

HÉPATITE E CHEZ LES PATIENTS DIALYSÉS ET TRANSPLANTÉS

par

N. KAMAR*, J. IZOPET** et L. ROSTAING*

INTRODUCTION

Le virus de l'hépatite E (VHE) est un petit virus possédant un génome à ARN simple brin. Le génome comporte trois phases ouvertes de lecture. L'*open read frame* (ORF)-1 (~5 kb) code une polyprotéine non structurale clivée en méthyltransférase, protéase, hélicase et ARN polymérase. ORF-2 (~2 kb) code une protéine se présentant sous deux formes : la protéine majeure de capsid non glycosylée (pORF2 : 74 kDa) et une seconde forme glycosylée dans le réticulum endoplasmique (gpORF2 : 88 kDa) dont le rôle est inconnu. ORF-3 (369 pb) coderait une protéine susceptible de se lier au cytosquelette. Quatre génotypes (1-4) permettent la classification des souches humaines et animales dans le genre *Hepevirus* (famille *Hepeviridae*). Des souches aviaires pourraient constituer un cinquième génotype. Les génotypes 1 et 2 ont été isolés uniquement chez l'homme dans des pays non industrialisés. Le génotype 1 a été essentiellement isolé en Asie et en Afrique, et le génotype 2 au Mexique et en Afrique. Les génotypes 3 et 4 ont été isolés à la fois chez l'homme et l'animal (porc, sanglier, cerf). Si la répartition géographique du génotype 4 est limitée à l'Asie, le génotype 3 présente une distribution sur l'ensemble des continents [1].

* Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation d'Organes, CHU Rangueil, Toulouse. INSERM U563, IFR-BMT, CHU Purpan, Toulouse.

** Service de Virologie, CHU Purpan, Toulouse. INSERM U563, IFR-BMT, CHU Purpan, Toulouse.

MODE DE TRANSMISSION

L'infection par le VHE dans les pays industrialisés semble être une zoonose mais le réservoir de ce virus n'est toujours pas identifié. Des anticorps anti-VHE ont été retrouvés chez différents animaux tels que le porc, le mouton, la chèvre, les bovins et les cervidés [2]. À ce jour, il est admis que la transmission virale se fait par voie féco-orale, et possiblement par l'eau. Une étude cas-contrôle réalisée en Allemagne a montré que la consommation d'abats et de viande de sanglier était associée à la survenue d'infection autochtone par le VHE [3]. Récemment, l'équipe de Marseille a rapporté des cas d'infection par le VHE après consommation de figatelles corses consommées crues [4]. Cela a conduit l'AFSSAPS à recommander la cuisson de la figatelle. Une étude cas-témoin réalisée très récemment à Toulouse chez des transplantés d'organes solides a permis de montrer que la consommation de gibier était le seul facteur indépendant associé à la survenue d'une infection par le VHE [5]. Des cas de transmission parentérale par transfusion sanguine ont été également rapportés [6, 8]. D'autres auteurs ont rapporté une transmission nosocomiale de personne à personne dans une unité de dialyse [9] et dans un service d'hématologie [10]. Enfin, un cas de transmission verticale a été rapporté dans les pays tropicaux [11]. Chez les transplantés d'organes solides, nous n'avons pas mis en évidence de cas de transmission par un donneur d'organe ni par transfusion [12].

SÉROPRÉVALENCE ET INCIDENCE DE L'HÉPATITE E

Séroprévalence chez les donneurs de sang

Le VHE est responsable d'épidémies dans les pays en voie de développement, où l'état sanitaire peut être non optimal, et semble être un agent émergent responsable d'endémie dans les pays industrialisés [13]. La prévalence des anticorps IgG anti-VHE est élevée chez les donneurs de sang dans le sud-ouest de la France (16,6 %) [14], alors qu'elle n'est que de 3,2 % en Île-de-France [15]. Dans le sud de l'Angleterre, la séroprévalence des anticorps dirigés contre le VHE chez les donneurs de sang est de 16 % [16].

Séroprévalence chez les dialysés chroniques

Chez les patients dialysés chroniques, la séroprévalence (IgG anti-VHE) varie de 0 à 39,6 % [17]. En Midi-Pyrénées, la séroprévalence du VHE est de 14,5 % [12]. Certains auteurs ont trouvé une corrélation entre l'âge supérieur à 40 ans et une séropositivité vis-à-vis du VHE [18, 20], alors que d'autres n'ont pas trouvé cette corrélation [21]. Psychogiou et coll. ont rapporté une corrélation entre le sexe féminin et la présence d'anticorps anti-VHE [22]. En revanche, aucune corrélation n'a été observée entre la séropositivité vis-à-vis du VHE et les infections par les virus des hépatites B et C, les transfusions sanguines, les antécédents de transplantation rénale, ou des anomalies du bilan biologique hépatique [19, 23].

Prévalence et incidence de l'hépatite E chez les transplantés d'organes solides, en particulier chez les transplantés rénaux

Des études antérieures ont retrouvé chez les transplantés rénaux une prévalence des anticorps IgG anti-VHE variant de 6 à 15,6 % [24, 25]. Dans la région Midi-Pyrénées, de nombreux cas d'hépatite aiguë E ont été diagnostiqués par biologie moléculaire [26]. Soixante-deux cas d'hépatite aiguë E ont été mis en évidence dans cette région entre 2003 et 2007 [27]. Cela nous a incité à rechercher systématiquement le virus de l'hépatite E par technique de biologie moléculaire chez les transplantés d'organes solides. Tous les patients ayant eu une transplantation hépatique, rénale ou rein-pancréas dans notre service entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2009 ont bénéficié d'une recherche de marqueurs directs (ARN) et indirects (sérologie : IgG et IgM) du VHE lors de la transplantation, puis une fois par an [5]. Cette recherche a également été effectuée en cas de bilan hépatique perturbé sans cause évidente. Sept cents patients ont bénéficié de ce suivi virologique : 529 transplantés rénaux et 171 transplantés hépatiques. Lors de la transplantation, des IgG et/ou des IgM anti-VHE étaient détectées chez 99 patients (14,1 %). La séroprévalence était de 14,5 % chez les transplantés rénaux (77/529) et 12,9 % chez les transplantés hépatiques (22/171) [12]. Contrairement à ce qui a été rapporté par Le Coutre et coll. chez un patient ayant une leucémie aiguë lymphoblastique après greffe de cellules souches [28], parmi nos 99 patients, aucun n'a présenté de réactivation du VHE après un suivi médian de 22 (IQR : 14-36) mois ; l'ARN du VHE n'a jamais été détecté chez ces patients [12]. Parmi les 601 patients qui n'avaient pas d'anticorps (IgG ou IgM) dirigés contre le VHE lors de la transplantation, 34 patients ont développé après la transplantation une infection de novo par le VHE, 15 (IQR : 6-30 mois). L'incidence globale de l'infection par le VHE après un suivi médian de 22 (IQR 14-36) mois était de 3,2/100 patient-année (IC 95 % : 2,6-4,13) : 4,8/100 patient-année (IC 95 % : 2,2-7,4) chez les transplantés hépatiques et 2,7/100 patient-année (IC 95 % : 1,52-3,68) chez les transplantés rénaux ($p = 0,09$) [5]. Aux Pays-Bas, Haagsma et coll. ont trouvé une incidence de 1 % dans une population de transplantés hépatiques [29]. À Hanovre en Allemagne, l'incidence de l'infection par le VHE était de 2,7 % chez des transplantés hépatiques présentant une augmentation des alanine aminotransférases [30]. En Espagne, dans une population de 108 transplantés rénaux et hépatiques, la séroprévalence du VHE était de 2,1 % [31].

PRÉSENTATION CLINIQUE DE L'HÉPATITE E

La présentation clinique de l'infection par le virus de l'hépatite E chez l'immuno-compétent est très similaire à celle de l'infection par le virus de l'hépatite A (VHA). L'infection est souvent asymptomatique, mais peut se manifester par un ictère associé à une sensation de malaise, d'anorexie, de nausées et de vomissements. La durée d'incubation varie classiquement de 30 à 40 jours. À l'issue de cette période, une altération du bilan hépatique sous forme de cholestase et de cytolyse apparaît. En revanche, l'ARN viral est détecté dans le sang et les selles à partir du 20^e jour

environ après la contamination. Habituellement, la virémie se négative à partir du 40^e jour, alors que la détection de l'ARN viral dans les selles persiste pendant une vingtaine de jours supplémentaires. Cet élément met en évidence l'intérêt de la recherche de l'ARN viral dans les selles en cas de suspicion d'une hépatite E, même devant une virémie négative. Les IgM et IgG dirigées contre le VHE apparaissent dès le début des anomalies biologiques. Les IgM disparaissent environ 4 à 6 mois après l'infection, alors que les IgG persistent des années. Chez l'immunodéprimé, dans la majorité des cas, la phase aiguë est asymptomatique et les perturbations du bilan hépatique sont beaucoup moins marquées que chez l'immunocompétent [32]. De plus, les IgM peuvent persister même après une clairance virale de plus d'un an [5].

ÉVOLUTION

Dans la population générale, l'infection par le virus de l'hépatite E est plus sévère que celle due au virus de l'hépatite A, entraînant une mortalité d'environ 1 % [13]. Il a été montré que l'hépatite E survenait chez des patients ayant des maladies chroniques, entraînant une morbidité plus importante qu'en cas d'infection par le VHA [13, 33]. En cas d'hépatite aiguë E survenant pendant une grossesse, la mortalité peut atteindre 30 % [13]. Des cas d'hépatites aiguës E et de pancréatites induites par le VHE ont été rapportés après transplantation rénale [34]. Bien que deux cas d'hépatite E persistante aient été rapportés [6] [35], l'hépatite E était considérée comme uniquement responsable d'hépatite aiguë, qui n'évoluait pas vers l'hépatite chronique et la cirrhose.

Au cours de ces dernières années, il a été montré et confirmé que l'hépatite virale E pouvait évoluer vers la chronicité, au moins chez des patients transplantés d'organes solides (rein, foie, rein-pancréas) [5, 29, 30, 32, 36, 37], des patients ayant une hémopathie recevant ou non une chimiothérapie [38-40] et des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [41, 42]. L'hépatite chronique E a été définie par la persistance d'une augmentation des transaminases, en présence d'ARN du VHE dans le sang et/ou les selles 6 mois après l'infection par le virus [32]. De plus, certains de ces patients ont évolué vers la cirrhose [36, 37, 43, 44]. Certains sont même décédés d'une cirrhose décompensée [36]. Tous les patients ayant développé une hépatite chronique E étaient porteurs d'un virus de génotype 3. On ne sait pas si les patients infectés par un autre génotype peuvent évoluer vers l'hépatite chronique.

Après transplantation d'organe solide, près de 60 % des patients VHE+ évoluent vers la chronicité [5, 36]. Dans ce dernier groupe de patients, des biopsies hépatiques séquentielles ont montré une progression significative de l'activité et de la fibrose hépatique [36]. Les facteurs associés au passage à la chronicité ne sont toujours pas bien établis. Toutefois, une durée plus courte depuis la transplantation lors de l'infection par le VHE, un taux de leucocytes, de lymphocytes, de lymphocytes T CD2-positifs, CD3-positifs, CD4-positifs et un taux de plaquettes plus bas lors de l'infection, un taux de créatininémie plus bas, des taux de transaminases plus bas, ainsi que l'utilisation du tacrolimus par rapport à l'utilisation de la ciclosporine A, ont été associés à une évolution vers l'hépatite E chronique [5, 32, 36].

TRAITEMENT

Il n'existait pas de traitement établi de l'hépatite chronique E. Nous avons montré qu'une baisse très importante du traitement immunosuppresseur, notamment des taux de tacrolimus résiduel et des doses de corticoïdes, permet d'éradiquer le virus chez près de 25 % des patients ayant développé une hépatite chronique E [36]. Plus tard, nous avons montré chez des transplantés hépatiques ayant une hépatite chronique E que le traitement par de l'interféron- α pégylé pour une durée de 3 mois était associé à une réponse virologique soutenue [45]. Haagsma et coll. ont aussi montré que le traitement de transplantés hépatiques ayant une hépatite chronique E par de l'interféron- α pégylé pour une durée de 12 mois était également efficace [46]. L'interféron- α pégylé administré pour une durée de 3 mois a également entraîné une réponse virologique soutenue chez un hémodialysé chronique [47] et un patient ayant une leucémie à tricholeucocytes [39]. Toutefois, l'interféron- α est contre-indiqué après transplantation rénale, compte tenu du risque élevé de rejet aigu. Récemment Mallet et coll. ont rapporté, dans le contexte de l'hépatite chronique E, que le traitement par ribavirine seule donnée pendant une durée de 3 mois chez un transplanté rein-pancréas et chez un patient ayant une lymphopénie B et T pouvait éliminer le virus. Toutefois, le recul, insuffisant, n'a pas permis de montrer une réponse virologique soutenue [40]. Nous avons traité par de la ribavirine seule pour une durée de 3 mois 8 patients transplantés rénaux ayant une hépatite chronique E [48]. Parmi les 6 patients qui avaient un suivi suffisant, 4 ont eu une réponse virologique soutenue et 2 ont récidivé à l'arrêt de traitement. Toutefois, la concentration sérique de l'ARN du VHE chez ces 2 patients était basse lors de la récurrence et le bilan hépatique était normal [48]. Pour les 2 patients restants, l'ARN du VHE était indétectable respectivement 1 et 2 mois après l'arrêt de la ribavirine [48].

Deux vaccins à base d'une protéine recombinante du VHE se sont avérés efficaces pour prévenir l'infection par le VHE [49, 50]. La vaccination pourrait être proposée pour les patients vivant en zone d'endémie avant et après transplantation d'organe. Toutefois, l'efficacité de la vaccination dans cette population doit être évaluée

MANIFESTATIONS EXTRA-HÉPATIQUES DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE E

Manifestations neurologiques

Des manifestations neurologiques associées au VHE avaient été rapportées. Il s'agit de syndrome de Guillain-Barré, de syndrome de Parsonnage-Turner et de myélite aiguë transverse [51-55]. La relation entre les manifestations neurologiques et l'infection par le VHE était basée sur l'apparition d'IgM anti-VHE dans le sérum lors des manifestations neurologiques. Dans un seul cas, l'ARN viral avait été détecté dans le sérum [55]. Récemment, nous avons rapporté le cas d'un transplanté rénal ayant une hépatite E chronique qui a développé une neuropathie essentiellement périphérique, associée à une atteinte centrale. L'ARN du VHE a été détecté dans le sérum et pour la première fois dans le liquide céphalorachidien (LCR) [56]. L'analyse

génomique du virus dans le sérum et le LCR a montré la présence de variants différents dans ces deux compartiments, suggérant l'émergence de variants neurotropes [56]. Parmi 123 patients transplantés ou non et ayant présenté une hépatite E ces dernières années à Toulouse et à Truro (Cornwall, Angleterre), 7 (5,5 %) ont présenté des atteintes neurologiques, essentiellement périphériques [57]. Il s'agissait de 3 patients immunocompétents, de 3 patients transplantés d'organes, et d'un patient infecté par le VIH. L'ARN du VHE a été détecté dans le LCR chez 4 d'entre eux (les 3 patients transplantés et le patient infecté par le VIH) [57].

Manifestations rénales

Un cas d'insuffisance rénale aiguë a été rapporté lors d'une infection par le VHE chez un transplanté rénal [58].

Thrombopénies

Des cas de thrombopénies sévères ont été décrits lors de la phase aiguë d'une infection par le VHE [59]. Le mécanisme de cette thrombopénie n'est pas encore connu.

CONCLUSION

L'hépatite virale E est une maladie de mieux en mieux identifiée dans les pays industrialisés. Elle doit être recherchée devant toute hépatite d'origine indéterminée. La détection virale doit être effectuée par biologie moléculaire dans le sang et les selles. Chez les patients immunodéprimés, notamment chez les transplantés d'organes solides, elle peut évoluer vers l'hépatite chronique et la cirrhose. La baisse de l'immunosuppression permet d'éliminer le virus chez certains patients. Trois mois de traitement par interféron- α pégylé seul ou par ribavirine seule permettent d'obtenir une réponse virologique soutenue. Des manifestations extra-hépatiques existent.

BIBLIOGRAPHIE

1. IZOPET J, KAMAR N. Hépatite E : de la transmission zoonotique du virus à l'évolution chronique de l'infection chez l'immunodéprimé. *Med Sci (Paris)*, 2008, 24 : 1023-1025.
2. EMERSON SU, PURCELL RH. Hepatitis E virus. *Rev Med Virol*, 2003, 13 : 145-154.
3. WICHMANN O, SCHIMANSKI S, KOCH J et al. Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. *J Infect Dis*, 2008, 198 : 1732-1741.
4. COLSON P, BORENTAIN P, QUEYRIAUX B et al. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis*, 2010, 202 : 825-834.
5. LEGRAND-ABRAVANEL F, KAMAR N, SANDRES-SAUNE K et al. Characteristics of autochthonous hepatitis E virus infection in solid-organ transplant recipients in France. *J Infect Dis*, 2010, 202 : 835-844.
6. TAMURA A, SHIMIZU YK, TANAKA T et al. Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma. *Hepatology Res*, 2007, 37 : 113-120.

7. KHUROO MS, KAMILI S, YATTOO GN. Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. *J Gastroenterol Hepatol*, 2004, *19* : 778-784.
8. MITSUI T, TSUKAMOTO Y, YAMAZAKI C et al. Prevalence of hepatitis E virus infection among hemodialysis patients in Japan : evidence for infection with a genotype 3 HEV by blood transfusion. *J Med Virol*, 2004, *74* : 563-572.
9. AYOOLA EA, WANT MA, GADOUR MO et al. Hepatitis E virus infection in haemodialysis patients : a case-control study in Saudi Arabia. *J Med Virol*, 2002, *66* : 329-334.
10. MANSUY JM, HUYNH A, ABRAVANEL F et al. Molecular evidence of patient-to-patient transmission of hepatitis E virus in a hematology ward. *Clin Infect Dis*, 2009, *48* : 373-374.
11. KHUROO MS, KAMILI S, JAMEEL S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet*, 1995, *345* : 1025-1026.
12. LEGRAND-ABRAVANEL F, KAMAR N, SAUNE K et al. High incidence of hepatitis E virus infections but no reactivation among French solid-organ transplant recipient. *Emerg Infect Dis*, 2010 (In press).
13. DALTON HR, BENDALL R, IJAZ S, BANKS M. Hepatitis E : an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis*, 2008, *8* : 698-709.
14. MANSUY JM, LEGRAND-ABRAVANEL F, CALOT JP et al. High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in blood donors from South West France. *J Med Virol*, 2008, *80* : 289-293.
15. BOUTROUILLE A, BAKKALI-KASSIMI L, CRUCIERE C, PAVIO N. Prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in French blood donors. *J Clin Microbiol*, 2007, *45* : 2009-2010.
16. DALTON HR, STABLEFORTH W, HAZELDINE S et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England : a comparison with hepatitis A. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2008, *27* : 579-585.
17. KAMAR N, ABRAVANEL F, MANSUY JM et al. Infection par le virus de l'hépatite E en dialyse et après transplantation. *Nephrol Ther*, 2010, *6* : 83-87.
18. SYLVAN SP, JACOBSON SH, CHRISTENSON B. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus among hemodialysis patients in Sweden. *J Med Virol*, 1998, *54* : 38-43.
19. STEFANIDIS I, ZERVOU EK, RIZOS C et al. Hepatitis E virus antibodies in hemodialysis patients : an epidemiological survey in central Greece. *Int J Artif Organs*, 2004, *27* : 842-847.
20. KIKUCHI K, YOSHIDA T, KIMATA N et al. Prevalence of hepatitis E virus infection in regular hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*, 2006, *10* : 193-197.
21. TAREMI M, KHOSHBATEN M, GACHKAR L et al. Hepatitis E virus infection in hemodialysis patients : a seroepidemiological survey in Iran. *BMC Infect Dis*, 2005, *5* : 36.
22. PSICHOGIOU M, VAINDIRLI E, TZALA E et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in haemodialysis patients. The Multicentre Haemodialysis Cohort Study on Viral Hepatitis. *Nephrol Dial Transplant*, 1996, *11* : 1093-1095.
23. FABRIZI F, LUNGI G, BACCHINI G et al. Hepatitis E virus infection in haemodialysis patients : a seroepidemiological survey. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, *12* : 133-136.
24. IBARRA H, RIEDEMANN S, REINHARDT G et al. Anti-HEV in dialysis and renal transplant patients in an endemic region in Chile. *Clin Nephrol*, 1998, *50* : 267-268.
25. BUFFET C, LAURENT-PUIG P, CHANDOT S et al. A high hepatitis E virus seroprevalence among renal transplantation and haemophilia patient populations. *J Hepatol*, 1996, *24* : 122-125.
26. MANSUY JM, PERON JM, ABRAVANEL F et al. Hepatitis E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area. *J Med Virol*, 2004, *74* : 419-424.
27. MANSUY JM, ABRAVANEL F, MIEDOUGE M et al. Acute hepatitis E in south-west France over a 5-year period. *J Clin Virol*, 2009, *44* : 74-77.
28. LE COUTRE P, MEISEL H, HOFMANN J et al. Reactivation of hepatitis E infection in a patient with acute lymphoblastic leukaemia after allogeneic stem cell transplantation. *Gut*, 2009, *58* : 699-702.
29. HAAGSMA EB, NIESTERS HG, VAN DEN BERG AP et al. Prevalence of hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl*, 2009, *15* : 1225-1228.
30. PISCHKE S, SUNEETHA PV, BAECHELEIN C et al. Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl*, 2010, *16* : 74-82.
31. BUTI M, CABRERA C, JARDI R et al. Are recipients of solid organ transplantation a high-risk population for hepatitis E virus infection? *Liver Transpl*, 2010, *16* : 106-107.
32. KAMAR N, SELVES J, MANSUY JM et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*, 2008, *358* : 811-817.

33. PERON JM, BUREAU C, POIRSON H 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*, 2007, *14* : 298-303.
34. SINHA S, JHA R, LAKHTAKIA S, NARAYAN G. Acute pancreatitis following kidney transplantation - role of viral infections. *Clin Transplant*, 2003, *17* : 32-36.
35. PERON JM, MANSUY JM, RECHER C et al. Prolonged hepatitis E in an immunocompromised patient. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, *21* : 1223-1224.
36. KAMAR N, ABRAVANEL F, SELVES J et al. Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation. *Transplantation*, 2010, *89* : 353-360.
37. HAAGSMA EB, VAN DEN BERG AP, PORTE RJ et al. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl*, 2008, *14* : 547-553.
38. OLLIER L, TIEULIE N, SANDERSON F et al. Chronic hepatitis after hepatitis E virus infection in a patient with non-Hodgkin lymphoma taking rituximab. *Ann Intern Med*, 2009, *150* : 430-431.
39. ALRIC L, BONNET D, LAURENT G et al. Chronic hepatitis E Virus infection : successful virologic response to pegylated interferon- α therapy. *Ann Intern Med*, 2010, *153* : 135-136.
40. MALLET V, NICAND E, SULTANIK P et al. Brief communication : case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E. *Ann Intern Med*, 2010, *153* : 85-89.
41. DALTON HR, BENDALL R, KEANE F et al. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med*, 2009, *361* : 1025-1027.
42. COLSON P, KABA M, MOREAU J, BROUQUI F. Hepatitis E in an HIV-infected patient. *J Clin Virol*, 2009, *45* : 269-271.
43. GEROLAMI R, MOAL V, COLSON P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med*, 2008, *358* : 859-860.
44. KAMAR N, MANSUY JM, COINTAULT O et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am J Transplant*, 2008, *8* : 1744-1748.
45. KAMAR N, ROSTAING L, ABRAVANEL F et al. Pegylated interferon-alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis*, 2010, *50* : e30-33.
46. HAAGSMA EB, RIEZEBOS-BRILMAN A, VAN DEN BERG AP et al. Treatment of chronic hepatitis E in liver transplant recipients with pegylated interferon alpha-2b. *Liver Transpl*, 2010, *16* : 474-477.
47. KAMAR N, ABRAVANEL F, GARROUSTE C et al. Three-month pegylated interferon-alpha-2a therapy for chronic hepatitis E virus infection in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, *25* : 2792-2795.
48. KAMAR N, ROSTAING L, ABRAVANEL F et al. Ribavirin therapy inhibits viral replication in patients with chronic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology*, 2010, *139* : 1612-1618.
49. SHRESTHA MP, SCOTT RM, JOSHI DM Jr et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med*, 2007, *356* : 895-903.
50. ZHU FC, ZHANG J, ZHANG XF et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults : a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2010, *376* : 895-902.
51. KAMANI P, BAJAJ R, AMARAPURKAR D et al. Guillain-Barre syndrome associated with acute hepatitis E. *Indian J Gastroenterol*, 2005, *24* : 216.
52. LOLY JP, RIKIR E, SEIVERT M et al. Guillain-Barre syndrome following hepatitis E. *World J Gastroenterol*, 2009, *15* : 1645-1647.
53. MANDAL K, CHOPRA N. Acute transverse myelitis following hepatitis E virus infection. *Indian Pediatr*, 2006, *43* : 365-366.
54. FONG F, ILLAHI M. Neuralgic amyotrophy associated with hepatitis E virus. *Clin Neurol Neurosurg*, 2009, *111* : 193-195.
55. RIANTHAVORN P, THONGMEE C, LIMPAPHAYOM N et al. The entire genome sequence of hepatitis E virus genotype 3 isolated from a patient with neuralgic amyotrophy. *Scand J Infect Dis*, 2010, *42* : 395-400.
56. KAMAR N, IZOPET J, CINTAS P et al. Hepatitis e virus-induced neurological symptoms in a kidney-transplant patient with chronic hepatitis. *Am J Transplant*, 2010, *10* : 1321-1324.

-
57. KAMAR N, BENDALL R, PERON JM et al. Neurological disorders : an emerging extra-hepatic manifestation of hepatitis E virus infection. *Emerg Infect Dis*, 2011, *17* : 171-177.
 58. KAMAR N, MANSUY JM, ESPOSITO L et al. Acute hepatitis and renal function impairment related to infection by hepatitis E virus in a renal allograft recipient. *Am J Kidney Dis*, 2005, *45* : 193-196.
 59. FOURQUET E, MANSUY JM, BUREAU C et al. Severe thrombocytopenia associated with acute autochthonous hepatitis E. *J Clin Virol*, 2010, *48* : 73-74.