

CAHIER DE

# Formation

N° 17

Biologie médicale

Décembre 99

**VIRUS DES HÉPATITES  
A (VHA) et E (VHE)**





Cher Confrère,

Hépatite !

Depuis plusieurs décennies, ce mot hante les biologistes et les cliniciens. Les progrès des techniques d'analyses ont permis, année après année, l'établissement d'un diagnostic fiable au cœur d'une pathologie dont la diversité et la complexité ne cessent de s'affirmer.

C'est un vivier unique où la collaboration Clinicien/Biologiste est indispensable.

Dans le cadre de la formation continue conventionnelle, il nous a paru utile de faire un point d'étape sur cette discipline, à partir des éléments recueillis lors de Contrôles de Qualité Nationaux.

Nous vous présentons le Cahier de Formation N° 17 et nous espérons qu'il répondra à vos attentes sur ce sujet.

Nous vous en souhaitons bonne réception et vous prions d'agréer, Cher Confrère, nos confraternelles et cordiales salutations.

Adrien BEDOSSA  
Président

CAHIER DE

# Formation

## Biologie médicale



Ceci est la VERSION NUMERIQUE des CAHIERS BIOFORMA déjà parus et distribués à l'ensemble des LABORATOIRES D'ANALYSES de BIOLOGIE MEDICALE en FRANCE.

]

TOUT LE CONTENU DE CE FICHER RESTE LA PROPRIETE DE BIOFORMA.  
LES DROITS D'AUTEURS SONT PROTEGES A LA B.N.F.

]

Toute reproduction, toute utilisation, partielle ou totale, des textes, schémas et photos de cet ouvrage, sans l'autorisation écrite de BIOFORMA, seront poursuivies devant les tribunaux compétents.

]

Seule une impression pour une copie personnelle ( étudiant, interne, biologiste de labm ) est permise.



**BIOFORMA**



# **VIRUS DES HÉPATITES**

**A (VHA) ET E (VHE)**

# LISTE DES AUTEURS

---

- M. MANIEZ  
Pharmacien, chef du service d'Immunologie des maladies virales  
ETS Lille
  
- F. DENIS  
Professeur de Bactériologie – Virologie – Hygiène  
Chef de service C.H.U. Dupuytren  
Limoges
  
- Y. BUISSON  
Professeur, chef du laboratoire de Biologie clinique  
Hôpital d'Instruction des Armées  
Val-de-Grâce
  
- S. POL  
Professeur, Unité d'hépatologie  
Hôpital Necker-Enfants malades  
Paris
  
- H. FONTAINE  
Docteur, Unité d'hépatologie  
Hôpital Necker-Enfants malades  
Paris



## VIRUS DES HÉPATITES A (VHA) et E (VHE)

<b>INTRODUCTION</b> .....	11
<b>CARACTÉRISTIQUES DES VIRUS</b> .....	13
<b>I - VHA</b> .....	13
<b>I.1.</b> Propriétés générales.....	13
<b>I.2.</b> Classification, organisation génétiques, génotypes.....	13
<b>I.3.</b> Culture du virus.....	16
<b>II – VHE</b> .....	16
<b>II.1.</b> Propriétés générales.....	16
<b>II.2.</b> Classification, organisation génétique.....	16
<b>DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE</b> .....	19
<b>I – VHA</b> .....	19
<b>I.1.</b> Diagnostic direct .....	19
<b>I.1.1.</b> Culture du virus .....	19
<b>I.1.2.</b> Mise en évidence du virus et des constituants.....	20
<b>I.2.</b> Diagnostic indirect .....	23
<b>II – VHE</b> .....	25
<b>II.1.</b> Diagnostic direct.....	25
<b>II.2.</b> Diagnostic sérologique .....	26
<b>ÉPIDÉMIOLOGIE</b> .....	31
<b>I- VHA</b> .....	31
<b>I.1.</b> L'hépatite A dans le monde.....	31
<b>I.2.</b> Cycle épidémiologique du VHA.....	32
<b>I.2.1.</b> Réservoir de virus.....	32
<b>I.2.2.</b> Transmission.....	32
<b>I.2.3.</b> Réceptivité.....	33
<b>I.2.4.</b> Personnes à risque .....	34
<b>I.3.</b> Conclusion.....	35



<b>II- VHE</b> .....	36
<b>II.1. L'hépatite E dans le monde</b> .....	36
<b>II.1.1. Foyers endémo-épidémiques</b> .....	36
<b>II.1.2. Régions non endémiques</b> .....	37
<b>II.2. Cycle épidémiologique du VHE</b> .....	38
<b>II.2.1. Réservoir de virus</b> .....	38
<b>II.2.2. Transmission</b> .....	38
<b>II.2.3. Réceptivité</b> .....	39
<b>II.2.4. Personnes à risque</b> .....	39
<b>II.3. Conclusion</b> .....	40
<b>SYMPTOMATOLOGIE ET DIAGNOSTIC</b> .....	47
<b>I- INCUBATION</b> .....	47
<b>II- FORME ICTÉRIQUE COMMUNE</b> .....	47
<b>III- AUTRES FORMES CLINIQUES</b> .....	48
<b>III.1. Formes anictériques</b> .....	48
<b>III.2. Formes cholestatiques</b> .....	48
<b>III.3. Formes prolongées et formes à rechute</b> .....	48
<b>III.4. Formes avec manifestations extra-hépatiques</b> .....	48
<b>III.5. Formes avec insuffisance hépatocellulaire grave : hépatites fulminantes et subfulminantes</b> .....	49
<b>III.5.1. Symptomatologie</b> .....	49
<b>III.5.2. Evolution</b> .....	50
<b>III.6. Hépatite de l'enfant</b> .....	50
<b>III.7. Hépatite du nouveau-né</b> .....	50
<b>III.8. Hépatite de la femme enceinte</b> .....	50
<b>III.9. Hépatite aiguë A et hépatopathie chronique virale</b> .....	51
<b>IV- EXPLORATION FONCTIONNELLES HÉPATIQUES</b> .....	51
<b>V- EXAMENS HÉMATOLOGIQUES</b> .....	51
<b>VI- ANATOMIE PATHOLOGIQUE</b> .....	52
<b>TRAITEMENT</b> .....	55
<b>I- TRAITEMENTS PROPHYLACTIQUES</b> .....	55
<b>I.1. VHA</b> .....	55
<b>I.1.1. Immunothérapie passive</b> .....	55
<b>I.1.2. Le vaccin contre le VHA</b> .....	55
<b>I.2. VHE</b> .....	55
<b>II- TRAITEMENT CURATIF DES HÉPATITES VIRALES</b> .....	56

# INTRODUCTION

M. MANIEZ

Laboratoire d'immunologie des Maladies Virales E.T.S. Lille

CAHIER DE **BIOFORMA**  
**Formation**  
version numérique

A, B, C, D, E..., ces différentes lettres représentent chacune un virus bien identifié pour lequel la responsabilité d'hépatite chez l'homme a été formellement établie.

Ces lettres associées à H (hépatitis ou hépatite) et V(virus) forment les acronymes VHA, VHB, VHC, VHD et VHE.

Deux autres virus ont été mis en évidence grâce à la biologie moléculaire et sont dénommés VHG et TTV. Ils n'ont pas à ce jour de rôle hépatotrope clairement démontré. Tout récemment, un autre virus a été identifié et dénommé SEN-V. Il pourrait être associé à des hépatites aiguës et chroniques.

Par ailleurs, certains virus notamment ceux du groupe herpès (EBV, CMV, HSV et VZV) peuvent induire une cytolysse hépatique.

Ces virus responsables d'hépatites vont devoir, pour survivre, affronter un environnement très hostile : le système immunitaire.

Les uns adopteront une stratégie « aiguë ». Le virus profite de la période des premières semaines de l'invasion (délai de mise en place de la réponse immune). Ils doivent par conséquent se multiplier et être transmis avant leur élimination de l'organisme infecté, pour cela ils survivent en passant d'individu en individu grâce à une forte contagiosité.

Les autres privilégient la stratégie « chronique ». Ils survivent chez le sujet infecté en résistant aux assauts immunitaires. Pour ces virus, la transmission doit avoir lieu avant la mort de l'individu, ils présentent un degré de contagiosité faible.

Ainsi selon que ces virus hépatotropes, seront ou non excrétés – en fonction de leur stratégie de survie – dans les selles, dans le sang – dans le compartiment intra et/ou extracellulaire – ou dans d'autres liquides biologiques, les modes de transmission et l'épidémiologie seront différents.

Les modes de contagion de ces virus permettent de comprendre les différences de prévalence entre les pays selon leur niveau sanitaire et social.

Le présent numéro de Bioforma fait le point des connaissances sur les virus VHA et VHE dont la stratégie de survie « aiguë » est basée sur une transmission inter humaine efficace de par son excrétion dans le milieu extérieur permettant une transmission entérale par voie oro-fécale.



# CARACTERISTIQUES DES VIRUS

F. DENIS

(Laboratoire de Virologie, C.H.U. Dupuytren, Limoges)

CAHIER DE **BIOFORMA**  
**Formation**  
version numérique

## I. VHA

### I.1- Propriétés générales

Le VHA est un virus de 27 à 28 nm de diamètre.

C'est un virus à symétrie icosaédrique (32 capsomères) non enveloppé. Sa morphologie est proche de celle des entérovirus.

Le virus (tableau I) présente une grande stabilité pouvant résister plusieurs semaines dans le milieu extérieur, il résiste aux pH acides et à des températures élevées. Il est détruit par le chlore et par autoclavage.

*Tableau I : Stabilité de virus de l'hépatite A*

STABLE	
- à pH acide (pH 3 durant 3 heures à 25°C)	
- dans 20%	* éther, chloroforme * dichlorofluorométhane
- thermique	* 1 mois à 25°C * 1 an à - 20°C
- quelques semaines dans le milieu extérieur	

DETRUIT	
- par chauffage : autoclave 20 minutes à 120°C	
- par UV (1 minute à 1,1W)	
- par formol	* 1 : 4000 en 3 j à 37°C * 3% en 5 mn à 25°C * 8% en 1 mn à 25°C
- par $\beta$ propiolactone à 0,03% en 72 h à 4°C	
- par iode en 5 mn à 3mg/l	
- par chlore en 30 mn à 10-15 ppm	

### I.2. Classification, organisation génétique, géotypes

Le virus est classé dans la famille de *Picornaviridae* dans le genre hépatovirus et le VHA constitue l'espèce type de ce genre. Les autres genres figurant dans la même famille sont les entérovirus, rhinovirus, cardiovirus et ahtovirus.

Le génome viral est monocaténaire avec une polarité positive et donc directement infectieux. Il comporte près de 8 000 nucléotides.

On distingue trois zones dans le génome avec deux régions non codantes courtes aux extrémités 5' et 3' encadrant la zone codante qui comporte de 5' vers 3' une région P1 codant pour les protéines de capsidite et les régions P2 et P3 codant pour des protéines non structurales. L'ARN DU VHA est traduit en une seule polyprotéine de 2 235 acides aminés qui, par clivage, donnera naissance aux 4 protéines capsidales VP1, VP2, VP3 et VP4, la VP1 étant la protéine majeure de surface, ainsi qu'aux protéines non struc-

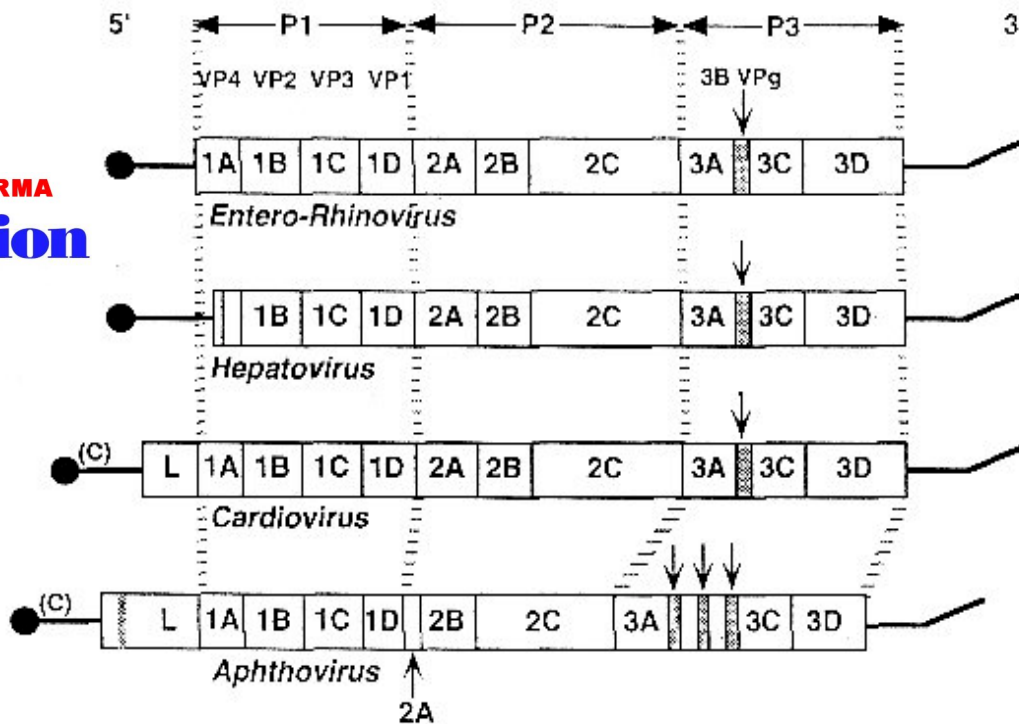


Figure 1 : Comparaison des organisations génomiques des genres composant la famille des picornaviridae

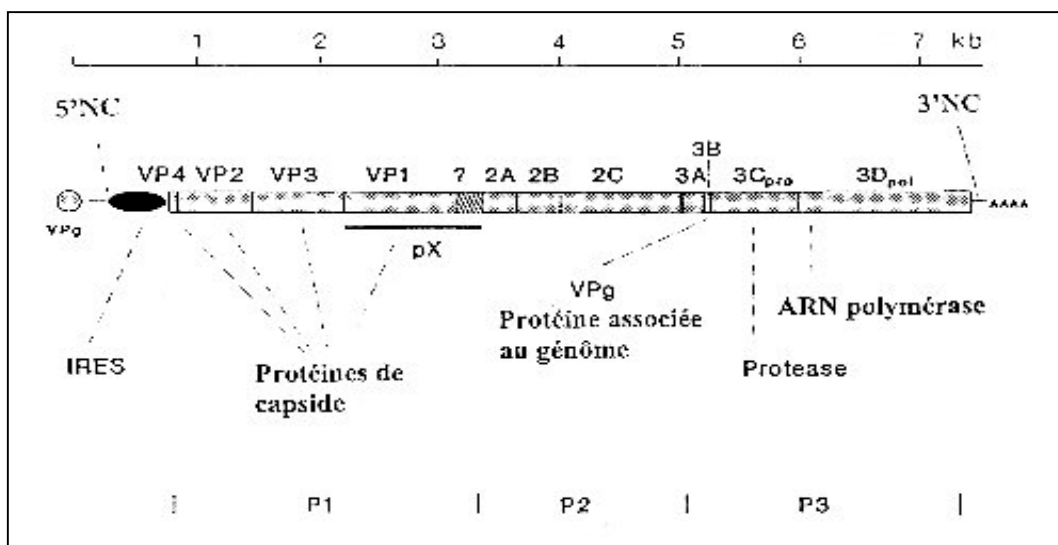


Figure 2: Organisation du génome VHA

turales (P2 et P3) dont les fonctions ne sont pas toutes identifiées (tableau II). On reconnaît un seul sérotype, les épitopes induisant des anticorps neutralisants sont localisés sur les protéines VP1 et VP3 et il existe des mutants d'échappement bien localisés au niveau de ces protéines.

On a identifié 7 géotypes différents. Certains géotypes sont retrouvés chez des singes macaques (I, III), cynomolgus (IV, VI) ou singes verts (V). Chez l'homme, on retrouve seulement les géotypes I, II, III et VII. On distingue au sein des géotypes I et III des sous-types A et B. Environ 90% des souches appartiennent aux géotypes IA ou IB, il existe des répartitions géographiques différentes des géotypes (tableau III).

**TABLEAU II : Caractéristiques des protéines du virus de l'hépatite A (VHA)**

Région codante	Nb acides aminés	Fonction probable	Poids moléculaire (daltons)	Anticorps après infection
Polyprotéine	2227			
Capside				
IA	23	VP4?	1 700 ? Précurseur VPO	← Ac neutralisants (IGM)
IB	222	VP2	24 800	
IC	246	VP3	27 800	← Ac neutralisants
ID	300	VP1	33 200	← Ac neutralisants
Protéines non structurales				
- P2				
2A	189	Protéase		
2B	107	Transcription		
2C	225	Transcription		
- P3				
3A	74	Précurseur-VPg ?	2 400	
3B	23	Vpg		
3C	219	Protéase		
3D	489	ARN polymérase		



**Tableau III : Localisation géographique des géotypes VHA**

Géotype	Zones géographiques
I IA IB	- USA, Japon, Asie - Afrique Nord, Ouest, Est, Australie
II	- France
III IIIA IIIB	- Inde, Népal, Suède - Japon.
VII	- Sierra-Leone

Si le degré d'homologie des séquences des acides aminés est de 98-100% au sein du génotype I, elle est de 97% avec les autres génotypes. Les souches simiennes génotypes IV et V ont une homologie de 94 à 97% avec le génotype I humain en ce qui concerne les protéines de capsid.

### **I.3 – Culture du virus**

Contrairement aux autres picornavirus, le VHA a une réplication extrêmement lente dans les cultures primaires, notamment dans les cellules fibroblastiques avec un faible impact sur la croissance ou le métabolisme cellulaire.

Après passage, le VHA peut après culture de 1 à 2 semaines donner des titres viraux optimaux, mais qui restent faibles.

L'adaptation des souches sur système cellulaire s'accompagne de mutations par rapport aux souches sauvages, cela a été bien démontré pour les souches (GBM et HM175, les mutations portent essentiellement sur les fragments de génome 2B (notamment mutation 3889) et 2C (mutations 4086 et 4222), mais la protéine Vpg impliquée dans la réplication de l'ARN viral semble bien conservée.

Récemment, l'équipe de Feinstone [12] a identifié un récepteur cellulaire (HAV cr-1) sur des cellules de rein de singe (African green monkey kidney AGMK). Il s'agit d'une glycoprotéine de 451 acides aminés (*mucin-like class I*) ayant une homologie avec les domaines *immunoglobuline-like*.

Mais en pratique, malgré les progrès récents obtenus au niveau des connaissances concernant la culture du VHA, celle-ci n'est actuellement intéressante que pour la compréhension de la réplication virale et pour l'obtention de vaccins.

## **■ II. VHE**

---

### **II.1- Propriétés générales**

Le VHE est un virus 32 à 34 nm de diamètre.

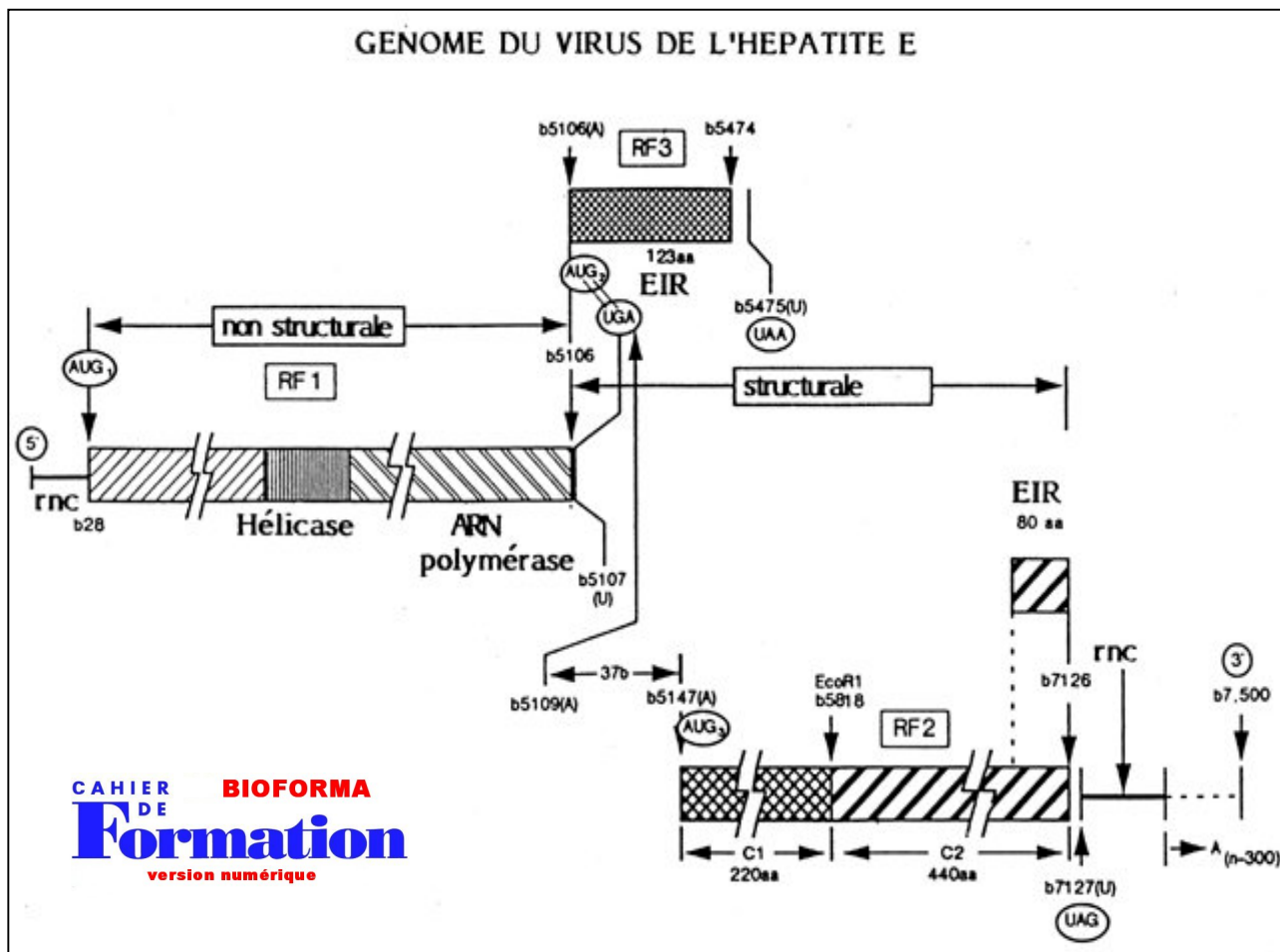
Il est sphérique, non enveloppé et présente à sa surface des spicules et des indentations.

Le virus résiste aux solvants lipidiques et à l'acidité (pH 3 à 5) ; par contre, il est très sensible aux variations thermiques et tout particulièrement aux congélations-décongélations, mais le virus est très stable dans l'environnement.

### **II.2- Classification, organisation génétique**

La position taxonomique du VHE n'est pas définitivement établie. Sa taille et son organisation génétique le rapproche de la famille des *Caliciviridae*, mais son classement dans le supergroupe de *alpha-like* virus a été proposé, il regroupe des virus à ARN simple brin polyadénylé possédant trois cadres de lecture ouverts.

Le génome viral est un ARN monocaténaire à polarité positive de 7,5 kb. L'organisation génomique de type 5'-NS-S-3' permet de définir trois cadres de lecture ouverts (open rea-



*Figure 3 : Organisation du génome du virus de l'hépatite E*

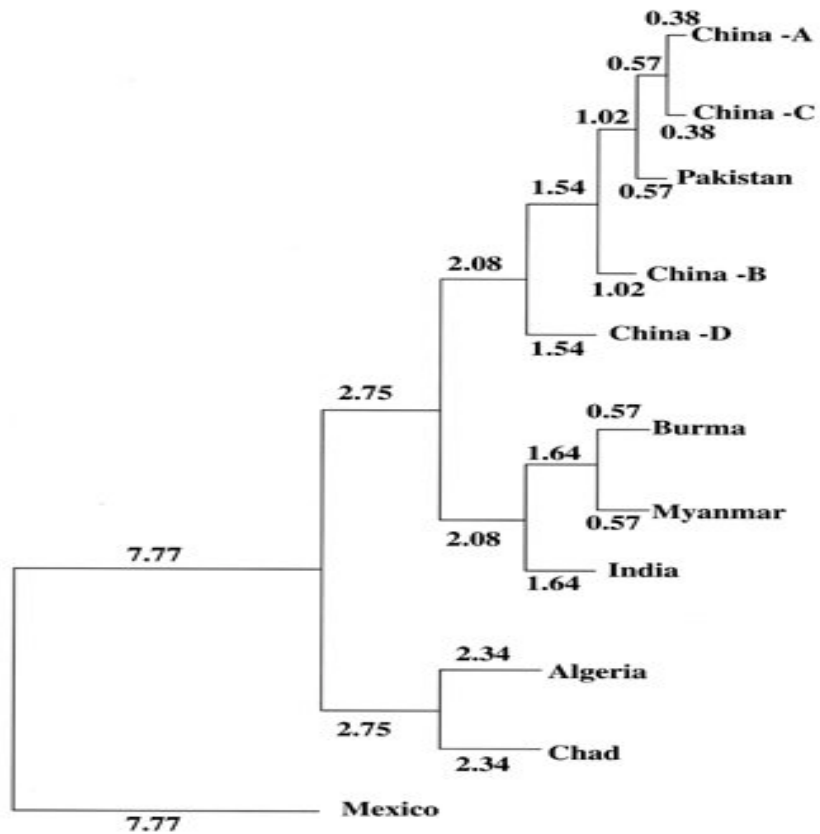
ding frames : ORF) partiellement chevauchants (figure 3) désignés par les sigles ORF1, ORF2 et ORF3.

On a individualisé des zones codant pour des protéines structurales (S) et non structurales (NS) codant notamment pour protéase, hélicase, réplique...

Les protéines non structurales sont codées par l'ORF1 situé à l'extrémité 5', alors que l'ORF2 code pour les protéines structurales, notamment pour la protéine de capsid, avec trois sites de glycosylation dont le rôle n'a pas été bien identifié. L'ORF3 chevauche l'ORF1 et l'ORF2, sa fonction est pour l'instant inconnue. Il existe aux deux extrémités 5' et 3' de courtes séquences non codantes (polyadénylées en 3').

Différentes souches ont été partiellement ou complètement séquencées. Il est apparu un niveau élevé de divergence entre les souches (jusqu'à 33% pour la séquence nucléotidique et jusqu'à 13% pour la séquence en acides aminés), ce qui a permis de différencier les génotypes Burma et Mexico, mais d'autres isolats s'éloignent des souches prototypes [17, 25] (figure 4), les souches africaines se rapprochent plus des souches asiatiques que des mexicaines. Un virus porcine (swine HEV) étroitement relié aux souches humaines a été isolé et séquence [17], le degré d'homologie nucléotidique avec les souches humaines est de 79-80% pour l'ORF2 et de 83-85% pour l'ORF3.





**Figure 4 :** Arbre phylogénique de l'ORF3 pour différentes souches de VHE, souches de références et souches africaines. D'après Van Cuyck-Gande et al [25]

F. DENIS

(Laboratoire de Virologie, C.H.U. Dupuytren, Limoges)

## I. VHA

---

Le diagnostic virologique d'une infection par le virus de l'hépatite A est assez simple en pratique quotidienne. Nous envisagerons successivement le diagnostic direct visant à révéler la présence du virus ou de ses constituants et le diagnostic indirect mettant en évidence les anticorps spécifiques.

### I.1- Diagnostic direct

La culture du virus étant très délicate, l'essentiel du diagnostic direct repose, actuellement, surtout sur la mise en évidence d'antigènes viraux.

#### I.1.1. Culture du virus

Les cultures sont du domaine de la recherche.

#### *Animaux*

Le marmouset est l'animal de choix, mais le pourcentage d'animaux inoculés développant une hépatite bioclinique et histologique est très variable, il varie notamment selon les espèces de marmousets.

Les passages en série augmentent le pourcentage de succès et la densité virale. Les chimpanzés peuvent aussi, s'ils ne sont pas naturellement immuns, développer la maladie. D'autres primates sont sensibles au virus, mais ne développent pas de maladie.

#### *Culture sur système cellulaire*

Le VHA est habituellement difficile à isoler et à entretenir sur système cellulaire. Quand l'isolement à partir d'un produit biologique est couronné de succès, ce n'est qu'après plusieurs semaines de culture et après plusieurs passages aveugles. On utilise des cellules primaires de rein de singe (AGMK) ou des lignées dérivées (telles que BS-C-1, Vero au BGMK), des reins de fœtus de singes rhésus (FRhK4, FRhK6, Frp/3), des fibroblastes humains primaires, des lignées diploïdes humaines (MRC5) ou des lignées d'hépatomes humains (PLC/PRF/5). Il a été montré récemment qu'à partir de produits biologiques la culture sur FRhK4 était favorisée par le 5.6 dichloro 1  $\beta$  D ribofuranosylbenzimidazole. Malgré cela, l'isolement direct reste aléatoire. Quand la culture est positive, l'effet cytopathogène reste des plus discret, la présence virale n'étant révélée que par mise en évidence d'antigène ou de génome viral. Après plusieurs jours ou semaines, des taux optimaux de  $10^9$  TCID 50/ml ont été atteints. Une faible proportion de virus passe dans le milieu, car 80% des virions restent associés aux cellules. Les particules virales s'accu-

mulent dans les vésicules cytoplasmiques des hépatocytes. En plus des particules virales complètes, on observe dans les cultures des particules défectives. Malgré les progrès réalisés dans le secteur de la culture du VHA, cette technique ne constitue pas une approche envisageable dans une perspective de diagnostic.

### ***1.1.2- Mise en évidence du virus et des constituants viraux***

Après ingestion, le virus traverse (avec réplication ?) l'intestin, atteint les hépatocytes dans lesquels il se réplique, est libéré dans le courant sanguin et est éliminé dans la bile et les fèces.

Le titre viral dans le sang est habituellement 100 à 1 000 fois moins élevé que celui retrouvé dans les selles. Toutefois, la virémie est retrouvée à la phase aiguë chez 92% des patients. Le pic de la virémie de l'élimination fécale se situerait vers le 30<sup>e</sup> jour post exposition. Selon le schéma proposé par Lemon [13], le virus serait présent dans les selles entre le 8<sup>e</sup> et le 52<sup>e</sup> jour après exposition et dans le sang entre le 15<sup>e</sup> et le 40<sup>e</sup> jour. Selon Fujiwara [10], la durée de la virémie après le début des symptômes est de 180 ± 14 jours, mais une virémie positive a été retrouvée pour un patient après plus de 110 jours.

De même, Yotsuyanagi [26] a montré que l'excrétion fécale est très irrégulière, pouvant se poursuivre chez certains patients durant des mois. Chez des nouveau-nés infectés, il a été montré que l'excrétion fécale pouvait dépasser 6 mois [20].

Des rechutes ont été décrites, elles sont relativement rares (3 à 15 % des patients) ; dans ces cas, on note une élévation des transaminases survenant 4 à 10 semaines après guérison de l'épisode initial. Dans un certain nombre de cas documentés, la rechute est associée à une excrétion ou à une reprise de l'excrétion virale dans les selles [22].

Le diagnostic direct est possible, mais rarement tenté. La virémie étant brève, dans la pratique la recherche est surtout effectuée sur les selles du malade, parfois sur le foie, plus rarement sur la bile.

Toutefois, la recherche du virus dans le milieu extérieur et les aliments commence à connaître des développements intéressants.

### ***Dans les selles***

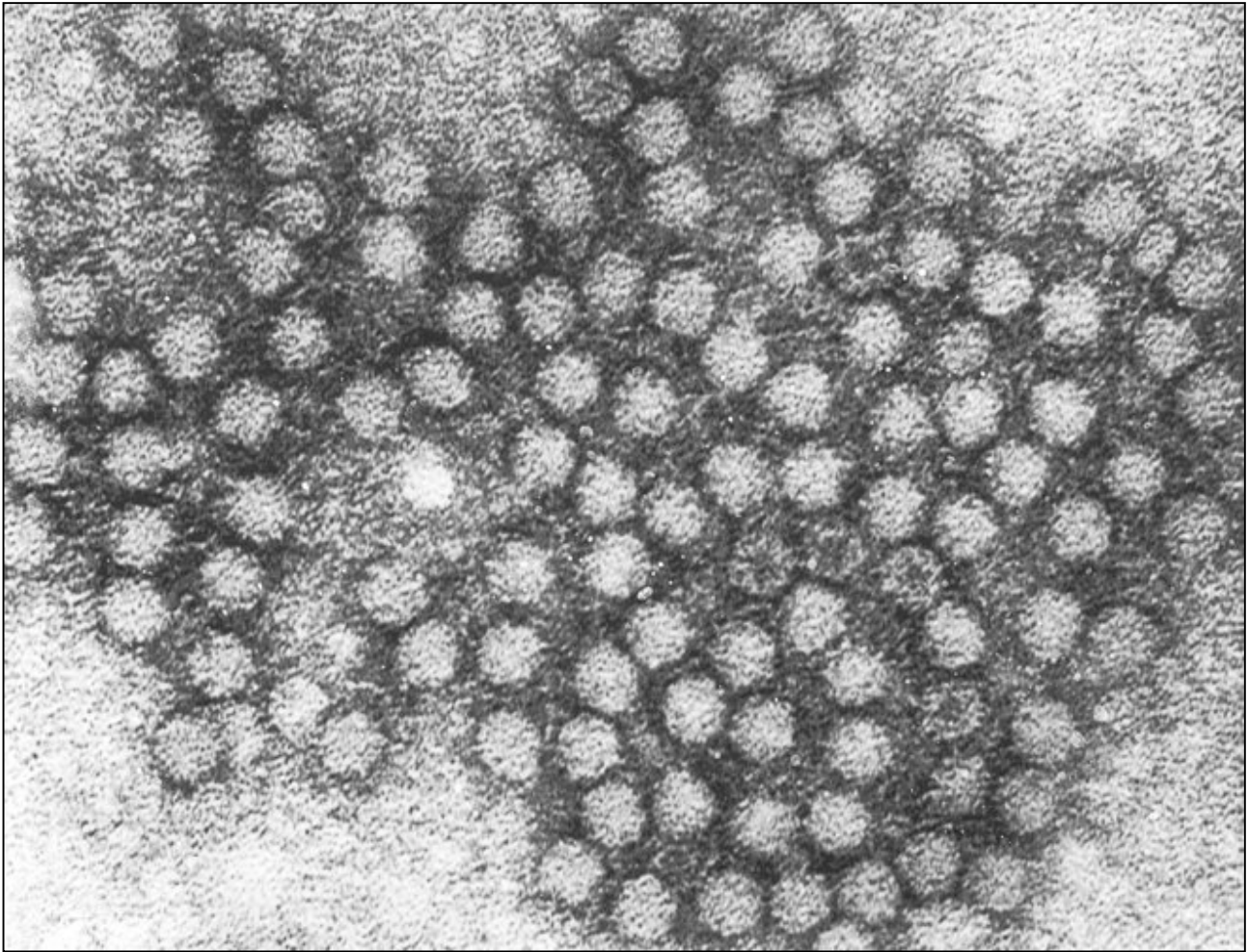
On peut rechercher :

- Les particules virales par immuno-microscopie électronique (IME) (photo 1)

En général, la densité virale dans les selles est assez faible, or l'IME nécessite des concentrations supérieures à 10<sup>6</sup>/ml, concentrations rarement atteintes. On utilise des extraits de selles, concentrés et purifiés, à partir desquels en présence d'un immun-sérum anti-VHA, les particules virales se présentent sous forme d'agrégats contenant des formations icosaédriques reliées entre elles par les anticorps. Il faut disposer d'anticorps très spécifiques, de patience et d'un observateur entraîné.

- Les antigènes VHA

• Par radio-immunologie en phase solide (RIA). Il s'agit d'une technique de simple sandwich avec détection de l'antigène retenu sur un support à la surface duquel un anti-VHA a



*Photo 1 : Particules virales observées par microscopie électronique*

été préalablement absorbé ; dans un second temps grâce à un anti-VHA, cette fois, radioactif marqué à l'iode 125, la présence de l'antigène est révélée.

- Par technique immuno-enzymatique (ELISA). On révèle la présence de l'antigène à l'aide d'un anti-VHA marqué par une enzyme. Chacune de ces deux techniques connaît des limites, il faut préparer des extraits purifiés et la présence de l'antigène dans les selles a une durée limitée. L'Ag VHA est détectable relativement aisément dans les selles au tout début de la maladie, c'est-à-dire durant les deux semaines qui précèdent l'ictère ; lors de la phase aiguë, l'antigène diminue et le taux de détection chute rapidement à 10 % durant la seconde semaine des symptômes (figure 5). Enfin, la spécificité de la réaction doit être vérifiée par une épreuve de blocage.

### *Dans les selles et le sérum*

Le génome du VHA peut être recherché. Récemment différentes techniques permettant la caractérisation du génome du VHA dans une perspective de diagnostic ont été développées. Des techniques d'hybridation moléculaire avec des sondes « cADN » ont été utilisées sur des selles en réalisant une hybridation ADN-ARN, de même ont été développées des techniques d'hybridation en « dot-blot » utilisant des sondes à base d'ARN simple brin (ssARN), sondes chaudes ou froides. Enfin, l'amplification génique ou polymérase chain

réaction (PCR) connaît actuellement des développements intéressants dans la détection du génome du VHA dans les selles ou le sérum. Il s'agit d'une RT-PCR, c'est-à-dire que l'on synthétise dans un premier temps un ADN complémentaire (cADN) en utilisant une reverse transcriptase, puis, après addition des amorces (primers), on synthétise le deuxième brin d'ADN complémentaire avec de la Taq polymérase. Différentes séquences du génome ont été amplifiées : 5'-NC, VP3, VP1..., selon les travaux de Cohen, Jansen, Robertson...[2].

Les autres étapes avec les différents cycles reviennent au cas de la PCR-ADN. Cette technique de PCR-ARN peut amplifier plus de  $10^6$  fois la séquence nucléotidique recherchée, la spécificité du produit amplifié est vérifiée par hybridation. En fait, la PCR se heurte au problème de la préparation préalable de l'ARN viral. Pour éviter cette étape, Jansen a développé un couplage de capture d'antigène et de PCR (AC/PCR). Schématiquement, le VHA présent dans l'échantillon est capturé sur un support solide à l'aide d'anticorps monoclonaux anti-VHA, le virus est alors dénaturé sur place, l'ARN est transcrit en ADN complémentaire (cADN) et directement amplifié.

Cette technique serait capable de détecter une unité infectieuse dans 80 µl d'échantillon.

Les premiers résultats de PCR et d'AC/PCR très encourageants demandent vérification et standardisation.

À côté de la RT-PCR « classique », ont été développées des PCR « nichées » ou nested-PCR, voire des semi-nested PCR [1].

Ces techniques de recherche d'Ag VHA par RIA ou ELISA et de génome par hybridation ADN-ARN, ARN-ARN ou par amplification génique, ont été appliquées à des prélèvements d'origine humaine, mais aussi aux eaux notamment d'estuaire, à des fruits de mer et à divers aliments.

Les performances relatives de ces différentes techniques directes ont été estimées par Metcalf et coll (tableau IV).

**Tableau IV** : Sensibilité (en particules physiques) des différentes méthodes de détection du virus de l'hépatite A (nur : non utilisable en routine, A-ELISA : ELISA amplifié avec le système avidine-biotine)

Méthode	Sensibilité
Culture sur système cellulaire	nur
Recherche de constituants viraux	
* Antigènes ELISA	$10^5-10^6$
A-ELISA	$10^4-10^5$
RIA	$10^5-10^6$
* Génome	
- Hybridation	
sondes cADN	$10^4$
sondes ssARN	$10^3$
- Amplification génique (PCR)	1 ?
Visualisation : immunofluorescence (IME)	$10^5$

## ***Dans le foie***

On peut également rechercher *in situ* du génome viral ou plus simplement des antigènes VHA par immunofluorescence ou par immunoperoxydase. À un stade précoce, l'Ag VHA est distribué dans le cytoplasme d'un grand nombre de cellules, puis plus tard, il s'accumule de manière focalisée dans le cytoplasme d'un petit nombre d'hépatocytes et de cellules Küpffer. Pour certains auteurs, 93 % des antigènes seraient localisés dans la fraction cytosol-microsome, surtout (85 %) dans les microsomes lisses, 4 % des antigènes se retrouveraient dans la fraction nucléaire.

## **I.2- Diagnostic indirect**

L'élévation des transaminases peut survenir lors des prodromes. Durant l'ictère le taux sérique des ALT se situe habituellement au-dessus de 2 000 UI/l, mais peut dépasser 20 000 UI/l. L'élévation des phosphatases alcalines est généralement modérée au cours de l'hépatite A sauf en cas de complication par une cholestase.

Les anomalies biochimiques peuvent persister 2 à 3 semaines chez l'enfant, rarement plus de 4 semaines chez l'adulte jeune.

En routine, le diagnostic d'hépatite A est porté sur la sérologie.

Certaines techniques ne sont citées que pour mémoire : il s'agit de la réaction de fixation du complément et de l'immuno-adhérence-hémagglutination (complément dépendante) ; cette dernière plus sensible que la précédente souffre d'un manque de spécificité, sa standardisation est difficile. Les méthodes de choix sont les techniques radioimmunologiques (RIA) et immuno-enzymatiques (ELISA) ; ces dernières sont devenues les méthodes utilisées en routine. Pour certains auteurs, la technique RIA aurait sur l'ELISA un léger avantage en sensibilité, pour d'autres la corrélation RAI-ELISA serait de l'ordre de 98 %. Rappelons qu'il n'existe qu'un seul sérotype, ce qui simplifie la détection des anticorps.

Dans un premier temps, on a dosé les anticorps anti-VHA totaux, mais cette technique intéressante dans une perspective épidémiologique, ou pour reconnaître une infection ancienne, est limitée pour relier les symptômes d'une hépatite et le virus de l'hépatite ; en effet :

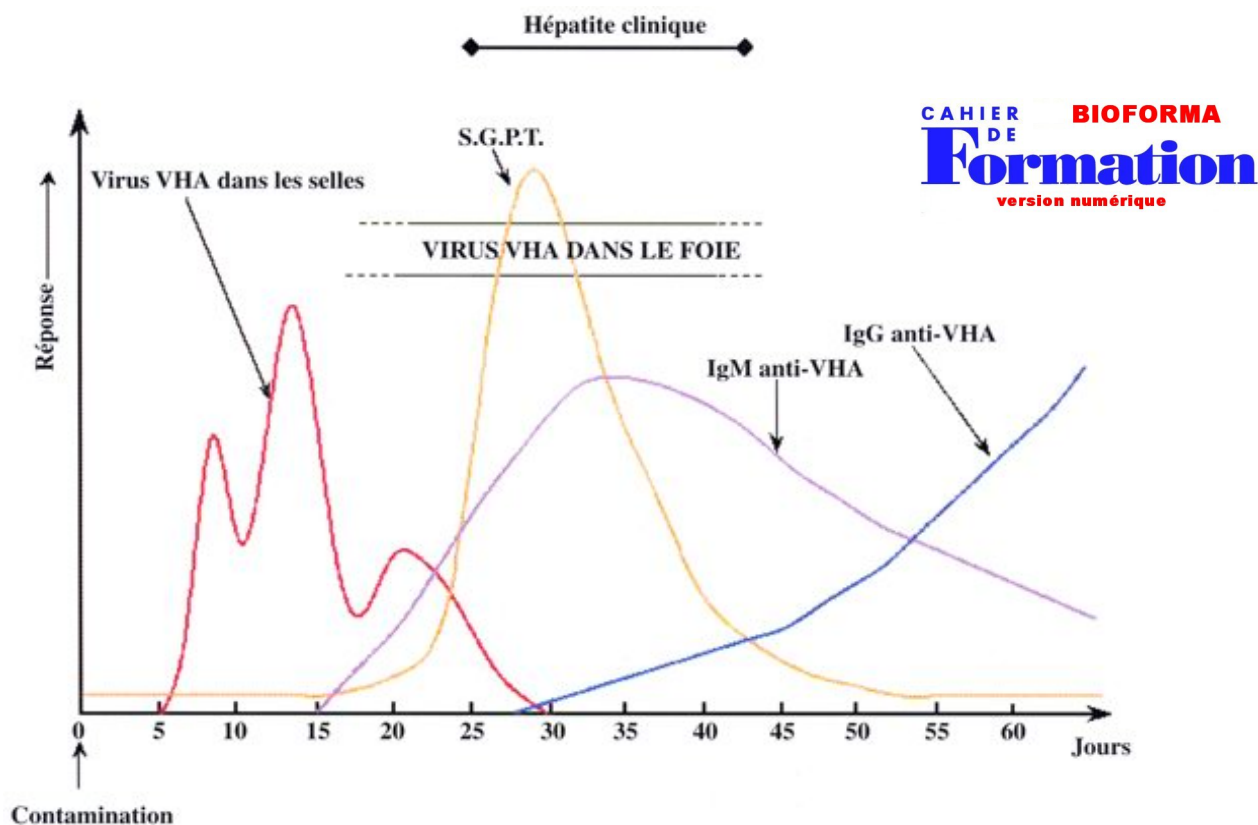
- l'élévation des anticorps est très rapide, survenant dès les premiers jours de la maladie ; de ce fait, il est très difficile de saisir la séroconversion ;
- les anti-VHA sont largement distribués dans la population.

Pour ces deux raisons, il est apparu préférable de rechercher les IgM anti-VHA. La technique initialement développée est une technique de double sandwich, dans laquelle une antiglobuline anti-IgM (chaîne  $\mu$ ) est fixée sur un support solide. L'anticorps IgM anti-VHA recherché, s'il est présent dans le sérum, est alors retenu. On ajoute une suspension de virus VHA, puis un anticorps marqué anti-VHA (couplé à une enzyme) et enfin le substrat de l'enzyme.

Il faut noter que selon les trousse anti-VHA IgG, le seuil de détection dans le plasma est très variable, allant de 10mUI/ml à 530 mUI/ml [16], il y a donc lieu de standardiser les seuils et à défaut de préciser le seuil de chaque trousse.

Les anticorps IgG anti-VHA persistent pratiquement toute la vie, toutefois certaines études réalisées en Afrique laissant penser que chez les sujets très âgés la séroprévalence décroît, ce qui n'est pas le cas en France.

Les IgM anti-VHA ont une détection contemporaine de l'apparition de l'ictère (figure 5), elles persistent habituellement pendant 8 à 12 semaines après le début de l'ictère, toutefois pour 2 à 4 % des patients, ces IgM seraient encore détectables au bout d'un an. Le titre des anti-VHA peut être déterminé en utilisant dilutions et gamme étalon.



**Figure 5 :** Cinétique des marqueurs virologiques chez l'homme au cours de l'infection par le VHA

Dans les hépatites A fulminantes, on observe précocement des IgM anti-VHA à haut titre. Les cas de fausse négativité du test IgM sont extrêmement rares, les faux positifs liés par exemple au facteur rhumatoïde existent, ils sont éliminés par dilution préalable du sérum.

On a aussi dosé les IgA anti-VHA sériques, ces anticorps apparaissent aussi précocement, mais persistent durant des années.

Selon Stapleton [23], les trousse ELISA du commerce reconnaissent seulement les protéines constituées de particules virales (capsides, pentamères, virus infectieux), mais non les protéines structurales et non structurales isolées. Mais, selon les travaux de Xi Yu Jia et coll [11], on retrouve des anticorps dirigés contre des protéines structurales et non structurales plus de deux ans et demi après l'infection par le VHA ; les protéines non structurales peuvent donc être utilisées dans des tests sérologiques.

À noter que d'autres techniques de dosage des anti-VHA ont été développées : telle RIFIT (radio-immuno-focus inhibition test), surtout utilisé pour titrer les anticorps après vaccination, et récemment les MEIA (microparticle-capture-enzyme immunoassay), qui permettent de doser les IgM anti-VHA en 30 minutes.

Le tableau V résume l'interprétation de la sérologie VHA.

**Tableau V : Interprétation de la sérologie VHA**

<b>Anti-VHA totaux</b>	<b>Anti-VHA Classe IgM</b>	<b>Conclusion</b>
+	++	Hépatite A en cours ou récente.
+	±	Convalescence d'hépatite A ou vaccination récente.
+	-	Anti-VHA de type IgG. Soit contamination ancienne par le VHA. Soit sujet vacciné contre l'hépatite A. Soit sujet ayant reçu des immunoglobulines. Soit nouveau-né de mère anti-VHA positif.

## ■ II. VHE [6, 7, 15, 19]

Le diagnostic virologique d'hépatite virale E n'est licite que dans un contexte très précis en France. Il ne peut être prescrit qu'après exclusion des hépatites A-B-C-D et que si l'on dispose d'une notion de séjour récent en zone d'endémie.

### II.1 - Diagnostic direct par recherche du virus et/ou de ses constituants

La recherche des particules virales par microscopie électronique est limitée par la lourdeur de la technique par sa faible sensibilité et par la brièveté de l'excrétion fécale.

La recherche d'antigène viral est possible par immunofluorescence sur biopsie hépatique (antigène cytoplasmique) ou par technique immuno-enzymatique sur selles avec des performances assez faibles.

Si des résultats récents de culture *in vitro* sont encourageants, on ne peut compter en routine rechercher le virus sur culture cellulaire.

*In vivo*, on peut infecter des macaques cynomologus avec des résultats intéressants mais inconstants ; chez l'homme, l'ingestion d'extraits de selles par des volontaires avec suivi séquentiel des marqueurs virologiques et biochimiques a fait progresser les connaissances concernant la cinétique des marqueurs. Le virus est présent dans les selles 8 à 10 jours avant l'apparition de l'ictère. La densité virale dans les selles est variable, elle peut atteindre  $10^8$  particules virales/ml. L'excrétion fécale diminue très rapidement puisque 4 à



6 jours après le début de l'ictère le virus est retrouvé dans les selles de 50 % des patients et est classiquement indétectable au 12<sup>e</sup> jour, mais des excréctions fécales prolongées ont été signalées (jusqu'au 50<sup>e</sup> jour).

Le virus peut aussi être recherché dans le sérum, la bile, le foie. La virémie est détectable chez les volontaires à partir du 22<sup>e</sup> jour après la contamination, elle persiste au moins une semaine et peut se prolonger durant une vingtaine de jours.

L'essentiel du diagnostic direct repose sur la recherche du génome (ARN) par amplification génique (PCR) après obtention d'un ADNc par rétrotranscription. On a recours soit à une PCR classique, soit à une PCR nichée (nested PCR).

On amplifie soit une séquence de l'ORF1 (polymerase), soit une séquence de la région 3' de l'ORF2.

Si cette recherche par RT-PCR de génome sur sang ou selles n'est pas entrée dans la pratique courante, elle peut être du plus haut intérêt, comme l'ont montré les travaux de Clayson [5], puisqu'à la phase aiguë, les performances, en terme de sensibilité, des PCR sont respectivement de 69 % sur selles et 85 % sur sérum..., mais des performances bien moindres ont été obtenues sur sérum par d'autres équipes [24].

## II.2- Diagnostic sérologique

Le diagnostic sérologique est prometteur. La recherche d'anticorps constitue la seule technique utilisable en routine. Après des balbutiements utilisant comme source d'antigène des coupes de foie de singes infectés et une technique d'immunofluorescence, on est parvenu à des sérologies plus satisfaisantes.

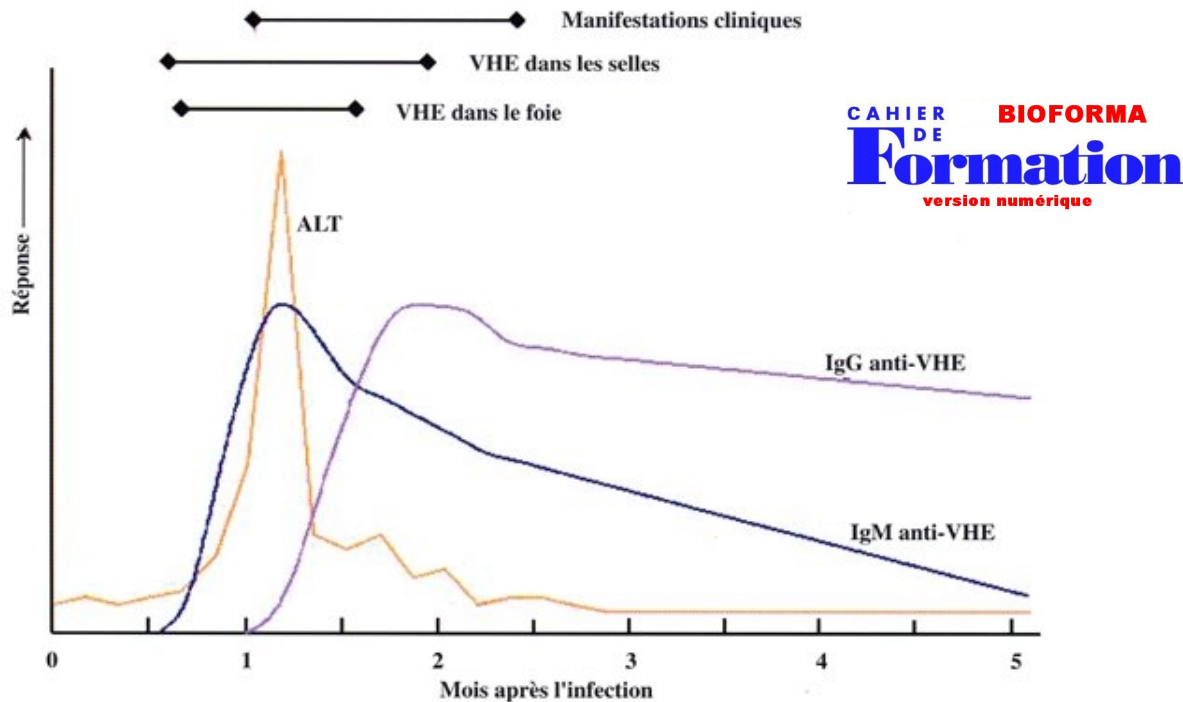
Les techniques immuno-enzymatiques utilisent comme source d'antigène :

- des protéines recombinantes, notamment la protéine de fusion trp E-HEV exprimée par un *Escherichia coli*. Dans la trousse Abbott, la source d'antigène est composée de deux antigènes recombinants dérivés des séquences ORF 2 (clone SG – 3 de 327 aa) et ORF 3 (8-5 de 123 aa) d'une souche d'origine birmane. D'autres trousse contiennent des antigènes recombinants provenant de souches Burma et Mexico.

- des peptides, voire une combinaison de protéines recombinantes et de peptides synthétiques.

La technique immuno-enzymatique est actuellement la seule utilisée en dépistage. La recherche d'anticorps vient d'être rendue possible avec la commercialisation des premières trousse de diagnostic.

La cinétique des anticorps et des autres marqueurs est maintenant connue (figure 6). On peut rechercher les anticorps anti-VHE dans la fraction anticorps IgG, ils sont fréquemment détectables dès la phase aiguë (95 à 100 %), mais la persistance des IgG fait l'objet de discussions, leur détection serait pour certains limitée à 6-14 mois, alors que pour d'autres ils seraient encore détectables chez la moitié des sujets après 14 ans. À la phase aiguë, 9-100 % des sujets auraient des IgM anti-VHE détectables, mais pour certains auteurs, les performances des IgM seraient moindres que celles des IgG et ne dépasseraient pas 75 %. Les IgM disparaîtraient vers la 13<sup>e</sup> semaine. Des IgA anti-VHE peuvent aussi être retrouvées à la phase aiguë chez plus de 50 % des sujets.



**Figure 6 :** Evolution typique des paramètres biologiques au cours de l'hépatite E

La spécificité des trousse ELISA IgG anti-VHE commercialisées reste à évaluer, les réactions faiblement positives ou limites sont retrouvées chez des patients sans facteur de risque et sont souvent des faux positifs.

La commercialisation prochaine de trousse IgM anti-VHE devrait rendre le diagnostic des hépatites aiguës E plus accessible.

Dans l'étude de Clayson [5], à la phase aiguë, la sensibilité des IgM est de 74 % et des IgG de 82 % et la spécificité est respectivement pour ces deux tests de 99 % et 96 %.

Si en plus du diagnostic, on cherche à préciser le génotype, on peut procéder à un séquençage du produit d'amplification (5'NC, ORF 1 et ORF 2) ou à un séro-génotypage en recherchant les anticorps spécifiques d'épitopes caractéristiques des génotypes (Mexico/Burma).

Au total, en dehors d'enquêtes épidémiologiques reposant sur la sérologie IgG anti-VHE, le diagnostic d'hépatite E aiguë ne peut être porté que par des laboratoires spécialisés puisqu'il s'appuie essentiellement sur le recours à une RT-PCR sur sérum et/ou selles et à une sérologie IgG voire IgM (si la trousse est disponible).

## BIBLIOGRAPHIE

---

- 1- APAIRE-MARCHEAIS V., FERRE-AUBINEAU V., COLONNA F., DUBOIS F., PONGE A., BILLAUDEL S. Development of RT-semi-nested PCR for detection of hepatitis A virus in stool in epidemic conditions. *Mol, Cell. Probes.*, 1994 ; 8 : 117-124.
- 2- BIRKENMEYER L.G., MUSHAHWAR I.K. Detection of hepatitis A, B and D virus by the polymerase chain reaction. *J. Virol. Methodes*, 1994 ; 49 : 101-112.
- 3- BOSCH A., GONZALEZ-DANKAART J.F., HARO I., GAJARDO R., PEREZ J.A., PINTO R.M. A new continuous epitope of hepatitis A virus. *J. Med Virol.*, 1998 ; 54 : 95-102.
- 4- BUISSON Y. Les virus des hépatites A et E. In « Les virus transmissibles par le sang », ouvrage collectif John Libbey Eurotext, Montrouge, 1996, pp. 95-104.
- 5- CLAYSON E.T., MYINT K.S.A., SNITBHAN R. Viremia, fecal, shedding, and IgM and IgG responses in patients with hepatitis E. *J. Infect. Dis.*, 1995 ; 172 : 927-933.
- 6- DENIS F., NICOT T., RANGER-ROGEZ S. Diagnostic virologique des hépatites E. *Spectra. Bio.*, 1995 ; 95/2 : 33-36.
- 7- DENIS F., RANGER-ROGEZ S., NICOT T., MUHIRWA G. Virus de l'hépatite E. In « Virologie moléculaire médicale » J.M. Seigneurin et P. Morand Ed. Lavoisier, Paris, 1997, pp 287-297.
- 8- FEINSTONE S.M., GUST I. Hepatitis A virus. In "Clinical virology" D.D. Richman, R.J. Whitley, F.G. Hayden Ed. Churchill, Livingstone, New York, 1997, pp. 1049-1072.
- 9- FLEMMIG B., GRAFF J., NORMANN A., STIERHOF Y.D. Hepatitis A virus structure, biology and replication. In « Enterically-transmitted hepatitis viruses » Y. Buisson, P. Coursaget et M. Kane Ed. La Simmarre, Joué-les-Tours (France), 1996, pp. 11-20.
- 10- FUJIWARA K., YOKOSUKA O., EHATA T., IMAZEKI F., SAISHO H., MIKI M., OMATA M. Frequent detection of hepatitis A viral RNA in serum during the early convalescent phase of acute hepatitis A. *Hepatology*, 1997 ; 26 : 1634-1639.
- 11- JIA X.Y., SUMMERS D.F., EHRENFELD. Host antibody response to viral structural and non structural proteins after hepatitis A virus infection. *J. Inf. Dis.*, 1992 ; 165 : 273-280.
- 12- KAPLAN G., TOTSUKA A., THOMPSON P., AKATSUKA T., MORITSUGU Y., FEINSTONE S.M. Identification of a surface glycoprotein in African green monkey kidney cells as a receptor for hepatitis A virus. *EMBO J*, 1996 ; 15 : 4282-4296.
- 13- LEMON S.M. Hepatitis A virus : current concepts of the molecular virology, immunobiology and approaches to vaccine development. *Reviews med Virology*, 1992 ; 2 : 73-87.
- 14- LEMON S.M., ROBERTSON B.H. Current perspectives in the virology and molecular biology of hepatitis A virus. *Seminars in virology*, 1993 ; 4 : 285-295.
- 15- LUNEL-FABIANI F., UDIN L. L'hépatite E. *Le Concours Médical*, 1996 ; 118-22 : 1524-527.
- 16- MANIEZ-MONTREUIL M., MATTLINGER B., COUROUCE A.M. et le groupe de travail « Hépatites Virales » de la SFTS. Sensibilité IgG des trousse de dépistage des anti-

corps totaux dirigés contre le virus de l'hépatite A. *Revue Française des Laboratoires*, 1995 ; 279 : 31-34.

17- MENG W.J., PURCELL R.H., HALBUR P.G., LEHMAN J.R., WEBB D.M., TSAREVA T.S., HAYNES J.S., THACKER B.J., EMERSON S.V. A novel B virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997 ; 94 : 9860-9855.

18- PANDA S.K., JAMEEL S. Hepatitis E virus : from epidemiology to molecular biology. *Viral Hepatitis Reviews*, 1997 ; 3 : 227-251.

19- PAWLOTSKY J.M. Le virus de l'hépatite E. *Viral*, 1996 ; 11 : 5-11.

20- ROSENBLUM L.S., VILLARINO M.E., NAINAN O.V., MELISH M.E., HADLER S.C., PINSKY P.P., JARVIS W.R. et al. Hepatitis A outbreak in a neonatal intensive care unit : risk factors for transmission and evidence of prolonged viral excretion among preterm infants. *J. Infect. Dis.*, 1991 ; 164 : 476-482.

21- SCHLAUDER G.G., DAWSON G.J., ERKER J.C., KWO P.Y., KNIGGE M.F., SMALLE Y.D.L., ROSENBLATT J.E., DESAI S.M., MUSHAHWAR I.K. The sequence and phylogenetic analysis of a novel hepatitis E virus isolated from a patient with acute hepatitis reported in the United States. *J. Gen. Virol*, 1998 ; 79 : 447-456.

22- SJÖGREN M.H., TANNO H., FAY O., SILEONI S., COHEN B.D., BURKE D.S., FEIGHNY R.J. Hepatitis A virus in stool during clinical relapse. *Ann. Int. Med.* 1987 ; 106 : 221-226.

23- STAPLETON J.T. Host immune response to hepatitis A virus. *J. Inf. Dis.*, 1995 ; 171 : S9-S14.

24- TURKOGLU S., LAZIZI Y., MENG J., KORDOSI A., DUBREUIL P., CRESCENZO B., BENJELLOUN S., NORDMANN P., PILLOT J. Detection of hepatitis E virus RNA in stools and serum by reverse transcription-PCR. *J. Clin. Microbiol.*, 1996 ; 34 : 1568-1571.

25- VAN CUYCK-GANDE H., ZHANG H.Y., TSAREV S.A., CLEMENTS N.J., COHEN S.J., CAUDILL J.D., BUISSON Y., COURSAGET P., WARREN R.L., LONGER C.F. Characterization of hepatitis E virus (HEV) from Algeria and Chad by partial genome sequence. *J. Med. Virol.*, 1997 ; 53 : 340-347.

26- YOTSUYANAGI H., KOIKE K., YASUDA K., MORIYA K., SHINTANI Y., FUJIE H., KUROKAWA K., IINO S. Prolonged fecal excretion of hepatitis A virus in adult patients with hepatitis A as determined by polymerase chain reaction. *Hepatology*, 1996 ; 24 : 10-13



## ■ I. VHA

---

Le VHA est un virus ubiquitaire naturellement transmis par la voie féco-orale. Tout être humain peut être amené à le rencontrer, mais la probabilité de développer une hépatite A aiguë est extrêmement variable d'une région à l'autre et d'un individu à l'autre. L'épidémiologie de cette maladie présente d'importantes modifications liées au développement socio-économique au cours des dernières décennies, faisant apparaître de nouveaux problèmes de santé publique.

### I.1- L'hépatite A dans le monde

L'hépatite A est une maladie cosmopolite dont les aspects épidémiologiques diffèrent selon le niveau socio-économique et sanitaire des pays. Il est possible de distinguer 4 types de régions [15, 30].

**Les zones de haute endémicité** couvrent de vastes régions d'Afrique et d'Asie (Moyen-Orient, ex-états de l'URSS, sous-continent indien, Chine), et d'Amérique Centrale. Elles sont caractérisées par le manque d'hygiène et l'absence d'assainissement, situation qui prévaut dans la plupart des pays en voie de développement. Les infections sont le plus souvent inapparentes car très précoces, l'immunité des populations est solide et durable, la maladie est rare. Des épidémies peuvent cependant s'observer en cas d'apport d'individus non immuns (touristes, militaires).

**Les zones d'endémicité intermédiaire** sont caractérisées par l'émergence d'une population adulte réceptive à l'infection, surtout en milieu urbain, consécutive à une diminution de la transmission du VHA [18]. Elles sont disséminées dans toutes les parties du monde (pourtour méditerranéen, Amérique du Sud, Mexique, Cuba, Chine). Les DOM/TOM entrent dans cette catégorie. D'importantes épidémies sont observées, favorisées par la persistance d'un réservoir de virus entretenant une circulation intermittente [16].

**Les zones d'endémicité modérée** désignent les pays développés, c'est-à-dire l'Amérique du Nord, l'Europe du Nord, le Japon et l'Australie où la circulation du virus est devenue très rare, sans être totalement interrompue. Cette situation prévaut actuellement en France métropolitaine, caractérisée par une réceptivité à l'infection chez la majorité des enfants, des adolescents et des jeunes adultes, le taux d'incidence annuel étant compris entre 20 et 30 cas pour 100 000 habitants. Des épidémies de grande ampleur peuvent survenir, habituellement rapportées à la consommation de coquillages contaminés [11, 31], mais il s'agit plus souvent de petits foyers affectant les collectivités enfantines préscolaires [37].

**Les zones de faible endémicité** se limitent à certains pays développés ayant une population de faible densité, peu mélangée, comme les pays scandinaves. Les habitants de ces

**Tableau I : Aspects épidémiologiques de l'hépatite A**

<b>Niveau de l'endémie</b>	<b>Taux d'immunité anti-VHA à 20 ans</b>	<b>% incidence p. 100 000</b>	<b>Epidémies</b>
Elevé	70 à 100 %	700 à 1 000	Rares, sauf apports de sujets neufs
Intermédiaire	20 à 50 %	50 à 200	Fréquentes massives
Modéré	5 à 15 %	20 à 30	Occasionnelles focalisées
Faible	< 5 %	<10	Inexistantes

pays sont extrêmement vulnérables pour l'hépatite A lorsqu'ils se déplacent à l'étranger (tableau I)

## **I.2-Cycle épidémiologique du VHA**

### ***I.2.1-Réservoir de virus***

Dans les conditions naturelles, le VHA peut infecter l'homme et certaines espèces de primates. Toutefois, l'homme semble peu réceptif aux génotypes simiens [3]. Le seul réservoir à prendre en considération est donc le réservoir humain, c'est-à-dire les personnes infectées. Or, l'hépatite A étant une infection spontanément résolutive, il n'existe pas de portage chronique du VHA. L'excrétion fécale du virus est initialement très dense, de l'ordre de  $10^9$  particules par gramme de selles. Elle précède de une à deux semaines l'apparition des signes cliniques, puis décroît rapidement, n'excédant généralement pas un mois. Elle est parfois plus longue ou intermittente dans les formes prolongées ou à rechute [38].

Les formes asymptomatiques ne sont pas rares, surtout chez les nourrissons et les prématurés qui peuvent excréter le VHA pendant plusieurs mois [33]. Le réservoir humain de l'hépatite A est donc très difficile à identifier, un grand nombre de sources potentielles de contamination demeurant méconnues.

### ***I.2.2- Transmission***

Le VHA est principalement transmis par voie féco-orale. Sa stabilité dans le milieu extérieur, supérieure à celle des entérovirus, explique les nombreuses modalités de transmission. Excrété avec les selles, il peut résister au cycle d'épuration des eaux usées et persister dans les boues à des concentrations comprises entre  $10^3$  à  $10^5$  particules/kg. Il peut rester viable plusieurs semaines à plusieurs mois dans les eaux superficielles, les sédiments marins et les coquillages [30]. Il n'est pas détruit par les concentrations de chlore libre présentes dans les eaux de boisson (0,1 à 0,2 ppm). Il résiste très bien à la congélation ainsi qu'aux températures habituelles de cuisson des aliments [12]. On peut l'inactiver par un chauffage de 5 minutes à + 100 C ainsi, semble-t-il, que par les micro-ondes [29].

### ***Transmission directe***

Le passage direct de personne à personne représente le mode principal de transmission du VHA, en particulier au sein des familles [42], dans les collectivités d'enfants [5, 37], en milieu hospitalier [43] et chaque fois que le manque d'hygiène et la promiscuité favorisent les échanges par les mains sales. La survie du VHA sur les mains de volontaires artificielles échanges par les mains sales. La survie du VHA sur les mains de volontaires artificiellement contaminées démontre les possibilités de transmission manuportée, tant chez les personnels soignants que chez les employés de l'alimentation [28]. Il existe aussi une transmission sexuelle du VHA, surtout homosexuelle par contacts anaux.

### ***Transmission indirecte***

La transmission indirecte par l'eau de consommation ou par les aliments est l'autre mode majeur de transmission du VHA. De grandes épidémies peuvent résulter d'une contamination du réseau de distribution d'eau potable [6,7,8,17]. Le rôle vecteur de l'eau a pu être également démontré après arrosage de primeurs [32] ou après baignade en piscine [25]. La contamination virale des aliments peut être originelle, présente dès le stade de production ; c'est le cas des coquillages bivalves filtreurs (huîtres, moules) qui concentrent les particules en suspension, surtout lorsqu'ils sont élevés dans des zones non contrôlées et consommés crus [10,13,35]. Deux épidémies ont été rapportées en 1992, l'une en Loire-Atlantique, l'autre dans le Morbihan, totalisant respectivement 402 et 469 cas confirmés [31]. La prévention de ces épidémies repose sur la mise en garde des populations contre le danger des cueillettes sauvages et sur une surveillance microbiologique régulière des zones de production [23]. La contamination des aliments par le VHA peut aussi se produire accidentellement, lors de manipulations par un individu excréteur asymptomatique de virus. Il peut s'agir de crudités, de sandwiches, de glaces, de fraises surgelées, etc. [22,24,44].

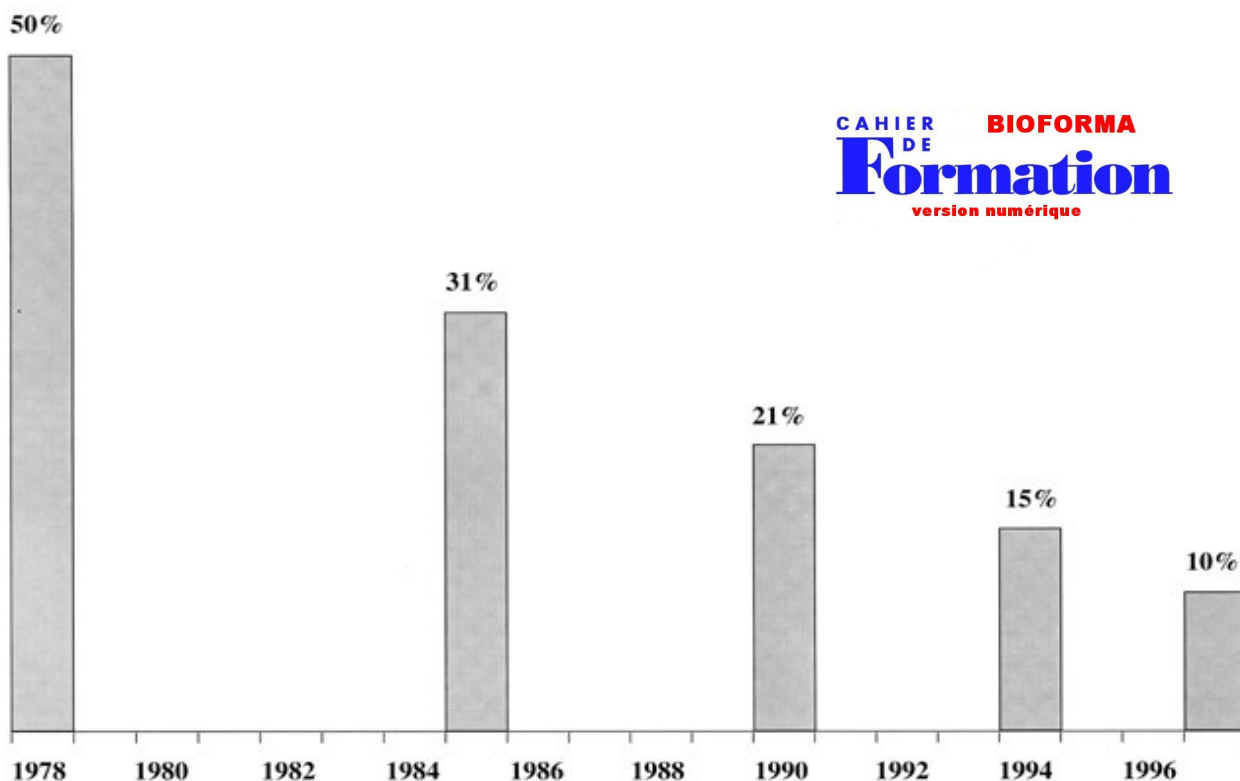
La transmission par le sang est possible puisqu'il existe une phase de virémie transitoire pendant la phase prodromique. De rares hépatites A post-transfusionnelles ont été rapportées [2,4]. Le VHA peut résister au traitement solvant détergent des concentrés de facteurs VIII et IX [26, 36]. En France, la sécurité virale de ces produits est accrue par l'utilisation de procédés de nanofiltration. Les toxicomanes apparaissent plus exposés aux infections par le VHA, soit par souillure du matériel d'injection ou des drogues injectables, soit par un mode de vie marginal et des conditions d'hygiène insuffisantes [41].

### ***1.2.3-Réceptivité***

Tout individu n'ayant jamais été en contact avec le VHA peut contracter une hépatite A, l'absence d'anticorps totaux anti-VHA signant la réceptivité à l'infection. En revanche, une infection par le VHA, même asymptomatique, laisse une immunité définitive attestée par la persistance d'anticorps anti-VHA de classe IgG. Les populations des pays industrialisés sont de plus en plus réceptives au VHA. En France, le taux de prévalence des anticorps anti-VHA chez les jeunes recrues du service national a diminué de 40% en 20 ans, passant de 50% en 1978 à 10% en 1998 (figure 1).

Une étude de prévalence des anticorps anti-VHA a été effectuée en 1996 chez des donneurs de sang de la région Nord - Pas-de-Calais. Les résultats présentés au JIB ont montré que la fréquence de ces anticorps n'est que de 19,2% dans la tranche d'âge 18-30 ans et





*Figure 1 : Evolution du taux de prévalence des anti-VHA en France chez les jeunes recrues, d'après [19]*

*Tableau II : Répartition de la prévalence des anticorps anti-VHA par tranche d'âge*

Tranche d'âge	18-30 ans	31-40 ans	41-50 ans	>50 ans	Total
Nb échantillons	99	79	85	37	300
Nb de positifs	19	40	67	33	159
Fréquence	19,2%	50,6%	78,8%	89%	53%

que seuls 50% des sujets âgés de 36 ans protégés aujourd'hui contre l'infection au VHA (tableau II).

#### ***1.2.4- Personnes à risque***

##### ***Risque d'infection par le VHA***

En l'absence d'immunité naturelle ou vaccinale contre le VHA, le risque d'infection dépend de l'exposition aux sources de contamination. Les séjours en zone de haute endémicité concentrent les principaux facteurs de risque – contacts avec des individus excréteurs de virus, consommation d'eau et d'aliments non protégés des souillures d'origine fécale – difficiles à éviter totalement au cours d'un voyage. Le taux d'incidence de l'hépatite A chez les voyageurs non immuns a été évalué entre 3 et 6% par mois de

séjour [39]. En France, cela correspond à environ 3 000 nouveaux cas par an. Certaines professions exposent à un risque accru de contamination, notamment dans les crèches, les institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapées, les services d'entretien des réseaux d'eaux usées [34]. D'autres professions comportent des risques de dissémination du VHA dans la communauté : c'est le cas des employés impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective. Il existe aussi des risques particuliers incluant les hémophiles, les polytransfusés, les toxicomanes, les homosexuels et les sujets ayant des partenaires sexuels multiples. Il est intéressant de noter que les enquêtes épidémiologiques sur l'hépatite A effectuées en Amérique et en Europe ne détectent aucun facteur de risque d'infection par le VHA dans une proportion comprise entre 30 et 50% des cas.

### ***Risque d'hépatite A sévère***

L'expression clinique de la maladie varie en fonction de l'âge des patients : avant l'âge de 5 ans, 90% des infections par le VHA sont asymptomatiques [21], alors que chez l'adulte, 80 à 90% des cas sont symptomatiques. De même, la sévérité de la maladie s'accroît avec l'âge : aux Etats-Unis, le taux d'hospitalisation pour hépatite A passe de 3% avant 18 ans à 13% après 18 ans ; le taux de létalité global est de 0,3%, mais il dépasse 2% après 40 ans [9]. Il existe cependant des formes graves d'hépatite A chez l'enfant, comme l'a rappelé l'épidémie survenue en Polynésie Française en 1995-1996 [27]. On estime en effet que 25% des hépatites aiguës graves de l'enfant sont dues au VHA [14].

Un autre facteur de gravité de l'hépatite A est l'existence d'une hépatopathie sous-jacente. Au cours de l'épidémie de Shanghai en 1988, le taux de létalité global était de 0,15% ; 15 décès étaient survenus parmi 27 346 porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (VHB) et 25 décès parmi 283 400 sujets non porteurs du VHB, soit un risque d'hépatite A mortelle 5,6 fois plus élevé chez les premiers que chez les seconds [20]. De même, l'analyse rétrospective des données épidémiologiques colligées par les CDCP entre 1983 et 1988 montre que le taux de létalité de l'hépatite A, égal à 2% en l'absence de toute hépatopathie préexistante, est multiplié par 23 lorsque l'hépatite A survient sur une maladie chronique du foie et par 58,5 lorsqu'elle atteint un porteur chronique de l'Ag HBs [20]. Plus récemment, une étude prospective italienne effectuée pendant 7 ans sur une cohorte regroupant 163 hépatites chroniques B et 432 hépatites chroniques C a permis de documenter 27 cas de surinfection par le VHA. Sur les 10 hépatites A compliquant une hépatite chronique B, un syndrome cholestatique a été la seule complication observée. Sur les 17 hépatites A compliquant une hépatite chronique C, 7 hépatites fulminantes ont été observées, dont 6 d'évolution fatale [40]. Le risque accru de développer une hépatite fulminante en cas de surinfection par le VHA justifie une recommandation de l'ACIP visant toute personne non immune vis-à-vis du VHA atteinte d'hépatopathie chronique ou en attente d'une greffe de foie, ou ayant bénéficié d'une greffe de foie [9].

### **I.3- Conclusion**

L'hépatite A constitue un véritable paradoxe : étroitement liée au manque d'hygiène, elle crée un problème de santé publique dans les pays qui accèdent à un niveau de développement suffisant pour empêcher la circulation du VHA. Devenue plus rare, mais survenant plus tard au cours de la vie, l'hépatite A ne peut plus être considérée comme une maladie

bénigne. La mise sur le marché en 1992 d'un vaccin entier, inactivé, efficace et bien toléré permet de protéger les personnes identifiées comme étant à risque [1]. Une surveillance épidémiologique de l'hépatite A est nécessaire pour concevoir une stratégie vaccinale visant son élimination.

## ■ II. VHE

Identifié en 1990 comme le principal agent des hépatites virales non A, non B transmises par voie féco-orale, le VHE est endémo-épidémique dans de nombreuses régions défavorisées du monde, notamment dans les pays où le péril fécal n'est pas maîtrisé. Propagé par l'eau, il provoque des affections aiguës responsables d'une morbidité et d'une mortalité élevées. Malgré des modalités de transmission comparables, l'épidémiologie du VHE doit être bien distinguée de celle du VHA (tableau I).



### II.1- L'hépatite E dans le monde

A la différence du VHA, le VHE n'est pas un virus ubiquitaire. Cantonné dans des foyers où prévalent des conditions de vie précaires et une contamination importante de milieu hydrique, il peut être introduit sporadiquement dans les pays développés par des voyageurs.

#### II.1.1- Foyers endémo-épidémiques

L'hépatite E est endémo-épidémique dans de nombreux pays économiquement défavorisés et dont le niveau d'hygiène collective est insuffisant. Généralement dues à une source de contamination unique, les épidémies sont de type hydrique, brutales, massives, spectaculaires par le nombre de cas qui peuvent se compter par dizaines de milliers, notamment dans le sous-continent indien (Inde, Pakistan, Bangladesh) et en Asie du Sud-Est (Birmanie, Thaïlande, Indonésie, Chine, Népal). Ainsi, l'épidémie de Kanpur, en Inde, consécutive à la consommation d'eau de rivière contaminée, a atteint 79 000 personnes entre

**Tableau I : Eléments d'épidémiologie descriptive différenciant l'hépatite E de l'hépatite A**

<b>Epidémiologie descriptive</b>	<b>Hépatite A</b>	<b>Hépatite E</b>
Stabilité du virus dans le milieu extérieur	Elevée	Faible( ?)
Transmission : - eau contaminée - aliments contaminés - personne à personne	Importante Importante Importante	Importante Accessoire Accessoire
Aspects épidémiologiques : - pays à faible niveau d'hygiène	Hyperendémique cas sporadiques	Endémie discontinue cas sporadiques, épidémies
- pays à haut niveau d'hygiène	Hypoendémique cas sporadiques, épidémies	Non endémique Cas sporadiques (importés)

décembre 1990 et avril 1991 [25]. D'importantes épidémies ont aussi été rapportées en Afrique (pays du Maghreb, Egypte, Somalie, Kenya, Tchad) et en Amérique Latine (Mexique). Les bouffées épidémiques sont séparées par des périodes plus ou moins longues, durant plusieurs années, au cours desquelles des cas sporadiques peuvent s'observer, surtout chez l'enfant. L'apport de sujets non immuns en zone endémique peut aussi engendrer des épidémies, comme en 1993 parmi les militaires français engagés dans l'opération « Restore hope » en Somalie [6].

Entre les poussées épidémiques, l'hépatite E se manifeste de façon sporadique. Les enquêtes de séroprévalence montrent que le risque infectieux est limité dans l'espace et discontinu dans le temps ; en Inde, pays de haute endémicité, 33 à 40 % des adultes jeunes possèdent des anticorps anti-VHE [3].

### **II.1.2- Régions non endémiques**

Des cas d'hépatite E sporadiques ont été rapportés en Amérique du Nord [7], en Europe [4, 20, 26, 29, 31, 33, 38], au Japon et en Australie [16]. En France, l'incidence annuelle est estimée à 0,7 p. 100 000 habitants (tableau II). Il s'agit presque toujours de cas importés, l'interrogatoire identifiant un séjour dans une région de forte endémie au cours des deux mois précédents. Certains cas ont cependant été décrits chez des patients n'ayant pas effectué de voyage récent [28]. De plus, plusieurs enquêtes séro-épidémiologiques ont montré que, dans les régions ayant un très faible niveau d'endémicité, la séroprévalence des anticorps anti-VHE chez les donneurs de sang était de 1 à 2 %, faisant soupçonner une circulation occulte de VHE ou de virus apparentés dans les pays développés [13,23,32].

**Tableau II : Taux d'incidence bruts des hépatopathies dans la région lyonnaise (enquête Courly, M. Sepetjan, 1996)**

<b>Etiologies de 1 218 hépatopathies</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Taux d'incid. bruts p. 100 000 hab.</b>
Hépatites C*	283	25.1
Ethylisme	129	11,4
Indéterminées	90	7,97
Médicamenteuses	73	6,46
Hépatites B*	41	3,63
Hépatites aiguës A	38	3,36
Lithiase de la voie biliaire	27	2,39
Infections à CMV et EBV	19	1,68
Cancer VBP et pancréas	13	1,15
Métastases hépatiques	10	0,89
Surcharge pondérale	11	1,0
<b>Hépatites E</b>	<b>8</b>	<b>0,71</b>
Hépatites auto-immunes	5	0,44
Hépatocarcinomes	5	0,44

\* Taux de prévalence bruts annuels

## II.2- Cycle épidémiologique du VHE

### II.2.1- Réservoir de virus

L'homme infecté élimine le VHE avec les fèces pendant une période brève de quelques semaines. En région de forte endémie, l'infection par le VHE est souvent infraclinique ; des individus, porteurs ou non d'anti-VHE, peuvent excréter le virus et entretenir sa transmission sans qu'aucun symptôme ne permette de les repérer. Le réservoir naturel du VHE en période interépidémique reste cependant une énigme : comment un virus, relativement fragile dans les conditions de laboratoire, peut-il conserver son infectivité plusieurs années dans le milieu extérieur ? Plusieurs arguments récents supportent l'hypothèse d'un réservoir animal. La découverte d'anticorps anti-VHE chez les porcs et différents animaux domestiques au Népal (tableau III) suggère que les fermes pourraient être des lieux de transmission du VHE [8]. La mise en évidence récente aux USA d'un VHE porcin, distinct des génotypes humains dans les régions ORF2/3 [24], apporte un éclairage nouveau à cette question et permettrait d'expliquer certains cas d'hépatite E non importés [28].

**Tableau III** : Prévalence des anticorps anti-VHE dans différentes espèces animales au Népal (d'après E.T. Clayson, USAMC-AFRIMS Bangkok, 1996)

Espèces animales	Nb. Animaux testés	Nb. Animaux (%) anti-VHE positifs
Porcs	104	30 (29)*
Rats	25	7 (28)
Poulets	66	9 (14)
Dindes	75	0
Vaches	52	0
Buffles	60	0

\* Dont 3 avec mise en évidence de l'ARN DU VHE par PCR.

### II.2.2- Transmission

Excrété pendant une durée s'étendant de quelques jours à quelques semaines, le VHE n'est jamais aussi abondant que le VHA dans les selles de patients souffrant d'hépatite aiguë. De plus, sa résistance dans le milieu extérieur et ses modalités de survie dans les eaux usées et dans les eaux superficielles sont actuellement méconnues.

L'hépatite E est surtout transmise de manière indirecte. Le mécanisme en cause dans la majorité des cas est une contamination fécale de l'eau d'alimentation [5,25,37]. Dans les zones tropicales sèches ou semi-désertiques, une nette recrudescence des hépatites E est notée pendant la saison des pluies. Le rôle des aliments semble secondaire, impliquant surtout des crudités lavées par de l'eau contaminée. Le rôle des coquillages a parfois été évoqué, mais n'a jamais été démontré [30].

La transmission interhumaine directe du VHE est accessoire, même dans des conditions d'hygiène précaire [1]. La rareté des cas secondaires a été souvent mentionnée lors des épidémies [22]. La transmission par le sang et par les produits dérivés du sang est possible puisqu'il existe une phase de virémie transitoire pendant la phase prodromique, mais elle

semble exceptionnelle [21,36,39]. Enfin, aucun cas de transmission sexuelle ou de transmission mère-enfant n'a été rapporté à ce jour.

### ***II.2.3- Réceptivité***

L'infection naturelle par le VHE confère une protection attestée par la présence d'anticorps anti-VHE de classe IgG. En revanche, une primo-infection non suivie par l'apparition d'anti-VHE ne confère aucune protection. Les enfants n'échappent pas à l'infection par le VHE, mais celle-ci est le plus souvent asymptomatique [15, 18]. Au cours des épidémies, les taux d'attaque le plus élevés sont constatés chez les jeunes adultes, entre 15 et 40 ans. Les taux de prévalence des anticorps anti-VHE dans les pays de forte endémie augmentent avec l'âge et sont maximum chez l'adulte, mais ils n'atteignent jamais ceux que l'on observe vis-à-vis du VHA : en Thaïlande, ils sont de 15,7 % chez les donneurs de sang et de 9 % chez les femmes enceintes [27]. Cela signifie que la circulation intermittente et limitée du virus laisse persister une population réceptive [14]. Lors d'une épidémie survenue dans un camp militaire d'entraînement au Népal, alors que 204 soldats indemnes (30 %) possédaient des anticorps IgG témoignant d'une infection ancienne, le taux d'attaque parmi les séronégatifs s'est élevé à 7 % pour la maladie et à 24 % pour l'infection [9]. Une prédominance masculine a été signalée dans les premières épidémies décrites, mais il semble, à la lumière d'enquêtes récentes, que le sexe ratio soit proche de 1 [19].

### ***II.2.4- Personnes à risque***

#### ***Risque d'infection par le VHE***

La couverture immunitaire vis-à-vis du VHE étant relativement faible dans les pays de forte endémicité et quasi inexistante dans les pays développés, le risque d'infection ne dépend que de l'exposition aux sources de contamination. Celles-ci sont étroitement liées au biotope et à la protection du réseau hydrique des contaminations d'origine fécale. Bien que probablement sous-estimée, l'incidence des infections chez les voyageurs venant de pays industrialisés semble très faible [7], sauf dans certaines conditions aventureuses ou lors d'opérations militaires extérieures [6, 12]. Le risque d'hépatite A reste cependant beaucoup plus important que le risque d'hépatite E pour les individus venant de pays développés alors que le risque d'hépatite E prédomine dans les populations vivant dans les régions de forte endémie [10].

#### ***Risque d'hépatite E sévère***

La létalité au cours des épidémies est beaucoup plus élevée dans l'hépatite E que dans l'hépatite A, avec des taux compris entre 1 et 3 % chez les adultes des deux sexes et entre 10 et 20 % chez les femmes enceintes au cours du dernier trimestre de la grossesse [17, 35]. Le seul facteur de gravité actuellement documenté est la co-infection par un autre virus, VHA, VHB et/ou VHC [2,11].

### **II.3- Conclusion**

Etroitement liée à l'eau et au péril fécal, l'hépatite E peut être prévenue avant tout par l'hygiène, l'assainissement et la distribution d'eau potable, c'est-à-dire par le développement des nations les plus pauvres. L'existence d'un seul type antigénique de VHE permet d'espérer une prophylaxie vaccinale efficace dans les prochaines années [34]. Mais certaines questions restent encore à élucider : la nature et l'importance du réservoir animal, l'origine des infections contractées dans les pays développés et les facteurs de gravité de l'hépatite E, notamment chez les femmes enceintes.

## BIBLIOGRAPHIE VHA

---

- 1- ANDRÉ F., D'HONDT E., DELEM A., SAFARY A. Clinical assessment of the safety and efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine : rationale and summary of findings. *Vaccine*, 1992 ; 10 (suppl. 1) : S160-168.
- 2- AZIMI P.H., ROBERTO R.R. GURALNIK J. Et al. Transfusion acquired hepatitis A in a premature infant with secondary nosocomial spread in an intensive care nursery. *Am. J. Dis. Child.* 1986 ; 140e 23-27.
- 3- BALAYAN M. Natural hosts of hepatitis A virus. *Vaccine* 1992 ; 10 (suppl. 1) : S27-S31.
- 4- BARBARA J., HOWELL D., BRIGGS M., PARRY J. Post-transfusion hepatitis A. *Lancet* 1982; 1 : 738.
- 5- BENENSON M., TAKAFUJI E., BANCROFT W., LEMON S., CALLAHAN M., LEACH D. A military community outbreak of hepatitis type A related to transmission in a child care facility. *Am. J. Epidemiol.* 1980 ; 112 : 471-481.
- 6- BERGEISEN G., HINDS M., SKAGGS J. A waterborne outbreak of hepatitis A in Meade County, Kentucky. *Am. J. Public Health* 1985 ; 75 (2) : 161-164.
- 7- BOSCH A., LUCENA F., DIEZ J.M., GAJARDO R., BLASI M., JOFRE J. Waterborne viruses associated with hepatitis outbreak. *Res. Tech.* 1991 ; 3 : 80-83.
- 8- BOWEN G., M.C. CARTHY M. Hepatitis A associated with a hardware store fountain and a contaminated well in Lancaster County, Pennsylvania. *Am. J. Epidemiol.* 1983 ; 117 : 695 – 705.
- 9- Centers for Disease Control. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996 ; 45 (n° RR-15) : 1-30.
- 10- DENES A., SMITH J., HINDMAN S., FLEISSNER M., JUDELSON R., ENGENDER S. et al. Foodborne hepatitis A infection : a report of two urban restaurant-associated outbreaks. *Am. J. Epidemiol.* 1977 ; 105 : 157-162.
- 11- DELAROCQUE ASTAGNEAU E., HEMERY C., DUCHEN C. Epidémie d'hépatites aiguës virales A, Midi-Pyrénées 1997, rapport d'investigation. Réseau National de Santé Publique, Saint-Maurice, France. 1998, 34 pages.
- 12- DELOINCE R., LEVEQUE F., CRANCE J.M., TREPO C. Epidémiologie de l'hépatite A. *Gastroentérol. Clin. Biol.*, 1994 ; 18 : 354-361.
- 13- DESENCLOS J., KLONTZ K., WILDER O., MAINAN H., MARGOLIS H., GUNN R. A multistate outbreak of hepatitis A caused by the consumption of raw oysters. *Am. J. Public Health* 1991 ; 81 ; 1268-1272.
- 14- DEVICTOR D., DESPLANQUES L., DEBRAY D. et al. Emergency liver transplantation for fulminant liver failure in infants and children. *Hepatology*, 1992 ; 16 : 1156-1162.
- 15- GUST I. Epidemiological patterns of hepatitis A in different parts of the world. *Vaccine*, 1992 ; 10 : S56-S62.



- 16- HALLIDAY M., KANG L., ZHOU T., HU M., PAN Q., FU T., HUANG Y., HU S. An epidemic of hepatitis A attributable to the ingestion of raw clams in Shanghai, China. *J. Infect. Dis.*, 1991 ; 164 : 852-859.
- 17- HEJKAL T., KESWICK R., LABELLE C., GERBA Y., SANCHEZ G., DRESMAN G. et al. Viruses in a community water supply associated with an outbreak of gastroenteritis and infectious hepatitis. *J. Am. Water Works Assoc.* 1982 ; 74 : 318-321.
- 18- INNIS B., SNITBHAN R., HOKE C., MUNINDHORN W., LAORAKPONGSE T. The declining transmission of hepatitis A in Thailand. *J. Infect. Dis.*, 1991 ; 163 : 989-995.
- 19- JOUSSEMET M., NICAND E., DEPAQUIT J., TEYSSOU R., JANUS G., BUISSON Y. Seroprevalence of HAV antibodies in French recruits falls dramatically. 212/C13. 17<sup>e</sup> Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 4-5 décembre 1997.
- 20-KEEFE E.B. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases ? *Am. J. Gastroenterol.* 1995 ; 90 : 201-205.
- 21- LACAILLE F. Hépatites virales chez l'enfant. *Gastroentérol. Clin. Biol.*, 1996 ; 20 : 863-873.
- 22- LATHAM R., SCHABLE C. Foodborne hepatitis A at a family reunion. *Am. J. Epidemiol.* 1982 ; 115 : 640-645.
- 23- LE GUYADER F., APAIRE-MARCHAIS V., BRILLET J., BILLAUDEL S. Use of genomic probes to detect hepatitis A virus and enterovirus RNAs in wild shellfish and relationship of viral contamination to bacterial contamination. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1994 ; 60 : 3665-3671.
- 24- LOWRY P., LEVINE R., STROUP D., GUNN R., WILDER H., KONIGSBERG C. Hepatitis A outbreak in a floating restaurant Florida. *Am. J. Epidemiol.*, 1989 ; 129 : 155-164.
- 25- MAHONEY F., FARLEY T., KELSO K., WILSON S., HORAN J., M.C. FARLAND L. An outbreak of hepatitis A associated with swimming in a public pool. *J. Infect. Dis.*, 1992 ; 165 : 613-618.
- 26- MANNUCCI P.M., GDOVIN S., GRINGERI A. et al. Transmission of hepatitis A to haemophiliac patients by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. *Ann. Inter. Med.*, 1994 ; 120 : 1-7.
- 27- MARTIN P.M.V., GLEIZE L., DEMIRTAS G. et al. Epidémie d'hépatite A en Polynésie Française en 1995-1996. *BEH* 1996 ; 44 : 191-192.
- 28- MBITHI J., SPRINGTHORPE V., BOULET J., SATTAR S. Survival of hepatitis A virus on human hands and its transfer on contact with animate and inanimate surfaces. *J. Clin. Microbiol.* 1992 ; 30 : 757-763.
- 29- MISHU B., HADLER S., BOAZ V., HUTCHESON R., HORAN J., SCHAFFNER W. Foodborne hepatitis A : evidence that microwaving reduces risk ? *J. Infect. Dis.*, 1990 ; 162 : 655-658.
- 30- NICAND E., TEYSSOU R., BUISSON Y. Le risque fécal viral en 1998. *Virologie* 1998 ; 2 : 103-116.

- 31- NUIAOUET C., PONGE A., CHAMBAUD L., RAIMONDEAU J. La surveillance et l'investigation : à propos de 2 épidémies d'hépatite virale dans des départements littoraux. *BEH*, 1993 ; 29 : 129-130.
- 32- ROSENBLUM L., MIRKIN I., ALLEN D., SAFFORD S., HADLER S. A multifocal outbreak of hepatitis A traced to commercially distributed lettuce . *Am. J. Public. Health.*, 1990 ; 80 : 1075-1080.
- 33- ROSENBLUM L., VILLARINO M., NAINAN O., MELISH M., HADLER S., PINSKI P., JARVIS W., OTT C., MARGOLIS H. Hepatitis A outbreak in a neonatal intensive care unit : risk factors for transmission and evidence of prolonged viral excretion among preterm infants. *J. Infect. Dis.*, 1991 ; 164 : 476-482.
- 34- SCHLOSSER O., ROUDOT-THORAVALE F. Exposition professionnelle aux eaux usées et risque d'hépatite virale A. *BEH*, 1994 ; 12 : 54-55.
- 35- SCHWARTZBROD L. Virus, eaux et coquillages. In : LESNE J – Coquillages et santé publique : du risque à la prévention. ENSP Ed., Rennes, 1992 : 35-49.
- 36- SHOIVAL D., GERLICH W.H. Clotting factors and hepatitis A. *Lancet*, 1992 ; 340 : 1465-1466.
- 37- SEVERO CA, ABENSUR P, BUISSON Y, LAFUMA A, DETOURNAY B, PECHEVIS M. An outbreak of hepatitis A in a French day-care center and efforts to combat it. *Eur J Epidemiol* 1997 ; 13 : 139-144.
- 38- SJOGREN M, TANNO H, FAY O, SILEONI S, COHEN B, BURKE D, FEIGHNY R. Hepatitis A virus in stool during clinical relapse. *Ann Intern Med* 1987 ; 106 : 221-226.
- 39- STEFFEN R. Hepatitis A in travelers; the European experience. *J Infect Dis* 1995 ; 171 (suppl. 1) : S24-28.
- 40- VENTO S, GAROFANO T, RENZINI C, CAINELLI F, CASALI F, GHIRONZI G, FERRARO T, GONCIA E. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A Virus superinfection in patients with chronic hepatitis. *C N Engel J Med* 1998 ; 338 : 286-290.
- 41-VILLANO S.A., NELSON K.E., VLAHOV D., PULCELL R.H. SAAH A.J., THOMAS D.L. Hepatitis A among homosexual men and injection drug users : more evidence for vaccination. *Clin. Infect. Dis.*, 1997 ; 25 : 726-728.
- 42- VILLAREJOS V., SERRA J., ANDERSON-VISONA K., MOSLEY J. Hepatitis A virus infection in households. *Am. J. Epidemiol.*, 1982 ; 115 : 577-586.
- 43- WATSON J., FLEMING D., BORELLA A., OLCOTT E., CONRAD R. Vertical transmission of hepatitis A resulting in an outbreak in a neonatal intensive care unit. *J. Infect. Dis.* 1993 ; 167 : 567-571.
- 44- ZACHOVAL R., FRÖSNER G., DEINHARDT F., JOHN I. Hepatitis A transmission by cold meats. *Lancet*, 1981 ; 1 : 260.

## BIBLIOGRAPHIE VHE

---

- 1- AGGARWAL R., NAIK S.R. Hepatitis E : intrafamilial transmission versus waterborne spread. *J. Hepatol.*, 1994 ; 21 : 718-23.
- 2- ARANKALLE V.A., JHA J., FAVOROV M.O., CHAUDHARI A., FIELDS H.A., BANERJEE K. Contribution of HEV and HCV in causing fulminant non-A, non-B hepatitis in Western India. *J. Viral. Hepatol.*, 1995 ; 2 : 189-193.
- 3- ARANKALLE V.A., TSAREV S.A., CHADLA M.S., ALLING D.W., EMERSON S.U., BANEERJEE K., PURCELL R.H. Age-specific prevalence of antibodies to hepatitis A and E viruses in Pune, India, 1982-1992. *J. Infect. Dis.*, 1995 ; 171 : 447-50.
- 4- BALAYAN M. Hepatitis E virus infection in Europe : regional situation regarding laboratory diagnosis and epidemiology. *Clinical and Diagnostic Virology*, 1993 ; 1 : 1-9.
- 5- BELABBES E., BOUGUEMOUH A., BENATALLAH A., ILLOUL G. Epidemic non A non B viral hepatitis in Algeria : strong evidence for its spreading by water. *J. Med. Virol.*, 1985 ; 16 : 257-263.
- 6- BUISSON Y., COURSAGET P., BERCIÓN R., ANNE D., DEBORD T., ROUÉE R. Hepatitis E virus infection in soldiers sent to endemic regions. *Lancet* 1994 ; 344 : 1165-1166.
- 7- Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis E among US travelers, 1989-1992. *MMWR*, 1993 ; 42 : 1-4.
- 8- CLAYSON E.T., INNIS B.L., SAW AYE MYINT K., NARUPITI S., VAUGHN D.W., GIRI S., RANABHAT P., SHRESTHA M.P. Detection of hepatitis E virus infections among domestic swine in the Kathmandu valley of Nepal. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1995 ; 53 : 228-232.
- 9- CLAYSON E.T., VAUGHN D.W., INNIS B.L., SHRESTHA M.P., PANDEY R., MALA D.B. Association of hepatitis E virus with an outbreak of hepatitis at a military training camp in Nepal. *J. Med. Virol.*, 1998 ; 54 : 178-182.
- 10- COURSAGET P., BUISSON Y., ENOGAT N., BERCIÓN R., BAUDET J.M., DELMAIRE P., PRIGENT P., DESRAME J. Outbreak of enterically-transmitted hepatitis due to hepatitis A and hepatitis E viruses. *J. Hepatol.*, 1998 ; 28 : 745-750.
- 11- COURSAGET P., BUISSON Y., NAHOR N'GAWARA M., VAN CUYCKGANDRE H., ROUÉE R. Role of hepatitis E virus in sporadic cases of acute and fulminant hepatitis in an endemic area (Chad). *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1998 ; 58 (3) : 330-334.
- 12- COURSAGET P., KRAWCZYNSKI K., BUISSON Y., NIZOU C., MOLINIE C. Hepatitis E and hepatitis C virus infections among french soldiers with non-A, non-B hepatitis. *J. Med. Virology*, 1993 ; 39 : 163-166.
- 13- DAWSON G.J., SCHLAUDER G.G., MUSHAHWAR I.K. HEV seroprevalence studies utilizing recombinant proteins. In Buisson Y., Coursaget P., Kane M., Eds. Enterically-transmitted hepatitis viruses. La Simarre-Tours, France, 1996 : 167-74.

- 14- FAVOROV M.O., FIELDS H.A., PURDY M.A., YASHINA T.L., ALEKSANDROV A.G., ALTER M.J., YARASHEVA D.M., BRADLEY D.W., MARGOLIS H.S. Serologic identification of hepatitis E virus infections in epidemic and endemic settings. *J. Med. Virol.*, 1992 ; 36 : 246-250.
- 15- GOLDSMITH R., YARBOUGH P.O., REYES G.R., FRY K.E., GABOR K.A., KAMEL M., ZAKARIA S., AMER S., GAFFAR Y., Enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of acute sporadic hepatitis E in Egyptian children. *Lancet*, 1992 ; 339 : 328-331.
- 16- HEATH T.C., BURROW J.N., CURRIE B.J., BOWDEN F.J., FISCHER D.A., DEMEDIUK B.H., LOCARNINI S.A., ANDERSON D.A. Locally acquired hepatitis E in the Northern Territory of Australia. *Med. J. Aust.*, 1995 ; 162 : 318-319.
- 17- HUSSAINI S.H., SKIDMORE S.J., RICHARDSON P., SHERRATT L.M. COOPER B.T., O'GRADY J.G. Severe hepatitis E infection during pregnancy. *J. Virol. Hepatol*, 1997 ; 4 : 51-4.
- 18- HYAMS K., PURDY M., KAUR M., MCCARTHY M., HUSSAIN M., EL-TIGANI A., KRAWCZYNSKI K., BRADLEY D., CARL M.. Acute sporadic hepatitis E in Sudanese children : analysis based on a new western-blot assay. *J. Infect. Dis.*, 1992 ; 165 : 1001-1005.
- 19- KRAWCZYNSKI K. Hepatitis E. *Hepatology*, 1993 ; 17 : 932-941.
- 20- LAVANCHY D., MOREL B., FREI P.C. Seroprevalence of hepatitis E virus in Switzerland. *Lancet*, 1994 ; 343 : 747-748.
- 21- MANNUCCI P.M., GRINGERI A., SANTAGOSTINO E., ROMANO L., ZANETTI A. Low risk of transmission of hepatitis E virus by large-pool coagulation factor concentrates. *Lancet*, 1994 ; 343 : 597-598.
- 22- MAST E., POLISH L.B., FAVOROV M.O., KHUDYAKOVA N.S., COLLINS C., TUKEI P.M., KOPTICH D., KHUDYAKOV Y., FIELDS H.A., MARGOLIS H. and the Somali Refugee Medical Team. Hepatitis E among refugees in Kenya : minimal apparent person-to-person transmission, evidence for age-dependent disease expression, and new serologic assays. In Nishioka K., Suzuki H., Mishiro S., Oda T., Eds. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Springer-Verlag. Tokyo, Japan, 1994 : 375-378.
- 23- MAST E., KEN KURAMOTO I., FAVOROV M.O., SCHOENING V.R. BURKHOLDER B.T., SHAPIRO C.N., HOLLAND P.V. Prevalence of and risk factors for antibody to hepatitis E virus seroreactivity among blood donors in northern California. *J. Infect. Dis.*, 1997 ; 176 : 34-40.
- 24- MENG X.J., PURCELL R.H., HALBUR P.G., LEHMAN J.R., WEBB D.M. TSAREVA T.S. HAYNES J.S., THACKER B.J., EMERSON S.U. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1997 ; 94 : 9860-9865.
- 25- NAIK S.R., AGGARWAL R., SALUNKE P.N., MEHROTRA N.N. A large waterborne viral hepatitis E epidemic in Kanpur, India, *Bull. WHO*, 1992 ; 70 : 597-604.
- 26- PHAM B.N., GUIGONIS V., DURAND F., BERNUAU J., UDIN L., BEZEAUD A. Anti-HEV antibodies in acute hepatitis in France. *J. Hepatol.*, 1994 ; 20 : 679.

- 27- POOVORAWAN Y., THEAMBOONLERS A., CHUMDERMPADETSUK S., KOMOLMIT P. Prevalence of hepatitis E virus infection in Thailand. *Annals of tropical Medicine and Parasitology*, 1996 ; 90 : 189-196.
- 28- SCHLAUDER G.G., DAWSON G.J., ERKER J.C., KWO P.Y., KNIGGE M.F., SMALLEY D.L., ROSENBLATT J.E., DESAI S.M., MUSHAHWAR I.K. The sequence and phylogenetic analysis of a novel hepatitis E virus isolated from a patient with acute hepatitis reported in the United States. *J. Gen. Virol.*, 1998 ; 79 : 447-456.
- 29- SKIDMORE S.J., YARBOUGH P.O., GABOR K.A., TAM A.W., REYES A.W., FLOWER A.J. Imported hepatitis E in UK. *Lancet*, 1991, 337 : 1541.
- 30- STOOLE A., SPERNER B. Viral infections transmitted by food of animal origin : the present situation in the European Union. *Arch. Virol.*, 1997 ; (suppl.) 13 : 219-228.
- 31- TASSOPOULOS N.C., KRAWCZYNSKI K., HATZAKIS A., KATSOLIDOU A., DELLADETSIMA I., KOUTELOU M.G., TRICHOPOULOS D. Case report : role of hepatitis E virus in the etiology of community-acquired non-A, non-B hepatitis in Greece. *J. Med. Virol.*, 1994 ; 42 : 124-128.
- 32- THOMAS D.L., YARBOUGH P.O., VLAHOV D., TSAREV S.A., NELSON K.E., SAAH A.J., PURCELL R.H. Seroreactivity to hepatitis E virus in areas where the disease is not endemic. *J. Clin. Microbiol.* 1997 ; 35 : 1244-1247.
- 33- TRAUTWEIN C., KIRAL G., TILLMANN H.L., WITTELER H., MICHEL G., MANNS M.P. Risk factors and prevalence of hepatitis E in German immigrants from the former Soviet Union. *J. Med. Virol.*, 1995 ; 45 : 429-434.
- 34- TSAREV S.A., TSAREVA T.S., EMERSON S.U., GOVINDARAJAN S., SHAPIRO M., GERIN J.L., ROBINSON R., GORBALENYA A.E., PURCELL R.H. Prospects for prevention of hepatitis E. In Buisson Y., Coursaget P., Kane M., Eds. Enterically-transmitted hepatitis viruses. La Simarre-Tours, France, 1996 : 373-83.
- 35- TSEGA E ., HANSSON B., KRAWCZYNSKI K., NORDENFELT E. Acute sporadic viral hepatitis in Ethiopia : causes, risk factors, and effects on pregnancy. *Clin. Infect. Dis.*, 1993 ; 14 : 961-965.
- 36- WANG C.H, FLEHMIG B, MOECKLIR. Transmission of hepatitis E virus by transfusion ? *Lancet*, 1993; 341 : 825-826.
- 37- WONG D., PURCELL R., SREENIVASAN M., PRASAD S., PAVRI K. Epidemic and endemic hepatitis in India : evidence for a non-A, non-B virus etiology. *Lancet*, 1980 ; 82 : 876-879.
- 38- ZAAIJER H.J. KOK M., LELIE P.N TIMMERMAN R.J., CHAU K., VAN DER PAL H.J. Hepatitis E in The Netherlands : imported and endemic. *Lancet*, 1993 ; 341 : 826.
- 39- ZAAIJER H.L., MAUSER-BUNSCHOTEN E.P., TEN VEEN J.H., KAPPRELL H.P., KOK M., VAN DEN BERG H.M., LELIE P.N. Hepatitis E virus antibodies among patients with hemophilia, blood donors, and hepatitis patients. *J. Med. Virol*, 1995 ; 46 ; 244-246.

# SYMPTOMATOLOGIE ET DIAGNOSTIC

(H. Fontaine, S. Pol, Unité d'hépatologie, Hôpital Necker, Paris)

CAHIER DE **BIOFORMA**  
**Formation**  
version numérique

Malgré leurs caractéristiques différentes, notamment génomiques, les virus hépatotropes sont responsables de tableaux aigus clinico-biologiques similaires ne permettant pas de les différencier. Dans la majorité des cas, l'évolution est bénigne.

## I. INCUBATION

---

L'incubation est de 15 à 50 jours pour l'hépatite A ( en moyenne 4 semaines ) et de 10 à 40 jours pour l'hépatite E. A la fin de la période d'incubation, il existe déjà une virémie détectable ; l'élimination du virus dans les matières fécales est présente également à la fin de l'incubation.

## II. FORME ICTÉRIQUE COMMUNE

---

C'est une forme minoritaire puisque présente dans 10 à 50 % des cas. L'ictère est précédé, souvent mais pas constamment, d'une période anormale « pré-ictérique » de 4 à 10 jours. Les manifestations les plus fréquentes sont pseudo-grippales, associant fièvre ou fébricule (58%), frissons, céphalées, asthénie, anorexie, myalgies et douleurs articulaires. Dans la moitié des cas, le sujet se plaint de troubles digestifs, souvent modérés : douleurs épigastriques ou de l'hypochondre droit, de vomissements et de diarrhées (24 %). Chez un petit nombre de malades, il se développe une éruption cutanée de types variés, érythème maculo-papuleux ou urticaire. A l'examen, le foie peut être sensible à la palpation. Les examens de laboratoire révèlent déjà une série d'anomalies qui seront décrites plus loin.

L'ictère s'installe progressivement et va atteindre son maximum en 4 à 8 jours. Son intensité est variable d'un malade à l'autre. Les urines sont peu abondantes et foncées. Les selles sont normales ou décolorées. Le prurit est inconstant. Les signes fonctionnels et généraux de la période pré-ictérique persistent pendant une ou deux semaines, puis s'atténuent progressivement. Le foie est de volume normal ou, chez environ la moitié des malades légèrement augmentés ; il est souvent sensible à la palpation. La rate peut être palpable (7 %). Quelques angiomes stellaires sont rarement observés.

L'ictère décroît progressivement. Sa durée moyenne est de 2 à 6 semaines. L'appétit revient petit à petit et le patient retrouve son poids de base. L'asthénie disparaît peu à peu, généralement avec l'ictère ; cependant, il n'est pas rare de voir les sujets se plaindre d'une asthénie pendant plusieurs semaines ou même plusieurs mois (jusqu'à 1 an ) après la disparition de l'ictère.

Il est assez fréquent que les médecins attribuent à une hépatite une certaine intolérance à différents aliments, notamment aux graisses : en réalité, aucune relation entre une hépatite virale et de tels troubles n'est scientifiquement prouvée.

### ■ III. AUTRES FORMES CLINIQUES.

---

#### **III.1- Formes anictériques**

Ce sont les formes les plus fréquentes. Les symptômes cliniques, en particulier l'asthénie et les arthralgies, sont identiques à ceux de la forme ictérique, à l'exception de l'ictère. Les anomalies biochimiques, en particulier l'augmentation des transaminases, sont identiques, à l'exception évidemment de l'hyperbilirubinémie.

Il existe des formes encore plus frustes voire asymptomatiques, sans aucune manifestation clinique, ni désordre biochimique détecté, ne se traduisant que par l'apparition des marqueurs d'infection dans le sérum. Ces formes frustes ou même asymptomatiques sont majoritaires. En effet, la majorité des sujets ayant un anticorps contre le virus A (80 %) n'ont aucun antécédent d'hépatite aiguë ictérique.

#### **III.2- Formes cholestatiques.**

Au cours de toute hépatite virale ictérique, il existe évidemment un certain degré de cholestase. On réserve le nom d'hépatite virale cholestatique aux cas où la cholestase est intense, avec ictère foncé, prurit, élévation importante des phosphatases alcalines. Une hépatite cholestatique peut survenir secondairement à une forme commune. La cholestase prédomine et la cytolyse peut même avoir disparu posant alors d'éventuels problèmes diagnostiques avec les cholestases extra-hépatiques. L'évolution de ces formes est généralement lente en 3 à 4 mois, mais la guérison est habituellement complète.

#### **III.3- Formes prolongées et formes à rechute**

Dans certains cas, l'évolution peut se prolonger au-delà de la 6<sup>e</sup> semaine et durer 3 ou 4 mois, pour finalement se faire vers la guérison complète. Ces formes prolongées, généralement avec un ictère discret, ne dépassant qu'exceptionnellement 12 mois. Dans certains cas, après une guérison complète ou presque complète, survient une rechute au cours de laquelle les signes cliniques et les anomalies biochimiques réapparaissent ; rarement une 3<sup>e</sup> ou exceptionnellement une 4<sup>e</sup> rechute peuvent survenir. Les formes biphasiques sont ainsi observées dans 10 à 15 % des cas d'hépatite A et 5 à 10 % des hépatites E.

#### **III.4- Formes avec manifestations extra-hépatiques**

Ces manifestations sont en rapport avec l'infection virale elle-même ou avec les réactions immunitaires provoquées par le virus.

Une pleurésie ou une péricardite (voire une myocardite) peuvent survenir dans la période initiale de la maladie, parfois même avant le développement de l'ictère. Une polyradicu-

lonévrite type syndrome de Guillain et Barré ou, plus rarement, d'autres lésions nerveuses périphériques (neuropathie périphérique, myélite) ou centrales (méningite, méningo-encéphalite décrite en phase prodromique, atteinte des paires crâniennes) peuvent les précéder ou les accompagner. Une anémie hémolytique par auto-anticorps est une complication très rare de l'hépatite virale. L'aplasie médullaire est une complication exceptionnelle, survenant souvent tardivement, environ deux mois après le début clinique.

D'autres manifestations « immunitaires » cliniques ou biologiques peuvent être observées. Ainsi, des observations d'hépatites auto-immunes (principalement de type I avec présence des auto-anticorps anti-muscle lisse de type anti-actine) secondaires à des hépatites aiguës A ont été rapportées.

### **III.5- Formes avec insuffisance hépatocellulaire grave : hépatites fulminantes ou subfulminantes**

Ces formes sont caractérisées par un taux de prothrombine de moins de 50 % de la normale, compliquées par l'apparition d'une encéphalopathie hépatique ; celle-ci peut survenir à tous les moments de l'évolution d'une hépatite aiguë dont la symptomatologie était jusqu'alors banale. Si l'encéphalopathie survient dans les deux semaines suivant l'apparition de l'ictère, on parle d'hépatite fulminante ; si elle survient dans les deux semaines à trois mois après le début de l'ictère, on parle d'hépatite subfulminante.

#### ***III.5.1- Symptomatologie***

À la suite d'une phase pré-ictérique usuelle, apparaît une hépatite aiguë sévère avec ictère, avec foie cliniquement normal ou petit, et hypertransaminasémie souvent supérieure à 50 fois la valeur normale. Un ralentissement de l'activité électrique cérébrale peut être noté, parfois aggravé par les médicaments (antalgiques, antiémétiques, sédatifs) abusivement prescrits pour les symptômes pré-ictériques.

L'encéphalopathie hépatique survient et évolue en trois stades de gravité croissante : stade I avec l'astérisis, stade II avec un syndrome confusionnel et stade III avec un coma de profondeur variable avec fréquente agitation inaugurale et hypertonie oppositionnelle. Un œdème cérébral accompagne le coma et expose à une hypertension intracrânienne aiguë avec ses risques de mort cérébrale.

La nécrose hépatique aiguë massive s'accompagne d'un ictère à bilirubine conjuguée, d'une atrophie hépatique, d'une hypertransaminasémie majeure. Une hypercinésie cardio-circulatoire insensible au remplissage vasculaire, une hypovolémie et une insuffisance rénale fonctionnelle sont fréquentes.

Il existe habituellement une diminution majeure des facteurs II, V, VII et X dont les taux sont inférieurs à 25 %. Il apparaît parfois des ecchymoses, des hémorragies gingivales ou nasales et des hémorragies digestives ; ce syndrome hémorragique est dû en partie au défaut de synthèse des facteurs de coagulation fabriqués par le foie, en partie à des phénomènes de coagulation intravasculaire. Dans quelques cas, il se développe une ascite de volume modéré.



### **III.5.2- Évolution**

Favorable, elle traduit une régénération hépatique efficace avec augmentation transitoire de l'alpha fœtoprotéine sérique, augmentation progressive du facteur V et disparition des troubles neurologiques.

Mortelle, elle révèle l'absence de régénération hépatique. Le décès est dû aux complications de l'insuffisance hépatique profonde : hypertension intracrânienne aiguë non contrôlée, majorée par l'insuffisance rénale, sepsis, hémorragies. La mortalité est moindre chez les patients hospitalisés avant l'encéphalopathie.

La survie spontanée des hépatites fulminantes est de l'ordre de 7 % et celle des hépatites subfulminantes de 14 %. Elle varie cependant en fonction de l'étiologie et de l'âge : la mortalité globale des hépatites virales fulminantes est de l'ordre de 50 % si le sujet a moins de 20 ans, de 75 % entre 20 et 40 ans, de 90 % entre 40 et 60 ans et de 100 % au-delà de 60 ans. Le risque d'insuffisance hépatocellulaire grave est d'environ 0,2 à 0,4 % en cas d'hépatite A (7 % des hépatites fulminantes virales). L'hépatite aiguë liée au VHE s'accompagne rarement d'une hépatite sévère, sauf en cas de grossesse, particulièrement au troisième trimestre (jusqu'à 30 % de formes fulminantes). En France, 50 personnes décèdent chaque année d'hépatite virale fulminante A.

### **III.6- Hépatite de l'enfant**

Dans l'enfance, l'hépatite revêt dans l'ensemble le même aspect que chez l'adulte. Cependant, les signes digestifs de la période pré-ictérique sont souvent très marqués ; la température est habituellement élevée, pouvant atteindre 39 ou 40° C et l'hépatomégalie fréquente. Le risque d'insuffisance hépatocellulaire grave est plus faible que chez l'adulte, mais n'est pas nul et les signes en seront systématiquement recherchés lors de l'examen de l'enfant. La démarche diagnostique étiologique est la même que chez l'adulte. L'éviction scolaire pour les hépatites liées au VHA n'est pas nécessaire puisque l'excrétion du virus, essentiellement fécale, se fait surtout à la phase pré-ictérique : la reprise scolaire se fera dès que l'état général le permet. L'évolution ultérieure est favorable, avec normalisation de la biologie hépatique.

### **III.7- Hépatite du nouveau-né**

Les hépatites néonatales sont définies comme survenant à la naissance ou dans les trois premiers mois de la vie et liées à une infection virale prouvée, excluant donc les maladies métaboliques. L'infection se fait après l'accouchement (postnatale), bien que la possibilité de transmission transplacentaire (prénatale) ou au cours de l'accouchement (périnatale) ne soit pas à exclure.

### **III.8- Hépatite de la femme enceinte**

L'hépatite virale n'est pas une gravité particulière pour la femme enceinte en Europe et en Amérique du Nord ; il n'en est pas de même dans certains pays tropicaux ou subtropicaux où l'hépatite virale fait courir un risque élevé d'hépatite fulminante quand elle survient au cours de la grossesse, notamment pour le VHE au troisième trimestre de la grossesse. En cas d'hépatite virale, une interruption de la grossesse peut se produire. Il ne semble pas que

l'hépatite virale, même lorsqu'elle survient pendant le 1<sup>er</sup> trimestre, puisse déterminer des malformations fœtales.

### **III.9- Hépatite aiguë A et hépatopathie chronique virale**

Les hépatites virales aiguës A ne sont pas plus sévères chez les patients atteints d'hépatite chronique B que chez les sujets sans encéphalopathie. Au contraire, les formes fulminantes seraient plus fréquentes chez ceux atteints d'une hépatopathie virale C et il a été récemment recommandé de vacciner ces sujets. Ce point reste cependant à confirmer.

## **■ IV. EXPLORATIONS FONCTIONNELLES HÉPATIQUES**

---

L'anomalie la plus importante pour le diagnostic est l'augmentation marquée des transaminases ALAT et ASAT, généralement supérieure à 10 fois le taux normal. L'hypertransaminasémie survient dès la période pré-ictérique où elle est souvent maximale ; après le maximum de l'ictère, les transaminases tendent à décroître progressivement ; chez certains malades, où cependant la maladie va évoluer favorablement, une légère élévation des transaminases persiste pendant plusieurs mois. L'importance de l'hypertransaminasémie initiale n'a aucune valeur pronostique.

La bilirubinémie varie évidemment en fonction de l'ictère mais ne dépasse que rarement 200 µmol/l et porte essentiellement sur la fraction conjuguée. Elle reste élevée dans les formes cholestatiques. Les phosphatases alcalines sont normales ou modérément élevées (moins de 2 fois la valeur supérieure de la normale), sauf dans les formes cholestatiques où l'on peut observer une forte hyperphosphatasémie. L'activité de la gamma-glutamyl-transpeptidase est modérément élevée. Le temps de Quick et les éléments du complexe prothrombique sont modérément perturbés dans les formes communes ; dans les formes avec insuffisance hépatocellulaire grave, des taux inférieurs à 20 % doivent faire discuter une transplantation hépatique en urgence en cas de confusion associée. L'albumine est normale ou légèrement abaissée. Les gammaglobulines ou les immunoglobulines IgG et IgM sont normales ou modérément augmentées.

## **■ V. EXAMENS HÉMATOLOGIQUES**

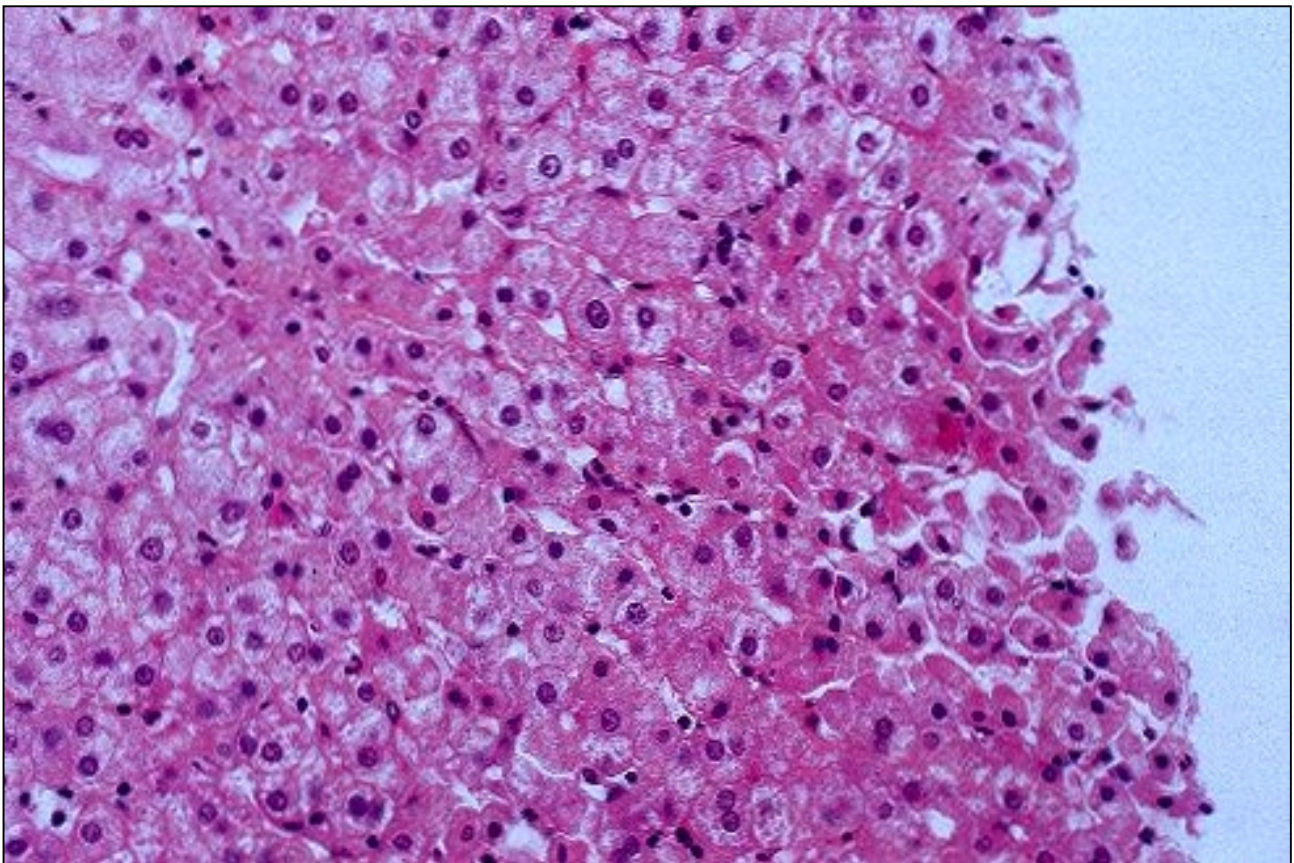
---

Une leucopénie avec neutropénie est parfois observée. Assez fréquemment, le fer sérique est élevé : cette hypersidérémie est attribuée à la nécrose des hépatocytes qui libèrent dans le plasma le fer qu'ils contiennent.

## ■ VI. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

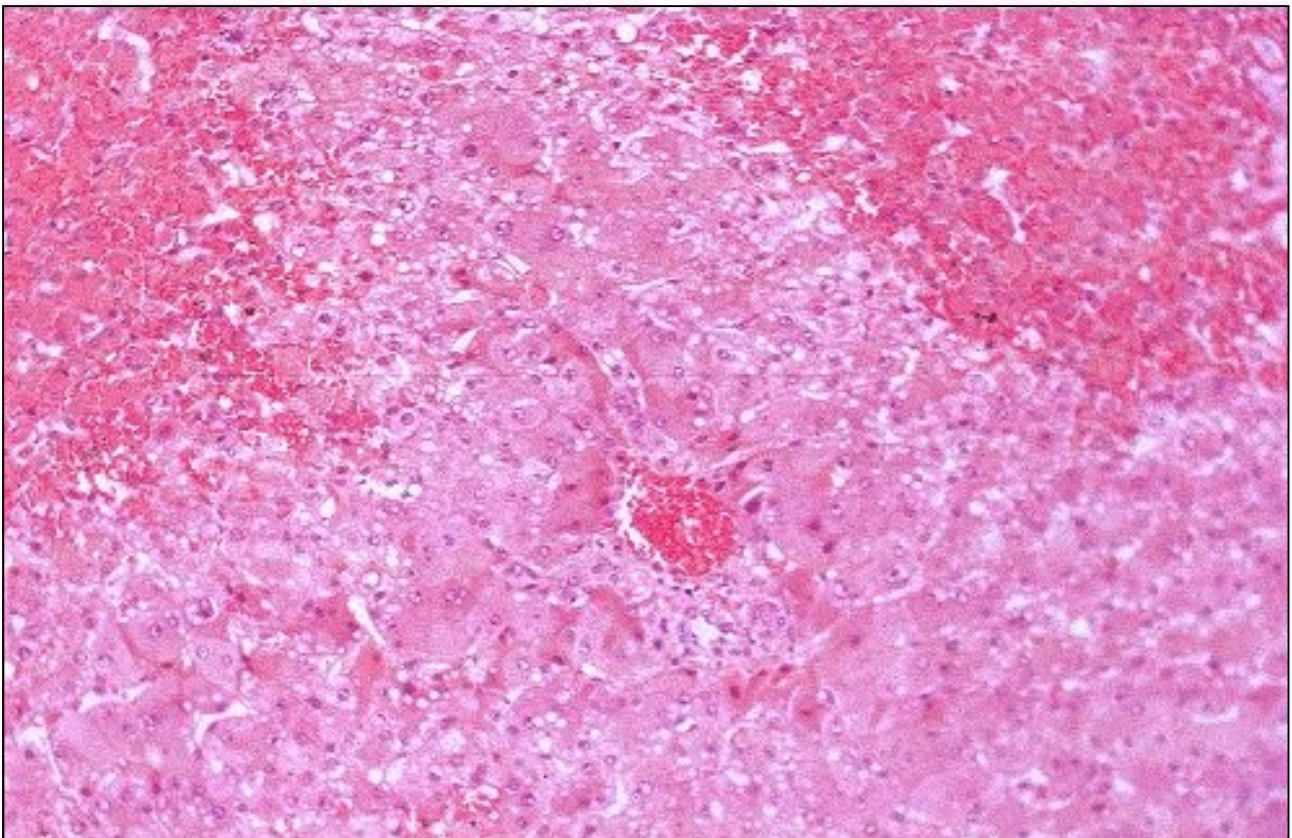
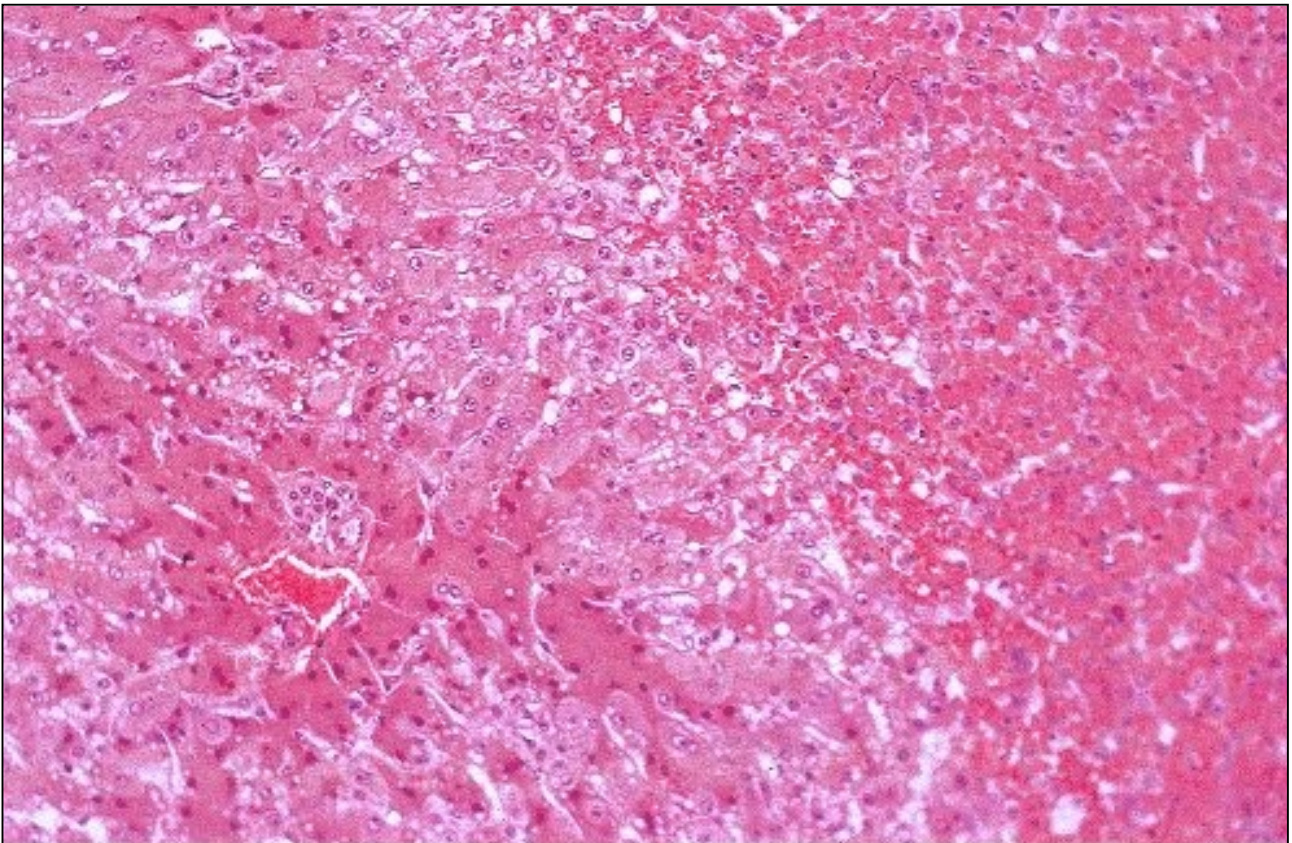
L'hépatite virale aiguë habituelle n'est jamais une indication à biopsie hépatique. Les lésions déterminées par l'hépatite virale sont représentées par des altérations des hépatocytes et une réaction inflammatoire.

Les altérations des hépatocytes sont représentées par la ballonisation et la dégénérescence acidophile (photo 1). Les hépatocytes ballonisés sont des cellules dont la taille est augmentée, dont la forme est arrondie et dont le cytoplasme est clair et spumeux ; le noyau est normal ou pycnotique. La dégénérescence acidophile est caractérisée par la disparition de la basophilie normale du cytoplasme : sur les coupes colorées par l'hématéine-éosine, le cytoplasme devient rouge foncé ; la taille de la cellule est normale ou diminuée avec des bords concaves ; le noyau est pycnotique, ou fragmenté, ou absent ; lorsque la lésion est maximale, la cellule est transformée en un corps de Councilman. Dans quelques rares cas, surtout chez le nouveau-né et chez l'enfant, les altérations hépatocytaires se traduisent par la formation d'hépatocytes géants : il s'agit d'hépatocytes de grande taille, contenant plusieurs noyaux.



**Photo 1** : Hépatite aiguë habituelle. Biopsie de foie (grossissement 400 fois).  
Travées hépatocytaires désorganisées avec ballonisation et noyaux doubles.  
Un corps acidophile (corps de councilman) = nécrose acidophile

Photographie aimablement fournie par le Professeur Martine Lecomte-Houcke.  
Service d'anatomie-pathologique A, CHRU Lille.



***Photo 2 et 3 : Hépatite fulminante. Biopsie de foie (grossissement 250 fois).  
Nécrose hépatocytaire diffuse atteignant la zone centrolobulaire.  
Respect de la région périportale***

Photographies aimablement fournies par le Professeur Martine Lecomte-Houcke.  
Service d'anatomie-pathologique A, CHRU Lille.

L'intensité de ces altérations hépatocytaires varie notablement d'un cas à l'autre. Dans les formes communes, un petit nombre d'hépatocytes est lésé ; les lésions hépatocytaires sont alors apparemment réparties dans tout le lobule ; cette atteinte de tout le lobule, sans prédominance péri-portale ou centrolobulaire, est assez caractéristique de l'hépatite virale. Dans les formes plus graves, la nécrose est plus étendue ; en particulier la nécrose peut s'étendre entre un espace porte et une veine centrolobulaire ou entre deux veines centrolobulaires ; on parle alors de nécrose en pont (bridging necrosis).

En cas d'hépatite fulminante, la presque totalité ou même la totalité des hépatocytes est nécrosée (photos 2 et 3).

La réaction inflammatoire est faite, d'une part, d'une hyperplasie généralisée des cellules de Kupffer, plus nombreuses et plus grosses que normalement et, d'autre part, d'une infiltration du parenchyme par des cellules mononucléées, lymphocytes ou plasmocytes. Cette infiltration siège dans l'espace porte et, surtout dans le lobule, au contact des hépatocytes nécrosés (cette infiltration intralobulaire, sans prédominance péri-portale, est assez caractéristique de l'hépatite virale aiguë).

Suivant le degré de cholestase, il existe d'une part des amas pigmentaires à l'intérieur des hépatocytes et, d'autre part, des thrombi biliaires. Ces deux anomalies sont maximales dans les hépatites cholestatiques et manquent dans la forme anictérique.

Une caractéristique importante de l'hépatite virale commune est la remarquable conservation, même si la nécrose hépatocytaire est étendue, du réseau de réticuline. Ce réseau va permettre, lors de la guérison, la régénération des hépatocytes suivant une architecture normale.

Dans les formes habituelles, la guérison se traduit par la disparition progressive des altérations des hépatocytes et de la réaction inflammatoire. Du fait de la régénération cellulaire, on constate souvent de nombreuses mitoses ; celles-ci peuvent d'ailleurs apparaître très tôt dans l'évolution, alors même que les lésions hépatocytaires sont encore marquées ; dans ces cellules en voie de régénération, il est possible d'observer de la stéatose, mais celle-ci est toujours modérée. La réaction inflammatoire peut être lente à disparaître ; elle peut s'accompagner d'une prolifération modérée du tissu conjonctif qui peut persister pendant plusieurs mois.

(H. Fontaine, Unité d'hépatologie, Hôpital Necker, Paris)

## I. TRAITEMENTS PROPHYLACTIQUES

---

### I.1- VHA

Du fait de la contamination entérale, des mesures d'hygiène sont nécessaires.

Une immunothérapie active est aujourd'hui proposée contre le VHA.

#### *I.1.1- Immunothérapie passive*

Avant l'arrivée du vaccin contre le VHA, seule l'utilisation d'immunoglobulines polyvalentes ou plus tard d'immunoglobulines spécifiques anti-VHA permettait dans certains cas la prévention de l'infection anti-VHA chez les sujets séronégatifs (sujets se rendant en zone d'épidémie ou sujets contacts).

Elles offraient une protection quasi immédiate dans les 3 à 5 jours après l'injection intramusculaire mais ne conféraient qu'une immunité limitée à 1 mois pour l'immunoglobuline polyvalente et à 3 mois pour l'immunoglobuline spécifique anti-VHA.

La brièveté de protection nécessitait des injections répétées en particulier pour les sujets effectuant un séjour de longue durée dans des régions de haute endémie pour le VHA.

#### *I.1.2- Le vaccin contre le VHA*

Récemment commercialisé, le vaccin contre le VHA trouve son intérêt dans les populations exposées non immunes : voyageurs en zone d'endémie, homosexuels, toxicomanes, personnel de santé, cuisiniers, personnes vivant en institution... les récentes études de vaccination montrent une immunogénicité de l'ordre de 95 % après les deux injections intramusculaires effectuées à six mois d'intervalle lors de la primo-vaccination, avec une totale innocuité. Les rappels vaccinaux seront réalisés tous les 5 à 10 ans .

Les patients les moins bons répondeurs sont les hommes âgés de plus de 40 ans, mais le taux d'anticorps produits est suffisant pour assurer une bonne immunisation .

La vaccination a peu d'effets secondaires : réaction érythémateuse, douleur et induration locale, syndrome pseudo-grippal modéré et transitoire. La vaccination contre le VHA peut être couplée à celle contre le VHB sans modification de l'immunogénicité réciproque.

Le coût de la vaccination est actuellement d'environ 225 F par dose

### I.2- VHE

Comme pour le VHA et du fait des mécanismes communs de transmission oro-fécaux et d'élimination fécale du VHE, des mesures d'hygiène s'imposent. L'efficacité d'une immunothérapie passive contre le VHE n'a jamais été appréciée, puisqu'on ne disposait pas de

tests détectant les anticorps. La mise en évidence d'anticorps anti-VHE chez environ 2 % des donneurs de sang français ou hollandais laisse supposer une possible efficacité des immunoglobulines polyvalentes.

Afin d'éviter un certain nombre de cas mortels, il est déconseillé aux femmes de voyager en zones d'endémie au cours du troisième trimestre de la grossesse.

Un vaccin serait à l'étude. L'immunisation utilise une protéine recombinante structurale et son efficacité préventive a été rapportée chez les primates.

## ■ II. TRAITEMENT CURATIF DES HÉPATITES VIRALES

---

Il n'y a pas de traitement des hépatites virales aiguës. Le repos strict et un régime alimentaire particulier ne sont pas nécessaires.

Sont à éviter : la corticothérapie, l'alcool et les œstroprogestatifs (arrêt pendant 3 à 6 mois) et les traitements médicamenteux afin d'éviter tout facteur hépatotoxique associé.

## BIBLIOGRAPHIE

---

INMAN R.D., HODGE M., JOHNSTON M.E., WRIGHT J., HEATHCOTE J. Arthritis, vasculitis, and cryoglobulinemia associated with relapsing hepatitis A virus infection. *Ann. Intern. Med.*, 1986 ; 105 : 700-3.

KOFF R.S. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection. *Vaccine*, 1992 ; 10 (suppl. 1) : S15-S17.

SICHOGIO M.A., TASSOPOULOS N.C., PAPTAEODORIDIS G.V., TZALA E., KLARMANN R., WITTELER H., SCHLAUDER G.G., TROONEN H., HATSAKIS A. Hepatitis E infection in a cohort of patients with acute non-A, non-B hepatitis. *J. Hepatol.*, 1995 ; 23 (6) : 668-673.

PURDY M.A., KRAWCZYNSKI. Hepatitis E. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* ? 1994 ; 23 (3) : 537-546.

TONG M.J., EL-FARRA N.S., GREW M.I., Clinical manifestations of hepatitis A : recent experience in a community teaching hospital. *J. Infect. Dis.*, 1995 ; 171 (suppl. 1) : S15-S18.

VENTO S., GAROFANO T., DI PERRI G., DOLCIL., CONCIA E., BASSETTI D. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1m susceptible individuals. *Lancet*, 1991 ; 337 : 1183-6.

VENTO S., GAROFANO T., RENZINI C., CAINELLI F., CASALI F., GHIRONZI G., FERRARO T., CONCIA E. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C.N. *Engl. J. Med.*, 1998 ; 338 : 286-290.

ZACHOVAL R., ROGGENDORF M., DEINHARDT F. Hepatitis A infection in chronic carriers of hepatitis B virus. *Hepatology*, 1983 ; 3 : 528-31.

# NOTES



# NOTES

EGOPRIM  
30/32 Rue du Couëdic – 75014 Paris  
Décembre 1999  
Dépôt légal décembre 1999

ISSN : 1293-2892  
ISBN : 2-913633-25-0

***Cahiers de formation déjà parus***

- |  |  |
|--|--|
| N° 1 : <i>HÉMATOLOGIE</i>                                | N° 15 : <i>DÉPISTAGE</i>   |
| N° 2 : <i>IMMUNOANALYSE</i>                              | <i>DE LA TRISOMIE 21</i>   |
| N° 3 : <i>PARASITOLOGIE</i>                              | N° 16 : <i>IMMUNO-ALLERGIE (2)</i>   |
| N° 4 : <i>BACTÉRIOLOGIE</i>                              | N° 17 : <i>VIRUS DES HÉPATITES</i>   |
| N° 5 : <i>HORMONOLOGIE</i><br><i>GAZOMÉTRIE</i>          | <i>A (VHA) et E (VHE)</i>  |
| N° 6 : <i>G.B.E.A.</i>                                   | N° 18 : <i>DOSAGE DES MÉDICAMENTS</i>  |
| N° 7 : <i>IMMUNO-ALLERGIE (1)</i>                        | <i>TOME II</i>   |
| N° 8 : <i>HÉMOGLOBINES GLYQUÉES</i><br><i>LIPIDES</i>    | N° 19 : <i>VAGINITES ET VAGINOSES</i>  |
| N° 9 : <i>DOSAGE DES MÉDICAMENTS</i><br><i>TOME I</i>    | N° 20 : <i>HÉMOSTASE ET THROMBOSE</i>  |
| N° 10 : <i>HÉMATOLOGIE</i><br><i>CAS ILLUSTRÉS</i>       | N° 21 : <i>VIRUS DES HÉPATITES</i><br><i>B (VHB), DELTA (VDH),</i><br><i>C (VHC), AUTRES</i> |
| N° 11 : <i>AMIBES ET FLAGELLÉS</i><br><i>INTESTINAUX</i> | N° 22 : <i>SYNDROME</i><br><i>DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES</i>                                    |
| N° 12 : <i>LES MALADIES A PRIONS</i>                     | N° 23 : <i>PARASITES SANGUINS</i>  |
| N° 13 : <i>AUTOIMMUNITÉ</i><br><i>ET AUTOANTICORPS</i>   | N° 24 : <i>BIOCHIMIE PEDIATRIQUE</i>   |
| N° 14 : <i>L'EXPLORATION</i><br><i>DE LA THYROÏDE</i>    | N° 25 : <i>LES MOISSISSURES</i><br><i>D'INTÉRÊT MÉDICAL</i>                                  |

BIOFORMA est la structure nationale qui gère et organise la formation continue conventionnelle des directeurs et directeurs adjoints de L.a.b.m. privés.

Cette formation continue est financée par les trois Caisses Nationales de l'Assurance Maladie (C.N.A.M.T.S., C.C.M.S.A., et C.A.N.A.M.) dans le cadre de la convention passée entre elles et les trois syndicats de biologistes. (S.d.B., S.N.M.B., et S.L.B.C.).

A ce titre, BIOFORMA édite des cahiers de formation comme celui-ci.

Ces ouvrages sont distribués à chaque laboratoire d'analyse de biologie médicale, privés et hospitaliers, aux inspecteurs des DRASS, aux pharmaciens et médecins conseils des CRAM, aux responsables de la DGS et du Ministère de la Santé. Les précédents numéros, ou épuisés en version papier, seront disponibles à la consultation sur le site Internet [www.bioforma.net](http://www.bioforma.net) à partir de 2002.

Ces livres ne sont pas en vente dans le commerce et le tirage est de 6 500 exemplaires.