

L'HÉPATITE E : UNE ZONOSE ÉMERGENTE ?

HEPATITIS E : AN EMERGING ZONOSIS ?

Par Nicole PAVIO⁽¹⁾, Marc ÉLOIT⁽¹⁾, Gaetana DI LIBERTO⁽¹⁾, Annie BOUTROUILLE⁽¹⁾ et Christophe RENOUE⁽²⁾
(communication présentée le 20 décembre 2007)

RÉSUMÉ

Le virus de l'hépatite E (VHE) est responsable d'une hépatite aiguë à transmission entérique. La maladie existe sous formes d'épidémies dans les régions endémiques (Asie, Afrique), et de cas sporadiques dans les régions non endémiques. Alors que l'origine hydrique des épidémies est bien caractérisée, celle des cas sporadiques est fréquemment autochtone et reste inconnue. Le VHE se différencie des autres virus des hépatites par la présence d'un réservoir animal. Des études phylogénétiques sur les souches humaines et animales, ainsi que l'identification de cas de transmission directe de l'animal à l'homme suggèrent fortement que le VHE est un agent zoonotique. Il faudrait mettre en place un système de surveillance du réservoir animal, couplé à un observatoire des cas humains, afin de déterminer l'origine de tous les cas autochtones. Les voies possibles de contamination doivent également être identifiées, afin de définir des mesures de prévention.

Mots-clés : virus de l'hépatite E, zoonose, réservoir animal, barrière d'espèce.

SUMMARY

Hepatitis E virus (HEV) causes acute, enterically transmitted hepatitis. It is associated with epidemics in endemic regions and sporadic cases in non-endemic regions. Although the waterborne origin of epidemics is well documented, the origin of sporadic cases is frequently autochthonous and remains unknown. Unlike the other hepatitis viruses, HEV has an animal reservoir. Phylogenetic studies on human and animal strains, and the identification of cases transmitted directly from animal to man strongly suggest that HEV is a zoonotic agent. It is essential to set up a surveillance system of the animal reservoir and of human cases to determine the origin of all autochthonous cases. In addition, potential routes of contaminations must be identified to define preventive measures.

Key words : hepatitis E virus, zoonosis, animal reservoir, species barrier.

(1) UMR 1161 Virologie AFSSA LERPAZ, ENVA, INRA, École Nationale Vétérinaire d'Alfort, 7 Avenue du Général de Gaulle, 94704 Maisons-Alfort cedex.

(2) Unité d'hépatogastroentérologie, CHG Hyères, Avenue du Maréchal Juin, 83400 Hyères, France.

INTRODUCTION

Le virus de l'hépatite E (VHE) est un petit virus à ARN monocaténaire non enveloppé, responsable d'épidémies d'hépatites virales entéro-transmissibles dans de nombreux pays d'Asie et d'Afrique. Essentiellement propagé par l'eau de boisson contaminée, il provoque une hépatite aiguë, comparable à l'hépatite A, n'évoluant pas vers la chronicité. L'hépatite E peut se révéler particulièrement grave chez la femme enceinte, conduisant à 20 % de létalité au cours du troisième trimestre de grossesse. Le VHE est également responsable de cas sporadiques dans des régions non endémiques comme les USA, le Japon et l'Europe (*figure 1*). Contrairement aux autres virus des hépatites, l'homme n'est pas le seul hôte naturel de ce virus et sa présence chez de nombreuses espèces animales, et plus particulièrement chez le porc, laisse à penser qu'il s'agit d'un agent zoonotique. Plusieurs cas de transmission directe du VHE de l'animal à l'homme ont été recensés au Japon, après consommation de denrées peu ou mal cuites, contaminées par le VHE (viande de cerf sous forme de sushi, barbecue de sanglier ou de foie de porc grillé ou cru).

Il existe quatre génotypes de VHE (de 1 à 4) divisés en 24 sous-types. Les différents génotypes ont de 72 à 77 % d'homologie en nucléotides et les sous-types de 85 à 90 %. Ils comprennent respectivement cinq (1a, 1b, 1c, 1d, 1e), deux (2a, 2b), dix (3a, 3b, 3c, 3d, 3rd, 3f, 3g, 3h, 3i, 3j) et sept sous-types (4a, 4b, 4c,

4d, 4th, 4f, 4g). La variabilité génétique du VHE est d'autant plus complexe par la présence de quasi-espèces chez un même individu (Grandadam *et al.* 2004) et que des phénomènes de recombinaison intra et inter-espèce ont été décrits (van Cuyck *et al.* 2005). Les quatre génotypes de VHE ont des répartitions distinctes en fonction de l'endémicité de la maladie. Les génotypes 1 et 2 sont présents chez l'homme dans les régions d'endémie, alors que le génotype 3 et, moins fréquemment, le 4 sont retrouvés dans les cas sporadiques humains. La majorité des cas sporadiques observés aux USA, au Japon et en Europe, ont une origine autochtone et ne sont pas liés à un voyage en région d'endémie. Un fait marquant est que ce sont essentiellement les génotypes 3 et 4 qui sont présents chez l'animal, quelle que soit la région considérée.

Plus récemment aux États-Unis, une souche aviaire a été identifiée chez des volailles qui présentaient une hépato-splénomégalie (Haqshenas *et al.* 2001). Elle possède de 50 à 60 % d'homologie en nucléotides avec les quatre autres génotypes de VHE et n'a pas été mise en évidence chez l'homme.

RÉSERVOIR DU VHE

La proximité génétique des souches humaines et porcines de génotypes 3 et 4 (jusqu'à 90-94 % d'homologie en nucléotides et 98 % en acides aminés) semble indiquer que le VHE puisse

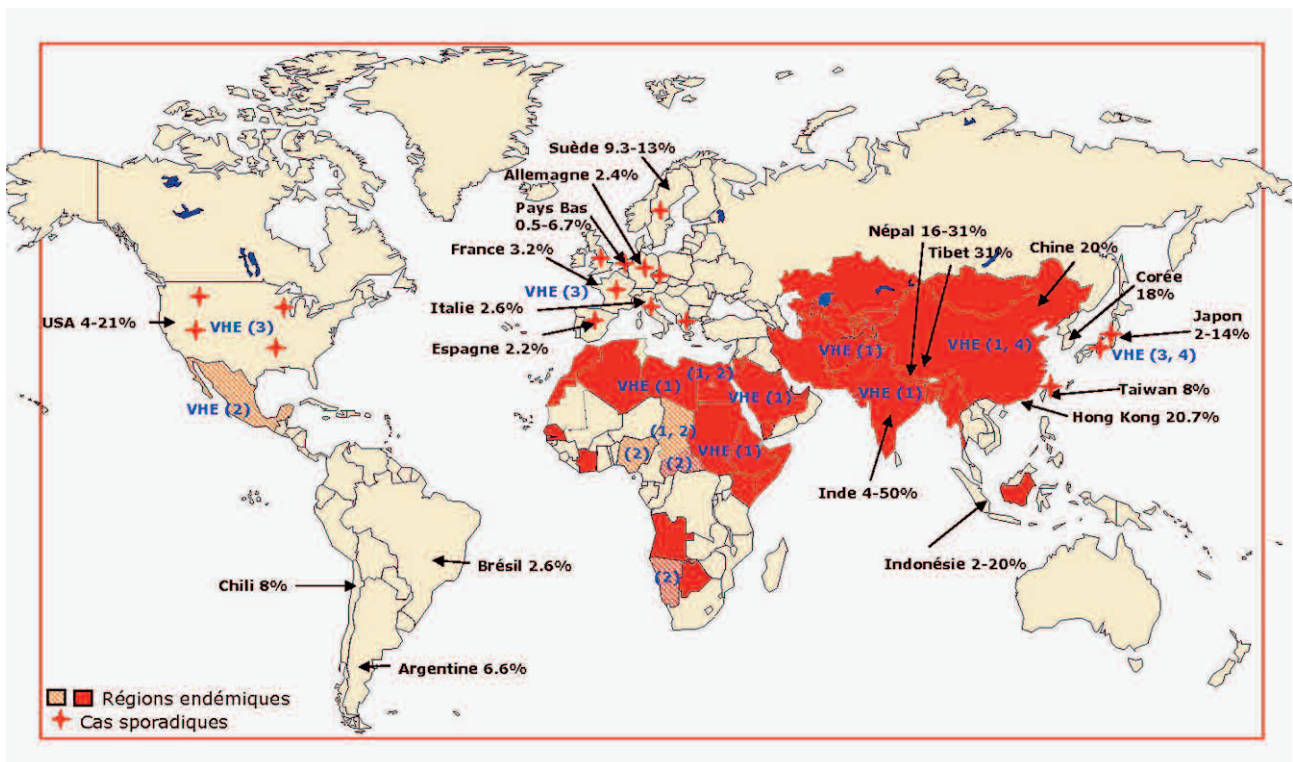


Figure 1 : Répartition géographique du VHE (d'après les données du CDC).

Les régions d'endémie sont indiquées en rouge pour le génotype 1 et en rayures rouges pour le génotype 2. Les pays où des cas sporadiques ont été décrits sont marqués d'une étoile rouge. Les valeurs de séroprévalence connues chez l'homme sont indiquées par pays. Les sérotypes présents chez l'homme sont indiqués en bleu.

avoir plusieurs hôtes, mais il n'est pas évident de déterminer s'il existe, d'une part, un hôte naturel qui serait le porc et, d'autre part, un hôte occasionnel : l'homme. Parmi les différents sous-types des génotypes 3 et 4, il n'existe pas de séparation distincte entre les souches animales et humaines, ce qui ne permet pas d'identifier des souches spécifiques d'espèces. Dans les pays comme les États-Unis, le Japon ou la Grande-Bretagne, il existe une séroprévalence limitée du VHE dans la population humaine (de 2 à 8 %), mais, par contre, elle est très élevée dans les élevages de porcs domestiques (jusqu'à 80 %) (Meng *et al.* 1999). Ces données suggèrent que le porc est le principal réservoir et que l'homme n'est exposé qu'accidentellement. Une contamination par une même source ne peut pas être exclue et dans, cette hypothèse, le porc y serait plus exposé que l'homme.

En France, le Centre National de Référence (CNR) recense une cinquantaine de cas autochtones par an, avec un à deux cas d'hépatite fulminante. La séroprévalence de la population générale française est de 3.2 % (Boutrouille *et al.* 2007). Les souches autochtones, identifiées par le CNR dans les cas humains, sont de génotype 3, sous-types e, c et f. En ce qui concerne le réservoir porcin, notre équipe a identifié plusieurs souches de génotype 3, des mêmes sous-types e, c et f. Il existe de fortes homologues de séquences de nucléotides (jusqu'à 94 %) entre les isolats humains et porcins (**figure 2**). Ces isolats sont génétiquement proches des souches dites « européennes », espagnoles et hollandaises, humaines et porcines. Dans près de 80 % des élevages français soumis à un test sérologique, des animaux présentent des anticorps anti-VHE et la prévalence intra-élevage est variable, allant de quelques pour cents à plus de 50 %, ce qui correspond à la situation des élevages américains et des autres élevages européens (Pavio *et al.* 2006).

Afin de déterminer le sens de la transmission, animal-homme ou homme-animal, une approche chronologique a été conduite en Chine pour le génotype 4, majoritaire chez l'animal dans ce pays. L'analyse phylogénétique de souches humaines et porcines, isolées à différentes périodes dans les mêmes régions géographiques, permet de montrer que certains sous-groupes de VHE, circulant initialement dans le réservoir porcin entre 2002 et 2004, ont ensuite été isolés chez l'homme en 2004 et 2005. Bien que les séquences nucléotidiques des souches de chaque sous-groupe, isolées dans chaque espèce, ne soient pas strictement identiques, cette chronologie de la circulation des souches semble indiquer que le réservoir porcin avait bien contaminé l'homme (Zheng *et al.* 2006).

Le porc n'est pas le seul animal à être infecté par le VHE. D'autres animaux, comme le sanglier, le cerf, le rat, le chien, le chat, la mangouste, la vache, le mouton, la chèvre ou le cheval, peuvent présenter des anticorps anti-VHE et donc avoir été exposés au virus ou un agent proche (Arankalle *et al.* 2001; Nakamura *et al.* 2006). Alors que des virus de génotype 3 et/ou 4 ont été isolés chez les sangliers et les cerfs, aucun virus n'a pu être associé à la séropositivité des autres animaux. Le porc, les sangliers et les cerfs sont donc de réels réservoirs mais les autres animaux sont vraisemblablement des hôtes occasionnels, qui ne sont pas responsables de contaminations humaines.

Enfin, la souche aviaire, suffisamment éloignée génétiquement des autres souches de VHE, ne représente pas de danger identifiable pour l'homme. Expérimentalement, elle n'infecte pas le primate non humain (Huang *et al.* 2004).

MODÈLES EXPÉRIMENTAUX DU VHE

La transmission inter-spécifique a principalement été étudiée chez deux modèles d'animaux : le primate non humain : macaque cynomolgus (*Macaca fascicularis*) et, plus rarement, le chimpanzé ou le porc. Plus récemment, un modèle a été mis au point chez le poulet exempt d'organismes pathogènes spécifiques (EOPS) pour l'étude de la souche aviaire (Billam *et al.* 2005). Les modèles animaux ne représentent qu'un aspect limité de la clinique et de la pathogenèse du virus car ils restent asymptomatiques. Ils présentent le plus souvent une élévation modérée des enzymes hépatiques et des lésions hépatiques mineures. Par contre, l'infection se traduit bien par une phase virémique accompagnée de l'excrétion du virus dans les fèces et une séroconversion.

Le modèle porcin a permis de mettre en évidence une réplication active du VHE dans le foie avec des titres viraux élevés dans la bile, confirmant ainsi l'excrétion biliaire du virus. Des sites de multiplication extra-hépatiques du virus ont également été mis en évidence dans l'intestin grêle, le colon, les ganglions lymphatiques mais leur signification exacte reste encore à définir (Williams *et al.* 2001). L'infection expérimentale de la truie gestante n'entraîne aucune complication ni aucune transmission verticale, ce qui montre bien la limite de ce modèle qui ne reflète pas totalement la pathogenèse du VHE chez l'homme (Kasorndorkbua *et al.* 2003). Un simple contact entre animaux est suffisant pour être à l'origine de la transmission du VHE (Kasorndorkbua *et al.* 2004). Le porc n'est pas sensible à la souche de génotype 1 SAR-55 (Sarghoda, Pakistan) ni à la souche Mexico de type 2 (Meng *et al.* 1998; Cooper *et al.* 2005). Les bases moléculaires de cette restriction d'hôte sont encore inconnues. Par contre, le porc est sensible aux génotypes 3 et 4 isolés chez l'homme dans des zones non endémiques, ainsi qu'à la souche aviaire (Meng *et al.* 1998) (Meng XJ 2005, Iowa State University report 2005, AS leaflet R1982)) (**tableau 1**). La comparaison des profils d'infection, après inoculation des souches humaines ou porcines de génotype 3 chez le porc, ne fait pas apparaître de différences majeures (Halbur *et al.* 2001). L'infection naturelle du porc domestique, qui concerne essentiellement les jeunes animaux entre 12 et 15 semaines d'âge, n'entraîne ni retard de croissance ni perte de rendement (Wu *et al.* 2002; Huang *et al.* 2004).

À l'opposé du modèle porcin, le macaque présente une sensibilité aux quatre génotypes mais pas à la souche aviaire de VHE (Huang *et al.* 2004). Mais, comme chez le porc, on n'y observe pas de différences de multiplication et d'excrétion du virus, après inoculation des souches de génotype 3 d'origine humaine ou porcine (Meng *et al.* 1998).

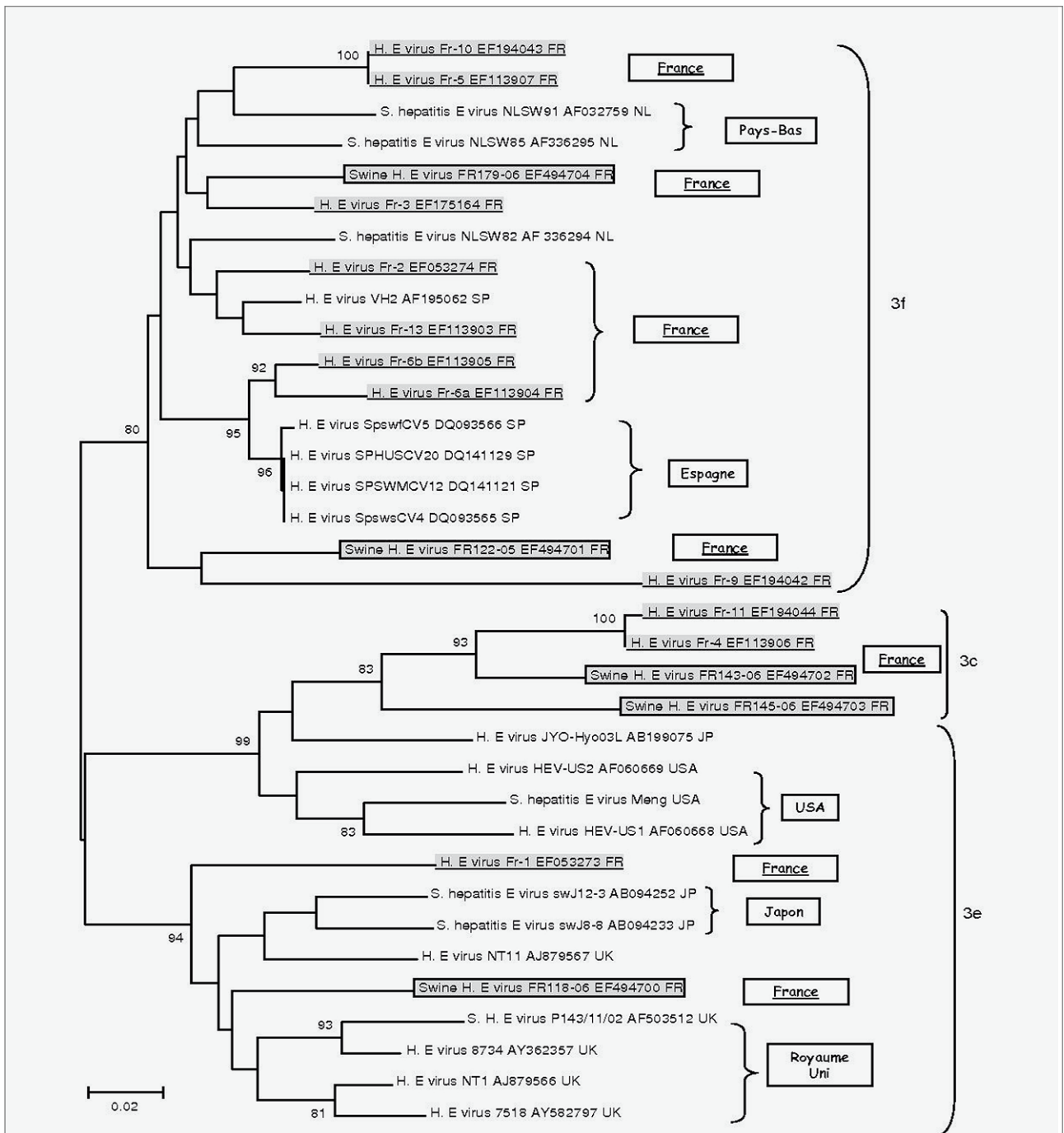


Figure 2: Arbre phylogénique des isolats de VHE de génotype 3, identifiés en France dans le cheptel porcin (méthode du plus proche voisin). Les séquences des souches humaines françaises sont soulignées et celles des souches porcines sont encadrées. Les numéros d'accèsion à GenBank sont indiqués, ainsi que les pays d'origine : SP, Espagne ; FR, France ; NL, Pays-Bas ; JP, Japon ; USA, États-Unis ; UK, Royaume uni. La validité des distances entre les souches a été calculée par ré-échantillonnage sur 1000 répliques, les scores supérieurs à 70 % sont indiqués. L'échelle représente le nombre de substitution par site.

Le modèle des poulets EOPS a permis l'étude de la souche aviaire. Le virus se transmet par voie oro-nasale (et non par voie oro-fécale comme dans le cas des génotypes 1 à 4) et est à l'origine d'une hépato-splénomégalie (Billam *et al.* 2005). De nombreuses inconnues demeurent, en particulier sur la réalité d'une transmission verticale du virus et de sa présence dans les œufs. L'absence d'infection chez le macaque mais le passage du

virus chez le porc ne permettent pas d'écartier totalement l'éventualité d'un passage à l'homme.

Grâce aux modèles développés chez le macaque et le porc, il est maintenant clairement établi que certains génotypes de VHE, comme les génotypes 3 et 4 chez le porc et l'ensemble des génotypes chez le macaque, peuvent passer la barrière d'espèce.

D'autres éléments décrits ci-après soutiennent cette hypothèse et démontrent le potentiel zoonotique du VHE.

POTENTIEL ZONOTIQUE DU VHE CHEZ L'HOMME

Plusieurs cas de transmission directe du VHE de l'animal à l'homme ont été recensés de 15 à 60 jours après la consommation de denrées peu ou mal cuites, contaminées par le VHE : viande de cerf sous forme de sushi (Tei *et al.* 2003), barbecue de sanglier (Tamada *et al.* 2004; Masuda *et al.* 2005) ou foie de porc grillé ou cru (Yazaki *et al.* 2003). L'origine animale repose en fait sur plusieurs arguments : l'homologie à 100 % des séquences de nucléotides entre les souches de cas humains et celles isolées dans les denrées alimentaires conservées (Tei *et al.* 2003), la mise en évidence d'anticorps anti-VHE de type IgM et/ou IgG chez la majorité des individus ayant consommé les mêmes denrées que le patient atteint d'une hépatite aiguë (Tamada *et al.* 2004; Masuda *et al.* 2005), et l'observation des cas cliniques chez les individus ayant consommé ces mêmes denrées (Yazaki *et al.* 2003).

La contamination de l'homme par l'animal est également étayée par la prévalence plus élevée d'anticorps anti-VHE chez les personnels d'abattoirs ou d'élevages porcins et chez les vétérinaires, par comparaison avec la population témoin, suggérant ainsi qu'une contamination directe ou indirecte est possible (Hsieh *et al.* 1999; Drobeniuc *et al.* 2001; Meng *et al.* 2002; Olsen *et al.* 2006). Une étude réalisée sur une cohorte de 295

vétérinaires de huit États américains a mis en évidence une séroprévalence de 27 %, *versus* 16 % chez les donneurs de sang (Meng *et al.* 2002). Une prévalence de 13 %, également élevée par rapport à celle de 9 % chez les donneurs de sang, est rapportée chez les éleveurs de porcs, en Suède (Olsen *et al.* 2006). Ces résultats suggèrent une transmission directe chez l'homme, par contact direct ou indirect avec des animaux infectés par le VHE. Enfin, récemment, un cas d'hépatite aiguë a été observé chez un patient français qui possédait depuis deux mois un porc nain comme animal de compagnie. Nous avons montré que l'animal avait été infecté par une souche de génotype 3, très proche de celle du patient (98 % d'homologie en acides aminés) (Renou *et al.* 2007).

SOURCE POSSIBLE DE CONTAMINATION EN RÉGION NON ENDÉMIQUE

Dans les pays où le VHE sévit de manière endémique, l'ingestion de denrées alimentaires souillées ou d'eau contaminée par le VHE représente la source directe la plus souvent retrouvée parmi les modes possibles de contamination. Les cas de contamination par contact direct avec les animaux sont plus rares et concernent principalement les professions à risque (Meng *et al.* 1999). Dans les régions non endémiques, ce type de contamination peut aussi se produire (Hsieh *et al.* 1999; Meng *et al.* 2002). La contamination par l'eau n'est pas formellement établie car le virus ou le génome viral n'a, jusqu'à présent, été mis en évidence que très rarement dans ce milieu. Toutefois, des séquences du VHE ont été détectées dans les eaux usées en milieu urbain dans plusieurs pays d'Europe (Espagne, France, Grèce et Suède) et aux USA, ce qui témoigne d'une circulation du virus dans la population humaine mais ne prouve pas que le vecteur hydrique soit directement la cause de la contamination (Pina *et al.* 1998). Contrairement au VHA, aucune donnée n'indique que le VHE peut être transmis par les coquillages ou qu'il résiste en milieu salin (Teo 2006). Le virus résiste dans l'environnement et nos travaux, ainsi que ceux de différents groupes européens et américains, ont mis en évidence des séquences du VHE dans les effluents de porcheries contaminées (Kasorndorkbua *et al.* 2005). Bien que le stockage du lisier semble en diminuer la charge virale, son épandage comme engrais pourrait représenter une source de contamination de l'environnement (aliments, nappes phréatiques). L'infection expérimentale du porc, à partir de suspension de lisier, confirme la persistance du caractère infectieux du virus dans ce type d'effluent (Kasorndorkbua *et al.* 2005).

La consommation de porc sous forme de sushis et sashimis est courante au Japon : elle pourrait constituer un facteur de risque de contamination, que la viande soit consommée crue ou cuite. Une étude sur la prévalence du VHE chez la femme enceinte, réalisée à Bali (Indonésie), a permis de montrer une séroprévalence de 20 % chez les hindous et de 2 % chez les musulmanes qui ne consomment pas de porc ($P < 0.001$) (Surya *et al.* 2005).

Génotype	Hôte naturel	Modèle expérimental	Infection
1 et 2	Homme	macaque	+
		porc	-
		rat	+
3	Homme	macaque	+
		porc	+
	Porc	macaque	+
		porc	+
		poulet	nd
		rat	nd
Aviaire	Poulet	macaque	-
		porc	+
		poulet	+
		rat	nd
		dinde	+

Tableau 1 : Passage de la barrière d'espèce des virus de l'hépatite E. – nd : non déterminé.

Le porc est habituellement consommé bien cuit. Un chauffage d'une heure à 60 °C inactive totalement une suspension virale de génotype 1 (SAR-55) et partiellement une suspension de génotype 2 (Mexico) (Emerson *et al.* 2005). Nous n'avons pas, à l'heure actuelle, de données concernant les génotypes 3 et 4 à fort potentiel zoonotique. Il est tout à fait concevable qu'une viande ou un plat contaminé, qui n'est pas cuit à cœur, contienne encore du virus infectieux, quel que soit le génotype en cause. Dans nos régions, nous consommons des produits non cuits comme les salaisons. Il est envisageable que le VHE, résistant à des conditions naturelles peu favorables, résiste aussi à ces processus de conservation alimentaire. Notons également que le VHE est encore infectieux après plus de dix ans de congélation (Emerson *et al.* 2005).

Enfin, le porc est aussi une source de produits biologiques utilisés en santé humaine (extrait pancréatique, xénogreffe) (Meng 2003). Ce type de vecteur n'a pas encore été étudié comme source de contamination mais une surveillance devrait être envisagée.

CONCLUSION

Le potentiel zoonotique du VHE est désormais établi mais il reste à identifier l'ensemble des voies de contamination dans les pays non endémiques, comme la France, où les cas autochtones sont en augmentation constante et régulière. Il est impératif d'évaluer les risques de transmission et les conséquences cliniques liées à l'exposition au virus, afin de définir les mesures à mettre en œuvre pour en limiter l'expansion. Dans ce sens, il est également nécessaire de développer des outils qui permettront d'évaluer si des variants sélectionnés dans le réservoir animal, ou issus de recombinaisons entre des souches provenant d'espèces différentes (porc, poulet, homme), pourraient être plus délétères pour l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

- Arankalle, V.A., Joshi, M.V., Kulkarni, A.M., Gandhe, S.S., Chobe, L.P., Rautmare, S.S., Mishra, A.C., Padbidri, V.S. 2001. Prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in different Indian animal species. *J Viral Hepat.* 8(3): 223 – 227.
- Billam, P., Huang, F.F., Sun, Z.F., Pierson, F.W., Duncan, R.B., Elvinger, F., Guenette, D.K., Toth T.E., Meng X.J. 2005. Systematic pathogenesis and replication of avian hepatitis E virus in specific-pathogen-free adult chickens. *J Virol.* 79(6): 3429 – 3437.
- Boutrouille, A., Bakkali-Kassimi, L., Cruciere C., Pavio N. 2007. Prevalence of anti-Hepatitis E Virus Antibodies in French Blood Donors. *J Clin Microbiol.* 45(6): 2009 – 2010.
- Cooper, K., Huang, F.F., Batista, L., Rayo, C.D., Bezanilla, J.-C., Toth, T.E., Meng X.J. 2005. Identification of genotype 3 hepatitis E virus (HEV) in serum and fecal samples from pigs in Thailand and Mexico, where genotype 1 and 2 HEV strains are prevalent in the respective human populations. *J Clin Microbiol.* 43(4): 1684 – 1688.
- Drobeniuc, J., Favorov, O.M., Shapiro, C.N., Bell, B.P., Mast, E.E., Dadu, A., Culver, D., Iarovoi, P., Robertson, B.H., Margolis, H.S. 2001. Hepatitis E virus antibody prevalence among persons who work with swine. *J Infect Dis.* 184(12): 1594 – 1597.
- Emerson, S.U., Arankalle, V.A., Purcell, R.H. 2005. Thermal stability of hepatitis E virus. *J Infect Dis.* 192(5): 930 – 933.
- Grandadam M, Tebbal S, Caron M, Siriwardana M, Larouze B, Koeck JL, Buisson Y, Enouf V, Nicand E. 2004. Evidence for hepatitis E virus quasispecies. *J Gen Virol.* 85(11): 3189 – 94
- Halbur, P.G., Kasornrorkbua, C., Gilbert, C., Guenette, D., Potters, M.B., Purcell, R.H.,

- Emerson, S.U., Toth, T.E., Meng, X.J. 2001. Comparative pathogenesis of infection of pigs with hepatitis E viruses recovered from a pig and a human. *J Clin Microbiol.* 39(3): 918 – 923.
- Haqshenas, G., Shivaprasad, H.L., Woolcock, P.R., Read, D.H., Meng, X.J. 2001. Genetic identification and characterization of a novel virus related to human hepatitis E virus from chickens with hepatitis-splenomegaly syndrome in the United States. *J Gen Virol.* 82(10): 2449 – 2462.
 - Hsieh, S.Y., Meng, X.J., Wu, Y.H., Liu, S.T., Tam, A.W., Lin D.Y., Liaw, Y.F. 1999. Identity of a novel swine hepatitis E virus in Taiwan forming a monophyletic group with Taiwan isolates of human hepatitis E virus. *J Clin Microbiol.* 37(12): 3828 – 3834.
 - Huang, F.F., Sun, Z.E., Emerson, S.U., Purcell, R.H., Shivaprasad, H.L., Pierson, F.W., Toth, T.E., Meng, X.J. 2004. Determination and analysis of the complete genomic sequence of avian hepatitis E virus (avian HEV) and attempts to infect rhesus monkeys with avian HEV. *J Gen Virol.* 85 (6): 1609 – 1618.
 - Kasornrorkbua, C., Guenette, D.K., Huang, F.F., Thomas, P.J., Meng, X.J., Halbur, P.G. 2004. Routes of transmission of swine hepatitis E virus in pigs. *J Clin Microbiol.* 42(11): 5047 – 5052.
 - Kasornrorkbua, C., Opiessnig, T. Huang, F.F., Guenette, D.K., Thomas, P.J., Meng, X.J., Halbur, P.G. 2005. Infectious swine hepatitis E virus is present in pig manure storage facilities on United States farms, but evidence of water contamination is lacking. *Appl Environ Microbiol.* 71(12): 7831 – 7837.
 - Kasornrorkbua, C., Thacker, B.J., Halbur, P.G., Guenette, D.K., Buitenwerf, R.M., Royer, R. L., Meng, X.J. 2003. Experimental infection of pregnant gilts with swine hepatitis E virus. *Can J Vet Res.* 67(4): 303 – 306.
 - Masuda, J., Yano, K., Tamada, Y., Takii, Y., Ito, M., Omagari, K., Kohno, S. 2005. Acute hepatitis E of a man who consumed wild boar meat prior to the onset of illness in Nagasaki, Japan. *Hepatol Res.* 31(3): 178 – 183.
 - Meng, X.J. 2003. Swine hepatitis E virus: cross-species infection and risk in xenotransplantation. *Curr Top Microbiol Immunol.* 278: 185 – 216.
 - Meng, X.J., Dea, S., Engle, R.E., Friendship, R., Lyoo, Y.S., Sirinarumit, T., Urairong, K., Wang, D., Wong, D., Yoo, D., Zhang, Y., Purcell, R.H., Emerson, S.U. 1999. Prevalence of antibodies to the hepatitis E virus in pigs from countries where hepatitis E is common or is rare in the human population. *J Med Virol.* 59 (3): 297 – 302.
 - Meng, X.J., Halbur, P.G., Haynes, J.-S., Tsareva, T.S., Bruna, J.-D., Royer, R.L., Purcell, R.H., Emerson, S.U. 1998. Experimental infection of pigs with the newly identified swine hepatitis E virus (swine HEV), but not with human strains of HEV. *Arch Virol.* 143(7): 1405 – 1415.
 - Meng, X. J., Wiseman, B., Elvinger, F., Guenette, D.K., Toth, T.E., Engle, R.E., Emerson, S. U., Purcell, R.H. 2002. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries. *J Clin Microbiol.* 40(1): 117 – 122.
 - Nakamura, M., Takahashi, K., Taira, K., Taira, M., Ohno, A., Sakugawa, H., Arai, M., Mishiro, S. 2006. Hepatitis E virus infection in wild mongooses of Okinawa, Japan: Demonstration of anti-HEV antibodies and a full-genome nucleotide sequence. *Hepatol Res.* 34(3): 137 – 140.
 - Olsen, B., Axelsson-Olsson, D., Thelin, A., Weiland, O. 2006. Unexpected high prevalence of IgG-antibodies to hepatitis E virus in Swedish pig farmers and controls. *Scand J Infect Dis.* 38(1): 55 – 58.
 - Pavio, N., Boutrouille, A., Fablet, C., Rose, N., Renou, C., Bertrand, J., Naudy, J., Decoppet, A., Éloit, M. 2006. P. 329 Presence of hepatitis E virus (HEV) in pigs enhances their possible role as reservoir for animal-to-human transmission in France. *J Clin Virol.* 36(Supplement 2): S162 – S163.
 - Pina, S., Jofre, J., Emerson, S.U., Purcell, R.H., Girones, R. 1998. Characterization of a strain of infectious hepatitis E virus isolated from sewage in an area where hepatitis E is not endemic. *Appl Environ Microbiol.* 64(11): 4485 – 4488.
 - Renou, C., Cadranet, J.-F., Bourlière, M., Halfon, P., Ouzan, D., Rifflet, H., Carencio, P., Harafa, A., Bertrand, J.-J., Boutrouille, A., Muller, P., Igual, J.-P., Decoppet, A., Éloit, M., Pavio, N. 2007. Possible zoonotic transmission of hepatitis E from a pet pig to its owner. *Emerg Inf Dis.* 13(7): 1094 – 1096.
 - Surya, I.G., Kornia, K., Suwardewa, T.G., Mulyanto, Tsuda, F., Mishiro S. 2005. Serological markers of hepatitis B, C, and E viruses and human immunodeficiency virus type-1 infections in pregnant women in Bali, Indonesia. *J Med Virol.* 75(4): 499 – 503.
 - Tamada, Y., Yano, K., Yatsushashi, H., Inoue, O., Mawatari, F., Ishibashi, H. 2004. Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. *J Hepatol.* 40(5): 869 – 870.
 - Tei, S., Kitajima, N., Takahashi, K., Mishiro, S. 2003. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 362(9381): 371 – 373.
 - Teo, C.G. 2006. Hepatitis E indigenous to economically developed countries: to what extent a zoonosis? *Curr Opin Infect Dis.* 19(5): 460 – 466.
 - Van Cuyck H., Fan J., Robertson D.L., Roques P. 2005. Evidence of recombination between divergent hepatitis E viruses. *J Virol.* 79(14):9306 – 9314.
 - Williams, T.P., Kasornrorkbua, C., Halbur, P.G., Haqshenas, G., Guenette, D.K., Toth, T.E., Meng, X.J. 2001. Evidence of extrahepatic sites of replication of the hepatitis E virus in a swine model. *J Clin Microbiol.* 39(9): 3040 – 3046.
 - Wu, J.-C., Chen, C.M., Chiang, T.Y., Tsai, W.H., Jeng, I.J., Sheen, W. J, Lin C.C., Meng, X.J. 2002. Spread of hepatitis E virus among different-aged pigs: two-year survey in Taiwan. *J Med Virol.* 66(4): 488 – 492.
 - Yazaki, Y., Mizuo, H., Takahashi, M., Nishizawa, T., Sasaki, N., Gotanda, Y., Okamoto, H. 2003. Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. *J Gen Virol.* 84(9): 2351 – 2357.
 - Zheng, Y., Ge, S., Zhang, J., Guo, Q., Ng, M.H., Wang, F., Xia, N., Jiang, Q. 2006. Swine as a principal reservoir of hepatitis E virus that infects humans in eastern China. *J Infect Dis.* 193(12): 1643 – 1649.

