

Incidence des hépatites A et E

Un fait marquant dans le domaine des hépatites A et E est son importance quantitative très grande dans les pays où le niveau d'hygiène est bas, tandis que son importance clinique s'accroît dans les pays industrialisés. En effet, dans les zones de forte endémicité, tous les sujets, contaminés dès leur plus jeune âge, développent des affections bénignes voire subcliniques et acquièrent l'immunité. Par contre, dans les zones où le virus ne circule pas, des épidémies locales peuvent se développer dans l'environnement d'un cas isolé et des sujets âgés, demeurés susceptibles, peuvent être atteints. La gravité de la maladie étant fonction de l'âge, ces patients peuvent alors développer des maladies graves, voire mortelles.

C'est la raison pour laquelle il est important de disposer de données chiffrées permettant d'apprécier les profils de séroconversion afin de mieux cerner les mesures prophylactiques à recommander.

Pour l'hépatite E, les mêmes phénomènes sont observés à ceci près que les réservoirs de virus et les conditions de dissémination de la maladie ne semblent exister que dans les pays à faible niveau d'hygiène où l'hépatite E peut revêtir des formes graves souvent mortelles.

Hépatite A

La dose infectante du VHA est relativement faible et le virus très résistant dans le milieu extérieur (Benenson, 1995). Le VHA est inactivé par une température de 100°C pendant 1 minute (à la température de 60°C pendant 1 heure, il n'est que partiellement inactivé) par les rayons ultraviolets, le formol et le chlore (dose de 1 mg par l). Par contre, il reste stable en présence des détergents non-ioniques et en milieu acide (Dienstag, 1979). Le réservoir de virus est l'homme (et beaucoup plus rarement le chimpanzé en captivité) (Benenson, 1995). Les coquillages bivalves concentrent les micro-organismes présents dans le milieu marin et peuvent ainsi héberger le VHA.

Le VHA se transmet principalement de personne à personne par voie féco-orale. Ce mode de transmission est responsable des cas sporadiques et des épidémies communautaires ou survenant dans les collectivités fermées. Les

épidémies communautaires peuvent être prolongées, jusqu'à 18 mois (Shaw et coll., 1986). Le VHA est excrété dans les selles d'une personne infectée une à deux semaines avant le début des premiers symptômes et sa concentration diminue rapidement après leur apparition. Le pic d'excrétion du VHA se situe dans la semaine précédant le début des symptômes (Benenson, 1995) et correspond à la période de contagiosité maximale. Cette phase intervient pendant la période d'élévation maximale des transaminases chez les sujets anictériques, période qui se prolonge quelques jours après le début de l'ictère. La majorité des patients ne sont plus contagieux après la première semaine d'ictère (Benenson, 1995). Cependant, la période d'excrétion du VHA peut être prolongée pendant plusieurs semaines en cas d'infection néonatale (Rosenblum et coll., 1991). Le risque de transmission concerne donc principalement les proches des sujets atteints, surtout avant le début des symptômes. Le contact avec un cas est de loin le facteur de risque le plus souvent retrouvé aux Etats Unis (Centers for Disease Control, 1994) et lors d'une enquête cas-témoins réalisée au Royaume Uni (Maguire et coll., 1995). La transmission au personnel de soins est très réduite voire inexistante : une épidémie de ce type a eu lieu chez le personnel d'un service de nouveaux-nés prématurés, contaminés par transfusion, qui sont demeurés asymptomatiques mais ont excrété le virus de façon prolongée (Rosenblum et coll., 1991).

Le risque de transmission directe du VHA est réel dans les collectivités fermées (institution pour les handicapés, crèches...), surtout si les conditions d'hygiène ne sont pas optimales (Benenson, 1995). Le VHA peut également s'introduire dans les collectivités accueillant des nourrissons et de jeunes enfants (crèches, garderies et éventuellement petites sections de maternelle) et être à l'origine d'épidémies touchant les enfants et le personnel. Ce risque est maximal dans les crèches (Storch et coll., 1979 ; Hadler et coll., 1980 ; Hadler et coll., 1982, Desenclos et Mac Lafferty, 1993). Les infections chez le nourrisson ou le jeune enfant étant le plus souvent asymptomatiques, ces épidémies sont souvent révélées par la survenue de cas symptomatiques chez leurs parents. Ainsi la transmission secondaire dans les familles des enfants en crèche ou des handicapés en institution peut être à l'origine d'épidémies communautaires prolongées (Desenclos et Mac Lafferty, 1993).

Dans les pays en voie de développement, la circulation du VHA est importante du fait de l'insuffisance de l'hygiène et de l'assainissement du milieu et touche principalement les enfants et adolescents (Benenson, 1995). Les voyages dans ces pays d'endémie (Afrique du Nord, Afrique noire, Amérique Latine, Asie) et certains pays d'Europe de l'Est (pays de l'ex Union Soviétique, Roumanie...) représentent une source importante de cas sporadiques lors du retour et constituent un facteur d'introduction en Europe du VHA en août-septembre qui peut être à l'origine d'épidémies communautaires ou en collectivités après la rentrée scolaire (Sepetjan, 1992 ; Maguire et coll., 1995).

La transmission directe est aussi responsable d'épidémies chez les toxicomanes et les homosexuels (Desenclos et Mac Lafferty, 1993 ; Norkrans et coll., 1980 ; Centers for Disease Control, 1992). Chez ces derniers, la survenue de cas groupés semble liée aux pratiques sexuelles oro-anales.

La transmission peut se faire par l'intermédiaire d'un objet mais beaucoup plus souvent par l'eau ou des aliments contaminés. Elle entraîne des épidémies ayant une source commune le plus souvent ponctuelle (plus rarement prolongée ou intermittente) (Benenson, 1995). Les épidémies sont limitées dans le temps en cas de source commune (4 à 6 semaines) mais peuvent être à l'origine de cas secondaires dans la communauté par transmission interhumaine, surtout si la susceptibilité au VHA est importante.

Les coquillages consommés crus ou peu cuits et récoltés en eaux insalubres sont responsables d'épidémies régulièrement rapportés dans la littérature (Europe, USA, Chine...) (Desenclos, 1996). Les autres aliments responsables d'épidémies sont contaminés par une personne contagieuse lors de leur préparation (aliments crus ou cuits subissant une manipulation manuelle : sandwich, salade...). Une eau contaminée, si elle est insuffisamment traitée, peut aussi être à l'origine d'épidémies de source commune : eau du robinet (situation rare), eau de piscine dont la teneur en chlore est insuffisante (Réseau National de Santé Publique, 1993), eaux usées susceptibles de transmettre le VHA au personnel d'entretien de leurs réseaux (Schlosser et Roudot-Thoraval, 1994). Bien que très rare, la transmission par transfusion de sang d'un donneur virémique est possible (Benenson, 1995 ; Rosenblum et coll., 1991).

Incidence dans les pays développés

L'hépatite A survient sur un mode sporadique ou épidémique. Des cycles épidémiques réguliers survenant tous les 10 ans environ ont été décrits dans les pays développés (Centers for Disease Control, 1994), cependant leur importance s'est atténuée depuis le début des années 80.

Dans les pays industrialisés et à développement rapide (Asie du Sud Est...), l'incidence cumulée de l'hépatite A, à un âge donné, a beaucoup diminué pour les générations les plus jeunes comme en atteste la baisse de la prévalence des anticorps anti VHA retrouvée dans toutes les enquêtes sérologiques chez l'adulte jeune (Joussemet et coll., 1991 ; Dubois et coll., 1991). Cette évolution est liée à l'amélioration des conditions socio-économiques et de l'hygiène mais aussi, pour une part, à la diminution de la taille des fratries, ce qui réduit le risque de transmission intra-familiale. La baisse de l'immunité naturelle acquise aux âges jeunes de la vie a eu pour conséquence l'augmentation du nombre de sujets susceptibles à l'âge adulte où la maladie est plus souvent symptomatique et sévère que chez les enfants et adolescents. Cette évolution crée donc des conditions favorables à la survenue d'épidémies symptomatiques si le VHA est introduit dans la population adulte par un sujet

contagieux ou un aliment contaminé et si les conditions de transmission sont réunies (conditions socio-économiques défavorables, hygiène insuffisante...).

En France, l'incidence de l'hépatite A aiguë semble diminuer depuis une dizaine d'années (figure 4.1) comme l'indique les données du réseau de la Courly. Le Réseau Sentinelles indique également une tendance à la baisse, avec un niveau d'incidence comparable à celui de la Courly. On peut ainsi estimer l'incidence actuelle de l'hépatite A aiguë à environ 20 à 50/100 000, soit 10 000 à 30 000 nouveaux cas par an. La distribution des cas selon l'âge de survenue est très comparable entre la Courly (données 1992, 122 cas) et le réseau Sentinelles (données 1991-1995, 393 cas), avec 2 pics : l'un chez les jeunes enfants et adolescents, l'autre chez les adultes jeunes (figure 4.2). La distribution mensuelle des dates de survenue selon l'âge (enfants versus adultes) montre une recrudescence dans les deux groupes à partir du mois de septembre (Courly 1992, figure 4.3). Dans le réseau Sentinelles, la notion de voyage récent est retrouvée dans 25 % des cas et un aliment a été suspecté comme source de la contamination dans 18 % des cas.

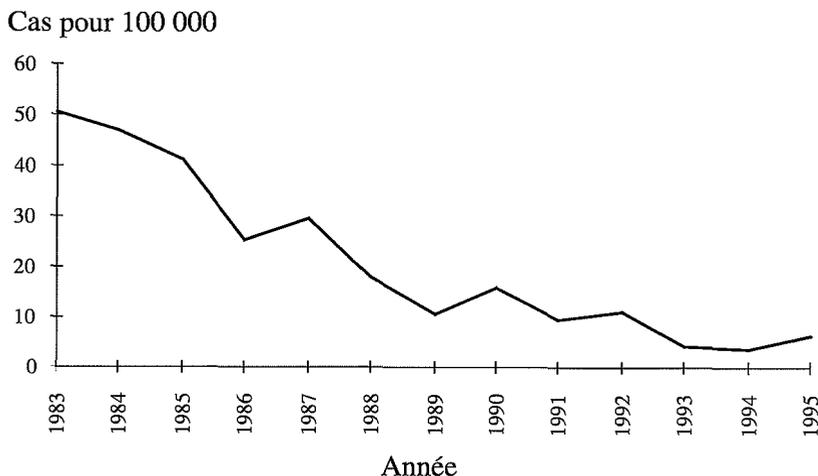
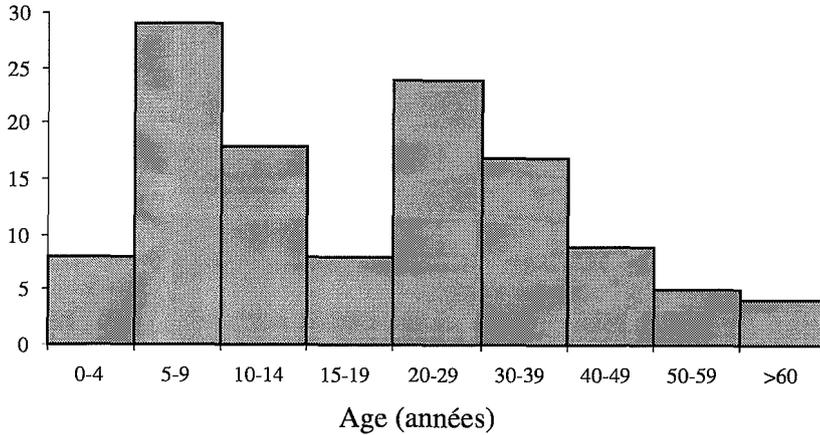


Figure 4.1 : Incidence annuelle de l'hépatite A aiguë dans la Communauté Urbaine de Lyon, (COURLY) 1983-1995. Source : Sepetjan M.

Une épidémie importante d'hépatite A (plus de 800 cas au total) possiblement liée à la consommation d'huîtres a eu lieu en 1992 dans les départements du Morbihan et de la Loire Atlantique (Nuiaouet et coll., 1993). Cependant, la démonstration formelle du rôle des coquillages n'a pas été apportée. Il convient de noter qu'au Royaume Uni une enquête cas-témoins sur les cas d'hépatite A sporadiques n'a pas mis en évidence de lien avec la consommation de coquillages crus, malgré la taille très importante de l'échantillon

a). Courly, 1992

Nombre de cas



b). France entière, 1991-1995

Nombre de cas

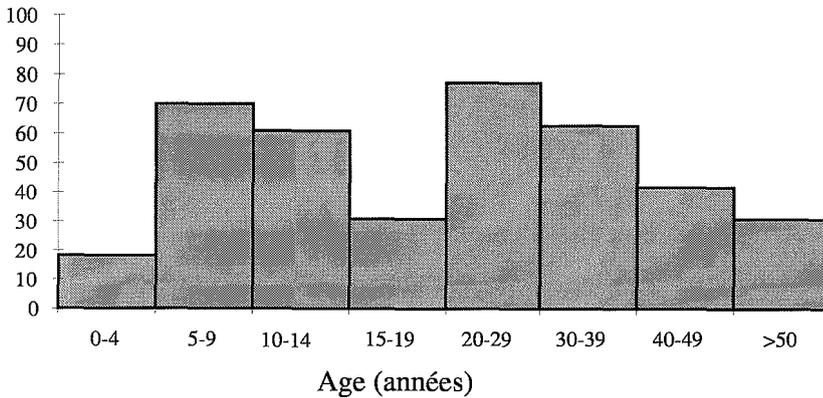


Figure 4.2 : Nombre de cas d'hépatites A aiguës, selon la tranche d'âge. a). Dans la Communauté Urbaine de Lyon (Sepetjan, 1992) ; b). dans la France entière (Flahaut et coll., 1994).

(Maguire et coll., 1995). Aucune enquête de ce type n'a été réalisée en France à ce jour. Un épisode épidémique lié, cette fois, à des moules consommées crues a été rapporté dans l'Hérault en 1995 (DDASS de l'Hérault, données non publiées, 1995). Plusieurs épidémies liées à l'introduction du virus de l'hépatite A dans des collectivités ont aussi été rapportées lors des trois dernières années dans des établissements d'enfants et d'adultes handicapés

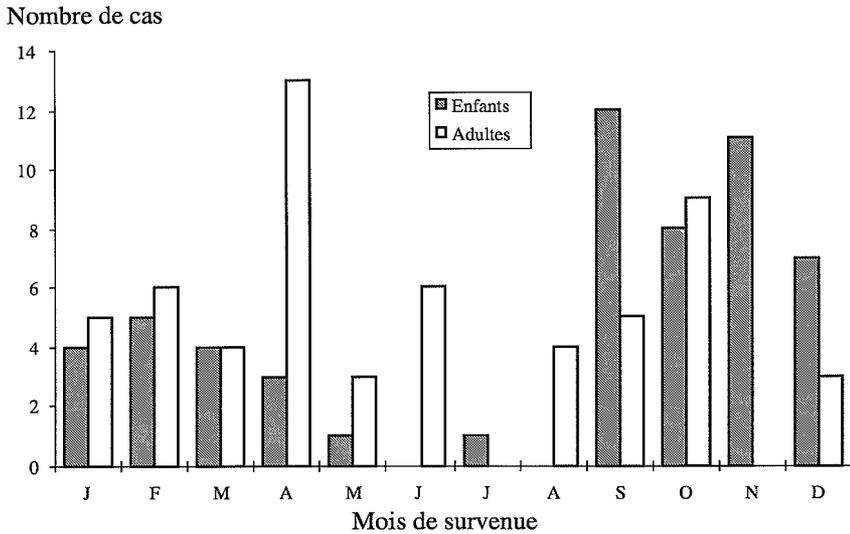


Figure 4.3 : Nombre de cas d'hépatites A aiguës, selon le mois de survenue et l'âge, Courly, 1992 (Sepetjan, 1992).

avec transmission familiale secondaire (aucun des pensionnaires et des membres du personnel n'était vacciné) et dans une crèche en région parisienne (RNSP, données non publiées, 1995).

Epidémiologie en zone d'endémie

Compte tenu des conditions d'hygiène, l'infection par le VHA, dont la transmission est féco-orale, est commune en milieu tropical (Hadler, 1991). La persistance très prolongée, voire définitive, des anticorps contre le VHA permet l'utilisation de ce marqueur pour évaluer la dynamique de l'infection dans une population donnée au travers d'études transversales. A titre d'exemple, comme en témoignent les taux de prévalence en fonction de l'âge, la totalité de la population est infectée par le VHA avant 5 ans au Sénégal et avant 10 ans en Algérie. Par ailleurs, témoignant d'une circulation du virus intensive, les IgM anti-VHA, dont la présence traduit une infection récente, ont été retrouvées chez 30 % des enfants indiens en bas âge.

Hépatites E

Dans les pays comme la France, l'hépatite E ne représente pas un problème de santé publique car seuls de rares cas isolés sont observés et ils n'ont jamais,

jusqu'à ce jour, été à l'origine d'une dissémination de la maladie. Le mode de transmission féco-orale de l'hépatite E a été démontré expérimentalement chez le singe et l'homme. Du fait d'une virémie de plusieurs semaines et de l'existence de cas asymptomatiques, la transmission sanguine est théoriquement possible. Toutefois, aucune infection par voie parentérale n'a été démontrée à ce jour.

Une contamination fécale de l'eau de boisson a été démontrée ou suspectée dans la quasi totalité des épidémies d'hépatite E, tandis qu'une contamination des aliments a été suspectée dans quelques cas mais jamais démontrée. Contrairement à ce qui est observé pour l'hépatite A, la transmission de personne à personne est une éventualité relativement rare qui représenterait au plus 5 % des infections. Lors d'une épidémie à Kampur, en Inde, l'étude épidémiologique de 343 familles (2 018 personnes) a montré que sur 111 cas d'hépatites, 103 (93 %) trouvaient leur origine dans une contamination par l'eau et seulement 8 cas (7 %) au plus pouvaient être le résultat d'une contamination intrafamiliale (Aggarwal et coll., 1996). Cette particularité par rapport à l'hépatite A a été confirmée lors d'une épidémie simultanée d'hépatites A et d'hépatites E à Djibouti. Les soldats français et leur familles, qui n'utilisaient pas l'eau de la ville, ont développé des hépatites A et de très rares cas d'hépatite E, alors que les Djiboutiens présentaient presque exclusivement des hépatites E. Cette rareté des infections secondaires explique pourquoi, sauf à une exception près (Robson et coll., 1992), aucun cas importé dans un pays non endémique n'a permis la dissémination de la maladie.

Incidence

L'hépatite E n'est pas limitée aux pays les plus pauvres du tiers monde. Elle se rencontre aussi dans les pays développés. L'hépatite E donne lieu à de grandes épidémies à transmission hydrique qui ont été observées, notamment, en Algérie, en Inde et en Russie méridionale. Les développements récents d'une sérologie spécifique ont permis de préciser l'épidémiologie de l'hépatite E (Purcell et Tsarev, 1996) en montrant l'existence de formes sporadiques survenant dans ces mêmes pays (et représentant souvent plus de 50 % des hépatites aiguës) mais également dans des régions dans lesquelles l'existence de cette infection était méconnue (notamment, Afrique subsaharienne, Amérique Centrale et du Sud).

En dehors des épidémies, le maintien de la maladie se fait soit par l'existence continue de quelques cas sporadiques et une persistance très longue du virus chez certains sujets, soit par le biais d'un réservoir animal. L'homme semble être le principal réservoir de virus et l'existence d'un réservoir animal reste à démontrer. Des anticorps anti-VHE ont été observés chez des singes en particulier les rhésus et cynomolgus. Toutefois la détection d'une réactivité anti-VHE n'est pas toujours liée à une protection vis-à-vis de la maladie expérimentale (Tsarev et coll., 1993 ; Tsarev et coll., 1995 ; Ticehurst et coll., 1992). Le porc (Balayan et coll., 1990) et le rat (Maneerat Y et coll., 1996)

sont également des candidats potentiels. Toutefois, de nombreux autres animaux possèdent des anticorps anti-VHE comme les vaches (30-60 %) et les chèvres. Cependant, la recherche du génome viral dans le foie ou les selles de ces animaux est négative.

Les pays industrialisés constituent la zone non endémique, dans laquelle seulement quelques cas d'hépatite E sont observés et ne représentent que 0,1 à 1 % des hépatites aiguës. Plus de 95 % de ces hépatites E sont des cas importés de zone d'endémie et il existe très peu de cas secondaires (de 2 à 5 cas par an pour la France, tableau 4.1). Seules trois études ont porté sur l'appréciation du risque encouru par les voyageurs lors d'un séjour dans un pays d'endémie. Ces résultats montrent que ce risque est faible. Toutefois, dans des conditions particulières telles que l'opération « *Restore Hope* » en Somalie, pays endémique dans lequel il existait des cas sporadiques et une épidémie durant la période d'étude, un risque de contamination de 2 % par an à été estimé pour les soldats participant à cette opération (Buisson et coll., 1994).

Tableau 4.1 : Cas d'hépatite E diagnostiqués en France (Coursaget et coll., 1996).

	Nombre de cas	%
Hépatites E / Hépatites NonA, NonB, NonC	59/576	10,2
Contamination en France	4/359	1,1
Contamination hors de France	55/217	25,3

BIBLIOGRAPHIE

Aggarwal R, Naik SR. Hepatitis E : intrafamilial transmission versus water-borne spread. *J Hepatol* 1994, **21** : 718-723

Aggarwal R, Naik SR, Coursaget P. A large epidemic of HEV infections in North India. In : Enterically-Transmitted Hepatitis Viruses. Buisson Y, Coursaget P, Kane M Eds. La Simare, Tours, 1996

Balayan MS, Usmanov RK, Zamyatina NA, Djumalieva DI, Karas FR. Brief report : experimental hepatitis E infection in domestic pigs. *J Med Virol* 1990, **32** : 58-59

Benenson AS. Control of communicable diseases in man. APHA, Washington DC, 1995

Buisson Y, Coursaget P, Bercion R et coll. Hepatitis E virus infection in soldiers sent to endemic regions. *Lancet* 1994, **344** : 1165-1166

Centers for Disease Control. Hepatitis A among homosexual men - United States, Canada, and Australia. *MMWR* 1992, **41** : 155-164

Centers for Disease Control. Hepatitis National Surveillance through 1992. USA. *Hepatitis Surveillance Report* N° 55, Atlanta, 1994, USA

Coursaget P, Buisson Y, Enogat N et coll. Hepatitis E virus infections in France and Africa. In : « Enterically-Transmitted Hepatitis Viruses ». Eds Y Buisson, P Coursaget, M Kane, La Simare, Tours, 1996

Couturier E, Brossard Y, Rotily M et coll. Séroprévalence des anticorps anti-VHC dans un échantillon exhaustif de femmes ayant terminé une grossesse en régions Ile de France et Alpes-Côte d'Azur. *BEH* 1996, **5** : 19-20

Desenclos JC, Bijkerk H, Huisman. Variation in national infectious disease surveillance in Europe. *Lancet* 1993, **341** : 1003-1006

Desenclos JC, Mac Lafferty L. Community-wide outbreak of hepatitis A linked to children in day care centres and with increased transmission in young adult men in Florida 1988-9. *J Epidemiol Community Health* 1993, **47** : 269-273

Desenclos JC. Epidémiologie des risques toxiques et infectieux liés à la consommation de coquillages. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1996, **44** : 437-454

Dienstag JL. The pathology of hepatitis A virus. *Intern Rev Exp Pathol* 1979, **20** : 1-48

Dubois F, Thevenas C, Caces E et coll. Séroépidémiologie de l'hépatite A dans six départements du Centre Ouest de la France en 1991. *BEH* 1991, **49** : 231-232

Dubois F, Desenclos JC, Mariotte N, Goudeau A. Séroprévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C dans un échantillon national d'assurés sociaux volontaires à un examen de santé de la sécurité sociale. *BEH* 1996, **5** : 17-19

Flahaut A, Garnerin P, Chauvin P et coll. Epidémiologie des maladies transmissibles en médecine générale, Bilan du réseau « Sentinelles » en 1994. *BEH* 1995, **20** : 87-91

Goudeau A, Dubois F. Incidence and prevalence of hepatitis B in France. *Vaccine* 1995, **13** : SS22-SS25

Hadler SC, Webster HM, Erben J, Swanson JE, Maynard JE. Hepatitis A in day care centers, a community assessment. *N Engl J Med* 1980, **302** : 1222-1227

Hadler SC, Erben JE, Francis DP, Webster HM, Maynard JE. Risk factors for hepatitis A in day-care centers. *J Infect Dis* 1982, **145** : 255-261

Hadler SC. Global impact of hepatitis A infection : changing pattern. In : Hollinger F, Lemon S, Margolis H eds. *Viral Hepatitis and Liver Disease*, Williams and Wilkins, Baltimore, 1991, 14-20

INSERM U 444 - Le réseau *Sentinelles*, Surveillance épidémiologique des médecins Sentinelles. Rapport 1994 et Rapport 1995

Joussemet M, Bourin P, Buisson Y, Fabre G. Diminution des anticorps anti-VHA chez les jeunes militaires de 20 ans. *BEH* 1991, **28** : 115-116

Maguire HC, Handford S, Perry K, Nicholas S et coll. A collaborative case-control study of sporadic hepatitis A in England. *CDR Review* 1995, **5** : R33-540

Maneerat Y, Clayson ET, Myint KSA, Young GD, Innis BL. Experimental infection of the laboratory rat with the hepatitis E virus. *J Med Virol* 1996, **48** : 121-128

Mele A, Stroffolini T, Pasquini P. Integrated epidemiological system for acute hepatitis, report 1985-1994. Rapport ISTISAN 96/3, Istituto Superiore di Sanita, Rome, 1996

Norkrans G, Frösner G, Hermodsson S, Iwarson S. Multiple hepatitis attacks in drug addicts. *JAMA* 1980, **243** : 1056-1058

Nuiaouet C, Ponge A, Chambaud L, Raimondeau J. La surveillance et l'investigation à propos de 2 épidémies d'hépatite A dans des départements littoraux. *BEH* 1993, **29** : 129-131

Pillonle J, Saura C, Courouce AM. Dépistage des marqueurs d'une infection par le VIH, l'HIV et les virus des hépatites B et C chez les donneurs de sang en France. *BEH* 1996, **3** : 9-11

Purcell RH, Tsarev SA. Seroepidemiology of hepatitis E. In : Enterically-transmitted hepatitis viruses. Buisson Y, Coursaget P, Kane M eds. La Simare, Tours, 1996, 153-166

Réseau National de Santé Publique. *Rapport d'investigation d'une épidémie d'hépatite A dans des écoles maternelles en Indre et Loire*, novembre 1993.

Robson SC, Adams S, Brink N, Woodruff B, Bradley D. Hospital outbreak of hepatitis E. *Lancet* 1992, **339** : 1424-1425

Rosenblum LS, Villarno ME, Nainan OV et coll. 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

Scheiber G, Bush M, Kleinman H, Korelitz J. The risk of transfusion-transmitted infections. *N Engl J Med* 1996, **334** : 1685-1690

Schlosser O, Roudot-Thoraval F. Exposition professionnelle aux eaux usées et risque d'hépatite virale A. *BEH* 1994, **12** : 54-55

Sepetjan M. Hépatites virales. Surveillance épidémiologique effectuée dans la Région Lyonnaise par le Laboratoire de Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène de la Faculté de Médecine Lyon-Nord. Rapport 1992

Shaw FEJ, Sudman JH, Smith SM et coll. A community-wide epidemic of hepatitis A in Ohio. *Am J Epidemiol* 1986, **123** : 1057-1065

Storch G, Mc Farland LM, Kelso K, Heilman CJ, Caraway CT. Viral hepatitis associated with day care centers. *JAMA* 1979, **242** : 1514-1518

Ticehurst J, Rhodes LL, Krawczynski K et coll. Infection of owl monkeys (*Aotus trivirgatus*) and cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) with hepatitis E virus from Mexico. *J Infect Dis* 1992, **165** : 835-845

Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU et coll. Elisa for antibody to hepatitis E virus (HEV) based on complete open-reading frame-2 protein expressed in insect cells : identification of HEV infection in primates. *J Infect Dis* 1993, **168** : 369-378

Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU et coll. Experimental hepatitis E in pregnant rhesus monkeys : failure to transmit hepatitis E virus (HEV) to offspring and evidence of naturally acquired antibodies to HEV. *J Infect Dis* 1995, **172** : 31-37