



HAL
open science

Solutions et questions face à l'émergence d'une épidémie d'hépatite A à Marseille en 2017

Aurélie Martin

► **To cite this version:**

Aurélie Martin. Solutions et questions face à l'émergence d'une épidémie d'hépatite A à Marseille en 2017. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01954959

HAL Id: dumas-01954959

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01954959>

Submitted on 14 Dec 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**Faculté
de Médecine**

Aix-Marseille Université

**Solutions et questions face à l'émergence d'une épidémie
d'hépatite A à Marseille en 2017.**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 1^{er} Juin 2018

Par Madame Aurélie MARTIN

Née le 7 juin 1989 à Metz (57)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LAGIER Jean-Christophe

Président

Monsieur le Professeur FOURNIER Pierre-Edouard

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PA) GENTILE Gaétan

Assesseur

Monsieur le Professeur COLSON Philippe

Assesseur

Madame le Docteur MENARD Amélie

Directeur



Faculté
de Médecine

Aix-Marseille Université

**Solutions et questions face à l'émergence d'une épidémie
d'hépatite A à Marseille en 2017.**

T H È S E A R T I C L E

**Présentée et publiquement soutenue devant
LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

Le 1^{er} Juin 2018

Par Madame Aurélie MARTIN

Née le 7 juin 1989 à Metz (57)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LAGIER Jean-Christophe

Président

Monsieur le Professeur FOURNIER Pierre-Edouard

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PA) GENTILE Gaétan

Assesseur

Monsieur le Professeur COLSON Philippe

Assesseur

Madame le Docteur MENARD Amélie

Directeur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUVE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYSS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIELLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
RANQUE Stéphane (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGÉON Fabienne (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU-PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

Aux membres du jury,

A Amélie, qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être ma directrice de thèse, et que j'admire pour son travail rigoureux, sa détermination et son contact avec les patients. Merci de m'avoir dirigée, aidée et motivée pendant toute cette année.

A Philippe COLSON, qui a été présent pour mes premiers pas dans le monde de la biologie médicale et qui par sa passion de la virologie m'a amenée à m'y intéresser de plus près. Merci pour votre implication dans ce travail de thèse.

A Jean Christophe, qui m'encadre pour le master, pour le DESC et désormais pour ma soutenance de thèse. Toujours présent pour me stimuler dans mon travail.

Aux Pr FOURNIER et Pr GENTILE, que je remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.

A Line, sans qui rien n'aurait été possible. Merci de ta disponibilité, de ta gentillesse, de tes compétences et de toute l'aide que tu m'as apportée. Par la même occasion, un coucou à son binôme, Yacine, un second petit rayon de soleil de l'ancien bureau 301.

Aux équipes médicales et paramédicales de l'IHU, qui m'ont connue et accueillie en tant qu'interne dans les services du Pr PAROLA, du Pr STEIN mais aussi au Laboratoire de Parasitologie.

Un merci tout particulier aux équipes de consultation et d'HDJ qui m'ont permis de recruter les patients pour ma thèse, m'ont aidée à remplir les questionnaires, à effectuer les vaccinations hépatite A et le tout avec le sourire et la bonne humeur qui les caractérise si bien.

A ma famille,

A Mes parents, qui m'ont toujours soutenue. Merci d'avoir toujours été là pour votre « boulet » préféré. Et au fait, ce n'est que le début car je n'ai que 28 ans (oui bientôt 29 ans, je sais, je sais, pas besoin de me rappeler des choses fâcheuses) ! donc courage pour la suite ... Mais on s'aime quand même !

A Tata et Tonton (et toute la famille RAMA), vous dites souvent que je suis comme votre 3e fille, la réciproque est vraie, je vous considère comme ma deuxième famille depuis et pour toujours.

A Patrice qui a fait le déplacement jusqu'à Marseille pour ma soutenance ! Tu sais que tu es le bienvenu quand tu veux, et que je te souhaite plein de beaux souvenirs et voyages à venir (les deux réunis bientôt en Angleterre chez Audrey et Ed)

A mes amis,

Ma binôme (petit souvenir du lycée : « tu veux être ma Binôme ? »), qui malgré la distance n'a jamais quitté mon cœur, ni mon répondeur ! Eh oui, même si nos conversations se font parfois à travers des messages vocaux ou des SMS, je ne me laisserai jamais de ces petits échanges avec toi. Bises à Max en passant par-là !

A Alexandra, Aurélien et Olivia, ma petite famille d'accueil Marseillaise. A nos soirées ghostbusters et films en tout genre, à nos brunchs, à nos cocktails avec Olivia sur les genoux (cette petite aura commencé à traîner très jeune dans les bars), et à tous les futurs souvenirs que l'on va partager.

A Hélène et Laura, à nos RCP qui sont devenues indispensables, à Cannelle (le chat le plus populaire des thèses de médecine), à notre futur prix Nobel pour avoir résolu le dilemme du lavage de cheveux. A toutes nos futures tournées des bars marseillais où je lèverai mon verre à mes M*****S adorées !

A Emeline et Anaïs. Une rencontre qui s'est faite en pédiatrie (comme quoi, ce stage a eu du bon !). Une amitié est née au coin du feu, sous un plaid, avec des tisanes, des chaussons et s'entretient au fil des SMS nocturnes de notre Cendrillon/Emeline. Déjà plein de bons souvenirs avec vous 2, et encore de beaux évènements en perspective. Ou que la vie nous mène dans les années futures, je ne compte pas vous lâcher de sitôt !

A Emilie et Samantha, mes « copines de voyage ». Dire qu'il m'a fallu faire un stage au labo pour vous trouver ! De supers moments passés avec vous, des weekends inoubliables remplis de fous rires et de dossiers. A refaire quand vous voulez !

Petite dédicace à nos deux compères Lorène et Astrid qu'on attend toujours pour la raclette...

Aux 2 Pipou et à Poupoute (vous me faites écrire des conneries dans ma thèse avec vos surnoms !), des copines avec qui les fous rires sont 100 % garantis, voire même 100 % odorants. Merci le MIA pour ces medic'opines !

A Sophie, une autre belle amitié débutée par l'intermédiaire du MIA. Dans le travail comme dans le privé, c'est un plaisir d'être avec toi. Maintenant que je suis une femme « libérée et délivrée », et que mon passeport est à jour, partons vite !

A Caroline, parce que c'est dans ton bureau que j'aime me faufiler. J'adore venir papoter avec toi et j'aimerais qu'on puisse profiter de plus de RTT à l'avenir. Je te souhaite beaucoup de bonheur dans tes projets à venir !

J'en profite pour un petit coucou à Cathy ! Que dire à part que vous êtes vraiment les incontournables qui donnent envie de travailler au premier étage.

Premier étage où j'ai aussi rencontré ma super co interne Pauline. Sans toi et les bières au GlamRock avec Amélie, le stage n'aurait pas été aussi sympa ! Hâte de vous revoir plus souvent au prochain semestre les filles !

A Angélique, ma Brigitte Bardot de Bali ! Ça y est l'été est là, je vais pouvoir prendre des cours de surf avec ma prof préférée !

A Delphine, Nora, Anne Laure et Mamou, qui m'obligent à créer des doodles, sacrées coquines, c'est bien parce que je vous aime beaucoup ! A Fouzia, que je connais depuis peu mais que j'apprécie de plus en plus au fil des moments que l'on passe ensemble. Toujours motivée pour tout, pleine d'énergie et de bonne humeur !

A Laurane (# La Morue) et Paul (# Mr Poulpe), deux belles rencontres en Corse et une amitié qui se poursuit sur le continent. D'ailleurs, Paulo, on attend ta danse du poulpe sur le bar dès ce soir, on ne t'a pas oublié ! Et Laurane, s'il te plaît..., explique-moi le concept du poulet éjectable !

Et pour finir, une spéciale dédicace aux sérieuses et gossip de M2, que serait l'étude du microbiote sans vous ? J'apprécie nos petits staffs/repas quotidiens, nos RCP hebdomadaires en afterwork, nos petites missions espionnes de l'IHU, et j'en passe des vertes et des pas mûres.

Table des matières

Résumé	Page 3
Introduction	Page 4
1/ Généralités sur le virus et la maladie de l'hépatite A	Page 5
- Caractéristiques du virus	Page 5
- Epidémiologie	Page 6
- Diagnostic clinico-biologique	Page 6
- Traitement et prévention	Page 7
2/ Epidémies d'hépatite A par transmission sexuelle : contexte historique	Page 8
3/ Description de l'épidémie d'hépatite A à Marseille en 2017	Page 9
- Epidémie d'hépatite A décrite à l'IHU Méditerranée Infection	Page 9
- Epidémie d'hépatite A décrite chez les patients VIH de notre cohorte de l'IHU Méditerranée Infection	Page 15
- Questions et discussion face à cette épidémie d'hépatite A aiguë	Page 15
4/ Solutions face à cette épidémie dans un groupe à haut risque HSH-VIH	Page 19
- Une campagne de vaccination dans le cadre d'une rupture de stock de vaccin contre le VHA !	Page 19
- Un état des lieux sur leurs pratiques sexuelles et leur connaissance des IST. La solution : l'information !	Page 20
- Pourquoi ces solutions ?	Page 22

5/ Utilisation d'internet et des applications pour la prévention des IST	Page 24
6/ Conclusion	Page 25
Annexes	Page 26
- Annexe 1 : A. Martin, A. Menard, P. Borentain, et P. Colson, « A foretold hepatitis A outbreak in France ». <i>Liver Int</i> , Décembre 2017	Page 26
- Annexe 2 : A. Martin, L. Meddeb, P. Colson, J.C. Lagier, A. Menard. « Hepatitis A breakthrough in HIV-infected patients in Southeastern France : questions and responses ? » Soumis à <i>AIDS</i> 15/05/2018	Page 28
- Annexe 3 : Poster soumis JINI 2018. « Epidémie d'hépatite A chez les patients HSH infectés par le VIH. Une nouvelle IST? Un ricochet de la PrEP (Pré-Exposition-Prophylaxie)? »	Page 35
- Annexe 4 : Poster soumis JINI 2018. « Solutions et questions face à l'émergence d'une épidémie d'hépatite A (VHA) chez les patients VIH/HSH »	Page 37
- Annexe 5 : Questionnaire de recueil de données sur l'hépatite A	Page 39
Bibliographie	Page 42
Serment d'Hippocrate	

Résumé :

Depuis 2016 se propage en Europe une épidémie d'hépatite A aiguë (VHAa) dans les pays à faible endémicité, touchant principalement les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH) séropositifs ou séronégatifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [1], ce malgré les recommandations vaccinales mises en place depuis 2003 [2]. En France et plus précisément en région PACA, l'Agence Régionale de la Santé (ARS) a donné l'alerte au deuxième trimestre 2017 face à une épidémie de VHAa à Nice, puis Toulon avec un taux d'incidence quatre fois supérieur à 2016 [3]. L'objet de mon travail a été dans un premier temps de décrire cette épidémie à Marseille sur l'ensemble des cas hospitalisés à l'APHM en 2017. Dans un second temps, de décrire la progression de cette dernière au sein d'un groupe à haut risque qui est celui des HSH-VIH suivi au sein de l'IHU Méditerranée Infection (cohorte de 2300 patients). Plusieurs questions se sont alors posées: Pourquoi cette épidémie? Particulièrement chez ces patients HSH-VIH? Comment l'arrêter? Nous avons essayé de répondre par des solutions, exposées ici comme le troisième temps de mon travail, qui sont le fruit d'un programme de vaccination contre le VHA en urgence associé à une étude des comportements sexuels et des connaissances sur les infections sexuellement transmises (IST) des patients HSH.

Mots clés : hépatite A / épidémie / HSH / information / prévention / vaccination

Introduction

L'hépatite A est un virus, présent dans les selles des personnes contaminées et très résistant dans le milieu extérieur. Ces caractéristiques expliquent sa présence endémique constante dans les pays en voie de développement par la persistance d'une transmission féco-orale via de l'eau ou des aliments contaminés. Un autre mode de transmission de l'hépatite A a été mis en évidence depuis les années 70 via des relations sexuelles oro-anales, essentiellement chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), responsable de micro épidémies habituellement spontanément résolutive [4].

Depuis 2016, nous assistons à la propagation d'une épidémie européenne d'hépatite A aiguë (VHAa) dans les pays à faible endémie, chez les HSH séropositifs ou non pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [1] et ce malgré les recommandations vaccinales mises en place depuis 2003 [2] qui préconisent la vaccination dans ce groupe à risques. Nous rapportons 43 cas d'hépatites A aiguës chez des adultes entre le 01/01/17 et le 31/12/2017 au laboratoire de l'IHU Méditerranée Infection dont 19 cas dans notre cohorte de 2300 patients séropositifs pour le VIH, suivis dans ce même établissement de l'APHM à Marseille. L'évaluation du respect des bonnes pratiques concernant la couverture vaccinale et de la qualité de l'information quant aux modes de transmission des infections sexuellement transmissibles (IST) ont été réalisées chez les patients les plus à risques de notre cohorte (HSH-VIH).

1/ Généralités sur le virus et la maladie de l'hépatite A

Le terme « hépatite » vient du Grec « hepa » qui désigne le foie et « itis » qui désigne l'inflammation. Le premier traité de médecine datant de l'an 3000 avant JC décrivait déjà une coloration jaune des téguments appelée « jaunisse », mais ce n'est que bien plus tard, au 20e siècle, que furent décrites les hépatites virales. Deux formes cliniques furent différenciées en 1947 et nommées hépatites A et B mais il faudra attendre 1973 pour que le virus responsable de l'hépatite A soit identifié par une équipe américaine de virologistes : Stephen M. Feinstone, Albert Kapikian et Robert H. Purcell [5]. Ils le mirent en évidence en microscopie électronique chez des patients atteints d'hépatites aiguës, en isolant le virus dans leurs selles (Image 1).



Image 1 : Virus hépatite A en ME

Caractéristiques du virus

Le virus de l'hépatite A appartient au genre Hepatovirus et à la famille Picornavirus. C'est un petit virus d'une taille de 27 à 32 nm, sans enveloppe et entouré d'une capsid cubique protéique. Son génome est un ARN simple brin de 7.48 kb. Il existe un seul sérotype du virus, et 3 génotypes humains (I A et B, II A et B, III A et B).

Le virus de l'hépatite A a pour seul réservoir l'Homme [6].

C'est une maladie liée au péril fécal car il est très résistant dans le milieu extérieur, il peut être présent plusieurs jours à plusieurs mois au niveau des sols et de l'eau. Il résiste relativement à la chaleur (stable pendant 1 heure à 60°C), au froid, au pH acide (3 heures à pH 3), aux solvants des lipides (éther, chloroforme), aux concentrations de chlore présentes dans les eaux de piscine ou l'eau de boisson (0,1 à 0,2 ppm) ainsi qu'à l'alcool à 70°C.

En revanche, il est inactivé par l'autoclavage (120°C pendant 20 min), un chauffage à 100°C pendant 5 min, les concentrations de chlore de 2 à 2,5 mg/l ainsi que par le formol, la β -propiolactone et les ultraviolets. Parmi les produits capables d'inactiver le VHA en moins de 3 min, on peut mentionner l'hypochlorite de sodium à 4mg/l et la solution de Dakin (5 mg/l de chlore).

Epidémiologie

Dans le monde 1.4 million de cas sont diagnostiqués chaque année même si l'incidence a beaucoup décliné depuis l'apparition de la vaccination [7]. Par exemple, aux États-Unis la vaccination est recommandée depuis 1995 pour les individus ayant un risque élevé de VHAa et l'incidence est passée de 6 à 0,4 cas pour 100000 entre 1999 et 2004 [8].

Dans les pays de forte endémicité, la plupart des personnes acquièrent le VHA dans leur petite enfance par l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés, ou par contact direct de personne à personne avec un individu malade et sont donc immunisées contre le virus. Au contraire, les adultes des zones à faible endémie sont d'abord exposés au VHA lorsqu'ils se rendent ou résident dans des régions endémiques, ou adoptent des comportements à risques [7]. Plusieurs foyers d'infection aiguë au VHA parmi les HSH et les communautés de consommateurs de drogues injectables (UDI) ont été signalés dans plusieurs pays développés de faible endémicité pour l'infection par le VHA[9], [10].

Diagnostic clinico-biologique

La période d'incubation du virus de l'hépatite A est de 28 jours en moyenne mais peut s'étendre de 15 à 50 jours [11]. L'hépatite A est une affection aiguë en général bénigne. La fréquence et la sévérité des signes cliniques augmentent avec l'âge. Plus de 90% des enfants infectés avant l'âge de 5 ans sont complètement asymptomatiques, alors que plus de 70 % des adultes infectés présentent une hépatite aiguë symptomatique avec anorexie, fièvre, troubles digestifs, et douleurs abdominales [12]. Au bout de quelques jours, ces symptômes aspécifiques sont habituellement suivis par l'apparition d'urines foncées et de selles décolorées, et peuvent également précéder un ictère avec prurit dans 40 à 70% des cas. Des signes cliniques moins courants extra hépatiques existent tels que la splénomégalie, les atteintes cutanées (rash), les arthralgies, les atteintes vasculaires leucocytoclastiques, la cryoglobulinémie, la névrite optique, la myélite transverse, des glomérulonéphrites, des myocardites,...[13]–[15]

Biologiquement, il existe une cytolysé hépatique avec une élévation des amino-transférases (ASAT, ALAT), en moyenne un mois après l'exposition au virus, s'élevant à plus de 10 fois la

normale, et déclinant par la suite de 75 % par semaine [16]. Le diagnostic d'hépatite A aiguë repose sur la détection d'immunoglobulines anti VHA de type IgM dans le sang et/ou d'une PCR VHA positive dans le sang ou dans les selles. Les immunoglobulines IgG apparaissent rapidement après les IgM, au début de la phase de guérison et restent détectables durant des décennies, fournissant une immunité prolongée contre ce virus. Il est à noter que le patient excrète du virus dans ses selles 2 à 3 semaines avant les symptômes cliniques de l'hépatite aiguë, et en moyenne une semaine après la fin de ceux-ci [17].

La guérison clinique et biologique est observée dans le trimestre suivant l'infection pour 85 % des patients, et dans le semestre pour tous les patients [16]. La mortalité globale liée à l'infection par le VHA est estimée entre 0,2% et 0,4% mais elle dépasse 2% après 40 ans. Elle est le fait des formes graves subfulminantes ou fulminantes qui s'observent plus fréquemment chez l'adulte et en particulier chez ceux porteurs d'une hépatopathie chronique sous-jacente (hépatites B et C) [18], mais aussi au cours de la grossesse mais avec un risque inférieur à 1% des cas.

Traitement et Prévention

Il n'y a pas de traitement spécifique contre l'hépatite A. Il s'agit d'un traitement symptomatique de la fièvre, des douleurs, et des pertes hydro électrolytiques dues aux diarrhées et vomissements. Il n'est pas utile d'hospitaliser le patient s'il ne présente pas d'insuffisance hépatique due à l'hépatite aiguë, ou de complications de la maladie. Il est important de prendre des précautions en utilisant des médicaments métabolisés par la voie hépatique, ou pouvant causer des dommages à un foie déjà fragilisé [7].

La prévention passe par des mesures d'hygiène mais également par la vaccination.

Des mesures d'hygiène simples permettent de diminuer le risque de contracter une hépatite A : lavage régulier des mains à l'eau et au savon (à défaut une friction avec un produit hydro alcoolique) et précautions alimentaires : utiliser uniquement de l'eau bouillie pour la cuisine ou pour boire et à défaut de l'eau minérale provenant d'une bouteille capsulée, peler soi-même les légumes et les fruits, bien cuire les aliments.

Il n'existe pas de vaccination obligatoire contre l'hépatite A, cependant, elle est recommandée pour de nombreuses catégories d'individus à risque [19] :

- les jeunes accueillis dans les établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapés
- les patients atteints de mucoviscidose et/ou de pathologie hépatobiliaire susceptible 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 un 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 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. Depuis 2003, la recommandation a également été étendue aux HSH ou bisexuels par l' HAS du fait de leurs pratiques oro anales qui les exposent tout particulièrement à ce virus [20].

2/ Epidémies d'hépatite A par transmission sexuelle : contexte historique

Ce que nous apprend l'histoire c'est que toutes les périodes où la sexualité se libère, s'accompagnent d'une flambée des IST. Les HSH ont depuis toujours plus que les autres ce mode de sexualité libérée qui les expose davantage à ces contaminations. Dans les années 70 ils étaient des habitués des centres de dépistage où ils se faisaient dépister pour la syphilis, venaient se faire soigner de gonorrhées et bien d'autres maladies sexuellement transmissibles. Au début des années 80, les premiers cas de « pneumocystoses » et « cancers gays » décimaient la population homosexuelle masculine alertant le CDC en 1981 [21] . Ce n'est qu'en 1983 que le virus du VIH sera isolé et mis en cause dans cette pandémie par une équipe de l'institut Pasteur [22]. Le VIH a imposé un changement des comportements sexuels à la fin des années 80 et la culture du safer sex a émergé. Grâce au préservatif la libération sexuelle s'est prolongée, mais à moindre risque et les contaminations par le VIH ont diminué. Les autres IST ont quasiment disparu durant toutes les années 90 avec un NADIR de la syphilis historique en 1997 à 1 cas/100 000 habitants [23].

L'introduction à partir de 1995 des combinaisons d'anti rétroviraux a permis un inversement de la courbe d'incidence des nouveaux cas de VIH et des décès, jusque- là croissante [24]. Le phénomène de RELAPS ou relâchement de la prévention a commencé dès les années 2000 et nous avons vu réapparaître les IST chez les HSH.

Désormais un nouveau moyen de prévention médicamenteux existe : la prophylaxie pré exposition dite la PrEP avec sa mise sur le marché aux États-Unis en 2012[25] et en France en 2016[26]. L'utilisation de la PrEP peut s'accompagner de phénomènes de compensation des risques ou de désinhibition comportementale et augmenter leurs risques de contracter des infections sexuellement transmissibles comme l'hépatite C [27].

3/ Description de l'épidémie d'hépatite A à Marseille en 2017

Epidémie d'hépatite A décrite à l'IHU Méditerranée Infection

A. Martin, A. Menard, P. Borentain, et P. Colson, « A foretold hepatitis A outbreak in France », *Liver Int.*, vol. 38, n° 5, p. 955- 956, mai 2018. (annexe 1)

C'est à partir de Juin 2017 que les hôpitaux de Marseille ont commencé à voir leur nombre de cas d'hépatite A augmenter de façon significative. L'objet de mon premier travail (publié dans LIVER [28]) a été de décrire cette épidémie jusqu'en août 2017 (n=36). Dans un second temps devant une épidémie touchant majoritairement les patients infectés par le VIH (n=19) nous les avons analysés avec plus d'attention (Poster accepté aux Journées Nationales d'Infectiologie 2018). Enfin ici nous rapportons l'ensemble des cas d'hépatites A aiguës (n=43) survenus entre le 01/01/2017 et le 31/12/2017, déclarés par notre laboratoire de l'IHU Méditerranée Infection à Marseille. Les trois premiers cas furent déclarés en mars et avril 2017 et concernaient des femmes dans un contexte de retour de voyage (Afrique du Nord) et/ou de consommation de fruits de mer. C'est à partir de Juin 2017 que le nombre de cas a augmenté significativement, comptabilisant 40 (93%) des 43 cas entre juin et septembre 2017 (Figure 1). Le sex-ratio hommes-femmes était de 4 avec 35 (88%) hommes pour 5 (12%) femmes. Les femmes avaient entre 21 et 64 ans (soit une médiane de 42,5 ans) et les hommes entre 20 et 59 ans (soit une médiane de 39.5). Parmi les 35 hommes, certains présentaient une co-infection sexuellement transmissible récente (< de 3 mois) : 9% à gonocoque, 3% à chlamydiae, 3% à mycoplasme pneumoniae, 6% à hépatite E et 29% d'entre eux avaient une immunité ancienne contre la syphilis. La majorité des hommes étaient HSH (69%) ou bisexuels (6%). Plus de la moitié des hommes étaient infectés par le VIH (54%).

Figure 1 : Evolution des cas d'hépatite A déclarés à l'APHM en 2017, selon le sexe.

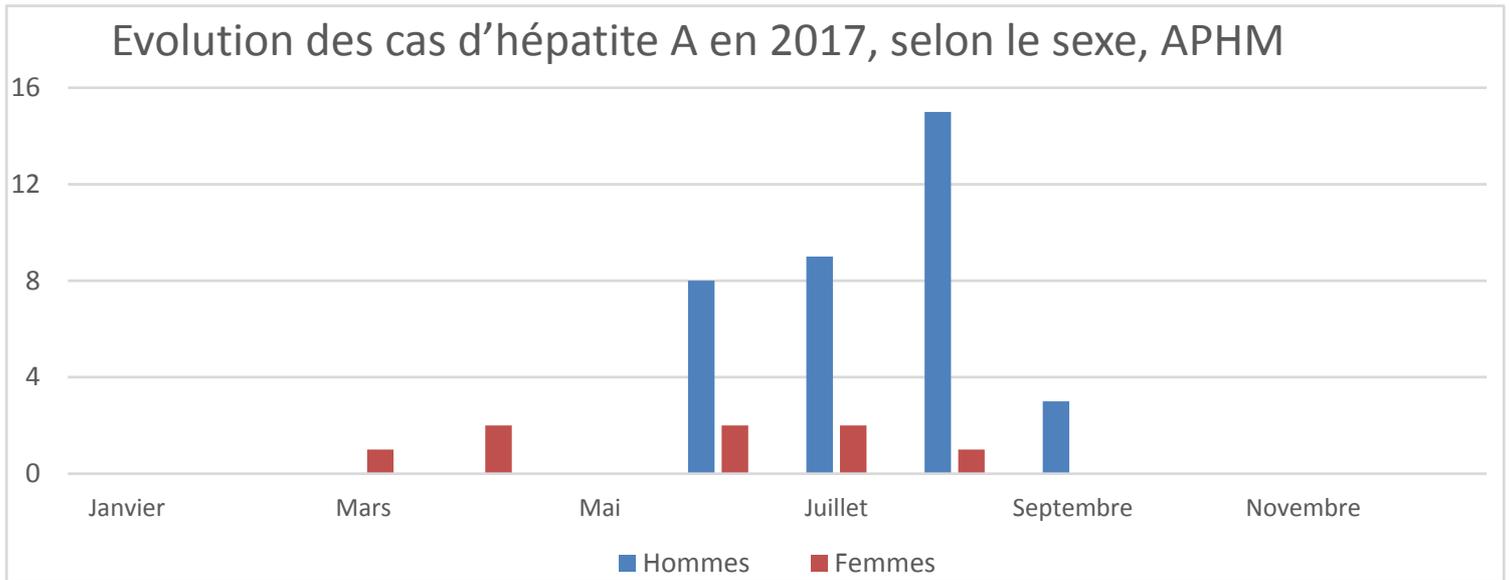
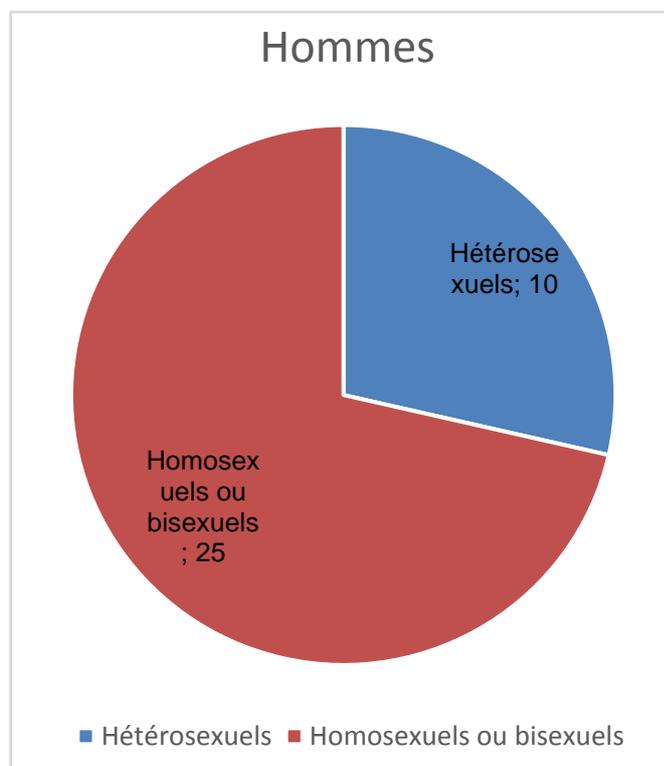


Figure 2 : Répartition des comportements sexuels chez les hommes ayant eu un diagnostic d'hépatite A confirmé à l'APHM en 2017.

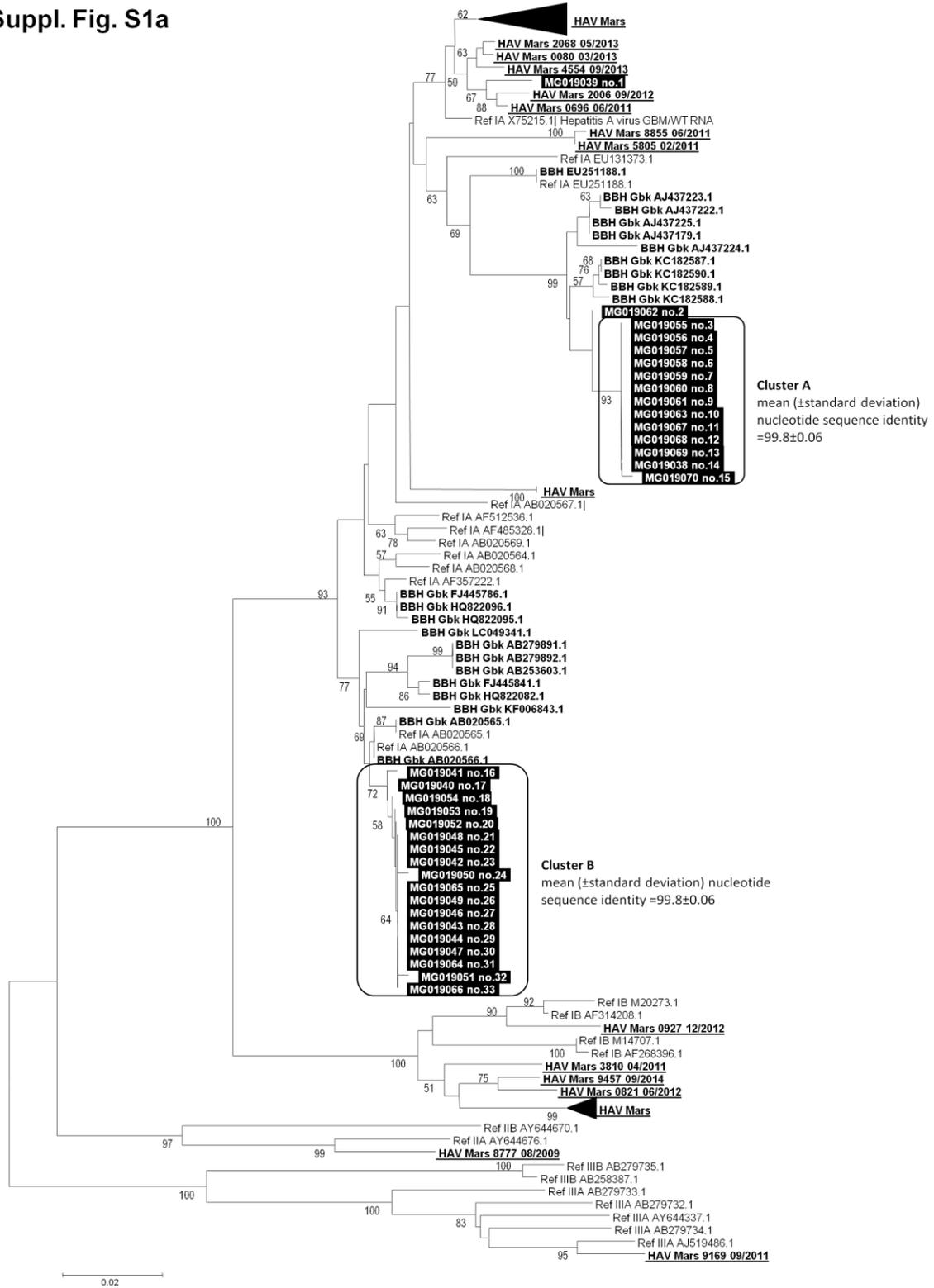


Deux cas avaient été vaccinés contre l'hépatite A dans les 3 semaines précédant l'apparition des symptômes. Les cas restants n'avaient pas été vaccinés malgré les recommandations établies depuis 2003 qui recommandent la vaccination de tous les HSH et bisexuels [2].

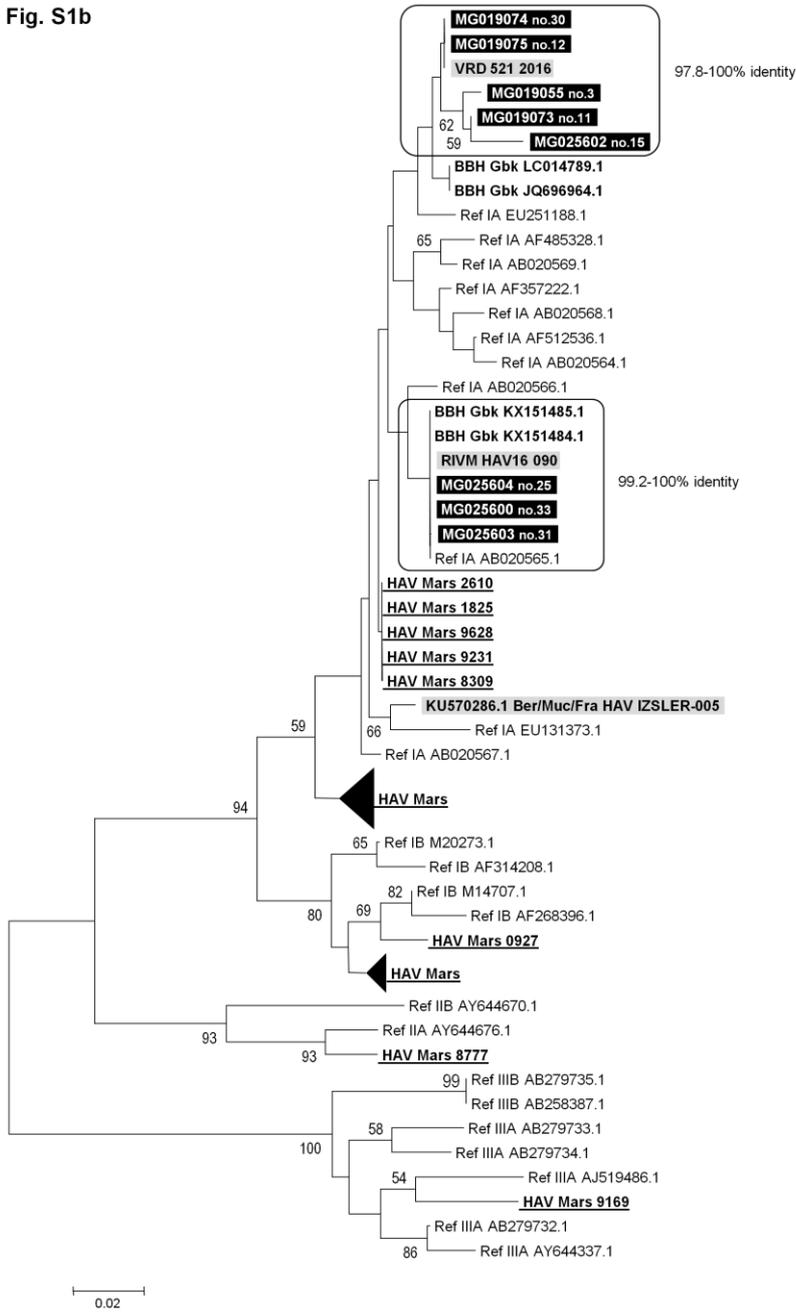
Nous avons observé huit cas chez des femmes. Pour trois d'entre elles, diagnostiquées entre mars et avril 2017, on retrouvait une notion de voyage et de consommation de fruits de mer. Entre juin et août 2017, les 5 autres cas féminins sont survenus dans un contexte de prise de risques sexuels. Notre interrogatoire a retrouvé que le partenaire sexuel d'une de ces femmes a présenté des symptômes d'hépatite aigüe deux semaines auparavant, et que deux des autres femmes indiquaient avoir eu des rapports sexuels non protégés dans les semaines ayant précédé l'apparition des symptômes. Les séquences HAV obtenues pour les hommes correspondaient à deux souches épidémiques, et les comparaisons avec les séquences VP1/2A disponibles pour les trois souches épidémiques européennes en circulation chez les HSH ont montré que les clusters A et B étaient les plus liés aux souches VRD_521_2016 et RIVM_HAV16_090, (fig S1a et S1b) de manière récurrente, avec une identité de nucléotide de 100% dans la plupart des cas (MG025597-MG025604; MG019071- MG019076).

L'hypothèse de l'implication des femmes dans la chaîne de transmission et dans les transmissions secondaires, a été élaborée lors de leur diagnostic génotypique qui a mis en évidence les mêmes souches en circulation que chez les HSH en Europe au moment de l'épidémie (fig S1c).

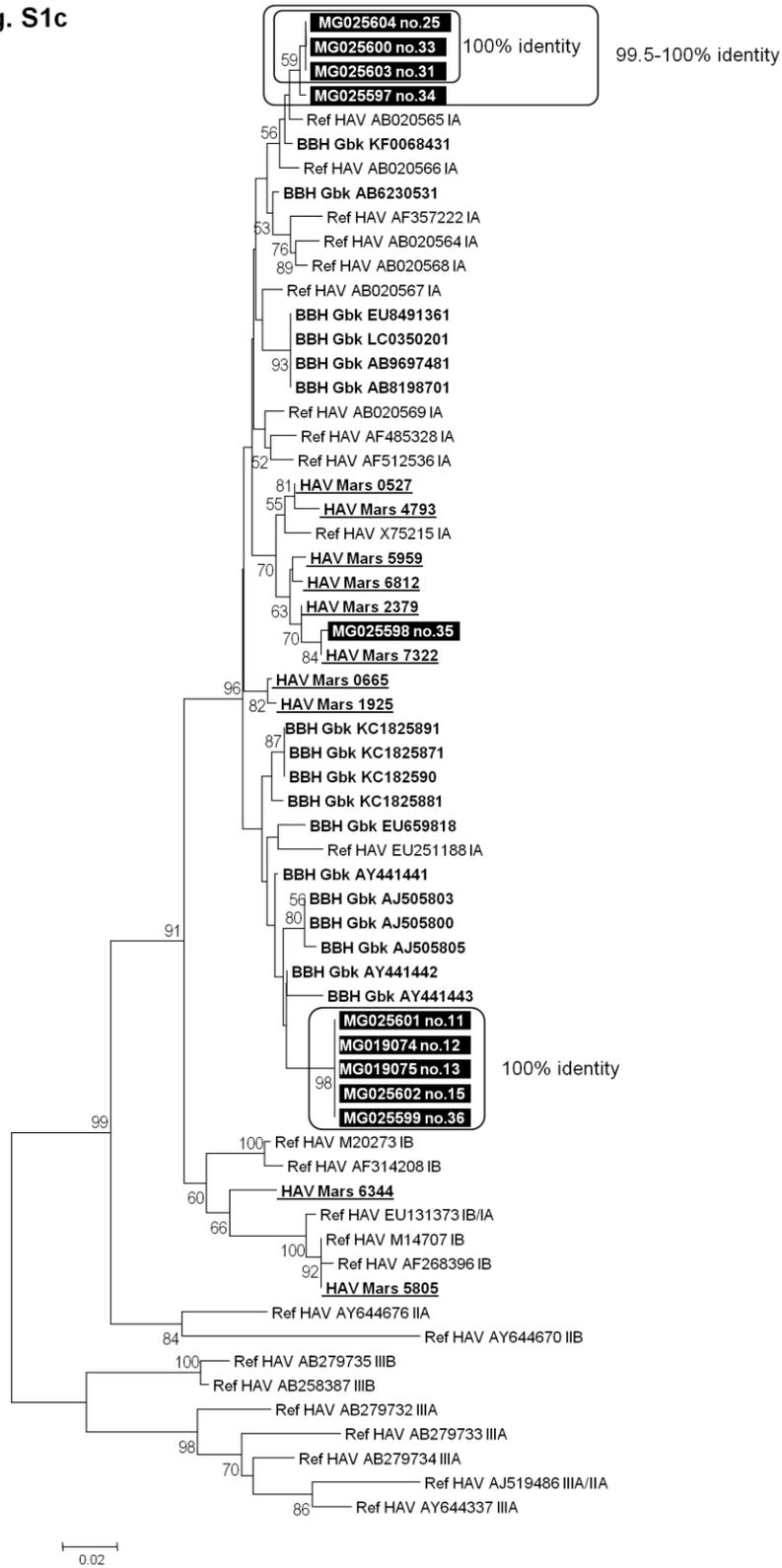
Suppl. Fig. S1a



Suppl. Fig. S1b



Suppl. Fig. S1c



Epidémie d'hépatite A décrite chez les patients VIH de notre cohorte de l'IHU Méditerranée Infection

MARTIN Aurélie, MEDDEB Line, COLSON Philippe, LAGIER Jean Christophe, MENARD Amélie

Hepatitis A breakthrough in HIV-infected patients in Southeastern France: questions and responses? Soumis à AIDS 15/05/2018 (annexe 2)

Parmi les 43 cas d'hépatites A aiguës, 19 survenaient au sein de notre cohorte de 2300 patients suivis pour leur séropositivité pour le VIH. Tous nos cas de VHAa touchaient des hommes, tous HSH (taux d'attaque de 8), avec un âge médian de 37 ans (29-52). La médiane de durée d'infection par le VIH était très courte (1,4 ans) avec un diagnostic récent (2016-2017) pour plus de la moitié des patients. Parmi ces patients, 94% étaient sous traitement antirétroviral avec une charge VIH plasmatique <35 cp/ml chez 82%, et un taux de CD4 >500/mm³ chez 58%. Tous avaient un antécédent d'infection sexuellement transmissible (IST) : syphilis (65%), chlamydie (18%), HPV (12%), VHB (6%), gonocoque (6%). Plus de la moitié des patients (63%) présentaient une cytolysse avec ictère cutanéomuqueux, et 52% ont dû être hospitalisés (4,5 jours en moyenne) sans mauvaise évolution. Une séquence VHA est disponible à ce jour pour 12 des 19 cas, et deux clusters épidémiques ont été identifiés : 7 (41%) patients appartenaient au groupe VRD-521-2016 «UK Travel to Spain» et 5 (26%) au cluster RIVM-HAV16-090-Ber: NL «NI Europride», 2 clusters épidémiques européens circulants chez les HSH au cours de cette épidémie d'hépatite A.

Questions et discussion face à cette épidémie d'hépatite A aiguë ?

Depuis juin 2016, l'ECDC (European Center for Disease Prevention and Control) a décrit une augmentation des infections par le VHA chez les HSH, avec une diffusion à travers 19 pays européens [29]. Les premiers cas furent décrits en Angleterre en Décembre 2016[30]. Les 11 212 cas signalés de janvier à août 2017 représentent une multiplication par quatre par rapport à la moyenne de 2 594 cas signalés annuellement pour la même période entre 2012 et 2015 [29].

Notre étude rapporte à Marseille une augmentation de l'incidence par 10 entre 2016 et 2017, ciblant tout particulièrement des HSH, majoritairement co-infectés par le VIH.

De plus nous notons de nombreuses hospitalisations (58% des cas), dans des services de gastro entérologie ou de maladies infectieuses, alors que nous savons que la maladie de l'hépatite A engendre le plus souvent des symptômes aspécifiques ne conduisant pas à une consultation médicale. Tous nos patients séropositifs pour le VIH (n=19) ont été hospitalisés, nous amenant à évoquer l'hypothèse d'un sur risque chez ces patients. Il n'existe à notre connaissance qu'une seule étude rétrospective multicentrique qui a comparé les présentations cliniques et l'évolution du VHAa entre les patients VIH+ (n=166) / VIH- (n=99) [31]. Comparativement aux patients séronégatifs, les patients séropositifs avaient un pic d'alanine aminotransférase (ALT) plus faible (médiane, 1312 contre 2014 UI / L, p = 0,003), moins de coagulopathie (6,0% vs 16,2%, p = 0,007), moins d'hépatomégalie ou de splénomégalie sur les études d'imagerie. Cette étude concluait à une moindre sévérité de l'hépatite A chez les patients séropositifs pour le VIH mais à un temps plus élevé de résolution de la maladie chez les séropositifs en comparaison des séronégatifs (médiane d'hospitalisation calculée à 6 jours) (38,8% vs 21,3%, p = 0,009).

La majorité de nos cas avaient été récemment contaminés par le VIH (1,4 ans). L'impact d'une infection par le VIH récente ou ancienne n'a jamais été étudié dans la littérature mais nous pourrions penser qu'un patient récemment infecté par le VIH a un système immunitaire encore perturbé l'empêchant de correctement contrôler le VHA.

Une autre hypothèse serait un cluster plus virulent du virus de l'hépatite A causant cette symptomatologie prolongée. Depuis le début de l'épidémie en Europe, l'ECDC a identifié trois groupes épidémiologiques en circulation basés sur le séquençage génétique du virus : RIVM-HAV16090 dite « NI Europride », VRD-521-2016 dite « UK travel to Spain », V16-25801 dite « Germany Munich/Berlin/Francfort » [29]. Dans notre étude nous n'avons pas retrouvé de liens entre clusters et hospitalisations. Il n'a pas été mis en évidence que l'une ou l'autre soit en cause d'un nombre plus important d'hospitalisation, ni parmi nos patients, ni en étudiant la littérature (Tableau 1).

Les souches ont été décrites après des rassemblements festifs de HSH (Europride, GayPride) durant lesquels la consommation de drogues à usage récréatif (ChemSex) est augmentée. Le ChemSex a vu le jour à Londres en 2010 avant de très vite se propager de par le monde. En 2013, Kirby et al ont décrit certaines pratiques de ChemSex, en particulier la consommation de drogues injectables, comme une « tempête parfaite » pour la transmission du VIH et du virus de l'hépatite C [32]. La même année, le conseil de la Santé Publique en Angleterre rapportait une

augmentation des infections sexuellement transmissibles comme le gonocoque, la chlamydie, et l'hépatite C depuis 2011 chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes [33]. Un important travail anglo-saxon a comparé deux groupes de HSH séronégatifs pour le VIH durant deux périodes 2013-2014 (n=991) et 2014-2016 (n=1031) sur leur utilisation de PrEP, ChemSex, préservatifs, leur nombre d'IST auto déclarées. Après ajustement des facteurs sociodémographiques, l'utilisation de médicaments associés aux ChemSex avait augmenté et il y avait des augmentations importantes dans l'usage spécifique de drogues récréatives ; en particulier, méphédron, γ -hydroxybutyrique, γ -butyrolactone et méthamphétamine. L'utilisation de la PrEP et le nombre d'IST bactériennes auto déclarées avaient également augmenté [34]. Cette étude et la nôtre révèlent un relâchement des pratiques de prévention peut-être lié à la PrEP. La PrEP est un moyen de prévention du VIH, qui consiste en l'utilisation quotidienne ou à la demande, d'un traitement antirétroviral, associé aux moyens de prévention comportementale (préservatifs). Elle a fait ses débuts aux Etats Unis en 2012, puis en France en 2016, dans les groupes à hauts risques de transmission du VIH, en particulier chez les HSH [35]. Elle a pour but d'empêcher la progression de la pandémie du VIH, voire de l'infléchir, mais fait craindre depuis sa mise sur le marché, l'augmentation des autres IST chez les PrEPeurs, par l'augmentation de conduites à risques (ChemSex, nombre de partenaires, diminution du port du préservatif). De nombreuses études mettent en évidence cette augmentation des IST. Une méta analyse publiée dans AIDS en 2016[36] montre que les HSH utilisateurs de la PrEP ont 25 fois plus de risques d'acquérir une gonorrhée, 11 fois plus une chlamydiae et 45 fois plus la syphilis[36]. Le travail de Luetkemeyer et al, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2018 [27] met en avant l'augmentation des IST en cas d'utilisation de la PrEP quotidienne, plutôt que celle à la demande et met aussi en évidence la nécessité de renforcer l'information sur les IST dans cette population à risques : « solution, l'information ! » décrite et discutée plus loin.

Enfin cette épidémie survenant essentiellement chez des HSH, soulève la question de la couverture vaccinale insuffisante malgré les recommandations [2] qui a fait l'objet de la seconde partie de notre travail : « Solution, la vaccination ! » décrite et discutée plus loin.

	Pays	Nom bre de cas	Sexe F/H	MSM	VIH	V16- 2580 1	VRD 521_ 2016	RIV M- HAV 16- 090	Hospita- lisations -Nombre -Durée -Souche	IST
[37]	Italie Brescia	42	5/37	25	15	NA	NA	NA	-NA -9jours -NA	- 1 chlamydiae -1 gonocoque
[38]	Chile Santiago	12	3/9	9	5	10	0	0	-NA -4jours -NA	-2 syphilis -1 HBV
[39]	France Lyon	44	6/38	33	16	2	18	12	-NA -NA -NA	-1 HBV
[40]	Italie Lazio	481	32/4 49	NA	NA	0	112	3	-NA -NA -NA	NA
[41]	Espagne Barcelone	46	2/44	31	NA	NA	NA	NA	-18 -NA -NA	NA
[42]	Israël Tel Aviv	19	1/18	17	1	0	6	9	-19 -NA -NA	NA
[43]	Taiwan	44	4/40	14	14	NA	NA	NA	-29 -NA -NA	-4 HBV -2 HCV -4 syphilis
[44]	Netherlands		?/48	19	NA	0	2	10	-4 -NA - 3 RIVM-HAV16- 090 strain Et 1 VRD_521_2016 strain	NA
[30]	England/Irel and	37	3/34	28	NA	0	24	13	-NA -NA -NA	NA
[45]	Allemagne/B erlin	38	1/37	30	NA	5	2	3	-8 -NA -NA	NA
[46]	United States/New York	51	1/50	46	NA	2	8	14	-15 -NA -NA	NA

Tableau 1 : Données bibliographiques de l'épidémie d'hépatite A européenne et mondiale 2016-2017

4/ Solutions face à cette épidémie dans un groupe à haut risque HSH-VIH

Une campagne de vaccination dans le cadre d'une rupture de stock du vaccin contre le VHA !

Communication orale acceptée aux JNI Nantes Juin 2018 (annexe 3). « Epidémie d'hépatite A chez les patients HSH infectés par le VIH: Une nouvelle IST? Un ricochet de la PrEP (Pré-Exposition-Prophylaxie)? ».

Nous avons mis en place une campagne de vaccination ciblant les patients les plus à risque de contracter une VHAa, c'est à dire les patients non immunisés contre l'hépatite A, HSH ou bisexuels et séropositifs pour le VIH. Le screening a été réalisé à partir de notre base de données exhaustive de suivi des patients infectés par le VIH, appelée NADIS®. Nous avons sélectionné 637 patients déclarés HSH ou bisexuels. Nous avons exclu les patients ayant une sérologie positive au VHA (n=327). Nous avons inclus 310 patients VIH + et HSH ou bisexuels ayant une sérologie VHA négative (n=169) ou non renseignée (n=141). Certains patients (n = 77) ont été exclus après consultation par leur médecin référent en raison de l'absence de relations sexuelles à risque, ou de leur réticence connue à être vaccinés. Nous avons contacté entre le 01/07/2017 et le 15/07/2017, 250 patients par téléphone ou par courrier postal, pour les informer de l'existence d'une épidémie d'hépatite A et de la possibilité de bénéficier d'un dépistage et d'une vaccination gratuite dans leur centre de suivi de l'IHU. Entre le 15/07/2017 et le 30/09/2017, la moitié (n=110) des personnes contactées s'est présentée à la convocation. Les sérologies VHA ont révélé une immunisation contre le VHA dans 4,5% des cas. Au total 105 patients ont été vaccinés en urgence et gratuitement durant cette période épidémique. Des fonds dédiés ont été débloqués par l'ARS pour notre campagne à partir de ces données.

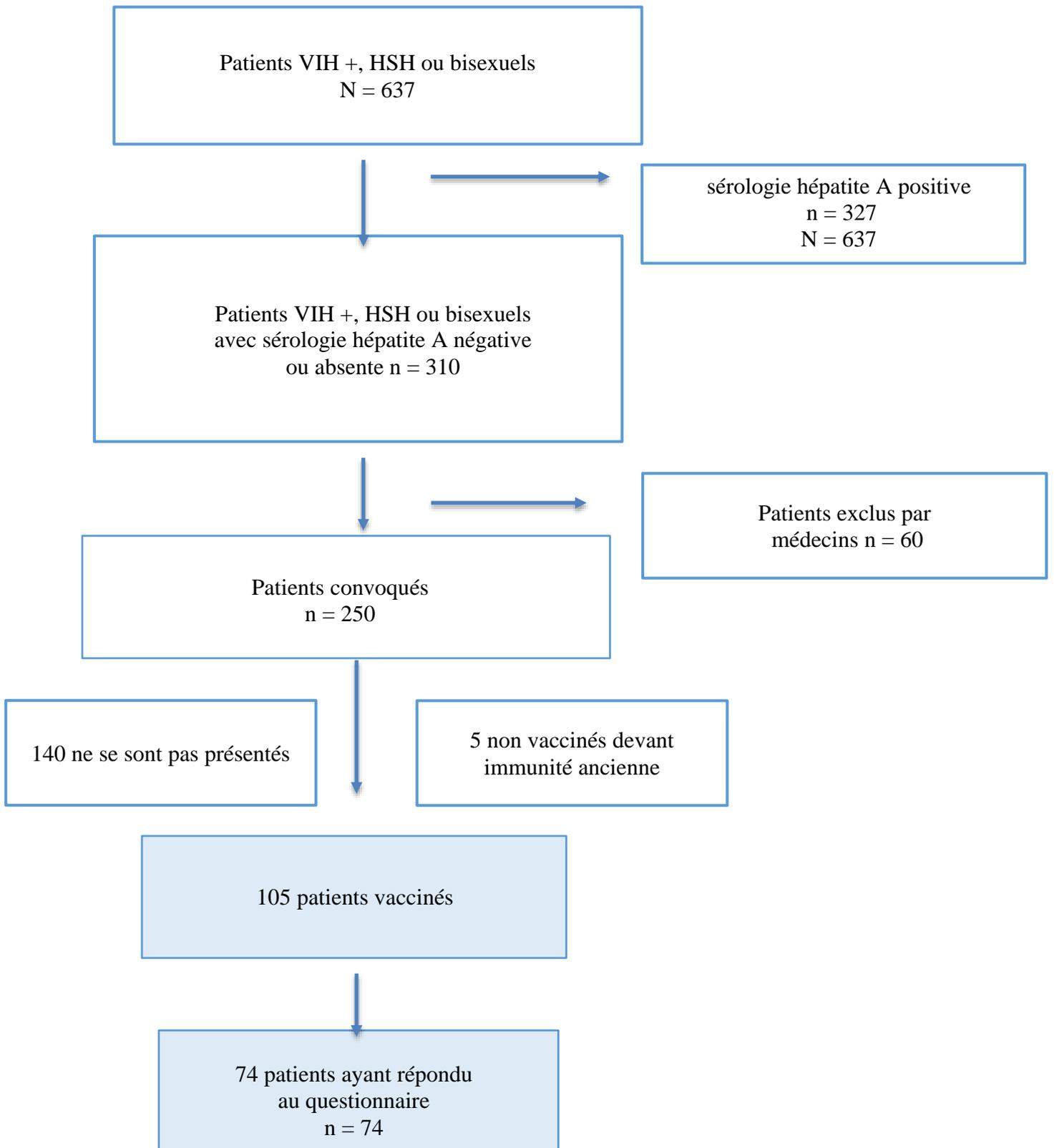
Un état des lieux sur leurs pratiques sexuelles et leur connaissance des IST. La solution : l'information !

Communication orale acceptée aux JNI Nantes Juin 2018 (annexe 4). « Solutions et questions face à l'émergence d'une épidémie d'hépatite A (VHA) chez les patients VIH/HSH. »

Le relâchement des pratiques de prévention, l'utilisation du ChemSex et de PrEP nous a semblé être un élément important à étudier dans ce contexte épidémique ainsi que de renforcer l'information sur les modes de transmission des IST dans cette population à risques : La solution, l'information !

Il a été proposé aux 110 patients ayant répondu à l'invitation de vaccination de répondre à une enquête sous forme de questionnaire, visant à évaluer leurs pratiques sexuelles à risques et leurs connaissances sur les ITS (questionnaire disponible en annexe 5). La première partie interrogeait sur les pratiques sexuelles au cours des deux derniers mois, le sexe du/des partenaires (femme, homme, les deux), le(s) type(s) de pratique(s) (sexe oral, sexe anal, les deux, ChemSex), l'utilisation du préservatif dans les rapports sexuels oraux et anaux (oui/non) ainsi que leur fréquence (jamais, parfois, toujours), le nombre de partenaires sexuels (0, 1 partenaire régulier, 2-5, 5-10, 10-30, > 30), et enfin les lieux de rencontre des partenaires (bars / clubs, saunas / hammams, backrooms, internet, rue). La deuxième partie évaluait la connaissance sur les risques de transmission des IST suivantes : VIH, syphilis, hépatite A, B, C, gonocoque et chlamydiae. Les patients devaient choisir quels étaient le(s) risque(s) de transmission de chacune de ces IST en cochant la/les bonne(s) réponse(s) parmi «rien, la nourriture, le sexe oral, le sexe vaginal, le sexe anal, et d'autres moyens (salive, urine, par exemple)».

FLOW CHART



Au total, 74 patients ont répondu au questionnaire. Tous des hommes, d'âge médian de 45 ans (de 17 à 71 ans) séropositifs en moyenne depuis 7 ans, sous traitement antirétroviral avec CV VIH < 35 copies/ml pour 93% et avec un taux de CD4/mm³ > 500 pour 74%.

Certains d'entre eux (27%) signalaient des voyages dans des zones épidémiques (Paris, Nice, Espagne, Pays Bas, Angleterre) ou des symptômes pouvant laisser évoquer une hépatite chez le conjoint ou un membre de la famille (7%).

En ce qui concerne leur comportement sexuel, la majorité (84%) a déclaré avoir eu une sexualité active au cours des deux mois précédents avec des partenaires masculins (81% de HSH) ou les deux partenaires (3% de bisexuels), parmi lesquels 32% avec le même partenaire sur la période donnée. Les autres (68%) ont déclaré des partenaires multiples au cours des 2 derniers mois (1 à 10 pour 43% et plus de 10 pour 9%).

Ils ont rencontré leurs partenaires via Internet dans 58% des cas, ou d'autres lieux dédiés (bars, saunas/hammams, backrooms) dans 31% des cas.

En ce qui concerne les pratiques sexuelles au cours des deux mois précédents, la pénétration anale a été rapportée chez 76% avec un usage systématique du préservatif chez 34%.

Le ChemSex était pratiqué chaque mois pour 3%, chaque année pour 11% et 28% ne connaissaient pas cette pratique.

Nous avons constaté que 69% d'entre eux avaient des antécédents d'autres IST que le VIH comme la syphilis (28%), chlamydiae (26%), VHB / VHC (15%) et le gonocoque (24%).

Cependant, nous avons exposé qu'un tiers des patients interrogés n'avaient aucune idée des modes de transmission des IST (20% pour le VHA, 31% pour VHB / VHC, 20% pour la syphilis, 42% pour le gonocoque, 39% pour chlamydia), bien que 69% d'entre eux en avaient déjà contracté une.

Pourquoi ces solutions ?

La première solution face à cette épidémie d'hépatite A, fut la mise en place d'une campagne de vaccination à l'échelle de notre établissement dans un contexte de pénurie de vaccins anti VHA en France [47][48].

Nous avons pu constater lors du screening de notre base de données, que plus de la moitié (310/637) de nos patients à risques, c'est-à-dire les patients HSH ou bisexuels, n'étaient ni immunisés ni vaccinés contre l'hépatite A, malgré les recommandations de la HAS en vigueur en France depuis 2003 [2] et bien qu'il soit connu que l'introduction du virus du VHA dans des pays d'endémicité faible, avec un taux faible d'immunité de la population, peut conduire à des flambées épidémiques. L'épidémie ayant touché l'Europe en 2016-2017 met en évidence ce manque de dépistage de l'immunité VHA et cette faible couverture vaccinale en particulier

chez les personnes à risques [39] [49]. Quelle en est la cause ? Faible suivi des recommandations vaccinales concernant l'hépatite A en France ? Pénurie de vaccins anti VHA [47]? Sa non gratuité ? Une solution pour y remédier serait de proposer le vaccin contre l'hépatite A parmi les vaccinations obligatoires et remboursée pour les HSH mais également d'élargir son utilisation en prophylaxie en cas de contact avec un malade, car il a été prouvé que la vaccination peut être efficace jusqu'à 14 jours après une exposition au virus de l'hépatite A [50].

Comme nous l'avons déjà signalé, la majorité des patients HSH ayant contracté l'hépatite A au cours de cette épidémie avaient pour comorbidité une co-infection par le VIH. Une autre hypothèse s'est donc imposée à nous : la vaccination est-elle efficace chez les patients VIH ? La majorité des publications tend à dire que la vaccination classique, qui consiste en une injection et un rappel entre 6 et 12 mois (maximum 36 mois) est efficace [51].

Cependant une étude récente a montré une réponse immunitaire diminuée chez les patients séropositifs pour le VIH avec le schéma classique, comparé à une meilleure efficacité avec une 3e dose additionnelle. Un schéma à 3 injections qui pourrait ainsi augmenter la réponse à la vaccination mais aussi majorer la durée de couverture [52]. La conduite à tenir n'est pas clairement définie. Une solution serait d'effectuer une vaccination classique des patients à risques, comme recommandée par l'HAS, suivie par un contrôle de la réponse sérologique, motivant ou non d'une troisième injection.

Au cours de notre campagne de vaccination, nous avons pu constater que l'implication médicale et le vaccin VHA disponible gratuitement ne suffisaient pas à responsabiliser les patients à risques. Nous avons pensé que cela pouvait être dû à une réticence aux vaccinations, dans une ère actuelle anti vaccins, mais l'analyse du questionnaire nous a permis d'identifier que les patients étaient surtout extrêmement mal informés sur les modes de transmission des IST. En effet, un tiers des répondants n'avaient aucune idée sur le mode de transmission des IST, et 20% d'entre eux ne connaissaient pas les modes de transmission du VHA. Une méconnaissance qui se retrouve dans de nombreuses publications et explique le manque d'implication des patients dans les campagnes de vaccination. Cependant, il existe très peu d'études effectuées chez les patients VIH, ou HSH [53]. La solution reste donc le counselling et l'information des patients. Des interventions spécifiquement destinées aux personnes vivants avec le VIH, mais aussi aux HSH sont nécessaires car l'éducation ciblée sur la population générale peut ne pas atteindre ni influencer le comportement des patients les plus à risques.

5/ Utilisation d'Internet et des applications pour la prévention des IST

Face à la propagation inhabituelle de cette épidémie d'hépatite A en France, en particulier parmi les HSH qui représentaient 79 % des 2 980 cas, de nouveaux moyens ont été utilisés pour la diffusion des messages d'information et de prévention à l'initiative de Santé Publique France. En effet, des bannières sont apparues sur les réseaux sociaux (*Facebook*) ou sur des sites dédiés aux rencontres comme *Hornet* ou *Grindr* signalant la présence d'une épidémie d'hépatite A et rappelant la nécessité du port du préservatif pour les rapports oraux, vaginaux et anaux, ainsi que l'accès possible à une vaccination dans les hôpitaux et Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des infections par le virus de l'immunodéficience humaine, les hépatites virales et les infections sexuellement transmissibles (CeGIDD) [54].

De ce fait, le nombre de cas d'hépatite A a diminué à partir d'août 2017, ce qui laisse penser que les moyens mis en place ont permis de réduire l'impact de l'épidémie[54]. Notre questionnaire a également montré qu'à l'ère d'Internet, 58% des HSH-VIH ayant répondu avaient rencontré leurs partenaires sexuels durant les deux derniers mois par l'utilisation du Web et plus particulièrement par l'intermédiaire d'applications de rencontre.

Ces réseaux sociaux et applications de Smartphones/iPhones, utilisés par des milliards de personnes ont été mis en cause dans la recrudescence des IST [27], mais à l'inverse, ils pourraient devenir un moyen permanent d'information et de prévention des IST. Dans cette optique l'association AIDS va développer la mise en route d'une nouvelle application (avec l'aide de l'ARS, du Ministère de la Santé et en coordination avec les Fast Track Cities (90 capitales dans le monde ayant signé la charte de lutte contre le SIDA et IST) à partir d'octobre 2018. Elle permettrait de conserver une liste de ses partenaires sexuels, permettant ainsi, en cas de diagnostic d'IST, de pouvoir informer ou être informé, de la nécessité d'un dépistage ciblé. Informatiquement, l'information serait anonymisée et serait diffusée au plus grand nombre par croisement des listes des différents partenaires sexuels. Cette application en lien avec les différents centres de santé devrait faciliter le parcours de soins en permettant aux utilisateurs de trouver un rendez-vous de consultation le plus rapidement possible qu'il soit dans sa ville ou à l'étranger, d'envoyer des ordonnances de rappel, de collecter des données biologiques, d'envoyer des rappels de vaccinations, ainsi que proposer une auto évaluation de leur candidature à la PrEP. Cette application sera aussi un moyen de collecter des données socio épidémiologiques et de pouvoir réagir plus vite en cas d'épidémie d'IST comme cela a été le cas pour le VHA.

6. Conclusion

Notre travail de thèse a décrit l'épidémie d'hépatite A par voie sexuelle à Marseille en 2017 dans le contexte épidémique chez les HSH en Europe. Nous avons mis en évidence un gap de vaccination dans cette population particulièrement exposée, qui n'était pas uniquement lié à la non gratuité ou à la disponibilité du vaccin mais plus à une très mauvaise information sur les modes de transmission des différentes IST. Avec la diffusion de la PrEP et la désinhibition des comportements sexuels liée au ChemSex, de nouvelles épidémies d'hépatite A ou d'autres IST sont à craindre. Nous devons rapidement envisager des solutions pour informer, dépister, traiter et vacciner ces patients à risques. A très court terme, une application gratuite va être mise en place par AIDS afin de tenter de répondre à ces problématiques de santé publique.

Annexe 1 :

DOI: 10.1111/iv.13679

LETTER TO THE EDITOR



A foretold hepatitis A outbreak in France

Dear Editor,

We read with great interest the article by Rodríguez-Tajes et al¹ that describes an on-going hepatitis A virus (HAV) outbreak in Spain. In Europe, such outbreaks, mostly affecting men having sex with men (MSM), have been described since 2016.²⁻⁴ From January to August 2017, 11 212 HAV cases were reported, which represents a four-fold increase compared to the same period between 2012 and 2015 (<https://ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-hepatitis-outbreak-eueea-mostly-affecting-men-who-have-sex-men>). As was foretold,⁴ the HAV outbreak also emerged in France, where HAV vaccine availability is limited. Between January and June 2017, 1149 infections were described, which is 1.7-fold greater than for the whole year 2016 (<https://ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-overview-hepatitis-eu-countries-1-August-2017>).

In Marseille university hospitals, Southeastern France, HAV diagnoses (based on HAV-IgM and RNA detection⁵) have increased since June 2017 (http://www.mediterranee-infection.com/arkotheque/client/ihumed/_depot_arka/articles/1542/beh270617_doc.pdf). Between March and mid-August they involved 36 persons (Table 1), including 33 from mid-June, vs. two for the same period in 2016.

Male-to-female sex ratio was 4.1. No adverse outcome was reported. As for two-thirds of the cases described by Rodríguez-Tajes et al,¹ 21 (58%) infections occurred in MSM, among whom 12 (41%) were HIV positive. HAV sequences obtained for 18/19 cases comprised two large genotype IA phylogenetic clusters (named A and B; Figure S1; GenBank nos. MG019038-MG019070) and their mean nucleotide identity was of 99.8 ± 0.4% and 99.8 ± 1.4% respectively. Moreover, clusters A/B-related sequences were identified in all 10 other HAV-diagnosed men. Finally, as previously observed in Europe^{1,3}, 7 (19%) HAV infections occurred in women, and involved in five cases strains from clusters A or B; one woman's sexual partner experienced acute hepatitis symptoms 2 weeks before her. This indicates the involvement of women in secondary transmissions and transmission chains. Overall, for 33/36 (92%) cases, sequences belonged to two epidemic strains, and comparisons with VP1/2A sequences available for the three European epidemic strains¹⁻⁴ showed that clusters A and B were most related to strains VRD_521_2016 and RIVM_HAV16_09Q, respectively, with 100% nucleotide identity in most cases (MG025597-MG025604; MG019071-MG019076; Figure S1).

Despite HAV vaccine shortage (<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments#acv>),

	Men	Women	P
Cases (n)	29	7	-
Mean age ± standard deviation (range) (y)	36 (22-59)	40 (25-63)	
HIV infection (n, %)	12 (41%)	0	.04 ^d
Men who have sex with men ^a (n, %)	21 (72%)	-	-
Injection drug use (n, %)	1 (3%)	0	
Other sexually transmitted disease in 2017 ^b (n, %)	18 (62%)	0	.004 ^d
Travel less than 2 mo before symptom onset	4 (14%; Europe, 3; United States, 1)	1 (14%; Morocco)	
Alimentary risk factor (uncooled shellfish consumption) (n, %)	4 (14%)	4 (57%)	
Hepatitis A strain ^c (n, %)			
RIVM_HAV16-90 (EuroPride) (genotype IA)	18 (62%)	1 (14%)	.03 ^d
VRD_521_2016 (UK/Spain) (genotype IA)	11 (38%)	4 (57%)	
Others	0	2 (29%)	

^aSelf-identified as MSM.

^bSyphilis, chlamydia or gonorrhoea.

^cBased on phylogenetic analyses (Figure S1).

^dFisher's exact test (<http://www.openepi.com/>).

TABLE 1 Characteristics of notified hepatitis A cases, Marseille, March 2017-August 2017 (n = 36)

we implemented in July a vaccine immunization program in our centre, where 2,240 HIV-positive patients are followed-up. Vaccination mainly targeted HAV IgG-negative MSM (42% of those tested), or those with no available serology (27%).

These findings show that control in Europe of such an outbreak is tricky despite awareness about its likely expansion and the existence of an efficient vaccine. They warrant a national/local surveillance of sexually transmitted infections. The morbidity and mortality of this HAV outbreak in Europe deserve to be further studied.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflict of interest to declare. All data have been generated as part of the routine work of the Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (Marseille university hospitals). Funding sources had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis and interpretation of the data; and preparation, review or approval of the manuscript.

FUNDING INFORMATION

This work was financially supported by the French National Research Agency under the "Investissements d'avenir (Investments for the Future)" program with the reference ANR-10-IAHU-03 (Méditerranée Infection).

ORCID

Philippe Colson  <http://orcid.org/0000-0001-6285-0308>

Aurélie Martin¹

Amélie Menard¹

Patrick Borentain²

Philippe Colson¹ 

¹Unité de Recherche sur les Maladies Infectieuses et Tropicales Emergentes (URMITE), Institut Hospitalo-Universitaire (IHU)

Méditerranée Infection, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Aix Marseille Université, Marseille, France

²Service d'Hépatogastro-Entérologie, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Centre Hospitalo-Universitaire Timone, Marseille Cedex 05, France

REFERENCES

1. Rodriguez-Tajes S, Perpiñán E, Caballol B, et al. Hepatitis A outbreak in Barcelona among men who have sex with men (MSM), January-June 2017: a hospital perspective. *Liver Int.* 2017. <https://doi.org/10.1111/liv.13606> [Epub ahead of print].
2. Freidl GS, Sonder GJ, Bovée LP, et al. Hepatitis A outbreak among men who have sex with men (MSM) predominantly linked with the EuroPride, the Netherlands, July 2016 to February 2017. *Euro Surveill.* 2017;22:30468-37917.
3. Werber D, Michaelis K, Hausner M, et al. Ongoing outbreaks of hepatitis A among men who have sex with men (MSM), Berlin, November 2016 to January 2017. *Euro Surveill.* 2017;22:pii: 30457.
4. Zucman D, Farfour E, Mazaux L, et al. How to face the outbreak of viral hepatitis A in men who have sex with men in France without vaccines? *Clin Infect Dis.* 2017;65:1053-1054.
5. Motte A, Blanc J, Minodier P, Colson P. Acute hepatitis A in a pregnant woman at delivery. *Int J Infect Dis.* 2009;13:e49-e51.

SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found online in the supporting information tab for this article.

Annexe 2 :

TITLE PAGE

Full-length title: Hepatitis A outbreak in HIV-infected patients in Southeastern France: questions and responses?

Short title (or the running head): Hepatitis A outbreak: questions and responses?

Author list: A. Martin, L. Meddeb, P. Colson, J.C. Lagier, A. Menard

Affiliations: ¹ Aix-Marseille Université, Institut de Recherche pour le Développement IRD, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (AP-HM); Microbes, Evolution, Phylogeny and Infection (MEPI); Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) - Méditerranée Infection, 19-21 boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille, France

Keywords: Hepatitis A outbreak, MSM, HIV, vaccination, PrEP users, information

Word count:

TEXT

Introduction

Hepatitis A (HA) is transmitted mainly via the faecal-oral route in high endemicity countries. In low endemicity countries, hepatitis A virus (HAV) has been shown to be transmitted sexually, and small epidemics have been described among men who have sex with men (MSM) since 1978 [1]. In the USA, because MSM were identified as at high risk for being infected with and transmitting HAV, the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended since 1995 their vaccine immunization [1]. Subsequently, in 2003, the French High Authority of Health (HAS, a national sanitary institution) ended up at the same recommendations. [2]

Since 2016, an HA outbreak of spread in Europe, mostly affecting MSM who are HIV-positive or negative [3]. Our goal was (i) to describe HA incidence in 2017 in our large cohort of HIV-infected patients followed-up in the infectious diseases unit of Marseille university hospitals, Southeastern France, (ii) preventive measures implemented during this outbreak, and (iii) to evaluate, among the patients who were vaccinated on this occasion, their at risk practices and knowledge on sexually transmitted diseases (STD).

Material and methods

HA incidence in our cohort of 2,300 HIV-infected patients was assessed between January 1, 2017 and December 31, 2017, and included all patients with virologically-confirmed hepatitis A based on concurrent presence in serum of anti-HAV IgM (Architect Abbott assays, Abbott Diagnostics, Mannheim, Germany) and HAV RNA [4]. Preventive measures implemented during the HA outbreak were analyzed through the NADIS HIV patients database to identify in MSM or bisexual population patient not immunized against HAV. We contacted by phone or letter to propose them a free HAV vaccine immunization and an anonymous survey concerning STD transmission route and sexual behavior's or practices. This questionnaire was divided in 2 main parts: The first part was about sexual practices in the last two months: sexual partners, gender (female, male), type of practices (oral sex, anal sex, ChemSex (chemical sexuality)), condoms use during oral and anal sex (never, sometimes, always), number of sexual partners (0, 1 regular partner, 2-5, 5-10, 10-30, >30), and places where partners were met (bars/clubs, saunas/hammams, backrooms, internet, street). The second part was focused on the patient's knowledge about the risks of STD acquisition: HIV-infection; syphilis; hepatitis A,B,C; gonorrhoeae and chlamydiosis. For each of these STD, patients had to choose risks to

acquire them by ticking right answers between nothing, food, oral sex, vaginal sex, anal sex, and other ways (saliva or urine for example).

Results

Twenty HA were diagnosed among HIV-infected patients between the 1st January 2017 and the 31 December 2017, which represented an annual incidence of 0.9% among HIV-infected patients followed-up in our infectious diseases unit. All of these cases affected men from 29 to 52-year-old (median age, 37 years) with homosexual or bisexual practices. These patients had been recently diagnosed with HIV, with a median time of 1.4 years since the diagnosis. All were under antiretroviral therapy (ART). HIV load was < 35 copies/mL (Veris assays, Beckman-Coulter, USA) in 82% of case and 58% had a CD4-cell count $>500/\text{mm}^3$. All these 20 patients had recently another STD, including syphilis (65%) chlamydiosis (18%), human papillomavirus infection (12%), hepatitis B or C (6%) or gonorrhoea (6%). None of them had been vaccinated against hepatitis A. Hepatic cytolysis was observed with liver transaminases between 5- and 10-fold the upper normal values in 31% of cases, and hospitalisation was required for more than half (52%) of the patients, for a median duration of 4.5 days. HAV genotype was obtained for 12 of the 20 patients: 7 strains belonged to the VRD-521-2016 « UK Travel to Spain » cluster and 5 to the RIVM-HAV16-090-Ber : NL « NI Europride » cluster, these two clusters representing 2 of the 3 strains involved in the 2016-2017 European HA outbreak.

To assess preventive measures during the hepatitis A outbreak, we used our exhaustive HIV patients' database named NADIS to identify in MSM or bisexual population ($n=637$) patient not immunized against HAV ($n=310$) because HAV serology was negative ($n=169$) or unavailable ($n=141$). We identified 250 patients at high risk to acquire HAV. Between June 1s, 2017 and September 30th, 2017, these patients were invited by phone or letter to be administered a HAV vaccine in our center in the framework a free vaccine immunization program. A total of 110 patients (44%) accepted and 74 (67%) of them agreed to respond to our anonymous survey. All responders were men with a median age of 45 years (range, 17-71 years), HIV-positive since on average 7 years. All were on ART with a HIV load < 35 copies/mL in 93% of case and a CD4 count $>500/\text{mm}^3$ for 74% of them. With regards to their sexual behavior, the majority ($n= 62/74$, 84%) reported an active sexuality in the two previous months with male partners ($n= 60$, 81% of MSM) or partners of both sex ($n=2$, 3% of bisexuals). Over the given period 32% ($24/74$) had the same sexual partner. The remaining ($n=50$) mentioned multiple sexual partners in the two previous months: two to ten partners (43%) and

more than 30 (9%). Internet was the link-meeting in 58% of cases, dedicated party places in 31% of cases. With regards to sexual practices in the two previous months, anal penetration was reported in 76% of the patient (n=56) with a systematic condom use in 34% (n=25). A total of 77% (n=57) had oral sex, protected by a condom in 3% (n=2) of cases. ChemSex was consumed monthly by 3% (n=2), annually by 11% (n=8) and 28% did not know this practice (n=21). All 74 responders were HIV-positive and 69% had a history of another STD, including syphilis (28%), chlamydiosis (26%), HBV or HCV infection (15%), and gonorrhoea (24%). However, one third of the surveyed patients had no idea of STD transmission modes, including 20% (n=15) for HAV, 31% (n=23) for HBV/HCV, 20% (n=15) for syphilis, 42% (n=31) for gonorrhoea, 39% (n=29) for chlamydiosis.

Discussion

From 2016, an increase of hepatitis A cases had been described worldwide and in more than 15 European countries [3]. Our infectious disease unit in Marseille, South of France, did not escape this outbreak and between the 1st of January 2017 and the 31st of December 2017, we reported 20 cases in our 2300 VIH patients cohort which is a higher number of cases and incidence than in the others French HIV cohorts from Paris and Lyon for which 4 and 16 acute HAV cases were reported, respectively[5][6]. All our 20 patients went to a medical consultation complaining about asthenia, fever, abdominal pain or jaundice and 52% of them had been hospitalized in gastro enterology or infectious disease units, while we know that hepatitis A disease is most of the time asymptomatic. It wasn't because of severity, we didn't notice hepatic failure or complications, it was because of prolonged symptomatology. Multiple hypothesis emerged from this observation: was that because of patients or because of virus ? Concerning patients, Lee and al described a prolonged hepatitis symptomatology for HIV patient than for non HIV [7]. Concerning virus, we suspected a more virulent variant of hepatitis A virus causing this outbreak. Both genomics variants were associated with HA in MSM in European countries, in particular RIVM-HAV16-090 which was identified among MSM who participated in the EuroPride festival in Amsterdam (23 July to 7 August 2016) and was identical to a Taiwanese strain responsible for 275 notified cases from May 2016, while VRD-521-2016 « UK Travel to Spain » has been identified several times among UK MSM returning from Spain [8] [9] [10]

For the first time in the literature, we investigated HIV disease characteristics during the HAV outbreak and we found that our patients were MSM younger, all newly HIV infected with a median of 1,4 years with an HIV viral load uncontrolled in 18% and none was vaccinated

against VHA despite recommendations [2]. Another hypothesis was about a new sexual practice in MSM population but we didn't find response from our anonymous survey or in the literature.

At the peak of the epidemic, we had been able to vaccinate almost half of our patients exposed to HAV, thus reducing the chain of contamination despite shortage of vaccine in France few months before and during the outbreak, which could also explain the particular extent of this outbreak. Proposing hepatitis A vaccine among mandatory vaccinations for MSM but also during outbreaks as well as post-exposure prophylaxis to close contacts because passive immunization is effective if administered within two weeks after exposure [3]. On the other hand, we noticed that medical involvement and free available VHA vaccine were not enough to enlist patients, extremely badly informed about the route of transmission.

Focus on the knowledge about STD targeted usually students [11], the only one study in HIV-MSM patients explored knowledge about HIV transmission [12] but no other STD. Here we reported, like Ma et al [13], the need of education and interventions specifically aimed at MSM population. The network used by millions to meet sexual partners (applications and websites) could become a permanent way to prevent STDs [14]. Recently at the peak of hepatitis A outbreak, French Authority of Health had a social network communication on *Facebook*, *Hornet* or *Grindr* [15].

In Montreal, Canada, an increase rates of STD in Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) users before and following the initiation of PrEP in the same cohort was observed [16]. The phenomena of risk compensation or behavioral disinhibition, could lead PrEP users to engage in overall riskier sexual practices and increase their chances of acquiring STD. In conclusion, these findings warrant concurrent real-time surveillance of all sexually-transmitted diseases at local and national scales and question if the expand in France of Antiretroviral treatment as prevention (TasP) and of Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) to control HIV transmission may impact on the transmission of others sexual transmitted diseases. Network could even become a permanent way to prevent STDs.

Funding

This work was supported by the French Government under the « Investissements d'avenir » (Investments for the Future) program managed by the Agence Nationale de la Recherche (ANR, fr: National Agency for Research), (reference: Méditerranée Infection 10-IAHU-03).

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare. Funding sources had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; and preparation, review, or approval of the manuscript.

Ethics

All data have been generated as part of the routine work at Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (Marseille university hospitals), and this study results from routine standard clinical management.

References

- [1] Centers for Disease Control (CDC). « **Pneumocystis pneumonia--Los Angeles** ». *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 1981; **30**:250-252.
- [2] INVS. « **Calendrier vaccinal 2003** ». *BEH* 2003.
- [3] P. Barreiro and V. Soriano, « **Hepatitis A Outbreaks in European Homosexual Men.** ». *AIDS Rev.* 2017; **19**:113-114.
- [4] A. Martin, A. Menard, P. Borentain, and P. Colson. « **A foretold hepatitis A outbreak in France** ». *Liver Int.* 2018; **38**:955-956.
- [5] P. Penot, M.-A. Colombier, S. Maylin, and J.-M. Molina. « **Hepatitis A infections in men who have sex with men using HIV PrEP in Paris** ». *BMJ Case Rep* 2018.
- [6] Caroline Charre, Christophe Ramière, Anne-Marie Roque-Afonso, Christian Chidiac, Fabien Zoulim, Matthieu Godinot and al. « **Hepatitis A outbreak in HIV-infected MSM and in PrEP-using MSM despite a high level of immunity, Lyon, France, January to June 2017** ». *Eurosurveillance* 2017; **22**:48.
- [7] Yu-Lin Lee Guan-Jhou Chen Nan-Yu Chen Bo-Huang Liou Ning-Chi Wang Yuan-Ti Lee and al. « **Less Severe but Prolonged Course of Acute Hepatitis A in HIV-positive Patients than HIV-negative Patients During an Outbreak : A Multicenter Observational Study** ». *Clin. Infect. Dis.* 2018.
- [8] N.-Y. Chen, Z.-H. Liu, S.-S. Shie, T.-H. Chen, and T.-S. Wu. « **Clinical characteristics of acute hepatitis A outbreak in Taiwan, 2015–2016: observations from a tertiary medical center** ». *BMC Infect. Dis.*; **17**.

- [9] Kazim Beebeejaun, Srilaxmi Degala, Koye Balogun, Ian Simms, Sarah Charlotte Woodhall, Ellen Heinsbroek and al. « **Outbreak of hepatitis A associated with men who have sex with men (MSM), England, July 2016 to January 2017** ». *Eurosurveillance* 2017; **22**:5.
- [10] ECDC. « **Hepatitis A outbreaks in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men – second update, 19 May 2017** ». 2017
- [11] R. A. A. S. Almeida, Rita da Graça Carvalhal Frazão Corrêa, Isaura Letícia Tavares Palmeira Rolim, Jessica Marques da Hora, Andrea Gomes Linard, Nair Portela Silva Coutinho and al. « **Knowledge of adolescents regarding sexually transmitted infections and pregnancy** ». *Rev. Bras. Enferm.* 2017; **70**:1033-1039.
- [12] D. J. Colby. « **HIV knowledge and risk factors among men who have sex with men in Ho Chi Minh City, Vietnam** ». *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2003. **3**:80-85.
- [13] Ma W, Wu G, Zheng H, Zhang W, Peng Z, Yu R and al. « **Prevalence and risk factors of HIV and syphilis, and knowledge and risk behaviors related to HIV/AIDS among men who have sex with men in Chongqing, China** ». *J. Biomed. Res.* 2016; **30**:101-111.
- [14] Elia Gabarron and Rolf Wynn. « **Use of social media for sexual health promotion: a scoping review** ». *Glob Health Action* 2016.
- [15] Corevih. « **Alerte épidémie Hépatite A dans la communauté HSH** ». 2017
- [16] P. Barreiro. « **Hot News: Sexually Transmitted Infections on the Rise in PrEP Users** ». *AIDS Rev.* 2018; **20**:7.

Annexe 3 : Poster accepté aux JNI Nantes 2018

« Epidémie d'hépatite A chez les patients HSH infectés par le VIH: Une nouvelle IST? Un ricochet de la PrEP (Pré-Exposition-Prophylaxie)? ».

Aurélie MARTIN, Line MEDDEB, Jean-Christophe LAGIER, Christelle TOMEI, Saadia MOKTHARI, Herve TISSO DUPONT Catherine DHIVER, Isabelle RAVAUX, Philippe COLSON, Amélie MENARD

¹ Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) Méditerranée Infection, MEPHI, IRD, Aix Marseille Université, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (AP-HM), 19-21 boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille, France

Depuis 2016 se propage en Europe une épidémie d'hépatite A aiguë (VHAa) dans les pays à faible endémicité, touchant principalement les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH) séropositifs ou séronégatifs VIH (1), ce malgré les recommandations vaccinales mises en place depuis 2006 (2). Nous rapportons ici 20 cas de VHAa diagnostiqués entre le 01/05/2017 et le 30/09/2017 au sein de notre cohorte de 2300 patients VIH+, ainsi que l'évaluation du respect des bonnes pratiques concernant la couverture vaccinale des patients à haut risque d'infection (VIH+/ HSH et/ou bisexuels). Les données sont issues du dossier patient informatisé NADIS.

Tous nos cas de VHAa touchaient des hommes, tous HSH (taux d'attaque de 8), avec un âge médian de 37 ans (29-52). La médiane de durée d'infection par le VIH était très courte (1,4 ans) avec un diagnostic récent (2016-17) pour plus de la moitié des patients. Parmi ces patients, 94% étaient sous traitement antirétroviral avec une charge VIH plasmatique <35 cp/ml chez 82%, et un taux de CD4>500/mm³ chez 58%. Tous avaient un antécédent d'infection sexuellement transmissible (IST): Syphilis (65%), chlamydie (18%), HPV (12%), VHB (6%), gonococcie (6%). Plus de la moitié (63%) présentaient une cytolysé avec ictère cutanéomuqueux, et 52% ont dû être hospitalisés (4,5 jours en moyenne) sans mauvaise évolution. Une séquence VHA est disponible à ce jour pour 12 des 20 cas, et deux clusters épidémiques ont été identifiés: 7 VRD-521-2016 « UK travel to Spain » et 5 RIVM-HAV16-090 « NI Europride ».

Dès le début de l'épidémie nous avons sélectionné parmi nos patients à haut risque (HSH et/ou bisexuels (n=637)) ceux ayant une sérologie VHA négative en IgG (169, 26%) ou non

renseignée (141, 22%) dans NADIS, pour les inviter à venir se faire vacciner gratuitement en urgence dans notre centre. Sur 250 patients contactés, 110 (44%) ont répondu à l'invitation. Cette épidémie et notre étude soulignent évidemment l'insuffisance de couverture vaccinale pour le VHA malgré les recommandations chez les HSH qui ne serait, vu le pourcentage de patients ayant répondu à notre invitation, pas uniquement liée à sa disponibilité et gratuité. L'hépatite A est devenue en quelques années en France et en Europe une « nouvelle IST » qui se propage notamment sous forme épidémique chez de jeunes patients HSH contractant souvent plusieurs IST en un temps record, dont le VIH, comme le souligne notre étude. A l'ère de la PrEP, ces chiffres rappellent l'importance du renforcement de la prévention par la vaccination et la connaissance des modes de transmission des IST.

Annexe 4 : Poster accepté aux JNI Nantes 2018

« Solutions et questions face à l'émergence d'une épidémie d'hépatite A (VHA) chez les patients VIH/HSB. »

Aurélien MARTIN, Line MEDDEB, Catherine DHIVER, Isabelle RAVAUX, Christelle TOMEI, Saadia MOKTHARI, Hervé TISSO DUPONT, Jean-Christophe LAGIER, Philippe COLSON, Amélie MENARD

¹ Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) Méditerranée Infection, MEPHI, IRD, Aix Marseille Université, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (AP-HM), 19-21 boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille, France

Face à l'épidémie de VHA chez les patients HSB décrite en France depuis le 1^{er} semestre 2017, nous avons organisé une campagne de vaccination (VHA_v) en urgence des patients à haut risque d'infection associé à une évaluation des bonnes pratiques médicales et de counseling sur les IST.

A partir des données du dossier patient informatisé NADIS nous avons sélectionné dans notre cohorte de 2300 patients VIH, ceux considérés comme à haut risque (HSB et bisexuels avec une sérologie VHA négative ou non renseignée) pour les contacter (30/06-30/09/2017) par téléphone ou courrier pour leur proposer une VHA_v gratuite et immédiate associée à un auto-questionnaire anonyme sur leur pratiques sexuelles et leur connaissance des modes de transmissions des différentes IST (25 items).

Parmi nos patients VIH+/HSB et/ou bisexuels (n=637), ceux ayant une sérologie VHA négative en IgG (169, 26%) ou non renseignée (141, 22%) dans NADIS ont été soumis à l'approbation du médecin référent avant d'être inclus dans notre étude et contactés (n=250). Au total 110 (44%) hommes ont eu une VHA_v. Leur médiane d'âge était de 45 ans (17-71), de durée d'infection par le VIH était courte (7 ans), tous étaient sous ARVc avec une CVVIH < 35 copies/ml pour 93% et un taux de CD4>500/mm³ pour 74%. La plupart avait une IST en antécédent : syphilis pour 38%, chlamydiae pour 6%, HPV pour 14%, VHB/VHC pour 13%, et gonococcie pour 2%.

Un total de 74 patients a accepté de répondre à l'auto-questionnaire. La majorité (84%) a déclaré avoir eu une sexualité active dans les deux mois précédents avec un homme (77% d'HSB) ou les deux (7% de bisexuels) mais rarement avec un seul partenaire stable (32%). La plupart

(43%) rapportait 1-10 partenaire /2 mois et 9% plus de 30. Le moyen ou lieu de rencontre était Internet dans 58% des cas, les lieux festifs dédiés dans 31% de cas, et les parcs dans 9% des cas. Seulement 3% des patients consommaient mensuellement du ChemSex (sexualité sous l'effet de produits chimiques) ,11% annuellement, et 28% ignorait cette pratique. Au cours des deux mois précédents un rapport bucco*génital était rapporté par 77% d'entre eux, toujours protégé par un préservatif dans 3% des cas. Une pénétration anale a été rapportée par 76% des patients avec souvent (24%) ou toujours (34%) le port du préservatif.

Plus du tiers des patients interrogés déclarait n'avoir aucune idée des modes de transmission des IST (20% pour le VHA, 31%/VHBVHC, 20%/syphilis, 42%/gonocoque, 39%/chlamydiae) bien que 69% d'entre eux en ait déjà contracté une (11%/VHBVHC, 21%/syphilis, 18%/gonocoque, 39%/chlamydiae).

Malgré les recommandations vaccinales du VHA chez les HSH, seule la moitié d'entre eux dans notre cohorte avait des IgG anti-VHA. Notre étude a permis de vacciner presque la moitié des patients exposés au VHA à l'acmé de l'épidémie, permettant de réduire la chaîne de contamination. En revanche elle souligne que la « mobilisation médicale+ la gratuité+ disponibilité du VHA » n'ont pas suffi à motiver tous les patients, extrêmement mal informés sur les modes de transmissions et de préventions des IST. Le Network (applications et sites) devrait devenir le support d'informations et de prévention pour les IST.

Annexe 5 : Questionnaire de recueil de données Hépatite A

Ce questionnaire est totalement anonyme et aucune donnée nominative ne sera recueillie.

Date :

Code postal :

Profession :

1) Accepteriez-vous de répondre à ces questions ? Oui / non

Exposition à risque dans les deux mois

2) Avez-vous voyagé pendant les 2 mois précédant la consultation ?

A l'étranger : oui / non

Si oui : Quel(s) pays ?

Hors du département : oui / non

Si oui : Où ?

3) Avez-vous bu de l'eau susceptible d'être souillée pendant ces 2 derniers mois ?
oui / non

4) Avez-vous mangé des crustacés / coquillages pendant ces 2 derniers mois ?
oui / non

5) Avez-vous mangé des aliments souillés pendant les 2 derniers mois ? (provenant d'un potager extérieur, non lavés, ...) ?
oui / non

6) Dans les 2 mois précédant la consultation, l'un des membres de votre famille a-t-il eu des symptômes d'hépatite (fièvre, ictère, signes digestifs, douleurs abdominales) ?
oui / non

Pratiques sexuelles

7) Avez-vous un partenaire sexuel stable ? oui / non

8) Quel a été le nombre de vos partenaires sexuels sur les 2 derniers mois ?

0

1 (mon partenaire stable) / 1 (partenaire non stable)

2-5

5-10

10-30

> 30

9) Dans les 2 mois précédant la consultation, avez-vous eu des rapports sexuels ? Oui / non

Si oui :

- avec un (des) partenaire(s) féminin(s) ? oui / non

- avec un (des) partenaire(s) masculin(s) ? oui / non

10) Dans les 2 mois précédant la consultation, avez-vous eu un ou plusieurs rapports sexuels oraux ou génitaux avec une (des) autre(s) personne(s) que votre partenaire stable ? oui / non

Si oui :

- avec un (des) partenaire(s) masculin(s) ? oui / non

- avec un (des) partenaire(s) féminin(s) ? oui / non

11) Dans les 2 mois précédant la consultation, avez-vous utilisé le préservatif ?

Pour les pénétrations anales : Toujours / Souvent / Rarement / Jamais / Non pratiqué

Pour les pratiques bucco génitales : Toujours / Souvent / Rarement / Jamais / Non pratiqué

12) Dans les deux mois précédant la consultation, où avez-vous rencontré vos partenaires sexuels ?

- rue, parc

- sites de rencontre / internet

- application mobile

- bars / clubs

- backrooms / sexclubs / vidéoclubs

- saunas / hammams

13) Pratiquez-vous le Chem sex ?

Non

Je ne sais pas ce que c'est

Oui rarement (annuellement)

Oui régulièrement (mensuellement)

14) Dans les 2 mois précédant la consultation, l'un de vos partenaires sexuels a-t-il eu des symptômes d'hépatite (ictère, signes digestifs, douleurs abdominales, fièvre) ?

Oui / non

MST / IST

15) Que savez-vous des modes de transmission des MST / IST ? Remplir le tableau ci-dessous

	Hépatite A	Hépatites B/C	VIH	Syphilis	Gonocoque	Chlamydiae
Rien						
Nourriture						
Rapport sexuel oral						
Rapport sexuel vaginal						
Rapport sexuel anal						
Sang						
Autres sécrétions (urines, salive)						

16) Avez-vous déjà eu une MST / IST ? Remplir le tableau ci-dessous

	Hépatite A	Hépatites B/C	Syphilis	Gonocoque	Chlamydiae	VIH
Non						
Oui Date						Prep : Oui / Non

Bibliographie

- [1] « Epidémie d'hépatite A en France et en Europe - Point de situation au 11 septembre 2017 / Points d'actualité / Hépatite A / Hépatites virales / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil ». [En ligne]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatites-virales/Hepatite-A/Points-d-actualite/Epidemie-d-hepatite-A-en-France-et-en-Europe-Point-de-situation-au-11-septembre-2017>. [Consulté le: 08-mai-2018].
- [2] « beh_06_2003.pdf ». .
- [3] « Hépatite A : pour l'éviter, faites-vous vacciner ! » [En ligne]. Disponible sur: <http://www.paca.ars.sante.fr/hepatite-pour-leviter-faites-vous-vacciner-0>. [Consulté le: 11-mai-2018].
- [4] J. A. Cuthbert, « Hepatitis A: Old and New », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 14, n° 1, p. 38- 58, janv. 2001.
- [5] S. M. Feinstone, A. Z. Kapikian, et R. H. Purceli, « Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness », *Science*, vol. 182, n° 4116, p. 1026- 1028, déc. 1973.
- [6] J. L. Melnick, « Properties and classification of hepatitis A virus », *Vaccine*, vol. 10 Suppl 1, p. S24-26, 1992.
- [7] « Hépatite A », *World Health Organization*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>. [Consulté le: 08-mai-2018].
- [8] « Update: Prevention of Hepatitis A After Exposure to Hepatitis A Virus and in International Travelers. Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5641a3.htm>. [Consulté le: 08-mai-2018].
- [9] C. Tortajada *et al.*, « Hepatitis a among men who have sex with men in Barcelona, 1989-2010: insufficient control and need for new approaches », *BMC Infect. Dis.*, vol. 12, p. 11, janv. 2012.
- [10] D. O'Donovan, R. P. Cooke, R. Joce, A. Eastbury, J. Waite, et K. Stene-Johansen, « An outbreak of hepatitis A amongst injecting drug users. », *Epidemiol. Infect.*, vol. 127, n° 3, p. 469- 473, déc. 2001.
- [11] S. M. Lemon, « Type A viral hepatitis. New developments in an old disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 313, n° 17, p. 1059- 1067, oct. 1985.
- [12] W. M. Lednar, S. M. Lemon, J. W. Kirkpatrick, R. R. Redfield, M. L. Fields, et P. W. Kelley, « Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infections in adults », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 122, n° 2, p. 226- 233, août 1985.
- [13] M. Dan et R. Yaniv, « Cholestatic hepatitis, cutaneous vasculitis, and vascular deposits of immunoglobulin M and complement associated with hepatitis A virus infection », *Am. J. Med.*, vol. 89, n° 1, p. 103- 104, juill. 1990.
- [14] Y. Ilan, M. Hillman, R. Oren, A. Zlotogorski, et D. Shouval, « Vasculitis and cryoglobulinemia associated with persisting cholestatic hepatitis A virus infection », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 85, n° 5, p. 586- 587, mai 1990.
- [15] R. D. Inman, M. Hodge, M. E. Johnston, J. Wright, et J. Heathcote, « Arthritis, vasculitis, and cryoglobulinemia associated with relapsing hepatitis A virus infection », *Ann. Intern. Med.*, vol. 105, n° 5, p. 700- 703, nov. 1986.
- [16] R. S. Koff, « Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection », *Vaccine*, vol. 10 Suppl 1, p. S15-17, 1992.

- [17] M. Richardson, D. Elliman, H. Maguire, J. Simpson, et A. Nicoll, « Evidence base of incubation periods, periods of infectiousness and exclusion policies for the control of communicable diseases in schools and preschools », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 20, n° 4, p. 380- 391, avr. 2001.
- [18] N. M. Kemmer et E. P. Miskovsky, « Hepatitis A », *Infect. Dis. Clin. North Am.*, vol. 14, n° 3, p. 605- 615, sept. 2000.
- [19] « calendrier_vaccinations_2018.pdf » .
- [20] « InVS > BEH > Sommaire des BEH 2003 ». [En ligne]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2003/index.html>. [Consulté le: 08-mai-2018].
- [21] Centers for Disease Control (CDC), « Pneumocystis pneumonia--Los Angeles », *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 30, n° 21, p. 250- 252, juin 1981.
- [22] L. Montagnier, « [The virus of human immunodeficiency] », *Rev. Prat.*, vol. 37, n° 42, p. 2553- 2558, oct. 1987.
- [23] A. E. Singh et B. Romanowski, « Syphilis: Review with Emphasis on Clinical, Epidemiologic, and Some Biologic Features », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 12, n° 2, p. 187- 209, janv. 1999.
- [24] « 1995 bithérapie - 1996 trithérapie COMMUNIQUÉ de PRESSE d' ACTIONS TRAITEMENTS ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.positifs.org/old/c/c-12.htm>. [Consulté le: 08-mai-2018].
- [25] « FDA approves first drug for reducing the risk of sexually acquired HIV infection News », *AIDSinfo*. [En ligne]. Disponible sur: <https://aidsinfo.nih.gov/news/1254/fda-approves-first-drug-for-reducing-the-risk-of-sexually-acquired-hiv-infection>. [Consulté le: 08-mai-2018].
- [26] « Truvada dans la prophylaxie Pré-exposition (PrEP) au VIH : fin de la Recommandation Temporaire d'Utilisation - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Truvada-dans-la-prophylaxie-Pre-exposition-PrEP-au-VIH-fin-de-la-Recommandation-Temporaire-d-Utilisation-Point-d-information>. [Consulté le: 08-mai-2018].
- [27] A. F. Luetkemeyer et D. L. Wyles, « CROI 2018: Highlights of Viral Hepatitis », *Top. Antivir. Med.*, vol. 26, n° 1, p. 30- 38, mai 2018.
- [28] A. Martin, A. Menard, P. Borentain, et P. Colson, « A foretold hepatitis A outbreak in France », *Liver Int.*, vol. 38, n° 5, p. 955- 956, mai 2018.
- [29] « Epidemiological update: hepatitis A outbreak in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men », *European Centre for Disease Prevention and Control*, 29-sept-2017. [En ligne]. Disponible sur: <http://ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-hepatitis-outbreak-eueea-mostly-affecting-men-who-have-sex-men>. [Consulté le: 08-mai-2018].
- [30] K. Beebejaun *et al.*, « Outbreak of hepatitis A associated with men who have sex with men (MSM), England, July 2016 to January 2017 », *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.*, vol. 22, n° 5, févr. 2017.
- [31] Y.-L. Lee *et al.*, « Less Severe but Prolonged Course of Acute Hepatitis A in HIV-positive Patients than HIV-negative Patients During an Outbreak: A Multicenter Observational Study », *Clin. Infect. Dis.*
- [32] T. Kirby et M. Thornber-Dunwell, « High-risk drug practices tighten grip on London gay scene », *The Lancet*, vol. 381, n° 9861, p. 101- 102, janv. 2013.
- [33] « STI diagnoses & rates in England by gender: 2005-2014 », *Pelvic Inflamm. Dis.*, p. 7, 2007.

- [34] J. Sewell *et al.*, « Changes in recreational drug use, drug use associated with chemsex, and HIV-related behaviours, among HIV-negative men who have sex with men in London and Brighton, 2013-2016 », *Sex. Transm. Infect.*, avr. 2018.
- [35] « La Prophylaxie Pré-Exposition (PrEP) | Observatoire du sida et des sexualités ». .
- [36] N. Kojima, D. J. Davey, et J. D. Klausner, « Pre-exposure prophylaxis for HIV infection and new sexually transmitted infections among men who have sex with men », *AIDS Lond. Engl.*, vol. 30, n° 14, p. 2251- 2252, sept. 2016.
- [37] A. Comelli, I. Izzo, S. Casari, A. Spinetti, A. Bergamasco, et F. Castelli, « Hepatitis A outbreak in men who have sex with men (MSM) in Brescia (Northern Italy), July 2016-July 2017 », p. 6.
- [38] V. Rivas *et al.*, « Hepatitis A outbreak since November 2016 affecting men who have sex with men (MSM) in Chile connected to the current outbreak in MSM in Europe, situation up to October 2017 », *Eurosurveillance*, vol. 23, n° 9, mars 2018.
- [39] C. Charre *et al.*, « Hepatitis A outbreak in HIV-infected MSM and in PrEP-using MSM despite a high level of immunity, Lyon, France, January to June 2017 », *Eurosurveillance*, vol. 22, n° 48, nov. 2017.
- [40] S. Lanini *et al.*, « A large ongoing outbreak of hepatitis A predominantly affecting young males in Lazio, Italy; August 2016 - March 2017 », *PLoS ONE*, vol. 12, n° 11, nov. 2017.
- [41] S. Rodríguez-Tajes *et al.*, « Hepatitis A outbreak in Barcelona among men who have sex with men (MSM), January-June 2017: A hospital perspective », *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver*, vol. 38, n° 4, p. 588- 593, avr. 2018.
- [42] Y. Gozlan *et al.*, « Ongoing hepatitis A among men who have sex with men (MSM) linked to outbreaks in Europe in Tel Aviv area, Israel, December 2016 – June 2017 », *Eurosurveillance*, vol. 22, n° 29, juill. 2017.
- [43] N.-Y. Chen, Z.-H. Liu, S.-S. Shie, T.-H. Chen, et T.-S. Wu, « Clinical characteristics of acute hepatitis A outbreak in Taiwan, 2015–2016: observations from a tertiary medical center », *BMC Infect. Dis.*, vol. 17, juin 2017.
- [44] G. S. Freidl *et al.*, « Hepatitis A outbreak among men who have sex with men (MSM) predominantly linked with the EuroPride, the Netherlands, July 2016 to February 2017 », *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.*, vol. 22, n° 8, févr. 2017.
- [45] D. Werber *et al.*, « Ongoing outbreaks of hepatitis A among men who have sex with men (MSM), Berlin, November 2016 to January 2017 – linked to other German cities and European countries », *Eurosurveillance*, vol. 22, n° 5, févr. 2017.
- [46] J. Latash *et al.*, « Notes from the Field: Increase in Reported Hepatitis A Infections Among Men Who Have Sex with Men — New York City, January–August 2017 », *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 66, n° 37, p. 999, sept. 2017.
- [47] « Pénurie des vaccins contre les hépatites A et B : les recommandations du HCSP », *VIDAL*. [En ligne]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/21006/penurie_des_vaccins_contre_les_hepatites_a_et_b_les_recommandations_du_hcsp/. [Consulté le: 09-mai-2018].
- [48] D. Zucman *et al.*, « How to Face the Outbreak of Viral Hepatitis A in Men Who Have Sex With Men in France Without Vaccines? », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 65, n° 6, p. 1053- 1054, sept. 2017.
- [49] P. Penot, M.-A. Colombier, S. Maylin, et J.-M. Molina, « Hepatitis A infections in men who have sex with men using HIV PrEP in Paris », *BMJ Case Rep.*, vol. 2018, janv. 2018.

- [50] R. Link-Gelles, M. G. Hofmeister, et N. P. Nelson, « Use of hepatitis A vaccine for post-exposure prophylaxis in individuals over 40 years of age: A systematic review of published studies and recommendations for vaccine use », *Vaccine*, vol. 36, n° 20, p. 2745- 2750, mai 2018.
- [51] K.-Y. Lin *et al.*, « Serologic Responses and Effectiveness of Hepatitis A Vaccination Among HIV-Positive Individuals During the Outbreak of Acute Hepatitis A », *Hepatology*, vol. 67, n° 1, p. 100-107, janv. 2018.
- [52] K.-Y. Lin *et al.*, « Hepatitis A virus infection and hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-positive patients: A review », *World J. Gastroenterol.*, vol. 23, n° 20, p. 3589- 3606, mai 2017.
- [53] « Knowledge, behaviors, and attitudes of HIV-infected men about syphilis », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 47, n° 7, p. 470- 476, nov. 2017.
- [54] « Epidémie d'hépatite A en France et en Europe - Point de situation au 13 novembre 2017 / Points d'actualité / Hépatite A / Hépatites virales / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil ». [En ligne]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatites-virales/Hepatite-A/Points-d-actualite/Epidemie-d-hepatite-A-en-France-et-en-Europe-Point-de-situation-au-13-novembre-2017>. [Consulté le: 02-mai-2018].

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Résumé :

Depuis 2016 se propage en Europe une épidémie d'hépatite A aiguë (VHAa) dans les pays à faible endémicité, touchant principalement les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH) séropositifs ou séronégatifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [1], ce malgré les recommandations vaccinales mises en place depuis 2003 [2]. En France et plus précisément en région PACA, l'Agence Régionale de la Santé (ARS) a donné l'alerte au deuxième trimestre 2017 face à une épidémie de VHAa à Nice, puis Toulon avec un taux d'incidence quatre fois supérieur à 2016 [3]. L'objet de mon travail a été dans un premier temps de décrire cette épidémie à Marseille sur l'ensemble des cas hospitalisés à l'APHM en 2017. Dans un second temps, de décrire la progression de cette dernière au sein d'un groupe à haut risque qui est celui des HSH-VIH suivi au sein de l'IHU Méditerranée Infection (cohorte de 2300 patients). Plusieurs questions se sont alors posées: Pourquoi cette épidémie? Particulièrement chez ces patients HSH-VIH? Comment l'arrêter? Nous avons essayé de répondre par des solutions, exposées ici comme le troisième temps de mon travail, qui sont le fruit d'un programme de vaccination contre le VHA en urgence associé à une étude des comportements sexuels et des connaissances sur les infections sexuellement transmises (IST) des patients HSH.

Mots clés : hépatite A / épidémie / HSH / information / prévention / vaccination