

Virus de l'hépatite A (VHA)

Items de l'ECN concernés

- **N° 83.** Anomalies biologiques hépatiques chez un sujet asymptomatique
- **N° 163.** Hépatites virales
 - Diagnostiquer une hépatite virale.
 - Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.
 - Interpréter des anomalies biologiques hépatiques chez un sujet asymptomatique.

1. Classification

Le virus de l'hépatite A (VHA) fait partie de la famille des *Picornaviridae* (littéralement petit virus à ARN). Au sein de cette famille, il est l'unique représentant du genre *Hepatovirus*. Comme son nom l'indique, il fait partie des petits virus nus avec une taille de 27 à 32 nm. Plusieurs caractéristiques spécifiques le différencient des autres Picornavirus avec des conséquences sur son cycle de réplication et sa stabilité. Ainsi, il est particulièrement résistant sur le plan physique et génétique, il n'est pas capable de moduler la production des protéines des cellules hôtes, il possède un usage dégradé des codons et on retrouve des formes enveloppées du virus. Bien qu'un seul sérotype soit connu, il existe 7 génotypes décrits dont les 3 premiers infectent l'homme (I majoritairement, II et III). Les autres génotypes ont été retrouvés chez les primates et de nombreux petits mammifères, dont les chauves souris et les rongeurs. Il est composé d'une capsidie icosaédrique constituée d'un assemblage de 4 protéines (VP1, 2, 3 et 4). Celle-ci protège un ARN de polarité positive d'environ 7500 nucléotides qui est lié de façon covalente à une petite protéine Vpg de 2,5 kDa (Fig. 1). L'ARN contient un seul cadre de lecture qui sera traduit en une polyprotéine unique dont le tiers N-terminal donnera les protéines structurales de capsidie (VP) alors que la partie suivante englobera les protéines impliquées dans la production des protéines actives et la réplication virale (2B, 2C, 3A, 3B/Vpg, 3C^{pro}, 3D^{pol}). Le clivage (processing) de la polyprotéine fait intervenir des protéases cellulaires et la protéine virale 3C^{pro}. La protéine 3D^{pol} est une ARN polymérase ARN-dépendante, requise pour la synthèse des nouveaux brins d'ARN positifs et négatifs au cours de la réplication. La protéine Vpg, liée de façon covalente en 5' sur l'ARN joue un rôle dans l'amorçage de la réplication et de la synthèse d'ARN. A l'extrémité 5' de l'ARN, on retrouve une séquence IRES (Internal Ribosome Entry Site) permettant la traduction directe de l'ARN viral lorsque le virus entre dans la cellule.

La réplication du VHA dans les cellules débute par une interaction entre les protéines de capsidie et un récepteur spécifique appartenant à la superfamille des immunoglobulines (TIM1/HAVcr). Une voie de pénétration dans les hépatocytes pourrait également être médiée par les anticorps anti-VHA et le récepteur Fc des immunoglobulines. Après décapsidation, l'ARN est libéré, traduit en une polyprotéine qui sera clivés par des protéases cellulaires (VP1/2A et VP4/VP2) ou la protéase virale 3C, afin de libérer les protéines fonctionnelles pour la réplication et l'assemblage. Le cycle viral se déroule dans le cytoplasme cellulaire en lien avec des structures dérivées du réticulum endoplasmique. Les particules néosynthétisées seront relarguées dans les canalicules biliaires au pôle apical des hépatocytes. De nombreuses cellules de mammifères, d'origine hépatique ou non, sont permissives pour la réplication du VHA mais en général le rendement de réplication est faible. Le VHA interfère comme d'autres virus à ARN avec la stimulation de l'immunité innée et la production d'interféron α . Récemment, il a été mis en évidence la production de formes virales enveloppées du VHA. Ces virus enveloppés permettent une transmission efficace du virus de cellule à cellule qui serait en outre protégé des anticorps neutralisants générés par l'hôte infecté.

2. Modes de transmission et épidémiologie

Une des caractéristiques notables du VHA réside en sa grande résistance dans des conditions physiques extrêmes (Fig. 2). Sa transmission et son épidémiologie découlent logiquement de ces propriétés particulières. Ainsi, le VHA résiste aux températures ambiantes et à la congélation (-20 à +30°C) et aux variations d'acidité (pH 1-11) pendant plusieurs heures à plusieurs mois. Seule une stérilisation correctement conduite ou l'utilisation de produits virucides correctement utilisés permettront une diminution significative voire une perte du pouvoir infectieux du virus. Certains procédés industriels de décontamination bactérienne n'ont qu'une activité partielle sur le VHA, expliquant que celui-ci est responsable de la majorité des infections virales alimentaires. L'excrétion à titre élevé du virus dans les selles d'un individu infecté explique la majorité des transmissions intrafamiliales lorsque l'hygiène des mains n'est pas parfaite et le risque de contamination des eaux usées lorsque les procédés d'assainissement ne sont pas optimaux. Le mode de transmission repose donc principalement sur un schéma fécal-oral, soit direct par contact avec un individu infecté, soit indirect par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés par des selles. Des épidémies sont régulièrement décrites à l'échelon d'un pays et résultent le plus souvent d'une anomalie sur le traitement des eaux usées, ou l'utilisation de celles-ci pour l'arrosage des cultures. Notons, qu'en raison d'une courte période de virémie, le virus peut être transmis au décours d'une transfusion ou lors de réutilisation de seringues contaminées (situations exceptionnelles). Les situations à risque seront ainsi :

- L'hygiène précaire
- Un traitement des eaux usées inefficace
- La proximité avec une personne ayant développé une infection par le VHA
- Les rapports homosexuels, en particulier ano-buccaux
- Les voyages en zone d'endémie sans immunisation préalable
- L'utilisation de drogues par voie intra-veineuse

Sur le plan mondial, on distingue 3 niveaux de prévalence largement dépendants des niveaux d'hygiène et socio-économiques des pays concernés (Fig. 3). Dans les pays à faible niveau d'hygiène et sanitaire, la majorité des enfants de moins de 10 ans a déjà été contaminée et sera donc immunisée à vie contre cette infection; les épidémies à l'âge adulte seront ainsi rares. Dans les pays en phase de transition et dont le niveau sanitaire est en partie développé, les infections de l'enfant seront plus rares, les adultes seront moins immunisés et les conséquences paradoxales seront : des risques d'épidémies avec un nombre important d'infections et des manifestations cliniques plus sévères. Dans les pays les plus développés, la circulation du virus est rare, l'accès à la vaccination est possible et les risques d'épidémies à large échelle sont improbables. De petites épidémies de type communautaire sont néanmoins régulièrement observées. En général, les cas sont rapidement identifiés et l'entourage est vacciné ce qui limite la propagation de l'infection.

En France, pays de faible endémie, l'hépatite A est une maladie à déclaration obligatoire, la vaccination est recommandée dans les groupes à risque et la séroprévalence ne cesse de diminuer depuis les années 60, en raison surtout des progrès effectués sur le traitement de l'eau et sur l'hygiène en général. De petites épidémies ponctuelles sont périodiquement décrites et résultent soit du retour d'un pays d'endémie du cas index, soit d'une contamination alimentaire rapidement circonscrite une fois la source commune identifiée.

3. Physiopathologie

Dans la majorité des cas, le virus entre dans l'organisme par voie orale et du fait de sa résistance en milieu acide, atteint les villosités intestinales après passage dans l'estomac. Il semble qu'une première phase de réplication virale pourrait avoir lieu au niveau des cellules intestinales puis le virus atteint par voie sanguine le foie, organe cible du virus. Alors qu'aucune manifestation clinique n'est alors visible, la réplication virale s'amplifie dans les hépatocytes et le virus sera excrété dans la bile pour finir dans les selles à des concentrations atteignant 10^9 par gramme de selles. Durant cette fin de première phase asymptomatique d'environ 4 semaines, le virus est également retrouvé dans le sang. Le virus n'est pas cytopathique sur les cellules hépatiques et module la réponse immune de l'hôte, ce qui explique la relative longue phase d'incubation. Après la résolution de l'infection, l'ARN viral pourra être retrouvé dans le sang et les selles pendant 2 à 3 mois sans que cela ne signifie nécessairement l'excrétion de virus infectieux.

4. Clinique

Après une période d'incubation d'environ 4 semaines, une phase prodromique aspécifique de type "syndrome pseudo-grippal" peut apparaître durant quelques jours (1-4j.) avec de la fièvre, des céphalées et des douleurs gastriques. Suit alors la phase d'état caractérisée par l'hépatite biologique non nécessairement associée à une quelconque symptomatologie clinique. Alors que l'infection est très souvent (80-95%) asymptomatique chez l'enfant, les symptômes sont beaucoup plus fréquents (75-90%) chez l'adulte et le risque de décès s'accroît avec l'âge. Ainsi, le taux de mortalité chez les adultes hospitalisés pour hépatite A peut dépasser les 1% chez l'adulte de plus de 50 ans. On soulignera l'effet délétère de la prise concomitante de paracétamol qui accroît considérablement le risque d'hépatite fulminante, ce d'autant que les doses ingérées sont élevées. Les hépatites fulminantes sont rares (<1%) et on observe parfois des formes cholestatiques ou des formes avec rechute dans 3 à 20% des cas. Ces dernières se caractérisent par un second pic cytolytique moins sévère que le précédent dans les 4 à 12 semaines suivant l'épisode initial. Les manifestations cliniques découlent de la cytololyse, de la cholestase et de l'insuffisance hépatocellulaire qui en résultent. Le critère de gravité sera dicté par le taux de bilirubine, l'INR ou le dosage du facteur V; une chute de ce dernier en deçà de 50% impose une surveillance étroite du patient et le plus souvent son hospitalisation. Notons qu'il n'existe pas de portage chronique du virus de l'hépatite A mais que des excrétions prolongées (au-delà de 1 mois) du virus peuvent être observées chez des patients immunodéprimés.

5. Diagnostic virologique

Le diagnostic virologique repose très largement sur la sérologie. En effet, durant la phase aiguë, au cours de laquelle la cytololyse est liée à la réponse immune antivirale, la présence d'IgM anti-VHA est très spécifique d'une hépatite A aiguë (Fig. 4). Plusieurs règles primordiales sont importantes à respecter dans l'indication et l'interprétation de cet examen. La recherche d'IgM anti-VHA ne doit être réalisée que dans un contexte clinique évocateur d'hépatite; en dehors de ces circonstances, il y a un risque important d'avoir une fausse réactivité positive. N'oublions pas que de nombreux virus induisent une cytololyse

hépatique le plus souvent modérée en phase aiguë et qu'une stimulation polyclonale par certains virus du groupe herpes peut induire une fausse réactivité des tests de détection des Ig. Quant au risque de faux négatif, il est faible mais peut se rencontrer en tout début de cytolyse (fin de phase prodromique), en particulier lorsque le sujet est encore fébrile. Dans ce cas, la répétition de la recherche des IgM les jours suivants (1-3j.) est légitime. Signalons que lors d'une vaccination anti-VHA, les IgM peuvent être détectées dans les semaines suivant l'injection; à ne pas confondre avec une hépatite aiguë !

La recherche des IgG ou des anticorps totaux anti-VHA aura pour principale indication, le contrôle du statut immunitaire. Une sérologie positive, soit un titre >20 UI/mL, indique soit un contact antérieur avec le virus, soit une immunité conférée par une vaccination. Cette immunité est considérée comme persistante et protégera contre toute infection par le VHA toute la vie de l'individu.

Il est évidemment possible de détecter l'ARN du VHA par des techniques de RT-PCR, soit dans le sang lors de la phase de virémie, dans les selles voire dans le foie au moment de la cytolyse. Ces recherches génomiques n'ont pas d'intérêt en diagnostic médical courant mais sont intéressantes pour documenter le profil génotypique d'une souche lors d'une épidémie ou détecter la contamination éventuelle d'un produit à visée alimentaire ou l'environnement. L'appréciation du niveau de virémie chez un patient en phase aiguë n'apporte aucune information utile pour la prise en charge clinique.

Dans le cadre de l'investigation d'une épidémie, en particulier chez les jeunes enfants, il est possible de détecter les anticorps sécrétés dans la salive afin de déterminer l'ampleur de l'épidémie. Cette approche reste moins invasive qu'une prise de sang et bien que moins sensible qu'un diagnostic sérique suffit à appréhender le nombre de cas touchés.

6. Traitement antiviral

Il n'existe pas de traitement spécifique contre le virus de l'hépatite A. En pratique, la prise en charge consiste à passer le cap de la cytolyse. Dans les cas les plus sévères, la transplantation hépatique sera l'ultime recours.

7. Prophylaxie-Vaccinations

Du fait de l'excrétion importante de virus dans les selles et de la résistance de celui-ci dans le milieu extérieur, toute personne infectée doit être immédiatement informée du risque important de transmission du virus à son entourage. La première mesure sera de rappeler les règles strictes d'hygiène à la personne infectée afin de prévenir les transmissions secondaires. La seconde mesure sera d'évaluer la nécessité de vaccination de l'entourage. De fait, il est recommandé de vacciner toute personne en contact avec une personne ayant une hépatite A aiguë dans les meilleurs délais (idéalement dans les 14j. suivant le contact à risque) sans vérifier impérativement le statut sérologique des personnes à risque. Cette mesure a été prouvée comme très efficace pour casser les chaînes de transmission lors d'épidémies localisées. L'attention sera particulièrement portée sur les adultes, ce d'autant qu'ils sont âgés afin de limiter le risque d'hépatite sévère chez ces personnes. Ne pas oublier de signaler le cas dans le cadre de la déclaration obligatoire.

Le vaccin est constitué de virus inactivés issus de la souche HM175, GBM ou CR 326F, selon le fabricant et cultivé sur cellules MRC5. Le schéma vaccinal repose sur deux injections généralement espacées de 6 à 12 mois. L'efficacité vaccinale est excellente (95%). A ce jour, l'immunité semble persistante à vie et il n'y a aucune recommandation de rappel ultérieur. Afin de vérifier l'immunisation d'un individu, un dosage des anticorps anti-VHA peut-être proposé. Un titre positif signera la protection vis-à-vis de l'infection.

8. Points clefs à retenir

- Le virus de l'hépatite A est un petit virus nu à ARN que l'on retrouve parfois sous forme enveloppée dans l'organisme
- Ses caractéristiques principales sont une excellente résistance dans le milieu extérieur
- La contamination se fait principalement sur le mode fécal-oral et exceptionnellement parentéral. Les situations à risque sont toutes celles où les conditions sanitaires ne sont pas optimales.
- L'incubation est de 28 jours et une hépatite dont la sévérité s'accroît avec l'âge peut survenir.
- Le diagnostic de la forme aiguë repose sur la détection des IgM anti-VHA, tandis que les anticorps anti-VHA (IgG) traduisent une immunité contre le virus
- Il n'existe pas de traitement spécifique contre le virus
- La vaccination, très efficace, permet une protection à vie et doit être recommandée dans toutes les situations à risque

Figure 1 : Représentation schématique du génome viral et des différentes protéines produites lors de la réplication. Les ciseaux rouges indiquent l'action de la protéase virale.

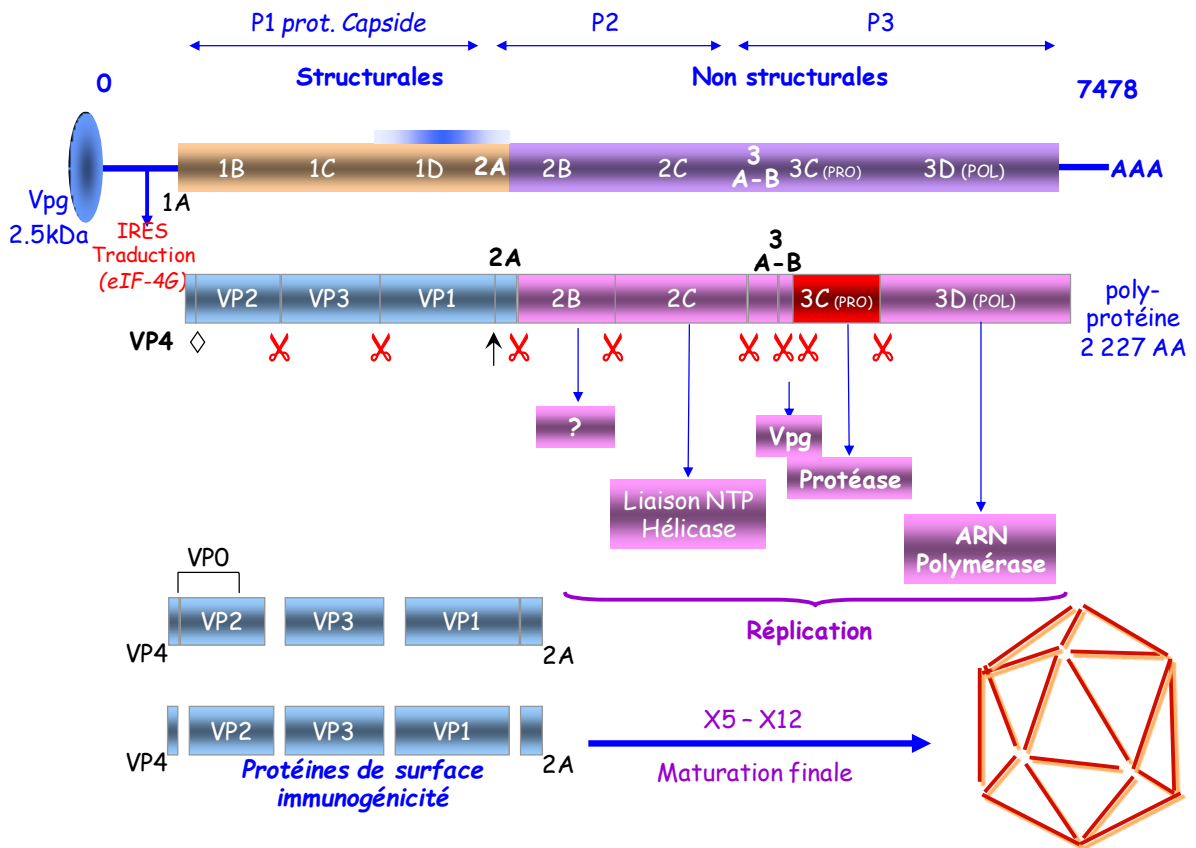
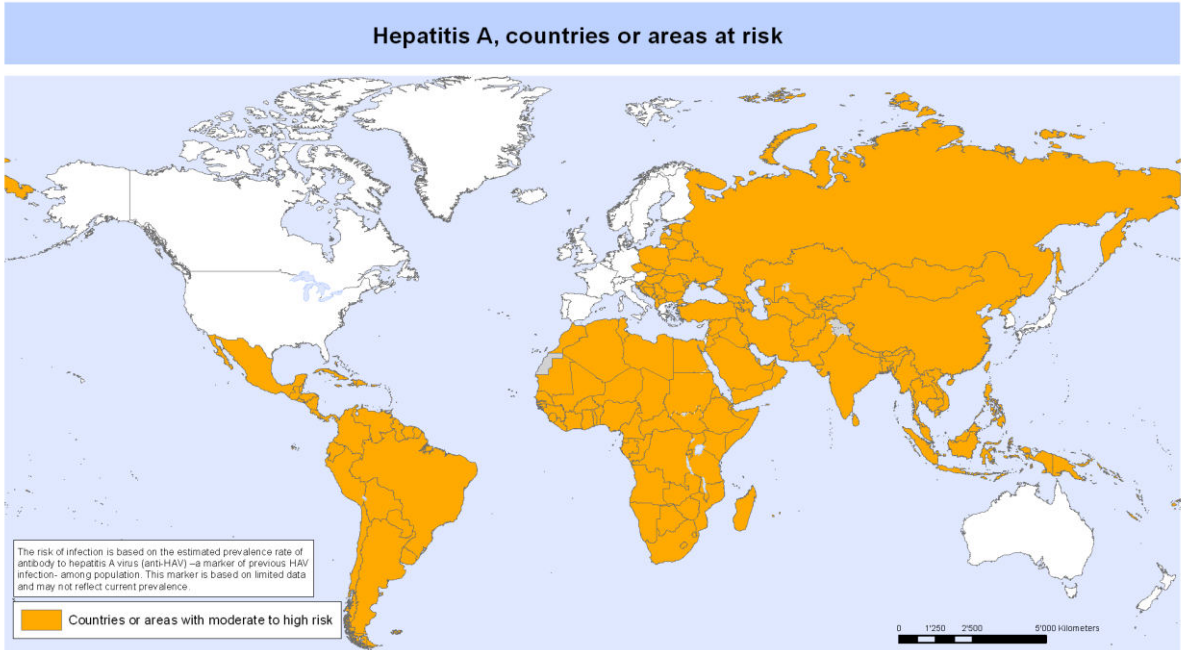


Figure 2 : Stabilité du virus de l'hépatite A (source : http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2009/guide_hepatite_a/)

TABLEAU STABILITÉ DU VHA FACE À DIFFÉRENTS AGENTS PHYSIQUES ET CHIMIQUES		
Agents	Inactivation du VHA	Conséquences pratiques
I. Physiques		
4 °C, 300 jours	Aucune	Persistance dans l'eau minérale
20 °C, 4 heures	Aucune	Persistance sur les mains
25 °C, 90 jours	Aucune	Persistance dans les eaux usées
60 °C, 10 heures	Aucune	Persistance après pasteurisation
80 °C, 19 minutes	Aucune	Persistance après cuisson de fruits de mer
121 °C, 20 minutes	Totale	Stérilisation par autoclave
II. Chimiques		
Chlore ≤ 0,3 mg/l	Partielle	Persistance dans les eaux de conduite aux concentrations bactériostatiques du chlore
Chlore libre, 2-2,5 mg/l, 5 °C, 30 minutes	Totale	Désinfection par la solution de dakin
Ozone, 0,25-0,38 mg/l, 20 °C, 48 secondes	Totale	Procédé de stérilisation de l'eau potable (1 à 5 mg/l)
Ammonium quaternaire/HCl (23 %, 0,4 %), 20 °C, 1 minute	Totale	Désinfection des surfaces
Glutaraldehyde 0,5 %, 20 °C, 10 minutes	Totale	Désinfection
β-proprionolactone, 0,03 %, 4 °C, 72 heures	Totale	Inactivation des préparations vaccinales

Figure 3 : Principales régions à risque pour la transmission du VHA



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. Vaccine 2010 Sep;28(41):6653-7
Map Production: Public Health Information and Geographic Information Systems (GIS) World Health Organization

 **World Health Organization**
© WHO 2012. All rights reserved.

Figure 4 : Evolution dans le temps des symptômes et des différents marqueurs biologiques

