

1

Infections à transmission entérale : hépatites A et E

Deux virus hépatotropes le virus de l'hépatite A (VHA) et le virus de l'hépatite E (VHE) présentent une transmission orofécale. Ils ne sont jamais responsables d'hépatites chroniques mais peuvent induire des affections aiguës et même, dans un petit nombre de cas, des hépatites fulminantes. Certains paramètres ont été identifiés comme des facteurs aggravants, tels l'âge pour l'hépatite A ou la grossesse pour l'hépatite E. La dissémination de ces deux virus dépend grandement des conditions d'hygiène ce qui conditionne la définition des groupes à risques et explique la distribution des zones d'endémicité.

Virus de l'hépatite A

Le virus de l'hépatite A (VHA) est classé dans le genre hépatovirus (Minor, 1991) ou héparnavirus (Miller, 1993) de la famille des *Picornaviridae*. Ce virus non enveloppé, de 27 à 32 nm de diamètre, présente une capsidie à structure icosaédrique dépourvue de lipides ou de glycoprotéines. Le génome est un ARN simple brin de polarité positive d'une taille d'environ 7,5 kilobases (kb). Le VHA se réplique dans le cytoplasme des hépatocytes (Taylor et coll., 1992) où l'antigène viral apparaît 1 à 2 semaines après inoculation et persiste jusqu'à la 8^{ème} semaine (Dienstag, 1979). Les virions synthétisés sont entraînés vers l'intestin par la bile et dans la circulation générale par le sang des sinusoides hépatiques et des veines centrolobulaires. Les souches virales d'origine humaine diffèrent par les séquences nucléotidiques de leur génome, comme il a été montré en utilisant l'analyse PCR (polymerase chain reaction) pour déterminer la séquence partielle de certaines régions du VHA. Trois génotypes ont pu être différenciés. Néanmoins les différentes souches conservent le même site immunodominant, de nature conformationnelle, porté par les protéines de capsidie (Ping et Lemon, 1992). Ceci explique qu'une seule souche vaccinnante puisse protéger contre toutes les souches connues actuellement chez l'homme.

Mode de diffusion

La transmission expérimentale ou naturelle de la maladie à certaines espèces de primates non humains comme le chimpanzé (*Pan troglodytes*), le singe hibou (*Aotus trivigatus*), diverses espèces de marmousets et certains macaques (*Macacca speciosa*), l'existence de souches simiennes peu pathogènes pour l'homme (Balayan, 1992) et la présence d'anticorps anti-VHA chez certains mammifères sauvages n'ont pas remis en cause le rôle central de l'homme infecté comme réservoir de virus.

Le VHA utilise principalement la voie orale pour pénétrer dans l'organisme humain. Il traverse l'estomac sans dommage, est absorbé dans l'intestin grêle, et gagne le foie par la veine porte. Il n'y a actuellement pas d'arguments pour admettre une réplication oropharyngée ou intestinale de ce virus, qui se multiplie dans le foie avant de rejoindre l'intestin. L'excrétion fécale débute au cours de la 2^{ème} semaine de l'incubation, augmente ensuite jusqu'à l'apparition des premiers symptômes (phase des prodromes), puis décroît rapidement après le développement de l'ictère (Krugman et coll., 1959 ; Crance et coll., 1985). Elle atteint 10⁸ doses infectieuses/g de selles (Purcell et coll., 1984) durant la phase silencieuse et non spécifique de la maladie. De même, les sujets infectés asymptomatiques excrètent également des virions et jouent donc un rôle important dans la diffusion de VHA. L'ARN viral peut être détecté jusqu'à 2 semaines après le début de l'ictère au cours d'hépatites patentes (Tassopoulos et coll., 1986), lors des rechutes d'hépatites à rebonds (Sjögren et coll., 1987) et pendant plusieurs mois chez des prématurés infectés asymptomatiques (Rosenblum et coll., 1991). Une excrétion chronique du VHA infectieux n'a cependant jamais été observée chez l'adulte.

Le virus peut être détecté dans le sang au cours de la semaine des prodromes (Krugman et coll., 1959) et la quantité de virions circulants a été estimée à 10³ doses infectieuses/ml (Cohen et coll., 1989). La présence de l'ARN viral est observée pendant les 2 semaines qui suivent l'apparition des urines sombres au cours d'hépatites aiguës (Oren et coll., 1989 ; Yotsuyanagi et coll., 1992) ou à rechutes (Glikson et coll., 1992). Elle paraît corrélée à un titre élevé d'immunoglobulines M (IgM) anti-VHA (Oren et coll., 1989). Les complexes immuns sériques, présents pendant toute la durée de l'hépatite expérimentale du singe, contiennent des IgM anti-VHA, du complément et du virus intact et sont donc les témoins de la présence du VHA dans le sang (Margolis et Nainan, 1990). Enfin la salive et les sécrétions pharyngiennes contiennent des virus infectieux, mais leur rôle dans la transmission de la maladie n'a pas été prouvé.

Le VHA est très stable, reste infectieux après traitement par l'éther (20 %) ou par le chloroforme et résiste une heure à 60°C et aux pH bas. La congélation conserve le virus infectieux pendant plusieurs années, alors que le traitement au four à micro-ondes paraît réduire le risque de contamination par un mécanisme encore ignoré (Mishu et coll., 1990).

Histoire naturelle

L'infection par le VHA peut atteindre tous les sujets non immunisés, quel que soit leur âge. Elle confère une immunité solide associée à la présence d'IgG anti-VHA. Elle est généralement asymptomatique chez le nourrisson et le jeune enfant alors que la fréquence de la forme symptomatique typique, l'hépatite A, est élevée chez l'adulte. Ainsi, au cours d'une épidémie, 10 % des enfants et 50 à 70 % des adultes infectés présenteront une hépatite A patente (Lednar et coll., 1986 ; Hadler et coll., 1980). Après une incubation silencieuse de 15 à 45 jours, la maladie débute par une phase prodromique fébrile, non spécifique, d'une semaine environ. Au cours de la phase d'état, les critères nécessaires à la définition de l'hépatite A apparaissent. Ce sont les signes cliniques et biochimiques (ictère cutanéomuqueux, urines très sombres et élévation du taux des aminotransférases qui dépasse 2,5 fois la limite supérieure de la normale) et une réponse immunologique (présence d'IgM anti-VHA) qui permettent le diagnostic étiologique. Cette phase de quatre semaines débouche sur une période de convalescence de même durée. La guérison survient sans complication ni séquelle dans la plupart des cas.

La gravité de la maladie s'accroît en fonction de l'âge. Les formes à rechutes ou prolongées sont observées chez 10 à 15 % des malades adultes (Flehming, 1990), et le nombre d'hépatites A fulminantes, généralement très bas chez l'enfant et l'adulte jeune, augmente chez les malades de plus de 40 ans.

La létalité, qui résulte d'une hépatite fulminante, est généralement basse. Au cours d'une épidémie massive en Chine, elle a été de 0,015 % (Yao, 1991), alors qu'elle atteint 0,3 % au cours d'une épidémie au Groenland (Skinhoj et coll., 1977) et aux Etats-Unis durant la période 1983-1987 (Hadler, 1991). Cependant, elle dépend de l'âge du malade et, peut-être, de l'état antérieur du foie (infection par le VHB ou autre affection chronique). L'étude de Hadler a permis de constater que la mortalité, qui est de 0,004 % chez les enfants de 5 à 15 ans, atteint 2 % environ chez les adultes de plus de 45 ans. Ce fait a également été observé en Grande-Bretagne (Forbes et Williams, 1990).

Virus de l'hépatite E

Le virus de l'hépatite E (VHE) est un virus icosaédrique, non enveloppé et mesurant 32 à 34 nm (Balayan et coll., 1983 ; Kane et coll., 1984). Ce virus a été caractérisé après infection expérimentale de singes macaques, puis clonage et séquençage de son génome (Reyes et coll., 1990). Celui-ci est un ARN simple brin de polarité positive, d'une taille d'environ 7,5 kb. Trois cadres de lecture (*open reading frame*-ORF) ont été identifiés : l'ORF 1 qui code pour des protéines non-structurales responsables de la réplication du virus, l'ORF 2 qui code pour la protéine majeure de la capsid virale portant les épitopes responsables de la neutralisation du virus, et l'ORF 3 qui code pour la protéine mineure de la capsid et qui permet l'encapsidation de l'ARN viral (Heller et

coll., 1996). Des variations génomiques ont été observées dans les isolats provenant de différentes régions du monde (Tsarev et coll., 1992 ; Yin et coll., 1994). Toutefois, seuls deux types de souches sont actuellement reconnus : les souches de type Burma et la souche de type Mexico. Cependant, on ne distingue actuellement qu'un seul sérotype spécifique de la protéine majeure de la capsid.

Le virus de l'hépatite E, de par ses caractéristiques, a été classé dans un premier temps dans la famille des *Caliciviridae*, qui sont des virus à transmission entérique responsables de diarrhées. Toutefois, l'étude des homologies de séquence dans l'ORF 1, montre que le virus VHE est proche de virus comme celui de la rubéole et pourrait être classé dans le sous-groupe des *α-like* (Koonin et coll., 1992).

Mode de diffusion

Le virus est excrété dans les selles 1 à 2 semaines avant et 1 à 4 semaines après l'apparition des signes cliniques (Balayan et coll., 1983 ; Chauhan et coll., 1993). En général, la détection n'est possible que durant les deux premières semaines après l'apparition de l'ictère (Aggarwal et Naik, 1992 ; Clayson et coll., 1995). Toutefois, la présence de l'ARN viral peut être détectée jusqu'à 52 jours après le début de la maladie (Nanda et coll., 1995). Cette longue durée d'excrétion du virus dans les selles peut expliquer la transmission de la maladie qui intervient même en dehors des épidémies.

Histoire naturelle

L'hépatite E est cliniquement semblable à l'hépatite A. La période d'incubation de l'hépatite E varie de 15 à 60 jours (Chauhan et coll., 1993 ; Ticehurst et coll., 1992). Dans la plupart des cas, elle est d'environ 40 jours, soit une semaine de plus que dans le cas d'une hépatite A. La durée des symptômes cliniques est de 2 semaines. La normalisation de l'hyperbilirubinémie et des taux de transaminases est obtenue en 1 à 8 semaines (généralement 3-4 semaines). Environ la moitié des infections sont asymptomatiques (20 à 80 % suivant les études), en particulier chez les enfants.

La survenue d'une hépatite fulminante est plus fréquemment observée que dans les autres hépatites, avec une mortalité de 0,5 à 4 % des sujets hospitalisés, et en particulier en ce qui concerne la femme enceinte, chez qui la mortalité peut atteindre 15 à 25 % (Kane et coll., 1984 ; Khuroo et coll., 1981 ; Song et coll., 1991 ; Tsega et coll., 1992). De plus, la transmission du virus de la mère à l'enfant a été décrite (Khuroo et coll., 1995), qui conduit soit à une infection bénigne du fœtus, soit à sa mort in utero, avec nécrose hépatique massive.

Cette mortalité élevée chez la femme enceinte est une des caractéristiques des épidémies par le virus VHE. Toutefois, il existe des épidémies durant

lesquelles la mortalité par hépatite fulminante est faible (Aggarwal et Naik, 1992 ; Coursaget et coll., 1996). L'évolution de l'hépatite E est le plus souvent bénigne, les formes prolongées sont rares et on ne connaît pas d'évolution vers la chronicité ou vers la cirrhose (Khuroo et coll., 1980 ; Chuttani et coll., 1966 ; Chadha et coll., 1991 ; Valazquez et coll., 1990). Une co-infection par le virus de l'hépatite B pourrait représenter un facteur aggravant de l'hépatite E (Arora et coll., 1996 ; Coursaget et coll., 1996).

Le virus de l'hépatite E a également été impliqué dans le développement de certaines hépatites auto-immunes et de cirrhoses biliaires primitives (Sylvan et coll., 1995), mais ces résultats n'ont pas été confirmés (Le Cann et coll., 1997).

L'impact de l'hépatite E ne doit pourtant pas être sous-estimé : épidémique ou sporadique, elle est, dans les pays à bas niveau d'hygiène, la plus fréquente des hépatites aiguës et engendre une morbidité et une mortalité élevées. Dans les pays développés, c'est un diagnostic qu'il faut évoquer par principe devant une hépatite aiguë chez tout sujet ayant séjourné en zone d'endémie dans les deux mois précédents et devant un cas d'hépatite non-A, non-B, non-C.

BIBLIOGRAPHIE

Aggarwal R, Naik S. Fecal excretion of hepatitis E virus. *Lancet* 1992, **340** : 787

Arora NK, Nanda SK, Gulati S et coll. Acute viral hepatitis type E, A and B singly and in combination in acute liver failure in children in north India. *J Med Virol* 1996, **48** : 215-221

Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS et coll. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983, **20** : 23-31

Balayan MS. Natural hosts of hepatitis A virus. *Vaccine* 1992, **10** : S27

Chadha MS, Arankalle VA, Banerjee K. Follow-up of cases of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *J Assoc Physicians India* 1991, **39** : 651-652

Chauhan A, Jameel S, Dilawari JB et coll. Hepatitis E virus transmission to a volunteer. *Lancet* 1993, **341** : 149-150

Chuttani HK, Sidhu AS, Wig KL et coll. Follow-up study of cases from the Delhi epidemic of infectious hepatitis of 1955-56. *Br Med J* 1966, **2** : 676-679

Clayson ET, Myint HSA, Snitbhan R et coll. Viremia, fecal shedding, and IgM and IgG responses in patients with hepatitis E. *J Infect Dis* 1995, **172** : 927-933

Cohen JI, Feinstone SM, Purcell RH. Hepatitis A virus infection in a chimpanzee : duration of viremia, and detection of virus in saliva and throat swabs. *J Infect Dis* 1989, **160** : 887-890

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

Crance JM, Deloince R, Passegot J, Verwaede N, Laveran H, Desbaumes J et coll. Persistence d'une excréation fécale de virus infectieux au début de la phase ictérique de l'hépatite A. *Gastroenterol Clin Biol* 1985, **9** : 642-643

Dienstag JL. Hepatitis A virus : identification, characterization and epidemiologic investigations. In : Progress in liver diseases. Popper H, Schnaffer F Eds. Orlando, Florida : Grune and Stratton, 1979, 343-370

Flehmg B. Hepatitis A. *Baillière's Clin Gastroenterol* 1990, **4** : 707-720

Forbes A, Williams R. Changing epidemiology and clinical aspects of hepatitis A. *Br Med Bull* 1990, **46** : 303-318

Glikson M, Galum E, Oren R, Tur-Kaspa R, Shouval D. Relapsing hepatitis A. Review of 14 cases and literature survey. *Medicine* 1992, **71** : 14-23

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

Hadler SC. Global impact of hepatitis A virus infection changing patterns. In : Viral hepatitis and liver disease. Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS Eds. Baltimore : Williams and Wilkins 1991, 76-81

Heller J, Purcell RH, Klimpel KR, Emerson SV. Assessment of the function of the third open reading frame protein of hepatitis E virus. *IX Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease* 1996, résumé N° A111

Kane M, Bradley DW, Shrestha SM et coll. Epidemic non-A, non-B hepatitis in Nepal : recovery of a possible etiologic agent and transmission studies in marmosets. *J Am Med Assoc* 1984, **252** : 3140-3145

Khuroo MS, Saleem M, Teli MR, Sofi MA. Failure to detect chronic liver disease after epidemic non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1980, **2** : 97-98

Khuroo MS, Teli MR, Skidmore S et coll. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Amer J Med* 1981, **70** : 252-255

Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet* 1995, **345** : 1025-1026

Koonin EV, Gorbalenya AE, Purdy MA et coll. Computer-assisted assignment of functional domains in the non-structural polyprotein of hepatitis E virus : delineation of an additional group of positive-strand RNA plant and animal virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, **89** : 8259-8263

Krugman S, Ward R, Giles JP, Bodansky O, Jacobs AM. Infectious hepatitis. Detection of virus during the incubation period and in clinically inapparent infection. *N Eng J Med* 1959, **261** : 729-734

- Le Cann P, Tong MJ, Werneke J, Coursaget P. Detection of antibodies to hepatitis E in patients with autoimmune chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1997, **32** (sous presse)
- Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, Redfield RR, Kelley P. Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infection in adults. *Am J Epidemiol* 1986, **122** : 226-233
- Margolis HS, Nainan O. Identification of virus components in circulating immune complexes isolated during hepatitis A infection. *Hepatology* 1990, **11** : 31-37
- Miller MJ. Viral taxonomy. *Clin Infect Dis* 1993, **16** : 612-613
- Minor PD. Picornaviridae. In : Classification and nomenclature of viruses. Fifth report of International Committee on Taxonomy of Viruses. Francki RI, Fauquet CM, Knudson DA, Brown E Eds. *Arch Virol* 1991, **2** : 320-326
- Mishu B, Hadler SC, Boaz VA, Hutcheson RH, Horan JM, Schnaffer W. Foodborne hepatitis A : evidence that microwaving reduces risk ? *J Infect Dis* 1990, **162** : 655-658
- Nanda SK, Ansari IH, Acharya SK et coll. Protracted viremia during acute sporadic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 1995, **108** : 225-230
- Oren R, Shouval D, Tur-Kaspa R. Detection of hepatitis A virus RNA in serum from patients with acute hepatitis. *J Med Virol* 1989, **28** : 261-263
- Ping LH, Lemon SM. Antigenic structure of human hepatitis A virus defined by analysis of escape mutants selected against murine monoclonal antibodies. *J Virol* 1992, **66** : 2208-2216
- Purcell RH, Feinstone SM, Ticehurst JR, Daemer RJ, Baroudy BM. Hepatitis A virus. In : Vyas GN, Dienstag JL, Hoofnagle JF eds. Orlando, Florida : Grune and Stratton, 1984 : 9-22
- Reyes GR, Purdy MA, Kim JP et coll. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 1990, **247** : 1335-1339
- Rosenblum LS, Villarino ME, Nainan OV, Melish ME, Hadler SC, Pinsky PP 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
- Sjögren MH, Tanno H, Fay O, Sileoni S, Cohen BD, Burke DS et coll. Hepatitis A virus in stool during clinical relapse. *Ann Intern Med* 1987, **106** : 221-226
- Skinhoj P, Mikkelsen P, Hollinger FB. Hepatitis A in Groenland : importance of specific antibody testing in epidemiological surveillance. *Am J Epidemiol* 1977, **105** : 140-147
- Song DY, Zhuang H, Kang XC et coll. Hepatitis E in Hetian City : a report of 562 cases. In : Viral hepatitis and liver disease. F B Hollinger, S M Lemon, H Margolis Eds. Baltimore : Williams & Wilkins 1991, 528-529

- Sylvan SPE, Hellstrom UB, Hampl II, Kapprel HP, Troonen H. Hepatitis E in patients with chronic autoimmune liver disease. *JAMA* 1995, **273** : 377-378
- Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Ticehurst JR, Purcell RH. Fecal excretion of Greek strains of hepatitis A virus in patients with hepatitis A and in experimentally infected chimpanzees. *J Infect Dis* 1986, **154** : 231-2337
- Taylor GM, Goldin RD, Karayannis P, Thomas HC. In situ hybridization studies in hepatitis A infection. *Hepatology* 1992, **16** : 642-648
- Ticehurst J, Popkin TJ, Bryan JP et coll. Association of hepatitis E virus with an outbreak of hepatitis in Pakistan : serologic responses and pattern of virus excretion. *J Med Virol* 1992, **36** : 84-92
- Tsarev SA, Emerson SU, Reyes GR et coll. Characterisation of a prototype strain of hepatitis E. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, **89** : 559-563
- Tsega E, Hansson BG, Krawczynski K, Nordenfelt E. Acute sporadic viral hepatitis in Ethiopia : causes, risk factors, and effects on pregnancy. *Clin Infect Dis* 1992, **14** : 961-965
- Valazquez O, Stetler HC, Avila C et coll. Epidemic transmission of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis in Mexico, 1986-1987. *JAMA* 1990, **263** : 3281-3285
- Yao G. Clinical spectrum and natural history of viral hepatitis A in a 1988 Shangai epidemic. In : *Viral hepatitis and liver disease*. Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS Eds. Baltimore : Williams and Wilkins, 1991, 76-81
- Yin S, Purcell RH, Emerson SU. A new chinese isolate of hepatitis E virus : comparison with strains recovered from different geographical regions. *Virus Genes* 1994, **9** : 23-32
- Yotsuyanagi H, Iiono S, Koike K, Yasuda K, Hino K, Kurokawa K. Duration of viremia in human hepatitis A viral infection as determined by polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1992, **40** : 35-38