



**HAL**  
open science

# Étude de la séroprévalence et de l'incidence du virus de l'hépatite E chez des homosexuels masculins sous prophylaxie pré-exposition contre le VIH

Marion Miguères

► **To cite this version:**

Marion Miguères. Étude de la séroprévalence et de l'incidence du virus de l'hépatite E chez des homosexuels masculins sous prophylaxie pré-exposition contre le VIH. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02935355

**HAL Id: dumas-02935355**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02935355>**

Submitted on 10 Sep 2020

**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.

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2020

Thèse n° 49

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE  
BIOLOGIE MEDICALE**

Tenant lieu de

**THESE POUR L'OBTENTION DU  
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présenté et soutenu publiquement

Par MIGUERES Marion

Né(e) le 24/12/1989 à Toulouse

Le 22/04/2020

**ETUDE DE LA SEROPREVALENCE ET DE L'INCIDENCE DU  
VIRUS DE L'HEPATITE E CHEZ DES HOMOSEXUELS  
MASCULINS SOUS PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION  
CONTRE LE VIH**

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jacques IZOPET

**JURY**

Madame le Professeur Véronique DUBOIS

Monsieur le Professeur Jacques IZOPET

Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL

Madame le Docteur Florence ABRAVANEL

Monsieur le Docteur Sébastien LHOMME

Présidente

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Assesseur

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2020

Thèse n°...

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE  
BIOLOGIE MEDICALE**

Tenant lieu de

**THESE POUR L'OBTENTION DU  
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présenté et soutenu publiquement

Par MIGUERES Marion

Né(e) le 24/12/1989 à Toulouse

Le 22/04/2020

**ETUDE DE LA SEROPREVALENCE ET DE L'INCIDENCE DU  
VIRUS DE L'HEPATITE E CHEZ DES HOMOSEXUELS  
MASCULINS SOUS PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION  
CONTRE LE VIH**

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jacques IZOPET

**JURY**

Madame le Professeur Véronique DUBOIS  
Monsieur le Professeur Jacques IZOPET  
Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL  
Madame le Docteur Florence ABRAVANEL  
Monsieur le Docteur Sébastien LHOMME

Présidente  
Assesseur  
Assesseur  
Assesseur  
Assesseur

# REMERCIEMENTS

**A ma présidente du Jury**

**Madame le Professeur Véronique DUBOIS**

*Professeur des Universités*

*Praticien hospitalier*

*Laboratoire de Bactériologie*

Je suis honorée que vous ayez accepté de présider ce jury et je vous remercie de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail.

Soyez assurée de ma plus sincère gratitude, et veuillez accepter l'expression de mon plus grand respect.

## **A mon directeur de thèse**

**Monsieur le Professeur Jacques IZOPET,**

*Professeur des Universités*

*Praticien Hospitalier*

*Laboratoire de Virologie*

Vous m'avez fait l'honneur de m'accueillir dans votre laboratoire et de me confier ce travail passionnant sur le virus de l'hépatite E que vous avez bien voulu diriger. Je vous suis infiniment reconnaissante de la confiance que vous m'avez faite. Je tiens à vous exprimer ma gratitude pour votre aide, soutien, conseils, relectures.

Nous admirons votre sens de l'organisation, votre autorité, votre esprit de synthèse.

La perspective de continuer à travailler dans votre équipe et sous votre direction pour ma thèse de science est un grand honneur dont j'espère me montrer digne.

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.

**Aux membres du Jury**

**Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL**

*Professeur des Universités*

*Praticien Hospitalier*

*Service des Maladies Infectieuses*

Je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Ta présence fait honneur à ce travail. Merci d'y avoir participé.

Je tiens à te remercier tout particulièrement pour ta disponibilité, tes bons conseils et d'avoir initié cette collaboration bordelaise qui a permis d'enrichir ce travail.

Sois assuré de ma profonde gratitude et de mon plus profond respect.

## **Aux membres du Jury**

**Madame le docteur Florence ABRAVANEL**

*Maître de Conférences des Universités*

*Praticien Hospitalier*

*Laboratoire de Virologie*

Je te remercie chaleureusement d'avoir participé à l'élaboration de cette thèse, et d'avoir accepté d'être membre de ce jury.

Merci pour tes conseils, y compris au cours de mon internat, merci pour ton expertise et tes relectures, mais aussi pour l'implication et l'enthousiasme que tu as placé dans ce travail.

La perspective de continuer à travailler avec toi est un grand plaisir.

## **Aux membres du Jury**

**Monsieur le Docteur Sébastien LHOMME**

*Maître de Conférences des Universités*

*Praticien Hospitalier*

*Laboratoire de Virologie*

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Travailler à tes côtés est un réel plaisir. Je suis très heureuse et fière de pouvoir continuer à bénéficier de tes conseils avisés et de ton encadrement pour cette thèse de science en préparation.



**A mes Maîtres d'internat, et ceux qui m'ont guidée au long de cette formation**

**Aux biologistes du laboratoire de virologie**, Sabine Regaud, Jean-Michel Mansuy, Marcel Miedouge, Stéphanie Raymond, Karine Sauné, Florence Nicot, et Christophe Pasquier. Merci pour votre bienveillance, votre soutien et vos bons conseils, c'est un plaisir et un privilège de pouvoir travailler à vos côtés.

Un merci tout particulier à Catherine Mengelle, qui m'a vue grandir depuis le lycée, et qui m'a guidée tout au long de cet internat. Vos conseils ont toujours été les bons. Merci pour tout. Vous allez nous manquer !

**A toutes les équipes** qui m'ont si bien accueillie pendant ces 4 années d'internat, Merci à tous les biologistes et à tous les techniciens des services de bactériologie, parasitologie, hématologie, biochimie et immunologie qui m'ont formée tout au long de cet internat.

**A tous les techniciens de sérologie et de virologie,**

Merci pour votre aide précieuse durant ce travail, vos coups de mains pour dénicher des sérothèques introuvables, votre gentillesse et votre patience quand je venais vous voir sans arrêt avec des rajouts d'analyse pour les patients de ma thèse. Un grand merci à Venicia aussi pour l'enregistrement des patients sur molis.

**A Chloé Dimeglio,**

Merci pour ton aide précieuse dans la réalisation des analyses statistiques de mes données.

**Aux infectiologues et biologistes bordelais** qui ont rendu ce travail possible, **Maïlys Ducours, Pascale Trimoulet et Charles Cazanave**. Merci pour votre implication, aide, conseils et relectures dans la rédaction de cet article.

**A l'ensemble de l'équipe 6 du CPTP**, qui m'a accueillie pour mon master 2 et au sein de laquelle j'ai le plaisir de réaliser ma thèse de science. Merci pour votre encadrement et votre sympathie. Ma gratitude va aussi à Mélanie, Isabelle et Mary qui ont suivi de près l'écriture de l'article et de la thèse. Merci pour votre soutien.

**A Eliane, Laurence et Muriel**, Merci pour votre gentillesse et votre aide, notamment pour planifier la date de cette soutenance !

## **A ma famille et proches,**

### **A mes parents,** ces héros,

Comment vous remercier en si peu de phrases pour votre amour et votre soutien incommensurables. Merci du fond du cœur de nous avoir offert le meilleur cadre de vie possible. Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir soutenue et supportée, sans limite. Merci de m'avoir permis d'arriver là où j'en suis aujourd'hui. Je suis extrêmement fière d'être votre fille.

Malheureusement pour vous, ça ne s'arrête pas là, encore une autre thèse à me supporter et de nombreuses relectures en perspective... Courage !

**A mon frère,** ce brillant médecin au grand cœur (un peu trop grand même parfois !), Merci pour tous ces moments de complicité passés et à venir, pour nos bêtises, nos moments de rigolade, pour ta tendresse et ton soutien. Merci d'avoir été et d'être toujours là pour moi. Je suis si fière d'être ta sœur.

**A ma sœur,** cette championne de nat' synchro et future ingénieure des grandes écoles, les années nous ont rapprochées et ont complètement gommé cette différence d'âge qui nous sépare. Ta maturité m'impressionne au quotidien à tel point qu'on se demande souvent qui est la grande sœur ! Merci pour tous ces merveilleux moments partagés et à venir et pour ton soutien. Je suis si fière de toi. Que la force soit avec toi pour ces dernières semaines !

**A mon Thibaut,** ma plus belle rencontre de ces années de pharmacie. Merci pour ta présence à mes côtés, ton amour, ton soutien et ta patience à toute épreuve. Un seul mot ne suffirait à exprimer tout l'amour que j'ai pour toi. A notre avenir.

### **A mes grands-parents, Pap, Mam, Papi et Mamie,**

J'aurais tant aimé pouvoir soutenir cette thèse devant vous. Merci pour toute la sagesse et l'amour que vous m'avez offert.

**A ma Tatie Françoise,** absente aujourd'hui, pour qui j'ai une profonde pensée. J'espère que tu aurais été fière de moi aujourd'hui.

**A mes oncles, tantes, cousins et cousines,** Marie-Christine, Patricia, Bernard, Adrien, Olivier, Antoine, Agathe et Juliette pour votre soutien et ces jolis moments partagés.

**A Maria**, merci de m'avoir supportée et soutenue pendant toutes ces années. T'es un peu une deuxième maman pour moi !

**A Marie-Françoise**, ma marraine de cœur, tu m'as transmis ta passion pour l'infectiologie dès la première année de pharmacie ou j'ai eu la chance et le privilège de bénéficier de tes cours particuliers. Depuis tu as toujours veillé sur moi. Merci pour ton soutien, ton aide, et tes bons conseils tout au long de cet internat. Merci également pour tous ces souvenirs moins studieux, les feux d'artifices de Jean au Cap-Ferret, les moules-frites de chez Bernadette et toutes ces vacances inoubliables avec vous.

**A la famille Barsagol**, Marika, Angel et Guillaume,  
Merci de m'avoir si bien accueillie parmi vous et merci pour tous ces jolis moments partagés.

**A mes amis et co-internes,**

**A mes premiers amis, à mes côtés depuis plus de 10 ans maintenant**

**A Alice**, my English Sister, my faithful love, Malgré la distance, à chaque fois que l'on se retrouve c'est comme si nous ne nous étions jamais quittées. Merci d'être là, merci d'être toi.

**A Hélène**, Ma nénénu, il s'en est passé des choses depuis nos premières sorties place saint pierre et nos premières vacances sans Papa et Maman au Pas de la Case ! Le temps passe mais rien ne change. Merci de rester présente à mes côtés après toutes ces années.

**A Amélie et Marianne**, mes plus belles amitiés de ces années fac. Ces années pharma n'auraient pas été les même sans vous. Que de souvenirs ensemble, ces we au Cap-Ferret, à Barcelonne, ces we ski, ces soirées arrosées avec de la Manzana sin alcohol mais pas que ! Ma broubrou, c'est sûrement à toi que je dois cette réussite à l'internat ! Merci pour ton soutien infailible, et cette belle amitié qui ne fait que se renforcer ! Ma Marianne, ce rayon de soleil qui me fait marrer dès qu'elle ouvre la bouche, merci pour ta folie ! Vous êtes au top les filles, ne changez pas !

**A Arthur, François, Clotilde et Antoine**, merci pour tous ces bons moments passés et à venir. Merci pour toutes ces soirées mémorables malgré quelques fuites à des heures non règlementaires ! Merci de m'avoir supportée toutes ces années.

**A Sophie et Marie**, merci d'avoir rendu ces années pharma plus belles. Merci pour ces jolis souvenirs ensembles.

**A mes premiers amis d'internat,**

A ceux rencontrés dès ce premier stage de bactério-viro et qui ne m'ont pas quittée depuis, mes chouchous :

**Ma Nono**, ma binôme d'internat, merci ma poulette pour ces belles années, pour ta bienveillance et ta générosité. Malgré la distance qui nous sépare, rien n'a changé. Toujours la plus attentionnée et la plus facile à faire tourner en bourrique!

**Mon Etienne**, à toi qui m'a sauvée d'un deuxième stage à Limoges (C'est à ce moment-là que j'ai su que t'étais un vrai !), avec qui j'ai fait mes premiers remplas de biologiste, et qui m'a fait l'honneur d'être sa demoiselle d'honneur, merci pour cette belle amitié.

**A Hélène et Hadri**, on aura commencé et fini cet internat tous les trois pour mon plus grand plaisir ! Merci pour votre joie de vivre, et votre soutien à toute épreuve!

**Aux nombreuses autres belles amitiés qui ont suivies,**

**A Grégoire**, mon grincheux préféré, et meilleur partenaire de jeux de société (belotte, jungle speed, citadelle..), j'ai trouvé plus mauvais perdant que moi avec toi!

**A Sarah**, cette belle rencontre d'immuno, ma coloc de chez Nico ! Merci pour tous ces bons et futurs moments passés ensemble et merci pour toutes ces soirées jusqu'au bout de la nuit !

**A Elodie, Alice-Anne, Jules, Tiphaine, Anthony, Laurie et Arnaud**, mes copains d'apéro, de we ski, plage, mais pas que ! merci pour tous ces moments partagés. A nos futures soirées post confinement !

**Aux autres belles rencontres de cet internat. Vous avez tous contribué à rendre ces années magiques.**

A Agnès, Ali (merci pour ta joie de vivre), Anais, Benoit, Camille C, Camille M, Camille V (Merci de rendre la recherche plus belle, reviens moi vite, tu me manques !), Céline, Claire, Clémence, Elodie B, Hugo, Imane, Jean, Julien, Karen (sans qui ces stages de bactério-viro n'auraient pas été les mêmes !), Louis-tho, Manon, Manu, Morgane L, Morgane M, Nicolas C, Nicolas L, Olivier (Merci chef pour ton encadrement hors pair pendant ce master 2), Pauline, Rapha (véritable maître yoda du tableur excel, merci pour tous ces bons moments), Samuel, Stella, Tom.

# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS.....</b>	<b>13</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>14</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>15</b>
<b>Généralités .....</b>	<b>15</b>
1. Classification phylogénétique et géotypes du VHE.....	15
2. Structure et organisation du virus .....	15
3. Pathogénèse virale.....	16
<b>Epidémiologie .....</b>	<b>16</b>
1 Répartition géographique .....	16
2 Transmission du virus de l'hépatite E .....	16
Transmission hydrique .....	17
Transmission entérique d'origine alimentaire .....	17
Transmission par contact direct avec des animaux infectés .....	18
Transmission mère-enfant.....	18
Transmission iatrogène .....	18
Transmission interhumaine .....	19
<b>OBJECTIF.....</b>	<b>20</b>
<b>ARTICLE .....</b>	<b>21</b>
<b>Abbreviations.....</b>	<b>21</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>22</b>
<b>Materials and methods .....</b>	<b>23</b>
<b>Results.....</b>	<b>25</b>
<b>Baseline.....</b>	<b>25</b>
<b>Discussion .....</b>	<b>30</b>
<b>References .....</b>	<b>32</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>35</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>39</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>40</b>
<b>ANNEXE : Tableau récapitulatif des études publiées sur la séroprévalence du VHE chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes .....</b>	<b>47</b>

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

## Figures

**Figure 1.** Anti-HEV IgG seroprevalence in 147 MSM HIV PrEP users: baseline by age group .....**25**

**Figure 2.** Changes in anti-HEV IgG titer during follow-up (median: 12 months) of 135 HIV PrEP users in Southwest France .....**27**

## Tables

**Table 1.** HEV markers in the 147 PrEP-users and 147 Blood Donors .....**25**

**Table 2.** Characteristics of 147 HIV PrEP users according to baseline anti-HEV IgG status .....**26**

**Table 3.** Viral hepatitis and sexually-transmitted bacterial infections diagnosed during screening of 135 HIV PrEP users in Southwest France .....**28**

**Supplementary table.** Characteristics of 135 HIV PrEP users according to anti-HEV IgG status at the end of follow up .....**29**

**Annexe.** Tableau récapitulatif des études publiées sur la séroprévalence du VHE chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes .....**47**

# LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>HSH</b>	Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes
<b>Ig</b>	Immunoglobuline
<b>IST</b>	Infection sexuellement transmissible
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>ORF</b>	Open reading frame / cadre ouvert de lecture
<b>PrEP</b>	Prophylaxie pré-exposition
<b>VHA</b>	Virus de l'hépatite A
<b>VHC</b>	Virus de l'hépatite C
<b>VHE</b>	Virus de l'hépatite E
<b>VIH</b>	Virus de l'immunodéficience humaine



# INTRODUCTION

## Généralités

### 1. Classification phylogénétique et génotypes du VHE

Le virus de l'hépatite E (VHE) a été identifié en 1983 au cours d'une épidémie d'hépatites non A – non B en Afghanistan (1). Il appartient à la famille des *Hepeviridae*, divisée en deux genres : *Orthohepevirus* et *Piscihepevirus*. Le genre *Orthohepevirus* regroupe les virus infectant les mammifères (espèces *Orthohepevirus* A, C et D) et les oiseaux (espèce *Orthohepevirus* B) (2). Les souches infectant l'homme appartiennent principalement à l'espèce *Orthohepevirus* A dont huit génotypes ont été identifiés (3). Les génotypes 1 et 2 (VHE1 et VHE2) infectent exclusivement l'homme, alors que les génotypes 3 et 4 (VHE3 et VHE4) infectent également des animaux (porcs, sangliers, cerfs, lapins) (4). Ces 4 génotypes sont responsables de la majorité des infections humaines. Les génotypes 5 et 6 du VHE sont connus pour infecter uniquement le sanglier (5) alors que les génotypes 7 et 8 ont récemment été identifiés chez des camélidés et pourraient infecter l'homme (6). Parmi les *Orthohepevirus* C, une souche pouvant infecter l'homme provenant du rat a été identifiée récemment (7).

### 2. Structure et organisation du virus

Le VHE est un petit virus (27-34 nm) à ARN simple brin de polarité positive et à capsidie icosaédrique. Le génome du VHE, d'une longueur d'environ 7,2 kb, est coiffé à l'extrémité 5' et poly-adénylé à l'extrémité 3' (4). Il contient trois ou quatre cadres de lecture ouverts (Open Reading Frame, ORF) selon le génotype (8). ORF1 code une polyprotéine non structurale d'environ 1700 acides aminés contenant plusieurs domaines essentiels à la réplication virale comme l'ARN polymérase ARN dépendante (9). ORF2 code la protéine de capsidie de 660 acides aminés. Enfin, ORF3 code une petite phosphoprotéine qui est impliquée dans le bourgeonnement des virions à la membrane cellulaire (10). Pour les souches de génotype 1, ORF4, dont la traduction est favorisée par le stress du réticulum endoplasmique, stimule l'activité de l'ARN polymérase (8).

### **3. Pathogénèse virale**

Les VHE1 et VHE2 sont responsables d'hépatites avec ictère chez les sujets jeunes, généralement résolutives, mais peuvent causer des atteintes hépatiques sévères chez la femme enceinte (11). Les infections à VHE3 et VHE4 sont le plus souvent asymptomatiques dans la population générale, affectant préférentiellement des adultes de plus de 55 ans. Des formes graves sont observées chez des patients porteurs d'hépatopathies chroniques (12). Les VHE3 et VHE4 sont à l'origine d'infections chroniques chez les sujets immunodéprimés tels que les patients transplantés d'organes solides (13,14), les patients atteints de maladies hématologiques (15) et les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (16). Ils peuvent aussi occasionner des manifestations extra-hépatiques (17) au premier rang desquelles des atteintes neurologiques (18) avec un lien démontré entre l'infection par le VHE et la survenue de syndrome de Guillain-Barré (19) ou de Parsonage-Turner (20). La fréquence des manifestations neurologiques lors d'une infection aiguë à VHE en France a été estimée à 23% chez les personnes immunocompétentes et 3% chez les immunodéprimés (21).

## **Epidémiologie**

D'après l'OMS, le VHE représente aujourd'hui la première cause d'hépatite aiguë d'origine virale au monde avec plus de 20 millions de patients infectés chaque année.

### **1 Répartition géographique**

La répartition du VHE est ubiquitaire mais dépend des génotypes viraux. Les génotypes 1 et 2 sont prévalents dans les pays en développement essentiellement décrits en Afrique, en Asie et au Mexique. Dans les pays développés, ce sont les génotypes 3 et 4 qui sont détectés, le VHE3 étant largement répandu alors que le VHE4 est principalement retrouvé en Chine et au Japon (4,22).

### **2 Transmission du virus de l'hépatite E**

Le VHE se transmet principalement par voie fécale-orale mais les différents génotypes ont des caractéristiques épidémiologiques qui leur sont propres et d'autres voies de transmission ont été identifiées.

### **Transmission hydrique**

La transmission hydrique, liée à une contamination fécale des eaux de boisson, est la principale voie de transmission dans les pays à faible niveau d'hygiène où circulent les VHE1 et VHE2 (23). Pour ces génotypes l'homme constitue le principal réservoir, aucune preuve de réservoir animal n'existe à l'heure actuelle.

Bien que les infections à VHE3 et VHE4 surviennent principalement par transmission zoonotique, l'ARN viral de ces génotypes a également été détecté dans les eaux de station d'épuration non traitées (24), les effluents de fermes (25) et dans l'eau d'irrigation de cultures (26). Ainsi une contamination d'origine environnementale existerait également dans les pays développés. De plus, une étude française a montré que la consommation d'eau minérale en bouteille était un facteur protecteur concernant la séroprévalence IgG anti-VHE suggérant une transmission hydrique possible de ces génotypes dans les pays occidentaux (27).

### **Transmission entérique d'origine alimentaire**

Dans les pays développés, où circulent les génotypes 3 et 4, la transmission est essentiellement zoonotique à partir du réservoir animal (28).

La consommation de viande de porc ou de gibier infectée insuffisamment cuite semble représenter la principale cause d'infection. Plusieurs études ont pu apporter des preuves directes de transmission zoonotique en identifiant la même souche virale chez le sujet infecté et dans les produits alimentaires consommés après séquençage (29–31). Alors que la transmission zoonotique est avérée pour certains animaux (porc, sanglier, cerfs, lapins) (32,33), elle est suspectée pour d'autres sur la base de la détection du génome viral ou d'anticorps spécifique anti-VHE (chèvres, moutons, vaches, chevaux, chiens et chats) (34–38). De plus des études de séroprévalence chez l'homme ont montré que la consommation de gibier et de porc était associée à une séroprévalence IgG anti-VHE plus élevée (27). D'autres produits d'origine animale, comme le lait de vache non pasteurisé, ont été décrits comme des sources d'infection supplémentaires (36).

De toute évidence, des aliments autres que des produits d'origine animale pourraient également représenter des sources possibles d'infection. En effet, l'ARN du VHE a été détecté sur des fruits rouges, fraises, légumes et même dans certains fruits de mers (huîtres et moules) (28,39).

### **Transmission par contact direct avec des animaux infectés**

Ce mode de transmission est plus anecdotique mais des études ont montré que les individus ayant une activité professionnelle imposant un contact étroit avec des porcs comme les vétérinaires, agriculteurs, personnels d'abattoirs, chasseurs, forestiers sont plus fréquemment séropositifs pour le VHE (40–42). En France des cas confirmés de transmission par contact direct ont été rapportés, l'un d'eux en lien avec la possession d'un cochon de compagnie infecté (43) !

### **Transmission mère-enfant**

L'infection par le VHE pendant la grossesse peut prendre un cours particulièrement dramatique, entraînant une insuffisance hépatique fulminante, des hémorragies, un avortement spontané et une mortalité périnatale (44). De nombreuses études ont décrit une mortalité élevée (20% - 30%) chez les femmes enceintes, en particulier au cours du troisième trimestre, ainsi qu'une morbi-mortalité néonatale augmentée (45–47). Il est important de noter que les complications induites par le VHE pendant la grossesse sont uniquement observées dans les pays en développement et semblent se limiter aux infections à VHE1 et VHE2 (44,48). Le mécanisme impliqué pourrait être une répllication virale plus élevée des VHE1 et VHE2 au niveau de la décidua et du placenta (49). Ces infections sont associées à une transmission in utéro dans 23,3 à 50% des cas (50) et seraient responsables de 2400 à 3000 morts périnatales chaque année, en plus des décès fœtaux liés à la mortalité maternelle prénatale (51,52).

### **Transmission iatrogène**

A côté de la classique transmission hydrique ou zoonotique, le VHE peut occasionnellement être transmis par voie iatrogène par le biais de transfusions sanguines notamment (53). L'infection à VHE associée à la transfusion sanguine a été documentée pour le VHE3 dans de nombreux pays européens (40,54,55), pour le VHE1 en Chine et Inde (56,57) et pour le VHE4 en Chine et au Japon (56,58). La prévalence de la détection d'ARN viral chez les donneurs est variable selon les pays allant de 1/600 aux Pays-Bas à 1/15000 en Australie (4). Une étude japonaise a montré qu'une dose infectieuse minimale de  $3,6 \times 10^4$  UI/ml engendrait une infection chez 50% des receveurs (59).

Seule une minorité de receveurs de sang contaminés développent une hépatite E symptomatique. Le risque concerne les patients immunodéprimés susceptibles de développer une hépatite chronique. Plusieurs pays développés ont adopté des mesures pour améliorer la sécurité transfusionnelle fondées sur l'épidémiologie du

VHE (53). Cependant, à l'heure actuelle, la recherche d'une virémie VHE lors des dons du sang n'est pas systématique en France.

De plus, des cas de transmissions ont également été décrits suite à la transplantation d'organes solides infectés, qu'il s'agisse de transplantations hépatiques (60) ou rénales (61).

### **Transmission interhumaine**

Jusqu'à présent, la transmission de personne à personne par le VHE par voie fécale-orale n'a été documentée que pour le génotype 1 au cours d'épidémies en Ouganda et au Soudan (62,63). Ce mode de transmission a été identifié sur la base de la courbe épidémique, l'absence d'identification d'une source commune d'infection et un taux d'attaque élevé au sein de foyers avec de mauvaises pratiques d'hygiène (64).

Des études récentes ont suggéré qu'une transmission sexuelle pourrait jouer un rôle dans la propagation du VHE dans les pays développés, impliquant en particulier les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) (65–67). De nombreuses études ont montré que cette population était davantage sujette à des infections par des pathogènes à transmission fécale orale (68). En effet, bien que les pratiques orales-anales ou digito-anales puissent être plus sûres en ce qui concerne la transmission du VIH, elles peuvent faciliter la transmission du virus de l'hépatite A (VHA) et d'autres agents pathogènes se propageant par la voie fécale orale, comme *Shigella* ou *Salmonella* (69–71).

Alors que le contact sexuel oral-anal a été identifié comme un moyen de transmission du VHA chez les HSH (72), la possibilité de transmission sexuelle du VHE reste encore très controversée. En effet, les résultats des études publiées à l'heure actuelle sont contradictoires, certains décrivant une séroprévalence du VHE plus élevée dans cette population (65–67), et d'autres l'absence de différences significatives (73–80). Ces études sont principalement des études de séroprévalence basées sur des patients infectés par le VIH ou des HSH (Tableau annexe).

# OBJECTIF

L'objectif du présent travail est d'étudier, dans une cohorte d'homosexuels masculins sous prophylaxie pré exposition contre le VIH (PrEP), la séroprévalence IgM et IgG anti-VHE, ainsi que l'incidence du VHE afin d'estimer la possibilité d'une transmission sexuelle du VHE au sein de cette population.

La PrEP est un traitement médicamenteux consistant en la combinaison de deux antirétroviraux tenofovir/emtricitabine, qui prévient l'infection par le virus du VIH chez des personnes séronégatives qui ont un risque élevé de contracter le virus. Elle s'adresse essentiellement aux HSH ayant des rapports sexuels à risque, notamment des rapports anaux sans préservatif avec des partenaires sexuels multiples, des antécédents d'infections sexuellement transmissibles (IST) ou de traitement post-exposition au VIH.

# ARTICLE

## Abbreviations

<b>ALT</b>	Alanine aminotransferase activity
<b>CT</b>	Chlamydia trachomatis
<b>HAV</b>	Hepatitis A virus
<b>HBV</b>	Hepatitis B virus
<b>HCV</b>	Hepatitis C virus
<b>HEV</b>	Hepatitis E virus
<b>HIV</b>	Human immunodeficiency virus
<b>Ig</b>	Immunoglobulin
<b>IR</b>	Incidence rate
<b>MG</b>	Mycoplasma genitalium
<b>MSM</b>	Men who have sex with men
<b>NG</b>	Neisseria gonorrhoea
<b>ORF</b>	Open reading frame
<b>PrEP</b>	Pre-exposure prophylaxis
<b>Py</b>	Person-years
<b>RNA</b>	Ribonucleic acid
<b>RT-PCR</b>	Reverse transcriptase polymerase chain reaction
<b>STI</b>	Sexually transmitted infection

## Introduction

The hepatitis E virus (HEV) is the most common cause of acute viral hepatitis worldwide (1). This single stranded non-enveloped RNA virus belongs to the Hepeviridae family. Four main genotypes infect humans. Genotypes 1 and 2 infect only humans and are responsible for faecal-oral acute hepatitis, mainly due to drinking contaminated water in countries with low hygiene standards (1). Genotypes 3 and 4 predominate in industrialised countries, where they infect a large animal reservoir (pigs, wild boar, deer and rabbits) (2). Zoonotic transmission to humans can be foodborne, waterborne, or via direct contact with infected animals (1). However, the epidemiology of HEV is not fully understood and there may be other transmission routes. As HEV, like the hepatitis A virus (HAV), can be transmitted by the faecal-oral route, men who have sex with men (MSM) may be at risk of HEV infection (3). While HAV can be transmitted between MSM by oral-anal sexual contact (4), the sexual transmission of HEV is poorly documented. Some seroprevalence studies have found that anti-HEV IgG is more prevalent among MSM than among heterosexual men (5–7), but others have not (8–14). Two prospective studies of the incidence of HEV in human immunodeficiency virus (HIV) infected patients (12,15) found incidence rates from 0.44 to 2.4 per 100 person-years (py) but no association between sexual orientation and HEV seropositivity or seroconversion. However, the risk of HEV infection among MSM who use pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV infection have not been studied.

We therefore determined the seroprevalence, incidence and factors associated with HEV infection in PrEP users in the southwest of France, where HEV is endemic. The controls were blood donors matched for age and sex from the same area. The incidence of HEV was compared to those of HAV and bacterial sexually transmitted infections (STIs).



## Materials and methods

### Patients

The subjects were MSM who attended a consultation for PrEP prescription for HIV infection at two French University Hospitals (Bordeaux and Toulouse) between September 2016 and July 2019. PrEP is currently recommended for all adults and adolescents ( $\geq 15$  years) in France at high risk of contracting HIV. The risk criteria are: anal sex without a condom with at least 2 different partners in the last 6 months, episodes of STIs in the last 12 months, at least one post-exposure treatment for HIV in the last 12 months or drug use during sexual intercourse (chemsex). ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-05/bum\\_truvada\\_maj\\_avril2019.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-05/bum_truvada_maj_avril2019.pdf)).

Quarterly laboratory checks included serology screening for HIV, hepatitis C virus (HCV), hepatitis B virus (HBV), HAV, and syphilis, and nucleic acid testing for Chlamydia trachomatis (CT), Neisseria gonorrhoea (NG) and Mycoplasma genitalium (MG).

Unvaccinated anti-HAV IgG negative subjects were tested at inclusion, in case of alanine aminotransferase activity (ALT) elevation and at the end of follow-up.

Serological tests for anti-HEV IgG and anti-HEV IgM have been determined at inclusion, in case of ALT elevation and one year later (median follow up 12 months). All anti-HEV IgM-positive subjects were tested for HEV RNA. This non-interventional study included no additional procedures. Biological material and clinical data were obtained only for standard viral diagnosis following a physician's order (no specific sampling, no modified sampling protocol, no questions in addition to the national standard questionnaire). Data were analysed using an anonymized database. The French Public Health law (CSP Art L 1121-1.1) does not require written informed consent for such a protocol.

### Blood donors

Each subject was matched for sex, age and geographic area with a healthy blood donor at inclusion (16,17). The blood donors were screened using the same serological tests for HEV IgG and IgM.

## **Laboratory tests**

We used Wantai HEV IgG and IgM EIA kits (Wantai Biologic Pharmacy Enterprise, Beijing, People's Republic of China) to detect anti-HEV IgG and IgM according to the manufacturer's instructions. Titers of anti-HEV IgG were determined with the WHO anti-HEV IgG reference material, 95/584 (supplied by the National Institute for Biological Standards and Control, South Mimms, UK) (18). A significant increase in the anti-HEV IgG titer was defined as at least a 4-fold increase. HEV RNA was detected and quantified using the RealStar® HEV RT-PCR kit (Altona Diagnostics GmbH, Hamburg, Germany). HEV genotype was determined by sequencing a fragment within the ORF2 gene and phylogenetic analyses based on reference sequences (19,20).

We used the Architect® HAVAb IgG and IgM reagent Kits (Abbott Laboratories, IL, USA) to detect anti-HAV IgG and IgM according to the manufacturer's instructions.

Architect® HIV Ag/ac Combo, anti HCV, HBsAg, anti-HBs, anti HBc and syphilis TP assay (Abbott Laboratories, IL, USA) were used to screen for HIV, HCV, HBV and syphilis.

VDRL check charbon ALLDIAG assay (ALL. DIAG S.A.S., Strasbourg, France) and TPHA assay (Bio-Rad, Marnes la Coquette, France) were used to diagnose syphilis.

HCV, CT, NG and MG nucleic acids were detected with the Aptima® HCV Quant DX, Aptima® Combo2, and Aptima® M. genitalium (Hologic, San Diego, USA) assays.

## **Statistical Analysis**

Analysis were performed using Stata version 14 (Stata Corp LP, College Station, TX, USA). McNemar's test and Fisher's exact test were used to compare the seroprevalence of IgG and IgM HEV in MSM using PrEP and their controls. The Wilcoxon signed-rank test was used to compare the IgG HEV titer at baseline and at the end of follow-up. Proportions were compared using the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test while Student's t test was used to compare continuous variables.

Statistically significant difference was defined as a p-value <0.05.

Demographic, clinical and biological factors with a p value <0.20 by univariate analysis were entered into a multivariate analysis to identify variables independently associated with IgG HEV seroprevalence.

## Results

### Baseline

The subjects were 147 MSM (mean age:  $38 \pm 9.8$  years) attending a consultation for PrEP prescription at the Bordeaux (n=44) and Toulouse University Hospitals (n=103) and 147 matched blood donors (mean age:  $38 \pm 9.8$  years). A total of 62 MSM (42.2%) tested positive for anti-HEV IgG, as did 64 controls (43.5%,  $p = 0.91$ ) (Table 1). We detected anti-HEV IgM in 5 MSM (3.4%) and in 6 controls (4.1%,  $p = 0.81$ ). HEV RNA was detected in 1/5 IgM-positive MSM; the HEV genotype was 3c. This patient was asymptomatic and had an ALT of 51 IU/mL. HEV RNA was cleared and IgM disappeared during follow-up.

**Table 1:** HEV markers in the 147 PrEP-users and 147 Blood Donors

	PrEP users (N=147) N (%)	Blood donors (N=147) N (%)	p
Positive anti- HEV IgG	62 (42.2)	64 (43.5)	0.91 <sup>‡</sup>
Positive anti-HEV IgM	5 (3.4)	6 (4.1)	0.81 <sup>†</sup>

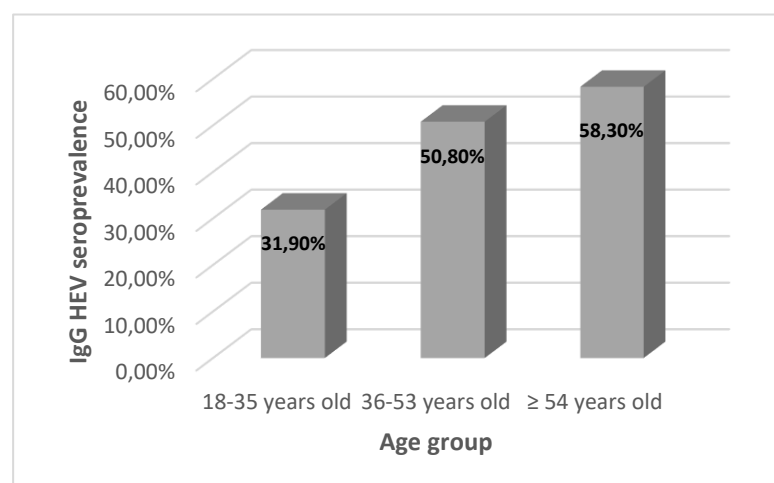
<sup>‡</sup> McNemar's test

<sup>†</sup> Fisher's exact test

The anti-HEV IgG-positive MSM were older than the anti-HEV IgG-negative subjects (40,1 versus 36,5 years old respectively,  $p=0.03$ ). HEV seropositivity increased with patient age: from 31.9% in subjects <35 year-old to 58.3% in subjects over 54 years old (Figure 1).

**Figure 1**

Anti-HEV IgG seroprevalence in 147 MSM HIV PrEP users: baseline by age group.



HEV IgG seroprevalence was also significantly higher among MSM whose treponemic test was positive at baseline (56.1% versus 33.3%,  $p < 0.01$ ). There was no association between anti-HEV IgG-positive status and past HBV or HCV infection, past reported STIs, STIs diagnosed at baseline or reported chemsex or history of post-exposure treatment (Table 2). Multivariate analysis indicated that age (OR=1.04,  $p = 0.04$ ) and a positive treponemic test (OR= 2.52,  $p < 0.01$ ) were associated with HEV seropositivity after adjustment for confounding factors.

**Table 2** : Characteristics of 147 HIV PrEP users according to baseline anti-HEV IgG status

	Overall N (%) (N=147)	Anti-HEV IgG negative N (%) (N=85)	Anti-HEV IgG positive N (%) (N=62)	Bivariate analysis P value	Final multivariate analysis (logit)	
					OR (IC95%)	P value
<b>Age</b> (mean, SD)	38.0 ± 9.8	36.5 ± 8.9	40.1 ± 10.6	0.03 <sup>t</sup>	1.04 (1.00-1.07)	0.04
<b>Geographic area</b>						
Haute-Garonne	89	45	44			
Gironde	43	30	13			
Ariège	3	2	1			
Tarn	3	2	1	0.35 <sup>f</sup>		
Tarn et Garonne	5	3	2			
Charente-Maritime	1	1	0			
Gers	1	1	0			
Nièvre	1	1	0			
Pas-de-Calais	1	0	1			
<b>Positive anti-HAV IgG †</b>	71 (48.3)	44 (51.8)	27 (43.5)	0.37 <sup>x</sup>		
<b>Positive anti-HBc IgG</b>	13 (8.9)	9 (10.6)	4 (6.5)	0.38 <sup>x</sup>		
<b>Positive anti-HCV IgG</b>	4 (2.7)	2 (2.3)	2 (3.2)	0.75 <sup>x</sup>		
<b>Positive syphilis treponemic test</b>	57 (38.8)	25 (29.4)	32 (51.6)	< 0.01 <sup>x</sup>	2.52 (1.26-5.04)	< 0.01
<b>Subjects with at least one STI diagnosed at baseline ‡</b>	32 (21.8)	16 (18.8)	16 (25.8)	0.31 <sup>x</sup>		
<b>Reported history of STI</b>	79 (53.7)	40 (47.1)	39 (62.9)	0.06 <sup>x</sup>		
<b>Reported history of HIV post exposure treatment</b>	34 (23.1)	17 (20)	17 (27.4)	0.29 <sup>x</sup>		
<b>Reported chemsex §</b>	23 (15.6)	11 (12.9)	12 (19.3)	0.29 <sup>x</sup>		

Note : HAV : hepatitis A virus, HCV: hepatitis C virus, STI: sexual transmitted infection

† 1 datum missing

‡ Among the 32 subjects with an STI at baseline: 35 STI were diagnosed: 5 syphilis, 13 NG, 11 CT and 6 MG.

§ Including poppers, cathinones, GBL, metamphetamine, cocaine, and ketamine

<sup>t</sup> Student's t test

<sup>x</sup>  $\chi^2$  test

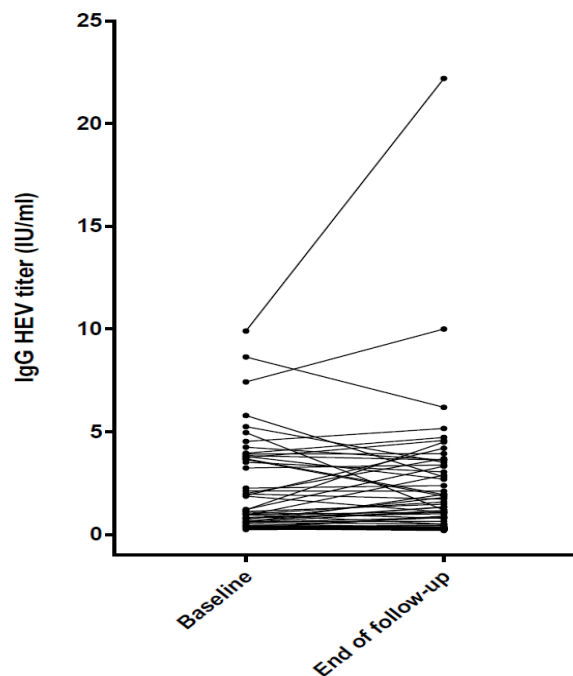
<sup>f</sup> Fisher's exact test

## Follow-up

Among the 147 MSM, 135 came back for at least one follow-up. The median time between the first and last HEV serology tests for these subjects was 12 months (IQR: 8.5-13.9). We saw no HEV seroconversion during follow-up (IR= 0) but 55 persons (40.7%) were anti HEV-IgG positive and three (2.2%) were anti-HEV IgM positive at the end of the study. The three IgM-positive subjects were negative for HEV RNA and were already IgM positive at baseline. The IgG HEV titers of the IgG HEV-positive subjects at baseline did not increase significantly during follow-up but three subjects with low baseline IgG HEV titers of 0.33, 0.32, and 0.3 IU/mL, respectively, underwent seroreversion (Figure 2).

**Figure 2**

Changes in anti-HEV IgG titer during follow-up (median: 12 months) of 135 HIV PrEP users in Southwest France.



The median IgG HEV titers of 0.97 IU/mL at baseline and 1.48 IU/mL at the end of follow up were similar ( $p=0.79$ ). The only parameter associated with the presence of anti-HEV IgG at the end of the study was patient age (OR=1.04,  $p=0.02$ ) (Supplementary table).

The 75 HAV IgG-negative subjects at baseline included 30 persons (40%) who were vaccinated during follow-up and developed specific antibodies. A second serological screening was carried out on 38/45 remaining subjects at risk of an HAV infection at the end of follow up. We found six cases of acute HAV infection (IR: 15.8%) (Table 3). Three individuals were symptomatic with an ALT increase associated with icterus and

three were asymptomatic. One non drug user developed an acute HCV infection (genotype 1a) during follow up (IR: 0.81%) (Table 3). We found no case of HIV or HBV infection during follow-up. However, the incidence of bacterial STIs was high (Table 3). We found 129 incidents of bacterial STIs among 63 subjects (IR: 46.6%). Anal site was the most frequently positive with 62% of all bacterial STIs infections diagnosed during follow-up. NG was the most frequent infection in our MSM cohort (38 subjects; IR 29.2%) (Table 3). There was no association between the occurrence of STIs during follow-up and HEV IgG seroprevalence (Supplementary table).

**Table 3** : Viral hepatitis and sexually-transmitted bacterial infections diagnosed during screening of 135 HIV PrEP users in Southwest France.

<b>Infection</b>	<b>Subjects tested and at risk during follow-up</b>	<b>Subjects diagnosed during follow-up</b>	<b>% subjects at risk diagnosed during follow-up (incidence rate)</b>	<b>95% CI for incidence rate (binomial exact method)</b>	<b>Difference between HEV incidence and other infections (p)</b>
<b>HEV</b>	135	0	0	0% - 4.7%	
<b>HAV</b>	38	6	15.8	6% - 31.3%	<0.01 <sup>x</sup>
<b>HCV</b>	123	1	0.81	0% - 4.4 %	0.43 <sup>x</sup>
<b>HBV</b>	19	0	0	0% - 17.7 %	
<b>Bacterial STIs</b>	135	63	46.6	38% - 54.4%	<0.01 <sup>x</sup>
<b>Syphilis</b>	135	15	11.1	6.3% - 17.7%	<0.01 <sup>x</sup>
<b>NG</b>	130	38	29.2	21.6% - 37.8%	<0.01 <sup>x</sup>
<b>CT</b>	130	34	26.1	18.8% - 34.6%	<0.01 <sup>x</sup>
<b>MG</b>	88	17	19.3	11.7% - 29.1%	<0.01 <sup>x</sup>

*Note* : HAV: hepatitis A virus, HCV: hepatitis C virus, HBV: hepatitis B virus, STI: sexual transmitted infection, NG: *Neisseria gonorrhoeae*, CT: *Chlamydia trachomatis*, MG: *Mycoplasma genitalium*

<sup>x</sup>  $\chi^2$  test

**Supplementary table** : Characteristics of 135 HIV PrEP users according to anti-HEV IgG status at the end of follow up

	Overall N (%) (N=135)	Anti-HEV IgG negative N (%) (N=80)	Anti-HEV IgG positive N (%) (N=55)	Bivariate analysis P value	Final multivariate analysis (logit)	
					OR (IC95%)	P value
<b>Demographics</b>						
Age (mean, Sd)	39.4 ± 9.9	37.7 ± 8.9	41.9 ± 10.9	0.02 <sup>t</sup>	1.04 (1.01-1.08)	0.02
<b>PrEP modality</b>						
Daily PrEP	73 (54.1)	46 (57.5)	27 (49.1)	0.33 <sup>x</sup>		
On demand PrEP	62 (45.9)	34 (42.5)	28 (50.9)			
<b>Biological parameters at the end of follow up</b>						
Positive anti-HAV IgG (N=133)	101 (74.8)	62 (77.5)	39 (70.9)	0.60 <sup>x</sup>		
Positive anti-HBc IgG	13 (9.6)	9 (11.2)	4 (7.3)	0.44 <sup>x</sup>		
Positive anti-HCV IgG (N=123)	4 (2.9)	2 (2.25)	2 (3.6)	0.57 <sup>f</sup>		
Positive syphilis treponemic test	61 (45.2)	33 (41.2)	28 (50.9)	0.27 <sup>x</sup>		
<b>Individuals diagnosed during follow up</b>						
HAV among unvaccinated individuals (N=38)	6 (4.4)	4 (5)	2 (3.6)	1 <sup>f</sup>		
Syphilis	15 (11.1)	11 (13.7)	4 (7.3)	0.24 <sup>x</sup>		
CT (N=130)	34 (25.2)	24 (30)	10 (18.2)	0.09 <sup>x</sup>		
NG (N=130)	38 (28.1)	21 (26.2)	17 (30.9)	0.63 <sup>x</sup>		
MG (N=88)	17 (12.6)	9 (11.2)	8 (14.5)	0.36 <sup>x</sup>		
<b>Anatomical site</b>						
Anal (N=128)	43 (31.8)	24 (30)	19 (34.5)	0.56 <sup>x</sup>		
Pharyngeal (N=128)	28 (20.7)	17 (21.2)	11 (20)	0.80 <sup>x</sup>		
Urethral (N=130)	18 (13.3)	11 (13.7)	7 (12.7)	0.86 <sup>x</sup>		

Note : PrEP : HIV Pre-exposure prophylaxis, HAV: hepatitis A virus, HCV: hepatitis C virus, CT: Chlamydia trachomatis, NG: Neisseria gonorrhoeae , MG: Mycoplasma genitalium

<sup>t</sup> Student test

<sup>x</sup>  $\chi^2$  test

<sup>f</sup> Fisher's exact test

## Discussion

The sexual transmission of HEV is still an open question as seroprevalence studies on MSM have given contradictory results (5–13). HEV and HAV share the same oro-fecal transmission route and the sexual transmission of HAV within MSM populations has led to outbreaks in both Europe and Asia (4,21). Our study indicates that MSM HIV PrEP users are no more likely to have an HEV infection than control blood donors matched for geographical area, sex and age. Moreover, despite high incidence of sexually transmitted bacterial infections and HAV infections in unvaccinated subjects, no incident HEV infection was detected.

Our seroprevalence rate of 42.2% is much higher than the 5.6-24% encountered in other European studies on HEV IgG seroprevalence among MSM that used the same assay (5,8,10,13,15). IgG HEV seroprevalence varies widely depending on the geographical area, and HEV is known to be endemic in southwestern France (16,17). Nevertheless, it is difficult to compare the HEV seroprevalence found by studies that use different HEV IgG tests (6,7,9,11,12) as assay performance varies considerably (22,23). We used Wantai assays that have been validated for sensitivity and specificity (24) to compare seroprevalence in PrEP users and blood donors controls matched for sex, age and geographical area. These controls were chosen because sex, age and geographical area are all factors that influence HEV seroprevalence (1). Only one other study on HEV seroprevalence among MSM used a control group matched for sex and geographical area (13). We find that the HEV IgG and IgM seroprevalence data for MSM HIV PrEP users were similar to those of blood donors, which does not support the hypothesis of HEV anal-oral sexual transmission. This finding also contradicts other studies that found MSM to be at increased risk of anti-HEV positivity which was believed to be due to anal-oral transmission (5–7). Our results are compatible with other studies that found that HEV seropositivity was no greater among MSM than in controls during an outbreak of HAV infection (11–13). Spada et al. even found that HEV seroprevalence was lower among MSM and suggested that the heterogeneity of the published results could be linked to differences in the sexual behaviour of MSM cohorts: studies that found increased HEV seropositivity included more HIV-positive MSM and with more frequent STIs. In our PrEP users cohort, we found that HEV seropositivity was not elevated although the high incidence of bacterial STIs.



HEV seropositivity was significantly associated with the age. Increased age is a known risk factor for HEV infection (17), and is due to the cumulative risk of exposure to the virus over time, and notably to contaminated food as zoonotic transmission is probably the main infection route of HEV in this population. However, we also found an association between a positive treponemic test and HEV seropositivity. This association was also described by Greco et al. (7) who found that seroprevalence was twice as high in *Treponema pallidum*-positive subjects as in uninfected subjects. However, this link between an initial positive treponemic test and HEV seropositivity can be questioned as it was not confirmed at the end of the study.

We found no HEV seroconversion or titer increase indicating infection or reinfection after a median follow up of 12 months. We found only seroreversions of subjects with low titers, as have others (25). Moreover, HEV incidence was far lower than those of bacterial STIs and HAV. Charre et al. described an HAV attack rate of 3% despite a high percentage (73.5%) of immune MSM PrEP users (26). While anti-HAV vaccination has been recommended for MSM in France since 2000 (27) our results indicate few of our MSM were correctly vaccinated (only 48.6% at initiation). The absence of vaccination at inclusion could be due to the fact that the vaccine was in short supply in France during this study, which could explain the high incidence rate (15.8%).

One limitation of our study is the small sample size. We found no HEV infections during follow-up while the incidence of HEV among Dutch blood donors was 1.1 per 100 py (28) and 3.2 per 100 py in immunocompromised patients living in our area (29). However, we found six cases of acute hepatitis A in only 38 unvaccinated people followed up for HAV, indicating that the incidence of HAV was high. These differences in the transmission efficiency of the two viruses could be linked to differences in fecal shedding and virus concentration in the stools. Another limitation is that we have no data about sexual habits such as rimming. Moreover, data are missing on the food habits of our MSMs (30,31) but their dietary habits were probably similar to those of the controls coming from the same geographical area.

To conclude, HEV infection is frequent in southern France, but HIV PrEP-users do not seem to be at increased risk. As the incidence of HEV is much lower than that of HAV and the occurrence of other STIs in our MSM cohort, the sexual transmission of HEV seems to be very limited.

## References

1. Kamar N, Izopet J, Pavio N, Aggarwal R, Labrique A, Wedemeyer H, et al. Hepatitis E virus infection. *Nat Rev Dis Primer*. 16 nov 2017;3:17086.
2. Doceul V, Bagdassarian E, Demange A, Pavio N. Zoonotic Hepatitis E Virus: Classification, Animal Reservoirs and Transmission Routes. *Viruses*. 03 2016;8(10).
3. Beebeejaun K, Degala S, Balogun K, Simms I, Woodhall SC, Heinsbroek E, et al. Outbreak of hepatitis A associated with men who have sex with men (MSM), England, July 2016 to January 2017. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2 févr 2017;22(5).
4. Ndumbi P, Freidl GS, Williams CJ, Mårdh O, Varela C, Avellón A, et al. Hepatitis A outbreak disproportionately affecting men who have sex with men (MSM) in the European Union and European Economic Area, June 2016 to May 2017. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2018;23(33).
5. Payne BAI, Medhi M, Ijaz S, Valappil M, Savage EJ, Gill ON, et al. Hepatitis E Virus Seroprevalence among Men Who Have Sex with Men, United Kingdom. *Emerg Infect Dis*. févr 2013;19(2):333-6.
6. Lanini S, Garbuglia AR, Lapa D, Puro V, Navarra A, Pergola C, et al. Epidemiology of HEV in the Mediterranean basin: 10-year prevalence in Italy. *BMJ Open* [Internet]. 1 juill 2015;5(7). Disponible sur: <https://bmjopen.bmj.com/content/5/7/e007110>
7. Greco L, Uceda Renteria SC, Guarneri D, Orlandi A, Zoccoli A, Benardon S, et al. HEV and HAV seroprevalence in men that have sex with men (MSM): An update from Milan, Italy. *J Med Virol*. 2018;90(8):1323-7.
8. Dauby N, Suin V, Jacques M, Abady M, VAN DEN Wijngaert S, Delforge M, et al. Hepatitis E virus (HEV): seroprevalence and HEV RNA detection in subjects attending a sexually transmitted infection clinic in Brussels, Belgium. *Epidemiol Infect*. 2017;145(16):3370-4.
9. Heil J, Hoebe CJPA, van Loo IHM, Cals JWL, van Liere GAFS, Dukers-Muijters NHTM. Hepatitis E prevalence in a sexual high-risk population compared to the general population. *PLoS ONE* [Internet]. 25 janv 2018 [cité 5 janv 2020];13(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5784977/>
10. Alberts CJ, Schim van der Loeff MF, Sadik S, Zuure FR, Beune EJ a. J, Prins M, et al. Hepatitis E virus seroprevalence and determinants in various study populations in the Netherlands. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208522.
11. Rodríguez-Tajes S, Perpiñán E, Leonel T, Lens S, Mariño Z, Pérez-Del-Pulgar S, et al. Low seroprevalence and zero incidence rate of hepatitis E in men who have sex with men during a hepatitis A outbreak. *J Med Virol*. 19 nov 2019;
12. Lin K-Y, Lin P-H, Sun H-Y, Chen Y-T, Su L-H, Su Y-C, et al. Hepatitis E Virus Infections Among HIV-Positive Individuals During an Outbreak of Acute Hepatitis A in Taiwan. *Hepatology*. 17 mai 2019;
13. Spada E, Costantino A, Pezzotti P, Bruni R, Pisani G, Madonna E, et al. Hepatitis E virus infection prevalence among men who have sex with men involved in a hepatitis A virus outbreak in Italy. *Blood Transfus Trasfus Sanguie*. 8 oct 2019;1-5.

14. Keane F, Gompels M, Bendall R, Drayton R, Jennings L, Black J, et al. Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. *HIV Med.* janv 2012;13(1):83-8.
15. Pineda JA, Cifuentes C, Parra M, Merchante N, Pérez-Navarro E, Rivero-Juárez A, et al. Incidence and natural history of hepatitis E virus coinfection among HIV-infected patients. *AIDS Lond Engl.* 24 août 2014;28(13):1931-7.
16. Mansuy JM, Saune K, Rech H, Abravanel F, Mengelle C, L Homme S, et al. Seroprevalence in blood donors reveals widespread, multi-source exposure to hepatitis E virus, southern France, October 2011. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 14 mai 2015;20(19):27-34.
17. 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 Baltim Md.* avr 2016;63(4):1145-54.
18. Abravanel F, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, Mansuy J-M, Muscari F, Sallusto F, et al. Hepatitis E virus reinfections in solid-organ-transplant recipients can evolve into chronic infections. *J Infect Dis.* 15 juin 2014;209(12):1900-6.
19. Legrand-Abravanel F, Mansuy J-M, Dubois M, Kamar N, Peron J-M, Rostaing L, et al. Hepatitis E Virus Genotype 3 Diversity, France. *Emerg Infect Dis.* janv 2009;15(1):110-4.
20. Smith DB, Simmonds P, Izopet J, Oliveira-Filho EF, Ulrich RG, Johne R, et al. Proposed reference sequences for hepatitis E virus subtypes. *J Gen Virol.* mars 2016;97(3):537-42.
21. Chen G-J, Lin K-Y, Sun H-Y, Sheng W-H, Hsieh S-M, Huang Y-C, et al. Incidence of acute hepatitis A among HIV-positive patients during an outbreak among MSM in Taiwan: Impact of HAV vaccination. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2018;38(4):594-601.
22. 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.
23. Bendall R, Ellis V, Ijaz S, Ali R, Dalton H. A comparison of two commercially available anti-HEV IgG kits and a re-evaluation of anti-HEV IgG seroprevalence data in developed countries. *J Med Virol.* 2010;82(5):799-805.
24. 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 Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* déc 2013;58(4):624-8.
25. Servant-Delmas A, Abravanel F, Lefrère J-J, Lionnet F, Hamon C, Izopet J, et al. New insights into the natural history of hepatitis E virus infection through a longitudinal study of multitransfused immunocompetent patients in France. *J Viral Hepat.* 2016;23(7):569-75.
26. Charre C, Ramière C, Roque-Afonso A-M, Chidiac C, Zoulim F, Godinot M, et al. Hepatitis A outbreak in HIV-infected MSM and in PrEP-using MSM despite a high level of immunity, Lyon, France, January to June 2017. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* nov 2017;22(48).
27. Delarocque-Astagneau E, Valenciano M, Dariosecq JM, et al. Une épidémie d'hépatite A chez des homosexuels masculins à Paris en 2000. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire [Internet].* 2001 [cité 5 janv 2020]; Disponible sur:

<https://www.santepubliquefrance.fr/regions/ile-de-france/documents/article/2001/une-epidemie-d-hepatite-a-chez-des-homosexuels-masculins-a-paris-en-2000>

28. Hogema BM, Molier M, Slot E, Zaaijer HL. Past and present of hepatitis E in the Netherlands. *Transfusion (Paris)*. déc 2014;54(12):3092-6.
29. Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, Lhomme S, Mansuy J-M, Muscari F, et al. Hepatitis E Virus Infection without Reactivation in Solid-Organ Transplant Recipients, France. *Emerg Infect Dis*. janv 2011;17(1):30-7.
30. Dalton HR, Izopet J. Transmission and Epidemiology of Hepatitis E Virus Genotype 3 and 4 Infections. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 01 2018;8(11).
31. Izopet J, Tremeaux P, Marion O, Miguères M, Capelli N, Chapuy-Regaud S, et al. Hepatitis E virus infections in Europe. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. nov 2019;120:20-6.

# DISCUSSION

Les différents modes de transmission du VHE ne sont pas entièrement élucidés à l'heure actuelle, et les forts taux de séroprévalence observés en Europe et en France laissent envisager l'implication d'autres voies de transmission moins évidentes. Le VHE et le VHA partagent de nombreuses similitudes tant sur le plan structural, clinique, que sur le mode de transmission. Il s'agit de deux virus quasi enveloppés à ARN simple brin de polarité positive responsables d'hépatites aiguës spontanément résolutive et dont le principal mode de transmission est fécal oral (81). La transmission sexuelle du VHA au sein de la population d'HSJ a été démontrée et a conduit à des épidémies d'hépatite A aiguë en Europe et en Asie au sein de cette population (72,82). La transmission sexuelle du VHE reste quant à elle une question d'actualité, les études de séroprévalence VHE sur les HSH restant limitées et montrant des résultats contradictoires (65–67,73–80). Notre étude indique que les HSH sous PrEP ne sont pas plus susceptibles d'avoir une infection par le VHE que des donneurs de sang appariés sur la zone géographique, le sexe et l'âge. De plus, malgré une incidence élevée d'infections bactériennes sexuellement transmissibles et d'infections à VHA au sein de cette population, aucun cas incident d'infection par le VHE n'a été détecté.

À l'initiation de l'étude, nous avons retrouvé un taux de séroprévalence IgG anti-VHE de 42.2% au sein de notre cohorte de 147 HSH sous PrEP. Ce taux est beaucoup plus élevé que les 5,6-24% décrits dans d'autres études européennes, utilisant le même test de diagnostic, sur la séroprévalence des IgG anti-VHE chez les HSH (65–67,73–78,80). Ces différences de séroprévalence s'expliquent par la variation importante de la séroprévalence des IgG VHE selon la zone géographique. La prévalence de l'hépatite E en Europe diffère entre les régions. Alors que l'hépatite E est hyper endémique dans le sud-ouest de la France, avec des taux de séroprévalence supérieurs à 50% (83), elle est endémique dans le nord de la France, au Royaume-Uni, en Belgique, au Pays-Bas et en Allemagne où 10 à 30% des individus ont des preuves sérologiques d'une exposition antérieure au VHE (84). De nombreuses études ont montré ces disparités de répartition, néanmoins, il faut être vigilant lors des comparaisons de séroprévalence VHE entre plusieurs études notamment quant aux tests diagnostiques utilisés. En effet des études ont montré que les performances des différents tests disponibles sur le marché permettant de détecter les IgM et IgG VHE

variaient considérablement (85,86). Pour la réalisation de cette étude, nous avons utilisé le kit de diagnostic Wantai qui a été validé pour sa sensibilité et sa spécificité (87) afin de comparer la séroprévalence VHE d'HSH sous PrEP à celle de donneurs de sang appariés sur le sexe, l'âge et la zone géographique. Ces témoins ont été choisis car le sexe, l'âge et la zone géographique sont tous des facteurs qui influencent la séroprévalence du VHE (4). Une seule autre étude sur la séroprévalence du VHE chez les HSH a utilisé un groupe témoin apparié sur le sexe et la zone géographique (80).

Un taux de séroprévalence élevé d'IgG anti-VHE de 43.5% a également été retrouvé pour notre population contrôle. La comparaison des taux de séroprévalence IgG et IgM anti-VHE entre les deux cohortes n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative. Les HSH sous PrEP ne semblent donc pas avoir de facteurs d'exposition supplémentaires par rapport aux donneurs de sang. Ces résultats ne soutiennent pas l'hypothèse d'une transmission sexuelle orale-anale du VHE qui avait été avancée par plusieurs études démontrant une séroprévalence VHE plus importante chez les HSH (65–67). Ils appuient par contre les résultats d'études plus récentes montrant une séropositivité VHE similaire entre HSH et témoins lors d'épidémies d'infection à VHA (78–80).

Concernant les facteurs de risque associés à la séropositivité VHE au sein de la cohorte HSH sous PrEP, l'âge a été identifié. Les sujets possédant des IgG anti-VHE étaient significativement plus âgés que ceux marqués par une absence d'IgG anti VHE. De plus, on observait une augmentation croissante de la séroprévalence par classe d'âge avec une séroprévalence de 58.3% chez les plus de 54 ans contre 31.9% chez les moins de 35 ans. L'âge est un facteur de risque connu d'infection par le VHE (27). Une étude française a montré des taux de séroprévalence de seulement 2% chez des enfants âgés de 2 à 4 ans vivant dans le sud-ouest de la France malgré le fait qu'il s'agisse d'une zone hyper endémique (83). L'augmentation de la séropositivité VHE avec l'âge serait due au risque cumulatif d'exposition au virus au fil du temps, et notamment aux aliments contaminés, car la transmission zoonotique semble être la principale voie d'infection par le VHE dans cette population également.

Nous n'avons pas mis en évidence de lien significatif entre le statut IgG positif anti-VHE et la notion d'une hépatite virale antérieure (VHB ou VHC), d'antécédents d'IST, de traitement post-exposition ou de pratique de chemsex chez ces sujets. De même

à la fin de l'étude, nous n'avons pas retrouvé de lien entre séropositivité VHE et occurrence d'IST pendant le suivi.

La séroprévalence des IgG anti-VHE était par contre significativement plus élevée chez les HSH ayant un test tréponémique initial positif (56,1% contre 33,3%,  $p < 0,01$ ). Cette association a également été décrite par Greco et al. (67) qui avait constaté que la séroprévalence était deux fois plus élevée chez les sujets positifs pour *Treponema pallidum* par rapport à des sujets non infectés. Cependant, ce lien entre un test tréponémique initial positif et la séropositivité VHE peut être remis en question car il n'a pas été confirmé à la fin de l'étude, après un certain nombre de séroconversions tréponémiques au cours du suivi.

Aucun cas incident de VHE n'a été diagnostiqué durant un suivi médian de 12 mois de 135 HSH sous PrEP. En effet, nous n'avons mis en évidence aucune séroconversion ou augmentation de titre des IgG VHE indiquant une infection ou une réinfection. Contrairement au VHA, les anticorps du VHE ne sont pas systématiquement protecteurs et un certain nombre de cas de réinfections ont été rapportés notamment chez des patients ayant des titres faibles d'IgG anti-VHE (88). Le titre d'IgG VHE conférant une immunité n'est pas connu à l'heure actuelle. De plus des données existantes sur la persistance des IgG anti-VHE suggèrent un potentiel déclin de la réponse humorale au fil du temps, ce qui peut justifier nos résultats (88). En effet, alors qu'aucun cas de séroconversion n'a été mis en évidence, des cas de séroréversions ont par contre été observés chez certains sujets avec de faibles titres initiaux d'IgG.

Alors qu'aucun cas incident de VHE n'a été diagnostiqué pendant la durée de suivi, nous avons retrouvé des taux d'incidence élevés concernant les IST bactérienne et le VHA. Une étude française avait décrit un taux d'incidence de VHA de 3% au sein d'une cohorte d'HSH sous PrEP malgré un pourcentage élevé (73.5%) d'individus immunisés initialement (89). Alors que la vaccination anti-VHA est recommandée pour les HSH en France depuis le début des années 2000 (90), nos résultats indiquent que peu d'HSH de notre cohorte ont été correctement vaccinés (seulement 48,6% à l'initiation). Le faible taux de vaccination à l'inclusion pourrait être lié à la pénurie de vaccin observée en France au moment de l'étude, et ainsi être à l'origine du taux d'incidence élevé (15,8%) retrouvé.

Notre étude possède certaines limites au premier rang desquelles la taille de l'échantillon de notre cohorte. Nous n'avons retrouvé aucune infection par le VHE avec un suivi d'environ 135 personnes-année avec la limite qu'une fraction importante de ces sujets possédaient des IgG VHE et pouvaient être immunisés contre le virus. Des taux d'incidence de 1.1 et 3.2 pour 100 personnes années avaient été décrits chez des donneurs de sang néerlandais (91) et des patients immunodéprimés du sud-ouest de la France (92). D'un autre côté, nous avons pu diagnostiquer six cas d'hépatite A aiguë avec un suivi pour seulement 38 personnes non vaccinées. Ceci souligne les différences de prévalence et de transmission des deux virus au sein de la population HSH, le VHA représentant un risque beaucoup plus important pour cette population. Ces différences dans l'efficacité de transmission des deux virus pourraient être liées à des différences d'excrétion fécale, de concentration de virus dans les selles mais également à des doses infectieuses différentes.

D'autre part, et c'est une autre limite de notre étude, nous n'avons aucune donnée sur les habitudes sexuelles telles que le nombre de partenaires ou la fréquence des pratiques orales-anales ou digito-anales.

Enfin, les habitudes alimentaires des sujets composant les deux cohortes n'ont pas été recensées. Toutefois les témoins étant appariés sur la zone géographique on peut raisonnablement gager que les habitudes alimentaires des deux cohortes sont similaires.



# CONCLUSION

L'infection par le VHE est fréquente dans le sud-ouest de la France, mais les HSH sous PrEP ne semblent pas être à risque accru par rapport à des donneurs de sang appariés sur le sexe, l'âge et la zone géographique. La séropositivité VHE n'était pas associée à des antécédents d'IST bactériennes ou virales (VHB, VHC), de traitement post-exposition ou de pratique de chemsex chez ces sujets ainsi qu'à l'acquisition d'IST bactérienne au cours du suivi. De plus malgré une incidence élevée des IST bactériennes et du VHA au sein de cette cohorte, aucun cas incident de VHE n'a été diagnostiqué. Ainsi l'orientation sexuelle et le comportement sexuel à risque ne semblent pas être associés à l'infection VHE. Contrairement au VHA, la transmission sexuelle du VHE semble être très limitée.

# BIBLIOGRAPHIE

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. Smith DB, Simmonds P, Members Of The International Committee On The Taxonomy Of Viruses Hepeviridae Study Group null, Jameel S, Emerson SU, Harrison TJ, et al. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *J Gen Virol*. oct 2014;95(Pt 10):2223-32.
3. Smith DB, Simmonds P. Classification and Genomic Diversity of Enterically Transmitted Hepatitis Viruses. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 04 2018;8(9).
4. Kamar N, Izopet J, Pavio N, Aggarwal R, Labrique A, Wedemeyer H, et al. Hepatitis E virus infection. *Nat Rev Dis Primer*. 16 nov 2017;3:17086.
5. Takahashi M, Nishizawa T, Sato H, Sato Y, Jirintai null, Nagashima S, et al. Analysis of the full-length genome of a hepatitis E virus isolate obtained from a wild boar in Japan that is classifiable into a novel genotype. *J Gen Virol*. avr 2011;92(Pt 4):902-8.
6. Sridhar S, Teng JLL, Chiu T-H, Lau SKP, Woo PCY. Hepatitis E Virus Genotypes and Evolution: Emergence of Camel Hepatitis E Variants. *Int J Mol Sci*. 20 avr 2017;18(4).
7. Sridhar S, Yip CCY, Wu S, Cai J, Zhang AJ-X, Leung K-H, et al. Rat Hepatitis E Virus as Cause of Persistent Hepatitis after Liver Transplant. *Emerg Infect Dis*. déc 2018;24(12):2241-50.
8. Nair VP, Anang S, Subramani C, Madhvi A, Bakshi K, Srivastava A, et al. Endoplasmic Reticulum Stress Induced Synthesis of a Novel Viral Factor Mediates Efficient Replication of Genotype-1 Hepatitis E Virus. *PLoS Pathog*. avr 2016;12(4):e1005521.
9. Koonin EV, Gorbalenya AE, Purdy MA, Rozanov MN, Reyes GR, Bradley DW. Computer-assisted assignment of functional domains in the nonstructural polyprotein of hepatitis E virus: delineation of an additional group of positive-strand RNA plant and animal viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1 sept 1992;89(17):8259-63.
10. Yamada K, Takahashi M, Hoshino Y, Takahashi H, Ichiyama K, Nagashima S, et al. ORF3 protein of hepatitis E virus is essential for virion release from infected cells. *J Gen Virol*. août 2009;90(Pt 8):1880-91.
11. Jilani N, Das BC, Husain SA, Baweja UK, Chattopadhyaya D, Gupta RK, et al. Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol*. mai 2007;22(5):676-82.
12. 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.
13. 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.

14. Sridhar S, Chan JFW, Yap DYH, Teng JLL, Huang C, Yip CCY, et al. Genotype 4 hepatitis E virus is a cause of chronic hepatitis in renal transplant recipients in Hong Kong. *J Viral Hepat.* 2018;25(2):209-13.
15. Ollier L, Tieulie N, Sanderson F, Heudier P, Giordanengo V, Fuzibet J-G, et al. Chronic hepatitis after hepatitis E virus infection in a patient with non-Hodgkin lymphoma taking rituximab. *Ann Intern Med.* 17 mars 2009;150(6):430-1.
16. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med.* 3 sept 2009;361(10):1025-7.
17. 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.
18. 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.
19. van den Berg B, van der Eijk AA, Pas SD, Hunter JG, Madden RG, Tio-Gillen AP, et al. Guillain-Barré syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. *Neurology.* 11 févr 2014;82(6):491-7.
20. van Eijk JJJ, Madden RG, van der Eijk AA, Hunter JG, Reimerink JHJ, Bendall RP, et al. Neuralgic amyotrophy and hepatitis E virus infection. *Neurology.* 11 févr 2014;82(6):498-503.
21. 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.* 2018;77(3):220-6.
22. Kamar N, Pischke S. Acute and Persistent Hepatitis E Virus Genotype 3 and 4 Infection: Clinical Features, Pathogenesis, and Treatment. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 7 mai 2018;
23. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J Hepatol.* mars 2008;48(3):494-503.
24. Miura T, Lhomme S, Le Saux J-C, Le Mehaute P, Guillois Y, Couturier E, et al. Detection of Hepatitis E Virus in Sewage After an Outbreak on a French Island. *Food Environ Virol.* 2016;8(3):194-9.
25. La Rosa G, Pourshaban M, Iaconelli M, Spuri Vennarucci V, Muscillo M. Molecular Detection of Hepatitis E Virus in Sewage Samples. *Appl Environ Microbiol.* sept 2010;76(17):5870-3.
26. Kokkinos P, Kozyra I, Lazic S, Söderberg K, Vasickova P, Bouwknecht M, et al. Virological Quality of Irrigation Water in Leafy Green Vegetables and Berry Fruits Production Chains. *Food Environ Virol.* 2017;9(1):72-8.
27. 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. *Hepatol Baltim Md.* avr 2016;63(4):1145-54.
28. Doceul V, Bagdassarian E, Demange A, Pavio N. Zoonotic Hepatitis E Virus: Classification, Animal Reservoirs and Transmission Routes. *Viruses.* 03 2016;8(10).

29. 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.
30. Renou C, 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.
31. Riveiro-Barciela M, Mínguez B, Gironés R, Rodríguez-Frías F, Quer J, Buti M. Phylogenetic demonstration of hepatitis E infection transmitted by pork meat ingestion. *J Clin Gastroenterol.* févr 2015;49(2):165-8.
32. Takahashi K, Kitajima N, Abe N, Mishiro S. Complete or near-complete nucleotide sequences of hepatitis E virus genome recovered from a wild boar, a deer, and four patients who ate the deer. *Virology.* 20 déc 2004;330(2):501-5.
33. Izopet J, Dubois M, Bertagnoli S, Lhomme S, Marchandeau S, Boucher S, et al. Hepatitis E virus strains in rabbits and evidence of a closely related strain in humans, France. *Emerg Infect Dis.* août 2012;18(8):1274-81.
34. Long F, Yu W, Yang C, Wang J, Li Y, Li Y, et al. High prevalence of hepatitis E virus infection in goats. *J Med Virol.* 2017;89(11):1981-7.
35. Sarchese V, Di Profio F, Melegari I, Palombieri A, Sanchez SB, Arbuatti A, et al. Hepatitis E virus in sheep in Italy. *Transbound Emerg Dis.* mai 2019;66(3):1120-5.
36. Huang F, Li Y, Yu W, Jing S, Wang J, Long F, et al. Excretion of infectious hepatitis E virus into milk in cows imposes high risks of zoonosis. *Hepatology Baltim Md.* 2016;64(2):350-9.
37. Liang H, Chen J, Xie J, Sun L, Ji F, He S, et al. Hepatitis E virus serosurvey among pet dogs and cats in several developed cities in China. *PloS One.* 2014;9(6):e98068.
38. Geng J, Wang L, Wang X, Fu H, Bu Q, Liu P, et al. Potential risk of zoonotic transmission from young swine to human: seroepidemiological and genetic characterization of hepatitis E virus in human and various animals in Beijing, China. *J Viral Hepat.* oct 2011;18(10):e583-590.
39. Grodzki M, Schaeffer J, Piquet J-C, Le Saux J-C, Chev e J, Ollivier J, et al. Bioaccumulation Efficiency, Tissue Distribution, and Environmental Occurrence of Hepatitis E Virus in Bivalve Shellfish from France. *Appl Environ Microbiol.* juill 2014;80(14):4269-76.
40. Colson P, Kaba M, Bernit E, Motte A, Tamalet C. Hepatitis E associated with surgical training on pigs. *Lancet Lond Engl.* 15 sept 2007;370(9591):935.
41. Pérez-Gracia MT, Mateos ML, Galiana C, Fernández-Barredo S, García A, G mez MT, et al. Autochthonous hepatitis E infection in a slaughterhouse worker. *Am J Trop Med Hyg.* nov 2007;77(5):893-6.
42. Chaussade H, Rigaud E, Allix A, Carpentier A, Touz e A, Delzescaux D, et al. Hepatitis E virus seroprevalence and risk factors for individuals in working contact with animals. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* nov 2013;58(3):504-8.
43. Renou C, Cadranel J-F, Bourli re M, Halfon P, Ouzan D, Rifflet H, et al. Possible Zoonotic Transmission of Hepatitis E from Pet Pig to Its Owner. *Emerg Infect Dis.* juill 2007;13(7):1094-6.

44. Pérez-Gracia MT, Suay-García B, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E and pregnancy: current state. *Rev Med Virol.* mai 2017;27(3):e1929.
45. Kumar S, Subhadra S, Singh B, Panda BK. Hepatitis E virus: the current scenario. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* avr 2013;17(4):e228-233.
46. Shalimar, Acharya SK. Hepatitis E and Acute Liver Failure in Pregnancy. *J Clin Exp Hepatol.* sept 2013;3(3):213-24.
47. Shinde N, Patil T, Deshpande A, Gulhane R, Patil M, Bansod Y. Clinical Profile, Maternal and Fetal Outcomes of Acute Hepatitis E in Pregnancy. *Ann Med Health Sci Res.* 2014;4(Suppl 2):S133-9.
48. Sayed IM, Vercauter A-S, Abdelwahab SF, Vercauteren K, Meuleman P. Is hepatitis E virus an emerging problem in industrialized countries? *Hepatol Baltim Md.* déc 2015;62(6):1883-92.
49. Gouilly J, Chen Q, Siewiera J, Cartron G, Levy C, Dubois M, et al. Genotype specific pathogenicity of hepatitis E virus at the human maternal-fetal interface. *Nat Commun.* 12 2018;9(1):4748.
50. Kumar RM, Uduman S, Rana S, Kochiyil JK, Usmani A, Thomas L. Sero-prevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis E virus among pregnant women in the United Arab Emirates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 10 déc 2001;100(1):9-15.
51. Krain LJ, Atwell JE, Nelson KE, Labrique AB. Fetal and neonatal health consequences of vertically transmitted hepatitis E virus infection. *Am J Trop Med Hyg.* févr 2014;90(2):365-70.
52. Patra S, Kumar A, Trivedi SS, Puri M, Sarin SK. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med.* 3 juill 2007;147(1):28-33.
53. 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.
54. 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. *Lancet Lond Engl.* 15 nov 2014;384(9956):1766-73.
55. Huzly D, Umhau M, Bettinger D, Cathomen T, Emmerich F, Hasselblatt P, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in Germany, 2013. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 29 mai 2014;19(21).
56. Zhang L, Jiao S, Yang Z, Xu L, Liu L, Feng Q, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection among blood donors in mainland China: a meta-analysis. *Transfusion (Paris).* 2017;57(2):248-57.
57. Khuroo MS, Kamili S, Yattoo GN. Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. *J Gastroenterol Hepatol.* juill 2004;19(7):778-84.
58. Matsubayashi K, Kang J-H, Sakata H, Takahashi K, Shindo M, Kato M, et al. A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. *Transfusion (Paris).* juill 2008;48(7):1368-75.

59. Satake M, Matsubayashi K, Hoshi Y, Taira R, Furui Y, Kokudo N, et al. Unique clinical courses of transfusion-transmitted hepatitis E in patients with immunosuppression. *Transfusion (Paris)*. 2017;57(2):280-8.
60. 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.
61. Pourbaix A, Ouali N, Soussan P, Roque Afonso AM, Péraldi M-N, Rondeau E, et al. Evidence of hepatitis E virus transmission by renal graft. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. févr 2017;19(1).
62. Howard CM, Handzel T, Hill VR, Grytdal SP, Blanton C, Kamili S, et al. Novel Risk Factors Associated with Hepatitis E Virus Infection in a Large Outbreak in Northern Uganda: Results from a Case-Control Study and Environmental Analysis. *Am J Trop Med Hyg*. 5 nov 2010;83(5):1170-3.
63. Spina A, Lenglet A, Beversluis D, de Jong M, Vernier L, Spencer C, et al. A large outbreak of Hepatitis E virus genotype 1 infection in an urban setting in Chad likely linked to household level transmission factors, 2016-2017. *PloS One*. 2017;12(11):e0188240.
64. Teshale EH, Grytdal SP, Howard C, Barry V, Kamili S, Drobeniuc J, et al. Evidence of person-to-person transmission of hepatitis E virus during a large outbreak in Northern Uganda. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 avr 2010;50(7):1006-10.
65. Payne BAI, Medhi M, Ijaz S, Valappil M, Savage EJ, Gill ON, et al. Hepatitis E Virus Seroprevalence among Men Who Have Sex with Men, United Kingdom. *Emerg Infect Dis*. févr 2013;19(2):333-6.
66. Lanini S, Garbuglia AR, Lapa D, Puro V, Navarra A, Pergola C, et al. Epidemiology of HEV in the Mediterranean basin: 10-year prevalence in Italy. *BMJ Open [Internet]*. 1 juill 2015;5(7). Disponible sur: <https://bmjopen.bmj.com/content/5/7/e007110>
67. Greco L, Uceda Renteria SC, Guarneri D, Orlandi A, Zoccoli A, Benardon S, et al. HEV and HAV seroprevalence in men that have sex with men (MSM): An update from Milan, Italy. *J Med Virol*. 2018;90(8):1323-7.
68. Simms I, Field N, Jenkins C, Childs T, Gilbert VL, Dallman TJ, et al. Intensified shigellosis epidemic associated with sexual transmission in men who have sex with men--*Shigella flexneri* and *S. sonnei* in England, 2004 to end of February 2015. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 16 avr 2015;20(15).
69. Rodríguez-Tajes S, Perpiñán E, Caballol B, Lens S, Mariño Z, Costa J, et al. Hepatitis A outbreak in Barcelona among men who have sex with men (MSM), January-June 2017: A hospital perspective. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2018;38(4):588-93.
70. Marcus U, Zucs P, Bremer V, Hamouda O, Prager R, Tschaepé H, et al. Shigellosis - a re-emerging sexually transmitted infection: outbreak in men having sex with men in Berlin. *Int J STD AIDS*. août 2004;15(8):533-7.
71. Reller ME, Olsen SJ, Kressel AB, Moon TD, Kubota KA, Adcock MP, et al. Sexual transmission of typhoid fever: a multistate outbreak among men who have sex with men. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 juill 2003;37(1):141-4.

72. Ndumbi P, Freidl GS, Williams CJ, Mårdh O, Varela C, Avellón A, et al. Hepatitis A outbreak disproportionately affecting men who have sex with men (MSM) in the European Union and European Economic Area, June 2016 to May 2017. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2018;23(33).
73. Keane F, Gompels M, Bendall R, Drayton R, Jennings L, Black J, et al. Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. *HIV Med.* janv 2012;13(1):83-8.
74. Pineda JA, Cifuentes C, Parra M, Merchante N, Pérez-Navarro E, Rivero-Juárez A, et al. Incidence and natural history of hepatitis E virus coinfection among HIV-infected patients. *AIDS Lond Engl.* 24 août 2014;28(13):1931-7.
75. Dauby N, Suin V, Jacques M, Abady M, VAN DEN Wijngaert S, Delforge M, et al. Hepatitis E virus (HEV): seroprevalence and HEV RNA detection in subjects attending a sexually transmitted infection clinic in Brussels, Belgium. *Epidemiol Infect.* 2017;145(16):3370-4.
76. Heil J, Hoebe C, van Loo I, Cals J, van Liere G, Dukers-Muijers N. Hepatitis E prevalence in a sexual high-risk population compared to the general population. *PLoS ONE [Internet].* 25 janv 2018 [cité 5 janv 2020];13(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5784977/>
77. Alberts CJ, Schim van der Loeff MF, Sadik S, Zuure FR, Beune EJ a. J, Prins M, et al. Hepatitis E virus seroprevalence and determinants in various study populations in the Netherlands. *PloS One.* 2018;13(12):e0208522.
78. Rodríguez-Tajes S, Perpiñán E, Leonel T, Lens S, Mariño Z, Pérez-Del-Pulgar S, et al. Low seroprevalence and zero incidence rate of hepatitis E in men who have sex with men during a hepatitis A outbreak. *J Med Virol.* 19 nov 2019;
79. Lin K-Y, Lin P-H, Sun H-Y, Chen Y-T, Su L-H, Su Y-C, et al. Hepatitis E Virus Infections Among HIV-Positive Individuals During an Outbreak of Acute Hepatitis A in Taiwan. *Hepatology Baltim Md.* 17 mai 2019;
80. Spada E, Costantino A, Pezzotti P, Bruni R, Pisani G, Madonna E, et al. Hepatitis E virus infection prevalence among men who have sex with men involved in a hepatitis A virus outbreak in Italy. *Blood Transfus Trasfus Sangue.* 8 oct 2019;1-5.
81. Gotlieb N, Moradpour D, Shouval D. Hepatitis A and E - Differences and commonalities. *J Hepatol.* mars 2020;72(3):578-80.
82. Chen G-J, Lin K-Y, Sun H-Y, Sheng W-H, Hsieh S-M, Huang Y-C, et al. Incidence of acute hepatitis A among HIV-positive patients during an outbreak among MSM in Taiwan: Impact of HAV vaccination. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2018;38(4):594-601.
83. Mansuy J-M, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Sauné K, Miédouge M, Ellis V, et al. Hepatitis E Virus Antibodies in Blood Donors, France. *Emerg Infect Dis.* déc 2011;17(12):2309-12.
84. 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.

85. 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.
86. Bendall R, Ellis V, Ijaz S, Ali R, Dalton H. A comparison of two commercially available anti-HEV IgG kits and a re-evaluation of anti-HEV IgG seroprevalence data in developed countries. *J Med Virol.* 2010;82(5):799-805.
87. 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 Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* déc 2013;58(4):624-8.
88. Servant-Delmas A, Abravanel F, Lefrère J-J, Lionnet F, Hamon C, Izopet J, et al. New insights into the natural history of hepatitis E virus infection through a longitudinal study of multitransfused immunocompetent patients in France. *J Viral Hepat.* 2016;23(7):569-75.
89. Charre C, Ramière C, Roque-Afonso A-M, Chidiac C, Zoulim F, Godinot M, et al. Hepatitis A outbreak in HIV-infected MSM and in PrEP-using MSM despite a high level of immunity, Lyon, France, January to June 2017. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* nov 2017;22(48).
90. Delarocque-Astagneau E, Valenciano M, Dariosecq JM, et al. Une épidémie d'hépatite A chez des homosexuels masculins à Paris en 2000. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire [Internet].* 2001 [cité 5 janv 2020]; Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/ile-de-france/documents/article/2001/une-epidemie-d-hepatite-a-chez-des-homosexuels-masculins-a-paris-en-2000>
91. Hogema BM, Molier M, Slot E, Zaaijer HL. Past and present of hepatitis E in the Netherlands. *Transfusion (Paris).* déc 2014;54(12):3092-6.
92. Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, Lhomme S, Mansuy J-M, Muscari F, et al. Hepatitis E Virus Infection without Reactivation in Solid-Organ Transplant Recipients, France. *Emerg Infect Dis.* janv 2011;17(1):30-7.



**ANNEXE : Tableau récapitulatif des études publiées sur la séroprévalence du VHE chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes**

Auteur	Revue (Année)	Pays	Design de l'étude Séroprévalence/ Incidence	Test	Population	Effectif	Population contrôle	Prévalence HSH vs contrôle	OR de la seropositivité VHE chez HSH (p value ou IC 95%)
<b>Keane et al.</b>	HIV medicine (2012)	Angleterre	Séroprévalence	Wantai	Patients infectés par le VIH	<b>138 VIH+:</b> <b>-71 HSH</b> -61 hétérosexuels	464 patients sans antécédents de pathologie hépatique	Pas rapporté	0.36 (p=0.12)
<b>Payne et al.</b>	Emerging infectious disease (2013)	Royaume-Unis	Séroprévalence	Wantai	Hommes ayant été dépistés pour le VIH et la syphilis dans un centre de dépistage	<b>422</b> <b>-146 HSH VIH+</b> <b>-135 HSH VIH-</b> -141 hétérosexuels VIH-		10,4% HSH VIH- vs 3,5% hétérosexuels VIH-	3.1 (p=0.025)
<b>Pineda et al.</b>	Aids (2014)	Espagne	Séroprévalence et incidence IR HEV=2.4%	Wantai	Patients infectés par le VIH	<b>613</b> <b>-88 HSH</b> -525 non HSH		20% HSH vs 27% non HSH	1,55 (0.86–2.78)
<b>Lanini et al.</b>	BMJ Open (2015)	Italie	Séroprévalence	Dia.Pro	Individus ayant été dépistés pour le VIH	<b>1116</b> <b>-219 HSH</b> -396 femmes -501 hommes		7,6% HSH vs 4,8% hétérosexuels	1.9 (p=0.04)
<b>Dauby et al.</b>	Epidemiol. Infect. (2017)	Belgique	Séroprévalence	Wantai	Individus ayant été dépistés pour le VIH	<b>576</b> <b>-179 HSH</b> -397 non-HSH		8.9% HSH vs. 9.1% hétérosexuels	0.98 (0.53–1.82)

Auteur	Revue (Année)	Pays	Design de l'étude Séroprévalence/ Incidence	Test	Population	Effectif	Population contrôle	Prévalence HSH vs contrôle	OR de la séropositivité VHE chez HSH (p value ou IC 95%)
<b>Greco et al.</b>	Journal of medical virology (2018)	Italie	Séroprévalence	Dia.Pro	HSH ayant consultés dans un centre de maladies sexuellement transmissibles	<b>636 HSH</b> -243 Treponema+ -87 VIH + -320 Treponema/VIH-	288 donneurs de sang masculins (HSH exclus)	10.2% HSH vs 5.2% donneurs de sang  -VIH -/trep:-8.4%  -VIH+/trep:-10.9%  -VIH-/trep+ :13.1%	P<0.05  -2.21 (1.09-4.49) -3.35 (1.08-10.35) -2.84 (1.45-5.57)
<b>Heil et al.</b>	Plos one (2018)	Pays-Bas	Séroprévalence	Mikrogen	Cohorte de patients à risque ayant consulté dans un centre de maladies sexuellement transmissibles	<b>1482</b> -350 femmes -184 femmes échangistes -480 hommes hétérosexuels <b>-468 HSH</b>	Cohorte population générale (PG)(patients de médecins généralistes) (n=1487)	14.1% HSH vs 10.8% hommes hétérosexuels et 26% cohorte PG -16.4% individus diagnostiqués avec CT ou NG	1.41 (0,9-2.23)  1.6 (p<0.04)
<b>Alberts et al.</b>	Plos one (2018)	Pays-Bas	Séroprévalence	Wantai	4 cohortes: -A: végétariens -B: Sujets de différentes origines ethniques -C: HSH -D: usagers de drogue	A: 231 B: 1198 <b>C: 197 HSH</b> D: 200	5239 donneurs de sang	24% HSH vs 24% donneurs de sang	aRR:0.99 (0.76-1.29)

Auteur	Revue (Année)	Pays	Design de l'étude Séroprévalence/ Incidence	Test	Population	Effectif	Population contrôle	Prévalence HSH vs control	OR de la séropositivité VHE chez HSH (p value ou IC 95%)
Rodriguez-Tajes et al.	Journal of medical virology (2019)	Espagne	Séroprévalence	Mikrogen	HSH avec hépatite A aigue diagnostiquée durant l'épidémie de 01/17-07/18	<b>59 HSH</b>	Non HSH avec hépatite A aigue diagnostiquée durant l'épidémie de 01/17-07/18 (n=26)	7% HSH vs 8% non HSH	Pas rapporté
Lin et al.	Hepatology (2019)	Taiwan	Séroprévalence et incidence <b>IR HEV: 4.35</b> pour 1000 pa <b>IR HAV: 12.61</b> pour 1000 pa	Mikrogen	Patients VIH+ durant une épidémie d'hépatite A aigue	<b>3293</b> <b>-2886 HSH</b> <b>-294 hétérosexuels</b>		3.1% HSH vs 9.1% hétérosexuels	OR: 0.75 (p=0.778)
Spada et al	Blood transfusion (2019)	Italie	Séroprévalence	Wantai	HSH italiens impliqués dans une épidémie d'hépatite A aigue	<b>196 HSH</b>	3 912 donneurs sanguins masculins provenant de la même région que les HSH	5.6% HSH vs 14.8% blood donors	OR: 0.4 (p<0.01)

# NO EVIDENCE OF SEXUAL TRANSMISSION OF HEV AMONG INDIVIDUALS USING HIV PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS

---

## ABSTRACT

**Objectives:** To investigate the seroprevalence and incidence of hepatitis E virus (HEV) infection in men who have sex with men (MSM) who have been exposed to pre-exposure prophylaxis (PrEP) against HIV as sexual transmission of HEV has been suggested.

**Methods:** A total of 147 PrEP-using MSM and 147 blood donors matched for sex, age and geographical area were tested for anti-HEV IgG and IgM. Among them, 135 have been followed for 1 year, at the end of which serological tests for HEV were performed. Laboratory data on sexual transmitted infections (STIs) and viral hepatitis, including hepatitis A virus (HAV), were collected.

**Results:** Baseline seroprevalence rates in PrEP users were 42.2% (anti-HEV IgG) and 3.4% (anti-HEV IgM). Those of the control blood donors were similar (anti-HEV IgG 43.5% and anti-HEV IgM 4.1%). There was no incident of HEV infection despite the rates of bacterial STIs (incidence rate (IR) = 46.6%) and HAV infection (IR=15.8%). Age was the only risk factor associated with anti-HEV IgG seropositivity at baseline and at the end of follow-up.

**Conclusion:** Sexual transmission is not a major route of HEV infection in MSM, unlike HAV.

---

## KEY WORDS

Hepatitis E virus (HEV), Men who have sex with men (MSM), HIV Pre-exposure prophylaxis (PrEP), seroprevalence, incidence

# ETUDE DE LA SEROPREVALENCE ET DE L'INCIDENCE DU VIRUS DE L'HEPATITE E CHEZ DES HOMOSEXUELS MASCULINS SOUS PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION CONTRE LE VIH

---

## RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

**Objectif :** Etudier la séroprévalence et l'incidence de l'infection par le virus de l'hépatite E (VHE) chez des homosexuels masculins exposés à une prophylaxie pré-exposition (PrEP) contre le VIH, car la transmission sexuelle du VHE a été suggérée

**Méthodes :** Des sérologies IgG et IgM anti-VHE ont été réalisées sur 147 homosexuels masculins utilisant la PrEP et 147 donneurs de sang appariés sur le sexe, l'âge et la zone géographique. Parmi ces individus, 135 ont été suivis pendant 1 an, au terme duquel les tests sérologiques pour le VHE ont été renouvelés. Des données de laboratoire sur l'occurrence d'infections sexuellement transmissibles (IST) et d'hépatites virales incluant le virus de l'hépatite A (VHA), ont été collectées chez ces sujets.

**Résultats :** Les taux de séroprévalence à l'initiation chez les utilisateurs de PrEP étaient de 42,2% (IgG anti-VHE) et 3,4% (IgM anti-VHE). Ceux des donneurs de sang étaient similaires (IgG anti VHE 43,5% et IgM anti-VHE 4,1%). Il n'y a eu aucun cas incident d'infection par le VHE malgré des taux élevés d'IST bactériennes (taux d'incidence (TI)= 46,6%) et d'infection par le VHA (TI=15,8%). L'âge était le seul facteur de risque associé à la séropositivité IgG anti-VHE à l'initiation et à la fin du suivi.

**Conclusion :** La transmission sexuelle n'est pas une voie majeure d'infection par le VHE chez les homosexuels masculins, contrairement au VHA.

---

**MOTS CLES :** Virus de l'hépatite E (VHE), Homosexuels masculins, Prophylaxie pré-exposition contre le VIH (PrEP), Séroprévalence, Incidence

---

**TITRE EN ANGLAIS:** NO EVIDENCE OF SEXUAL TRANSMISSION OF HEV AMONG INDIVIDUALS USING HIV PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS

---

**DISCIPLINE:** BIOLOGIE MÉDICALE

---

UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE BORDEAUX  
146 rue Léo Saignat  
33076 BORDEAUX