



ANRS | MIE Scientific Days in Vietnam

Towards ending epidemics

15th to 16th of November, 2023



PACE-UP

PAN ASEAN Coalition for Epidemic and OUtbreak Preparedness

Viral Hepatitis E: One Health

Vietnamese-German Center for Medical Research, Hanoi, Vietnam

Institute of Tropical Medicine, Universitätsklinikum Tübingen, Germany



VIETNAMESE - GERMAN CENTER
FOR MEDICAL RESEARCH



**Universitätsklinikum
Tübingen**

	A	B	C	D	E
Source of virus	feces	blood/ blood-derived body fluids	blood/ blood-derived body fluids	blood/ blood-derived body fluids	feces food blood
Route of transmission	fecal-oral	percutaneous permucosal	percutaneous permucosal	percutaneous permucosal	fecal-oral food borne blood borne
Chronic infection	no	yes	yes	yes	yes
Prevention	pre/post- exposure immunization	pre/post- exposure immunization	blood donor screening; risk behavior modification	pre/post- exposure immunization; risk behavior modification	ensure safe drinking water and avoid uncooked meat

Intervirology 20: 23–31 (1983)

© 1983 S. Karger AG, Basel
0300-5526/83/0201-0023\$2.75/0

Evidence for a Virus in Non-A, Non-B Hepatitis Transmitted via the Fecal-Oral Route

*M. S. Balayan^a, A. G. Andjaparidze^a, S. S. Savinskaya^a, E. S. Ketiladze^b, D. M. Braginsky^b,
A. P. Savinov^a, V. F. Poleschuk^a*

^aInstitute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides, and

^bD. I. Ivanovsky Institute of Virology, USSR Academy of Medical Sciences, Moscow, USSR

Key Words. Non-A, non-B hepatitis · Transmission · Virus-like particles · Immune electron microscopy · Virus serology · Cynomolgus monkeys

Summary. Typical acute hepatitis was reproduced in a human volunteer immune to hepatitis A virus (HAV) after oral administration of pooled stool extracts from presumed cases of epidemic non-A, non-B hepatitis. Markers of hepatitis B infection, anti-HAV IgM, and increase in total anti-HAV level were not detectable in the volunteer's sera during the course of infection. Spherical 27- to 30-nm virus-like particles were visualized by immune electron microscopy (IEM) in stool samples collected during preclinical and early postclinical phases. These particles banded in CsCl at a buoyant density of 1.35 g/cm³. They reacted in the IEM test with sera from individuals who had experienced two non-B hepatitis episodes but did not react with sera from routine anti-HAV IgM-positive hepatitis patients. Intravenous inoculation of cynomolgus monkeys with the virus-containing stool extract resulted in histopathologically and enzymatically confirmed hepatitis, excretion of virus-like particles, and antibody response to them.

Balayan et al. (1983) successfully transmitted the disease into himself by oral administration of pooled stool extracts of 9 patients from a non-A, non-B hepatitis outbreak which had occurred in a Soviet military camp located in Afghanistan. Stool samples of 28th-43th-45th day showed virus-like particles (VLP)

Hepatitis E was first recognised as an epidemic of non-A, non-B hepatitis (NANBH)

which occurred in Kashmir Valley in 1978.

The epidemic involved an estimated 52,000 cases of icteric hepatitis with 1700 deaths.

[Review](#) > [Liver Int.](#) 2021 Jul;41(7):1462-1473. doi: 10.1111/liv.14912. Epub 2021 May 19.

Hepatitis E: An update on One Health and clinical medicine

Thirumalaisamy P Velavan ^{1 2 3}, Srinivas R Pallerla ^{1 2}, Reimar Johne ⁴, Daniel Todt ^{5 6}, Eike Steinmann ⁵, Mathias Schemmerer ⁷, Jürgen J Wenzel ⁷, Jörg Hofmann ⁸, James Wai Kuo Shih ⁹, Heiner Wedemeyer ^{10 11}, Claus-Thomas Bock ^{1 12}

Affiliations + expand

PMID: 33960603 DOI: [10.1111/liv.14912](#)

[Review](#) > [Pathogens.](#) 2020 Oct 20;9(10):856. doi: 10.3390/pathogens9100856.

Hepatitis E Virus Infection: Circulation, Molecular Epidemiology, and Impact on Global Health

Srinivas Reddy Pallerla ^{1 2}, Dominik Harms ³, Reimar Johne ⁴, Daniel Todt ^{5 6}, Eike Steinmann ⁵, Mathias Schemmerer ⁷, Jürgen J Wenzel ⁷, Jörg Hofmann ⁸, James Wai Kuo Shih ⁹, Heiner Wedemeyer ^{10 11}, C-Thomas Bock ^{1 3}, Thirumalaisamy P Velavan ^{1 2 12}

Affiliations + expand

PMID: 33092306 PMCID: [PMC7589794](#) DOI: [10.3390/pathogens9100856](#)

[Free PMC article](#)

[Review](#) > [EBioMedicine.](#) 2016 Sep;11:31-42. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.07.039.

Epub 2016 Aug 6.

Hepatitis E Virus Mutations: Functional and Clinical Relevance

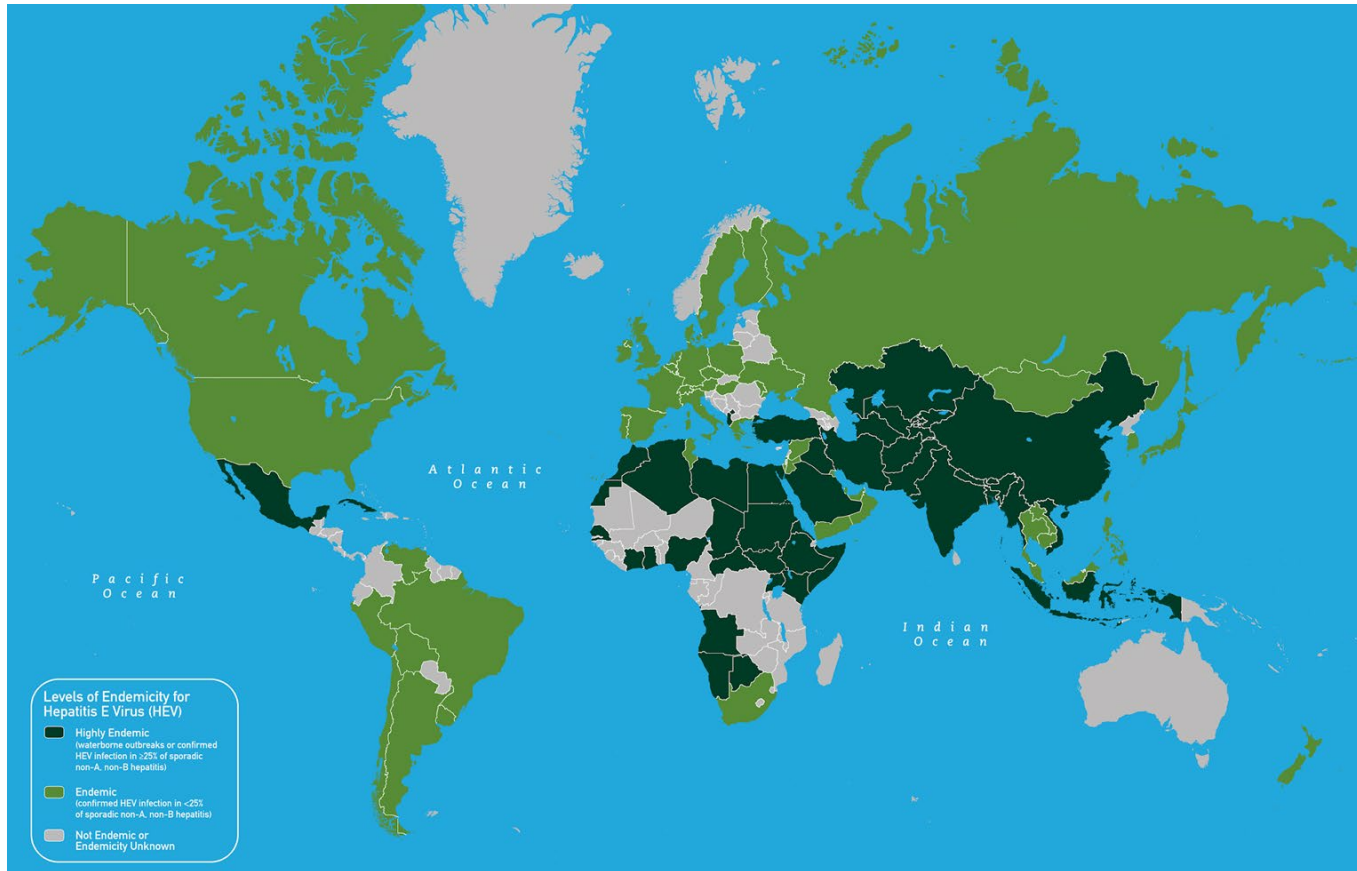
Hoang van Tong ¹, Nghiem Xuan Hoan ², Bo Wang ³, Heiner Wedemeyer ⁴, C-Thomas Bock ⁵, Thirumalaisamy P Velavan ²

Affiliations + expand

PMID: 27528267 PMCID: [PMC5049923](#) DOI: [10.1016/j.ebiom.2016.07.039](#)

[Free PMC article](#)

HEV Endemicity

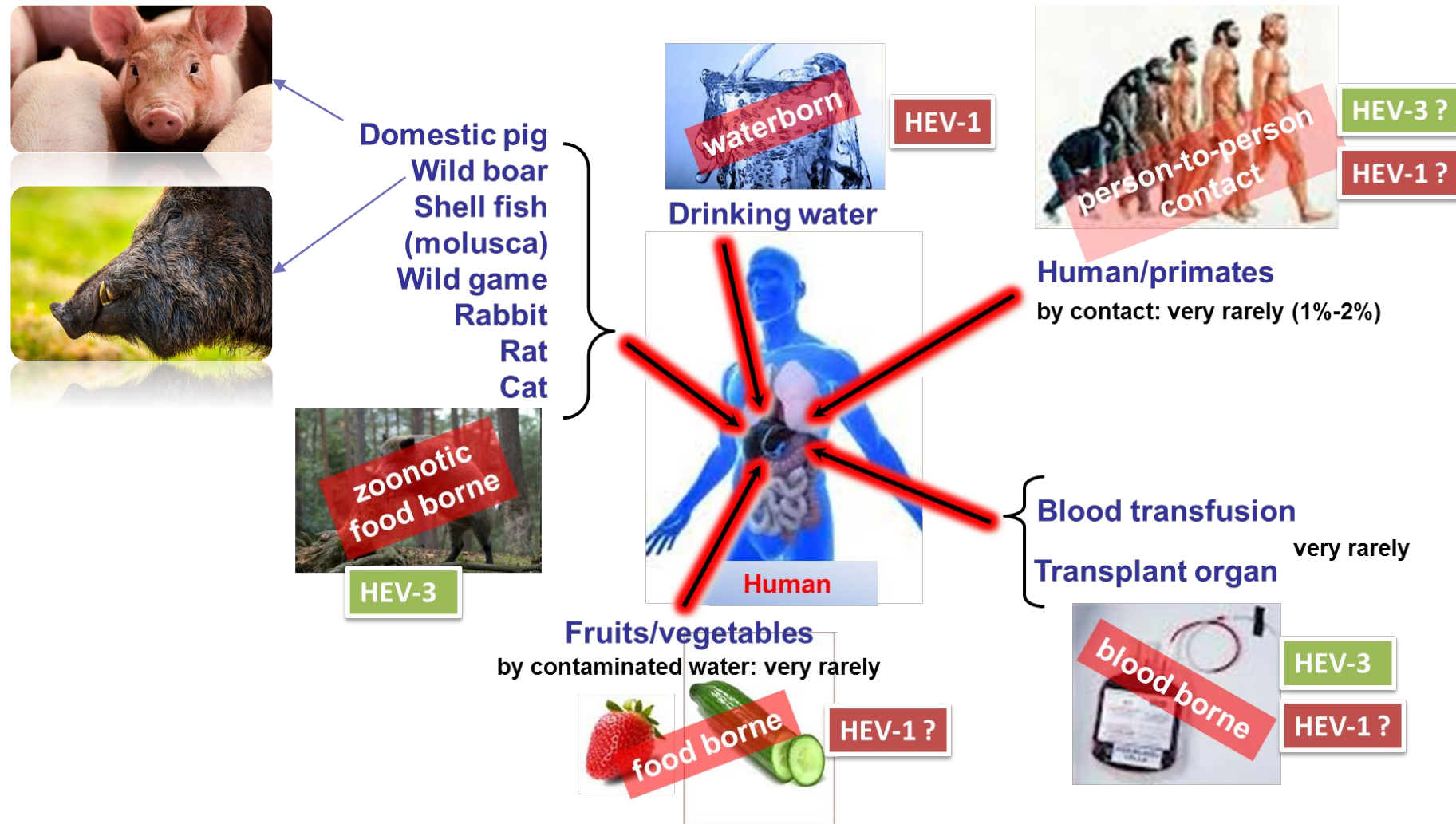


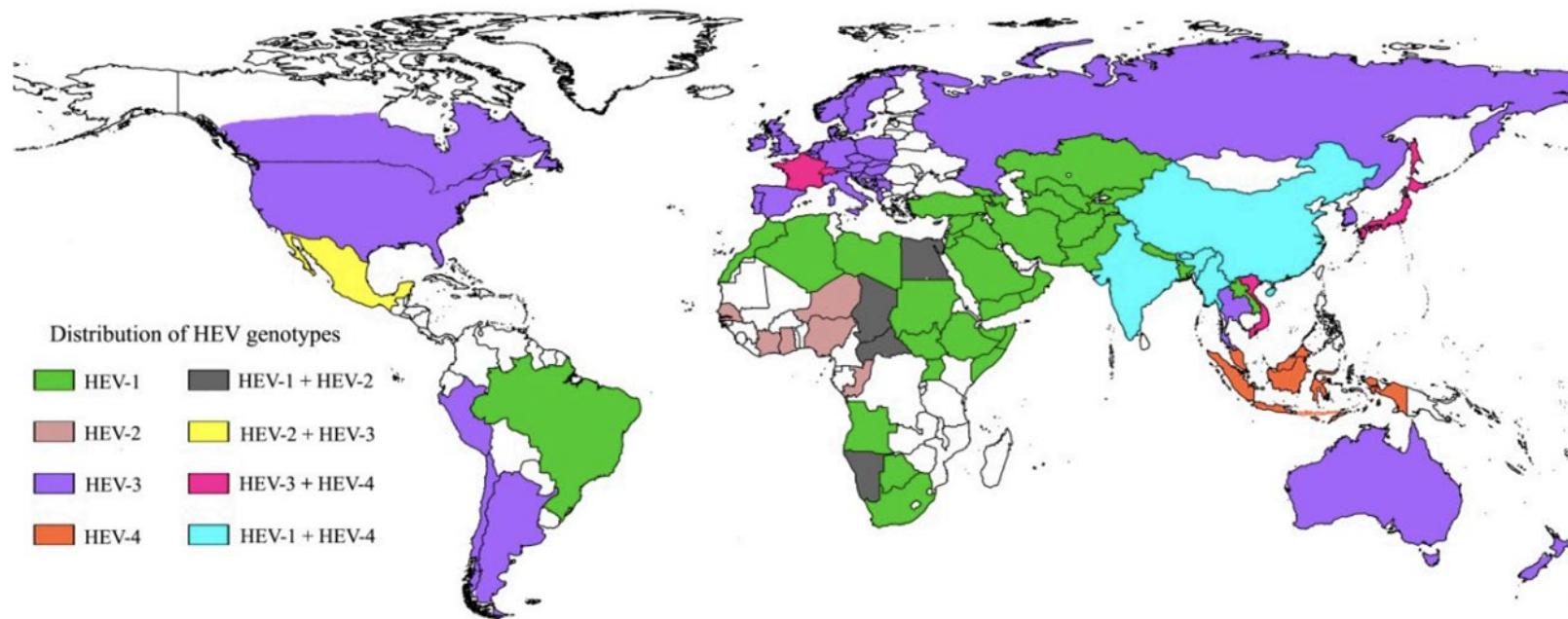
- 20 million HEV infections,
- 3.3 million acute/symptomatic
- 44.000 HEV related deaths

-
- Acute hepatitis E (Europe 5% - 15%).
 - Seroprevalence 1% (Italy), 2% (Netherlands), 52% (France).
 - Seroprevalence in Germany 16.8%.

- HEV- 1 und HEV- 2
 - Almost **human-mediated** (endemic, waterborne, human-to-human, vertical transmission)
 - **Mostly a symptomatic** infections, (moderately severe) acute self-limited infections in young people
 - **Fulminant hepatic failure (FHF) and high mortality rate during pregnancy (up to 30%) and in patients with chronic liver diseases**
- HEV- 3 und HEV- 4
 - **Zoonotic**, foodborne, autochthonous in non-endemic areas
 - **Asymptomatic** to moderately severe acute self-limited infections in middle-aged/elder people
 - **HEV- 3 chronic infections in immunocompromised patients with fatal hepatitis cases**

Reservoir and Transmission Routes





HEV divergence of
~23% = new **genotype**

HEV divergence of
> ~15% = new **subtype**

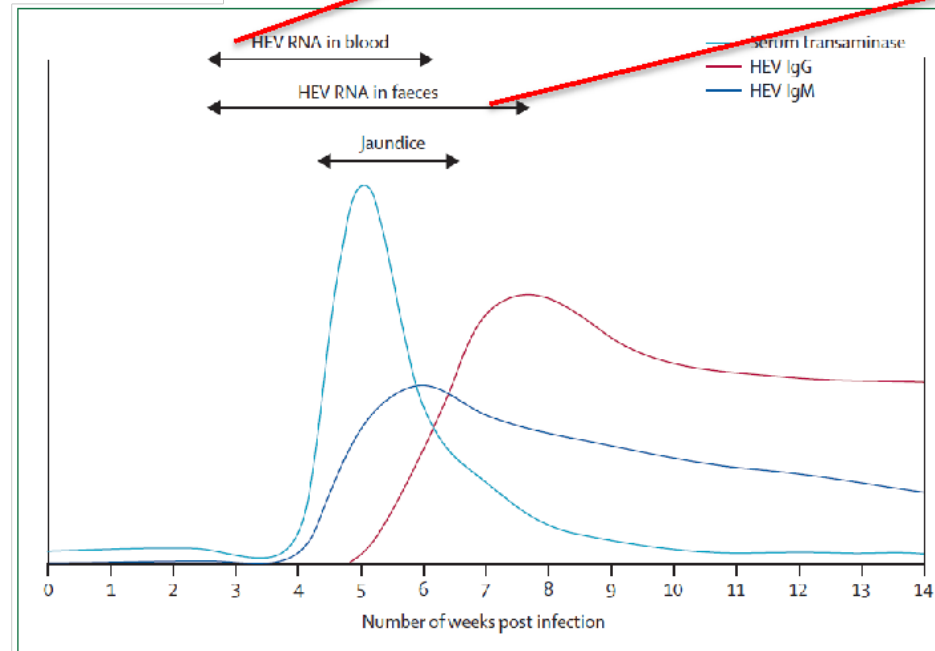
Figure 2. Global HEV genotype distribution. Different colors on the map indicate the distribution of HEV genotypes (HEV-1 through -4) across the globe. The figure was created using SimpleMappr, an online tool to produce publication-quality point maps [149].

Serologically:

- detection of IgM and IgG antibodies in serum or blood using Immunoblot or Elisa based assays with recombinant ORF2 and/or ORF3 proteins
- detection of HEV-genotypes 1 – 4
- Big differences between tests in sensitivity and specificity

Molecular:

- RT-PCR and real time RT-PCR of HEV-ORF1 and ORF2 in **stool** and/or blood samples
- detection of HEV-genotypes 1-4



Long-Term Efficacy of a Hepatitis E Vaccine

Jun Zhang, M.Sc., Xue-Feng Zhang, M.Sc., Shou-Jie Huang, M.Sc.,
Ting Wu, Ph.D., Yue-Mei Hu, M.Sc., Zhong-Ze Wang, B.Sc., Hua Wang, M.D.,
Han-Min Jiang, B.Sc., Yi-Jun Wang, M.Sc., Qiang Yan, M.Sc., Meng Guo, B.Sc.,
Xiao-Hui Liu, B.Sc., Jing-Xin Li, M.Sc., Chang-Lin Yang, B.Sc., Quan Tang, B.Sc.,
Ren-Jie Jiang, M.Sc., Hui-Rong Pan, Ph.D., Yi-Min Li, M.D., J. Wai-Kuo Shih, Ph.D.,
Mun-Hon Ng, Ph.D., Feng-Cai Zhu, M.Sc., and Ning-Shao Xia

- Hecolin® is the only licensed vaccine available in China since 2012
- Recombinant truncated ORF2 protein HEV239 (aa368 - 606) containing 23nM VLPs, administration of three doses (0, 28 and 180 days).
- Phase III clinical trial conducted in 112,604 healthy adults (16 - 65 years) - safe and efficacious.
- >99% efficacy against HEV among adults (followed up for 4.5 years).
- Accelerated vaccination regimen (0, 7 and 21 days) was safe for travelers.

Our previous studies

Study 1 2012- 2014

HEV superinfection in Hepatitis B patients

- High seroprevalence HEV antibodies
- HEV superinfection influences progression of HBV-related diseases
- Genotype 3 detected in an HBV patient

Study 2 2016-2017

High HEV positivity among domestic pigs and risk of HEV infection of individuals occupationally exposed to pigs and pork meat in Hanoi, Vietnam

- High seroprevalence of HEV antibodies in occupationally exposed workers
- 12.4 % of the pig samples were positive for HEV-RNA
- n=17 HEV3b, and n=2 HEV3a sub-types

Study 3 2019-2020

HEV genome detection in commercial pork livers and pork meat product in Germany

- 10% of samples positive: liver (5%); liver sausages (13%), liver pâté (15%)
- n=12 HEV-3c, and n=1 HEV-3f sub-types

Study 4 2019-2020

Low prevalence of HEV infection and no associated risk of HEV transmission from mother to child among pregnant women in Vietnam

- No associated risk of HEV transmission from mother to child
- HEV-3a genotype in pregnant women, presumably of zoonotic origin

Multicenter Study > EBioMedicine. 2015 Nov 11;2(12):2080-6.

doi: 10.1016/j.ebiom.2015.11.020. eCollection 2015 Dec.

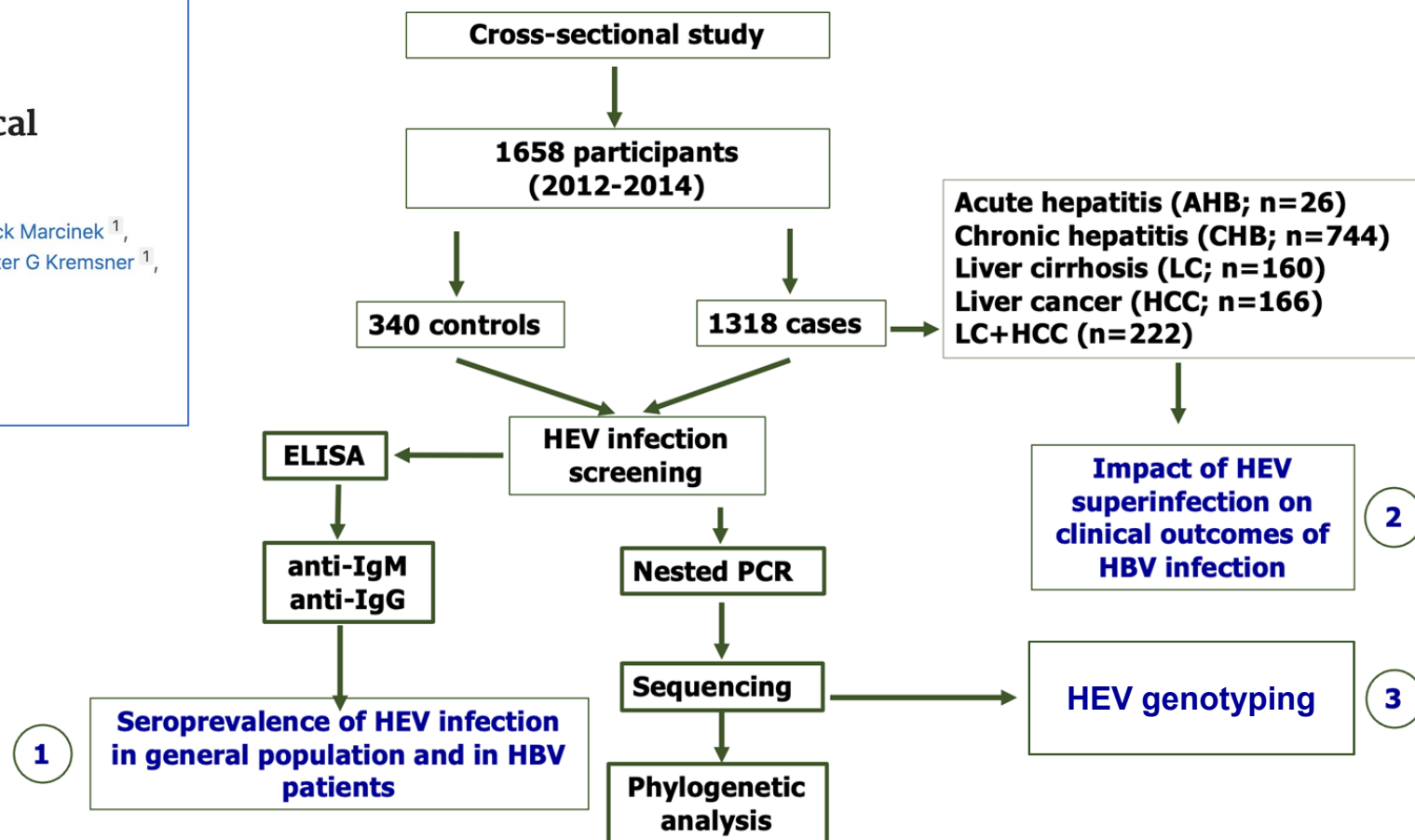
Hepatitis E Virus Superinfection and Clinical Progression in Hepatitis B Patients

Nghiem Xuan Hoan¹, Hoang Van Tong¹, Nicole Hecht², Bui Tien Sy³, Patrick Marcinek¹, Christian G Meyer¹, Le Huu Song⁴, Nguyen Linh Toan⁵, Jens Kurreck⁶, Peter G Kremsner¹, C-Thomas Bock², Thirumalaisamy P Velavan¹

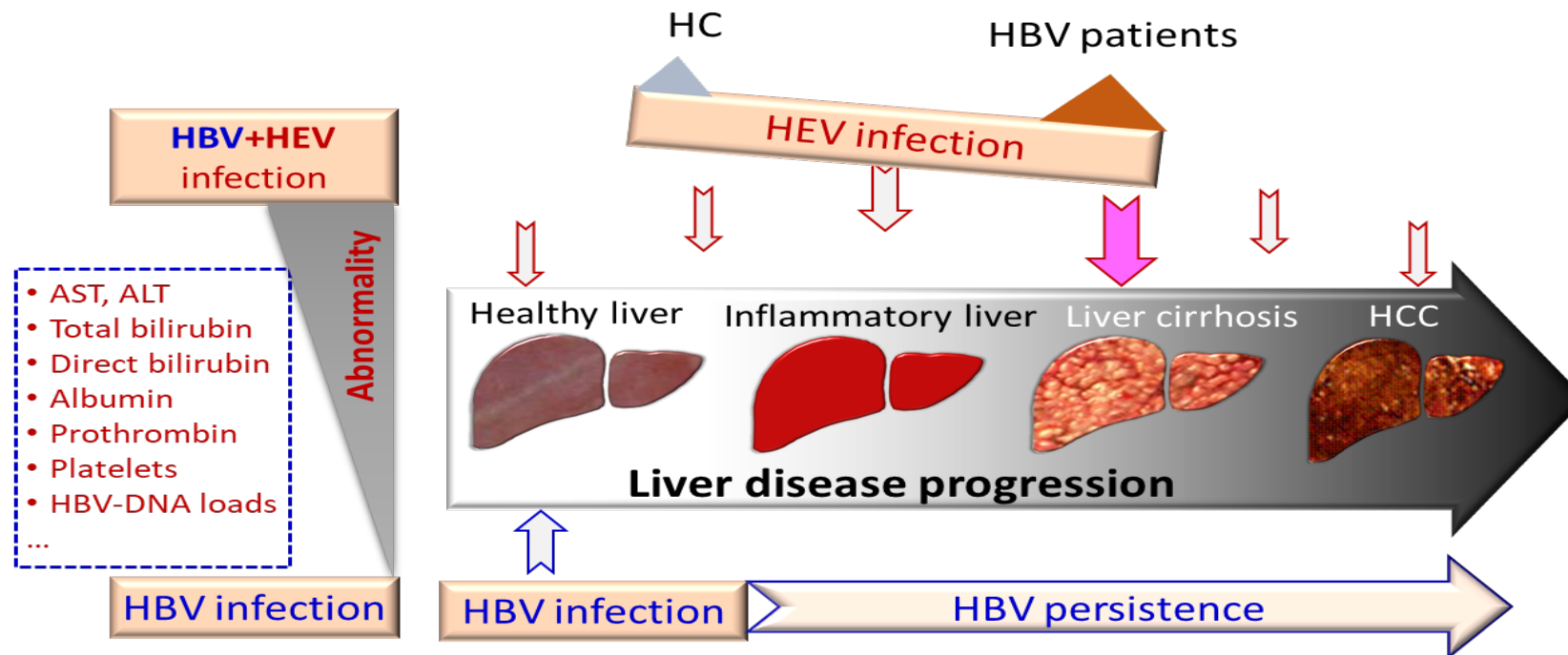
Affiliations + expand

PMID: 26844288 PMCID: PMC4703726 DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.11.020

[Free PMC article](#)

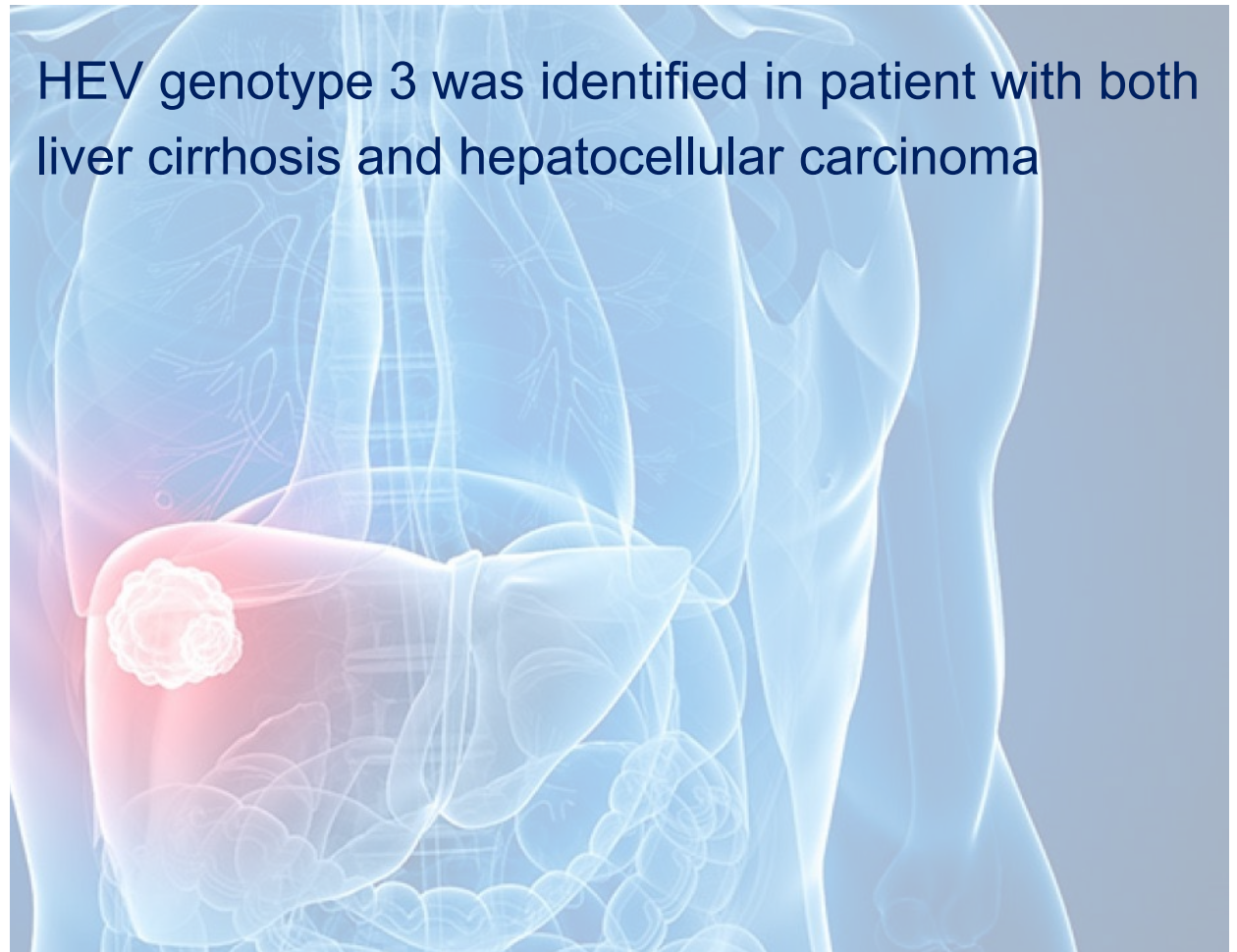
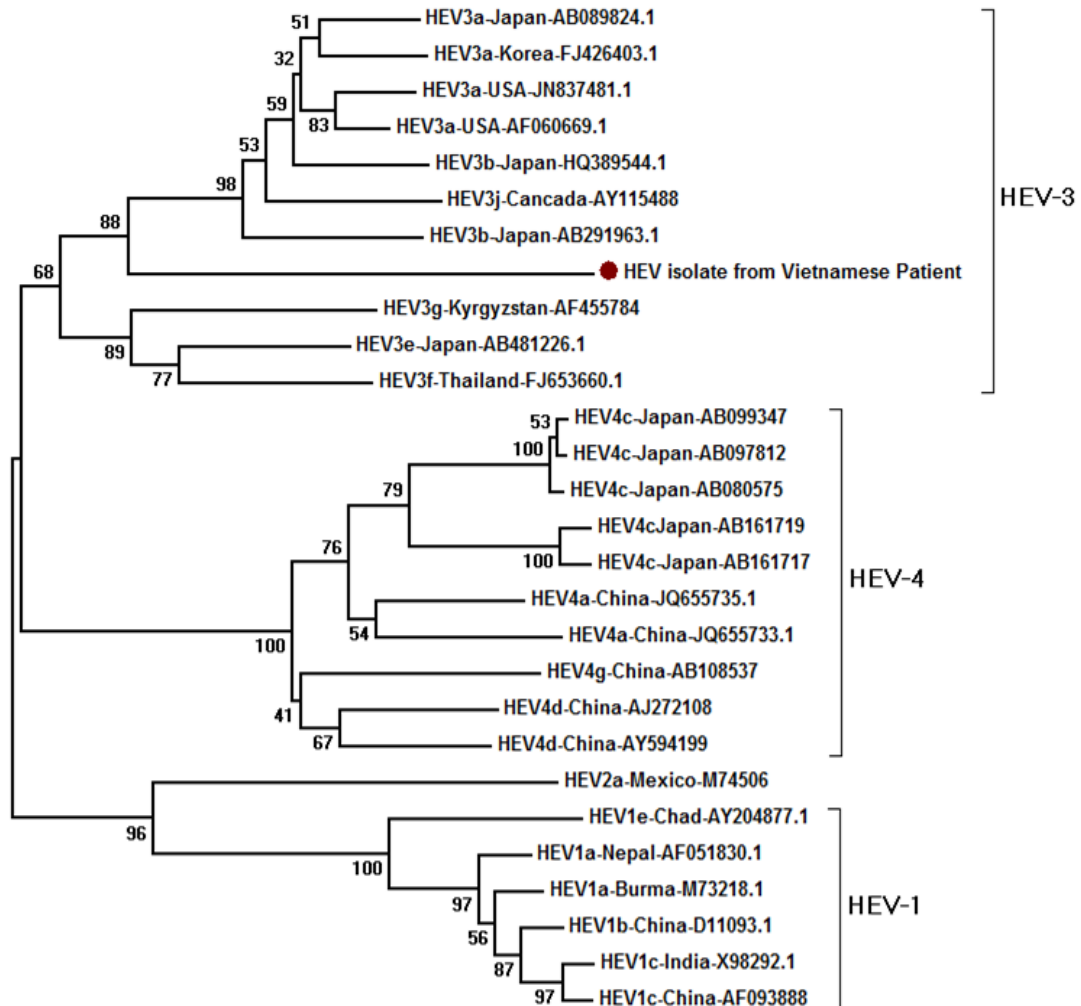


Study 1



- High seroprevalence in HBV patients vs. Controls (IgG- 45% vs. 31%; IgM- 12 vs. 4%)
- HEV infection aggravate the clinical outcome of HBV infection
- HEV infection independently associates with liver cirrhosis and severity

Study 1



Our previous studies

Study 1 2012- 2014

HEV superinfection in Hepatitis B patients

- High seroprevalence HEV antibodies
- HEV superinfection influences progression of HBV-related diseases
- Genotype 3 detected in an HBV patient

Study 2 2016-2017

High HEV positivity among domestic pigs and risk of HEV infection of individuals occupationally exposed to pigs and pork meat in Hanoi, Vietnam

- High seroprevalence of HEV antibodies in occupationally exposed workers
- 12.4 % of the pig samples were positive for HEV-RNA
- n=17 HEV3b, and n=2 HEV3a sub-types

Study 3 2019-2020

HEV genome detection in commercial pork livers and pork meat product in Germany

- 10% of samples positive: liver (5%); liver sausages (13%), liver pâté (15%)
- n=12 HEV-3c, and n=1 HEV-3f sub-types

Study 4 2019-2020

Low prevalence of HEV infection and no associated risk of HEV transmission from mother to child among pregnant women in Vietnam

- No associated risk of HEV transmission from mother to child
- HEV-3a genotype in pregnant women, presumably of zoonotic origin

Study 2

> [Open Forum Infect Dis.](#) 2019 Jun 26;6(9):ofz306. doi: 10.1093/ofid/ofz306.
eCollection 2019 Sep.

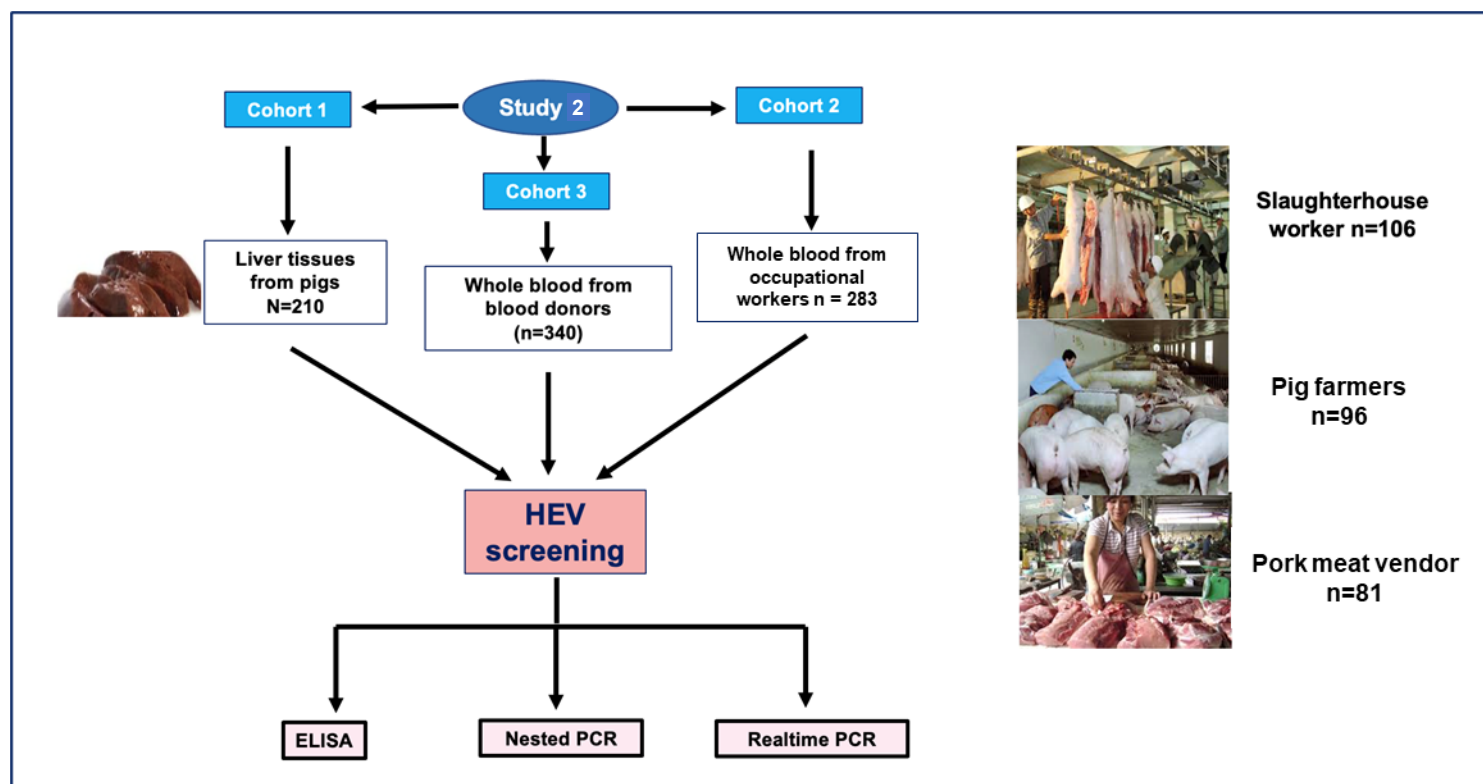
High Hepatitis E virus (HEV) Positivity Among Domestic Pigs and Risk of HEV Infection of Individuals Occupationally Exposed to Pigs and Pork Meat in Hanoi, Vietnam

Nghiem Xuan Hoan^{1 2 3}, Pham Xuan Huy⁴, Bui Tien Sy^{2 3}, Christian G Meyer^{1 3 5},
Trinh Van Son^{2 3}, Mai Thanh Binh^{1 3}, Dao Phuong Giang^{2 3}, Dam Tu Anh⁶,
C-Thomas Bock^{1 7}, Bo Wang⁷, Hoang Van Tong^{3 4}, Peter G Kremsner¹, Le Huu Song^{2 3},
Nguyen Linh Toan^{3 4}, Thirumalaisamy P Velavan^{1 3 5}

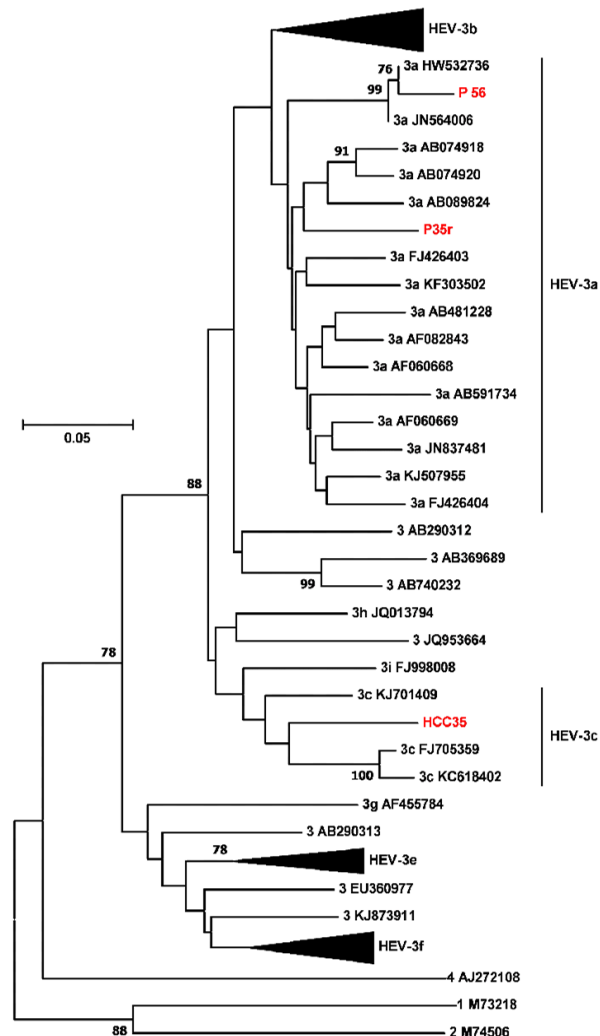
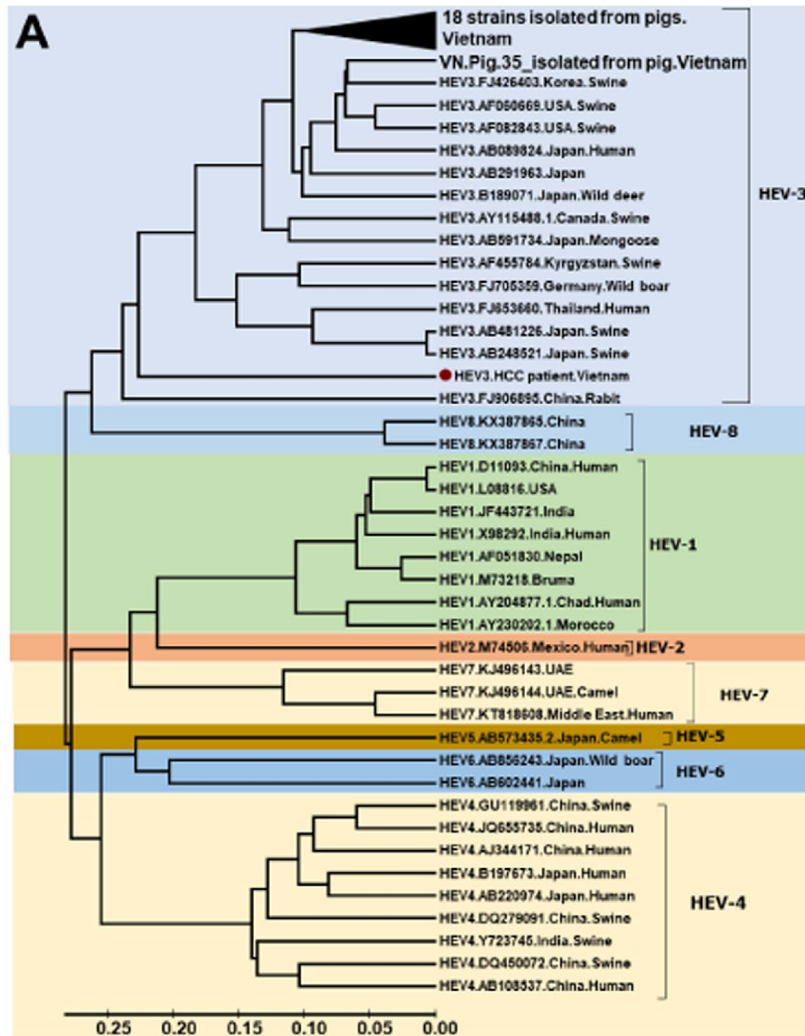
Affiliations + expand

PMID: 31660396 PMCID: PMC6735913 DOI: 10.1093/ofid/ofz306

[Free PMC article](#)

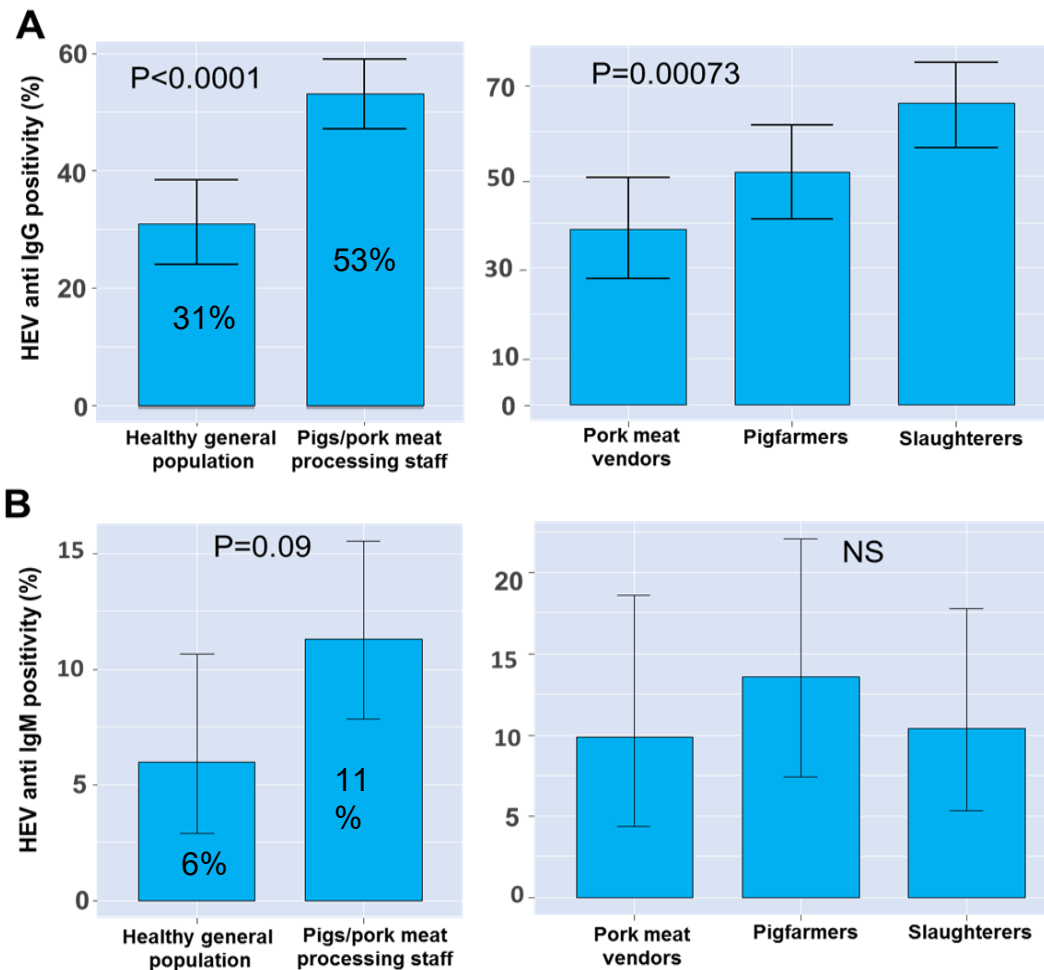


Study 2



26/210 (12.4%) of the
livers were positive for
HEV-RNA and belonged
to HEV genotype 3

Study 2



- High seroprevalence in the occupationally exposed workers, in particular individuals who domesticate pigs.
- HEV3 is dominant genotype among domesticated pigs in Hanoi area.
- Domesticated pigs as a zoonotic reservoir and contributing to the transmission dynamics of circulating HEV genotypes.

Our previous studies

Study 1 2012- 2014

HEV superinfection in Hepatitis B patients

- High seroprevalence HEV antibodies
- HEV superinfection influences progression of HBV-related diseases
- Genotype 3 detected in an HBV patient

Study 2 2016-2017

High HEV positivity among domestic pigs and risk of HEV infection of individuals occupationally exposed to pigs and pork meat in Hanoi, Vietnam

- High seroprevalence of HEV antibodies in occupationally exposed workers
- 12.4 % of the pig samples were positive for HEV-RNA
- n=17 HEV3b, and n=2 HEV3a sub-types

Study 3 2019-2020

HEV genome detection in commercial pork livers and pork meat product in Germany

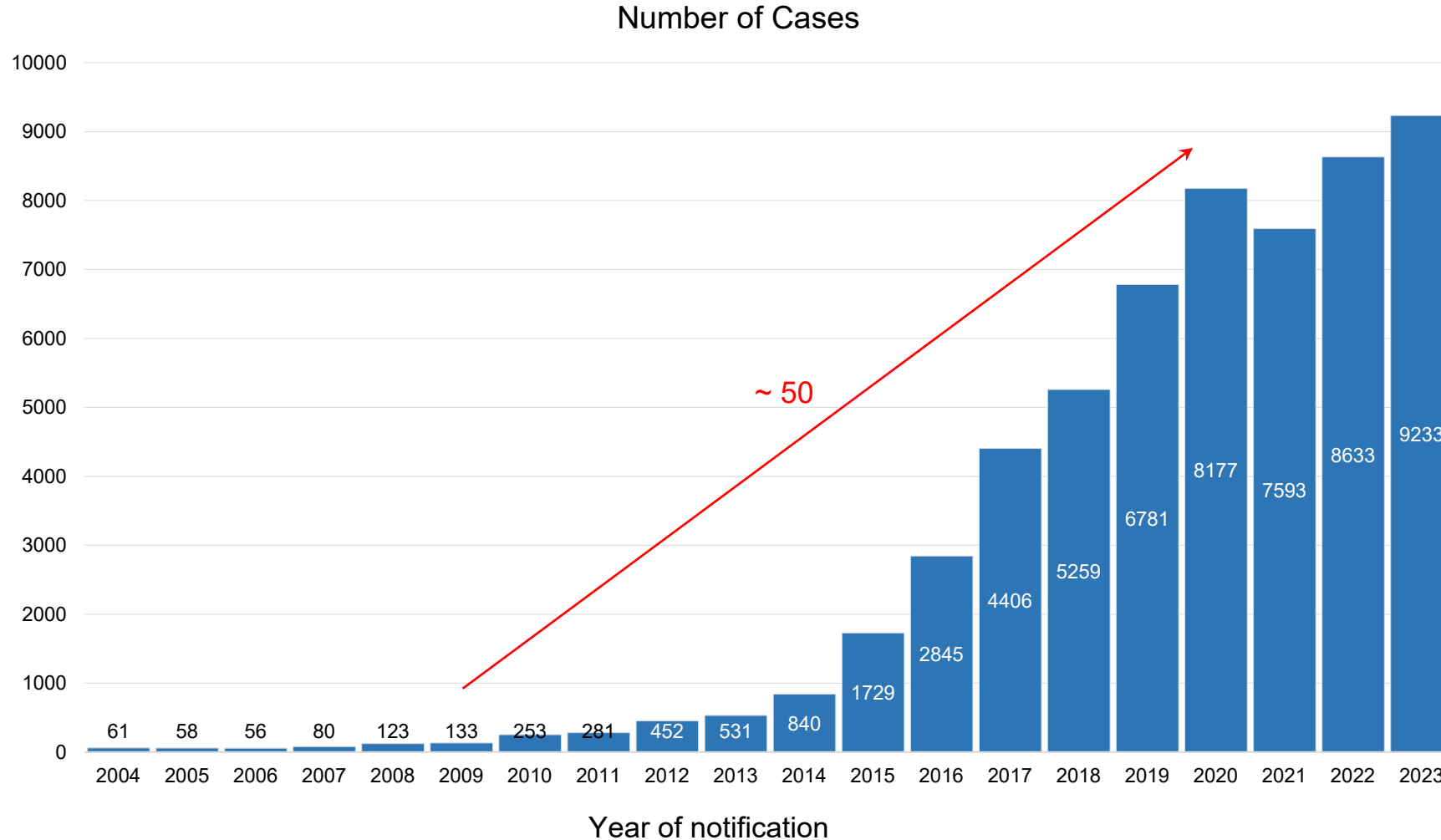
- 10% of samples positive: liver (5%); liver sausages (13%), liver pâté (15%)
- n=12 HEV-3c, and n=1 HEV-3f sub-types

Study 4 2019-2020

Low prevalence of HEV infection and no associated risk of HEV transmission from mother to child among pregnant women in Vietnam

- No associated risk of HEV transmission from mother to child
- HEV-3a genotype in pregnant women, presumably of zoonotic origin

HEV cases in Germany



Study 3

> J Viral Hepat. 2021 Jan;28(1):196-204. doi: 10.1111/jvh.13396. Epub 2020 Sep 20.

Hepatitis E virus genome detection in commercial pork livers and pork meat products in Germany

Srinivas Reddy Pallerla^{1 2}, Sonja Schembecker¹, Christian G Meyer^{1 2 3}, Le Thi Kieu Linh^{1 2}, Reimar Johne⁴, Heiner Wedemeyer^{5 6}, C-Thomas Bock^{1 7}, Peter G Kremsner¹, Thirumalaisamy P Velavan^{1 2 3}

Affiliations + expand

PMID: 32869414 DOI: [10.1111/jvh.13396](https://doi.org/10.1111/jvh.13396)



Samples screened (n=131)

- Pork livers (n=41)
- Liver sausages (n=40)
- Liver pâtés (n=40)
- Raw sausages (n=10)



Homogenized & Isolated RNA

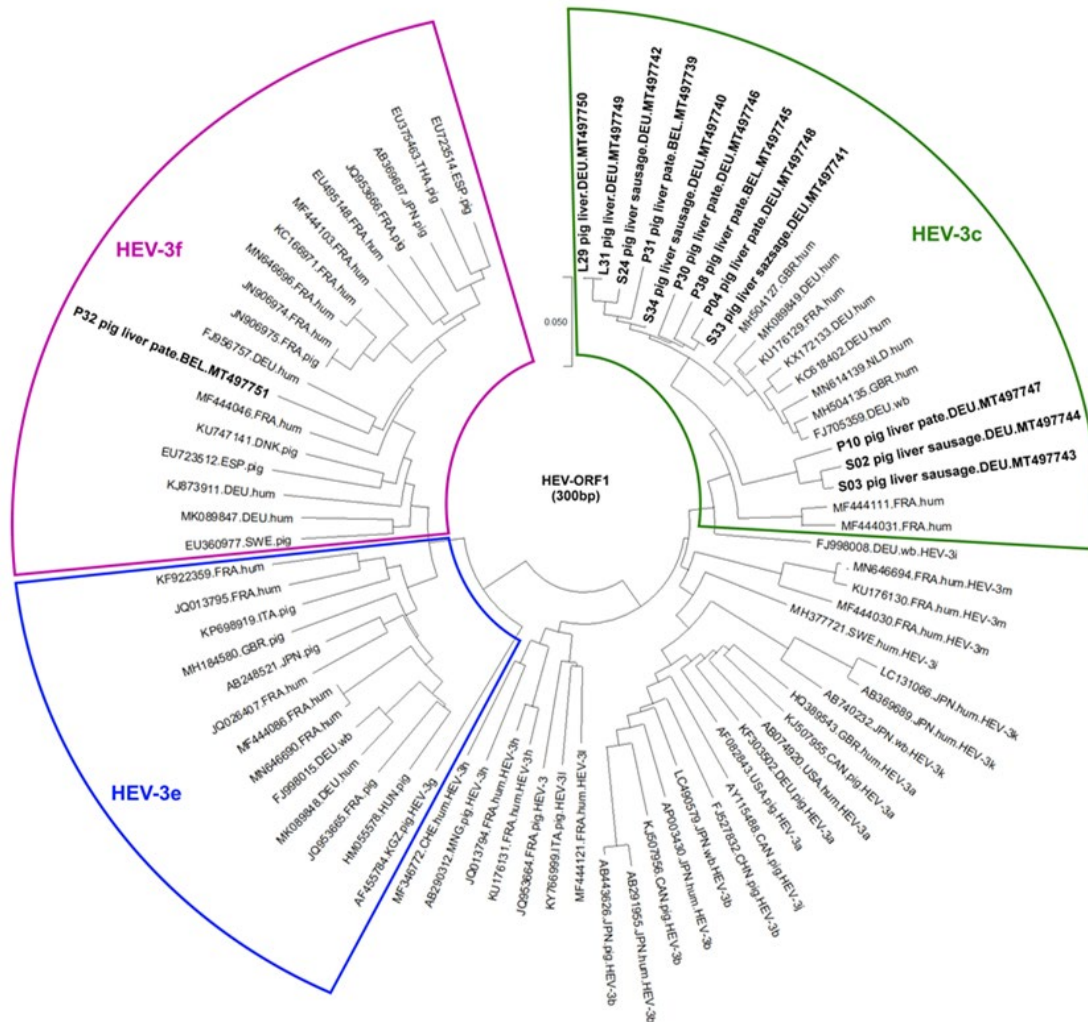


Nested PCR for ORF1 & ORF2



Sequenced & Phylogenetic analysis

Study 3



- 10% RNA positivity: Pork liver (5%), liver sausages (13%), liver paté (15%)
- HEV3c (n=12) and HEV 3f (n=1)
- HEV3c was homologous to wild boar sequences from EU and Germany.

Our previous studies

Study 1 2012- 2014

HEV superinfection in Hepatitis B patients

- High seroprevalence HEV antibodies
- HEV superinfection influences progression of HBV-related diseases
- Genotype 3 detected in an HBV patient

Study 2 2016-2017

High HEV positivity among domestic pigs and risk of HEV infection of individuals occupationally exposed to pigs and pork meat in Hanoi, Vietnam

- High seroprevalence of HEV antibodies in occupationally exposed workers
- 12.4 % of the pig samples were positive for HEV-RNA
- n=17 HEV3b, and n=2 HEV3a sub-types

Study 3 2019-2020

HEV genome detection in commercial pork livers and pork meat product in Germany

- 10% of samples positive: liver (5%); liver sausages (13%), liver pâté (15%)
- n=12 HEV-3c, and n=1 HEV-3f sub-types

Study 4 2019-2020

Low prevalence of HEV infection and no associated risk of HEV transmission from mother to child among pregnant women in Vietnam

- No associated risk of HEV transmission from mother to child
- HEV-3a genotype in pregnant women, presumably of zoonotic origin

Study 4

> [Pathogens](#). 2021 Oct 17;10(10):1340. doi: 10.3390/pathogens10101340.

Low Prevalence of HEV Infection and No Associated Risk of HEV Transmission from Mother to Child among Pregnant Women in Vietnam

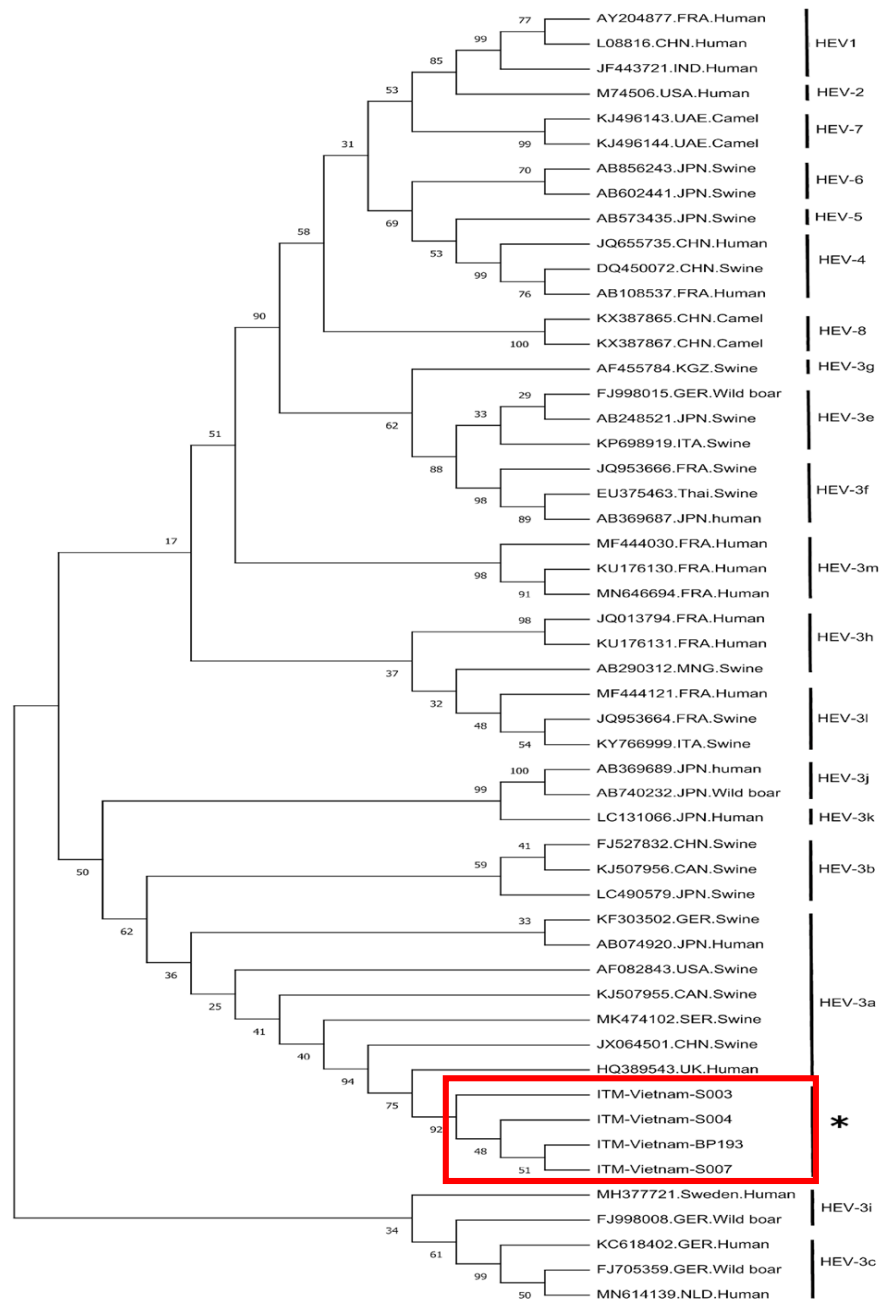
Pham Xuan Huy ¹, Dang Thanh Chung ¹, Dang Thuy Linh ¹, Ngo Thu Hang ¹, Sivaramakrishna Rachakonda ², Srinivas Reddy Pallerla ^{2 3}, Le Thi Kieu Linh ^{2 3}, Hoang Van Tong ¹, Le Minh Dung ⁴, Can Van Mao ¹, Heiner Wedemeyer ^{5 6}, C-Thomas Bock ⁷, Peter G Kreamsner ^{2 8}, Le Huu Song ^{3 9}, Bui Tien Sy ^{3 9}, Nguyen Linh Toan ¹, Thirumalaisamy P Velavan ^{2 3}

Affiliations + expand

PMID: 34684289 PMCID: [PMC8539026](#) DOI: [10.3390/pathogens10101340](#)

[Free PMC article](#)

- N=183 pregnant women in their third trimester, followed-up until delivery
- anti-HEV IgG and IgM were measured
- HEV nucleic acids were detected in stool and cord blood samples
- HEV genotypes were identified by Sanger sequencing, and phylogenetic analyses were performed.



- anti-HEV IgG = 8%
- anti-HEV IgM = 2%
- Of 183 tested, n=4 RNA positive
- All four were HEV-3a genotype
- 99% homology with HEV-3a detected in humans
- 96% homology with HEV-3a detected in pigs

Study 5



Brief Report

High Hepatitis E Virus (HEV) Seroprevalence and No Evidence of HEV Viraemia in Vietnamese Blood Donors

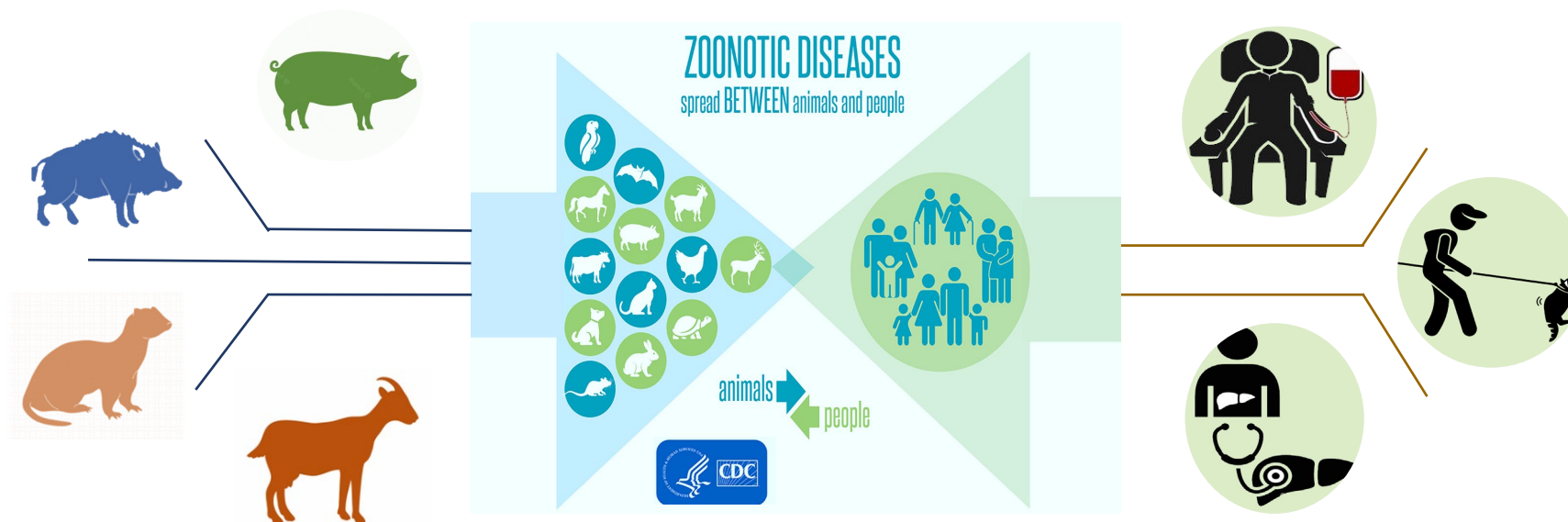
Le Chi Cao ^{1,2,†}, Vanessa Martin ^{1,†}, Le Thi Kieu Linh ^{1,3}, Tran Thi Giang ², Ngo Thi Minh Chau ²,
Ton Nu Phuong Anh ², Vu Xuan Nghia ⁴, Nguyen Trong The ^{3,4}, Truong Nhat My ³, Bui Tien Sy ^{3,4},
Nguyen Linh Toan ⁵, Le Huu Song ^{3,4}, C.-Thomas Bock ^{1,6,*} and Thirumalaisamy P. Velavan ^{1,3,7,*}

553 blood donors in Vietnam were tested for HEV antibodies and HEV-RNA positivity

- Anti HEV-IgM : 0.5%
- Anti HEV-IgG : 26.8%
- No HEV-RNA positive serum was found

Take Home Message

- Distribution of HEV genotypes varies between regions in Vietnam
- HEV-3a is the predominant sub-type in domesticated pigs and wild boars, followed by HEV-4b and HEV-3f.
- Zoonotic transmission may be the main route of HEV infection in Vietnam



Molecular surveillance of zoonotic pathogens in domestic and farmed wild animals are warranted over temporal and spatial scale



VIETNAMESE - GERMAN CENTER
FOR MEDICAL RESEARCH

Acknowledgements



Universitätsklinikum
Tübingen



Federal Ministry
of Education
and Research



Federal Foreign Office



Global Centres

Deutscher Akademischer Austauschdienst
German Academic Exchange Service



Thank YOU !



PACE-UP

PAN ASEAN Coalition for Epidemic and Outbreak Preparedness



Ngày Khoa học ANRS|MIE tại Việt Nam
Hướng tới chấm dứt đại dịch

Từ ngày 15 đến 16 tháng 11 năm 2023



PACE-UP

PAN ASEAN Coalition for Epidemic and OUtbreak Preparedness

Viêm gan virus E: Một sức khỏe

Trung tâm Nghiên cứu Y học Việt - Đức, Hà Nội, Việt Nam

Viện Y học Nhiệt đới, Bệnh viện Đại học Tübingen, Đức



VIETNAMESE - GERMAN CENTER
FOR MEDICAL RESEARCH



Universitätsklinikum
Tübingen

	A	B	C	D	E
Source of virus	feces	blood/ blood-derived body fluids	blood/ blood-derived body fluids	blood/ blood-derived body fluids	feces food blood
Route of transmission	fecal-oral	percutaneous permucosal	percutaneous permucosal	percutaneous permucosal	fecal-oral food borne blood borne
Chronic infection	no	yes	yes	yes	yes
Prevention	pre/post- exposure immunization	pre/post- exposure immunization	blood donor screening; risk behavior modification	pre/post- exposure immunization; risk behavior modification	ensure safe drinking water and avoid uncooked meat

Intervirology 20: 23–31 (1983)

© 1983 S. Karger AG, Basel
0300-5526/83/0201-0023\$2.75/0

Evidence for a Virus in Non-A, Non-B Hepatitis Transmitted via the Fecal-Oral Route

*M. S. Balayan^a, A. G. Andjaparidze^a, S. S. Savinskaya^a, E. S. Ketiladze^b, D. M. Braginsky^b,
A. P. Savinov^a, V. F. Poleschuk^a*

^aInstitute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, and

^bD. I. Ivanovsky Institute of Virology, USSR Academy of Medical Sciences, Moscow, USSR

Key Words. Non-A, non-B hepatitis · Transmission · Virus-like particles · Immune electron microscopy · Virus serology · Cynomolgus monkeys

Summary. Typical acute hepatitis was reproduced in a human volunteer immune to hepatitis A virus (HAV) after oral administration of pooled stool extracts from presumed cases of epidemic non-A, non-B hepatitis. Markers of hepatitis B infection, anti-HAV IgM, and increase in total anti-HAV level were not detectable in the volunteer's sera during the course of infection. Spherical 27- to 30-nm virus-like particles were visualized by immune electron microscopy (IEM) in stool samples collected during preclinical and early postclinical phases. These particles banded in CsCl at a buoyant density of 1.35 g/cm³. They reacted in the IEM test with sera from individuals who had experienced two non-B hepatitis episodes but did not react with sera from routine anti-HAV IgM-positive hepatitis patients. Intravenous inoculation of cynomolgus monkeys with the virus-containing stool extract resulted in histopathologically and enzymatically confirmed hepatitis, excretion of virus-like particles, and antibody response to them.

Balayan và cộng sự (1983) đã thành công trong việc truyền bệnh này vào chính mình bằng cách uống chiết xuất phân tổng hợp từ 9 bệnh nhân trong một đợt bùng phát viêm gan không phải do virus A, không phải do virus B xảy ra tại một trại quân sự Liên Xô ở Afghanistan. Mẫu phân từ ngày thứ 28-43-45 đã cho thấy các hạt giống virus.

Viêm gan E ban đầu được nhận ra là một đại dịch viêm gan không phải do virus A, không phải do virus B (NANBH) xảy ra tại thung lũng Kashmir vào năm 1978. Đại dịch này đã gây ra khoảng 52.000 trường hợp viêm gan vàng cùng với 1700 trường hợp tử vong.

[Review](#) > [Liver Int.](#) 2021 Jul;41(7):1462-1473. doi: 10.1111/liv.14912. Epub 2021 May 19.

Hepatitis E: An update on One Health and clinical medicine

Thirumalaisamy P Velavan^{1 2 3}, Srinivas R Pallerla^{1 2}, Reimar Johne⁴, Daniel Todt^{5 6}, Eike Steinmann⁵, Mathias Schemmerer⁷, Jürgen J Wenzel⁷, Jörg Hofmann⁸, James Wai Kuo Shih⁹, Heiner Wedemeyer^{10 11}, Claus-Thomas Bock^{1 12}

Affiliations + expand

PMID: 33960603 DOI: [10.1111/liv.14912](#)

[Review](#) > [Pathogens.](#) 2020 Oct 20;9(10):856. doi: 10.3390/pathogens9100856.

Hepatitis E Virus Infection: Circulation, Molecular Epidemiology, and Impact on Global Health

Srinivas Reddy Pallerla^{1 2}, Dominik Harms³, Reimar Johne⁴, Daniel Todt^{5 6}, Eike Steinmann⁵, Mathias Schemmerer⁷, Jürgen J Wenzel⁷, Jörg Hofmann⁸, James Wai Kuo Shih⁹, Heiner Wedemeyer^{10 11}, C-Thomas Bock^{1 3}, Thirumalaisamy P Velavan^{1 2 12}

Affiliations + expand

PMID: 33092306 PMCID: [PMC7589794](#) DOI: [10.3390/pathogens9100856](#)

[Free PMC article](#)

[Review](#) > [EBioMedicine.](#) 2016 Sep;11:31-42. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.07.039.

Epub 2016 Aug 6.

Hepatitis E Virus Mutations: Functional and Clinical Relevance

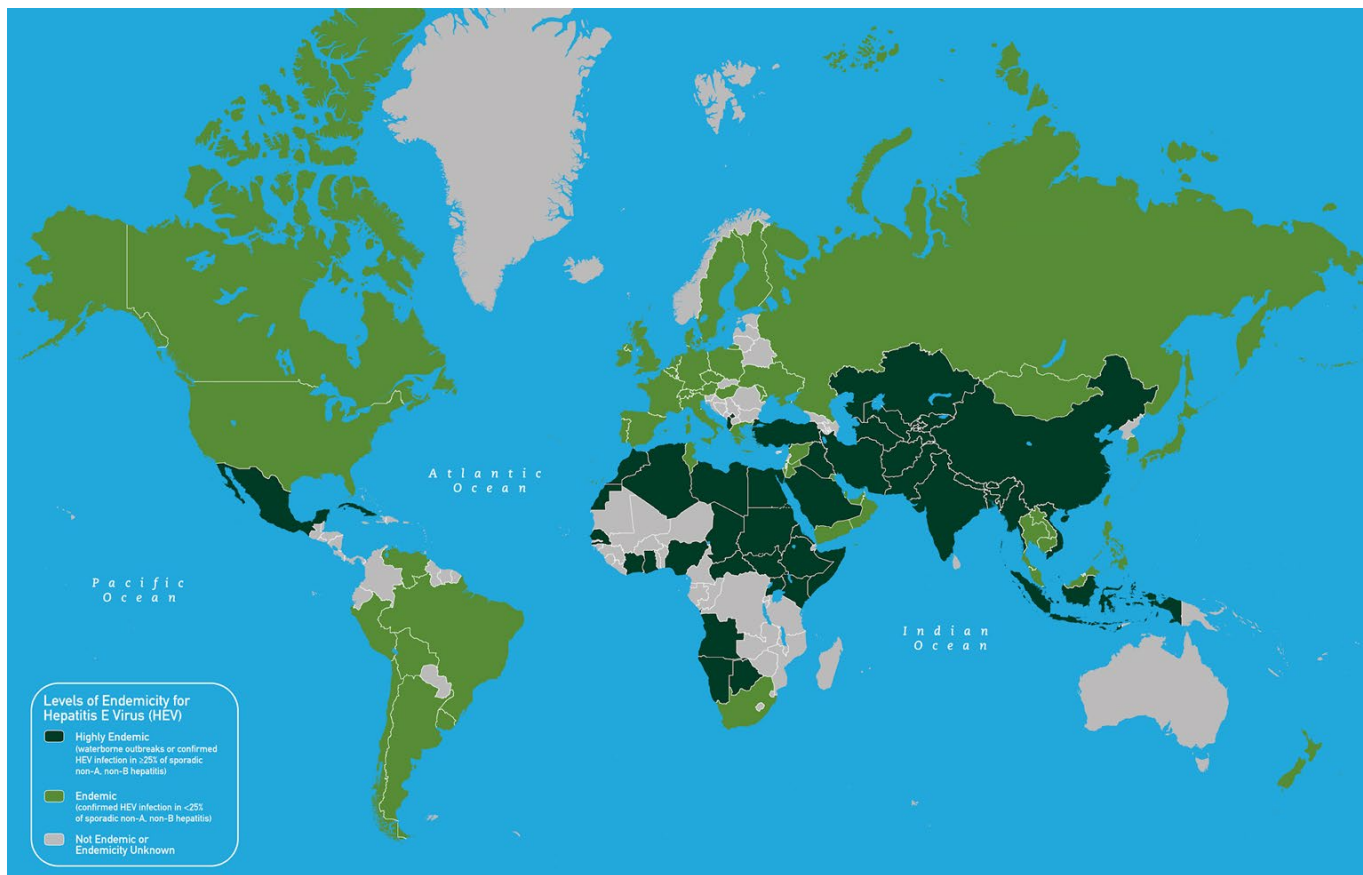
Hoang van Tong¹, Nghiem Xuan Hoan², Bo Wang³, Heiner Wedemeyer⁴, C-Thomas Bock⁵, Thirumalaisamy P Velavan²

Affiliations + expand

PMID: 27528267 PMCID: [PMC5049923](#) DOI: [10.1016/j.ebiom.2016.07.039](#)

[Free PMC article](#)

Mức độ lưu hành của viêm gan E



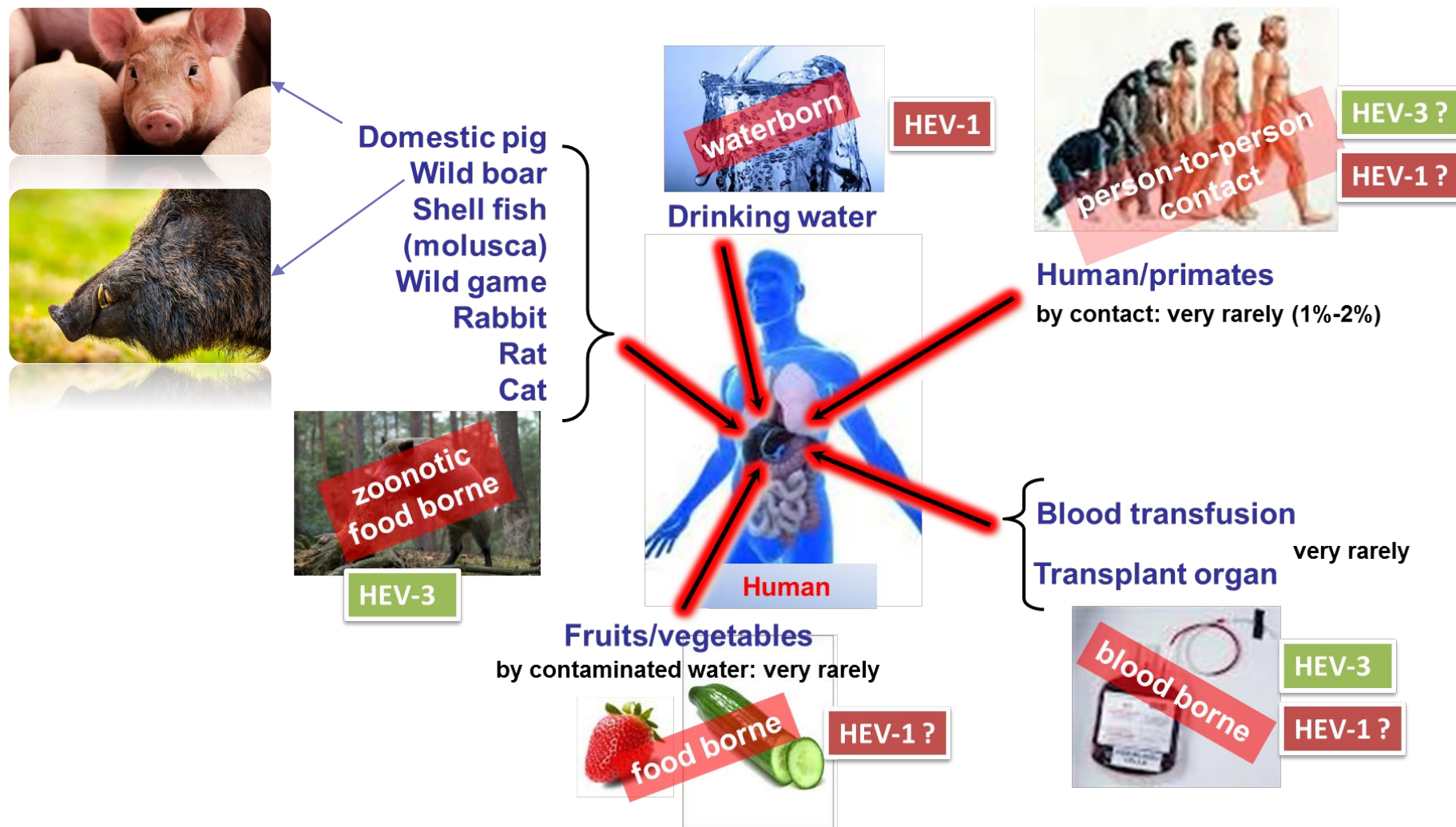
- 20 triệu trường hợp nhiễm viêm gan E,
- 3,3 triệu trường hợp cấp tính/có triệu chứng
- 44.000 trường hợp tử vong liên quan đến viêm gan E

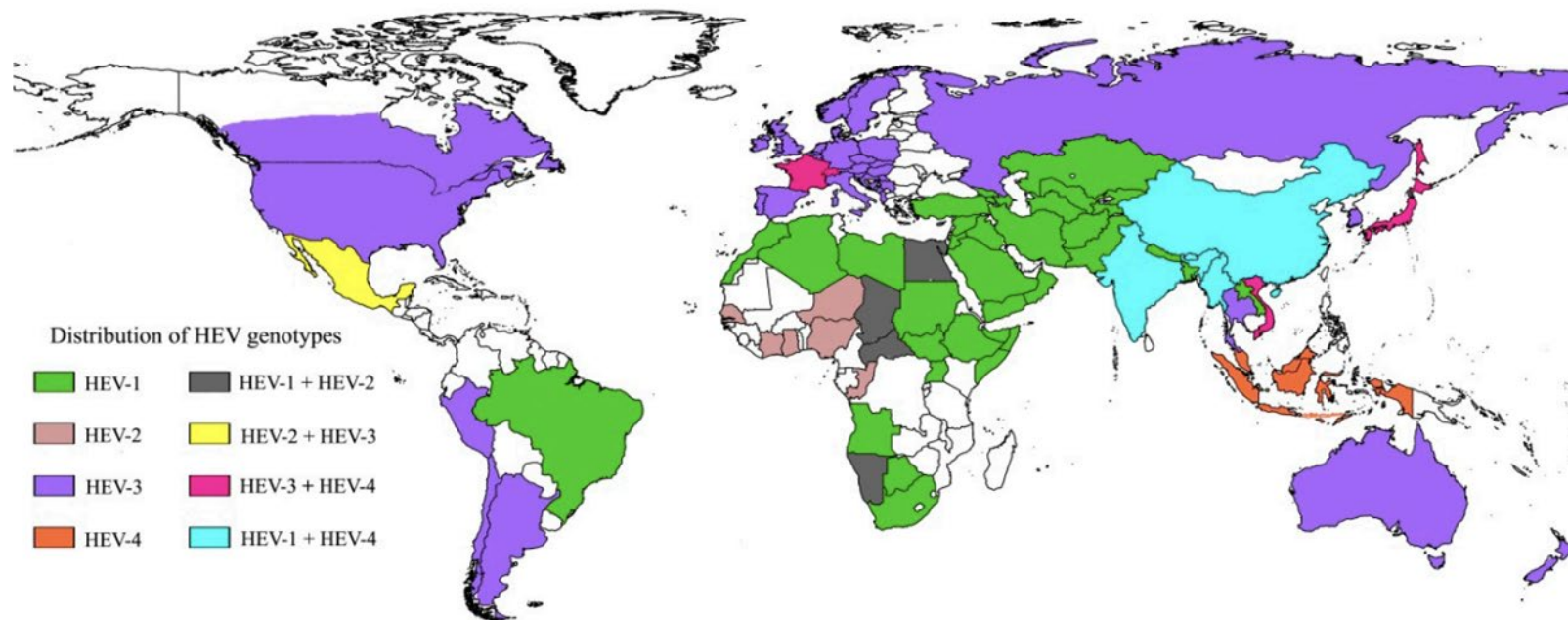
-
- Viêm gan E cấp tính (5% - 15% ở châu Âu).
 - Tỷ lệ kháng thể 1% (Ý), 2% (Hà Lan), 52% (Pháp).
 - Tỷ lệ kháng thể ở Đức là 16,8%.

Các loại genotype của viêm gan E

- Viêm gan E-1 và viêm gan E-2
 - Hầu như qua trung gian con người (lây truyền đặc hữu, qua đường nước, từ người sang người, lây truyền theo chiều dọc)
 - Hầu hết là nhiễm trùng không có triệu chứng, nhiễm trùng cấp tính (trung bình nặng) tự giới hạn ở người trẻ tuổi
 - Suy gan tối cấp và tỷ lệ tử vong cao khi mang thai (lên tới 30%) và ở bệnh nhân mắc bệnh gan mãn tính
- Viêm gan E-3 và viêm gan E-4
 - Bệnh truyền từ động vật sang người, lây truyền qua thực phẩm, lây truyền tại chỗ ở các vùng không lưu hành bệnh
 - Nhiễm trùng cấp tính từ không có triệu chứng đến triệu chứng nhẹ đến trung bình, tự giới hạn, diễn ra ở người trung niên/người già
 - Nhiễm trùng mãn tính HEV-3 ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch với các trường hợp viêm gan gây tử vong

Nguồn lây và đường lây truyền





Sự khác biệt gen của viêm gan E
khoảng ~23% = Loại gen mới

Sự khác biệt gen của viêm gan E
lớn hơn > ~15% = Biến thể mới

Figure 2. Global HEV genotype distribution. Different colors on the map indicate the distribution of HEV genotypes (HEV-1 through -4) across the globe. The figure was created using SimpleMappr, an online tool to produce publication-quality point maps [149].

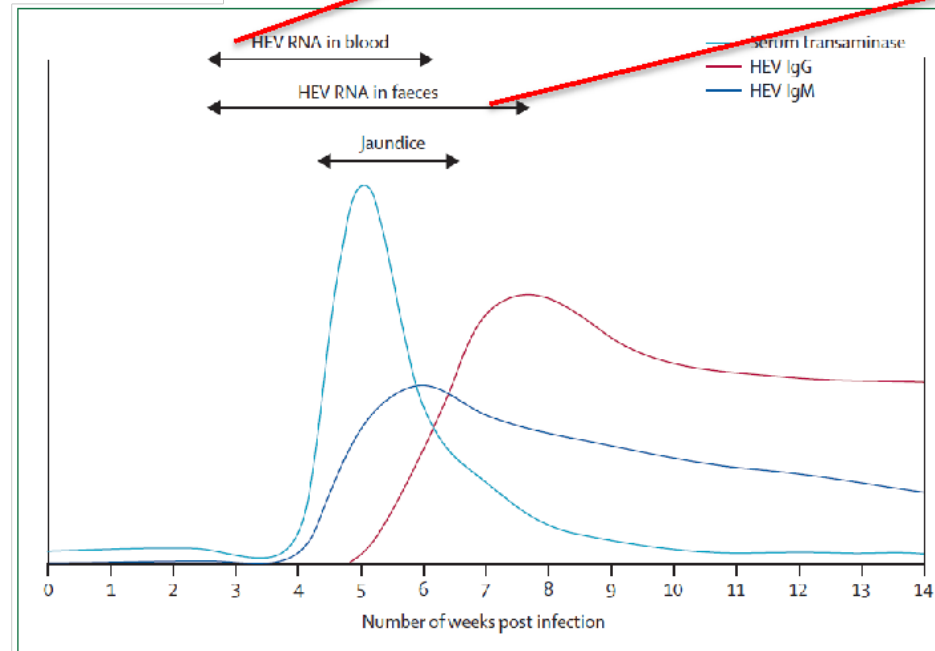
Chẩn đoán viêm gan E

Serologically:

- detection of IgM and IgG antibodies in serum or blood using Immunoblot or Elisa based assays with recombinant ORF2 and/or ORF3 proteins
- detection of HEV-genotypes 1 – 4
- Big differences between tests in sensitivity and specificity

Molecular:

- RT-PCR and real time RT-PCR of HEV-ORF1 and ORF2 in **stool** and/or blood samples
- detection of HEV-genotypes 1-4



Vaccine viêm gan E

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Long-Term Efficacy of a Hepatitis E Vaccine

Jun Zhang, M.Sc., Xue-Feng Zhang, M.Sc., Shou-Jie Huang, M.Sc.,
Ting Wu, Ph.D., Yue-Mei Hu, M.Sc., Zhong-Ze Wang, B.Sc., Hua Wang, M.D.,
Han-Min Jiang, B.Sc., Yi-Jun Wang, M.Sc., Qiang Yan, M.Sc., Meng Guo, B.Sc.,
Xiao-Hui Liu, B.Sc., Jing-Xin Li, M.Sc., Chang-Lin Yang, B.Sc., Quan Tang, B.Sc.,
Ren-Jie Jiang, M.Sc., Hui-Rong Pan, Ph.D., Yi-Min Li, M.D., J. Wai-Kuo Shih, Ph.D.,
Mun-Hon Ng, Ph.D., Feng-Cai Zhu, M.Sc., and Ning-Shao Xia

- Hecolin® là loại vaccine duy nhất được cấp phép tại Trung Quốc từ năm 2012
- Protein ORF2 viêm gan E tái tổ hợp rút gọn HEV239 (aa368-606) chứa 23nM VLPs, tiêm ba liều (0, 28 và 180 ngày).
- Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III được tiến hành trên 112.604 người trưởng thành khỏe mạnh (từ 16 đến 65 tuổi) - an toàn và hiệu quả.
- Hiệu quả hơn 99% chống lại viêm gan E ở người trưởng thành (theo dõi trong 4,5 năm).
- Chế độ tiêm chủng nhanh (0, 7 và 21 ngày) an toàn cho người đi du lịch.

Các nghiên cứu trước đây của chúng tôi

Nghiên cứu 1 2012- 2014

Nhiễm HEV ở bệnh nhân viêm gan B

- Kháng thể HEV có tỷ lệ huyết thanh cao
- Bội nhiễm HEV ảnh hưởng đến sự tiến triển của các bệnh liên quan đến HBV
- Kiểu gen 3 được phát hiện ở bệnh nhân HBV

Nghiên cứu 2 2016-2017

Tỷ lệ dương tính với HEV cao ở lợn và nguy cơ nhiễm HEV ở người tiếp xúc nghề nghiệp với lợn và thịt lợn tại Hà Nội, Việt Nam

- Tỷ lệ kháng thể HEV huyết thanh cao ở những người lao động bị phơi nhiễm nghề nghiệp
- 12,4% mẫu lợn dương tính với HEV-RNA
- n=17 HEV3b và n=2 loại phụ HEV3a

Nghiên cứu 3 2019-2020

Phát hiện bộ gen HEV trong gan lợn nhập khẩu và các sản phẩm thịt lợn ở Đức

- 10% mẫu dương tính: gan (5%); xúc xích gan (13%), pa tê gan (15%)
- n=12 loại phụ HEV-3c và n=1 loại phụ HEV-3f

Nghiên cứu 4 2019-2020

Tỷ lệ nhiễm HEV thấp và không có nguy cơ lây truyền HEV từ mẹ sang con ở phụ nữ mang thai tại Việt Nam

- Không có nguy cơ lây truyền HEV từ mẹ sang con
- Kiểu gen HEV-3a ở phụ nữ mang thai, có lẽ có nguồn gốc từ động vật

Multicenter Study > EBioMedicine. 2015 Nov 11;2(12):2080-6.

doi: 10.1016/j.ebiom.2015.11.020. eCollection 2015 Dec.

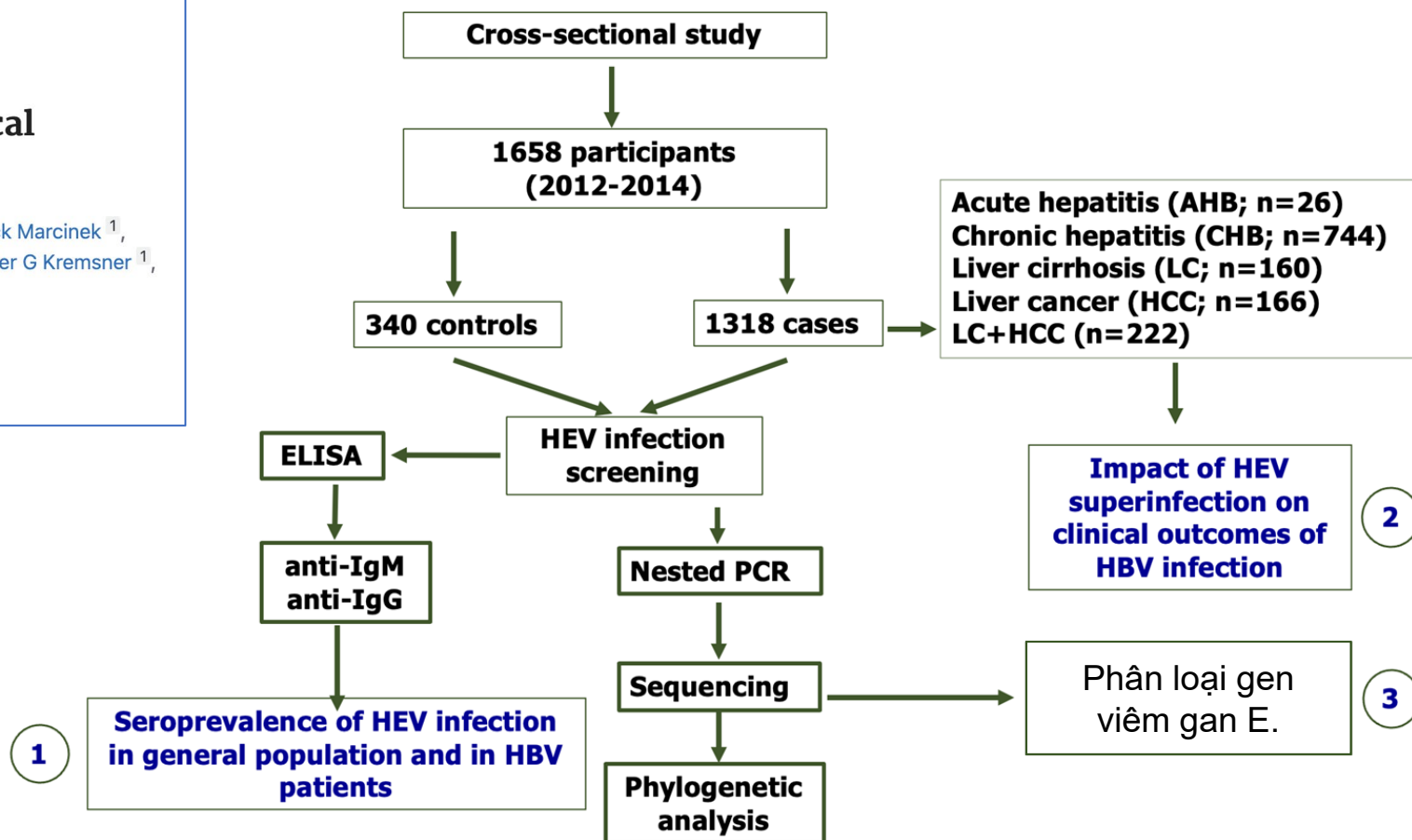
Hepatitis E Virus Superinfection and Clinical Progression in Hepatitis B Patients

Nghiem Xuan Hoan¹, Hoang Van Tong¹, Nicole Hecht², Bui Tien Sy³, Patrick Marcinek¹, Christian G Meyer¹, Le Huu Song⁴, Nguyen Linh Toan⁵, Jens Kurreck⁶, Peter G Kremsner¹, C-Thomas Bock², Thirumalaisamy P Velavan¹

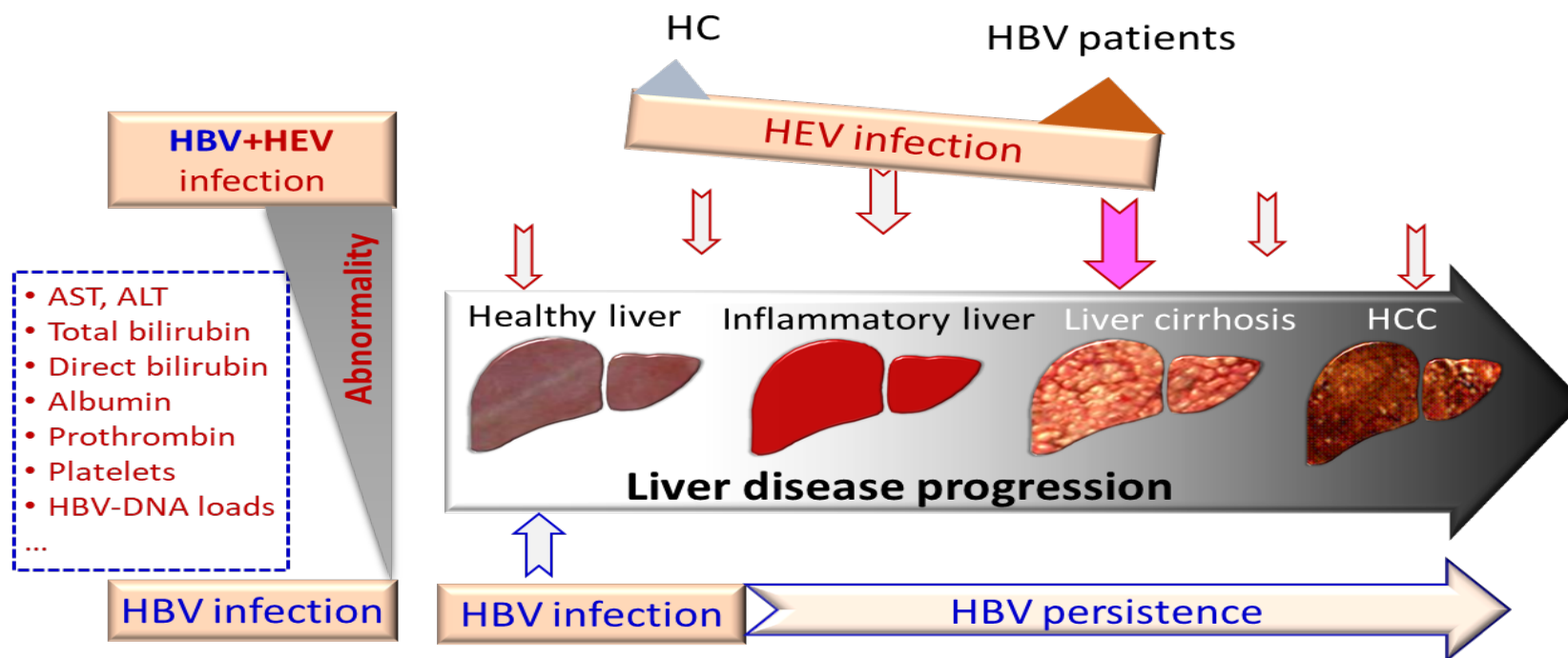
Affiliations + expand

PMID: 26844288 PMCID: PMC4703726 DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.11.020

[Free PMC article](#)

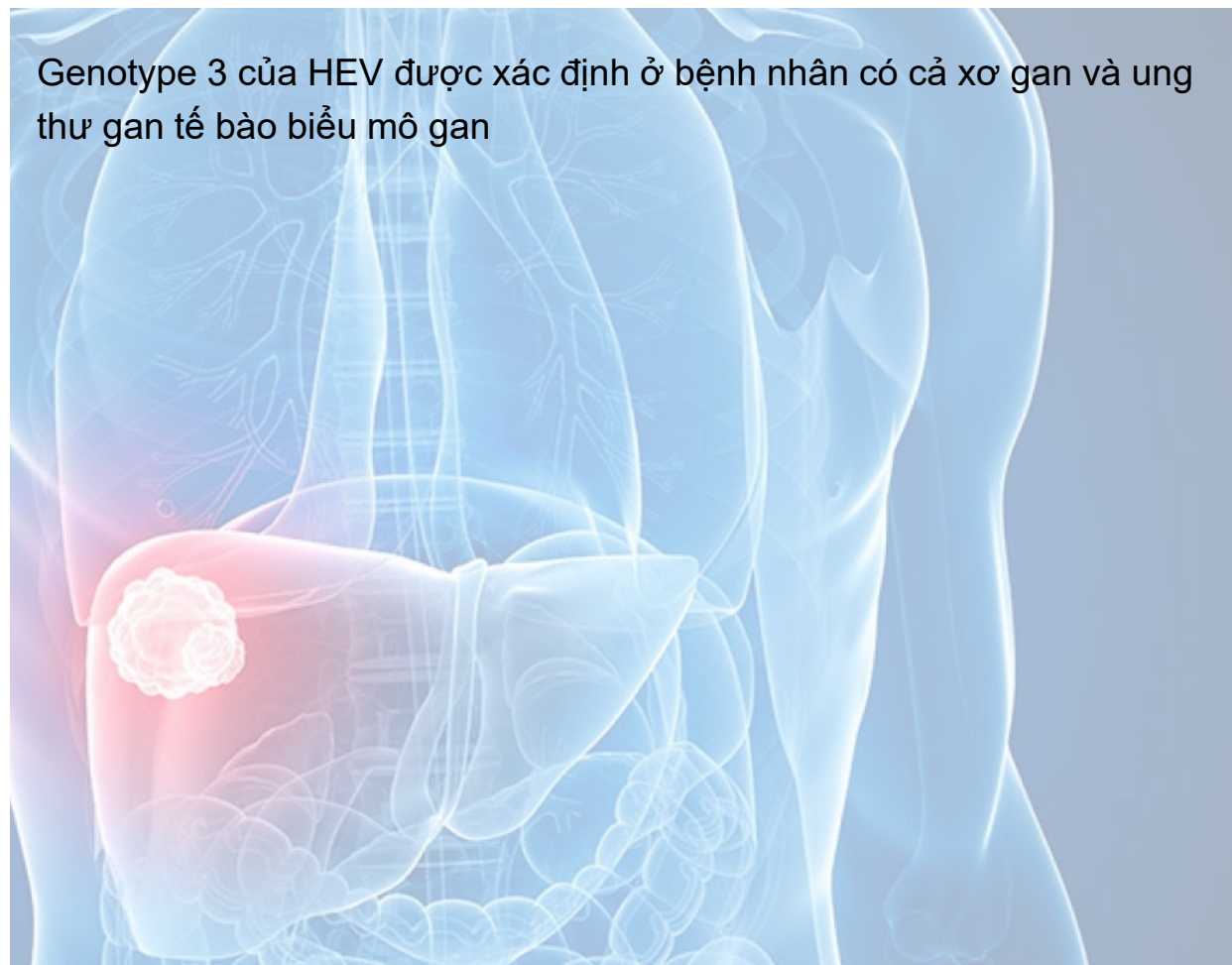
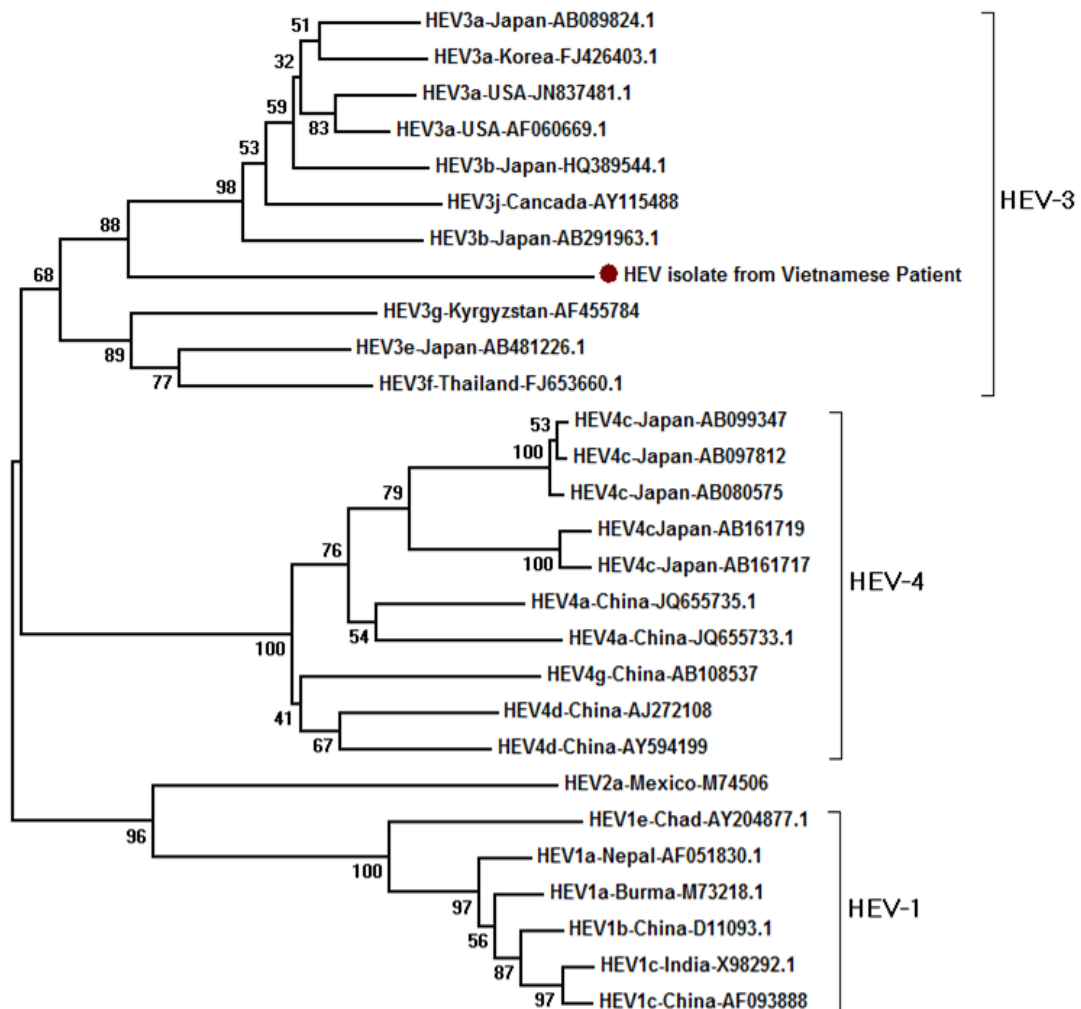


Nghiên cứu 1



- Tỷ lệ huyết thanh cao ở bệnh nhân HBV so với nhóm chứng (IgG- 45% so với 31%; IgM- 12 so với 4%)
- Nhiễm HEV làm nặng thêm kết quả lâm sàng của nhiễm HBV
- Nhiễm HEV liên quan độc lập với bệnh xơ gan và mức độ nghiêm trọng

Nghiên cứu 1



Các nghiên cứu trước đây của chúng tôi

Nghiên cứu 1 2012- 2014

Nhiễm HEV ở bệnh nhân viêm gan B

- Kháng thể HEV có tỷ lệ huyết thanh cao
- Bội nhiễm HEV ảnh hưởng đến sự tiến triển của các bệnh liên quan đến HBV
- Kiểu gen 3 được phát hiện ở bệnh nhân HBV

Nghiên cứu 2 2016-2017

Tỷ lệ dương tính với HEV cao ở lợn và nguy cơ nhiễm HEV ở người tiếp xúc nghề nghiệp với lợn và thịt lợn tại Hà Nội, Việt Nam

- Tỷ lệ kháng thể HEV huyết thanh cao ở những người lao động bị phơi nhiễm nghề nghiệp
- 12,4% mẫu lợn dương tính với HEV-RNA
- n=17 HEV3b và n=2 loại phụ HEV3a

Nghiên cứu 3 2019-2020

Phát hiện bộ gen HEV trong gan lợn nhập khẩu và các sản phẩm thịt lợn ở Đức

- 10% mẫu dương tính: gan (5%); xúc xích gan (13%), pa tê gan (15%)
- n=12 loại phụ HEV-3c và n=1 loại phụ HEV-3f

Nghiên cứu 4 2019-2020

Tỷ lệ nhiễm HEV thấp và không có nguy cơ lây truyền HEV từ mẹ sang con ở phụ nữ mang thai tại Việt Nam

- Không có nguy cơ lây truyền HEV từ mẹ sang con
- Kiểu gen HEV-3a ở phụ nữ mang thai, có lẽ có nguồn gốc từ động vật

Nghiên cứu 2

> [Open Forum Infect Dis.](#) 2019 Jun 26;6(9):ofz306. doi: 10.1093/ofid/ofz306.
eCollection 2019 Sep.

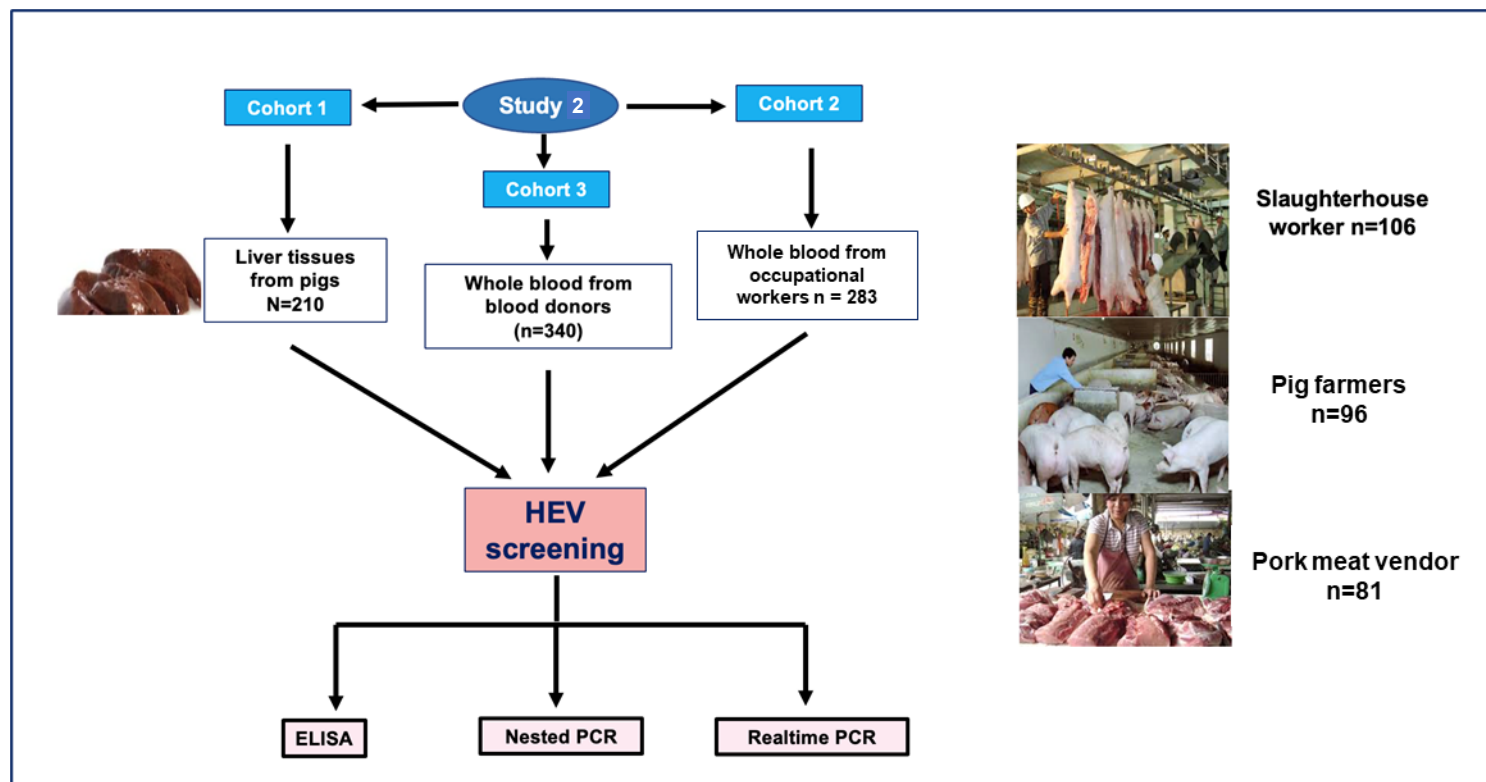
High Hepatitis E virus (HEV) Positivity Among Domestic Pigs and Risk of HEV Infection of Individuals Occupationally Exposed to Pigs and Pork Meat in Hanoi, Vietnam

Nghiem Xuan Hoan^{1 2 3}, Pham Xuan Huy⁴, Bui Tien Sy^{2 3}, Christian G Meyer^{1 3 5},
Trinh Van Son^{2 3}, Mai Thanh Binh^{1 3}, Dao Phuong Giang^{2 3}, Dam Tu Anh⁶,
C-Thomas Bock^{1 7}, Bo Wang⁷, Hoang Van Tong^{3 4}, Peter G Kremsner¹, Le Huu Song^{2 3},
Nguyen Linh Toan^{3 4}, Thirumalaisamy P Velavan^{1 3 5}

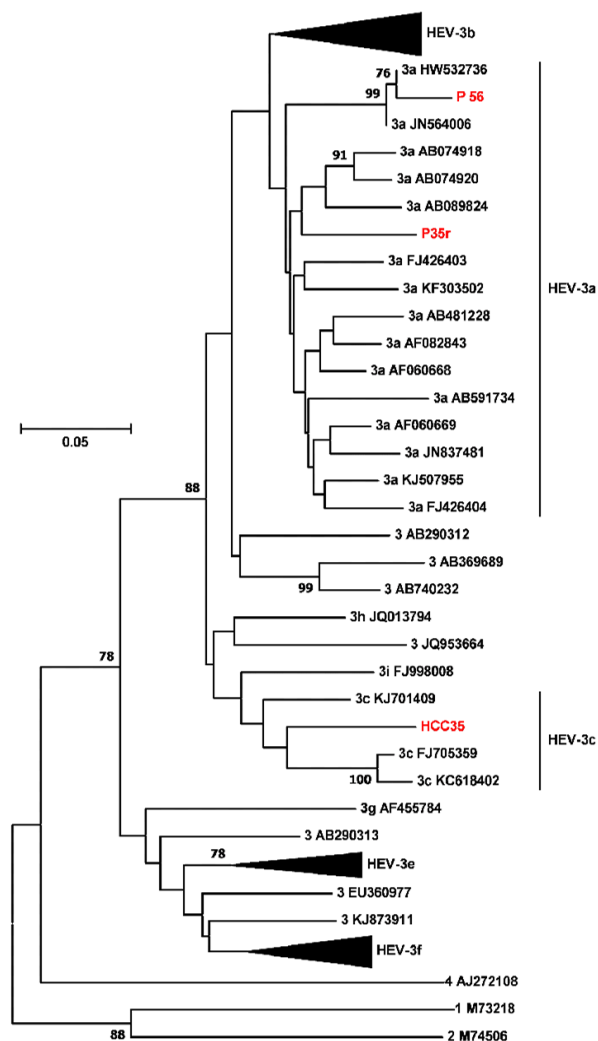
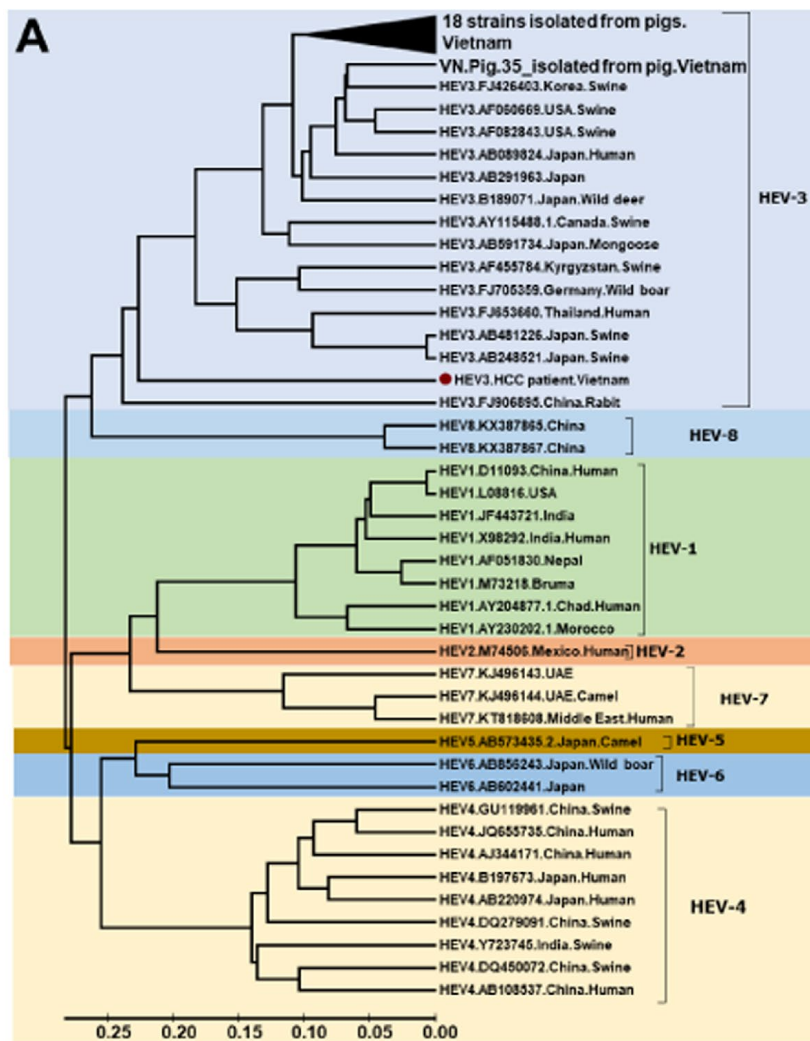
Affiliations + expand

PMID: 31660396 PMCID: PMC6735913 DOI: 10.1093/ofid/ofz306

[Free PMC article](#)

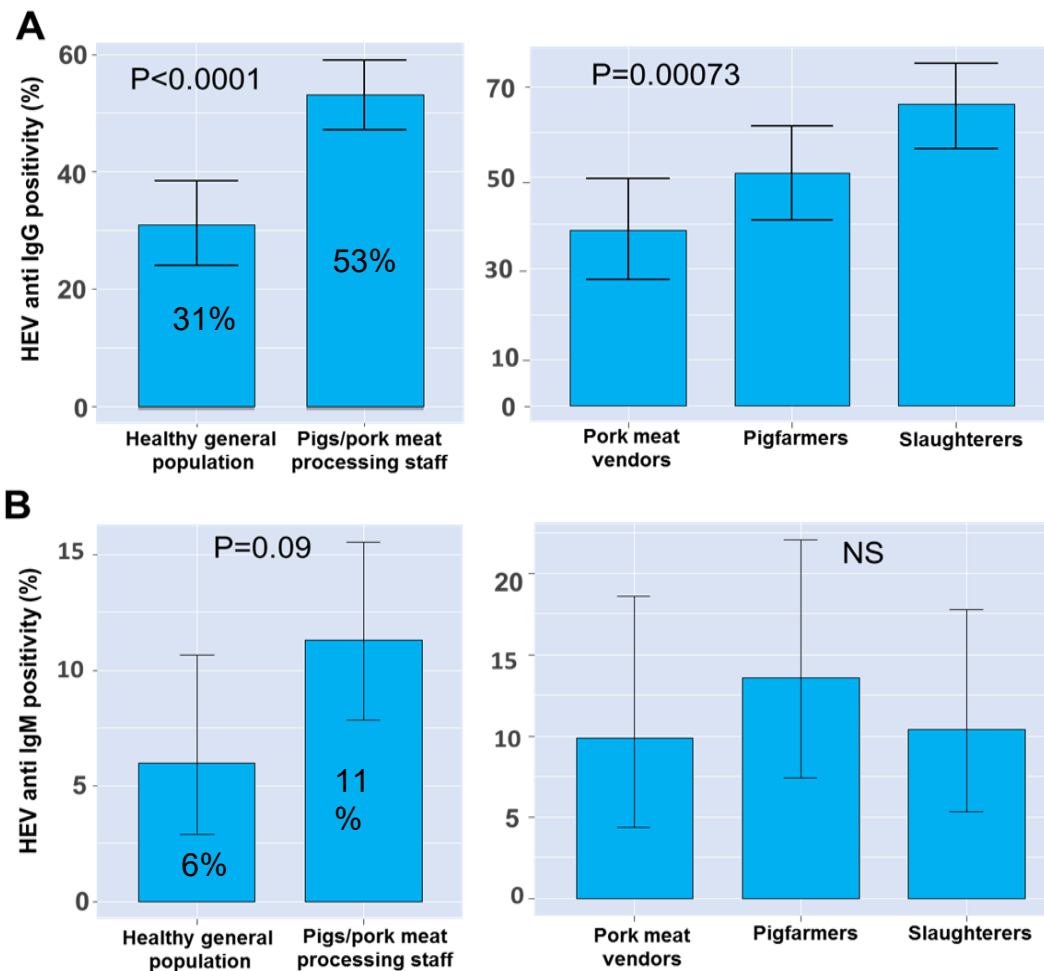


Nghiên cứu 2



26/210 (12,4%) gan dương tính với HEV-
RNA và thuộc loại genotype HEV 3

Nghiên cứu 2



- Tỷ lệ nhiễm huyết thanh cao ở những người lao động bị phơi nhiễm nghề nghiệp, đặc biệt là những người chăn nuôi lợn.
- HEV3 là kiểu gen trội ở lợn nhà ở khu vực Hà Nội.
- Lợn được thuần hóa như một ổ chứa bệnh từ động vật và góp phần vào động lực lây truyền của các kiểu gen HEV đang lưu hành.

Các nghiên cứu trước đây của chúng tôi

Nghiên cứu 1 2012- 2014

Nhiễm HEV ở bệnh nhân viêm gan B

- Kháng thể HEV có tỷ lệ huyết thanh cao
- Bội nhiễm HEV ảnh hưởng đến sự tiến triển của các bệnh liên quan đến HBV
- Kiểu gen 3 được phát hiện ở bệnh nhân HBV

Nghiên cứu 2 2016-2017

Tỷ lệ dương tính với HEV cao ở lợn và nguy cơ nhiễm HEV ở người tiếp xúc nghề nghiệp với lợn và thịt lợn tại Hà Nội, Việt Nam

- Tỷ lệ kháng thể HEV huyết thanh cao ở những người lao động bị phơi nhiễm nghề nghiệp
- 12,4% mẫu lợn dương tính với HEV-RNA
- n=17 HEV3b và n=2 loại phụ HEV3a

Nghiên cứu 3 2019-2020

Phát hiện bộ gen HEV trong gan lợn nhập khẩu và các sản phẩm thịt lợn ở Đức

- 10% mẫu dương tính: gan (5%); xúc xích gan (13%), pa tê gan (15%)
- n=12 loại phụ HEV-3c và n=1 loại phụ HEV-3f

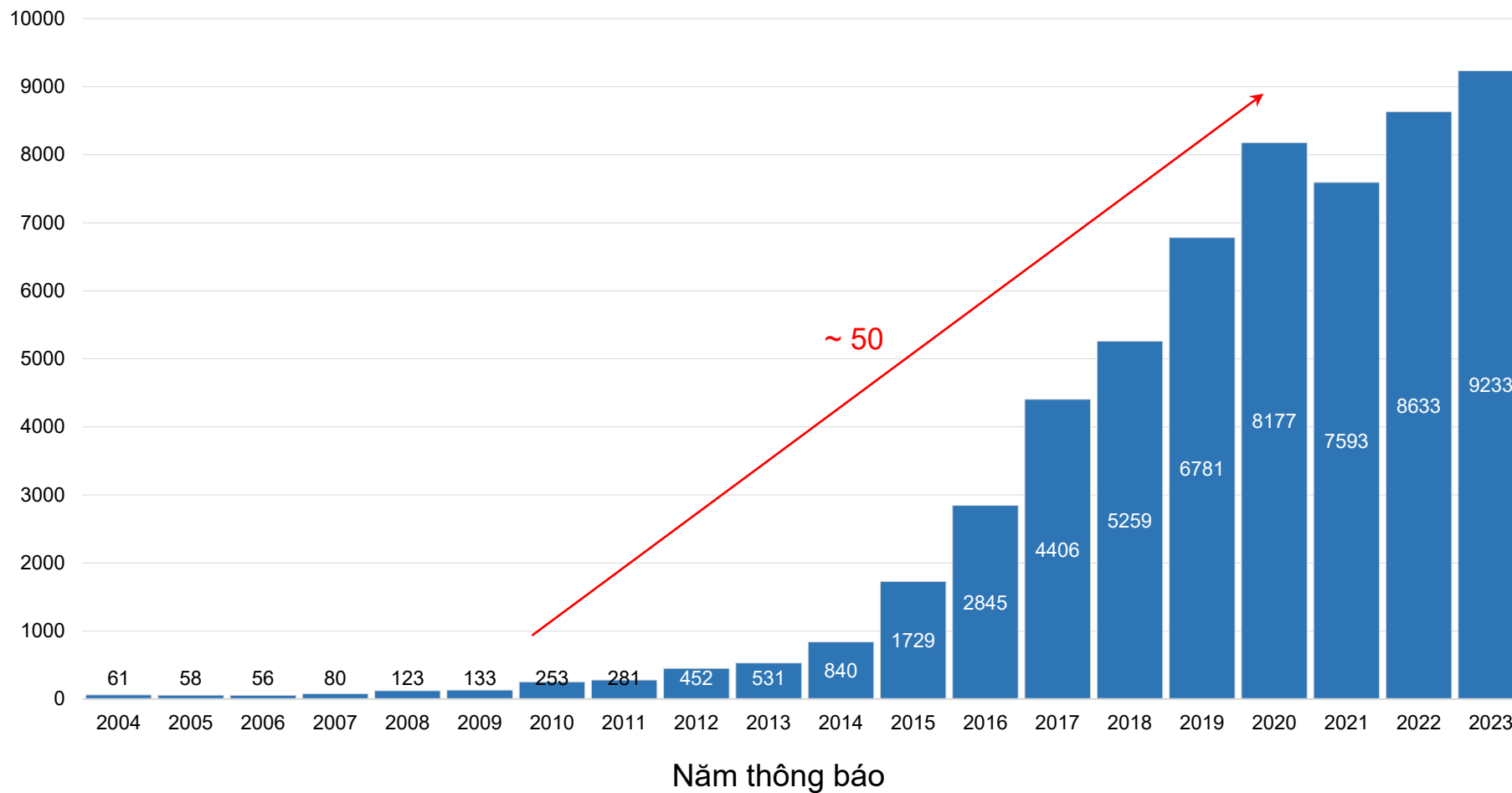
Nghiên cứu 4 2019-2020

Tỷ lệ nhiễm HEV thấp và không có nguy cơ lây truyền HEV từ mẹ sang con ở phụ nữ mang thai tại Việt Nam

- Không có nguy cơ lây truyền HEV từ mẹ sang con
- Kiểu gen HEV-3a ở phụ nữ mang thai, có lẽ có nguồn gốc từ động vật

Các trường hợp nhiễm HEV ở Đức

Số trường hợp



Nghiên cứu 3

> J Viral Hepat. 2021 Jan;28(1):196-204. doi: 10.1111/jvh.13396. Epub 2020 Sep 20.

Hepatitis E virus genome detection in commercial pork livers and pork meat products in Germany

Srinivas Reddy Pallerla^{1 2}, Sonja Schembecker¹, Christian G Meyer^{1 2 3}, Le Thi Kieu Linh^{1 2}, Reimar Johne⁴, Heiner Wedemeyer^{5 6}, C-Thomas Bock^{1 7}, Peter G Kremsner¹, Thirumalaisamy P Velavan^{1 2 3}

Affiliations + expand

PMID: 32869414 DOI: [10.1111/jvh.13396](https://doi.org/10.1111/jvh.13396)



Mẫu được sàng lọc (n=131)

Gan lợn (n=41)

Xúc xích gan (n=40)

Patê gan (n=40)

Xúc xích sống (n=10)



RNA đã được đồng nhất và cô lập

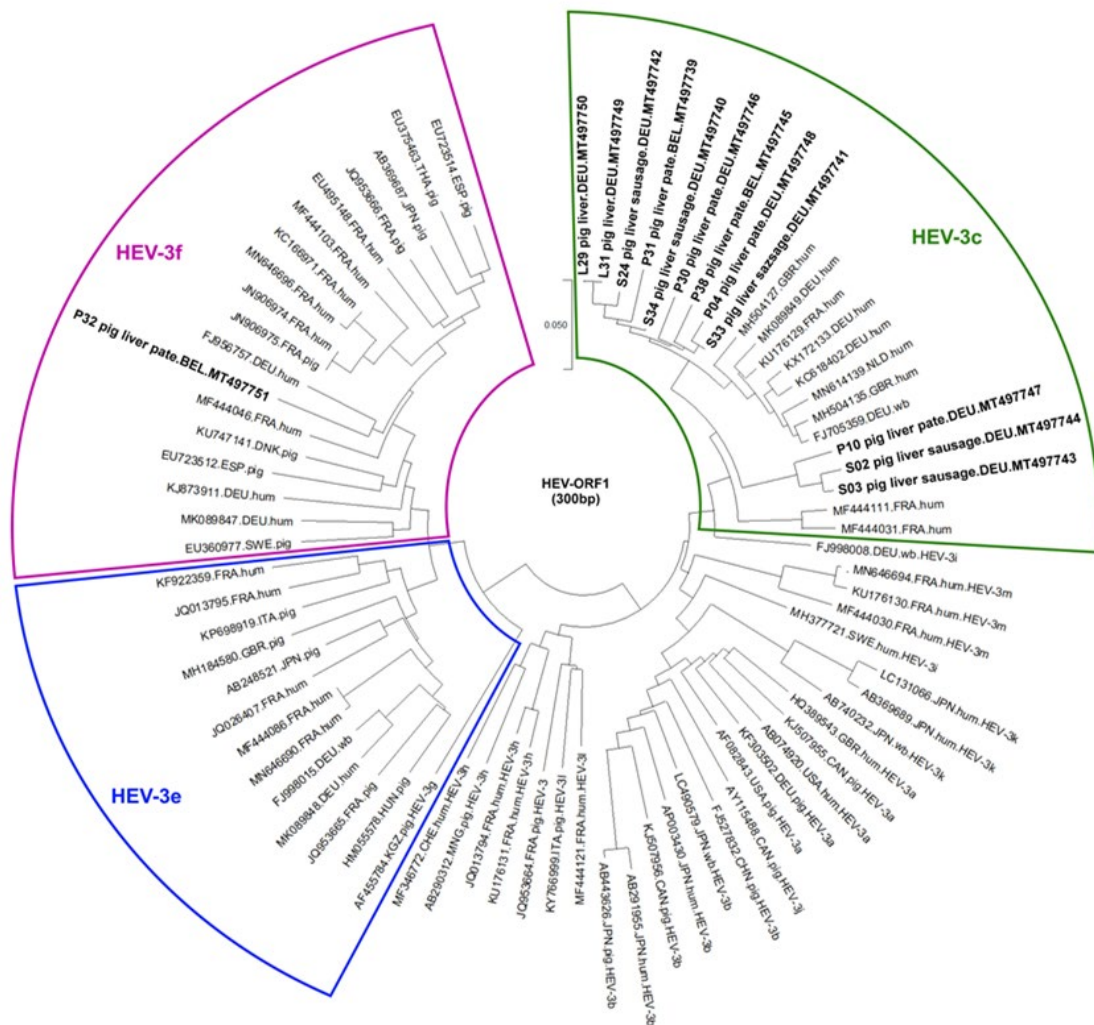


PCR lồng ghép cho ORF1 & ORF2



Phân tích trình tự và phát sinh gen

Nghiên cứu 3



- 10% RNA dương tính: Gan lợn (5%), xúc xích gan (13%), pate gan (15%)
- HEV3c (n=12) và HEV3f (n=1)
- HEV3c tương đồng với các trình tự lợn rừng ở EU và Đức.

Các nghiên cứu trước đây của chúng tôi

Nghiên cứu 1 2012- 2014

Nhiễm HEV ở bệnh nhân viêm gan B

- Kháng thể HEV có tỷ lệ huyết thanh cao
- Bội nhiễm HEV ảnh hưởng đến sự tiến triển của các bệnh liên quan đến HBV
- Kiểu gen 3 được phát hiện ở bệnh nhân HBV

Nghiên cứu 2 2016-2017

Tỷ lệ dương tính với HEV cao ở lợn và nguy cơ nhiễm HEV ở người tiếp xúc nghề nghiệp với lợn và thịt lợn tại Hà Nội, Việt Nam

- Tỷ lệ kháng thể HEV huyết thanh cao ở những người lao động bị phơi nhiễm nghề nghiệp
- 12,4% mẫu lợn dương tính với HEV-RNA
- n=17 HEV3b và n=2 loại phụ HEV3a

Nghiên cứu 3 2019-2020

Phát hiện bộ gen HEV trong gan lợn nhập khẩu và các sản phẩm thịt lợn ở Đức

- 10% mẫu dương tính: gan (5%); xúc xích gan (13%), pa tê gan (15%)
- n=12 loại phụ HEV-3c và n=1 loại phụ HEV-3f

Nghiên cứu 4 2019-2020

Tỷ lệ nhiễm HEV thấp và không có nguy cơ lây truyền HEV từ mẹ sang con ở phụ nữ mang thai tại Việt Nam

- Không có nguy cơ lây truyền HEV từ mẹ sang con
- Kiểu gen HEV-3a ở phụ nữ mang thai, có lẽ có nguồn gốc từ động vật

Nghiên cứu 4

> [Pathogens](#). 2021 Oct 17;10(10):1340. doi: 10.3390/pathogens10101340.

Low Prevalence of HEV Infection and No Associated Risk of HEV Transmission from Mother to Child among Pregnant Women in Vietnam

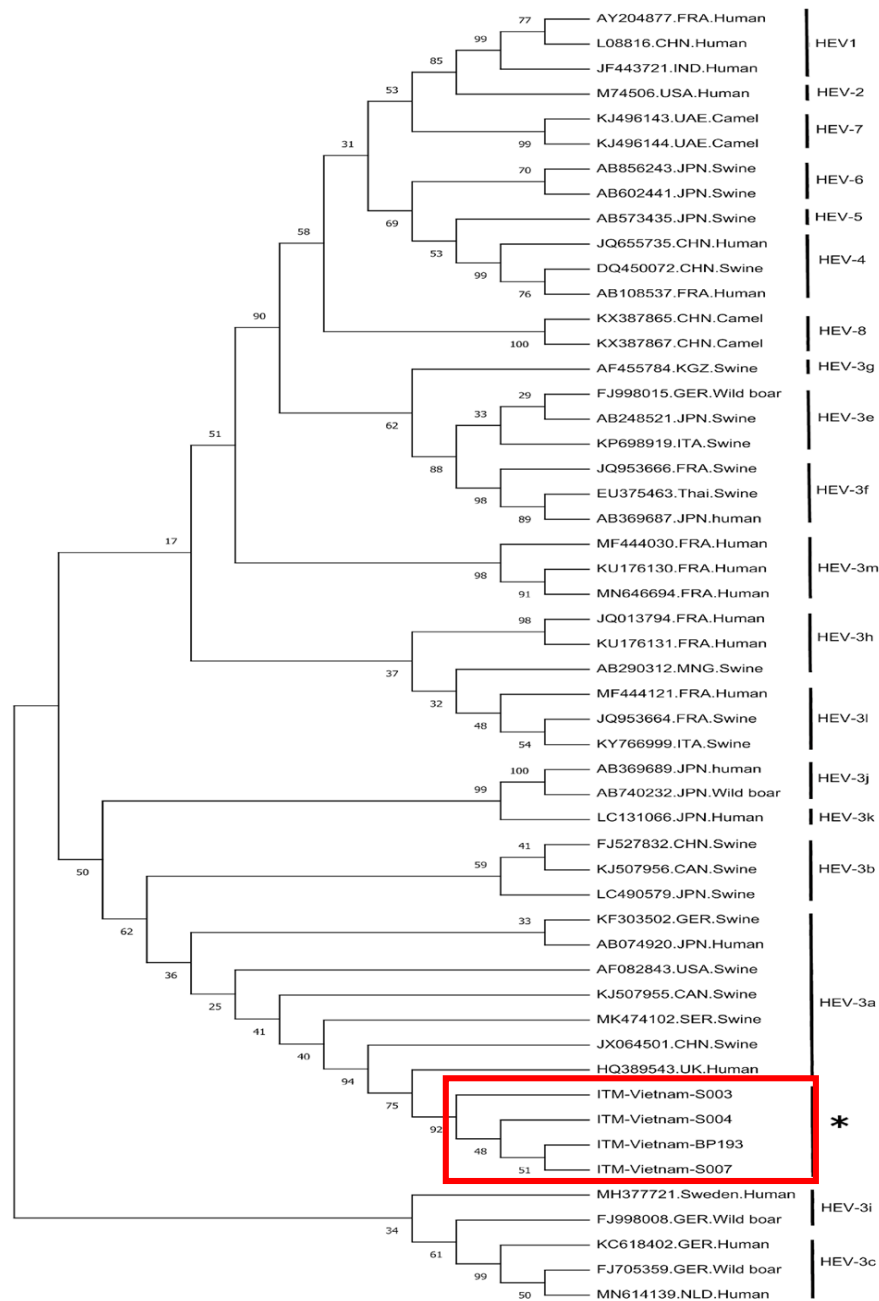
Pham Xuan Huy ¹, Dang Thanh Chung ¹, Dang Thuy Linh ¹, Ngo Thu Hang ¹, Sivaramakrishna Rachakonda ², Srinivas Reddy Pallerla ^{2 3}, Le Thi Kieu Linh ^{2 3}, Hoang Van Tong ¹, Le Minh Dung ⁴, Can Van Mao ¹, Heiner Wedemeyer ^{5 6}, C-Thomas Bock ⁷, Peter G Kreamsner ^{2 8}, Le Huu Song ^{3 9}, Bui Tien Sy ^{3 9}, Nguyen Linh Toan ¹, Thirumalaisamy P Velavan ^{2 3}

Affiliations + expand

PMID: 34684289 PMCID: [PMC8539026](#) DOI: [10.3390/pathogens10101340](#)

[Free PMC article](#)

- N=183 phụ nữ mang thai ở 3 tháng cuối, được theo dõi cho đến khi sinh
- đo lường anti-HEV IgG và IgM
- Phát hiện axit nucleic HEV trong mẫu phân và máu rốn
- Xác định các genotype HEV bằng phương pháp Sanger sequencing và phân tích phát sinh loài.



- anti-HEV IgG = 8%
- anti-HEV IgM = 2%
- Trong số 183 mẫu đã kiểm tra, có n=4 mẫu dương tính với RNA
- Cả bốn mẫu đều thuộc genotye HEV-3a
- Tương đồng 99% với HEV-3a phát hiện ở con người
- Tương đồng 96% với HEV-3a phát hiện ở lợn



Brief Report

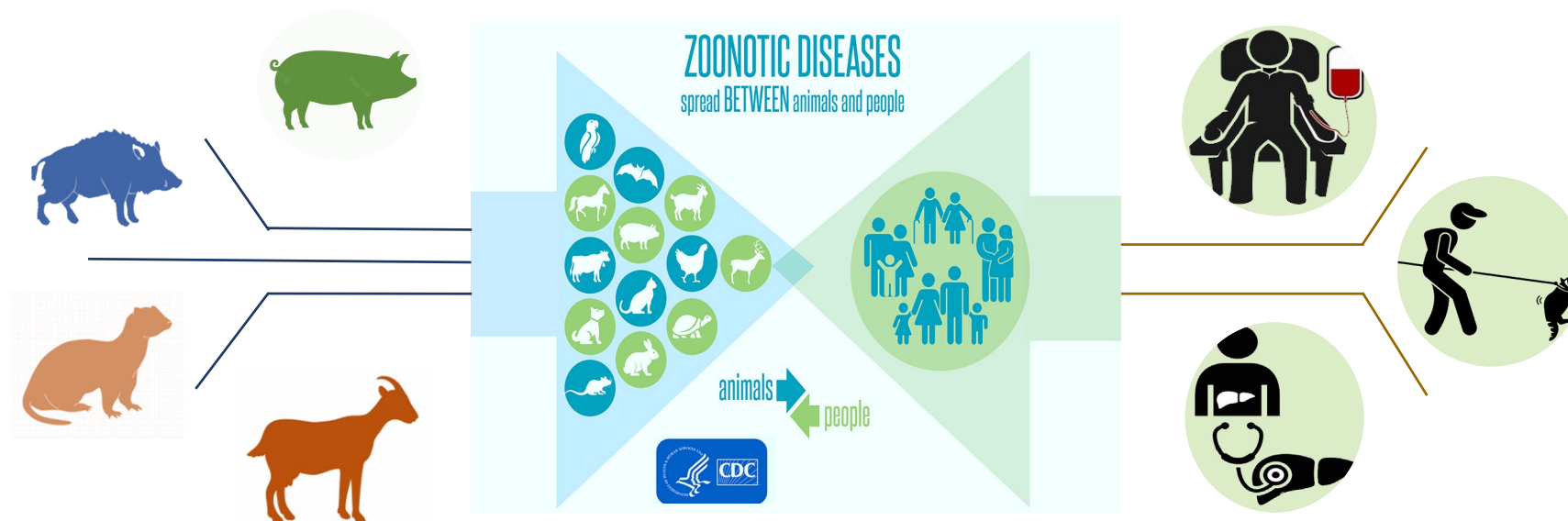
High Hepatitis E Virus (HEV) Seroprevalence and No Evidence of HEV Viraemia in Vietnamese Blood Donors

Le Chi Cao ^{1,2,†} , Vanessa Martin ^{1,†}, Le Thi Kieu Linh ^{1,3}, Tran Thi Giang ² , Ngo Thi Minh Chau ² ,
Ton Nu Phuong Anh ², Vu Xuan Nghia ⁴, Nguyen Trong The ^{3,4}, Truong Nhat My ³ , Bui Tien Sy ^{3,4} ,
Nguyen Linh Toan ⁵, Le Huu Song ^{3,4}, C.-Thomas Bock ^{1,6,*} , and Thirumalaisamy P. Velavan ^{1,3,7,*} 

Kiểm tra 553 người hiến máu ở Việt Nam để xác định kháng thể HEV và dương tính với HEV-RNA

- Anti HEV-IgM: 0,5%
- Anti HEV-IgG: 26,8%
- Không tìm thấy mẫu huyết thanh dương tính với HEV-RNA

- Sự phân bố kiểu gen HEV khác nhau giữa các vùng ở Việt Nam
- HEV-3a là phân nhóm chiếm ưu thế ở lợn nhà và lợn rừng, tiếp theo là HEV-4b và HEV-3f.
- Lây truyền từ động vật sang người có thể là con đường lây nhiễm HEV chính ở Việt Nam



Giám sát phân tử của các tác nhân gây bệnh truyền nhiễm qua động vật nuôi và động vật hoang dã nuôi là cần thiết trên quy mô thời gian và không gian



VIETNAMESE - GERMAN CENTER
FOR MEDICAL RESEARCH

Lời cảm ơn



Universitätsklinikum
Tübingen



Federal Ministry
of Education
and Research



Federal Foreign Office



Global Centres

Deutscher Akademischer Austauschdienst
German Academic Exchange Service



Cảm ơn!



PACE-UP

PAN ASEAN Coalition for Epidemic and OUtbreak Preparedness



Ngày Khoa học ANRS|MIE tại Việt Nam
Hướng tới chấm dứt đại dịch

Từ ngày 15 đến 16 tháng 11 năm 2023



PACE-UP

PAN ASEAN Coalition for Epidemic and OUtbreak Preparedness

Viêm gan virus E: Một sức khỏe

Trung tâm Nghiên cứu Y học Việt - Đức, Hà Nội, Việt Nam

Viện Y học Nhiệt đới, Bệnh viện Đại học Tübingen, Đức



VIETNAMESE - GERMAN CENTER
FOR MEDICAL RESEARCH



Universitätsklinikum
Tübingen

	A	B	C	D	E
Source of virus	feces	blood/ blood-derived body fluids	blood/ blood-derived body fluids	blood/ blood-derived body fluids	feces food blood
Route of transmission	fecal-oral	percutaneous permucosal	percutaneous permucosal	percutaneous permucosal	fecal-oral food borne blood borne
Chronic infection	no	yes	yes	yes	yes
Prevention	pre/post- exposure immunization	pre/post- exposure immunization	blood donor screening; risk behavior modification	pre/post- exposure immunization; risk behavior modification	ensure safe drinking water and avoid uncooked meat

Intervirology 20: 23–31 (1983)

© 1983 S. Karger AG, Basel
0300-5526/83/0201-0023\$2.75/0

Evidence for a Virus in Non-A, Non-B Hepatitis Transmitted via the Fecal-Oral Route

M. S. Balayan^a, A. G. Andjaparidze^a, S. S. Savinskaya^a, E. S. Ketiladze^b, D. M. Braginsky^b,
A. P. Savinov^a, V. F. Poleschuk^a

^aInstitute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, and

^bD. I. Ivanovsky Institute of Virology, USSR Academy of Medical Sciences, Moscow, USSR

Key Words. Non-A, non-B hepatitis · Transmission · Virus-like particles · Immune electron microscopy · Virus serology · Cynomolgus monkeys

Summary. Typical acute hepatitis was reproduced in a human volunteer immune to hepatitis A virus (HAV) after oral administration of pooled stool extracts from presumed cases of epidemic non-A, non-B hepatitis. Markers of hepatitis B infection, anti-HAV IgM, and increase in total anti-HAV level were not detectable in the volunteer's sera during the course of infection. Spherical 27- to 30-nm virus-like particles were visualized by immune electron microscopy (IEM) in stool samples collected during preclinical and early postclinical phases. These particles banded in CsCl at a buoyant density of 1.35 g/cm³. They reacted in the IEM test with sera from individuals who had experienced two non-B hepatitis episodes but did not react with sera from routine anti-HAV IgM-positive hepatitis patients. Intravenous inoculation of cynomolgus monkeys with the virus-containing stool extract resulted in histopathologically and enzymatically confirmed hepatitis, excretion of virus-like particles, and antibody response to them.

Balayan và cộng sự (1983) đã thành công trong việc truyền bệnh này vào chính mình bằng cách uống chiết xuất phân tổng hợp từ 9 bệnh nhân trong một đợt bùng phát viêm gan không phải do virus A, không phải do virus B xảy ra tại một trại quân sự Liên Xô ở Afghanistan. Mẫu phân từ ngày thứ 28-43-45 đã cho thấy các hạt giống virus.

Viêm gan E ban đầu được nhận ra là một đại dịch viêm gan không phải do virus A, không phải do virus B (NANBH) xảy ra tại thung lũng Kashmir vào năm 1978. Đại dịch này đã gây ra khoảng 52.000 trường hợp viêm gan vàng cùng với 1700 trường hợp tử vong.

[Review](#) > [Liver Int.](#) 2021 Jul;41(7):1462-1473. doi: 10.1111/liv.14912. Epub 2021 May 19.

Hepatitis E: An update on One Health and clinical medicine

Thirumalaisamy P Velavan ^{1 2 3}, Srinivas R Pallerla ^{1 2}, Reimar Johne ⁴, Daniel Todt ^{5 6}, Eike Steinmann ⁵, Mathias Schemmerer ⁷, Jürgen J Wenzel ⁷, Jörg Hofmann ⁸, James Wai Kuo Shih ⁹, Heiner Wedemeyer ^{10 11}, Claus-Thomas Bock ^{1 12}

Affiliations + expand

PMID: 33960603 DOI: [10.1111/liv.14912](#)

[Review](#) > [Pathogens.](#) 2020 Oct 20;9(10):856. doi: 10.3390/pathogens9100856.

Hepatitis E Virus Infection: Circulation, Molecular Epidemiology, and Impact on Global Health

Srinivas Reddy Pallerla ^{1 2}, Dominik Harms ³, Reimar Johne ⁴, Daniel Todt ^{5 6}, Eike Steinmann ⁵, Mathias Schemmerer ⁷, Jürgen J Wenzel ⁷, Jörg Hofmann ⁸, James Wai Kuo Shih ⁹, Heiner Wedemeyer ^{10 11}, C-Thomas Bock ^{1 3}, Thirumalaisamy P Velavan ^{1 2 12}

Affiliations + expand

PMID: 33092306 PMCID: [PMC7589794](#) DOI: [10.3390/pathogens9100856](#)

[Free PMC article](#)

[Review](#) > [EBioMedicine.](#) 2016 Sep;11:31-42. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.07.039.

Epub 2016 Aug 6.

Hepatitis E Virus Mutations: Functional and Clinical Relevance

Hoang van Tong ¹, Nghiem Xuan Hoan ², Bo Wang ³, Heiner Wedemeyer ⁴, C-Thomas Bock ⁵, Thirumalaisamy P Velavan ²

Affiliations + expand

PMID: 27528267 PMCID: [PMC5049923](#) DOI: [10.1016/j.ebiom.2016.07.039](#)

[Free PMC article](#)

Mức độ lưu hành của viêm gan E



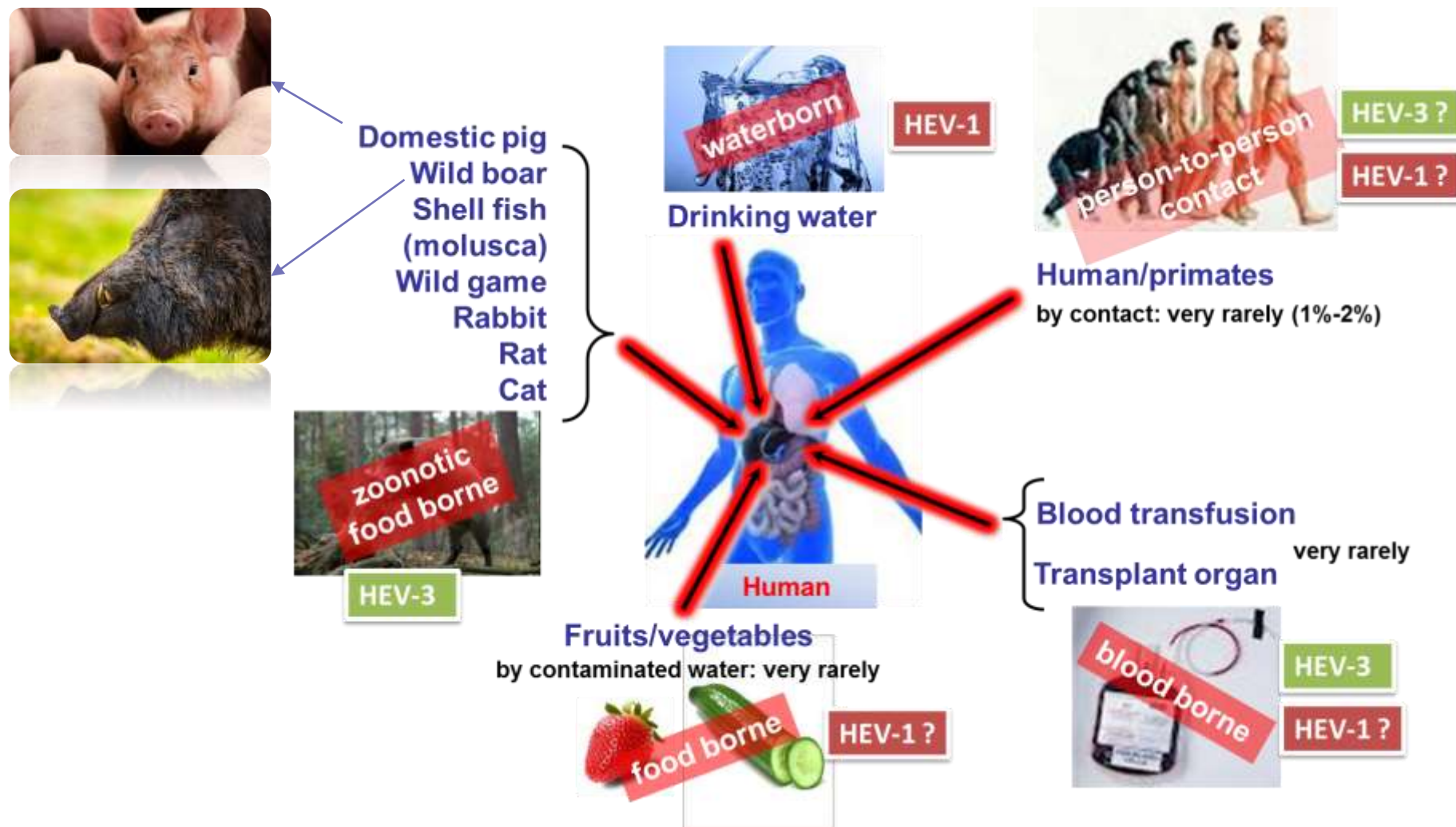
- 20 triệu trường hợp nhiễm viêm gan E,
- 3,3 triệu trường hợp cấp tính/có triệu chứng
- 44.000 trường hợp tử vong liên quan đến viêm gan E

-
- Viêm gan E cấp tính (5% - 15% ở châu Âu).
 - Tỷ lệ kháng thể 1% (Ý), 2% (Hà Lan), 52% (Pháp).
 - Tỷ lệ kháng thể ở Đức là 16,8%.

Các loại genotype của viêm gan E

- Viêm gan E-1 và viêm gan E-2
 - Hầu như qua trung gian con người (lây truyền đặc hữu, qua đường nước, từ người sang người, lây truyền theo chiều dọc)
 - Hầu hết là nhiễm trùng không có triệu chứng, nhiễm trùng cấp tính (trung bình nặng) tự giới hạn ở người trẻ tuổi
 - Suy gan tối cấp và tỷ lệ tử vong cao khi mang thai (lên tới 30%) và ở bệnh nhân mắc bệnh gan mãn tính
- Viêm gan E-3 và viêm gan E-4
 - Bệnh truyền từ động vật sang người, lây truyền qua thực phẩm, lây truyền tại chỗ ở các vùng không lưu hành bệnh
 - Nhiễm trùng cấp tính từ không có triệu chứng đến triệu chứng nhẹ đến trung bình, tự giới hạn, diễn ra ở người trung niên/người già
 - Nhiễm trùng mãn tính HEV-3 ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch với các trường hợp viêm gan gây tử vong

Nguồn lây và đường lây truyền



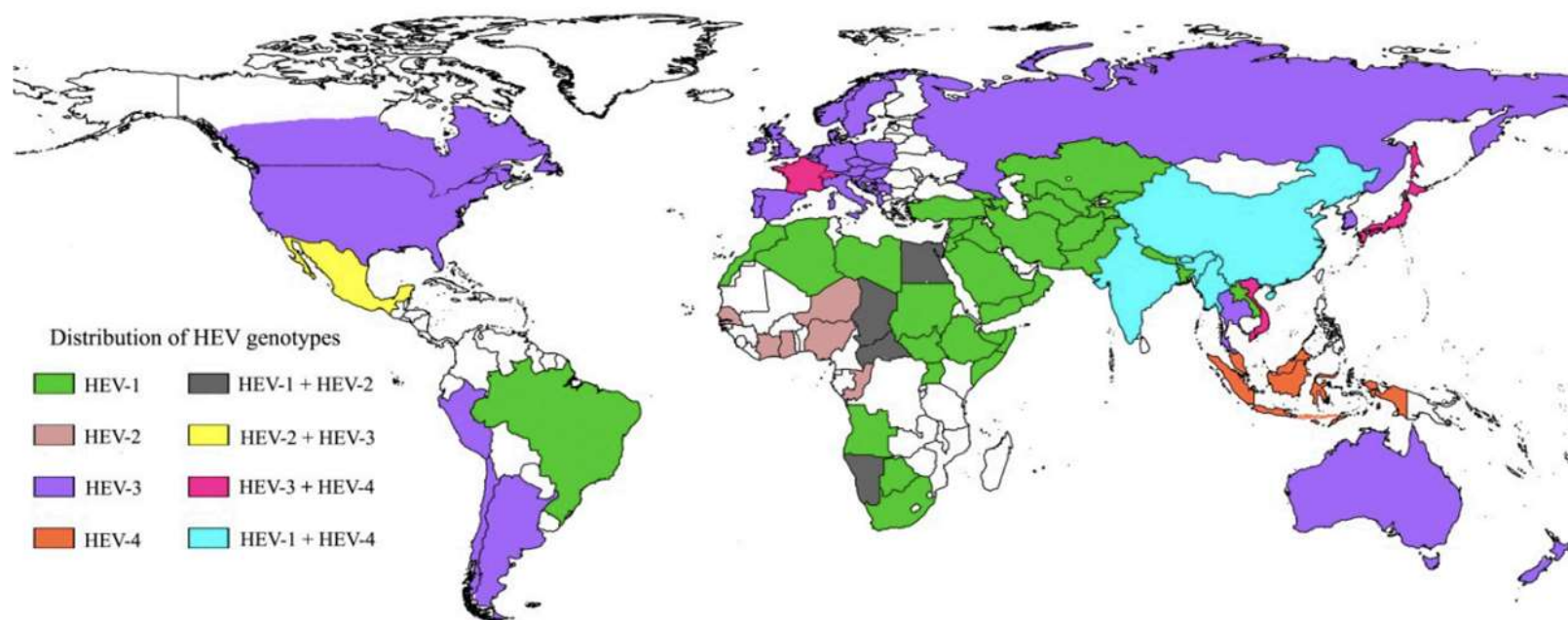


Figure 2. Global HEV genotype distribution. Different colors on the map indicate the distribution of HEV genotypes (HEV-1 through -4) across the globe. The figure was created using SimpleMappr, an online tool to produce publication-quality point maps [149].

Sự khác biệt gen của viêm gan E
khoảng ~23% = Loại gen mới

Sự khác biệt gen của viêm gan E
lớn hơn > ~15% = Biến thể mới

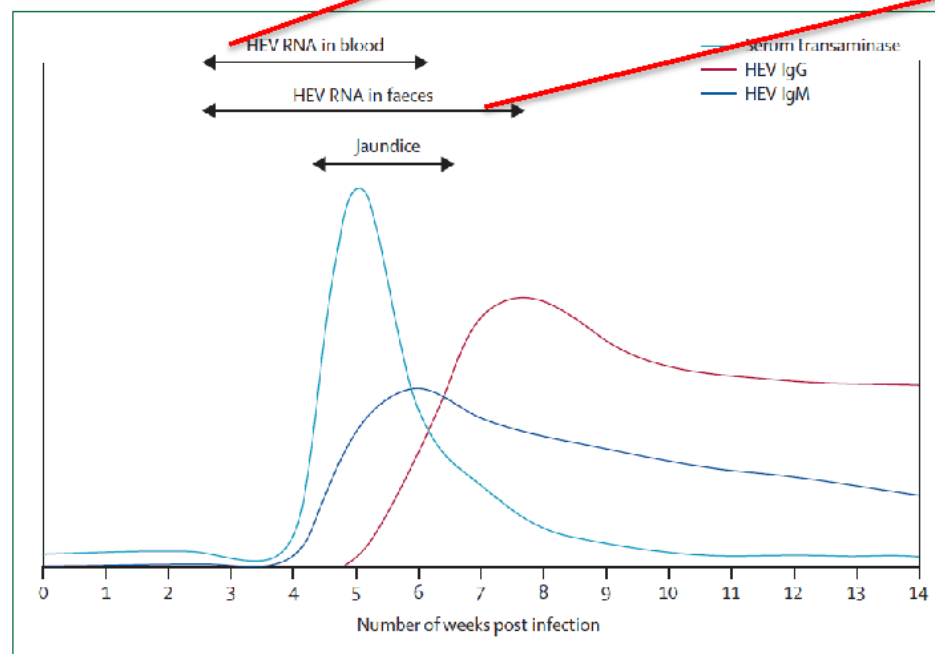
Chẩn đoán viêm gan E

Serologically:

- detection of IgM and IgG antibodies in serum or blood using Immunoblot or Elisa based assays with recombinant ORF2 and/or ORF3 proteins
- detection of HEV-genotypes 1 – 4
- Big differences between tests in sensitivity and specificity

Molecular:

- RT-PCR and real time RT-PCR of HEV-ORF1 and ORF2 in **stool** and/or blood samples
- detection of HEV-genotypes 1-4



Vaccine viêm gan E



THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Long-Term Efficacy of a Hepatitis E Vaccine

Jun Zhang, M.Sc., Xue-Feng Zhang, M.Sc., Shou-Jie Huang, M.Sc.,
Ting Wu, Ph.D., Yue-Mei Hu, M.Sc., Zhong-Ze Wang, B.Sc., Hua Wang, M.D.,
Han-Min Jiang, B.Sc., Yi-Jun Wang, M.Sc., Qiang Yan, M.Sc., Meng Guo, B.Sc.,
Xiao-Hui Liu, B.Sc., Jing-Xin Li, M.Sc., Chang-Lin Yang, B.Sc., Quan Tang, B.Sc.,
Ren-Jie Jiang, M.Sc., Hui-Rong Pan, Ph.D., Yi-Min Li, M.D., J. Wai-Kuo Shih, Ph.D.,
Mun-Hon Ng, Ph.D., Feng-Cai Zhu, M.Sc., and Ning-Shao Xia

- Hecolin® là loại vaccine duy nhất được cấp phép tại Trung Quốc từ năm 2012
- Protein ORF2 viêm gan E tái tổ hợp rút gọn HEV239 (aa368-606) chứa 23nM VLPs, tiêm ba liều (0, 28 và 180 ngày).
- Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III được tiến hành trên 112.604 người trưởng thành khỏe mạnh (từ 16 đến 65 tuổi) - an toàn và hiệu quả.
- Hiệu quả hơn 99% chống lại viêm gan E ở người trưởng thành (theo dõi trong 4,5 năm).
- Chế độ tiêm chủng nhanh (0, 7 và 21 ngày) an toàn cho người đi du lịch.

Các nghiên cứu trước đây của chúng tôi

Nghiên cứu 1 2012- 2014

Nhiễm HEV ở bệnh nhân viêm gan B

- Kháng thể HEV có tỷ lệ huyết thanh cao
- Bội nhiễm HEV ảnh hưởng đến sự tiến triển của các bệnh liên quan đến HBV
- Kiểu gen 3 được phát hiện ở bệnh nhân HBV

Nghiên cứu 2 2016-2017

Tỷ lệ dương tính với HEV cao ở lợn và nguy cơ nhiễm HEV ở người tiếp xúc nghề nghiệp với lợn và thịt lợn tại Hà Nội, Việt Nam

- Tỷ lệ kháng thể HEV huyết thanh cao ở những người lao động bị phơi nhiễm nghề nghiệp
- 12,4% mẫu lợn dương tính với HEV-RNA
- n=17 HEV3b và n=2 loại phụ HEV3a

Nghiên cứu 3 2019-2020

Phát hiện bộ gen HEV trong gan lợn nhập khẩu và các sản phẩm thịt lợn ở Đức

- 10% mẫu dương tính: gan (5%); xúc xích gan (13%), pa tê gan (15%)
- n=12 loại phụ HEV-3c và n=1 loại phụ HEV-3f

Nghiên cứu 4 2019-2020

Tỷ lệ nhiễm HEV thấp và không có nguy cơ lây truyền HEV từ mẹ sang con ở phụ nữ mang thai tại Việt Nam

- Không có nguy cơ lây truyền HEV từ mẹ sang con
- Kiểu gen HEV-3a ở phụ nữ mang thai, có lẽ có nguồn gốc từ động vật

Nghiên cứu 1

Multicenter Study > EBioMedicine. 2015 Nov 11;2(12):2080-6.

doi: 10.1016/j.ebiom.2015.11.020. eCollection 2015 Dec.

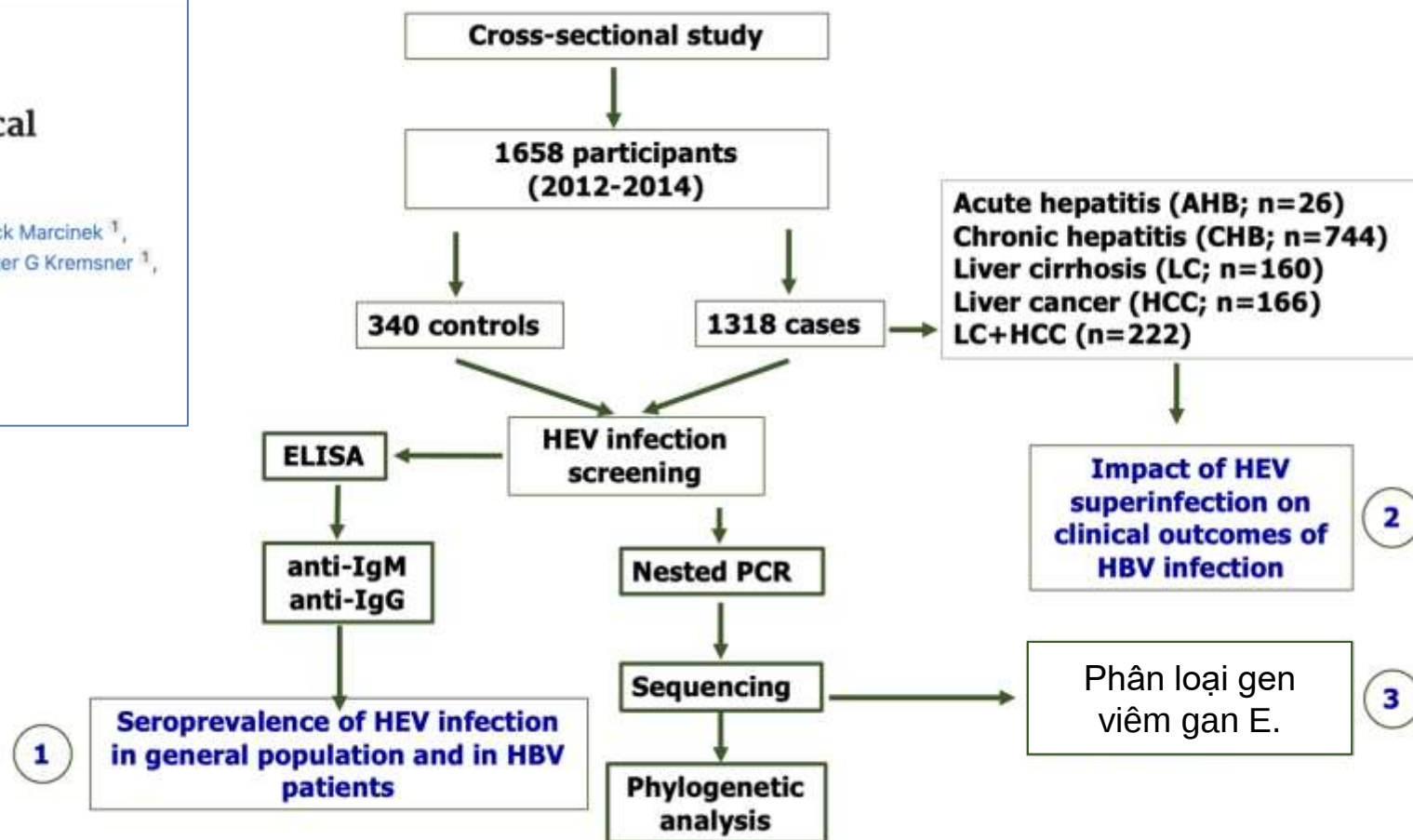
Hepatitis E Virus Superinfection and Clinical Progression in Hepatitis B Patients

Nghiêm Xuân Hoàn¹, Hoàng Văn Tong¹, Nicole Hecht², Bui Tien Sy³, Patrick Marcinek¹, Christian G Meyer¹, Le Huu Song⁴, Nguyen Linh Toan⁵, Jens Kurreck⁶, Peter G Kremsner¹, C-Thomas Bock², Thirumalaisamy P Velavan¹

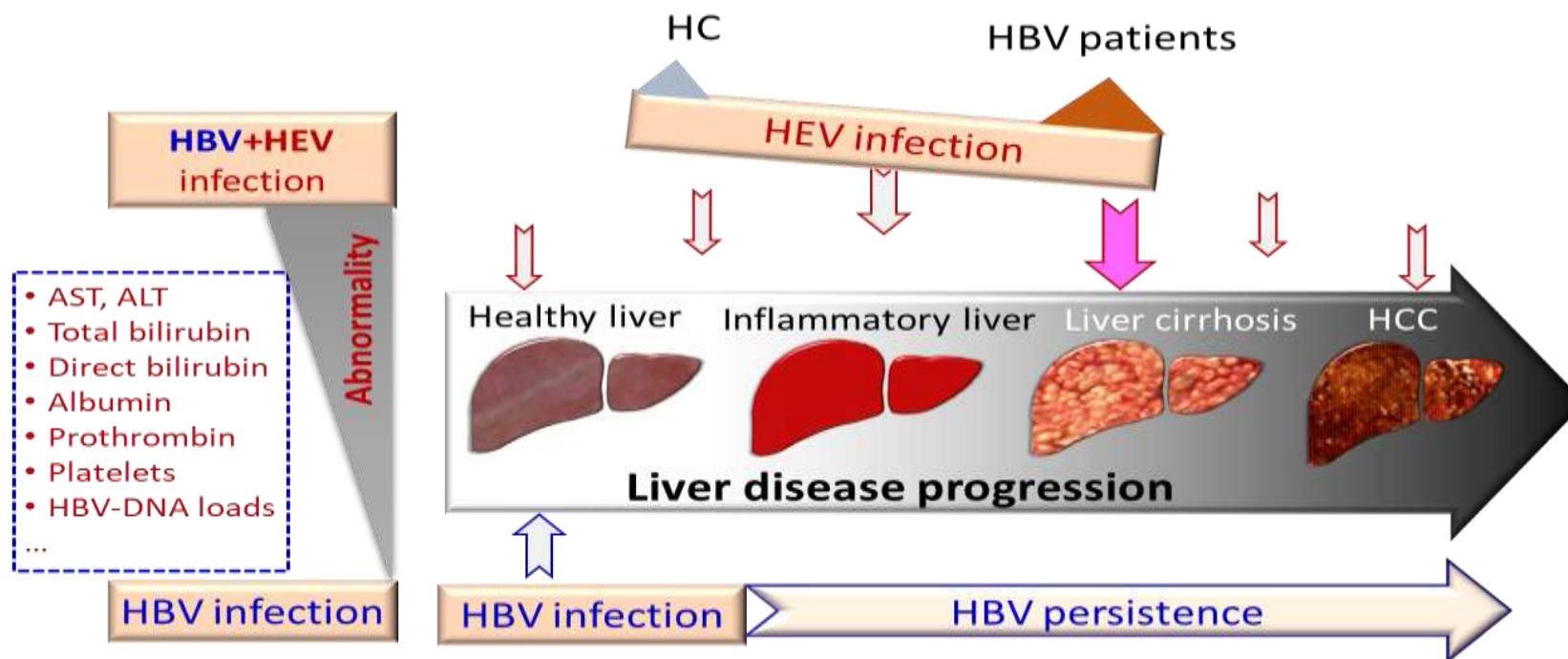
Affiliations + expand

PMID: 26844288 PMCID: PMC4703726 DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.11.020

[Free PMC article](#)

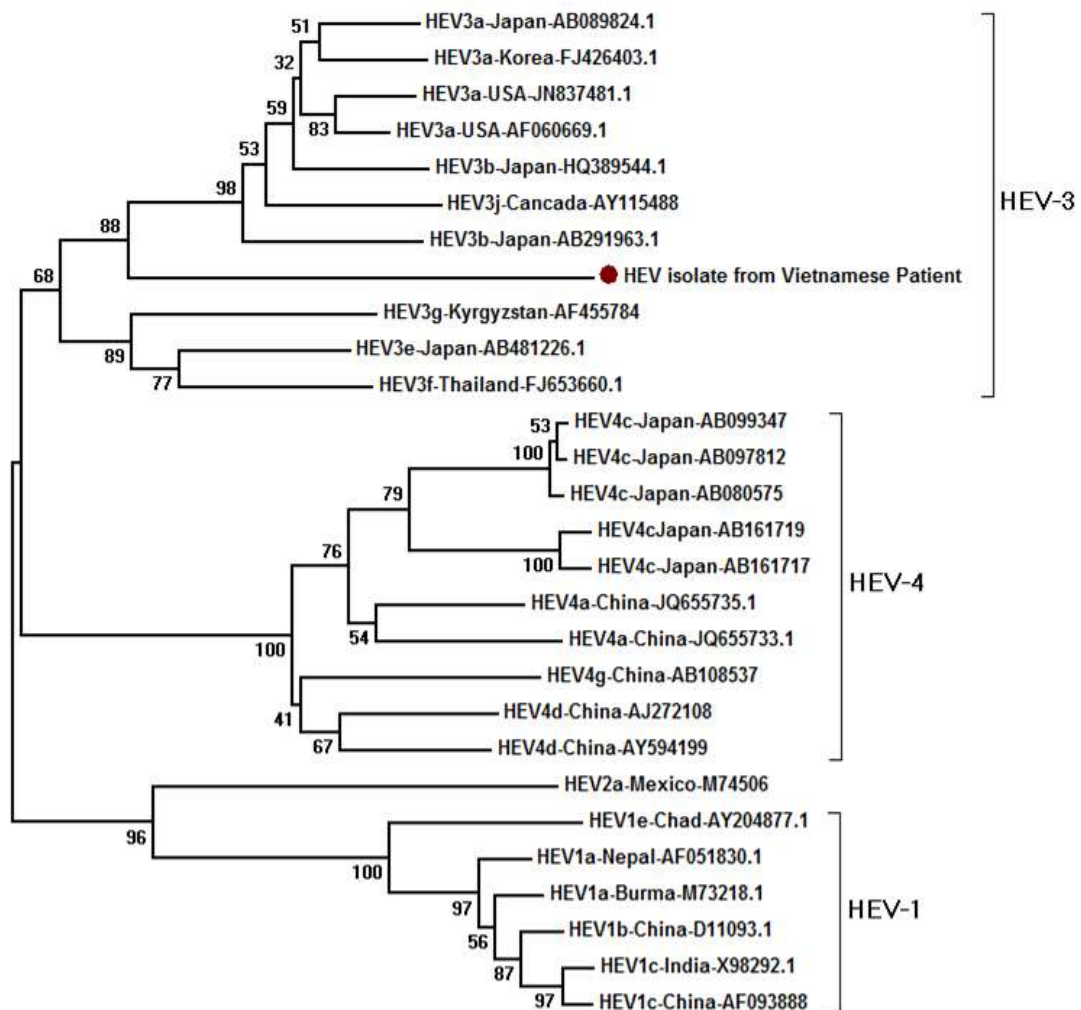


Nghiên cứu 1



- Tỷ lệ huyết thanh cao ở bệnh nhân HBV so với nhóm chứng (IgG- 45% so với 31%; IgM- 12 so với 4%)
- Nhiễm HEV làm nặng thêm kết quả lâm sàng của nhiễm HBV
- Nhiễm HEV liên quan độc lập với bệnh xơ gan và mức độ nghiêm trọng

Nghiên cứu 1



Các nghiên cứu trước đây của chúng tôi

Nghiên cứu 1 2012- 2014

Nhiễm HEV ở bệnh nhân viêm gan B

- Kháng thể HEV có tỷ lệ huyết thanh cao
- Bội nhiễm HEV ảnh hưởng đến sự tiến triển của các bệnh liên quan đến HBV
- Kiểu gen 3 được phát hiện ở bệnh nhân HBV

Nghiên cứu 2 2016-2017

Tỷ lệ dương tính với HEV cao ở lợn và nguy cơ nhiễm HEV ở người tiếp xúc nghề nghiệp với lợn và thịt lợn tại Hà Nội, Việt Nam

- Tỷ lệ kháng thể HEV huyết thanh cao ở những người lao động bị phơi nhiễm nghề nghiệp
- 12,4% mẫu lợn dương tính với HEV-RNA
- n=17 HEV3b và n=2 loại phụ HEV3a

Nghiên cứu 3 2019-2020

Phát hiện bộ gen HEV trong gan lợn nhập khẩu và các sản phẩm thịt lợn ở Đức

- 10% mẫu dương tính: gan (5%); xúc xích gan (13%), pa tê gan (15%)
- n=12 loại phụ HEV-3c và n=1 loại phụ HEV-3f

Nghiên cứu 4 2019-2020

Tỷ lệ nhiễm HEV thấp và không có nguy cơ lây truyền HEV từ mẹ sang con ở phụ nữ mang thai tại Việt Nam

- Không có nguy cơ lây truyền HEV từ mẹ sang con
- Kiểu gen HEV-3a ở phụ nữ mang thai, có lẽ có nguồn gốc từ động vật

Nghiên cứu 2

> Open Forum Infect Dis. 2019 Jun 26;6(9):ofz306. doi: 10.1093/ofid/ofz306.
eCollection 2019 Sep.

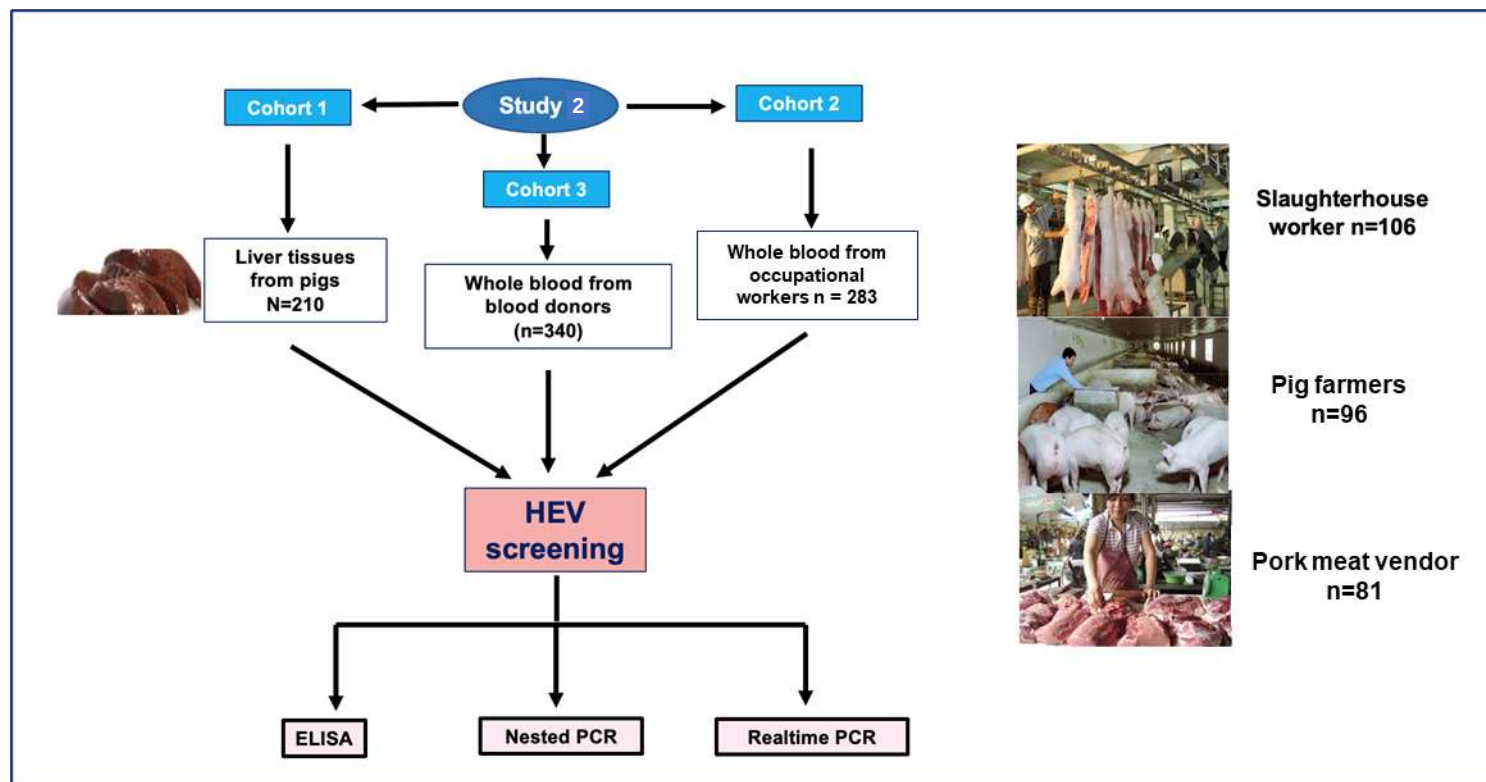
High Hepatitis E virus (HEV) Positivity Among Domestic Pigs and Risk of HEV Infection of Individuals Occupationally Exposed to Pigs and Pork Meat in Hanoi, Vietnam

Nghiêm Xuân Hoàn^{1,2,3}, Phạm Xuân Huy⁴, Bùi Tiến Sỹ^{2,3}, Christian G Meyer^{1,3,5},
Trịnh Văn Sơn^{2,3}, Mai Thanh Bình^{1,3}, Đào Phương Giang^{2,3}, Đàm Tú Anh⁶,
C-Thomas Böck^{1,7}, Bo Wang⁷, Hoàng Văn Tong^{3,4}, Peter G Kremsner¹, Lê Hữu Song^{2,3},
Nguyễn Linh Toàn^{3,4}, Thirumalaisamy P Velavan^{1,3,5}

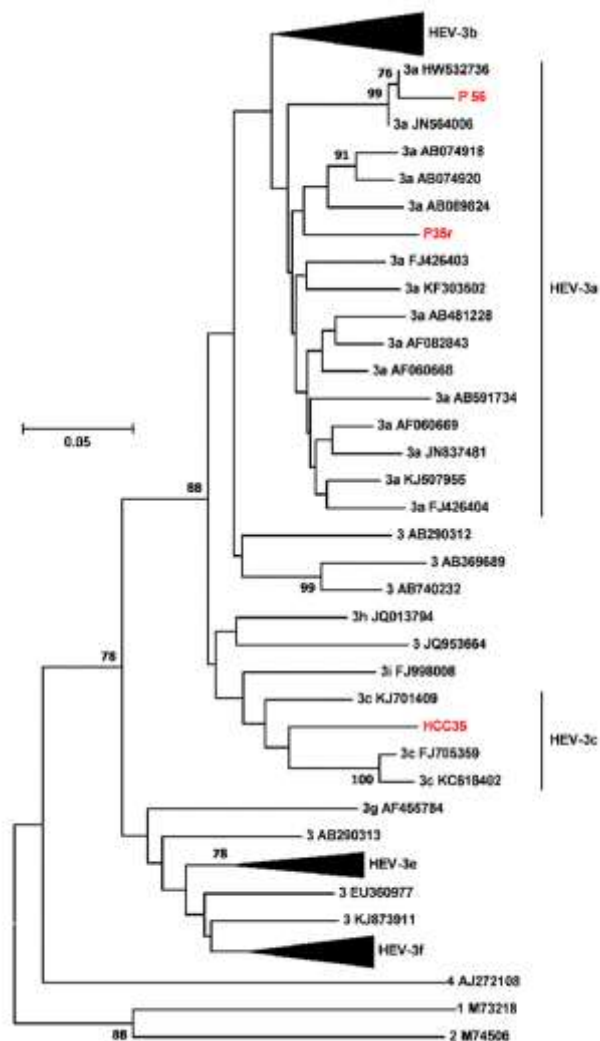
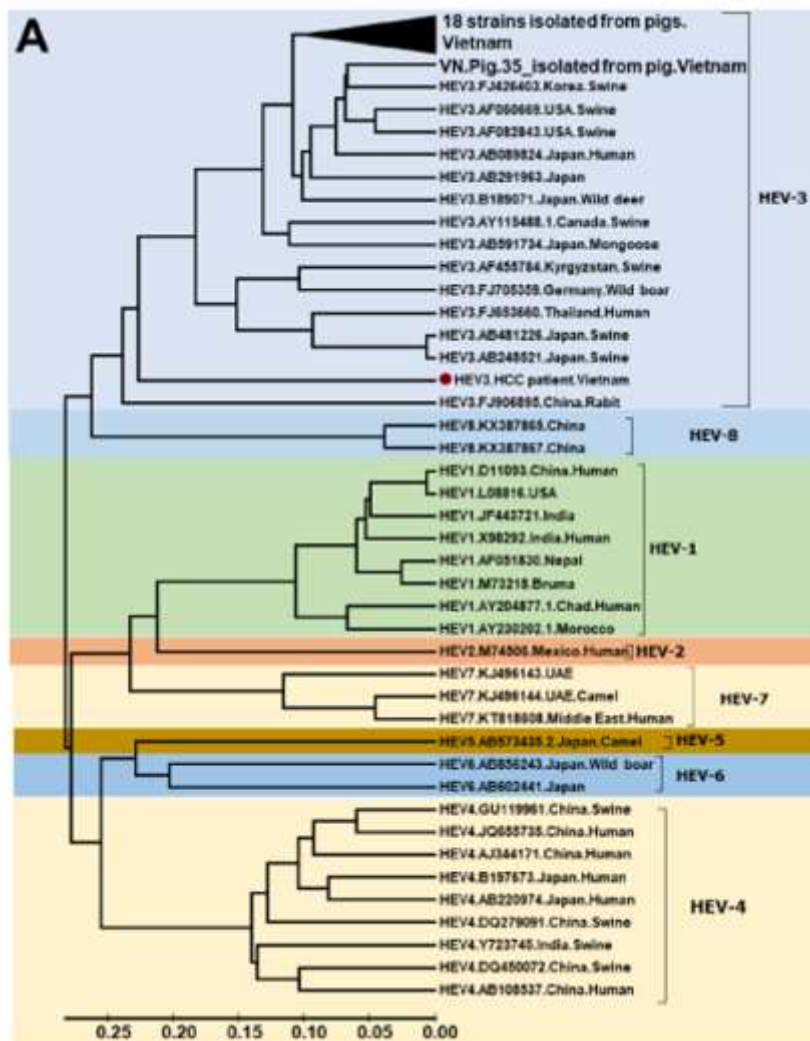
Affiliations + expand

PMID: 31660396 PMCID: PMC6735913 DOI: 10.1093/ofid/ofz306

[Free PMC article](#)

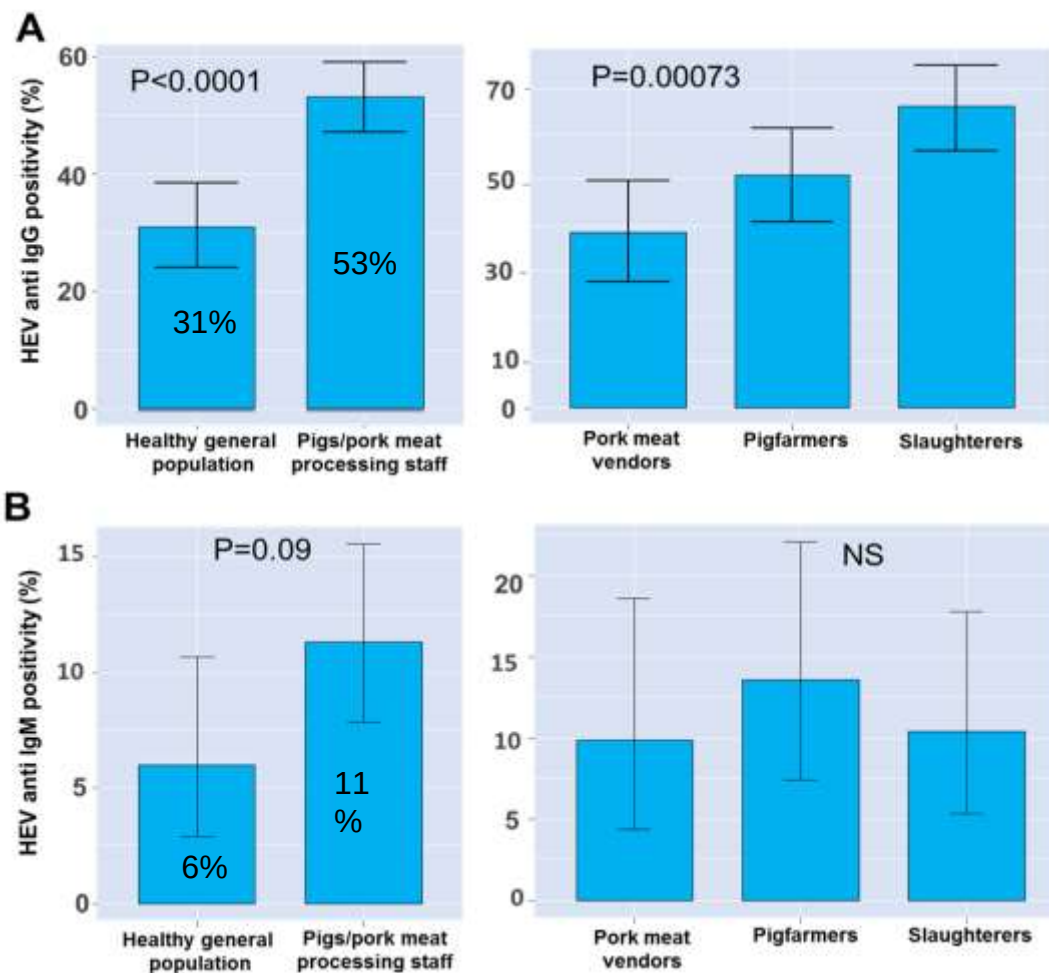


Nghiên cứu 2



26/210 (12,4%) gan dương tính với HEV-
RNA và thuộc loại genotype HEV 3

Nghiên cứu 2



- Tỷ lệ nhiễm huyết thanh cao ở những người lao động bị phơi nhiễm nghề nghiệp, đặc biệt là những người chăn nuôi lợn.
- HEV3 là kiểu gen trội ở lợn nhà ở khu vực Hà Nội.
- Lợn được thuần hóa như một ổ chứa bệnh từ động vật và góp phần vào động lực lây truyền của các kiểu gen HEV đang lưu hành.

Các nghiên cứu trước đây của chúng tôi

Nghiên cứu 1 2012- 2014

Nhiễm HEV ở bệnh nhân viêm gan B

- Kháng thể HEV có tỷ lệ huyết thanh cao
- Bội nhiễm HEV ảnh hưởng đến sự tiến triển của các bệnh liên quan đến HBV
- Kiểu gen 3 được phát hiện ở bệnh nhân HBV

Nghiên cứu 2 2016-2017

Tỷ lệ dương tính với HEV cao ở lợn và nguy cơ nhiễm HEV ở người tiếp xúc nghề nghiệp với lợn và thịt lợn tại Hà Nội, Việt Nam

- Tỷ lệ kháng thể HEV huyết thanh cao ở những người lao động bị phơi nhiễm nghề nghiệp
- 12,4% mẫu lợn dương tính với HEV-RNA
- n=17 HEV3b và n=2 loại phụ HEV3a

Nghiên cứu 3 2019-2020

Phát hiện bộ gen HEV trong gan lợn nhập khẩu và các sản phẩm thịt lợn ở Đức

- 10% mẫu dương tính: gan (5%); xúc xích gan (13%), pa tê gan (15%)
- n=12 loại phụ HEV-3c và n=1 loại phụ HEV-3f

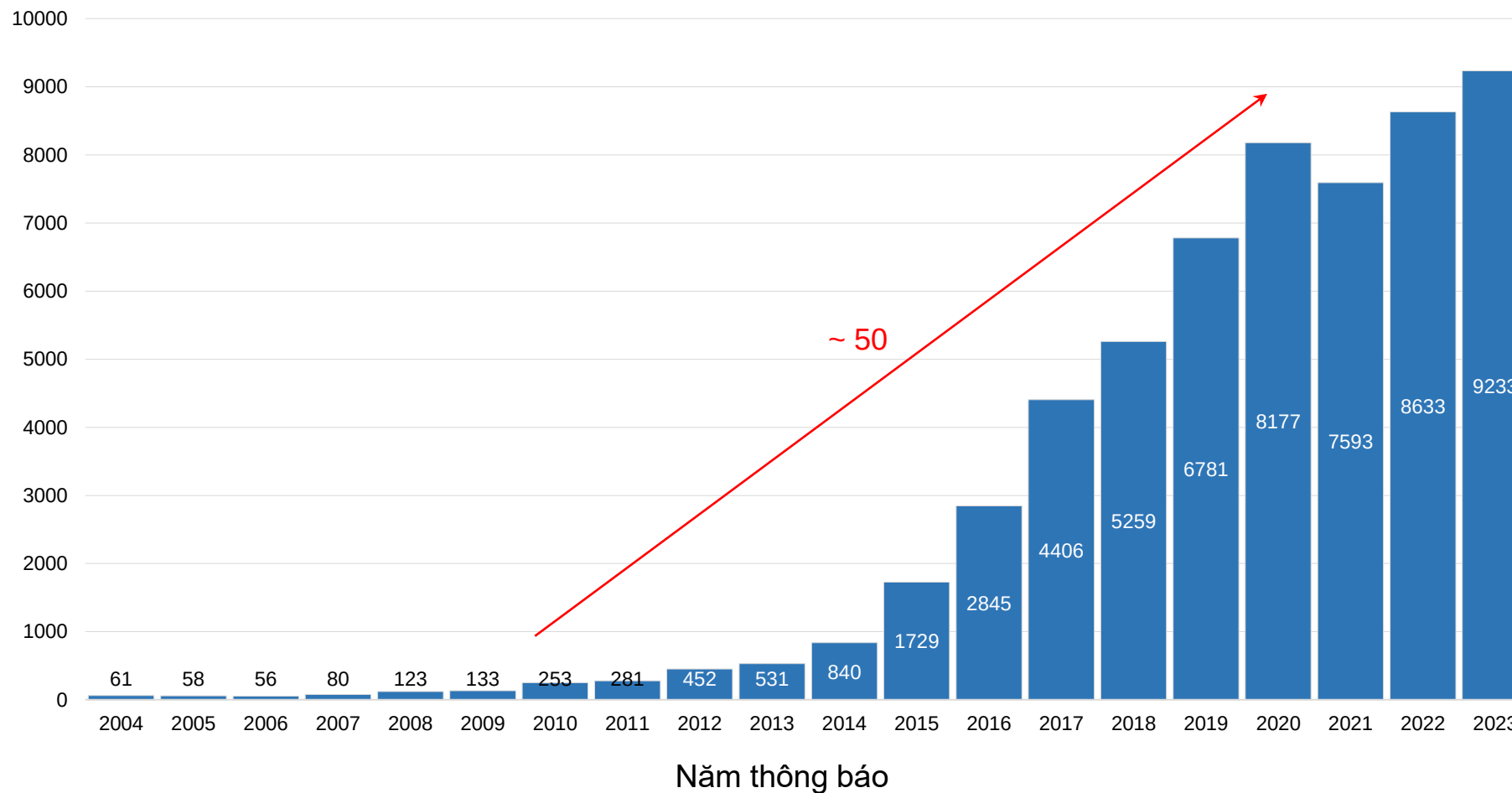
Nghiên cứu 4 2019-2020

Tỷ lệ nhiễm HEV thấp và không có nguy cơ lây truyền HEV từ mẹ sang con ở phụ nữ mang thai tại Việt Nam

- Không có nguy cơ lây truyền HEV từ mẹ sang con
- Kiểu gen HEV-3a ở phụ nữ mang thai, có lẽ có nguồn gốc từ động vật

Các trường hợp nhiễm HEV ở Đức

Số trường hợp



> J Viral Hepat. 2021 Jan;28(1):196-204. doi: 10.1111/jvh.13396. Epub 2020 Sep 20.

Hepatitis E virus genome detection in commercial pork livers and pork meat products in Germany

Srinivas Reddy Pallerla^{1 2}, Sonja Schembecker¹, Christian G Meyer^{1 2 3}, Le Thi Kieu Linh^{1 2}, Reimar Johne⁴, Heiner Wedemeyer^{5 6}, C-Thomas Bock^{1 7}, Peter G Kremsner¹, Thirumalaisamy P Velavan^{1 2 3}

Affiliations + expand

PMID: 32869414 DOI: 10.1111/jvh.13396



Mẫu được sàng lọc (n=131)

Gan lợn (n=41)

Xúc xích gan (n=40)

Patê gan (n=40)

Xúc xích sống (n=10)



RNA đã được đồng nhất và cô lập

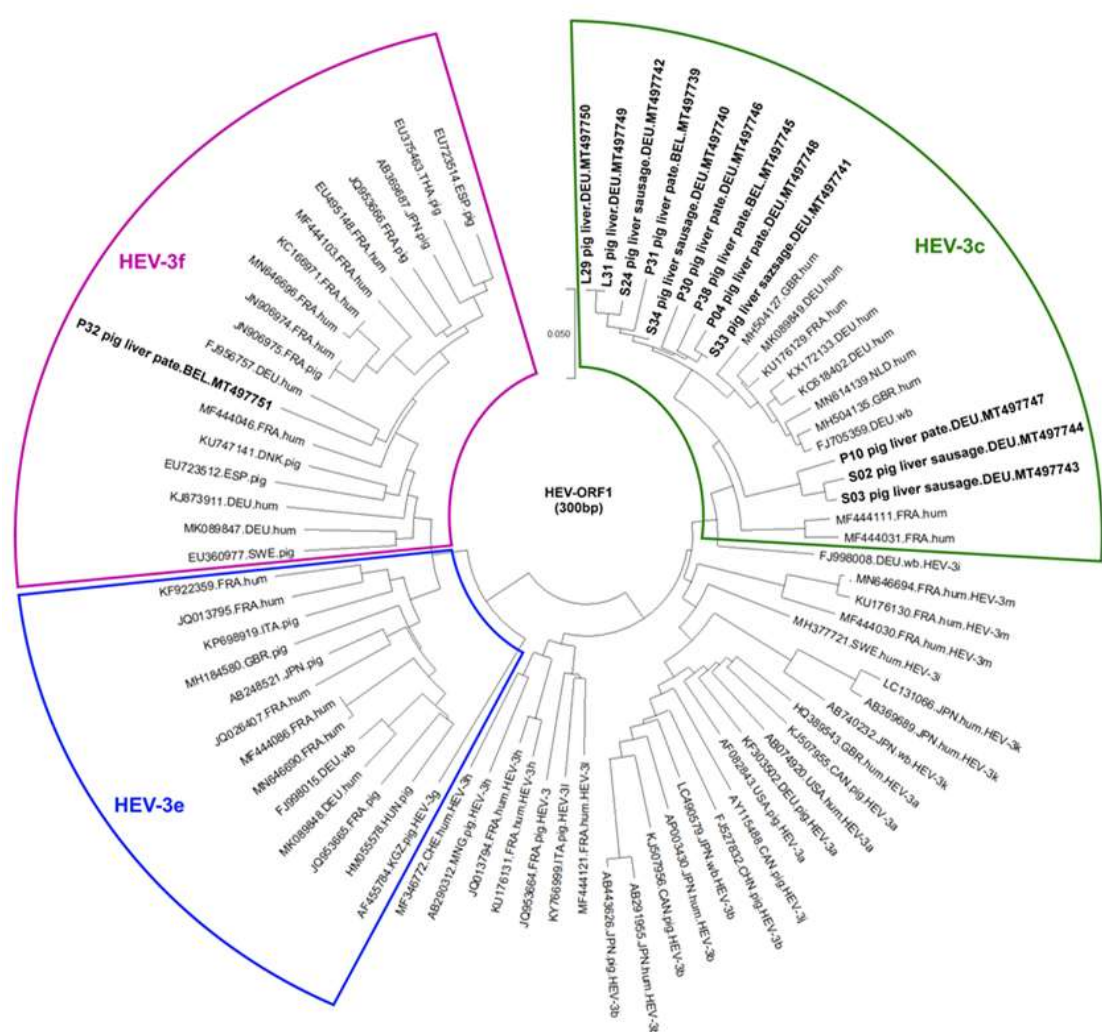


PCR lồng ghép cho ORF1 & ORF2



Phân tích trình tự và phát sinh gen

Nghiên cứu 3



- 10% RNA dương tính: Gan lợn (5%), xúc xích gan (13%), paté gan (15%)
- HEV3c (n=12) và HEV3f (n=1)
- HEV3c tương đồng với các trình tự lợn rừng ở EU và Đức.

Các nghiên cứu trước đây của chúng tôi

Nghiên cứu 1 2012- 2014

Nhiễm HEV ở bệnh nhân viêm gan B

- Kháng thể HEV có tỷ lệ huyết thanh cao
- Bội nhiễm HEV ảnh hưởng đến sự tiến triển của các bệnh liên quan đến HBV
- Kiểu gen 3 được phát hiện ở bệnh nhân HBV

Nghiên cứu 2 2016-2017

Tỷ lệ dương tính với HEV cao ở lợn và nguy cơ nhiễm HEV ở người tiếp xúc nghề nghiệp với lợn và thịt lợn tại Hà Nội, Việt Nam

- Tỷ lệ kháng thể HEV huyết thanh cao ở những người lao động bị phơi nhiễm nghề nghiệp
- 12,4% mẫu lợn dương tính với HEV-RNA
- n=17 HEV3b và n=2 loại phụ HEV3a

Nghiên cứu 3 2019-2020

Phát hiện bộ gen HEV trong gan lợn nhập khẩu và các sản phẩm thịt lợn ở Đức

- 10% mẫu dương tính: gan (5%); xúc xích gan (13%), pa tê gan (15%)
- n=12 loại phụ HEV-3c và n=1 loại phụ HEV-3f

Nghiên cứu 4 2019-2020

Tỷ lệ nhiễm HEV thấp và không có nguy cơ lây truyền HEV từ mẹ sang con ở phụ nữ mang thai tại Việt Nam

- Không có nguy cơ lây truyền HEV từ mẹ sang con
- Kiểu gen HEV-3a ở phụ nữ mang thai, có lẽ có nguồn gốc từ động vật

Nghiên cứu 4

> Pathogens. 2021 Oct 17;10(10):1340. doi: 10.3390/pathogens10101340.

Low Prevalence of HEV Infection and No Associated Risk of HEV Transmission from Mother to Child among Pregnant Women in Vietnam

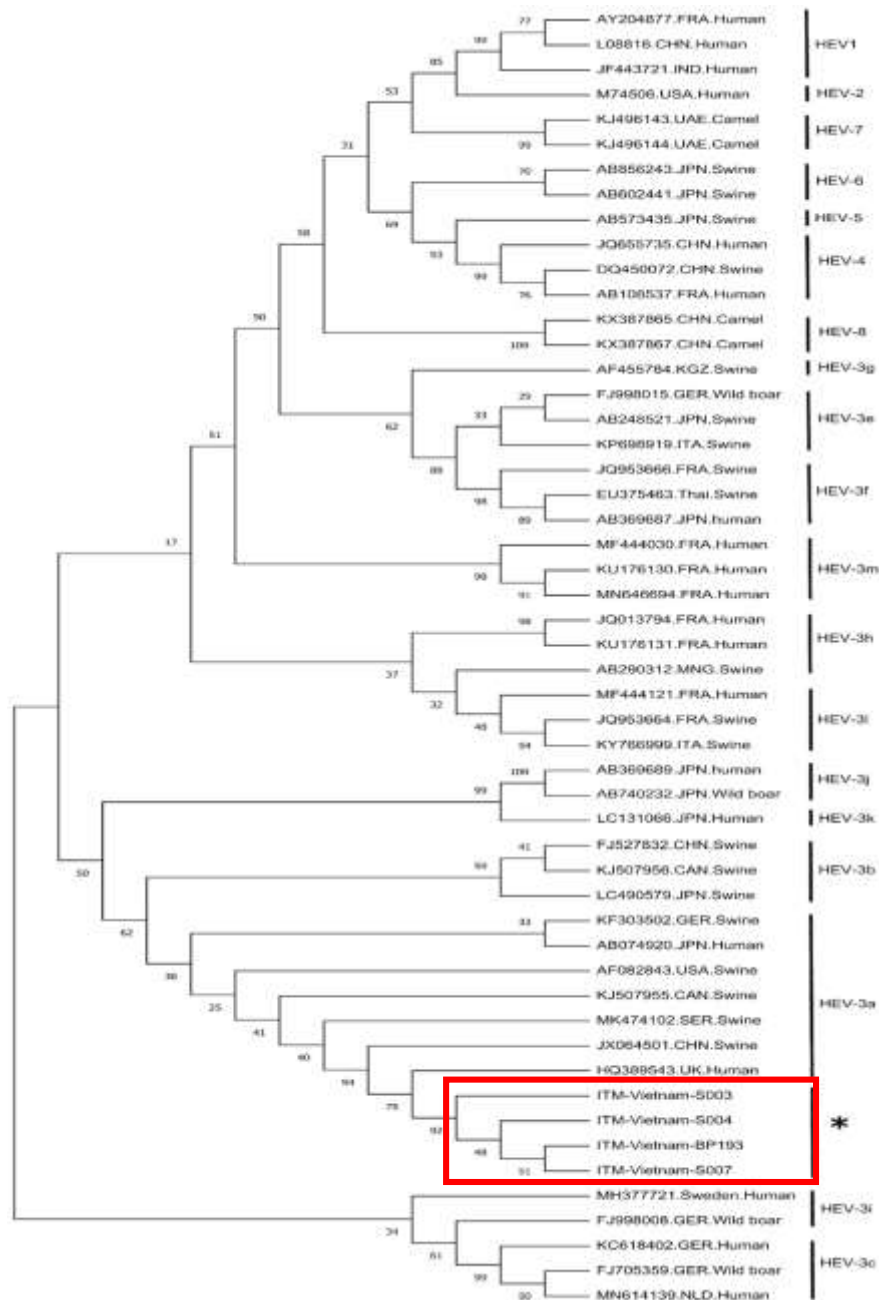
Pham Xuan Huy ¹, Dang Thanh Chung ¹, Dang Thuy Linh ¹, Ngo Thu Hang ¹,
Sivaramakrishna Rachakonda ², Srinivas Reddy Pallerla ^{2 3}, Le Thi Kieu Linh ^{2 3},
Hoang Van Tong ¹, Le Minh Dung ⁴, Can Van Mao ¹, Heiner Wedemeyer ^{5 6}, C-Thomas Bock ⁷,
Peter G Kremsner ^{2 8}, Le Huu Song ^{3 9}, Bui Tien Sy ^{3 9}, Nguyen Linh Toan ¹,
Thirumalaisamy P Velavan ^{2 3}

Affiliations + expand

PMID: 34684289 PMCID: [PMC8539026](#) DOI: [10.3390/pathogens10101340](#)

[Free PMC article](#)

- N=183 phụ nữ mang thai ở 3 tháng cuối, được theo dõi cho đến khi sinh
- đo lường anti-HEV IgG và IgM
- Phát hiện axit nucleic HEV trong mẫu phân và máu rốn
- Xác định các genotype HEV bằng phương pháp Sanger sequencing và phân tích phát sinh loài.



- anti-HEV IgG = 8%
- anti-HEV IgM = 2%
- Trong số 183 mẫu đã kiểm tra, có n=4 mẫu dương tính với RNA
- Cả bốn mẫu đều thuộc genotype HEV-3a
- Tương đồng 99% với HEV-3a phát hiện ở con người
- Tương đồng 96% với HEV-3a phát hiện ở lợn



Brief Report

High Hepatitis E Virus (HEV) Seroprevalence and No Evidence of HEV Viraemia in Vietnamese Blood Donors

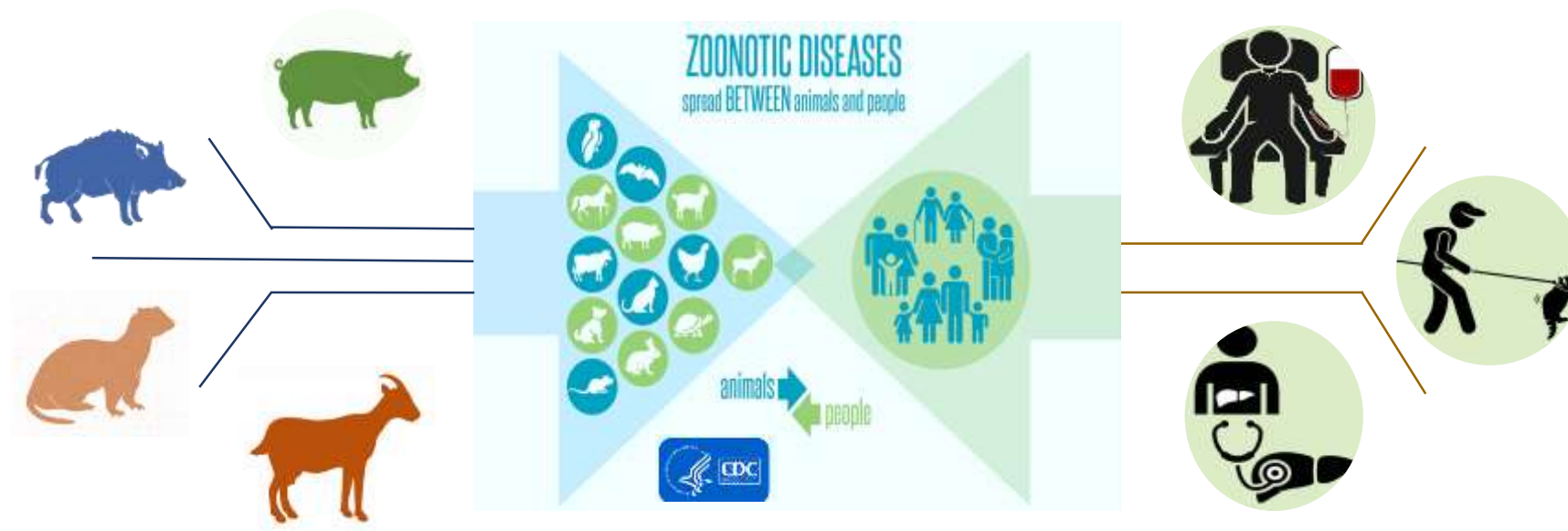
Le Chi Cao ^{1,2,†} , Vanessa Martin ^{1,†}, Le Thi Kieu Linh ^{1,3}, Tran Thi Giang ² , Ngo Thi Minh Chau ² ,
Ton Nu Phuong Anh ², Vu Xuan Nghia ⁴, Nguyen Trong The ^{3,4}, Truong Nhat My ³ , Bui Tien Sy ^{3,4} ,
Nguyen Linh Toan ⁵, Le Huu Song ^{3,4}, C.-Thomas Bock ^{1,6,*} , and Thirumalaisamy P. Velavan ^{1,3,7,*} 

Kiểm tra 553 người hiến máu ở Việt Nam để xác định kháng thể HEV và dương tính với HEV-RNA

- Anti HEV-IgM: 0,5%
- Anti HEV-IgG: 26,8%
- Không tìm thấy mẫu huyết thanh dương tính với HEV-RNA

THÔNG ĐIỆP CHÍNH

- Sự phân bố kiểu gen HEV khác nhau giữa các vùng ở Việt Nam
- HEV-3a là phân nhóm chiếm ưu thế ở lợn nhà và lợn rừng, tiếp theo là HEV-4b và HEV-3f.
- Lây truyền từ động vật sang người có thể là con đường lây nhiễm HEV chính ở Việt Nam



Giám sát phân tử của các tác nhân gây bệnh truyền nhiễm qua động vật nuôi và động vật hoang dã nuôi là cần thiết trên quy mô thời gian và không gian



VIETNAMESE - GERMAN CENTER
FOR MEDICAL RESEARCH

Lời cảm ơn



Federal Ministry
of Education
and Research



Federal Foreign Office



Global Centres

Deutscher Akademischer Austauschdienst
German Academic Exchange Service



Cảm ơn!



PACE-UP

PAN ASEAN Coalition for Epidemic and Outbreak Preparedness