

L'hépatite E : une infection virale de mieux en mieux connue

S. LHOMME^{1,2}, F. ABRAVANEL^{1,2}, S. CHAPUY-REGAUD^{1,2}, M. DUBOIS^{1,2}, J.-M. MANSUY², J.-M. PÉRON³, L. ROSTAING^{1,4}, N. KAMAR^{1,4}, J. IZOPET^{1,2}

RÉSUMÉ

Le virus de l'hépatite E (VHE) est un virus à transmission entérique responsable d'hépatites aiguës pouvant être sévères chez la femme enceinte et chez les personnes présentant une maladie chronique du foie. La persistance du virus a été décrite chez les patients immunodéprimés et les formes chroniques peuvent conduire à des fibroses hépatiques rapidement progressives. La transmission s'effectue par voie hydrique dans les pays à ressources limitées alors que dans les pays industrialisés, la consommation de viandes insuffisamment cuites ou le contact direct avec des animaux infectés apparaissent comme les principaux facteurs de risque, faisant du VHE un agent zoonotique avéré. Les transfusions sanguines constituent un autre mode possible de contamination. Le diagnostic d'une hépatite E aiguë repose sur la mise en évidence des IgM anti-VHE. Chez l'immunodéprimé, la recherche de l'ARN du VHE dans le sang ou les selles est indispensable. L'administration de ribavirine pendant 3 mois en cas d'hépatite E chronique conduit à une guérison dans plus de 80 % des cas. Par ailleurs, la disponibilité récente d'un vaccin contre l'hépatite E devrait limiter la morbidité et la mortalité dans les régions tropicales et subtropicales.

MOTS-CLÉS : hépatite E, zoonose, hépatite chronique, diagnostic, traitement, prévention.

I. - INTRODUCTION

Le virus de l'hépatite E (VHE) est responsable d'épidémies dans les pays en développement où le virus est endémique. Si la description de la première épidémie d'hépatites non-A non-B entérotransmissibles remonte à celle de New Dehli en 1955, le virus n'a été identifié qu'en 1983 par Balayan grâce à la microscopie électronique. Cette découverte a rapidement été suivie par le séquençage du génome de souches isolées en Asie et au Mexique (1). Les cas d'hépatite E aiguë décrits dans les pays industrialisés ont pendant longtemps été considérés comme importés. L'origine autochtone de la majorité de ces cas est désormais admise. La persistance du virus plus de 6 mois après la contamination a également été démontrée chez les personnes immunodéprimées. Après une brève description du VHE et des modalités de transmission, seront abordés les outils diagnostiques actuellement utilisés, les traitements disponibles et les stratégies de prévention.

II. - LE VIRUS

Le VHE appartient à la famille des *Hepeviridae*, genre *Hepevirus* dont il est actuellement le seul représentant. Le VHE est un virus non enveloppé, à symétrie icosaédrique, d'environ 27-34 nm de diamètre. Il s'agit d'un virus à 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. Il existe 3 cadres ouverts de lecture :

¹ INSERM U1043, Centre de Physiopathologie de Toulouse Purpan, Toulouse.

² CHU Toulouse, Hôpital Purpan, Laboratoire de Virologie, Institut Fédératif de Biologie de Purpan, Toulouse.

³ CHU Toulouse, Hôpital Purpan, Service d'Hépatogastro-entérologie, Toulouse.

⁴ CHU Toulouse, Hôpital Rangueil, Service de Néphrologie-Hypertension artérielle-Dialyse-Transplantation, Toulouse.

ORF1, ORF2 et ORF3 (Figure 1). ORF1, d'une taille approximative de 5 kb, est situé à l'extrémité 5' et code les protéines non structurales ; les principaux domaines fonctionnels sont une méthyltransférase, une cystéine protéase, une hélicase et une ARN polymérase dépendante de l'ARN. Les protéines codées par ORF2 et ORF3 sont traduites à partir du même ARN messager biscistronique sous-génomique (2). ORF2 code la protéine de capsid de 660 acides aminés (aa). ORF3 code une petite protéine de 113 ou 114 aa selon le génotype. Cette protéine intervient dans le cycle viral en permettant le bourgeonnement des virions à la surface des cellules infectées (3).

On distingue 4 génotypes principaux et plusieurs sous-types pour chaque génotype (4). La répartition géographique des génotypes est indiquée sur la figure 2. Les génotypes 1 et 2 sont strictement humains. Le génotype 1 est retrouvé dans les pays en développement d'Asie et d'Afrique. Le génotype 2 est retrouvé au Mexique et dans certains pays d'Afrique. Ces génotypes sont responsables d'épidémies, surtout au moment de la saison des pluies.

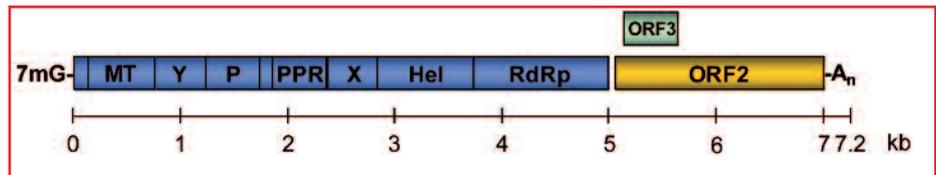


Fig. 1 - Organisation du génome du VHE pour les génotypes 1 à 4.

7mG : coiffe ; MT : méthyltransférase ; Y : domaine Y ; P : cystéine protéase ; PPR : région riche en proline ; X : domaine X ; Hel : hélicase ; RdRp : ARN polymérase dépendante de l'ARN ; An : queue polyadénylée.

Les génotypes 3 et 4 sont retrouvés chez l'homme et l'animal. Le génotype 3 présente une répartition mondiale alors que le génotype 4 inclut des souches isolées en Asie, en particulier en Chine (5). Ces deux génotypes sont responsables de cas sporadiques dans les pays industrialisés.

Le VHE est le seul virus hépatotrope possédant un réservoir animal. Des souches de VHE issues du porc ont initialement été isolées et génétiquement caractérisées aux États-Unis en 1997 (6). Des souches de VHE ont par la suite été isolées chez le sanglier et les cervidés, mais les porcs d'élevage constituent le principal réservoir animal des génotypes 3 et 4 à l'échelle mondiale. Récemment, des souches de VHE ont été caractérisées chez le lapin (7, 8), la mangouste (9), le rat (10), la chauve souris (11) et le furet (12).

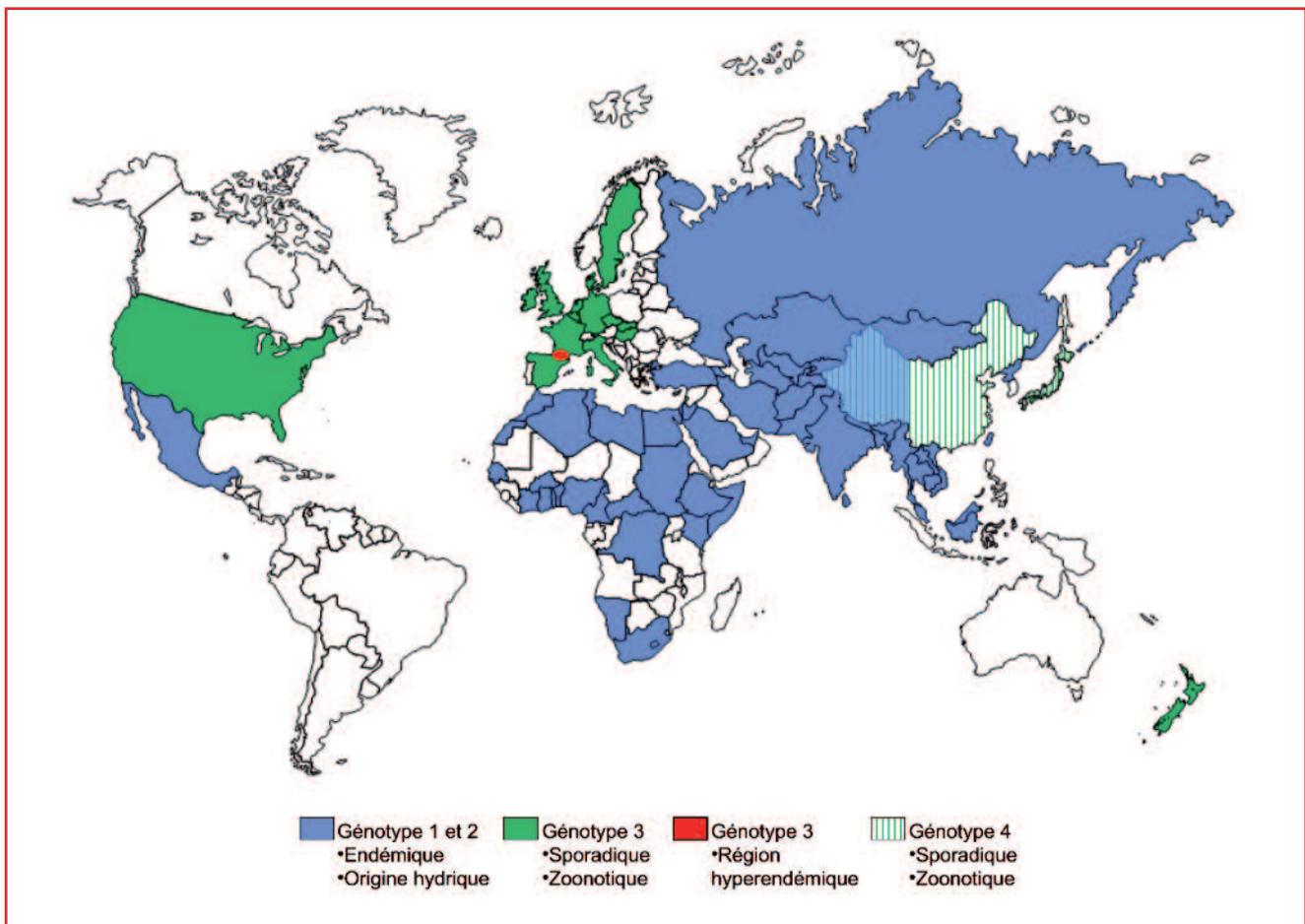


Fig. 2 - Répartition géographique des différents génotypes du VHE.

À côté des souches de mammifères, ont été isolées des souches aviaires appartenant à 3 génotypes différents identifiés chez les poulets de différents continents (13). L'homologie de séquence entre les souches aviaires et les souches de mammifères n'est que de 50 %. Enfin, une souche a récemment été isolée chez la truite avec une identité nucléotidique de 40 % avec les souches de mammifères. Ces souches, non transmissibles à l'homme, pourraient constituer de nouveaux genres de la famille des *Hepeviridae*.

III. - ÉPIDÉMIOLOGIE

A) Pays en voie de développement

Dans les pays en voie de développement où l'hygiène collective est insuffisante, la voie hydrique constitue la principale voie de contamination (14). Des cas de contamination par transfusion sanguine ont également été décrits (15). La transmission du VHE de la mère à l'enfant est possible et peut atteindre 33 % (16).

Les épidémies dues aux génotypes 1 et 2 sont fréquemment rapportées dans les zones d'endémie, comme le sous-continent indien, la Chine, l'Asie du Sud-Est et l'Asie centrale, et en Afrique. La séroprévalence dans ces régions est élevée et varie de 30 à 80 %. Des cas sporadiques sont également observés (5).

B) Pays industrialisés

Initialement, on pensait que les cas d'hépatite E étaient liés à un voyage en zone d'endémie. Ces dernières années, la description de cas autochtones dans les pays industrialisés a permis de mieux documenter l'origine des contaminations (17, 18) et de remettre en cause l'origine supposée médicamenteuse de certaines hépatites aiguës (19, 20). De nombreux cas d'hépatite E ont été décrits en Europe et au Japon après la consommation de viande contaminée (13). La consommation de figatelli, d'abats et de viande de sanglier est également associée à la transmission du VHE (13). D'autres études indiquent que le contact direct avec des animaux infectés par le VHE représente un autre mode de contamination. Une séroprévalence anti-VHE plus élevée chez les vétérinaires (21) ou chez les personnes étant en contact régulier avec des porcs (22) a été observée. Cependant, la contamination par voie hydrique ne peut être exclue. Le VHE a été retrouvé dans les eaux de rivière (23), les eaux usées (24) ou bien encore les fruits de mer (25). Enfin, la transfusion sanguine constitue un autre facteur de risque identifié dans les pays industrialisés (26).

En France, le sous-type le plus fréquent est le sous-type 3f, mais les sous-types 3c et 3e ont également été identifiés (27, 28). La présence du génotype 4, initialement décrite en Asie du Sud-Est, a récemment été signalée en Europe (29, 30) et en Belgique chez l'animal (31). Ce génotype aurait été introduit dans ces régions par des voyageurs de retour de zones d'endémies, par des porcs domestiques

ou des denrées alimentaires originaires d'Asie. En Europe, la séroprévalence a probablement été sous-estimée pendant longtemps en raison de la mauvaise performance des tests sérologiques. Elle est de 16 % dans le sud-ouest de l'Angleterre (32), 29,5 % en Allemagne (33), et atteint 52,5 % en France dans la région Midi-Pyrénées (34).

IV. - CLINIQUE

A) Infection aiguë par le VHE

Le VHE est souvent responsable d'infections asymptomatiques, mais les formes ictériques ou fulminantes sont possibles (35). Durant les épidémies, la mortalité varie de 0,5 à 4 % (5).

La présentation clinique semble similaire dans les pays en développement et dans les pays industrialisés (35). L'ictère et l'asthénie sont les deux symptômes les plus fréquemment retrouvés au cours d'une hépatite E aiguë (36). La durée d'incubation de la maladie varie de 15 à 60 jours. La phase pré-ictérique dure de 1 à 27 jours et est marquée par une symptomatologie principalement digestive (douleurs abdominales, nausées, vomissements). Le début de la phase ictérique, brutal, est marqué par l'apparition d'un ictère, des urines foncées et des selles décolorées. Cette phase dure de 10 à 24 jours. L'évolution est ensuite spontanément favorable.

Dans les pays à ressources limitées, les cas d'hépatite E aiguë concernent plutôt l'adolescent et l'adulte jeune, avec une prédominance masculine. Plusieurs études ont décrit une fréquence et une gravité supérieures de l'infection par le VHE chez la femme enceinte. Le taux de létalité est d'environ 30 % lorsque l'infection survient au cours du 3^{ème} trimestre (37). Une étude menée en Inde suggère que le taux de mortalité observé en cas d'hépatite fulminante à VHE chez la femme enceinte est similaire à celui observé pour d'autres agents étiologiques (38). Cependant, l'incidence plus élevée des formes fulminantes chez la femme enceinte implique une mortalité globale plus élevée dans cette population par rapport aux femmes non enceintes et aux hommes. L'infection par le VHE au cours de la grossesse est associée à des avortements spontanés plus fréquents, une plus grande mortalité intra-utérine, une prématurité des enfants, un petit poids de naissance et une plus grande mortalité périnatale (39).

Dans les pays industrialisés, le VHE touche préférentiellement les hommes, à un âge plus avancé (> 55 ans). Les formes sévères n'ont pas été décrites chez la femme enceinte. La surinfection par le VHE sur une hépatopathie existante peut entraîner une décompensation sévère se manifestant par une ascite et une encéphalopathie hépatique plus ou moins prononcée. La surinfection conduit à une plus forte morbi-mortalité (35).

Des manifestations extra-hépatiques ont été décrites au cours des infections par le VHE, comme des thrombopénies, des anémies hémolytiques, des pancréatites et des glomérulonéphrites. Des manifestations neurologiques

ont également été observées, comme par exemple un syndrome de Guillain-Barré, des méningo-encéphalites ou des névrites (35, 40). 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 céphalo-rachidien était compatible avec l'émergence de variants neurotropes (41).

B) Infection chronique par le VHE

Des cas d'hépatites E chroniques ont été décrits chez les patients immunodéprimés, notamment les patients transplantés d'organes solides (42), les patients atteints d'une hémopathie recevant une chimiothérapie (43), ou les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) avec un faible nombre de lymphocytes T CD4 (44). Le passage à la chronicité est défini par la persistance du virus dans les prélèvements sanguins pendant plus de six mois.

Chez les patients transplantés d'organes, une évolution vers la chronicité est observée dans 60 % des cas. Les deux principaux facteurs de risque associés à l'évolution vers une hépatite chronique sont l'utilisation du tacrolimus par rapport à la ciclosporine A, et une numération plaquettaire plus faible (45). La persistance virale a également été associée à une plus grande hétérogénéité de la quasi-espèce virale et une réponse inflammatoire plus faible (46). La persistance du VHE conduit à une progression plus rapide de la fibrose hépatique par rapport au virus de l'hépatite C (VHC) (47, 48).

La réactivation d'une infection par le VHE chez un patient atteint d'une leucémie aiguë lymphoblastique a été décrite 14 semaines après une greffe de moelle allogénique (49). La souche isolée avant l'allogreffe était identique à celle retrouvée après, suggérant une réactivation endogène. Cette observation reste cependant unique. Aucune réactivation n'a été observée chez 88 patients ayant reçu une greffe de cellules souches (50) ou chez 99 patients transplantés d'organes solides (51). Par contre, les ré-infections sont possibles.

V. - DIAGNOSTIC

Une hépatite aiguë doit être suspectée devant une élévation des transaminases associée ou non à la présence d'un ictère. La présence d'une fièvre ou de cas groupés oriente le diagnostic vers une origine infectieuse. Les tests

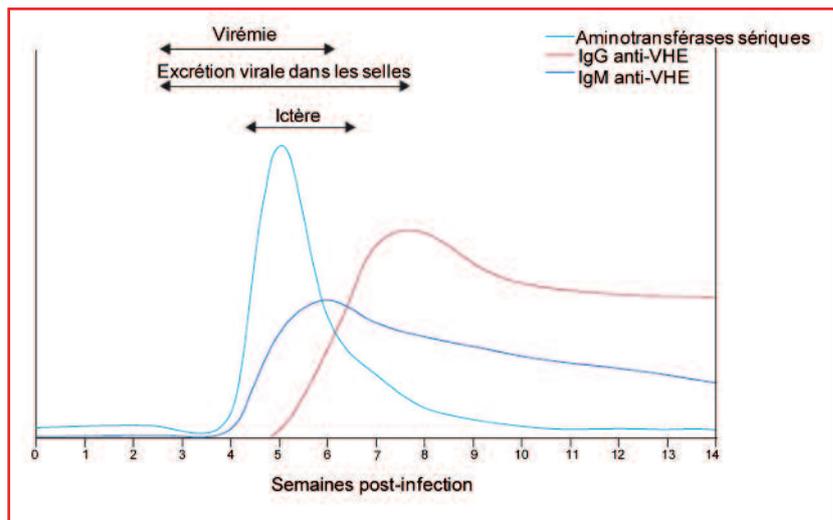


Fig. 3 - Évolution des paramètres biologiques lors de l'infection par le virus de l'hépatite E. Ig : immunoglobuline ; VHE : virus de l'hépatite E.

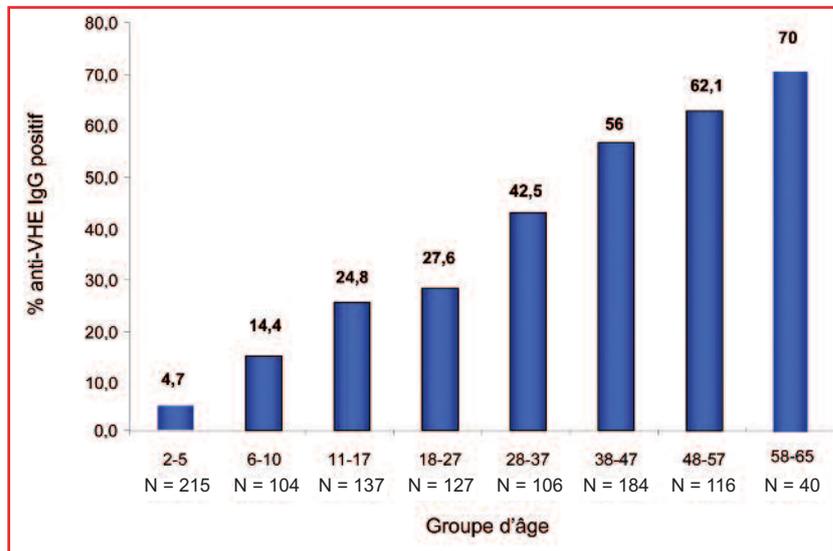


Fig. 4 - Séroprévalence des IgG anti-VHE dans la population de la région Midi-Pyrénées.

sérologiques et moléculaires permettent de préciser l'étiologie de l'hépatite. Compte tenu des connaissances actuelles, la recherche des marqueurs du VHE doit être réalisée au même titre que celle des marqueurs du virus de l'hépatite A, B ou C (52, 53). La figure 3 présente la cinétique des marqueurs du VHE au cours de l'infection aiguë. Les IgM apparaissent précocement au début de la maladie et peuvent persister au-delà de 3 mois. Les IgG apparaissent peu de temps après les IgM et persistent habituellement plusieurs années. L'existence d'un seul sérotype permet l'utilisation de protéines isolées des génotypes 1 et 2 pour la recherche des anticorps anti-VHE. Les antigènes utilisés sont issus d'ORF2 et ORF3. Une étude récente a comparé les performances de différentes trousse de détection des IgM : EIAGEN HEV IgM assay (Adaltis), HEV IgM ELISA 3.0 et Assure HEV IgM rapid test (MP Diagnostics). La sensibilité de ces 3 trousse était bonne (> 82 %) et la spécificité excellente (> 99,5 %) (54). La sensibilité de 2 trousse de détection des IgM (Adaltis et Wantai) était également très bonne sur les panels

d'échantillons provenant de sujets immunocompétents et immunodéprimés (F. Abravanel, S. Chapuy-Regaud, S. Lhomme, M. Miédougé, JM Péron, L. Alric, L. Rostaing, N. Kamar, J. Izopet, *Performance of anti-HEV assays in immunocompetent and immunocompromised patients*, soumis).

Plusieurs trousse permettent la détection des IgG. Les études réalisées indiquent une meilleure sensibilité de la trousse Wantai (55). Chez les donneurs de sang de Midi-Pyrénées, la séroprévalence était de 16,6 % avec la trousse Genlabs Diagnostics® HEV IgG ELISA et de 52,5 % avec la trousse Wantai (34). L'utilisation de tests sérologiques performants a permis de montrer une augmentation graduelle de la séroprévalence anti-VHE avec l'âge (Figure 4).

L'ARN viral est présent dans le plasma et les selles des patients infectés. La phase viremique est relativement brève (2 semaines). L'excrétion virale dans les selles peut durer 4 semaines (5). La détection de l'ARN viral dans le plasma et les selles des patients infectés lors de la phase aiguë peut être réalisée par RT-PCR conventionnelle ou en temps réel. Une étude comparative incluant 20 laboratoires de 10 pays différents a montré que les performances étaient très différentes d'une technique à une autre, avec des variations de sensibilité d'un facteur 100 à 1 000 (56). Une étude récente recommande l'usage de protocoles de RT-PCR ciblant la région ORF3 plutôt que la région ORF2 pour la quantification de l'ARN viral des souches de génotype 3 (57). Des trousse commerciales de détection du VHE ciblant la région ORF3 sont désormais disponibles (Ceeram, Eurobio). Leurs performances sont tout à fait satisfaisantes (F. Abravanel, S. Chapuy-Regaud, S. Lhomme, M. Dubois, JM Péron, L. Alric, L. Rostaing, N. Kamar, J. Izopet, *Performance of two commercial assays for detecting HEV RNA in acute or chronic infections*, soumis).

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 (Figure 5).

VI. - TRAITEMENT

Chez les patients développant une infection chronique, l'allègement du traitement immunosuppresseur, lorsque

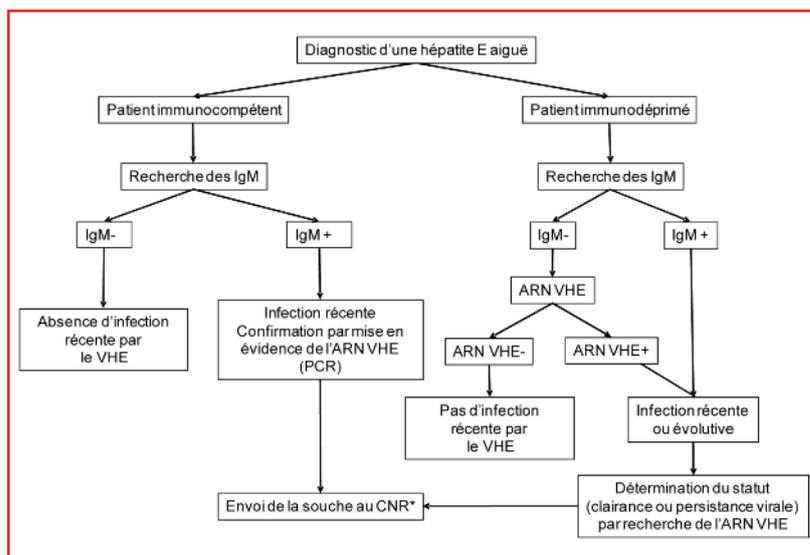


Fig. 5 - Algorithme diagnostique d'une hépatite E aiguë.

*Laboratoire de Virologie, Hôpital Purpan - Institut Fédératif de Biologie (IFB) 330, avenue de Grande-Bretagne - TSA 40031 - 31059 Toulouse cedex 9.

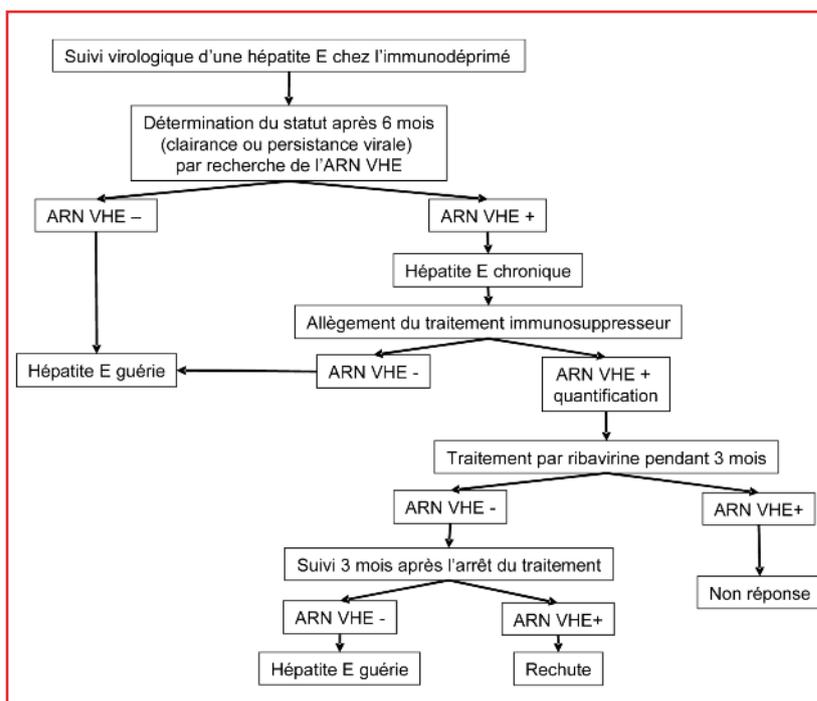


Fig. 6 - Algorithme de suivi virologique d'une hépatite E chez l'immunodéprimé.

cela est possible, doit être envisagé en première intention. Il permet à lui seul l'éradication du virus dans 32 % des cas (58). L'effet anti-VHE de l'IFN- α (59) et celui de la ribavirine (60) ont été démontrés. Compte tenu de son administration par voie orale, la ribavirine, administrée en monothérapie pendant 3 mois, apparaît comme la molécule de choix pour le traitement d'une hépatite E chronique. Le suivi virologique 3 mois après l'arrêt du traitement permet d'objectiver l'éradication du virus qui survient dans plus de 80 % des cas (Figure 6). La ribavirine pourrait s'avérer utile au stade aigu en cas d'hépatite E sévère (61) ou en cas d'hépatopathie préexistante (62).

VII. - PRÉVENTION

Historiquement, l'eau contaminée est à l'origine des épidémies liées au VHE. De même, il est reconnu que les porcs et d'autres animaux excrètent de grandes quantités de virus dans leurs fèces, posant ainsi un problème environnemental et de sécurité alimentaire.

A) Hygiène

1) Hygiène individuelle

Les infections peuvent être réduites en améliorant les conditions sanitaires. Le lavage efficace des mains est la première mesure préventive à l'échelle individuelle. Limiter la consommation de viande crue ou insuffisamment cuite constitue une autre mesure efficace. Une cuisson suffisante des aliments à risque est conseillée (63, 64). Cette mesure s'applique plus particulièrement aux personnes immunodéprimées.

2) Hygiène collective

L'approvisionnement des réseaux hydriques avec une eau exempte de pathogène devrait être mis en place pour limiter le risque d'exposition. De même, un système efficace de traitement des eaux usées contribuerait à limiter le risque d'épidémie dans les zones où le VHE est endémique.

B) Vaccin

Une très grande étude de phase III basée sur le vaccin candidat HEV 239 (acides aminés 368 à 660 de la protéine

de capsid) a été conduite chez environ 100 000 individus des 2 sexes âgés de 16 à 65 ans, dans 11 villes d'une province de Chine entre août 2007 et juin 2009 (65). La moitié a reçu 3 doses du vaccin à M0, M1 et M6, et l'autre moitié a reçu 3 doses de placebo. Le vaccin a été bien toléré et aucun effet secondaire majeur n'a été noté. La protection a été de 100 % après les 3 injections. Aucun cas d'hépatite E n'a été rapporté chez les patients vaccinés après 13 mois de suivi. Ce vaccin est actuellement commercialisé et disponible en Chine.

VIII. - CONCLUSION

Le VHE constitue un problème majeur dans les pays en développement où il est responsable de grandes épidémies et d'une mortalité élevée chez les femmes enceintes. La disponibilité du vaccin dans ces pays devrait permettre de réduire la morbidité et la mortalité.

Dans les pays industrialisés, le VHE pose plusieurs problèmes importants : la transmission zoonotique, le risque de transmission par transfusion, sa persistance chez l'immunodéprimé et les formes sévères en cas de maladies chroniques du foie. L'instauration de mesures préventives (cuisson des aliments à risque) devrait permettre de diminuer le nombre de nouveaux cas. Le traitement de l'hépatite E chronique chez l'immunodéprimé constitue une avancée majeure.

Conflit d'intérêt : aucun.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Khuroo M.S. Discovery of hepatitis E: the epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. *Virus Res* 2011 ; **161** (1) : 3-14.
- (2) Graff J, Torian U, Nguyen H, Emerson SU. A bicistronic subgenomic mRNA encodes both the ORF2 and ORF3 proteins of hepatitis E virus. *J Virol* 2006 ; **80** (12) : 5919-26.
- (3) Ahmad I, Holla RP, Jameel S. Molecular virology of hepatitis E virus. *Virus Res* 2011 ; **161** (1) : 47-58.
- (4) Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol* 2006 ; **16** (1) : 5-36.
- (5) Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, Dalton HR. Hepatitis E. *Lancet* 2012 ; **379** (9835) : 2477-88.
- (6) Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, Lehman JR, Webb DM, Tsareva TS, Haynes JS, Thacker BJ, Emerson SU. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; **94** (18) : 9860-5.
- (7) Zhao C, Ma Z, Harrison TJ, Feng R, Zhang C, Qiao Z, Fan J, Ma H, Li M, Song A, Wang Y. A novel genotype of hepatitis E virus prevalent among farmed rabbits in China. *J Med Virol* 2009 ; **81** (8) : 1371-9.
- (8) Izopet J, Dubois M, Bertagnoli S, Lhomme S, Marchandeu S, Boucher S, Kamar N, Abravanel F, Guerin JL. Hepatitis E virus strains in rabbits and evidence of a closely related strain in humans, France. *Emerg Infect Dis* 2012 ; **18** (8) : 1274-81.
- (9) Nakamura M, Takahashi K, Taira K, Taira M, Ohno A, Sakugawa H, Arai M, Mishiro S. Hepatitis E virus infection in wild mongooses of Okinawa, Japan: Demonstration of anti-HEV antibodies and a full-genome nucleotide sequence. *Hepatology Res* 2006 ; **34** (3) : 137-40.
- (10) Johne R, Heckel G, Plenge-Bonig A, Kindler E, Maresch C, Reetz J, Schielke A, Ulrich RG. Novel hepatitis E virus genotype in Norway rats, Germany. *Emerg Infect Dis* 2010 ; **16** (9) : 1452-5.
- (11) Drexler JF, Seelen A, Corman VM, Fumie Tateno A, Cottontail V, Melim Zerbini R, Gloza-Rausch F, Klose SM, Adu-Sarkodie Y, Oppong SK, Kalko EK, Osterman A, Rasche A, Adam A, Muller MA, Ulrich RG, Leroy EM, Lukashev AN, Drosten C. Bats worldwide carry hepatitis E virus-related viruses that form a putative novel genus within the family Hepeviridae. *J Virol* 2012 ; **86** (17) : 9134-47.
- (12) Raj VS, Smits SL, Pas SD, Provacía LB, Moorman-Roest H, Osterhaus AD, Haagmans BL. Novel hepatitis E virus in ferrets, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2012 ; **18** (8) : 1369-70.
- (13) Meng XJ. From barnyard to food table: the omnipresence of hepatitis E virus and risk for zoonotic infection and food safety. *Virus Res* 2011 ; **161** (1) : 23-30.

- (14) Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J Hepatol* 2008 ; **48** (3) : 494-503.
- (15) Khuroo MS, Kamili S, Yattoo GN. Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. *J Gastroenterol Hepatol* 2004 ; **19** (7) : 778-84.
- (16) Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet* 1995 ; **345** (8956) : 1025-6.
- (17) Dalton HR, Bendall RP, Rashid M, Ellis V, Ali R, Ramnarace R, Stableforth W, Headdon W, Abbott R, McLaughlin C, Froment E, Hall KJ, Michell NP, Thatcher P, Henley WE. Host risk factors and autochthonous hepatitis E infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011 ; **23** (12) : 1200-5.
- (18) Mansuy JM, Péron JM, Abravanel F, Poirson H, Dubois M, Miédougé M, Vischi F, Alric L, Vinel JP, Izopet J. Hepatitis E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area. *J Med Virol* 2004 ; **74** (3) : 419-24.
- (19) Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ, Hayashi PH, Protiva P, Kleiner DE, Engle RE, Nguyen H, Emerson SU, Purcell RH, Tillmann HL, Gu J, Serrano J, Hoofnagle JH. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2011 ; **141** (5) : 1665-72 e1-9.
- (20) Dalton HR, Fellows HJ, Stableforth W, Joseph M, Thurairajah PH, Warshow U, Hazeldine S, Remnarace R, Ijaz S, Hussaini SH, Bendall RP. The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; **26** (10) : 1429-35.
- (21) Meng XJ, Wiseman B, Elvinger F, Guenette DK, Toth TE, Engle RE, Emerson SU, Purcell RH. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries. *J Clin Microbiol* 2002 ; **40** (1) : 117-22.
- (22) Drobeniuc J, Favorov MO, Shapiro CN, Bell BP, Mast EE, Dadu A, Culver D, Iarovi P, Robertson BH, Margolis HS. Hepatitis E virus antibody prevalence among persons who work with swine. *J Infect Dis* 2001 ; **184** (12) : 1594-7.
- (23) Rutjes SA, Lodder WJ, Lodder-Verschoor F, van den Berg HH, Vennema H, Duizer E, Koopmans M, de Roda Husman AM. Sources of hepatitis E virus genotype 3 in The Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2009 ; **15** (3) : 381-7.
- (24) Clemente-Casares P, Pina S, Buti M, Jardi R, Martin M, Bofill-Mas S, Girones R. Hepatitis E virus epidemiology in industrialized countries. *Emerg Infect Dis* 2003 ; **9** (4) : 448-54.
- (25) Said B, Ijaz S, Kafatos G, Booth L, Thomas HL, Walsh A, Ramsay M, Morgan D. Hepatitis E outbreak on cruise ship. *Emerg Infect Dis* 2009 ; **15** (11) : 1738-44.
- (26) Colson P, Coze C, Gallian P, Henry M, De Micco P, Tamalet C. Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg Infect Dis* 2007 ; **13** (4) : 648-9.
- (27) Legrand-Abravanel F, Mansuy JM, Dubois M, Kamar N, Péron JM, Rostaing L, Izopet J. Hepatitis E virus genotype 3 diversity, France. *Emerg Infect Dis* 2009 ; **15** (1) : 110-4.
- (28) Bouquet J, Tesse S, Lunazzi A, Eloit M, Rose N, Nicand E, Pavio N. Close similarity between sequences of hepatitis E virus recovered from humans and swine, France, 2008-2009. *Emerg Infect Dis* 2011 ; **17** (11) : 2018-25.
- (29) Garbuglia AR, Scognamiglio P, Petrosillo N, Mastroianni CM, Sordillo P, Gentile D, La Scala P, Girardi E, Capobianchi MR. Hepatitis E virus genotype 4 outbreak, Italy, 2011. *Emerg Infect Dis* 2013 ; **19** (1) : 110-4.
- (30) Colson P, Romanet P, Moal V, Borentain P, Purgus R, Benezech A, Motte A, Gerolami R. Autochthonous infections with hepatitis E virus genotype 4, France. *Emerg Infect Dis* 2012 ; **18** (8) : 1361-4.
- (31) Hakke-van der Honing RW, van Coillie E, Antonis AF, van der Poel WH. First isolation of hepatitis E virus genotype 4 in Europe through swine surveillance in the Netherlands and Belgium. *PLoS One* 2011 ; **6** (8) : e22673.
- (32) Dalton HR, Stableforth W, Thurairajah P, Hazeldine S, Remnarace R, Usama W, Farrington L, Hamad N, Sieberhagen C, Ellis V, Mitchell J, Hussaini SH, Banks M, Ijaz S, Bendall RP. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008 ; **20** (8) : 784-90.
- (33) Wenzel JJ, Preiss J, Schemmerer M, Huber B, Jilg W. Test Performance Characteristics of Anti-HEV IgG Assays Strongly Influence Hepatitis E Seroprevalence Estimates. *J Infect Dis* 2013 ; **207** (3) : 497-500.
- (34) Mansuy JM, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Saune K, Miédougé M, Ellis V, Rech H, Destruel F, Kamar N, Dalton HR, Izopet J. Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. *Emerg Infect Dis* 2011 ; **17** (12) : 2309-12.
- (35) Aggarwal R. Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Res* 2011 ; **161** (1) : 15-22.
- (36) Mansuy JM, Abravanel F, Miédougé M, Mengelle C, Merviel C, M. Dubois, Kamar N, Rostaing L, Alric L, Moreau J, Péron JM, Izopet J. Acute hepatitis E in south-west France over a 5-year period. *J Clin Virol* 2009 ; **44** (1) : 74-7.
- (37) Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int* 2008 ; **28** (9) : 1190-9.
- (38) Bhatia V, Singhal A, Panda SK, Acharya SK. A 20-year single-center experience with acute liver failure during pregnancy: is the prognosis really worse? *Hepatology* 2008 ; **48** (5) : 1577-85.
- (39) Khuroo MS, Kamili S, Khuroo MS. Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers. *J Viral Hepat* 2009 ; **16** (7) : 519-23.
- (40) Kamar N, Bendall RP, Péron JM, Cintas P, Prudhomme L, Mansuy JM, Rostaing L, Keane F, Ijaz S, Izopet J, Dalton HR. Hepatitis E virus and neurologic disorders. *Emerg Infect Dis* 2011 ; **17** (2) : 173-9.
- (41) Kamar N, Izopet J, Cintas P, Garrouste C, Uro-Coste E, Cointault O, Rostaing L. Hepatitis E virus-induced neurological symptoms in a kidney-transplant patient with chronic hepatitis. *Am J Transplant* 2010 ; **10** (5) : 1321-4.
- (42) Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezzani L, Péron JM, Guitard J, Cointault O, Esposito L, Abravanel F, Danjoux M, Durand D, Vinel JP, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008 ; **358** (8) : 811-7.
- (43) Tavitian S, Péron JM, Huynh A, Mansuy JM, Ysebaert L, Huguet F, Vinel JP, Attal M, Izopet J, Recher C. Hepatitis E virus excretion can be prolonged in patients with hematological malignancies. *J Clin Virol* 2010 ; **49** (2) : 141-4.
- (44) Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009 ; **361** (10) : 1025-7.
- (45) Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, Dumortier J, Cannesson A, Cassuto-Viguier E, Thervet E, Conti F, Lebray P, Dalton HR, Santella R, Kanaan N, Essig M, Mousson C, Radenne S, Roque-Afonso AM, Izopet J, Rostaing L. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011 ; **140** (5) : 1481-9.
- (46) Lhomme S, Abravanel F, Dubois M, Sandres Saune K, Rostaing L, Kamar N, Izopet J. HEV Quasispecies and the Outcome of Acute Hepatitis E in Solid-Organ Transplant Patients. *J Virol* 2012 ; **86** (18) : 10006-14.
- (47) Gerolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med* 2008 ; **358** (8) : 859-60.
- (48) Kamar N, Mansuy JM, Cointault O, Selves J, Abravanel F, Danjoux M, Otaï P, Esposito L, Durand D, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am J Transplant* 2008 ; **8** (8) : 1744-8.
- (49) le Coutre P, Meisel H, Hofmann J, Rocken C, Vuong GL, Neuburger S, Hemmati PG, Dorken B, Arnold R. Reactivation of hepatitis E infection in a patient with acute lymphoblastic leukaemia after allogeneic stem cell transplantation. *Gut* 2009 ; **58** (5) : 699-702.
- (50) Abravanel F, Mansuy JM, Huynh A, Kamar N, Alric L, Péron JM, Recher C, Izopet J. Low risk of hepatitis E virus reactivation after haematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol* 2012 ; **54** (2) : 152-5.
- (51) Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, Lhomme S, Mansuy JM, Muscarì F, Sallusto F, Rostaing L, Izopet J. Hepatitis E virus infection without reactivation in solid-organ transplant recipients, France. *Emerg Infect Dis* 2011 ; **17** (1) : 30-7.
- (52) Péron JM, Mansuy JM, Poirson H, Bureau C, Dupuis E, Alric L, Izopet J, Vinel JP. Hepatitis E is an autochthonous disease in industrialized countries. Analysis of 23 patients in South-West France over a 13-month period and comparison with hepatitis A. *Gastroenterol Clin Biol* 2006 ; **30** (5) : 757-62.
- (53) Dalton HR, Stableforth W, Hazeldine S, Thurairajah P, Ramnarace R, Warshow U, Ijaz S, Ellis V, Bendall R. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: a comparison with hepatitis A. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008 ; **27** (7) : 579-85.

- (54) Legrand-Abravanel F, Thevenet I, Mansuy JM, Saune K, Vischi F, Péron JM, Kamar N, Rostaing L, Izopet J. Good performance of immunoglobulin M assays in diagnosing genotype 3 hepatitis E virus infections. *Clin Vaccine Immunol* 2009 ; **16** (5) : 772-4.
- (55) Bendall R, Ellis V, Ijaz S, Ali R, Dalton H. A comparison of two commercially available anti-HEV IgG kits and a re-evaluation of anti-HEV IgG seroprevalence data in developed countries. *J Med Virol* 2010 ; **82** (5) : 799-805.
- (56) Baylis SA, Hanschmann KM, Blumel J, Nubling CM. Standardization of hepatitis E virus (HEV) nucleic acid amplification technique-based assays: an initial study to evaluate a panel of HEV strains and investigate laboratory performance. *J Clin Microbiol* 2011 ; **49** (4) : 1234-9.
- (57) Abravanel F, Sandres-Saune K, Lhomme S, Dubois M, Mansuy JM, Izopet J. Genotype 3 diversity and quantification of hepatitis E virus RNA. *J Clin Microbiol* 2012 ; **50** (3) : 897-902.
- (58) Kamar N, Abravanel F, Selves J, Garrouste C, Esposito L, Lavayssiere L, Cointault O, Ribes D, Cardeau I, Nogier MB, Mansuy JM, Muscari F, Péron JM, Izopet J, Rostaing L. Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis E virus infection after organ transplantation. *Transplantation* 2010 ; **89** (3) : 353-60.
- (59) Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Esposito L, Cardeau-Desangles I, Mansuy JM, Selves J, Péron JM, Otal P, Muscari F, Izopet J. Pegylated interferon-alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis* 2010 ; **50** (5) : e30-3.
- (60) Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Lhomme S, Esposito L, Basse G, Cointault O, Ribes D, Nogier MB, Alric L, Péron JM, Izopet J. Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2010 ; **139** (5) : 1612-8.
- (61) Gerolami R, P. Borentain, Raissouni F, Motte A, Solas C, Colson P. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol* 2011 ; **52** (1) : 60-2.
- (62) Péron JM, Dalton H, Izopet J, Kamar N. Acute autochthonous hepatitis E in western patients with underlying chronic liver disease: a role for ribavirin? *J Hepatol* 2011 ; **54** (6) : 1323-4 ; author reply 1324-5.
- (63) Colson P, Borentain P, Queyriaux B, Kaba M, Moal V, Gallian P, Heyries L, Raoult D, Gerolami R. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis* 2010 ; **202** (6) : 825-34.
- (64) Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, Garrouste C, Dubois M, Mansuy JM, Muscari F, Sallusto F, Rostaing L, Izopet J. Characteristics of autochthonous hepatitis E virus infection in solid-organ transplant recipients in France. *J Infect Dis* 2010 ; **202** (6) : 835-44.
- (65) Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, Wang H, Yang CL, Jiang HM, Cai JP, Wang YJ, Ai X, Hu YM, Tang Q, Yao X, Yan Q, Xian YL, Wu T, Li YM, Miao J, Ng MH, Shih JW, Xia NS. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010 ; **376** (9744) : 895-902.