

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2012

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Hélène CHAUSSADE
Née le 16 septembre 1983 à Périgueux (24)

Présentée et soutenue publiquement le 05 octobre 2012

**SÉROPRÉVALENCE DE L'HÉPATITE E EN FRANCE CHEZ
LES TRAVAILLEURS EN CONTACT AVEC LES
RÉSERVOIRS ANIMAUX**

JURY

Président du jury : Monsieur de Professeur Emmanuel Rusch
Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Louis Bernard
Membres du jury : Monsieur le Docteur Pierre Coursaget
Monsieur le Professeur François Maillot
Monsieur le Professeur Patrick Choutet

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Christian ANDRES, Recherche
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J.
BARSOTTI - A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L.
CASTELLANI - J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE -
F.- LAMISSE – J. LANSAC - J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE – M -
MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN - J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY -
J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD - Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU
- A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE - J. THOUVENOT - B.
TOUMIEUX - J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique; Médecine d'Urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale

	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LANSON Yves	Urologie
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	NIVET Hubert	Néphrologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
	TOUTAIN Annick	Génétique
	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
-----	---------------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	HUAS Dominique	Médecine Générale
	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ARBEILLE Brigitte	Biologie cellulaire
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
M	BOISSINOT Eric	Physiologie
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	CORTESE Samuele	Pédopsychiatrie

Mmes	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de
Communication		
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie
M.	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mme	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mmes	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
M.M	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mlle	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M.	ROBERT Jean	Médecine Générale
----	-------------	-------------------

CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
M	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
M.	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements,

À **monsieur le Professeur Louis Bernard**. Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse, et de m'avoir encadrée et poussée dans d'autres travaux. Merci pour la confiance que vous m'accordez en m'accueillant dans votre service pour les années à venir. Je me réjouis à l'avance de travailler à vos côtés.

À **monsieur le Professeur Emmanuel Rusch**. Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse et d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance.

À **monsieur le Professeur Patrick Choutet**. C'est à vous que je dois, il y a maintenant de nombreux mois, d'avoir commencé à travailler sur l'hépatite E. Le chemin fut parsemé d'embûches que vous m'avez aidé à surmonter. Merci pour votre enseignement lors de mon premier stage en maladies infectieuses. C'est la qualité de prise en charge des patients et la rigueur dans ce service qui m'ont donnée envie de continuer sur cette voie.

À **monsieur le Docteur Pierre Coursaget**. Un très grand merci pour votre aide pour ce travail. Ce fut un plaisir de travailler avec vous sur ce sujet et de bénéficier de vos connaissances et de votre expérience. Merci de m'avoir aidé et guidé pour analyser et présenter au mieux les résultats. Merci d'avoir relu mon travail.

À **monsieur le Professeur François Maillot**. Merci pour ta disponibilité et ton investissement dans la formation de tes internes.

À **madame le Docteur Nathalie Garcia Bonnet** et à **madame Emma Rigaud**. Vous avez cru en ce projet et l'avez porté jusqu'au bout. Merci pour votre enthousiasme et votre ténacité. Sans vous il n'aurait jamais abouti. C'est certain.

Merci à tous les **médecins des MSA participantes** pour leur implication dans ce travail. Le recrutement des sujets n'a pas toujours été simple et vous a demandé beaucoup de temps et de détermination, j'en ai bien conscience. Dans l'ordre :

Pour le Sud Champagne les Docteurs Lods Gérard et Heurtaut Patrice,

Pour les Alpes Vaucluse les Docteurs Blot, Barrière, Payen et Segura,

Pour l'Ain-Rhône les Docteurs Vaugeois, Teisseire, Abergel, Tremolet et Thomas,

Pour la Mayenne, Orne et Sarthe le Docteur Gausseres,

Pour le Nord Pas de Calais le Docteur Pomportes,

Pour la Picardie le Docteur Lienard,

Pour la Loire Atlantique et la Vendée le Docteur Absalon,
Pour la Marne, les Ardennes et la Meuse les Docteurs Thiébaud, Géroni et Dépernet,
Pour le Haute Normandie les Docteurs Moreau et André,
Pour l'Armorique les Docteurs Carozzani, Huvey et Odile,
Pour la Dordogne le Docteur Soulez,
Pour les Portes de Bretagne le Docteur Leonard,
Pour la Corse les Docteurs Oster et Allain,
Pour la Lorraine le Docteur Oudot

À tous les autres infectiologues qui m'ont formé :

Au Professeur Olivier Lortholary, merci de m'accueillir en ce moment à Necker. Votre service rayonne de votre savoir et de votre gentillesse.

À Frédéric Bastides, merci pour ton apprentissage précieux.

À Guillaume Gras, merci pour ta disponibilité et ta grande gentillesse.

À Simon Sunder, être ta co-interne a été un vrai plaisir. Je sais qu'il en sera de même pour la suite.

A mes co-internes et/ou amis :

Aux Hélène's, elles se reconnaîtront sans mal. Vous êtes ma bouffée d'oxygène tourangelle.

À Bertrand, le vrai, l'unique.

À Mary, après tout le chemin parcouru ensemble on oublierait presque les débuts en gériatrie. Surtout ne change pas, j'ai besoin de toi telle que tu es.

À Delphine, Maud, Raphaëlle et Pierre (et Anna). À tous les très bons moments passés ensemble.

À Aline, on a fait un sacré bout de chemin toutes les deux. La route n'est pas finie.

Aux Limougeauds et aux Ogiens, Fanny, Pierre, Simon et Aurélien.

Aux Périgordins chers à mon cœur, Jérémy, Cyril, Damien et encore Aline.

À ma famille,

À mes parents, votre soutien et votre confiance sont la pierre angulaire de ma vie.

À « mon copain Jérôme qui s'appelle mon frère ». La petite sœur admirative a grandi mais elle t'adore toujours autant.

À ma grande sœur, Claire. J'ai marché sur tes pas et ne regrette rien. On n'est jamais loin l'une de l'autre.

À mes grands mères, Mamée pour ta spontanéité et ta chaleur. Petite mère pour m'avoir accueillie et bichonnée à Paris, et pour ta douceur de vivre.

Séroprévalence de l'hépatite E en France chez les travailleurs en contact avec les réservoirs animaux

Résumé

Introduction

L'hépatite E est une zoonose qui se transmet de l'animal à l'homme par ingestion de viande infectée ou par contact avec le réservoir animal. La présence du virus de l'hépatite E (VHE) a été démontrée dans les denrées alimentaires issues du porc. De même, la faune sauvage, tels que les sangliers et les cerfs, représente un réservoir important du VHE. L'objectif de ce travail était d'estimer la séroprévalence de l'hépatite E dans deux professions en contact direct avec le réservoir animal, les travailleurs en milieu forestier et les éleveurs de porcs.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude transversale de séroprévalence menée chez 322 sujets du secteur tertiaire, 304 éleveurs de porcs et 231 forestiers répartis sur la France métropolitaine. Chaque participant remplissait un questionnaire afin de préciser les facteurs de risque professionnels et extra-professionnels de contact avec le VHE.

Résultats

La séroprévalence du VHE est élevée dans notre population avec présence d'un gradient Nord-Sud ($p=0.02$). Elle est de 26% chez les sujets du secteur tertiaire, 36% chez les travailleurs en milieu forestier ($p=0.038$) et 44% chez les éleveurs de porcs ($p<0.0001$). Chez les éleveurs de porcs, le risque augmente avec la durée d'exposition professionnelle. Outre la profession, les facteurs de risque identifiés de transmission du VHE sont la consommation fréquente de figatelles ($p<0.0001$) et l'âge ($p=0.006$), témoin d'une exposition cumulée dans le temps. La consommation d'eau souillée et la chasse n'ont pas été identifiées comme des facteurs de risque pour le VHE en analyse multivariée.

Conclusion

Les personnes en contact avec les porcs domestiques ou la faune sauvage ont une séroprévalence du VHE significativement plus élevée que la population générale. Ce résultat suggère que le contact étroit avec le réservoir animal est un facteur de risque de transmission du VHE. La mise en place de mesures d'hygiène est probablement nécessaire afin de limiter cette transmission.

Mots clés : Hépatite E, Porcs, Etude séro-épidémiologique, Transmission

HEV Seroprevalence in France in persons with occupational contact with susceptible animals

Abstract

Introduction

Hepatitis E is a zoonotic disease, transmitted from animal to human after ingestion of infected meat or by direct contact with the animal reservoir. Various studies have demonstrated the presence of hepatitis E virus (HEV) in food product derived from swine (liver). Similarly, wildlife such as wild boars and deer, is an important reservoir of HEV. The aim of the present study was to establish the prevalence of anti-HEV in two occupations with important contact with animals, that is forestry workers and swine farmers.

Material and methods

It was a seroprevalence cross-study from 322 subjects from service sector, 304 swine farmers and 231 forestry workers in the metropolitan France. Each subject filled out a questionnaire to investigate professional and extra-professional risk factors of HEV contact.

Results

Anti-HEV antibodies are detected in a high proportion in our study, with a North to South gradient ($p=0.02$). Seroprevalence is 26% of service sector subjects, 36% of forestry workers ($p=0.038$) and 44% of swine farmers (<0.0001). For swine farmers, seroprevalence increase with length of professional exposure. In addition to professional risk, HEV transmission increase with frequent consumption of figatelli ($p<0.001$) and age ($p=0.006$). Consumption of dirty water and hunting has not been identified as risk factor in multivariate analysis.

Conclusion

The significant higher anti-HEV detection in persons with occupational exposure to swine or wildlife suggest that contact with the animal reservoir increases the risk of HEV transmission. Hygiene measures are probably necessary to limit transmission.

Keywords: Hepatitis E, Swine , Seroepidemiologic study, Transmission

Table des matières

CONTEXTE	12
Agent infectieux, généralités.....	12
Épidémiologie	15
Modes de transmission zoonotiques.....	16
Prévalence élevée du VHE chez les travailleurs en milieu forestier et les sangliers du Nord- Est.....	17
OBJECTIFS DE L'ETUDE	19
MATERIEL ET METHODES	19
Population étudiée	19
Calcul du nombre de sujets nécessaires	20
Recueil des données	20
Analyses statistiques.....	22
Procédures éthiques.....	22
RESULTATS	23
Description de la population	23
Résultats globaux.....	25
Éleveurs de porcs.....	29
Travailleurs en milieu forestier.....	31
Séroprévalence de l'hépatite E selon les régions.....	33
Comparaison des résultats de séroprévalence entre 2003 et 2011.....	33
DISCUSSION	34
CONCLUSION	41
BIBLIOGRAPHIE	42
ANNEXES	47

CONTEXTE

Agent infectieux, généralités

Le virus de l'hépatite E (VHE) est un virus à ARN, classé depuis 2002 dans la famille des *Hepeviridae*, genre *hepevirus* dont il est actuellement le seul représentant. En 1983, Balayan *et al.* ont identifié ce virus responsable d'hépatites aiguës d'origine hydrique de type non-A non-B, après inoculation orale d'un extrait de selles de sujets présentant une hépatite non-A, non-B de type épidémique.¹ C'est en 1991 que le virus a pu être caractérisé par clonage et séquençage.² L'OMS estime qu'un tiers de la population mondiale a été infecté par ce virus.³ Il s'agit d'un virus sphérique, non enveloppé de 27 à 33 nm de diamètre. Son génome à ARN monocaténaire d'une longueur de 7,5 kb présente 3 cadres de lecture (ORF1, ORF2 et ORF3) partiellement chevauchants (cf Figure 1).^{4,5} L'ORF1 code pour une polyprotéine (p-ORF1) clivée en protéines non structurales comprenant une méthyltransférase et une ARN polymérase. L'ORF2 code pour une protéine de capsid glycosylée (p-ORF2) qui a la capacité de former des particules pseudo-virales (VLPs) lorsqu'elle est exprimée dans des cellules eucaryotes. Ces VLPs ont été utilisées pour développer des vaccins.⁶ L'ORF3 code pour une phosphoprotéine impliquée dans la réplication virale et dans l'assemblage de nucléoplasmes.⁷

La diversité génétique du VHE est importante, il existe actuellement 4 génotypes majeurs appartenant à un seul sérotype.

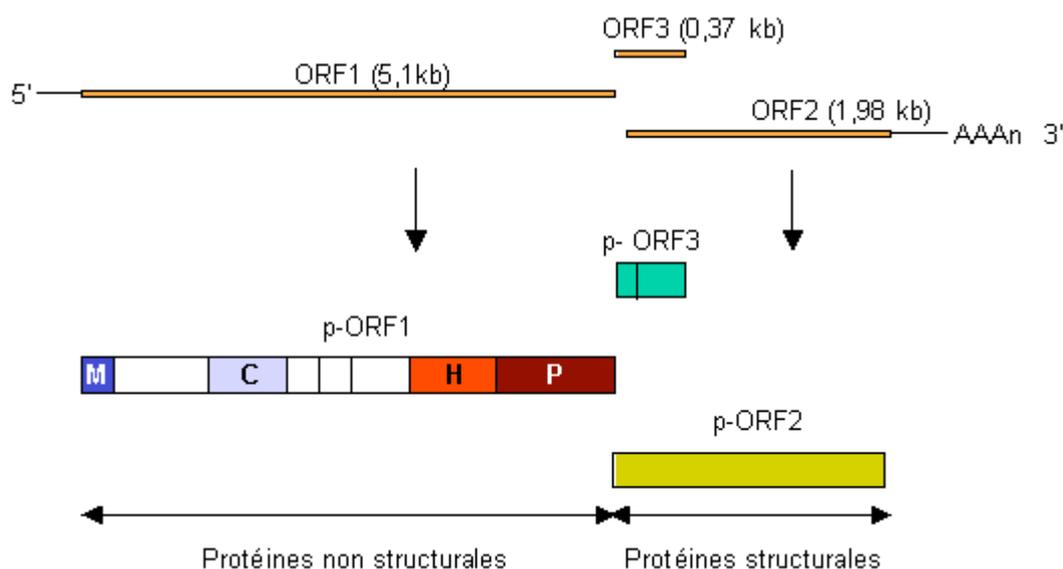


Figure 1 : Organisation génomique du VHE et représentation schématique des polyprotéines p-ORF1, p-ORF2 et p-ORF3. D'après Centre National de Référence VHA VHE. Le virus de l'hépatite E (VHE). <http://www.cnrvha-vhe.org>.

Le VHE est un virus à tropisme hépatique transmis par voie féco-orale. Dans la plupart des cas la contamination par le VHE est asymptomatique mais elle peut être responsable d'hépatites aiguës ictériques et/ou cytolytiques.⁸ Au cours des cas sporadiques, les formes symptomatiques sont observées principalement chez les adultes jeunes bien que toutes les classes d'âge soient atteintes. Après une période d'incubation de 3 à 5 semaines (40 jours environ), la phase prodromique d'une durée de 10 jours maximum est caractérisée par un syndrome pseudo-grippal (fatigue, malaise, anorexie, fièvre). A la phase d'état, l'ictère est associé à des douleurs abdominales, une hépatomégalie, voire une splénomégalie. L'évolution est le plus souvent favorable dans un délai de 3 à 5 semaines. Un tableau de cholestase est observé dans 10 % des cas.⁵ En France, parmi les 463 cas déclarés au CNR entre 2002 et 2008, 6 cas d'hépatites fulminantes étaient notifiés, dont 2 d'évolution défavorable après greffe hépatique.⁹ Les facteurs de risque identifiés d'hépatite fulminante sont une insuffisance hépatique sous-jacente¹⁰ et la grossesse.¹¹ Dans une étude menée chez 97 femmes enceintes en Inde, 43% des hépatites aiguës étaient dues à une hépatite E. Le taux de mortalité des hépatites aiguës dues au VHE atteignait 39% contre 12% toutes autres causes confondues.¹²⁻¹⁴ Le VHE peut aussi se transmettre de la mère à l'enfant et être responsable de prématurité, d'hépatites à la naissance et d'une surmortalité néonatale.¹⁵

Après la phase aiguë, la guérison sans séquelles est la règle. Il existe cependant un risque de passage à la chronicité, défini par la persistance de l'ARN viral dans le sang ou les selles pendant plus de 6 mois. Ce risque a été identifié en cas d'infection par le génotype 3, uniquement chez les sujets immunodéprimés en raison d'une greffe d'organe,¹⁶ d'une hémopathie maligne,^{17,18} ou d'une séropositivité pour le VIH.¹⁹ Le risque d'hépatite chronique est corrélé au degré d'immunosuppression et atteint 60% en cas de transplantation d'organe. La réalisation de biopsies répétées chez ces patients montre une progression vers la fibrose hépatique et dans 10% des cas vers la cirrhose.^{20,21}

L'hépatite E est rarement responsable de symptômes extra hépatiques. Des cas d'atteintes neurologiques ont été décrits. Parmi 126 patients suivis pour une hépatite E de génotype 3 dans 2 hôpitaux en France et en Angleterre, 7 (soit 5,5%) développaient des signes neurologiques dont 3 polyradiculonévrites, un syndrome de Guillain Barré, une encéphalite, une ataxie proximale et une névrite du plexus brachial. Dans 3 cas ces symptômes neurologiques se développaient au cours d'une hépatite aiguë et dans 4 cas au cours d'une hépatite chronique. L'ARN viral était détecté dans le LCR pour les 4 patients ayant une hépatite chronique. Enfin, des cas de pancréatites, d'hémolyse, de thrombopénie ou d'atteintes auto-immunes (glomérulonéphrite membranoproliférative) ont été rapportés.²²

En cas d'hépatite aiguë le traitement est symptomatique. La ribavirine a été proposée avec succès dans un cas d'hépatite fulminante de génotype 3.²³ En cas d'hépatite chronique, les

traitements proposés peuvent être la ribavirine et l'interféron α en monothérapie ou en association. Chez les patients transplantés, la baisse des traitements immunosuppresseurs si elle est possible peut permettre la clearance virale dans 30% des cas. La ribavirine est proposée dans un second temps.²⁴

Le diagnostic biologique de l'hépatite E se fait par la détection de l'ARN viral ou par méthode sérologique (cf Figure 2). La virémie est transitoire, précédant de quelques jours le début de la phase clinique et persiste jusqu'à 2 à 3 semaines après le début de la symptomatologie. L'excrétion du virus dans les selles précède de 4 à 8 jours la phase ictérique et persiste pendant les 3 à 4 semaines suivantes avec une durée maximum de 50 jours. Les anticorps anti-VHE de type IgG et IgM sont détectables dès le début de la symptomatologie avec pour les IgM un taux maximum au bout d'un mois qui disparaît après 6 à 12 mois.

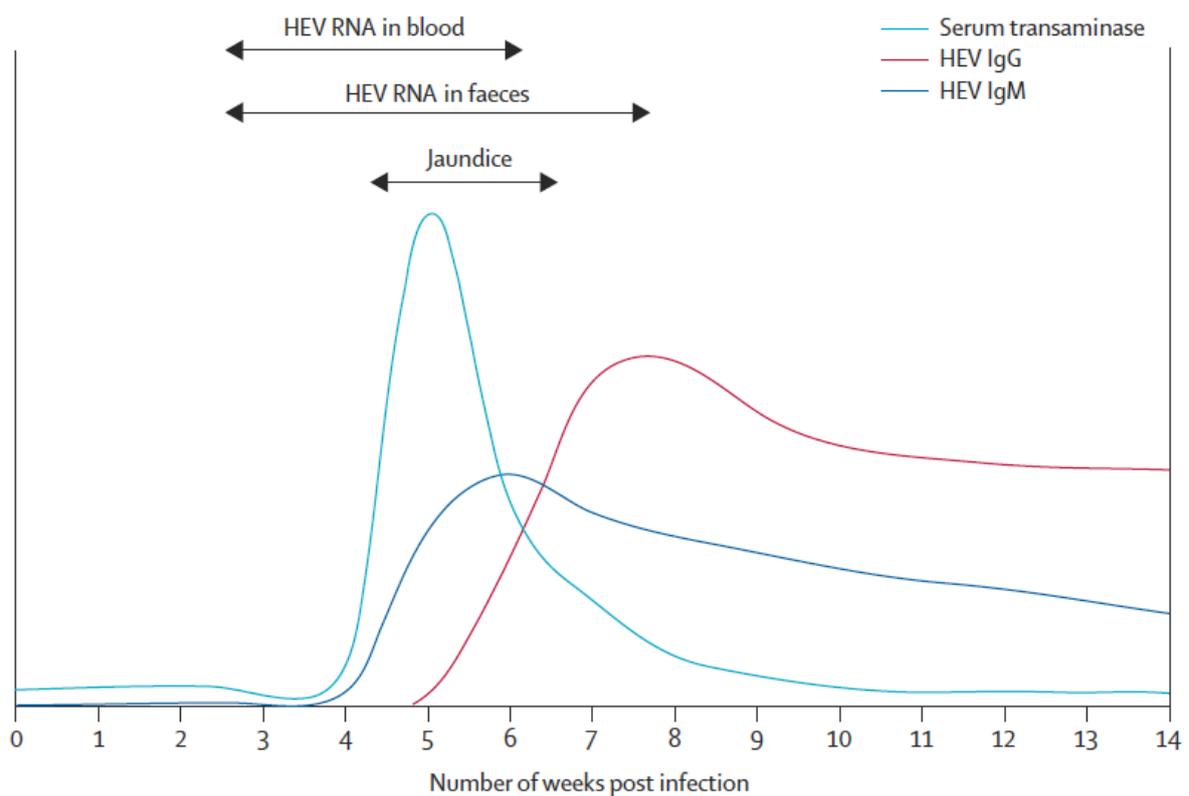


Figure 2 : Représentation schématique de l'évolution des marqueurs biologiques lors d'une hépatite E. D'après Dalton HR et al.²⁵

Épidémiologie

Le VHE est un virus endémo-épidémique dans les pays en voie de développement.¹² Il est responsable de 50 % des cas d'hépatites aiguës en Inde, près du quart des cas en Afrique et environ 15% au Moyen Orient.²⁶ La première épidémie d'hépatite due à un virus non-A non-B touchant plus de 29000 sujets a été décrite rétrospectivement à New Delhi en 1955-1956.²⁷ De nombreuses épidémies ont ensuite été décrites notamment en Chine,²⁸ Somalie²⁹ et Ouganda.³⁰ C'est la consommation d'eau souillée qui est responsable de larges épidémies³¹ dans ces pays où l'hygiène et l'accès à l'eau potable font défaut. Ce sont les génotypes 1 et 2 de VHE qui sont présents dans ces pays, le génotype 1 principalement en Asie et le génotype 2 au Mexique et en Afrique (cf Figure 3).^{30,32}

Dans les pays industrialisés, le profil épidémiologique de l'hépatite E est différent. C'est seulement depuis le milieu des années 1990 que des cas sporadiques autochtones ont été diagnostiqués chez des patients en dehors de tout séjour en zone d'endémie,³³ suggérant des modes de transmission autres que la voie hydrique. L'analyse par séquençage des virus responsables des cas autochtones a montré qu'il s'agissait de génotypes différents de ceux présents en zone tropicale ou subtropicale.^{34,35} Les virus de génotype 3 sont principalement retrouvés en Amérique du Nord et Europe et ceux de génotype 4 en Asie (Japon) (cf Figure 3).³⁶ En France, il s'agit principalement des génotypes 3f (73.8%), 3c (13.4%) et 3e (4.7%).³⁷ L'estimation de la séroprévalence du VHE est difficile du fait du manque de spécificité et de sensibilité des tests disponibles. Les premières études épidémiologiques dans les pays industrialisés trouvaient des chiffres inférieurs à 5%^{38,39} alors que la dernière étude publiée en France utilisant un test plus sensible estime la séroprévalence à 52% chez des donneurs de sang en région Midi-Pyrénées.⁴⁰

Dans le même temps, de nombreuses espèces animales domestiques et sauvages (porcs, sangliers, cerfs, lapins, mangoustes) ont été identifiées comme réservoir du VHE.³³ L'étude phylogénétique des virus porcins et humains aux Etats Unis a montré une identité nucléotidique de 92 à 97% selon les régions du génome.^{1,41}

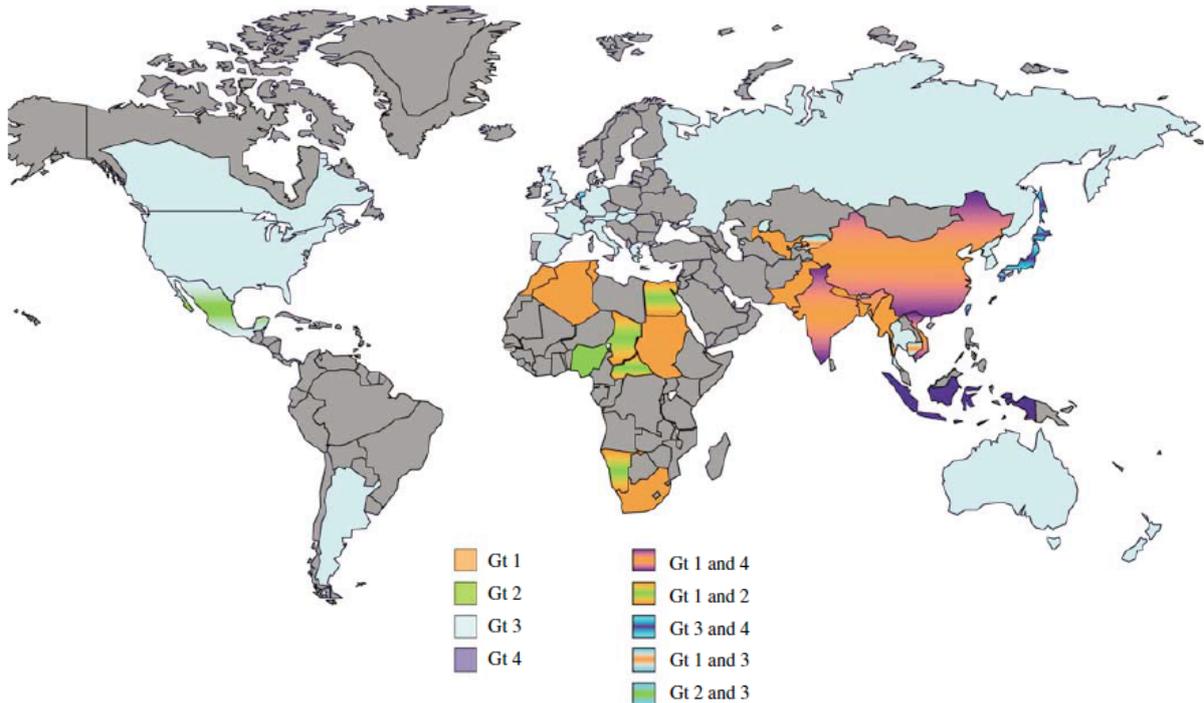


Figure 3 : Distribution mondiale des cas d'hépatite E en fonction de leur génotype. D'après Pelosi E et al.⁴²

Modes de transmission zoonotiques

La description de premiers cas d'hépatite E après consommation de viande crue ou insuffisamment cuite a permis de suspecter la transmission de l'animal à l'homme par voie alimentaire. Cette transmission a été mise en évidence au Japon en 2003 lors d'une épidémie familiale après consommation de viande de cerf insuffisamment cuite. Le virus issu des cas et d'un échantillon de viande présentait une identité nucléotidique complète, il s'agissait bien de la même souche.³⁶ Actuellement, de nombreuses études phylogénétiques confirment cette transmission en montrant que les souches de génotypes 3 et 4 humaines sont très proches des souches animales (cf Annexe 1).^{43,44}

En France, des cas sporadiques familiaux secondaires à la consommation de viande crue ou insuffisamment cuite comme les figatelles (saucisse fraîche de foie de porc) ont été identifiés.^{45,46} Outre la voie alimentaire, des cas de transmissions post transfusionnelles ont été décrits chez des hémodialysés au Japon, avec notamment identification du même virus de génotype 3 chez un patient et dans la poche de sang ayant servi à la transfusion.^{47,48} De rares cas après contact direct avec du sang de porc ont été décrits. Il s'agit d'un accident d'exposition au

sang d'un chirurgien avec un porc au cours d'entraînement,⁴⁹ ou d'un contact étroit entre un animal de compagnie (cochon nain) et son propriétaire.⁵⁰

L'importance du réservoir animal a été évaluée. Une étude menée par Rose N *et al.* dans 186 élevages de porcs en France évalue la séroprévalence du VHE à 31% avec présence du virus dans le foie de 4% des porcs.⁵¹ La séroprévalence du VHE a été estimée à 12% des sangliers en Hollande et 14% en France.⁵² L'existence d'un réservoir animal important, le caractère asymptomatique de l'infection chez l'animal et la possibilité de transmission du virus de l'animal à l'homme suggèrent qu'il existe probablement un risque plus grand de transmission du VHE lors de contacts étroits avec les porcs.

Prévalence élevée du VHE chez les travailleurs en milieu forestier et les sangliers du Nord-Est

Afin d'estimer le risque de transmission du VHE à l'homme lors du contact direct avec les animaux porteurs du virus, une première étude a été menée en France, en collaboration entre la Mutualité Sociale Agricole (MSA) et le l'UMR INRA-Université de Tours 1282. Cette étude à laquelle nous avons participé a été le point de départ de ce travail de thèse. Elle a consisté à déterminer la séroprévalence de l'hépatite E chez les travailleurs en milieu forestier, profession en contact avec la faune sauvage (cf Annexe 2).⁵³

Des échantillons de sérums ont été collectés en 2002 et 2003 chez 671 travailleurs en milieu forestier d'Alsace, Lorraine, Franche-Comté, Champagne-Ardenne et Bourgogne. Ces travailleurs étaient soit exposés à la faune sauvage pour les bûcherons (n=358), sylviculteurs (n=105), gardes-pêche ou gardes-chasse (n=130), soit non exposés à la faune sauvage (n=78). En 2011, des sérums de sujets non exposés de la même région (n=57) étaient inclus dans l'étude. Les sérologies ont été réalisées avec un test ELISA sandwich récemment commercialisé (HEV ELISA 4.0V, MP Biomedicals SAS, Illkirch, France) utilisant une protéine de capsid HEV ORF2 recombinante (ORF 394-606).⁵⁴ Ce test (N°1) a été choisi après comparaison avec 2 autres tests ELISA sur les sérums de 297 forestiers. Les deux autres tests étaient un test maison (N°2) basé sur l'utilisation de VLPs du virus HEV et un test commercial (HEV IgG test, Dia.Pro Diagnostic Biprobes, Milano, Italy) (N°3) basé sur les protéines de recombinaison ORF2 et ORF3. Les résultats étaient concordants entre les 3 tests dans 68.7% des cas. Les tests N°1 et N°2 identifiaient 53 sujets positifs supplémentaires et le test N°1 encore 27 sujets positifs supplémentaires. Une concordance entre les tests N°1 et N°2 était présente dans 87.5% des cas (Kappa=0,70). Afin de valider la spécificité du test N°1, 92 sérums d'enfants italiens entre 1 et 10 ans ont été testés (sachant que la prévalence à cet âge doit être très basse du fait de la faible exposition au risque). Aucun des enfants n'était positif avec les tests N°1 et N°2 contre 7% avec

le test N°3. Du fait de sa bonne sensibilité et spécificité (absence de faux positifs dans une population pédiatrique), le test N°1 a été retenu pour l'étude.

Des anticorps anti-VHE ont été détectés par le test N°1 chez 31.2% des travailleurs en milieu forestier exposés à la faune sauvage (n=593) avec une augmentation nette de la prévalence avec l'âge (de 15.7% entre 15 et 34 ans à 46.2% chez les plus de 55 ans). Dans le groupe non exposé (n=135), la séroprévalence était de 19.2% (de 4.5% chez les 15-34 ans à 39.1% au delà de 55 ans). Parmi les forestiers, les bûcherons avaient une séroprévalence élevée (37.2%), supérieure à celle des sylviculteurs (24.8%) et des gardes-chasse et pêche (20%). En analyse multivariée, la profession des bûcherons (OR=2.24, p=0,003) et la résidence dans les départements d'Alsace et Lorraine (respectivement OR=2.66, p=0.0001 et OR=1.96, p=0.019) étaient associées à un risque plus élevé d'hépatite E. Le port de protections (gants, bottes) chez les forestiers n'était pas associé à une réduction du risque d'hépatite E en analyse multivariée.

Cette séroprévalence élevée chez les forestiers est en faveur d'une transmission du VHE de l'animal à l'homme par contact indirect dans l'environnement forestier, peut-être via le port à la bouche de mains souillées par les fèces d'animaux réservoirs ou via des lésions cutanées au niveau des mains. Plusieurs hypothèses peuvent être proposées pour expliquer l'élévation particulière du risque dans cette catégorie professionnelle : un contact plus étroit avec la faune sauvage et son environnement, ou une activité de chasse plus importante, en particulier en Alsace, avec pratique fréquente d'éviscération à mains nues du gibier.

En parallèle des sérologies humaines, des anticorps anti-VHE ont été recherchés chez 421 sangliers à l'aide du test N°1. Ils ont été détectés chez 14% des sangliers. Cette séroprévalence variait selon les régions, allant de 7.3% dans le Nord de la France à 9% dans la partie centrale de la France et 22.6% dans le Sud-Ouest.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Afin de poursuivre et d'étendre le travail débuté chez les forestiers du Nord-Est, une nouvelle étude a été réalisée en 2011-2012. L'objectif principal de cette étude était d'estimer la séroprévalence de l'hépatite E dans deux professions travaillant dans l'environnement de la faune sauvage ou domestique ou à son contact direct : les travailleurs en milieu forestier et les éleveurs de porcs.

Les objectifs secondaires étaient

- (i) de confirmer les résultats de la première étude suggérant que les travailleurs en milieu forestier sont à risque élevé d'infection HEV ;
- (ii) de rechercher les facteurs de risque de transmission de l'hépatite E ;
- (iii) de démontrer s'il existe vraiment une plus forte fréquence des infections HEV dans le Sud de la France.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude transversale de séroprévalence réalisée en milieu professionnel en France métropolitaine.

Population étudiée

L'étude a été menée dans trois groupes de population répartis selon leur niveau d'exposition professionnelle au réservoir animal. Il s'agissait d'éleveurs de porcs (exposition par contact direct avec le porc domestique), de travailleurs en milieu forestier (exposition par contact direct et/ou indirect avec la faune sauvage) et de travailleurs du secteur tertiaire (absence de contact avec les animaux).

Les travailleurs étaient répartis en 2 zones géographiques : Nord (Bretagne, Loire-Atlantique, Haute-Normandie, Nord-Pas-de-Calais, Picardie, Lorraine, Champagne-Ardenne) et Sud (Aquitaine, Lot et Garonne, Rhône-Alpes, Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse).

Ont été exclus de l'étude : les sujets nés hors France métropolitaine (pour avoir un échantillon représentatif de la population française et limiter les cas d'hépatite d'importation), les sujets de moins de 18 ans et ceux ne signant pas le consentement éclairé ou participant déjà à une autre recherche.

Calcul du nombre de sujets nécessaires

Avant le début de notre travail, 2 études ont estimé la séroprévalence de l'hépatite E chez des donneurs de sang en France. Elle était de 3.2% en Ile de France et Pays de la Loire⁵⁵ contre 16.6% dans le Sud-Ouest.³⁹ En estimant une prévalence dans la population témoin de 5%, le nombre de sujets nécessaires afin de mettre en évidence une hausse de risque multipliée par 2 dans les populations exposées (avec un risque α de 5% et une puissance $1-\beta$ de 80%) était de 195 dans chaque groupe. Un objectif de 250 sujets par groupe de travailleurs a été fixé.

Recueil des données

Les données ont été recueillies entre septembre 2011 et mars 2012.

Afin d'avoir une répartition large et homogène des sujets sur la France métropolitaine, le recueil des données a été réalisé dans 6 zones géographiques (cf Figure 4 et Tableau 1) :

- Nord-Ouest : Armorique, Porte de Bretagne, Loire-Atlantique, Vendée, Mayenne-Orne-Sarthe
- Nord : Nord-Pas de Calais, Picardie, Haute-Normandie
- Nord-Est : Lorraine, Champagne-Ardenne
- Sud-Ouest : Dordogne, Lot et Garonne
- Sud-Est : Alpes-Vaucluse, Ain-Rhône
- Corse

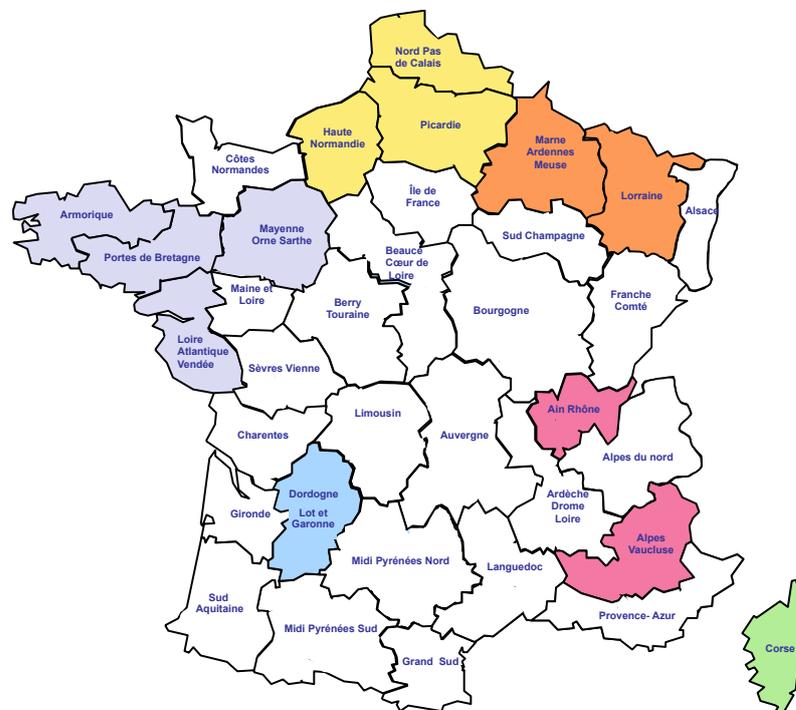


Figure 4 : MSA participantes au recrutement des travailleurs, réparties selon 6 zones géographiques.

Dans chacune de ces zones, 150 travailleurs (50 pour chaque groupe d'exposition) ont été recrutés parmi des affiliés au régime de protection sociale agricole de la Mutualité Sociale Agricole (MSA). En Corse, l'effectif a été divisé par 2 en raison des difficultés rencontrées pour le recrutement des participants.

Chaque travailleur a été convoqué par les équipes SST "Santé sécurité au Travail" de la MSA. Après avoir reçu une information sur les objectifs et le déroulement de l'enquête, il a signé un consentement éclairé. Aidé par un investigateur local, il a rempli le questionnaire avant d'avoir une prise de sang (prélèvement sanguin de 5ml).

Une sérologie anti-VHE par le test N°1 ELISA sandwich a été réalisée chez tous les sujets de l'étude. En parallèle, chaque participant a rempli un questionnaire permettant d'évaluer les facteurs de risque d'exposition au virus. Ce questionnaire a permis de renseigner : l'âge, le sexe, le département de naissance et de travail, la profession, le mode de vie (type d'habitation, nombre de sujets vivant sous le même toit, gestion des eaux usées), l'importance du contact avec les animaux lors des activités professionnelles des éleveurs de porcs (type d'élevage, activités réalisées et leur fréquence, port de protections) ou des travailleurs en milieu forestier (contact direct avec les animaux ou indirect via leurs excréments, port de protections), les activités de chasse, les habitudes alimentaires, les voyages en zone d'endémie (cf Annexe 3). Questionnaires et sérums ont été anonymisés avant d'être envoyés : dans le service de médecine interne et maladies infectieuses du CHU de Tours pour les questionnaires, au laboratoire « Virologie et Immunologie Moléculaires » de la Faculté de Pharmacie de Tours (Equipe VIRIM, UMR INRA-Université de Tours N° 1282) pour les sérums.

	Nord			Sud		Corse	Total
	Nord-Ouest	Nord	Nord-Est	Sud-Ouest	Sud-Est		
Tertiaire	58	57	59	57	58	33	322
Éleveurs de porcs	75	44	57	45	65	19	306
Forestiers	57	23	39	51	32	33	231

Tableau 1 : Nombre de sujets recrutés dans chacune des 6 zones géographiques, pour chaque groupe d'exposition professionnelle.

Analyses statistiques

Nous avons fait une estimation ponctuelle de la séroprévalence du VHE pour chaque profession étudiée. La recherche des facteurs de risque d'hépatite E par calcul des odds ratio (OR) et de leurs intervalles de confiance à 95% a été réalisée à l'aide d'une régression logistique en analyse univariée et multivariée. Une valeur $p < 0.05$ a été considérée comme significative. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS 9.2.

Procédures éthiques

Cette étude a été menée après obtention des autorisations de l'AFSSAPS, du Comité de protection des personnes (CPP Ouest I), du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) et de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

RESULTATS

Description de la population

Des sérologies VHE ont été réalisées chez 859 sujets comprenant 322 sujets du secteur tertiaire, 306 éleveurs de porcs et 231 forestiers (cf Tableau 2). Parmi ces sujets, 468 se trouvaient dans le Nord de la France, contre 391 dans le Sud.

Les sujets du secteur tertiaire étaient composés exclusivement de sujets non exposés à la faune domestique ou sauvage. Il s'agissait principalement de secrétaires, médecins du travail, travailleurs sociaux. Dans la région Nord, et plus précisément dans l'Aisne, 29 sujets ont été recrutés parmi des céréaliers ou agriculteurs n'étant pas en contact avec la faune sauvage.

Les éleveurs de porcs réalisaient des tâches différentes selon les élevages. 58% travaillaient en maternité, 56% s'occupaient des truies gestantes, 59% travaillaient dans le post-sevrage (âge moyen des porcelets : 75 à 78 jours), 79% dans l'engraissement (âge moyen des porcs : 75 à 184 jours) et 46% en quarantaine (âge des porcs supérieurs à 188 jours). Enfin, 75% participaient au nettoyage des bâtiments et 74% à l'épandage du lisier. La plupart des travailleurs étaient polyvalents et occupaient plusieurs postes : dans 32.4% des cas ils occupaient de façon régulière tous ces postes.

Les forestiers comprenaient des sujets ayant une activité de «gestion forestière ou de la faune sauvage» à savoir les gardes-chasse (17 sujets), les gardes forestiers (25), les techniciens d'environnement (52) ou les agents de développement (4). La gestion forestière correspond à une activité plutôt observationnelle, les travailleurs ne sont pas présents en permanence en milieu forestier mais ils peuvent être en contact direct avec les animaux. Les autres sujets avaient une activité uniquement de «travaux forestiers» et regroupaient les bûcherons (30 sujets), les sylviculteurs (40) ou d'autres travailleurs forestiers (57). En cas de réalisation de travaux forestiers, les sujets sont présents en permanence en milieu forestier et n'ont habituellement pas de contact avec les animaux. Les bûcherons ont un contact au niveau des mains avec les arbres et les sylviculteurs sont en contact avec l'environnement au niveau du sol et potentiellement de la terre souillée par les animaux.

Les 3 groupes d'expositions professionnelles n'étaient pas identiques concernant les facteurs de risque d'exposition au VHE extra-professionnels étudiés via le questionnaire. Les modes de vie tels que le type d'habitation (appartement, maison ou ferme), la gestion des eaux usées, les habitudes alimentaires, la pratique de la chasse ou les voyages à l'étranger étaient différents entre les 3 professions. Par exemple les éleveurs de porcs utilisaient plus souvent de l'eau à partir de puits ou forages et les forestiers étaient plus souvent chasseurs et âgés de moins de 39 ans (35% de moins de 39 ans contre 19% dans la population du secteur tertiaire).

	Secteur tertiaire n=322 (%)	Éleveurs de porcs n=306 (%)	Forestiers n=231 (%)
Sexe : Hommes	110 (34)	241 (79)	222 (96)
Classes d'âge (années)			
< 39	60 (19)	82 (27)	80 (35)
[39 - 47]	83 (26)	88 (29)	50 (22)
[48 - 54]	99 (44)	73 (24)	51 (22)
> 54	80 (25)	63 (21)	50 (22)
Région : Sud	148 (46)	130 (42)	113 (49)
Habitat : Ferme	8 (2)	85 (28)	13 (6)
Membres du foyer : ≥3	171 (53)	186 (61)	121 (52)
Gestion des eaux usées			
Fosse septique	74 (23)	150 (49)	96 (42)
Réseau privé	15 (5)	59 (19)	13 (6)
Alimentation			
Bœuf : Parfois / Souvent	61 (19) / 253 (80)	49 (16) / 253 (84)	41 (18) / 190 (82)
Porc	76 (24) / 238 (75)	14 (5) / 286 (95)	41 (18) / 185 (80)
Petit gibier	147 (46) / 6 (2)	157 (53) / 21 (7)	147 (65) / 16 (7)
Grand gibier	166 (52) / 11 (3)	159 (54) / 18 (6)	158 (70) / 32 (14)
Figatelles	101 (32) / 18 (6)	53 (18) / 40 (13)	80 (35) / 27 (12)
Foie de porc	94 (30) / 6 (2)	104 (35) / 57 (19)	80 (35) / 19 (8)
Volaille	22 (7) / 291 (92)	35 (12) / 264 (88)	23 (10) / 206 (90)
Fruits de mer	193 (61) / 98 (31)	177 (59) / 80 (27)	145 (63) / 74 (32)
Activité de chasse	15 (5)	49 (16)	101 (44)
Voyages : Parfois / Souvent	163 (51) / 27 (8)	108 (35) / 10 (3)	76 (33) / 12 (5)

Tableau 2 : Caractéristiques des sujets concernant les facteurs de risque d'exposition au VHE, dans chaque groupe d'exposition professionnelle.

Résultats globaux

En analyse univariée, la séroprévalence de l'hépatite E était significativement plus élevée chez les éleveurs de porcs (44%, $p < 0.001$) et les forestiers (36%, $p = 0.01$) en comparaison à la population non exposée professionnellement (26%) (cf Tableau 3a). Elle augmentait significativement avec l'âge : elle était de 29% pour les moins de 39 ans, 35% entre 39 et 47 ans ($p = 0.17$), 38% entre 48 et 54 ans ($p = 0.04$) et 39% pour les plus de 54 ans ($p = 0.02$) (cf Figure 5). Elle était plus importante dans le Sud (41%, $p = 0.002$) que dans le Nord (31%), et chez les chasseurs (42%, $p = 0.03$) que les non chasseurs (33%, $p = 0.03$). Chez les chasseurs, elle ne variait pas selon le type d'activité au cours de la chasse. Elle était de 43% ($p = 0.97$) chez ceux pratiquant l'éviscération ou le dépeçage des animaux morts et de 41% ($p = 0.64$) chez les chasseurs de grand gibier (41% chez les chasseurs de sanglier et 35% chez les chasseurs de cerf). La séroprévalence du VHE ne variait pas en fonction du type d'habitation, de la gestion des eaux usées, du nombre de membres dans la famille ou de la réalisation de voyages hors d'Europe. Concernant les habitudes alimentaires, la consommation fréquente de figatelles (saucisses fraîches de foie de porc), de foie de porc et de grand gibier était associée à une séroprévalence plus élevée d'hépatite E (respectivement 66%, $p < 0.0001$, 49%, $p = 0.002$ et 46% $p = 0.048$ contre 31%, 29% et 33% en l'absence de consommation) (cf Tableau 3b).

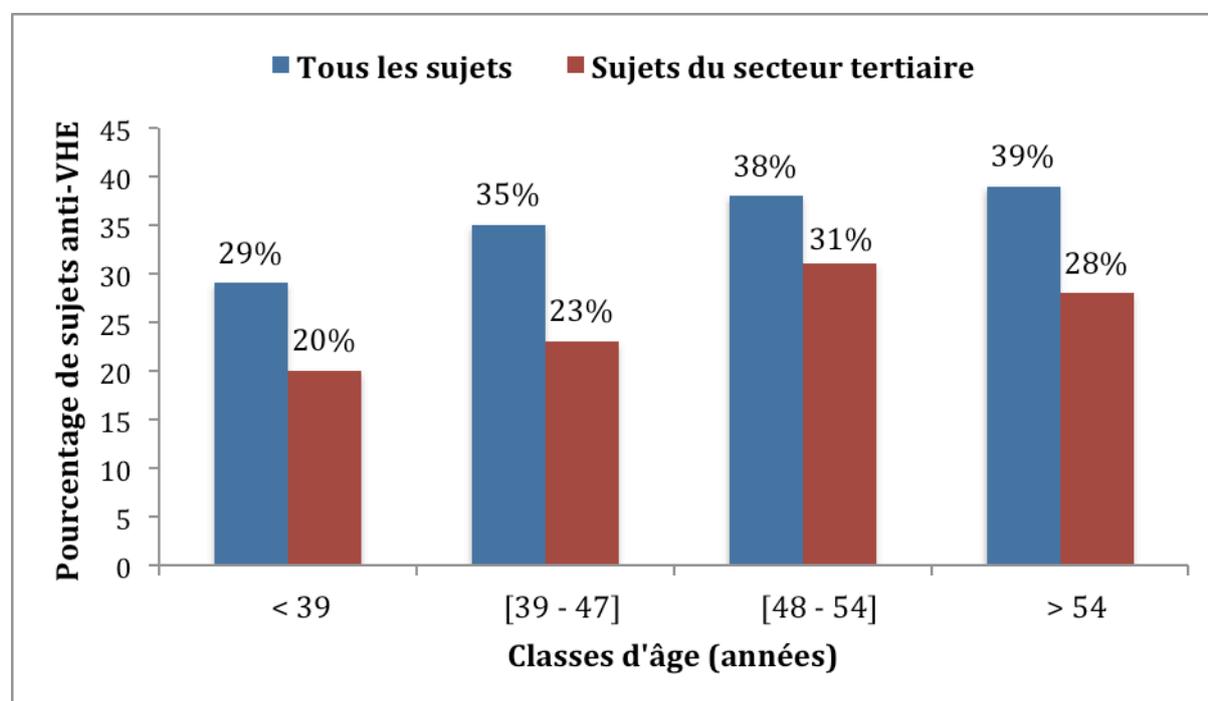


Figure 5 : Pourcentage de sujets ayant des anticorps anti-VHE pour chaque classe d'âge. En bleu, pour tous les secteurs confondus ; en rouge, pour les sujets du secteur tertiaire.

En analyse multivariée, les résultats étaient ajustés sur l'exposition professionnelle, la région (Nord ou Sud), la classe d'âge, la pratique de la chasse et la consommation de figatelles, de grand gibier ou de foie de porc (cf Tableaux 3a et 3b).

Les forestiers et surtout les éleveurs de porcs avaient un risque d'exposition au VHE plus important que les sujets travaillant dans le secteur tertiaire, les OR ajustés (ORa) étaient respectivement de 1.58 ($p=0.038$) et 2.51 ($p < 0.0001$). La séroprévalence du VHE était 1.47 fois plus élevée chez les sujets vivant dans le Sud de la France ($p=0.02$) et 4.48 fois plus élevée chez ceux consommant souvent des figatelles ($p < 0.0001$). L'âge, témoin d'une exposition cumulée dans le temps, apparaissait aussi comme un facteur de risque d'infection par le VHE.

Par contre, la pratique de la chasse ($p=0.94$) et la consommation fréquente de grand gibier ($p=0.26$) ou de foie de porc ($p=0.56$) n'étaient pas significativement associées à une séroprévalence élevée du VHE.

	Nb de sujets	Nb de positifs (%)	Univarié		Multivarié	
			OR	P	ORa*	Pa
Profession						
Tertiaire	322	84 (26)	1	-	1	-
Éleveurs de porc	306	134 (44)	2.2	<0.0001	2.51	<0.0001
Forestiers	231	84 (36)	1.6	0.009	1.58	0.038
Age (années)						
< 39	222	64 (29)	1	-	1	-
[39 - 47]	221	77 (35)	1.32	0.17	1.56	0.048
[48 - 54]	223	85 (38)	1.52	0.04	2.04	0.001
> 54	193	76 (39)	1.60	0.02	1.89	0.006
Régions						
Nord	468	143 (31)	1	-	1	-
Sud	391	159 (41)	1.6	0.002	1.47	0.02
Habitat						
Appartement/Maison	753	265 (35)	1	-		
Ferme	106	37 (35)	0.99	0.95		
Membres du foyer						
≤2 personnes	381	137 (36)	1	-		
≥3 personnes	478	165 (35)	0.94	0.66		
Gestion des eaux usées						
Tout à l'égout	465	163 (35)	1	-		
Fosse septique	394	139 (35)	1.01	0.96		
Distribution d'eau						
Réseau collectif	772	267 (35)	1			
Eaux privées	87	35 (40)	1.27	0.30		
Chasse						
Non	694	232 (33)	1	-	1	-
Oui	165	70 (42)	1.47	0.03	1.02	0.94
Voyages hors d'Europe						
Jamais	461	167 (36)	1	-		
Parfois	347	118 (34)	0.91	0.51		
Souvent	49	17 (35)	0.94	0.83		

* ORa : Odds ratio ajustés

Tableau 3a : Séroprévalence du VHE dans chaque groupe d'exposition professionnelle ou non professionnelle. Calcul des odds ratio en analyse univariée (OR) et des odds ratio ajustés (ORa*) sur l'exposition professionnelle, l'âge, la région, la pratique de la chasse, la consommation de figatelles, de grand gibier et de foie de porc.

Habitudes			Univarié		Multivarié	
Alimentaires	Nb de sujets	Nb de positifs (%)	OR	P	ORa*	Pa
Porc						
Jamais	9	5 (56)	1	-		
Parfois	131	45 (34)	0.42	0.21		
Souvent	248	248 (35)	0.43	0.21		
Petit gibier						
Jamais	345	117 (34)	1	-		
Parfois	451	158 (35)	1.05	0.74		
Souvent	43	20 (47)	1.70	0.11		
Grand gibier						
Jamais	295	96 (33)	1	-	1	-
Parfois	483	170 (35)	1.13	0.45	1.03	0.85
Souvent	61	28(46)	1.76	0.048	1.48	0.26
Figatelles						
Jamais	524	152 (29)	1	-	1	-
Parfois	234	89 (38)	1.50	0.01	1.74	0.003
Souvent	85	56 (66)	4.73	<0.0001	4.48	<0.0001
Foie de porc						
Jamais	476	148 (31)	1	-	1	
Parfois	278	102 (37)	1.28	0.12	0.88	0.48
Souvent	82	40 (49)	2.11	0.002	0.84	0.56
Volaille						
Jamais	7	5 (71)	1	-		
Parfois	80	32 (40)	0.27	0.13		
Souvent	761	261 (34)	0.21	0.06		

* ORa : Odds ratio ajustés

Tableau 3b : Séroprévalence du VHE en fonction des habitudes alimentaires. Calcul des odds ratio en analyse univariée (OR) et des odds ratio ajustés (ORa*) sur l'exposition professionnelle, l'âge, la région, la pratique de la chasse, la consommation de figatelles, de grand gibier et de foie de porc.

Éleveurs de porcs

Selon les exploitations, les éleveurs de porcs occupaient des postes et des tâches différents. Il n'y avait pas de différence de séroprévalence du VHE en fonction de l'occupation de ces différents postes, à savoir 44% pour la maternité, 46% pour les soins aux porcs de moins de 180 jours (46% pour le post sevrage et 46% pour l'engraissement), 43% pour les soins des porcs adultes de plus de 180 jours (43% pour ceux s'occupant des truies gestantes et 44% pour la quarantaine¹) et 46% en cas de travaux en contact avec les fèces (46% pour le nettoyage des bâtiments et 44% pour l'épandage du lisier). La plupart des travailleurs occupaient plusieurs postes, dans 32% des cas ils travaillaient de façon régulière à tous ces postes (cf Tableau 4).

Les élevages étaient de tailles très différentes, allant de 10 à 10000 places d'engraissement et de 10 à 1250 places pour les truies gestantes. La séroprévalence de l'hépatite E était de 39% pour les élevages de plus de 540 animaux (540 étant la médiane) et de 49% pour les autres. Cette différence n'était pas significative en analyse univariée ($p=0.07$) ou multivariée ($p=0.42$) (cf Tableau 4). Plus la durée d'exposition était longue, plus la séroprévalence augmentait : elle allait de 27% pour les sujets travaillant depuis moins de 14 ans dans l'élevage à 46% entre 14 et 24 ans et 59% au delà. Cette différence restait significative après ajustement sur l'âge ($p=0.03$ entre 14 et 24 ans et $p=0.008$ au delà). La fréquence des contacts avec les porcs était évaluée en demandant aux sujets s'ils effectuaient des tâches en contact avec les animaux de façon quotidienne, hebdomadaire, occasionnelle ou jamais. La fréquence de ces contacts modifiait la séroprévalence du VHE puisqu'elle était de 46% en cas de contact quotidien contre 33% dans les autres cas. Cette différence n'était cependant pas significative en analyse multivariée ($p=0.22$). Le port de protections telles que les combinaisons ou les masques au cours des différentes activités notamment d'épandage du lisier ou de nettoyage des bâtiments ne diminuait pas significativement le risque de transmission du VHE. Seul le port de gants était associé à une séroprévalence plus faible. Cette différence était significative en analyse univariée (34% contre 49% en l'absence de port de gants, $p=0.02$) mais non significative en analyse multivariée ($p=0.06$).

Lors de l'analyse multivariée, les résultats étaient ajustés sur les facteurs de risque d'hépatite E identifiés en population globale à savoir l'âge, la région et la consommation de figatelles. Le gradient Nord-Sud n'était pas retrouvé pour les éleveurs de porcs (46% dans le Sud et 42% dans le Nord). De même l'âge, après ajustement sur le délai d'exposition professionnelle, n'était pas lié à une augmentation de séroprévalence. Par contre, la consommation fréquente de figatelles restait un facteur de risque important d'hépatite E ($p=0.02$).

¹ Mise en quarantaine lors de l'introduction d'un animal dans l'élevage

	Nb de sujets	Nb de positifs (%)	Analyse univariée		Analyse multivariée	
			OR	P	ORa*	Pa
Taille de l'élevage						
≤ 539 porcs	153	75 (49)	1	-	1	-
≥ 540 porcs	153	59 (39)	0.65	0.07	0.91	0.42
Contacts avec les porcs						
Non quotidiens	57	19 (33)	1	-	1	-
Quotidiens	249	115 (46)	1.72	0.08	1.55	0.21
Durée d'exposition						
< 14 ans	104	28 (27)	1	-	1	-
[14 - 24]	100	46 (46)	2.31	0.005	2.17	0.03
> 24 ans	102	60 (59)	3.88	<0.0001	2.93	0.008
Port de protections						
Gants : Non	206	100 (49)	1	-	1	-
Oui	100	34 (34)	0.55	0.02	0.60	0.06
Combinaison : Non	90	42 (47)	1	-		
Oui	216	92 (43)	0.85	0.51		
Activités professionnelles						
Contact avec les fèces ¹ : Non	48	16 (33)	1	-		
Oui	258	118 (46)	1.69	0.11		
Soins aux porcs <180 J ² : Non	49	16 (33)	1	-		
Oui	257	118 (46)	1.75	0.09		
Soins aux porcs > 180 J ³ : Non	128	58 (45)	1			
Oui	178	76 (43)	0.89	0.65		
Maternité : Non	130	56 (43)	1	-		
Oui	176	78 (44)	1.05	0.83		
Région						
Nord	176	74 (42)	1	-	1	-
Sud	130	60 (46)	1.18	0.47	1.12	0.67
Age (années)						
<39	82	25 (30)	1	-	1	-
[39 - 47]	88	39 (44)	1.81	0.06	1.21	0.63
[48 - 54]	73	34 (47)	1.99	0.04	1.27	0.57
> 54	63	36 (57)	3.04	0.002	1.53	0.37
Consommation de figatelles						
Jamais	204	85 (42)	1	-	1	-
Parfois	53	21 (40)	0.92	0.79	1.02	0.95
Souvent	40	25 (63)	2.33	0.02	2.46	0.02

¹ Nettoyage des bâtiments ou épandage du lisier

² Soins aux porcs âgés de moins de 180J: post sevrage ou engraissement

³ Soins aux porcs âgés de plus de 180J: quarantaine et gestante

* ORa : odds ratio ajustés

Tableau 4 : Séroprévalence du VHE chez les éleveurs de porcs en fonction du type d'élevage et de leurs activités professionnelles. Calcul des odds ratio en analyse univariée (OR) et multivariée (ORa). En analyse multivariée, les données ont été ajustées sur les facteurs identifiés de présence d'anti-VHE en population générale (Région, Âge, consommation de figatelles).

Travailleurs en milieu forestier

Dans notre étude, les travailleurs en milieu forestier regroupaient différentes professions, correspondant à différentes occupations et à des temps passés en milieu forestier différents. Les sujets ayant une activité de «gestion forestière ou de la faune sauvage» (gardes-chasse, gardes forestiers, techniciens d'environnement ou agents de développement) avaient une séroprévalence du VHE de 39%, et ceux réalisant des «travaux forestiers» (bûcherons, sylviculteurs ou autres travailleurs forestiers) une séroprévalence de 34% ($p=0.38$) (cf Tableau 5). Dans le but de comparer nos résultats à ceux de l'étude chez les forestiers du Nord-Est de la France menée en 2003, nous nous sommes intéressés plus particulièrement à la séroprévalence du VHE chez les bûcherons, les sylviculteurs et les gardes (gardes-chasse et gardes forestiers). Elle était de 20% chez les bûcherons, 50% chez les sylviculteurs et 33% chez les gardes. Afin de préciser les facteurs de risque de transmission du VHE, le questionnaire recherchait la présence d'un contact direct ou indirect (via les souillures par les fèces) avec les animaux sauvages. En analyse uni et multivariée (OR ajustés sur les facteurs de risque identifiés en population globale à savoir l'âge, la région et la consommation de figatelles), la présence d'un contact direct avec les animaux sauvages (sangliers et cerfs) ou indirect via leurs fèces n'était pas associée à une séroprévalence plus élevée du VHE. Concernant le port de protections, le port de bottes en analyse univariée paraissait avoir un rôle protecteur, ce qui n'a pas été retrouvé après ajustement. A noter que les bottes étaient souvent portées par les bûcherons (73%) et les sujets réalisant des travaux forestiers (68%).

La séroprévalence de l'hépatite E était plus élevée dans le Sud (44%) que dans le Nord (29%). Cette différence était significative en analyse univariée ($p=0.02$) mais non significative en analyse multivariée ($p=0.38$). L'augmentation de séroprévalence du VHE était significativement associée à la consommation fréquente de figatelles ($p<0.0001$). Par contre, la séroprévalence de l'hépatite E était stable quelque soit la classe d'âge (34% pour les moins de 39 ans, 38% entre 39 et 47 ans, 39% entre 48 et 54 ans et 36% au delà de 54 ans). A noter que la population forestière était jeune, avec un tiers de sujets ayant moins de 39 ans.

	Nb de sujets	Nb de positifs (%)	Analyse univariée		Analyse multivariée	
			OR	P	ORa*	Pa
Contact avec les animaux¹						
Non	117	46 (39)	1	-		
Oui	114	38 (33)	0.77	0.35		
Port de protections						
Gants : Non	119	46 (39)	1	-		
Oui	112	38 (34)	0.82	0.46		
Bottes : Non	106	49 (46)	1	-	1	-
Oui	125	35 (28)	0.45	0.004	0.73	0.38
Profession						
Travaux forestiers	127	43 (34)	1			
Gestion forestière + faune	104	41 (39)	1.27	0.38		
Région						
Nord	118	34 (29)	1	-	1	-
Sud	113	50 (44)	1.96	0.02	1.35	0.38
Age (années)						
< 39	80	27 (34)	1	-	1	-
[39 - 47]	50	19 (38)	1.20	0.62	1.11	0.79
[48 - 54]	51	20 (39)	1.27	0.53	1.31	0.50
> 54	50	18 (36)	1.10	0.79	0.99	0.98
Consommation de figatelles						
Jamais	121	29 (24)	1	-	1	-
Parfois	80	35 (44)	2.47	0.004	2.21	0.02
Souvent	27	20 (74)	9.06	<0.0001	7.88	<0.0001

¹ Animaux : cerfs et/ou sangliers

* ORa : Odds Ratio ajustés

Tableau 5 : Séroprévalence du VHE chez les forestiers en fonction de leurs activités professionnelles. Calcul des odds ratio en analyse univariée (OR) et multivariée (ORa). En analyse multivariée, les données ont été ajustées sur les facteurs identifiés de présence d'anti-VHE en population générale.

Séroprévalence de l'hépatite E selon les régions

La séroprévalence du VHE variait d'une zone géographique à l'autre. Elle était de 31% dans le Nord et 41% dans le Sud. Il existait des disparités globales et pour chaque profession à l'intérieur de ces zones. Dans le Nord-Ouest (Armorique, Porte de Bretagne, Loire-Atlantique, Vendée, Mayenne-Orne-Sarthe) la séroprévalence était de 28% avec une séroprévalence faible pour les sujets du secteur tertiaire (9%) par rapport aux éleveurs de porcs (43%). Dans le Nord (Nord-Pas de Calais, Picardie, Haute-Normandie) elle était de 27% avec une séroprévalence élevée chez les sujets du secteur tertiaire (30%). Dans le Nord-Est (Lorraine, Champagne-Ardenne) la séroprévalence globale était de 36%. Dans le Sud-Ouest (Dordogne, Lot et Garonne) elle était de 24% avec une séroprévalence faible pour les forestiers (20%). Enfin dans le Sud-Est (Alpes-Vaucluse, Ain-Rhône) elle atteignait 40% et en Corse 73% avec une séroprévalence élevée quelque soit le secteur d'activité (cf Tableau 6).

	Tertiaire		Éleveurs de porc		Forestiers		Total	
	Nb*	% VHE	Nb	% VHE	Nb	% VHE	Nb	% VHE
Nord-Ouest	58	9	75	43	57	29	190	28
Nord	57	30	44	27	23	22	124	27
Nord-Est	59	22	57	53	39	33	155	36
Sud-Ouest	57	21	45	31	51	20	153	24
Sud-Est	58	28	65	46	32	50	155	40
Corse	33	64	19	79	30	80	82	73

Tableau 6 : Séroprévalence du VHE pour chaque profession, dans les 6 zones géographiques étudiées.

Comparaison des résultats de séroprévalence entre 2003 et 2011

L'étude menée en 2003 chez des travailleurs en milieu forestier exposés ou non à la faune sauvage s'est déroulée dans le Nord-Est de la France (cf contexte). Nous avons comparé les résultats de cette étude avec ceux de l'étude menée en 2011 afin de rechercher une éventuelle augmentation de la séroprévalence de l'hépatite E entre ces 2 périodes. Pour ces 2 études, les sérologies étaient réalisées avec le même test N°1 ELISA sandwich. La séroprévalence du VHE dans les régions Lorraine et Champagne-Ardenne était stable en 2011 par rapport à 2003. Chez les forestiers exposés à la faune sauvage elle était de 33% en 2011 contre 30% en 2003 ($p=0.18$). Elle était de 22% chez les sujets du secteur tertiaire en 2011 contre 19% chez les non exposés en 2003 ($p=0.19$).

DISCUSSION

Notre étude confirme la séroprévalence élevée de l'hépatite E en France métropolitaine. Elle est de 26% chez les sujets du secteur tertiaire, 36% chez les forestiers et 44% chez les éleveurs de porc. Cette séroprévalence est plus élevée dans le Sud (41%) que dans le Nord (30%) de la France et augmente avec l'âge, témoin d'un risque cumulé de transmission du virus dans le temps. La détection des anticorps anti-VHE peut cependant diminuer chez les sujets âgés en raison de l'immunodépression relative liée à l'âge. Parmi les éleveurs de porcs ou les forestiers, nous n'avons pu identifier de sous groupes ou d'activités particulièrement à risque de transmission du VHE. Contrairement à ce qui a été mis en évidence lors de l'étude de 2003 chez les forestiers du Nord-Est de la France, les bûcherons ne paraissent pas avoir une séroprévalence du VHE plus importante que les autres forestiers (20% en 2011 contre 37.2% en 2003). Cette estimation n'est toutefois basée que sur 30 bûcherons. Les sylviculteurs, qui ont une séroprévalence de 50% ($p=0.05$), réalisent un métier en contact fréquent voire continu avec la terre et la végétation du sol potentiellement souillées par les déjections des animaux et ils ont probablement un risque important de transmission du VHE par voie digestive par l'intermédiaire du port à la bouche de mains souillées. À noter qu'il n'y a pas de différence dans la fréquence du port de gants entre bûcherons et sylviculteurs (63 et 75% respectivement). L'alimentation, et particulièrement la consommation de viande de porc insuffisamment cuite joue certainement un rôle important dans le risque de transmission virale. La séroprévalence est multipliée par 4.48 en cas de consommation fréquente de figatelles.

Notre étude comporte plusieurs limites. Certaines variables d'intérêt telles que l'âge, la pratique de la chasse ou l'utilisation d'un réseau d'eau privée variaient significativement entre nos 3 groupes d'exposition professionnelle. Ces variations sont révélatrices des différents modes de vie entre ces 3 professions : les forestiers sont plus souvent chasseurs et les éleveurs de porcs utilisent plus souvent des réseaux d'eau privée. Concernant l'âge, les forestiers sont significativement plus jeunes que les sujets du secteur tertiaire ($p=0.0003$). La séroprévalence du VHE augmentant de façon quasi linéaire avec l'âge, le pourcentage de forestiers ayant des anticorps anti-VHE positifs dans notre étude a pu être en partie sous estimé par rapport à la population du secteur tertiaire du fait d'une différence d'âge entre ces deux populations. Apparié chaque groupe d'exposition suivant l'âge aurait permis d'éviter ce biais, mais ceci était difficilement réalisable en raison des modalités de recrutement. L'analyse multivariée a permis d'ajuster sur l'âge et les différents modes de vie et de limiter ces biais de confusion.

L'importance du contact avec les animaux domestiques ou sauvages varie à l'intérieur de chaque groupe d'exposition professionnelle. Par exemple pour les forestiers, l'exposition au risque (contamination HEV) peut varier significativement entre un sylviculteur travaillant en

permanence en milieu forestier et au contact de la terre et des végétaux, et un garde forestier dont la mission principale est de surveiller les exploitations forestières et leurs chantiers, avec une composante administrative plus ou moins importante. Notre questionnaire n'évaluait pas complètement ces différences puisqu'il n'estimait pas le temps passé en forêt. De plus, le champ « profession » dans le questionnaire était laissé ouvert aux participants. Les forestiers, pour renseigner ce champ, ont souvent utilisé des termes génériques difficilement exploitables et ne permettant pas de constituer des sous-groupes de professions.

Afin d'étudier la circulation du VHE chez l'homme, des enquêtes de séroprévalence ont été réalisées dans de nombreux pays industrialisés. Toutefois, celles-ci ont souvent été réalisées avec des tests dont on sait actuellement qu'ils manquaient de sensibilité et de spécificité. Dans la population générale, la présence d'anti-VHE a été estimée à 7.3% en Espagne, à 21% aux USA et respectivement à 2% et 10% des donneurs de sang hollandais et anglais.^{38,56-58} En France, elle a été estimée chez des donneurs de sang à 3.2% en régions Ile de France et Pays de la Loire en 2007⁵⁵ et à 16.6% dans la région de Toulouse en 2008,³⁹ suggérant qu'il existe un gradient Nord-Sud avec une circulation du virus plus importante dans le Sud de la France. Plus récemment, en 2011, la séroprévalence a été estimée à 52% chez des donneurs de sang de la région toulousaine.⁴⁰ Cette différence entre 2008 et 2011 à l'intérieur d'une même région s'explique par une différence de sensibilité entre les deux tests sérologiques utilisés, la séroprévalence ayant probablement été sous estimée en 2008. Dans l'étude de 2008, les sérologies ont été réalisées avec un test commercial immuno-enzymatique utilisant des antigènes ORF2 et ORF3 recombinants (HEV ELISA, Genelabs Diagnostics, St. Ingbert, Germany) et dans celle de 2011 avec un autre test immuno-enzymatique plus sensible utilisant des capsides virales recombinantes (Wantai Biologic Pharmacy Entreprise, China). Il y avait probablement peu de faux positifs dans cette dernière étude puisque la séroprévalence était très faible chez les enfants, tranche d'âge pour laquelle il y a peu de contact avec le virus. En effet, le risque de contact avec le VHE augmentait de façon presque linéaire avec l'âge, de 3.7% pour les enfants à 70% pour les plus de 59 ans. Il était significativement plus élevé chez les chasseurs et les habitants du secteur rural.

Une étude menée par le Centre National de Référence des hépatites E entre mai 2008 et novembre 2009 a répertorié les cas d'hépatite E en France.³⁷ Parmi les 106 patients présentant une hépatite E sur cette période, 67% des cas déclarés se trouvaient dans le Sud de la France, dont 30% en région PACA. Ces chiffres, là encore, font état d'un gradient Nord-Sud et sont cohérents avec nos résultats montrant une séroprévalence dans le Sud 1.6 fois plus importante que dans le Nord. Ce gradient pourrait être en partie expliqué par des habitudes alimentaires différentes avec une consommation de viande de porc insuffisamment cuite principalement

dans le Sud et notamment le Sud-Est de la France. Cependant, cette différence Nord-Sud persiste dans notre étude après ajustement sur les habitudes alimentaires en particulier la consommation de figatelles ($p=0.02$), suggérant que d'autres voies de transmission sont en cause. Ce gradient Nord-Sud pourrait aussi être secondaire à une augmentation de la séroprévalence du VHE chez les animaux sauvages tels que les sangliers du Sud de la France par rapport au Nord de la France.⁵³

Chez les éleveurs de porcs, peu d'études ont évalué la séroprévalence de l'hépatite E et il n'y a, à notre connaissance, aucune étude française menée dans cette catégorie de population. La plupart des études ont regroupé les sujets en contact avec les porcs comprenant les éleveurs, les travailleurs des abattoirs et les vétérinaires. Une étude en Moldavie a identifié une séroprévalence du VHE de 51.1% chez les éleveurs contre 24.7% en population générale, le risque augmentant avec la durée d'exposition professionnelle, les activités de nettoyage des granges et le travail en maternité.⁵⁹ En Espagne, la séroprévalence a été évaluée à 18.8% chez les éleveurs de porcs et vétérinaires contre 4.1% en population générale.⁶⁰ En Allemagne, elle a été estimée à 28.3% chez les éleveurs, vétérinaires et travailleurs en abattoirs contre 15.5% chez les donneurs de sang.⁶¹ A l'inverse, 2 études menées en Suède et en Italie ont rapporté des séroprévalences identiques entre les éleveurs de porcs et les sujets non exposés.^{62,63} Dans notre travail, le risque de contact avec le VHE augmente avec la durée d'exposition professionnelle, ce qui est un argument « dose-effet » important en faveur d'une relation de causalité. De même, la fréquence du contact avec les animaux, même si elle n'apparaît pas comme un facteur de risque significatif, tend à augmenter la séroprévalence du VHE en analyse univariée ($p=0.08$). Par contre nous n'avons pu identifier de tâches à risque en fonction de l'âge des porcs (moins ou plus de 180 jours) alors que les données chez le porc ont montré que l'ARN du VHE est détecté principalement chez les jeunes sujets (entre 8 et 16 semaines) qui s'infectent en moyenne vers la 6^{ème} semaine de vie.⁶⁴ L'absence de tâches à risque tient probablement au fait que la plupart des travailleurs ont une activité polyvalente. Elle est aussi en agrément avec le fait qu'aucune variation de séroprévalence chez le porc n'ait été observée en fonction du type d'élevage.⁵¹ De même, la taille de l'élevage ne semble pas influencer la séroprévalence du VHE. Les mesures d'hygiène sont sans doute importantes pour diminuer la transmission du virus, notamment la transmission manu-portée puisque le port de gants a été identifié comme un facteur de réduction de la transmission ($p=0.06$ en analyse multivariée).

Afin de soutenir l'hypothèse selon laquelle le virus peut se transmettre de l'animal à l'homme par contact direct, plusieurs études ont estimé la séroprévalence et surtout le pourcentage d'animaux porteurs et excréteurs de virus. En Italie, Martelli et al. ont trouvé de l'ARN du VHE dans la bile de 29.9% de 137 porcs.⁶⁵ En France, une étude menée dans 186 élevages de porcs a

évalué la séroprévalence du VHE à 31% avec présence du virus dans le foie de 4% des porcs.⁵¹ À l'échelle des élevages, 65% contenaient au moins un porc présentant des IgG et 21% au moins un porc avec du virus dans le foie. Il s'agissait dans 76.7% des cas du génotype 3f, génotype incriminé dans 21 des 22 cas d'hépatite E avec documentation virologique en France en 2008.⁶⁶

Chez les travailleurs en milieu forestier, la séroprévalence du VHE a été estimée en Allemagne à 18% contre 11% en population générale. En France en 2003, elle était de 31.2% chez les forestiers du Nord-Est en contact avec la faune sauvage contre 19.2% chez ceux sans contact avec la faune.⁵³ Dans notre étude, nous n'avons pu identifier de travaux forestiers plus à risque que d'autres. De même, l'importance du contact avec les animaux sauvages n'est pas apparue comme facteur de risque de transmission virale. Seul le port de bottes paraissait jouer un rôle protecteur en analyse univariée. L'absence de différences significatives à l'intérieur du groupe des forestiers peut être dû à l'imprécision du questionnaire pour définir les tâches forestières et leur importance.

De la même manière que pour les porcs domestiques, des études ont estimé la circulation du VHE chez les animaux sauvages. Une circulation élevée a été retrouvée dans plusieurs pays tels que le Japon (séroprévalence de 8.1% et ARN de VHE chez 3.3% des sangliers),⁶⁷ l'Italie (ARN de VHE dans 25% des biles de sangliers)⁵² ou la Hollande (ARN de VHE chez 8% des sangliers et 15% des cerfs).⁶⁸ En France, la séroprévalence a été estimée à 14% des sangliers dans l'étude de 2003.⁵³ Elle variait selon les régions de 7.3% dans le Nord à 9% dans le Centre et 22.6% dans le Sud-Ouest.

La possibilité d'une transmission zoonotique du virus par contact direct a été confirmée initialement à partir de cas cliniques rapportés. Il s'agissait d'un accident d'exposition au sang d'un chirurgien avec un porc au cours d'entraînement,⁴⁹ ou d'un contact étroit entre un animal de compagnie (cochon nain) et son propriétaire.⁵⁰ Outre ces cas rapportés et les études épidémiologiques, la possibilité d'une transmission zoonotique du virus a été investiguée par des études phylogénétiques. En Suède, 17 virus responsables de cas humains ont été séquencés ainsi que 63 virus porcins et 13 virus de sangliers. Les auteurs ont mis en évidence des clusters avec une identité phylogénétique importante entre les virus des porcs d'un même élevage ou des sangliers d'une même zone géographique, mais aussi entre les virus humains et animaux d'un même comté. Ces résultats sont en faveur d'une transmission du virus entre les animaux mais aussi de l'animal à l'homme, sans pouvoir prédire le mode de contamination.⁶⁹ Lors d'une première étude en France, 5 virus de sangliers et 39 humains ont été séquencés dans le Sud-Est de la France. Parmi les 5 virus de sangliers, 3 étaient parfaitement similaires et avaient une identité nucléique de 94% avec le virus d'un cas humain. Un avait une identité nucléique de

98% avec le virus d'un second cas humain et le dernier était totalement identique au virus d'un autre cas humain.⁷⁰ Une deuxième étude a séquencé 104 VHE de cas humains déclarés entre mai 2008 et novembre 2009, ainsi que 43 VHE porcins répartis sur toute la France.³⁷ L'identité génomique entre cas humains et porcins variait entre 68.4% et 99.3%. Dans 2 paires de cas, la similarité entre le virus humain et porcine était supérieure à 99%. Pour ces cas, les virus humains et porcins étaient identifiés dans des régions différentes, ce qui était en faveur d'une transmission alimentaire et non par contact direct.

En cas d'exposition professionnelle, la transmission du virus de l'animal à l'homme pourrait être manu portée liée à une hygiène des mains insuffisantes, par contact direct ou indirect avec les animaux vivants, leur sang, leurs carcasses ou leurs fèces. Les sources principales de contamination sont probablement les fèces ou le lisier puisque de grandes quantités de virus peuvent être excrétées dans les selles. Une étude a quantifié la présence du VHE dans 28 fermes des Etats Unis.⁷¹ Dans les 7 élevages où le VHE était détecté, il y avait jusqu'à 10^3 copies d'ARN de VHE pour 60 ml d'échantillon de fosse à purin. Aucun échantillon d'eau potable ou de rivières n'était infecté. En 2009, une étude a recherché l'origine zoonotique, alimentaire ou environnementale des infections de génotype 3 en Hollande. Le VHE était détecté respectivement dans 4% et 14% des échantillons de selles de sangliers ou de porcs âgés de 6 mois (âge de l'abattage pour la consommation).⁷² Le VHE était aussi détecté dans le foie de 6% des porcs voués au commerce, et dans 17% des échantillons d'eau issus de la Meuse. Les quantités de virus détectées allaient de 10^3 à 10^6 PDU (PCR detectable units)/g de selles et de 0.002 à 0.1 PDU/ml d'eau. De même en 2006, la survenue de 6 cas groupés dans la plaine du Gapeau, dans le Var, a conduit à une enquête environnementale.⁶⁶ Le virus, de génotype 3f, a été amplifié dans l'un des 19 échantillons d'eau prélevés du fleuve Gapeau. Il existe donc probablement une contamination environnementale via l'eau des rivières souillée par le purin des élevages de porcs ou les fèces des animaux sauvages. L'environnement peut être par ce biais une source potentielle de contamination chez les forestiers. Nous n'avons pas retrouvé dans notre étude d'augmentation significative de risque de contact avec le VHE pour les sujets consommant de l'eau privée ($p=0.37$).

Parmi les activités pouvant exposer à un contact direct avec les animaux, la chasse et notamment le dépeçage d'animaux morts paraît être une activité particulièrement à risque en raison d'un contact direct avec le sang des animaux. Elle est identifiée par le CNR comme source d'infection dans 2 à 6% des cas d'hépatite E en France.⁶⁶ Lors de l'étude menée dans le Sud-Ouest de la France en 2008, les chasseurs avaient une séroprévalence du VHE atteignant 31% contre 16.6% dans la population générale ($p=0.04$).³⁹ Dans notre étude, la prévalence est de 42% chez les chasseurs contre 33% chez les non chasseurs. Cette différence, significative en analyse univariée ($p=0.03$) ne l'est pas après ajustement sur la profession. Cette différence peut

s'expliquer en partie par le lien fort entre activité professionnelle et chasse puisque 44% des forestiers sont chasseurs contre 16% chez les éleveurs de porcs et seulement 5% des sujets du secteur tertiaire.

La consommation d'aliments issus d'un animal réservoir du virus est probablement une des principales voies de contamination. La possibilité d'une transmission zoonotique orale du VHE a été étudiée pour la première fois dans un model porcin.⁷³ L'ingestion de 2 ml de bile contenant 10^5 GE (Équivalents Génomes) de VHE de génotype 3 permettait la séroconversion et/ou l'excrétion de virus dans 4/16 cas. Les produits à base de foie cru ou peu cuit sont une source importante de transmission virale. La consommation de figatelles, quelque soit la population étudiée, apparaît être un des facteurs de risque principal de contamination. Dans une moindre mesure, la consommation de foie de porc ou de grand gibier insuffisamment cuit est une source potentielle. Parmi les cas d'hépatite E déclarés au CNR entre 2006 et 2008, l'exposition au réservoir animal, principalement les suidés, par consommation de viande crue ou insuffisamment cuite (salaison, jambon cru, figatelles) était l'exposition à risque la plus souvent identifiée (31 à 37%). À noter que les voies de contamination restaient inconnues dans 11 à 37% des cas.⁶⁶ En 2008-2009, le CNR a séquencé 104 VHE humains.³⁷ Une identité génétique complète était présente pour 4 groupes de 2-3 patients vivant dans des régions éloignées, ce qui était en faveur d'une origine alimentaire commune. De même pour 2 sujets, une identité complète était retrouvée avec un virus porcin présent dans une région différente. La cuisson à 70°C pendant au moins 5 minutes inactivant le virus, elle est le meilleur moyen de prévention.

La transmission inter-humaine du virus est très faible voire inexistante comme en témoigne l'absence d'augmentation du risque de contamination virale chez les personnes vivant dans une famille nombreuse. Une seule étude a mis en évidence la possibilité de transmission inter humaine lors d'une épidémie en Ouganda, dans un contexte où les conditions d'hygiène étaient mauvaises.³⁰

Dans notre étude, la réalisation de voyages hors d'Europe, et donc la possibilité d'hépatite E de génotypes 1 et 2 n'est pas associée à une séroprévalence plus élevée du VHE. Si la part des hépatites E symptomatiques d'importation reste non négligeable en France (9% des cas déclarés au CNR en 2007),³³ leur impact épidémiologique sur la séroprévalence, témoin de la circulation du virus, est probablement faible. Certaines études suggèrent que le VHE de génotype 3 est moins virulent que celui de génotype 1 ou 2.³⁷ Elles peuvent expliquer pourquoi il est responsable d'épisodes infra-cliniques et d'une séroprévalence élevée alors que les génotypes 1 et 2 sont plus souvent responsables d'hépatites symptomatiques même si l'exposition à ces virus est plus rare.

Si les éleveurs de porcs et les forestiers sont plus exposés au VHE que la population générale, il n'y a pas à notre connaissance d'étude ayant identifié un risque plus élevé d'hépatite E clinique dans ces professions. Plusieurs hypothèses peuvent être proposées pour expliquer cette absence de sur risque. D'une part, il a été montré chez les singes que le risque d'hépatite E symptomatique (élévation des ALAT) augmentait avec la quantité de VHE injectée par voie intraveineuse (de 40% à 90% pour des doses allant de 10^3 à 10^7 VHE).⁷⁴ Le nombre de copies virales transmises de l'animal à l'homme lors d'une exposition professionnelle par contact direct avec les animaux est probablement plus faible que lors de l'ingestion d'une viande infectée ou d'eau souillée lors de voyages en zone d'endémie. Ceci peut expliquer le caractère asymptomatique de la transmission virale lors des expositions professionnelles. D'autre part, la présence d'IgG assure une immunité protectrice, d'autant plus que leur taux est élevé.⁷⁵ En maintenant un taux d'IgG élevé, l'exposition fréquente au VHE peut avoir un rôle protecteur et, même s'il a été décrit des cas de réinfections par le VHE (présence d'ARN viral, absence d'IgM, élévation des IgG avec une forte avidité), celles-ci sont probablement moins fréquentes et peu symptomatiques.^{76,77}

Les mesures de prévention à mettre en œuvre pour limiter la transmission du VHE sont en premier lieu d'ordre alimentaire puisqu'il s'agit de la principale cause d'hépatite E symptomatique. La cuisson des aliments à plus de 70°C pendant plus de 5 minutes permet d'éliminer le virus. Dans le cadre professionnel, le port de gants lors du contact avec les animaux, leurs fèces ou le lisier est sans doute la mesure d'hygiène minimale à respecter. Si le risque d'hépatite E aigue symptomatique est faible dans le cadre professionnel, il ne faut pas le méconnaître chez les sujets les plus susceptibles comme les femmes enceintes et les sujets atteints d'hépatopathie chronique.^{11,13} De même, il ne faut pas méconnaître le risque de développer une hépatite chronique et secondairement une cirrhose pour les sujets immunodéprimés (greffes d'organe, hémopathies malignes, VIH).¹⁶⁻¹⁹ Il est du rôle des médecins traitants, comme des médecins du travail, de recommander les mesures préventives en terme d'hygiène et d'alimentation pour ces sujets. Un repérage à l'embauche de ces sujets considérés à risque s'avère nécessaire afin de les informer du risque zoonotique et d'étudier leur aptitude au poste en fonction de l'évaluation du risque au cas par cas. Dans tous les cas, les moyens de prévention seront renforcés. Afin de contrôler le réservoir animal et limiter la diffusion zoonotique, une surveillance active de tous les réservoirs animaux doit être menée. La présence du VHE dans les organes d'animaux doit aussi renforcer l'intérêt de développer des méthodes de détection dans les denrées alimentaires et la mise en place des mesures permettant de limiter les contaminations des aliments.

Il n'y a pas actuellement de vaccin disponible en France et en occident, mais plusieurs équipes ont publié des résultats d'essais cliniques de phase 2 et 3.^{75,78} En 2011, la Chine a homologué le premier vaccin contre l'hépatite E après publication d'un essai de phase 3.⁷⁸ Il s'agit du vaccin recombinant HEV 239. Ce vaccin est intéressant dans les zones où le VHE est endémique et responsable de larges épidémies, mais le coût d'un programme vaccinal limitera sans doute sa diffusion. Dans les pays développés, une politique de prévention vaccinale pour les populations à risque (hépatopathies chroniques, transplantations d'organe, hémopathies ou séropositifs pour le VIH) pourrait être proposée. La vaccination des porcs ne semble pas envisageable actuellement du fait du coût élevé d'un tel vaccin.

CONCLUSION

Les connaissances sur le VHE ont beaucoup évolué ces 30 dernières années. Le VHE est passé d'un virus responsable d'épidémies d'hépatites aiguës dans les pays aux faibles conditions d'hygiène à un virus de distribution mondiale responsable de symptômes hépatiques et extra-hépatiques. Dans les pays industrialisés, il s'agit d'un agent zoonotique qui se transmet de l'animal (porcs, sangliers, cervidés) à l'homme par ingestion de viande insuffisamment cuite ou par contact avec le réservoir animal. En France, la séroprévalence de l'hépatite E est élevée. Dans notre étude, elle est de 26% chez les sujets du secteur tertiaire, 36% chez les forestiers et 44% chez les éleveurs de porcs du fait d'une circulation importante du VHE de l'animal à l'homme par contact direct avec l'animal ou indirect avec l'environnement souillé lors des activités professionnelles. Le mode de transmission le plus plausible serait le manu portage à la bouche de mains souillées par ce contact. Plusieurs questions restent actuellement en suspens et devraient faire l'objet de travaux ultérieurs. D'une part, il faut identifier les autres professions ayant des contacts importants avec le VHE en estimant la séroprévalence chez les vétérinaires (contact direct avec les porcs) ou les charcutiers (contact avec la viande non ou insuffisamment cuite). D'autre part il faut identifier d'autres animaux réservoirs et préciser quels sont leurs rôles dans la transmission : qu'en est-il des animaux domestiques tels que les chats ou les chiens chez qui ont été identifiés des anticorps anti-VHE sans pour autant mettre en évidence d'ARN viral et donc d'identifier un virus pouvant se transmettre à l'homme? Quels sont précisément les modes de transmission virale environnementaux et combien de temps survit le VHE dans l'environnement ? Quels sont les facteurs responsables de la prévalence élevée du VHE dans le Sud de la France ?

BIBLIOGRAPHIE

1. Meng X-J, Purcell RH, Halbur PG, et al. 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(18):9860.
2. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology*. 1983;20(1):23-31.
3. Tam AW, Smith MM, Guerra ME, et al. Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology*. 1991;185(1):120-131.
4. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *The Lancet*. (0). Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673611618497>. Consulté mai 21, 2012.
5. Centre National de Référence VHA VHE. Le virus de l'hépatite E (VHE). <http://www.cnrvha-vhe.org>. 2012.
6. Meng J, Dai X, Chang JC, et al. Identification and characterization of the neutralization epitope(s) of the hepatitis E virus. *Virology*. 2001;288(2):203-211.
7. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22549046>. Consulté juin 16, 2012.
8. World Health Organization. Viral hepatitis. 2010. Available at: http://apps.who.int/gate2.inist.fr/gb/ebwha/pdf_files/A62/A62_22-en.pdf.
9. Turner J, Godkin A, Neville P, Kingham J, Ch'ng CL. Clinical characteristics of hepatitis E in a « Non-Endemic » population. *J. Med. Virol.* 2010;82(11):1899-1902.
10. Centre National de Référence des hépatites A et E. Rapports d'activité 2008. Available at: <http://www.cnrvha-vhe.org/standard-1428-1.html>.
11. Ramachandran J, Eapen C, Kang G, et al. Hepatitis E superinfection produces severe decompensation in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(2):134-138.
12. Aggarwal R. Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Res*. 2011;161(1):15-22.
13. Bhatia V, Singhal A, Panda SK, Acharya SK. A 20-year single-center experience with acute liver failure during pregnancy: Is the prognosis really worse? *Hepatology*. 2008;48(5):1577-1585.
14. Khuroo MS, Teli MR, Skidmore S, Sofi MA, Khuroo MI. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am. J. Med.* 1981;70(2):252-255.
15. Beniwal M, Kumar A, Kar P, Jilani N, Sharma JB. Prevalence and severity of acute viral hepatitis and fulminant hepatitis during pregnancy: a prospective study from north India. *Indian J Med Microbiol*. 2003;21(3):184-185.
16. Khuroo MS, Kamili S, Khuroo MS. Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers. *J. Viral Hepat*. 2009;16(7):519-523.
17. Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, et al. Characteristics of autochthonous hepatitis E virus infection in solid-organ transplant recipients in France. *J. Infect. Dis*. 2010;202(6):835-844.

18. Kamar N, Abravanel F, Mansuy J-M, et al. Infection par le virus de l'hépatite E en dialyse et après transplantation. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2010;6(2):83-87.
19. Tavitian S, Péron J-M, Huynh A, et al. Hepatitis E virus excretion can be prolonged in patients with hematological malignancies. *J. Clin. Virol.* 2010;49(2):141-144.
20. Kamar N, Abravanel F, Selves J, et al. Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation. *Transplantation*. 2010;89(3):353-360.
21. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, et al. Factors Associated With Chronic Hepatitis in Patients With Hepatitis E Virus Infection Who Have Received Solid Organ Transplants. *Gastroenterology*. 2011;140(5):1481-1489.
22. Kamar N, Bendall RP, Peron JM, et al. Hepatitis E Virus and Neurologic Disorders. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(2):173-179.
23. Gerolami R, Borentain P, Raissouni F, et al. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *Journal of Clinical Virology*. 2011;52(1):60-62.
24. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, et al. Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis e virus infection. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1612-1618.
25. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(11):698-709.
26. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J. Hepatol*. 2008;48(3):494-503.
27. VISWANATHAN R. Epidemiology. *Indian J. Med. Res.* 1957;45(Suppl.):1-29.
28. Zhuang H, Cao XY, Liu CB, Wang GM. Epidemiology of hepatitis E in China. *Gastroenterol. Jpn.* 1991;26 Suppl 3:135-138.
29. Bile K, Isse A, Mohamud O, et al. Contrasting roles of rivers and wells as sources of drinking water on attack and fatality rates in a hepatitis E epidemic in Somalia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1994;51(4):466-474.
30. Teshale EH, Grytdal SP, Howard C, et al. Evidence of person-to-person transmission of hepatitis E virus during a large outbreak in Northern Uganda. *Clin. Infect. Dis.* 2010;50(7):1006-1010.
31. VISWANATHAN R. A review of the literature on the epidemiology of infectious hepatitis. *Indian J. Med. Res.* 1957;45(Suppl.):145-155.
32. Howard CM, Handzel T, Hill VR, et al. Novel risk factors associated with hepatitis E virus infection in a large outbreak in northern Uganda: results from a case-control study and environmental analysis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2010;83(5):1170-1173.
33. Nicand E, Bigaillon C, Tessé S. Hépatite E : maladie émergente ? *Pathologie Biologie*. 2009;57(2):203-211.
34. Zaaijer HL, Kok M, Lelie PN, et al. Hepatitis E in The Netherlands: imported and endemic. *Lancet*. 1993;341(8848):826.
35. Zanetti AR, Dawson GJ. Hepatitis type E in Italy: a seroepidemiological survey. Study Group of Hepatitis E. *J. Med. Virol.* 1994;42(3):318-320.
36. Schlauder G, Dawson G, Erker J, et al. The sequence and phylogenetic analysis of a novel hepatitis E virus isolated from a patient with acute hepatitis reported in the United States

[published erratum appears in *J Gen Virol* 1998 Oct;79(Pt 10):2563]. *J Gen Virol*. 1998;79(3):447-456.

37. Bouquet J, Tessé S, Lunazzi A, et al. Close similarity between sequences of hepatitis E virus recovered from humans and swine, France, 2008-2009. *Emerging Infect. Dis.* 2011;17(11):2018-2025.
38. BOUWKNEGT M, ENGEL B, HERREMANS MMPT, et al. Bayesian estimation of hepatitis E virus seroprevalence for populations with different exposure levels to swine in The Netherlands. *Epidemiol Infect.* 2008;136(4):567-576.
39. Mansuy JM, Legrand-Abravanel F, Calot JP, et al. High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in blood donors from South West France. *J. Med. Virol.* 2008;80(2):289-293.
40. Mansuy J-M, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. *Emerging Infect. Dis.* 2011;17(12):2309-2312.
41. Clayson ET, Innis BL, Myint KSA, et al. Detection of Hepatitis E Virus Infections among Domestic Swine in the Kathmandu Valley of Nepal. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 1995;53(3):228 -232.
42. Pelosi E, Clarke I. Hepatitis E: a complex and global disease. *Emerging Health Threats Journal.* 2008;1. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pmc/articles/PMC3167588/?tool=pmcentrez>. Consulté août 21, 2012.
43. Xia H, Wahlberg N, Belák S, Meng XJ, Liu L. The emergence of genotypes 3 and 4 hepatitis E virus in swine and humans: a phylogenetic perspective. *Arch. Virol.* 2011;156(1):121-124.
44. Takahashi K, Kitajima N, Abe N, Mishiro S. Complete or near-complete nucleotide sequences of hepatitis E virus genome recovered from a wild boar, a deer, and four patients who ate the deer. *Virology.* 2004;330(2):501-505.
45. Colson P, Borentain P, Queyriaux B, et al. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J. Infect. Dis.* 2010;202(6):825-834.
46. Deest G, Zehner L, Nicand E, et al. [Autochthonous hepatitis E in France and consumption of raw pig meat]. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2007;31(12):1095-1097.
47. Mitsui T, Tsukamoto Y, Yamazaki C, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection among hemodialysis patients in Japan: Evidence for infection with a genotype 3 HEV by blood transfusion. *J. Med. Virol.* 2004;74(4):563-572.
48. Sakata H, Matsubayashi K, Takeda H, et al. A nationwide survey for hepatitis E virus prevalence in Japanese blood donors with elevated alanine aminotransferase. *Transfusion.* 2008;48(12):2568-2576.
49. Colson P, Kaba M, Bernit E, Motte A, Tamalet C. Hepatitis E associated with surgical training on pigs. *Lancet.* 2007;370(9591):935.
50. Renou C, Cadranet J-F, Bourlière M, et al. Possible zoonotic transmission of hepatitis E from pet pig to its owner. *Emerging Infect. Dis.* 2007;13(7):1094-1096.
51. Rose N, Lunazzi A, Dorenlor V, et al. High prevalence of Hepatitis E virus in French domestic pigs. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2011;34(5):419-427.
52. Rutjes SA, Lodder-Verschoor F, Lodder WJ, et al. Seroprevalence and molecular detection of hepatitis E virus in wild boar and red deer in The Netherlands. *Journal of*

Virological Methods. 2010;168(1–2):197-206.

53. Carpentier A, Chaussade H, Rigaud E, et al. High HEV seroprevalence in forestry workers and in wild boars in France. *Journal of clinical microbiology*. 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22718947>. Consulté juillet 19, 2012.
54. Hu WP, Lu Y, Precioso NA, et al. Double-Antigen Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Detection of Hepatitis E Virus-Specific Antibodies in Human or Swine Sera. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2008;15(8):1151-1157.
55. Boutrouille A, Bakkali-Kassimi L, Crucière C, Pavio N. Prevalence of Anti-Hepatitis E Virus Antibodies in French Blood Donors. *J. Clin. Microbiol.* 2007;45(6):2009-2010.
56. Buti M, Domínguez A, Plans P, et al. Community-based seroepidemiological survey of hepatitis E virus infection in Catalonia, Spain. *Clin. Vaccine Immunol.* 2006;13(12):1328-1332.
57. Beale MA, Tettmar K, Szypulska R, Tedder RS, Ijaz S. Is there evidence of recent hepatitis E virus infection in English and North Welsh blood donors? *Vox Sang.* 2011;100(3):340-342.
58. Kuniholm MH, Purcell RH, McQuillan GM, et al. Epidemiology of hepatitis E virus in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J. Infect. Dis.* 2009;200(1):48-56.
59. Drobeniuc J, Favorov MO, Shapiro CN, et al. Hepatitis E Virus Antibody Prevalence among Persons Who Work with Swine. *Journal of Infectious Diseases*. 2001;184(12):1594 - 1597.
60. Galiana C, Fernández-Barredo S, García A, Gómez MT, Pérez-Gracia MT. Occupational exposure to hepatitis E virus (HEV) in swine workers. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2008;78(6):1012-1015.
61. Krumbholz A, Mohn U, Lange J, et al. Prevalence of hepatitis E virus-specific antibodies in humans with occupational exposure to pigs. *Med. Microbiol. Immunol.* 2012;201(2):239-244.
62. Olsen B, Axelsson-Olsson D, Thelin A, Weiland O. Unexpected high prevalence of IgG-antibodies to hepatitis E virus in Swedish pig farmers and controls. *Scand. J. Infect. Dis.* 2006;38(1):55-58.
63. Vulcano A, Angelucci M, Candelori E, et al. HEV prevalence in the general population and among workers at zoonotic risk in Latium Region. *Ann Ig.* 2007;19(3):181-186.
64. Pavio N, Meng X-J, Renou C. Zoonotic hepatitis E: animal reservoirs and emerging risks. *Vet. Res.* 2010;41(6):46.
65. Martelli F, Toma S, Di Bartolo I, et al. Detection of Hepatitis E Virus (HEV) in Italian pigs displaying different pathological lesions. *Research in Veterinary Science*. 2010;88(3):492-496.
66. Nicand E, Bigaillon C, Tessé S. Hépatite E en France : données de surveillance des cas humains, 2006-2008. 2009;31-32:337-342.
67. Sato Y, Sato H, Naka K, et al. A nationwide survey of hepatitis E virus (HEV) infection in wild boars in Japan: identification of boar HEV strains of genotypes 3 and 4 and unrecognized genotypes. *Arch. Virol.* 2011;156(8):1345-1358.
68. Martelli F, Caprioli A, Zengarini M, et al. Detection of hepatitis E virus (HEV) in a

demographic managed wild boar (*Sus scrofa scrofa*) population in Italy. *Vet. Microbiol.* 2008;126(1-3):74-81.

69. Widén F, Sundqvist L, Matyi-Toth A, et al. Molecular epidemiology of hepatitis E virus in humans, pigs and wild boars in Sweden. *Epidemiol. Infect.* 2011;139(3):361-371.

70. Kaba M, Davoust B, Marié J-L, Colson P. Detection of hepatitis E virus in wild boar (*Sus scrofa*) livers. *Vet. J.* 2010;186(2):259-261.

71. Kasorndorkbua C, Opriessnig T, Huang FF, et al. Infectious Swine Hepatitis E Virus Is Present in Pig Manure Storage Facilities on United States Farms, but Evidence of Water Contamination Is Lacking. *Applied and Environmental Microbiology.* 2005;71(12):7831-7837.

72. Rutjes SA. Sources of Hepatitis E Virus Genotype 3 in the Netherlands. *Emerging Infectious Diseases.* 2009;15(3):381-387.

73. Casas M, Pina S, de Deus N, et al. Pigs orally inoculated with swine hepatitis E virus are able to infect contact sentinels. *Veterinary Microbiology.* 2009;138(1-2):78-84.

74. Zhang J, Ge SX, Huang GY, et al. Evaluation of antibody-based and nucleic acid-based assays for diagnosis of hepatitis E virus infection in a rhesus monkey model. *J. Med. Virol.* 2003;71(4):518-526.

75. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2007;356(9):895-903.

76. Huang S, Zhang X, Jiang H, et al. Profile of acute infectious markers in sporadic hepatitis E. *PLoS ONE.* 2010;5(10):e13560.

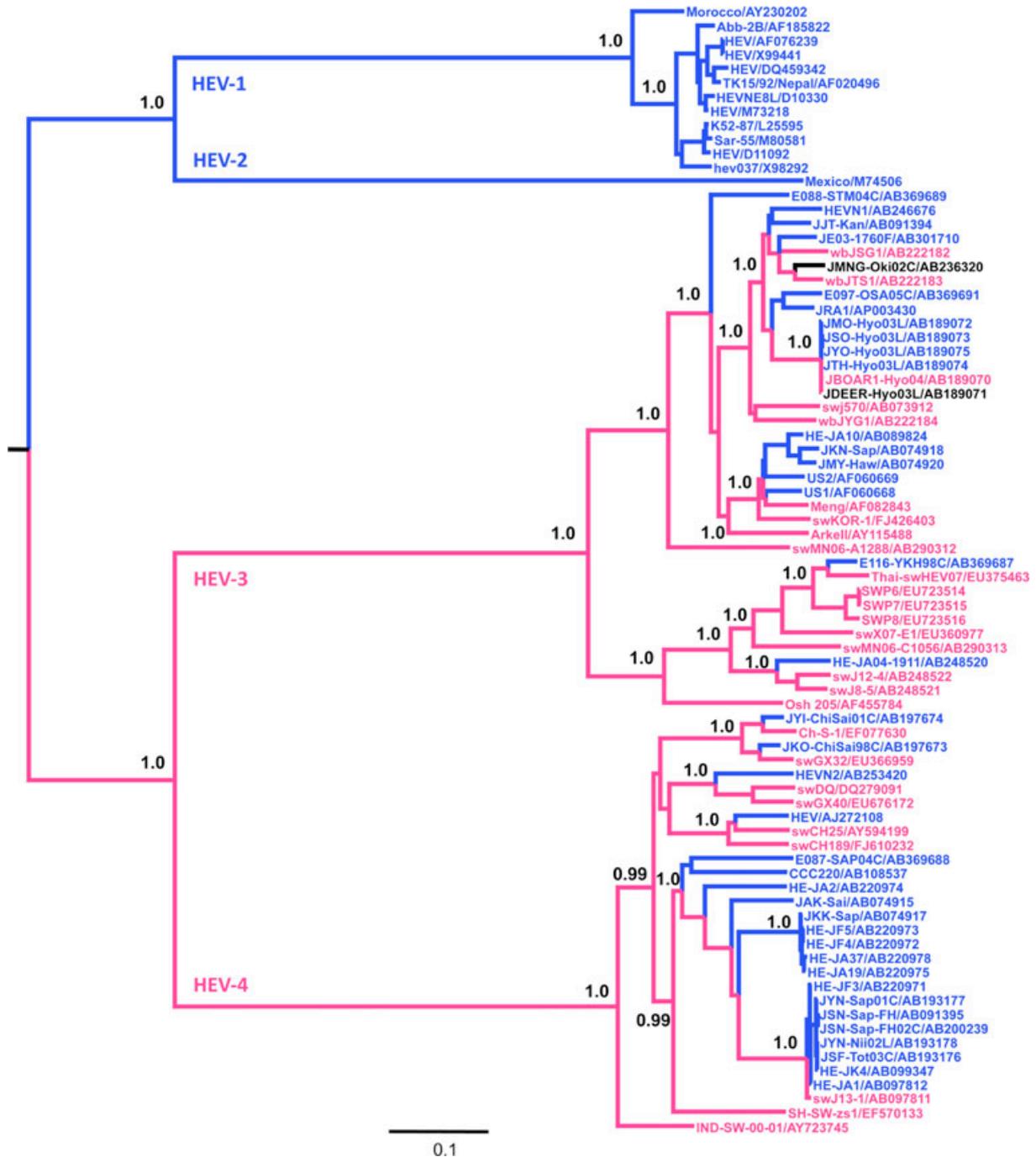
77. Zhang J, Li S-W, Wu T, et al. Hepatitis E virus: neutralizing sites, diagnosis, and protective immunity. *Reviews in medical virology.* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22645002>. Consulté juillet 22, 2012.

78. Zhu F-C, Zhang J, Zhang X-F, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2010;376(9744):895-902.

ANNEXES

Annexe 1

Analyse phylogénétique de 60 génomes de VHE. Les souches détectées chez l'homme et le porc sont respectivement colorées en bleu et rose. Les souches présentes ni chez l'homme, ni chez le porc sont en noir. D'après : Xia H, Wahlberg N, Belák S, Meng XJ, Liu L. The emergence of genotypes 3 and 4 hepatitis E virus in swine and humans: a phylogenetic perspective. Arch. Virol. 2011 janv;156(1):121-4.



Annexe 2

High Hepatitis E Virus Seroprevalence in Forestry Workers and in Wild Boars in France

Audrey Carpentier,^a Hélène Chaussade,^b Emma Rigaud,^c Josefa Rodriguez,^{a,d} Camille Berthault,^a Franck Boué,^e Mauro Tognon,^f Antoine Touzé,^g Nathalie Garcia-Bonnet,^h Patrick Choutet,^{b,c} and Pierre Coursaget^a

^a INRA UMR 1282, Tours, and Université F Rabelais, Tours, France; ^b Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses, CHRU Bretonneau & Université François Rabelais, Tours, France; ^c Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole (CCMSA), Bagnolet, France; ^d Instituto Nacional de Cancerologia and Universidad Del Rosario, Bogotá, Colombia; ^e French Agency for Food, Anses, Nancy, France; ^f and Cell Biology and Molecular Genetics, University of Ferrara, Ferrara, Italy; ^g

Hepatitis E virus (HEV) is a fecally and orally transmitted human pathogen of worldwide distribution. In industrial countries, HEV is observed in an increasing number of autochthonous cases and is considered to be an emerging pathogen. A growing body of evidence suggests that HEV is a zoonotic disease, and pig handlers and pig veterinarians have been reported to be high-risk groups for HEV infection. The aims of the present study were to establish the prevalence of anti-HEV in wild boars in France and to identify whether forestry workers are at a higher risk of HEV infection. Three different anti-HEV tests were used to compare their effectiveness in detecting anti-HEV in the general population. The most sensitive test was then used to investigate HEV seroprevalence in 593 forestry workers and 421 wild boars. Anti-HEV was detected in 31% of the forestry workers and 14% of the wild boars. Detection of anti-HEV in humans was correlated with age, geographical location, and occupational activity and in wild boars was correlated with geographical location. HEV infection is frequent in woodcutters in France, and it varies geographically. Further studies are needed to confirm these findings and to elucidate the transmission route and the exact virus reservoirs.

Hepatitis E virus (HEV) is a nonenveloped, single-strand RNA virus that has been classified as the prototype and sole member in the Hepevirus genus of the Hepeviridae family (29). The viral genome of about 7.2 kb contains 3 partially overlapping open reading frames (ORFs). ORF1 encodes nonstructural viral proteins, ORF2 encodes the capsid protein, and ORF3 encodes a small multifunctional protein. Four major HEV genotypes belonging to a single serotype have been identified (11). Genotype 1 is detected in most cases of human HEV disease (waterborne epidemics and sporadic cases), genotype 2 is rare and has been found in several epidemics in Mexico and central Africa, and genotypes 3 and 4 are detected in swine and in autochthonous HEV infections in industrial countries (5, 19, 20, 30, 34, 39, 45, 49).

HEV is a significant fecally and orally transmitted human pathogen of worldwide distribution, causing self-limited disease with mortality rates of 1 to 3% in the general population and up to 20 to 25% in pregnant women. In developing countries, HEV outbreaks have been attributed to feces-contaminated water supplies. In industrial countries, HEV is observed in travelers returning from countries where HEV is endemic and in an increasing number of individuals with no history of traveling to regions where HEV is endemic, particularly in France (5, 6, 20). Molecular analysis of HEV strains has revealed that the strains identified in nonimported HEV cases form a group of genetically divergent isolates compared to HEV strains in regions where HEV is endemic (31, 39). The modes of transmission of sporadic nonimported cases and of autochthonous cases have rarely been determined, with the exception of zoonotic food-borne transmission from pigs, wild boars, and wild deer (19, 25, 40, 41, 43, 44) and secondary transmission to medical personnel in South Africa and France (6, 36). Pigs, wild boars, and perhaps certain

other species such as deer and rabbits that harbor HEV strains closely related to human strains must be considered reservoir hosts in industrial countries (27, 28). Recent reports that indicate that the virus is detected in 4 to 6% of pig livers in the Netherlands, France, and Germany (1, 37, 48) support the role of undercooked pig products as a source of zoonotic HEV infection in humans. In addition, the higher frequency of detection of anti-HEV antibodies in swine veterinarians and pig farm workers (4, 10, 18, 26) supports the existence of zoonotic infection from domestic swine and is in agreement with the existence of asymptomatic and subclinical hepatitis E in industrial countries (30, 32, 47) in proportions higher than those observed in areas where HEV is endemic (2). The aims of the study reported here were to evaluate different anti-HEV tests for their ability to detect HEV antibodies in order to establish the prevalence of anti-HEV in wild boar in France and determine whether forestry workers are at a higher risk of HEV infection.

MATERIALS AND METHODS

Study groups. Serum samples were collected in 2002 to 2003 from 2,975 healthy subjects (mainly forestry workers) from the Alsace, Lorraine, Franche-Comté, Champagne-Ardenne, and Bourgogne administrative regions of France for investigation of the seroprevalence of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis (46). Subjects were interviewed to establish their socioeconomic status and type of occupation. In all, 671 of these serum samples were selected according to the type of work and geographical location of the participants and then investigated for anti-HEV antibodies. The occupations of the subjects investigated were woodcutters

Received 13 April 2012 Returned for modification 23 April 2012

Accepted 11 June 2012

Published ahead of print 20 June 2012

Address correspondence to Pierre Coursaget, coursaget@univ-tours.fr.

Copyright © 2012, American Society for Microbiology. All Rights Reserved

doi:10.1128/JCM.00989-12 2888 jcm.asm.org Journal of Clinical Microbiology p. 2888–2893 September 2012 Volume 50 Number 9

(n = 358), silviculturists (n = 105), game or fishing keepers or rangers (n = 130), and controls (n = 78; subjects with no direct contact with the forest environment, including drivers, gardeners, and traders). In 2011, serum samples from additional controls (n = 57) from the same administrative regions were collected. In addition, anonymous serum samples from 92 1- to 10-year-old children living in the Ferrara region of northern Italy were also investigated for anti-HEV antibodies. Sera were taken from discarded laboratory analysis samples in Sant'Anna Hospital, Ferrara, Italy, for investigation of simian virus 40 antibodies. Anonymously collected sera were coded with indications of age and gender only. None of these subjects had evidence of immunosuppression, although HIV status was not systemically investigated. The County Ethics Committee of Ferrara approved the project. Consent from participants was not requested for HEV testing, and samples were therefore deidentified and analyzed anonymously.

In order to evaluate the risk of transmission from wild animals, anti-HEV antibodies were also investigated in wild boars. No serum samples were obtained specifically for this study. They were from the serobank of Anses (Nancy and Ploufragan, France) and had been collected between 2000 and 2004, during the national serological investigation of wild boars to collect information on brucella, trichinella, and Aujeszky's disease. The 421 wild boars tested originated from the northern (n = 109), central (n = 144), and southern (n = 168) parts of France. All serum samples were stored at -20°C until investigated for anti-HEV antibodies.

Serological screening. Antibodies to hepatitis E virus were investigated with a recently available commercial test (HEV enzyme-linked immunosorbent assay [ELISA], version 4.0; MP Biomedicals SAS, Illkirch, France). This test (test 1) is a double-antigen sandwich ELISA using a recombinant HEV ORF2 capsid protein (ORF2 amino acids 394 to 606) and was used according to the manufacturer's instructions with serum samples tested at a dilution of 1/5. This assay is species independent and detects HEV IgG, IgM, and IgA. This assay has been reported to have an overall specificity of 98.8% for human samples (12). All human and wild boar serum samples were investigated with this test.

In addition, for purposes of comparison, an in-house test (test 2) and another commercial test (test 3) were also used to investigate a randomly selected subset of 297 human samples. These two tests are indirect ELISAs in which the specific immunoglobulins captured on HEV antigens attached to the wells of microtiter plates are detected using labeled anti-IgG antibodies. Test 2 was an in-house ELISA based on recombinant HEV virus-like particles (VLPs; ORF2 amino acids 112 to 660) produced in Sf21 insect cells and purified as previously described (35). Half of the microplate wells of a microtiter plate (Maxisorp; Nunc, ATGC, France) were coated with purified HEV particles at 200 ng per well and then postcoated with 1% newborn calf serum (NBS). Duplicate wells (one test well and one control well) were incubated with sera diluted 1/100 in 5% phosphate buffered saline containing 10% NBS and 2% Tween 20. Following incubation for 90 min at 45°C, bound antibodies were detected with mouse anti-human IgG or IgM antibodies covalently linked to horseradish peroxidase (Southern Biotechnology Associates, Birmingham, AL). After incubation for 90 min at 45°C and 4 washes, 100 μ l of substrate solution containing o-phenylenediamine and H₂O₂ was added. The reaction was stopped after 30 min by addition of 100 μ l of 4 N H₂SO₄, and the results were obtained by photometric comparison (Multiskan Ex; Thermo Electron Corporation) of the optical density (OD) of test and control wells at 492 nm. For data analysis, the OD values obtained in the absence of HEV antigens were subtracted from the OD values of the test samples. Tests were considered positive for differences in OD values greater than or equal to 0.200. Test 3 was a commercially available enzyme immunoassay (HEV

TABLE 1 Concordance between three ELISAs for detection of anti-HEV antibodies in 297 healthy adults^a

ELISA reactivity			No. (%) of subjects with anti-HEV antibodies
Test 1	Test 2	Test 3	
+	+	+	14 (4.7)
-	-	-	190 (66.7)
+	+	-	53 (18.2)
+	-	+	5 (1.0)
-	+	+	0 (0.0)
+	-	-	27 (9.4)
-	+	-	5 (1.3)
-	-	+	3 (1.0)

^a Test 1, ORF2 sandwich test; test 2, ORF2 in-house indirect test; test 3, ORF2 and ORF3 indirect tests. Reactivities were 99 (33.3%), 72 (24.2%), and 22 (7.4%) for tests 1, 2, and 3, respectively. Rates of agreement between tests 1 and 2, tests 1 and 3, and tests 2 and 3 were 87.5% (kappa = 0.70), 72.1% (kappa = 0.22), and 77.8% (kappa = 0.21), respectively.

IgG test; Dia.Pro Diagnostic Bioprobes, Milan, Italy) based on recombinant ORF2 and ORF3 proteins, and serum samples were tested at a dilution of 1/20.

Statistical methods. The kappa statistic was used to measure the strength of agreement between HEV tests using the XLStat program (Addinsoft, France). The prevalence of anti-HEV antibodies in healthy subjects was analyzed for different ages, socioeconomic variables, and geographical place of work (French regions) and for wild boar of different ages (<12 and >12 months) and geographical origin (north, center, south of France). Univariate and multivariate logistic regression analysis was carried out to determine which variables were significantly associated with detection of HEV antibodies. Logistic regression was performed using SAS, version 9.2 (SAS Institute). A P value of less than 0.05 was considered significant.

RESULTS

Comparison of three ELISAs for detection of anti-HEV antibodies in a healthy population. One of the aims of this study was to assess the effectiveness of two commercial ELISAs and one in-house ELISA in detecting anti-HEV antibodies in human serum samples of unknown HEV exposure. Comparison of the capacity of the three ELISAs to detect anti-HEV antibodies was undertaken in 297 French adults selected from the study group (Table 1). On the basis of recommended or established cutoff values, 14 samples were positive and 190 samples were negative in all three assays. Thus, 68.7% of serum samples gave identical results. However, tests 1 and 2, which use HEV ORF2 protein as antigen, identified 53 additional positive samples, and test 1 identified 27 additional positive samples. It is of note that 67 out of the 72 serum samples found to be positive with test 2 (93.1%) were also positive with test 1. A concordance of 87.5% was observed between tests 1 and 2, with substantial agreement between the two tests (kappa = 0.70), but a fair level of agreement was observed between tests 1 and 3 (72.1%, kappa = 0.22) and between tests 2 and 3 (77.8%, kappa = 0.21).

The three assays exhibited considerable differences, with 33.3%, 24.2%, and 7.4% of the samples investigated being anti-HEV seropositive with tests 1, 2, and 3, respectively. As 27 samples were positive only with test 1, we investigated serum samples from 92 healthy infants and children aged 1 to 10 years from Italy to verify the specificity of the tests. None of the children's sera was found to be anti-HEV positive with anti-HEV test 1 (sandwich test) or with test 2. In

TABLE 2 Anti-HEV in wild boar^a

Characteristic	No. (%) of boars		Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Total in group	Positive	OR (95% CI)	P trend	AOR (95% CI)	P trend
Age (mo)						
<12	135	14 (10.4)	1		1	
>12	286	45 (15.7)	1.70 (0.90–3.21)	0.102	1.86 (0.96–3.53)	0.067
Regional origin of wild boars						
North	109	8 (7.3)	1		1	
Center	144	13 (9.0)	1.25 (0.50–3.13)	0.630	1.20 (0.48–3.02)	0.298
South	168	38 (22.6)	3.94 (1.77–8.80)	0.001	3.98 (1.78–8.92)	0.001

^a OR, odds ratio; AOR, odds ratio adjusted for age and region. Entries for which the P values were <0.05 are in bold type.

contrast, seven children (7.6%) scored positive with test 3. Due to its greater effectiveness and apparent lack of false-positive detection, test 1 was used for all other anti-HEV determinations.

Detection of anti-HEV in wild boar serum samples. Serum samples from 421 wild boars from France were investigated for anti-HEV antibodies by test 1 (HEV ELISA, version 4.0; MP Biomedicals SAS). Anti-HEV antibodies were detected in 14.0% of the wild boars (Table 2). Anti-HEV prevalence increased steadily from 10.4% in animals aged less than 12 months to 15.7% in older animals, but the difference was not statistically significant. Detection of anti-HEV varied with the geographical origin of the boar, being 7.3% in the northern part of France, 9.0% in the center, and 22.6% in the southern part of France (Table 2). Univariate and multivariate analysis indicated that wild boars from the south of France are at higher risk of HEV infection than wild boars from northern France, with an age-adjusted odds ratio (AOR) of 3.98 (P = 0.001).

Detection of anti HEV in forestry workers from eastern France. French forestry workers (n = 593) were investigated for anti HEV antibodies using the sandwich HEV test (test 1). In all, 185 subjects had anti-HEV antibodies (31.2%), with prevalence increasing steadily from 15.7% in 15- to 34-year-old subjects to 46.2% in subjects older than 55 years of age (Fig. 1). Among the 135 controls with no direct contact with the forest environment (drivers, gardeners, traders), 26 (19.2%) had anti-HEV antibodies, with the prevalence increasing from 4.5% in 15- to 34-year-old subjects to 39.1% in older subjects. It must be noted that in young individuals (15 to 25 years old), anti-HEV antibodies were detected in 12% of the forestry workers and in none of the control population. This increase in anti-HEV prevalence with age was demonstrated statistically in univariate and multivariate analysis (Table 3).

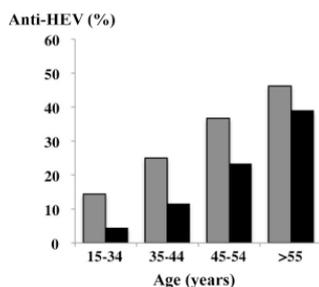


FIG 1 Anti-HEV in French forestry workers (gray bars) and controls (black bars) according to age.

An increase in HEV seroprevalence was observed in game and fishing keepers and rangers (20.0%) and in silviculturists (24.8%) compared to that in controls, but the difference was not statistically significant. Multivariate analysis indicated that woodcutters are at higher risk of HEV infection (37.2% seropositive), with an adjusted OR of 2.24 (P = 0.003). Differences according to region of residence were also observed, with higher anti-HEV seroprevalence in the Alsace and Lorraine regions (44.1 and 32.8%, respectively) than in the Franche-Comté (22.6%), Bourgogne (17.4%), and Champagne-Ardenne (12.4%) regions. Multivariate analysis confirmed that HEV seroprevalence was higher in the Alsace and Lorraine regions, with adjusted ORs of 2.66 (P = 0.0001) and 1.96 (P = 0.019), respectively. As the original study population was constituted for analysis of Lyme disease in eastern France and to investigate means of protection that could prevent this disease, seropositivity for Lyme disease and the protection from HEV seropositivity afforded by the use of work gloves and work trousers were also investigated (Table 4). Univariate analysis indicated that HEV positivity was associated with positivity for Lyme disease (OR, 1.71; P = 0.011). However, the multivariate analysis did not confirm this association, with a bias due to the fact that most of the individuals seropositive for Lyme disease were woodcutters or were from the Alsace and Lorraine regions. In addition, univariate analysis indicated that protection against HEV infections could be achieved by wearing work trousers (OR, 0.48; P = 0.008). However, this was not confirmed in the multivariate analysis, as most of the individuals wearing work trousers were woodcutters.

DISCUSSION

HEV serological testing uses different formats and different immunoreactive antigens, and thus, tests vary greatly in sensitivity and specificity (17). The results obtained from the comparison of three different anti-HEV tests indicated that the sandwich test (test 1) detected anti-HEV antibodies with greater sensitivity than the other two tests. Test 1 and test 2 showed substantial agreement (kappa = 0.70). However, test 1 was found to perform better in detecting anti-HEV antibodies. This was probably due to the format of the test, being a sandwich test in which serum samples are tested at a dilution of 1/5, compared to a 1/100 dilution in test 2 (in-house test using recombinant VLPs), which was used because of a high background at low serum dilutions. The specificity of test 1 in

TABLE 3 Anti-HEV in northwest of France according to age, activity, and region^a

Characteristic	No. (%) of subjects		Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Total in group	Positive	OR (95% CI)	P trend	AOR (95% CI)	P trend
Age (yr)						
<34	171	23 (13.5)	1		1	
34–42	177	40 (22.6)	1.88 (1.07–3.30)	0.028	1.76 (0.98–3.13)	0.057
43–49	178	64 (36.0)	3.61 (2.12–6.17)	<10⁻⁴	3.21 (1.85–5.59)	<10⁻⁴
≥50	202	84 (41.6)	4.58 (2.72–7.71)	<10⁻⁴	4.54 (2.64–7.84)	<10⁻⁴
Activity						
Controls	135	26 (19.2)	1		1	
Game and fishing keepers/rangers	130	26 (20.0)	1.05 (0.57–1.92)	0.879	1.18 (0.63–2.24)	0.606
Silviculturists	105	26 (24.8)	1.38 (0.75–2.55)	0.306	1.24 (0.64–2.39)	0.518
Woodcutters	358	133 (37.2)	2.48 (1.54–3.99)	<10⁻⁴	2.24 (1.33–3.77)	0.003
Region						
Champagne-Ardenne	89	11 (12.4)	1		1	
Bourgogne	121	21 (17.4)	1.49 (0.68–3.27)	0.321	0.75 (0.33–1.69)	0.486
Franche-Comté	84	19 (22.6)	2.07 (0.92–4.67)	0.078	1.24 (0.60–2.53)	0.563
Alsace	177	78 (44.1)	5.59 (2.78–11.22)	<10⁻⁴	2.66 (1.49–4.76)	<10⁻⁴
Lorraine	250	82 (32.8)	3.46 (1.75–6.86)	<10⁻³	1.96 (1.12–3.42)	0.019

^a OR, odds ratio; AOR, odds ratio adjusted for age, activity, and region. Entries for which the P values were <0.05 are in bold type.

detecting anti-HEV antibodies was supported by the fact that anti-HEV antibodies were not detected in 1- to 10-year-old children. In addition, anti-HEV prevalence increased regularly with age in adults (Fig. 1), as observed by others (3, 26) but in contrast to other studies in which an age effect was absent or less evident (3, 16, 21). The fact that anti-HEV antibodies were not detected in young children (test 1 and test 2) argued against the possibility of transmission of HEV by processed pork such as ham, which is regularly eaten by children. The findings confirmed that the HEV test in a sandwich format is a valuable tool for the detection of individuals with asymptomatic HEV infection, for detailed investigation of the epidemiology, and to improve identification of the risk factors for transmission to humans. The detection of anti-HEV in 14% of wild boars in our study confirmed that HEV is endemic in these animals in France, in agreement with the seroprevalence of 12% recently reported by Rutjes et al. (38) in the Netherlands using the same kind of sandwich HEV ELISA. This confirmed that several sources of exposure to HEV may exist in the French population and they could have a role in the maintenance and transmission of HEV. Increasing evidence has been reported from Japan, where eating wild boar meat or liver is associated with a high risk of

acquiring hepatitis E virus infection (24, 25). In Europe, consumption of wild boar meat has also been reported to be associated with HEV infection (49), suggesting that raw or undercooked wild boar products may cause autochthonous HEV infections (38). Although HEV RNA has been detected in 5 to 25% of wild boars in some European countries (7, 14, 23), more recent reports indicate that HEV RNA is detected in only 2 to 2.5% of wild boar livers (13, 38). As HEV is excreted in the feces of infected animals, it can be speculated that HEV could be transmitted directly by contact with wild boar or deer (38) or their feces and indirectly through contaminated water, providing a vehicle for enteric transmission to other susceptible animals and humans. In the French adult population investigated in this study, anti-HEV antibodies were detected in a high proportion of forestry workers (31%) and in 19% of a small control group, similar to the 15% recently reported in Germany for blood donors (18). Multivariate analysis of the data indicated that HEV prevalence varied according to occupational activity and geographical location. Differences in HEV seroprevalence between rural and urban areas have been described (8, 32), the existence of regional differences has previously been reported (26, 42), and field workers in Ger

TABLE 4 Anti-HEV in 593 French forestry workers^a

Characteristic	No. (%) of subjects		Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Total in group	Positive	OR (95% CI)	P trend	AOR (95% CI)	P trend
Lyme disease						
Negative	473	136 (28.8)	1		1	
Positive	120	49 (40.8)	1.71 (1.13–2.59)	0.011	1.03 (0.65–1.63)	0.908
Protection						
None	155	51 (32.9)	1		1	
Work gloves	171	71 (41.5)	1.4 (0.92–2.28)	0.109	0.98 (0.58–1.68)	0.964
Work pants	136	26 (19.1)	0.48 (0.28–0.83)	0.008	0.70 (0.39–1.26)	0.229
Both	129	36 (27.9)	0.79 (0.47–1.32)	0.364	0.76 (0.44–1.34)	0.346

^a OR, odds ratio; AOR, odds ratio adjusted for age, activity, protection, region, and Lyme disease serologic status. Entries for which the P values were <0.05 are in bold type.

TABLE 5 Anti-HEV antibodies in humans in different regions from northeast of France and estimates of pig populations^a

Geographical location	Anti-HEV incidence (%) in humans	Pig population (10 ³)	Wild boar-associated car accidents (mean no./yr/1,000 km ²)
Champagne-Ardenne	10.8	183	31
Bourgogne	17.4	176	35
Franche-Comté	22.6	114	40
Alsace	44.3	91	117
Lorraine	33.0	110	67

^a Data are from Les Filières de l'Élevage Français (FranceAgriMer 2010 report [http://www.franceagrimer.fr/content/download/3130/17002/file/porcs_20103.pdf]) and wild boar-associated accidents (calculated from Plan national de maîtrise du sanglier, 2008, ONCFS [<http://www.oncfs.gouv.fr/IMG/pdf/PNMS.pdf>]), considered representative of the frequency of contact between humans and wild boar.

many and the United States have been identified as being at risk (9,15). In addition, it should be noted that variations in seroprevalence in different French regions did not correlate with the pig population in these regions (Table 5) but correlated with the regional variations in the frequency of car accidents due to wild boars (per 1,000 km²), an indirect means to evaluate the level of contacts between humans and wild boars. Forestry workers have already been identified to be at risk of HEV infection (9), but the present study suggests for the first time that among them, woodcutters are at a particularly high risk of infection. Wild boar stools may provide an additional source of HEV infection for people with close contact with the forest environment. Contact with feces from wild animals (wild boar and deer) could constitute a risk factor for HEV infection. In France, the risk factors identified as being associated with acute HEV infection include consumption of water from a private well or a nearby river (34), direct contact with pigs (33, 47), and also hunting and residing in a rural area (22). Furthermore, the consumption of undercooked wild boar meat and liver, as observed with figatelli, a traditional pig liver sausage commonly consumed raw or undercooked in the south of France (5), and undercooked liver-based preparations, such as fressure from pigs, wild boar, and deer, could represent additional sources of infection for humans (41, 43). The detection of HEV and HEV-related RNA in a growing number of different animal species suggests a possible role for as yet unidentified animal reservoirs as risk factors associated with HEV seropositivity in humans in areas where HEV is not endemic, and these reservoirs should be further investigated using reliable diagnostic tools. In addition, based on the current evidence, thorough cooking of all pork, wild boar, and deer animal products (particularly those containing liver) and improved education for occupationally exposed people (pig farmers, veterinarians, pork butchers, field workers, and possibly, sewage workers) may help prevent HEV infection.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Anses Nancy and Anses Ploufragan for providing wild boar serum samples. We also thank J. Hars, coordinator of the ONCSF/DGAL (Programme National de Surveillance Sérologique des Sangliers Sauvages, 2001 to 2004), who allowed us to collect serum samples from wild boar under the best conditions, the hunters for collecting samples from wild

boar, and departmental veterinary laboratories for their technical assistance.

We have no potential conflicts of interest to report.

Financial support was provided by a grant from ANR (project HEVZOONEPI, grant PRA-008-04) and the Mutualité Sociale Agricole (MSA).

REFERENCES

- Bouwknegt M, et al. 2007. Hepatitis E virus RNA in commercial porcine livers in The Netherlands. *J. Food Prot.* 70:2889–2895.
- Buisson Y, et al. 1994. Hepatitis E virus infection in soldiers sent to endemic regions. *Lancet* 344:1165–1166.
- Buti M, et al. 2008. Prevalence of hepatitis E virus infection in children in the northeast of Spain. *Clin. Vaccine Immunol.* 15:732–734.
- Chang Y, et al. 2009. Zoonotic risk of hepatitis E virus (HEV): a study of HEV infection in animals and humans in suburbs of Beijing. *Hepatology* 49:1153–1158.
- Colson P, et al. 2010. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J. Infect. Dis.* 202:825–834.
- Coursaget P, et al. 1996. Hepatitis E virus infections in France and Africa, p 201–212. In Buisson Y, Coursaget P, Kane M (ed), *Enterically transmitted hepatitis viruses*. La Simarre, Tours, France.
- de Deus N, et al. 2008. Epidemiological study of hepatitis E virus infection in European wild boars (*Sus scrofa*) in Spain. *Vet. Microbiol.* 129: 163–170.
- Dong C, Dai X, Shao JS, Hu K, Meng JH. 2007. Identification of genetic diversity of hepatitis E virus (HEV) and determination of the seroprevalence of HEV in eastern China. *Arch. Virol.* 152:739–746.
- Dremsek P, et al. 2012. Seroprevalence study in forestry workers from eastern Germany using novel genotype 3- and rat hepatitis E virus-specific immunoglobulin G ELISAs. *Med. Microbiol. Immunol.* 201:189–200.
- Drobeniuc J, et al. 2001. Hepatitis E virus antibody prevalence among persons who work with swine. *J. Infect. Dis.* 184:1594–1597.
- Emerson SU, Purcell RH. 2003. Hepatitis E virus. *Rev. Med. Virol.* 13: 145–154.
- Hu WP, et al. 2008. Double-antigen enzyme-linked immunosorbent assay for detection of hepatitis E virus-specific antibodies in human or swine sera. *Clin. Vaccine Immunol.* 15:1151–1157.
- Kaba M, Davoust B, Marié JL, Colson P. 2010. Detection of hepatitis E virus in wild boar (*Sus scrofa*) livers. *Vet. J.* 186:259–261.
- Kaci S, Nöckler K, Johne R. 2008. Detection of hepatitis E virus in archived German wild boar serum samples. *Vet. Microbiol.* 128:380–385.
- Karetnyi YV, Gilchrist MJ, Naides SJ. 1999. Hepatitis E virus infection prevalence among selected populations in Iowa. *J. Clin. Virol.* 14:51–55.
- Kaufmann A, et al. 2011. Hepatitis E virus seroprevalence among blood donors in southwest Switzerland. *PLoS One* 6:e21150. doi:10.1371/journal.pone.0021150.
- Khudyakov Y, Kamili S. 2011. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. *Virus Res.* 161:84–92.
- Krumbholz A, et al. 2012. Prevalence of hepatitis E virus-specific antibodies in humans with occupational exposure to pigs. *Med. Microbiol. Immunol.* 201:239–244.
- Li TC, et al. 2005. Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. *Emerg. Infect. Dis.* 11:1958–1960.
- Mansuy JM, et al. 2004. Hepatitis E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area. *J. Med. Virol.* 74:419–424.
- Mansuy JM, et al. 2008. High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in blood donors from South West France. *J. Med. Virol.* 80:289–293.
- Mansuy JM, et al. 2011. Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. *Emerg. Infect. Dis.* 17:2309–2312.
- Martelli F, et al. 2008. Detection of hepatitis E virus (HEV) in a demographically managed wild boar (*Sus scrofa scrofa*) population

in Italy. *Vet. Microbiol.* 126:74–81.

24. Masuda JI, et al. 2005. Acute hepatitis E of a man who consumed wild boar meat prior to the onset of illness in Nagasaki, Japan. *Hepatology*. 41:178–183.
25. Matsuda H, Okada K, Takahashi K, Mishiro S. 2003. Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J. Infect. Dis.* 188:944.
26. Meng XJ, et al. 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.* 40:117–122.
27. Meng XJ. 2010. Hepatitis E virus: animal reservoirs and zoonotic risk. *Vet. Microbiol.* 140:256–265.
28. Meng XJ. 2011. From barnyard to food table: the omnipresence of hepatitis E virus and risk for zoonotic infection and food safety. *Virus Res.* 161:23–30.
29. Meng XJ, et al. 2011. Hepeviridae, p 991–998. In King AMQ, Carstens E, Adams M, Lefkowitz E (ed), *Virus taxonomy*, 9th Report of the ICTV. Elsevier/Academic Press, London, United Kingdom.
30. Mitsui T, et al. 2005. Serological and molecular studies on subclinical hepatitis E virus infection using periodic serum samples obtained from healthy individuals. *J. Med. Virol.* 76:526–533.
31. Mushahwar IK. 2008. Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention. *J. Med. Virol.* 80:646–658.
32. Nicand E, Grandadam M, Teyssou R, Rey JL, Buisson Y. 2001. Viraemia and faecal shedding of HEV in symptom-free carriers. *Lancet* 357:68–69.
33. Renou C, et al. 2007. Possible zoonotic transmission of hepatitis E from pet pig to its owner. *Emerg. Infect. Dis.* 13:1094–1096.
34. Renou C, et al. 2008. A national survey of acute hepatitis E in France. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 27:1086–1093.
35. Renoux VM, et al. 2008. Induction of antibody response against hepatitis E virus (HEV) with recombinant human papillomavirus pseudoviruses expressing truncated HEV capsid proteins in mice. *Vaccine* 26:6602–6607.
36. Robson SC, Adams S, Brink N, Woodruff B, Bradley D. 1992. Hospital outbreak of hepatitis E. *Lancet* 339:1424–1425.
37. Rose N, et al. 2011. High prevalence of hepatitis E virus in French domestic pigs. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 34:419–427.
38. Rutjes SA, et al. 2010. Seroprevalence and molecular detection of hepatitis E virus in wild boar and red deer in The Netherlands. *J. Virol. Methods* 168:197–206.
39. Schlauder GG, Desai SM, Zanetti AR, Tassopoulos NC, Mushahwar IK. 1999. Novel hepatitis E virus (HEV) isolates from Europe: evidence for additional genotypes of HEV. *J. Med. Virol.* 57:243–251.
40. Takahashi K, Kitajima N, Abe N, Mishiro S. 2004. Complete or nearcomplete nucleotide sequences of hepatitis E virus genome recovered from a wild boar, a deer, and four patients who ate the deer. *Virology* 330:501–505.
41. Tamada Y, et al. 2004. Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. *J. Hepatology*. 40:869–870.
42. Taniguchi M, et al. 2009. Epidemiology of hepatitis E in northeastern China, South Korea and Japan. *J. Infect.* 58:232–237.
43. Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S. 2003. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 362:371–373.
44. Tei S, et al. 2004. Consumption of uncooked deer meat as a risk factor for hepatitis E virus infection: an age- and sex-matched case-control study. *J. Med. Virol.* 74:67–70.
45. Tessé S, et al. 2012. Circulation of genotype 4 hepatitis E virus in Europe: first autochthonous hepatitis E infection in France. *J. Clin. Virol.* 54:197–200.
46. Thorin C, et al. 2008. Seroprevalence of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in workers at risk, in eastern France. *Med. Mal. Infect.* 38: 533–542.
47. Touzé A, et al. 2010. Infection par le virus de l'hépatite E chez les humains et les animaux en France, p 317–324. In Barnouin J, Sache I (ed), *Les maladies émergentes-épidémiologie chez le végétal, l'animal et l'homme*. Editions Quae, Paris, France.
48. Wenzel JJ, et al. 2011. Detection of hepatitis E virus (HEV) from porcine livers in Southeastern Germany and high sequence homology to human HEV isolates. *J. Clin. Virol.* 52:50–54.
49. Wichmann O, et al. 2008. Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. *J. Infect. Dis.* 198:1732–1741.

Type d'habitat

- Appartement : oui non
Maison individuelle : oui non
Ferme, exploitation agricole : oui non
Autre : oui, précisez :

Nombre de membres du foyer : |_|_|_|

Distribution d'eau et gestion des eaux usées de votre logement

Distribution :

- A partir d'un réseau collectif de distribution : oui non ne sait pas
A partir d'un réseau privé (puits, forage) : oui non ne sait pas

Eaux usées :

- Tout à l'égout : oui non ne sait pas
- Fosse septique : oui non ne sait pas

Si vous travaillez dans un élevage de porcs

- Type d'élevage : Naisseur Engraisseur Naisseur engraisseur
- Taille de l'élevage : Nombre de truies |_|_|_|_|
Nombre de places d'engraissement |_|_|_|_|
- Type d'élevage : Bâtiment Plein air
- Depuis quand travaillez-vous dans un élevage de porcs : |_|_| année(s) ou |_|_| mois
- Lieu de travail : 1 Quarantaine
2 Gestante
3 Maternité
4 Post sevrage
5 Engraissement
- Travaillez-vous au contact des porcs de façon : Quotidienne
 Hebdomadaire
 Occasionnelle
 Jamais

- Quelle(s) protection(s) utilisez-vous habituellement ?

- Gants
- Masque
- Lunettes
- Combinaison
- Aucune

- Effectuez-vous des tâches en contact avec le lisier ou fumier (épandage, vidange des fosses...) ? oui non

Si oui, quelle(s) protection(s) utilisez-vous habituellement ?

- Gants
- Masque
- Lunettes
- Combinaison
- Aucune

- Effectuez-vous le nettoyage des bâtiments d'élevage ? oui non

Si oui, quelle(s) protection(s) utilisez-vous habituellement ?

- Gants
- Masque
- Lunettes
- Combinaison
- Aucune

- Où déjeunez-vous ? Sur l'exploitation A votre domicile

- Avez-vous à disposition un lavabo et du savon sur votre lieu de travail ? oui non

- Etes vous fumeur ? oui non

Si vous travaillez en milieu forestier

- Etes-vous en contact direct avec les animaux (morts ou vivants) suivants :

- Sangliers
- Cerfs

- Vous arrive t-il d'être en contact avec leurs excréments : oui non

- Pendant votre travail, portez-vous habituellement :

- des gants
- des bottes
- un masque
- un autre équipement de protection
- rien

- Avez-vous à disposition un point d'eau et du savon pour vous laver les mains ?

- Etes vous fumeur ? oui non

Habitudes alimentaires

Dans la liste des aliments ci-dessous, consommez vous ?

	Souvent	Rarement	Jamais
Boeuf			
Porc			
Petits gibiers (lièvres, perdrix)			
Grands gibiers (cerfs, sangliers)			
Pâtés, saucisses			
Figatelles, saucisses au foie de porc			
Foie de porc			
Volailles			
Fruits de mer			

Pratique de la chasse

- Etes-vous chasseur ? oui non

Si oui : occasionnel fréquent

- Chassez-vous le sanglier ? oui non

- Chassez-vous le cerf ? oui non

- Pratiquez-vous le dépeçage d'animaux sauvages : oui non

- Pratiquez-vous l'éviscération d'animaux sauvages : oui non

Si oui : portez-vous des gants ? oui non

Voyages

Au cours de votre vie, avez-vous voyagé en ?

Europe : Souvent Rarement Jamais
Asie : Souvent Rarement Jamais
Afrique : Souvent Rarement Jamais
Amériques : Souvent Rarement Jamais
Océanie : Souvent Rarement Jamais

Résumé

Introduction : L'hépatite E est une zoonose qui se transmet de l'animal à l'homme par ingestion de viande infectée ou par contact avec le réservoir animal. La présence du virus de l'hépatite E (VHE) a été démontrée dans les denrées alimentaires issues du porc. De même, la faune sauvage, tels que les sangliers et les cerfs, représente un réservoir important du VHE. L'objectif de ce travail était d'estimer la séroprévalence de l'hépatite E dans deux professions en contact direct avec le réservoir animal, les travailleurs en milieu forestier et les éleveurs de porc.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude transversale de séroprévalence menée chez 322 sujets du secteur tertiaire, 304 éleveurs de porc et 231 forestiers répartis sur la France métropolitaine. Chaque participant remplissait un questionnaire afin de préciser les facteurs de risque professionnels et extra-professionnels de contact avec le VHE.

Résultats : La séroprévalence du VHE est élevée dans notre population avec présence d'un gradient Nord-Sud ($p=0.02$). Elle est de 26% chez les sujets du secteur tertiaire, 36% chez les travailleurs en milieu forestier ($p=0.038$) et 44% chez les éleveurs de porc ($p<0.0001$). Chez les éleveurs de porc, le risque augmente avec la durée d'exposition professionnelle. Outre la profession, les facteurs de risque identifiés de transmission du VHE sont la consommation fréquente de figatelles ($p<0.0001$) et l'âge ($p=0.006$), témoin d'une exposition cumulée dans le temps. La consommation d'eau souillée et la chasse n'ont pas été identifiées comme des facteurs de risque pour le VHE en analyse multivariée.

Conclusion : Les personnes en contact avec les porcs domestiques ou la faune sauvage ont une séroprévalence du VHE significativement plus élevée que la population générale. Ce résultat suggère que le contact étroit avec le réservoir animal est un facteur de risque de transmission du VHE. La mise en place de mesures d'hygiène est probablement nécessaire afin de limiter cette transmission.

Mots clés : Hépatite E, Porcs, Etude séro-épidémiologique, Transmission
Hepatitis E, Swine , Seroepidemiologic study, Transmission

Président du jury : Monsieur de Professeur Emmanuel Rusch
Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Louis Bernard
Membres du jury : Monsieur le Docteur Pierre Coursaget
Monsieur le Professeur François Maillot
Monsieur le Professeur Patrick Choutet

Date de soutenance : vendredi 05 octobre 2012