 (88,9)	2 (11,1)		
Autres				
Non	359 (83,1)	73 (16,9)	4,91 (0,30 - 79,52)	<i>p</i> = 0,214
Oui	1(50,0)	1 (50,0)		

L'analyse du contact avec le gibier en général montre une relation nettement significative avec le taux de séroprévalence avec un risque presque trois fois plus élevé par rapport aux donneurs qui n'ont pas eu ce type de contact.

Les probabilités d'être séropositif sont multipliées par deux et demi et presque trois pour le gibier à plume et le lièvre respectivement, pour le sanglier cette probabilité est multipliée par cinq.

2.5.4 Séroprévalence et contact avec le rat

Tableau 57 : Séroprévalence des donneurs de sang selon le contact avec le rat, CHU de Sétif, 2014 – 2018.

Contact avec le rat	IgG Négatives	IgG Positives	Total	OR IC 95 %	P
	FA (%)	FA (%)			
Non	340 (86,5)	53 (13,5)	393	6,736 (3, 42 -13,26)	$p < 1p.1000$
Oui	20 (48,8)	21 (51,2)	41		
Total	360	74	434		

La notion de contact avec les rats est nettement significative avec un risque d'avoir des Ac anti IgG multiplié presque par sept.

2.6 Séroprévalence et contact avec l'eau suspecte

2.6.1 Séroprévalence et consommation d'eau

Tableau 58 : Séroprévalence des donneurs de sang en fonction du type d'eau consommée, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Consommation d'eau	IgG Négatives	IgG Positives	Total	P
	FA (%)	FA (%)		
Eau de robinet	98 (87,5)	14 (12,5)	112	DNS
Eau de puits	213 (81,6)	48 (18,4)	261	
Eau minérale	49 (80,3)	12 (19,7)	61	
Total	360	74	434	

2.6.2 Séroprévalence et exposition à l'eau suspecte

Tableau 59 : Séroprévalence des donneurs de sang selon l'exposition à l'eau suspecte, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Exposition à l'eau suspecte	IgG négatives	IgG positives	Total	P
	FA (%)	FA (%)		
Pas d'exposition	216 (81,8)	48 (18,2)	264	DNS
Les égouts	120 (82,2)	26 (17,8)	101	
Retenues collinaires	39 (78,0)	11 (22,0)	5	
Les rivières	53 (82,8)	11 (17,2)	19	
Total	360	74	434	

2.7 Séroprévalence et exposition alimentaire

Tableau 60 : Séroprévalence des donneurs de sang en fonction de l'exposition alimentaire, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Exposition alimentaire	IgG Négatives	IgG Positives	Total	P
	FA (%)	FA (%)		
Marché	284 (82,1)	62 (17,9)	346	DNS
Jardin potager	76 (86,4)	12 (13,6)	88	
Type d'arrosage				
Eau de robinet	11 (78,6)	3 (21,4)	14	DNS
Eau de puits	65 (87,8)	9 (12,2)	74	
Total	360	74	434	

2.8 Séroprévalence et niveau d'hygiène

Tableau 61 : Séroprévalence des donneurs de sang en fonction du niveau d'hygiène, CHU de Sétif, 2014 - 2018.

Niveau d'hygiène	IgG Négatives	IgG Positives	Total	P
	FA (%)	FA (%)		
Lavage des mains avant les repas				
Occasionnel	55 (82,1)	12 (17,9)	67	DNS
Permanent sans savon	194 (83,6)	38 (16,4)	232	
Permanent avec savon	111 (82,2)	24 (17,8)	135	
Lavage des mains après être allé aux toilettes				
Occasionnel	18 (78,3)	5 (21,7)	23	DNS
Permanent sans savon	31 (88,6)	4 (11,4)	35	
Permanent avec savon	311 (82,7)	65 (17,3)	376	
L'utilisation de l'eau de javel pour laver les crudités				
Non	277 (84,2)	52 (15,8)	329	DNS
Oui	83 (79,0)	22 (21,0)	105	

On n'a pas noté un lien statistiquement significatif entre les taux de séroprévalences et le lavage des mains que ce soit après les repas ou après être allé aux toilettes, les donneurs qui utilisent l'eau de javel pour laver les crudités ont des taux plus élevés que ceux qui ne l'utilisent pas, mais cette différence n'est pas statistiquement significative.

V DISCUSSION

Les enquêtes de séroprévalence sont d'un grand intérêt pour mesurer la prévalence des hépatites virales dans une population et suivre l'évolution du statut immunitaire dans le temps et selon l'âge [178].

Afin d'évaluer la circulation du VHE dans le monde, des enquêtes de séroprévalence ont été conduites dans de nombreux pays, au début des années 1990, c'est-à-dire peu de temps après la caractérisation du virus, et cela surtout parmi les populations de donneurs de sang pour évaluer le risque transfusionnel de ce nouveau virus. Il a été déterminé que le taux de séroprévalence était lié à l'âge, au niveau d'endémicité et à certains facteurs d'exposition[179].

En Algérie les premiers travaux qui ont été publiés dans les années 1980 sont ceux de Belabbes [21] et de Nouasria [22] et qui ont clairement établi l'existence de formes épidémiques d'hépatites NANB d'origine hydrique. Peu après, Tebbal a investigué la dernière épidémie entérique non A, rapportée à Tanfdour en 1986, et dont l'origine virale E a été rétrospectivement confirmée [61]. Coursaget, virologue français, a identifié le VHE comme agent causal de l'épidémie de Mostaganem.

Actuellement, des données précises sur la séroprévalence de l'hépatite E, dans la population générale ou spécifique, en Algérie et à Sétif sont inexistantes. En dehors des travaux sus cités, aucune étude sur le VHE n'a été publiée.

Par conséquent, une enquête de séroprévalence du VHE dans notre région était une nécessité afin d'éclairer la situation locale actuelle, permettant ainsi d'établir le point de départ pour de futures études complémentaires sur l'épidémiologie locale du VHE.

Dans cette étude, nous avons estimé la prévalence de l'hépatite E sur un échantillon représentatif de donneurs de sang dans le CSW de la ville de Sétif, en utilisant des techniques ELISA validées et hautement sensibles, et nous avons recherché son association éventuelle avec plusieurs facteurs de risque.

1. Caractéristiques de la population d'étude

Étant donné que notre population d'étude est représentée par les donneurs de sang, elle est majoritairement constituée de sujets jeunes (57 % ont moins de 35 ans, avec une moyenne d'âge de 35 ans) avec une forte prédominance du sexe masculin (83 %, 5 hommes pour une femme). Cette répartition est superposable à celle de la population cible du centre de la transfusion sanguine de la wilaya de Sétif.

Sur le plan socio-économique, 88 % des donneurs de l'échantillon vivent dans des zones urbaines dont 65 % résident dans la commune de Sétif. 71 % ont un niveau d'étude supérieure ou secondaire et 43 % sont des cadres moyens. 50 % des donneurs habitent dans des maisons simples avec une taille moyenne des ménages (5 à 8) de 65 % en milieu urbain et de 76 % en milieu rural.

Le type d'eau fréquemment consommée est dans 60 % des cas de l'eau de puits, que ce soit en milieu rural ou urbain, et ceci malgré le raccordement aux réseaux d'eau potable noté dans 97 % des cas.

Chez cette population d'étude, des contacts fréquents avec différents types d'animaux sont notés, dans 26 % des cas il s'agit d'animaux de compagnie, en majorité des chiens. 16 % des contacts sont notés avec des animaux de ferme. Par ailleurs 10 % des donneurs exercent une activité régulière de chasse les exposant aux différents types de contacts répétés avec le gibier à plume notamment.

Près de 80 % des donneurs consomment des légumes et fruits achetés du marché, cependant dans 20 % des cas ils consomment de leur propre jardin potager dont l'arrosage est basé essentiellement sur l'eau de puits (84%).

L'appréciation du niveau d'hygiène par un interrogatoire non contrôlé est insuffisante. Cependant, on note que les donneurs de notre échantillon se lavent les mains avec ou sans savon régulièrement après être allé aux toilettes dans 95 %, et avant les repas dans 85 % des cas. Le niveau d'hygiène est plus élevé chez les femmes par rapport aux hommes avec une différence statistiquement significative.

2. Séroprévalence

Dans notre étude, la prévalence des anticorps de type IgG anti-VHE est de 17,05 % (74/434) avec un IC à 95 % de [13 - 21]. Cette prévalence était inattendue, puisque aucune épidémie n'a été rapportée à Sétif depuis 1967, ceci suggère que malgré l'absence de telle épidémie depuis plus de 40 ans, le VHE circule dans notre population plutôt sous forme de cas sporadiques.

En analyse univariée, les facteurs significativement associés à la positivité des Ac anti-VHE sont l'âge des donneurs, leur état matrimonial, le nombre d'enfants, l'existence d'un puits dans la maison, la notion de contact avec les rats et la notion de contact avec un ou plusieurs espèces gibiers.

L'état matrimonial et le nombre des enfants sont des facteurs de confusion, leur relation avec la séroprévalence est redevenue non significative après leurs ajustements avec l'âge. En effet, la proportion des donneurs séropositifs mariés et le nombre de leurs enfants augmentent parallèlement avec l'âge.

Par ailleurs, aucune différence significative dans la prévalence des IgG anti-VHE n'a été observée avec l'origine géographique, le sexe, le type d'habitat, le nombre de personnes par ménage, les antécédents familiaux d'hépatite, ni aussi avec la notion de voyage, le type d'eau ou d'alimentation consommée et le niveau d'hygiène.

Les données de séroprévalence des IgG anti-VHE représentent un marqueur d'exposition antérieure au virus. Cependant, le type de population enquêtée et la grande variation de sensibilité et de spécificité des tests utilisés rendent la comparaison difficile avec les études séroépidémiologiques réalisées à l'échelle internationale.

Nos résultats seront comparés essentiellement avec ceux obtenus des études de séroprévalences qui ont été réalisées chez les donneurs de sang à travers le monde.

- Dans la région MENA, notre prévalence figure parmi les taux les plus élevés rapportés dans les pays endémiques de cette région.
- Au Maroc, en 2004, Aamoum et al ont retrouvé un taux de positivité de 8 % à Casablanca chez 200 donneurs de sang, une augmentation de la séroprévalence avec l'âge a été constatée [115].
- En Tunisie, une étude a été menée par Neffati et al en 2012, chez 687 donneurs de sang, et 202 patients hospitalisés pour une hépatite aiguë, la séroprévalence chez les donneurs de sang était relativement faible (5,4%), et augmentait significativement avec l'âge, de 2,2 % chez les sujets âgés de moins de 30 ans à 8 % chez les plus âgés [180].

L'écart observé entre nos taux et ceux du Maroc et de la Tunisie pourrait être imputable aux kits ELISA utilisés (Globe Diagnostics) qui pourraient sous-estimer les taux de séroprévalence. Ceux utilisés dans notre étude, sont validés récemment comme les meilleurs tests sensibles et spécifiques.

- En Égypte, une étude a été faite en 2009, chez 95 donneurs de sang et 96 patients en hémodialyse qui ont été testés pour les Ac anti-VHE et VHC, la prévalence des IgG anti-VHE était de 45,2 % (43/95) chez les donneurs de sang et de 39,6 % (38/96) chez les patients hémodialysés. Des IgG anti-VHE ont été décelés chez 69,2 % (18/26) et 28,6 % (20/70) des patients hémodialysés positifs et négatifs pour le VHC respectivement [181].
- En Arabie saoudite, à la Mecque, une étude a été réalisée en 2009, sur 900 sérums prélevés dans 4 banques de sang, des IgG anti VHE ont été détectées dans 168 cas (18,7%) et des IgM dans 39 cas (4,3%). Le plus grand nombre d'individus positifs était dans le groupe d'âge «25-35» ans, suivi d'une diminution dans les groupes plus âgés. Ceci est contradictoire avec une autre étude dans laquelle la séroprévalence augmentait de manière significative avec l'âge [118].
- En Iran, en 2008, une étude transversale a été menée auprès de 400 donneurs de sang dans la province du Khuzestan, dans le sud-ouest de l'Iran. La prévalence de l'infection à VHE était de 11,5 % (46/400), un taux plus élevé à 12,7 % a été observé chez les donneurs âgés de plus de 35 ans (18/142), avec une nette prédominance masculine probablement en rapport avec une exposition masculine plus fréquente aux sources de contamination [119].

En 2012, Ramezani a rapporté que sur 530 échantillons de donneurs de sang, des Ac anti-VHE ont été détectés dans 76 sérums (14,3%). Bien que la prévalence la plus élevée était notée dans le groupe d'âge «31-50» ans, il n'y avait pas de différence statistique entre les différents groupes ni entre les deux sexes [182].

- Au Qatar, 5 854 dons de sang fournis entre juin 2013 et juin 2016 ont été testés, la séroprévalence était de 20,7 %, une association significative a été détectée avec l'âge expliquée éventuellement par une exposition répétée des sujets vivant dans ce pays hyper endémique [183].

➤ Dans les pays d'Afrique on a noté deux études chez les donneurs de sang :

- Au Burkina Faso, sur un échantillon de 178 donneurs de sang en 2010, des IgG anti-VHE ont été retrouvées dans 19,1 %, sans aucune différence significative entre les deux sexes [184].

- Au Ghana, où le VHE est endémique du fait des mauvaises conditions sanitaires et la fréquence des inondations, en 2012 des échantillons provenant de 239 donneurs de sang ghanéens ont été testés, 14 sérums (5,9 %) étaient positifs en IgM anti-VHE et 11 étaient positifs (4,6 %) en IgG anti-VHE [123].

➤ En Asie :

- Au Japon, dans une enquête nationale sur la prévalence des IgG anti-VHE chez les donneurs de sang, 12 600 échantillons ont été prélevés, 431 (3,4 %) ont été considérés comme positifs pour les IgG anti-VHE, cette prévalence augmentait avec l'âge et était plus élevée chez les hommes [185].

- En Chine, en 2014, cinq régions chinoises ont été testées. Les taux de séroprévalence des IgM et des IgG anti-VHE étaient respectivement de 1,02 % (109/10741) et 27,42 % (2945/10741). La prévalence variait considérablement selon l'âge, le sexe et la région géographique, quatre sérums étaient positifs pour l'ARN du VHE (génotype 4). En 2015 une autre étude a été menée dans les mêmes régions, 21,1 % (172/816) de positifs pour les IgG anti-VHE et 0,5 % (4/816) pour l'IgM anti-VHE. Les taux étaient significativement plus élevés chez les hommes que chez les femmes [122].

• Au Népal, une étude visait à mesurer l'exposition au VHE chez les donneurs de sang népalais au décours de tremblements de terre importants. Des sérums (n=1 845) ont été prélevés chez des donneurs de sang de plusieurs régions, 41,9 % (773/1 845) des donneurs étaient positifs pour les IgG anti-VHE, avec des différences régionales. 3,2 % (54/1 686) étaient positifs pour les IgM anti-VHE et deux donneurs étaient positifs pour l'antigène du VHE. La prévalence des IgG augmentait avec l'âge et le taux le plus élevé (85,7 %) était noté chez les personnes de plus de 55 ans [186].

• En Inde, sur un échantillon de 460 donneurs de sang volontaires de sexe masculin, 22 (4,78%) des donneurs ont été testés positifs pour les IgM anti-VHE, le taux était plus élevé chez les donneurs âgés, bien que les différences n' étaient pas statistiquement significatives [120].

➤ En Amérique du sud:

Une étude a été menée au sud du Brésil en 2014, 300 donneurs de sang ont été testés, des IgG anti-VHE ont été détectés chez 30 (10%), ce taux augmentait significativement avec l'âge, un seul sujet avait des IgM anti VHE [187].

➤ Dans les pays développés, plusieurs études de séroprévalence chez les donneurs de sang ont été rapportées avec des taux très variables. L'utilisation récente du même test ELISA Wantai IgG a permis la classification de ces pays en trois zones d'endémie [85]:

- faible, séroprévalence IgG anti-VHE < 10 % : Écosse 4,7 %, Irlande 5,3 %, Australie 6,0 %, Nouvelle-Zélande 4,0 %.

- intermédiaire, séroprévalence IgG anti-VHE entre 10 - 20 % : Royaume-Uni 12,0 %, Autriche 13,5 %, Espagne 19,9 %, États-Unis 16,0 %.

- élevée, séroprévalence IgG anti-VHE > 20 % : Pays-Bas 27,0 %, France 22,4 %.

Les différences observées, représentent de véritables variations de la prévalence du VHE due à différents types et niveaux d'exposition aux facteurs de risque en particulier zoonotique. Les personnes âgées avaient les taux les plus élevés, suggérant une exposition continue au fil du temps au virus [85].

Notre valeur de séroprévalence se rapproche de celle retrouvée dans la plus part des pays développés à prévalence intermédiaire.

2.1 Séroprévalence et âge

Notre prévalence est étroitement corrélée à l'âge et augmente significativement avec lui ($p < 1p.1000$), profil caractéristique d'un pathogène endémique reflétant une exposition continue au virus.

Elle est de 12 % chez les donneurs de moins de 35 ans, puis la probabilité de séropositivité est multipliée par deux chez ceux âgés entre 35 à 45 ans (25 %), par quatre chez ceux âgés entre 45 et 55 ans (41 %), et par cinq dans la tranche entre 55 et 65 ans (50 %). Les différences retrouvées sont statistiquement significatives entre les différents groupes d'âge ($p < 1p.1000$).

En effet, l'augmentation de la séroprévalence du VHE avec l'âge est une caractéristique épidémiologique de l'hépatite E qu'elle soit d'origine épidémique ou sporadique. D'ailleurs, dans la plupart des populations endémiques pour le VHE, la séroprévalence commence à augmenter à la fin de l'adolescence et atteint un pic à la troisième décennie de la vie [15].

Au cours de la plupart des épidémies rapportées, les taux d'attaques les plus élevés étaient observés entre 15 et 40 ans, tandis que les sujets de plus de 40 ans et les enfants semblaient moins exposés [188]. Cette observation semble paradoxale pour une infection à transmission entérale à laquelle l'exposition est théoriquement identique pour toute la population soumise aux mêmes conditions d'hygiène. Ceci a été expliqué par le fait que l'infection par le VHE soit plus souvent anictérique et passe inaperçue chez les enfants. L'immunité acquise diminue progressivement avec l'âge. Le VHE pourrait également avoir un tropisme sélectif pour les cellules du foie adulte [189].

2.2 Séroprévalence et sexe

Nos résultats indiquent que la séropositivité au VHE est de 18 % chez les hommes, et de 12,5 % chez les femmes, cette différence est statistiquement non significative, ce qui indique l'absence d'une association cohérente de l'infection à VHE avec le genre. Ceci est en rapport soit avec une exposition comparable des deux sexes aux sources du virus ou bien au nombre restreint des participantes à l'étude.

Des résultats similaires ont été rapportés dans des études de séroprévalence dans la population générale qui ont été menées en Tunisie, au Maroc et en Jordanie [114,115,190].

Les autres études ont révélé des résultats contradictoires concernant la corrélation avec le sexe, soit un risque plus élevé pour les hommes ou un risque plus élevé pour les femmes ou aucune différence significative [191].

L'écart entre les deux sexes, lorsqu'il est observé, a été expliqué par des différences d'exposition aux différents facteurs de risque comportementaux, dans le cadre de leurs activités professionnelles et sociales. Lorsque l'exposition est égale, il n'y a pas eu de différences significatives. Cette hypothèse est renforcée par l'absence de différence en fonction du sexe chez l'enfant. Cependant, il existe des preuves que le VHE 1 et 2 affectent les femmes, en particulier les femmes enceintes, plus sévèrement que les hommes [192].

2.3 Séroprévalence et type d'habitat

Les données de cette étude montrent l'absence de différence significative du taux de séroprévalence entre la région urbaine et rurale de la Wilaya. En effet, les conditions sanitaires (l'accès à l'eau potable et le niveau d'assainissement) notées dans notre échantillon, sont proches des normes aussi bien en milieu rural qu'en milieu urbain. En plus les principales différences notées entre les deux régions n'avaient aucune influence sur la probabilité de séropositivité, à savoir le type de résidence, le contact avec les animaux de fermes, la notion de voyage et l'utilisation de l'eau de javel pour laver les crudités.

Le même résultat a été retrouvé par Hannachi dans une étude de séroprévalence chez les femmes enceintes en Tunisie [19]. Aamoum en 2004 au Maroc, a comparé la séropositivité entre deux groupes de donneurs de sang de bas et de haut niveau socio-économique habitant des zones rurales et urbaines respectivement, l'étude statistique n'a pas montré de différence significative entre le premier et le deuxième groupe [115].

Par ailleurs, d'autres études rapportent une différence de la séroprévalence entre les zones rurales et urbaines :

En Tunisie, une autre étude réalisée par Neffati en 2012, rapporte cette différence chez un groupe de donneurs de sang, et il l'a expliqué par le fait que le VHE pourrait avoir été contracté précédemment tout en vivant dans une zone rurale [180].

En Égypte, selon Abdel-Hamid la séroprévalence est plus élevée dans les zones rurales, en rapport avec de mauvaises conditions sanitaires et le bas niveau d'hygiène [181].

Au Gabon, une étude a révélé une prévalence plus élevée de l'hépatite E environ 2 fois en milieu urbain (13,5%) par rapport aux zones rurales (6,4%) [193]. En revanche, en Afrique du Sud, la séroprévalence de l'hépatite E était plus élevée en milieu rural qu'en milieu urbain [194].

En Amérique du nord, en 2002, dans huit États américains, 400 donneurs de sang ont été testés, 18 % étaient positifs. Les personnes qui vivaient dans des zones surpeuplées et situées sous le seuil de pauvreté avaient une prévalence significativement plus faible que celles qui vivaient dans des zones moins surpeuplées et vivaient au-dessus du seuil de pauvreté. Ces résultats suggèrent que l'infection par le VHE pourrait être associée à une richesse relative. Aucune association significative n'a été observée avec un statut socioéconomique bas, la source d'eau ou le niveau d'éducation [95].

2.4 Séroprévalence et risque transfusionnel

Les infections virales demeurent la plus grande menace pour la sécurité transfusionnelle. Elles incluent pour le moment le VHB, le VHC et celui de l'immunodéficience humaine [195].

De manière inattendue, en 2004 le VHE a été reconnu comme un agent infectieux transmissible par transfusion, et qu'il pourrait être un risque pour la sécurité transfusionnelle [196], cette voie de transmission a été documentée dans le monde entier avec des observations annuelles en hausse représentant plus de 2,5 % de toutes les transmissions [107].

Les résultats de notre étude apportent des informations potentiellement intéressantes sur la prévalence du VHE dans le sang à Sétif, une séroprévalence de 17,05 % indique qu'il pourrait y avoir un risque potentiel de transmission sanguine de ce virus, d'autant plus que la plus part de nos donneurs appartiennent à la tranche d'âge jeune « 25 - 45 », avec une séroprévalence de 31,5 %.

Sur les 434 sérums testés, sept prélèvements étaient douteux pour les anticorps de type IgM anti VHE soit un taux de 0,16 % avec recherche de l'ARN VHE par RT-PCR négative. Ceci reste insuffisant pour estimer le risque réel transfusionnel. La réalisation de la RT PCR sur les seuls échantillons IgM douteux pourrait sous-estimer ce risque. En effet, il est très bien documenté que le dépistage des dons infectés par les IgM a une sensibilité plus faible par rapport au dosage virémique par l'amplification de l'acide nucléique [197].

Les donneurs virémiques sont généralement des adultes jeunes, asymptomatiques et par conséquent admissibles au don de sang, ne présentant habituellement pas d' IgM anti-VHE au moment du don, ni même une élévation des aminotransférases [64], les IgM pourraient ne pas atteindre des niveaux détectables aux premiers stades de infection (fenêtre sérologique) où l'ARN culmine habituellement [198]. En outre, les IgM persistent dans le sang environ 10 fois plus longtemps que l'ARN VHE. La coexistence des IgM et de l'ARN VHE est donc de courte durée [85].

Par conséquent, le gold standard du dépistage des donneurs de sang virémiques pour le VHE est la détection de l'ARN par PCR [198].

Le caractère asymptomatique d'une part des donneurs virémiques pour le VHE et la proportion élevée de receveurs de produits sanguins immunodéprimés d'autre part, doivent conduire à définir des mesures destinées à améliorer la sécurité transfusionnelle, d'autant plus que les procédures d'inactivation virale actuelles ne sont pas efficaces sur le VHE [85].

- Dans la région MENA

Le rôle du VHE en tant que menace infectieuse pour la sécurité transfusionnelle a rarement été évalué. La possibilité de transmission par transfusion sanguine reposait principalement sur une évaluation rétrospective chez les receveurs de transfusion, plusieurs transfusés avaient une prévalence significativement plus élevée de marqueurs du VHE (anti-IgM et ARN VHE) par rapport aux contrôles [113].

Par ailleurs, quatre études ont été publiées :

- Dans une étude prospective réalisée en Arabie saoudite, une contamination par le VHE a été confirmée chez 3 parmi 22 patients à risque après une transfusion sanguine. Le VHE a été

retrouvé sur les échantillons des donneurs suspects (ARN VHE positif) et la maladie s'est déclarée après la période d'incubation du VHE [86].

- Une autre étude qui a été menée dans le sud-ouest de l'Iran en 2016, chez 700 donneurs de sang, un taux élevé d'incidence de l'ARN du VHE 1 a été détecté, 7 cas IgM positifs parmi 50 testés positifs pour les IgG anti VHE (12%) [199].

- En Égypte, devant la haute séroprévalence du VHE (jusqu'à 80 % des habitants vivant dans des villages ruraux), une étude a été menée chez 760 donneurs de sang afin de déterminer le risque transfusionnel du VHE, 3 échantillons (0,45%) étaient positifs pour l'IgM du VHE dont deux positifs pour l'ARN VHE, malheureusement, le génotypage n'a pas été effectué [116].

- Plus récemment, une vaste étude (n = 5 854) a été réalisée au Qatar, elle a estimé la séroprévalence des IgG à 20,7 % et celle des IgM à 0,58 %, quatre échantillons étaient positifs pour l'ARN du VHE. Le génotypage n'a pas été réalisé [183].

En résumé, le peu d'études disponibles montre que l'évaluation de la morbidité du VHE chez les donneurs de sang, surtout dans les pays ayant fait l'expérience d'épidémies par le VHE 1 le plus virulent, fait l'objet d'une prospection insuffisante.

Les patients à risque (femmes enceintes, hépatopathie chronique sous-jacente, hémoglobinopathie, les immunodéprimés) souvent polytransfusés, courent un risque plus élevé d'hépatite fulminante et devraient constituer une priorité pour recevoir des composants sanguins négatifs pour ARN VHE.

- Dans les autres pays du monde

La documentation de la transmission sanguine du VHE dans plusieurs pays du monde, notamment le Japon, le Royaume-Uni, la France et le Danemark a suscité plusieurs études de séroprévalences virémiques sur de grands échantillons de donneurs de sang pour estimer le risque transfusionnel.

Au Japon, depuis 2005, tous les donneurs de sang de la région de Hokkaido ont été soumis à un dépistage systématique de l'ARN VHE, 231 donneurs positifs parmi plus de 2,5 millions

de dons ont été détectés et jetés, empêchant autant d'infections à VHE transmises par transfusion [200].

Une étude menée dans le sud-est du Royaume-Uni a permis de détecter 79 donneurs virémiques de VHE. Parmi 43 receveurs de ces produits sanguins contaminés 18 ont été infectés [200].

Aux Pays-Bas, un dépistage virémique portant sur 59 474 dons a révélé un taux de prévalence correspondant à 1/762 dons, ce qui représente le taux le plus élevé en Europe [200].

Un dépistage génomique du VHE chez tous les donneurs de sang a été instauré en Irlande depuis 2016 ainsi qu'au Royaume-Uni et aux Pays-Bas depuis 2017 [200].

En France, l'établissement Français du sang a introduit en 2013 un dépistage génomique du VHE pour les donneurs de plasma destiné à un traitement par solvant-détergent car ce traitement n'inactive pas le VHE. Depuis 2014, un dépistage génomique est réalisé pour une partie du plasma destiné aux personnes à risque d'infection sévère, notamment les immunodéprimés. Des évaluations sont en cours dans les autres pays d'Europe [85].

- **Étude moléculaire**

La présente étude n'a pas permis de déterminer le génotype du VHE circulant, car aucun ARN du VHE n'a été détecté dans les sérums testés. C'est le cas de la plus part des études citées précédemment dans la région MENA où les données de séquençage des génotypes sont limitées. En Algérie, 69 sérums prélevés au cours de l'épidémie de Tandfour ont été testés dans une étude réalisée en France, 23 isolats de VHE ont confirmé que la souche épidémique appartenait au génotype 1 [61].

En Afrique, quelques données sur les génotypes circulants sont disponibles, le VHE 1 semble être le plus répandu en République centrafricaine [201], au Soudan, au Tchad [202], et Namibie [203], Égypte [204], suivi du VHE 2, observé en République centrafricaine [201], au Tchad [202], en Namibie [203]. Le VHE 3 est rare et a été isolé chez un enfant égyptien [205].

Sur la base de ces données, la plupart des infections à VHE en Afrique et en Algérie, sont supposées être causées principalement par le VHE 1 non zoonotique. Cependant, la plupart des données sont anciennes et représentent surtout les formes épidémiques de l'infection. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour identifier l'existence ou l'apparition d'autres géotypes pouvant être responsables des formes sporadiques.

2.5 Séroprévalence et risque zoonotique

Dans notre population d'étude, plusieurs types de contacts avec les animaux sont rapportés, avec les animaux de compagnie dans 26,5 % et une séroprévalence de 15 %, avec les animaux de ferme dans 16 % et une séroprévalence de 16 %, avec du gibier dans 10 % et une séroprévalence de 33 % et avec les rats dans 9,4 % et une séroprévalence de 51 %.

L'analyse statistique a révélé un lien fortement significatif entre la séroprévalence du VHE et le contact avec le gibier ($p = 0,003$), et le contact avec les rats ($p < 1p.1000$). Par ailleurs, ce lien n'est pas significatif pour le contact avec les animaux de compagnie ($p = 0,595$) ni avec les animaux de ferme ($p = 0,745$).

2.5.1 Séroprévalence et contacts avec les rats

Nous avons trouvé une relation statistiquement significative entre la séroprévalence des IgG et la notion de contact avec les rats, soit dans le cadre d'une profession exposante, ou au moment de leur capture et leur ramassage dans ou aux alentours des maisons ($p < 1p.1000$). Cette prévalence a été estimée à 51,2 % (21/41), avec un risque multiplié par 7, un OR = 6,736 [IC 95 % 3, 42 à 13,26].

De plus, on a noté que parmi ces donneurs, 12 % ont été exposés en milieu rural contre 9 % en milieu urbain, sans que cette différence soit significative, plus de 50 % appartiennent à la tranche d'âge «25 - 45» ans, ils sont majoritairement de sexe masculin (95%), plus de 50 % habitent des maisons simples ou des fermes et 32 % habitent dans des appartements.

Dans la ville de Sétif, les différents types de rongeurs dont les rats et les souris connaissent ces dernières années une prolifération dans les cités insalubres. Les nombreux chantiers de construction qui pullulent à travers la ville favorisent cette prolifération en particulier durant la période des grandes chaleurs. En outre, les rats arvicoles se nourrissent en Algérie de

produits végétaux, leur effectif augmente lorsque les conditions sont favorables à la production agricole. Des situations tragiques ont été vécues dans le passé, notamment en 1992 et 2004 où la pullulation a atteint plus de 500.000 ha, touchant plus de 20 Wilaya, notamment celles des hauts plateaux, connues pour leur vocation céréalière, et depuis de nouvelles infestations sont déclarées chaque année par le réseau de surveillance des rongeurs arvicoles en particulier à l'est algérien, les opérations d'appâtage se poursuivent mais avec un taux de réalisation ne dépassant pas les 27,34 % de la superficie globale infestée [206].

Il est admis que les rats peuvent être des réservoirs à de nombreux agents pathogènes zoonotiques. Le VHE du rat a été identifié en 2008 en Allemagne, puis dans plusieurs régions dans le monde avec des taux de séroprévalences variables entre 13 à 90 % [207]. Il est très apparenté au VHE 1 et VHE 7 et a été récemment regroupé dans le genre *Orthohepevirus C* [39,208].

Des études sérologiques ont rapporté la preuve d'une transmission zoonotique du VHE du rat chez l'Homme où des anticorps spécifique anti VHE du rat ont été récemment détectés chez un groupe de travailleurs forestiers en Allemagne [209], et au Viêt Nam [210], suggérant ainsi que les travailleurs forestiers doivent être considérés comme des groupes à risque d'infection par le VHE.

Dans les différentes études de séroprévalences des anticorps anti VHE qui ont été rapportées dans les pays de la région MENA, la notion de contact avec le rat n'a pas été recherchée malgré les données de plusieurs travaux qui incriminent le rat comme une source de contamination animale du VHE.

En France, ce type de contact a été rapporté dans deux études; la première en 2010, dans une étude descriptive des cas autochtones des hépatites E aiguës où le contact avec le rat mort a été noté chez 5 cas parmi 127 (4%) [211]. La deuxième en 2012, dans une autre étude de séroprévalence chez les donneurs de sang, ce contact a été constaté dans 5,2 % (117/2,254) [212]. Dans les deux études cette relation n'était pas significative.

Nos résultats suggèrent que, dans notre région, les rats pourraient constituer une source de contamination par le VHE.

2.5.2 Séroprévalence et contact avec le gibier

En accord avec d'autres études similaires menées dans le monde, nos résultats ont révélé une forte exposition au VHE des donneurs ayant eu un contact direct avec du gibier, 10 % ont déclaré avoir tué, ramassé, éviscéré ou consommé du gibier. La prévalence globale était de 33 % ($p = 0,003$) [IC à 95, 18% - 48%].

L'analyse en régression univariée montre que les donneurs séropositifs qui exercent une activité de chasse ont un facteur de risque 3 fois plus élevé par rapport aux donneurs séropositifs non chasseurs avec un OR = 2,76 [IC 95% 1,37 à 5,56].

Plus de 64 % de ces donneurs séropositifs ont moins de 45 ans, 95 % habitent en milieu urbain, 35 % ont un niveau universitaire, une séroprévalence accrue chez ce groupe jeune de donneurs pourrait constituer une preuve indirecte de la chasse en tant que facteur de risque.

La description des deux premiers cas d'hépatites E aux États-Unis a largement contribué à la pratique de nombreuses enquêtes épidémiologiques auprès de la faune domestique et sauvage afin de définir le réservoir animal et d'évaluer le risque de contamination associé à la consommation d'aliments d'origine animale [213].

Parallèlement plusieurs études de séroprévalence ont été menées dans plusieurs pays chez les professionnels exposés à des animaux infectés, tels que les vétérinaires de porcs, manutentionnaires de porcs, les forestiers, les employés d'abattoir, les bouchers, les chasseurs, et qui ont démontré une plus forte exposition au VHE par rapport aux témoins de la population générale notamment donneurs de sang [95].

Dans les pays développés, le sanglier et le cerf ont été identifiés comme étant les principaux gibiers réservoirs de VHE zoonotiques dans de nombreuses études, alors que très peu de données sont disponibles pour les autres espèces de gibiers sauvages destinées à la consommation humaine.

Dans les pays sous-développés, où l'infection est endémique, les données sur le réservoir animal sont très limitées [214].

En effet, l'Algérie constitue un pays de chasse idéale, elle est caractérisée par la diversité de son climat et de ses écosystèmes, renfermant ainsi d'énormes potentialités de faune sauvage (107 mammifères sauvages, 336 espèces d'oiseaux et 20 000 espèces d'insectes), elle recèle également un fort potentiel cynégétique dont des espèces de gibiers méditerranéens représentés essentiellement par [215] :

- des oiseaux tel que: les caille des blés, les perdrix, le faisan commun, le canard colvert.
- des mammifères : sanglier, lièvre brun, lapin de garenne (*Oryctolagus cuniculus*).

A Sétif, les forêts de Ouled Tebben, Béni-Ouartilane, Babors et Dehamcha abritent une faune très variée, ce patrimoine faunistique est composé essentiellement de gibier sédentaire (perdrix rouge et lièvre) et d'oiseaux migrateurs tels les canards et les cailles, ainsi que des chacals, des renards et des sangliers [216].

Dans notre étude, le gibier rapporté par les donneurs enquêtés est représenté par:

Le gibier à plume dans 59 % des cas (la perdrix 60,4 %, les cailles 39,6%), le lièvre dans 32,5 %, le sanglier dans 6 %, et dans 3 % un canard, et un renard.

- Gibier à plume : la prévalence dans ce groupe est de 32,5 % ($p=0,006$) [IC 95% 1,28 à 5,37], il s'agit essentiellement de la perdrix gabra (*Alectoris Barbara*), un oiseau nord-africain de la famille des *Phasianidae*, et secondairement des cailles de blés, un petit oiseau migrateur.

Récemment plusieurs études ont rapportées que le VHE a été isolé chez plusieurs variétés d'oiseaux sauvages, le VHE 3 a été détecté dans deux griffons de l'Himalaya et le VHE 4 dans une grue couronnée et un faisan argenté dans un zoo en Chine. Des génotypes similaires à ceux trouvés chez les poulets ont été identifiés chez des oiseaux sauvages (en particulier des pigeons, mais aussi les buses, des chouettes et des choucas) en Europe. Aussi, le VHE a été amplifié chez des oiseaux de proie, le faucon crécerelle et faucon roux en Hongrie [67]. Le VHE a été également isolé en Chine chez trois espèces d'oiseaux de compagnie avec une prévalence de 8,31 % [217].

Toutes ces données suggèrent que les oiseaux de compagnie et les oiseaux sauvages jouent un rôle important dans l'épidémiologie du VHE. On n'a pas trouvé des études sur la détection du VHE chez les cailles ou la perdrix. Par ailleurs, les oiseaux migrateurs, peuvent être des

hôtes définitifs ou intermédiaires pour plusieurs agents zoonotiques [218]. L'Algérie est un lieu de passage obligatoire pour bon nombre d'oiseaux migrateurs, qui contribuent à la diffusion sur de longues distances de nombreuses maladies zoonotiques et émergentes. Ainsi, des variants zoonotiques du VHE, pourraient à l'occasion de flux migratoire être véhiculés et introduits dans notre territoire.

Les différentes études de séroprévalence chez les donneurs de sang rapportées précédemment n'ont pas précisé ce type de contact, en dehors des études qui ont été menées dans les pays développés et dont leurs gibiers sont représentés essentiellement par les porcs sauvages et les sangliers.

- Le lièvre : la séroprévalence du VHE dans le groupe ayant eu des contacts avec du lièvre est de 32 % ($p=0,05$), OR =2,40 [IC 95% 0,94 à 6,11].

En Algérie, il existe deux espèces de lièvres qui diffèrent par leur taille, leur couleur et leur mode de vie : le lièvre (*Lepus capensis*), le lièvre des buissons (*Lepus saxatilis*) et une espèce de lapin : le lapin de garenne (*Oryctolagus cuniculus*). Ces lagomorphes font partie de la culture populaire et constituent traditionnellement un gibier de chasse recherché [215].

Les données concernant le lièvre dans le monde sont très limitées, on a noté une seule étude en Allemagne qui a fourni des preuves de la circulation du VHE chez une population de lièvres bruns (2,2 %) et chez le lapin sauvage (37,3%), cette étude a suggéré que ces deux espèces pourraient être un facteur de risque potentiel d'infections zoonotiques et devraient être considéré comme un hôte réservoir important pour le VHE et pourraient infecter d'autres espèces d'animaux sauvages et domestiques et donc participer au maintien du cycle d'infection par le VHE [219].

Les données existantes concernent principalement la présence du VHE chez des lapins d'élevage et sauvages dans plusieurs régions géographiques de Chine, aux États-Unis, et plus récemment en Mongolie. En France, L'ARN VHE a été détecté dans 23 % (47/205) des échantillons de foie de lapin bien que l'espèce hôte n'ait pas été signalée [67].

Par ailleurs, une souche de VHE étroitement liée à des souches humaines a été identifiée chez un lapin de compagnie (*Oryctolagus cuniculus*) en Italie [67], sachant que cette espèce est identique à celle qui existe en Algérie.

- Le sanglier

Dans notre étude, on a enregistré quatre contacts avec le sanglier dont deux sont séropositifs (50%).

Il est admis actuellement que les sangliers avec les porcs sont les plus importants réservoirs de VHE, il s'agit principalement du VHE 3 identifié dans plusieurs régions du monde. Le VHE 4, puis le VHE 5 et le VHE 6 ont été signalés chez des sangliers du Japon [220].

Concernant le porc, ce type de réservoir n'existe pas en Algérie car l'élevage porcin est interdit dans la culture islamique, comme c'est le cas dans la plupart des pays de la région MENA et leurs produits alimentaires ne sont pas commercialisés.

En revanche, dans notre pays les sangliers constituent une espèce pullulante, en particulier dans les régions boisées, pour lesquels plusieurs battues sont organisées périodiquement exposant ainsi les chasseurs à des risques de contamination lors d'un contact direct avec leur sang ou leurs fèces.

Dans la région MENA, aucune étude évaluant le risque de l'infection par le VHE chez les chasseurs n'a été rapportée.

En France, en 2010, dans une étude descriptive des cas autochtones d'hépatites E aiguës, 29 cas (23 %) ont rapporté avoir consommé du gibier. Parmi ces cas, 71 % ont consommé du sanglier, 7 % de la biche ou du cerf, 21 % du chevreuil et 28 % d'autres gibiers (Faisans, lièvres, palombe, bisons, pigeon) [211].

Une étude a été menée au Portugal en 2015. Elle a démontré que la séroprévalence des IgG anti VHE chez des bouchers des abattoirs (30,7%) est plus grande que dans la population générale (19,9%) ($p = 0,008$), ce qui peut confirmer que l'abattage des carcasses pourrait constituer un facteur de risque d'infection par le VHE [220].

Il ressort de notre étude que le contact direct avec le gibier local, ou la consommation de leurs viandes pourraient constituer des moyens potentiels de transmission zoonotique du VHE. Cette hypothèse convient bien avec la richesse et la géographie du réservoir faunique de la région de Sétif.

2.5.3 Séroprévalence et animaux de ferme

Le contact avec les animaux de ferme est noté dans 16 % des cas avec une séroprévalence globale de 16 %.

Le taux le plus élevé est noté avec les vaches (18 %), suivie des poulets (14 %), les moutons et les chèvres (11 %), les lapins (10,5%), et les chevaux (10%), aucune de ces relations n'est significatives.

Ces résultats concordent avec ceux retrouvés dans quelques études de séroprévalence.

Une étude tunisienne de séroprévalence chez la femme enceinte qui a été réalisée en 2011, où parmi les animaux recherchés (poulets 10 %, chats 13 %, chiens 9 %, chèvre 4 %, vaches 0 %) aucun ne paraissait constituer un facteur de risque [19]. En revanche, dans une autre étude plus récente (2012) de séroprévalence chez les donneurs de sang, le contact avec les animaux de ferme a été noté globalement dans 16,7 % ($p < 0,05$), la relation avec la séroprévalence était significative avec un OR à 2,9 [180].

En Egypte, l'étude des facteurs de risque chez des cas d'hépatites E aiguë, a mis en évidence une association significative ($p < 0,001$) entre la prévalence des Ac anti-VHE et le contact des patients avec des animaux (40,5 %, OR = 3,84), les patients vivaient et travaillaient dans des zones densément peuplées où les conditions sanitaires sont très déplorable et où des animaux tels que les moutons, les chèvres, les vaches, les chiens, les rats et les chats partagent leur habitat avec les humains [221].

Dans une enquête de séro-incidence animale en Egypte, des Ac anti-VHE ont été retrouvés chez les animaux domestiques dans deux villages (delta du Nil et Haute-Égypte) et un VHE 1 a été détecté chez des chevaux de trait dans le vieux Caire [71].

Récemment, des VHE 3 et 4 ont été isolés des chèvres, qui doivent être considérées comme un potentiel réservoir animal du VHE zoonotique [222]. De même le VHE a été identifié chez des ânes au Soudan (génotype inconnu), ainsi que des Ac anti VHE chez des vaches, buffles, moutons et chèvres en Egypte [67].

En 2014, dans une étude jordanienne sur la séroprévalence du VHE dans la population générale, l'étude du contact avec les animaux a révélé que seule la possession de chameaux a été associée à une probabilité élevée de séropositivité au VHE, suggérant des études plus approfondies à la lumière de la découverte récente du VHE 7 chez un greffé du foie qui avait des antécédents de consommation de viande et de lait de chamelle [93,190].

Dans notre étude, nous n'avons pas inclus la recherche de la notion de consommation de lait de chamelle dans notre questionnaire, en effet ce lait est largement consommé dans notre population en particulier ces dernières années pour plusieurs raisons, ce qui soulève l'hypothèse de la présence du VHE 7 dans notre pays, d'autant plus que plusieurs analyses antigéniques ont démontré que ce génotype avait une forte réaction croisée avec VHE 1. Une vaste étude a examiné 2 438 sérums de dromadaire originaires du Pakistan, des Émirats arabes unis et de quatre pays africains (Somalie, Soudan, Égypte, Kenya), a démontré que le VHE 7 semble exister depuis longtemps (1980), avec une vaste répartition géographique chez les camélidés dans les pays étudiés [223].

2.5.4 Séroprévalence et animaux de compagnie

Le contact avec les animaux de compagnie est noté dans 26,5 % avec une séroprévalence globale de 15 %, un taux de 20 % est enregistré chez les contacts avec les chiens, 17 % chez les contacts avec chats et 10 % chez les contacts avec les oiseaux.

Ce type de contact n'est pas statistiquement significatif dans toutes les études citées antérieurement.

Par ailleurs, des cas de transmissions potentielles du VHE du chat à l'Homme ont été rapportés [224].

En outre, il y a plusieurs études sérologiques réalisées au Royaume-Uni, en Italie, en Inde et en Chine qui suggèrent l'exposition des chiens de chasse au VHE et proposent aux chasseurs,

vétérinaires, et aux travailleurs forestiers de minimiser les contacts de leurs chiens avec les animaux qui sont connus pour être un réservoir pour le VHE [219].

Bien que le lien entre la séroprévalence et le contact avec les animaux de ferme et de compagnie ne soit pas statistiquement significatif, probablement en rapport avec la taille de l'échantillon, le VHE pourrait être présent à l'état endémique chez certains animaux de ferme et des animaux de compagnie dans notre région.

En résumé, il est admis actuellement que les souches animales pourraient infecter l'Homme à la suite de contacts directs avec les animaux et être à l'origine d'hépatite E aiguës sporadiques souvent asymptomatique du fait que les souches d'origine animale sont moins adaptées à l'Homme que les souches humaines circulant dans les zones endémiques [213]. La liste des animaux réservoirs ne fait que s'étendre. Le porc, comme principale réservoir zoonotique, peut être exclu chez nous. Les sangliers, présents dans presque tout le territoire algérien, pourraient jouer un rôle élémentaire.

Au total, l'absence d'épidémies récentes, l'acquisition relativement tardive et la faible prévalence du VHE comparativement avec celle du VHA, suggèrent l'existence d'une autre source de contamination, à savoir l'origine zoonotique. Le VHE 1 qui semble être restreint aux humains pourrait ne pas être le seul génotype circulant dans notre région.

Notre étude souligne la nécessité de caractériser le génotype des souches algériennes ainsi que la détermination du réservoir animal auprès de notre faune domestique et surtout sauvage.

2.5.5 Séroprévalence et risque entérique

D'après notre analyse statistique de la séroprévalence avec les différents facteurs de risque de transmission entérique, aucune relation statistiquement significative avec le type d'eau ou d'alimentation consommée, ni avec le niveau d'hygiène n'a été retrouvée.

Cependant on a noté un lien statistiquement significatif entre l'existence d'un puits dans la maison et le faible taux de séroprévalence ($p = 0,026$).

2.5.5.1 Séroprévalence et consommation d'eau

En Algérie, au regard de l'amélioration des conditions de vie, du niveau d'hygiène et du mode alimentaire, les scénarios épidémiologiques des maladies entérotransmissibles ont changé au cours de ces dernières années, comme l'atteste la dernière enquête séro-épidémiologique sur le virus de l'hépatite A qui a été réalisée à Sétif en 2010 chez la population âgée entre 05 et 19 ans, et qui a confirmé la diminution de la prévalence à 70,4 % par rapport aux années 1980 où 100 % des sujets étaient immunisés avant l'âge de 15 ans, ce qui a été expliqué essentiellement par l'amélioration du niveau socioéconomique [225].

Cependant, l'épidémiologie de l'infection par le VHE ne concorde pas avec celle des autres infections virales à transmission entérique dans les pays en développement. La séroprévalence des Ac anti-VHE est moins importante surtout par rapport à celle des Ac anti VHA expliquée par la fragilité du virus, éliminé en très faible quantité dans les selles, ne lui permet pas une survie durable dans l'environnement. La contamination entérique par le VHE nécessite un inoculum massif à partir d'une source d'eau de boisson [191].

Dans notre enquête, une séroprévalence du VHE à 17,05 % augmentant parallèlement avec l'âge, est synonyme d'une population jeune à risque avec pour conséquence l'augmentation du nombre de sujets susceptibles à l'âge adulte. Cette situation expose à la survenue d'une flambée épidémique si le VHE est introduit accidentellement et massivement dans l'eau de boisson pouvant constituer un problème de santé publique majeur.

Par ailleurs, la disponibilité d'un réseau performant d'élimination des eaux usées explique en grande partie le faible risque infectieux lié à une source hydrique, cela rend très probablement compte de l'absence d'épidémies récentes.

L'absence de corrélation avec le type d'eau consommée a été retrouvée dans d'autres études de séroprévalence qui ont été menées chez les donneurs de sang ou dans la population générale dans plusieurs pays de la région MENA, à l'exception de l'Égypte.

Pour les tunisiens, dans l'étude de Hannachi et al, aucune corrélation n'a été retrouvée avec le type d'eau de boisson ou du système d'épuration de l'eau ou encore avec le lavage des crudités avec un détergent. Cela était lié au fait que la majorité des femmes testées utilisaient une eau de boisson contrôlée (93,5 %) et que les réseaux d'évacuation des eaux usées étaient

largement répandus (96,3 %) même en région rurale [19]. Dans une autre étude, deux groupes de population ont été étudiés, aucun facteur de risque de transmission entérique n'était significatif chez le groupe de donneurs de sang. Par contre dans le groupe des hépatites aiguës symptomatiques la consommation d'eau non contrôlée était un facteur évoquant l'origine hydrique de leur contamination [180].

Au Maroc, Aamamoun a retrouvé un taux de séroprévalence de 8,5 %, sans aucun facteur de transmission entérique, ceci a été expliqué par la grande disponibilité d'eau de boisson potable dans la ville de Casablanca [115].

En Égypte, pays hyperendémique pour le VHE, la prévalence chez les adultes dépassent 70 %, dans une étude faite sur 42 patients infectés par le VHE, le risque d'infection était plus élevé de 71,4 % chez les sujets utilisant des sources d'eau souterraines par rapport à ceux utilisant l'eau de source publique (OR = 21,25) [226]. Par contre El-Farrash et Al (2005) ont rapporté que la principale source d'infection par le VHE dans leur étude dans le nord de l'Égypte était due à de l'eau potable contaminée. Ainsi, dans ce pays l'excrétion fécale continue du virus par des personnes infectées permet de maintenir en permanence une source d'infection et conduire à une contamination périodique des sources d'eau potable du fait d'un état d'assainissement médiocre [116].

Dans notre étude, nous avons trouvé que la possession d'un puits est associée significativement ($p = 0,026$) à un faible taux de séroprévalence (4,8 %) par rapport à ceux qui n'en possèdent pas (18,4%). Dans la zone rurale, les donneurs rapportent que l'eau de puits est utilisée essentiellement pour le lavage des crudités et la vaisselle, mais pas comme une eau de boisson.

En effet, l'eau souterraine des puits ou des forages provient de plusieurs centaines de mètres à plus d'un kilomètre sous la surface. Celles-ci sont susceptibles d'être exemptes de contamination virologique, sauf en cas d'accident. Les niveaux de coliformes fécaux sont significativement moins élevés que dans les sources d'eau non protégées (les rivières et les ruisseaux). Toutefois, la contamination de l'eau des puits peut se produire éventuellement lors de la collecte ou pendant le stockage.

Un résultat similaire a été retrouvé au Népal, qui a connu plusieurs épidémies de VHE, et récemment plusieurs tremblements de terre, une étude de séroprévalence a été menée chez les donneurs de sang (n =1845) après le séisme de 2015, une prévalence de 42 % a été enregistrée, les donneurs qui consommaient les eaux souterraines avaient un faible taux de prévalence du VHE ($p < 0,05$) [186].

Aux Etats Unis, selon l'institut national de la santé, une étude sérologique a indiqué que l'infection par le VHE, contrairement à presque toutes les autres maladies infectieuses, épargne relativement les ruraux pauvres vivant dans le sud, y compris des afro-américains et ceux qui boivent de l'eau de puits non traitée, qui avaient tous des taux de séropositivité au VHE plus bas comparativement aux personnes riches du nord [227].

2.5.5.2 Séroprévalence et niveau d'hygiène

Aucun lien significatif n'est constaté entre la séroprévalence et le niveau d'hygiène, ceci ne pourrait remettre en cause l'intérêt de l'hygiène individuelle, en particulier le lavage des mains, dans la prévention des maladies à transmission manuportée. Par ailleurs, les mesures d'hygiène individuelle est une attitude comportementale dont l'évaluation par un simple questionnaire reste imprécise.

De même, aucune relation statistiquement significative de la séroprévalence avec la taille des ménages n'a été constatée, indiquant ainsi un faible risque de transmission de personne à personne comme rapporté dans la littérature, ceci a été rapporté par Neffati dans une étude tunisienne en 2012 [180], mais contrairement à ce qui a été rapporté par Hannachi en 2008 où un nombre de personne par pièce supérieur à deux, dénotant donc d'une promiscuité, était corrélé à l'infection [19].

Cette contamination interhumaine, a été rapportée dans une récente épidémie au nord de l'Ouganda, plusieurs cas secondaires d'hépatites E se sont déclarés après les premiers cas au sein des mêmes ménages [228].

Le lavage des crudités par l'eau de javel rapporté par certains auteurs comme facteur de protection contre l'infection par le VHE [117] n'a pas influencé la prévalence des anti-VHE dans notre série.

2.5.5.3 Séroprévalence et expositions alimentaires

Dans cette étude, la consommation de légumes provenant d'un jardin potager, et le type de son arrosage, ne sont pas significativement associés à la séroprévalence. Probablement en rapport avec l'utilisation préférentielle de l'eau de puits pour l'arrosage.

En effet l'eau contaminée peut être un vecteur de transmission des particules du VHE aux fruits et aux légumes, en particulier pour les légumes à feuilles et les baies [229]. Au Canada, l'ARN du VHE a été détecté dans un échantillon de fraises. La souche du VHE identifiée avait une identité de séquence élevée avec une souche VHE 3 détectée chez des porcs dans une ferme de la même région [230].

Conclusion et Perspectives d'avenir

A notre connaissance, la présente étude constitue la première enquête de séroprévalence de l'hépatite virale E en Algérie. Les résultats indiquent clairement que l'infection par le VHE est présente à Sétif avec une prévalence assez élevée des IgG anti-VHE estimée à 17,05 %, aussi bien en milieu rural qu'en milieu urbain et sans différence significative entre les hommes et les femmes.

Cette enquête transversale a été menée chez des donneurs de sang. Nos résultats ne peuvent pas être représentatifs de la population générale. À des fins épidémiologiques, les donneurs de sang peuvent être considérés comme très proches de la «population générale en bonne santé». Cependant, les critères d'âge pour le don de sang et la faible représentation féminine, pourraient conduire à une sous-estimation de la prévalence de la séropositivité anti-VHE dans la population générale. Par ailleurs, le choix de notre population d'étude a permis une prise de conscience d'une menace transfusionnelle notamment chez les sujets à risque.

Cette séroprévalence est étroitement liée à l'âge et augmente avec lui traduisant une exposition continue au virus, une séroprévalence de 31.5 % chez les moins de 45 ans, traduit une exposition au virus au cours des années précédentes, mais sans aucun rapport de causalité avec l'épidémie rapportée à Sétif en 1967, supposée être due au VHE.

Outre l'âge, deux facteurs de risque se sont avérés associés à une séroprévalence élevée, la notion de contact avec le gibier à plume, le lièvre et le sanglier, ainsi que la notion de contact avec le rat. Ces facteurs traduisent un risque zoonotique non rapporté précédemment dans les zones hyperendémiques de la région MENA, où le risque est entérique et le génotype 1 est prédominant. Ce résultat suggère l'existence d'un autre génotype que le VHE 1 isolé lors de l'épidémie rapportée à Tanfdour en 1986.

Cependant, plusieurs lacunes importantes persistent dans la compréhension de l'épidémiologie locale de cette infection. Des enquêtes plus approfondies chez les donneurs de sang et dans la population générale sont nécessaires pour mieux éclairer cette situation. Une meilleure connaissance épidémioclinique de cette maladie permettra de proposer de véritables stratégies de prévention. Ainsi au terme de cette étude nous préconisons :

- à l'échelle locale :
 - estimer l'incidence de l'infection par le VHE chez les donneurs de sang, par le dosage virémique (ARN VHE), pour évaluer le risque réel de transmission par un don de sang (risque transfusionnel). Ces données sont nécessaires avant d'envisager la mise en œuvre du dépistage au moins sélectifs de l'ARN VHE dans les dons de sang destinés aux receveurs à haut risque (femmes enceintes, immunodéprimés, polytransfusés, patients ayant une hépatopathie chronique et les greffés d'organes).
 - initier :
 - * des études de séroprévalence dans la population générale et chez les groupes à risque notamment les femmes enceintes, les sujets ayant une hépatopathie chronique et les immunodéprimés afin d'identifier les facteurs de risque en cause.
 - * des études permettant de déterminer le ou les génotypes circulants, leur potentiel de variation qui pourrait être à l'origine de sélection de variants plus virulents et mieux adaptés à l'Homme ainsi que leur éventuel réservoir zoonotique dans la faune domestique et sauvage.
 - prévenir l'apparition d'éventuelles épidémies par la lutte contre le péril fécal et la prévention de la contamination virale de l'environnement. Le contrôle ultime de cette maladie nécessitera un accès accru à une eau salubre et un assainissement correct avec l'amélioration de l'hygiène individuelle.
 - prévenir l'infection chez les personnes susceptibles de développer des formes graves notamment les femmes enceintes, en délivrant les recommandations classiques pour les maladies à transmission féco-orale tels le lavage des mains et la consommation d'eau potable mais aussi le danger de la manipulation du gibier ou des contacts avec les rats.
 - lancer un programme éducatif auprès de l'ensemble des donneurs de sang réguliers, pour une sensibilisation contre les facteurs de risque de transmission entérique et zoonotique.
 - lancer des campagnes de sensibilisation auprès des chasseurs et consommateurs de gibier, ainsi que certains groupes professionnels (les vétérinaires, les travailleurs forestiers...) et les inciter à renforcer les moyens de protection utilisés lors du contact avec les animaux qui peuvent être un réservoir (lapin, lièvre, perdrix, cailles, sanglier) pour le VHE et les inciter à porter des gants avant toute manipulation.

- évaluer la place du VHE parmi les autres causes des hépatites virales aiguës symptomatiques et inciter à une plus large prescription des marqueurs de l'hépatite virale E par les professionnels de la santé.
- sensibiliser les cliniciens prenant en charge les sujets à risque, pour envisager le diagnostic d'une hépatite E devant toute cytolysé inexpliquée, et de le signaler si le diagnostic est confirmé et si des composants sanguins ont été transfusés.
- mettre à jour les connaissances des médecins concernant les données actuelles de cette maladie en particulier le risque transfusionnel et sa gravité chez les sujets à risque, dans le cadre de la formation médicale continue.

➤ à l'échelle nationale

- estimer la prévalence de l'infection par le VHE dans d'autres centres de transfusion sur le territoire algérien car la proportion des donneurs ayant une immunité anti VHE peut différer d'une région à une autre. Un scénario épidémiologique similaire pourrait exister dans d'autres régions et devrait faire l'objet d'études afin d'identifier éventuellement d'autres facteurs de risque.
- mener des études de séroprévalence :

* chez les animaux pour déterminer le potentiel zoonotique du virus chez les bovins, ovins, caprins, camelins, les rats et les différentes espèces gibier.

A la lumière de la découverte récente du VHE 7 chez le dromadaire, nous proposons réaliser des études séro-virologiques chez le dromadaire algérien, à la recherche du virus dans la viande, le lait et l'urine ; parfois consommée à des fins thérapeutiques.

* chez les personnes exposées aux animaux réservoirs dans un cadre professionnel tels que les vétérinaires, les bouchers, les employés d'abattoirs, les forestiers ou de loisir tels les chasseurs.

* chez les consommateurs des produits issus d'animaux à risque tels que le gibier et les dromadaires.

- mettre en place un système national de surveillance épidémiologique des cas d'hépatites virales E dans le cadre des maladies à transmission entérique, avec des évaluations périodiques, afin de suivre les évolutions et les tendances épidémiologiques. Les données d'un tel programme pourraient servir comme base à l'introduction de mesures préventives spécifiques.

- le vaccin contre le VHE disponible actuellement, est très efficace, bien toléré et confère une protection de longue durée. Dans notre contexte, la vaccination universelle n'est pas indiquée. Cependant, du fait d'un risque élevé de morbidité voire de mortalité chez les femmes enceintes et chez les patients ayant une pathologie chronique du foie, la vaccination contre ce virus pourrait être recommandée en fonction des résultats d'autres études permettant une meilleure connaissance de l'épidémiologie de cette maladie en Algérie.

RÉFÉRENCES

1. Ankcorn MJ, Tedder RS. Hepatitis E: the current state of play: Hepatitis E. *Transfusion Medicine*. avr 2017;27(2):84-95.
2. Hepatitis E [Internet]. [cité 11 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>
3. Hepatitis E Information | Division of Viral Hepatitis | CDC [Internet]. [cité 11 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hev/index.htm>
4. Guerra JA de AA, Kampa KC, Morsoletto DGB, Junior AP, Ivantes CAP. Hepatitis E: A Literature Review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 28 déc 2017;X(X):1-8.
5. Hakim MS, Wang W, Bramer WM, Geng J, Huang F, de Man RA, et al. The global burden of hepatitis E outbreaks: a systematic review. *Liver International*. janv 2017;37(1):19-31.
6. Perez-Gracia MT. Acute, Chronic and Fulminant Hepatitis E: Ten Years of Experience (2004-2013). *International Journal of Gastroenterology Disorders & Therapy* [Internet]. 7 juill 2014 [cité 11 déc 2018];1(1). Disponible sur: <http://www.graphyonline.com/archives/IJGDT/2014/IJGDT-102/>
7. Pischke S, Hartl J, Pas SD, Lohse AW, Jacobs BC, Van der Eijk AA. Hepatitis E virus: Infection beyond the liver? *Journal of Hepatology*. mai 2017;66(5):1082-95.
8. Clemente-Casares P, Ramos-Romero C, Ramirez-Gonzalez E, Mas A. Hepatitis E Virus in Industrialized Countries: The Silent Threat. *BioMed Research International*. 2016;2016:1-17.
9. Sridhar S, Lau SKP, Woo PCY. Hepatitis E: A disease of reemerging importance. *Journal of the Formosan Medical Association*. août 2015;114(8):681-90.
10. Pérez-Gracia MT, Suay-García B, García M, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E: latest developments in knowledge. *Future Microbiology*. juin 2016;11(6):789-808.
11. Aggarwal R. Diagnosis of hepatitis E. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. janv 2013;10(1):24-33.
12. Melgaço JG, Gardinali NR, de Mello V da M, Leal M, Lewis-Ximenez LL, Pinto MA. Hepatitis E: Update on Prevention and Control. *Biomed Res Int*. 2018;2018:5769201.

13. Moucari R, Asselah T. Hépatite E : bientôt un vaccin? *La Revue de Médecine Interne*. août 2008;29(8):615-7.
14. WHO. Hepatitis E vaccine: WHO position paper, May 2015--Recommendations. *Vaccine*. 12 janv 2016;34(3):304-5.
15. Kmush B, Wierzba T, Krain L, Nelson K, Labrique A. Epidemiology of Hepatitis E in Low- and Middle-Income Countries of Asia and Africa. *Seminars in Liver Disease*. 5 avr 2013;33(01):015-29.
16. Péron J-M, Mansuy J-M, Poirson H, Bureau C, Dupuis E, Alric L, et al. Hepatitis E is an autochthonous disease in industrialized countries. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. mai 2006;30(5):757-62.
17. Rioche M, Himmich H, Cherkaoui A, Mourid A, Dubreuil P, Zahraoui M, et al. [High incidence of sporadic non-A, non-B hepatitis in Morocco: epidemiologic study]. *Bull Soc Pathol Exot*. 1991;84(2):117-27.
18. Benjelloun S, Bahbouhi B, Bouchrit N, Cherkaoui L, Hda N, Mahjour J, et al. Seroepidemiological study of an acute hepatitis E outbreak in Morocco. *Res Virol*. août 1997;148(4):279-87.
19. Hannachi N, Hidar S, Harrabi I, Mhalla S, Marzouk M, Ghzel H, et al. [Seroprevalence and risk factors of hepatitis E among pregnant women in central Tunisia]. *Pathol Biol*. oct 2011;59(5):e115-118.
20. Hyams KC, McCarthy MC, Kaur M, Purdy MA, Bradley DW, Mansour MM, et al. Acute sporadic hepatitis E in children living in Cairo, Egypt. *J Med Virol*. août 1992;37(4):274-7.
21. Belabbes EH, Bouguermouh A, Benatallah A, Illoul G. Epidemic non-A, non-B viral hepatitis in Algeria: strong evidence for its spreading by water. *J Med Virol*. juill 1985;16(3):257-63.
22. Nouasria B, Larouzé B, Dazza MC, Gaudebout C, Saimot AG, Aouati A. [Epidemic non-A, non-B hepatitis in east Algeria]. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1985;78(5 Pt 2):903-6.
23. Tebbal S. Hépatites virales non A non B épidémiques étude épidémiologique et clinique. [Algérie]: Constantine; 1990.
24. Teo C-G. Fatal outbreaks of jaundice in pregnancy and the epidemic history of hepatitis E. *Epidemiology and Infection*. mai 2012;140(05):767-87.

25. Ozanam JAF. Histoire médicale générale et particulière des maladies épidémiques: contagieuses et épizootiques: qui ont régné en Europe depuis les temps les plus reculés jusqu'à nos jours. Vol. 2. Chez tous libraires pour le médecine; 1835.
26. Dalton HR. Hepatitis e: the « new kid on the block » or an old friend? *Transfus Med Hemother.* févr 2014;41(1):6-9.
27. Teo CG. Much meat, much malady: changing perceptions of the epidemiology of hepatitis E. *Clin Microbiol Infect.* janv 2010;16(1):24-32.
28. Vinay C. *Traité des maladies de la grossesse et des suites de couches.* JB Baillière et fils; 1894.
29. Corcos A. [Cases of primary jaundice in Tunisia]. *Bull Acad Natl Med.* 22 avr 1952;136(14-15):248-53.
30. Gardinali NR, Guimarães JR, Melgaço JG, Kevorkian YB, Bottino F de O, Vieira YR, et al. Cynomolgus monkeys are successfully and persistently infected with hepatitis E virus genotype 3 (HEV-3) after long-term immunosuppressive therapy. Roques P, éditeur. *PLOS ONE.* 22 mars 2017;12(3):e0174070.
31. Khuroo MS. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. *The American Journal of Medicine.* juin 1980;68(6):818-24.
32. Balayart MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze E., 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.
33. 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.
34. 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.
35. Khuroo MS. Discovery of hepatitis E: the epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. *Virus Res.* oct 2011;161(1):3-14.
36. Thomas DL, Yarbough PO, Vlahov D, Tsarev SA, Nelson KE, Saah AJ, et al. Seroreactivity to hepatitis E virus in areas where the disease is not endemic. *J Clin Microbiol.* mai 1997;35(5):1244-7.

37. Meng X-J, Purcell RH, Halbur PG, Lehman JR, Webb DM, Tsareva TS, et al. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2 sept 1997;94(18):9860-5.
38. 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. *New England Journal of Medicine*. 21 févr 2008;358(8):811-7.
39. Smith DB, Simmonds P, members of the International Committee on the Taxonomy of Viruses Hepeviridae Study Group, Jameel S, Emerson SU, Harrison TJ, et al. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *Journal of General Virology*. 1 oct 2014;95(Pt_10):2223-32.
40. Xing L, Kato K, Li T, Takeda N, Miyamura T, Hammar L, et al. Recombinant Hepatitis E Capsid Protein Self-Assembles into a Dual-Domain T = 1 Particle Presenting Native Virus Epitopes. *Virology*. 5 déc 1999;265(1):35-45.
41. Takahashi M, Tanaka T, Takahashi H, Hoshino Y, Nagashima S, Jirintai, et al. Hepatitis E Virus (HEV) Strains in Serum Samples Can Replicate Efficiently in Cultured Cells Despite the Coexistence of HEV Antibodies: Characterization of HEV Virions in Blood Circulation. *Journal of Clinical Microbiology*. 1 avr 2010;48(4):1112-25.
42. Shukla P, Nguyen HT, Torian U, Engle RE, Faulk K, Dalton HR, et al. 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.
43. 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.
44. Ahmad I, Holla RP, Jameel S. Molecular virology of hepatitis E virus. *Virus Research*. 1 oct 2011;161(1):47-58.
45. Zhou Y-H, Purcell RH, Emerson SU. A truncated ORF2 protein contains the most immunogenic site on ORF2: antibody responses to non-vaccine sequences following challenge of vaccinated and non-vaccinated macaques with hepatitis E virus. *Vaccine*. 2 mai 2005;23(24):3157-65.
46. Emerson SU, Nguyen HT, Torian U, Burke D, Engle R, Purcell RH. Release of genotype 1 hepatitis E virus from cultured hepatoma and polarized intestinal cells depends on open reading frame 3 protein and requires an intact PXXP motif. *J Virol*. sept 2010;84(18):9059-69.

47. Yamada K, Takahashi M, Hoshino Y, Takahashi H, Ichiyama K, Nagashima S, et al. ORF3 protein of hepatitis E virus is essential for virion release from infected cells. *J Gen Virol.* août 2009;90(Pt 8):1880-91.
48. Lhomme S. Virus de l'hépatite E. *Biologie médicale.* :11.
49. Murphy FA, Fauquet CM, Bishop DHL, Ghabrial SA, Jarvis AW, Martelli GP, et al. *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses.* Springer Science & Business Media; 2012. 594 p.
50. Cuyck H van, Fan J, Robertson DL, Roques P. Evidence of Recombination between Divergent Hepatitis E Viruses. *Journal of Virology.* 1 juill 2005;79(14):9306-14.
51. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia N-S, Ijaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. *Lancet.* 30 juin 2012;379(9835):2477-88.
52. 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.
53. Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol.* 21 août 2016;22(31):7030-45.
54. Sun ZF, Larsen CT, Dunlop A, Huang FF, Pierson FW, Toth TE, et al. Genetic identification of avian hepatitis E virus (HEV) from healthy chicken flocks and characterization of the capsid gene of 14 avian HEV isolates from chickens with hepatitis-splenomegaly syndrome in different geographical regions of the United States. *J Gen Virol.* mars 2004;85(Pt 3):693-700.
55. Peralta B, Biarnés M, Ordóñez G, Porta R, Martín M, Mateu E, et al. Evidence of widespread infection of avian hepatitis E virus (avian HEV) in chickens from Spain. *Vet Microbiol.* 28 mai 2009;137(1-2):31-6.
56. Perez-Gracia MT. Current Knowledge on Hepatitis E. *Journal of Clinical and Translational Hepatology.* 15 juin 2015;3(2):117-26.
57. Meng X-J. Zoonotic and Foodborne Transmission of Hepatitis E Virus. *Semin Liver Dis.* févr 2013;33(1):41-9.
58. Debing Y, Moradpour D, Neyts J, Gouttenoire J. Update on hepatitis E virology: Implications for clinical practice. *Journal of Hepatology.* juill 2016;65(1):200-12.
59. Takahashi M, Nishizawa T, Yoshikawa A, Sato S, Isoda N, Ido K, et al. Identification of two distinct genotypes of hepatitis E virus in a Japanese patient with acute hepatitis who had not travelled abroad. *J Gen Virol.* août 2002;83(Pt 8):1931-40.

60. Lauring AS, Andino R. Quasispecies theory and the behavior of RNA viruses. *PLoS Pathog.* 22 juill 2010;6(7):e1001005.
61. 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.
62. Tam AW, White R, Reed E, Short M, Zhang Y, Fuerst TR, et al. In vitro propagation and production of hepatitis E virus from in vivo-infected primary macaque hepatocytes. *Virology.* 1 janv 1996;215(1):1-9.
63. 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. *Journal of Clinical Microbiology.* 1 sept 2001;39(9):3040-6.
64. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease. *Journal of Hepatology.* 1 mars 2008;48(3):494-503.
65. World Health Organization, World Health Organization, éditeurs. Guidelines for drinking-water quality. Addendum, Microbiological agents in drinking water. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2002. 142 p.
66. Meng XJ. Hepatitis E virus: Animal reservoirs and zoonotic risk. *Veterinary Microbiology.* janv 2010;140(3-4):256-65.
67. Allende A, Chemaly M, Davies R, Fernandez Escamez PS, Herman L, Koutsoumanis K, et al. Public health risks associated with hepatitis E virus (HEV) as a food-borne pathogen. *EFSA Journal* [Internet]. juill 2017 [cité 10 déc 2018];15(7). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.2903/j.efsa.2017.4886>
68. Emerson SU, Arankalle VA, Purcell RH. Thermal stability of hepatitis E virus. *J Infect Dis.* 1 sept 2005;192(5):930-3.
69. Nicand E, Grandadam M, Teyssou R, Rey JL, Buisson Y. Viraemia and faecal shedding of HEV in symptom-free carriers. *Lancet.* 6 janv 2001;357(9249):68-9.
70. Caron M, Enouf V, Than SC, Dellamonica L, Buisson Y, Nicand E. Identification of genotype 1 hepatitis E virus in samples from swine in Cambodia. *J Clin Microbiol.* sept 2006;44(9):3440-2.
71. Saad MD, Hussein HA, Bashandy MM, Kamel HH, Earhart KC, Fryauff DJ, et al. Hepatitis E virus infection in work horses in Egypt. *Infect Genet Evol.* juin 2007;7(3):368-73.
72. Li T-C, Chijiwa K, Sera N, Ishibashi T, Etoh Y, Shinohara Y, et al. Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. *Emerging Infect Dis.* déc 2005;11(12):1958-60.

73. Sonoda H, Abe M, Sugimoto T, Sato Y, Bando M, Fukui E, et al. Prevalence of hepatitis E virus (HEV) Infection in wild boars and deer and genetic identification of a genotype 3 HEV from a boar in Japan. *J Clin Microbiol.* nov 2004;42(11):5371-4.
74. Nakamura M, Takahashi K, Taira K, Taira M, Ohno A, Sakugawa H, et al. Hepatitis E virus infection in wild mongooses of Okinawa, Japan: Demonstration of anti-HEV antibodies and a full-genome nucleotide sequence. *Hepatol Res.* mars 2006;34(3):137-40.
75. Favorov MO, Kosoy MY, Tsarev SA, Childs JE, Margolis HS. Prevalence of Antibody to Hepatitis E Virus among Rodents in the United States. *The Journal of Infectious Diseases.* févr 2000;181(2):449-55.
76. Mochizuki M, Ouchi A, Kawakami K, Ishida T, Li T-C, Takeda N, et al. Epidemiological study of hepatitis E virus infection of dogs and cats in Japan. *Vet Rec.* 16 déc 2006;159(25):853-4.
77. Zhang W, Shen Q, Mou J, Gong G, Yang Z, Cui L, et al. Hepatitis E Virus Infection among Domestic Animals in Eastern China. *Zoonoses and Public Health.* 2008;55(6):291-8.
78. Namsai A, Louisirochanakul S, Wongchinda N, Siripanyaphinyo U, Virulhakul P, Puthavathana P, et al. Surveillance of hepatitis A and E viruses contamination in shellfish in Thailand. *Lett Appl Microbiol.* déc 2011;53(6):608-13.
79. Sridhar S, Teng J, Chiu T-H, Lau S, Woo P. Hepatitis E Virus Genotypes and Evolution: Emergence of Camel Hepatitis E Variants. *International Journal of Molecular Sciences.* 20 avr 2017;18(4):869.
80. Woo PCY, Lau SKP, Teng JLL, Cao K-Y, Wernery U, Schountz T, et al. New Hepatitis E Virus Genotype in Bactrian Camels, Xinjiang, China, 2013. *Emerging Infect Dis.* 2016;22(12):2219-21.
81. Walsh SR. 180 - Hepatitis E Virus. *Hepatitis E Virus.* :15.
82. Bile K, Isse A, Mohamud O, Allebeck P, Nilsson L, Norder H, et al. Contrasting roles of rivers and wells as sources of drinking water on attack and fatality rates in a hepatitis E epidemic in Somalia. *Am J Trop Med Hyg.* oct 1994;51(4):466-74.
83. Aggarwal R, Naik SR. Hepatitis E: intrafamilial transmission versus waterborne spread. *J Hepatol.* nov 1994;21(5):718-23.
84. Rutjes SA, Lodder WJ, Lodder-Verschoor F, van den Berg HHJL, Vennema H, Duizer E, et al. Sources of hepatitis E virus genotype 3 in The Netherlands. *Emerging Infect Dis.* mars 2009;15(3):381-7.

85. Izopet J, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, Mansuy J-M, Kamar N, Abravanel F. HEV and transfusion-recipient risk. *Transfusion Clinique et Biologique*. sept 2017;24(3):176-81.
86. Khuroo MS, Kamili S, Yattoo GN. Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. juill 2004;19(7):778-84.
87. Boxall E, Herborn A, Kochethu G, Pratt G, Adams D, Ijaz S, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. *Transfusion Medicine*. 2006;16(2):79-83.
88. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E Virus Infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 1 janv 2014;27(1):116-38.
89. 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*. 1 mai 2011;140(5):1481-9.
90. Domanović D, Tedder R, Blümel J, Zaaijer H, Gallian P, Niederhauser C, et al. Hepatitis E and blood donation safety in selected European countries: a shift to screening? *Euro Surveill* [Internet]. 20 avr 2017 [cité 18 déc 2018];22(16). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5404480/>
91. Renou C, Nicand E, Pariente A, Cadranel J-F, Pavio N. Quand rechercher et comment diagnostiquer une hépatite E autochtone ? *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 1 oct 2009;33(10, Supplement):F27-35.
92. Said B, Ijaz S, Kafatos G, Booth L, Thomas HL, Walsh A, et al. Hepatitis E outbreak on cruise ship. *Emerging Infect Dis*. nov 2009;15(11):1738-44.
93. Lee G-H, Tan B-H, Chi-Yuan Teo E, 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.
94. Huang F, Li Y, Yu W, Jing S, Wang J, Long F, et al. Excretion of infectious hepatitis E virus into milk in cows imposes high risks of zoonosis. *Hepatology*. août 2016;64(2):350-9.
95. Meng XJ, Wiseman B, Elvinger F, Guenette DK, Toth TE, Engle RE, et al. Prevalence of Antibodies to Hepatitis E Virus in Veterinarians Working with Swine and in Normal Blood Donors in the United States and Other Countries. *Journal of Clinical Microbiology*. 1 janv 2002;40(1):117-22.

96. Robson S, Adams S, Brink N, Woodruff B, Bradley D. Hospital outbreak of hepatitis E. *The Lancet*. 6 juin 1992;339(8806):1424-5.
97. Pérez-Gracia MT, Suay-García B, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E and pregnancy: current state. *Reviews in Medical Virology*. mai 2017;27(3):e1929.
98. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, Wittenborn JS, Wiersma ST. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*. avr 2012;55(4):988-97.
99. Goel A, Aggarwal R. Advances in hepatitis E – II: Epidemiology, clinical manifestations, treatment and prevention. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. sept 2016;10(9):1065-74.
100. M B. Prevalence and severity of acute viral hepatitis and fulminant hepatitis during pregnancy: A prospective study from north india. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 7 janv 2003;21(3):184.
101. Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of hepatitis E: Current status. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. sept 2009;24(9):1484-93.
102. Teshale EH, Hu DJ, Holmberg SD. The Two Faces of Hepatitis E Virus. *Clinical Infectious Diseases*. août 2010;51(3):328-34.
103. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *The Lancet infectious diseases*. 2008;8(11):698–709.
104. Dalton HR, Fellows HJ, Stableforth W, Joseph M, Thuraiajah PH, Warshow U, et al. The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. nov 2007;26(10):1429-35.
105. Kumar Acharya S, Kumar Sharma P, Singh R, Kumar Mohanty S, Madan K, Kumar Jha J, et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *Journal of Hepatology*. mars 2007;46(3):387-94.
106. Grandadam M, Coursaget P, Cheval P, Buisson Y, Rehel P, Nicand E, et al. Identification of a novel hepatitis E virus in Nigeria. *Journal of General Virology*. 1 avr 2000;81(4):903-9.
107. Al-Sadeq DW, Majdalawieh AF, Nasrallah GK. Seroprevalence and incidence of hepatitis E virus among blood donors: A review. *Reviews in Medical Virology*. sept 2017;27(5):e1937.

108. van Cuyck-Gandré H, Zhang HY, Tsarev SA, Clements NJ, Cohen SJ, Caudill JD, et al. Characterization of hepatitis E virus (HEV) from Algeria and Chad by partial genome sequence. *Journal of Medical Virology*. déc 1997;53(4):340-7.
109. Nouasria B. Etude épidémiologique et clinique des hépatites virales aiguës et chroniques dans la wilaya de Constantine. [Algérie]: Constantine; 1984.
110. Al-Nasrawi KK, Diwan JKA-, Al-Hadithi TS, Saleh AM. Viral hepatitis E outbreak in Al-Sadr city, Baghdad, Iraq. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2010;16:5.
111. Zhuang H, Cao X-Y, Liu C-B, Wang G-M. Epidemiology of hepatitis E in China. *Gastroenterol Jpn*. 1 juill 1991;26(3):135-8.
112. Garbuglia AR, Scognamiglio P, Petrosillo N, Mastroianni CM, Sordillo P, Gentile D, et al. Hepatitis E Virus Genotype 4 Outbreak, Italy, 2011. *Emerg Infect Dis*. janv 2013;19(1):110-4.
113. Yazbek S, Kreidieh K, Ramia S. Hepatitis E virus in the countries of the Middle East and North Africa region: an awareness of an infectious threat to blood safety. *Infection*. févr 2016;44(1):11-22.
114. Rezig D, Ouneissa R, Mhiri L, Mejri S, Haddad-Boubaker S, Ben Alaya N, et al. [Seroprevalences of hepatitis A and E infections in Tunisia]. *Pathol Biol*. mai 2008;56(3):148-53.
115. Aamoum A, Baghdad N, Boutayeb H, Benchemsi N. Séroprévalence de l'hépatite E à Casablanca. *Médecine et Maladies Infectieuses*. oct 2004;34(10):491-2.
116. Ibrahim EH, Abdelwahab SF, Nady S, Hashem M, Galal G, Sobhy M, et al. Prevalence of anti-HEV IgM among blood donors in Egypt. *Egypt J Immunol*. 2011;18(2):47-58.
117. Stoszek SK, Abdel-Hamid M, Saleh DA, Kafrawy SE, Narooz S, Hawash Y, et al. High prevalence of hepatitis E antibodies in pregnant Egyptian women. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1 févr 2006;100(2):95-101.
118. Johargy AK, Mahomed MF, Khan MM, Kabrah S. Anti Hepatitis E virus seropositivity in a group of male blood donors in Makkah, Saudi Arabia. *J Pak Med Assoc*. 2013;63:5.
119. Assarehzadegan MA, Shakerinejad G, Amini A, Rezaee SR. Seroprevalence of hepatitis E virus in blood donors in Khuzestan Province, southwest Iran. *International journal of infectious diseases*. 2008;12(4):387-390.

120. Gajjar MD, Bhatnagar NM, Sonani RV, Gupta S, Patel T. Hepatitis E seroprevalence among blood donors: A pilot study from Western India. *Asian J Transfus Sci.* 2014;8(1):29-31.
121. Clayson ET, Shrestha MP, Vaughn DW, Snitbhan R, Shrestha KB, Longer CF, et al. Rates of Hepatitis E Virus Infection and Disease among Adolescents and Adults in Kathmandu, Nepal. *J Infect Dis.* 1 sept 1997;176(3):763-6.
122. Ma L, Sun P, Lin F, Wang H, Rong X, Dai Y, et al. Prevalence of hepatitis E virus in Chinese blood donors. *Journal of International Medical Research.* avr 2015;43(2):257-62.
123. Meldal BH. Hepatitis E virus infection in Ghanaian blood donors – the importance of immunoassay selection and confirmation - Meldal - 2013 - *Vox Sanguinis* - Wiley Online Library [Internet]. 2012 [cité 20 déc 2018]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1423-0410.2012.01637.x>
124. Murrison LB, Sherman KE. The Enigma of Hepatitis E Virus. *Gastroenterology and Hepatology.* 2017;13(8):8.
125. Chandra V, Taneja S, Kalia M, Jameel S. Molecular biology and pathogenesis of hepatitis E virus. *Hepatitis E virus.* 2008;14.
126. Srivastava R, Aggarwal R, Bhagat MR, Chowdhury A, Naik S. Alterations in natural killer cells and natural killer T cells during acute viral hepatitis E: NK and NKT cells in hepatitis E. *Journal of Viral Hepatitis.* déc 2008;15(12):910-6.
127. Prabhu SB, Gupta P, Durgapal H, Rath S, Gupta SD, Acharya SK, et al. Study of cellular immune response against hepatitis E virus (HEV). *Journal of viral hepatitis.* 2011;18(8):587–594.
128. Srivastava R, Aggarwal R, Sachdeva S, Alam MI, Jameel S, Naik S. Adaptive immune responses during acute uncomplicated and fulminant hepatitis E. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2011;26(2):306–311.
129. 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. *Journal of hepatology.* 2011;54(6):1107–1113.
130. Krawczynski K. Hepatitis E. *Hepatology.* 1993;17(5):932–941.
131. Peron J-M, Danjoux M, Kamar N, Missouri R, Poirson H, Vinel J-P, et al. Liver histology in patients with sporadic acute hepatitis E: a study of 11 patients from South-West France. *Virchows Archiv.* 2007;450(4):405–410.

132. Aggarwal R. Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Research*. oct 2011;161(1):15-22.
133. 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.
134. Couturier É. l'hépatite E: synthèse de l'épidémiologie humaine. *Bulletin épidémiologique Spécial zoonoses*. 2010;38:20-21.
135. Irshad M. Hepatitis E Virus: An Update on Its Molecular, Clinical and Epidemiological Characteristics. *INT*. 1999;42(4):252-62.
136. Jilani N, Das BC, Husain SA, Baweja UK, Chattopadhyaya D, Gupta RK, et al. Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007;22(5):676-682.
137. Kumar M, Sharma BC, Sarin SK. Hepatitis E virus as an etiology of acute exacerbation of previously unrecognized asymptomatic patients with hepatitis B virus-related chronic liver disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008;23(6):883-887.
138. Patra S, Kumar A, Trivedi SS, Puri M, Sarin SK. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Annals of internal medicine*. 2007;147(1):28-33.
139. Tavitian S, Péron J-M, Huynh A, Mansuy J-M, Ysebaert L, Huguet F, et al. Hepatitis E virus excretion can be prolonged in patients with hematological malignancies. *Journal of Clinical Virology*. 2010;49(2):141-144.
140. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(10):1025-1027.
141. Grewal P, Kamili S, Motamed D. Chronic hepatitis E in an immunocompetent patient: a case report. *Hepatology*. 2014;59(1):347-348.
142. Tallon G. Chronic hepatitis E in an immunocompetent patient. *Gastroenterology and Hepatology*. 2011;34(8):398-400.
143. van den Berg B, van der Eijk AA, Pas SD, Hunter JG, Madden RG, Tio-Gillen AP, et al. Guillain-Barré syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. *Neurology*. 11 févr 2014;82(6):491-7.
144. Bhagat S, Wadhawan M, Sud R, Arora A. Hepatitis viruses causing pancreatitis and hepatitis: a case series and review of literature. *Pancreas*. mai 2008;36(4):424-7.

145. Colson P, Payraudeau E, Leonnet C, De Montigny S, Villeneuve L, Motte A, et al. Severe thrombocytopenia associated with acute hepatitis E virus infection. *J Clin Microbiol.* juill 2008;46(7):2450-2.
146. Serratrice J, Disdier P, Colson P, Ene N, de Roux CS, Weiller P-J. Acute polyarthritis revealing hepatitis E. *Clin Rheumatol.* nov 2007;26(11):1973-5.
147. Myara A, Imbert-Bismut F, Piton A, Schilliger O, Antoniotti G. [Role of biology in the follow up of viral hepatitis]. *Ann Biol Clin (Paris).* oct 1998;56(5):527-37.
148. Krawczynski K, Meng X-J, Rybczynska J. Pathogenetic elements of hepatitis E and animal models of HEV infection. *Virus Research.* 1 oct 2011;161(1):78-83.
149. 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. *Journal of Clinical Virology.* déc 2013;58(4):624-8.
150. Mansuy JM, Peron JM, Bureau C, Alric L, Vinel JP, Izopet J. Immunologically silent autochthonous acute hepatitis E virus infection in France. *J Clin Microbiol.* févr 2004;42(2):912-3.
151. Teshale EH. Hepatitis E: Epidemiology and prevention. *World Journal of Hepatology.* 2011;3(12):285.
152. 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.
153. Shrestha AC, Flower RLP, Seed CR, Stramer SL, Faddy HM. A Comparative Study of Assay Performance of Commercial Hepatitis E Virus Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kits in Australian Blood Donor Samples. *Journal of Blood Transfusion.* 2016;2016:1-6.
154. Zhang JZ, Im SWK, Lau SH, Chau TN, Lai ST, Ng SP, et al. Occurrence of hepatitis E virus IgM, low avidity IgG serum antibodies, and viremia in sporadic cases of non-A, -B, and -C acute hepatitis. *J Med Virol.* janv 2002;66(1):40-8.
155. Bernuau JR, Durand F. Herbal medicines in acute viral hepatitis: a ticket for more trouble. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* mars 2008;20(3):161-3.
156. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology.* 2009;137(3):856-864.

157. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *The Lancet*. 2010;376(9736):190–201.
158. 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. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. juill 2017;46(2):126–41.
159. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Esposito L, Cardeau-Desangles I, et al. Pegylated interferon- α for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50(5):e30–e33.
160. Kamar N, Izopet J, Tripon S, Bismuth M, Hillaire S, Dumortier J, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med*. 20 mars 2014;370(12):1111–20.
161. Thi VLD, 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*. 2016;150(1):82–85.
162. OMS | Epidémies d'hépatite E d'origine hydrique: identification, enquête et contrôle [Internet]. WHO. [cité 22 déc 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/hepatitis/publications/HepE-manual/fr/>
163. Nelson KE, Heaney CD, Labrique AB, Kmush BL, Krain LJ. Hepatitis E: prevention and treatment. *Current Opinion in Infectious Diseases*. oct 2016;29(5):478–85.
164. Arankalle VA, Chadha MS, Dama BM, Tsarev SA, Purcell RH, Banerjee K. Role of immune serum globulins in pregnant women during an epidemic of hepatitis E. *J Viral Hepat*. mai 1998;5(3):199–204.
165. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, Mammen MP, Thapa GB, Thapa N, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med*. 1 mars 2007;356(9):895–903.
166. Wu T, Zhu F-C, Huang S-J, Zhang X-F, Wang Z-Z, Zhang J, et al. Safety of the hepatitis E vaccine for pregnant women: a preliminary analysis. *Hepatology*. 2012;55(6):2038–2038.
167. Zhu F-C, Zhang J, Zhang X-F, Zhou C, Wang Z-Z, Huang S-J, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2010;376(9744):895–902.
168. Harmanci H, Duclos P, Rodriguez Hernandez CA, Meek A, Balakrishnan MR, Kumar Arora N, et al. World Health Organization approaches to evaluating the potential use

- and quality of Hepatitis E vaccine. In: Open forum infectious diseases. Oxford University Press; 2014.
169. Liu P, Jie Du R, Wang L, Han J, Liu L, Lin Zhang Y, et al. Management of hepatitis E virus (HEV) zoonotic transmission: protection of rabbits against HEV challenge following immunization with HEV 239 vaccine. *PLoS One*. 2014;9(1):e87600.
 170. Wang L, Cao D, Wei C, Meng X-J, Jiang X, Tan M. A dual vaccine candidate against norovirus and hepatitis E virus. *Vaccine*. 16 janv 2014;32(4):445-52.
 171. Rapport d'activité de la transfusion sanguine. Agence nationale du sang Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière; 2014.
 172. Rubrique Monographie Wilaya. Agence Nationale d'Intermédiation et de Régulation Foncière Wilaya de SETIF. 2014;7.
 173. Bezzaoucha A. Epidémiologie et biostatistique à l'usage des étudiants en sciences médicales. Alger: office des Publications Universitaires; 1996. 15-44 p.
 174. Ditah I, Ditah F, Devaki P, Ditah C, Kamath PS, Charlton M. Current epidemiology of hepatitis E virus infection in the United States: Low seroprevalence in the National Health and Nutrition Evaluation Survey: Ditah et al. *Hepatology*. sept 2014;60(3):815-22.
 175. Labrique AB, Zaman K, Ticehurst J, Nelson KE, Yunus M, Hossain A, et al. Population Seroprevalence of Hepatitis E Virus Antibodies in Rural Bangladesh. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1 nov 2009;81(5):875-81.
 176. 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. *Journal of Clinical Microbiology*. 1 juin 2013;51(6):1913-6.
 177. Bachar K. Quelques chiffres autour de l'évolution de la population urbaine en Algérie [Internet]. *RURAL-M Études sur la ville*. [cité 23 mars 2019]. Disponible sur: <https://ruralm.hypotheses.org/1415>
 178. Quer J, Martell M, Rodriguez F, Bosch A, Jardi R, Buti M, et al. The Impact of Rapid Evolution of Hepatitis Viruses. In: *Origin and Evolution of Viruses* [Internet]. Elsevier; 2008 [cité 10 déc 2018]. p. 303-49. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123741530000151>
 179. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *New England Journal of Medicine*. 27 sept 2012;367(13):1237-44.

180. Houcine N, Jacques R, Salma F, Anne-Gaëlle D, Amin S, Mohsen H, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus infection in rural and urban populations, Tunisia. *Clinical Microbiology and Infection*. mai 2012;18(5):E119-21.
181. Abdel SH, El-Din MS, El-Din ME. A high hepatitis E virus (HEV) seroprevalence among unpaid blood donors and haemodialysis patients in Egypt. *The Journal of the Egyptian Public Health Association*. 1998;73(3-4):165-179.
182. Ehteram H, Ramezani A, Eslamifar A, Sofian M, Banifazl M, Ghassemi S, et al. Seroprevalence of Hepatitis E Virus infection among volunteer blood donors in central province of Iran in 2012. *Iranian journal of microbiology*. 2013;5(2):172.
183. Nasrallah GK, Al Absi ES, Ghandour R, Ali NH, Taleb S, Hedaya L, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus among blood donors in Qatar (2013-2016): HEV AMONG BLOOD DONORS IN QATAR. *Transfusion*. juill 2017;57(7):1801-7.
184. Traoré KA, Rouamba H, Nébié Y, Sanou M, Traoré AS, Barro N, et al. Seroprevalence of Fecal-Oral Transmitted Hepatitis A and E Virus Antibodies in Burkina Faso. *Rénia L, éditeur. PLoS ONE*. 22 oct 2012;7(10):e48125.
185. Minagi T, Okamoto H, Ikegawa M, Ideno S, Takahashi K, Sakai K, et al. Hepatitis E virus in donor plasma collected in Japan. *Vox Sanguinis*. oct 2016;111(3):242-6.
186. 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 Infectious Diseases* [Internet]. déc 2016 [cité 10 déc 2018];16(1). Disponible sur: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-2043-8>
187. Passos-Castilho AM, de Sena A, Geraldo A, Spada C, Granato CFH. High prevalence of hepatitis E virus antibodies among blood donors in Southern Brazil: High Prevalence of Hepatitis E Virus in Brazil. *Journal of Medical Virology*. févr 2016;88(2):361-4.
188. Arankalle VA, Tsarev SA, Chadha MS, Alling DW, Emerson SU, Banerjee K, et al. Age-Specific Prevalence of Antibodies to Hepatitis A and E Viruses in Pune, India, 1982 and 1992. *J Infect Dis*. 1 févr 1995;171(2):447-50.
189. Balayan MS. Epidemiology of hepatitis E virus infection. *Journal of viral hepatitis*. 1997;4(3):155-166.
190. Obaidat MM, Roess AA. Seroprevalence and risk factors of Hepatitis E infection in Jordan's population: First report. *International Journal of Infectious Diseases*. janv 2018;66:121-5.

191. Kim J-H, Nelson KE, Panzner U, Kasture Y, Labrique AB, Wierzba TF. A systematic review of the epidemiology of hepatitis E virus in Africa. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. déc 2014 [cité 28 déc 2018];14(1). Disponible sur: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-14-308>
192. World Health Organization. The global prevalence of hepatitis E virus infection and susceptibility: a systematic review [Internet]. Geneva: Geneva: World Health Organization; 2010 [cité 28 déc 2018]. Report No.: WHO/IVB/10.14. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/70513>
193. Caron M, Kazanji M. Hepatitis E virus is highly prevalent among pregnant women in Gabon, central Africa, with different patterns between rural and urban areas. *Virology*. 22 déc 2008;5:158.
194. Tucker TJ, Kirsch RE, Louw SJ, Isaacs S, Kannemeyer J, Robson SC. Hepatitis E in South Africa: evidence for sporadic spread and increased seroprevalence in rural areas. *J Med Virol*. oct 1996;50(2):117-9.
195. Kumar N, Sarin SK. Hepatitis E- Is it a risk to transfusion safety? *Asian J Transfus Sci*. janv 2013;7(1):1-3.
196. Dreier J, Juhl D. Autochthonous Hepatitis E Virus Infections: A New Transfusion-Associated Risk? *Transfus Med Hemother*. févr 2014;41(1):29-39.
197. Vollmer T, Knabbe C, Dreier J. Comparison of real-time PCR and antigen assays for detection of hepatitis E virus in blood donors. *Journal of clinical microbiology*. 2014;JCM-03578.
198. Pawlotsky J-M. Hepatitis E screening for blood donations: an urgent need? *The Lancet*. 2014;384(9956):1729-1730.
199. Parsa R, Adibzadeh S, Behbahani AB, Farhadi A, Yaghobi R, Dehbidi GRR, et al. Detection of hepatitis E virus genotype 1 among blood donors from Southwest of Iran. *Hepatitis monthly*. 2016;16(6).
200. Nelson KE. Transfusion transmission of hepatitis E virus: an emerging issue. *Annals of Blood*. sept 2017;2:16-16.
201. Escribà JM, Nakoune E, Recio C, Massamba P-M, Matsika-Claquin MD, Goumba C, et al. Hepatitis E, Central African Republic. *Emerging infectious diseases*. 2008;14(4):681.
202. Nicand E, Armstrong GL, Enouf V, Guthmann JP, Guerin J-P, Caron M, et al. Genetic heterogeneity of hepatitis E virus in Darfur, Sudan, and neighboring Chad. *Journal of medical virology*. 2005;77(4):519-521.

203. van Cuyck H, Juge F, Roques P. Phylogenetic analysis of the first complete hepatitis E virus (HEV) genome from Africa. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2003;39(2):133–139.
204. Blackard JT, Rouster SD, Nady S, Galal G, Marzuuk N, Rafaat MM, et al. Genotypic characterization of symptomatic hepatitis E virus (HEV) infections in Egypt. *Journal of Clinical Virology*. 2009;46(2):140–144.
205. Kamel AH, Ali MA, El-Nady HG, Deraz A, Aho S, Pothier P, et al. Presence of enteric hepatitis viruses in the sewage and population of Greater Cairo. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(8):1182–1185.
206. Evaluation environnementale. Projet emploi rural 2 Ministère de l'agriculture direction générale des forêts. 2002;
207. Yugo DM, Meng X-J. Hepatitis E virus: foodborne, waterborne and zoonotic transmission. *Int J Environ Res Public Health*. 25 sept 2013;10(10):4507-33.
208. Zhang W, Shen Q, Hua X, Cui L. Novel hepatitis E virus genotype in Norway rats, Germany. *Emerging Infect Dis*. oct 2011;17(10):1981-3.
209. Dremsek P, Wenzel JJ, Johne R, Ziller M, Hofmann J, Groschup MH, et al. Seroprevalence study in forestry workers from eastern Germany using novel genotype 3- and rat hepatitis E virus-specific immunoglobulin G ELISAs. *Med Microbiol Immunol*. mai 2012;201(2):189-200.
210. Shimizu K, Hamaguchi S, Ngo CC, Li T-C, Ando S, Yoshimatsu K, et al. Serological evidence of infection with rodent-borne hepatitis E virus HEV-C1 or antigenically related virus in humans. *J Vet Med Sci*. 1 déc 2016;78(11):1677-81.
211. Étude descriptive des cas autochtones d'hépatite E, France, 2010. INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE; 2010.
212. Gallian P, Lhomme S, Piquet Y, Sauné K, Abravanel F, Assal A, et al. Hepatitis E Virus Infections in Blood Donors, France. *Emerging Infectious Diseases*. nov 2014;20(11):1914-7.
213. Pavio N, Meng X-J, Doceul V. Zoonotic origin of hepatitis E. *Current Opinion in Virology*. févr 2015;10:34-41.
214. Shukla P, Chauhan UK, Naik S, Anderson D, Aggarwal R. Hepatitis E virus infection among animals in northern India: an unlikely source of human disease. *Journal of Viral Hepatitis*. mai 2007;14(5):310-7.

215. Compendium national sur les statistiques de l'environnement. Office National des Statistiques Algérie; 2006.
216. La chasse en Algérie autrefois [Internet]. algerieautrefois. 2016 [cité 29 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.algerieautrefois.com/rubriques/la-chasse-en-algerie-autrefois/>
217. Cong W, Meng Q-F, Shan X-F, Sun W-W, Qin S-Y, Zhang X-X, et al. Seroprevalence and Risk Factors Associated with Hepatitis E Virus Infection in Three Species of Pet Birds in Northwest China. *The Scientific World Journal*. 2014;2014:1-4.
218. Foti M, Rinaldo D, Guercio A, Giacobello C, Aleo A, Leo FD, et al. Pathogenic microorganisms carried by migratory birds passing through the territory of the island of Ustica, Sicily (Italy). *Avian Pathology*. 1 août 2011;40(4):405-9.
219. Hammerschmidt F, Schwaiger K, Dähnert L, Vina-Rodriguez A, Höper D, Gareis M, et al. Hepatitis E virus in wild rabbits and European brown hares in Germany. *Zoonoses and Public Health*. déc 2017;64(8):612-22.
220. Spahr C, Knauf-Witzens T, Vahlenkamp T, Ulrich RG, Johne R. Hepatitis E virus and related viruses in wild, domestic and zoo animals: A review. *Zoonoses and Public Health*. févr 2018;65(1):11-29.
221. Delarocque-Astagneau E, Abravanel F, Moshen A, Le Fouler L, Gad RR, El-Daly M, et al. Epidemiological and virological characteristics of symptomatic acute hepatitis E in Greater Cairo, Egypt. *Clinical microbiology and infection*. 2012;18(10):982-988.
222. Long F, Yu W, Yang C, Wang J, Li Y, Li Y, et al. High prevalence of hepatitis E virus infection in goats. *J Med Virol*. nov 2017;89(11):1981-7.
223. Rasche A, Saqib M, Liljander AM, Bornstein S, Zohaib A, Renneker S, et al. Hepatitis E Virus Infection in Dromedaries, North and East Africa, United Arab Emirates, and Pakistan, 1983-2015. *Emerging Infectious Diseases*. juill 2016;22(7):1249-52.
224. Kuno A, Ido K, Isoda N, Satoh Y, Ono K, Satoh S, et al. Sporadic acute hepatitis E of a 47-year-old man whose pet cat was positive for antibody to hepatitis E virus. *Hepatology Research*. 2003;26(3):237-242.
225. Guenifi W. Étude séro-épidémiologique de l'hépatite virale A dans la wilaya de Sétif. [Algérie]: Sétif; 2014.
226. Eldin SSS, Seddik I, Daef EA, Shata MT, Raafat M, Baky LA, et al. Risk factors and immune response to hepatitis E viral infection among acute hepatitis patients in Assiut, Egypt. *The Egyptian journal of immunology*. 2010;17(1):73.

227. Cangin C, Focht B, Harris R, Strunk JA. Hepatitis E seroprevalence in the United States: Results for immunoglobulins IGG and IGM. *J Med Virol.* janv 2019;91(1):124-31.
228. Teshale EH, Grytdal SP, Howard C, Barry V, Kamili S, Drobeniuc J, et al. Evidence of Person-to-Person Transmission of Hepatitis E Virus during a Large Outbreak in Northern Uganda. *Clin Infect Dis.* 1 avr 2010;50(7):1006-10.
229. Kokkinos P, Kozyra I, Lazic S, Söderberg K, Vasickova P, Bouwknecht M, et al. Virological Quality of Irrigation Water in Leafy Green Vegetables and Berry Fruits Production Chains. *Food Environ Virol.* 1 mars 2017;9(1):72-8.
230. Brassard J, Gagné M-J, Généreux M, Côté C. Detection of human foodborne and zoonotic viruses on irrigated, field-grown strawberries. *Applied and environmental microbiology.* 2012;AEM-00251.

ANNEXE 1**LE QUESTIONNAIRE**

N° : _____/

Date du prélèvement : |__|_|_| |__|_|_| |__|_|_|_|_|_|_|

Nom : _____ Prénom : _____

Date de naissance : |__|_|_| |__|_|_| |__|_|_|_|_|_|_|

Numéro de téléphone : |_____| si le patient accepte d'être réinterrogé.

Adresse : _____

Commune : _____ Wilaya : _____

Niveau d'instruction :

Aucune instruction Primaire Moyen Secondaire Universitaire

Profession : _____

Situation matrimoniale :

Célibataire

Marié Veuf Divorcé Parité : 0 1 à 3 Plus de 3 Habitation : Villa Appartement Maison simple Ferme

Nombre de pièces : |__|_|_| |__|_|_|

Nombre de personnes à la maison : |__|_|_| |__|_|_|

Réseau AEP : Oui Non Réservoir : Oui Non Bâche à eau : Oui Non Puits /forage : Oui Non Traité Oui Non Réseau évacuation des eaux usées : Oui Non

Type d'eau fréquemment consommée :

Robinet Puits Eau minérale en bouteille Voyage : Oui Non

Pays visités : _____

Contacts humains :Un ictère : Oui Non Une hépatite A : Oui Non **Contacts avec des animaux**Animaux de compagnie : Oui Non Chats : Oui Non Chiens : Oui Non Oiseaux : Oui Non Animaux de ferme : Oui Non Bovins : Oui Non

Poules : Oui Non
 Dindes : Oui Non
 Caprins : Oui Non
 Ovins : Oui Non
 Lapin : Oui Non
 Chevaux : Oui Non
 Plusieurs animaux : Oui Non
 Contacts avec les rats : Oui Non
 Contacts avec le gibier : Oui Non
 Gibier à plumes : Oui Non
 Lièvres : Oui Non
 Sanglier : Oui Non
 Autres : _____

Exposition à l'eau

Rivière Oui Non
 Retenues collinaires Oui Non
 Égouts Oui Non
 Plusieurs types d'exposition Oui Non

Expositions alimentaire

Jardin potager Oui Non
 Marché Oui Non

Type d'arrosage : _____

Utilisation de l'eau de javel ou des détergents pour laver les crudités Oui Non

Lavage des mains avant les repas Oui Non

Si oui Occasionnel Oui Non
 Permanent avec savon Oui Non
 Permanent sans savon Oui Non

Lavage des mains après être allé aux toilettes : Oui Non

Si oui Occasionnel Oui Non
 Permanent avec savon Oui Non
 Permanent sans savon Oui Non

ANNEXE 2

Wantai - Diagnostic de l'Hépatite E

Kit de Diagnostic pour la recherche d'Anticorps IgG dirigés contre le virus de l'Hépatite E

PROCEDURE

Préparation des réactifs: Laisser les réactifs revenir à température ambiante (18-30°C). Vérifiez si le tampon de lavage concentré contient des cristaux de sel. Si des cristaux se sont formés, resolubiliser par réchauffement à 37°C jusqu'à la dissolution de ceux-ci. Diluer le tampon de lavage (20X), comme indiqué dans les instructions de lavage. Utilisez de l'eau distillée ou déminéralisée et de la vaisselle propre pour diluer le tampon. Tous les autres réactifs sont fournis prêts à l'emploi.

Étape 1 : Préparation : Utiliser trois puits comme témoin négatif (par exemple B1, C1, D1), deux puits pour le contrôle positif (par exemple E1, F1) et un blanc (par exemple A1, aucun échantillons ni le HRP-conjugué ne doivent être ajoutés dans le puits Blanc). Si les résultats seront déterminés en utilisant un lecteur possédant deux longueurs d'ondes, l'utilisation du blanc ainsi peut être omise. Utiliser seulement le nombre de barrettes requises pour le test.

Étape 2 : Ajout du Diluant : Ajouter 100 µl de diluant d'échantillon dans chaque puits.

Étape 3 : Ajout de l'échantillon : Ajouter 10 µl de contrôle positif, contrôle négatif, et des échantillons dans leurs puits respectifs, sauf pour le blanc. Note: Utiliser un embout de pipette pour chaque dépôt d'échantillon, contrôle négatif, contrôle positif afin d'éviter les contaminations croisées. Mélanger en tapotant doucement la plaque.

Étape 4 : Incubation : Recouvrir la plaque avec un film plastique et laisser incuber pendant 30 minutes à 37°C. **Étape 5 : Lavage :** À la fin de l'incubation, retirer et jeter le film. Laver chaque puits 5 fois avec le tampon de lavage dilué. A chaque fois, laisser tremper les micropuits pendant 30 à 60 secondes. Après le cycle de lavage final, retourner la plaque sur un papier buvard ou une serviette propre, et appuyer dessus pour enlever tout résidu.

Étape 6 : Ajout HRP-Conjugué : Ajouter 100 µl de HRP-conjugué dans chaque puits, sauf le blanc.

Étape 7 : Incubation : Recouvrir la plaque avec un film plastique et laisser incuber pendant 30 minutes à 37°C. **Étape 8 : Lavage :** À la fin de l'incubation, retirer et jeter le film. Laver chaque puits 5 fois avec le tampon de lavage dilué. A chaque fois, laisser tremper les micropuits pendant 30 à 60 secondes. Après le cycle de lavage final, retourner la plaque sur un papier buvard ou une serviette propre, et appuyer dessus pour enlever tout résidu.

Étape 9 : Colorimétrie: Ajouter 50 µl de solution de chromogène A et 50 µl de solution chromogène B dans chaque puits, y compris le blanc. Incuber la plaque à 37°C pendant 15 minutes à l'abri de la lumière. La réaction enzymatique entre les solutions chromogènes et le HRP-conjugué produit une couleur bleue dans le contrôle positif et les puits contenant des échantillons IgG anti-HEV positifs.

Étape 10 : Arrêter la réaction: Utiliser une pipette multicanaux ou manuellement, ajouter 50 µl de solution d'arrêt dans chaque puits et mélanger doucement. Une coloration jaune intense se développe dans le puits de contrôle Positif et dans les puits contenant des échantillons IgG anti-HEV.

Étape 11 : Mesurer l'absorbance: Calibrer le lecteur de plaque avec le Blanc et lire l'absorbance à 450 nm. Si un instrument à double filtres est utilisé, régler la longueur d'onde de référence à 630 nm. Calculer la valeur Seuil et évaluer les résultats. (Note : lire l'absorbance dans les 5 minutes après l'arrêt de la réaction).

ANNEXE 3

Wantai - Diagnostic de l'Hépatite E

Kit de Diagnostic pour la recherche d'Anticorps IgM dirigés contre le virus de l'Hépatite E

PROCEDURE

Préparation des réactifs: Laisser les réactifs revenir à température ambiante (18-30°C) pendant 15-30 minutes. Vérifiez si le tampon de lavage concentré contient des cristaux de sel. Si des cristaux se sont formés, resolubiliser par réchauffement à 37°C jusqu'à la dissolution de ceux-ci. Diluer le tampon de lavage (20X), comme indiqué dans les instructions de lavage. Utilisez de l'eau distillée ou déminéralisée et de la vaisselle propre pour diluer le tampon. Tous les autres réactifs sont fournis prêts à l'emploi.

Étape 1 : Préparation : Utiliser trois puits comme témoin négatif (par exemple B1, C1, D1), deux puits pour le contrôle positif (par exemple E1, F1) et un blanc (par exemple A1, aucun échantillons ni le HRP-conjugué ne doivent être ajoutés dans le puits Blanc). Si les résultats seront déterminés en utilisant lecteurs possédant deux longueurs d'ondes, l'utilisation du blanc ainsi peut être omise. Utiliser seulement le nombre de barrettes requises pour le test.

Étape 2 : Ajout du Diluant : Ajouter 100 µl de diluant d'échantillon dans chaque puits.

Étape 3 : Ajout de l'échantillon : Ajouter 10 µl de contrôle positif, contrôle négatif, et des échantillons dans leurs puits respectifs, sauf pour le blanc. Note: Utiliser un embout de pipette pour chaque dépôt d'échantillon, contrôle négatif, contrôle positif afin d'éviter les contaminations croisées. Mélanger en tapotant doucement la plaque.

Étape 4 : Incubation : Recouvrir la plaque avec un film plastique et laisser incuber pendant 30 minutes à 37°C. **Étape 5 : Lavage :** À la fin de l'incubation, retirer et jeter le film. Laver chaque puits 5 fois avec le tampon de lavage dilué. A chaque fois, laisser tremper les micropuits pendant 30 à 60 secondes. Après le cycle de lavage final, retourner la plaque sur un papier buvard ou une serviette propre, et appuyer dessus pour enlever tout résidu.

Étape 6 : Ajout HRP-Conjugué : Ajouter 100 µl de HRP-conjugué dans chaque puits, sauf le blanc.

Étape 7 : Incubation : Recouvrir la plaque avec un film plastique et laisser incuber pendant **30 minutes à 37°C**. **Étape 8 : Lavage :** À la fin de l'incubation, retirer et jeter le film. Laver chaque puits 5 fois avec le tampon de lavage dilué. A chaque fois, laisser tremper les micropuits pendant **30 à 60 secondes**. Après le cycle de lavage final, retourner la plaque sur un papier buvard ou une serviette propre, et appuyer dessus pour enlever tout résidu.

Étape 9 : Colorimétrie: Ajouter 50 µl de solution de chromogène A et 50 µl de solution chromogène B dans chaque puits, y compris le blanc. Incuber la plaque à 37°C pendant 15 minutes à l'abri de la lumière. La réaction enzymatique entre les solutions chromogènes et le HRP-conjugué produit une couleur bleue dans le contrôle positif et les puits contenant des échantillons IgM anti-HEV positifs.

Étape 10 : Arrêter la réaction: Utiliser une pipette multicanaux ou manuellement, ajouter 50 µl de solution d'arrêt dans chaque puits et mélanger doucement. Une coloration jaune intense se développe dans le puits de contrôle Positif et dans les puits contenant des échantillons IgM anti-HEV.

Étape 11 : Mesurer l'absorbance: Calibrer le lecteur de plaque avec le Blanc et lire l'absorbance à 450 nm. Si un instrument à double filtres est utilisé, régler la longueur d'onde de référence à 630 nm. Calculer la valeur Seuil et évaluer les résultats. (Note : lire l'absorbance dans les 5 minutes après l'arrêt de la réaction).

Résumé

Séroprévalence de l'hépatite virale E chez les donneurs de sang au CHU de Sétif

L'hépatite virale E est la première cause des hépatites virales aiguës non-A à transmission féco-orale, reconnue comme préoccupation de santé publique mondiale. L'avènement récent de tests sérologiques et moléculaires performants a permis d'en clarifier l'épidémiologie. En Algérie, après la survenue dans les années 1980, de plusieurs épidémies d'hépatites entériques très probablement d'origine virale E, aucune étude de séroprévalence n'a été entreprise. L'objectif de notre étude est d'estimer la prévalence de l'hépatite E chez les donneurs de sang à Sétif et de déterminer les facteurs de risque associés.

Matériel et méthodes : nous avons réalisé une enquête transversale entre février et octobre 2014, au niveau du centre de transfusion sanguine de la wilaya de Sétif. Nous avons utilisé des tests validés et hautement sensibles pour la recherche des immunoglobulines G (IgG) et M (IgM) chez les donneurs de sang âgés entre 18 et 65 ans.

Résultats : Nous avons testé 434 donneurs de sang, la moyenne d'âge est de 35 ans avec une prédominance masculine (sex ratio = 5), la séroprévalence globale des IgG est de 17 %. Elle est étroitement liée à l'âge et augmente avec lui ($p < 10^{-1000}$). Aucune association significative n'a été notée avec le sexe ni avec le mode d'habitat et le niveau d'hygiène. Deux facteurs de risques ont été identifiés ; le contact avec le rat avec un taux de séroprévalence à 51,2 % ($p < 10^{-1000}$), OR= 6,736 [IC 95 % 3,42 à 13,26] et le contact avec le gibier avec une séroprévalence à 33 % ($p = 0,003$), OR = 2,76 [IC 95% 1,37 à 5,56].

Conclusion : Ces résultats confirment que le virus de l'hépatite E est toujours présent dans notre région et que son mode de transmission est probablement zoonotique. Cette prévalence souligne l'impériosité de l'estimation du risque transfusionnel chez les donneurs de sang à Sétif.

Mots clés : Séroprévalence - Hépatite E - Donneurs de sang - Rat - Gibier.

Abstract

Seroprevalence of viral hepatitis E among blood donors at Setif hospital

The hepatitis E virus is responsible for the first non-A acute viral hepatitis with fecal-oral transmission that is recognized as a global public health concern. The recent advent of effective serological and molecular tests has clarified the epidemiology. In Algeria, after the occurrence of several enteric outbreaks of hepatitis in the 1980s that were most probably of viral E origin, no seroprevalence data were reported. The objective of this study is to estimate the prevalence of hepatitis E in blood donors in Setif and to determine the associated risk factors.

Materials and methods: A cross-sectional study was conducted between February and October 2014, at the blood transfusion center of Setif. We used validated and highly sensitive tests for immunoglobulin G (IgG) and M (IgM) for blood donors aged 18 to 65 years.

Results: the study covered 434 blood donors, the average age is 35 years old with a male predominance (sex ratio = 5), the overall seroprevalence of IgG is 17% and it is closely related to age and increased with it ($p < 1p.1000$). Two risk factors were identified: the notion of contact with the rat, its seroprevalence rate was at 51.2% ($p < 1p. 1000$), OR = 6.736 [95% CI 3, 42 to 13.26], and the notion of contact with game, its seroprevalence rate was 33% ($p = 0.003$), OR = 2.76 [95% CI 1.37 to 5.56].

Conclusion: These results confirm that the hepatitis E virus is still present in our region and its transmission mode is probably zoonotic. This prevalence highlights the urge of transfusion risk estimation among blood donors.

Keys words: Seroprevalence - Hepatitis E - Blood donors- Rat- Game.

الملخص

الانتشار المصلي للالتهاب الكبدي الفيروسي "E" لدى المتبرعين بالدم بالمستشفى الجامعي سطيف

فيروس التهاب الكبد الفيروسي "E" هو السبب الرئيسي للالتهاب الكبدي الفيروسي الحاد غير "A" ذو الانتقال البرازي - الشفوي والذي يعتبر مصدر اهتمام عالمي للصحة العامة. وقد أوضحت فعالية التجارب الحديثة للاختبارات المصلية والجزئية وبائية هذه العدوى. في الجزائر، بعد حدوث عدة فاشيات من الالتهاب الكبدي في الثمانينات والتي كانت على الأرجح من أصل "E" لم يتم إصدار أي بيانات عن الانتشار المصلي. الهدف من هذه الدراسة هو تقدير انتشار التهاب الكبد الوبائي في المتبرعين بالدم في ولاية سطيف وتحديد عوامل الخطر المرتبطة.

الوسائل والأساليب: أجريت دراسة مستعرضة بين فبراير وأكتوبر 2014 في مركز نقل الدم في سطيف. استخدمنا اختبارات تحليلية حساسة جدا للبحث عن الغلوبولين المناعي G (IgG) و M (IgM) للمتبرعين بالدم الذين تتراوح أعمارهم بين 18 إلى 65 سنة.

النتائج: شملت الدراسة 434 متبرع ، متوسط العمر هو 35 سنة أغلبهم ذكور (نسبة الجنس = 5) ، ومعدل الانتشار العام لل IgG هو 17 ٪ ويرتبط ارتباطا وثيقا بالعمر ويزداد معه (P < 1p. 1000). لم يلاحظ أي ارتباط مهم مع الجنس أو مع نمط العيش ومستوى النظافة. تم تحديد اثنين من عوامل الخطر ؛ التلامس مع الجرذان بمعدل انتشار مصلي يبلغ 51.2 ٪ (p < 1p.1000) ، أو = 6.736 [عامل الثقة 95 ٪ : 3.42 إلى 13.26] ، والتلامس مع الطرائد بمعدل انتشار مصلي يبلغ 33 ٪ (p = 0.003) ، أو = 2.76 [عامل الثقة 95 ٪ : 1.37 إلى 5.56].

الخلاصة: تؤكد هذه النتائج أن فيروس التهاب الكبد E لا يزال موجودًا في منطقتنا . وأن نمط انتقاله من المحتمل أن يكون ذو مصدر حيواني. هذا الانتشار المصلي يستدعي ضرورة تقدير خطر نقل الدم لدى المتبرعين بالدم.

الكلمات المفتاحية: الانتشار المصلي -الالتهاب الكبدي الفيروسي "E" - المتبرعين بالدم - الجرذ - الطرائد.