

sont de décrire les caractéristiques cliniques et épidémiologiques (temps, lieu, personne, expositions) des cas d'hépatite E, de détecter et investiguer les cas groupés autochtones et de caractériser les virus impliqués chez l'Homme. Tout cas d'hépatite E diagnostiqué par le CNR est contacté par un épidémiologiste de l'InVS pour un entretien téléphonique portant sur les expositions à risque. En zone d'endémie, la prévention consiste à contrôler les eaux de boisson et l'assainissement des eaux. En zone non endémique, la prévention des cas importés repose sur les recommandations aux voyageurs sur les risques entériques. Pour les cas autochtones, les connaissances actuelles des facteurs de risque ne permettent pas de cibler les mesures de prévention à l'exception d'un avis récent (avril 2009) émis par l'Afssa¹ sur la nécessité d'informer le consommateur sur le risque lié à la consommation de figatelli crus (mention sur l'étiquette « cuire à cœur ») [9].

En France, une hépatite E doit être suspectée devant toute hépatite aiguë inexpliquée même en l'absence de séjour récent en zone d'endémie, les formes autochtones étant plus fréquentes que les formes importées. Le renforcement de la surveillance de l'hépatite E permettra de caractériser les expositions à risque afin d'élaborer des mesures de prévention.

Références

- [1] Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:698-709.
- [2] Legrand-Abravanel F, Mansuy JM, Dubois M, Kamar N, Peron JM, Rostaing L, et al. Hepatitis E virus genotype 3 diversity, France. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:110-4.
- [3] Guthmann JP, Klovstad H, Boccia D, Hamid N, Pinoges L, Nizou JY, et al. A large outbreak of hepatitis E among a displaced population in Darfur, Sudan, 2004: the role of water treatments methods. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1685-91.
- [4] Ijaz S, Arnold E, Banks M, Bendall RP, Cramp ME, Cunningham R, et al. Non-travel-associated hepatitis E in England and Wales: demographic, clinical, and molecular epidemiological characteristics. *J Infect Dis*. 2005;192:1166-72.
- [5] Li TC, Miyamura T, Takeda N. Detection of hepatitis E virus RNA from the bivalve *Yamato-shijimi* (*Corbicula japonica*) in Japan. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76:170-2.
- [6] Saïd B, Ijaz S, Kafatos G, Booth L, Thomas HL, Walsh A, et al. Hepatitis E outbreak on cruise ship. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:110-4.
- [7] Wichmann O, Schimanski S, Koch J, Kohler M, Rothe C, Plentz A, et al. Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. *J Infect Dis*. 2008;198:1732-41.

¹ Agence française de sécurité sanitaire des aliments, intégrée à l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) depuis le 1^{er} juillet 2010.

- [8] Tei S, Kitajima, N, Ohara S, Inoue Y, Miki M, Yamatani T, et al. 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*. 2004;74:67-70.
- [9] Afssa – Saisine n°2009-SA-0101 du 30/04/2009. Disponible sur : <http://www.afssa.fr>
- [10] Lewis HC, Wichmann O, Duizer E. Transmission routes and risk factors for autochthonous hepatitis E virus infection in Europe: a systematic review. *Epidemiol Infect*. 2010;138:145-66.
- [11] Colson P, Coze C, Gallian P, Henry M, De Micco P, Tamalet C. Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:648-9.
- [12] Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease. *J Hepatol*. 2008;48:494-503.
- [13] Péron JM, Bureau C, Poirson H, Mansuy JM, Alric L, Selves J, et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E virus in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Viral Hepat*. 2007;14:298-303.
- [14] Patra S, Kumar A, Trivedi SS, Puri M, Sarin SK. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med*. 2007;147:28-33.
- [15] Bathia 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;48:1577-85.
- [16] Gerolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med*. 2008;358:859-60.
- [17] Gerolami R, Moal V, Picard C, Colson P. Hepatitis E virus as an emerging cause of chronic liver disease in organ-transplant recipients. *J Hepatol*. 2009;50:622-4.
- [18] Nicand E, Bigaillon C, Tissé S. Hépatite E en France : données de surveillance des cas humains, 2006-2008. *Bull Epidemiol Hebdom*. 2009;(31):337-42.
- [19] Centre national de référence des hépatites A et E. Rapport d'activité 2008. Disponible sur : <http://www.cnrhva-vhe.org>
- [20] De Ledinghen A, Mannant PR, Barrioz T, Beauchant M. Acute viral hepatitis E in the Poitou-Charentes region. *Gastroenterol Clin Biol*. 1996;20:210.
- [21] Corne P, Yèche S, Gal E, Alquier Y, Reynaud D, Dubois F, et al. Autochthonous viral hepatitis E in Languedoc Roussillon. *Presse Med*. 1997;26:166.
- [22] Mansuy JM, Abravanel F, Miedouge M, Mengelle C, Merviel C, Dubois M, et al. Acute hepatitis E in south-west France over a 5-year period. *J Clin Virol*. 2009;44:74-7.
- [23] Renou C, Moreau X, Priente A, Cadrane JF, Maringe E, Morin T, et al. A national survey of acute hepatitis E in France. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:1086-93.
- [24] Boutrouille A, Bakkali-Kassimi L, Crucièrre C, Pavio N. Prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in French blood donors. *J Clin Microbiol*. 2007;45:2009-10.
- [25] Mansuy JM, Legrand-Abravanel F, Calot JP, Peron JM, Alric L, Agudo S, et al. High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in blood donors from South West France. *J Med Virol*. 2008;2:289-93.
- [26] Deest G, Zehner L, Nicand E, Gaudy-Graffin C, Goudeau A, Bacq Y. Hépatite virale E autochtone en France et consommation de viande de porc séchée. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007;31:1095-7.

Hépatite E : nouvelles connaissances du côté animal

Nicole Pavio (npavio@vet-alfort.fr), Aurélie Lunazzi, Elodie Barnaud, Jérôme Bouquet, Sophie Rogée

Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), Laboratoire de santé animale de Maisons-Alfort; UMR 1161 Virologie, INRA-ENVA-Anses, Maisons-Alfort, France

Résumé / Abstract

La particularité du virus de l'hépatite E (VHE) est qu'il peut infecter aussi bien l'Homme que l'animal. Des éléments nouveaux, comme la grande proximité génétique des souches présentes chez l'Homme et l'animal, ainsi que des cas confirmés d'infection après consommation de denrées contaminées, établissent qu'il existe bien un risque de transmissions zoonotiques. Ces transmissions peuvent survenir par ingestion de viande infectée ou par contact avec le réservoir animal. La présence du VHE a été démontrée dans les denrées alimentaires issues du porc, comme le foie. De même, la faune sauvage, tels que les sangliers et les cerfs, représente un réservoir important du VHE. Face à une prévalence élevée du VHE dans les élevages de porc et dans la faune sauvage, une surveillance de ces réservoirs, ainsi que le développement de nouvelles techniques en procédés alimentaires doivent être envisagés.

Mots clés / Key words

Hépatite E, réservoir animal, maladie d'origine alimentaire, zoonose / Hepatitis E, animal reservoir, foodborne disease, zoonosis

Hepatitis E: new insight on animal reservoirs

Unlike other hepatitis viruses, Hepatitis E virus (HEV) can infect both human and animals. Recent evidence, such as the genetic proximity between human and animal strains and cases of infection after consumption of contaminated food, establish the risk of zoonotic transmission. This transmission may occur by ingestion of infected meat or possibly by direct contact with the animal reservoir. Various studies have demonstrated the presence of HEV in food product derived from swine (liver). Similarly wildlife, such as wild boars and deer, is an important reservoir of HEV. Facing the high prevalence of HEV in pig farms and wildlife, a close surveillance of these reservoirs, as well as the development of new techniques in food processing, must be considered.

Introduction

Le virus de l'hépatite E (VHE) se distingue des autres virus des hépatites (A, B, C et Delta) par sa capacité à infecter l'Homme et plusieurs espèces animales dont le porc [1]. Longtemps considérée comme une maladie exotique importée des régions endémiques (Afrique, Asie, Amérique Centrale), le nombre élevé de cas d'hépatite virale E sans relation avec ces régions a conduit à revoir cette notion et à définir les cas sporadiques autochtones en régions non endémiques (États-Unis, Europe et Japon). Dans la plupart de ces cas autochtones, les souches isolées chez l'Homme et l'animal appartiennent aux mêmes génotypes (3 et 4) et possèdent de fortes homologues de séquences, suggérant que des transmissions zoonotiques ont lieu. Jusqu'à récemment, il y avait encore peu de données sur les voies de contaminations et sur les liens qui existeraient entre ces deux réservoirs.

Réservoirs et transmission du VHE

Plusieurs études ont été réalisées afin de caractériser les différents réservoirs animaux potentiels du VHE. Des enquêtes de sérologies ont été menées chez des espèces animales très variées, allant du chat à la mangouste ; des anticorps anti-VHE, ou contre un agent très proche, ont été mis en évidence chez les porcs, les sangliers, les cervidés, les lapins, les rats, les mangoustes, les chevaux, les chats, les chiens, les moutons, les chèvres et les bovins (tableau 1) [2]. Cependant, le virus ou des séquences virales ont été isolés uniquement chez les porcs, les sangliers, les cervidés, les lapins, les rats ainsi que les mangoustes, confirmant qu'il s'agit d'espèces dans lesquelles il y a une multiplication active du virus. De manière plus anecdotique, on peut noter la présence de VHE chez les chevaux égyptiens, mais ce résultat reste à confirmer. L'étude de la prévalence du VHE dans les élevages de porcs de nombreux pays a montré que 30 à 80% des animaux présentent des anticorps anti-VHE. En France, 50% des porcs en âge d'être abattus sont positifs [3], confirmant également qu'il est ici un réservoir majeur du VHE.

Chez les mammifères, les quatre génotypes (1-4) du VHE peuvent infecter l'Homme et conduire à une hépatite aiguë, mais seuls les génotypes 3 et 4 infectent l'animal qui reste asymptomatique la plupart du temps. Les modèles expérimentaux développés chez le singe et le porc ont permis de montrer que des souches isolées chez le porc (génotype 3 ou 4) peuvent infecter les primates et que des souches humaines (génotype 3 ou 4) peuvent infecter le porc [2]. En ce qui concerne les isolats récemment caractérisés chez le lapin et le rat, les premières données de séquence ne permettent pas de les classer formellement dans un des quatre génotypes connus. De plus, il n'y a pas actuellement de données sur leur transmission éventuelle à l'Homme ou à d'autres espèces. Il existe également un génotype aviaire, responsable d'hépatite splénomégalie chez le poulet. Cette souche aviaire n'est pas transmissible au primate ni au porc [4].

Transmission de l'animal à l'Homme

Outre la proximité phylogénétique entre les souches humaines et animales, plusieurs autres éléments sont en faveur de l'origine animale de certains cas humains. En particulier, les personnes en contact avec les porcs domestiques ou

la faune sauvage (sangliers), comme les vétérinaires, les éleveurs, les chasseurs ou encore les personnels d'abattoir, ont une séroprévalence VHE significativement plus élevée que la population générale, suggérant que le contact direct avec des animaux infectés est un facteur de risque de contracter le VHE [2].

Transmission par l'alimentation

Une autre voie possible de transmission zoonotique est celle de l'alimentation. En effet, dans la littérature, il existe deux rapports d'hépatite virale E pour lesquels des preuves scientifiques ont permis de confirmer l'origine alimentaire de ces contaminations. Ces cas ont eu lieu au Japon : le premier [5] est lié à la consommation de tranches de viande crue de cerf sika. Le séquençage a montré 100% d'identité entre les isolats de la viande et ceux des patients (génotype 3). Le second cas d'hépatite E a été décrit suite à la consommation de viande de sanglier [6]. L'analyse génétique de la souche présente dans la viande et chez le patient a également confirmé une transmission directe.

La fréquence des formes cliniques associées à l'infection par le VHE n'est pas connue, mais elle ne semble pas dépendre de la voie de contamination (contact ou alimentaire). Il existe des cas groupés d'exposition au VHE par l'alimentation mais pour lesquels toutes les personnes infectées (présentant une séroconversion) n'ont pas déclaré une hépatite aiguë [5].

La présence du VHE dans les denrées alimentaires issues du porc, comme le foie de porc, a été démontrée dans cinq études indépendantes réalisées au Japon, au Pays-Bas, en Inde, en Corée du Sud et aux États-Unis : de 1 à 11% des foies vendus dans le commerce étaient positifs pour le VHE. Une de ces études a prouvé, grâce à un modèle de bio-essai porcin, qu'il s'agit bien de virus infectieux [7]. Une étude semblable est actuellement réalisée en France (projet ANR/HEVZOO-NEPI). Certaines préparations à base de foie, comme les saucisses de foie mi-sèches (figatelli) consommées crues sont également susceptibles de contenir du virus et d'être à l'origine de cas humains, comme rapporté récemment en France [8].

L'infection chez l'animal

L'étude de la cinétique d'infection naturelle des porcs en élevage indique que les animaux sont majoritairement infectés jeunes, lors du sevrage et de la chute de l'immunité maternelle (figure 1). La transmission a lieu par voie oro-fécale vers l'âge de 10 semaines, ensuite le virus se réplique activement dans le foie et est fortement excrété dans les fèces entre les âges de 12 et 18 semaines environ, puis il est éliminé. Lors de la phase de virémie, le virus peut être retrouvé dans d'autres organes comme les muscles (longissimus, biceps femoris, iliopsoas) [9]. Dans certains cas, l'infection a lieu plus tardivement et des animaux en phase active de multiplication virale dans le foie et virémiques arrivent à l'abattoir, ce qui constitue un risque majeur d'exposition au VHE par l'alimentation.

Quant à la faune sauvage, sangliers et cerfs sont également porteurs du virus, mais la diffusion du VHE dans ces réservoirs est moins bien connue. Ils n'en restent pas moins des réservoirs importants puisque le VHE est retrouvé dans 40% des sangliers et 34% des cerfs dans certains pays d'Europe (tableau 2) [2].

Tableau 1 Réservoirs animaux potentiels du virus de l'hépatite E / Table 1 Possible animal reservoirs of Hepatitis E virus

Animaux	Pays	Séroprévalence %
Porc	Monde	30-80
Sangliers	Japon, France, Allemagne, Italie, Espagne, Hongrie	5-42
Cervidés	Japon, Hongrie	2,6
Lapin	Chine	57
Rat	Inde, Brésil, USA	50-80
Mangouste	Japon	8,3
Cheval	Chine, Egypte	13-16,3
Chat	Japon, Espagne	11,1-33
Chien	Brésil, Chine	7-17,8
Mouton	Chine, Espagne	1,9
Chèvre	Chine, Espagne	0,6-24
Bovin	Brésil, Chine, Inde	1,42-6,9
Poulet	USA, Australie, Hongrie	20-30
Canard	Chine	12,8

Figure 1 Représentation schématique de l'infection naturelle par le virus de l'hépatite E (VHE) chez le porc : cinétique de séroconversion et de l'excrétion fécale. Schéma réalisé à partir des résultats de prévalence du VHE en élevage / Figure 1 Diagram representing natural time course of HEV infection in pigs: seroconversion and fecal excretion kinetics. Adapted from results of HEV seroprevalence in pig herds.

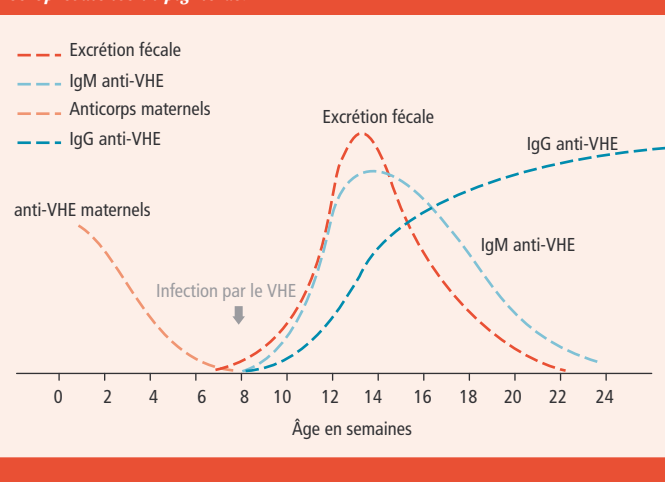


Tableau 2 Virus de l'hépatite E dans la faune sauvage / Table 2 Hepatitis E virus in wild animals

Pays	Animaux	Sérologie	ARN VHE Génotype 3	Nature des échantillons
Japon	Cerfs Yezo	34,8% (181/520)	nd	Sérum
Japon	Sangliers Cervidés	9% (n=35) 2% (n=117)	nd nd	Sérum Sérum
Japon	Sangliers : - sauvages - d'élevage	25% (100/392) 71% (10/14)	nd 3 %	Sérum Sérum
Hongrie	Sangliers Cerfs Roe	nd nd	12,2% (9/74) 34,4% (11/32)	Foie Foie
Allemagne	Sangliers	nd	5,3%	Sérum
Allemagne	Sangliers	nd	15%	Foie
Italie	Sangliers	nd	25% (22/88)	Bile
Espagne	Sangliers	42,7%	19,6%	Sérum
Pays-Bas	Sangliers	nd	4%	Fécès
France	Sangliers	nd	2,5 % (7/285)	Foie
nd : non déterminé				

Conclusion

Actuellement, les données de prévalence élevée du VHE dans les réservoirs animaux, et plus particulièrement chez le porc, confirment qu'il s'agit d'une source potentielle de contamination pour l'Homme. Parmi les mesures à mettre en œuvre, afin de limiter les cas d'infection humaine d'origine zoonotique, une

surveillance active de tous les réservoirs animaux doit être menée, en plus de celle des porcins qui est en cours. La présence du VHE dans les organes d'animaux doit aussi renforcer l'intérêt de développer des méthodes de diagnostic dans les denrées alimentaires et la mise en place des mesures de gestion des procédés de transformation, permettant de limiter les contaminations des aliments, ou des modalités pratiques de cuisson afin d'inactiver le virus avant consommation.

Remerciements

À l'Agence nationale de la recherche pour le soutien du programme HEVZOOONEPI : Évaluation du risque zoonotique du virus de l'hépatite E par l'alimentation.

Références

- [1] Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. J Hepatol. 2008;48:494-503.
- [2] Pavio N, Meng XJ, Renou C. Zoonotic Hepatitis E: Animal reservoirs and emerging risks. Vet Res. 2010;41:46.
- [3] Rose N, Boutrouille A, Fablet C, Madec F, Eloit M, Pavio N. The use of Bayesian methods for evaluating the performance of a virus-like particles-based ELISA for serology of Hepatitis E virus infection in swine. J Virol Methods. 2010;163(2):329-35.
- [4] Meng XJ. Recent advances in Hepatitis E virus. J Viral Hepat. 2010;17(3):153-61.
- [5] Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishihiro S. Zoonotic transmission of Hepatitis E virus from deer to human beings. Lancet. 2003;362:371-3.
- [6] Li TC, Chijiwa K, Sera N, Ishibashi T, Etoh Y, Shinohara Y, et al. Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. Emerg Infect Dis. 2005;11:1958-60.
- [7] Feagins AR, Opriessnig T, Guenette DK, Halbur PG, Meng XJ. Detection and characterization of infectious Hepatitis E virus from commercial pig livers sold in local grocery stores in the USA. J Gen Virol. 2007;88:912-7.
- [8] Colson P, Borentain P, Queyriaux B, Kaba M, Moal V, Gallian P, et al. Pig liver sausage as a source of Hepatitis E virus transmission to humans. J Infect Dis. 2010 Aug 9. [Epub ahead of print].
- [9] Bouwknegt M, Rutjes SA, Reusken CB, Stockhofe-Zurwieden N, Frankena K, de Jong MC, et al. The course of Hepatitis E virus infection in pigs after contact-infection and intravenous inoculation. Vet Res. 2009;5:7.

Echinococcus multilocularis chez le renard et les carnivores domestiques : vers une nouvelle donne épidémiologique ?

Franck Boué (franck.boue@anses.fr)¹, Benoît Combes², Patrick Giraudoux³, Gérald Umhang¹

1/ Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Laboratoire de la rage et de la faune sauvage de Nancy, France

2/ Entente rage et zoonoses (ERZ), Malzéville, France

3/ UMR 6249 Chrono-environnement, Université de Franche Comté – CNRS, Besançon, France

Résumé / Abstract

Echinococcus multilocularis est un cestode responsable d'une zoonose parasitaire rare, l'échinococcose alvéolaire. Le cycle parasitaire dépend de la relation de prédation de l'hôte définitif (principalement le renard) sur l'hôte intermédiaire (le rongeur) et de la survie dans le milieu extérieur de la phase libre du parasite, sous la forme d'oncosphères.

En Europe, on observe une augmentation des populations vulpines concomitante avec l'extension de l'aire de répartition du parasite. En parallèle, les prévalences vulpines ont augmenté dans les régions historiquement contaminées. En France, l'extension de la zone d'endémie connue vers l'Ouest a été démontrée, avec des cas positifs dans les départements de la Manche et du Calvados.

La présence du renard en zone urbaine y rend possible l'établissement du cycle d'*Echinococcus multilocularis*. Cependant, les prévalences urbaines observées sont très faibles comparées au milieu rural.

Les animaux domestiques (chiens, chats) peuvent également participer au cycle en tant qu'hôtes définitifs et s'avérer, de par leur proximité avec l'Homme, une source potentielle d'infection. Leur vermifugation régulière avec du praziquantel est à recommander en zone d'endémie.

L'extension de la zone d'endémie connue d'*Echinococcus multilocularis* tant en Europe qu'en France, ainsi que l'augmentation des prévalences vulpines dans les foyers historiques, laisse craindre une augmentation future du nombre de cas humains.

Alveolar echinococcosis within foxes and domestic animals: towards new epidemiologic trends?

Echinococcus multilocularis (*Em*) is a cestode responsible for a rare zoonosis, alveolar echinococcosis. The lifecycle of the parasite is based on the predator/prey relationship between definitive hosts (mainly foxes) and intermediate hosts (rodents in Europe), and on the survival of the free stage of the parasite (the oncosphere) in the environment.

A geographical extension of the distribution range of the parasite has been reported in Europe, simultaneously with the increase of fox populations. Moreover, *Em* prevalence in foxes has also increased in historically endemic areas. In France, studies show an extension of the parasite range to the west of the country with positive cases in the Manche and Calvados districts.

The recent presence of foxes in urban areas makes the setting up of *Em* in town possible. Nevertheless, *Em* prevalences observed in cities are very low compared to rural areas.

Domestic animals (dogs, cats) can also contribute to the lifecycle as definitive hosts and be a potential source of infection due to their close proximity to humans. Regular deworming with praziquantel must be recommended in endemic areas.

The extension of the endemic areas of *Echinococcus multilocularis* in Europe and in France and the increase of fox prevalence in the historical endemic areas makes an increase of human cases possible.

Mots clés / Key words

Echinococcose alvéolaire, France, extension, risque / Alveolar echinococcosis, France, extension, risk