

L'infection par le virus du syndrome dysgénésique et respiratoire porcin (SDRP) entraîne chez le Porc une infection chronique par le virus de l'hépatite E

Nicolas Rose (1)*, Morgane Salines (1), Mathieu Andraud (1), Olivier Bourry (2), Elodie Barnaud (3), Nicole Pavio (3)

*Auteur correspondant: nicolas.rose@anses.fr

(1) Anses, Laboratoire de Ploufragan-Plouzané, Unité d'Épidémiologie et bien-être du Porc, Ploufragan, France.

(2) Anses, Laboratoire de Ploufragan-Plouzané, Unité Virologie, immunologie porcines, Ploufragan, France.

(3) Anses, Laboratoire de santé animale UMR 1161 Virologie, Anses-ENVA-Inra, Maisons-Alfort, France.

Résumé

Le virus de l'hépatite E (VHE) est responsable d'une hépatite aiguë chez l'Homme. Dans les pays industrialisés, l'augmentation de la fréquence de cas sporadiques, suite à la consommation de viande de porc insuffisamment cuite, pose la question du risque de transmission zoonotique à partir du réservoir porcin. L'impact de l'infection par le virus du syndrome dysgénésique et respiratoire porcin (SDRP), virus immunosuppresseur fortement prévalent en élevage porcin, sur celle du VHE chez le Porc a été étudié: i) à partir de données observationnelles de suivis de cohortes en élevages infectés par le VHE et ii) par l'intermédiaire d'un essai de co-infection expérimentale VHE/SDRP de porcs EOPS (exempts d'organismes pathogènes spécifiés). Les résultats obtenus dans ces deux études montrent un impact important du virus du SDRP sur la dynamique d'infection du VHE et une potentielle chronicité chez des porcs co-infectés, augmentant le risque de présence du virus dans le foie des porcs abattus. La co-infection ou infection préalable par le virus du SDRP retarde l'excrétion du VHE et augmente la durée d'excrétion, la charge virale excrétée et donc la transmission du virus au sein de la population. Une telle synergie pourrait expliquer la persistance enzootique du VHE en élevage et favoriser une excrétion tardive chez les porcs charcutiers jusqu'à l'abattage.

Mots-clés

Virus de l'hépatite E, zoonose, porc, virus du SDRP

Abstract

The infection by the Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome (PRRS) virus promotes chronic Hepatitis E virus infection in pigs.

Hepatitis E Virus (HEV) is responsible for acute hepatitis in humans. In industrialized countries, the increase of sporadic cases frequently due to the consumption of raw pork meat raises the question of zoonotic transmission originating in the pig reservoir. The impact of PRRSV, an immunosuppressive virus that is highly prevalent in pig populations, on HEV infection has been studied based on: i) observational cohort data on HEV-infected farms, and ii) a PRRSV/HEV co-infection experiment using SPF (specific pathogen-free) pigs. The results obtained from both studies showed that PRRSV had a major impact on the dynamics of HEV infection and potential chronic infections in co-infected pigs, increasing the risk of HEV detection in the liver at the time of slaughter. Co-infection or previous infection by PRRSV postponed HEV shedding and increased its duration as well as the viral load shed, and consequently increased transmission of the virus within the population. This type of synergic association could explain the enzootic persistence of HEV in pig farms and increase the likelihood of late shedding in finishing pigs up through slaughter.

Keywords

Hepatitis E virus, Zoonosis, Pig, PRRS virus

Le virus de l'hépatite E (VHE) est un virus à ARN simple brin de polarité positive, non enveloppé, agent étiologique d'une hépatite aiguë chez l'Homme. Transmis principalement par voie oro-fécale, il est généralement responsable de signes cliniques similaires à ceux de l'hépatite A mais en moyenne plus sévères (Emerson and Purcell, 2003). Des formes chroniques peuvent également être observées, notamment chez des individus sous traitement immunosuppresseur (Gerolami et al., 2008; Izopet et al., 2009; Kamar et al., 2008). En Europe, l'hépatite E est aujourd'hui considérée comme une zoonose émergente (Adlhoch et al., 2016). Avec plus de 1800 cas humains autochtones annuels recensés en France par le centre national de référence (CNR) en 2013 et en 2014, une origine alimentaire est le plus souvent suspectée même si l'origine exacte de l'infection n'est identifiée avec certitude que dans un nombre limité de cas. Les produits à base de porc, et notamment ceux contenant du foie cru, consommés crus ou peu cuits, constituent les aliments les plus à risque (Pavio et al., 2014; Renou et al., 2014). Il est établi que la population porcine domestique constitue un des principaux réservoirs du VHE dans la plupart des pays producteurs de porcs. En France, le virus circule dans plus de 65 % des élevages et 4 % des porcs en moyenne sont porteurs du virus au niveau du foie au moment de l'abattage (Rose et al., 2011). L'existence d'une virémie, le plus souvent transitoire, peut cependant conduire à la détection du virus au niveau du muscle. En France, la prévalence de porcs virémiques entrant dans la chaîne alimentaire a été estimée extrêmement basse lors de l'enquête nationale de prévalence réalisée en 2009 (0,4 % des porcs abattus en moyenne contre 4 % de foies positifs (Rose et al., 2011)). Au Royaume-Uni, une étude récente fait cependant état d'une

prévalence de porcs virémiques beaucoup plus élevée (3 % (Grierson et al., 2015)).

En élevage, même si la prévalence de porcs excréteurs est en moyenne maximale entre 90 et 120 jours d'âge selon les études, différentes dynamiques d'infection inter-individuelles et inter-élevages sont observées et sont en lien direct avec la probabilité de contamination des foies des porcs abattus (Rose and Pavio, 2014). Ces variations inter-élevages de la dynamique d'infection du VHE ne sont pas entièrement expliquées à ce jour, de même que certaines excrétions très prolongées (jusqu'à 60 jours) décrites dans la littérature (Kanai et al., 2011) qui contrastent avec les observations expérimentales en conditions contrôlées (une 10^{aine} de jours (Andraud et al., 2013)). Certains co-facteurs infectieux pourraient ainsi favoriser l'infection VHE, voire entraîner une forme de chronicité à l'instar de ce qui est observé chez l'Homme.

Le virus du SDRP (syndrome dysgénésique et respiratoire porcin) est extrêmement répandu dans les régions où la population porcine est très dense (environ 60 % de prévalence en Bretagne par exemple). Ce virus a des caractéristiques immunosuppressives qui suggèrent une interaction possible avec le VHE. Il existe peu de données sur l'association potentielle de ces deux virus, essentiellement des découvertes *post-mortem*, avec mise en évidence de la présence des deux virus, sans pour autant apporter la preuve de leur implication directe dans le tableau clinique observé (de Deus et al., 2007; Mao et al., 2013). Une autre étude n'a cependant pas mis en évidence d'association particulière entre la présence de VHE et d'autres infections dont le virus du SDRP (Martelli et al., 2010).

Les travaux décrits dans le présent article associent deux études: i) un suivi de cohorte en élevages infectés par le VHE et le virus du SDRP, ayant pour objectif d'identifier d'éventuels liens entre la dynamique d'infection SDRP et la durée d'excrétion du VHE, ii) une étude expérimentale sur la co-infection des deux virus destinée à quantifier l'impact de l'infection par le virus du SDRP sur l'excrétion du VHE et sa transmission à des porcs contacts.

Matériel et méthodes

Étude de cohorte en élevages infectés

Protocole d'étude

L'étude longitudinale a été conduite dans trois élevages porcins de type naisseur-engraisseur identifiés comme étant infectés par le VHE d'après les résultats d'une enquête de prévalence antérieure (Rose *et al.*, 2011). Ces trois élevages étaient également infectés par le virus du SDRP avec une présence avérée d'une circulation active du virus chez les porcs en croissance. Au sein des élevages sélectionnés, trois bandes successives de porcelets ont été suivies. Chaque bande comportait un total de 800, 322 et 265 porcelets pour les élevages A, B et C respectivement. Pour chaque bande, un échantillon représentatif de 40 porcelets a été constitué à la naissance par tirage au sort parmi les différentes portées de la bande, soit 120 porcelets par élevage et un total de 360 porcs (3 élevages) ont ainsi été suivis individuellement de la naissance à l'abattage.

En élevage, des prélèvements individuels sanguins et rectaux de matières fécales ont été effectués à 1, 6, 10, 14, 18 et 22 semaines d'âge sur les animaux suivis. À l'abattoir, les porcs suivis individuellement en élevage ont été soumis à des prélèvements de sang au poste de saignée, puis de foie sur la chaîne. La détection des ARN du virus de l'hépatite E dans les matières fécales a été réalisée à l'aide d'une RT-PCR en temps réel (Barnaud *et al.*, 2012; Jothikumar *et al.*, 2006). Les anticorps anti-VHE ont été détectés à l'aide d'un test commercial validé pour les analyses vétérinaires (HEV ELISA 4.0v - MP Diagnostics, Illkirch, France). Les anticorps dirigés contre le virus du SDRP ont été détectés à l'aide du kit ELISA HerdChek* PRRS X3 IDEXX (Liebefeld-Bern, Suisse) selon les instructions du fabricant. Pour des raisons logistiques, les analyses sérologiques spécifiques du virus du SDRP n'ont été effectuées que sur la moitié des animaux (20 animaux par bande, soit 180 individus au total).

Analyse statistique

L'âge à la séroconversion et à l'excrétion du VHE ainsi que la durée de la période infectieuse ont été estimés par une analyse de survie. Un modèle de survie à risques proportionnels (modèle de Cox) a été utilisé afin d'évaluer l'impact de la chronologie des infections entre le VHE et le virus du SDRP sur l'âge à l'excrétion et à la séroconversion vis-à-vis du VHE. L'effet élevage a été incorporé dans le modèle en tant qu'effet aléatoire (modèle de fragilité de Cox). L'impact de la chronologie des infections sur la durée de la période infectieuse VHE a été exploré par une analyse de survie paramétrique. La chronologie des infections a été estimée de la manière suivante:

- la date de première excrétion du VHE étant connue, la date de l'infection par le VHE a été estimée en considérant que le délai infection – excrétion était de 25 jours, conformément au délai moyen décrit dans la littérature (Satou and Nishiura, 2007),
- la date de séroconversion vis-à-vis du virus du SDRP étant connue, la date de l'infection par ce dernier a été estimée en considérant que le délai infection – séroconversion était de sept jours, conformément au délai moyen décrit dans la littérature (Diaz *et al.*, 2005).

Les effets du niveau de l'immunité maternelle anti-VHE, de l'élevage d'origine des animaux et de l'interaction entre l'élevage et la chronologie des infections ont également été testés dans le modèle.

L'influence de la chronologie des infections entre le VHE et le virus du SDRP sur la contamination des foies au stade de l'abattage a été étudiée par un modèle de régression logistique, avec comme variable

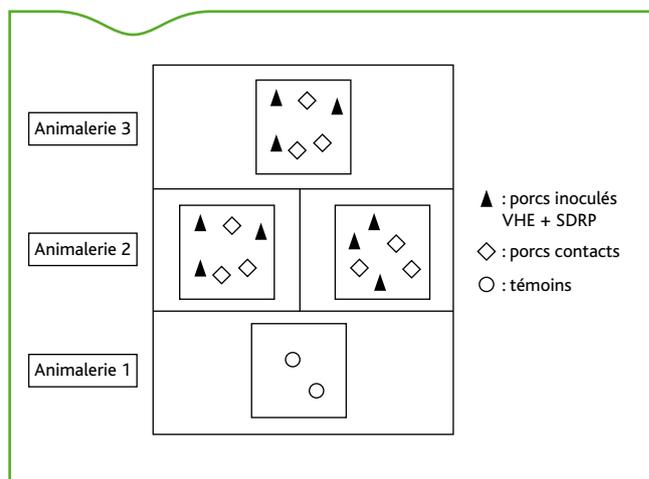


Figure 1. Schéma du dispositif expérimental de co-infection VHE/SDRP

à expliquer le statut VHE des foies à l'abattoir, et comme variable explicative la chronologie des infections virus SDRP/VHE. Les effets du niveau de l'immunité maternelle anti-VHE, de l'élevage d'origine des animaux et de l'interaction entre l'élevage et la chronologie des infections ont également été testés dans le modèle.

Étude expérimentale de co-infection VHE/ virus SDRP

Protocole expérimental

L'expérimentation a été conduite au sein des animaleries protégées du laboratoire de l'Anses de Ploufragan, niveau 3 de biosécurité sous air filtré. Vingt porcs EOPS âgés de cinq semaines ont été utilisés; ils étaient exempts du VHE et du virus du SDRP et n'avaient aucun anticorps maternel spécifique de ces virus. Dix-huit porcelets ont été répartis aléatoirement (stratification en fonction du sexe, de la portée et du poids) dans trois parcs contenant chacun six animaux: trois porcs inoculés par le VHE et le virus du SDRP, et trois animaux contacts. Deux porcelets ont été utilisés comme témoins non infectés (Figure 1).

À J0, trois porcs par parc ont été inoculés: i) par voie orale (sondage œsophagien) avec un inoculum de VHE génotype 3 titrant à 10^8 génomes équivalents (GE) sous un volume de 10 mL, préparé selon le protocole décrit par Andraud *et al.* (2013), et ii) par voie intranasale avec un inoculum d'une souche de virus du SDRP de génotype 1, sous-type 1 (PRRS/FR/29/24/1/2005, souche FINISTÈRE) titrant à 5×10^5 DCP₅₀ (dose cytopathogène 50) pour un volume de 2,5 mL par narine.

Les matières fécales des animaux ont été prélevées individuellement trois fois par semaine dès J-3 et jusqu'à 49 jours post-infection (JPI). Une prise de sang a été réalisée avant inoculation puis une fois par semaine. La quantification des ARN du virus de l'hépatite E dans les matières fécales a été réalisée par une RT-PCR quantitative en temps réel (Barnaud *et al.*, 2012). Les résultats sont exprimés en nombre de copies de génome par gramme de fèces (GE/g). La détection des anticorps dirigés contre le VHE a été réalisée avec le kit HEV ELISA 4.0v (MP Diagnostics, Illkirch, France) (Barnaud *et al.*, 2012). La détection des ARN du virus du SDRP dans le sérum a été réalisée à l'aide d'une RT-PCR en temps réel (Charpin *et al.*, 2012).

Analyses statistiques et modèles

Influence de l'infection SDRP sur les paramètres de l'infection par le VHE

Les durées d'excrétion du VHE avec ou sans infection SDRP associée ont été estimées et comparées par un modèle de survie paramétrique. L'influence du délai nécessaire à la production d'anticorps anti-VHE sur la durée de la période infectieuse a été étudiée par l'intermédiaire d'un modèle semi-paramétrique de Cox. La réponse immunitaire humorale a été qualifiée d'absente ou de tardive si le délai infection-séroconversion était supérieur ou égal à 25 JPI et de précoce s'il était strictement inférieur à 25 JPI (Satou and Nishiura, 2007).

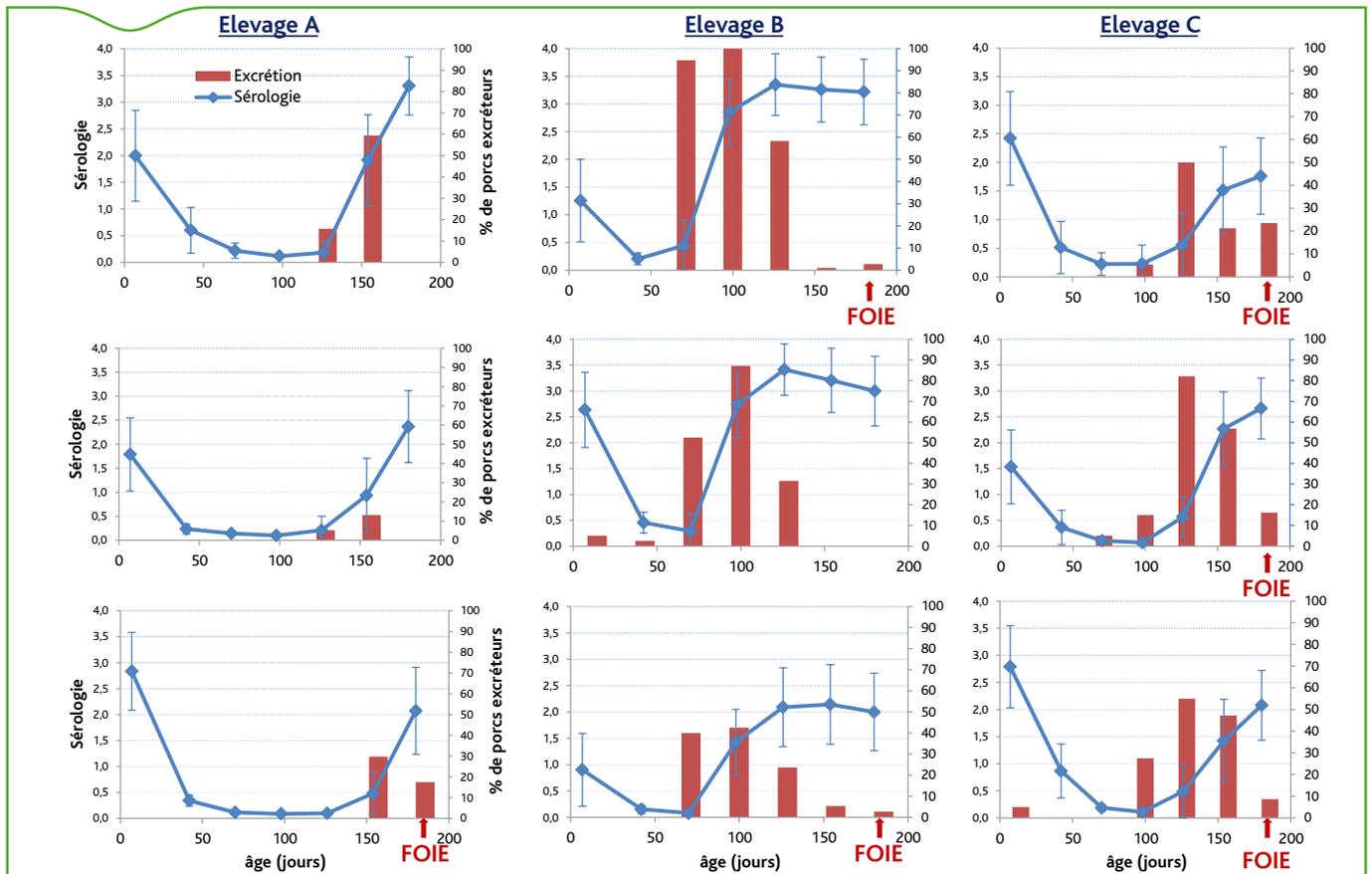


Figure 2. Dynamiques d'infection par le VHE observées dans chaque élevage suivi (3 bandes suivies par élevage)

Influence de l'infection SDRP sur l'excrétion et la transmission du VHE

Un modèle linéaire mixte prenant en compte des données répétées dans le temps a été utilisé afin d'évaluer la différence entre les charges virales VHE selon le statut des animaux vis-à-vis du virus du SDRP.

La transmission du VHE aux porcs contacts a été modélisée selon deux voies principales: i) la transmission due aux contacts directs entre les porcs infectés et les porcs sensibles, et ii) la transmission indirecte oro-fécale à partir d'un réservoir environnemental au sein d'une même case. Le modèle utilisé est similaire à celui utilisé pour une expérience de transmission du VHE sans co-infection (Andraud *et al.*, 2013). Les paramètres de transmission directe et indirecte, respectivement β_w et $\beta_E^{(w)}$, la durée de la période de latence de chaque individu contact et le taux de clairance du virus (qui représente l'élimination des matières fécales au travers du caillebotis de la case et la destruction du virus dans l'environnement) ont été estimés par une approche bayésienne.

Résultats

Étude de cohorte en élevages infectés

Description des dynamiques d'infection observées

Des profils d'infection très différents ont été mis en évidence selon les élevages. Dans l'élevage A, l'excrétion du VHE a été très tardive et de courte durée alors qu'elle a été relativement précoce et parfois très longue chez certains animaux dans les deux autres élevages (élevages B et C) (Figure 2). Dans ces deux élevages, des porcelets étaient excréteurs dès la phase de maternité. La prévalence maximale d'excrétion atteinte était aussi très variable selon les élevages et les bandes (jusqu'à 100 % dans la bande 1 de l'élevage B contre 10 % dans la bande 2 de l'élevage A). Les plus fortes proportions de foies positifs (jusqu'à 23 %) ont été atteintes dans l'élevage C associées à un pic d'excrétion atteint après 120 jours d'âge. L'analyse de ces données individuelles montre qu'il n'existe pas de relation stricte

entre la contamination des foies et l'âge à la première excrétion décelée, mais que la probabilité d'infection des foies augmente considérablement lorsque le délai infection-abattage est inférieur à 40 jours (OR=3,5 ; IC_{95%}[1,4-10,9]).

Effet de la chronologie de l'infection SDRP sur les caractéristiques de l'infection par le VHE

Les animaux préalablement infectés par le virus du SDRP ont une excrétion et une séroconversion vis-à-vis du VHE significativement plus tardives que les animaux qui ne se sont pas infectés par le virus du SDRP ou qui se sont infectés après leur infection par le VHE (Hazard Ratio (HR) = 0,49, p-value < 0,01 et HR = 0,46, p-value < 0,01 respectivement) (Figure 3). Les effets de l'immunité maternelle anti-VHE, de l'élevage et de l'interaction entre l'élevage et la chronologie des deux infections ne sont pas significatifs. La durée moyenne de la période infectieuse a été estimée à 27,6 jours [24,4; 31,2] par un modèle de survie paramétrique (distribution de type Weibull) pour l'ensemble des animaux suivis. Cependant, la durée de la période d'excrétion n'était pas significativement associée à une infection préalable par le virus du SDRP (p-value > 0,05).

Effet de la chronologie de l'infection SDRP sur la détection du VHE à l'abattoir à partir des foies

Une infection par le virus du SDRP préalable à l'infection VHE est significativement associée à une probabilité plus élevée que les foies soient positifs à l'abattoir (Odds Ratio (OR) = 2,67, p-value = 1,04*10⁻²). Les effets de l'immunité maternelle anti-VHE, de l'élevage et l'interaction entre l'élevage et la chronologie des deux infections ne sont pas significatifs.

Étude expérimentale de co-infection VHE/SDRPv

Description des données d'infection

L'ensemble des animaux inoculés et contacts sont virémiques pour le virus du SDRP avant la première excrétion du VHE détectée excepté pour deux porcs contacts (données non montrées). L'ensemble des individus exposés au VHE, contacts et inoculés, excrètent le VHE

Tableau 1. Résultats de la détection du VHE par RT-PCR quantitative sur les échantillons individuels de matières fécales (log[nombre de génomes équivalents/g])

	JPI	J2	J4	J7	J9	J11	J14	J16	J18	J21	J23	J25	J28	J32	J35	J39	J42	J44	J46	J49	FOIE
Case 1	Témoin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Témoin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Case 2	Infecté	-	-	-	5,03	0*	4,35	5,35	6,09	6,42	7,14	7,13	6,78	6,92	6,88	7,47	7,65	6,90	6,94	7,17	6,16
	Infecté	-	-	-	-	-	4,35	5,24	6,28	6,83	7,35	7,55	7,88	8,12	8,00	7,83	7,18	8,04	7,60	7,77	6,27
	Infecté	-	-	-	-	-	-	-	5,18	6,18	6,77	7,06	7,11	7,61	7,60	7,97	7,63	6,70	7,86	7,81	6,01
	Contact	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5,43	6,06	7,25	7,19	7,57	7,28	7,15	7,73	7,69	5,94
	Contact	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5,46	6,57	6,55	5,80	5,18	5,69	6,07	5,54	-
	Contact	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,25	5,95	6,16	6,48	5,73	6,08	6,63	6,28	6,08	-
Case 3	Infecté	-	-	-	-	-	-	5,19	6,04	6,20	6,45	7,22	7,43	7,94	7,80	6,65	6,59	7,21	6,00	5,16	3,19
	Infecté	-	-	-	-	-	-	5,34	5,74	6,84	7,27	7,18	7,36	7,19	7,25	7,41	6,90	8,14	7,29	6,83	6,38
	Infecté	-	-	-	-	-	5,01	5,84	8,70	7,59	7,62	7,60	7,83	8,10	8,14	7,77	7,91	8,12	7,05	6,69	5,56
	Contact	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6,22	0*	6,16	6,61	6,69	0*	7,07	7,40	7,74	6,05
	Contact	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6,26	6,73	6,92	6,65	7,92	7,16	6,72	6,23
	Contact	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6,17	6,86	7,29	7,48	7,64	8,40	8,49	6,54
Case 4	Infecté	-	-	-	-	-	-	5,37	5,49	6,59	6,83	6,90	7,02	7,62	7,42	7,63	7,18	7,46	7,20	8,32	6,51
	Infecté	-	-	-	-	-	-	5,78	5,98	6,61	6,51	7,19	7,48	7,25	7,26	7,27	7,93	7,27	7,76	4,31	-
	Infecté	-	-	-	-	-	4,91	5,64	6,35	7,06	7,35	7,24	7,37	7,56	7,50	7,02	6,64	7,61	7,16	7,75	5,98
	Contact	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,94	5,31	6,37	5,53	5,61	5,70	5,87	-
	Contact	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6,92	7,18	7,93	0*	7,16	7,94	8,01	5,77
	Contact	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6,12	5,93	6,05	0*	4,64	5,89	5,92	-

JPI : jours post-infection
* : testés en duplicat

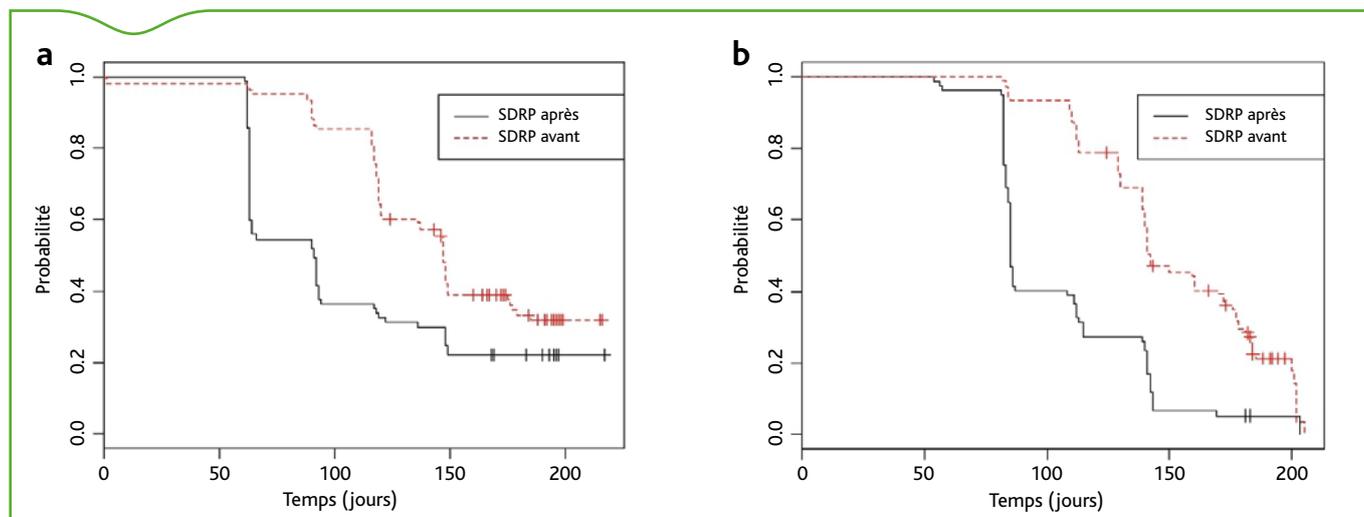


Figure 3. Effet de l'infection par le virus du SDRP sur l'âge à l'excrétion (a) et à la séroconversion (b) vis-à-vis du VHE (180 individus suivis individuellement) : courbes de survie

jusqu'à la fin de l'essai (49 JPI) (Tableau 1). À l'autopsie, quatorze foies sur dix-huit sont positifs en RT-PCR VHE. Seuls quatre individus inoculés sur neuf, et sept individus contacts sur neuf ont présenté une réponse immunitaire humorale anti-VHE (entre 35 et 49 JPI, et 42 et 49 JPI respectivement, données non montrées).

La durée de la période de latence a été estimée à 12,9 jours [12,8; 14,4] pour les porcs inoculés et 13,4 jours [8,6; 17,1] pour les porcs contacts. La durée de la période infectieuse a été estimée à 48,6 jours [27,9; 84,6] (Tableau 2). La durée moyenne nécessaire à la production d'anticorps spécifiques du VHE a été estimée à 43,1 jours [35,7; 52,2] lors de co-infection par le virus du SDRP et à 26,3 jours [23,5; 29,5] en l'absence de co-infection (Tableau 2). Une réponse immunitaire humorale tardive ou absente (>25 JPI) était associée à une augmentation de la durée d'excrétion et donc de la période infectieuse (la fin d'excrétion étant retardée, Hazard Ratio = 0,35, $P < 0,01$).

Quantification de l'excrétion et de la transmission du VHE > Excrétion du VHE

Chez les individus inoculés, l'infection par le virus du SDRP est significativement associée à une augmentation de la charge en VHE excrétée ($P = 0,05$, Figure 5), comparativement à l'infection par le VHE seul (Andraud *et al.*, 2013). L'interaction entre le temps et l'infection par le virus du SDRP est significative et positive, *i.e.* l'impact du virus du SDRP augmente au cours du temps ($p = 0,04$). En revanche, l'effet de l'infection par le virus du SDRP sur les charges VHE excrétées n'est pas statistiquement significatif chez les individus contacts ($p > 0,05$, données non montrées).

> Paramètres de transmission du VHE

Les résultats montrent que, dans ces conditions expérimentales, un porc excréteur de VHE est capable de transmettre l'infection à 0,70 porc par jour, par contact direct ($\beta_w = 0,70 [1,18 \cdot 10^{-3}; 3,67]$) (Tableau 2).

Tableau 2. Paramètres de transmission estimés au cours de l'essai expérimental de co-infection VHE/SDRP et comparaison avec les données d'infection VHE seul

	VHE + virus du SDRP	VHE seul*
Période de latence (jours)	13,4 [8,6 ; 17,1]	7,1 [3,2 ; 12,3]
Période infectieuse (jours)	48,6 [27,9 ; 84,6]	9,7 [8,2 ; 11,2]
Transmission directe [β_w] (jour ⁻¹)	0,70 [1,2*10 ⁻³ ; 3,67]	0,15 [0,03 ; 0,31]
Transmission indirecte [$\beta_E^{(w)}$] (g/GE/j)	6,6*10 ⁻⁶ [1,4*10 ⁻¹⁰ ; 1,3*10 ⁻⁴]	2,0*10 ⁻⁶ [1,1*10 ⁻⁷ ; 7,0*10 ⁻⁶]
Délai de séroconversion (jours)	43,1 [35,7 ; 52,2]	26,3 [23,5 ; 29,5]

*d'après Andraud et al. (2013)

Le taux de transmission indirecte au sein d'une case peut être considéré comme le nombre moyen d'animaux qui peuvent être infectés par une seule particule virale présente dans l'environnement ($\beta_E^{(w)} = 6,59*10^{-6}$ g/GE/jour [1,43*10⁻¹⁰ ; 1,27*10⁻⁴]) (Tableau 2). Autrement dit, l'inverse de $\beta_E^{(w)}$ correspond au nombre moyen de particules virales par gramme de fèces dans l'environnement, nécessaires pour infecter un animal par jour, soit 1,51*10⁵ GE/g/jour [7,86*10³ ; 7,00*10⁹].

Discussion

L'impact d'une co-infection par le virus du SDRP sur l'infection, l'excrétion et la transmission du virus de l'hépatite E, a été étudié, d'une part en comparant des données observationnelles obtenues en conditions réelles dans des élevages infectés par ces deux virus et d'autre part en situation expérimentale. Les deux approches complémentaires suggèrent que l'infection préalable par le virus du SDRP modifie le processus infectieux du VHE en retardant l'excrétion, mais en augmentant quantitativement la charge virale excrétée au niveau individuel, ainsi que la durée d'excrétion favorisant ainsi sa propagation et sa persistance dans la population.

Les données issues d'élevages suggèrent que la séquence des événements entre les deux infections joue un rôle important. Ainsi, une infection préalable par le virus du SDRP retarde l'âge à l'excrétion du VHE et est associée à une séroconversion retardée. Il est également montré à partir de ces mêmes données que la probabilité de détecter du VHE au niveau du foie des animaux abattus est aussi significativement augmentée chez ces porcs préalablement infectés par le virus du SDRP. Ce délai d'excrétion observé à partir des données de terrain est cohérent avec la latence augmentée mesurée dans l'essai expérimental (13,4 jours dans l'essai de co-infection, contre 7,1 jours lors d'infection par le VHE seul). Une activation de la réponse immunitaire innée par le virus du SDRP, retardant ainsi l'excrétion du VHE pourrait expliquer l'allongement de la durée de la période de latence observée.

La durée d'excrétion du VHE estimée à partir des données terrain n'était pas significativement différente selon la séquence d'infection avec le virus du SDRP (27 jours en moyenne) contrairement à l'augmentation considérable observée au cours de l'essai expérimental: 48,6 versus 9,7 jours pour l'infection VHE simple, soit un allongement d'un facteur 5. Ces données se rapprochent des données de terrain de la littérature (27 jours [20 ; 39]) (Backer et al., 2012)). Dans l'essai décrit par Bouwknegt et al. (2008), la période infectieuse a été évaluée entre 13 et 49 jours, les animaux utilisés provenant d'un élevage conventionnel de haut niveau sanitaire a priori indemne de SDRP. Les résultats de l'essai réalisé montrent que l'excrétion virale des individus inoculés est quantitativement plus importante lors de co-infection par le virus du SDRP. Le taux de transmission directe est 4,7 fois plus élevé lors de co-infection (0,70 par jour contre 0,15 avec le VHE seul (Andraud et al., 2013)). Ainsi, lors de co-infection par le virus du SDRP, la voie de transmission directe joue un rôle plus important dans la transmission du VHE, ce qui peut être mis en lien avec l'excrétion individuelle quantitativement plus importante. Le taux de transmission environnementale au sein d'une case (i.e. le nombre d'animaux infectés par particule virale présente dans l'environnement) est estimé 3,3 fois

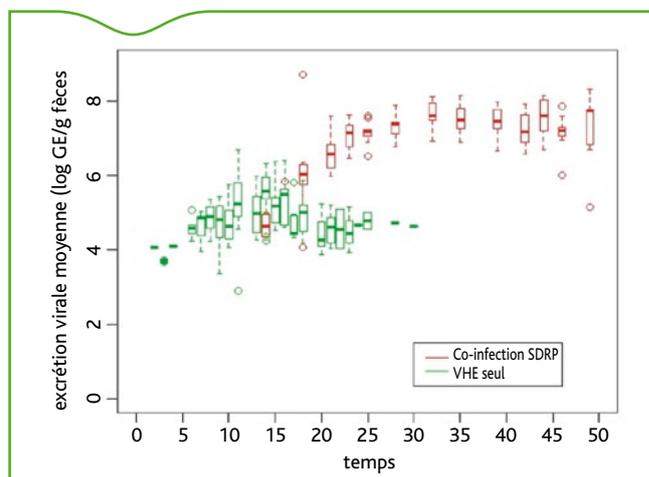


Figure 5. Distribution des charges génomiques en VHE excrétées au cours du temps, chez les porcs inoculés par le VHE co-infectés ou non par le virus du SDRP

plus élevé lors de co-infection qu'en l'absence. Autrement dit, 3,3 fois moins de particules virales sont suffisantes pour infecter un animal en présence du virus du SDRP. Dans un modèle construit à partir d'un essai d'infection VHE par voie intraveineuse, Bouwknegt et al. (2011) rapportent que la dose orale de VHE pour laquelle la probabilité d'infection est égale à 50 % serait de 1,4*10⁶ GE/g, ce qui est dix fois supérieur à la dose nécessaire estimée dans notre étude. Ces données confortent l'hypothèse d'une plus grande sensibilité vis-à-vis du VHE chez des porcs co-infectés par le virus du SDRP.

En conditions réelles, la séroconversion à l'égard du VHE est significativement retardée chez les animaux préalablement infectés par le virus du SDRP, ce qui est corroboré par une durée de 43,1 jours pour observer une séroconversion chez les animaux co-infectés en situation expérimentale versus 26,3 jours en moyenne chez des porcs infectés par VHE seul. Ce défaut de réponse sérologique est significativement associé à l'allongement de la durée de la période infectieuse lors de co-infection par le virus du SDRP et pourrait donc expliquer la présence de particules virales dans le foie des porcs abattus.

Conclusion

Les résultats obtenus dans ces deux études montrent un impact important du virus du SDRP sur la dynamique d'infection du VHE et une potentielle chronicité chez des porcs co-infectés, augmentant le risque de présence du virus dans le foie des porcs abattus. Ces résultats mettent en évidence une interaction forte entre un agent pathogène non zoonotique (le virus du SDRP), aux conséquences considérables sur la compétitivité de la filière porcine, et un agent pathogène zoonotique n'affectant pas les animaux (le VHE), aux conséquences sanitaires potentiellement graves chez l'Homme. Ces données soulignent encore la nécessité d'une appréhension globale de la santé animale et de la santé humaine et l'importance des programmes d'assainissement du virus du SDRP en élevage porcin, qui pourraient se révéler être un levier majeur pour la maîtrise du VHE dans la filière.

Remerciements

L'ensemble de ces travaux a été réalisé grâce au soutien de l'Agence nationale pour la recherche (ANR 2010 - CESA-010 HEVECODYN) et par l'Union européenne (programme FP7, projet PREDEMICS). Les auteurs sont reconnaissants à Virginie Dorenlor, Florent Eono, Eric Eveno, Yann Bailly, Patricia Renson et Frédéric Paboeuf pour leur assistance technique.

Références bibliographiques

Adlhoch, C., Avellon, A., Baylis, S.A., Ciccaglione, A.R., Couturier, E., de Sousa, R., Epstein, J., Ethelberg, S., Faber, M., Feher, A., Ijaz, S., Lange, H., Mandakova, Z., Mellou, K., Mozalevskis, A., Rimhanen-Finne, R., Rizzi, V.,

- Said, B., Sundqvist, L., Thornton, L., Tosti, M.E., van Pelt, W., Aspinall, E., Domanovic, D., Severi, E., Takkinen, J., Dalton, H.R., 2016. Hepatitis E virus: Assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15. *J. Clin. Virol.* 82, 9-16.
- Andraud, M., Dumarest, M., Cariolet, R., Aylaj, B., Barnaud, E., Eono, F., Pavio, N., Rose, N., 2013. Direct contact and environmental contaminations are responsible for HEV transmission in pigs. *Vet. Res.* 44, 1-11.
- Backer, J.A., Berto, A., McCreary, C., Martelli, F., van der Poel, W.H.M., 2012. Transmission dynamics of hepatitis E virus in pigs: Estimation from field data and effect of vaccination. *Epidemics* 4, 86-92.
- Barnaud, E., Rogee, S., Garry, P., Rose, N., Pavio, N., 2012. Thermal inactivation of infectious hepatitis E virus in experimentally contaminated food. *Appl. Environ. Microbiol.* 78, 5153-5159.
- Charpin, C., Mahe, S., Keranflec'h, A., Belloc, C., Cariolet, R., Le Potier, M.F., Rose, N., 2012. Infectiousness of pigs infected by the Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome virus (PRRSV) is time-dependent. *Vet. Res.* 43, 69.
- Diaz, I., Darwich, L., Pappaterra, G., Pujols, J., Mateu, E., 2005. Immune responses of pigs after experimental infection with a European strain of Porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *J. Gen. Virol.* 86, 1943-1951.
- Emerson, S.U., Purcell, R.H., 2003. Hepatitis E virus. *Rev. Med. Virol.* 13, 145-154.
- Gerolami, R., Moal, V., Colson, P., 2008. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N. En. J. Med.* 358, 859-860.
- Grierson, S., Heaney, J., Cheney, T., Morgan, D., Wyllie, S., Powell, L., Smith, D., Ijaz, S., Steinbach, F., Choudhury, B., Tedder, R.S., 2015. Prevalence of hepatitis E virus infection in pigs at the time of slaughter, United Kingdom, 2013. *Emerg. Infect. Dis.* 21, 1396-1401.
- Izopet, J., Kamar, N., Abravanel, F., Dubois, M., Lhomme, S., Mansuy, J.M., Alric, L., Peron, J.M., Rostaing, L., 2009. Chronic hepatitis E. *Virologie* 13, 317-325.
- Jothikumar, N., Cromeans, T.L., Robertson, B.H., Meng, X.J., Hill, V.R., 2006. A broadly reactive one-step real-time RT-PCR assay for rapid and sensitive detection of hepatitis E virus. *J. Virol. Methods* 131, 65-71.
- Kamar, N., Selves, J., Mansuy, J.M., Ouezzani, L., Peron, J.M., Guitard, J., Cointault, O., Esposito, L., Abravanel, F., Danjoux, M., Durand, D., Vinel, J.P., Izopet, J., Rostaing, L., 2008. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N. En. J. Med.* 358, 811-817.
- Kanai, Y., Tsujikawa, M., Yunoki, M., Nishiyama, S., Ikuta, K., Hagiwara, K., 2011. Long-term shedding of hepatitis E virus in the feces of pigs infected naturally, born to sows with and without maternal antibodies. *J. Med. Virol.* 82, 69-76.
- Martelli, F., Toma, S., Di Bartolo, I., Caprioli, A., Ruggeri, F.M., Lelli, D., Bonci, M., Ostanello, F., 2010. Detection of Hepatitis E Virus (HEV) in Italian pigs displaying different pathological lesions. *Res. Vet. Sci.*
- Pavio, N., Merbah, T., Thébault, A., 2014. Frequent Hepatitis E Virus Contamination in Food Containing Raw Pork Liver, France. *Emerg. Infect. Dis.* 20, 1925-1927.
- Renou, C., Afonso, A.M.R., Pavio, N., 2014. Foodborne transmission of hepatitis E virus from raw pork liver Sausage, France. *Emerg. Infect. Dis.* 20, 1945-1947.
- Rose, N., Lunazzi, A., Dorenlor, V., Merbah, T., Eono, F., Eloit, M., Madec, F., Pavio, N., 2011. High prevalence of Hepatitis E virus in French domestic pigs. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 34, 419-427.
- Rose, N., Pavio, N., 2014. Épidémiologie du virus de l'hépatite E chez le porc: comment limiter l'exposition des consommateurs. *Journées Recherche Porcine* 46, 159-168.
- Satou, K., Nishiura, H., 2007. Transmission dynamics of hepatitis E among swine: potential impact upon human infection. *BMC Vet. Res.* 3, 9.

Brève. Nouveau foyer de maladie de l'œdème chez le Sanglier, massif des Albères, Pyrénées-Orientales *Short item. A new outbreak of edema disease in wild boar, Albères Mountain, Pyrénées-Orientales, France*

Anouk Decors (1)*, Hervé Morvan (2), Jacqueline Galivel (3), Cyril Agnes (4), Karin Lemberger (5)

*Auteur correspondant: anouk.decors@oncfs.gouv.fr

(1) Office national de la chasse et de la faune sauvage, Auffargis, France

(2) Laboratoire public conseil expertise et analyses (Laboce), Ploufragan, France

(3) Centre d'analyses Méditerranée-Pyrénées (CAMP-Laboratoire départemental), Perpignan, France

(4) Fédération départementale des chasseurs des Pyrénées-Orientales, Perpignan, France

(5) Faunapath, Lyon, France

Mots-clés: Maladie de l'œdème, *Sus scrofa*, France/Keywords: Edema disease, *Sus scrofa*, France

De début septembre à fin novembre 2016, le réseau Sagir (réseau de l'Office national de la chasse et de la faune sauvage et de la Fédération nationale des chasseurs) a enregistré des signaux de mortalité anormale de sangliers dans le massif des Albères (Pyrénées-Orientales). La mortalité était d'amplitude anormale pour le département et très agrégée d'un point de vue spatio-temporel. Deux foyers de mortalité ont été identifiés, centrés sur Maureillas et Argelès. Les premières estimations de terrain chiffrent la mortalité/morbidité observée à environ 75 sangliers. Les juvéniles ont principalement été touchés (sangliers de 4-6 mois, en phase post-sevrage, en bon état corporel). Quelques adultes ont également été observés malades. Certains animaux présentaient une condition corporelle dégradée, associée à une strongylose respiratoire sévère. Des signes nerveux de type convulsions, tremblements et ataxie ont été observés. Les investigations épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques, bactériologiques ont permis de conclure avec un haut degré de certitude à l'émergence d'un nouveau foyer de maladie de l'œdème. La maladie de l'œdème se caractérise par une entéro-toxémie aigue souvent fatale, provoquée par quelques sérotypes d'*Escherichia coli*. Les *E. coli* pathogènes prolifèrent dans l'intestin grêle et produisent des shigatoxines (vérotoxines)

responsables de lésions artérielles. En résultent des œdèmes, des morts subites, et des signes neurologiques consécutifs à l'œdème cérébral (Imberechts *et al.* 1992). Il s'agit du deuxième foyer détecté chez des Suidés sauvages en France et dans le monde, dans des conditions naturelles. Le premier foyer avait été identifié en Ardèche, durant l'été 2013 (Decors *et al.* 2015). En Ardèche comme dans les Pyrénées-Orientales, le sérotype identifié est *E. Coli* O139k82.

Des investigations vont être mises en œuvre dans le cadre d'un travail universitaire, pour identifier les facteurs de risque associés à l'émergence de la maladie dans les populations de sangliers ardéchoises et pyrénéennes.

Références bibliographiques

- Decors A., Richomme C., Morvan H., Botteron C., Nicolier A., Rambaud F., Berny P., Gault G., Belli P., Le Potier M.-F., Fach P., Delannoy S., Baubet E., Etienne F., Lemberger K. 2015. *Diagnostiquer un problème de santé dans la faune sauvage: exemple de la maladie de l'œdème chez le sanglier sauvage (Sus scrofa) en Ardèche.* Bull. Epid. Santé Anim. Alim., 69, 2-7.
- Imberechts H., De Greve H., Lintermans, P. 1992. *The pathogenesis of edema disease in pigs. A review.* Vet. Microbiol., 31, 2-3) 221-233.