

# **Epidémiologie du virus de l'hépatite E dans le réservoir porcin français et lien avec les cas humains**

*Nicole PAVIO (1), Annie BOUTROUILLE (1), Nicolas ROSE (2), François MADEC (2), Marc ELOIT (1)*

*(1) UMR Virologie 1161 AFSSA-LERPAZ ENVA INRA, 7 Avenue du Général de Gaulle, 94704 Maisons-Alfort cedex*

*(2) Unité Epidémiologie et Bien Etre Porcin AFSSA-LERAPP, Zoopôle Les Croix, BP53, 22440 Ploufragan*

*n.pavio@afssa.fr*

## **Epidémiologie du virus de l'hépatite E dans le réservoir porcin français et lien avec les cas humains**

Le Virus de l'hépatite E (VHE) est responsable d'hépatite aiguë similaire à l'hépatite A humaine. La particularité du VHE est qu'il possède plusieurs réservoirs animaux dont le porc. De nombreux cas sporadiques sont observés en Europe, aux USA et au Japon. Dans ces pays jusqu'à 80 % des porcs présentent une sérologie positive pour le VHE et les souches impliquées dans ces cas humains sont très proches de celles présentes dans le réservoir porcin. Au Japon, plusieurs cas de transmission zoonotique par consommation de foie de porc peu ou pas cuit ont été décrits. En France, 40 à 50 cas autochtones sont recensés chaque année mais l'origine des contaminations reste inconnue. Afin de déterminer quel est le statut des élevages de porcs français vis-à-vis du VHE, une enquête sérologique a été réalisée pour déterminer la prévalence du VHE puis identifier les souches qui circulent. Sur 17 élevages testés, 13 présentaient des animaux à sérologie positive (76 %). La prévalence intra-élevage positif est cependant variable (2,5 à 52 % des animaux). L'ARN viral a été recherché dans les fèces d'animaux ou du lisier de 7 élevages et a été retrouvé dans 5 d'entre eux. Les souches de VHE isolées sont génétiquement proches des souches retrouvées dans les cas humains mais non identiques. Ces résultats confirment que le VHE est largement présent dans le cheptel porcin français, comme dans les autres pays européens. Les voies de contamination n'ayant pas été identifiées, une surveillance doit être mise en place pour évaluer le risque zoonotique.

## **Hepatitis E virus seroprevalence and molecular epidemiology among French swine herds: relationship between human and animal strains**

Hepatitis E virus (HEV) is responsible for acute hepatitis in human. In contrast to other hepatitis viruses, HEV infects humans and other animal species such as pigs. Several sporadic cases have been described in non endemic areas such as Europe, USA and Japan. In these countries, up to 80% of the pigs are positive for anti-HEV antibodies. Molecular epidemiology studies in pig herds have shown that the viral strains isolated are closely related to human strains. In Japan, direct zoonotic transmissions occurred through the consumption of under cooked or raw pig liver. In France, 40 to 50 cases are observed annually but the origins of contamination remain unknown. In order to determine the HEV status of French swine herds, seroprevalence and molecular epidemiology investigations were performed. Seventeen herds were selected and 13 herds were found positive (76%). Animal seroprevalence within herds was heterogeneous, from 2.5 to 52%. Presence of viral RNA was investigated either in individual faeces or pooled manure samples from 7 herds, and 5 were found positive. Phylogenetic analysis at the nucleotidic level showed that human French strains found in autochthonous cases are related but different. Since contamination pathways have not been identified yet, further investigations are needed to determine the risk of zoonotic transmission.

## INTRODUCTION

Le virus de l'hépatite E (VHE) est responsable d'hépatite aiguë similaire à l'hépatite A mais en moyenne plus grave. Bien que dans la plupart des cas l'évolution de la maladie soit favorable, une hépatite fulminante fatale est observée dans 1 à 2 % des infections et ce pourcentage atteint 25 % chez la femme enceinte (Singh et al., 2003). Ce virus a longtemps été considéré comme responsable d'épidémies en régions tropicales et subtropicales (Inde, Asie, Afrique) et de cas sporadiques aux USA, Europe ou Japon, liés à un voyage en régions d'endémie. Cette notion de maladie purement exotique est en train d'être complètement revisitée grâce à l'accumulation de descriptions de cas autochtones à ces pays. Il s'agit de personnes n'ayant pas voyagé dans les pays d'endémie et pour lesquelles les souches en cause sont génétiquement différentes de celles des pays d'endémie. Alors que le vecteur hydrique est bien caractérisé dans les pays d'endémie, l'origine des cas sporadiques en régions non endémiques reste obscure. Dans ce contexte, un fait dominant est que le VHE infecte de nombreuses espèces animales, dont surtout le porc chez qui une prévalence élevée est enregistrée. Ceci suggère que les infections humaines et animales puissent être interdépendantes.

Plusieurs cas de transmission directe du VHE de l'animal à l'homme ont été recensés après consommation de denrées peu ou mal cuites contaminées par le VHE : viande de cerf sous forme de sushi (Tei et al., 2003), barbecue de sanglier (Tamada et al., 2004 ; Masuda et al., 2005) ou de foie de porc grillé ou cru (Yazaki et al., 2003). L'origine animale repose sur plusieurs arguments : identité des séquences (100 % d'homologie) entre les cas humains et la souche isolée au niveau des denrées alimentaires (Tei et al., 2003), la présence d'anticorps anti-VHE chez la majorité des individus ayant consommé les mêmes denrées que le cas index (Tamada et al., 2004 ; Masuda et al., 2005), cluster de cas chez les individus ayant consommé les mêmes denrées (Yazaki et al., 2003). Ces cas de transmission inter espèce sont confortés par les modèles d'infections expérimentales du porc par certaines souches humaines de génotype 3 ou de primates par des souches porcines (Meng et al., 1998).

La contamination de l'homme par l'animal est également étayée par une prévalence plus élevée d'anticorps anti-VHE chez le personnel d'abattoir, vétérinaires et personnel d'élevages porcins, que dans la population témoin (Meng et al., 2002 ; Olsen et al., 2006 ; Bouwknegt et al., 2007). Une étude réalisée sur une cohorte de 295 vétérinaires de 8 Etats américains mettait en évidence une séroprévalence de 27 % *versus* 16 % chez les donneurs de sang (Meng et al., 2002). Ces résultats suggèrent une transmission directe chez l'homme par contact direct ou indirect avec des animaux infectés par le VHE. Dans ce contexte, un cas récent d'hépatite aiguë a été décrit chez un sujet français qui possédait comme animal de compagnie un cochon nain. L'analyse des prélèvements du porc a mis en évidence l'infection de l'animal par une souche de génotype 3 très proche de celle du patient (Renou et al., 2007).

La consommation de porc sous forme de sushis et sashimis est unique au Japon mais la consommation de porc semble constituer un facteur de risque de contamination. Une étude réalisée en Indonésie sur la prévalence du VHE chez la femme enceinte

a permis de montrer une séroprévalence de 20 % chez les hindoues alors qu'elle n'est que de 2 % chez les musulmanes qui ne consomment pas de porc ( $P < 0,001$ ) (Surya et al., 2005).

En France, le nombre de cas d'hépatite E n'est pas connu car la recherche des marqueurs du VHE (anticorps, génome) n'est pas systématique lors d'un diagnostic d'hépatite aiguë et sa déclaration n'est pas obligatoire. Cependant, de plus en plus de cliniciens en font la recherche et il apparaît que le nombre de cas d'hépatite E n'est pas négligeable dans certaines régions du sud-est (PACA) et sud-ouest (Mansuy et al., 2007 ; Peron et al., 2007). Il existe un Centre National de Référence, qui enregistre entre 40 et plus de 60 cas annuels, dont un cas d'hépatite fulminante en 2006. Les souches circulant en France sont de génotype 3 et sont génétiquement proches des souches espagnoles et hollandaises, ce qui confirme une origine autochtone de ces cas. Des études sur la présence du VHE dans le réservoir porcin de ces pays ont également montré une forte prévalence du VHE et la circulation de souches génétiquement proches de celles responsables des cas humains. Cependant il n'est pas encore établi si le réservoir porcin est à l'origine des cas humains et les voies de contamination restent inconnues. En outre, le niveau d'exposition au VHE du cheptel porcin Français n'est pas connu.

La présente étude à caractère exploratoire a pour but déterminer de manière préliminaire à partir d'un petit échantillon d'élevages sélectionnés, si le VHE est présent dans le réservoir porcin français et d'évaluer le niveau de contamination afin d'examiner la possibilité d'une transmission zoonotique. Cette étude comporte une enquête de séroprévalence et une enquête moléculaire sur les souches présentes ainsi qu'une analyse phylogénétique entre les souches humaines et porcines afin d'évaluer la transmission zoonotique du VHE.

## 1. MATÉRIELS ET MÉTHODES

### 1.1. Sélection des élevages

Cette étude préliminaire a porté sur 17 élevages. Les douze premiers élevages (N°4-02, 10-02, 11-02, 16-02, 17-02, 34-02, 36-02, 41-02, 42-02, 43-02, 46-02, et 49-02) ont été sélectionnés de manière non-aléatoire car dépendant des critères de sélection retenus pour un autre sujet étudié. L'élevage N° 122-05 a été sélectionné car il s'agit d'un engraisseur multi-origines et les 4 derniers élevages (N° 143-06, 144-06, 145-06 et 170-06) sont des naisseur-engraisseurs. Les animaux testés étaient âgés de 7 à plus de 20 semaines ou étaient des truies adultes. De 35 à 110 animaux ont été testés par élevage. Deux autres élevages (N° 118-06 et 179-06) ont été sélectionnés pour la recherche de l'ARN viral : ils ont été retenus dans le cadre d'une autre étude sur la qualité microbiologique des effluents de porcherie. Il s'agit de naisseur-engraisseurs pour lesquels seuls des prélèvements de lisier ont été réalisés.

### 1.2. Sérologie VHE

A partir des 17 élevages sélectionnés, un total de 1096 sérums ont été analysés par une technique ELISA. Cette technique est basée sur le kit humain Genelabs Diagnostic HEV ELISA (MP Biomedicals) adapté au porc et permet la détection des IgG anti-VHE. Cette technique a été validée en interne et avec un

laboratoire du RIVM (Pays-Bas). Les analyses ont été réalisées en double.

### 1.3. Détection de l'ARN du VHE

L'extraction des ARN a été réalisée sur des suspensions de fèces ou de lisier 10 % en tampon phosphate, PBS, en utilisant le kit QIAamp viral RNA (Qiagen, France). Les ARN ont été ensuite soumis à une reverse transcription puis à une PCR nichée (Cooper et al., 2005) ou une PCR en temps réel (Jothikumar et al., 2006). Les fragments amplifiés par la technique de PCR-nichée ont été séquencés par la société Genome Express.

### 1.4. Analyse phylogénétique

Les séquences obtenues (ORF2, nucléotides 6078–6350 du prototype pSHEV-3, AY575859) ont été comparées aux séquences de génotype 3 isolées en France chez l'homme, en Europe, aux USA et au Japon avec ClustalW. Un arbre phylogénétique a été généré selon la méthode « neighbor-joining ». La validité des distances entre les souches a été calculée par « bootstrap » sur 1000 réplicats.

## 2. RESULTATS

### 2.1. Estimation préliminaire de la séroprévalence du VHE dans les élevages

Sur l'ensemble des 17 élevages testés, 12 présentaient des animaux à sérologie positive (Tableau 1). Ceci représente une proportion de 76 % d'élevages dans lesquels le VHE circule ou a circulé avec un intervalle de confiance à 95 % de [48,2-92,9]. La séroprévalence intra-élevage moyenne est de 15 % mais elle est assez variable d'un élevage à l'autre puisqu'elle varie de 2,5 à 52 %. L'échantillonnage testé était hétérogène en âge (de 7 à 20 semaines et des truies adultes) ce qui limite l'analyse de la prévalence par tranche d'âge.

### 2.2. Détection de l'ARN viral par RT-PCR nichée ou RT-PCR en temps réel

Sur les 7 élevages prélevés, 5 étaient positifs en ARN viral indiquant une circulation active ou récente du virus. Des prélèvements individuels ont été réalisés chez cinq animaux de l'élevage N° 145-06 (Tableau 1) : trois étaient positifs laissant supposer une excrétion active du virus dans l'élevage. Les fragments amplifiés par PCR ont été séquencés afin de d'identifier le génotype présent dans le réservoir porcin.

Le niveau de contamination a été estimé par PCR en temps réel (Tableau 1). Le nombre de copies d'ARN retrouvées par gramme de lisier brut était compris entre  $1 \cdot 10^5$  à  $5 \cdot 10^6$  et dans les échantillons individuels le nombre de copies d'ARN s'élevait jusqu'à  $1,4 \cdot 10^8$  par gramme de fèces.

### 2.3. Analyse phylogénétique des isolats de VHE identifiés

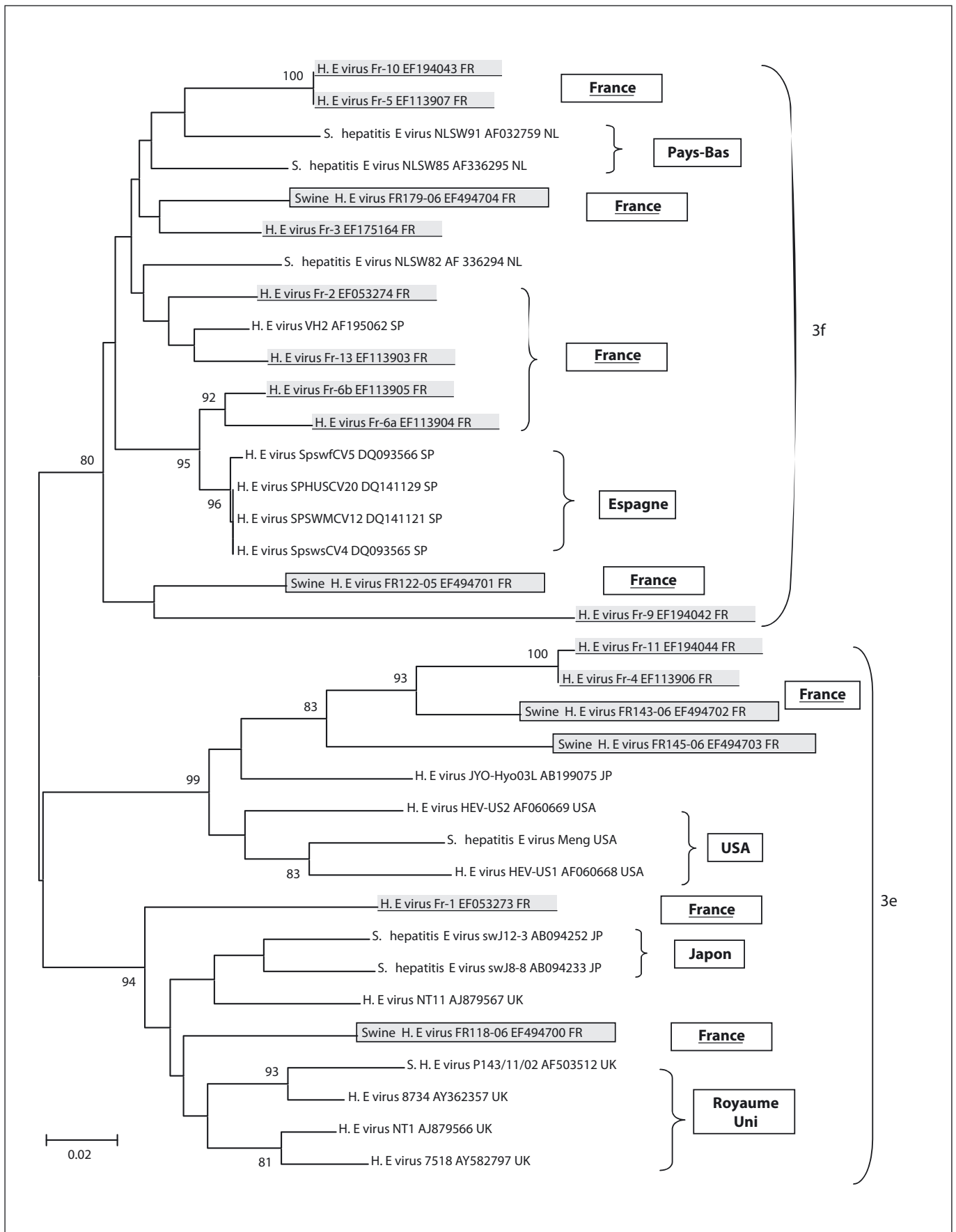
Le fragment amplifié par RT-PCR nichée correspond à l'ORF2 du VHE et peut être utilisé pour réaliser une analyse phylogénétique. Cette région du génome permet de différencier les souches de différents sous-groupes du génotype 3, de la

**Tableau 1 - Estimation préliminaire de la prévalence sérologique du VHE dans un échantillon d'élevages de porcs français et quantification du nombre de génome de VHE par gramme de lisier ou de fèces**

Code	Sérologie +/n	% positifs VHE	Nb Copie ARN/gr PCR temps réel
N°4-02	3/57	5,3 %	nd
N°10-02	2/60	3,3 %	nd
N°11-02	5/52	9,6 %	nd
N°16-02	2/80	2,5 %	nd
N°17-02	2/80	2,5 %	nd
N°34-02	0/60	0 %	nd
N°36-02	2/60	3,3 %	nd
N°41-02	5/60	8,3 %	nd
N°42-02	4/60	6,7 %	nd
N°43-02	0/60	0 %	nd
N°46-02	0/59	0 %	nd
N°49-02	2/47	4,2 %	nd
N°122-05	14/110	12,7 %	**1 à $8 \cdot 10^5$
N°143-06	28/74	38 %	$1 \cdot 10^6$
N°144-06	0/37	0 %	< seuil détection
N°145-06	55/105	52,4 %	* $3,9 \cdot 10^6$ à $1,4 \cdot 10^8$
N°170-06	0/35	0 %	< seuil détection
N°118-06	nd	nd	$1 \cdot 10^6$
N°179-06	nd	nd	$5 \cdot 10^6$

La première colonne indique le code de l'élevage, la seconde, le nombre de sérums positifs/nombre de sérums testés dans l'élevage, la troisième, le pourcentage correspondant et la dernière colonne indique la quantité d'ARN viraux déterminée par PCR en temps réel/gramme de lisier \*\* provenant de salle différentes, \* d'animaux indépendants ou de cuve de lisier brut.

même manière que le génome complet (Lu et al., 2006). Ces fragments ont été séquencés et leurs séquences ont été comparées à la fois avec des séquences françaises isolées de cas humains et avec des séquences de génotype 3 européennes, américaines et japonaises. Cette comparaison a mis en évidence que les séquences présentes dans les élevages de porc français sont de génotype 3 (Figure 1). Ces séquences sont différentes des souches européennes (80 à 90 % d'homologie en nucléotides) confirmant l'origine autochtone française de celles-ci. Deux séquences appartiennent au sous-type 3f et sont génétiquement proches des souches porcines espagnoles et hollandaises alors que les trois autres appartiennent au sous-type 3e et sont plus proches des souches américaines, japonaises et anglaises. Le Centre National de Référence (CNR) français du VHE a déposé dans GenBank 11 séquences de cas humains : 8 d'entre elles appartiennent au sous-type 3f et 3 au sous-type 3e. A l'intérieur du sous-type 3f une des souches porcines (n°12 du tableau 2) est plus proche de 2 souches humaines (n°3 et 9) avec 94,1 % et 93,8 % d'homologie en nucléotides respectivement (Tableau 2). Dans le sous-groupe 3e une autre souche porcine (n°15) est également assez proche de deux souches humaines (n°8 et 10) avec 93,4 et 93,8 % d'homologie en nucléotides respectivement.



**Figure 1** - Arbre phylogénétique des isolats de VHE de génotype 3 identifiés en France dans le cheptel porcin (méthode neighbor-joining). Les séquences françaises humaines sont soulignées et les séquences porcines sont encadrées. Les numéros d'accèsion GenBank sont indiqués ainsi que les pays d'origine : SP, Espagne ; FR, France ; NL, Pays-Bas ; JP, Japon ; USA, Etats Unis ; UK, Royaume uni. La validité des distances entre les souches a été calculée par « bootstrap » sur 1 000 répliques, les scores >70 % sont indiqués. L'échelle représente le nombre de substitution par site.

**Tableau 2** - Distance génétique des souches humaines (1 à 11) et porcines françaises (12 à 16). Le triangle supérieur correspond au pourcentage de similarité. Les séquences ont été comparées via ClustalW à l'aide du logiciel MegAlign. Les pourcentages d'homologie les plus élevés entre les souches porcines et humaines sont en grisé.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
1	Fr-6b EF113905	****	93,6	92,2	92,4	92,1	91,9	86,0	82,3	91,6	82,2	86,3	90,8	86,8	91,2	83,9	83,5	1
2	Fr-6a EF113904		****	86,0	88,8	87,5	86,0	80,9	78,7	84,8	76,9	81,2	90,1	85,0	90,1	82,8	82,1	2
3	Fr-2 EF053274			****	94,8	92,1	92,2	87,1	83,0	91,9	83,4	86,0	94,1	86,1	89,7	83,2	83,5	3
4	Fr-13 EF113903				****	91,8	91,9	86,8	81,1	91,9	81,2	86,5	92,3	86,1	91,6	82,8	82,1	4
5	Fr-10 EF194043					****	100,0	86,5	82,5	90,1	81,5	86,0	92,3	86,4	90,5	80,6	81,0	5
6	Fr-5 EF113907						****	86,6	81,7	90,4	82,0	85,7	92,3	86,4	90,5	80,6	81,0	6
7	Fr-1 EF053273							****	80,1	87,1	79,7	81,6	85,3	88,6	83,9	81,0	80,6	7
8	Fr-11 EF194044								****	81,4	99,7	78,1	81,7	80,2	80,2	93,4	87,5	8
9	Fr-3 EF175164									****	80,9	84,7	93,8	87,2	92,3	83,5	82,1	9
10	Fr-4 EF113906										****	77,2	82,1	80,6	80,6	93,8	87,9	10
11	Fr-9 EF194042											****	83,5	81,3	86,4	78,8	75,1	11
12	Sw FR179-06 EF494704												****	84,2	90,5	82,1	82,8	12
13	Sw FR118-06 EF494700													****	86,8	80,2	81,3	13
14	Sw FR122-05 EF494701														****	83,2	82,4	14
15	Sw FR143-06 EF494702															****	90,1	15
16	Sw FR145-06 EF494703																****	16
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	

### 3. DISCUSSION ET CONCLUSION

Cette étude préliminaire sur la prévalence sérologique et l'épidémiologie moléculaire du VHE a permis de montrer que le VHE est présent dans le cheptel porcin français comme dans le reste de l'Europe. Le pourcentage élevé, 76 %, d'élevages où le virus circule ou a circulé correspond à ce qui est décrit pour les élevages espagnols (97,6 %) (Seminati et al., 2007) et hollandais (55 %) (Rutjes et al., 2007). Cependant, cette première estimation mériterait d'être précisée à partir d'un échantillon de plus grande taille et sélectionné de manière aléatoire dans la population des élevages français pour que l'estimation de la prévalence soit représentative de la population cible. La prévalence intra-élevage déterminée varie de 2,5 à 52 %. Dans l'enquête espagnole 60 % des truies présentent une sérologie positive. Cette différence pourrait être due à l'hétérogénéité des âges de notre échantillonnage. Nous avons fréquemment trouvé plus d'animaux à sérologie positive dans les groupes d'âge plus élevé (à partir de 16 semaines d'âge). Sachant que l'infection survient environ à l'âge de 8-9 semaines avec un période d'incubation de 2 à 4 semaines avant excrétion du virus dans les fèces (vers 12 semaines), la séroconversion apparaît autour de 14-16 semaines. Ceci correspond aux données obtenues.

Afin de déterminer une séroprévalence intra-élevage plus précise, une enquête sur un échantillonnage plus important d'animaux va être réalisée en privilégiant des animaux de 20 semaines pour la détection des IgG. A cet âge, la séroconversion a eu lieu et la valeur de séroprévalence qui sera déterminée devrait mieux représenter le nombre d'animaux infectés.

L'échantillonnage restreint utilisé ne permet pas de définir si le type d'élevage : naisseur, naisseur-engraisseur, engraisseur mono ou multi-origines, influence la prévalence. Ces données

seront également analysées dans la prochaine étude. Un autre paramètre à prendre en compte sera également le type de sol présent dans les élevages : caillebotis intégral, caillebotis partiel ou paille. La voie de contamination du virus étant oro-fécale, le type de sol pourrait avoir une influence sur la transmission du virus entre individus.

La recherche d'ARN viraux du VHE dans les fèces et le lisier d'un nombre limité d'élevages (n=7) a permis d'isoler des séquences appartenant à différents isolats (n=5). La comparaison de ces séquences avec les séquences européennes, américaines et japonaises disponibles dans GenBank a permis de montrer que les séquences porcines françaises sont de génotype 3 comme les autres souches circulant en Europe dans les réservoirs humain et porcin. Le fait que ces souches soient proches mais bien distinctes confirme l'origine autochtone française de celles-ci. La classification des souches de VHE propose 4 génotypes, mais la variabilité génétique du VHE étant très grande il a été proposé de distinguer des sous-types à l'intérieur de chaque génotype. Les isolats d'un même sous-type partagent plus de 85 % d'homologie en nucléotides. Le génotype 3 comprend 10 sous-types (3a à 3j). Deux des cinq souches appartiennent au sous-type 3f dans lequel sont essentiellement retrouvées des souches espagnoles et hollandaises, suggérant la possibilité d'un ancêtre commun. Les trois autres souches appartiennent au sous-type 3e dans lequel des séquences anglaises, américaines et japonaises sont présentes. Ceci suggère qu'en France, deux sous-types différents co-existent et pourraient avoir des origines différentes. Un historique des mouvements des populations porcines pourrait permettre de vérifier cette observation. Ce type d'étude a été réalisé au Japon et a permis de montrer qu'une partie des souches de génotype 3 qui y circulent actuellement pourrait provenir d'importations de porcs réalisées au début du 20<sup>ème</sup> siècle en provenance du Royaume Uni.

Afin de déterminer si le réservoir porcin pouvait être à l'origine des cas humains observés en France, une comparaison des souches porcines avec les souches isolées de cas humains français, d'origine autochtone, a été réalisée. Ces séquences, accessibles sur GenBank, ont été déposées par le CNR VHE. Parmi les onze séquences déposées, 8 appartiennent au sous-type 3f et trois au sous-type 3e. Ceci correspond également à ce qui est observé dans le réservoir porcin suggérant qu'il puisse y avoir des passages entre ces deux hôtes. La comparaison plus précise des souches humaines et porcines fait apparaître, pour certaines, des degrés d'homologie en nucléotides assez élevés. Par exemple, la souche porcine Sw FR179-06 présente 92,3, 93,8 et 94,1% d'homologie avec 5 souches isolées de cas humains dans le sous-type 3f, alors qu'elle présente au mieux 84,2 % d'homologie avec les autres souches porcines et 90,5 % avec celle du même sous type. De même la souche Sw FR143-06 présente de 80,2 à 83,2 % d'homologie avec les autres souches porcines et 90,1 % avec la souche du même sous-type, alors qu'elle présente 93,4 et 93,8 % avec deux souches humaines. Ceci pourrait suggérer que certaines souches porcines et humaines ont une origine commune et tendrait à confirmer que des cas de transmission zoonotique ont bien lieu. Afin d'approfondir cette éventualité, des éléments sur la répartition géographique des cas humains et le moment de l'isolement des souches (contemporain ou non) pourrait contribuer à mieux caractériser les cas. Cependant les voies de contamination étant encore incertaines, des investigations sur ce dernier point doivent être également menées.

Sachant que la transmission du VHE se fait par voie oro-fécale, il est envisageable que parmi les voies de contamination concernées l'absorption d'aliments infectés, comme le foie de porc peu ou pas cuit soit une possibilité. Une équipe américaine a mis en évidence que jusqu'à 14 % des foies de porc vendus dans le commerce contiennent de l'ARN viral. Cette équipe a également mon-

tré qu'il s'agissait d'ARN infectieux par inoculation chez le porc (Feagins et al., 2007). Le contact direct avec les porcs infectés est aussi un facteur de risque puisque la séroprévalence est plus élevée dans les populations de personnel dont l'activité professionnelle est en relation avec les porcs. Ces facteurs de risque ne sont néanmoins pas identifiés chez la majorité des cas observés en France. Il faut également envisager la possibilité d'une contamination de l'environnement et de l'eau. L'ARN du VHE étant trouvé dans le lisier et ce dernier étant utilisé comme engrais, il pourrait y avoir une contamination de l'environnement. La consommation d'eau ou de légumes arrosés par de l'eau de forage privé contaminée est aussi une possibilité à investiguer.

Enfin, vu la proximité de certaines souches de VHE humaines et porcines et de la variabilité génétique du VHE, il est souhaitable de mettre en place une surveillance des souches circulant dans le réservoir porcin afin de détecter la sélection de souches qui pourraient être plus virulentes pour l'homme. Peu de cas d'hépatite fulminante ont été observés en France (2 en 2006, source ANGH), mais cette situation est à contrôler compte tenu des risques élevés chez la femme enceinte.

En conclusion, le réservoir porcin français semble largement porteur de VHE et les souches présentes sont proches de celles responsables des cas humains. Un observatoire doit être mis en place afin d'établir une veille sanitaire sur ce réservoir potentiel de contamination.

## REMERCIEMENTS

Nous remercions Jean-Pierre Jolly, Virginie Dorenlor et Florent Eono pour la collecte d'échantillons dans les élevages. Nous remercions également le programme MedVetNet WP31 ZOOVIRNET pour le financement partiel de cette étude.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Bouwknegt, M., Engel B., Herremans M.M., Widdowson M.A., Worm, H.C., Koopmans M.P., Frankena K., Husman A.M., De Jong M.C., WH D.E.R.P., 2007. Bayesian estimation of hepatitis E virus seroprevalence for populations with different exposure levels to swine in The Netherlands. *Epidemiol. Infect.*, 1-10.
- Cooper K., Huang F.F., Batista L., Rayo C.D., Bezanilla J.C., Toth T.E., Meng X.J., 2005. Identification of genotype 3 hepatitis E virus (HEV) in serum and fecal samples from pigs in Thailand and Mexico, where genotype 1 and 2 HEV strains are prevalent in the respective human populations. *J. Clin. Microbiol.*, 43(4), 1684-1688.
- Feagins A.R., Opriessnig T., Guenette D.K., Halbur P.G., Meng X.J., 2007. Detection and characterization of infectious Hepatitis E virus from commercial pig livers sold in local grocery stores in the USA. *J. Gen. Virol.*, 88(3), 912-917.
- Jothikumar N., Cromeans T.L., Robertson B.H., Meng X.J., Hill V.R., 2006. A broadly reactive one-step real-time RT-PCR assay for rapid and sensitive detection of hepatitis E virus. *J. Virol. Methods*, 131(1), 65-71.
- Lu L., Li C., Hagedorn C.H., 2006. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev. Med. Virol.*, 16(1), 5-36.
- Mansuy J.M., Peron J.M., Abravanel F., Poirson H., Dubois M., Miedouge M., Vischi F., Alric L., Vinel J.P., Izopet J., 2007. High anti-hepatitis E IgG antibody titres in volunteer blood donors in south west France. *Accepted pour publication dans J. Med. Virol.*
- Masuda J., Yano K., Tamada Y., Takii Y., Ito M., Omagari K., Kohno S., 2005. Acute hepatitis E of a man who consumed wild boar meat prior to the onset of illness in Nagasaki, Japan. *Hepato. Res.*, 31(3), 178-183.
- Meng X.J., Halbur P.G., Shapiro M.S., Govindarajan S., Bruna J.D., Mushahwar I.K., Purcell R.H., Emerson S.U., 1998. Genetic and experimental evidence for cross-species infection by swine hepatitis E virus. *J. Virol.*, 72(12), 9714-9721.
- Meng X.J., Wiseman B., Elvinger F., Guenette D.K., Toth T.E., Engle R.E., Emerson S.U., Purcell R.H., 2002. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries. *J. Clin. Microbiol.*, 40(1), 117-122.
- Olsen B., Axelsson-Olsson D., Thelin A., Weiland O., 2006. Unexpected high prevalence of IgG-antibodies to hepatitis E virus in Swedish pig farmers and controls. *Scand. J. Infect. Dis.*, 38(1), 55-58.

- Peron J.M., Bureau C., Poirson H., Mansuy J.M., Alric L., Selves J., Dupuis E., Izopet J., Vinel J.P., 2007. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J. Viral Hepat.*, 14(5), 298-303.
- Renou C., Cadranet J.F., Bourlière M., Halfon P., Ouzan D., Rifflet H., Carencu P., Harafa A., Bertrand J.J., Boutrouille A., Muller P., Igual J.P., Decoppet A., Eloit M., Pavio N., 2007. Possible zoonotic transmission of hepatitis E from a pet pig to its owner. *Emerging Infectious Disease*, 13(7), 1094-1096.
- Rutjes S.A., Lodder W.J., Bouwknecht M., de Roda Husman A.M., 2007. Increased hepatitis E virus prevalence on Dutch pig farms from 33 to 55 % by using appropriate internal quality controls for RT-PCR. *J. Virol. Methods*, 143(1), 112-116.
- Seminati C., Mateu E., Peralta B., de Deus N., Martin M., 2007. Distribution of hepatitis E virus infection and its prevalence in pigs on commercial farms in Spain. *Vet. J.*, Feb 3, Epub ahead of print.
- Singh S., Mohanty A., Joshi Y.K., Deka D., Mohanty S., Panda S.K., 2003. Mother-to-child transmission of hepatitis E virus infection. *Indian J. Pediatr.*, 70(1), 37-39.
- Surya I.G., Kornia K., Suwardewa T.G., Mulyanto, Tsuda F., Mishiro S., 2005. Serological markers of hepatitis B, C, and E viruses and human immunodeficiency virus type-1 infections in pregnant women in Bali, Indonesia. *J. Med. Virol.*, 75(4), 499-503.
- Tamada Y., Yano K., Yatsushashi H., Inoue O., Mawatari F., Ishibashi H., 2004. Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. *J. Hepatol.*, 40(5), 869-870.
- Tei S., Kitajima N., Takahashi K., Mishiro S., 2003. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet*, 362(9381), 371-373.
- Yazaki Y., Mizuo H., Takahashi M., Nishizawa T., Sasaki N., Gotanda Y., Okamoto H., 2003. Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. *J. Gen. Virol.*, 84(Pt 9), 2351-2357.