

HÉPATITE VIRALE E : QUOI DE NEUF ?

VIRAL HEPATITIS E : WHAT'S THE NEW ?

Y. Ben Ayed, O. Bahri

Laboratoire de Virologie Clinique, Institut Pasteur de Tunis. Tunisie

Correspondance :

Olfa Bahri
Laboratoire de Virologie Clinique
Institut Pasteur de Tunis. Tunisie
olfa.bahri@pasteur.rns.tn

Résumé :

L'hépatite E est une infection virale qui pose un grand problème de santé publique dans les pays où le niveau socio-économique est faible du fait de sa transmission oro-fécale et du potentiel épidémique important. Cependant, cette infection est également grave, même sous forme sporadique, à cause du risque de transmission parentérale, de passage vers la chronicité surtout chez l'immunodéprimé et de la forte mortalité chez la femme enceinte. Ainsi, il est actuellement admis que plusieurs types d'individus constituent des groupes à risque, notamment les polytransfusés, les immunodéprimés et les femmes enceintes. Ces sujets nécessitent une surveillance particulière et une prévention efficace contre l'infection d'où l'importance de la recherche vaccinale qui semble actuellement prometteuse puisque certains candidats vaccins semblent être efficaces et sont en phase clinique III.

Mots clés : hépatite E – chronicité - transmission parentérale - réservoir animal.

Abstract:

Hepatitis E is a viral infection which causes a serious public health problem in countries where the socio-economic status is low because of its fecal-oral transmission and its high epidemic potential. However, this infection is serious, even sporadically, because of the risk of parenteral transmission, passage to chronicity especially in the immunocompromised and high mortality in pregnancy. Thus, it is now accepted that several types of individuals are risk groups, including the multitransfused, the immunocompromised and the pregnant women. These subjects need special monitoring and effective prevention against infection. Therefore it's important to develop vaccine research. Currently, some vaccine candidates seem to be effective and are in clinical phase III.

Key words : hepatitis E – chronicity - parenteral transmission - zoonosis.

INTRODUCTION

Depuis sa découverte dans les années 80, l'hépatite virale E a été longtemps confondue avec l'hépatite A, du fait de leur mode de transmission commun de type oro-fécal et de leur évolution très souvent sous forme épidémique [1]. Ces épidémies sont particulièrement fréquentes dans les pays en voie de développement avec souvent comme point de départ une contamination hydrique [2]. Ce problème de santé touche également les pays industrialisés où une infection autochtone est possible évoluant sous forme sporadique. Des données récentes ont montré que la transmission de l'infection, dans ces pays, est surtout due au fait que l'homme ne constitue pas le seul réservoir du virus mais que la contamination est possible par ingestion de viande contaminée essentiellement de type porcin [3].

En fait, durant ces dernières années, les données sur l'hépatite E ont beaucoup changé, tant sur le plan clinique, que physiopathologique ou encore concernant la recherche vaccinale. Il est actuellement admis que l'hépatite E peut être contractée non seulement par voie oro-fécale mais également par voie parentérale ce qui pose problème chez les polytransfusés [4]. De même, longtemps considérée comme une infection aiguë à évolution spontanément résolutive, l'hépatite E peut, dans certains cas, évoluer vers la chronicité. Ces formes chroniques, surtout décrites chez l'immunodéprimé, nécessitent un diagnostic rapide et une prise en charge adaptée afin d'éviter les formes compliquées à type de cirrhose [5]. Enfin, la recherche vaccinale est prometteuse puisqu'un candidat vaccin est actuellement en phase clinique III [6].

Cette revue bibliographique a pour objectif de rapporter les actualités concernant divers aspects de l'hépatite E, notamment les aspects virologiques, épidémiologiques et cliniques ainsi que les résultats de la recherche vaccinale en cours.

ASPECTS VIROLOGIQUES

Le virus de l'hépatite E (HEV) appartient à la famille des Hepeviridae, genre Hepevirus [7]. Malgré l'absence d'enveloppe, il s'agit d'un virus moins résistant dans l'environnement que le virus de l'hépatite A puisqu'il est rapidement détérioré par de fortes concentrations salines. [8]. Son génome est à ARN, de 7.2Kb, monocaténaire de polarité positive ; il est constitué de trois cadres de lecture ouvert (ORF) codant pour les différentes protéines structurales et non structurales du virus [9-3]. Quatre génotypes viraux, subdivisés en 24 sous-types ont été jusque là identifiés sur la base de la variabilité génétique au niveau de la région ORF2 [3]. Les différents génotypes ont 72 à 77% d'homologie en nucléotides et les sous-types de 85 à 90%. Ces génotypes, classés de 1 à 4, présentent une répartition géographique variable et ont été associés à des formes d'évolution épidémiologique différentes. Ainsi, les génotypes 1 et 2 ont été détectés surtout dans certains pays en voie de développement en Asie et en Afrique ; ils sont responsables essentiellement de cas humains [14]. Les génotypes 3 et 4 ont été plutôt associés à des formes sporadiques dans les pays industrialisés comme les Etats-Unis d'Amérique, le Japon ou encore certains pays européens [13]. Le génotype 3 circule surtout chez les porcs et le génotype 4 est responsable d'infections aussi bien chez l'homme que chez le porc [14]. Récemment, la variabilité génétique du VHE a été démontrée plus complexe avec notion de quasi-espèces chez un même individu et de phénomène de recombinaison intra et inter-espèce [15-17].

MODES DE TRANSMISSION ET ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'HÉPATITE E

L'hépatite E est une infection à répartition géographique mondiale avec deux zones d'endémicité différente. La zone hyper-endémique touche certains pays d'Afrique et d'Asie et est caractérisée par une séroprévalence élevée de l'infection variant de 15 à 60% selon les régions. Dans ces régions, plusieurs flambées épidémiques ont été décrites dont la source principale a été l'eau contaminée par les selles de sujets excréteurs du virus [18]. Contrairement à l'hépatite A, la transmission interhumaine directe, dans ces cas, est rare [19, 20]. Les taux de séroprévalence dans la zone non endémique varient de 2 à 8% dans la population générale ; cette zone regroupe les pays d'Europe, d'Amérique du Nord, l'Australie et le Japon. Dans ces pays, des cas sporadiques sont régulièrement rapportés ; il s'agit surtout de cas importés avec notion de voyage récent dans un pays endémique mais aussi de cas autochtones dont l'origine de la contamination a été récemment associée à une transmission parentérale ou à une ingestion de viande contaminée [1]. En effet, le VHE se transmet essentiellement par voie oro-fécale mais sa présence même brève dans le sang peut être responsable d'une transmission parentérale justifiant les prévalences élevées de l'infection dans certaines populations de polytransfusés notamment les hémophiles [21] ; des taux de prévalence dépassant 15% ont été rapportés dans ces groupes à risque dans des pays connus pour leur faible endémicité pour l'infection [22]. Les IgG anti-VHE ont été, également, retrouvés à des titres élevés chez les hémodialysés avec variation importante d'un centre d'hémodialyse à l'autre ce qui est en faveur d'une probable transmission nosocomiale du VHE par l'intermédiaire des appareils contaminés ou par le personnel soignant [22, 23]. En plus de la transmission interhumaine, il a été démontré que le VHE peut également infecter plusieurs espèces animales [2]; le virus a été isolé pour la première fois chez le porc en 1997 [24]. Depuis, plusieurs études menées notamment en Europe, ont mis en évidence la présence d'ARN du VHE aussi bien chez le porc mais également chez le sanglier, le chevreuil et les cervidés [25, 28]. Les études phylogénétiques réalisées ont permis de classer le virus animal au sein du génotype 3 [29]. La transmission de l'animal à l'homme a été prouvée par la comparaison des séquences nucléotidiques des virus porcin et humain qui se sont révélées identiques avec un fort pourcentage d'homologie de plus de 90% [24, 30, 31]. En France en 2008, cette transmission de l'animal à l'homme a été impliquée dans un foyer d'hépatite aiguë observé dans la région du Midi-Pyrénées ; le mécanisme responsable a été la consommation régulière de viande de sanglier mal cuite ou crue caractérisant certaines spécialités culinaires de cette région [32]. Ce même mode de transmission a été, également, confirmé par techniques de biologie moléculaire, en Hongrie, chez 5 cas humains d'hépatite E [33].

ASPECTS CLINIQUES ET RISQUE DE PASSAGE VERS LA CHRONICITÉ DE L'HÉPATITE E

Cliniquement, l'hépatite E a été longtemps connue en tant qu'infection de bon pronostic vital, touchant l'adulte jeune entre 25 et 40 ans. Il s'agit, en général, d'une hépatite aiguë spontanément résolutive ; la mortalité est faible de l'ordre de 2% [14]. Ce taux de mortalité, par contre, devient plus important chez les femmes enceintes ; il a été estimé à 8,8% lors du premier trimestre de grossesse et il dépasse 18% lors

des deuxième et troisième trimestres [34]. L'infection chez la femme enceinte est caractérisée par une virémie plus longue (15 jours au lieu de 7 jours) favorisée par un état d'immunodépression cellulaire transitoire et par une élévation du taux des hormones stéroïdiennes. Ces facteurs sont responsables d'une réplication virale importante [35]. Les complications possibles, dans ce cas, sont la mort maternelle, la mort fœtale, l'avortement, l'accouchement prématuré ou la mort du nouveau-né [14]. Une transmission périnatale du virus est possible ; elle a été confirmée par détection du génome viral par RT-PCR chez 7 nouveau-nés issus de mères ayant fait une hépatite aiguë en fin de grossesse [36].

Durant ces dernières années, plusieurs équipes ont montré que l'hépatite E peut évoluer vers la chronicité chez les sujets immunodéprimés tels que les transplantés d'organes, les patients VIH (+) ou ceux atteints d'hémapathies malignes [37]. La chronicité a été définie, dans ces cas, par la persistance de la virémie plus de 6 mois après la contamination [2]. Fort heureusement, sa fréquence semble être faible ; elle a été estimée à environ 1% des cas après transplantation hépatique [38]. Toutefois, ces formes chroniques doivent être diagnostiquées rapidement car elles peuvent se compliquer par une cirrhose au bout de 20 à 30 mois d'évolution avec décès du sujet infecté [5]. Le diagnostic repose, dans ce cas, sur essentiellement la détection de l'ARN viral qui doit être faite devant toute cytolysé hépatique, même modérée, non expliquée par d'autres étiologies virales, notamment les virus des hépatites B et C. La sérologie, utilisée habituellement, est insuffisante puisque des cas d'hépatite E séronégative ont été rapportés chez l'immunodéprimé [38]. Sur le plan génétique, seul le génotype 3 a été associé, jusqu'à ce jour, à l'hépatite chronique E [39]. Néanmoins, ceci n'exclut pas l'implication des autres génotypes étant donné que les études ont été menées uniquement dans les régions où seul le génotype 3 est présent [2].

HÉPATITE E AVIAIRE

Le virus de l'hépatite E aviaire a été découvert chez des poules présentant une hépato-splénomégalie aux Etats-Unis [40]. Son génome est plus court que celui du virus humain d'environ 600 pb avec un pourcentage d'homologie d'environ 50 à 60% [14, 41]. L'analyse phylogénétique des différentes séquences des virus d'hépatite E aviaire suggère l'existence de trois génotypes (Etats-Unis, Europe et Australie) avec une répartition géographique différente [42]. Ce virus est capable d'infecter plusieurs espèces aviaires mais il semble qu'il ne représente pas un danger pour l'homme. Expérimentalement, le virus aviaire n'infecte pas les primates non humains [14]. Néanmoins, d'autres études doivent être menées afin de confirmer ces données.

RECHERCHE VACCINALE POUR LE VHE

Le VHE étant très difficile à cultiver sur des lignées cellulaires d'origine animale, les méthodes conventionnelles pour l'obtention de vaccins vivants atténués sont impossibles [4, 9], d'où le recours à des systèmes de culture hétérologues ou à l'utilisation de vaccins à ADN dans le cadre de la recherche vaccinale. Plusieurs approches vaccinales ont été testées :

-Utilisation d'E.coli comme système de culture : E.coli a été utilisée dans différents essais de vaccin anti-hépatite E. C'est le cas du vaccin TrpE-C2 constitué du fragment ORF2 (nucléotides 221 à 660) de la souche Burmese qui a été testé

chez le macaque. L'injection de ce vaccin à l'animal a permis de le protéger contre une infection par une souche virale homologue. Toutefois, aucune protection n'a été observée après infection par la souche virale hétérologue (mexicaine) ; une virémie avec excrétion virale et augmentation du titre dans anti-VHE ayant été observées juste après. Néanmoins, aucun signe histologique ou biochimique d'atteinte hépatique n'a été noté dans ce cas [43]. E.coli a été également utilisée pour la production d'autres vaccins : le (pE2) et le (HEV239). pE2 est formé de l'ORF 2 (394-660) de la souche chinoise fusionné à la protéine GST. Après purification et clivage de la GST, pE2, sous forme dimérique, a été reconnu efficacement par le sérum de patients guéris d'hépatite E. Les macaques ayant reçu ce type de vaccin présentent une bonne séroconversion avec absence de contamination par la souche homologue. De même, HEV239, qui est constitué de l'ORF2 [376-606], s'est révélé efficace contre une infection par les quatre génotypes du VHE [43].

-Utilisation des cellules d'insectes comme système de culture: Un fragment de 56Kda de l'ORF2 de la souche pakistanaise a été inséré au baculovirus. Cette protéine recombinante a prouvé son immunogénicité chez les singes quand elle est injectée avec l'alun comme adjuvant. Les animaux vaccinés ont été protégés aussi bien contre les souches homologues qu'hétérologues. Ce vaccin est actuellement en phase d'essais cliniques [43]. Ce même type de système cellulaire a été aussi utilisé pour la production d'un vaccin sous forme de protéine recombinante de 50 Kda de la souche Burmese. Ce vaccin induit une immunité humorale et mucosale après administration par voie orale à la souris et au macaque ce qui ouvre la voie à la possibilité de développement d'un vaccin oral contre l'hépatite E [43].

-Vaccin à ADN : Des essais portant sur l'injection directe de vaccin à ADN ont permis la synthèse intracellulaire d'antigènes viraux avec induction d'une bonne réponse humorale et cellulaire. Des macaques, ayant reçu ce vaccin, ont été immunisés seulement lorsque l'injection a été effectuée par biolistique et non pas par injection intradermique [43].

-Vaccin combiné : Un vaccin combiné contre les virus des hépatites B et E a été produit par la technique d'encapsulation sous forme de liposome de l'antigène de l'hépatite B (AgHBs) et de l'épitope de la région de neutralisation du VHE (NE). Il a été testé chez la souris et semble induire une bonne immunité humorale avec des titres corrects d'IgG anti-VHE et anti-HBs [44].

-Vaccins prometteurs : Deux vaccins sont actuellement promoteurs ; le premier est un vaccin recombinant basé sur la protéine de capsid de l'ORF2 tronquée. Il a donné une immunité de 95% lors d'un essai en phase II menée au Népal sur des soldats jeunes avec une bonne tolérance. Le deuxième est le vaccin p239, actuellement en phase III clinique ; administré en trois doses à des adultes en Chine, ce vaccin s'est révélé efficace contre les quatre génotypes viraux avec une bonne innocuité. Néanmoins, aucune étude n'a démontré pour le moment l'efficacité à long terme de l'immunité induite par les candidats vaccins [45]. Certaines équipes ont estimé la persistance des anticorps spécifiques induits par vaccination pendant 6 mois et d'autres pendant un à quatre ans [43].

CONCLUSION

Le potentiel zoonotique de l'hépatite E est actuellement admis mais il reste à savoir s'il existe d'autres réservoirs animaux possibles du VHE surtout dans les pays où la consommation de

viande de porc est faible. Su le plan clinique, étant donné le risque clair du passage vers la chronicité de l'hépatite E chez les immunodéprimés, une recherche systématique de l'infection devrait être recommandée devant toute élévation des transaminases afin d'adapter la prise en charge de l'individu. Ainsi, l'hépatite E présente un réel problème de santé à l'échelle mondiale et non seulement dans les pays endémiques ce qui nécessite une surveillance active et des efforts continus pour la mise en place de vaccins efficaces et de l'amélioration des outils permettant une meilleure compréhension des aspects virologiques et diagnostiques de l'infection.

Références

- 1-H. C. Worm, Van Der Poel WHM, G. Brandstätter. Hepatitis E : an overview. *Microbes and infection* 2002; 4 : 657-66.
- 2-J. Izopet, N. Kamar, F. Abravanel et al. L'hépatite E chronique. *Virologie* 2009; 13 : 317-25.
- 3-J. Izopet, N. Kamar. Hépatite E : de la transmission zoonotique du virus à l'évolution chronique de l'infection chez l'immunodéprimé. *Médecine/Sciences* 2008 ; 24 : 1023-5.
- 4-Mansuy J. M., Huynh A., Abravanel F., Recher C., Peron J. M., Izopet J. Molecular evidence of patient-to-patient transmission of hepatitis E virus in a hematology ward, *Clinical Infectious Diseases* 2009 ; 48 : 373-4.
- 5-Kamar N, Mansuy J. M., Cointault O. et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney-and kidney-pancreas-transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2008 ; 8 : 1744-8.
- 6-FitzSimons D., Hendrickx G., Vorters A., Ver Demn P. Hepatitis A and E : Update on prevention and epidemiology. *Vaccine* 2010, 28 : 583-8.
- 7-Ghinoiu M., Naveau S., Barri-Ova N., Thaury J., Grangeot-Keros L., Perlemuter G. Acute hepatitis E infection associated with a false-positive serology against Epstein-Barr virus. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2009 ; 21 :1433-5.
- 8-Péron J. M., Mansuy J. M., Izopet J., Vinel J. P. Une hépatite émergente : l'hépatite E. *Cahier de santé* 2006 ; 16 : 239-43
- 9-Billam P., Pierson F. W., Li W, LeRoith T, Ducan RB, Meng XJ. Development and Validation of a Negative-Strand-Specific Reverse Transcription-PCR Assay for Detection of a Chicken Strain of Hepatitis E Virus : Identification of Nonliver Replication Sites. *Journal of Clinical Microbiology* 2008 ; 46 : 2630-4.
- 10- Qi Z, Cui D, Pan W et al. Synthesis and application of hepatitis E virus peptides to diagnosis. *Journal of Virological Methods* 1995 ; 55 : 55-66.
- 11-De Oya N. J., Galindo I., Gironés O., Duizer E., Escribano JM, Saiz J. C.. Serological immunoassay for detection of hepatitis E virus on the basis of genotype 3 open reading frame 2 recombinant proteins produced in *Trichoplusia ni* larvae. *Journal of Clinical Microbiology* 2009 ; 47 : 3276-82.
- 12- Legrand-Abravanel F., Thevenet I., Mansuy J. M. Good performance of immunoglobulin M assays in diagnosing genotype 3 hepatitis E virus infections. *Clinical and vaccine immunology* 2009 ; 16 : 772-4.
- 13- Meng X. J. Hepatitis E virus : Animals reservoirs and zoonotic risk. *Veterinary Microbiology* 2009 ; 2010; 143 : 106-16.
- 14- Mushahwar I. K. Hepatitis E virus : Molecular Virology, Clinical Features, Diagnosis, Transmission, Epidemiology, and prevention. *Journal of Medical Virology* 2008 ; 80 : 646-58.
- 15- Grandadam M., Tebbal S., Caron M. et al. Evidence for hepatitis E virus quasispecies. *Journal of General Virology* 2004 ; 85 : 3189-94.
- 16- Van Cuyck H., Fan J., Robertson D. L., Roques P. Evidence of recombination between divergent hepatitis E viruses. *Journal of Virology* 2005 ; 79 : 9306-14.
- 17- Okamoto H. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Research* 2007 ; 127 : 216-28.
- 18- Zaki M. S., Foud M. F., Mohamed A. F. Value of hepatitis E virus detection by cell culture compared with nested PCR and serological studies by IgM and IgG. *FEMS Immunological Medical Microbiology* 2009 ; 56 : 73-9.
- 19- Anderson D. A., Li F., Riddell M. et al. ELISA for IgG-class antibody to hepatitis E virus based on a highly conserved, conformational epitope expressed in *Escherichia coli*. *Journal of Virological Methods* 1999 ; 81 : 131-42.
- 20- Zhang H., Dai X, Shan X, Meng J. Characterization of antigenic epitopes of the ORF2 protein from hepatitis E virus genotype 4. *Virus Research* 2009, 142: 140-3.
- 21- Buffet C., Laurent-Puig P, Chandot S. et al. A high hepatitis E virus seroprevalence among renal transplantation and haemophilia patient populations. *Journal of hepatology* 1995 ; 24 : 122-5.
- 22- Kikuchi K., Yoshida T., Kimata N., Sato C., Akiba T. Prevalence of hepatitis E virus infection in regular hemodialysis patients. *Therapeutic Apheresis Dialysis* 2006 ; 10 : 193-7
- 23-Stefanidis I, Zervou EK, Rizos C et al. Hepatitis E virus antibodies in hemodialysis patients: an epidemiological survey in central Greece. *International Journal of Artificial Organs* 2004 ; 27 : 842-7.
- 24-Chang Y, Wang L, Geng J et al. Zoonotic risk of hepatitis E virus (HEV): A study of HEV infection in animals and humans in suburbs of Beijing. *Hepatology Research* 2009 ; 39 : 1153-8.
- 25- Martelli F., Caprioli A., Zengarini M. et al. Detection of hepatitis E virus (HEV) in a demographic managed wild boar (*Sus scrofa scrofa*) population in Italy. *Veterinary Microbiology* 2008 ; 126 : 74-81.
- 26-Fogeda M., Avellón A., Cilla C. G., Echevarría J. M. Imported and autochthonous hepatitis E virus strains in Spain. *Journal of Medical Virology* 2009 ; 81 : 1743-9.
- 27- Legrand-Abravanel F., Mansuy J. M., Dubois M. et al. Hepatitis E virus genotype 3 diversity, France. *Emerging Infectious Diseases* 2009 ; 15 : 110- 4.
- 28- Chandler J. D., Riddell M. A., Li F., Love R. J., Anderson D. A. Serological evidence for swine hepatitis E virus infection in Australian pig herds. *Veterinary Microbiology* 1999 ; 68 : 95-105.
- 29- Forgách P., Nowotny N., Erdélyi K. et al. Detection of hepatitis E virus in samples of animals origin collected in Hungary. *Veterinary Microbiology* 2010; 143 : 106-16.
- 30- Zhao K., Liu Q., Yu R. et al. Screening of specific diagnostic peptides of swine hepatitis E virus. *Virology Journal* 2009 ; 6 : 186-91.
- 31- Goens S. D., Perdue M. L. Hepatitis E virus in humans and animals. *Animal Health Research Revue* 2004 ; 5 : 145-56.
- 32-Mansuy J. M., Legrand-Abravanel F., Calot J. P. et al. High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in blood donors from south west France. *Journal of Medical Virology* 2008 ; 80 : 289-93.
- 33-Reuter G., Domonka F., Forgách P., Kátai A., Szics G. Characterization and zoonotic potential of endemic hepatitis E virus (HEV) strains in humans and animals in Hungary. *Journal of Clinical Virology* 2009 ; 44 : 277-81.
- 34- Begum N, Polipalli S. K., Husain S. A., Kumar A., Kar P. Duration of hepatitis E viremia in pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2010; 108 : 207-10.
- 35- Jilani N., Das B. C., Husain S. A. et al. Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy. *Journal Gastroenterology Hepatology* 2007 ; 22 : 676-82.
- 36- Aggarwal R., Naik S. Epidemiology of hepatitis E. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009 ; 24 : 1484-93.
- 37-Kamar N., Abravanel F., Selves J., et al. Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-e virus infection after organ transplantation. *Transplantation* 2010 ; 89 : 353-60.
- 38-Haagasma E. B., Niesters H. G. M., Van Den Berg A. P., et al. Prevalence of hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transplantation* 2009 ; 15 : 1225-8.
- 39-Pischke S., Baechlein C., Suneetha P. V. et al. Hepatitis E as a zoonosis and the relevance for liver transplant recipients. *Hepatology* 2009 ; 50 : S15-S16.

40-Guo H., Zhou E. M., Sun Z. F., Meng X. J. Immunodominant epitopes mapped by synthetic peptides on the capsid protein of avian hepatitis E virus are not-protective. *Viral Immunology* 2008 ; 21 : 61-7.

41-Billam P., Sun Z. F., Meng X. J. Analysis of the complete genomic sequence of an apparently avirulent strain of avian hepatitis E virus (avian HEV) identified major genetic differences compared with the prototype pathogenic strain of avian HEV. *Journal of General Virology* 2007 ; 88 : 1538-44.

42-Bilic I., Jaskulska B., Basic A., Morrow C. J., Hess M. Sequences analysis and comparison of avian hepatitis E viruses from Australia and Europe

indicate the existence of different genotypes. *Journal of General Virology* 2009 ; 90 : 863-73.

43-Aggarwal R., Jameel S. Hepatitis E vaccine. *Hepatology International* 2008 ; 2 : 308-15.

44-Shrivastava S., Lole K. S., Tripathy A. S., Shaligram US, Arankalle VA. Development of candidate combination vaccine for hepatitis E and hepatitis B: A liposome encapsulation approach. *Vaccine* 2009 ; 27 : 6582-8.

45-Navaneethan U. Seroprevalence of hepatitis E in pregnancy—more questions than answers. *Indian Journal Medical Research* 2009 ; 130 : 677-9.



La Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse

organise son

XXI^{ème} congrès national (Tunis ; 21 – 23 avril 2011)

Les thèmes :

- Les infections ostéo-articulaires sur prothèses
- Les infections virales émergentes
- Les infections parasitaires et fongiques du système nerveux central