

Maisons-Alfort, le 30 avril 2009

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à une demande d'avis sur le risque de contamination humaine par le virus de l'hépatite E (VHE) après ingestion de figatelles (saucisses crues à base de foie de porc)

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

Rappel de la saisine :

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le jeudi 16 avril 2009 par la Direction Générale de l'Alimentation d'une demande d'avis sur le risque de contamination humaine par le virus de l'hépatite E (VHE) après ingestion de figatelles (saucisses crues à base de foie de porc).

Questions posées :

L'avis de l'Afssa est requis pour le 30 avril 2009 sur les questions suivantes :

- la consommation de saucisses crues à base de foie de porcs (telles que les figatelli, les saucisses de foie de Toulouse) porteurs du virus de l'hépatite E est-elle susceptible de présenter un risque pour la santé du consommateur ?
- un séchage de ces produits est-il de nature à diminuer le risque pour la santé du consommateur ? et si oui, quel protocole de séchage doit être recommandé ?
- un traitement par la cuisson de ces produits est-il de nature à diminuer le risque pour la santé du consommateur ? et si oui, quel protocole de cuisson doit être recommandé ?

Dans un second temps, l'avis de l'Afssa est requis sur les mêmes éléments concernant la consommation de viandes de porcs, de sangliers ou de cerfs.

Contexte de la saisine

La saisine adressée à l'Afssa précise les éléments de contexte suivants : « Cette demande fait suite à la déclaration par le Professeur René Gerolami, responsable du service d'hépatogastro-entérologie de l'hôpital marseillais de la Conception et par le docteur Philippe Colson du laboratoire de virologie de la Timone (Marseille), d'une vingtaine de cas humains d'hépatite E chaque année à l'Assistance publique de Marseille. Ils ont montré que le point commun à ces malades était l'ingestion de figatelli crus et communiqué à ce sujet le 10 avril 2009. Cette communication a largement été relayée par la presse locale et nationale.

Un récapitulatif rédigé par la cellule interrégionale d'épidémiologie (Cire) sud des cas humains connus de cette Cire a été joint à la saisine.

Une fiche définissant la composition des figatelli et un tableau récapitulatif des matières premières des saucisses crues extraits du code des usages de la charcuterie, de la salaison et des conserves de viandes sont joints à la présente. Les figatelli sont usuellement consommés crus, secs, cuits ou grillés au feu de bois.

27-31, avenue
du Général Leclerc
94701

Maisons-Alfort cedex
Tel 01 49 77 13 50
Fax 01 49 77 26 13
www.afssa.fr

REPUBLIQUE
FRANÇAISE

Dans l'attente de l'avis de l'Afssa, la DGAL a demandé aux professionnels concernés d'établir la traçabilité amont et en aval, de procéder au blocage préventif des lots positifs mentionnés ci-dessus.

Méthode d'expertise

Compte tenu des délais impartis, un groupe d'expertise collective d'urgence (GECU) dénommé « Risque de contamination humaine par le virus de l'hépatite E via l'ingestion de figatelles » a été créé le 23 avril 2009.

Il rend l'avis suivant sur les premières questions posées par la DGAL. Un avis complémentaire suivra en réponse aux autres questions.

Argumentaire

1. Contexte et situation épidémiologique

Contexte

Le virus de l'Hépatite E est reconnu comme l'agent principal d'hépatites aiguës dans les pays à faible niveau d'hygiène où il évolue selon un mode endémo-épidémique. Dans les pays dits « industrialisés », les cas d'hépatite E étaient initialement rapportés après un séjour en zone d'endémie (7), notamment chez les militaires (13). Néanmoins, dès 1997 aux Etats-Unis des cas d'hépatite E autochtones chez des patients sans historique de séjour en zone d'endémie (36) ont révélé l'existence d'un nouveau schéma infectieux pour le VHE et soulevé la question de leur origine.

La découverte d'infections naturelles par le VHE chez les primates et les porcs a suggéré une exposition au virus et une possible transmission interspécifique (10). L'hypothèse d'une origine zoonotique des cas autochtones, a été évoquée dès 1997 aux Etats-Unis, par l'isolement d'un variant porcin du VHE (appelé Swine HEV) génétiquement très proche des variants humains issus de cas autochtones découverts à la même période et associés au génotype 3 (48). Depuis, de nombreux variants du VHE ont été isolés à la fois chez l'Homme et chez l'animal avec fréquemment une grande proximité génétique renforçant l'hypothèse d'une zoonose. La preuve d'une composante zoonotique dans le cas du VHE a été finalement apportée par l'observation depuis 2003 au Japon d'une dizaine de cas de transmission du virus par voie alimentaire à partir de viande contaminée (40, 65).

Clinique de l'hépatite E chez l'homme

La durée de l'incubation de l'hépatite E se situe entre 3 et 8 semaines avec une moyenne de 40 jours (57). Près de la moitié des cas seraient asymptomatiques ou pauci-symptomatiques. La phase prodromique de la maladie est parfois absente, parfois brève ou peut persister quelquefois jusqu'à 2 semaines. Le tableau clinique est ensuite semblable à celui de l'hépatite A (21, 54, 57). Ce tableau associe le plus fréquemment une asthénie, un ictère cutanéomuqueux et une hépatomégalie. S'ajoutent divers signes cliniques digestifs tels que des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales. Certains patients présentent également une hyperthermie, généralement modérée. L'évolution de cette maladie est le plus souvent favorable, avec une guérison généralement spontanée et sans séquelles, après 2 à 4 semaines d'évolution. Dans 1 à 2% des cas toutefois, l'hépatite E se complique d'une forme fulminante (33) avec mise en jeu du pronostic vital ; la greffe hépatique est souvent la seule solution. Des hépatites fulminantes sont observées chez des sujets ayant une hépatopathie sous-jacente (55, 59). Des complications de type hépatochroniques et de cirrhose ont aussi été observées chez des patients immunodéprimés (20, 23, 29, 30). La gravité de l'hépatite E semble ainsi supérieure à celle de l'hépatite A avec un taux de mortalité respectif de 0,4-4% contre 0,1-2% (53). Il semblerait par ailleurs qu'une incidence plus importante d'hépatites fulminantes au VHE soit rapportée chez la femme enceinte dans les zones d'endémie, atteignant jusqu'à 20% au cours du troisième trimestre de grossesse. Plusieurs études prospectives, menées notamment en Inde, abordent la relation entre hépatite E et grossesse (27, 31, 32, 35).

Situation épidémiologique en France**Les données générales**

Il convient de souligner qu'en France, l'hépatite E n'est pas une maladie à déclaration obligatoire (DO). La surveillance de l'hépatite E est réalisée par le centre national de référence (CNR) des hépatites à transmission entérique (hépatites A et E) créé en 2002. Les laboratoires de Virologie des CHU de Toulouse et Marseille effectuent en routine le diagnostic sérologique et moléculaire de l'hépatite E et collaborent avec le CNR pour la synthèse des résultats.

Le tableau 1 montre le nombre de cas d'hépatite E diagnostiqués par le CNR VHE, en distinguant les cas importés (séjour en zone d'endémie dans les 3 mois avant le début de la maladie), autochtones ou de contexte épidémiologique non précisé. A noter que dans 25% des cas où le contexte épidémiologique est non précisé, le génotypage du virus indique qu'il s'agit du génotype 3f majoritairement rencontré en Europe.

Les cas sont diagnostiqués dans toutes les régions métropolitaines avec une forte prédominance dans le sud. Chaque année, plus de la moitié des cas autochtones résidaient dans les régions Midi-Pyrénées ou PACA (9).

Depuis 2002, on observe une augmentation des cas autochtones d'hépatite E. Il peut s'agir d'une augmentation réelle de l'incidence de la pathologie ou d'un effet lié à un dépistage et/ou un diagnostic plus fiable .

En effet, on constate en parallèle une forte augmentation des demandes d'analyses adressées aux laboratoires publics et privés, et une plus grande attention des professionnels de santé dont les gastro-entérologues. (Tableau 1) En Midi-Pyrénées où l'efficacité du diagnostic a été à peu près constante compte tenu de l'implication des cliniciens et virologues locaux, le nombre de cas depuis 3 ans est resté stable, confortant l'hypothèse d'une situation épidémiologique stable.

Tableau 1. Nombre de cas d'hépatite E autochtones diagnostiqués en France entre 2002 et 2008.

Années	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Nombre de patients testés	209	155	233	327	583	3500*	5500*
Cas certains							
- importés	4	11	4	19	14	14	23
- autochtones	9	3	16	20	24	97	146
-contexte épidémiologique non précisé						5	49
Total	13	14	20	39	38	116	218

Description de 9 cas isolés autochtones documentés par le CNR d'hépatite E, entre 2008 et 2009, pour lesquels a été rapportée la consommation de figatelles ou de saucisses de foie :

Parmi les 7 premiers cas, 5 étaient domiciliés en région PACA ; 3 cas avaient séjourné en Corse dans les 2 à 10 semaines avant la date de début des signes et 4 autres n'avaient pas de notion de séjour en Corse. Tous avaient consommé des saucisses de foie de porc (2 cas) ou de figatelles (4 cas) ou de charcuterie locale corse (1 cas). La caractérisation moléculaire des virus indique qu'il s'agit de génotype 3f, génotype majoritairement identifié en Europe.

Deux autres cas sont encore en cours d'investigation :

En mars 2009, un patient est décédé d'une hépatite E fulminante virémique . Le génotype viral a été caractérisé de type 3f. Ce patient était porteur d'une hépatopathie sous jacente. Une consommation de figatelles crues a été retrouvée dans les 2 à 10 semaines précédant le début des signes (fin décembre 2008) .La recherche de marqueurs du VHE dans les figatelles n'a pu être réalisé car elles avaient été consommées. Ce patient avait d'autres expositions à risque potentiel d'hépatite E dont la consommation d'eau provenant d'un forage privé (prélèvement d'eau du forage actuellement en cours d'investigation).

En mars 2009, un autre cas autochtone résidant à Marseille avait consommé de la figatelle produite artisanalement en Corse. Cette figatelle avait été consommée lors d'un repas partagé par 4 convives. Seul le convive ayant consommé un petit morceau cru de figatelle servie lors de ce repas a présenté une hépatite E. Aucune autre source potentielle de contamination n'a été identifiée.

Description de 2 épisodes de cas groupés d'hépatite E d'origine alimentaire survenus dans le Sud de la France entre 2007 et 2008:

Au cours de l'été 2007, une toxi-infection alimentaire collective (Tiac) familiale de 3 cas autochtones d'hépatite E (confirmée par PCR et séquençage génotype 3f) survenue dans le Vaucluse a été investiguée par la CIRE Sud. Ces 3 cas avaient en commun un unique repas partagé 1 mois auparavant par 4 convives, au cours duquel avait été servie de la figatelle. Les 3 consommateurs de figatelle crue ont présenté une hépatite E. Le quatrième convive non consommateur de figatelle n'a pas été malade. Aucune autre source commune de contamination n'a été identifiée.

Les services de gastro-entérologie et de virologie de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM) ont rapporté en mars 2009, un cas clinique d'hépatite E diagnostiquée en septembre 2008 (PCR positive et séquençage de génotype 3f). Ce cas était associé à 4 autres cas pauci symptomatiques avec une séroconversion VHE. Tous ces patients avaient participé à un même repas familial début août 2008 en Corse. Parmi les 10 convives, tous avaient consommé de la figatelle crue, sauf un convive testé négatif en PCR et séronégatif.

2. Eléments d'information sur le danger¹

a. Identification du danger et mode de transmission

Les souches de VHE humaines ne peuvent pas être différenciées des souches animales

On distingue chez les mammifères 4 génotypes de VHE (1 à 4), chaque génotype étant lui-même divisé en sous types (24 sous-types) .

Les génotypes 1 et 2 sont exclusivement présents chez l'homme alors que les génotypes 3 et 4 sont retrouvés chez l'homme et l'animal. L'hépatite E apparaît dans certains cas comme une zoonose.

Le génotype 1 (5 sous-types a à e) regroupe des souches humaines de VHE, responsables d'épidémies mais également de cas sporadiques dans les pays d'Afrique et d'Asie. Le génotype 2 (2 sous-types a et b) a une distribution plus restreinte au Mexique et quelques pays d'Afrique (Tchad, Nigeria). Les souches du génotype 3 sont, pour l'essentiel, issues de pays industrialisés et sont aussi bien humaines qu'animales. A ce jour, les virus de génotype 3 (10 sous-types a à j) ont été identifiés uniquement lors de cas sporadiques. Le génotype 4 (7 sous-types a à g), quant à lui, est un génotype principalement retrouvé chez l'homme et animal en Asie du Sud Est.

De nombreuses souches virales porcines (génotype 3 et 4) ont été identifiées dans le monde. Les analyses phylogénétiques ont à chaque fois confirmé une grande proximité génétique entre souches humaines et animales laissant supposer que des transmissions zoonotiques ont lieu (39).

En pratique, sur la base de la séquence comparée des isolats, et dans la limite de l'analyse portant sur des fragments génomiques, il apparaît impossible de distinguer les souches humaines et animales, la variabilité intra espèce étant au moins aussi grande que la variabilité inter-espèces. (2, 4, 24, 26, 52).

Les souches humaines et animales de génotype 3 et 4 sont transmissibles de manière interspécifique.

¹ Une partie de la synthèse bibliographique présente dans cet avis est issue de la thèse de Marulier Fleuriane, L'Hépatite E d'origine zoonotique, Thèse de doctorat vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, soutenue en février 2009

Les premiers travaux expérimentaux sur un éventuel passage de la barrière d'espèce ont été menés en 1998 (47). Dans cette étude, la souche porcine Swine HEV de génotype 3 a été transmise par voie iv à deux singes rhésus et un chimpanzé qui ont développé une virémie et une séroconversion. La souche humaine de génotype 3 humaine US-2 a été transmise à des porcs SPF. Le même type de travaux a été réalisé pour le génotype 4 : Arankalle *et al.* ont démontré que l'inoculation de singes rhésus avec une souche porcine indienne de génotype 4 entraînait chez ces animaux une virémie et une séroconversion (1). L'équipe de Feagins *et al.* en 2008 aux Etats-Unis a inoculé la souche humaine de génotype 4 TW6196E (17) à des primates et à des porcs engendrant, dans les deux cas, l'infection des animaux avec séroconversion, virémie et excrétion fécale du VHE.

Il existe des cas documentés de transmission zoonotique à l'homme par la consommation de viande contaminée :

Aujourd'hui, il existe dans la littérature deux cas dans lesquels les preuves scientifiques permettent de prouver l'origine zoonotique de la contamination et de comparer les isolats. Dans les deux cas, la contamination a eu lieu au Japon.

Le premier cas est décrit par Tei *et al.* en 2003 (65) est lié à la consommation de tranches de viande crue de cerf sika. La viande avait été conservée congelée par les familles, ce qui a permis la recherche du VHE. Le titre en ARN viral était de 10^5 copies/gramme. Le séquençage a montré 100% d'identité entre les isolats de la viande et ceux des patients (génotype 3).

Le second cas est relaté par Li *et al.* en 2005 (40) chez une femme de 57 ans ayant consommé un ragoût de viande de deux sangliers, issus de la chasse. Dix personnes avaient consommé cette viande mais seule cette femme a développé une hépatite E clinique. Des morceaux congelés ont permis d'isoler du VHE chez 1 des 2 animaux tués. Les analyses phylogénétiques comparatives entre l'ORF2 de l'isolat issu de la patiente et de celui issu de la viande ont abouti à une classification au sein du génotype 3. L'identité des séquences était, dans ce cas, de 99,95% avec 1 seul nucléotide différent sur les 1980 de l'ORF2.

Dans d'autres cas, l'origine de la contamination était très probablement d'origine alimentaire, mais une analyse comparative n'a pu être réalisée entre les isolats des malades et ceux de la viande présumée à l'origine de la contamination.

La première série de cas concerne 10 patients ayant contracté une hépatite E aiguë ou fulminante au Japon entre 2001 et 2002 (70). L'enquête épidémiologique a révélé que 9 des 10 patients avaient consommé à plusieurs reprises des foies de porcs, grillés mais plus ou moins cuits, 2 à 8 semaines avant l'apparition des symptômes.

En 2003, Matsuda *et al.* ont rapporté le cas de deux frères hospitalisés le même jour pour les mêmes symptômes d'hépatite aiguë mais dans 2 établissements différents au Japon (45). Le diagnostic d'hépatite E (génotype 4) a été établi pour les 2 patients rétrospectivement après le décès de l'un d'eux. Parmi les facteurs de risque, on note la consommation régulière de foies crus de sanglier au cours des 3 mois précédant le déclenchement de la maladie. Ces deux personnes étaient les seuls membres de la famille à consommer du foie de sanglier et ont été les seuls à développer une hépatite E.

Les cas suivants ont eu lieu en 2004 au Japon parmi 12 membres d'une association locale de seniors (62). Suite à cinq cas cliniques d'hépatite E au sein de ces membres, il est apparu que la seule occasion où ces 12 personnes ont été réunies, était un barbecue durant lequel ils ont consommé du sanglier grillé. L'analyse phylogénétique réalisée sur les isolats d'ARN viral retrouvés chez 2 des cas cliniques a mis en évidence une homologie de 99,4%.

Le dernier cas est rapporté par Masuda *et al.* en 2005 toujours au Japon (44). Un homme de 71 ans a développé une hépatite E aiguë. Environ 60 jours avant, cet homme avait consommé des joues de sanglier sauvage avec sa femme et son beau-frère. Aucune de ces deux autres personnes n'a montré de signe d'hépatite. En revanche, les analyses sérologiques ont démontré que le beau-frère était fortement séropositif pour les IgM et les IgG anti-VHE, suggérant chez ce dernier une infection subclinique récente.

Dans l'étude de Tei (64) ,89% des individus séropositifs pour les anticorps anti-VHE avaient un historique de consommation de viande de cerf crue pour seulement 46% chez les personnes séronégatives, différence significative (avec $p = 0,035$). Une étude cas-témoin allemande dirigée par Wichmann, en 2008, a également retrouvé une association significative entre l'infection par le

VHE et la consommation de viande de sanglier (OR 4,3 ;IC 95 % [1,2-15,9]) et d'abats (OR 2,7 ;IC 95 % [1,2-6,2]) (66). Parmi les patients atteints d'une hépatite E autochtone, 20% rapportaient une consommation de viande de sanglier et 41% d'abats dans les 2 mois précédents l'étude contre respectivement 6,7% et 18,5% chez les individus témoins.

Ainsi, un lien entre la consommation de viande de porc, de sanglier ou de cerf crue ou insuffisamment cuite et la survenue de cas d'hépatite E a été rapporté dans diverses études.

b. Portage chez le porc et prévalence sur les denrées issues du porc (cas du foie)

Portage chez le porc - généralités

Plusieurs espèces sont susceptibles d'héberger le virus, mais le principal réservoir animal du VHE est incarné par le porc et plus généralement les suidés. L'infection chez le porc domestique ou porc d'élevage (*Sus scrofa domesticus*) est asymptomatique mais il réplique et excrète largement le virus. De très nombreux articles relatent l'isolement d'ARN viral chez cette espèce et cela sur tous les continents (19, 25, 28, 37, 41, 42, 51, 58, 59, 63, 69, 71, 72). D'autres suidés sont des cibles du VHE. Ainsi, plusieurs études ont permis l'isolement du virus chez le sanglier. Dans cette espèce, le VHE est identifié en Europe et au Japon respectivement chez les sous-espèces *Sus scrofa scrofa* (15, 30, 45) et *Sus scrofa leucomystax* (63, 64). De façon plus anecdotique, l'étude de Tanaka *et al.* en 2004 révèle la présence du virus chez les porcs domestiques miniatures d'origine asiatique et américaine utilisés pour les expériences médicales (63). Dans tous les cas observés chez les suidés, il s'agit de VHE soit de génotype 3, soit de génotype 4.

Prévalence en élevage porcin

De nombreuses études descriptives ont été conduites sur le virus de l'hépatite E chez le porc dans différents pays mais peu sont de véritables études de prévalence, c'est à dire comportant un plan d'échantillonnage permettant de garantir la représentativité des données ainsi qu'un nombre nécessaire d'observations (élevages, porcs) assurant une précision suffisante dans les estimations. L'unité d'observation est très variable selon les études : estimation de la prévalence à l'échelon des animaux (prévalence « porc » moyenne, porcs issus de différents lots ou élevages), estimation de la prévalence intra-élevage, estimation de la prévalence « élevage ». La nature de l'information collectée est aussi très diverse entre les études : séroprévalence (recherche des anticorps IgG et parfois IgM et/ou IgA par une technique sérologique), prévalence de l'ARN viral (RT-PCR) dans le sérum, les fèces (études en élevage) ou le foie (achat de foies de porcs commercialisés).

Sur le plan sérologique, toutes les études convergent vers une très large diffusion du virus dans les élevages porcins si l'on considère comme critère de positivité pour un élevage la détection d'au moins 1 porc séropositif. En utilisant ce critère, 15 élevages sur 15 prélevés sont positifs aux USA en 1997 (48), 20/22 en Nouvelle-Zélande en 2001 (19), 23/50 au Laos en 2007 (3), 10/10 au Mexique en 2005 (11), 40/41 en Espagne en 2008 (59). Une étude rétrospective portant sur 208 élevages prélevés depuis 1985 montre que cette situation d'endémie dans les élevages de porcs n'est pas un phénomène nouveau (204 élevages séropositifs sur les 208 analysés, (8)).

A l'échelon individuel (porc), à 6 mois d'âge, la séroprévalence moyenne est le plus souvent moins élevée avec une très forte variabilité selon les études : 56% de porcs séropositifs au Japon en 2005 (61), 23% en Argentine en 2006 (49), 81% au Brésil en 2005 (22), 51% au Laos en 2007 (3). Cette forte variabilité provient d'importantes différences entre les lots d'un même élevage (4 à 58% pour l'étude argentine (49), 15 à 100% pour l'étude brésilienne (22)). Les animaux reproducteurs sont aussi très fréquemment séropositifs (plus de 60% (59)).

En France métropolitaine, une enquête nationale en cours suggère une séroprévalence très élevée de plus de 90% d'élevages positifs avec des taux de prévalence sérologique des animaux au sein de chaque élevage variant de 2.5 à 80%.

Influence de l'âge

La présence du VHE chez le porc évolue selon l'âge de celui-ci (5, 46, 68). Avant 1 mois les animaux ne présentent pas d'ARN viral dans leur sérum, probablement en raison d'une protection contre l'infection précoce par l'immunité maternelle. La virémie commence à être détectable à 2 mois d'âge puis atteint un pic entre 2 et 4 mois (18, 59, 60). La prévalence de l'ARN du VHE dans le sérum décroît ensuite progressivement jusqu'à disparaître quasiment vers 5-7 mois, à l'âge où les porcs sont abattus, selon les modalités d'élevage. En ce qui concerne l'excrétion virale, la détection de l'ARN du VHE dans les selles débute vers 2 mois d'âge, la prévalence des animaux excréteurs est par la suite maximale entre 2 et 4,5 mois. Mais contrairement au sérum, la prévalence des animaux PCR positifs dans les fèces diminue certes avec l'âge mais ne semble pas s'annuler. Ainsi selon ces 3 études, 8% des porcs à l'engraissement et en âge d'être conduits à l'abattoir, c'est-à-dire entre 5 et 7 mois, à Taïwan et en Angleterre et jusqu'à 41% au Canada présentent une excrétion virale.

Dynamique d'infection intra-élevage

En conditions réelles d'élevage, la dynamique d'infection par le virus de l'hépatite E est très comparable à celle décrite pour la plupart des infections virales chez le porc : acquisition d'une immunité passive transmise par la truie *via* le colostrum (60% des porcelets), déclin progressif de ces anticorps passifs jusque 10-12 semaines d'âge et séroconversion entre 12 et 15 semaines d'âge correspondant au pic de virémie observé à 15 semaines d'âge (40% des animaux (12)). Dans cette étude, le pourcentage de porcs virémiques augmente à partir de 9 semaines d'âge jusque 15 semaines et décroît progressivement jusqu'à l'abattage. Les IgM augmentent dès 9 semaines d'âge et près de 100% des porcs suivis (n=16) sont séropositifs (IgG) à 22 semaines d'âge. Cette dynamique observée dans un élevage espagnol est aussi conforme aux observations réalisées au Japon où le pic d'excrétion fécale est observé entre 1 et 3 mois d'âge (75 à 100% des animaux) puis décroît à 5-6 mois d'âge (7% des animaux seulement) (50). La séroprévalence élevée en fin de période d'engraissement révèle une transmission efficace du virus entre les animaux d'une même bande. Ceci est confirmé par l'estimation expérimentale du ratio de reproduction de base (R0) pour le virus de l'hépatite E estimé à 8,8 révélant la possibilité théorique pour 1 porc infectieux mis au contact d'une population sensible d'infecter plus de 8 animaux au cours de sa période infectieuse. La durée de cette dernière (aptitude à infecter un porc sensible après contact) est estimée à 49 jours dans cette même étude (5).

Infection chez le porc, organes cibles

L'organe cible chez le porc est avant tout le foie et l'infection est cliniquement inapparente (38) même si des lésions d'hépatite ont pu être décrites en Espagne chez des porcs d'élevage à la faveur d'autopsies (identification de lésions histologiques) dans un contexte sanitaire difficile (maladie de l'amaigrissement du porcelet) (43).

Les études d'infections expérimentales mettent en évidence une distribution extra-hépatique du virus de l'hépatite E. Après une infection expérimentale par voie intra-veineuse, le virus est susceptible d'être retrouvé au niveau des ganglions lymphatiques mésentériques, et hépatiques, du colon, de l'intestin grêle jusque 20-27 jours post-inoculation (67). Dans cette étude, le virus a aussi été retrouvé au niveau de l'estomac, de la rate mais de manière plus fugace (14 jours post-infection) et aussi ponctuellement au niveau des reins, des amygdales, des glandes salivaires ou des poumons. Seule l'inoculation d'une souche humaine au porc a permis la détection de l'ARN viral au niveau du muscle jusque 14 jours post-infection. Une étude plus récente sur porcs inoculés par voie intra-veineuse (IV) et porcs mis en contact montre la détection de l'ARN viral par PCR dans les muscles Longissimus, Biceps femoris et Iliopsoas jusqu'à 27 jours post-inoculation chez des porcs par voie IV et jusqu'à 27 à 31 jours après le début d'excrétion fécale chez les porcs contacts. Les résultats de ces études reposent sur l'amplification de l'ARN viral par PCR qualitative. Aucune donnée n'existe sur la quantification de la charge virale au sein de ces différents organes.

Présence du VHE dans les foies de porc

La présence du VHE dans les denrées alimentaires issues du porc a été démontrée. La première étude de ce type a été menée au Japon en 2003 sur des foies de porc conditionnés vendus dans

les épiceries de l'île d'Hokkaido (70). Les analyses par RT-PCR ont indiqué que 2% des foies testés recelaient de l'ARN viral. Récemment, d'autres études sur les foies de porcs ont été réalisées aux Etats-Unis (15), en Inde (34) et aux Pays-Bas (6). Le pourcentage d'échantillons positifs était respectivement de 11, 2 et 6,5%.

En France, la recherche du virus dans les foies de porc à l'abattoir a montré une prévalence de l'ARN viral de l'ordre de 3% des foies entrant dans la chaîne alimentaire (données non publiées communiquées par les experts).

3. Eléments d'information sur les saucisses crues à base de foie de porc

La figatelle est composée de maigre de porc, gras de porc, de foie de porc (30% minimum imposé par le code des usages de la charcuterie, de la salaison et des conserves de viandes), de vin et de différents additifs dont le sel (environ 2,5%). Les différents ingrédients sont hachés puis poussés dans un menu (boyau) de porc. Les produits sont ensuite étuvés (environ 12 h00 aux alentours de 25°C). Après un repos de 48h elles peuvent être fumées (fumage à froid température < 30°C), les figatelles sont séchées pendant 4 à 6 jours (14-16°C environ). La perte de poids en fin de process est d'environ 12 à 15%. Le pH se situe aux alentours de 5 (4,8 à 5,2).

4. Réponses aux questions identifiées

a. Risque pour le consommateur

Trois populations sont particulièrement susceptibles de développer des formes graves de l'hépatite E:

- sujets présentant une hépatopathie sous-jacente avec risque d'hépatite fulminante (56)
- sujets immunodéprimés avec risque d'infection chronique et de cirrhose (30).
- les femmes enceintes (dans l'état actuel des connaissances, et bien qu'il existe des données incomplètes à ce sujet concernant les souches de génotype 3 ou 4), doivent être considérées comme des personnes potentiellement à risque de forme grave.

La matière première des figatelli et préparations apparentées est constituée de foies de porc, qui est un organe potentiellement très riche en virus. Il convient de souligner que, comme tout virus, le virus de l'hépatite E ne peut pas se multiplier dans les matrices alimentaires. Le procédé de fabrication ne comprend aucune étape susceptible d'inactiver ou d'éliminer par partition le VHE. Sur la base d'une prévalence de 3 % de foies contenant du virus, le mélange de pièces nécessaires à la fabrication d'un lot augmente considérablement le risque de contamination du produit final, même s'il peut diminuer la charge virale moyenne². L'expérience de la sécurité virale montre que le facteur « mélange » joue un rôle majeur dans les cas de transmission à partir de produits biologiques, non compensée par la dilution.

Deux Tiac survenues en 2007 et 2008 investiguées l'une par la CIRE Sud et le CNR VHE et l'autre par le CHU La Timone à Marseille sont très probablement liées à la consommation de figatelles (cf ci-dessus).

En mars 2009, l'AP-HM a testé par PCR un lot de 7 figatelles achetées dans un supermarché de Marseille dont 5 étaient testées positives en PCR avec des particules virales entières mises en évidence en microscopie électronique. Le séquençage identifiait dans ces figatelles deux souches virales (génotypes 3c et 3f). Ces résultats (soumis à publication) confortent la présence de virus infectieux dans ce produit : en effet, en l'absence de procédé d'inactivation démontré ou probable, la présence d'ARN viral doit être assimilée à la présence de virus infectieux. La charge virale, un facteur important du risque, n'est néanmoins pas connue à ce jour, et les données relatives à la fréquence des lots contaminés doivent être complétées.

² Par exemple, la fabrication d'un lot d'environ 2100 figatelli nécessite 75 foies. Sur la base de 3% de foies contaminés, la probabilité que ce lot soit contaminé (contienne au moins un foie contaminé) est de $1 - (0.97)^{75}$, soit environ 90%. La charge virale moyenne de ce lot sera 1.8 log plus basse que celle du foie initial

Conclusion de l’Afssa en réponse à la question « la consommation de saucisses crues à base de foie de porcs (telles que les figatelli, les saucisses de foie de Toulouse) porteurs du virus de l’hépatite E est-elle susceptible de présenter un risque pour la santé du consommateur ? » :

L’épidémiologie de l’infection chez le porc, le mode de préparation des saucisses de foie, les résultats des quelques prélèvements réalisés sur des échantillons commercialisés, l’existence de cas humains groupés et sporadiques ayant eu pour origine probable ou possible la consommation de figatelle, indiquent que la consommation de ce type de spécialité crue représente un risque pour la santé du consommateur. Il existe au travers la consommation de ce type de produit une situation d’exposition importante au virus, même si le nombre de cas cliniques reste faible ; l’importance relative des facteurs probables ou possibles d’expression clinique n’est pas connue (dose, mutations spécifiques associées au tropisme, facteurs de réceptivité individuels).

Compte tenu de la sévérité potentielle des symptômes, l’Afssa estime que de telles informations devraient être communiquées aux consommateurs de ces produits. De plus, les sujets particulièrement susceptibles de développer des formes gravissimes d’hépatite E sont ceux présentant une hépatopathie sous-jacente avec risque d’hépatite fulminante, les sujets immunodéprimés avec risque d’infection chronique et de cirrhose et enfin les femmes enceintes. Ces personnes devraient faire l’objet d’une information spécifiquement adaptée au risque encouru.

b. Impact du séchage

Le séchage est réalisé à froid (température inférieure à 30°C). La bibliographie ne contient pas de données spécifiques sur le devenir du VHE dans un produit séché. Cette modalité de traitement pour ce type de virus doit être considérée comme inefficace.

Conclusion de l’Afssa en réponse à la question « un séchage de ces produits est-il de nature à diminuer le risque pour la santé du consommateur ? et si oui, quel protocole de séchage doit être recommandé ? » :

L’Afssa estime que, en l’état actuel des connaissances, le séchage à froid ne peut pas constituer une technologie efficace de décontamination en cas de présence du VHE.

c. Impact de la cuisson

Le virus de l’hépatite E n’est pas cultivable en routine. La résistance aux traitements ne peut donc s’évaluer que de manière approximative soit en utilisant des données connues pour d’autres virus, soit en se basant sur des expérimentations réalisées sur l’animal.

Ainsi Emerson et al (14) suggèrent une thermo-résistance plus grande du VHA par rapport au VHE. A titre d’exemple, le virus VHA réputé comme étant parmi les plus thermo-résistants est éliminé à 100°C pendant 5 min à cœur.

Si l’on se réfère uniquement aux données concernant le VHE, les travaux de Feagins et al (16) ont montré par un bio-essai que le virus présent dans le foie pouvait être infectieux pour le porc mais que l’obtention d’une température à cœur de 71°C dans des dés de foie porc de 0,5 à 1 cm² par friture à 191°C durant 5 minutes ou une cuisson dans l’eau bouillante pendant 5 minutes inactivait les virus présents par contamination naturelle. En revanche, l’incubation à 56°C pendant 1 heure était insuffisante pour l’inactivation totale du virus de l’hépatite E. Cependant ces résultats sont difficilement interprétables car le niveau de contamination initiale n’était pas connu.

Conclusion de l'Afssa en réponse à la question « un traitement par la cuisson de ces produits est-il de nature à diminuer le risque pour la santé du consommateur ? et si oui, quel protocole de cuisson doit être recommandé ? » :

L'Afssa estime que la cuisson, si elle est effectuée à température suffisamment élevée, est un traitement dont l'efficacité sur le virus de l'hépatite E est très probable. L'Afssa considère que les données sont insuffisantes pour proposer des modalités pratiques de cuisson efficace.

Tels sont les éléments que l'Afssa est en mesure de fournir en réponse aux premières questions posées dans la saisine.

Une analyse complémentaire concernant les risques de contamination par le virus de l'hépatite E *via* la consommation de viande de porcs, de sangliers et de cerfs sera fournie ultérieurement.

La Directrice Générale

Pascale BRIAND

Principales références bibliographiques

QUELQUES ARTICLES DE SYNTHÈSE RECENTS

Meng, X. J. 2009. Hepatitis E virus: Animal reservoirs and zoonotic risk. *Vet Microbiol.*, in press

Chandra, V., S. Taneja, M. Kalia, and S. Jameel. 2008. Molecular biology and pathogenesis of hepatitis E virus. *J Biosci* **33**:451-464.

Dalton, H. R., R. Bendall, S. Ijaz, and M. Banks. 2008. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis* **8**:698-709.

Izopet, J. and N. Kamar. 2008. Hépatite E: de la transmission zoonotique du virus à l'évolution chronique de l'infection chez l'immunodéprimé. **24** :1023-1025.

Mansuy, J. M., F. Abravanel, M. Miedouge, C. Mengelle, C. Merviel, M. Dubois, N. Kamar, L. Rostaing, L. Alric, J. Moreau, J. M. Peron, and J. Izopet. 2009. Acute hepatitis E in south-west France over a 5-year period. *Journal of Clinical Virology* **44**:74-77.

Marulier Fleuriane, L'Hépatite E d'origine zoonotique, Thèse de doctorat vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, soutenue en février 2009

Mushahwar, I. K. 2008. Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention. *J Med Virol* **80**:646-658.

Pavio, N., C. Renou, G. Di Liberto, A. Boutrouille, and M. Eloit. 2008. Hepatitis E: a curious zoonosis. *Front Biosci* **13**:7172-7183.

Renou, C., X. Moreau, A. Pariente, J. F. Cadranel, E. Maringe, T. Morin, X. Causse, J. L. Payen, J. Izopet, E. Nicand, M. Bourlière, G. Penaranda, J. Hardwigsen, R. Gerolami, J. M. Péron, and N. Pavio. 2008. A national survey of acute hepatitis E in France. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* **27**:1086-1093.

REFERENCES CITEES

- Arankalle, V. A., L. P. Chobe, and M. S. Chadha.** 2006. Type-IV Indian swine HEV infects rhesus monkeys. *Journal of Viral Hepatitis* **13**:742-745.
- Banks, M., R. Bendall, S. Grierson, G. Heath, J. Mitchell, and H. Dalton.** 2004. Human and Porcine Hepatitis E Virus Strains, United Kingdom. *Emerging Infectious Diseases* **10**:953-955.
- Blacksell, S. D., K. S. A. Myint, S. Khounsy, M. Phruaravanh, M. P. Mammen Jr., N. P. J. Day, and P. N. Newton.** 2007. Prevalence of hepatitis E virus antibodies in pigs: implications for human infections in village-based subsistence pig farming in the Lao PDR. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **101**:305-307.
- Borgen, K., T. Herremans, E. Duizer, H. Vennema, S. Rutjes, A. Bosman, A. M. de Roda Husman, and M. Koopmans.** 2008. Non-travel related Hepatitis E virus genotype 3 infections in the Netherlands; A case series 2004-2006. *BMC Infectious Diseases* **8**.
- Bouwknegt, M., K. Frankena, S. A. Rutjes, G. J. Wellenberg, A. M. D. R. Husman, W. H. M. V. D. Poel, and M. C. M. D. Jong.** 2008. Estimation of hepatitis E virus transmission among pigs due to contact-exposure. *Veterinary Research* **39**.
- Bouwknegt, M., F. Lodder-Verschoor, W. H. M. Van Der Poel, S. A. Rutjes, and A. M. D. R. Husman.** 2007. Hepatitis E virus RNA in commercial porcine livers in The Netherlands. *Journal of Food Protection* **70**:2889-2895.
- Buisson, Y., P. Coursaget, R. Bercion, D. Anne, T. Debord, and R. Roue.** 1994. Hepatitis E virus infection in soldiers sent to endemic regions [24]. *Lancet* **344**:1165-1166.

8. **Casas, M., J. Pujols, R. Rosell, N. de Deus, B. Peralta, S. Pina, J. Casal, and M. Martin.** 2009. Retrospective serological study on hepatitis E infection in pigs from 1985 to 1997 in Spain. *Veterinary Microbiology* **135**:248-252.
9. **Centre national de référence pour les virus des hépatites à transmission entérique.** 2006. Virus de l'hépatite E, bilan d'activité 2006. Rapport d'activité.
10. **Clayson, E. T., B. L. Innis, K. S. A. Myint, S. Narupiti, D. W. Vaughn, S. Giri, P. Ranabhat, and M. P. Shrestha.** 1995. Detection of hepatitis E virus infections among domestic swine in the Kathmandu Valley of Nepal. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **53**:228-232.
11. **Cooper, K., F. F. Huang, L. Batista, C. D. Rayo, J. C. Bezanilla, T. E. Toth, and X. J. Meng.** 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. *Journal of Clinical Microbiology* **43**:1684-1688.
12. **de Deus, N., M. Casas, B. Peralta, M. Nofrarias, S. Pina, M. Martin, and J. Segales.** 2008. Hepatitis E virus infection dynamics and organic distribution in naturally infected pigs in a farrow-to-finish farm. *Veterinary Microbiology* **132**:19-28.
13. **Dooley, D. P.** 2005. History of U.S. military contributions to the study of viral hepatitis. *Military Medicine* **170**:71-76.
14. **Emerson, S. U., V. A. Arankalle, and R. H. Purcell.** 2005. Thermal stability of hepatitis E virus. *Journal of Infectious Diseases* **192**:930-933.
15. **Feagins, A. R., T. Opriessnig, D. K. Guenette, P. G. Halbur, and X. J. Meng.** 2007. Detection and characterization of infectious Hepatitis E virus from commercial pig livers sold in local grocery in the USA. *Journal of General Virology* **88**:912-917.
16. **Feagins, A. R., T. Opriessnig, D. K. Guenette, P. G. Halbur, and X. J. Meng.** 2008. Inactivation of infectious hepatitis E virus present in commercial pig livers sold in local grocery stores in the United States. *International Journal of Food Microbiology* **123**:32-37.
17. **Feagins, A. R., T. Opriessnig, Y. W. Huang, P. G. Halbur, and X. J. Meng.** 2008. Cross-species infection of specific-pathogen-free pigs by a genotype 4 strain of human hepatitis E virus. *Journal of Medical Virology* **80**:1379-1386.
18. **Fernandez-Barredo, S., C. Galiana, A. Garcia, S. Vega, M. T. Gomez, and M. T. Perez-Gracia.** 2006. Detection of hepatitis E virus shedding in feces of pigs at different stages of production using reverse transcription-polymerase chain reaction. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* **18**:462-465.
19. **Garkavenko, O., A. Obriadina, J. Meng, D. A. Anderson, H. J. Benard, B. A. Schroeder, Y. E. Khudyakov, H. A. Fields, and M. C. Croxson.** 2001. Detection and characterisation of swine hepatitis E virus in New Zealand. *Journal of Medical Virology* **65**:525-529.
20. **Gérolami, R., V. Moal, and P. Colson.** 2008. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *New England Journal of Medicine* **358**:859-860.
21. **Goens, S. D., and M. L. Perdue.** 2004. Hepatitis E viruses in humans and animals. *Animal health research reviews / Conference of Research Workers in Animal Diseases* **5**:145-156.
22. **Guimaraes, F. R., T. M. Saddi, C. L. Vitral, M. A. Pinto, A. M. C. Gaspar, and F. J. D. Souto.** 2005. Hepatitis E virus antibodies in swine herds of Mato Grosso State, Central Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology* **36**:223-226.
23. **Haagsma, E. B., A. P. van den Berg, R. J. Porte, C. A. Benne, H. Vennema, J. H. J. Reimerink, and M. P. G. Koopmans.** 2008. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transplantation* **14**:547-553.
24. **Hsieh, S. Y., X. J. Meng, Y. H. Wu, S. T. Liu, A. W. Tam, D. Y. Lin, and Y. F. Liaw.** 1999. Identity of a novel swine hepatitis E virus in Taiwan forming a monophyletic group with taiwan isolates of human hepatitis E virus. *Journal of Clinical Microbiology* **37**:3828-3834.
25. **Huang, F. F., G. Haqshenas, D. K. Guenette, P. G. Halbur, S. K. Schommer, F. W. Pierson, T. E. Toth, and X. J. Meng.** 2002. Detection by reverse transcription-PCR and genetic characterization of field isolates of swine hepatitis E virus from pigs in different geographic regions of the United States. *Journal of Clinical Microbiology* **40**:1326-1332.
26. **Inoue, J., M. Takahashi, K. Ito, T. Shimosegawa, and H. Okamoto.** 2006. Analysis of human and swine hepatitis E virus (HEV) isolates of genotype 3 in Japan that are only 81-83 % similar to reported HEV isolates of the same genotype over the entire genome. *Journal of General Virology* **87**:2363-2369.

27. **Jilani, N., B. C. Das, S. A. Husain, U. K. Baweja, D. Chattopadhyaya, R. K. Gupta, S. Sardana, and P. Kar.** 2007. Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* **22**:676-682.
28. **Jung, K., B. Kang, D. S. Song, and C. Chae.** 2007. Prevalence and genotyping of hepatitis E virus in swine population in Korea between 1995 and 2004: A retrospective study. *Veterinary Journal* **173**:683-687.
29. **Kamar, N., J. M. Mansuy, O. Cointault, J. Selves, F. Abravanel, M. Danjoux, P. Otal, L. Esposito, D. Durand, J. Izopet, and L. Rostaing.** 2008. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney-and kidney-pancreas- transplant recipients. *American Journal of Transplantation* **8**:1744-1748.
30. **Kamar, N., J. Selves, J. M. Mansuy, L. Ouezzani, J. M. Péron, J. Guitard, O. Cointault, L. Esposito, F. Abravanel, M. Danjoux, D. Durand, J. P. Vinel, J. Izopet, and L. Rostaing.** 2008. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *New England Journal of Medicine* **358**:811-817.
31. **Kar, P., N. Jilani, S. A. Husain, S. T. Pasha, R. Anand, A. Rai, and B. C. Das.** 2008. Does hepatitis E viral load and genotypes influence the final outcome of acute liver failure during pregnancy? *American Journal of Gastroenterology* **103**:2495-2501.
32. **Khuroo, M. S., S. Kamill, and S. Jameel.** 1995. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet* **345**:1025-1026.
33. **Krawczynski, K., R. Aggarwal, and S. Kamili.** 2000. Hepatitis E. *Infectious Disease Clinics of North America* **14**:669-687.
34. **Kulkarni, M. A., and V. A. Arankalle.** 2008. The detection and characterization of hepatitis E virus in pig livers from retail markets of India. *Journal of Medical Virology* **80**:1387-1390.
35. **Kumar, A., M. Beniwal, P. Kar, J. B. Sharma, and N. S. Murthy.** 2004. Hepatitis E in pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* **85**:240-244.
36. **Kwo, P. Y., G. G. Schlauder, H. A. Carpenter, P. J. Murphy, J. E. Rosenblatt, G. J. Dawson, E. E. Mast, K. Krawczynski, and V. Balan.** 1997. Acute hepatitis E by a new isolate acquired in the United States. *Mayo Clinic Proceedings* **72**:1133-1136.
37. **Leblanc, D., P. Ward, M. J. Gagné, E. Poitras, P. M'Aller, Y. L. Trottier, C. Simard, and A. Houde.** 2007. Presence of hepatitis E virus in a naturally infected swine herd from nursery to slaughter. *International Journal of Food Microbiology* **117**:160-166.
38. **Lee, Y. H., Y. Ha, K. K. Ahn, and C. Chae.** 2009. Localisation of swine hepatitis E virus in experimentally infected pigs. *Veterinary Journal* **179**:417-421.
39. **Legrand-Abravanel, F., J. M. Mansuy, M. Dubois, N. Kamar, J. M. Peron, L. Rostaing, and J. Izopet.** 2009. Hepatitis E virus genotype 3 diversity, France. *Emerging Infectious Diseases* **15**:110-114.
40. **Li, T. C., K. Chijiwa, N. Sera, T. Ishibashi, Y. Etoh, Y. Shinohara, Y. Kurata, M. Ishida, S. Sakamoto, N. Takeda, and T. Miyamura.** 2005. Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. *Emerging Infectious Diseases* **11**:1958-1960.
41. **Li, X., C. Zhao, T. J. Harrison, A. Song, J. Fan, J. Zhang, and Y. Wang.** 2008. Investigation of hepatitis E virus infection in swine from Hunan province, China. *Journal of Medical Virology* **80**:1391-1396.
42. **Lorenzo, F. R., B. Tsatsralt-Od, S. Ganbat, M. Takahashi, and H. Okamoto.** 2007. Analysis of the full-length genome of hepatitis E virus isolates obtained from farm pigs in Mongolia. *Journal of Medical Virology* **79**:1128-1137.
43. **Martin, M., J. Segales, F. F. Huang, D. K. Guenette, E. Mateu, N. de Deus, and X. J. Meng.** 2007. Association of hepatitis E virus (HEV) and postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) with lesions of hepatitis in pigs. *Veterinary Microbiology* **122**:16-24.
44. **Masuda, J. I., K. Yano, Y. Tamada, Y. Takii, M. Ito, K. Omagari, and S. Kohno.** 2005. Acute hepatitis E of a man who consumed wild boar meat prior to the onset of illness in Nagasaki, Japan. *Hepatology Research* **31**:178-183.
45. **Matsuda, H., K. Okada, K. Takahashi, and S. Mishiro.** 2003. Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *Journal of Infectious Diseases* **188**:944.
46. **McCreary, C., F. Martelli, S. Grierson, F. Ostanello, A. Nevel, and M. Banks.** 2008. Excretion of hepatitis E virus by pigs of different ages and its presence in slurry stores in the United Kingdom. *Veterinary Record* **163**:261-265.
47. **Meng, X. J., P. G. Halbur, M. S. Shapiro, S. Govindarajan, J. D. Bruna, I. K. Mushahwar, R. H. Purcell, and S. U. Emerson.** 1998. Genetic and experimental evidence for cross-species infection by swine hepatitis E virus. *Journal of Virology* **72**:9714-9721.

48. **Meng, X. J., R. H. Purcell, P. G. Halbur, J. R. Lehman, D. M. Webb, T. S. Tsareva, J. S. Haynes, B. J. Thacker, and S. U. Emerson.** 1997. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **94**:9860-9865.
49. **Munne, M. S., S. Vladimirov, L. Otegui, R. Castro, L. Brajterman, S. Soto, E. Guarnera, V. Molina, M. Monfollano, G. G. Schlauder, and J. E. Gonzalez.** 2006. Identification of the first strain of swine hepatitis E virus in South America and prevalence of anti-HEV antibodies in swine in Argentina. *Journal of Medical Virology* **78**:1579-1583.
50. **Nakai, I., K. Kato, A. Miyazaki, M. Yoshii, T. C. Li, N. Takeda, H. Tsunemitsu, and H. Ikeda.** 2006. Different fecal shedding patterns of two common strains of hepatitis E virus at three Japanese swine farms. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **75**:1171-1177.
51. **Ning, H., S. Yu, Y. Zhu, S. Dong, R. Yu, S. Shen, Z. Niu, and Z. Li.** 2008. Genotype 3 hepatitis E has been widespread in pig farms of Shanghai suburbs. *Veterinary Microbiology* **126**:257-263.
52. **Nishizawa, T., M. Takahashi, H. Mizuo, H. Miyajima, Y. Gotanda, and H. Okamoto.** 2003. Characterization of Japanese swine and human hepatitis E virus isolates of genotype IV with 99% identity over the entire genome. *Journal of General Virology* **84**:1245-1251.
53. **Panda, S. K., D. Thakral, and S. Rehman.** 2007. Hepatitis E virus. *Reviews in Medical Virology* **17**:151-180.
54. **Pavio, N., C. Renou, A. Boutrouille, and M. Eloit.** 2006. Hepatitis E as a zoonosis. *L'hépatite E: Une zoonose méconnue* **10**:341-351.
55. **Péron, J. M., C. Bureau, H. Poirson, J. M. Mansuy, L. Alric, J. Selves, E. Dupuis, J. Izopet, and J. P. Vinel.** 2007. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: Description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *Journal of Viral Hepatitis* **14**:298-303.
56. **Péron, J. M., C. Bureau, and H. Porson.** 2007. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: Description of 7 patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Viral Hepat (reference)*.
57. **Purcell, R. H., and S. U. Emerson.** 2008. Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease. *Journal of Hepatology* **48**:494-503.
58. **Rutjes, S. A., W. J. Lodder, M. Bouwknegt, and A. M. de Roda Husman.** 2007. Increased hepatitis E virus prevalence on Dutch pig farms from 33 to 55% by using appropriate internal quality controls for RT-PCR. *Journal of Virological Methods* **143**:112-116.
59. **Seminati, C., E. Mateu, B. Peralta, N. de Deus, and M. Martin.** 2008. Distribution of hepatitis E virus infection and its prevalence in pigs on commercial farms in Spain. *Veterinary Journal* **175**:130-132.
60. **Takahashi, M., T. Nishizawa, H. Miyajima, Y. Gotanda, T. Lita, F. Tsuda, and H. Okamoto.** 2003. Swine hepatitis E virus strains in Japan form four phylogenetic clusters comparable with those of Japanese isolates of human hepatitis E virus. *Journal of General Virology* **84**:851-862.
61. **Takahashi, M., T. Nishizawa, T. Tanaka, B. Tsatsral-Od, J. Inoue, and H. Okamoto.** 2005. Correlation between positivity for immunoglobulin A antibodies and viraemia of swine hepatitis E virus observed among farm pigs in Japan. *Journal of General Virology* **86**:1807-1813.
62. **Tamada, Y., K. Yano, H. Yatsushashi, O. Inoue, F. Mawatari, and H. Ishibashi.** 2004. Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E [1]. *Journal of Hepatology* **40**:869-870.
63. **Tanaka, H., H. Yoshino, E. Kobayashi, M. Takahashi, and H. Okamoto.** 2004. Molecular investigation of hepatitis E virus infection in domestic and miniature pigs used for medical experiments. *Xenotransplantation* **11**:503-510.
64. **Tei, S., N. Kitajima, S. Ohara, Y. Inoue, M. Miki, T. Yamatani, H. Yamabe, S. Mishiro, and Y. Kinoshita.** 2004. Consumption of uncooked deer meat as a risk factor for hepatitis E virus infection: An age- and sex-matched case-control study. *Journal of Medical Virology* **74**:67-70.
65. **Tei, S., N. Kitajima, K. Takahashi, and S. Mishiro.** 2003. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* **362**:371-373.

66. **Wichmann, O., S. Schimanski, J. Koch, M. Kohler, C. Rothe, A. Plentz, W. Jilg, and K. Stark.** 2008. Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. *Journal of Infectious Diseases* **198**:1732-1741.
67. **Williams, T. P. E., C. Kasorndorkbua, P. G. Halbur, G. Haqshenas, D. K. Guenette, T. E. Toth, and X. J. Meng.** 2001. Evidence of extrahepatic sites of replication of the hepatitis E virus in a swine model. *Journal of Clinical Microbiology* **39**:3040-3046.
68. **Wu, J. C., C. M. Chen, T. Y. Chiang, W. H. Tsai, W. J. Jeng, I. J. Sheen, C. C. Lin, and X. J. Meng.** 2002. Spread of hepatitis E virus among different-aged pigs: Two-year survey in Taiwan. *Journal of Medical Virology* **66**:488-492.
69. **Yan, Y., W. Zhang, Q. Shen, L. Cui, and X. Hua.** 2008. Prevalence of four different subgenotypes of genotype 4 hepatitis E virus among swine in the Shanghai area of China. *Acta Veterinaria Scandinavica* **50**.
70. **Yazaki, Y., H. Mizuo, M. Takahashi, T. Nishizawa, N. Sasaki, Y. Gotanda, and H. Okamoto.** 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. *Journal of General Virology* **84**:2351-2357.
71. **Yoo, D., P. Willson, Y. Pei, M. A. Hayes, A. Deckert, C. E. Dewey, R. M. Friendship, Y. Yoon, M. Gottschalk, C. Yason, and A. Giulivi.** 2001. Prevalence of hepatitis E virus antibodies in Canadian swine herds and identification of a novel variant of swine hepatitis E virus. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* **8**:1213-1219.
72. **Zheng, Y., S. Ge, J. Zhang, Q. Guo, M. H. Ng, F. Wang, N. Xia, and Q. Jiang.** 2006. Swine as a principal reservoir of hepatitis E virus that infects humans in Eastern China. *Journal of Infectious Diseases* **193**:1643-1649.

Mots clés :

Figatelles, saucisses, foie, virus de l'hépatite E, hépatite E, risques, cuisson, séchage.

Annexe : algorithme d'interprétation des profils biologiques pour l'hépatite E, 2007 (source CNR)

