



URMITE
Unité de Recherche sur les
Maladies Infectieuses et
Tropicales Emergentes



19ème Forum national SOS hépatites : "Demain, quelles hépatites ?"

HÉPATITES A ET E

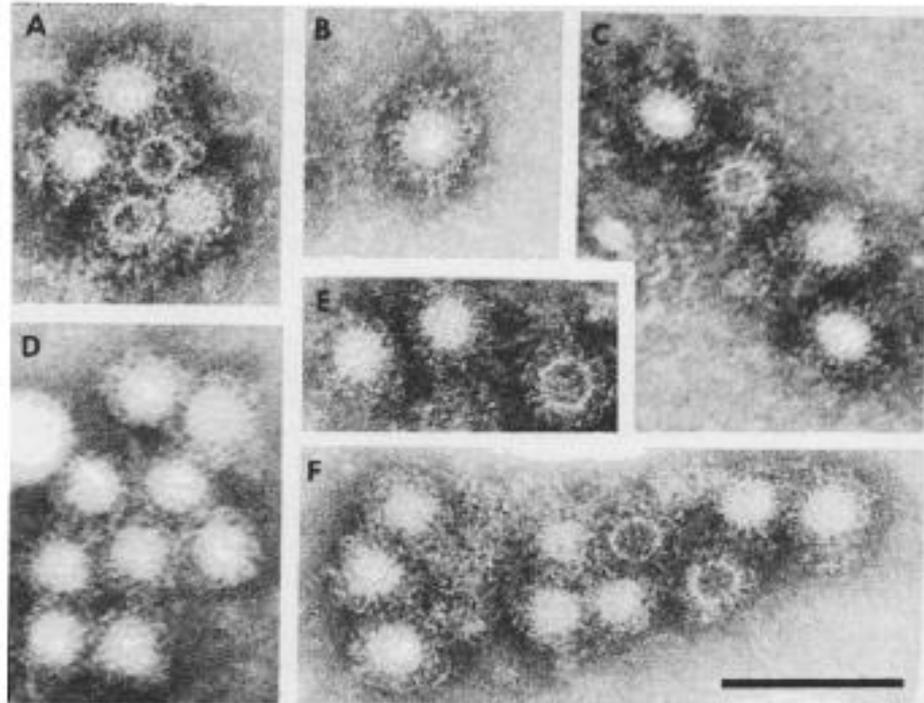
Pr Philippe Colson

IHU Méditerranée Infection, Unité de Recherche sur les Maladies Infectieuses et Tropicales Emergentes (URMITE), UM 63 CNRS 7278 IRD 198 INSERM U1095, Aix-Marseille Université, AP-HM, Marseille, France

philippe.colson@univ-amu.fr

Virus de l'hépatite A : découverte/principaux caractères

- Découvert en **1973** par microscopie électronique
- Famille *Picornaviridae*
- Forte résistance dans le milieu extérieur
- **1 seul sérotype**



Virus de l'hépatite E : découverte/principaux caractères

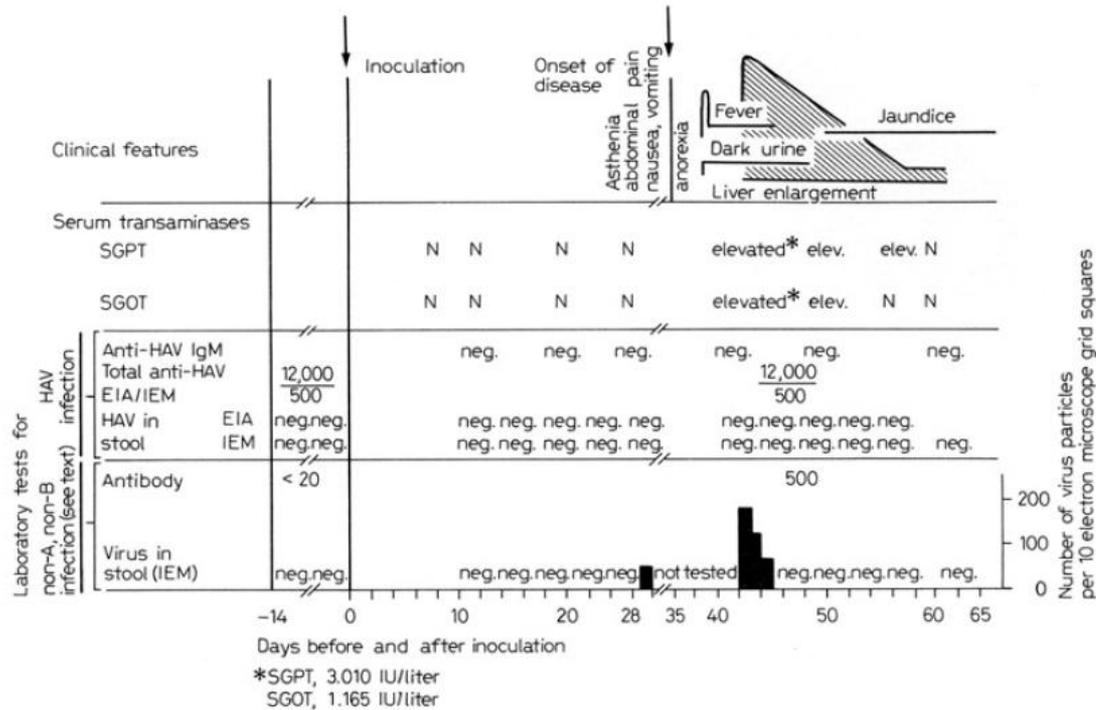


Fig. 1. Time course of fecal-oral non-A, non-B hepatitis in a human volunteer.

Balayan et al., Intervirology 1983

- Découvert en **1983** par microscopie électronique
- Famille *Hepeviridae*
- Importante résistance dans le milieu extérieur
- **1 seul sérotype**

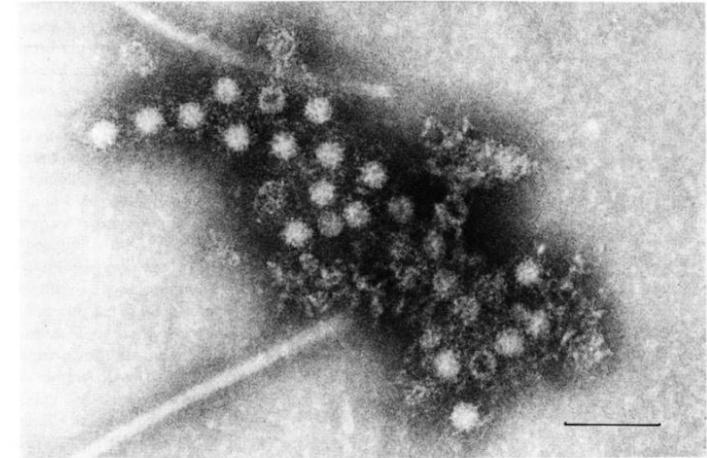


Fig. 2. Immune aggregate of virus-like particles recovered from the stool of an experimentally infected volunteer. Bar = 100 nm.

Estimation de l'incidence VHA/VHE et de la morbidité et de la mortalité associées au VHA et au VHE en France

Nombre annuel estimé * d'infections, d'hospitalisations et de décès associés à des maladies d'origine alimentaire, France, 2008-2013

Pathogen	All modes of transmission†			Proportion foodborne transmission. %	Foodborne transmission†		
	5%	50%	95%		5%	50%	95%
Hepatitis A virus				16			
Illnesses	12,658	16,416	21,384		2,025	2,627	3,421
Hospitalizations	1,130	1,567	2,162		181	251	346
Deaths	24	30	37		4	5	6
Hepatitis E virus				75-100			
Illnesses	46,032	68,007	101,279		39,388	59,320	88,967
Hospitalizations	540	546	553		413	482	524
Deaths	18	20	22		15	18	20

* 5ème, 50ème, 95ème centiles de la distribution de sortie

Hépatite A

Hépatite A : épidémiologie

L'homme est le seul réservoir de virus

Transmission :

- Directe : interhumaine, oro-fécale, mains sales
- Indirecte : eaux, fruits, légumes, crudités, coquillages souillées
- drogue par voie intraveineuse, sexuelle par coït anal

Séro-prévalence :

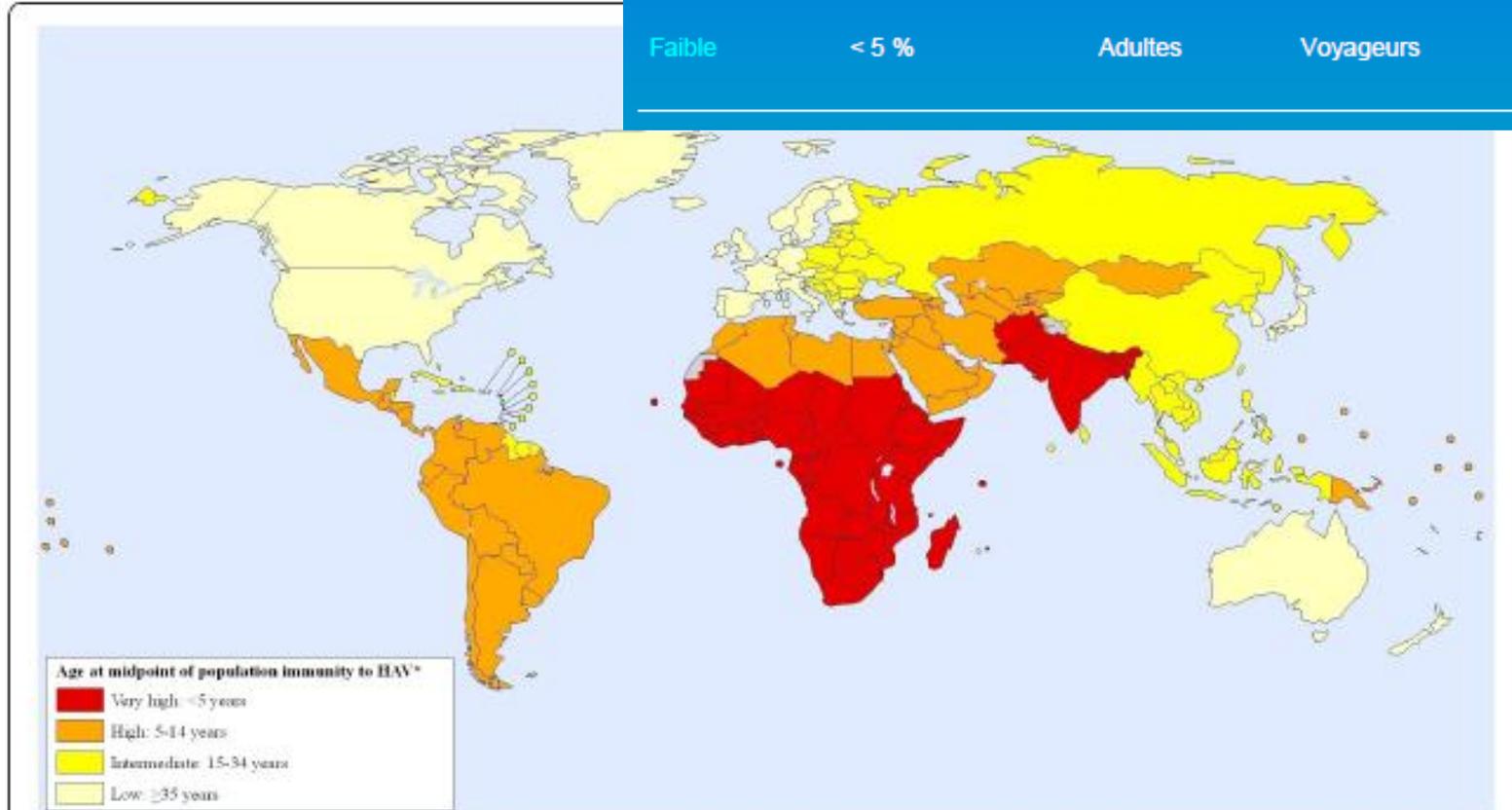
- Zone tropicale/subtropicale : séroprévalence \approx 100 % à 5 ans
- En zone tempérée : séroprévalence faible : cas sporadiques, familiaux, épidémies dans les collectivités, voyageurs au retour de zone d'endémie (+++)

France:

- Prévalence environ 10% (sujets jeunes)
- Nb estimé de cas d'hépatite A : \approx 16 000/an; 1600 hospitalisations; 30 morts

Hépatite A : distribution géographique (séroprévalence VHA)

Endémicité	Séroprévalence à 20 ans	Age de l'infection	Mode de transmission
Haute	90 %	Jeunes enfants	Personne à personne
Intermédiaire	20 à 60 %	Adolescents Adultes jeunes	Personne à personne Eau et aliments
Modérée	10 %	Adultes jeunes	Personne à personne Eau et aliments
Faible	< 5 %	Adultes	Voyageurs



*Age at midpoint of population immunity to HAV is defined as the age at which at least half of the population in that age group has anti-HAV IgG antibodies indicating past exposure to the virus. Age-specific seroprevalence estimates for 2005 for each of 21 world regions were derived from curves fit to pooled data collected between 1995 and 2008 as reported in Jacobson, 2010.

Figure 1 Global risk map of HAV immunity in 2005.

1,5 millions de cas par an

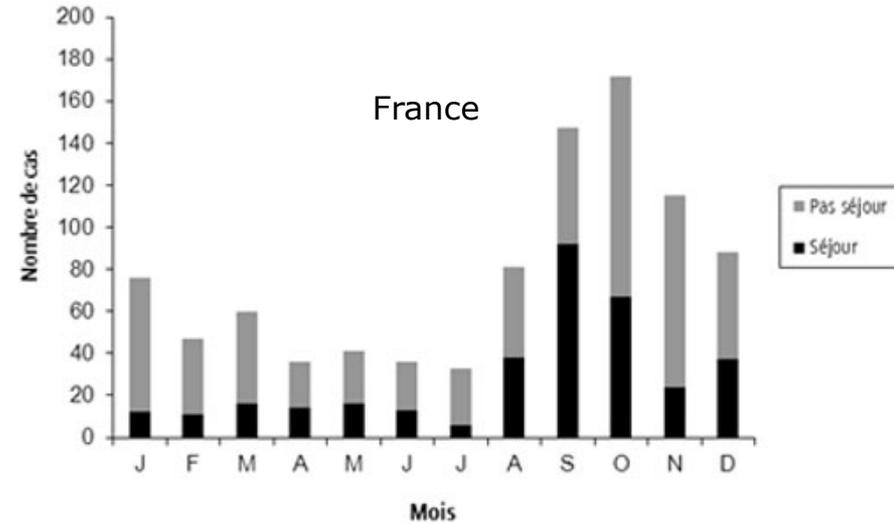
Hépatite A : épidémiologie en France

Déclaration obligatoire

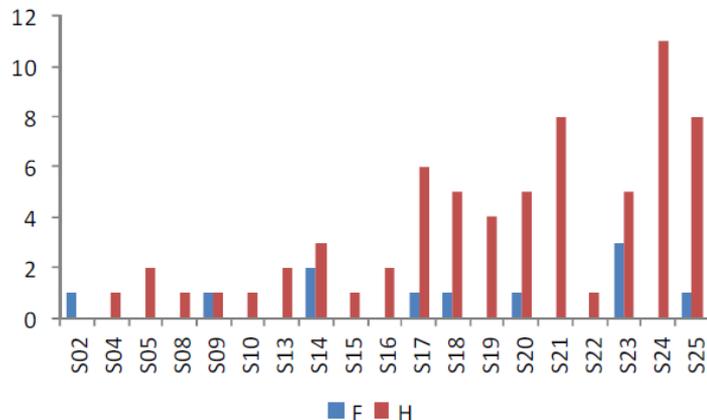
Parmi les cas rapportés au Centre National de Référence :

- Hospitalisation : 40%
- Facteurs de risque:
 - ✓ **Séjour hors métropole** : 1/3
 - ✓ Consommation de **fruits de mer** : 1/6
 - ✓ Cas inclus dans **cas groupés** : 1/3
 - ✓ **Sexuelle** (hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes)

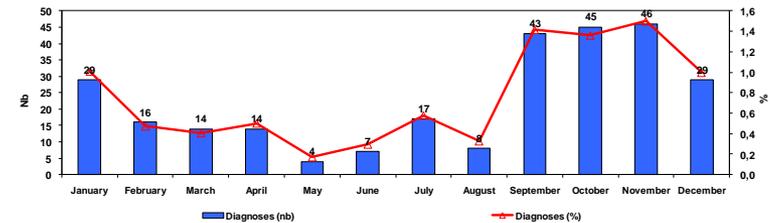
Saisonnalité



Nombre de cas d'hépatite A déclarés dans la région Paca selon le sexe et la semaine, 1^{er} janvier - 23 juin 2017



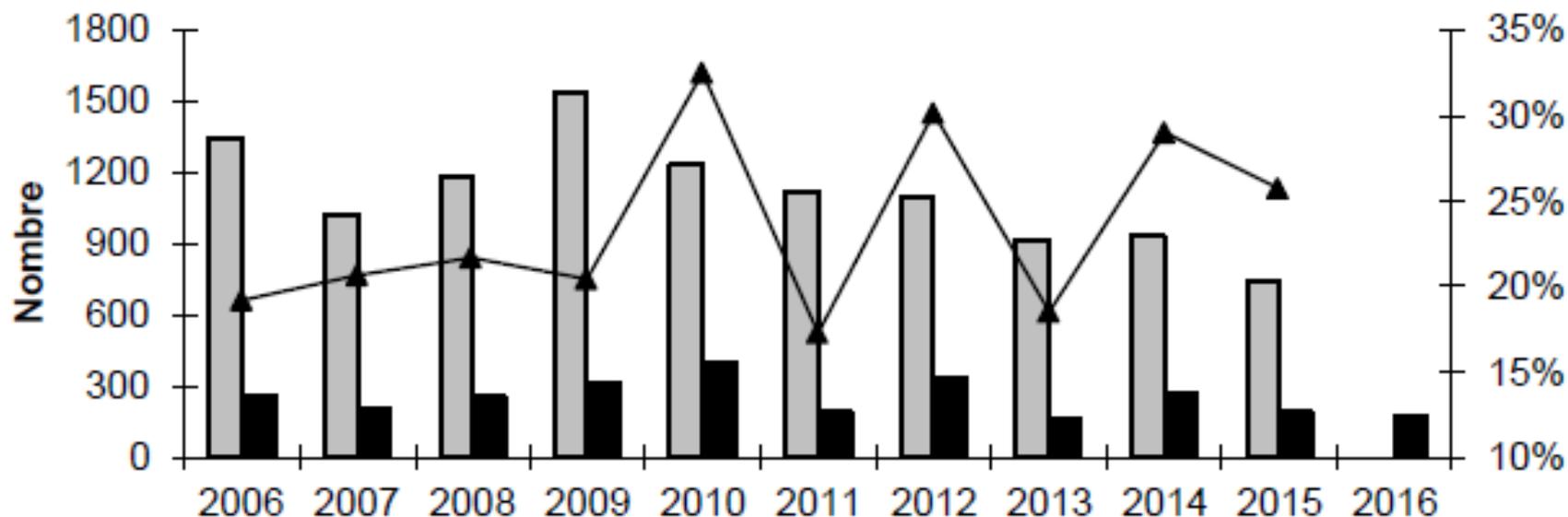
AP-HM



Sources : InVS, déclarations obligatoires hépatite aigüe A; veille hebdo PACA; IHU Méditerranée Infection

Hépatite A : épidémiologie en France

Nombre de souches isolées au CNR par rapport au nombre de cas déclarés (DO)



- Cas déclarés
- Prélèvements virémiques
- ▲ Nombre de souches isolées au CNR/ nombre de cas déclarés (%)

Hépatite A aiguë : clinique

- **Incubation:** 2-6 semaines
- Clinique d'autant plus marquée que l'âge ↑
 - ✓ **Le + souvent** : guérison sans séquelle en 10-15 j
 - ✓ **Enfant**: souvent inapparente (90%), ou syndrome pseudogrippal
 - ✓ **Adulte**: symptomatique dans environ 50-75% des cas
 - ✓ « Rechutes »: 10 % des cas, à 3 mois
- **Hépatites fulminantes** ≈1/10,000 chez l'adulte: **0.6%**; **1.8% >50 ans**
- Amélioration conditions d'hygiène dans les pays industrialisés :
 - ✓ ↓ **prévalence de l'immunité naturelle**
 - ✓ ↑ **adultes non protégés**
- **Pas d'infection chronique** : 0 cirrhose et hépatocarcinome



Ictère

Hépatite A aiguë : diagnostic

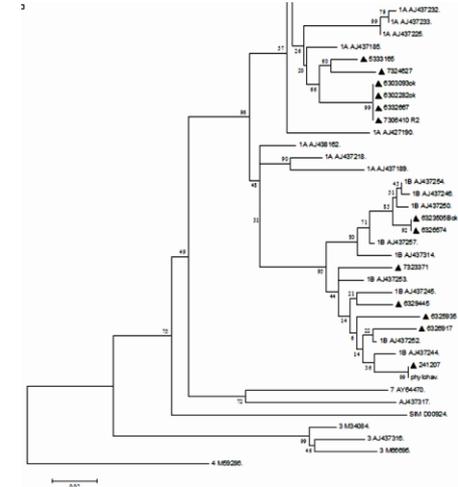
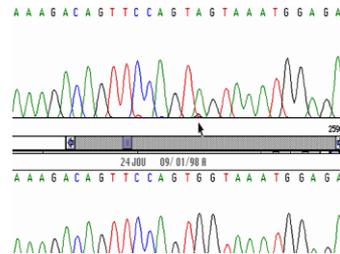
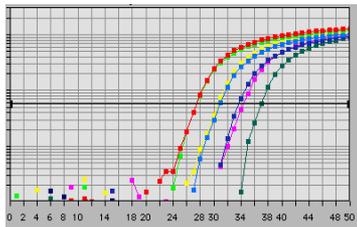
Indirect : sérologies par techniques immunoenzymatiques (ELISA)

- Statut immunitaire: Ig totales (G+M) ou IgG
- Hépatite **aiguë**: **IgM**

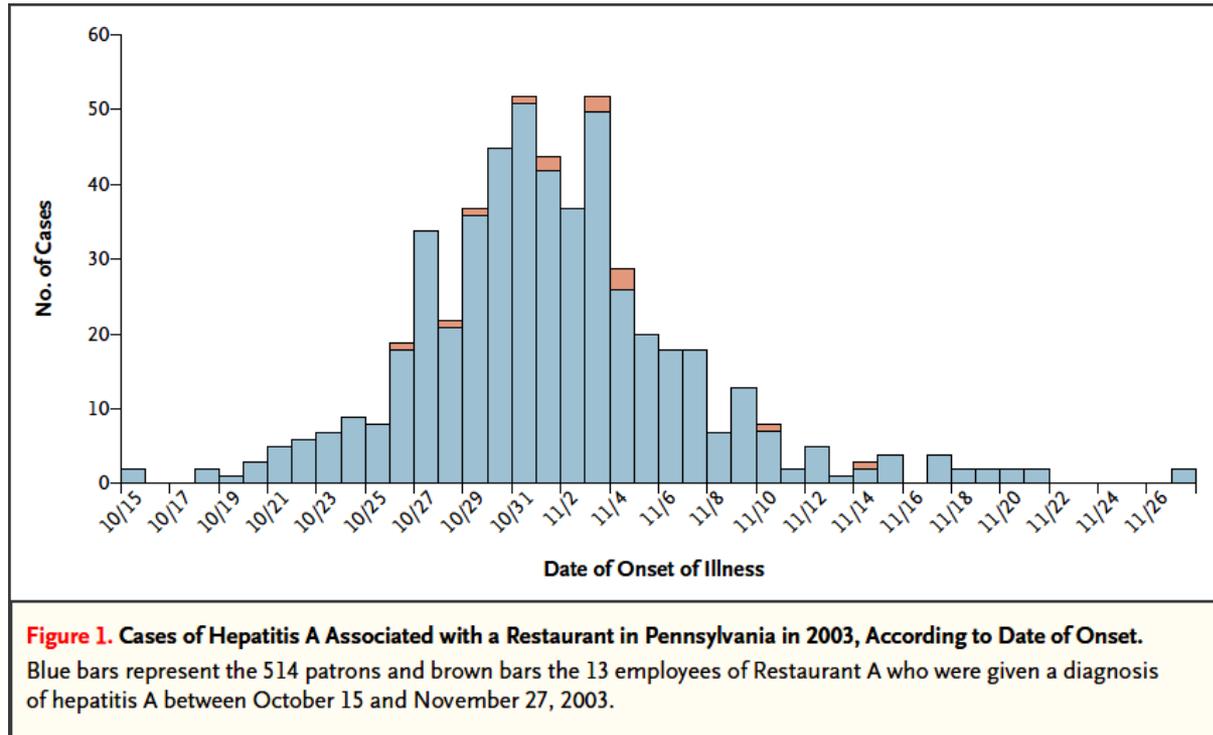
Immunoglobuline G	-	+	+/-
Immunoglobuline M	-	-	+
Interprétation	Sujet non infecté ou incubation	Immunité ancienne ou vaccination	Infection aiguë (IgG +/-) ou de guérison récente (IgG+)

Direct :

- Détection/quantification par PCR en temps réel
- A visée épidémiologique seulement : génotypage par séquençage



Ex. d'épidémie d'hépatite A, USA



Oignons verts importés



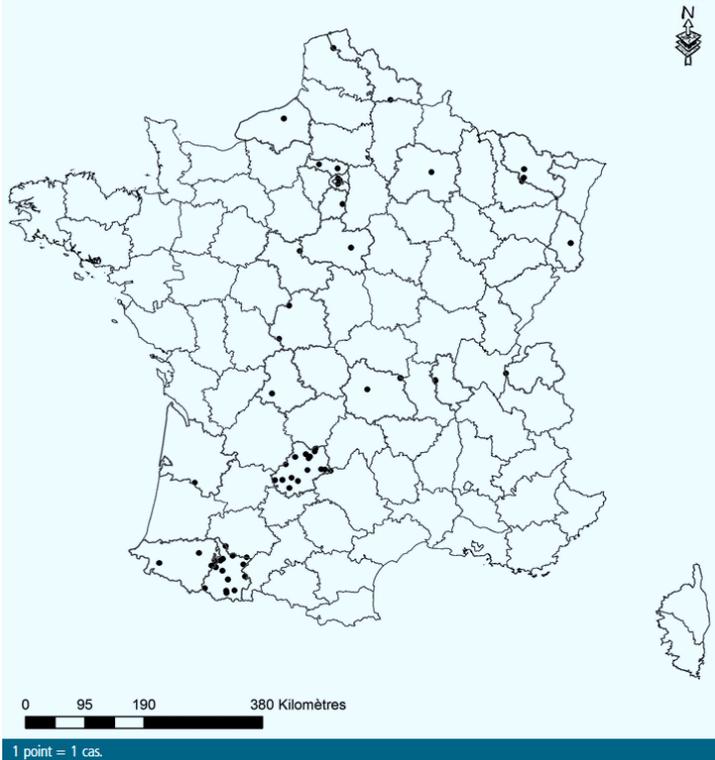
Parmi 601 patients identifiés:

- 3 sont décédés
- 1 a été transplanté du foie
- au moins 124 ont été hospitalisés

Ex. d'épidémie d'hépatite A, France

Épidémie d'hépatite A liée à la consommation de tomates semi-séchées, France, 2009-2010

Figure 1 Cas d'hépatite A par département de résidence : épidémie d'hépatite A et consommation de tomates semi-séchées, France, 2009-2010 / Figure 1 Hepatitis A cases by district of residence: hepatitis A outbreak linked to semi-dried tomatoes, France, 2009-2010



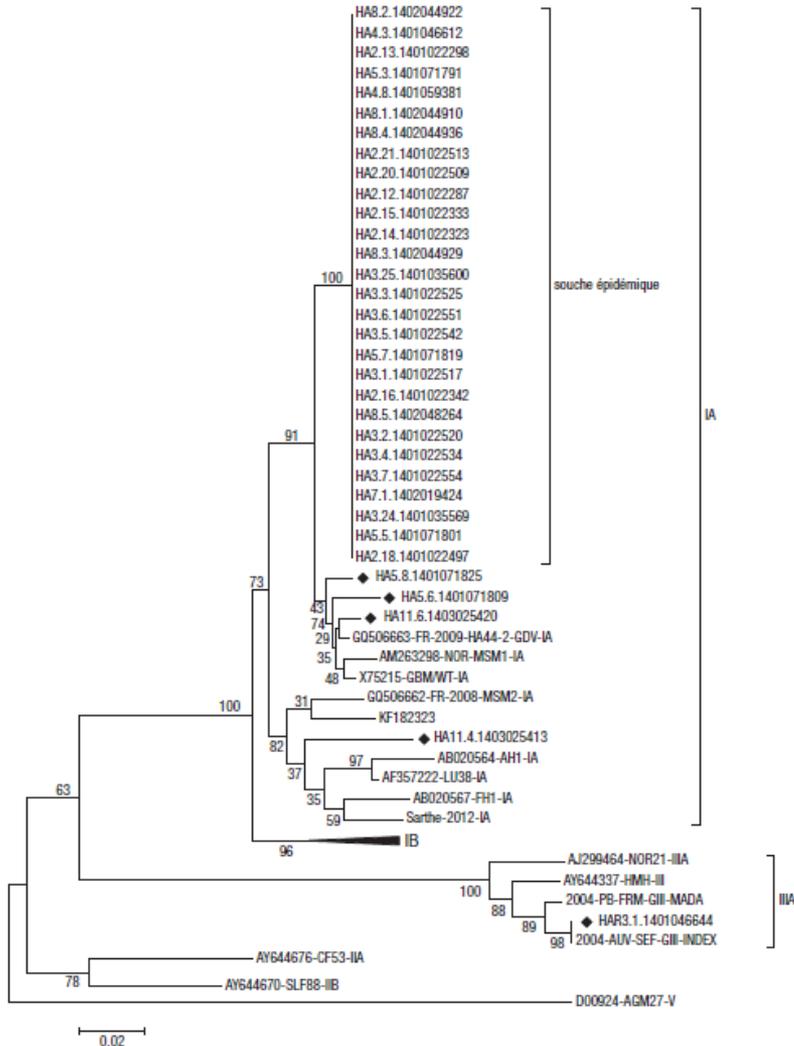
- En janvier 2010, deux *clusters d'hépatite A* ont été identifiés par la déclaration obligatoire (DO) dans le Lot et les Hautes-Pyrénées.
- Les cas infectés par une souche virale unique avaient en commun la fréquentation de sandwicheries d'une même chaîne.
- Au total, 59 cas ont été identifiés dans 19 départements. La consommation de sandwichs ou de salades dans une sandwicherie et la consommation de tomates semi-séchées était significativement plus fréquente chez les cas que les témoins.
- *Les sandwicheries* étaient approvisionnées en tomates semi-séchées importées de Turquie par un fournisseur commun situé en France.



Ex. d'épidémie d'hépatite A, France

ÉPIDÉMIE D'HÉPATITE A LIÉE À LA CONTAMINATION DES DENRÉES D'UNE BOULANGERIE-PÂTISSERIE, HÉRAULT, 2014

Analyse phylogénétique des souches de VHA issues des cas d'hépatite A liés à une boulangerie, Hérault, 2013-2014



Résumé // Abstract

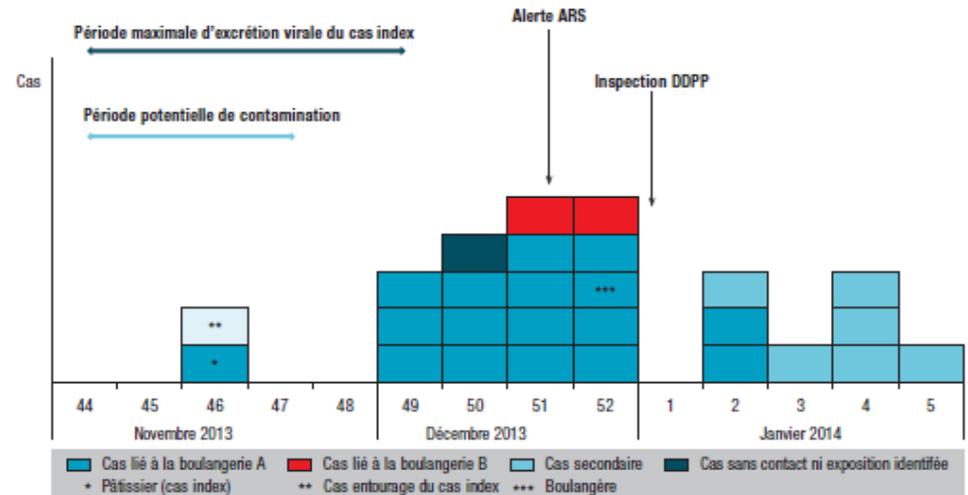
Introduction – Fin décembre 2013, un biologiste a alerté l'Agence régionale de santé (ARS) Languedoc-Roussillon du diagnostic de quatre cas d'hépatite A en cinq jours. Après interrogatoire des cas, il est apparu que deux d'entre eux travaillaient dans la même boulangerie-pâtisserie de l'Hérault. Une enquête épidémiologique a été conduite afin de recenser les cas, d'identifier une source de contamination et de prendre les mesures de contrôle et de prévention adaptées.

Méthodes – Une recherche active de cas a été effectuée auprès des biologistes du département. Chaque cas a été interrogé au moyen d'un questionnaire standardisé. Une analyse virologique a été effectuée par le Centre national de référence VHA-VHE pour caractériser et comparer les souches de VHA.

Résultats – Au total, 27 cas d'hépatite A porteurs d'une même souche épidémique de type IA, non connue jusqu'alors, ont été identifiés. Le cas index était un employé d'une boulangerie-pâtisserie. Dix-sept cas étaient liés sur le plan épidémiologique à cette boulangerie, dont 2 cas y travaillant ; 10 étaient des cas secondaires ou non reliés directement à cet établissement.

Conclusion – Cette épidémie était liée à la contamination des denrées d'un établissement commercial alimentaire. Les épidémies d'hépatite A alimentaires sont peu fréquentes en France (neuf épisodes décrits entre 2005 et 2014) et majoritairement liées à des aliments contaminés par un manipulateur excréteur. Leur prévention repose sur la formation des opérateurs en hygiène alimentaire et l'application des mesures d'hygiène et de sécurité alimentaire.

Distribution des cas d'hépatite A, Hérault, 2013-2014



ARS : Agence régionale de santé ; DOPP : Direction départementale de la protection des populations.

Ex. d'épidémie d'hépatite A, France

Épidémie communautaire d'hépatite A dans le département du Nord, France, 2008-2009

Héloïse Lecocq¹, Sylvie Haeghebaert (sylvie.haeghebaert@ars.sante.fr)¹, Anne-Marie Roque-Afonso², Elisabeth Couturier³, Pascal Chaud¹

1/ Cire Nord, Institut de veille sanitaire, Lille, France

2/ Centre national de référence des virus des hépatites à transmission entérique A et E, Laboratoire de virologie, Hôpital Paul Brousse, AP-HP, Villejuif, France

3/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

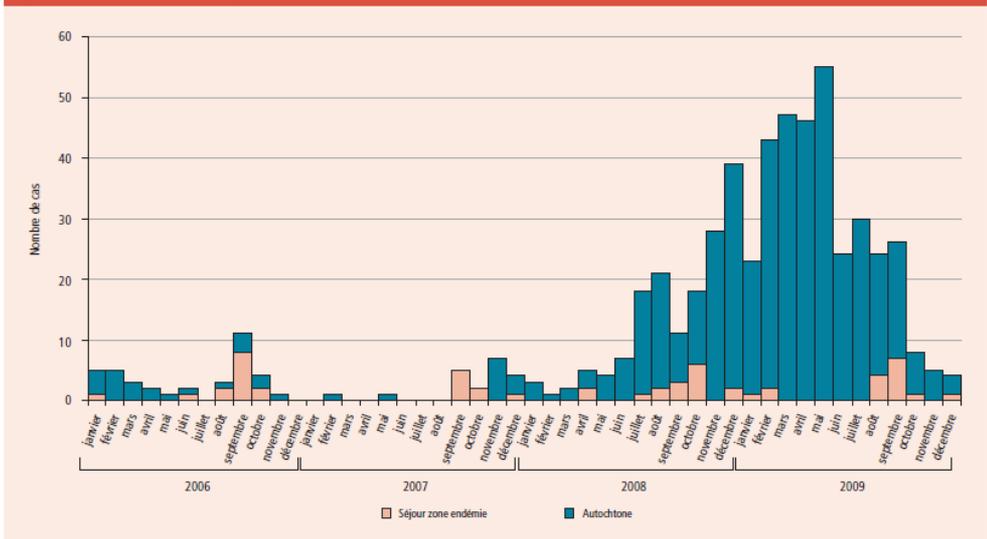
Résumé / Abstract

En 2008 et 2009, une épidémie communautaire d'hépatite A s'est propagée dans le département du Nord. Un suivi épidémiologique a permis d'identifier les facteurs favorisant la transmission et d'adapter les mesures de contrôle.

Au total, 492 cas confirmés ont été notifiés, dont 157 en 2008 et 335 en 2009. Cinq foyers épidémiques ont été observés. L'âge médian des cas était de 9,5 ans [min - max : 1,5-87] et le taux d'hospitalisation était de 28%. L'origine de la contamination était liée à une transmission active de personne à personne dans les familles ou l'entourage proche (45%), dans des communautés vivant en situation d'hygiène précaire (26%), au sein de collectivités d'enfants (17%). L'enquête virologique a mis en évidence la circulation intriquée, durant l'épidémie, de souches de génotype IA appartenant à 3 regroupements phylogénétiques.

Outre le renforcement des mesures d'hygiène, le contrôle de l'épidémie a nécessité la mise en œuvre de stratégies collectives (campagnes de vaccination dans les populations vivant en situation d'hygiène précaire) et individuelles (vaccination de l'entourage familial des cas), suivant les recommandations du Haut Conseil de la santé publique du 13 février 2009. Cet épisode illustre le risque épidémique du virus et l'intérêt de la vaccination autour des cas.

Figure 1 Distribution mensuelle des cas d'hépatite A selon la date de début des signes et l'origine, importée ou autochtone, de la contamination. Épidémie d'hépatite aigüe A, département du Nord, 2006-2009 / Figure 1 Monthly distribution of hepatitis A cases by onset date and status (imported or autochthonous). Hepatitis A outbreak, North of France, 2006-2009



Hépatite A : épidémie en Europe 2016-2017

Euro Surveill. 2017 Feb 23;22(8). pii: 30468. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.8.30468.

Hepatitis A outbreak among men who have sex with men (MSM) predominantly linked with the EuroPride, the Netherlands, July 2016 to February 2017.

Freidl GS^{1,2}, Sonder GJ³, Bovée LP³, Friesema IH¹, van Rijckevorsel GG⁴, Ruijs WL⁴, van Schie F³, Siedenburg EC³, Yang JY⁵, Vennema H⁶.

Sequence

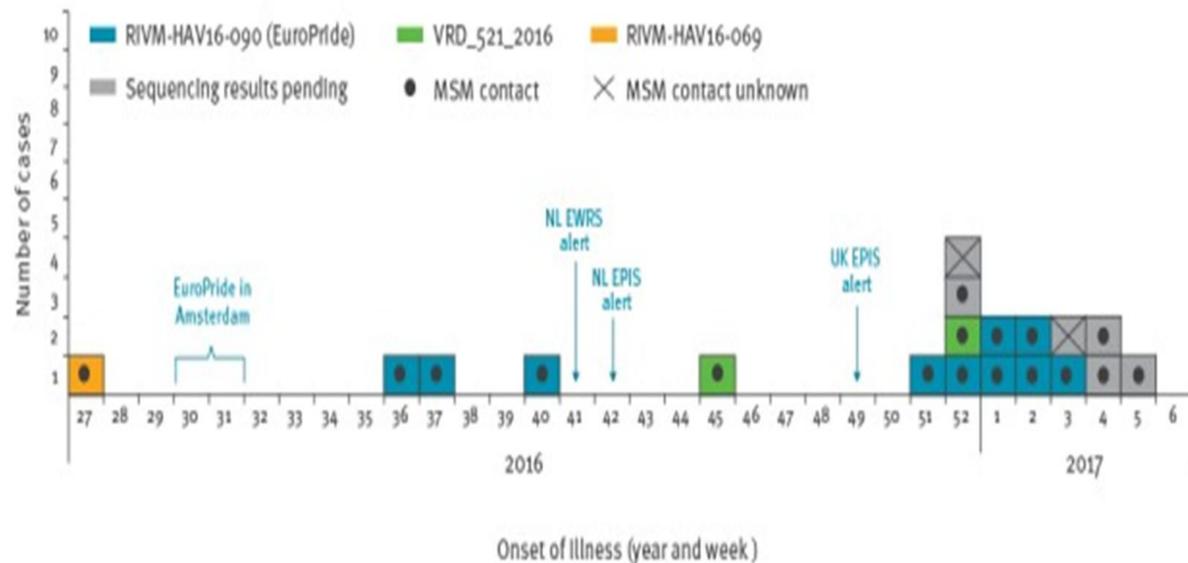
- RIVM-HAV16-090
- RIVM-HAV16-069
- VRD_521_2016
- Results pending

Exposure

- MSM contact
- MSM contact unknown
- PHSR



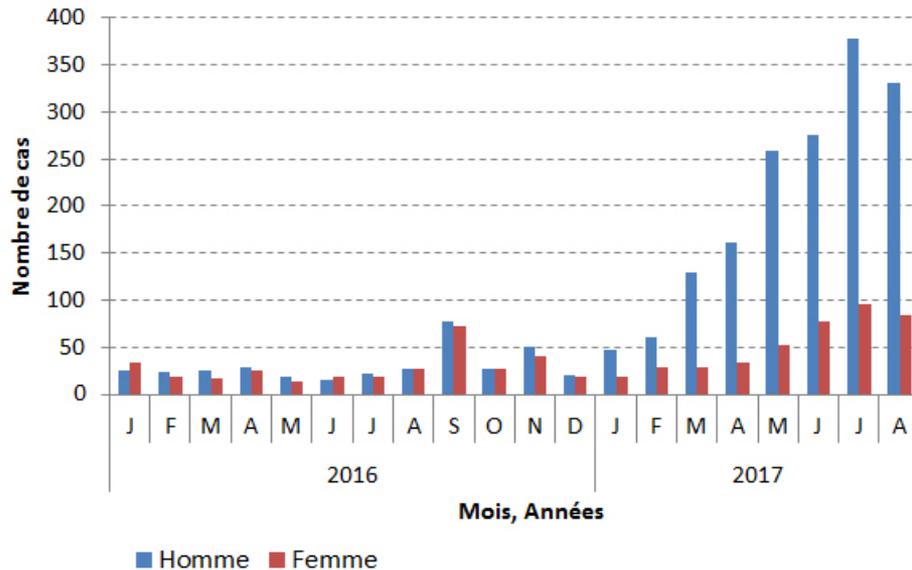
→ 3 souches circulantes, identifiées par séquençage



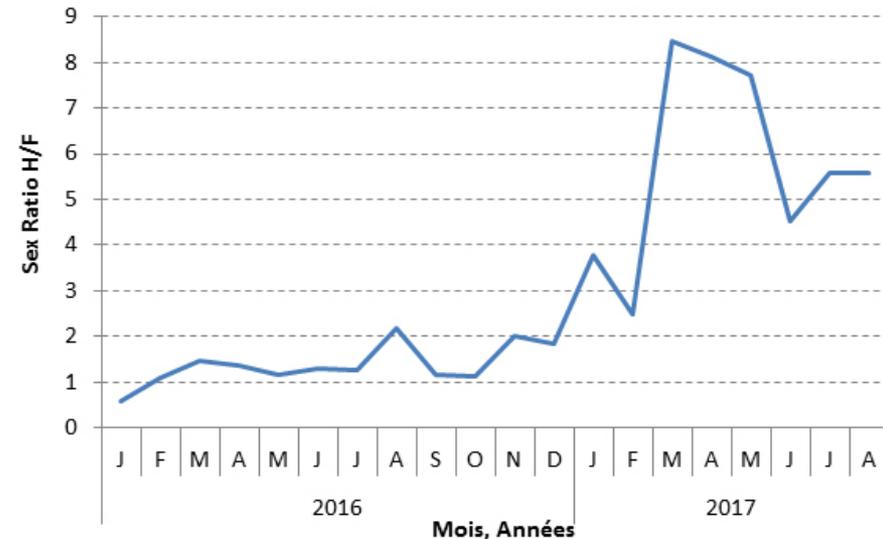
Hépatite A : épidémiologie en France

- Du 1^{er} janvier au 31 août 2017, 2 060 cas d'hépatite A ont été déclarés : 66 en janvier, 90 en février, 158 en mars, 195 en avril, 310 en mai, 354 en juin, 472 en juillet et 415 en août. **Le nombre de cas d'hépatite A déclarés au cours des 8 premiers mois de 2017 est d'ores et déjà trois fois supérieur au nombre total de cas déclarés au cours de l'année 2016 (693 cas).**

Nombre de cas d'hépatite A par sexe, France 2016-2017



Sex-ratio H/F des cas d'hépatite A âgés de 18 à 55 ans, France 2016-2017



Les souches épidémiques identifiées comme circulant dans d'autres pays européens ont été détectées

Hépatite A : traitement

- **Curatif :**

- Pas de traitement antiviral
- Repos, pas d'alcool

- **Préventif :**

- Mesures d'hygiène
- Précautions alimentaires et lavage des mains
- **Vaccin inactivé :**
 - Production virale purifiée et inactivée par le formaldéhyde.
 - **Très immunogène et efficace** : 97%-100% des enfants, adolescents, et adultes ont des titres protecteurs d'anticorps 1 mois post-injection; 100% ont des titres protecteurs d'anticorps après la 2^{nde} injection
 - 2 injections: 2ème injection à 6-12 mois
 - Rappel à 10 ans
 - Utilisation recommandée en per-exposition (épidémies; ≤ 14 jours)
 - Vaccins associés avec vaccin anti-hépatite B ou anti-typhoïde

Hépatite A : vaccination

Synthèse des recommandations vaccinales 2017 contre l'hépatite A (hors vaccination autour d'un cas)

Synthèse des recommandations vaccinales 2017 contre l'hépatite A (hors vaccination autour d'un cas)

Recommandations particulières

La vaccination contre l'hépatite A est recommandée pour :

- les jeunes accueillis dans les établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées ;
- les patients atteints de mucoviscidose et/ou de pathologie hépatobiliaire susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique (notamment dues au virus de l'hépatite B, de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool) ;
- les enfants, à partir de l'âge de 1 an, nés de familles dont l'un des membres (au moins) est originaire d'un pays de haute endémicité et qui sont susceptibles d'y séjourner ;
- les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH).

Recommandations pour les personnes immunodéprimées ou aspléniques

Voir Rapport du HCSP du 7 novembre 2014 : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>

En milieu professionnel

La vaccination contre l'hépatite A est recommandée pour les personnels exposés professionnellement à un risque de contamination :

- s'occupant d'enfants n'ayant pas atteint l'âge de la propreté (par exemple personnels des crèches, assistants maternels...);
- des structures collectives d'accueil pour personnes handicapées ;
- chargés du traitement des eaux usées et des égouts.

Elle est également recommandée pour les professionnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective.

Recommandations sanitaires pour les voyageurs

La vaccination contre l'hépatite A est recommandée à partir de l'âge de 1 an pour tous les voyageurs devant séjourner dans un pays où l'hygiène est précaire, quelles que soient les conditions du séjour. Elle est particulièrement recommandée chez les personnes souffrant d'une maladie chronique du foie ou de mucoviscidose. Un examen sérologique préalable (recherche d'IgG) a un intérêt pour les personnes ayant des antécédents d'ictère, ayant passé leur enfance en zone d'endémie ou nées avant 1945.

Sources : Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2017 : <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/calendrier-vaccinal> ; Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2017 : http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=13377

Hépatite A : vaccination

Recommandations autour d'un cas d'hépatite A

En présence d'un (ou de plusieurs) cas d'hépatite A confirmé, en complément des mesures d'hygiène et de l'information des sujets contacts, la vaccination est recommandée dans :

- l'entourage familial d'un patient atteint d'hépatite A (ou de toute personne vivant sous le même toit que le cas), afin d'éviter une dissémination intrafamiliale¹³. Il est recommandé de vacciner le plus tôt possible, sans examen sérologique préalable et dans un délai maximum de 14 jours suivant l'apparition des signes cliniques du cas, les personnes n'ayant jamais été vaccinées contre l'hépatite A, réunissant toutes les conditions suivantes : nées après 1945, sans antécédent connu d'ictère et n'ayant pas séjourné plus d'un an dans un pays de forte endémicité. Si l'une au moins des conditions précédentes n'est pas remplie, une sérologie préalable est fortement recommandée, à la recherche d'anticorps témoins d'une immunité ancienne, à condition que sa réalisation soit compatible avec le délai de 14 jours suivant l'apparition des signes cliniques du cas ;
- des communautés de vie en situation d'hygiène précaire. La population exposée, définie par l'investigation épidémiologique, sera vaccinée dès l'apparition du premier cas et dans un délai maximum de 14 jours suivant l'apparition des signes cliniques de ce cas, afin d'éviter une extension épidémique au sein de la communauté et une diffusion hors de la communauté.

Vaccins contre l'hépatite A destinés aux adultes

Nom déposé	Havrix® 1440	Avaxim® 160	Twinrix® Adulte
------------	--------------	-------------	-----------------

vaccin associé contre l'hépatite B

+ vaccin associé contre l'hépatite A et la typhoïde, Tyavax® pour les personnes de plus de 15 ans.

Vaccins pédiatriques contre l'hépatite A

Nom déposé	Havrix® 720	Twinrix® Enfant
------------	-------------	-----------------

vaccin associé contre l'hépatite B

Hépatite A : vaccination

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé



<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments#acV>

Ruptures de stock des médicaments

Cette rubrique recense les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur faisant actuellement l'objet de difficultés d'approvisionnement et pour lesquels, il n'y a pas d'alternative thérapeutique disponible sur le marché français.

L'action de l'ANSM est centrée sur la gestion des ruptures et risques de rupture de stock de ces médicaments qui peut entraîner un risque de santé publique.

Les ruptures de stock déclarées à l'ANSM par les laboratoires pharmaceutiques, ont pour origine des difficultés liées à la production de ces médicaments.

Des ruptures d'approvisionnement peuvent également survenir dans la chaîne de distribution (sans que la fabrication du médicament soit impactée). Elles ont un impact local ou régional et sont gérées par les laboratoires pharmaceutiques en lien avec les différents intervenants locaux concernés. Les ruptures d'approvisionnement ne figurent pas dans cette rubrique.

Le laboratoire responsable de la commercialisation du médicament en France est l'interlocuteur privilégié des personnes souhaitant des informations complémentaires.

Ces informations sont destinées aux professionnels de santé et aux patients.

- Formulaire de déclaration de rupture de stock à l'attention des laboratoires (21/01/2014)  (75 ko)
- Guide à destination des exploitants pour l'élaboration des bilans trimestriels à transmettre à l'ANSM (décret n° 2012-1096 du 28/09/2012)

Vac	30/12/2016 - VACCIN BCG-SSI, poudre et solvant pour suspension injectable	Rupture de stock
Med Vac	06/07/2017 - VACCIN PNEUMO 23, solution injectable en seringue pré-remplie - Vaccin pneumococcique polysidique - Arrêt de commercialisation - VACCIN PNEUMOVAX solution injectable en flacon - Vaccin pneumococcique polysidique	Tension d'approvisionnement
Med Vac	31/07/2017 - VACCIN TETANIQUE PASTEUR, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin tétanique adsorbé	Tension d'approvisionnement
Med Vac	11/09/2017 - VACCINS ANTI-HEPATITE B	Tension d'approvisionnement
Med Vac	13/09/2017 - VACCINS COMBINES BOOSTRIXETRA et REPEVAX (dTcaP)	Remise à disposition
Med Vac	09/02/2017 - Vaccins combinés tétravalents (DTCaP) et pentavalents (DTCaP-Hib) contenant la valence coqueluche	Tension d'approvisionnement
Med Vac	15/11/2017 - VACCINS DE L'HEPATITE A ADULTES, HAVRIX 1440 U/1ml ADULTES, suspension injectable en seringue pré-remplie: Rupture de stock - VAQTA 50 U/1 ml, suspension injectable en seringue pré-remplie	Rupture de stock
Med	22/08/2017 - VACCINS RABIQUES INACTIVES - VACCIN RABIQUE PASTEUR et RABIPUR, poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie	Remise à disposition

Conclusion : hépatite A

- Déclaration obligatoire
- Epidémie actuelle en Europe
- Problèmes de disponibilité du vaccin

Hépatite E

Hépatite E : épidémiologie

Régions hyper-endémiques :

Transmission oro-fécale ++
Epidémies



Pays en voie de développement,
en Asie ++, Afrique sub-Saharienne ++

Génotypes 1, 2

Par an, monde :

- \approx 20 millions d'infections
- \approx 3 millions de cas symptomatiques
- \approx 70000 de décès
- Mortalité \approx 2% (cas symptomatiques) ; \approx 20% chez femmes enceintes (pays en voie de développement)

Hépatite E : diagnostic



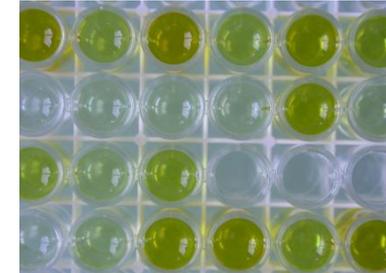
➔ **Indirect :**

- **Sérologies IgG/IgM**

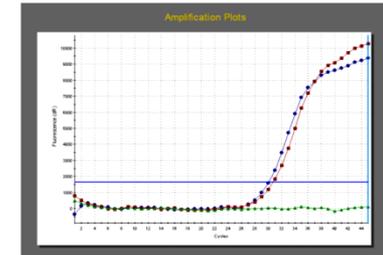
➔ **Direct :**

- **Détection/quantification par PCR en temps réel**
- **Sur sang, ou selles**
- **Seulement pour épidémiologie : génotypage par séquençage Sanger**

ELISA



Test rapide



Étude descriptive des cas autochtones d'hépatite E, France, -2016

Absence de déclaration obligatoire Données du Centre National de Référence (CNR) :

- En 2016, 2032 nouveaux cas d'hépatite E ont été diagnostiqués par le CNR, parmi lesquels 99.6% sont autochtones

	Nb patients testés	NB cas certains ou probables			% cas positifs parmi les échantillons testés
		Total	Importés	Autochtones	
2002	209	13	4	9	6,2
2003	155	14	11	3	9,0
2004	233	20	4	16	8,5
2005	327	39	19	20	11,9
2006	583	38	14	24	6,5
2007	1012	107	10	97	10,5
2008	1700	180	21	159	10,5
2009	2150	206	23	183	9,6
2010	2549	232	16	216	9,1
2011	3429	266	19	249	7,6
2012	17566	801	9	801	4,6
2013	35416	1851	3	1848	4,9
2014	44382	1825	12	1813	4,1
2015	66000	2122	4	2118	3,5
2016	76000	2302	10	2292	3

<http://www.cnrvha-vhe.org/wp-content/uploads/2012/03/Rapport-Activit%C3%A9-2016-VHE-VHA-d%C3%A9finitif.pdf>

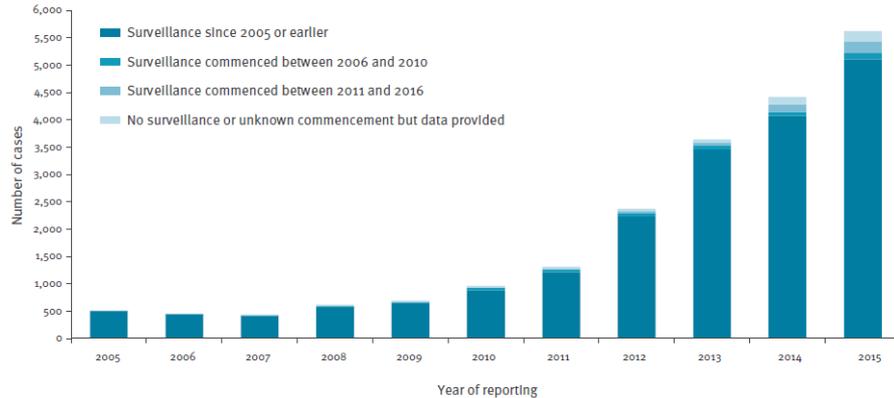
- Nombre annuel estimé * d'infections, d'hospitalisations et de décès associés à des maladies d'origine alimentaire, France, 2008-2013

Pathoegen	All modes of transmission†			Proportion foodborne transmission. %	Foodborne transmission†		
	5%	50%	95%		5%	50%	95%
Hepatitis A virus				16			
Illnesses	12,658	16,416	21,384		2,025	2,627	3,421
Hospitalizations	1,130	1,567	2,162		181	251	346
Deaths	24	30	37		4	5	6
Hepatitis E virus				75–100			
Illnesses	46,032	68,007	101,279		39,388	59,320	88,967
Hospitalizations	540	546	553		413	482	524
Deaths	18	20	22		15	18	20

* 5ème, 50ème, 95ème centiles de la distribution de sortie

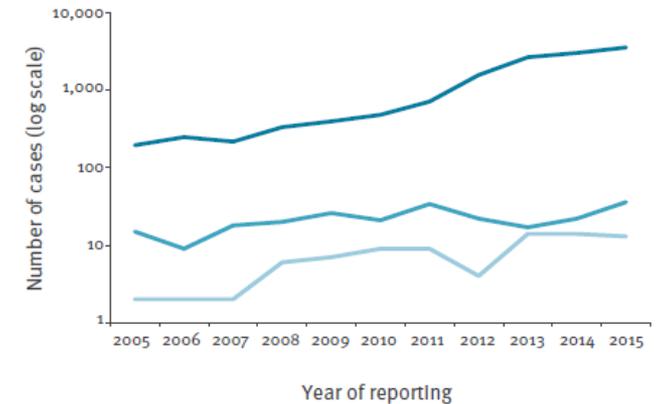
Cas d'infection VHE en Europe 2005-2015

Reported number of cases of hepatitis E virus infection by year of notification and year of surveillance commencement, 22 European Union/European Economic Area (EU/EEA) countries, 2005–2015^a



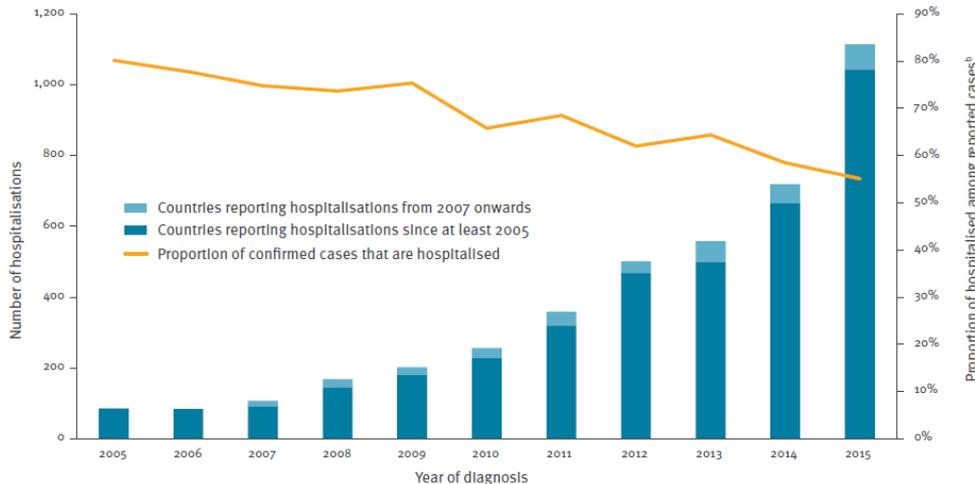
^a Data available for the following countries (year of commencement of HEV surveillance/year since cases reported during study period 2005–2015): Austria (1980/2012), Belgium (2010/2010), Bulgaria (no surveillance/2015), Croatia (2009/2009), Cyprus (no surveillance/2009), Czech Republic (1996/2005),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

Reported cases of hepatitis E virus infection by year of notification and travel history, 15 European Union/European Economic Area (EU/EEA) countries, 2005–2015^a



^a Data available for: Austria, Croatia, Czech Republic, Estonia, France, Hungary, Italy, Latvia, Poland, Portugal, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden and the UK (England, Northern Ireland and Wales).

Number and proportion of hospitalisations among reported cases of hepatitis E virus infection, 14 European Union/European Economic Area (EU/EEA) countries, 2005–2015a



^a Data available for (year of first report): Austria (2012), Belgium (2010), Croatia (2012), Czech Republic (2005), Estonia (2012), Germany (2005), Hungary (2005), Italy (2007), Latvia (2007), Poland (2014), Portugal (2015), Slovakia (2005), Slovenia (2005) and the UK (Northern Ireland) (2013).

^b Proportion of hospitalisations only included denominator data from countries reporting both number of reported cases and number of hospitalised cases.

Hépatite E : épidémiologie

Régions hyper-endémiques

Pays en voie de développement,
Asie ++, Afrique sub-Saharienne ++

Transmission oro-fécale ++
Epidémies



Génotypes 1, 2

Par an, monde:

- ≈ 20 millions d'infections
- ≈ 3 millions de cas symptomatiques
- ≈ 70000 de décès
- Mortalité ≈ 2%; ≈ 20% chez femmes enceintes (pays en voie de développement)

Pays industrialisés

Alimentation
Environnement

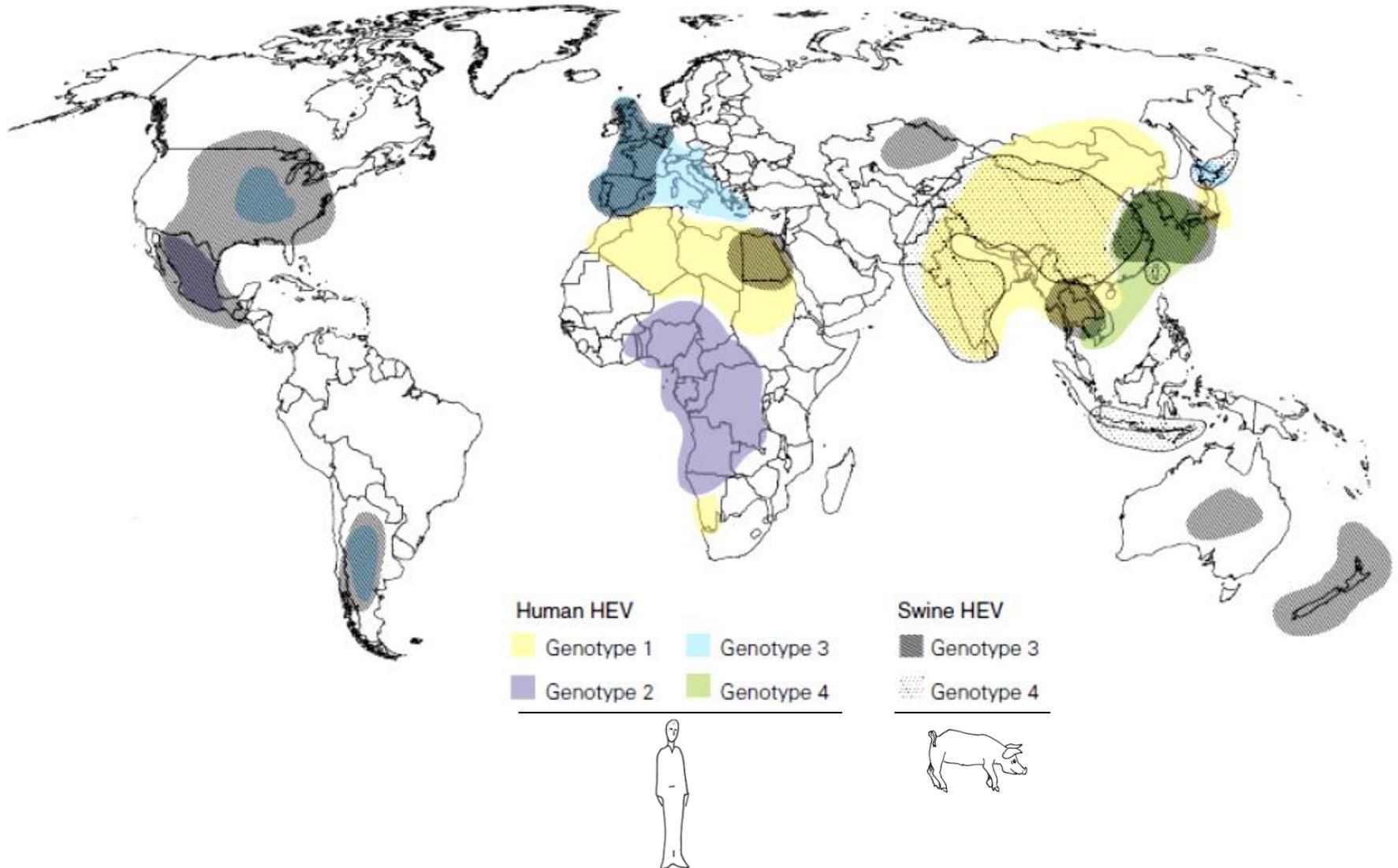


Génotypes 3, 4

Par an, France:

- ≈ 68000 infections ?
- ≈ 550 hospitalisations
- ≈ 20 décès
- Pas de déclaration obligatoire

Distribution mondiale des génotypes du VHE



Saucisse de foie de porc comme source de transmission du virus de l'hépatite E aux humains



~30 millions de saucisses/an.
Les foies de porcs sont mélangés;
ex.: ~2100 figatelli nécessitent 75 foies



8/18 (44%) ARN VHE-positifs (titre, 2.0-5.8 log₁₀ copies/ml)

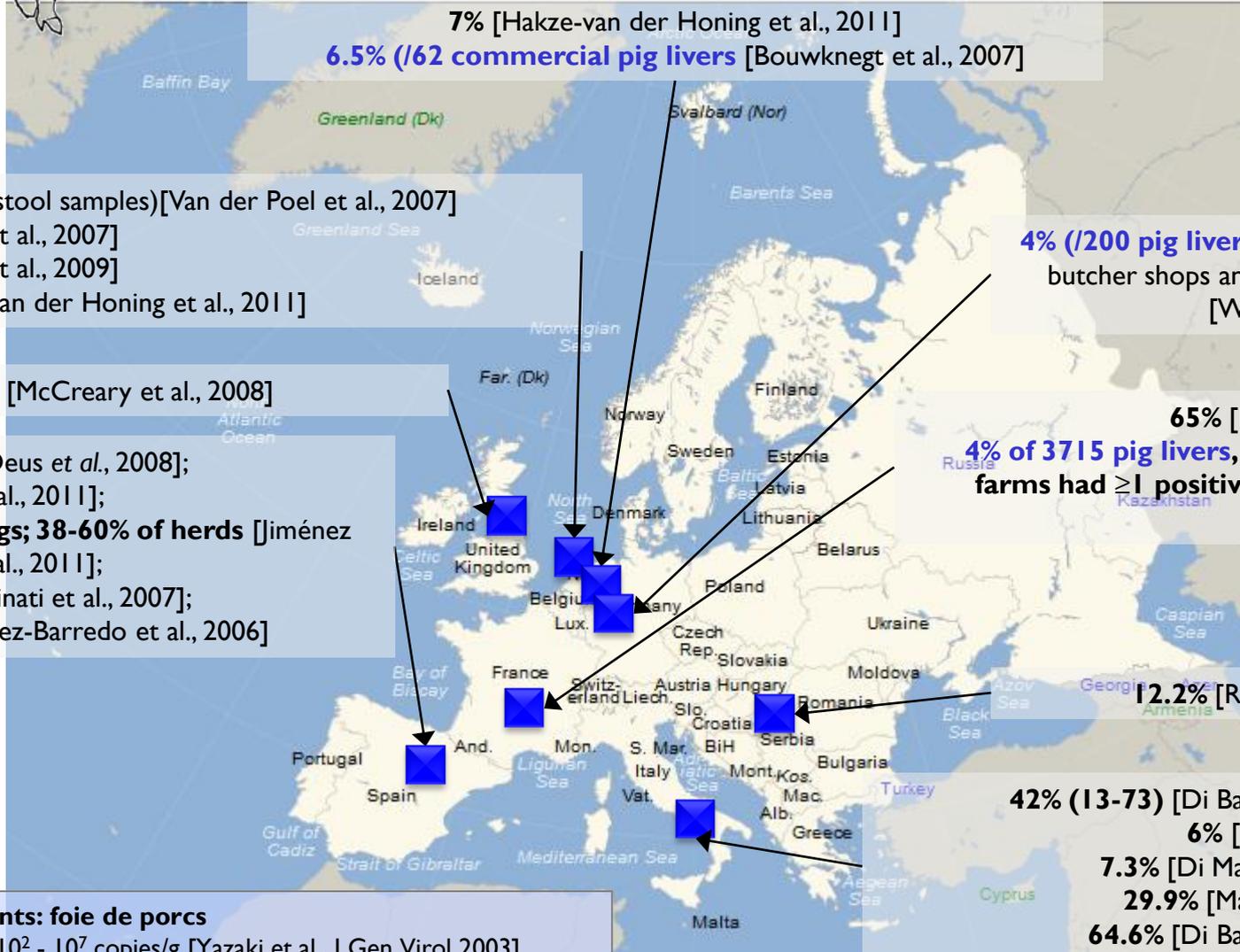
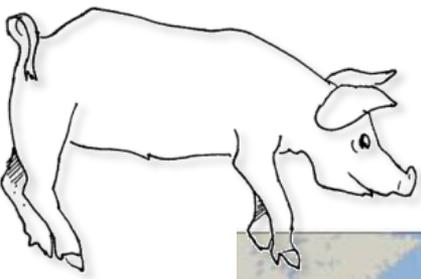
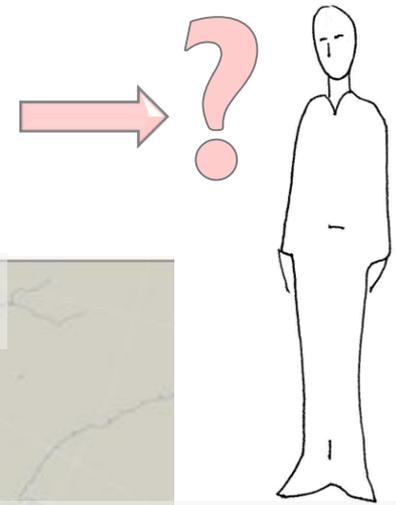
7/12 (58%) ARN VHE-positifs (titre, 3-6 log₁₀ copies/ml)

Mansuy et al., Emerg Infect Dis 2011

Colson et al. J Infect Dis 2010

- **Détection moins fréquente et titres plus faibles dans d'autres produits dérivés du porc** : mesenteric lymph nodes, small and large intestine, lymph node, tonsil, spleen, kidney, muscles (Williams et al., J Clin Microbiol 2001;39; Choi et al., J Hepatol 2003;38; de Deus et al., Vet Microbiol 2007;119; Pischke et al., Liver Transplant 2010;16)
- **Dose infectante $\approx \sim 10^4\text{-}10^7$ GE/mL** (Purcell and Emerson. J Hepatol 2008;48; Kasomdorkbua et al., J Clin Microbiol 2004;42; Meng et al., J Virol 1998;72)

Prévalence de l'ARN du VHE dans le sang / les selles de porc et dans leur foie, Europe



* seropositive

Autres continents: foie de porcs

Japan: 1.9%, +, $10^2 - 10^7$ copies/g [Yazaki et al., J Gen Virol 2003]

USA: 11% (14/127); 2/3 infectieux [Feagins et al JGV 2007]



A pig liver sausage named figatellu (left) has been linked to hepatitis E infections.

fibrosis, then liver cirrhosis, then death," Sven Pischke, his doctor at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf, says matter-of-factly. "That was a shock, of course," Stadler says.

Patients like him are a new challenge for European physicians. Until a few years ago, no one even knew they existed. Hepatitis E was seen as an exotic disease that travelers from India or Africa sometimes brought home. Now, it's clear that there's a silent epidemic of the virus at home, with an estimated 300,000 people infected annually in Germany alone. Most appear to catch it from eating pork, with blood and plasma transfusions playing a smaller role. The virus

"These are two completely distinct diseases." (It's not clear whether genotype 3 might also spread in developing countries, hiding in the shadow of its more obvious relatives.)

Alas, the new strain wasn't as innocuous as it seemed. In 2008, French researchers reported that in a group of 300 recent transplant patients, 14 had an acute hepatitis E infection. Six got rid of the virus quickly, but eight couldn't seem to shake it. At Hannover Medical School in Germany, hepatitis specialist Heiner Wedemeyer couldn't believe it at first. "We are one of the largest transplantation centers in Europe," he remembers thinking. "We would have seen that." But when he started screening patients he soon found some that were chronically infected with hepatitis E, as did other clinics all over Europe. Patients had one thing in common: a weakened immune system.

There's not much doctors can do to help them. For transplant patients, one option is lowering the doses of immunosuppressive drugs to allow the immune system to regenerate, but this increases the risk of organ rejection. Doctors also use ribavirin, a drug approved for hepatitis C and several other viral infections. But there hasn't been a controlled trial yet, and ribavirin has serious side effects.

These patients are the visible part of a much wider epidemic. Surveys have shown that 17% of adults in Germany have antibodies against the virus, meaning they became infected at some point; so do 14% in Austria, 4% in southern Italy and 27% in the Netherlands. One Dutch study found that antibody levels in people aged 18 to 21 dropped from almost 20% in 1995 to less than

it's clear that Stadler received something else in the bargain: the hepatitis E virus (HEV).

It's a pathogen that most people get rid of easily without even getting sick. But Stadler is taking drugs that dampen his immune system to prevent another rejection of his heart. As a result, he can't clear the virus; it has been quietly replicating in his liver ever since. "If that is not resolved, it leads to liver

EUROPE'S NEW HEPATITIS PROBLEM

Many get infected with hepatitis E, and a few get very sick. How can the virus be stopped?

By Kai Kupferschmidt

Almost immediately after Holger Stadler* received a new heart, his body began to reject it. To save the 58-year-old retired plumber from northern Germany, doctors replaced his blood plasma with donated plasma lacking the antibodies that targeted the donor organ. It worked—but 3 years later,



Europe's new hepatitis problem
Kai Kupferschmidt (August 25, 2016)
Science 353 (6302), 862-863. [doi: 10.1126/science.1253302]

Editor's Summary

Europe's new hepatitis problem
Kai Kupferschmidt (August 25, 2016)
Science 353 (6302), 862-863. [doi: 10.1126/science.1253302]

NEWS | FEATURES

blood donors between 2010 and 2015. "When we looked for the closest sequence ever found, [it] was always a swine sequence from the same region," he says.

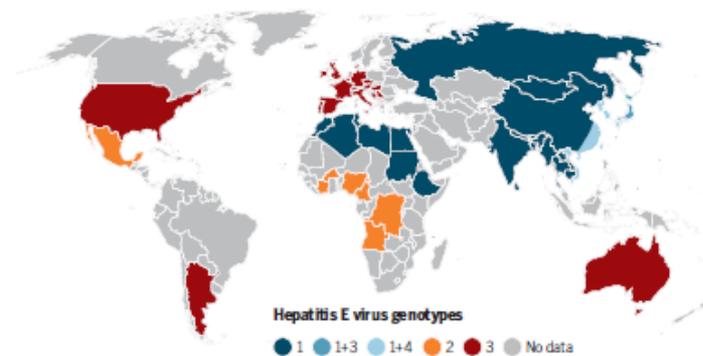
What's unclear is which pork products carry the highest risk. In one region in the south of France, infections have been linked to consumption of figatellu, a pig liver sausage that's often eaten raw. Scientists are still trying to pinpoint which other products contain the virus. It's difficult to culture the virus from meat products, and looking directly for viral RNA is technically complicated; moreover, finding RNA does not mean the food

of transfusion medicine at the Paul Ehrlich Institute in Langen, Germany, a federal institute responsible for blood safety. But he supports screening blood products before use in immunocompromised patients. The virus's apparent ubiquity in pork products and elsewhere in the environment also makes general blood screening questionable, Zaaijer says. "It's like screening donors for flu in times of flu. The blood is safe, but the air isn't," he says. It's far more important to make food and water free of hepatitis E, he adds.

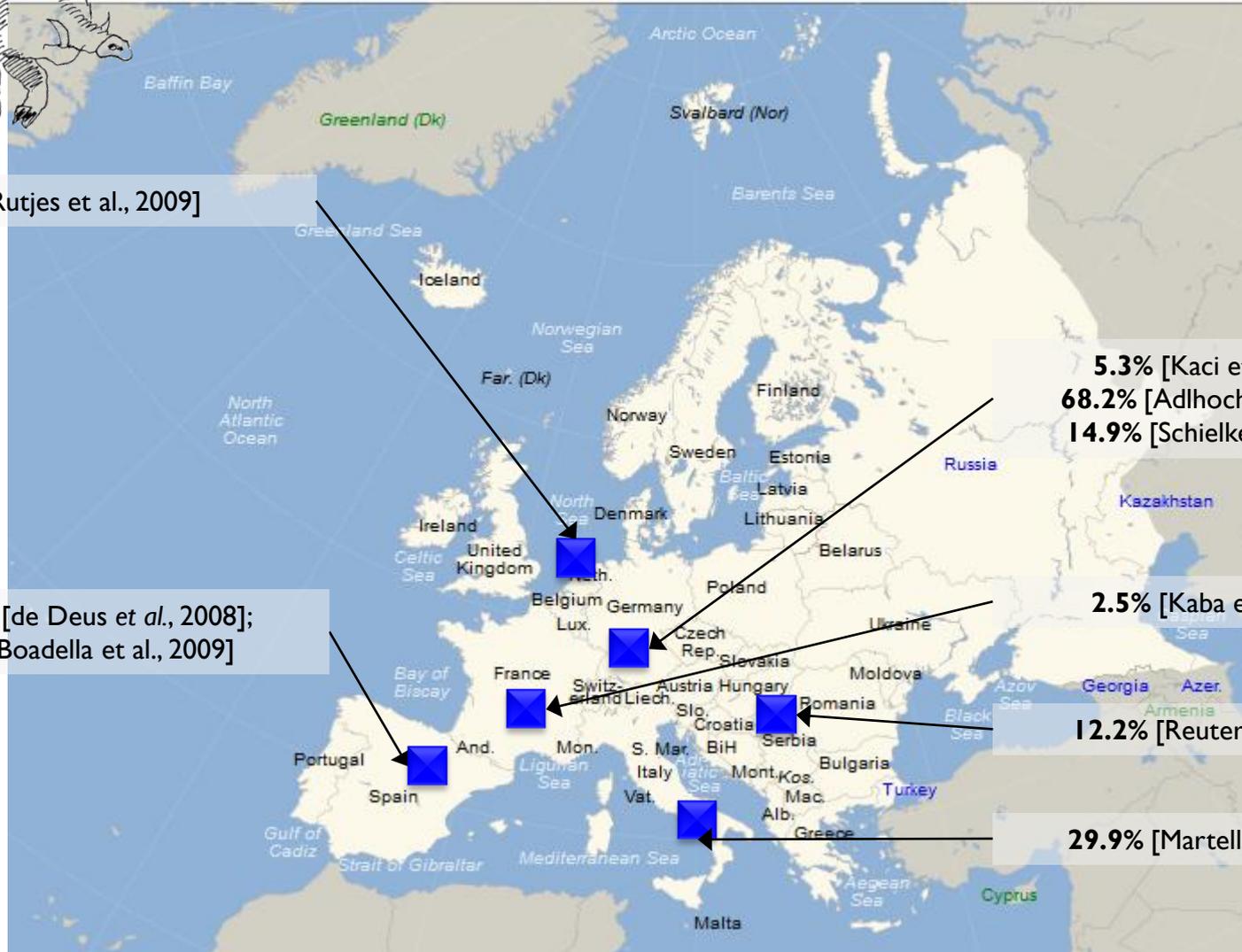
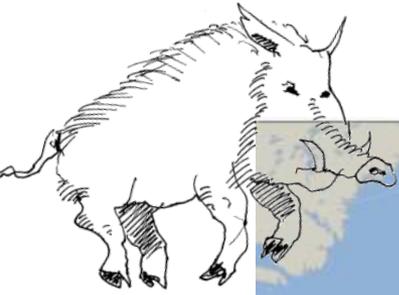
One way to do that would be to vaccinate pigs. A human vaccine has already been

The two faces of hepatitis E

Genotype 3 primarily spreads through pork and causes "silent epidemics" in developed countries, as does genotype 4. Genotypes 1 and 2 spread through dirty water and cause outbreaks, often with many deaths, in the developing world.



Prévalence de l'ARN VHE chez les sangliers

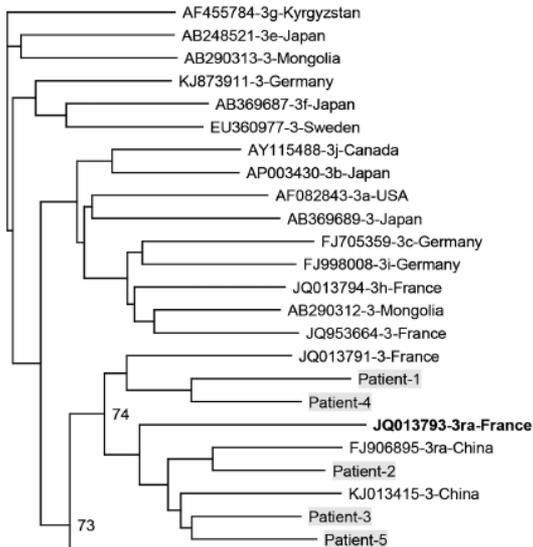


* seropositivité

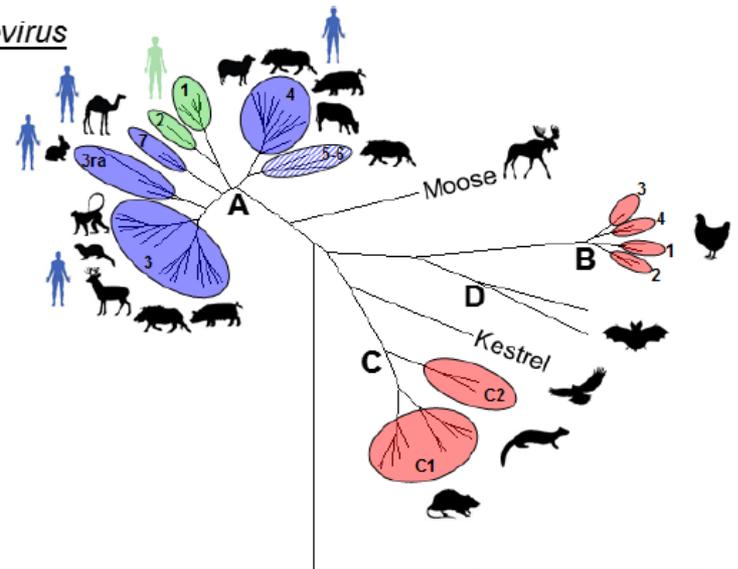
VHE de lapin chez l'homme, France

Rabbit Hepatitis E Virus Infections in Humans, France

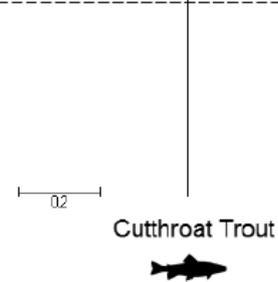
Hepatitis E virus (HEV) has been detected in rabbits, but whether rabbit HEV strains can be transmitted to humans is not known. Of 919 HEV-infected patients in France during 2015–2016, five were infected with a rabbit HEV strain. None of the patients had direct contact with rabbits, suggesting foodborne or waterborne infections.



Orthohepevirus



Piscihepevirus



VHE dans les eaux usées et ... les fraises

✓ Spain: Clemente-Casares et al., Emerg Infect Dis 2003

Table 2. Summary of results of HEV and HAV found in urban sewage samples

Site	Period of sampling	Positive HEV samples/total analyzed
Barcelona, Spain	October–November 1994	0/2
	May–June 1995	0/2
	February–April 1996	1/2
	September–October 1997	0/3
	January 1998	0/1
	March–April 1999	1/2
	June–December 2000	2/15
	January 2001–January 2002	16/19
Total (for Barcelona)		20/46 (43.5%) ^b
Nancy, France	March 1998	1/4
Umeå, Sweden	September–October 1997	0/4
Patras, Greece	June–July 1999	0/5
Washington, D.C., United States	December 1999	1/5

^aHEV, Hepatitis E virus; HAV, Hepatitis A virus; NT, not tested.

^b% of positive samples.

✓ Italy: Pina et al., Applied Environ Microbiol 1998

✓ Spain: Clemente-Casares et al., J Water Health 2009; La Rosa et al., Appl Environ Microbiol 2010

✓ Canada: **strawberries**: Brassard et al., Appl Environ Microbiol 2012

Autres sources potentielles de VHE / modes de transmission

Fruits de mer :

- HEV-3 RNA in bivalve molluscs in **Japan** (Li et al., Am J Trop Med Hyg 2007) and oysters in South Korea (Song et al., J Med Virol 2010).
- HEV transmission shellfish consumption suspected in **Italy** (of Sicily), 1980-1994; Hepatitis E with consumer association) (Cacopardo et al, Infection 1997)
- **France** (Renou et al, Aliment Pharmacol Ther 2008)
- **UK** (Sadler et al, J Med Virol 2006)
- Hepatitis E outbreak on a cruise ship, **UK**; oysters (Said et al., Emerg Infect Dis 2009)
- **Scotland** (Crossan et al., Emerg Infect Dis 2012)



Am. J. Trop. Med. Hyg., 76(1), 2007, pp. 170–172
Copyright © 2007 by The American Society of Tropical Medicine and Hygiene

SHORT REPORT: DETECTION OF HEPATITIS E VIRUS RNA FROM THE BIVALVE YAMATO-SHIJIMI (*CORBICULA JAPONICA*) IN JAPAN

TIAN-CHENG LI,* TATSUO MIYAMURA, AND NAOKAZU TAKEDA
Department of Virology II, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo Japan

Abstract. To evaluate whether bivalves are contaminated with hepatitis E virus (HEV), samples of a bivalve called Yamato-Shijimi (*Corbicula japonica*) were examined for HEV by reverse transcription–polymerase chain reaction. Genotype 3 HEV was detected from 2 of 32 packages of Yamato-Shijimi obtained from Japanese rivers, which indicated that HEV contaminates river water in Japan.

Facteurs de risque d'infection VHE, France

Données du CNR en France

Tableau 3 Expositions à risque des cas d'hépatite E autochtones par an, données du CNR, France, 2006-2008. Les % sont exprimés par rapport au nombre total de questionnaires retournés

Table 3 Prevalence of exposures and potential risk factors among indigenous HEV infection, France, 2006-2008. % concern the total number of completed questionnaires

Expositions à risque	2006	2007	2008
Nombre de questionnaires retournés	N=24	N=55	N=76
Habitudes alimentaires			
Consommation régulière de salaisons crues (porc)	28 %	25 %	28 %
Consommation de produits de chasse (cervidés, suidés)	3 %	12 %	5 %
Consommation de bivalves crus	14 %	23 %	5 %
Consommation d'eau de forage privé	17 %	15 %	16 %
Professions			
Personnel d'abattoir, équarisseur, éleveur de gibier	0 %	4 %	4 %
Chirurgien (entraînement sur porc)	-	2 %	-
Loisirs			
Chasseur, évidage de produits de chasse	6 %	4 %	2 %
Exposition à risque non identifiée	24 %	11 %	37 %

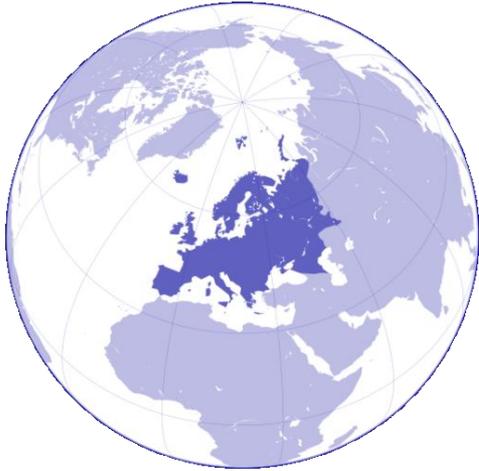
Autres sources potentielles de VHE / modes de transmission

Transmission par le sang :

- **Transfusion transmission:** a few cases documented by analysis of HEV sequences donor / recipient
- Japan: Matsubayashi et al, Transfusion 2008
- Europe: Boxall et al Transfus Med 2006; Colson et al, Emerg Infect Dis 2007; Haim-Boukobza et al., J Hepatol 2012; Hauser et al., Blood 2014; Huzly et al., Eurosurveillance 2013



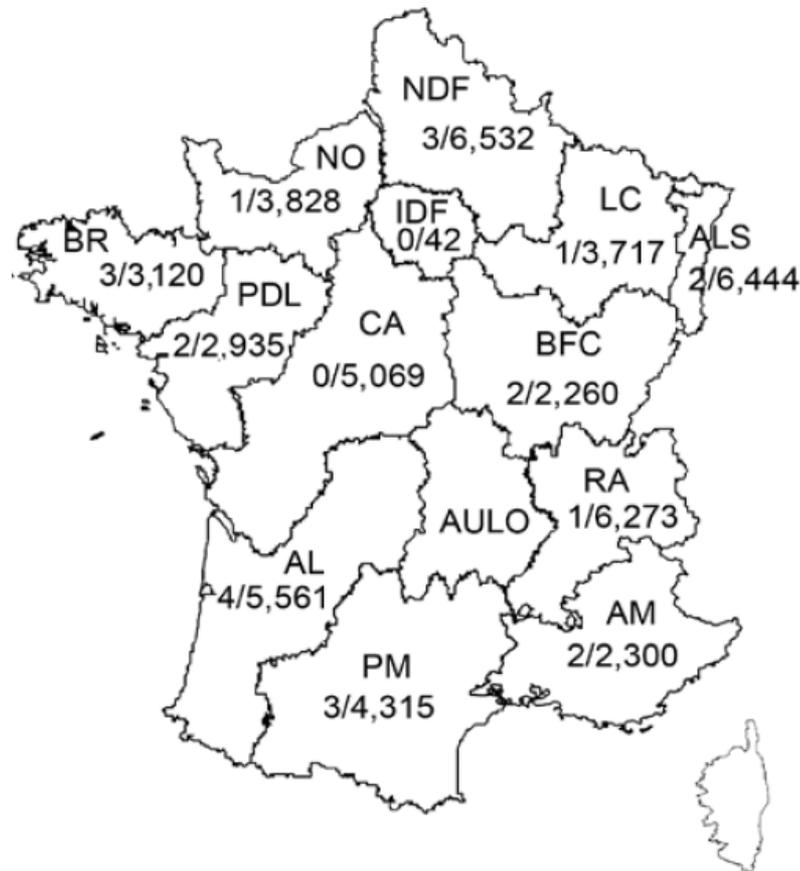
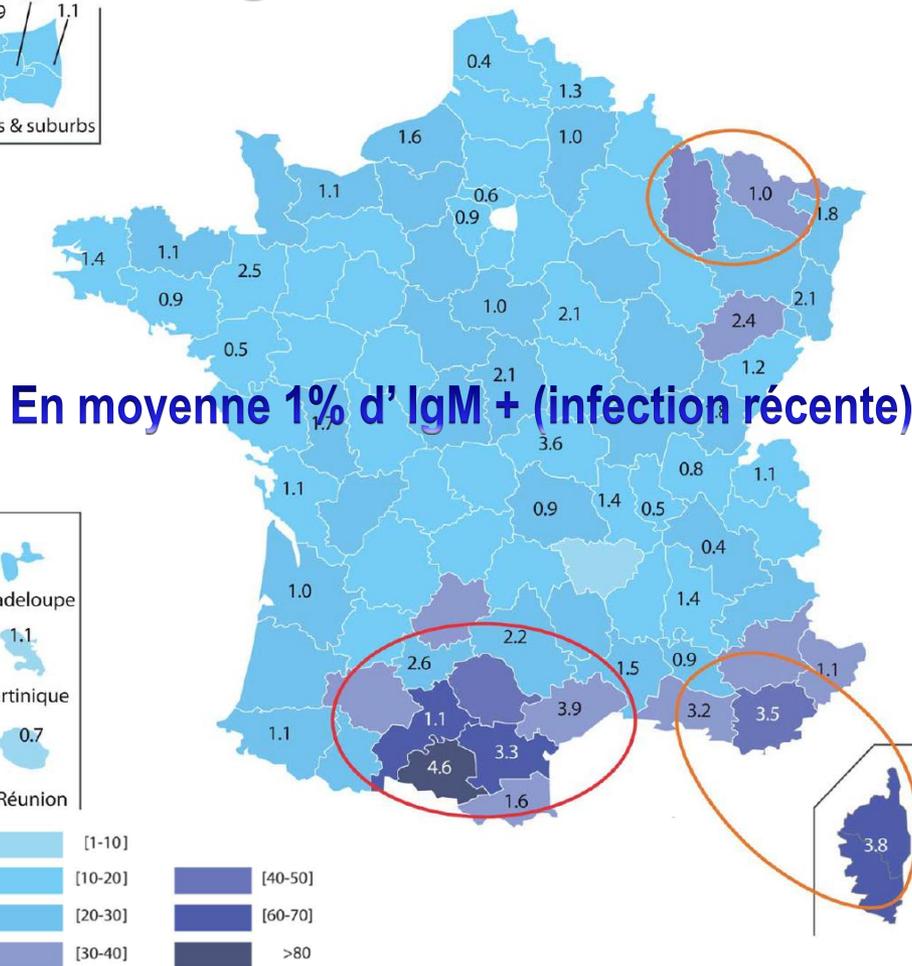
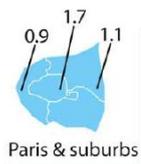
VHE dans les dons de sang en Europe



Prévalence ARN VHE positif dans des populations de donneurs de sang.

Pays	Prévalence	% âge (%)	Auteurs
Écosse	1/14 520	0,007	Cleland et al., Vox Sang, 2013 [15]
Suède	1/7986	0,012	Baylis et al., Vox sang, 2012 [16]
Angleterre	1/7040	0,014	Ijaz et al., Vox Sang, 2012 [4]
Allemagne	1/6925	0,014	Corman et al., Vox Sang, 2013 [17]
Allemagne	1/4525	0,022	Baylis et al., Vox sang, 2012 [16]
Pays Bas	1/2700	0,037	Slot et al., Eurosurv, 2013 [3]
Allemagne	1/1240	0,080	Vollmer et al., JCM, 2012 [19]

Le cas de la France - donneurs de sang gradient Nord-Sud d'infection par le VHE



En moyenne 1 don PCR + sur 2200

Prévalence des IgG et IgM anti-VHE : distribution in French administrative areas. A color code describes the anti-HEV IgG seroprevalence classes. Black numbers represent the seroprevalence of anti HEV IgM in each administrative area.

Prévalence (nombre d'échantillons positifs / non testés) de l'ARN du virus de l'hépatite E in plasma collected during November 27, 2012–December 1, 2013, at regional establishments of the French Blood Agency, France

Symptomatologie de l'infection VHE aiguë dans les pays développés

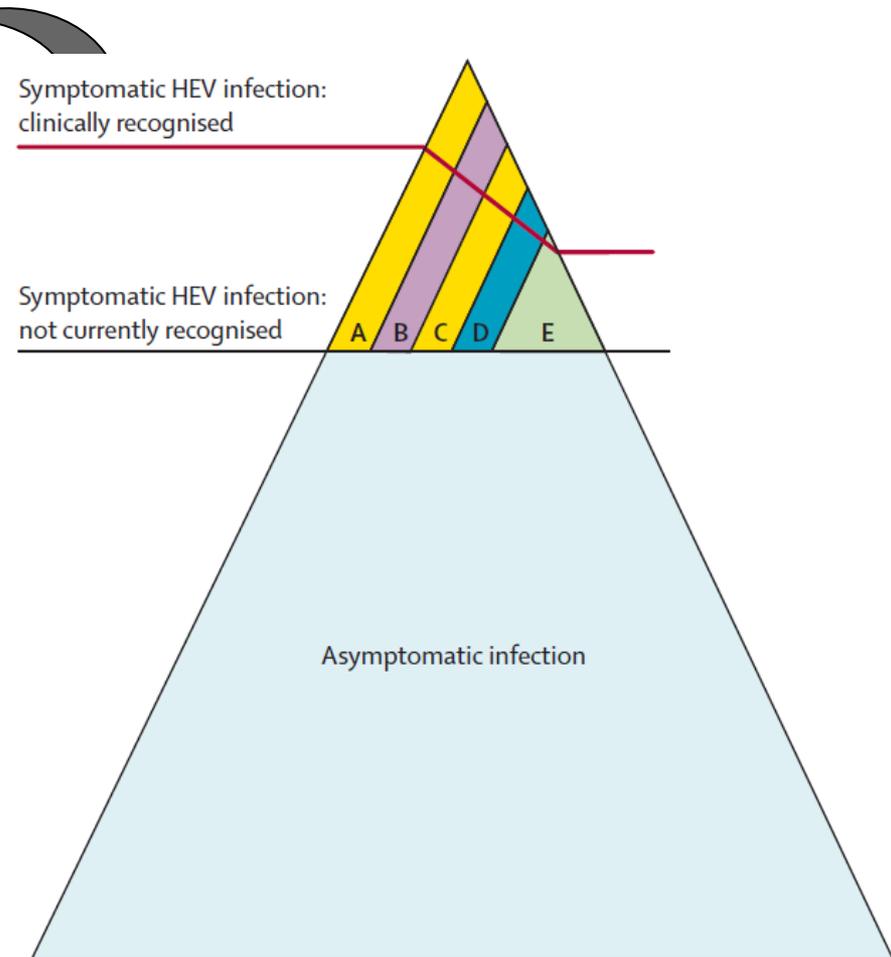
Hommes (F:H ~1:2)
~55 ans
VHE genotype 3

Table 1 | Presenting symptoms in 106 cases of locally acquired hepatitis E

Symptom	n (%)
Jaundice	62 (58.5)
Malaise/lethargy	36 (34.0)
Nausea & Vomiting	31 (29.2)
Abdominal Pain	28 (26.4)
Loss of appetite	24 (22.6)
Myalgia	15 (14.2)
Fever	12 (11.3)
Loss of Weight	11 (10.4)
Asymptomatic	9 (8.5)
Neurological*	8 (7.5)
Headache	8 (7.5)
Arthralgia	7 (6.6)
Pruritus	7 (6.6)
Back Pain	5 (4.7)
Diarrhoea	4 (3.8)
Rash	3 (2.8)
Muscle weakness	3 (2.8)

Other symptoms (all $n = 1$) included bruising, haematuria, leg pain, ventricular tachycardia, biliary sepsis, haematemesis and encephalopathy. Some patients had more than one symptom.

* The patients with neurological symptoms are described in detail in the main text and Table 3.



- Au cours d'une épidémie sur un bateau de croisière : 33% des cas étaient symptomatiques
- Transfusion : 1 cas cliniquement symptomatiques sur 18 infections
- Epidémie d'hépatite E associée à un porcelet rôti à la broche, France, 2013 : 17 cas, 29% symptomatiques

Infection à VHE aiguë mortelles dans les pays développés

Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy

Table 2 Characteristics of patients with acute sporadic hepatitis E: comparison of patients with (severe form) and without (mild form) encephalopathy

Variables	Severe form (encephalopathy) (n = 7)	Mild form (no encephalopathy) (n = 33)	Univariate analysis
Age (years)	65 ± 11	56 ± 18	NS
Sex (M/F)	5/2	25/8	NS
Active alcohol abuse >40 g/day (yes/no)	5/2	6/27	P = 0.04
Chronic liver disease (yes/no)	6/1	4/29	P < 0.0005
Length of hospitalization (days)	21 ± 18	6 ± 6	P < 0.0005
Death (yes/no)	5/2	0/33	P < 0.0005
Aspartate transaminase*	3181 ± 1512	1833 ± 1498	P = 0.037
Alanine transaminase*	3239 ± 2003	2498 ± 1855	NS
Alkaline phosphatase	430 ± 217	650 ± 410	NS
γGT	207 ± 118	408 ± 258	P = 0.053
Bilirubin	350 ± 218	134 ± 107	P < 0.0005
Prothrombin index (%)†	37 ± 16	78 ± 24	P < 0.0005
Accelerin (%)†	56 ± 24	112 ± 41	P = 0.002

Liver transplantation for acute liver failure related to autochthonous genotype 3 hepatitis E virus infection

Fatal Outcome of Autochthonous Hepatitis E in a Patient with B Cell Lymphoma in Southeastern France

Fatal Fulminant Hepatitis E Associated with Autoimmune Hepatitis and Excessive Paracetamol Intake in Southeastern France

Fatal autochthonous fulminant hepatitis E early after allogeneic stem cell transplantation

➔ Mortalité souvent observée chez des patients ayant des hépatopathies sous-jacentes (décompensation hépatique)

Hépatite chronique associée au VHE chez les receveurs de rein et de tranplant hépatique

Table 1. Demographic Features of Transplant Recipients at Diagnosis of Acute HEV Infection.*

Patient No.	Organ Transplanted	HEV Infection†	Donor‡	Years of Age	Sex	Mo since Transplantation	Initial Organ Disease	Induction Therapy	Immunosuppressive Therapy
1	Liver	Chronic	Cadaver	57	M	6	Alcoholic cirrhosis	None	Tacrolimus/mycophenolate mofetil/steroid
2	Liver	Chronic	Cadaver	67	M	53	Alcoholic cirrhosis	Basiliximab	Tacrolimus/mycophenolate mofetil/steroid
3	Liver	Chronic	Cadaver	28	F	10	Wilson's disease	None	Tacrolimus/mycophenolate mofetil/steroid
4	Kidney	Chronic	Cadaver	49	M	10	Thrombotic microangiopathy	Basiliximab	Mycophenolate mofetil/steroid
5	Kidney	Resolving	Cadaver	34	M	90	Malformative uropathy	Rabbit antithymocyte globulins	Everolimus/mycophenolate mofetil/steroid
6	Kidney	Resolving	Living	33	M	57	Interstitial nephropathy	Basiliximab	Sirolimus/mycophenolate sodium/steroid
7	Kidney	Chronic	Cadaver	52	M	63	IgA nephropathy	None	Sirolimus/steroid
8	Kidney	Resolving	Cadaver	42	M	168	Crescentic glomerulonephritis	Rabbit antithymocyte globulins	Cyclosporin A/mycophenolate mofetil
9	Kidney	Chronic	Cadaver	30	M	48	Alport's disease	Rabbit antithymocyte globulins	Sirolimus/steroid
10	Kidney	Resolving	Cadaver	51	M	67	Interstitial nephropathy	Rabbit antithymocyte globulins	Cyclosporin A/mycophenolate mofetil/steroid
11	Kidney	Resolving	Cadaver	62	F	108	Chronic glomerulonephritis	Rabbit antithymocyte globulins	Cyclosporin A/steroid
12	Kidney	Resolving	Cadaver	28	M	25	IgA nephropathy	Rabbit antithymocyte globulins	Tacrolimus/mycophenolate mofetil/steroid
13	Kidney and pancreas	Chronic	Cadaver	55	F	60	Diabetes mellitus	Rabbit antithymocyte globulins	Tacrolimus/azathioprine/steroid
14	Kidney and pancreas	Chronic	Cadaver	58	M	27	Diabetes mellitus	Rabbit antithymocyte globulins	Tacrolimus/mycophenolate mofetil

* All patients were born in France. HEV denotes hepatitis E virus.

† Resolving indicates clearance of HEV RNA from serum and stools, and chronic indicates persisting elevated liver-enzyme levels and detectable RNA in the serum or stools at least 6 months after the acute phase.

‡ Cadaveric donors had a heartbeat.

Hépatite E chronique avec cirrhose chez un greffé rénal

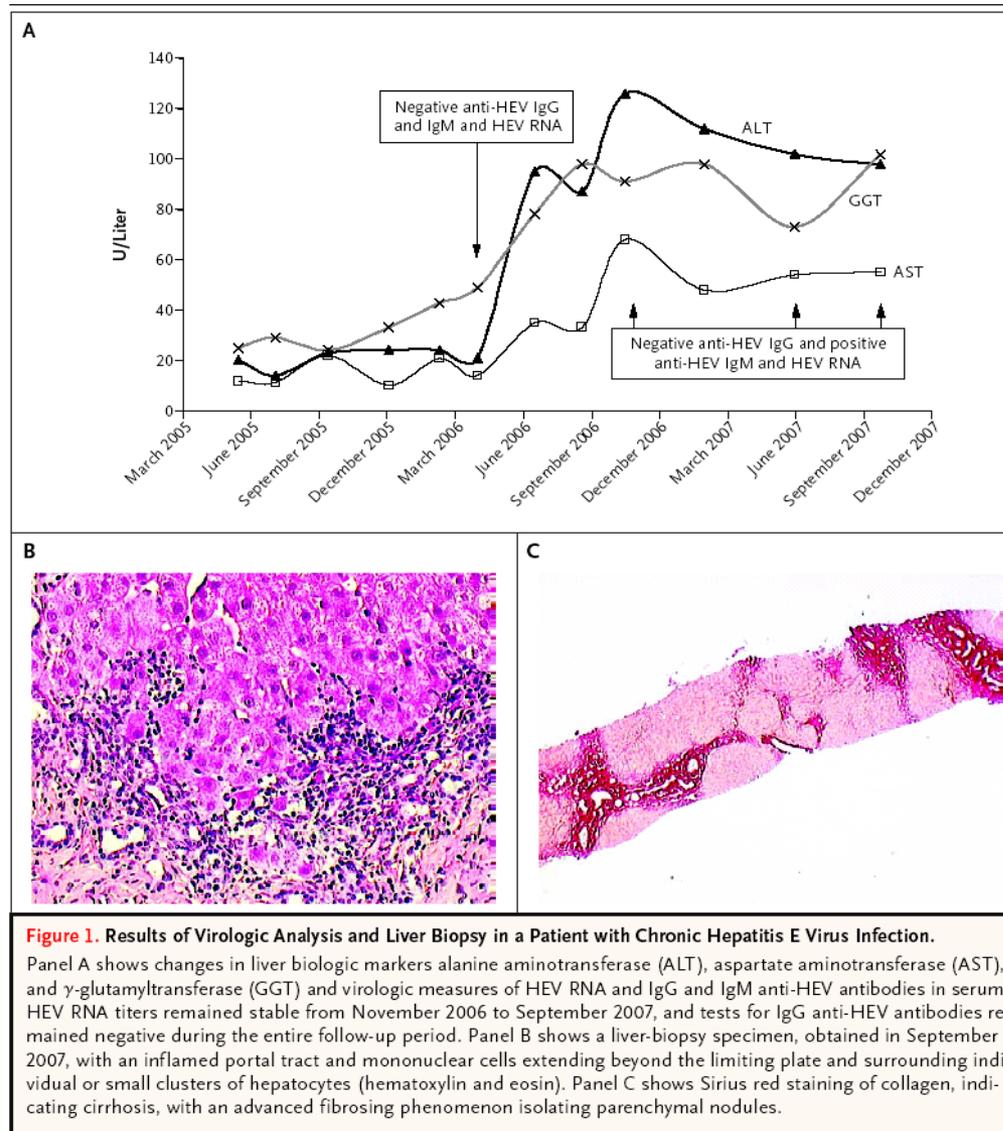
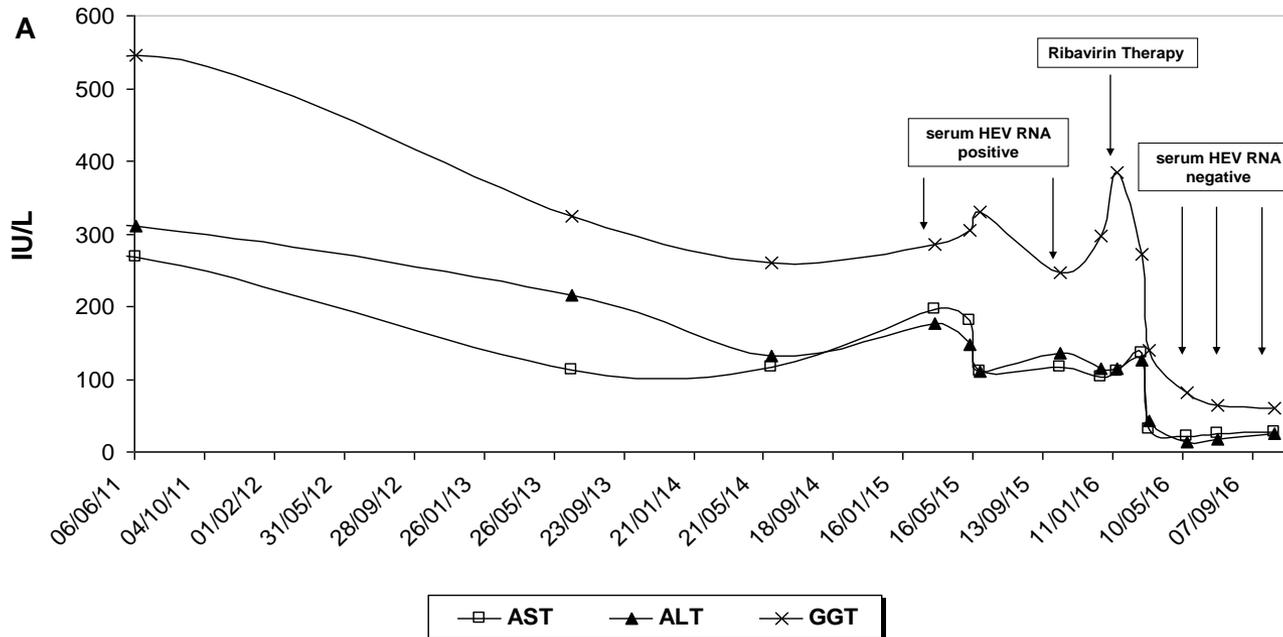


Figure 1. Results of Virologic Analysis and Liver Biopsy in a Patient with Chronic Hepatitis E Virus Infection.

Panel A shows changes in liver biologic markers alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and γ -glutamyltransferase (GGT) and virologic measures of HEV RNA and IgG and IgM anti-HEV antibodies in serum. HEV RNA titers remained stable from November 2006 to September 2007, and tests for IgG anti-HEV antibodies remained negative during the entire follow-up period. Panel B shows a liver-biopsy specimen, obtained in September 2007, with an inflamed portal tract and mononuclear cells extending beyond the limiting plate and surrounding individual or small clusters of hepatocytes (hematoxylin and eosin). Panel C shows Sirius red staining of collagen, indicating cirrhosis, with an advanced fibrosing phenomenon isolating parenchymal nodules.

Carcinome hépatocellulaire compliquant la cirrhose liée au virus de l'hépatite E

65-year-old, treated between 1999 and 2004 by R-CHOP then autologous stem cell transplantation for follicular lymphoma
 All causes of liver cytolysis, but HEV, ruled out
 No other etiology for hepatocellular carcinoma



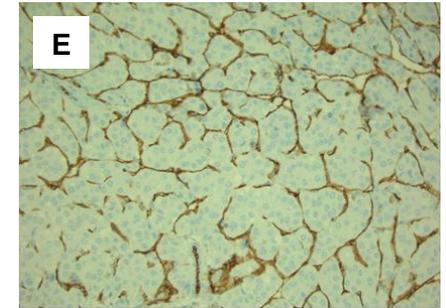
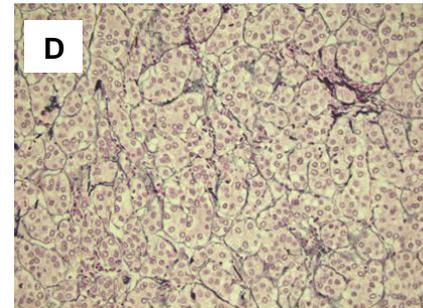
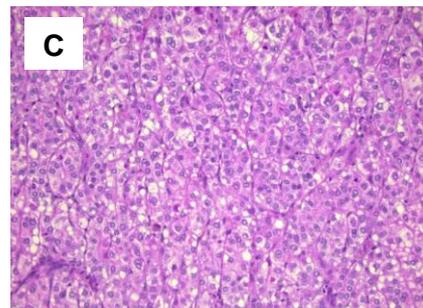
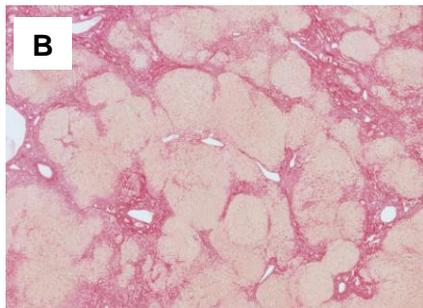
A: Evolution of liver biological tests. Alanine amino transferase (ALT), aspartate amino transferase (AST) and gammaglutamyltranspeptidase (GGT) levels were found within normal range up to 2004. From 2006 to diagnosis of hepatocellular carcinoma (in November 2015), ALT, AST and GGT levels fluctuated between 5- and 10-fold the upper normal value. Results are presented from 2011 to 2016.

B-E: Histological examination of liver tumor. B: typical pattern of liver cirrhosis in the non-tumoral liver showing portal tract enlargement with mononuclear cell infiltration. Hematoxylin phloxine saffron (HPS) staining, original magnification x50.

C: Tumor examination showing atypical hepatocellular proliferation. HPS staining, magnification x200.

D: Loss of sinusoidal architecture. Reticulin staining, magnification x200.

E: Anti-CD31 antibody immunostaining showing capillarization of tumorous endothelial cells.



Hépatite E chronique chez un patient avec lymphome sous chimiothérapie immunosuppressive

CLINICAL OBSERVATIONS

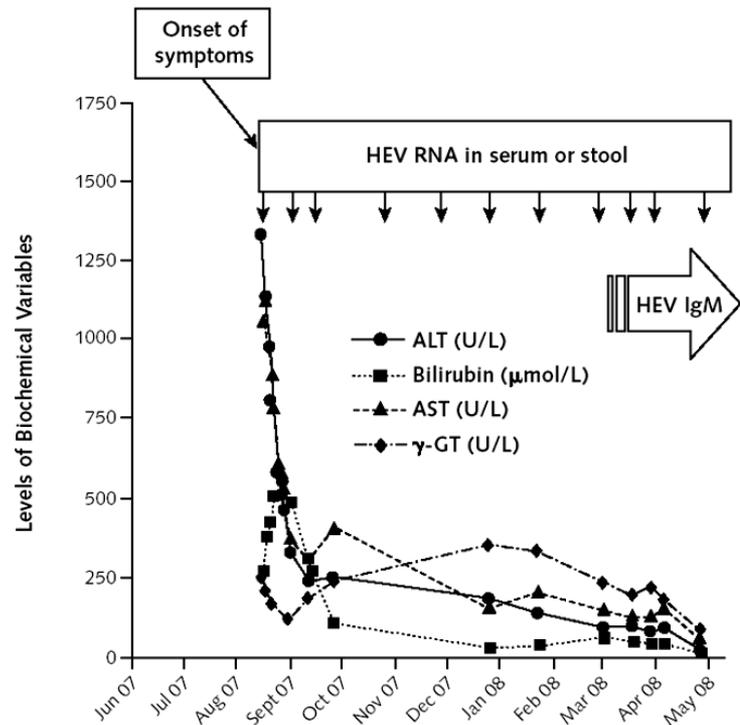
Chronic Hepatitis After Hepatitis E Virus Infection in a Patient With Non-Hodgkin Lymphoma Taking Rituximab

Background: Hepatitis E virus (HEV) is endemic in developing countries, and infection typically causes acute hepatitis.

Objective: To report a case of chronic hepatitis after HEV infection in a man receiving rituximab for non-Hodgkin lymphoma.

Case Report: In August 2007, a 77-year-old man with low-grade non-Hodgkin lymphoma presented with jaundice after a few days of gastrointestinal pain. He had been receiving bimonthly rituximab for 1 year after several years of treatment with sequential chlorambucil and fludarabine. Laboratory tests showed increased levels of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase (more than 30-fold), γ -glutamyltransferase, bilirubin, and alkaline phosphatase. Abdominal ultrasonography excluded biliary tract complications and showed normal liver parenchyma. Test results for hepatitis B and C virus infection were negative, and hepatitis A, cytomegalovirus, and Epstein–Barr virus serologies were in accordance with past immunization. The patient's history excluded toxic and drug-related causes of elevated liver enzyme levels, and testing for other infectious causes (legionellosis, rickettsiosis, Lyme disease, leptospirosis) and autoimmune causes (antinuclear autoantibodies, anti-smooth-muscle cell antibodies, antimitochondrial antibodies, anti-liver-kidney microsomal antibodies) was negative. The patient had no clinical risk factors for nonalcoholic steatohepatitis, such as overweight, diabetes, or dyslipidemia. We did not test for α_1 -antitrypsin deficiency.

Figure. Course of biochemical and virologic parameters in the patient from June 2007 to May 2008.



The black arrows under the box show the dates when HEV RNA was screened; every time, the reverse transcriptase–polymerase chain reaction result was positive in serum or stool. The white arrow starts at the date when HEV IgM appeared. ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; γ -GT = γ -glutamyltransferase; HEV = hepatitis E virus.

Hépatite E chronique chez un patient VIH+

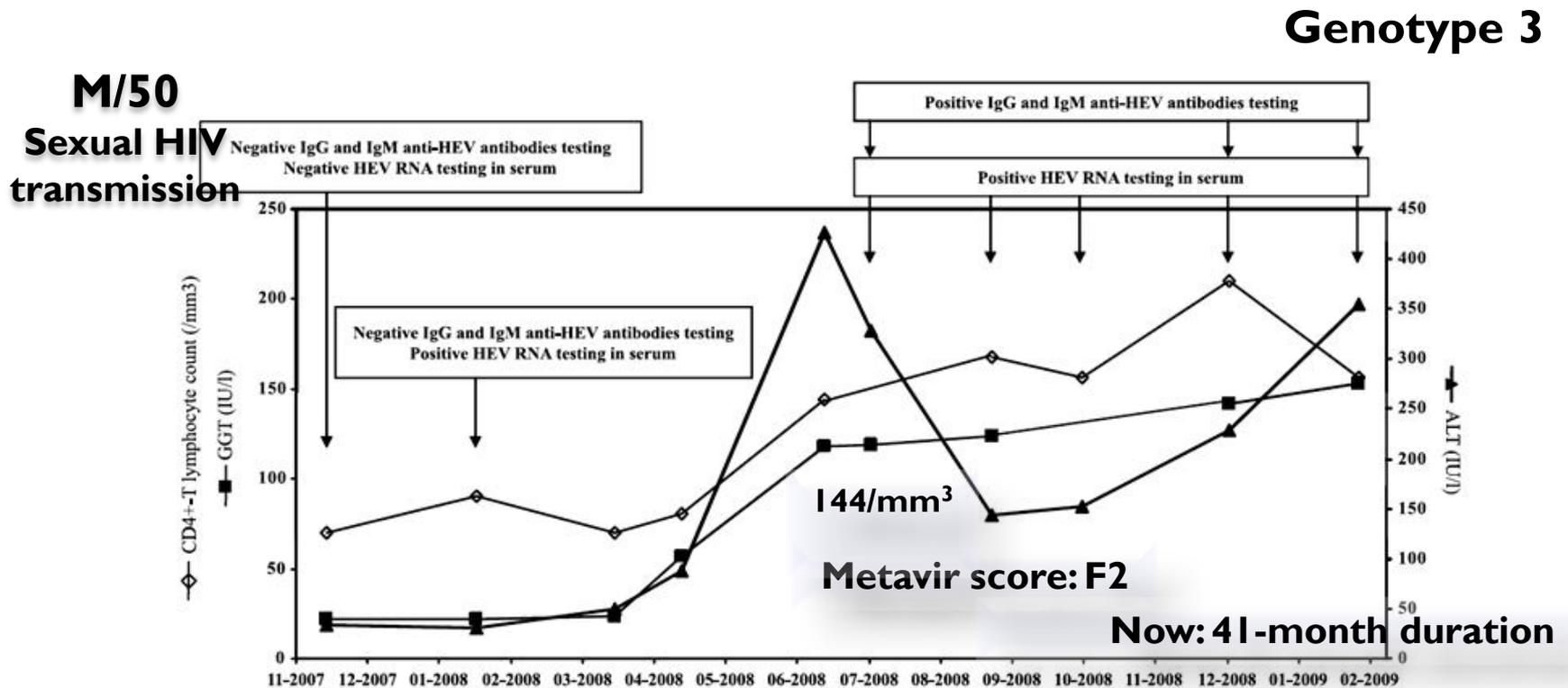
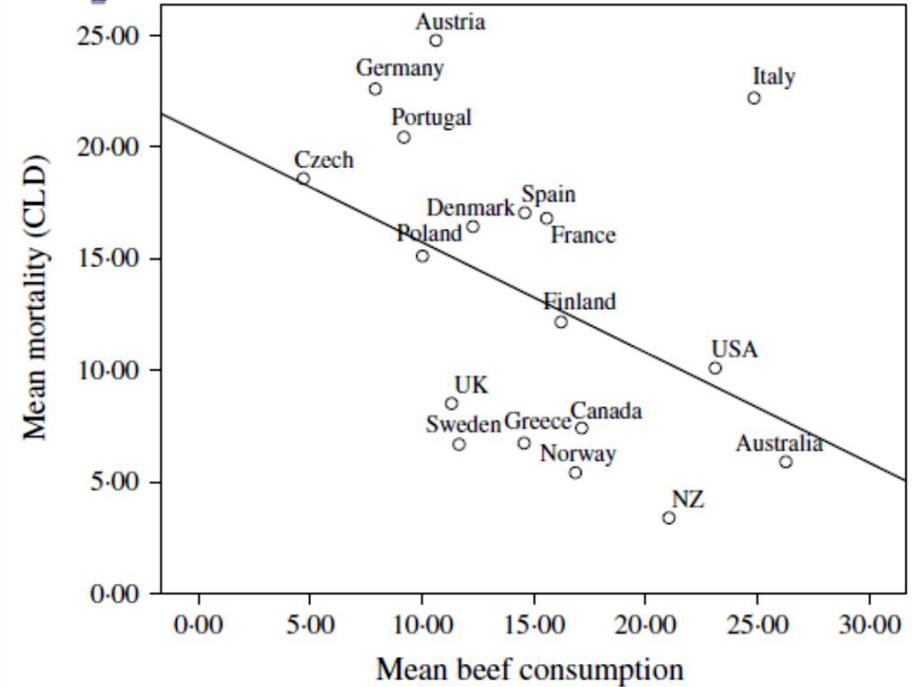
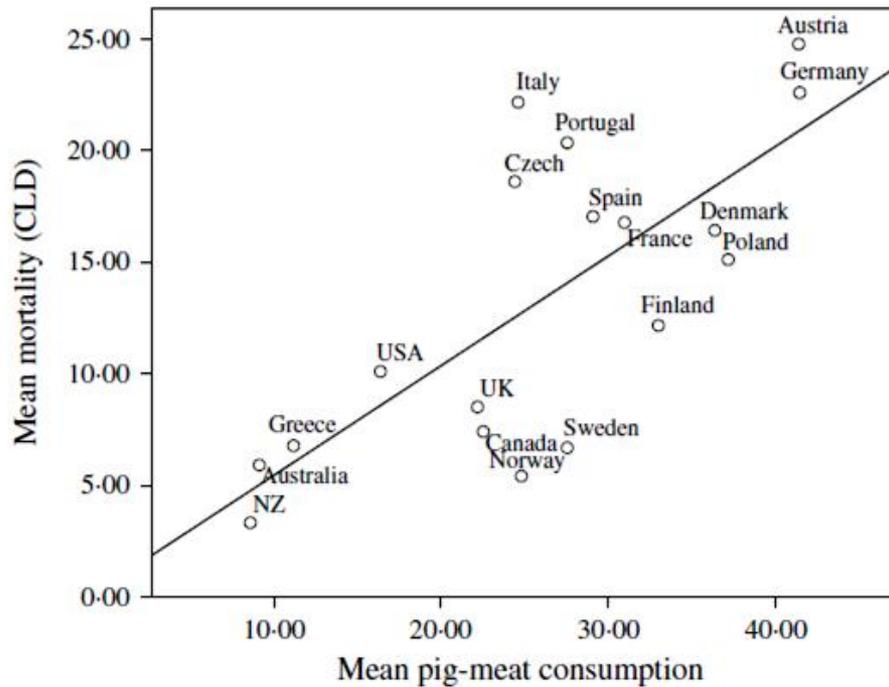


Fig. 1. Changes in alanine aminotransferases (ALT) levels, gamma-glutamyltransferases (GGT) levels, CD4+ T lymphocyte counts, and virologic testing of HEV RNA and IgG and IgM anti-HEV antibody in serum.

Taux de mortalité nationaux dus à une maladie hépatique chronique et à la consommation de viande de porc



- Univariate regression: **alcohol and pig-meat consumption** associated with mortality from CLD, but beef consumption, HBV and HCV seroprevalence were not.
 - A 1 litre per capita ↑ in alcohol consumption was associated with an ↑ in mortality from CLD in excess of 1.6 deaths/100 000 population.
 - A 10 kg > national annual average per capita consumption of pork meat was associated with an ↑ in mortality from CLD of between 4 and 5 deaths/100 000 population.**
- **Multivariate regression:** alcohol, **pig-meat consumption** and HBV seroprevalence **were independently associated with mortality from CLD**, but HCV seroprevalence was not.
- Pig-meat consumption independently associated with mortality from CLD in developed countries in the 1990–2000 period.

Infection par le VHE et troubles neurologiques

Hepatitis E virus and neurological injury

Extra-hepatic manifestations of autochthonous hepatitis E infection

Table 1 | Presenting symptoms in 106 cases of locally acquired hepatitis E

Symptom	n (%)
Jaundice	62 (58.5)
Malaise/lethargy	36 (34.0)
Nausea & Vomiting	31 (29.2)
Abdominal Pain	28 (26.4)
Loss of appetite	24 (22.6)
Myalgia	15 (14.2)
Fever	12 (11.3)
Loss of Weight	11 (10.4)
Asymptomatic	9 (8.5)
Neurological*	8 (7.5)
Headache	8 (7.5)
Arthralgia	7 (6.6)
Pruritus	7 (6.6)
Back Pain	5 (4.7)
Diarrhoea	4 (3.8)
Rash	3 (2.8)
Muscle weakness	3 (2.8)

Other symptoms (all n = 1) included bruising, haematuria, leg pain, ventricular tachycardia, biliary sepsis, haematemesis and encephalopathy. Some patients had more than one symptom.

* The patients with neurological symptoms are described in detail in the main text and Table 3.

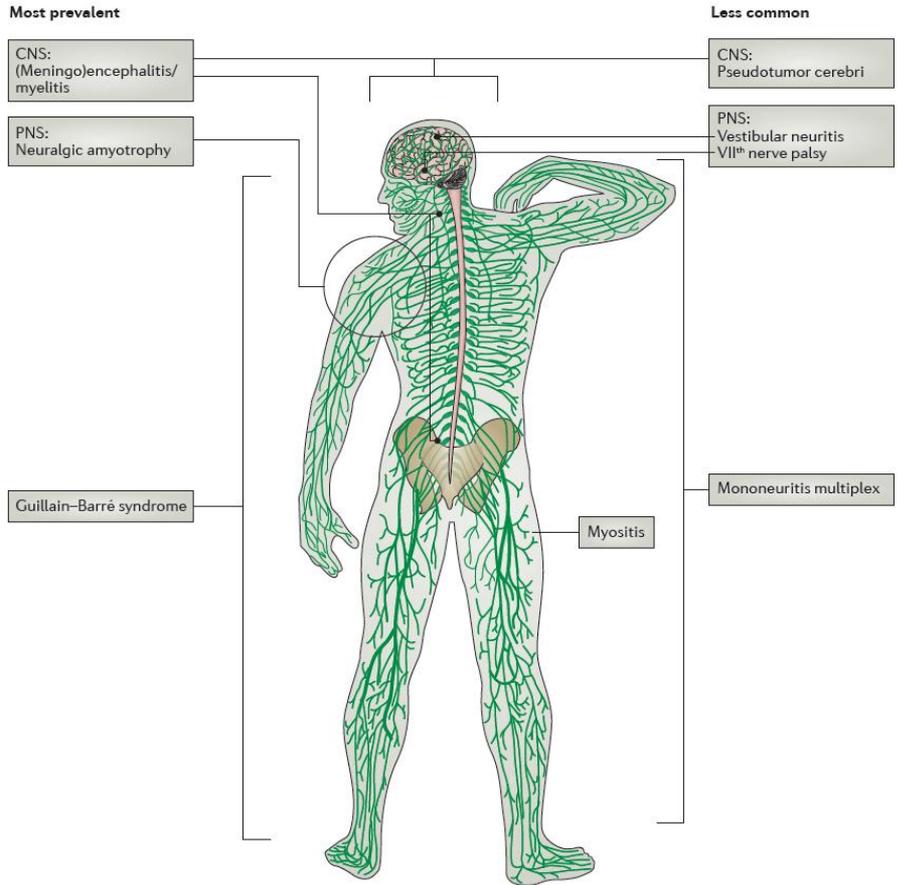
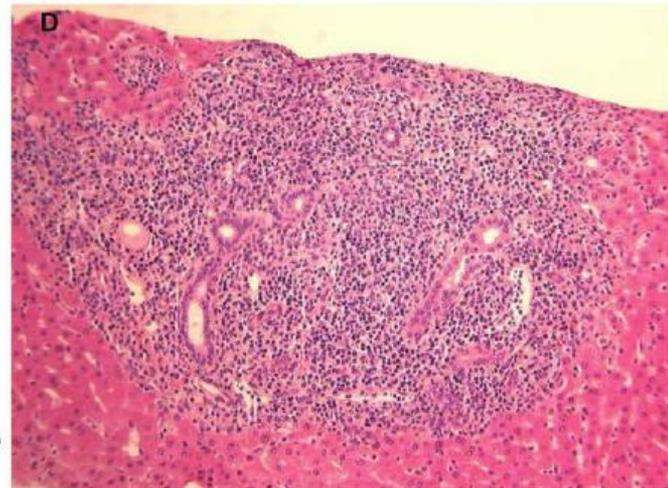
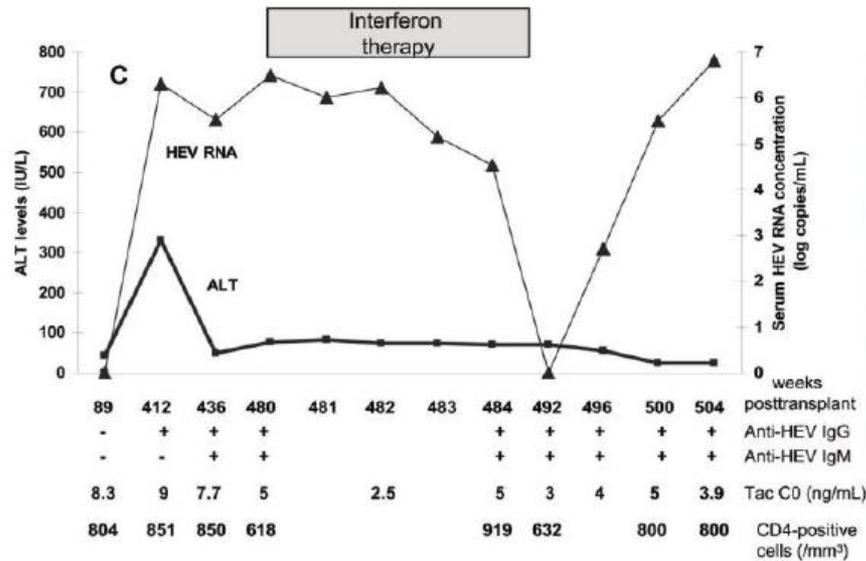
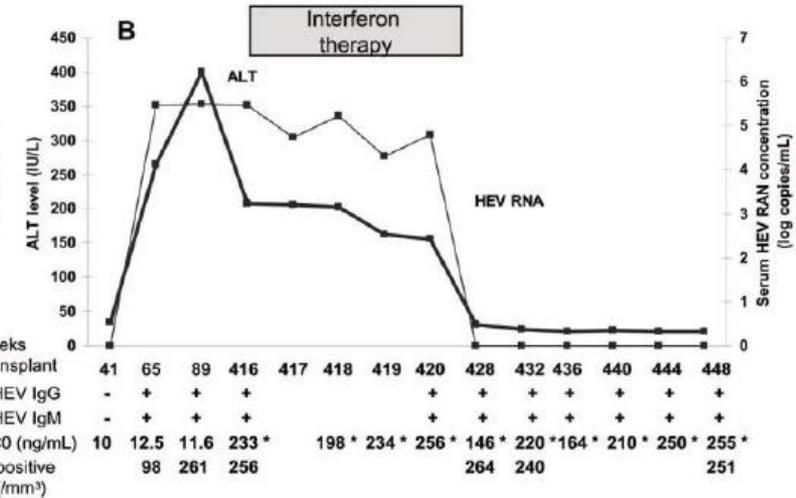
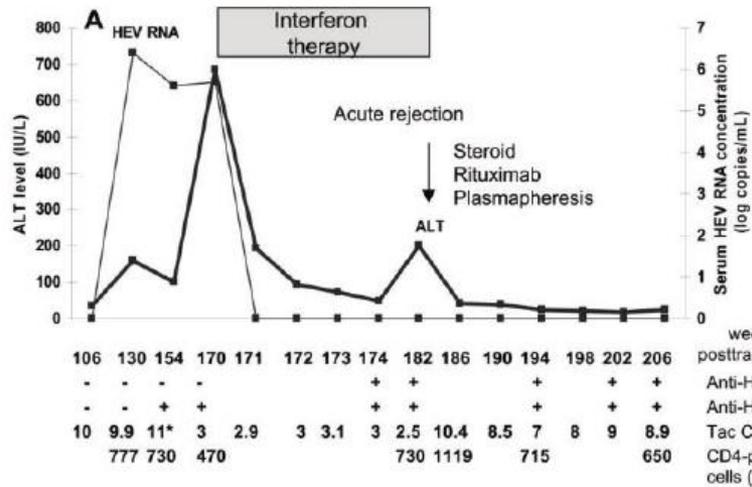


Figure 1 | The range of neurological injury associated with hepatitis E virus.

Prévention de l'infection par le VHE

- Vaccin : seulement commercialisé en Chine (Shrestha et al., N Engl J Med 2007 ; Zhu et al., Lancet 2010 ; Wu et al., Hepatology 2011; Proffit, Nature Biotechnol 2012)
- **Transmission féco-orale :**
 - Eau : chlore (>0.3–0.6 mg/l; Guthmann et al., Clin Infect Dis 2006); ébullition
 - Mesures standards d'hygiène
- **Travailleurs exposés à des animaux infectés / chasseurs:**
 - Gants
 - Mesures standards d'hygiène
- **Transmission alimentaire :**
 - Cuisson : température interne 71°C 5-20 min, 191°C 5 min; ébullition 5 min (Feagins et al., Int J Food Microbiol; Barnaud et al., Appl Env Microbiol 2012)
 - Saucisses de foie de porc : « à cuire à cœur » : Afssa – Saisine n°2009-SA-0101 du 30/04/2009

Interféron pégylé pour l'hépatite E



Ribavirine pour l'hépatite E

BACKGROUND

There is no established therapy for hepatitis E virus (HEV) infection. The aim of this retrospective, multicenter case series was to assess the effects of ribavirin as monotherapy for solid-organ transplant recipients with prolonged HEV viremia.

METHODS

We examined the records of 59 patients who had received a solid-organ transplant (37 kidney-transplant recipients, 10 liver-transplant recipients, 5 heart-transplant recipients, 5 kidney and pancreas-transplant recipients, and 2 lung-transplant recipients). Ribavirin therapy was initiated a median of 9 months (range, 1 to 82) after the diagnosis of HEV infection at a median dose of 600 mg per day (range, 29 to 1200), which was equivalent to 8.1 mg per kilogram of body weight per day (range, 0.6 to 16.3). Patients received ribavirin for a median of 3 months (range, 1 to 18); 66% of the patients received ribavirin for 3 months or less.

RESULTS

All the patients had HEV viremia when ribavirin was initiated (all 54 in whom genotyping was performed had HEV genotype 3). At the end of therapy, HEV clearance was observed in 95% of the patients. A recurrence of HEV replication occurred in 10 patients after ribavirin was stopped. A sustained virologic response, defined as an undetectable serum HEV RNA level at least 6 months after cessation of ribavirin therapy, occurred in 46 of the 59 patients (78%). A sustained virologic response was also observed in 4 patients who had a recurrence and were re-treated for a longer period. A higher lymphocyte count when ribavirin therapy was initiated was associated with a greater likelihood of a sustained virologic response. Anemia was the main identified side effect and required a reduction in ribavirin dose in 29% of the patients, the use of erythropoietin in 54%, and blood transfusions in 12%.

CONCLUSIONS

This retrospective, multicenter study showed that ribavirin as monotherapy may be effective in the treatment of chronic HEV infection; a 3-month course seemed to be an appropriate duration of therapy for most patients.

Clairance du VHE en 2 à 12 semaines chez la plupart des receveurs de greffe d'organe infectés de façon chronique par le VHE (Chaillon A, et al., J. Heart Lung Transplant 2011. 30:841–843; Kamar N, et al., Gastroenterology 2010;139:1612–1618; Mallet V, et al., Ann. Intern. Med. 2010;153:85–89)

Conclusion : hépatite E

Changement de paradigme concernant l'épidémiologie du VHE en Europe ...

- Est endémique, avec des différences importantes d'incidence / de séroprévalence selon les zones géographiques
- Est essentiellement autochtone
- Est liée au réservoir porcin

Les données récentes incitent à :

- Tester le VHE en même temps que d'autres virus d'hépatite
- Prévenir la transmission d'origine alimentaire, en particulier chez les personnes sévèrement immunodéprimées
- Continuer à investiguer les sources et voies de transmission du VHE, non encore complètement élucidées
- Mettre en place des systèmes de surveillance, et questionner la mise en place d'une déclaration obligatoire de l'hépatite E