



**HAL**  
open science

## Hépatite E : suivi d'une Cohorte de 2012 à 2018

Claire Decoster

► **To cite this version:**

Claire Decoster. Hépatite E : suivi d'une Cohorte de 2012 à 2018. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02086733

**HAL Id: dumas-02086733**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02086733v1>**

Submitted on 1 Apr 2019

**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.

**Hépatite E : suivi d'une Cohorte de 2012 à 2018**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 23 Octobre 2018**

**Par Madame Claire DECOSTER**

**Née le 10 mai 1989 à Clamart (92)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de GASTRO-ENTÉROLOGIE ET HÉPATOLOGIE

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur BERNARD Jean-Paul</b>	<b>Président</b>
<b>Madame le Professeur BOTTA-FRIDLUND Danièle</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur GEROLAMI René</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Professeur MOAL Valérie</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur BORENTAIN Patrick</b>	<b>Directeur</b>



**Hépatite E : suivi d'une Cohorte de 2012 à 2018**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 23 Octobre 2018**

**Par Madame Claire DECOSTER**

**Née le 10 mai 1989 à Clamart (92)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de GASTRO-ENTÉROLOGIE ET HÉPATOLOGIE

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur BERNARD Jean-Paul</b>	<b>Président</b>
<b>Madame le Professeur BOTTA-FRIDLUND Danièle</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur GEROLAMI René</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Professeur MOAL Valérie</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur BORENTAIN Patrick</b>	<b>Directeur</b>

# 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<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- \* 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- \* 3<sup>ème</sup> 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 Filiatisation : 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
	ALDIGHIERI 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.)

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

A Monsieur le Professeur Jean-Paul BERNARD,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury ainsi que pour l'enseignement que vous m'avez apporté durant les deux semestres que j'ai passés dans votre service. J'espère être à la hauteur de la confiance que vous m'accordez en m'y accueillant prochainement.

A Monsieur le Professeur René GEROLAMI,

Merci de m'avoir confié ce travail et j'espère d'autres qui suivront. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de mes sincères remerciements.

A Madame le Professeur Danielle BOTTA,

Merci de m'avoir ouvert la porte de vos consultations, de votre disponibilité et de vos conseils durant mon internat. Je suis admirative de votre parcours et de ce que vous avez accompli.

A Madame le Professeur Valérie MOAL,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail en apportant votre expérience dans le domaine. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur de Docteur Patrick BORENTAIN,

Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Merci pour votre implication dans notre formation et pour votre aide précieuse dans la correction de ce travail.

A ceux qui m'ont donné envie de choisir cette spécialité (ou rattrapé au vol):

Au Professeur Pageaux, pour m'avoir transmis le virus de l'hépatologie, pour vos leçons d'éthique pendant la visite et votre bienveillance à mon égard.

Au Professeur Raoul, j'étais à un orteil de passer du côté sombre de la force et vous m'avez remis dans le droit chemin en me montrant la diversité de la gastro-entérologie et en me convaincant que je trouverai toujours un moyen de faire ce qui me plaît dans cette spécialité.

Au Docteur Bourlière, pour m'avoir accueilli lors vos consultations et ainsi montré une autre facette de l'hépatologie. Merci de m'avoir emmené dans votre valise, armé d'un appareil photo dans les congrès à travers l'Europe puis déposer dans les bras de l'équipe du CHB.

Aux trois Drôles de Dame du C.H.B., mes modèles, Audrey, Theresa, Eleonora. Ce fut un véritable privilège de passer six mois dans vos pattes à vous poser une question toutes les sept minutes et à vous observer vous occuper des patients. Merci de m'avoir prouvé jour après jour qu'on pouvait à la fois être un médecin passionné, une femme incroyable et une mère fabuleuse.

A toutes les équipes du CHU de Marseille qui m'ont accueilli et formé semestres après semestres. Merci aux Professeurs Laugier & Grandval pour avoir essuyé les pots cassés de mes débuts, au Professeur Seitz & Dahan pour m'avoir montré que pour être un bon médecin la rigueur était essentielle et au Professeur Grimaud : mes bases de MICI c'est grâce à vous ! Au Professeur Barthet pour m'avoir montré des images de foie lors de toutes vos écho-endoscopies, pour me remonter le moral quand je ne comprenais rien. Laurent et Isabelle je suis vraiment contente de travailler bientôt à vos côtés. Merci à Jean Phi, Julie, Alban, Cecilia, Jean Michel, Maxime, Charlène et Ilias pour votre disponibilité, votre patience et tous vos conseils. J'espère que je ferai aussi bien que vous avec mes futurs internes. Enfin merci à tou(te)s les infirmier(e)s et les aides-soignant(e)s, vous faites tourner les services et on vous fait tourner en bourrique mais à vos côtés j'ai appris à prendre le temps d'écouter les patients, le travail en équipe et à prescrire les bilans à l'heure !

La parenthèse Master II, même si c'était un peu compliqué, j'ai adoré cette année passée à vos côtés. Merci Marty, Marjo, Julie, Clément, Odile, Aurélie, Sylvie, Fred & Véro pour votre patience, vos explications, vos démonstrations de pipetage et Western Blot. Avec vous j'ai découvert un nouveau monde, Budapest et que les soirées ce n'est jamais fini au moment où on le croit !

Le CHB, merci au Professeur Samuel de m'avoir accueilli, je n'oublierai jamais que « l'hépatologie ce n'est pas que la cirrhose alcoolique ». Merci à maman Coco pour m'avoir adopté pendant six mois, pour tes câlins et les pains au chocolat du matin. Merci à toutes les infirmières du service sans oublier Gigi et l'équipe des coordinateurs de greffe pour votre disponibilité, vos sourires et votre aide quotidienne. Avec vous, cinq patients greffés à J3-J7 : « ça passe crème » !

L'UEMCO : le Chef, Erwan, Fabrice, Christian et Jean Phi et toutes les infirmières d'endo pour leur patience à toute épreuve. Grâce à vous « même pas peur » quand mon téléphone sonnera à 3h47 du matin pour aller faire une fibroscopie dans un bain de sang.

A tous mes co-internes, à vos côtés j'ai grandi un peu plus à chaque stage. Merci pour votre soutien dans les moments de déprime et de coups de gueule mais surtout pour les fous rires quotidiens. Jeje et Antoine, mes références. Manon, Edoardo et Momo les parisiens : vous avez largement contribué à ce que ces six mois soient les plus extraordinaires de mon internat malgré la neige et le froid polaire. A Maelle, Arthur, Nassim, Pauline, Wiwi, Solène, Anna, Mélanie, Férial, Pierrick, Margot,

Valentin et Jerem'. Guillaume merci d'avoir joué les grands frères pour ce premier semestre au 12<sup>ème</sup>. Mention spéciale à Moumou et Coline ! Coline « la maman de tous les internes », c'est une vraie bouffée d'oxygène de t'avoir eu à mes côtés ces dernières années. Anne on n'a cessé de se suivre pendant l'internat et je suis vraiment heureuse de commencer cette nouvelle aventure avec toi : on va s'organiser une nouvelle vie aux petits oignons.

Chloé pour m'avoir supporté pendant six mois et développé mon sens de l'écologie (et ce n'était pas gagné). Pour le composte c'est mort mais pour le reste j'essaierai promis !

**A ma famille et mes amis, vous donnez un sens à tout cela et sans vous, rien n'aurait été possible.**

*A mes parents, je vous dédie ce travail.*

Maman, tout ce chemin parcouru jusqu'à ce jour... Des tours du pâté de maison de la P1 aux promenades à la plage pendant l'écriture de cette thèse on en aura fait des kilomètres. Papa tu n'es pas en reste : entre les réveils aux aurores pendant un an pour être à l'heure devant l'amphi en P1 jusqu'aux nuits blanches avec moi lors du concours de l'ECN. Vous aurez tout donné pour que j'y arrive ! Merci pour votre présence indéfectible à mes côtés ou au bout du fil dès que j'en ai besoin, pour m'avoir donné le goût d'apprendre et l'envie de parcourir le monde. Je ne vous le dis jamais mais vous êtes des parents formidables.

Élise, juste quelques mots qui résument tout : « Je ne sais pas comment font les autres pour vivre sans toi. »

Mes grands-mères, sur vos traces j'écris un peu mon histoire. Mamie Mia Mia, féministe jusqu'au bout des ongles : tu seras indépendante, tu feras des études et un métier qui te plaît et Grand'Ma qui veut toujours que tout le monde se sente bien. Aujourd'hui je crois que j'ai réussi à combiner un peu de toutes les deux et j'en suis fière. Comme un écho, vous m'avez fait toutes les deux la même réflexion il y a maintenant plusieurs années : «il faut que je tienne jusqu'à ta thèse», mais j'espère que vous serez encore à mes côtés pour plein d'autres jolis moments ou simplement pour qu'on passe du temps ensemble à Paris ou ailleurs.

Papi, en écrivant ces mots je pense à toi, tu aurais été tellement heureux d'être avec nous ce jour.

A mes futures copines de « courses en fauteuil roulant et de duels à coup de canne » :

\* Emma et Fiona, mes poupettes de l'internat. Des soirées 2000 kcal à la recherche du Toucan au fin fond du Costa Rica en passant par les soldes à Londres et l'aller-retour à Arcachon en un WE parce que c'est là-bas qu'il faisait beau ! On en aura partagé des choses... Et tout ce temps à rêver ensemble de ce qu'on ferait dans une autre vie ... je voulais vous dire que grâce à vous je suis déjà vraiment heureuse de vivre celle-là !

\* Louise, merci d'avoir été à mes côtes tout au long de l'externat. On avait trouvé un bel équilibre et si j'ai pu aller monter des « colo » et ponctionner des patients cirrhotiques à Marseille c'est grâce à toi. On est parti chacune à un bout de la France (mais sous la ligne Bordeaux-Lyon : c'est ça qui comptait à l'époque !) mais maintenant que tout ça c'est fini, ce que j'aime vous retrouver avec

Pierrot et toute l'équipe pour des WE sportifs (pour moi !) ou le nouvel an avec nos déguisements aux thèmes improbables ...

\* Stéphanie, j'avais entendu parler de toi bien avant de te rencontrer (« mais tu sais la nièce de Carmen, elle est aussi en médecine, tu ne l'as pas vu ? » ... Et non dans l'amphi de P1 au milieu des 2500 têtes je ne t'avais pas vu ;-). Mais depuis on s'est bien rattrapé et notre voyage à Cuba reste un de mes meilleurs souvenirs ! Je croise les doigts pour qu'on ait (enfin) le temps pour nos randos, les bricolages du dimanche et notre repas d'anniversaire...

\* Victoire, car le x est en abscisse et le y en ordonnée, (c'est le vertical « je te le note on sait jamais tu me kiff hein») oui je te kiff ! Pour ce M2 où tu ne m'as jamais lâché, pour m'avoir fait aimer les statistiques, Excel et Power Point à la fois mais surtout maintenant pour tout le reste : les petits dej' de Mamie sur le Prado, les projets couture qu'une vie ne suffiront pas à accomplir, les plateaux d'huîtres à Bouzigues, les documentaires Arte sur Ryan Gosling... est-ce que tu restes si je te paie à coup de mojitos ?

Ben, merci pour « la traduction » de la thèse, pour ta patience avec moi et tous les moments de bonheur que tu m'as offert.

Puis à Margaux depuis l'école primaire, Sarah du collège, Harmo, Julie, Alexia le lycée et la P1 qui est finalement restée un super souvenir puisque j'étais avec vous à rigoler la moitié de la journée. Linnéa, Iléana, Chloe, Anne-Sophie, Charlotte et Samia qui m'ont suivi tout au long de l'externat même jusqu'en Inde et à Mayotte. Et « le super résultat du WEI » avec vous le début de l'internat aura été tellement plus doux.

Une pensée pour tata Maryse, jusqu'en 6<sup>ème</sup> je voulais être nounou pour faire comme toi ... et puis d'un coup médecine ! Si j'en suis là aujourd'hui c'est aussi grâce à toi.

Et tous les autres que je ne cite pas qui ont traversé ma vie ou s'y sont confortablement installés et qui se reconnaîtront. J'ai de la chance de vous avoir.

# Table des matières

<b>Introduction</b> .....	<b>2</b>
<b>Matériel et Méthode</b> .....	<b>4</b>
Design de l'étude .....	3
Données épidémiologiques .....	4
Paramètres Biologiques.....	4
Tests virologiques .....	4
Sérologies virales.....	4
ARN viral par PCR .....	4
Génotype viral .....	5
Analyses statistiques .....	5
<b>Résultats</b> .....	<b>6</b>
Virémie et Sérologie .....	6
Présentation de la maladie.....	6
Traitement par ribavirine .....	7
Suivi et devenir des patients .....	8
Comparaison des patients immunodéprimés et immunocompétents .....	8
VHE et hépatopathie .....	9
<b>Discussion</b> .....	<b>10</b>
Virémie et diagnostic.....	10
Données démographiques .....	11
VHE et immunodépression.....	12
VHE et hépatopathie .....	13
Traitement par ribavirine .....	14
<b>Conclusion</b> .....	<b>16</b>
<b>Références Bibliographiques</b> .....	<b>17</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>23</b>
Figure 1. Evolution du nombre d'infections par an et par saisons.....	23
Tableau 1. Caractéristiques de la population au moment du diagnostic de l'hépatite E. ....	24
Figure 2. « Questionnaire Hépatite E » remis aux médecins pour préciser le mode de contamination de l'infection par le VHE. ....	25
Figure 3. Comparaison des valeurs biologiques au moment du diagnostic (taux d'ASAT, ALAT, PAL, GGT, Bilirubine totale) entre les patients immunocompétents et les patients immunodéprimés. .	27
Figure 4. Délai avant guérison selon le statut immunitaire du patient.....	28

## Introduction

L'hépatite E (VHE) est causée par un virus à ARN simple brin, découvert il y a moins de quarante ans(1). Peu connu, il est pourtant responsable du plus grand nombre d'hépatites virales aiguës dans le monde et en Europe (2) (3).

Le VHE est un virus non couvert appartenant à la famille des *Hepeviridae*. Il existe neuf génotypes au total dont quatre sont responsables d'infections chez l'Homme. Les virus de génotypes 1 et 2 sont présents uniquement chez l'Homme. Tandis que les génotypes 3 et 4 sont responsables d'infections à la fois chez l'Homme et chez l'animal. Il existe une répartition géographique ainsi que des modes de transmissions spécifiques de ces différents génotypes (4).

Dans les pays en voie de développement, des virus de génotype 1 (et 2) sont transmis par voie oro-fécale via de l'eau contaminée principalement lors d'épidémies. On estime à vingt millions le nombre d'infections annuelles avec 3,3 millions de cas symptomatiques et 44 000 décès en 2015 (OMS 2017).

Cette infection a longtemps été décrite comme limitée aux pays en voie de développement et traitée comme une pathologie du voyageur en Europe. Ce modèle a définitivement été revisité depuis une quinzaine d'années avec un nombre croissant de publications décrivant des cas autochtones et démontrant que cette pathologie était endémique dans certaines régions dites « développées » avec deux millions d'infections autochtones par an en Europe (3). Dans ces régions, des virus de génotypes 3 (et 4) sont responsables d'infections sporadiques, de type zoonose, liées à la consommation de viande de porc, sanglier, lapin, chevreuil et cerf insuffisamment cuite (5) (6) (7). D'autres voies de transmissions, liées aux soins, et plus marginales ont été décrites : les transfusions sanguines (8), les dons d'organes (9) et les échanges plasmatiques (10).

En Europe, la séroprévalence des immunoglobulines G (IgG) anti-VHE est difficilement évaluable et varie entre 0.6% et 52.5% selon les publications (11) (12) (13) (14). Cette grande hétérogénéité s'explique par des outils de dépistage sérologique de performance variable (15) et par une grande différence de prévalence selon les zones géographiques et les cohortes étudiées (11). La prévalence de l'ARN viral, estimée à partir de donneurs de sang asymptomatiques varie de 1/2848 donneurs au Royaume Unis (16) jusqu'à 1/600 aux Pays-Bas (17).

En France, la séroprévalence des IgG anti-VHE varie de 8% en Haute Loire à 86,4% en Ariège (12) et on estime que le virus est responsable de 68 000 nouvelles infections par an, dont 546 hospitalisations et 20 décès (18).

Après une phase d'incubation de deux à neuf semaines, l'infection reste asymptomatique chez soixante-dix pourcents des patients et la virémie est courte (2). Si des symptômes se manifestent, ils sont aspécifiques (ictère, fièvre, asthénie) et durent environ une semaine. Les paramètres biologiques reviennent à la normale dans les trois mois sans rebond.

Il y a cependant trois groupes de patients sur lesquels le virus a des effets notables. Tout d'abord, les femmes enceintes infectées par le virus de génotype 1 avec un taux de décès de 20 à 30% après une infection aiguë (2). L'autre groupe comprend des patients présentant une hépatopathie chronique et qui présente un risque de développement d'une ACLF (*Acute on Chronic Liver Failure*) dans 30% des cas. Ces patients présentant une ACLF liée au VHE sont à haut risque de décès (jusqu'à 70% des patients) ou de transplantation hépatique (19) (20). Enfin 60% des patients immunodéprimés et contaminés par le VHE développent une hépatite chronique avec un risque accéléré de cirrhose (21).

Des atteintes extra-hépatiques ont été décrites comme associées au virus de l'hépatite E sans qu'un lien de causalité n'ait pu être établi (22) (23). Celles qui ont été le plus décrites sont les atteintes neurologiques (24) (25) (26). Cependant, le champ des organes touchés par le virus de l'hépatite E est vaste avec des atteintes néphrologiques (27), hématologiques (28) et pancréatiques (29). Ces atteintes extra-hépatiques peuvent toucher les patients quel que soit leur statut immunitaire.

Suite à de nombreux « *cases-reports* » ainsi que par plusieurs séries de patients (30) (31), un traitement anti-viral par ribavirine est maintenant proposé dans les cas d'infection sévère ou chez les patients immunodéprimés. Cela semble efficace sur les atteintes hépatiques avec une guérison chez 78% des patients traités (30) mais aussi sur certains cas d'atteintes extra-hépatiques (32).

L'objectif de notre étude est de mieux définir les caractéristiques de l'infection par VHE dans une région de forte endémie comme Marseille et sa périphérie. Dans ce but, nous avons décrit tous les cas d'infections par ce virus depuis août 2012 et prouvés par PCR au sein de notre institution.

## Matériel et Méthode

### Design de l'étude

Tous les patients ayant eu une infection virale E diagnostiquée par PCR, entre Août 2012 et Avril 2018 dans le laboratoire de virologie de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille ont été inclus dans l'étude.

### Données épidémiologiques

Les données épidémiologiques ont été collectées à partir des dossiers informatisés des patients (Logiciel Axigate). Les critères cliniques comme l'âge, le genre, le mode de contamination, la symptomatologie initiale et le terrain du patient (maladie chronique du foie et immunodépression) ont été renseignés. Le mode de contamination a été précisé grâce à un questionnaire envoyé au médecin ayant suivi le patient (**Figure 2**). Ont été aussi recueillies, l'administration d'un traitement antiviral par ribavirine, sa durée ainsi que son efficacité. Enfin, nous avons analysé des données temporelles: délai avant la première PCR de contrôle et délai avant guérison de la maladie. Une infection était considérée comme chronique si le délai entre la première PCR de diagnostic et la première PCR de contrôle négative était supérieur à six mois.

### Paramètres Biologiques

Lorsque les tests hépatiques (taux d'aspartate aminotransférase [ASAT], d'alanine aminotransférase [ALAT], de phosphatase alcaline [PAL], de gamma-glutamyl-transférase [GGT], de bilirubine totale et taux de prothrombine [TP]) étaient analysés sur le site, ces données ont été collectées.

### Tests virologiques

#### Sérologies virales

Le dépistage sérologique des anticorps anti-VHE de type IgG et IgM a été réalisé par une technique ELISA (*Enzyme linked immunosorbent assay*). Durant l'étude, trois tests immuno-enzymatiques ont été utilisés.

Du 28 Aout 2012 au 27 Janvier 2013, nous avons utilisé les tests immuno-enzymatiques Adaltis (EIAgen; Adaltis, Casalecchio di Reno, Italie). Puis du 28 Janvier 2013 au 17 Janvier 2017, soit la majorité du temps de notre étude, ce test a été remplacé par les tests Wantai MEIA (Wantai Biologic Pharmacy Enterprise, Beijing, République populaire de Chine). Enfin, à partir du 18 Janvier 2017, des tests MP-Biomedicals (formerly Genelabs Diagnostics, Singapore) ont été utilisés.

Les tests ont été effectués selon les instructions des fabricants. Pour chaque test immuno-enzymatique, un ratio signal de densité optique/signal seuil (SCR) est établi. Le résultat est négatif

pour un SCR inférieur à 0,9, borderline pour un ratio entre 0,9 et 1,1 et positif pour un rapport supérieur à 1,1.

### **ARN viral par PCR**

Les ARN VHE ont été recherchés dans le sérum des patients, quel que soit le résultat des tests sérologiques, dès que le médecin suspectait que les symptômes du patient ou les perturbations du bilan hépatique pouvaient être liés au VHE. L'extraction des acides nucléiques totaux a été faite en utilisant le kit d'extraction EZ1Virus Mini Kit v2.0 sur le BioRobot EZ1 workstation (Qiagen, Courtaboeuf, France), en suivant les recommandations du fabricant.

L'ARN viral VHE est détecté par la technique de PCR en temps réel mise au point dans notre laboratoire. Le protocole utilisé cible la région 5' du cadre de lecture ouvert 2 (ORF2) du génome viral codant pour la transcriptase inverse. La PCR est réalisée en utilisant le kit SuperScript III Platinum One-Step Quantitative RT-PCR (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA) sur le thermocycleur Mx3000P (Stratagene, La Jolla, CA). Les amorces « sens » et « antisens » suivantes ont été utilisées :

HevMrsFwd	5'-AATTRATTTTCGTCGGCYGG-3'
HevMrsRev	5'-ACWGTCTGGCTCGCCATTG-3'

La sonde de type TaqMan HevMrsFam a été utilisée (5'-FAMACTCYGCCCCSGTYGTCTCA-TAMRA-3'). Les produits de PCR sont purifiés sur des plaques de Sephadex G-50 Superfine (référence MAHVN4550, Millipore, Molsheim, France) puis séquencés en utilisant des amorces internes et le kit Big-Dye Terminator cycle sequencing v1.1 sur le séquenceur ABI prism 3130 genetic analyser (Applied Biosystems, Branchburg, NJ). La taille des amplicons ainsi obtenues est de 347 nucléotides (nt).

### **Génotype viral**

Les génotypes ont été déterminés par reconstructions phylogénétiques via le logiciel Mega v6 (<http://www.megasoftware.net/>) à l'aide non seulement des séquences de référence publiées (33) mais encore de celles obtenues dans notre laboratoire du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Marseille (France) et à celles sélectionnées depuis GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>). La comparaison entre les séquences a été obtenue par analyse à partir du logiciel BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>).

### **Analyses statistiques**

Les variables continues sont exprimées en médiane et en étendue [min-max], alors que les variables catégorielles sont exprimées en pourcentage et en nombre de patients. Des tests paramétriques et non paramétriques ont été effectués lorsque cela était approprié. Le test U de Mann Whitney a été

utilisé pour les variables continues et le test de Khi<sup>2</sup> ou le test de Fisher pour les variables catégorielles. Les données de survie ont été analysées avec le test du log-rank de Cox-Mantel. Le délai avant négativation de l'ARN viral a été estimé en utilisant la méthode de Kaplan-Meier, le modèle de Cox a été utilisé pour estimer le Hazard Ratio qui indique l'effet de l'immunosuppression sur le délai de guérison. Tous les tests étaient de nature bilatérale et une valeur  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été faites en utilisant le logiciel GraphPad Prism (version 5.00 pour Windows, GraphPad Software, San Diego California USA).

## Résultats

Cent-cinq patients ont eu un diagnostic d'infection par le virus de l'hépatite E porté par PCR VHE dans notre institution, entre août 2012 et avril 2018. On note une stabilité de ce type d'infection variant de quatorze à vingt-et-un nouveaux cas par an. Nous n'avons pas noté de variation saisonnière particulière (**Figure 1**). De juin 2013 à décembre 2018, il y a eu 26 249 demandes de sérologies VHE et 3094 demandes de PCR VHE. La moyenne d'âge des patients est de 55 [19-85] ans. Soixante-dix-neuf hommes avec une médiane d'âge 55 [19-85] ans et 26 femmes de médiane d'âge 54 [21-79] ans ont été inclus, soit un sex-ratio de 3 pour 1 (**Tableau 1**).

### Virémie et Sérologie

Le dosage des ARN VHE a été fait dans la totalité des cas à partir du plasma des patients (aucun dosage n'a été pratiqué à partir de selles). La charge virale des patients était disponible pour quatre-vingt-seize patients (91,4%) et le nombre médian de copies par millilitre était de 720 400 [205 – 9 870.10<sup>7</sup>].

Le génotype viral a pu être déterminé pour quatre-vingt-huit patients (93,3%). Dans 96,6% (n=85/88) le virus était de génotype 3. Dans les autres cas le génotype était 1 et 4 pour 1,1% (n=1/88) et 2,3% (n=2/88) des patients respectivement.

Le sérotype a été obtenu chez quatre-vingt-cinq patients (80,9% du nombre total). La majorité soit 84,7% (n=72/85), étaient séropositifs pour les IgG et les IgM anti-VHE. Un seul patient était séropositif pour les IgG anti-VHE seuls, dix étaient séropositifs pour les IgM anti-VHE uniquement. Deux patients étaient séronégatifs au moment du diagnostic. Un patient était sous chimiothérapie pour une tumeur solide et l'autre n'avait pas d'antécédent spécifique. Chez ces patients les IgM anti-VHE ont été détectées dans le sérum après 1 mois et 1,5 mois de suivi respectivement.

## **Présentation de la maladie**

Le mode de contamination a été colligé par les médecins et retranscrit dans le dossier pour 42 patients, soit 40%. Un questionnaire était utilisé pour l'enquête étiologique (**Figure 2**). On note que pour 76,2% (n=32/42) d'entre eux il était retrouvé une consommation de figatelli (saucisse de foie de porc d'origine corse) ou de la viande de sanglier/porc. Parmi eux, deux patients étaient eux-mêmes chasseurs. Dans le groupe de patients ayant consommé du figatelli, un patient avait aussi consommé des coquillages. Chez deux patients il y avait une notion de voyage récent : un en Asie et un en Amérique du Sud. Ces deux patients étaient porteurs d'un virus de génotype 3. Pour les huit autres patients il était mentionné qu'aucune cause de contamination n'avait été répertoriée.

Le symptôme le plus fréquent était l'ictère (n=20), cependant la plupart des patients étaient asymptomatique au moment de la découverte de l'infection. Les autres modes de présentation clinique étaient : asthénie (n=3), syndrome pseudo-grippal (n=3), signes neurologiques [paresthésies des quatre membres (n=1), méningo-radiculopathie (n=1)], rash cutané (n=2) et malaise (n=2). Un patient a présenté une décompensation œdémato-ascitique.

Sur le plan biologique, quarante-six patients avaient un taux de bilirubine normale (i.e. < 20 $\mu$ mol/L) et le taux médian était de 15,8 [4,3-647]  $\mu$ mol/L. Les valeurs médianes d'ASAT, ALAT, PAL, GGT étaient respectivement de 123 [18-2744] UI/mL, 235 [29-3168] UI/mL, 138 [48-5209] UI/mL, 196 [24-1388] UI/mL. Au moment du diagnostic : un seul patient avait un TP < 50% et aucun un TP < 20% (en dehors des cinq patients de la cohorte traités par anti vitamine K).

## **Traitement par ribavirine**

Concernant le traitement de l'infection virale, vingt-neuf patients ont été traités par ribavirine : vingt-trois patients étaient immunodéprimés, quatre présentaient une hépatopathie sous-jacente, un patient présentait une méningo-radiculopathie (en complément d'un traitement par injection d'immunoglobines intra-veineuses) et un patient sans antécédent spécifique présentant une hépatite aiguë non grave mais avec cytolyse marquée (ALAT 74N, ASAT 51N, bilirubine totale 143  $\mu$ mol/L et TP 89%). La dose habituelle de traitement reçue était de 800 mg/jour [400-800] pendant une durée médiane de deux mois [0,5-3,5]. Pour la moitié des patients le traitement avait débuté vingt jours [2-366] après la PCR VHE ayant permis le diagnostic.

Le taux de guérison après premier traitement était de 79,3% (n=23/29) et seulement six patients ont présenté une rechute. Un seul patient ayant présenté une rechute n'était pas immunodéprimé. Il a eu une biopsie par ponction hépatique qui retrouve une hépatite chronique virale de grade d'activité A1 et de stade de fibrose F4 avec une stéatose de 30%. Après exploration par les médecins

internistes de l'institution il a été retrouvé chez ce patient une lymphopénie portant sur les lymphocytes T CD4 naïfs et sur les lymphocytes B mémoires sans aucune manifestation clinique jusqu'au diagnostic de l'infection virale E chronique.

Après un nouveau traitement par ribavirine, quatre patients ont présenté une guérison et les deux autres des rechutes multiples (un patient transplanté rénal et l'autre pulmonaire).

Le principal effet secondaire décrit sous ribavirine était une anémie (n=7/29) ayant nécessité un support par érythropoïétine (EPO) pour quatre patients et une transfusion chez un patient. Cet effet secondaire a entraîné un arrêt précoce du traitement chez cinq patients. Parmi ces cinq patients, quatre ont rechuté. Lors de la reprise du traitement on observe que pour deux patients un monitoring de la dose de ribavirine par dosage pharmacologique a été demandé afin d'adapter au mieux la posologie.

### **Suivi et devenir des patients**

Un patient est décédé des suites de l'infection virale E : il a présenté une ACLF dans un contexte de cirrhose alcoolique.

Cinquante-neuf pourcents (n=62/105) des patients ont eu au moins une PCR VHE afin de suivre l'évolution de l'infection. Le délai médian avant la première PCR de contrôle était de 35,5 [2-1494] jours.

### **Comparaison des patients immunodéprimés et immunocompétents**

47,6% (n=50/105) des patients de la cohorte étaient considérés comme immunodéprimés.

Vingt-neuf patients avaient été transplantés d'un ou plusieurs organes solides : seize patients transplantés rénal (dont un rein-pancréas), trois patients transplantés hépatique (dont un foie-rein), cinq patients avaient reçu une greffe pulmonaire et cinq une transplantation cardiaque. Le diagnostic de l'infection virale E était fait après une durée médiane de 8 [1-22] ans après la greffe. Vingt-deux patients recevaient du tacrolimus, dix-neuf du mycophenolate, dix-neuf des corticoïdes, cinq patients de la ciclosporine, trois un inhibiteur de mTOR et quatre de l'azathioprine.

Six patients présentaient une infection par le VIH dont un seulement avait un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup> au moment du diagnostic.

Six patients recevaient une immunothérapie pour des maladies inflammatoires chroniques. Dans le cadre du traitement de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante, un patient recevait de l'infliximab, un du méthotrexate et deux patients un traitement combiné. Un patient présentant une rectocolite hémorragique prenait quotidiennement de l'azathioprine. Enfin au moment du diagnostic une patiente recevant du mitoxantrone pour une sclérose en plaques était

sous corticothérapie à fortes doses pour une neuropathie optique rétrobulbaire (NORB).

Six patients recevaient un traitement par chimiothérapie : trois pour un cancer solide et trois pour une maladie hématologique de type lymphome (un patient avait terminé son traitement depuis 2004 mais présentait encore des signes d'immunodépression). Deux patients étaient suivis pour leucémie myéloïde chronique. Enfin, un patient était traité par dialyse péritonéale pour insuffisance rénale chronique.

En comparant les patients immunodéprimés avec les autres patients en terme de virémie on constate qu'elle est plus importante dans le groupe des patients immunodéprimés ( $1\ 082.10^3$  vs.  $3\ 784.10^3$  copie/mL ;  $p=0,0029$ ). Il n'y a pas de différence significative en terme de génotype et de séropositivité entre les deux groupes ( $p=0,61$  et  $p=0,7$  respectivement) (**Tableau 1**).

Sur le plan de la présentation de la maladie au moment du diagnostic on observe que les patients immunodéprimés présentaient des taux de transaminases de bilirubine totale et de GGT médian inférieurs. Seuls deux patients avaient un bilan hépatique normal au moment du diagnostic. Il n'y avait pas de différence en termes de symptômes, taux de bilirubine totale, PAL et TP (**Figure 3**).

En ce qui concerne le suivi de la virémie dans le groupe de patients immunodéprimés, on note que parmi les quarante-trois patients n'ayant pas eu de PCR de suivi, six étaient immunodéprimés. Trois patients immunodéprimés ayant eu au moins une PCR VHE de contrôle ont une virémie positive sur le dernier contrôle. Le délai médian avant guérison était de 37 [3-511] jours pour les patients immunocompétents et de 74 [3-1494] jours pour les patients immunodéprimés (HR=0,42 ; IC95% 0,21-0,85 ;  $p=0,016$ ) (**Figure 4**).

Parmi les 44 patients immunodéprimés ayant eu un suivi par PCR VHE, 36,3 % ( $n=16/44$ ) des patients montraient une virémie positive plus de six mois après le diagnostic initial. Parmi eux, un patient, transplanté rénal, était de génotype 4. Tous les autres patients étaient porteurs d'un virus de génotype 3.

Si on compare les patients immunodéprimés ayant présenté une hépatite chronique avec ceux ayant présenté une guérison en moins de six mois, on ne retrouve pas de différence en terme de caractéristiques clinique, biologique et de nombre de patients ayant reçu un traitement par ribavirine (**Tableau 2**). On peut noter qu'aucun patient sous immunothérapie ne se trouve dans le groupe des patients à infection chronique. Chez les patients présentant une hépatite chronique, le délai médian avant instauration d'un traitement par ribavirine était de 252 [3-366] jours et celui avant guérison de 360 [195-1494] jours.

## **VHE et hépatopathie**

Un peu moins de 9% (n=9/105) des patients avait une cirrhose au moment du diagnostic de l'infection par le VHE. Quatre patients présentaient une cirrhose secondaire à une maladie alcoolique, trois d'étiologie inconnue et pour deux patients la cause de la cirrhose était l'hépatite E. Le premier patient a été discuté plus haut (cf. *Traitement par Ribavirine*) et présente la particularité d'avoir une infection chronique sans antécédent d'immunodépression. Le second patient, âgé de 65 ans, avait un antécédent de lymphome non hodgkinien dont le traitement est terminé depuis 2004 mais qui a présenté des signes d'immunodépression marquée (toxoplasmose cérébrale et tuberculose ganglionnaire) dans les suites de la chimiothérapie et a développé un carcinome hépatocellulaire sur la cirrhose virale E. Chez ce patient, qui présentait une cytolyse chronique depuis 2007 non explorée, une clairance virale a été obtenue après trois mois de traitement par ribavirine en 2016. Trois patients ont présenté une ACLF : un patient est décédé, un autre a été transplanté et le troisième a récupéré après un traitement par ribavirine. Sept patients sur ces neuf patients cirrhotiques ont reçu un traitement par ribavirine.

## **Discussion**

Cette étude décrit une large cohorte de patients infectés par le VHE, documentés par PCR, dans une zone de forte endémie. En effet il a été montré que la séroprévalence des IgM et IgG anti-VHE chez les donneurs de sang est de 3,5% et 80% respectivement dans la région des Bouches du Rhône (12).

### **Virémie et diagnostic**

Dans notre étude, nous avons recueilli 105 cas d'hépatite E, sur la période d'août 2012 à avril 2018, diagnostiqués uniquement par la présence d'ARN spécifique du VHE dans le sérum.

C'est un des biais de l'étude car la durée de la virémie, pour les formes aiguës, est estimée à moins de quatre semaines (2) alors que la période d'incubation du virus E peut durer jusqu'à six semaines (34). L'ARN VHE peut donc être indétectable au moment de l'apparition des symptômes et de la réalisation du test PCR. Il a par ailleurs été décrit que les IgM anti-VHE se positivent dans les deux premières semaines post infection (35) et persistent trois mois après le début de la maladie dans 50% des cas, et parfois jusqu'à cinq mois (36). La probabilité de porter le diagnostic d'hépatite E aiguë en utilisant uniquement la PCR est donc moins forte qu'en utilisant la sérologie de type IgM anti-VHE.

Le diagnostic sérologique du VHE présente des limites avec un risque de faux négatifs plus particulièrement pour les patients immunodéprimés chez qui on peut observer un délai de quatre mois avant la détection des anticorps (37) ou une absence de détection d'anticorps (38) (21). C'est le

cas dans notre étude avec deux patients séronégatifs au moment du diagnostic, qui ont présenté des anticorps après 1 et 1,5 mois de suivi. Les faux négatifs peuvent aussi être liés au niveau de la sensibilité du test ELISA: 85 % pour le dispositif Wantai vs. 87,5% pour les tests Alaltis (39). Un second problème, plus marginal, est celui des faux positifs donc du diagnostic différentiel avec des virus hépatotropes comme le cytomégalovirus (CMV) et l'Epstein Barr-virus (EBV). En effet une stimulation polyclonale des lymphocytes B par l'EBV ou une réactivité croisée des anticorps anti-EBV et CMV entraînent une positivité des IgM anti-VHE lors des tests (40) (41). Dans notre institution, en 2017, 117 sérologies VHE IgM positives ont été retrouvées, contre seulement 21 infections prouvées par PCR. Un diagnostic moléculaire a donc été possible uniquement pour 17,9% des patients. Vingt patients sur 21 avaient une sérologie de type IgM positive, soit un faux négatif. La même année, nous avons noté un patient transplanté pour ACLF suite à une hépatite E aiguë diagnostiquée grâce à une sérologie de type IgM et IgG anti-VHE positives alors que l'ARN VHE était négatif (42).

De même, en 2015, Blasco-Perrin et collaborateurs diagnostiquent une hépatite E aiguë comme cause d'ACLF chez 11/343 patients de leur étude. Tous les patients possédaient des IgM anti-VHE positives mais seulement 4/11 patients avaient une virémie positive au moment du diagnostic. Les auteurs concluent que le diagnostic devrait être fait à partir de la sérologie et/ou de la virémie car dans les cas de décompensation d'hépatite chronique celui-ci peut être fait plusieurs semaines après la décompensation au moment où la virémie est devenue négative (43).

### **Données démographiques**

Dans notre institution, on note que les infections diagnostiquées concernent trois fois plus les hommes que les femmes. Dans le même temps, la séroprévalence serait identique dans les deux sexes (11) ce qui pourrait signifier que l'exposition au VHE n'est pas liée au sexe. On peut donc supposer que les hommes ont une sensibilité accrue au virus et montrent plus de signes clinico-biologiques de l'infection du fait de facteurs liés à l'hôte. Par exemple une consommation d'alcool ou un taux de NAFLD (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*) plus élevé entraînent des lésions hépatiques et pourraient sensibiliser le foie à la réaction immunitaire provoquée par l'infection(44). D'autres facteurs, comme des facteurs hormonaux ou génétiques pourraient aussi influencer cette différence de genre.

Lorsque le mode de contamination a pu être renseigné, il est lié à une consommation de viande de porc pour 76,2% des patients et nous n'avons retrouvé aucun cas de transmission via transfusion ou post greffe. Cependant de nombreux cas restent inexplicables (n=63/105). D'une part, du fait d'une absence de recherche ou d'un non report de cette donnée dans les dossiers du patient. Ceci est un des principaux biais des études rétrospectives. D'autre part, probablement que pour de nombreux cas aucune cause de contamination n'a été retrouvée. C'est le cas dans de nombreuses études et

cela montre notre limite dans la compréhension des voies de transmission du VHE et probablement une contamination environnementale qui pourrait jouer un rôle. En effet, des pistes ont été évoquées avec la présence de VHE dans les eaux d'irrigation et d'épandage sur cultures qui pourraient contaminer les fruits, les légumes (45) et les coquillages (46). Le cas d'un patient a été décrit en 2008 avec un génotype viral identique à celui qui se trouvait dans les eaux stagnantes autour de son domicile (47). Il a aussi été montré qu'une consommation d'eau en bouteille protègerait de l'infection (12).

Moins de 2% des patients de notre cohorte présentaient des signes neurologiques tandis que la prévalence de ce type de symptômes chez les patients atteints de VHE varie de 5,5 à 16,5% selon les études (21) (25). Récemment, Dalton et collaborateurs ont montré qu'au sein d'une cohorte de 400 patients qui présentaient des signes neurologiques, 3,2% présentaient une infection par le VHE (48). Il se pourrait que les neurologues et les médecins consultés par des patients présentant des signes neurologiques soient encore peu informés du lien que ces symptômes peuvent avoir avec le virus de l'hépatite E. Nous pouvons aussi constater que notre cohorte est composée pratiquement à 50% de patients immunodéprimés, groupe de patients où la prévalence des troubles neurologiques semblerait moins fréquente (49).

### **VHE et immunodépression**

Cinquante patients sur les cent-cinq sont immunodéprimés ce qui constitue une proportion plus importante que dans les autres études similaires où ce groupe de patients représente de 3 à 31,5% du nombre total de patients (50) (25). Nous pouvons proposer plusieurs explications à cela. Tout d'abord par la présence d'équipes sensibilisées à ce type de complications post greffe du fait de la forte prévalence régionale et des publications auxquelles elles ont participé (51) (52) (53). Ensuite, comme nous l'avons développé précédemment un diagnostic d'hépatite porté uniquement à partir des tests PCR. Il y a en effet un biais de recrutement avec une surreprésentation de patients présentant une immunodépression et une hépatite chronique chez qui la virémie est prolongée avec une durée médiane avant négativation de la PCR multipliée par deux (37 vs. 74 jours chez les patients immunodéprimés).

Dix-huit pourcents (n=9/50) des patients immunodéprimés de la série n'ont pas eu de suivi complet puisque six patients n'ont pas eu de PCR VHE de contrôle de guérison et trois patients ont eu un dernier contrôle de virémie positif (dont deux avec une virémie croissante). Ceci soulève le problème du suivi chez ces patients à risque d'évolution vers une cirrhose dans 15% des cas avec comme conséquence un risque de transplantation hépatique (9) et de carcinome hépatocellulaire (54) (55). Une proposition de dépistage annuel systématique -quel que soit le bilan hépatique- pourrait être

faite puisque le risque de développement rapide de fibrose varie de un à trois ans selon les études (56). De plus des cas de reinfection par l'hépatite E ont été décrits ce qui suggérerait que l'immunité envers le VHE ne persisterait pas et que ces patients sont à risque de recontamination (2) (57). Il serait donc judicieux de poursuivre ce dépistage même après une première guérison et d'appliquer des mesures afin de diminuer le risque d'infection. Tout d'abord il faudrait informer les patients du risque et des mesures à prendre comme bien cuire la viande porcine, consommer de l'eau en bouteille, éviter le contact direct avec des animaux contaminants ainsi que bien laver les fruits et les légumes avant consommation. Par ailleurs, nous pourrions envisager un dépistage du VHE dans les dons de sang comme cela est fait actuellement au Royaume Uni (pour les patients transplantés d'un organe solide ou recevant une allogreffe de moelle osseuse) et en Irlande (dépistage systématique en cours d'évaluation pendant trois ans) (14). En effet, le risque pourrait dépasser celui de transmission via l'alimentation dans la période péri-transplantation. Une étude publiée en 2017 a montré qu'à partir de 13 poches, le risque transfusionnel dépasse le risque zoonotique (58). Enfin, depuis 2012, un vaccin est disponible en Chine et montre une efficacité sur les virus de génotype 1 et 4 (59). Après trois doses, l'efficacité du vaccin recombinant est de 95,5 % dans la prévention des hépatites aiguës et les anticorps sont encore présents au moins 4,5 ans après le vaccin (60). Le HEV-239 a montré une efficacité chez les patients atteints par des virus de génotypes 1 et 4, qui sont présents en Chine, mais d'après les développeurs, il devrait être efficace contre tous les génotypes car tous les virus appartiennent au même sérotype (60). Cependant il reste beaucoup d'essais à entreprendre avant que ce vaccin soit mis sur le marché pour les patients immunodéprimés à risque d'infections autochtones (i.e. de génotype 3 ou 4). De manière plus simple, dans les pays développés où la maladie est une zoonose, nous pourrions plus rapidement nous tourner vers un vaccin efficace chez l'animal.

### **VHE et hépatopathie**

Les deux patients de la cohorte ayant présenté une cirrhose post-hépatite E sont des histoires cliniques particulières. Tout d'abord, nous avons retrouvé un patient sans antécédent d'immunodépression chez qui une infection virale E chronique compliquée de cirrhose a été diagnostiquée. A notre connaissance il n'y a pas d'autre cas d'hépatite chronique chez des patients immunocompétents décrits dans la littérature à ce jour. Mais cette constatation est à modérer car malgré l'absence de signe clinique d'immunodépression ou de maladie spécifique chez ce patient, des bilans immunologiques ont retrouvé un déficit en lymphocytes T CD4+ naïfs et B mémoire sans déficit des lymphocytes T CD8+ ou Natural Killer (NK). Une étude publiée en 2012 dans *Hepatology* a montré que, *in vitro*, la réponse immunitaire adaptative due aux lymphocytes T CD4+ et CD8+ était plus faible chez les patients transplantés présentant une infection chronique en comparaison de

patients transplantés ou immunocompétents ayant une cicatrice sérologique d'infection (IgM anti VHE positifs sans ARN VHE détectable) (61). Chez l'animal, il a été montré sur un modèle porcin traité par immunosuppresseurs que lorsque la réponse immunitaire adaptative était supprimée, les animaux développaient une infection chronique (62). Enfin, chez l'homme, Kamar et collaborateurs ont montré qu'un taux de lymphocytes bas était un facteur de risque de développer une infection chronique(63). Par ailleurs Brown et coll. rapporte un faible niveau de réponse T CD4+ et CD8+ chez les patients immunodéprimés (64). Ces différentes études ont été menées chez des patients transplantés mais elles pourraient expliquer le développement d'une forme chronique chez ce patient en apparence non immunodéprimé.

Nous rapportons le cas d'un homme de 65 ans ayant présenté un carcinome hépato-cellulaire (CHC) faisant découvrir une cirrhose sur hépatite E qui a déjà fait l'objet d'une publication (54). Ce serait le premier cas de carcinome hépato-cellulaire sur cirrhose virale E décrit dans le monde. Les mécanismes de carcinogénèses du virus de l'hépatite E restent cependant à explorer mais nous pourrions faire une analogie avec le virus de l'hépatite C (VHC) qui est aussi un virus hépatotrope à ARN. Dans le cas du virus C, plusieurs mécanismes de carcinogénèses sont discutés sans que la physiopathologie ne soit totalement élucidée. Premièrement, via un mécanisme indirect inflammatoire dû à la réaction immunitaire elle-même qui entraîne une destruction à répétition des hépatocytes infectés ainsi qu'un stress oxydatif lésant l'ADN hépatocytaire (65).

Deuxièmement, le développement du CHC pourrait être lié à des mécanismes directs. Les protéines d'origine virales pourraient ainsi diminuer l'expression de suppresseurs de tumeur comme la protéine du rétinoblastome et P53 ce qui favoriserait la prolifération des cellules cancéreuses. La présence du VHC abaisserait aussi l'expression du micro ARN miR-122 qui montre des propriétés anti-tumorales par des mécanismes épigénétiques (65). Ce risque de développer un carcinome hépato-cellulaire favorisé par le VHE a aussi été mis en avant par une étude de cohorte camerounaise qui retrouve un taux de portage d'IgG anti-VHE significativement plus important dans le groupe de patients présentant un carcinome hépato-cellulaire par rapport aux patients présentant une maladie chronique du foie non compliquée (41.8% vs 12.6%; OR = 4.8, IC95% 2,3-10,6 ; p=0,0009) (55).

De notre côté, nous avons analysé rétrospectivement la cohorte de patients transplantés hépatiques depuis 2013 du CHU de Marseille. En analyse univariée, le fait d'avoir une sérologie VHE positive est un facteur de risque de retrouver un ou plusieurs nodules de CHC sur le foie explanté : OR= 2,14 (IC95% 1,13-4,13), p=0,0048 (*données non publiées*).

### **Traitement par ribavirine**

Dans notre étude, le traitement par ribavirine montre une efficacité pour tous les modes de présentation de la maladie à risque de complication : chez un patient ayant présenté une ACLF, un patient présentant des signes neurologiques et quinze patients immunodéprimés traités pour hépatite chronique. Pour les patients présentant une forme extra-hépatique neurologique l'utilisation de ce type de traitement est peu fréquente et il est souvent préféré la réalisation d'échanges plasmatiques ou de cures d'immunoglobulines devant le mécanisme physiopathologique de l'atteinte souvent de type auto-immun(26) (49). Mais l'adjonction au traitement immunologique d'un traitement par ribavirine serait souhaitable étant donné la présence de virus détecté au sein du système nerveux central (4).

Pour les patients immunodéprimés, la première étape pour obtenir une clairance virale est la baisse de l'immunosuppression (3). Mais cette prise en charge est considérée hautement à risque de rejet aiguë dans la période post-greffe et, plus particulièrement, chez les patients ayant reçu une greffe de type pulmonaire, cardiaque ou rénale. Pour ces patients, les équipes préfèrent souvent débiter directement un traitement par Ribavirine. Dans l'étude multicentrique comprenant le plus de patients (cinquante-neuf patients transplantés) la dose médiane de traitement était de 600 mg/jour pendant trois mois et cela permettait d'obtenir une guérison dans 78% cas (30). Dans notre institution, nous avons reporté une durée médiane de traitement plus courte d'un mois pour une dose médiane de 800 mg/jour et ceci a permis d'obtenir une guérison après premier traitement de 79,3% puis après deuxième cure de 93,1 %. Cela montre que la durée de traitement reste incertaine comme il a été souligné dans les dernières recommandations EASL 2018 (3) et qu'elle pourrait être raccourcie afin de limiter les effets secondaires sans pour autant altérer l'efficacité. Ceci est montré dans une étude publiée en 2016 : après une durée médiane de traitement de 26 jours seulement 1/21 patient a rechuté (31).

Afin de décider du moment de l'arrêt du traitement nous pourrions suivre la proposition de Abravanel et coll. qui en 2015 ont publié des données montrant que la persistance d'excrétion d'ARN viral dans les selles au moment de l'arrêt de la ribavirine est un facteur de risque de rechute (67). Il faudrait donc vérifier que la virémie ainsi que la présence de virus dans les selles sont négatives avant de pouvoir arrêter la ribavirine.

Nous avons six patients dont cinq immunodéprimés ayant rechuté après un premier traitement par ribavirine. Deux d'entre eux ont présenté des rechutes multiples, avec virémie positive prolongée, et donc des risques connus de développement d'une atteinte hépatique chronique. Chez ces patients on a pu constater qu'une cause d'échec était probablement la mauvaise tolérance du traitement

avec pour tous les patients une asthénie marquée due à une anémie ayant nécessité des transfusions ou un traitement par EPO. L'utilisation de l'interferon pégylé, comme proposé dans les études de Kamar et coll. et Hangsma et coll. (68) (69), est limitée puisqu'un risque de rejet aiguë existe chez les patients greffés pour tous les types d'organes (70) (71) (72) (73) en plus des nombreux effets secondaires connus (74). Un second traitement a été récemment proposé, le sofosbuvir, très efficace pour les patients atteints d'une hépatite C chronique (75) et utilisé largement chez les patients greffés (76) (77) qui pourrait être une solution comme cela a été décrit récemment dans plusieurs « *cases reports* » (78) (79) (80), bien que les résultats apportés par ce traitement restent contradictoires (81) (82).

## **Conclusion**

Pour conclure, nous notons que l'infection par le VHE de génotype 3 est une cause non négligeable d'hépatite aiguë et chronique dans notre institution. La consommation de viande porcine insuffisamment cuite reste la cause de contamination la plus fréquemment identifiée mais dans de nombreux cas aucune étiologie n'est retrouvée. Sur le plan clinique, l'incidence des formes neurologiques restent faible avec seulement 2/105 cas décrits. Même si dans la littérature ces formes extra-hépatiques font l'objet de plus en plus de publications nous pouvons considérer qu'elles restent marginales. Dans le même temps nous avons relevé deux formes hépatiques particulières : un premier cas de cirrhose post hépatite E survenue chez un patient sans signe d'immunodépression et un CHC développé sur une cirrhose virale causée par une hépatite E.

Enfin, dans une zone géographique où la séroprévalence des IgM et des IgG anti-VHE est une des plus fortes de France et même d'Europe, on note que l'hépatite E est en grande partie diagnostiquée chez des patients immunodéprimés. Dans ce groupe de patients des études prospectives sont nécessaires pour définir précisément les modalités du dépistage de l'infection ainsi que les modalités de traitement et de surveillance afin de ne pas négliger des formes chroniques à risque de développement rapide de fibroses hépatiques.

## Références Bibliographiques

1. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Savinov AP, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology*. 1983;20(1):23- 31.
2. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia N-S, Ijaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. *Lancet Lond Engl*. 30 juin 2012;379(9835):2477- 88.
3. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol*. juin 2018;68(6):1256- 71.
4. Debing Y, Moradpour D, Neyts J, Gouttenoire J. Update on hepatitis E virology: Implications for clinical practice. *J Hepatol*. 1 juill 2016;65(1):200- 12.
5. Renou C, Roque-Afonso A-M, Afonso A-MR, Pavo N. Foodborne transmission of hepatitis E virus from raw pork liver sausage, France. *Emerg Infect Dis*. nov 2014;20(11):1945- 7.
6. Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet Lond Engl*. 2 août 2003;362(9381):371- 3.
7. Cossaboom CM, Heffron CL, Cao D, Yugo DM, Houk-Miles AE, Lindsay DS, et al. Risk factors and sources of foodborne hepatitis E virus infection in the United States. *J Med Virol*. 1 sept 2016;88(9):1641- 5.
8. Izopet J, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, Mansuy J-M, Kamar N, Abravanel F. HEV and transfusion-recipient risk. *Transfus Clin Biol J Soc Francaise Transfus Sang*. sept 2017;24(3):176- 81.
9. Schlosser B, Stein A, Neuhaus R, Pahl S, Ramez B, Krüger DH, et al. Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. *J Hepatol*. févr 2012;56(2):500- 2.
10. Mallet V, Sberro-Soussan R, Roque-Afonso A-M, Vallet-Pichard A, Deau B, Portal A, et al. Transmission of Hepatitis E Virus With Plasma Exchange in Kidney Transplant Recipients: A Retrospective Cohort Study. *Transplantation*. août 2018;102(8):1351- 7.
11. Hartl J, Otto B, Madden RG, Webb G, Woolson KL, Kriston L, et al. Hepatitis E Seroprevalence in Europe: A Meta-Analysis. *Viruses*. 06 2016;8(8).
12. Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C, Saune K, Arnaud C, Pelletier B, et al. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology*. 1 avr 2016;63(4):1145- 54.
13. Slot E, Hogema BM, Riezebos-Brilman A, Kok TM, Molier M, Zaaijer HL. Silent hepatitis E virus infection in Dutch blood donors, 2011 to 2012. *Eurosurveillance*. 1 août 2013;18(31):20550.
14. Domanović D, Tedder R, Blümel J, Zaaijer H, Gallian P, Niederhauser C, et al. Hepatitis E and blood donation safety in selected European countries: a shift to screening? *Eurosurveillance* [Internet]. 20 avr 2017 [cité 4 sept 2018];22(16). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5404480/>

15. Wenzel JJ, Preiss J, Schemmerer M, Huber B, Jilg W. Test performance characteristics of Anti-HEV IgG assays strongly influence hepatitis E seroprevalence estimates. *J Infect Dis.* 1 févr 2013;207(3):497- 500.
16. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *The Lancet.* nov 2014;384(9956):1766- 73.
17. Zaaijer HL. No artifact, hepatitis E is emerging. *Hepatology.* 1 août 2015;62(2):654- 654.
18. Van Cauteren D, Le Strat Y, Sommen C, Bruyand M, Tourdjman M, Da Silva NJ, et al. Estimated Annual Numbers of Foodborne Pathogen-Associated Illnesses, Hospitalizations, and Deaths, France, 2008-2013. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(9):1486- 92.
19. Péron JM, Bureau C, Poirson H, Mansuy JM, Alric L, Selves J, et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Viral Hepat.* mai 2007;14(5):298- 303.
20. Kumar A, Saraswat VA. Hepatitis E and Acute-on-Chronic Liver Failure. *J Clin Exp Hepatol.* sept 2013;3(3):225- 30.
21. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology.* mai 2011;140(5):1481- 9.
22. Kamar N, Marion O, Abravanel F, Izopet J, Dalton HR. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* avr 2016;36(4):467- 72.
23. Pischke S, Hartl J, Pas SD, Lohse AW, Jacobs BC, Van der Eijk AA. Hepatitis E virus: Infection beyond the liver? *J Hepatol.* 2017;66(5):1082- 95.
24. Dalton HR, Kamar N, van Eijk JJJ, Mclean BN, Cintas P, Bendall RP, et al. Hepatitis E virus and neurological injury. *Nat Rev Neurol.* févr 2016;12(2):77- 85.
25. Abravanel F, Pique J, Couturier E, Nicot F, Dimeglio C, Lhomme S, et al. Acute hepatitis E in French patients and neurological manifestations. *J Infect.* 1 sept 2018;77(3):220- 6.
26. Zheng X, Yu L, Xu Q, Gu S, Tang L. Guillain-Barre syndrome caused by hepatitis E infection: case report and literature review. *BMC Infect Dis [Internet].* 23 janv 2018 [cité 8 sept 2018];18. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5778630/>
27. Guinault D, Ribes D, Delas A, Milongo D, Abravanel F, Puissant-Lubrano B, et al. Hepatitis E Virus-Induced Cryoglobulinemic Glomerulonephritis in a Nonimmunocompromised Person. *Am J Kidney Dis.* 1 avr 2016;67(4):660- 3.
28. Colson P, Payraudeau E, Leonnet C, De Montigny S, Villeneuve L, Motte A, et al. Severe thrombocytopenia associated with acute hepatitis E virus infection. *J Clin Microbiol.* juill 2008;46(7):2450- 2.
29. Deniel C, Coton T, Brardjanian S, Guisset M, Nicand E, Simon F. Acute pancreatitis: a rare complication of acute hepatitis E. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* juill 2011;51(3):202- 4.

30. Kamar N, Izopet J, Tripon S, Bismuth M, Hillaire S, Dumortier J, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med*. 20 mars 2014;370(12):1111- 20.
31. Péron JM, Abravanel F, Guillaume M, Gérolami R, Nana J, Anty R, et al. Treatment of autochthonous acute hepatitis E with short-term ribavirin: a multicenter retrospective study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. mars 2016;36(3):328- 33.
32. Del Bello A, Guilbeau-Frugier C, Josse A-G, Rostaing L, Izopet J, Kamar N. Successful treatment of hepatitis E virus-associated cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis with ribavirin. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. avr 2015;17(2):279- 83.
33. Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol*. févr 2006;16(1):5- 36.
34. Krain LJ, Nelson KE, Labrique AB. Host Immune Status and Response to Hepatitis E Virus Infection. *Clin Microbiol Rev*. 1 janv 2014;27(1):139- 65.
35. Khudyakov Y, Kamili S. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. *Virus Res*. oct 2011;161(1):84- 92.
36. Arends JE, Ghisetti V, Irving W, Dalton HR, Izopet J, Hoepelman AIM, et al. Hepatitis E: An emerging infection in high income countries. *J Clin Virol*. 1 févr 2014;59(2):81- 8.
37. Pischke S, Suneetha PV, Baechlein C, Barg-Hock H, Heim A, Kamar N, et al. Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. janv 2010;16(1):74- 82.
38. Soothill G, Hessey S, Erotocritou M, Griffiths P, Ijaz S, Thorburn D, et al. Diagnostic utility of hepatitis E virus antigen-specific ELISA versus PCR testing in a cohort of post liver transplant patients in a large university hospital. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. sept 2018;106:44- 8.
39. Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Lhomme S, Miedougé M, Peron J-M, Alric L, et al. Performance of anti-HEV assays for diagnosing acute hepatitis E in immunocompromised patients. *J Clin Virol*. déc 2013;58(4):624- 8.
40. Fogeda M, de Ory F, Avellón A, Echevarría JM. Differential diagnosis of hepatitis E virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in patients with suspected hepatitis E. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. juill 2009;45(3):259- 61.
41. Hyams C, Mabayoje DA, Copping R, Maranao D, Patel M, Labbett W, et al. Serological cross reactivity to CMV and EBV causes problems in the diagnosis of acute hepatitis E virus infection. *J Med Virol*. mars 2014;86(3):478- 83.
42. Borentain P, Colson P, Gregoire E, Allard G, Gerolami R. Letter: liver transplantation for acute HEV infection in cirrhotic patients in France. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 août 2017;46(4):477- 8.
43. Blasco-Perrin H, Madden RG, Stanley A, Crossan C, Hunter JG, Vine L, et al. Hepatitis E virus in patients with decompensated chronic liver disease: a prospective UK/French study. *Aliment Pharmacol Ther*. sept 2015;42(5):574- 81.

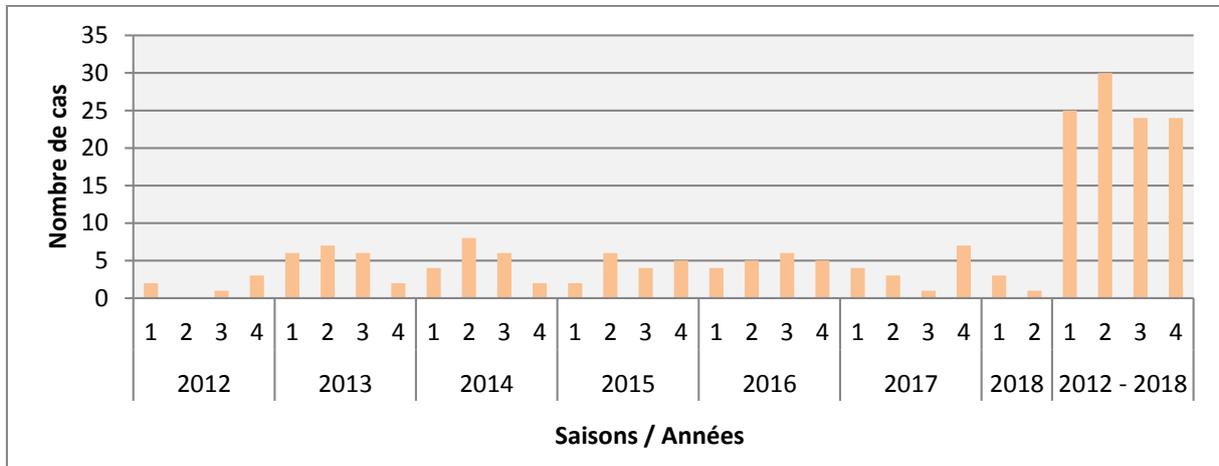
44. Lau K, Baumeister SE, Lieb W, Meffert PJ, Lerch MM, Mayerle J, et al. The combined effects of alcohol consumption and body mass index on hepatic steatosis in a general population sample of European men and women. *Aliment Pharmacol Ther.* mars 2015;41(5):467- 76.
45. Kokkinos P, Kozyra I, Lazic S, Bouwknegt M, Rutjes S, Willems K, et al. Harmonised investigation of the occurrence of human enteric viruses in the leafy green vegetable supply chain in three European countries. *Food Environ Virol.* déc 2012;4(4):179- 91.
46. Crossan C, Baker PJ, Craft J, Takeuchi Y, Dalton HR, Scobie L. Hepatitis E virus genotype 3 in shellfish, United Kingdom. *Emerg Infect Dis.* déc 2012;18(12):2085- 7.
47. Borgen K, Herremans T, Duizer E, Vennema H, Rutjes S, Bosman A, et al. Non-travel related Hepatitis E virus genotype 3 infections in the Netherlands; a case series 2004 - 2006. *BMC Infect Dis.* 8 mai 2008;8:61.
48. Dalton HR, van Eijk JJJ, Cintas P, Madden RG, Jones C, Webb GW, et al. Hepatitis E virus infection and acute non-traumatic neurological injury: A prospective multicentre study. *J Hepatol.* nov 2017;67(5):925- 32.
49. Abravanel F, Pique J, Couturier E, Nicot F, Dimeglio C, Lhomme S, et al. Acute hepatitis E in French patients and neurological manifestations. *J Infect.* sept 2018;77(3):220- 6.
50. Mansuy JM, Abravanel F, Miedouge M, Mengelle C, Merviel C, Dubois M, et al. Acute hepatitis E in south-west France over a 5-year period. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* janv 2009;44(1):74- 7.
51. Colson P, Brunet P, Lano G, Moal V. Hepatitis E virus genotype 4 in Southeastern France: still around. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2016;36(5):765- 7.
52. Moal V, Legris T, Burtey S, Morange S, Purgus R, Dussol B, et al. Infection with hepatitis E virus in kidney transplant recipients in southeastern France. *J Med Virol.* mars 2013;85(3):462- 71.
53. Moal V, Gérolami R, Ferretti A, Purgus R, Devichi P, Burtey S, et al. Hepatitis E virus of subtype 3i in chronically infected kidney transplant recipients in southeastern France. *J Clin Microbiol.* nov 2014;52(11):3967- 72.
54. Borentain P, Colson P, Bolon E, Gauchez P, Coso D, Gérolami R. Hepatocellular carcinoma complicating hepatitis E virus-related cirrhosis. *Hepatology.* 1 janv 2018;67(1):446- 8.
55. Amougou Atsama M, Atangana PJA, Noah Noah D, Moundipa PF, Pineau P, Njouom R. Hepatitis E virus infection as a promoting factor for hepatocellular carcinoma in Cameroon: Preliminary Observations. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* nov 2017;64:4- 8.
56. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E Virus Infection. *Clin Microbiol Rev.* janv 2014;27(1):116- 38.
57. Pas SD, de Man RA, Mulders C, Balk AHMM, van Hal PTW, Weimar W, et al. Hepatitis E virus infection among solid organ transplant recipients, the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* mai 2012;18(5):869- 72.
58. Tedder RS, Ijaz S, Kitchen A, Ushiro-Lumb I, Tettmar KI, Hewitt P, et al. Hepatitis E risks: pigs or blood—that is the question. *Transfusion (Paris).* 1 févr 2017;57(2):267- 72.

59. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, Mammen MP, Thapa GB, Thapa N, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med.* 1 mars 2007;356(9):895- 903.
60. Zhang J, Zhang X-F, Huang S-J, Wu T, Hu Y-M, Wang Z-Z, et al. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. *N Engl J Med.* 5 mars 2015;372(10):914- 22.
61. Suneetha PV, Pischke S, Schlaphoff V, Grabowski J, Fytily P, Gronert A, et al. Hepatitis E virus (HEV)-specific T-cell responses are associated with control of HEV infection. *Hepatology* Baltim Md. mars 2012;55(3):695- 708.
62. Cao D, Cao QM, Subramaniam S, Yugo DM, Heffron CL, Rogers AJ, et al. Pig model mimicking chronic hepatitis E virus infection in immunocompromised patients to assess immune correlates during chronicity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 03 2017;114(27):6914- 23.
63. Kamar N, Selves J, Mansuy J-M, Ouezzani L, Péron J-M, Guitard J, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 21 févr 2008;358(8):811- 7.
64. Brown A, Halliday JS, Swadling L, Madden RG, Bendall R, Hunter JG, et al. Characterization of the Specificity, Functionality, and Durability of Host T-Cell Responses Against the Full-Length Hepatitis E Virus. *Hepatology.* 1 déc 2016;64(6):1934- 50.
65. McGivern DR, Lemon SM. Virus-specific mechanisms of carcinogenesis in hepatitis C virus associated liver cancer. *Oncogene.* 28 avr 2011;30(17):1969- 83.
66. Lemon SM, McGivern DR. Is Hepatitis C Virus Carcinogenic? *Gastroenterology.* 1 mai 2012;142(6):1274- 8.
67. Abravanel F, Lhomme S, Rostaing L, Kamar N, Izopet J. Protracted Fecal Shedding of HEV During Ribavirin Therapy Predicts Treatment Relapse. *Clin Infect Dis.* 1 janv 2015;60(1):96- 9.
68. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Esposito L, Cardeau-Desangles I, et al. Pegylated interferon-alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mars 2010;50(5):e30-33.
69. Haagsma EB, Niesters HGM, van den Berg AP, Riezebos-Brilman A, Porte RJ, Vennema H, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* oct 2009;15(10):1225- 8.
70. Saab S, Kalmaz D, Gajjar NA, Hiatt J, Durazo F, Han S, et al. Outcomes of acute rejection after interferon therapy in liver transplant recipients. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* juill 2004;10(7):859- 67.
71. Walter T, Dumortier J, Guillaud O, Hervieu V, Paliard P, Scoazec J-Y, et al. Rejection under alpha interferon therapy in liver transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* janv 2007;7(1):177- 84.
72. Fabrizi F, Lunghi G, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: anti-viral therapy of hepatitis C virus-related liver disease in renal transplant patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 nov 2006;24(10):1413- 22.
73. Wang B-Y, Chang H-H, Chen I-M, Shih C-C, Yang A-H. Peginterferon alpha-2b and acute allograft failure in a heart transplant recipient. *Ann Thorac Surg.* mai 2010;89(5):1645- 7.

74. Sulkowski MS, Cooper C, Hunyady B, Jia J, Ogurtsov P, Peck-Radosavljevic M, et al. Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* avr 2011;8(4):212- 23.
75. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *N Engl J Med.* 16 mai 2013;368(20):1878- 87.
76. Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown RS, Curry MP, Kwo PY, et al. Sofosbuvir and Ribavirin for Treatment of Compensated Recurrent Hepatitis C Virus Infection After Liver Transplantation. *Gastroenterology.* 1 janv 2015;148(1):108- 17.
77. Kamar N, Marion O, Rostaing L, Cointault O, Ribes D, Lavayssière L, et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir-Based Antiviral Therapy to Treat Hepatitis C Virus Infection After Kidney Transplantation. *Am J Transplant.* 1 mai 2016;16(5):1474- 9.
78. Biliotti E, Franchi C, Spaziante M, Garbuglia AR, Volpicelli L, Palazzo D, et al. Autochthonous acute hepatitis E: treatment with sofosbuvir and ribavirin. *Infection.* 26 juin 2018;
79. Dao Thi VL, Debing Y, Wu X, Rice CM, Neyts J, Moradpour D, et al. Sofosbuvir Inhibits Hepatitis E Virus Replication In Vitro and Results in an Additive Effect When Combined With Ribavirin. *Gastroenterology.* janv 2016;150(1):82-85.e4.
80. van der Valk M, Zaaijer HL, Kater AP, Schinkel J. Sofosbuvir shows antiviral activity in a patient with chronic hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* 1 janv 2017;66(1):242- 3.
81. Donnelly MC, Imlach SN, Abravanel F, Ramalingam S, Johannessen I, Petrik J, et al. Sofosbuvir and Daclatasvir Anti-Viral Therapy Fails to Clear HEV Viremia and Restore Reactive T Cells in a HEV/HCV Co-Infected Liver Transplant Recipient. *Gastroenterology.* 2017;152(1):300- 1.
82. Todesco E, Mazzola A, Akhavan S, Abravanel F, Poynard T, Roque-Afonso A-M, et al. Chronic hepatitis E in a heart transplant patient: sofosbuvir and ribavirin regimen not fully effective. *Antivir Ther.* 5 mars 2018;

## Annexes

**Figure 1.** Evolution du nombre d'infections par an et par saisons.



1=hiver ; 2=printemps ; 3=été ; 4=automne

**Tableau 1.** Caractéristiques de la population au moment du diagnostic de l'hépatite E.

	Total N=105	Patients Immunocompétents N=55	Patients Immunodéprimés N=50	<i>p</i>
Age (années), médiane [étendue]	55 [19-85]	54	54	NS
Homme (%)	79 (75,2)	38 (69)	41 (82)	NS
<i>VIREMIE (copies/mL)</i>				
ARN VHE (étendue)	205 - 9 870.10 <sup>7</sup>	205 - 42620000	222 - 9 870.10 <sup>7</sup>	
ARN VHE (médiane)	720 400	3 784 000	1 082 000	0,002
<i>GENOTYPE</i>				
Génotype 1 (%)	1 (1,1)	1 (1,8)	0	NS
Génotype 3 (%)	85 (96,6)	42 (76,3)	43 (86)	
Génotype 4 (%)	2 (2,3)	1 (1,8)	1 (2)	
Génotype non déterminé (%)	17 (19,3)	11 (20)	6 (12)	
<i>SEROLOGIE</i>				
IgG + IgM (%)	72 (84,7)	35 (85,4)	37 (84)	NS
IgG seul (%)	1 (1,1)	1 (2,4)	0	
IgM seul (%)	10 (11,7)	4 (9,7)	6 (13,6)	
Sérologie négative (pas IgG ni IgM) (%)	2 (2,3)	1 (2,4)	1 (2,2)	
<i>PRESENTATION CLINIQUE</i>				
Ictère (%)	20 (19)	7 (12,7)	13 (26)	NS
Asthénie (%)	3 (2,8)	1 (1,8)	3 (6)	
Rash cutané (%)	2 (1,9)	0	2 (4)	
Malaise (%)	2 (1,9)	0	2 (4)	
Décompensation œdémato-ascitique (%)	1(0,9)	0	1 (2)	
Syndrome pseudo-grippal (%)	3 (2,8)	0	3 (6)	
Signes neurologiques (%)	2 (1,9)	2 (3,6)	0	
<i>BIOLOGIE, médiane [étendue]</i>				
ASAT (UI/mL)	123 [18-2744]	543	91	0,0002
ALAT (UI/mL)	235 [29-3168]	947	149	0,0003
PAL (UI/mL)	138 [48-5209]	164	113	NS
GGT (UI/mL)	196 [24-1388]	271	164	0,005
Bilirubine totale (µmol/L)	15,8 [4,3-647]	20,5	12,3	0,027
<i>SUIVI</i>				
Nombre de patients ayant eu une PCR de suivi (%)	62 (59)	18 (32,7)	44 (88)	< 0,0001
Délai avant guérison (jours), médiane [étendue]	55 [3-1494]	37 [3-511]	74 [3-1494]	0,0036
Nombre de patients traités par Ribavirine (%)	29 (27,6)	5 (9)	24 (48)	< 0,0001

**Figure 2.** « Questionnaire Hépatite E » remis aux médecins pour préciser le mode de contamination de l'infection par le VHE.

## Questionnaire hépatite E

### A titre informatif :

*L'hépatite E n'est pas uniquement importée de régions hyper-endémiques (Asie, Afrique). C'est une maladie autochtone émergente en France, causée par le virus de l'hépatite E. Cette infection virale est hyper-endémique dans notre région. L'hépatite E est la cause la plus fréquente d'hépatite aiguë autochtone diagnostiquée à l'AP-HM chez les adultes. Sur les 157 cas diagnostiqués par PCR en 5 ans à l'AP-HM, seulement 6 sont des cas importés.*

*Il existe en France un réservoir porcin (porcs, sangliers) du VHE. Environ 45% des patients développant une hépatite E et interrogés ont consommé dans les 3 mois précédents de la saucisse à base de foie de porc non cuite. Environ 1/4 des personnes testées à l'AP-HM ont des sérologies indiquant une exposition antérieure.*

*L'hépatite E peut être mortelle, le plus souvent en cas d'atteinte hépatique sous-jacente. Elle peut devenir chronique chez les personnes sévèrement immunodéprimées, et évoluer vers la cirrhose. La ribavirine est efficace sur les formes chroniques.*

*Il n'existe pas de déclaration obligatoire pour l'hépatite E. Ce questionnaire est important pour mieux comprendre son épidémiologie (**durée du questionnaire < 2 minutes**).*

Nom du patient : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

Date de naissance : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Sexe : M  F

Profession : \_\_\_\_\_

Date de début des symptômes : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Ictère ? : Non  Oui

### **Lors des 2 à 10 semaines précédant l'hépatite (clinique ou biologique) :**

Avez-vous eu une transfusion ?

Non  Oui  Si oui, date ? : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Avez-vous voyagé hors de France métropolitaine ? :

Non  Oui  préciser : \_\_\_\_\_

Avez-vous eu un contact avec un animal (incluant cochon, sanglier, rongeur, oiseau, chien, chat) ? :

Non  Oui  préciser : \_\_\_\_\_

Etes-vous chasseur ? :

Non       Oui       préciser : \_\_\_\_\_

Avez-vous bu de l'eau d'un réseau privé (puits, forage) ? :

Non       Oui       préciser : \_\_\_\_\_

Avez-vous été exposé à de l'eau d'égout ? :

Non       Oui       préciser : \_\_\_\_\_

Avez-vous consommé de la saucisse de foie de porc ? :

Non       Oui       préciser : \_\_\_\_\_ ; cru , saignant  bien cuit

Avez-vous consommé du gibier ? :

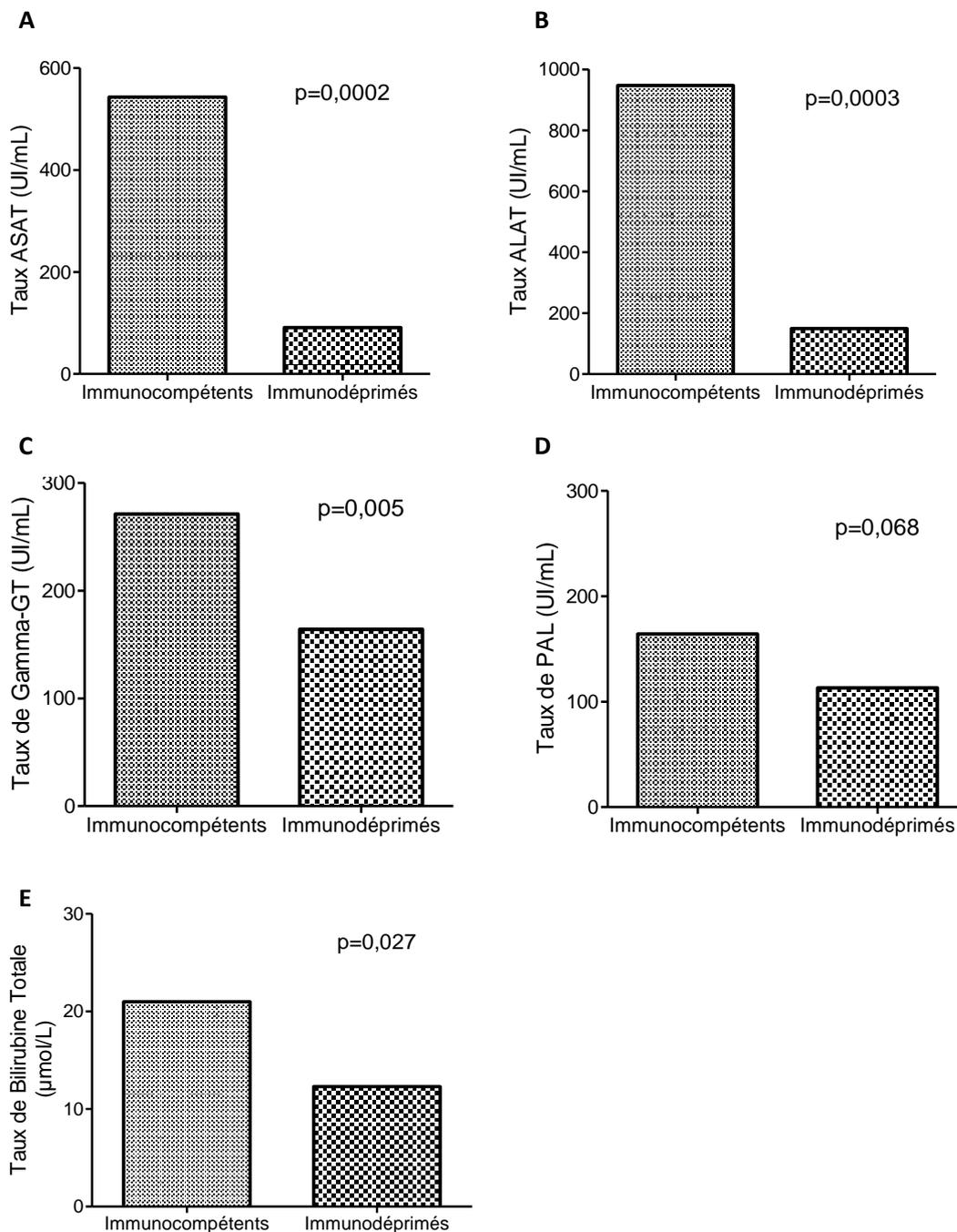
Non       Oui       préciser : \_\_\_\_\_ ; cru , saignant  bien cuit

Avez-vous consommé des coquillages ? :

Non       Oui       préciser : \_\_\_\_\_ ; cru , cuit

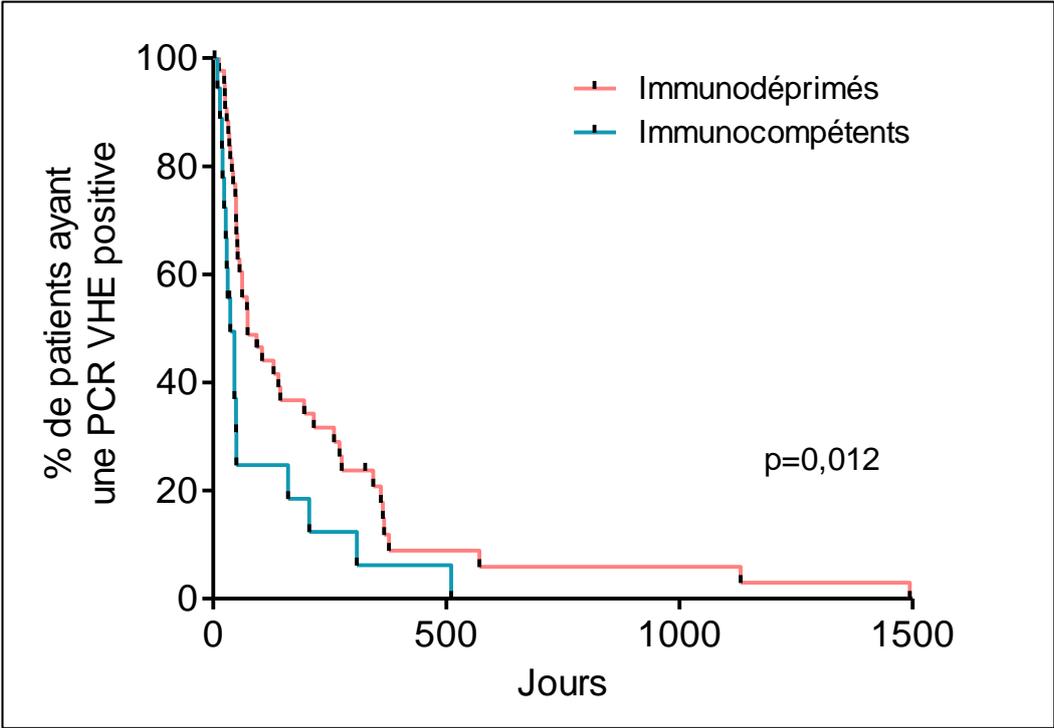
**A FAXER AU (04 91 3) 85 518**  
**(laboratoire de Bactériologie-Virologie, CHU Timone), merci**

**Figure 3.** Comparaison des valeurs biologiques au moment du diagnostic (taux d'ASAT, ALAT, PAL, GGT, Bilirubine totale) entre les patients immunocompétents et les patients immunodéprimés.



- (A) Taux d'ASAT en fonction du statut immunitaire (médiane en UI/mL)
- (B) Taux d'ALAT en fonction du statut immunitaire (médiane en UI/mL)
- (C) Taux de GGT en fonction du statut immunitaire (médiane en UI/mL)
- (D) Taux de PAL en fonction du statut immunitaire (médiane en UI/mL)
- (E) Taux de Bilirubine Total en fonction du statut immunitaire (médiane en μmol/L)

**Figure 4.** Délai avant guérison selon le statut immunitaire du patient.



**Tableau 2.** Caractéristiques des 44 patients immunodéprimés ayant eu un suivi en fonction de la durée de virémie : infection chronique vs. guérison.

	Patients avec guérison spontanée N=28	Patients avec infection chronique N=16	<i>p</i>
Age (médiane en années, étendue )	52 [21-83]	58 [21-68]	NS
Homme (%)	23 (82,1)	13 (81,2)	NS
<i>ETIOLOGIE IMMUNODEPRESSION</i>			
Organe transplanté (%)	14 (50)	11 (75)	NS
Rein	5	7	
Foie	2	0	
Poumon	5	0	
Cœur	0	5	
VIH (%)	3 (10,7)	2 (12,5)	
Immunothérapie (%)	6 (21,4)	0	
Chimiothérapie (%)	1 (3,5)	2 (12,5)	
Maladie hématologique (%)	3 (10,7)	0	
Dialyse péritonéale (%)	1 (3,5)	0	
<i>TRAITEMENT SI TRANSPLANTE</i>			
Ciclosporine (%)	3 (21,4)	2 (16,6)	NS
Tacrolimus (%)	10 (71,4)	8 (66,7)	NS
Inhibiteur de mTor (%)	1 (7,1)	2 (16,7)	NS
Mycophenolate Mofetyl (%)	10 (71,4)	7 (58,3)	NS
Azathioprine (%)	2 (14,3)	1 (8,3)	NS
Corticoïdes (%)	6 (42,8)	9 (75)	NS
Délais depuis la transplantation	7 [1-21]	10 [2-22]	NS
<i>VIREMIE (copies/mL)</i>			
ARN VHE (étendue)	3028 - 9 870.10 <sup>7</sup>	222 - 142 774 560	
ARN VHE (médiane)	978 000	4 886 000	NS
<i>GENOTYPE</i>			
Génotype 3 (%)	26 (92,8)	14 (87,5)	
Génotype 4 (%)	0	1 (6,2)	NS
Génotype non déterminé (%)	2 (7,1)	1 (6,2)	
<i>SEROLOGIE</i>			
IgG positif (%)	21/24 (91,3)	11/15 (73,3)	NS
IgM positif (%)	22/24 (95,6)	15/15 (100)	
<i>PRESENTATION CLINIQUE</i>			
Symptômes présents	6 (21,4)	1 (6,2)	NS
<i>BIOLOGIE, médiane [étendue]</i>			
ASAT (UI/mL)	111 [18-1865]	74 [24-742]	NS
ALAT (UI/mL)	160 [27-2537]	149 [39-1594]	NS
GGT (UI/mL)	176 [28-1388]	197 [24-1075]	NS
PAL (UI/mL)	139 [61-610]	93 [55-508]	NS
Bilirubine Totale (µmol/L)	16 [5,2-239]	10 [4,3-182]	NS
Nombre de patients traités par Ribavirine	15 (53,5)	6 (37,5)	NS

## 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

*Introduction* : L'hépatite E est un virus à ARN responsable de deux millions d'infections autochtones par an en Europe, principalement de génotype 3. La forme la plus répandue est l'hépatite aiguë : limitée, asymptomatique et de résolution spontanée. Mais cette infection peut avoir de lourdes complications chez les patients présentant une hépatopathie chronique, qui sont à risque de décompensation aiguë (ACLF), et chez les patients immunodéprimés, à risque de chronicisation et de cirrhose. L'objectif de cette étude est de décrire une cohorte de patients atteints d'hépatite E dans une région de forte endémie.

*Matériel et Méthode* : Les dossiers médicaux de tous les patients ayant présenté une hépatite E, prouvée par PCR, à l'hôpital universitaire de Marseille, France, ont été analysés rétrospectivement (n=105, période d'étude 08/2012-04/2018).

*Résultats* : Durant la période de l'étude 105 infections par le virus de l'hépatite E ont été diagnostiquées par PCR dans notre institution, la majorité de génotype 3 (n=85/105). L'âge médian des patients était de 55 [19-85] ans et le sex-ratio était de 3/1. La voie principale de contamination retrouvée était une consommation de viande porcine insuffisamment cuite. Cinquante patients de la cohorte étaient immunodéprimés. En comparant les patients immunocompétents et ceux immunodéprimés on note une virémie supérieure ( $p=0,002$ ), un taux de d'ASAT, d'ALAT, de GGT et de bilirubine totale plus faible dans le groupe immunodéprimé ( $p=0,0002$  ;  $p=0,0003$  ;  $p=0,005$  et  $p=0,027$  respectivement). Le délai médian avant guérison était deux fois plus court dans le groupe immunocompétent (37 vs 74 jours,  $p=0,0036$ ). Seize patients ont développé une hépatite chronique et parmi eux un patient non immunodéprimé a vu son infection se compliquer d'une cirrhose. Un patient immunodéprimé ayant développé une cirrhose virale E qui s'est compliquée de carcinome hépato-cellulaire. Trois patients ont présenté une ACLF (*Acute on Chronic Liver Failure*): un patient est décédé, le second a été transplanté et le troisième a récupéré sous traitement par ribavirine. Un traitement par ribavirine a été mis en place chez 27,6 % des patients. La guérison après premier traitement était de 79,3%.

*Conclusion* : Le virus de l'hépatite E, sur la période 2012-2018 a représenté une cause non négligeable d'hépatite dans notre région avec une transmission majoritairement zoonotique. Le diagnostic a été posé chez de nombreux patients présentant une immunodépression. Une attention particulière doit être mise pour ce sous-groupe de patients chez qui il reste à définir des recommandations de dépistages systématiques ou ciblés et de suivi.

## Mots clefs

Virus de l'hépatite E, zoonose, France, immunodépression, transplantation, cirrhose, carcinome hépatocellulaire, ribavirine, étude rétrospective.