Hépatite E: une zoonose émergente?

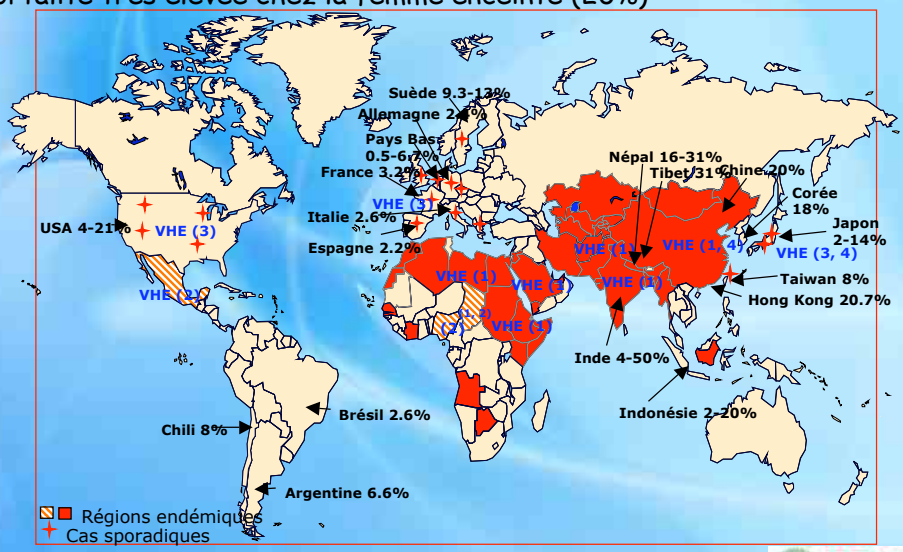
Nicole Pavio
UMR 1161 Virologie AFSSA, ENVA, INRA

INFECTION VHE chez l'homme

Hépatite aiguë (ictère)

Hépatite fulminante fatale (1-2%)

Mortalité très élevée chez la femme enceinte (20%)



Répartition géographique du VHE (d'après les données du CDC)

VIRUS DE L'HEPATITE E

Voies de contamination du virus de l'hépatite E

Régions endémiques

Eau, aliments contaminés

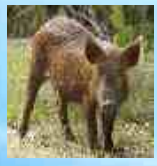
Génotype 1, 2

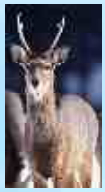
Cas sporadiques

Environnement
Alimentation ????

Génotype 3, 4

?????





Génotypes 3 et 4

Souche aviaire

Problématiques:

Etude de la transmission inter-espèce et évaluation du risque

Réservoirs animaux possibles

Animaux	Régions	Prévalence
Porc	Monde	30-80%
Rat	Inde, Brésil	50-80%
Chat	Japon	33%
Chien	Brésil,	7%
Mouton	Inde, Chine, Brésil	
Chèvre	Inde, Chine, Brésil	
Sanglier	Japon, France	20-71%
Cerfs	Japon	2.6%
Poulet	USA, Brésil	20-30%
Bovin	Brésil	1.42%
Cheval	Egypte	13%
Mangouste	Japon	8.3%

33% chats japonais (n=135) Usui et al, 2004

Modèles d'étude du passage de la barrière d'espèce des virus de l'hépatite E

Génotype	*Hôtes naturels*	*Modèles expérimentaux*	*Infection*
1 & 2	Homme	macaque	+
		porc	-
		rat	+
3	Homme	macaque	+
		porc	+
	Porc	macaque	+
		porc	+
		poulet	nd
		rat	nd
Aviaire	Poulet	macaque	-
		porc	+
		poulet	+
		rat	nd
		dinde	+

nd : non déterminé

Cas de transmissions zoonotiques possibles par contact avec des porcs ou de la viande de porc infectée.

- **Prévalence HEV élevée chez les personnels exposés (vétérinaires, éleveurs, abattoirs).**

USA	**26%**	***(Meng et al 2002)***
Suède	**13%**	***(Olsen et al 2006)***
Moldavie	**51.1%**	***(Drobeniuc et al 2001)***
Pays Bas	**11%**	***(Bouwknegt et al 2007)***

- **Prévalence élevée chez les chasseurs de la région Toulousaine 30% vs 16.4% population générale** ***(Mansuy et al 2007, J Med Virol)***

Cas de transmissions zoonotiques avérés par consommation de denrées contaminées.

Species of origin	Mode of contamination	Incub. period	Geno-type	Evidence of zoonosis	Reference
Sika deer	Uncooked meat (sushi)	# 40 days	3	Identity of sequences between left over frozen meat and patients	Tei et al, 2003
Wild boar	Barbecue (partially undercooked)	39 days	3	IgM in 8/12 and IgG in 11/12 persons 166 days following eating the same barbecue	Tamada et al, 2004
Wild boar	Barbecue (partially undercooked)	59 days	3	IgM in _ other persons who eated the same meat	Masuda et al, 2005
Pig	Grilled or uncooked pig liver	14 to 60 days	3	9/10 patients used to consume grilled or uncooked pig liver. # 2% of 363 pig liver at groceries RNA+	Yasuyuki et al, 2003

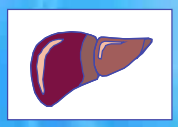
Cas de transmissions zoonotiques possibles par des aliments à base de porc

Etude Indonésie *(Surya et al 2005)*

Confession	Musulmane	Hindou
Prévalence	2%	20%

Aliments infectés par le VHE

- **Foie de porc commercialisé**



USA (Feagins *et al* JGV 2007). ARN + = 14/127; 2/3 infectieux

- **Fruits de mer**

Japon (Li et al Am J Trop Med Hyg. 2007) Corbicula Japonica

Réservoir Hydrique du VHE en régions non endémiques

« Presence of HEV in urban sewage samples in non endemic areas »

Entrée stations d'épuration

Table 2. Summary of results of HEV samples

Site	Positive HEV samples/total analyzed
Barcelona, Spain	0/2
	0/2
	1/2
	0/3
	0/1
	1/2
	2/15
	16/19
Total (for Barcelona)	20/46 (43.5%)[b]
Nancy, France	1/4
Umeå, Sweden	0/4
Patras, Greece	0/5
Washington, D.C., United States	1/5

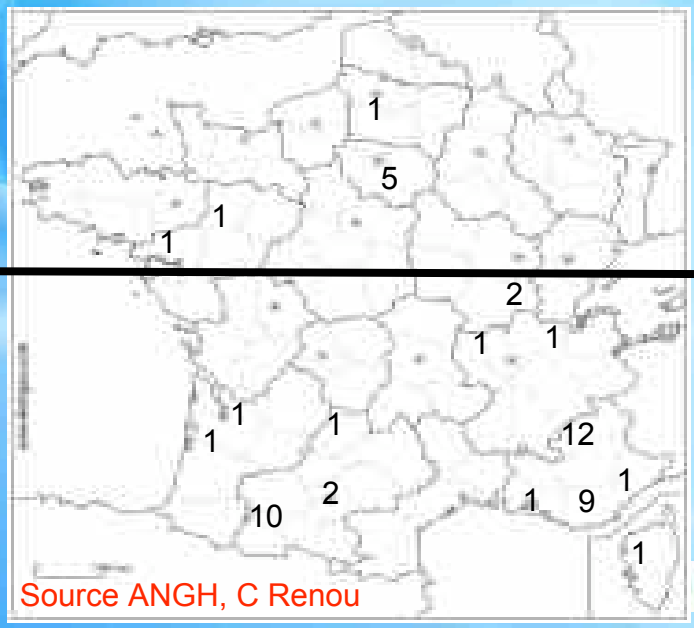
[a]HEV, Hepatitis E virus; HAV, Hepatitis A vi
[b]% of positive samples.

Clemente-Casares et al, 2003

Situation France: 50-60 cas annuels (CNR)
1 à 2 hépatites fulminantes/an
3.2% population générale Ig anti-VHE +

15%
(8/52 cas)

85%
(44/52 cas)



Source ANGH, C Renou

UMR Viro: Etude de la transmission inter-espèce et évaluation du risque.

✓Prévalence dans les réservoirs animaux

- Porc (Afssa Ploufragan, cemagref)
- Sanglier (ONCFS)
- Cerfs
- Foie de porcs commerce
- Petits rongeurs sauvages

✓Séquençage systématique des souches animales

✓Comparaison avec séquences humaines (CNR, CHG, CHU)

✓Arbres phylogéniques, dynamique des populations virales, modèle de transmission.

✓Etude des facteurs de risques et des voies de contamination

Séroprévalence VHE Porc France

Moyenne élevages 76%

Moyenne intra élevage 15.2% (2.5%-52%)

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

** provenant de salle différentes
*animaux indépendants ou de cuve de lisier brut

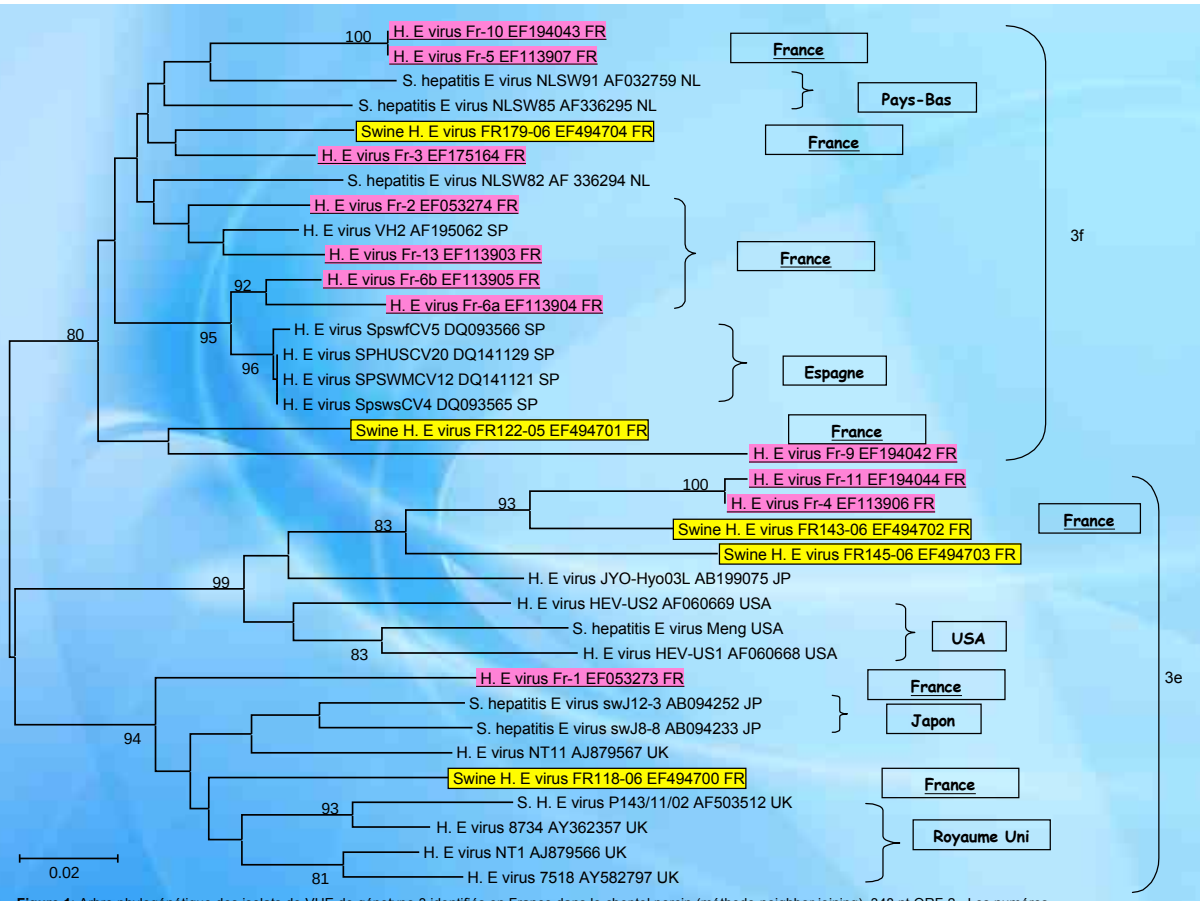


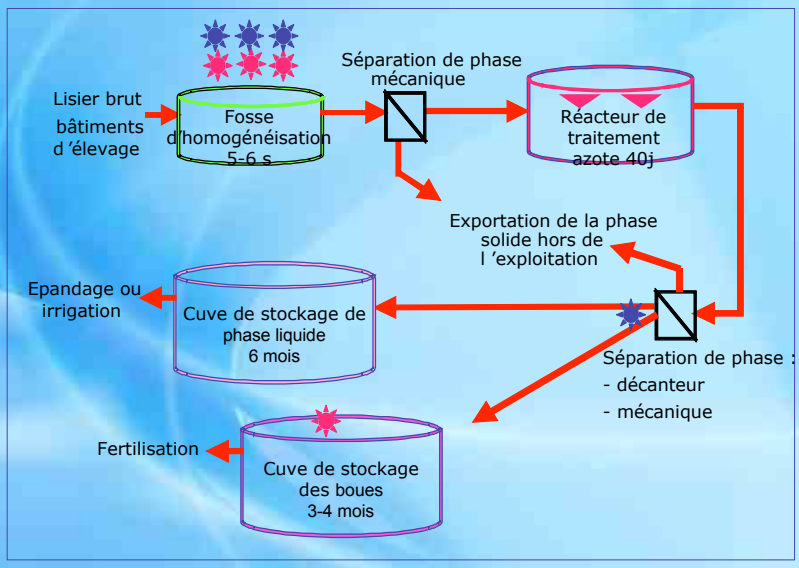
Figure 1: Arbre phylogénétique des isolats de VHE de génotype 3 identifiés en France dans le cheptel porcin (méthode neighbor-joining). 348 nt ORF-2 . Les numéros d'accession GenBank sont indiqués ainsi que les pays d'origine: SP, Espagne; FR, France; NL, Pays-Bas; JP, Japon; USA, Etats Unis; UK, Royaume uni. La validité des distances entre les souches a été calculée par « bootstrap » sur 1000 réplicas, les scores >70% sont indiqués. L'échelle représente le nombre de substitution par site.

Distance génétique des souches humaines (1 à 11) et porcines (12 à 16) françaises

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

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

Présence du VHE dans les lisiers et boues d'épandage



Elevage 45

Elevage 79

RT- PCRq 1.10^5 à 4.10^4 copies de cDNA/g lisier brut
100 copies de cDNA/g de boues

Risque de contamination de l'environnement

Exploration des voies de contamination : identification facteurs de risque

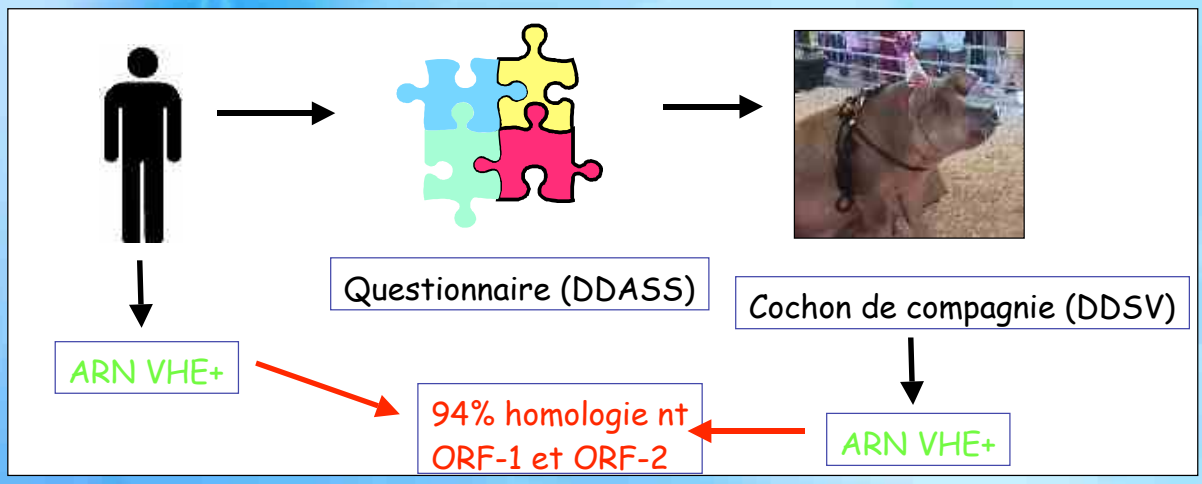
Etudes environnementale et animale

- Collaboration avec CNR, Hôpitaux, DDASS et DDSV: Surveillance Hépatite E (InVS).

- ✓ Environnement
- ✓ Animaux
- ✓ Alimentation

Exploration des voies de contamination

Cas n°1: 1 patient hépatite aiguë



Renou et al, 2007 EID

Nicole Pavio AVF 20 Décembre 2007

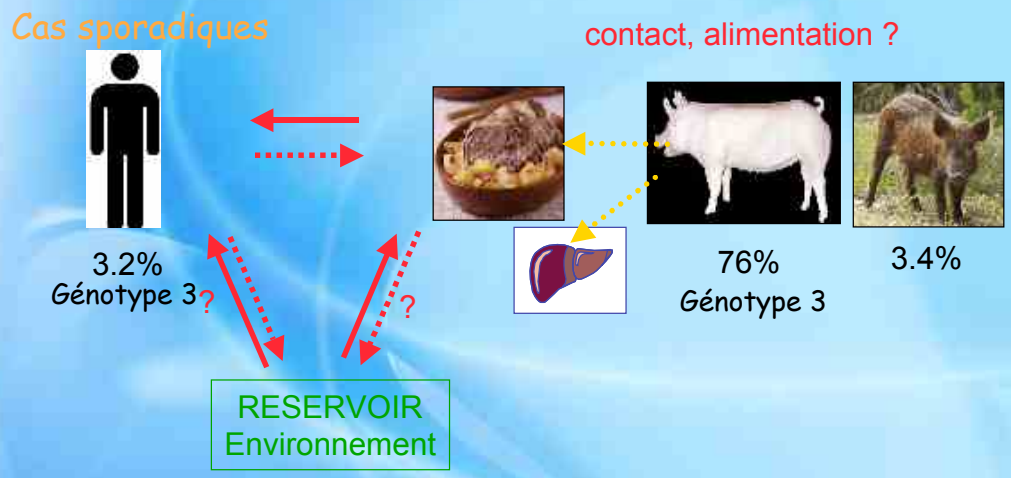
Exploration des voies de contamination

Cas : 6 hépatites cliniques

Facteurs de risque : DDASS, DDSV

	SEROLOGIE	ARN
EAU	-	1/33
SANGLIERS Foie	3.4% 3/88	0/50
CHEVRES fèces	0/55	0/5
MOUTONS	0/100	-

Le porc et les aliments dérivés sont-ils une source de contamination pour l'homme en France ?



Programme ANR: HEVZOONEPI

- Séroprévalence porcs abattoir (8000 sérums + 500 foies)
- Modèle infection porc (sites de multiplication extra-hépatiques)
- Recherche VHE produits commercialisés : foie, figatelle
- Analyse du risque (DERNS AFSSA)

REMERCIEMENTS

- UMR 1161 Eq VHE
  - Annie Boutrouille
  - Adriana Anita
  - Benoit Charpentier
  - Gaetana Di Liberto
  - Marc Eloit
- AFSSA Ploufragan
  - Jean-Pierre Jolly
  - Virginie Dorenlor
  - Christelle Fablet
- CHU Purpan
  - J. Izopet, JM. Mansuy
- CHG Hyères
  - Christophe Renou
- DDASS Var
  - Anne Decoppet
  - Caroline Chauvet
- DDSV Var
  - Anne chemel
- CNR VHE
  - E. Nicand
- Inserm U618
  - P. Coursaget
- InVS
  - E. Delarocque-A