

Les hépatites virales d'origine entérique.

T. Debord (1) & Y. Buisson (2)

(1) Service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital d'instruction des armées Bégin, 94160 Saint-Mandé.

(2) Laboratoire de biologie médicale, Hôpital d'instruction des armées du Val-de-Grâce, 75005 Paris.

Manuscrit n° PF16. Journée en hommage au Professeur A. DODIN. Accepté le 21 décembre 1998.

Summary: Viral Hepatitis of Enteric Origin.

Hepatitis viruses of oral-fecal origin are responsible for a high morbidity and mortality throughout the world, even if they never result in chronic hepatitis. Two viruses, the virus of hepatitis A (VHA) and of hepatitis E (VHE) are at present the cause of severe viral hepatitis of enteric origin.

Water is the principle vector in the spread of these viruses. However, the epidemiological aspects vary according to the pathogenic agent. VHA is excreted in a highly concentrated form in the feces for a relatively short period of time. Since it resists in an exterior environment, the virus remains infectious for a long time.

VHE is excreted for a short period of time and in low concentrations. The viral particles are fragile in vitro and their variability in the environment is little known. The possible reservoir role of certain animals has been envisaged. Epidemics arise especially in countries suffering from poor hygiene and massive water pollution.

Hepatitis A should no longer be considered a benign disease of childhood. The progress made in hygiene and economic development in industrialized countries have made contacts with this virus scarce, rendering the populations more receptive to it and epidemics more widespread. When the sickness occurs later in life, infection is more often symptomatic and can be serious, resulting some times long term indisposition.

Hepatitis E has a vast distribution throughout the world and manifests itself either in epidemic or endemic-sporadic form in many poor countries. In developed countries, it comes about mostly as a result of imported pathology, even if there exists a « substratum » of infection in these areas. The main clinical aspects, such as we were able to study them in 39 cases of military men from Tchad, Guyana and Somalia, are comparable to those of hepatitis A. The reasons for the particular gravity of symptoms in pregnant women are unknown.

These affections have no specific treatment. In the field of prevention, vaccination is at present the best means for hepatitis A prophylaxis. Until a vaccine against hepatitis E is found, prevention depends on hygiene, sanitation measures et distribution of drinking water.

Résumé :

Les virus des hépatites à transmission féco-orale sont à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importantes dans le monde, même si ces virus ne sont jamais responsables d'atteinte hépatique chronique. Deux virus, le virus de l'hépatite A (VHA) et le virus de l'hépatite E (VHE), sont actuellement la cause des hépatites virales aiguës à transmission entérale.

L'eau est le principal vecteur de diffusion de ces virus. Cependant, les aspects épidémiologiques réalisés sont différents selon l'agent pathogène. Le VHA est excrété à de fortes concentrations dans les selles, pendant une période relativement courte. En raison de sa résistance dans le milieu extérieur, il reste longtemps infectieux dans l'environnement.

Le VHE est excrété de façon brève et à de faibles concentrations. Les particules virales sont fragiles in vitro et leur viabilité dans l'environnement est peu connue. Le rôle possible de réservoir joué par certains animaux est envisagé. Les épidémies surviennent surtout dans des pays où les conditions d'hygiène sont pauvres, avec pollution massive de l'eau.

L'hépatite A ne doit plus être considérée comme une maladie bénigne de l'enfance. Les progrès de l'hygiène et le développement économique dans les pays industrialisés ont raréfié les contacts avec le virus, rendant les populations plus réceptives et les épidémies plus massives. Survenant plus tard au cours de la vie, les infections sont plus fréquemment symptomatiques et parfois graves. Elles sont à l'origine d'une indisponibilité parfois prolongée.

Les hépatites E ont une vaste répartition mondiale, se manifestant sur un mode épidémique ou endémo-sporadique dans de nombreux pays défavorisés. Dans les pays développés, elles réalisent le plus souvent une pathologie d'importation, même s'il existe un « fond » d'infection dans ces pays. Les aspects cliniques principaux, tels que nous avons pu les étudier dans 39 cas observés chez des militaires venus du Tchad, de Guyane et de Somalie, sont comparables à ceux de l'hépatite A. Les raisons de particulière gravité chez la femme enceinte sont inconnues.

Ces affections n'ont aucun traitement spécifique. Dans le domaine de la prévention, la vaccination est actuellement le meilleur moyen de prophylaxie de l'hépatite A. Jusqu'à la mise au point d'un vaccin contre l'hépatite E, la prévention repose sur l'hygiène, les mesures d'assainissement et l'approvisionnement en eau potable.

Key-words: *Infectious disease -
Feco-oral route -
Hepatitis A virus -
Hepatitis E virus*

Mots-clés : *Péril fécal -
Hépatite virale A -
Hépatite virale E -
Virus de l'hépatite A -
Virus de l'hépatite E*

Introduction

Les virus des hépatites à transmission féco-orale sont à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importantes dans le monde, même si ces virus ne sont jamais responsables d'atteintes hépatiques chroniques. Deux virus, le virus de l'hépatite A et le virus de l'hépatite E, sont actuellement la cause des hépatites virales aiguës à transmission entérale.

L'eau est le principal vecteur de diffusion de ces deux virus. En dehors de cette parenté épidémiologique, plusieurs particularités différencient les deux infections.

Historique

Des épidémies de "jaunisse" ont été rapportées depuis plusieurs siècles, affectant en particulier les armées en campagne, d'où leur nom de jaunisse des camps. A partir de la deuxième guerre mondiale, deux entités différentes sur le plan épidémiologique ont été identifiées, l'hépatite sérique et l'hépatite épidémique. Les termes d'hépatite A et d'hépatite B sont introduits par MAC CALLUM en 1947. En 1961, BLUMBERG décrit l'antigène Australia qui sera associé à l'hépatite sérique en 1967. En 1973, le virus de l'hépatite A (VHA) est observé pour la première fois dans les selles de sujets infectés. La culture du VHA sur lignées cellulaires, obtenue en 1979, aboutit en 1992 à la commercialisation du vaccin contre l'hépatite A. Après la mise au point de tests sérologiques fiables permettant le diagnostic des hépatites virales B, puis A, il devint évident que d'autres virus étaient responsables d'atteintes hépatiques. Ces maladies furent regroupées en 1974-1975 par PRINCE et FEINSTONE sous le label d'hépatites non-A, non-B. Elles constituaient un diagnostic d'exclusion. Ces hépatites non-A, non-B recouvraient également deux entités épidémiologiquement et cliniquement distinctes :

- les hépatites non-A, non-B transmises par voie parentérale, post-transfusionnelle, rattachées en 1989 au virus C,
- les hépatites non-A, non-B transmises par voie entérale, encore appelées hépatites à transmission hydrique ou hépatites épidémiques non-A, non-B.

La nature virale de cette dernière variété d'hépatite et le mode orofécal de la contamination ont été prouvés par BALAYAN en 1983. Il fut le premier à observer en microscopie électronique des particules d'allure virale dans les selles, agglutinées par des sérums de convalescents. Il réussit à transmettre le virus à des singes macaques. Les progrès de la biologie moléculaire ont permis d'identifier en 1990 l'agent responsable : le virus de l'hépatite E (VHE). La mise au point de tests diagnostiques a eu pour conséquence une meilleure caractérisation des aspects épidémiologiques et cliniques de la maladie.

Aspects virologiques

Le VHA appartient à la famille des *Picornaviridae*. Il est maintenant classé dans le genre Hépatovirus dont il est le seul représentant. C'est un virus sphérique, non enveloppé, de 27 à 32 nm de diamètre, à symétrie icosaédrique. Son acide nucléique est un ARN simple brin de 7,48 kilobases. Il en existe 1 seul sérotype, mais 7 génotypes. Il se distingue des autres entérovirus par sa grande résistance, en particulier aux agents physiques (4). Il reste stable à une température de 60 °C pendant une heure. Il persiste pendant 19 minutes à 80 °C et 3 minutes à 90 °C dans des fruits de mer. On le retrouve après 89 jours dans une eau minérale stérile à 20 °C, et il persiste 4 heures à 20 °C sur les doigts de sujets contaminés. Il résiste à

la congélation. Il est inactivé par chauffage à 100 °C pendant 5 minutes, et le passage au four à micro-ondes réduit son risque infectieux. Il reste infectieux après traitement par l'éther, le chloroforme, et à pH acide. Il résiste aux concentrations de chlore résiduel présentes dans les eaux de boisson (0,1 à 0,2 ppm) ou dans les eaux de piscine (1). Il est cependant inactivé par les solutions d'eau de Javel recommandées par les protocoles de désinfection. Parmi les produits capables d'inactiver le VHA en moins de 3 minutes, il faut retenir le glutaraldéhyde à 0,5 %, l'hypochlorite de sodium à 4 mg/ml et la solution de Dakin (5 mg/ml de chlore libre) (4).

Le VHE est également un virus sphérique, non enveloppé. Les particules virales mesurent 27 à 34 nm de diamètre, avec, en microscopie électronique, des indentations et des spicules à leur surface. Son génome est un ARN monobrin comprenant 7194 nucléotides, suivis d'une queue polyadénylée. La stratégie de réplication du VHE est inconnue. Certaines caractéristiques l'ont fait classer dans la famille des *Caliciviridae*, mais les comparaisons génomiques infirment cette filiation (3). Certains le classent provisoirement dans le groupe des alpha-like-virus (6). Il existe un seul sérotype et 2 génotypes. C'est un virus fragile, facilement détruit par les manipulations de laboratoire. Il ne tolère pas l'exposition à de fortes concentrations en sels. Il est sensible aux procédures de congélation - décongélation, au stockage en suspension liquide à des températures entre - 70 °C et + 8 °C. Il ne se conserve intègre qu'en maintenant des extraits de selles à 10 % dans l'azote liquide. Sa sensibilité aux désinfectants et antiseptiques usuels, aux agents physiques, n'est pas documentée.

Aspects épidémiologiques

Le réservoir de virus est uniquement humain pour le VHA. Même si ce virus peut infecter naturellement certaines espèces de primates, il existe des différences génétiques entre les souches humaines et simiennes, et l'homme est peu réceptif à ces dernières. Le réservoir naturel du VHE est une énigme, et l'hypothèse d'un réservoir animal a été soulevée, du fait de l'existence d'une infection naturelle de certains animaux domestiques (porcs, poulets) ou sauvages (rats) (2). La transmission de ces deux virus se fait essentiellement par voie fécale - orale, les hépatites A et E sont des maladies liées au péril fécal. Si l'excrétion dans les selles des deux virus est brève, le VHA est éliminé à forte concentration (10^8 doses infectieuses/g de selles) (4), alors que l'excrétion fécale du VHE est faible.

La contamination fécale des dispositifs d'approvisionnement en eau des collectivités est à l'origine des grandes épidémies observées d'hépatite A et E. L'ingestion d'aliments contaminés est souvent retrouvée dans la transmission de l'hépatite A. Les coquillages souillés par l'eau polluée jouent un rôle de concentration du virus, et la cuisson est souvent insuffisante pour inactiver le VHA. La contamination par les aliments est exceptionnellement en cause pour l'hépatite E. On ne retrouve pas le VHE dans les coquillages. La transmission par contacts interhumains est également un mode de contamination fréquent dans l'hépatite A. Elle explique la survenue de petites épidémies au sein des familles, dans les crèches, garderies, services de pédiatrie, résidences de personnes âgées ou de handicapés mentaux. Elle est très faible pour l'hépatite E, avec un taux d'attaque secondaire bas parmi les membres exposés d'une famille.

La réceptivité à l'infection par le VHA varie en fonction du niveau socio-économique et sanitaire des pays. Les anticorps

produits après la maladie, symptomatique ou non, sont protecteurs toute la vie. Dans les pays industrialisés, les progrès de l'hygiène et le développement économique ont raréfié la circulation du virus, rendant les populations adultes plus réceptives à l'infection. En France, le taux de prévalence des anticorps anti-VHA chez les jeunes recrues du service national était de 50 % en 1978, 21 % en 1990, 16,5 % en 1993, et de 11,5 % en 1997. Ainsi, le risque de contracter une hépatite A s'élève, notamment chez le voyageur, lors de séjours dans des régions de haute endémicité.

Le VHE est beaucoup moins contagieux que le VHA, ce qui explique que la majorité des adultes jeunes vivant en zone d'endémie ne sont pas immunisés et sont la cible principale des épidémies (3). Cependant, la maladie se voit à tout âge. Chez l'enfant, elle emprunte volontiers un aspect cliniquement inapparent, anictérique. La durée de la protection conférée après une infection a fait l'objet de nombreuses controverses. Les anticorps anti-VHE apparaissent après une infection, symptomatique ou non, sont protecteurs, mais ils n'empêchent pas la réplication et l'excrétion virales. Une primo-infection non suivie par l'apparition d'anticorps anti-VHE ne confère aucune protection (6).

Répartition géographique

L'hépatite A est une maladie cosmopolite, endémique, pour laquelle on décrit trois zones d'endémicité. Dans les zones de haute endémicité des pays en voie de développement (30 à 100 cas cliniques pour 100 000 habitants par an), les infections sont précoces, cliniquement inapparentes, à l'origine d'une immunité solide et durable. Les épidémies sont rares. Les zones de moyenne endémicité (20 à 30 cas cliniques pour 100 000 habitants par an) sont caractérisées par un contact plus tardif avec le virus. La maladie cliniquement apparente est plus fréquente, et des épidémies peuvent apparaître. Dans les zones de faible endémicité (0 à 15 cas pour 100 000 habitants par an), la réceptivité de la population adulte est importante.

L'hépatite E sévit fréquemment sur un mode épidémique, donnant lieu à des épidémies souvent massives (3). Plusieurs épidémies ont été décrites en Asie (Inde, Chine, Myanmar, Indonésie, Népal, Kirghizie, Ouzbékistan), en Afrique (Algérie, Tunisie, Tchad, Côte d'Ivoire, Ghana, Somalie), en Amérique (Mexique). L'hépatite E peut également sévir sur un mode endémique dans certaines régions, donnant lieu à des cas sporadiques d'hépatite aiguë. En zone d'endémie, l'hépatite E rend compte de la majorité des admissions hospitalières pour hépatite virale aiguë. C'est le cas en Chine, en Thaïlande, au Mexique, au Brésil, au Maroc, en Egypte, au Soudan, en Ethiopie, en Turquie. Ainsi, les régions du globe comme l'Asie du Sud-Est, l'Inde, l'Afrique, l'Amérique Centrale, le Moyen-Orient doivent être considérées comme des zones d'endémie élevée d'hépatite E, témoignant d'une distribution certainement très large du virus. Dans la plupart des pays développés d'Europe et d'Amérique du Nord, l'hépatite E est le plus souvent une pathologie d'importation observée chez des voyageurs ou des militaires revenant de zone d'endémie (3). Des cas autochtones ont cependant été décrits en Allemagne, aux Pays-Bas, en Grèce, en Espagne. Des enquêtes de séroprévalence effectuées dans plusieurs pays européens permettent d'apprécier l'importance de la maladie. Chez les donneurs de sang en Europe, la prévalence d'anticorps anti-VHE varie de 0,4 à 3,2 %. Les enquêtes de séroprévalence vis-à-vis du VHE donnent des résultats surprenants (5). La séroprévalence des anticorps anti-VHE dans les régions de haute endémie est relativement basse pour une maladie à transmission entérale. Dans ces régions, en situation endémique ou épidémique, la

plus forte incidence des infections se voit chez des adultes jeunes, que l'on pourrait soupçonner d'avoir été exposés au virus dans l'enfance. Ceci pourrait être lié à l'existence d'infections infracliniques, associées à un faible inoculum, sans développement ultérieur d'anticorps, les personnes restant sensibles à une infection ultérieure. L'hépatite E pourrait ainsi survenir chez un individu déjà exposé. Par ailleurs, dans les régions non endémiques, la prévalence des anticorps anti-VHE est plus élevée que prévue. Cette situation n'a pas d'explication claire. Il pourrait s'agir d'une inadaptation des méthodes sérologiques, de l'existence d'infections infracliniques avec une souche spontanément atténuée, ou de réactions croisées avec d'autres virus ayant des antigènes communs avec le VHE (5).

Aspects cliniques

Ils sont bien connus pour l'hépatite A, avec une période d'incubation moyenne de 30 jours, suivie d'une phase prodromique, puis d'un ictère. Les manifestations cliniques varient cependant avec l'âge de survenue de l'infection : 80 % des enfants de moins de 6 ans font une forme asymptomatique, alors que 80 % des enfants de plus de 14 ans développent un ictère. La gravité est également corrélée à l'âge. Si 0,2 % des enfants de 1 à 14 ans font une forme fulminante, ce pourcentage s'élève à 1,2 % après 40 ans. On observe parfois des formes cholestatiques, prolongées, à rechute, qui retardent le délai de guérison.

L'incubation moyenne de l'hépatite E est plus longue, voisine de 6 semaines. La phase pré-ictérique dure 3 à 7 jours. L'évolution clinique initiale est peu différente de celle de l'hépatite A. Une des caractéristiques principales de l'hépatite E, constamment retrouvée dans les épidémies, est la gravité de la maladie chez la femme enceinte. Si la mortalité globale de l'hépatite E est de 1 à 2 %, le taux de mortalité est de 10 à 20 % chez les femmes enceintes, et se majore au cours de la grossesse : en Chine, la mortalité au cours d'une épidémie au Sin-kiang était de 1,5 % dans le premier trimestre, de 8,5 % au deuxième trimestre et de 21 % au troisième trimestre (3). Les raisons de cette mortalité accrue sur ce terrain sont inconnues. Aucune de ces hépatites ne donne de forme chronique.

Aspects sérologiques

Le diagnostic sérologique de l'hépatite virale A repose sur la mise en évidence d'Ig M anti-VHA. Ils apparaissent dès le début de la phase prodromique et peuvent persister pendant plus d'une année. Les Ig G persistent toute la vie. Les Ig M anti-VHE se développent avant le début des signes cliniques et le pic des ALAT. Ils sont au maximum une semaine après le début des signes cliniques et disparaissent en 8 à 12 semaines. Seules les Ig G persistent ensuite, mais seulement pendant quelques années (6).

Aspects prophylactiques

On dispose actuellement vis-à-vis de l'hépatite A d'un vaccin efficace et bien toléré. Il s'agit d'un vaccin préparé par culture d'une souche virale sur cellules diploïdes humaines, inactivée par le formaldéhyde. Dans les pays développés, la vaccination est surtout indiquée pour les personnes à risque élevé d'infection par le VHA : voyages fréquents ou séjours prolongés en zone d'endémie élevée ou intermédiaire, militaires servant outre-mer. Elle peut également être proposée aux per-

sonnels de santé exposés, à certaines professions à risque (égoutiers). Le coût de la vaccination est cependant trop élevé pour que le vaccin puisse être employé dans les programmes de vaccination de la plupart des pays développés, et *a fortiori* des pays en voie de développement.

L'existence d'un seul type antigénique de VHE dans les différentes régions du globe permet d'espérer la mise au point d'un vaccin dans les prochaines années. Des candidats sont à l'étude. Actuellement, seules des mesures d'hygiène, d'assainissement, et d'approvisionnement en eau potable, sont à notre disposition pour éviter ou limiter les risques liés au virus E.

Conclusion

Véritable problème de santé publique dans les pays en voie de développement, les hépatites virales à transmission entérale nécessitent la mise en œuvre et la poursuite de mesures de lutte contre le péril fécal, parmi lesquelles l'hygiène occupe toujours une place privilégiée.

Références bibliographiques

1. BUISSON Y, JOUSSEMET M, SCHILL H *et al.* - Epidémiologie et prophylaxie de l'hépatite A. *Méd Trop*, 1994, **54**, 9S-13S.
2. CLAYSON ET, SNITBHAN R, NGARMPOCHANA M *et al.* - Evidence that the hepatitis E virus (HEV) is a zoonotic virus : detection of natural infections among swine, rats, and chickens in an area for human disease. In: BUISSON Y, COURSAGET P & KANE M eds - *Enterically-transmitted hepatitis viruses*. La Simarre, Tours (France), 1996, 329-335.
3. DEBORD T, ROUÉ R, BUISSON Y *et al.* - Les hépatites virales E. Aspects épidémiologiques et cliniques en France et dans le monde. *Méd Mal Infect*, 1994, **24**, spécial : 594-603.
4. DELOINCE R, LEVEQUE F, CRANCE JM *et al.* - Epidémiologie de l'hépatite virale A. *Gastroentérol Clin Biol*, 1994, **18**, 354-361.
5. PURCELL RH & TSAREV SA. Seroepidemiology of hepatitis E. In: BUISSON Y, COURSAGET P & KANE M eds - *Enterically-transmitted hepatitis viruses*. La Simarre, Tours (France), 1996, 153-166.
6. TEYSSOU R, BUISSON Y & VAN CUYCK-GANDRÉ H - Hépatite E. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Hépatologie*, 7-015-B-55, 1997, 3 p.