



# Place de environnement dans le risque d' hépatites A et E

E NICAND

CNR Hépatites entéro-transmissibles (VHE)

HIA Val de Grâce

Paris, France

N PAVIO

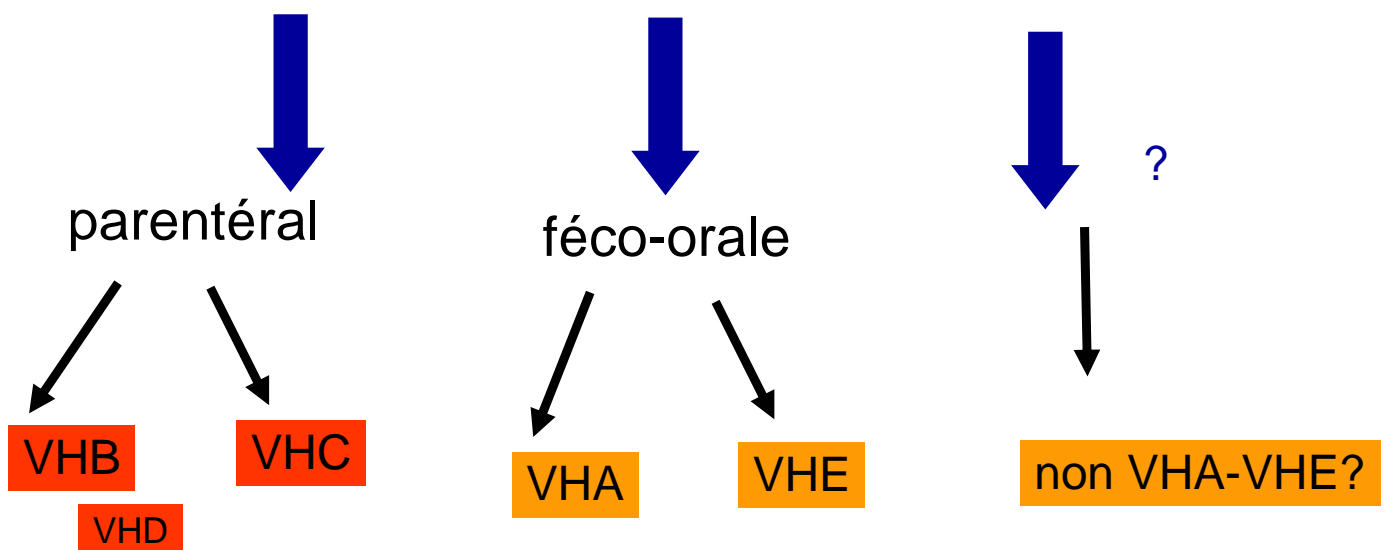
UMR 1161, AFSSA, ENVA, INRA

<http://www.cnrvha-vhe.org>

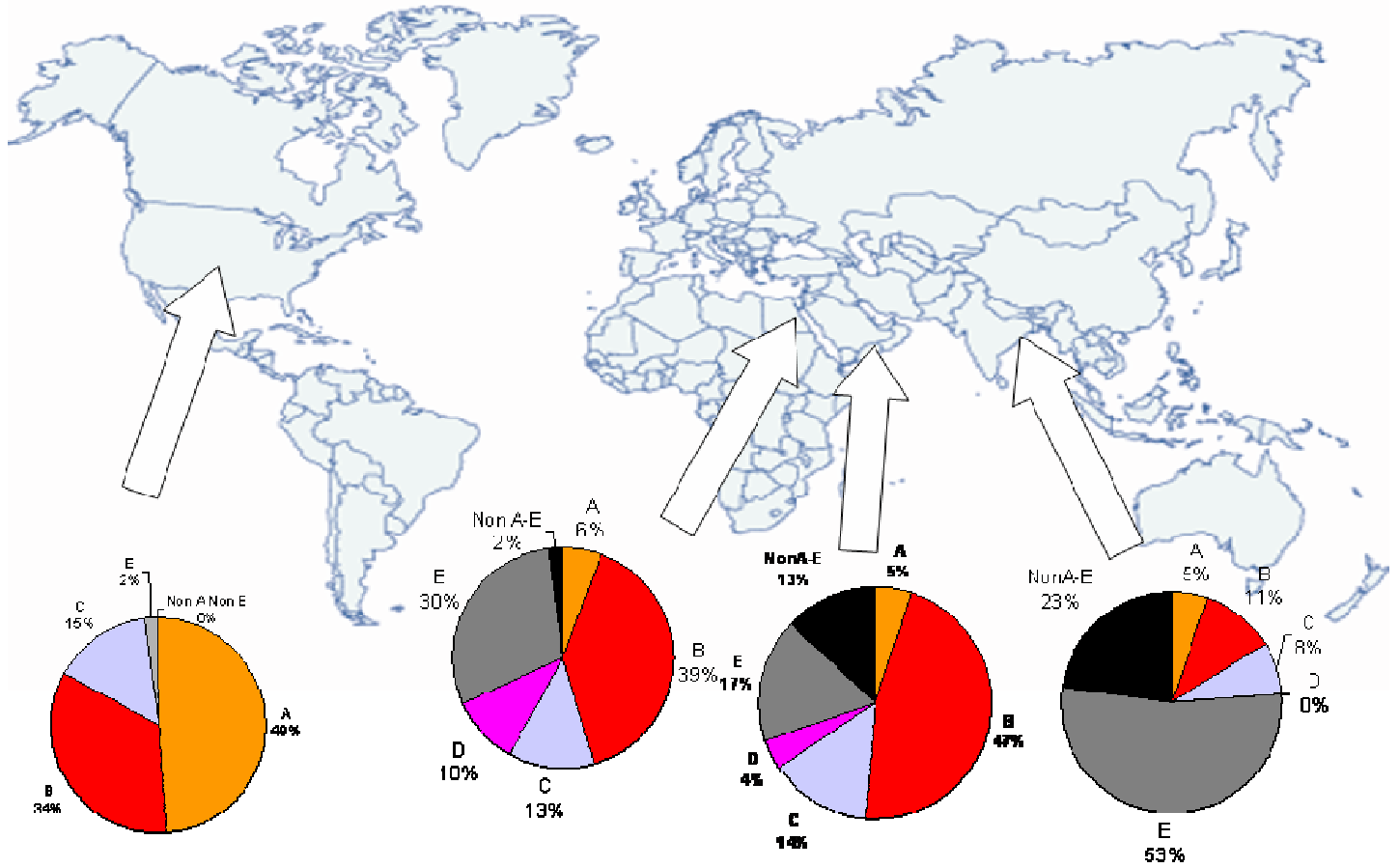
CEMI 15 – 17 et 18 mai 2010 Institut Pasteur Paris

## Virus des hépatites virales

mode de transmission préférentiel



# Hépatite E dans les étiologies des hépatites cliniques



Purcell et al., J Hepatol 2006, 48, 494-503

## caractéristiques

### VHA

### VHE

Famille

*Picornaviridae*

*Hepeviridae*

Genre

hepatovirus

hepevirus

diamètre (nm)

27 - 32

27 - 34

densité (g/cm<sup>3</sup>)

1,33

1,37

génomme

ARN +

ARN +

linéaire, 1 brin

linéaire, 1 brin

nb.nucléotides

7474

7200-7500

site répliation

cytoplasme

cytoplasme

nb. sérotypes

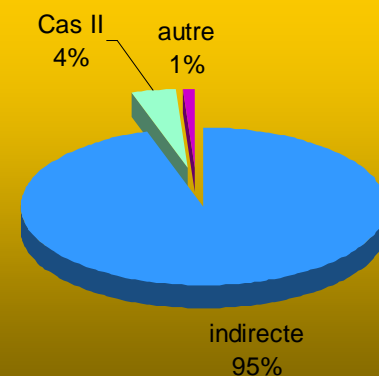
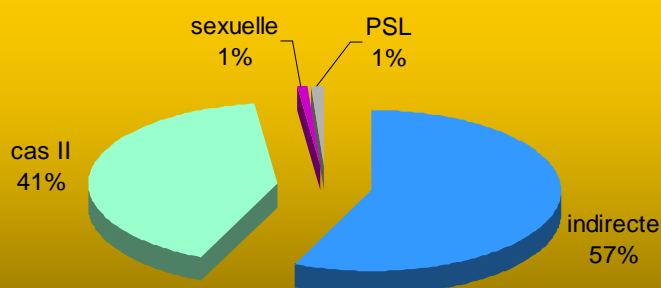
1

1

# Caractéristiques physico-chimiques des virus HAV et HEV

	HAV	HEV
Stabilité du virus En extérieur	56°C	66°C
Titre infectieux excrété dans les selles (copies/g selles)	$10^6-10^9$	$10^4-10^5$
R pH acide 3, 25°C 3 heures	x	

## Transmission du VHA- VHE



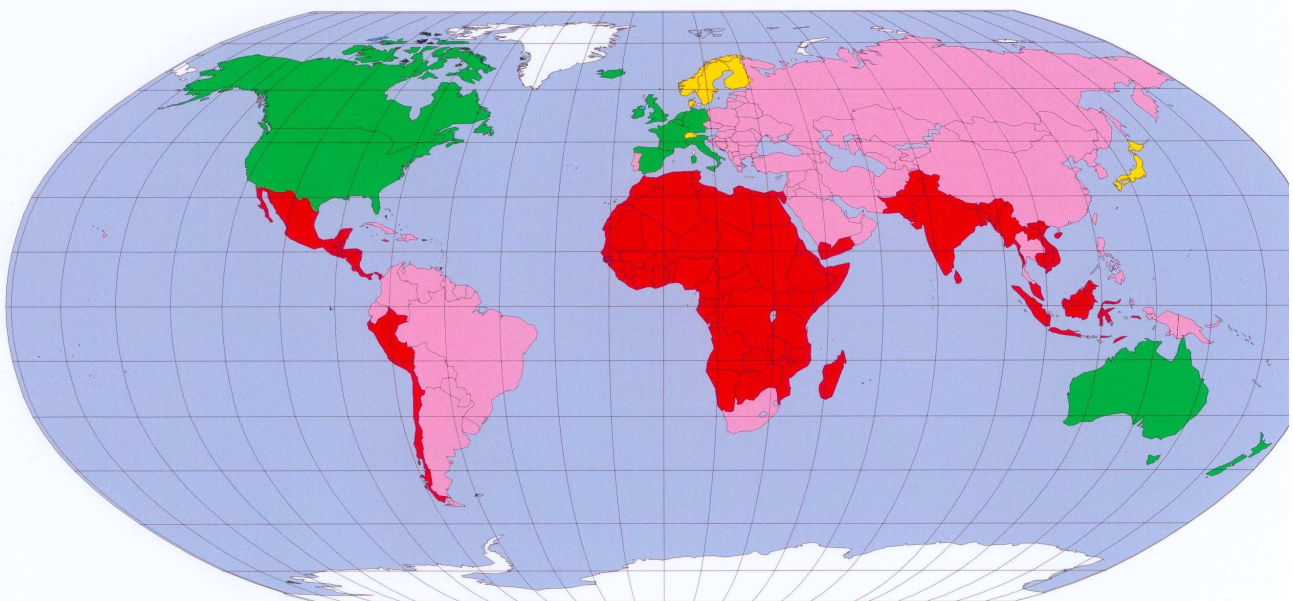
VHA






Féco-orale +++

VHE

# Épidémiologie de l'hépatite A

## Répartition mondiale de l'hépatite A



-  Zone de faible endémicité
-  Zone d'endémicité modérée
-  Zone d'endémicité intermédiaire
-  Zone de haute endémicité
-  Endémicité non évaluée

# VHA: Sujets réceptifs

- Voyageurs: séjour en zone d'endémie
  - incidence : 3-20/1000/mois (1992)  
3/ 100 000/ mois (2006)  
(Epidemiol Infect 2008)
- Entourage de malade: au sein de collectivités
- Activités prof: personnels soignant, égoutiers
- Milieux à risque:
  - milieu carcéral,
  - homosexuels masculins,
  - toxicomanie,
  - précarité

## Réservoir:Homme

## Détection VHA dans environnement

- H2O assainissement:
  - N= 93 échantillons, Monastir (Hassine et al., Tunis Med 2010)  
VHA: 11 %, Norovirus: 67.5%
  - VHA: 16.7%, [ c] 10.2 gc/ml) étude 1 an, Brésil,  
(Schlinderwein et al. Water Sci Tech 2010)
  - VHA: 28% (Singapore, J Appl Microbiol 2010)

# Risque environnemental lié au VHA: Investigation de cas groupés

VHA= à origine TIAC  
source unique contamination



Foyers épidémiques

- USA: consommation fraises congelées (1997)  
N= 246 cas
- Réfugiés Kosovars (Albanie Kosovo)
  - 3200 cas suspects hépatite aigue
  - 260 cas confirmés N= 93 échantillons, Monastir (Hassine et al., Tunis Med 2010)

# Risque d' hépatite A en France

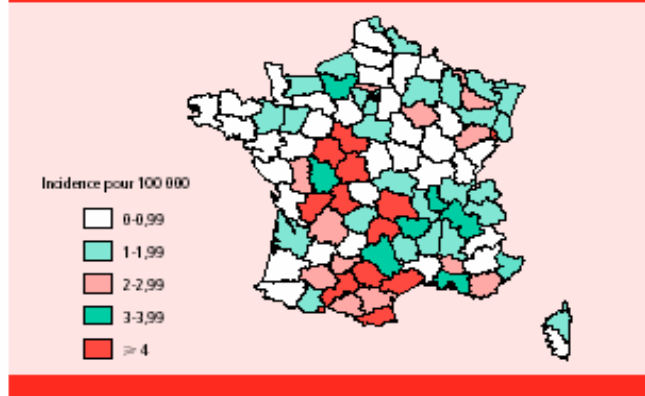
## Epidémiologie de l'Hépatite A en France

- Dans pays de faible endémicité: Épisodes épidémiques
  - Foyers après consommation de crustacés, aliments congelés
  - France: **Mie à déclaration obligatoire (Nov 2005)**

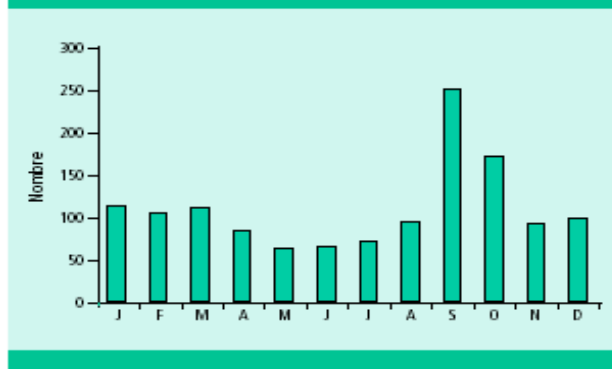
2006: Incidence: 2.5/100 000habitants (n= 1314)

2007: incidence: 1.62/ 100 000habitants (n= 997)

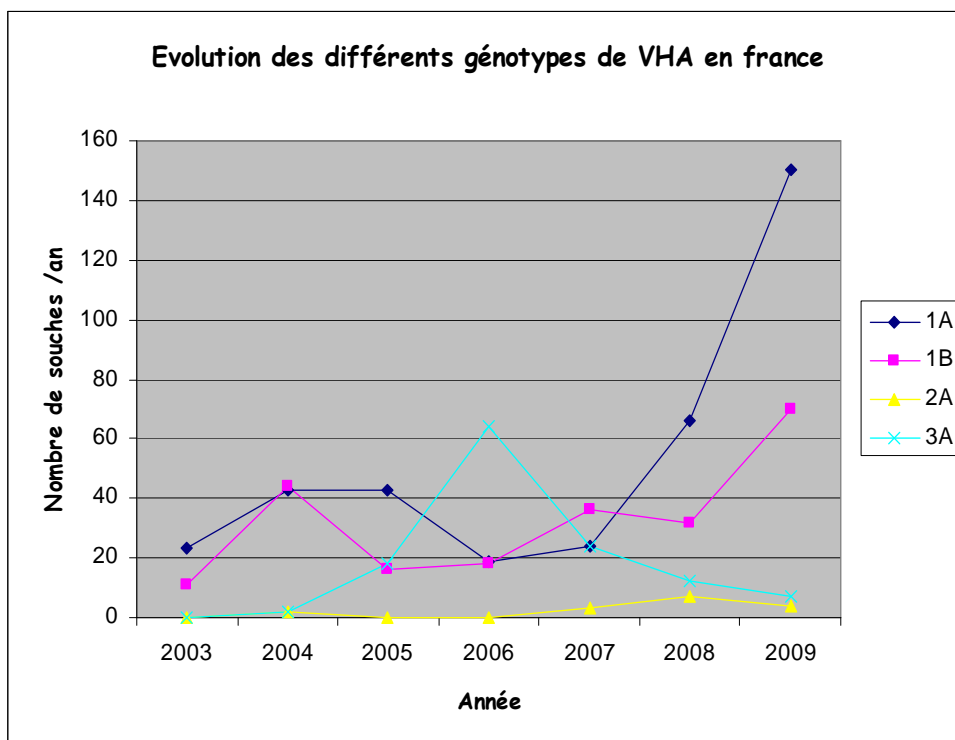
**Figure 1** Distribution des taux d'incidence des cas notifiés d'hépatite aiguë A par département métropolitain de résidence, France, 2006  
**Figure 1.** Incidence rates of notified acute hepatitis A cases by district area of residence, France, 2006



**Figure 2** Distribution du nombre de cas d'hépatite aiguë A notifiés par mois de diagnostic, France, 2006  
**Figure 2.** Distribution of the number of notified acute hepatitis A cases by month of diagnosis, France, 2006



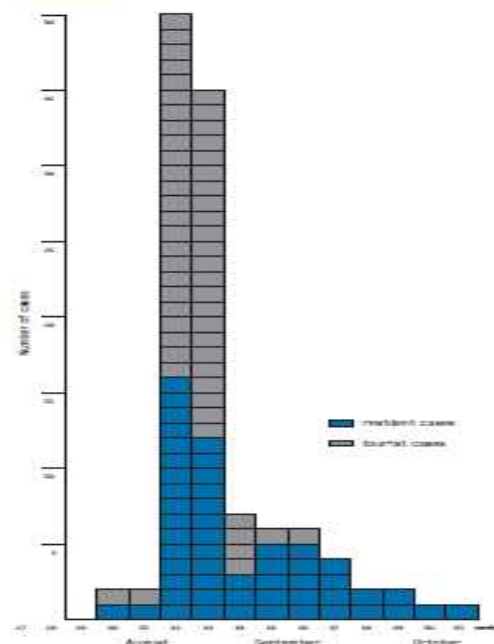
# Circulation des différents génotypes en France



## Epidémies d'hépatites A en France

## Cote d'Armor 2007

FIGURE 2  
Cases of hepatitis A among residents and tourists in the Cote d'Armor district outbreak, France, 2007, by week of onset (n=105)



N= 72 cas

ARN VHA: 69/72 cas (génotype IIIA)

Consommation d'huitres, coquillages crus contaminés

Enq environnementale : négative

Eurosurveillance 2009 N° 14

## SW 2010

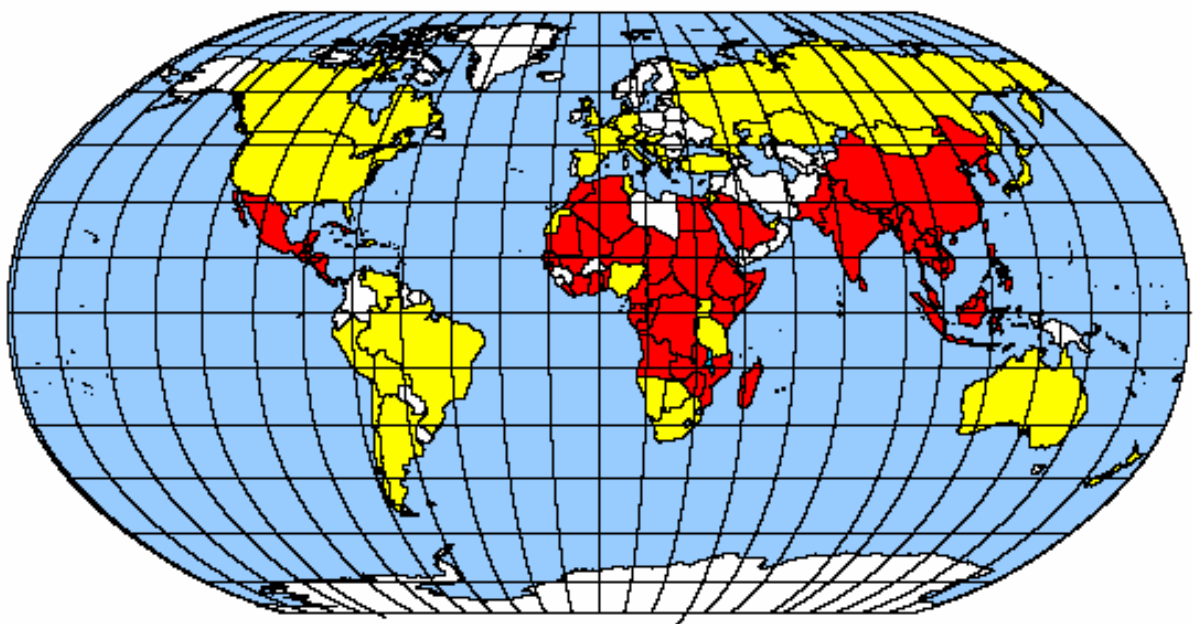


- DO: janvier 2010  
59 cas dont 12 cas II
- CNR VHA: génotype 1B
  - profil proche souche identifiée en Turquie, AUS, NL
- Etude cas témoins (CNR- INVS)
  - Sandwiches
  - Tomates séchées (même importateur)
  - durée d'exposition: 1/11 au 28/02

Gallot et al., soumis publication

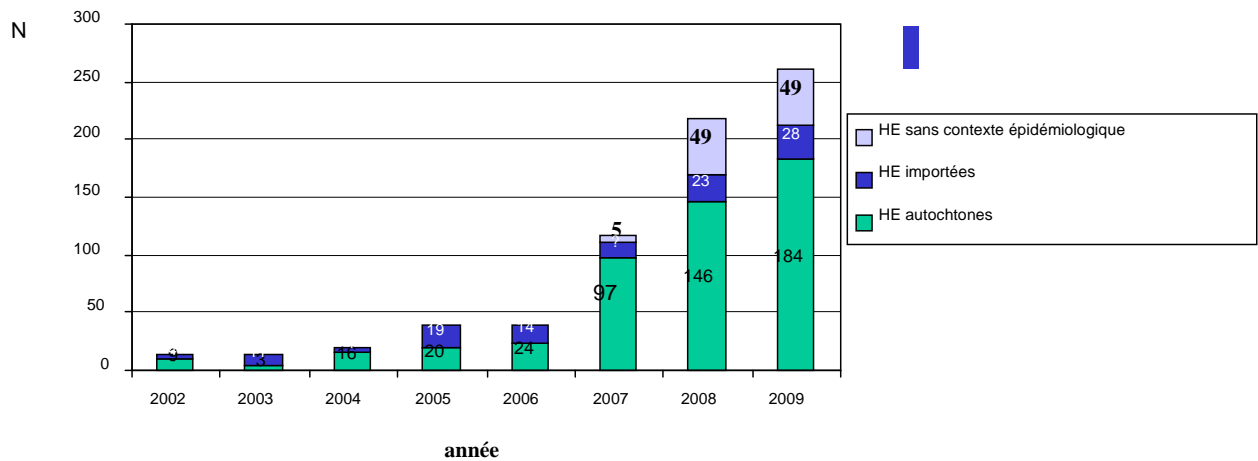
# L'Hépatite E liée au risque environnemental

## Répartition mondiale de l'hépatite E



- épidémies
- Cas sporadiques

# Evolution du nombre de cas d'hépatites E en France (données CNR et laboratoire réseau Virologie)



**Tableau 1** Caractéristiques des données démographiques des cas d'hépatites E en fonction du contexte épidémiologique France, 2006-2008 | *Table 1* Demographic features of hepatitis E infection according to epidemiological background, France, 2006-2008

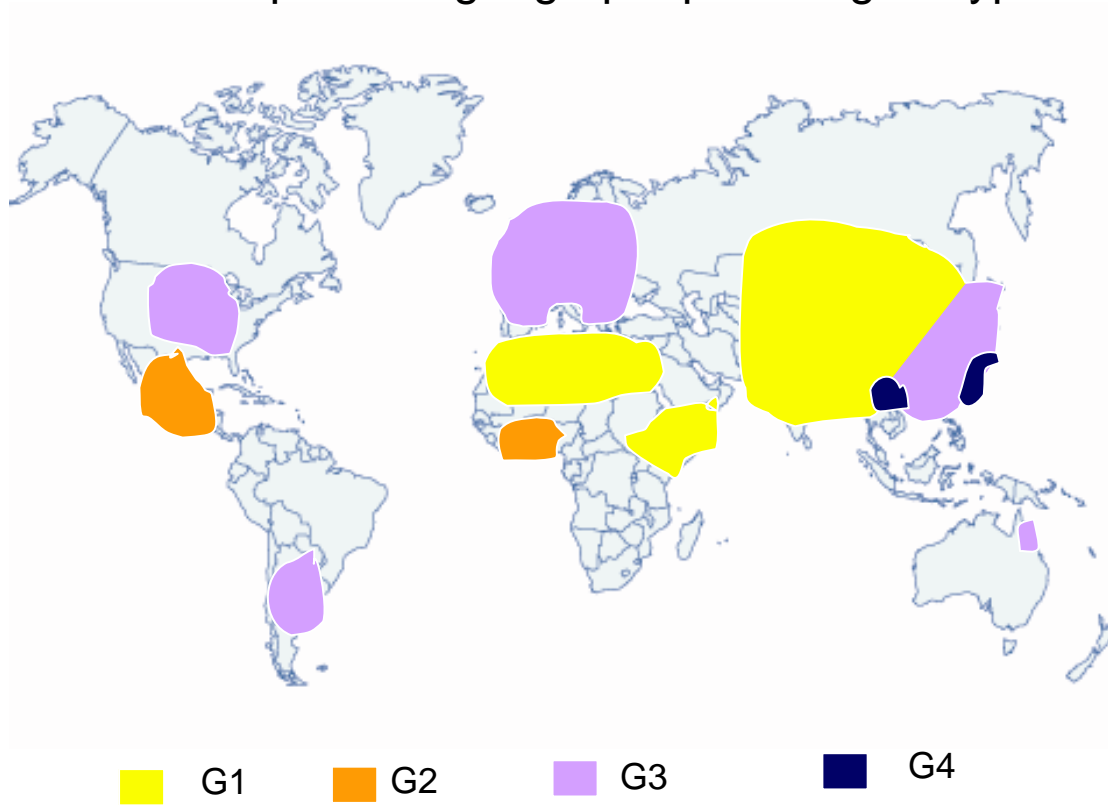
	Hépatites E autochtones			Hépatites E importées			Hépatites E, contexte non documenté		
	2006	2007	2008	2006	2007	2008	2006	2007	2008
Année	2006	2007	2008	2006	2007	2008	2006	2007	2008
Nombre de cas	N=24	N=94	N=146	N=14	N=14	N=23	N=0	N=5	N=49
Sex ratio M/F	1,8	2,73	2,75	4	0,7	14,6	-	4	8,7
Âge moyen (extrêmes)	45,5 ans (23-64)	56 ans (30-89)	56 ans (9-83)	38 ans (24-64)	31 ans (19-54)	46 ans (25-65)	-	56 (51-71)	51

**Tableau 2** Caractéristiques clinico-biologiques des cas d'hépatite E (autochtones et importés) par an, France, 2006-2008. N = nombre total de diagnostic d'hépatites E, quel que soit le contexte épidémiologique. Les % sont exprimés par rapport à la totalité des cas d'hépatites E diagnostiqués  
*Table 2* Clinical and biological characteristics of Hepatitis E virus infection, France, 2006-2008. N and %: Number and % of cases related to epidemiological context and the overall of HEV diagnosed cases

Contexte clinico-biologique	2006	2007	2008
Nombre de dossiers investigués	N=38 (%)	N=86 (%)	N=178 (%)
Hépatite clinique	42 %	37 %	35 %
Syndrôme digestif	Non documenté	6 %	2,20 %
Cytolyse hépatique (ALAT) (écarts : 2N-200N)	75 %	75 %	51 %
Cholestase (bilirubine totale/bilirubine conjuguée (2N-100 N))	25 %	20 %	15 %
Hépatite sévère (TP<15 %)	10 %	Non documenté	2,20 %
Contexte immunodépression	3,50 %	3,50 %	5 %
Absence de renseignement clinique et biologique	27 %	40 %	25 %

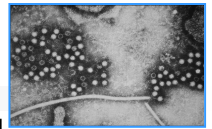
Hépatite clinique : ictère  
 Syndrôme digestif : diarrhées, nausée, vomissements  
 TP : temps de prothrombine

## Hépatite E humaine Répartition géographique des génotypes

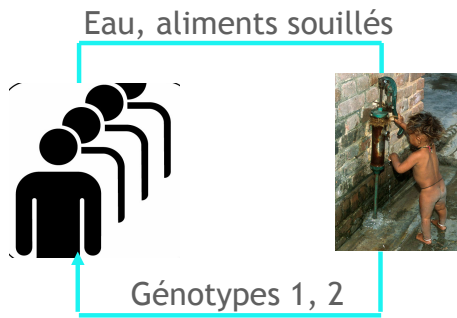


Hépatite E: origine de contamination ?

# Epidémiologie du Virus de l'hépatite E



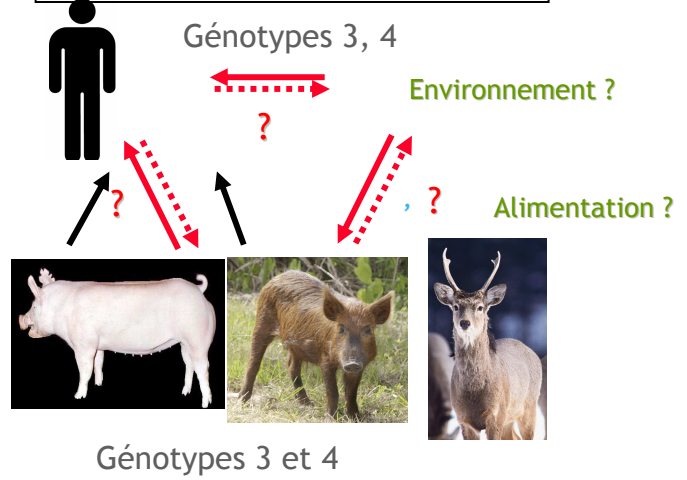
**Régions endémiques**  
Asie, Afrique, Amérique Centrale



Afrique: Tchad, Soudan, Ouganda  
Croisière RU : homme, alcool, coquillages

(Saïd et al., 2009 EID)

**Cas sporadiques**  
US, Europe, Japon



Question: Est-ce que le réservoir animal est à l'origine des cas humains?

Génotype	Hôte Naturel	Modèles Exp	Infection
3 et 4	Homme	Macaque	+
		Porc	+
	Porc	Macaque	+
		Porc	+

**ZOONOSE**

## Transmissions zoonotiques du VHE

### ✓ Transmissions zoonotiques contact directs

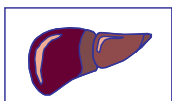
➤ Sero prevalence VHE élevée chez le personnel exposé (vétérinaires, bouchers, abattoirs).

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)

### ✓ Transmissions zoonotiques alimentaires

Nb de cas et période d'incubation	Espèce animale	Mode de préparation	Génotype	Éléments indiquant une transmission zoonotique	Référence Pays
4 personnes 40 jours	Cerf Sika	Tranches de viande crues (sushis)	3	100% d'homologie entre les séquences des patients et celle du reste de viande congelée. 10 <sup>5</sup> GE/g viande	Tei et al, 2003 Japon
1 personne 60 jours	Sanglier	Ragoût	3	99.95% d'homologie entre la séquence de la patiente et celle du reste de viande congelée.	Li et al, 2005 Japon

### ✓ Aliments contaminés par le virus de l'hépatite E: foies de porc du commerce



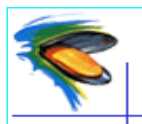
USA (Feagins et al., 2007)	11% ARN+; 2/3 infectieux
Pays Bas (Bouwknegt et al., 2007)	6.5% ARN+
Japon (Yazaki et al., 2003)	1.9% ARN+
Corée (Jung et al., 2007)	10.8% ARN+
Inde (Kulkarni et al., 2008)	0.83% ARN+



Figatelli  
ProMed: Colson P.

## Autres sources potentielles d'exposition au HEV

### ✓ Coquillages



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

### ✓Eaux usées



USA, Grèce, Espagne, Pays Bas et France ARN +  
(Clemente-Casares et al, EID 2003)

### ✓Eau de surface en régions non endémiques (Rutjes SA, EID 2009)

### ✓Lisier et cuves de stockage (Kasorndorkbua et al., 2005)

## Etude de la prévalence du VHE dans le cheptel porcin français

### Programme ANR: HEVZOONEPI



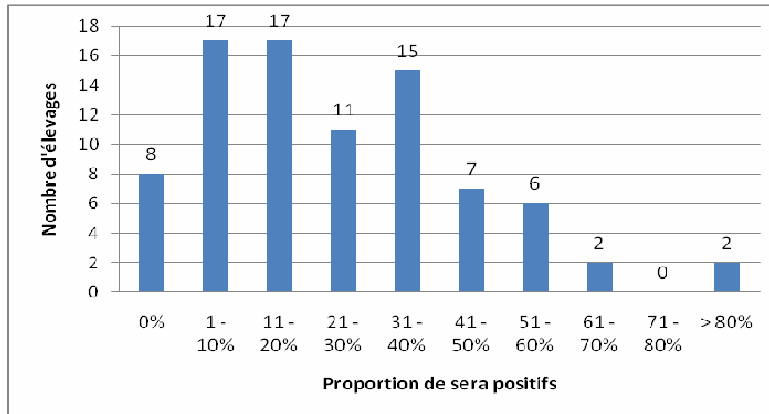
- 1) Enquête sérologique **chez l'homme** sur tout le territoire .
- 2) Enquête épidémiologique dans les **élevages porcins** afin de déterminer le niveau de contamination du réservoir animal (AFSSA EBEP: 180 lots abattoir: sérologie **6000** sérums et ARN foies **3600**)
- 3) Quantification du virus dans les différents **organes** du porc après infection expérimentale (Station expérimentale AFSSA) et identification des aliments à risque.
- 4) Analyse phylogénétique des souches isolées chez l'homme et l'animal et une **appréciation quantitative du risque zoonotique** (AFSSA DERNS)

Nicole PAVIO	UMR 1161 Virologie AFSSA INRA ENVA, Maisons-Alfort
Elisabeth NICAND	Hôpital d'instruction des Armées Val de Grace, Paris
Jean-Michel MANSUY	Centre hospitalier et Universitaire de Toulouse - INSERM U563
Pierre COURSAGET	INSERM U618, Tours
Nicolas ROSE	EBEP AFSSA LERAPP, Ploufragan
Anne THEBAULT	AFSSA DERNS-PASER-AQR, Maisons-Alfort

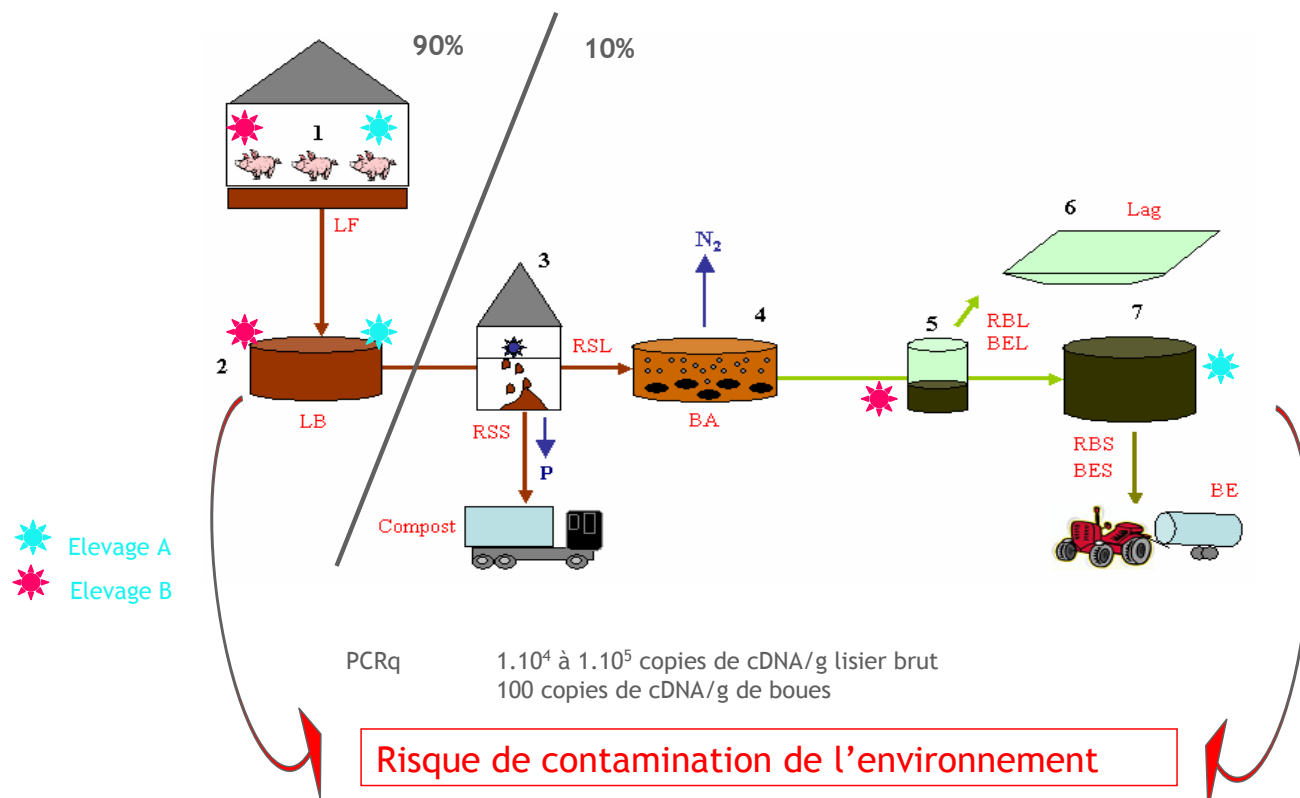
# Etude de la prévalence du VHE dans le cheptel porcin français

## Première analyse: Séroprévalence - 85 élevages

	Nombre de porcs / d'élevages positifs	Nombre total de porcs / d'élevages	Prévalence	Intervalle de confiance
Niveau individu	784	3042	50,7%*	41,6 – 59,9%*
Niveau élevage	77	85	87,0%**	77,3 – 96,7%**



## Présence du VHE dans les lisiers et boues d'épandage (France)



# CONCLUSION

- **VHA:** principal agent d'hépatites entéro-transmissibles
  - Maladie à DO (2005)
  - Cas sporadiques/ Epidémies
  - Environnement +++, cas secondaires
- **VHE:** cas importés après séjour en zone d'endémie/ Cas autochtones
  - Source de contamination: origine hydrique (épidémies)/ contact avec réservoir animal, alimentation, environnement ?