

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2010

Thèse N° 008/10

LES HÉPATITES VIRALES AIGUES CHEZ L'ENFANT EN MILIEU HOSPITALIER (A propos de 13 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11/02/2010

PAR

M. HIDA MOHAMED

Né le 29 Septembre 1983 à Nador

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Hépatite - VHA - Hépatite fulminante - Vaccination - Enfant

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
M. BOUHARROU ABDELHAK.....	} JUGE
Professeur de Pédiatrie	
M. ATMANI SAMIR.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. CHAOUKI SANA.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	

SOMMAIRE

INTRODUCTION	5
PARTIE THEORIQUE	8
HISTORIQUE	9
ETUDE VEROLOGIQUE	13
A/VIRUS A	14
1/STRUCTURE DU VIRUS	14
2/GENOME VIRAL.....	15
3/PATHOGENIE DU VIRUS.....	16
B/ VIRUS B	18
1/STRUCTURE GENERALE	18
2/REPLICATION –TRANSCRIPTION VIRALE	23
3/ CULTURE DU VIRUS	24
C/VIRUS C	25
1/STRUCTURE VIRALE	25
2/GENOME VIRALE.....	26
D/VIRUS D	27
1/STRUCTURE DU VIRUS	27
2/GENOME VIRAL.....	28
E/VIRUS E	29
F/VIRUS G	30
1/ STRUCTURE VIRALE ET GENOME VIRAL	30
2/ORGANISATION GENOMIQUE DU VHG	31
G/ VIRUS F	32
H/ AUTRES VIRUS	32
EPIDEMOLOGIE	33
A/ VIRUS A	34
1/PREVALENCE ET INCIDENCE DANS LE MONDE	34
2/MODES DE TRANSMISSION	36
B/VIRUS B	38
1/SITUATION DANS LE MONDE ET AU MAROC	38
2/ MODES DE TRANSMISSION	40
C/VIRUS C	43
1/ PREVALENCE ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE	43
2/MODES DE TRANSMISSION DU VHC	45
D/VIRUS D	50
1/INCIDENCE ET PREVALENCE	50
2/MODES DE TRANSMISSION ET GROUPES A RISQUE	51
E/VIRUS E.....	53
1/INCIDENCE ET PREVALENCE.....	53
2/MODES DE TRANSMISSION	54

F/VIRUS G	54
EXPRESSION CLINIQUE	56
A/FORME CLINIQUE CLASSIQUE	58
1/INCUBATION	58
2/ PHASE PREITERIQUE.....	58
3/ PHASE ICTERIQUE.....	59
B/ LA FORME FULMINANTE	59
C/ FORMES CLINIQUES SELON LE TYPE DE VIRUS.....	61
1/ HEPATITES VIRALE A.....	61
2/ HEPATITES VIRALE AIGUE B.....	70
3/ HEPATITES VIRALE AIGUE C.....	74
4/ HEPATITES VIRALE D.....	77
5/ HEPATITES VIRALE E	78
6/ HEPATITES VIRALE G.....	79
DIAGNOSTIC DES HEPATITES VIRALES AIGUES.....	80
A/ LES MOYENS NON SPECIFIQUES	81
B/ LES MOYENS SPECIFIQUES	82
C/ASPECT HISTOLOGIQUE HEPATIQUE AU COURS D'UNE HEPATITE AIGUE.....	92
EVOLUTION-HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE	93
A/HEPATITE VIRALE A.....	94
B/HEPATITE VIRALE B.....	95
C/HEPATITE VIRALE C.....	97
D/HEPATITE VIRALE D.....	100
E/HEPATITE VIRALE E.....	101
F/HEPATITE VIRALE G	102
TRAITEMENT DES HEPATITES VIRALES.....	104
A/ TRAITEMENT DES HEPATITES VIRALES AIGUES.....	105
B/PRISE EN CHARGE D'UNE HEPATITE FULMINANTE	105
1/LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE	105
2/LA TRANSPLANTATION EN URGENCE.....	106
C/TRAITEMENT DES HEPATITES VIRALES CHRONIQUES.....	107
1/HEPATITE VIRALE B.....	107
2/HEPATITE VIRALE C	109
3/HEPATITE VIRALE D	112
PREVENTION ET VACCINATION	113
A/ L'HEPATITE VIRALE A	114
1/ LES MESURES D'HYGIENE ELEMENTAIRES	114
2/ L'IMMUNOPROPHYLAXIE PAR LES IMMUNO-GLOBULINES.....	114
B/L'HEPATITE VIRALE B.....	117
1/VACCINS D'ORIGINE PLASMATIQUE	118

2/LES VACCINS ISSUS DU GENIE GENETIQUE	118
C/PREVENTION DE L'HEPATITE VIRALE D	122
D/ PREVENTION ET TRAITEMENT D'UNE HEPATITE VIRALE E.....	122
PARTIE PRATIQUE.....	123
MATERIELS ET METHODES D'ETUDE.....	124
RESULTATS.....	149
A/RESULTATS EPIDEMIOLOGIQUES	150
1/INCIDENCE HOSPITALIERE.....	150
2/LA REPARTITION SELON LES MOIS.....	150
3/LA REPARTITION SELON LE SEXE	151
4/LA REPARTITION SELON L'AGE.....	151
5/LA REPARTITION SELON LE NIVEAU SOCIO-ECONOMIQUE ET LA REGION...	152
B/ASPECTS CLINIQUES	153
1/ANTECEDENTS	153
2/MOTIF DE CONSULTATION	153
3/SIGNES CLINIQUES.....	154
C/DONNEES BIOLOGIQUES.....	155
1/RESULTATS BIOCHIMIQUES	155
2/RESULTATS SEROLOGIQUES	156
D/ECHOGRAPHIE ABDOMINALE.....	156
E/TRAITEMENT.....	156
F/EVOLUTION.....	157
DISCUSSION	158
A/ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES	159
1/FREQUENCE	159
2/REPARTITION SELON LES MOIS.....	159
3/REPARTITION SELON LE SEXE	159
4/REPARTITION SELON AGE	160
5/REPARTITION SELON LE NIVEAU SOCIO ECONOMIQUE ET LA REGION	161
B/ASPECTS CLINIQUES	162
C/MARQUEURS BIOLOGIQUES	163
D/ MARQUEURS SEROLOGIQUES ET EVOLUTIFS.....	164
E/EVOLUTION.....	167
CONCLUSION	172
RESUME	174
BIBIOGRAPHIE.....	177

INTRODUCTION

Les hépatites virales aiguës de l'enfant sont fréquentes et potentiellement graves. C'est un sujet d'actualité à plus d'un titre :

- Ø Un problème de santé publique dans les pays en voie de développement
- Ø L'avènement de la vaccination anti VHB, recommandée par L'OMS dans tous les pays dès 1991. Elle n'a été intégrée au Maroc dans le programme national de vaccination qu'en 1999. De même que la possibilité discutée actuellement dans les pays développés de la vaccination contre l'hépatite virale A.
- Ø La transplantation hépatique chez l'enfant préconisée dans le cadre des hépatites fulminantes et des cirrhoses post-hépatiques, mais non encore réalisée à l'échelle nationale, et reste donc un défi à relever.

L'hépatite : nécrose des hépatocytes et inflammation portale et/ou lobulaire, peut être engendrée par des virus classés en trois catégories (1):

1. Les virus dont le foie est une cible possible : ce sont les virus du groupe herpès (CMV, VEB, VVZ, VHS), et d'autres virus comme les adénovirus, les virus coxackie, les echovirus, les virus de la rougeole et de la rubéole.
2. Les virus responsables d'hépatites aiguës graves mais dont la distribution géographique est limitée (virus de la fièvre jaune, virus Ebola...)
3. Enfin les virus dont la cible principale est le foie et dont la distribution est mondiale. Ce sont les 6 virus A, B, C, D, E, et G récemment décrit. Ils appartiennent à des familles de virus différentes, et peuvent entraîner une hépatite virale aiguë et/ou chronique chez l'enfant. Un nouveau virus, appelé TTV, vient être identifié mais son importance physiopathogénique reste à préciser (2).

Trois points doivent être soulignés à propos des hépatites virales aiguës de l'enfant (3):

⇒ Le premier est d'ordre étiologique :

L'hépatite aiguë de l'enfant est le plus souvent secondaire au virus de l'hépatite A.

⇒ Le deuxième est d'ordre épidémiologique :

Les formes inapparentes étant certainement beaucoup plus fréquentes que les formes ictériques, avec un risque identique de contagion.

⇒ Le troisième est d'ordre pronostique :

L'hépatite aiguë de l'enfant est dans la majorité des cas une affection bénigne mais qui est potentiellement grave, vu la possibilité de survenue d'hépatite fulminante. Pour l' HVB et l' HVC, il existe un risque potentiel de passage à la chronicité avec possibilité de cirrhose et d' hépatocarcinome.

Le présent travail rapporte les données recueillies entre janvier 2006 et octobre 2009 concernant les patients présentant des hépatites virales hospitalisées au service de pédiatrie de CHU Hassan II de Fès, dans le but de préciser le profil épidémiologique, clinique, biologique, sérologique, et évolutifs des hépatites virales chez l'enfant, ainsi que d'établir les corrélations séropronostiques de ces hépatites et de faire une revue bibliographique concernant ce sujet.

PARTIE THEORIQUE

HISTORIQUE

La maladie appelée aujourd'hui hépatite virale est connue depuis les temps les plus écoulés. Ainsi, le jaunissement de la peau accompagnant les maladies du foie existait au V^{ème} siècle avant Jésus-Christ dans le Talmud Babylonien(4).

Ce n'est qu'à partir du XVII^{ème} siècle que les épidémies de jaunisse sont mieux connues. La première épidémie qui a été décrite, est celle survenue en Espagne en 1626. Puis d'autres épidémies de jaunisse ont été rapportées par les auteurs (Berlin 1699, et 1746, Paris en 1714, l'île de Monarque en 1746, les îles britanniques en 1936).

En 1865, Virchow proposait le vocabulaire de jaunisse catarrhale, et ce n'est qu'en 1922 qu'Epinger introduisait le terme d'hépatite lors d'une autopsie d'un sujet mort de jaunisse (4).

En 1920, Chabrol, Toisier et Clement ont évoqué pour la première fois, l'hypothèse du caractère viral de l'ictère épidémique.

En 1942, Voegt, en Allemagne, fut le premier à inoculer la maladie à des volontaires humains par des produits filtrés (extraits de suc duodéal), provenant des malades. Ces volontaires ont contracté alors une hépatite dite hépatite d'inoculation (4).

Les termes d'hépatite virale A et B sont proposés par Mac Callum, Leibowitz et coll. en 1949. Ils ont établi pour la première fois aux USA, un rapport entre un cas d'hépatite virale sérique et la profession du malade.

D'autres études ont décrit, par la suite des cas d'hépatite virale chez le personnel hospitalier et des laboratoires.

En 1952, le comité d'experts de l'OMS, réuni à Liège, a admis deux affections différentes sur le plan épidémiologique, et les a nommées hépatites virales.

Ainsi, il aurait fallu plus d'un siècle pour que l'hépatite épidémique redoutée des campagnes militaires, se décline en virologie plurielle, dont nous ne sommes qu'en phase de début : (A, B, C, D, E et G...).

Ces progrès sont liés aux avancées scientifiques, s'accéléralant depuis 1965, eu égard en particulier à la microscopie électronique, à l'immunoenzymologie, à l'ultracentrifugation, à la chromatographie et à la biologie moléculaire (5).

Pour l'HVB, après l'explosion scientifique liée à la découverte par Blumberg en 1965 de l'antigène Australia, un pas décisif a été fait dans la connaissance des hépatites virales. Dés lors, on dispose d'un marqueur spécifique et fiable. La découverte de cet antigène de surface du virus B, précédera de quelques années la description morphologique en microscopie électronique du virus B en 1970, auquel s'attachent les noms de DANE et PRICE (5).

Pour l' HVA, en 1977, c'est à partir de fécés que FEINSTONE visualisa en microscopie électronique la particule virale du VHA que l'on découvrira avec l'intérêt d'une mise au point, car depuis les travaux de DEINHARDT en 1967, et les travaux épidémiologiques de KRUGMAN, l'hépatite virale A était cliniquement et épidémiologiquement identifiée. Les virus A et B identifiés, les études épidémiologiques montrèrent rapidement qu'une partie seulement de la problématique était réglée. Il était manifeste que de nombreuses hépatites post-transfusionnelles, d'apparence virale, ne se rattachaient ni au virus A, ni au virus B (4,5).

En 1977, en Italie, MARIO RIZETTO a découvert un nouvel antigène : l'antigène delta-virus D, présent à la fois dans le tissu hépatique et le sérum des malades atteints d'hépatite B (5).

En 1989, ce fut le triomphe des techniques de biologie moléculaire, qui permirent la reconstruction artificiellement d'un nouveau virus : virus C, grâce à la collaboration entre une équipe de chercheurs des laboratoires Chiron en Californie, dirigée par HOUGHTON, et DANIEL BRADLEY pour CDC (Center disease control) (5).

Selon les mêmes principes, REYES et BRADLEY ont ainsi caractérisé le virus E, qui est entré dans l'alphabet des hépatites virales en 1990, année où le génome du virus a été cloné et séquencé.

Par ailleurs, l'identification récente en 1996, du virus de l'hépatite G, par LINNEN et coll. en parallèle avec l'identification des virus GB (GBV-A, GBV-B, GBV-C), par SIMONS et coll, a ouvert le champ à des études sur l'implication pathologique de ces nouveaux agents (5).

Ainsi, à la fin du XX^{ème} siècle, l'histoire des hépatites en aura probablement marqué la seconde moitié, autant par les découvertes scientifiques, que par l'apport de nouvelles technologies qu'elles ont générées.

Il est évident que d'autres virus responsables d'hépatites seront identifiées dans les temps à venir, ne serait ce que pour identifier les 20 % des hépatites supposées virales post-transfusionnelles non A, non B, non C, non E. Déjà se profilent les virus TT (transmis par transfusion), et SEN, responsables de virémies prolongées, mais dont le pouvoir pathogène possible chez l'homme n'est pas encore élucidé (5).

ETUDE VIROLOGIQUE

Bien que chacun des six virus de l'hépatite appartienne à un groupe virologique distinct tous ont en commun un tropisme pour le foie, dont le déterminisme reste incertain. Les VHA et VHE sont transmis par la voie oro-fécale, les VHB et VHC le sont par voie sanguine, sexuelle ou verticale materno-fœtale. Le virus D est un virus déficient, transmis par voie parentérale, ne se développant ainsi que chez des patients déjà infectés par le virus B (6). D'autres virus se profilent, G, TT, SEN, responsables de virémies prolongée mais dont le pouvoir pathogène possible n'est pas encore élucidé (7).

Les techniques de biologie moléculaire ont permis d'établir la séquence génomique des hépatites, et de comprendre leurs modes d'expression et de réplication. Cela a abouti à la mise au point de méthodes diagnostiques, fondées sur la biologie moléculaire, qui complète les méthodes sérologiques classiques et pallie à leurs insuffisances.

A/ VIRUS A

1/ STRUCTURE DU VIRUS (fig.1)

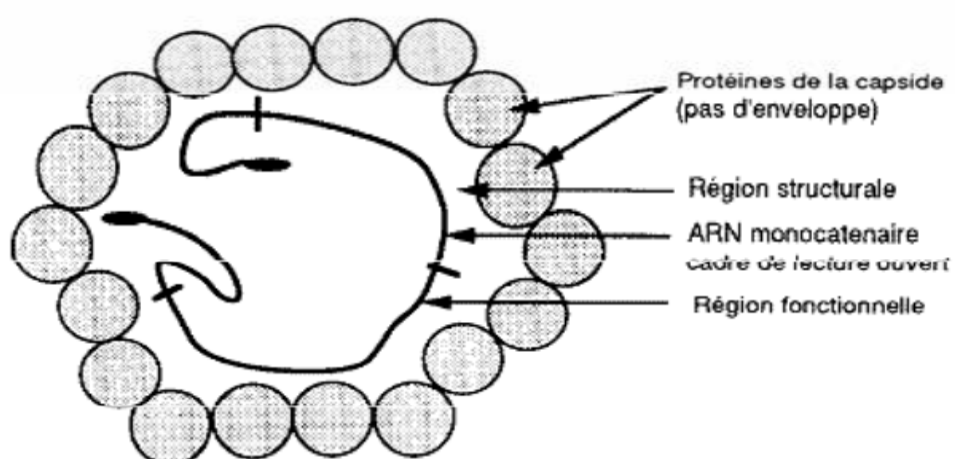
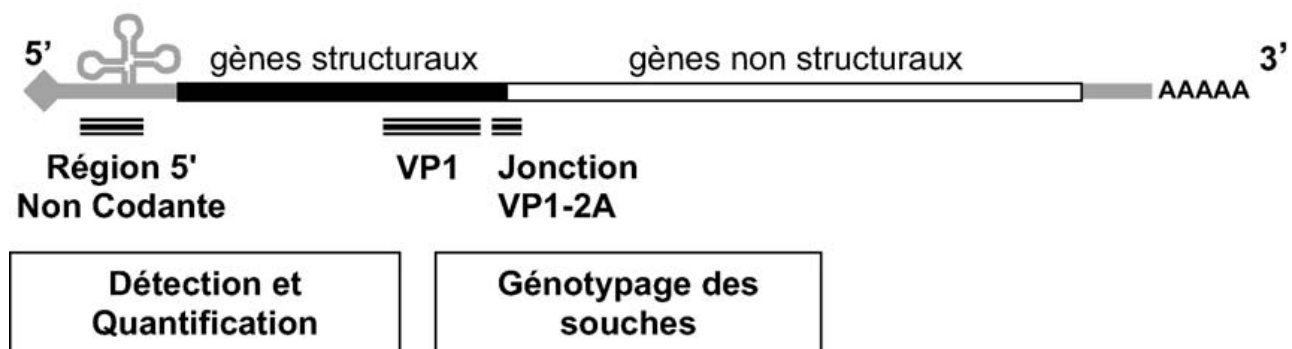


Figure 1 : STRUCTURE DU VHA (8)

Le VHA appartient à la famille des picornaviridae. Il est classé dans le genre hépatovirus dont il est actuellement l'unique représentant. Il s'agit d'un virus à ARN, non enveloppé. La particule virale est sphérique, à symétrie cubique icosaédrique, dont le site d'assemblage de la capsid est le cytoplasme cellulaire. Il comporte 32 capsomères et a un diamètre de 24 à 32 nm (6). Comme tout virus nu, le VHA est résistant à diverses actions chimiques (éther) et physiques (60min à 56 °C à PH3). Il résiste à la chloration habituelle de l'eau de boisson. Ceci explique sa survie dans le milieu extérieur (eau et aliments pollués par les matières fécales). Par contre, il est sensible à 121 °C pendant 20 minutes, aux ultraviolets (1,1 Watt pendant 1min), à la surchloration (10 à 5 particules par million (ppm) pendant 30 minutes), et au formol dilué au 1/4000° pendant 3 jours à 37 °C (6).

2/ GENOME VIRAL :(7)

ARN génomique VHA de 7,4 Kb



Le génome viral du VHA est constitué par un simple brin d'ARN linéaire de polarité positive de 7,5kb comporte une région 5' non codante (5NC) d'environ 740 nucléotides, suivi d'une région non codante de 40 à 80 nucléotides. La région 5NC, très structurée, constitue le site interne d'entrée du ribosome(IRES), essentiel à la traduction de la polyprotéine virale, la polyprotéine est clivée en protéines structurales et non structurales par les protéases cellulaires et virales (7).

3/ PATHOGENIE DU VIRUS :

L'infection par le virus A résulte habituellement de l'ingestion du virus par voie orale. En raison de sa résistance au pH acide, le virus n'est pas détruit lors de son passage dans l'estomac. On ne sait pas s'il existe une réplication initiale du VHA dans les cellules intestinales ou si le virus est véhiculé dans le foie sans réplication préalable, la pénétration se fait à travers la barrière gastro-intestinale. Quoiqu'il en soit, la réplication du VHA se fait essentiellement au niveau du cytoplasme des hépatocytes (9).

Expérimentalement, le VHA ne semble pas directement cytopathogène. Les lésions cellulaires observées au cours des hépatites virales A sont principalement liées à la réponse immunitaire dirigée contre les cellules infectées par le VHA. Il s'agit d'une réponse cellulaire faisant intervenir des lymphocytes T cytotoxiques dirigés spécifiquement contre des antigènes du VHA (9,10).

En plus de cette réponse immunitaire cellulaire, il existe une réponse humorale conduisant à la production d'anticorps spécifiques de déterminants antigéniques du VHA. Ces anticorps peuvent être de type Ig M ou Ig A ou Ig G.

A partir des hépatocytes où il se réplique, le VHA peut passer dans le sang, ou dans la bile. Le VHA, qui ne comporte pas d'enveloppe lipidique n'est pas altéré par la bile. Il est donc éliminé dans les selles où il reste infectant. L'homme malade ou convalescent, est le seul réservoir du virus (10).

Dans l'hépatite aiguë, une virémie est retrouvée chez le patient deux semaines avant l'apparition de l'ictère et quelques jours après sa disparition (8 à 10 jours). L'élimination fécale du virus persiste quelques semaines à plusieurs mois (6 à 18 mois) après la contamination. (fig2).

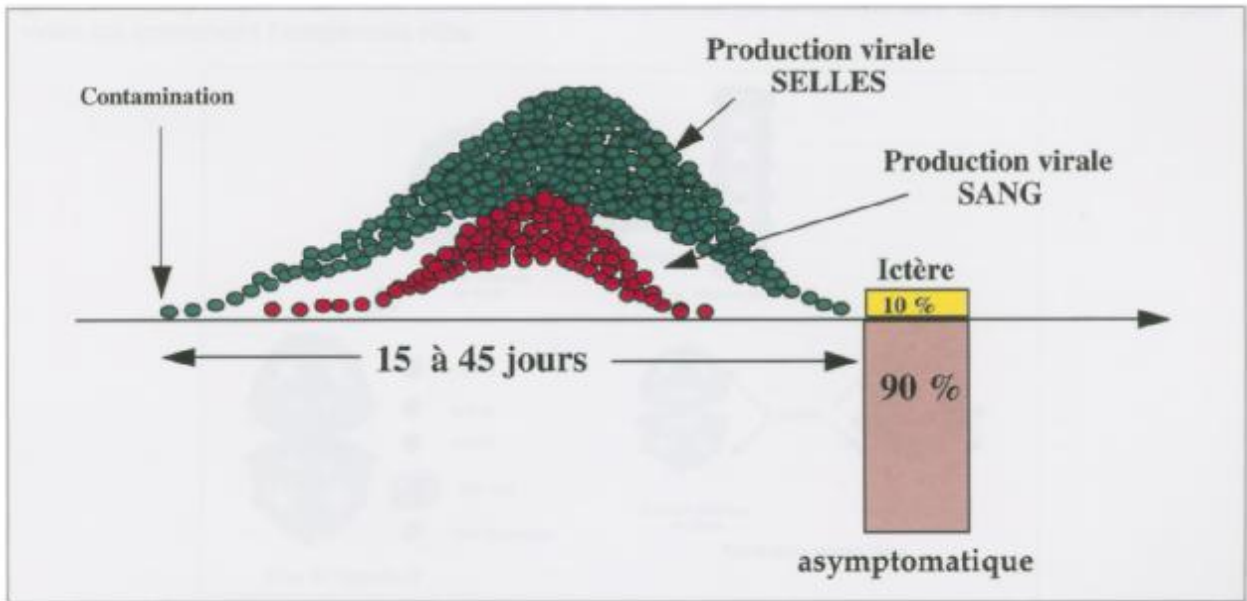


Figure 2 : Production virale dans le sang et dans les selles (11)

Il existe un seul sérotype du virus A. Ses marqueurs spécifiques sont l'antigène viral et l'anticorps correspondant de classe Ig G (témoin d'une infection ancienne), ou de classe Ig M (témoin d'infection récente et active) (9).

B/ VIRUS B

1/ STRUCTURE GENERALE

a. La particule virale

L'HBV (Human hepatitis B Virus) est classé dans la famille des hépadnavirus (pour Hepatotropic DNA viruses), Le virus est constitué par une nucléocapside enveloppée dont la structure résulte de l'association (5, 12, 13, 14): (fig.3).

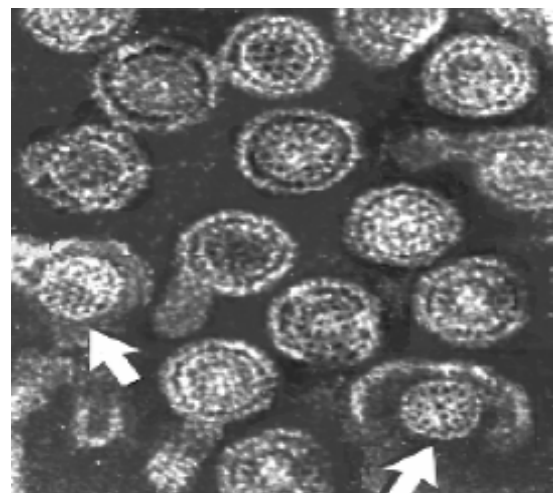
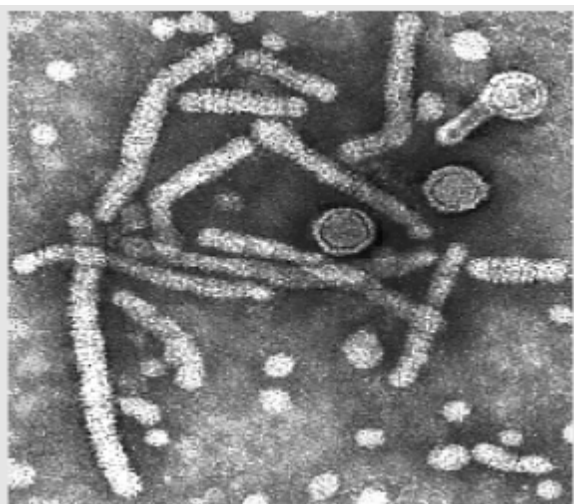
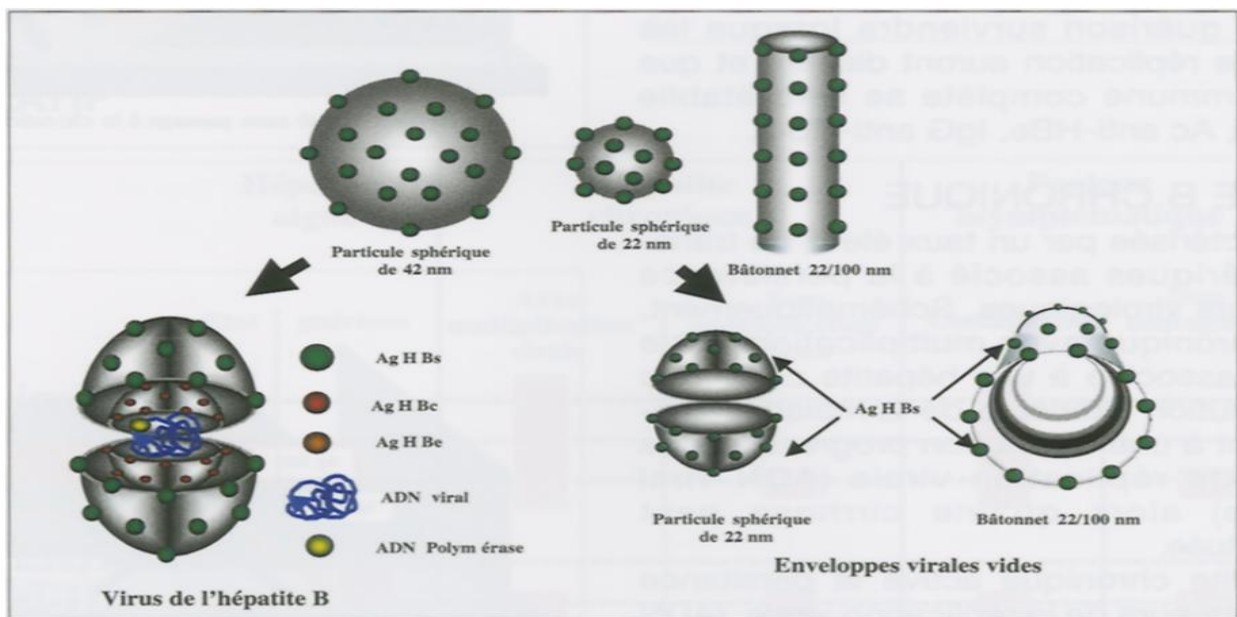


Figure 3 : Différentes structures du VHB (15)

1. D'une molécule d'ADN circulaire, d'une taille de 3200 nucléotides, partiellement double brin résultant de l'hybridation de 2 molécules d'ADN simple brin de tailles inégales.
2. D'une enzyme : l'ADN polymérase (dotée d'une activité transcriptase reverse qui permet la synthèse d'ADN à partir d'une matrice ARN).
3. De la protéine ou antigène HBc (AgHBc) (qui contient et protège l'ADN et la polymérase).
4. D'une enveloppe, provenant de la membrane plasmique de la cellule hôte, dans laquelle se trouve insérée la protéine majeure appelée antigène HBs (AgHBs).

Trois types de particules virales peuvent être identifiés dans le sérum des sujets infectés

1. Des particules virales complètes infectieuses ou particules de DANE qui ont un diamètre de 42nm, et dont la présence indique une répllication virale active dans le foie.
2. Des particules sphériques de 15 à 22 nm, de diamètre, ne comportant que l'enveloppe virale et donc non infectieuses.
3. Enfin, des particules tubulaires ou filamenteuses de 20 sur 100 nm, non infectieuses, faites également d'enveloppe virale.

Les trois types de structures décrites ci-dessus sont sécrétés dans la circulation sanguine à partir des hépatocytes (5,14).

Ainsi, tous les produits du sang mais aussi la salive ou les sécrétions sexuelles, l'urine, le lait maternel...etc., peuvent contenir, à des concentrations variables, le virus et assurent par conséquent sa dissémination.

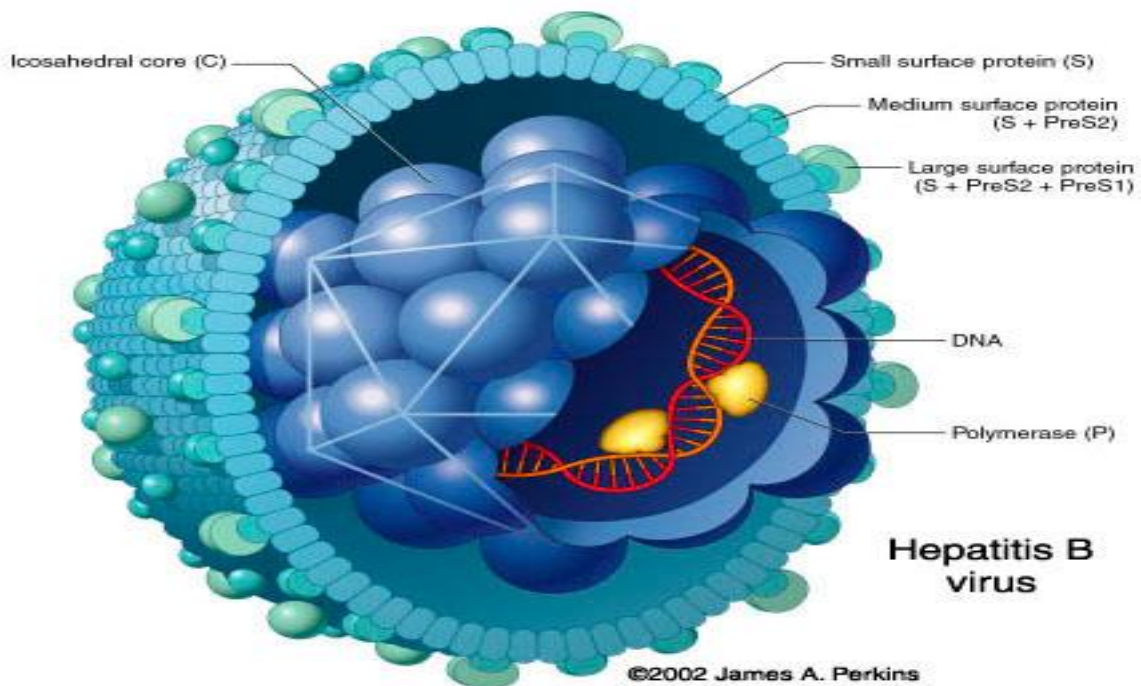


Figure 4 : Structure de la particule de DANE (14)

La particule de DANE (fig.4) est formée de l'extérieur vers l'intérieur, par les structures suivantes (5):

▼ L'enveloppe :

Bicouche lipidique dans laquelle sont ancrés trois types de protéines qui portent toutes les trois le déterminant antigénique à l'origine de 4 phénotypes viraux différents :

- ⇒ La protéine majeure codée par le gène S (pour surface), et portant le déterminant antigénique HBs
- ⇒ La protéine moyenne, codée par le gène pré S2 et S et portant les déterminants antigéniques Ag HBs et préS2, très immunogènes
- ⇒ La grande protéine, codée par les gènes pré S1, pré S2 et S, et portant les déterminants antigéniques pré S 1 et pré S2 et HBs

▼ nucléocapside

Est formée par l'assemblage de nombreux exemplaires d'une protéine de 183 acides aminés, codée par le gène C (pour core), et portant le déterminant antigénique Ag HBc. A l'intérieur de la nucléocapside, on trouve :

- ⇒ Le génome du VHB : ADN circulaire d'environ 3200 nucléotides, double brin sur une partie variable de sa longueur (20 à 80%).
- ⇒ ADN polymérase qui a une activité transcriptase inverse
- ⇒ Une enzyme protéine kinase capable de phosphoryler les protéines de capsid.
- ⇒ D'autres petites protéines attachées à l'ADN du virus.

▼ L'antigène HBe

Résulte du clivage protéolytique d'une protéine plus grande, codée par les gènes pré C et C.

b/ Le génome viral (fig.5)

A partir de 1979 l'isolement et la connaissance des séquences du génome de l'HBV ont permis d'étudier très précisément la stratégie de réplication et d'expression de ce virus.

Les différents gènes viraux sont répartis (selon les 4 cadres de lecture) sur la molécule d'ADN en quatre régions, situées sur le brin long et dont certaines se chevauchent. Ils peuvent être traduits en protéines.

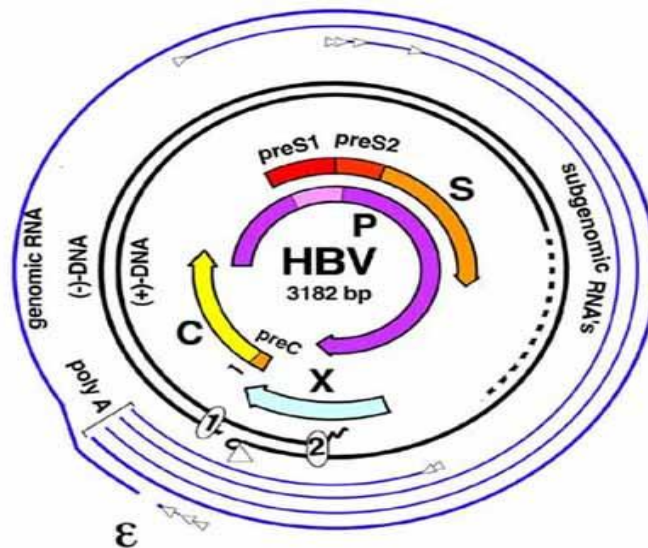


Figure 5 : Structure du génome viral (5)

On distingue (5, 14, 15):

- Le gène S et les régions Pré S1 et Pré S2 :

Le gène S code pour l'antigène majeur Ag HBs. Les régions Pré S1 et Pré S2, en phase avec le gène S, engendrent la synthèse de protéines plus longues (par leur extrémité N-terminale). Elles sont retrouvées principalement dans l'enveloppe des particules de DANE et interviennent dans le mécanisme de fixation du virus sur les récepteurs spécifiques des hépatocytes.

- Le gène C et la région Pré C :

Le gène C code pour la protéine de la nucléocapside, l'Ag HBc. La région Pré C en phase avec le gène C, permet la synthèse d'une protéine plus longue par son extrémité N-terminale. Cette dernière est un précurseur de l'Ag HBe produit après le clivage aux 2 extrémités de la molécule (N- terminale et C-terminale). L'Ag HBe est un produit soluble sécrété dans la circulation périphérique (5,14, 15).

- Le gène P :

La région P code pour l'enzyme ADN polymérase, permettant la réplication virale. Cette région présente des homologues de séquences notables avec les régions codant pour la transcriptase inverse des rétrovirus (14).

- Le gène X

Il code pour un facteur de régulation, activateur de la transcription virale par son interaction avec une séquence « enhancer », située dans la région 3' du gène de la polymérase entre les gènes. Ce facteur a également des propriétés transactivatrices relativement aux systèmes de régulation de la cellule humaine infectée. Il est possible qu'il ait un pouvoir oncogène(14).

2/REPLICATION-TRANSCRIPTION VIRALE (5, 12,13,14):

Ce cycle viral comporte plusieurs étapes :

Ø Captation de la particule virale par l'hépatocyte par l'intermédiaire de récepteurs. L'ADN viral est libéré de ses enveloppes et gagne le noyau.

Ø Achèvement de la synthèse du brin court qui aboutit à un ADN bicaténaire grâce à des ADN polymérases virales et /ou hépatocytaires.

Ø Transcription :

L'ARN polymérase de l'hépatocyte permet la transcription de cet ADN double brin en ARN messagers qui seront traduits en protéines virales et vont servir de matrice pour la synthèse de l'ADN viral (ARN pré-génomique).

Ø Réplication :

Elle implique une étape de transcription inverse, mais contrairement aux rétrovirus, elle se réalise sans intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte. Le plus grand des ARN messagers (ARN pré-génomique de 3,5 Kilo bases), est encapsidé dans le noyau de l'hépatocyte et transféré dans le cytoplasme où il est transcrit en ADN complémentaire, grâce à l'activité transcriptase inverse de l'ADN polymérase. L'ARN pré-génomique est alors progressivement dégradé grâce à l'activité RNase de l'ADN polymérase, tandis que le brin court de l'ADN est synthétisé en complément du brin long sur une longueur variable. Au moment de sa sortie de la cellule, la capside est

enveloppée. Cette étape marque l'arrêt de la synthèse du brin court. La nouvelle particule virale est alors excrétée hors de l'hépatocyte.

Un certain nombre d'erreurs peuvent être commises au cours de l'étape de transcription inverse intervenant dans la réplication du VHB. Elles expliquent la variabilité génétique observée du VHB. Celle-ci est responsable de l'existence de plusieurs sous-types à travers le monde, caractérisés par des réactions sérologiques différentes (15).

3/ CULTURE DU VIRUS

Les difficultés de culture du VHB ont justifié de nombreuses recherches. En 1984, la culture d'ovaire d'hamster chinois transfecté, permettait de produire de l'antigène HBs, qui a pu être utilisé pour un vaccin.

Des virions infectieux ont pu être obtenus sur la lignée d'hépatocarcinome humain HepG2 transfecté par un plasmide contenant de l'ADN du VHB (6,9).

La culture du VHB sur une lignée d'hépatocytes fœtaux (HB611) produit in vitro l'Ag HBs, puis l'Ag HBe. Elle semble reproduire la réplication du virus telle qu'elle intervient dans l'infection provoquant l'hépatite virale B chez l'homme.

Le VHB est résistant à l'alcool, l'éther, la congélation qui ne détruit pas le virus. Celui-ci résiste spontanément plusieurs jours dans le milieu extérieur (6,9).

La décontamination des objets ou matériel contaminés est réalisée (6) :

- ⇒ par chauffage à 17 °C pendant 1 heure en chaleur sèche.
- ⇒ par chauffage à 120 °C pendant 15 min en chaleur humide à l'autoclave.
- ⇒ par chauffage à 98° C pendant 20 min en chaleur humide à l'autoclave.
- ⇒ par traitement chimique :
 - Eau de Javel à 10% pendant 2 heures.
 - Oxyde d'éthylène à 5% pendant 30 min.
 - Glutaraldéhyde à 2% pendant 2 heures.

- Glutaraldéhyde à 2% à 20° à PH 8,6 pendant 10 min.

C/ VIRUS C :

1/ STRUCTURE VIRALE :

Pendant très longtemps, on a ignoré la morphologie du VHC, en raison de sa rareté dans les liquides biologiques et toutes les connaissances concernant ce virus dépendait de l'analyse de son génome. On a pu récemment mieux caractériser sa morphologie grâce à des clichés de microscopie électronique (16) (fig.6).

Le VHC s'apparente aux pestivirus animaux, et il est proche de la famille des flaviviridae humains.

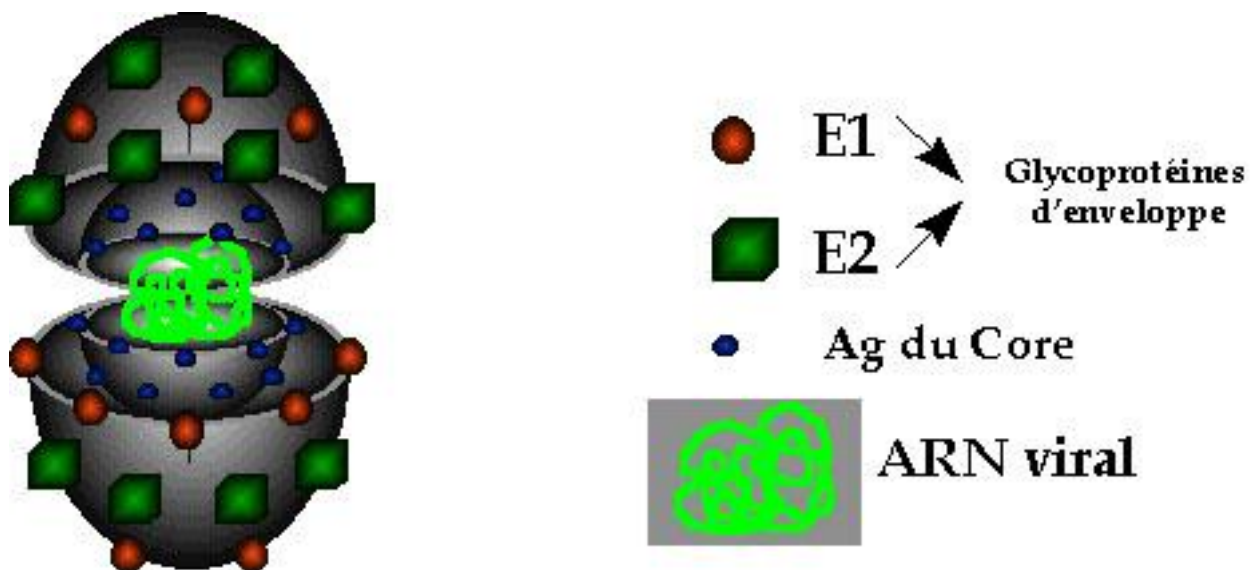


Figure 6: Structure du VHC (16)

Le virus dont la taille est de 50 à 60 nm de diamètre, est constitué d'une enveloppe lipidique dont laquelle sont insérées deux glycoprotéines E1 et E2, et d'un ARN monocaténaire d'aspect étoilé de 10000 nucléotides avec un cadre de lecture unique contenu dans une capsidie de symétrie cubique (17).

Le VHC n'a jamais pu être cultivé in vitro. Comme tout virus enveloppé, il est fragile dans le milieu extérieur et sensible aux solvants (chloroforme).

2/ GENOME VIRAL (6, 16,17) : (fig. 7)

Le génome du virus de l'hépatite C a été caractérisé grâce aux technologies de biologie moléculaire. La connaissance du génome et son expression ont permis de produire des protéines virales qui sont utilisées dans le diagnostic virologique.

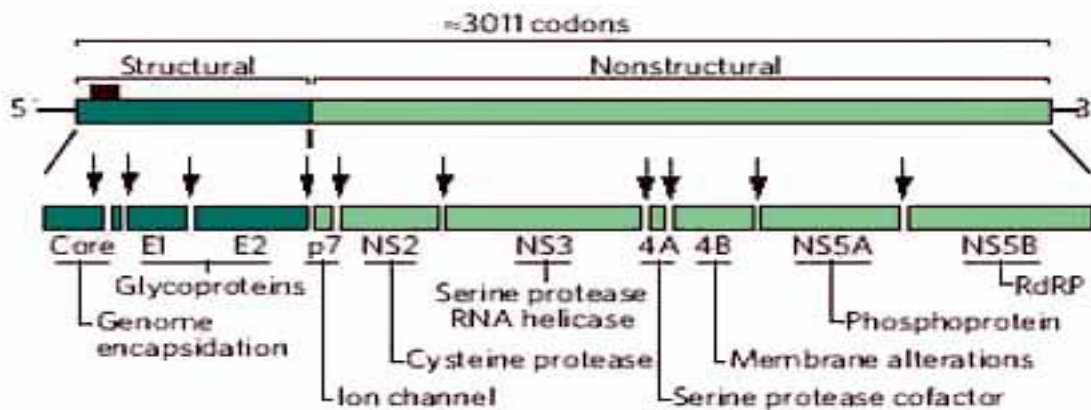


Figure 7 : Génome viral du VHC(16)

Le génome viral est constitué d'ARN monocaténaire et contenu dans une capside ou core. Il comprend une région structurale codant pour la protéine de la capside et les protéines d'enveloppe (C E1 E2 NS1), et une région non structurale codant pour des protéines impliquées dans le cycle de réplication virale (NS2 3 4 5).

Le VHC ne paraît pas être pourvu d'enzyme capable de produire de l'ADN, telle la transcriptase inverse, et ne peut donc s'intégrer au génome cellulaire. La région du génome située à la jonction entre le gène E2, codant pour une protéine d'enveloppe, et le premier gène non structural NS1, est une région dont la variabilité est particulièrement élevée dite hypervariable. Ceci aboutit à une grande variabilité de la structure polypeptidique d'enveloppe des virus, ce qui explique sans doute la relative facilité avec laquelle le virus échappe à la réponse immune, le pourcentage élevé de cas où l'infection à virus C évolue vers la chronicité, et les difficultés de la mise au point d'un vaccin efficace.

Il existe au moins 6 génotypes du VHC, ceci est expliqué par la grande variabilité des régions du génome (6).

A l'intérieur de chaque génotype, des sous-types (1a, 1b, 2a, 2b) regroupent les virus les plus proches de leur structure. La présence simultanée de virus de génotypes différents chez un même patient peut être mise en évidence dans le sang ou dans le foie. Chaque génotype s'assortit de particularités épidémiologiques, géographiques, cliniques et thérapeutiques. Notamment, le sous-type 1b est plus souvent associé à une infection évolutive et répond moins bien à l'interféron (16, 17).

D/ VIRUS D

1/STRUCTURE DU VIRUS : (fig.8)

Plutôt qu'hépatite D-delta, on serait tenté d'écrire hépatite B-D, car le virus de l'hépatite D est un virus défectif ne pouvant se répliquer seul, et il est totalement dépendant de la présence du virus de l'hépatite B, pour assurer sa multiplication (6). Le VHD est un viroïde, c.à.d un pseudovirus de 31 à 37nm. C'est l'un des plus petits virus à ARN infectant l'homme. Il comporte une double enveloppe (14):

- ü L'enveloppe externe empruntée au VHB. Elle est immunologiquement identique. On y retrouve les 6 protéines constitutives de l'Ag HBs, avec les polypeptides de petite taille (P24, GP27).
- ü L'enveloppe interne, formée par l'Ag delta, dépend du génome du virus. On a identifié deux protéines P27d et P29d associées à l'Ag D.

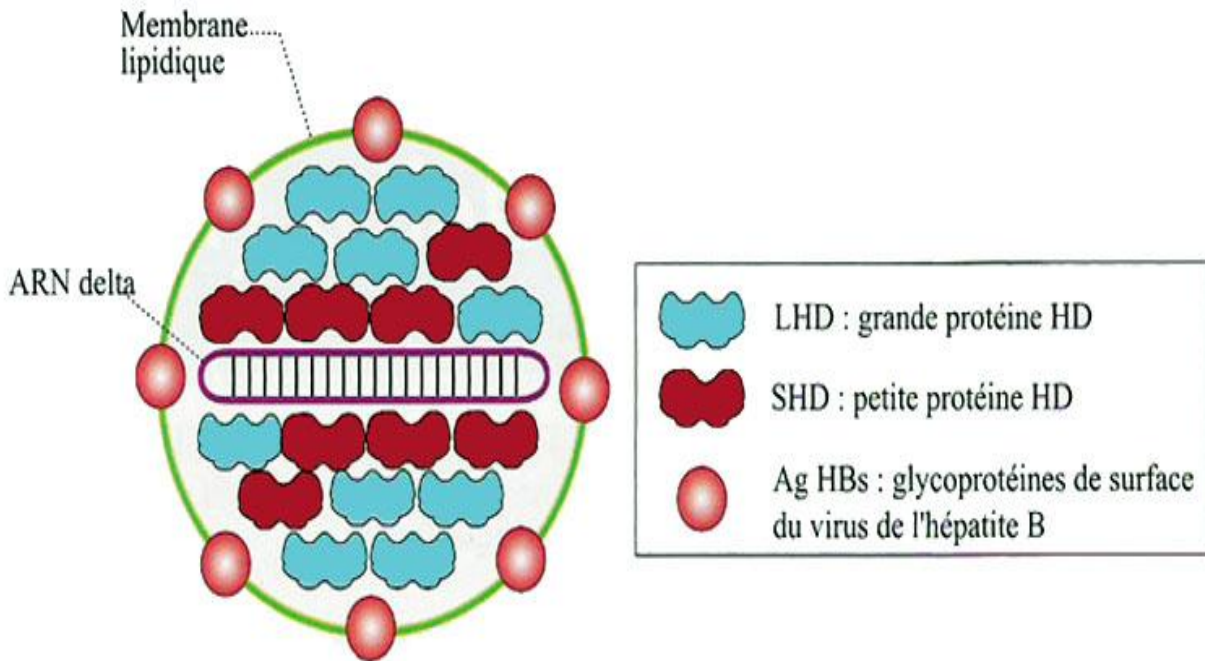


Figure 8 : Structure du VHD (18)

2/LE GENOME VIRAL:

Il contient l'ARN circulaire bicaténaire, très court de 680 Nucléotides (9), et fortement replié. L'Ag delta est une protéine de poids moléculaire de 68000 à 72000. Il résiste à la chaleur (15 minutes à 100 °C), et est sensible aux enzymes protéolytiques (6).

Le mécanisme d'action fait intervenir une réponse immunitaire cellulaire cytotoxique, et peut être associée également à des phénomènes cytopathogènes (6,14).

L'homme peut être infecté par un VHD déjà associé à un VHB, c.à.d sous forme d'une coinfection. Celle-ci apparaît comme une hépatite B banale, mais avec une augmentation du risque d'hépatite fulminante de 10 à 20 fois.

Par ailleurs, l'homme peut subir d'abord une infection par le VHB, puis ultérieurement par le VHD, sous forme d'une surinfection. Dans ce cas, la présence de l'Ag HBs favorise la réplication massive et prolongée du virus D, qui peut parfois

aboutir à une interférence avec la biosynthèse du virus B. De toute façon, l'infection par le VHD est un facteur d'aggravation.

E/ VIRUS E: (6,14,19,20)

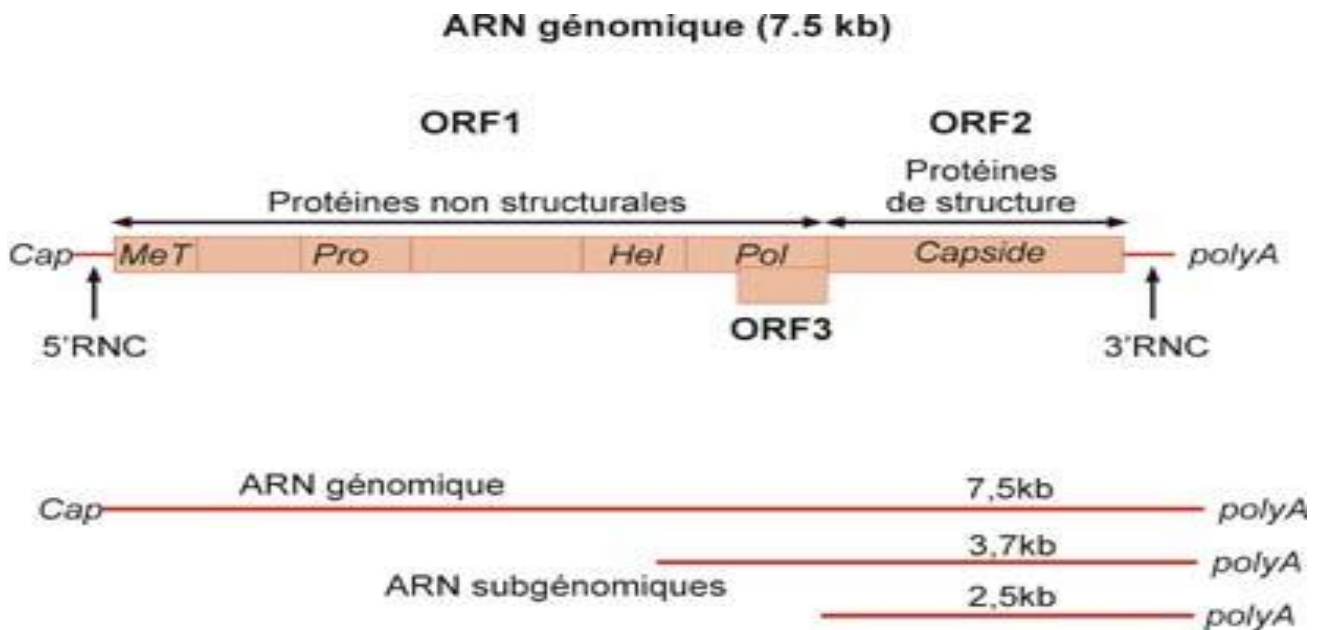


Figure 9 : Schéma du génome viral du VHE (6)

Le VHE est un virus sphérique, proche des calicivirus; la particule virale mise en évidence dans les selles a un diamètre de 27 à 34 nm, non enveloppée, comportant un génome à ARN monocaténaire, étoilé à 6 branches, composé de 7600 nucléotides, possédant une capsidie de symétrie icosaédrique. Il comporte 3 cadres ouverts de lecture: ORF1 qui code pour des protéines non structurales importantes dans la réplication, ORF2 qui code pour protéines structurales, et ORF 3 qui code pour une ou des protéines dont la fonction n'est pas encore connue.

Il n'y a qu'un génotype connu du virus, mais plusieurs souches (principalement celles de Burma, et de Mexico) ont été identifiées. Elles ont entre elles une homologie d'environ 80%. Le virus n'agit pas par un mécanisme

cytopathogène et les lésions hépatiques sont probablement liées à la réponse immunitaire de l'hôte.

Depuis 1989, un test d'immunofluorescence indirect permet de faire le diagnostic de l' HVE.

Le séquençage de génome permet de disposer d'autres tests plus spécifiques (ELISA/ WESTERN BLOT), qui mettent en évidence les Ig M anti VHE (persistance inférieure à 3 mois), et la PCR devrait en permettre l'identification directe.

F/ VIRUS G

1/STRUCTURE VIRALE ET GENOME VIRAL (21,22)



La découverte de l'hépatite G ne date que de 1995. Le VHG a été trouvée, aux Etats Unis chez 2% des donneurs de sang. Cette fréquence serait encore plus élevée en Afrique de l'Ouest. Les affections peuvent être du type hépatite aiguë ou chronique, mais l'identification du virus de l'hépatite G est encore trop récente pour que son pouvoir pathogène puisse être précisé. Du fait de son mode de transmission, la possibilité de co- infection avec des virus d'hépatites B et/ou C n'est pas exclue. Le VHG appartient à la famille des flaviviridae, la même famille que le VHE, mais à un genre viral différent. C'est un virus enveloppé à ARN simple brin, qui par son organisation génomique et sa variabilité ressemble au virus de l'hépatite

C, mais son pouvoir pathogène est bien différent et n'est pas encore entièrement élucidé,

2/ORGANISATION GENOMIQUE DU VHG (21)

Le génome du VHG est actuellement cloné et séquencé entièrement. L'organisation génomique comprend des gènes structuraux à l'extrémité 3' Ces derniers occupent plus des 2/3 du génome et codent pour des protéines non structurales, ayant des activités enzymatiques. Il existe aussi des séquences non codantes aux deux extrémités (21). Il existe au moins 5 génotypes de ce virus (1a 1b 2a 2b), qui dans l'état actuel des connaissances semblent associés à des localisations géographiques précises. Ainsi, dans une étude récente, il a été démontré que le génotype 2a était largement prédominant en France, comme dans les autres pays d'Europe de l'ouest et aux USA.

Les 95% d'homologie entre GBV-C/VHG sont en faveur d'un seul et même virus, dont les génotypes diffèrent. Le pourcentage d'homologie entre les souches du GBV-C/VHG est élevé tant au niveau génomique que peptidique. Cependant, l'hétérogénéité du GBV-C a rapidement été signalée, avec l'identification de plusieurs génotypes. Le pourcentage d'homologie de séquences varie selon les protéines codées par les différentes régions du génome (21).

Par rapport au virus C, deux différences importantes sont à noter :

- ✓ La capside du VHG pourrait être absente ou défectueuse.
- ✓ La variabilité génomique de l'enveloppe paraît nettement plus faible que celle du VHC.

G/ VIRUS F

Le virus de l'hépatite F (VHF) a été décrit seulement dans un nombre très restreint de cas en France. Il a ensuite été transmis expérimentalement à des primates. Les caractéristiques virologiques, l'épidémiologie, l'hépatotropicité et l'importance clinique du VHF sont très incertains. Son existence a été récusée dernièrement du fait de sa ressemblance avec le virus A (22).

H / AUTRES VIRUS

Il est évident que d'autres virus responsables d'hépatite seront identifiés dans les temps à venir, ne serait ce que pour identifier les 20% des hépatites supposées virales post-transfusionnelles non A, non B, non C, non E. Déjà se profilent les virus SEN et VTT (transmis par transfusion), et responsables de virémies prolongées, dont le pouvoir pathogène possible chez l'homme n'est pas encore élucidé. Ces virus seraient très probablement des spectateurs innocents qui sont transmis verticalement, mais qui ne provoquent pas d'atteinte hépatique. Ainsi, une recherche intensive reste nécessaire pour élucider entièrement la pathogénie de ces infections, accroître le nombre et l'efficacité des thérapeutiques, et mettre au point de nouveaux vaccins (8).

EPIDEMIOLOGIE

A/ VIRUS A

1/PREVALENCE ET INCIDENCE DANS LE MONDE (23) (fig.10)

La quasi totalité de la population adulte du globe (90% de cette population vivent dans les pays en voie de développement), a contracté le virus de l'hépatite A dans l'enfance et l'adolescence, de manière symptomatique ou paucisymptomatique, et se trouve ainsi naturellement immunisée à vie.

L'hépatite A est présente dans tous les pays du monde, toutefois, son épidémie est liée aux conditions socio-économiques de chaque pays. L'amélioration des conditions d'hygiène d'un pays fait diminuer significativement l'épidémie de l'hépatite A. Ainsi, l'OMS reconnaît comme zones de transmission importante du VHA, tous les pays du monde, à l'exception désormais, de l'Amérique du nord, l'Europe de l'ouest, l'Australie, la nouvelle Zélande et le Japon (23).

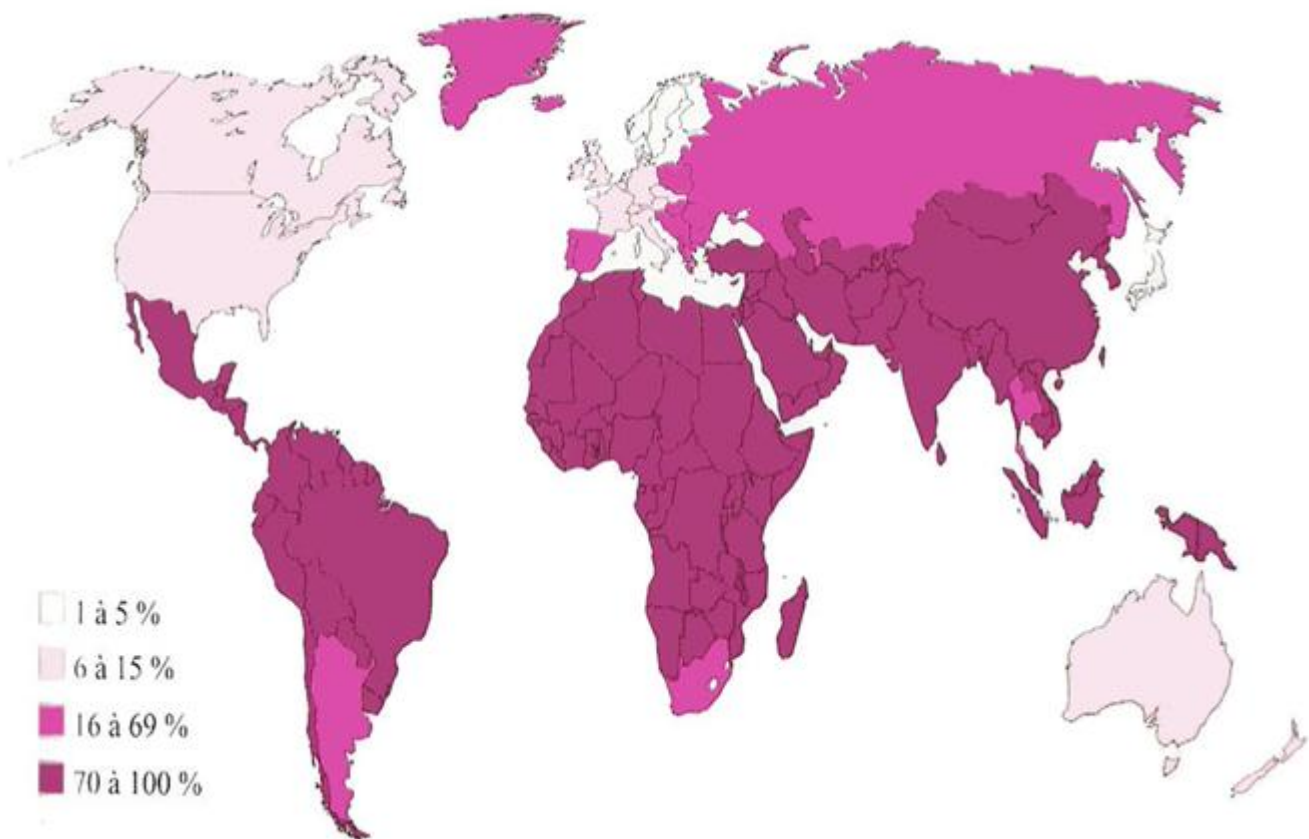


Figure 10 : répartition mondiale du VHA (24)

On distingue sur le globe des zones de haute endémicité, des zones d'endémicité faible correspondant aux pays développés, et enfin des régions d'endémicité intermédiaire (24).

Dans les pays en voie de développement, la contamination par le virus de l'hépatite A se fait avant l'âge de 5 ans. On peut citer en exemple l'Ethiopie, où 90 % des enfants de 5 ans ont présenté une hépatite A (25).

Lorsque les conditions socio-économiques s'améliorent, la contamination s'étale dans le temps. Au Brésil, 90 % des enfants ont également été en contact avec l'hépatite A mais cela à l'âge de 10 ans. En Grèce, de tels chiffres ne sont trouvés qu'à l'âge adulte (25).

Par ailleurs, des études de séroprévalence effectuées ont permis de mettre en évidence l'importance de cette affection en France, mais aussi la diminution régulière de son incidence au cours de l'enfance pour en faire actuellement plutôt une maladie de l'adulte jeune puisque la séroprévalence en France est passée parmi une population de jeunes hommes de 20 ans, de 50% en 1978 à 30,4 % en 1985 et 21,3 % en 1990 (25). Ce qui fait que l'âge moyen de survenue de la maladie a augmenté depuis quelques années.

Chez l'adulte, l'hépatite A est plus sévère, la morbidité s'accroît : plusieurs semaines d'incapacité de travail (ITT) ne sont pas exceptionnelles. Une létalité, quoiqu'extrêmement faible, devient perceptible chez l'adulte, mais essentiellement chez ceux ayant une maladie hépatique chronique préexistante (25).

Ces nouvelles données épidémiologiques ont deux incidences :

- ✓ Le voyage d'une personne d'un pays développé à un pays de forte endémie l'expose à contracter le virus de l'hépatite A, avec risque de formes graves.
- ✓ La possibilité en cas de récession économique de passage d'une forme endémique à une forme épidémique. En Bosnie Herzégovine, une étude réalisée par PUVACIC et WIENDERG (25) démontre que l'incidence de l'hépatite

A est passé de 102 cas pour 100 000 habitants en 1987 à 381 cas en 1993, soit une fréquence trois fois plus importante.

Quoique très peu d'études concernant l'hépatite A ont été rapportées, le Maroc est considéré comme une zone d'endémicité haute où la plupart des sujets contaminés sont âgés de 5 à 15 ans.

2 - MODES DE TRANSMISSION (23,25):

Le VHA est essentiellement transmis par voie oro-fécale, soit par l'intermédiaire des mains souillées par des selles contenant le virus, soit par l'intermédiaire de l'eau ou d'aliments souillés. La transmission se fait ainsi directement à partir de l'eau contaminée (boisson, baignade), ou de coquillages ingérés crus (qui filtrent une grande quantité d'eau contenant le virus), mais aussi indirectement par contamination de fruits ou de légumes lavés avec de l'eau infectée.

Ainsi s'expliquent les épidémies d'hépatite A, touchant les collectivités (colonies de vacances, années), ou même les villes (à Shanghai, entre janvier et mars 1988, une épidémie d'hépatite A causée par des coquillages infectés à touché 92.000 personnes). La diffusion du VHA est principalement liée au niveau d'hygiène de la population, ce qui explique son caractère endémique chez les populations défavorisées dans les pays en voie de développement. C'est ainsi qu'au Pérou en 1983; près de 100% des enfants possédaient des Ac anti VHA, alors que à la même époque, l'hépatite virale A avait disparu de la pathologie pédiatrique en Suède. Cette disparité de prévalence de VHA s'explique par le fait que l' HVA « maladie des mains sales» est hautement contagieuse par les contacts habituels de la vie courante .Elle est donc appelée à disparaître des pays qui améliorent sans cesse leur hygiène de vie. Ces pays bénéficient des meilleures standardisations et contrôles des procédés

de l'industrie de la chaîne alimentaire, ainsi que d'une diminution de la promiscuité et donc de la transmission oro-fécale (25).

Par ailleurs, la diminution importante de la taille des familles et des fratries représente un facteur qui diminue la circulation virale (26).

Outre le mode de transmission oro-fécale le plus important dans la contamination par le VHA, la transmission du VHA peut se faire par voie sanguine, sexuelle ou transcutanée (26,27).

Par voie sanguine, la durée de virémie est très brève. Aussi, bien que possible, la contamination par du sang infecté est exceptionnelle chez les sujets polytransfusés. Toutefois des épidémies ont été observées chez des hémophiles recevant des facteurs de coagulation contaminés par le VHA. Chez ceux-ci, la prévalence d'une HVA est la même que celle d'une population témoin. La transmission parentérale du VHA, que l'on rencontre chez les toxicomanes, ne semble pas liée aux injections intraveineuses elles mêmes; mais à la précarité des conditions d'hygiène (28).

Par ailleurs, l'hépatite A est une maladie sexuellement transmissible non pas lors des relations hétérosexuelles, mais uniquement dans le groupe des homosexuels masculins ayant des contacts oro-anaux. Par voie transcutanée, la transmission est possible par des objets de toilette contaminés (29).

Quant à la transmission verticale de la mère à son fœtus ou à son nouveau-né, elle est pour ainsi dire inexistante. Toutefois, la possibilité d'une contamination du nouveau-né est suggérée lors d'une hépatite virale A maternelle en fin de grossesse ou dans les jours suivant l'accouchement (30).

B/ VIRUS B

1/ SITUATION DANS LE MONDE ET AU MAROC

L'hépatite virale B pose un problème de santé publique à l'échelle mondiale. Il s'agit d'une maladie endémique, fléau mondial, représentant une cause importante de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. En effet, on estime à 2 milliards le nombre de personnes infectées par le VHB, dont plus de 300 millions d'individus porteurs chroniques du virus B, constituant ainsi un réservoir important du virus. 2 millions de décès/an sont dus aux maladies liées au VHB. L'OMS estime que le VHB tue plus de personnes en un jour que le SIDA en un an (5, 12, 13).

La répartition mondiale du VHB permet de distinguer trois zones d'endémicité (5, 12, 13). (fig.11).

a/Région de forte endémie:

Comme le Sud-est asiatique, la zone pacifique, et l'Afrique subsaharienne où la prévalence de l'Ag HBs est de 8 à 20%.

b / Région de moyenne endémicité:

Comme l'Amérique latine, l'Asie centrale, l'Europe du sud et de l'Est, pays méditerranéens dont le Maroc où la prévalence de l'Ag HBs est de 2 à 7%.

c/Région de faible endémie :

Europe occidentale, et du Nord, Amérique du nord où la prévalence de L'Ag HBs est inférieure à 2%. Dans ces pays, l'infection touche essentiellement les adolescents et les adultes jeunes appartenant aux groupes à risque qui sont les plus exposés, rarement l'enfant.

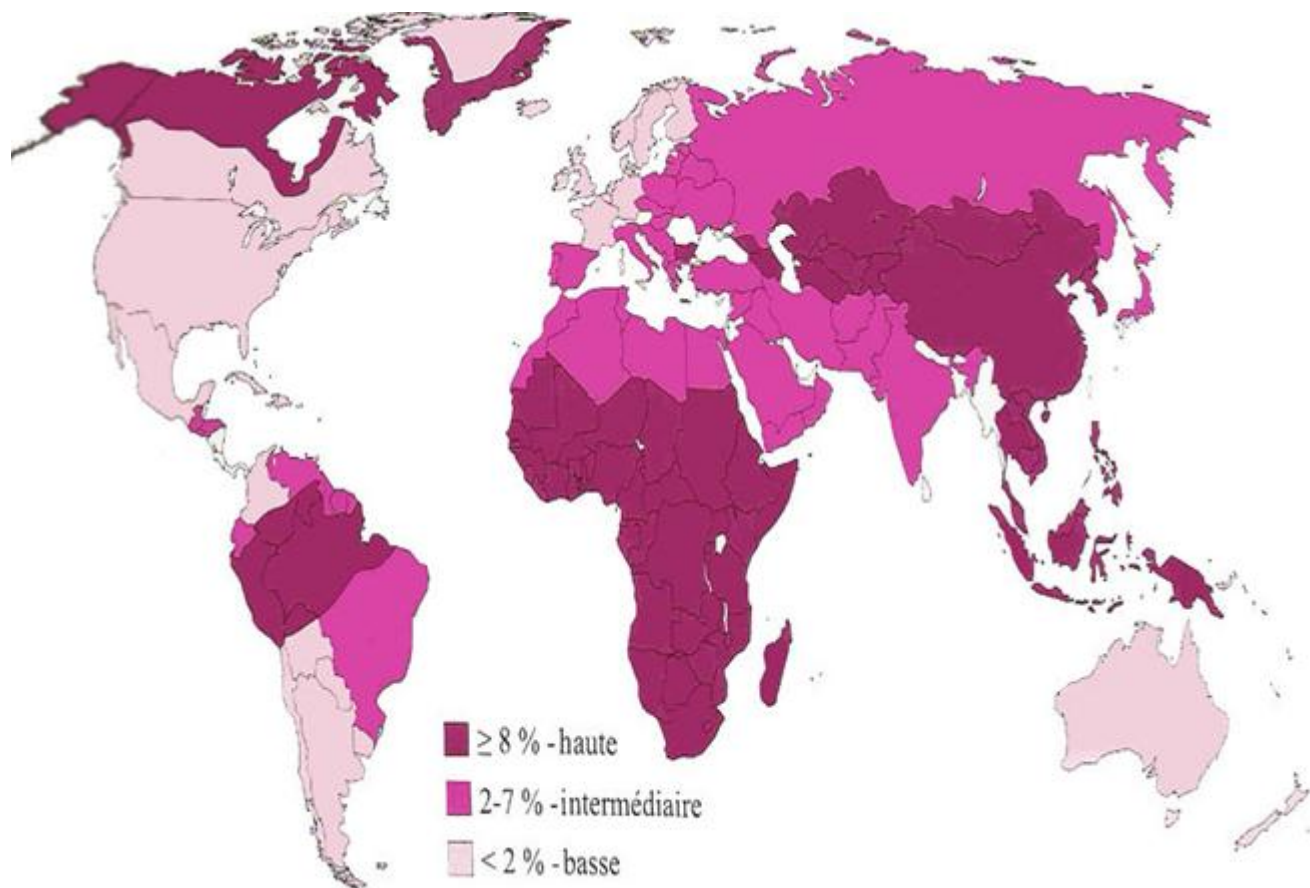


Figure 11 : Zones d'endémicité mondiale de l'HVB (5)

Au Maroc, l'ampleur de l'hépatite B reste encore mal connue. Les seules données disponibles émanent des centres de transfusion chez les donneurs de sang et de quelques enquêtes au niveau des centres hospitaliers. Le taux des porteurs chroniques est évalué entre 3 et 5% de la population générale. Une étude faite par l'institut Pasteur du Maroc en 1990, a montré une prévalence de l'AgHBs de 2 à 5% chez la population marocaine, de 8,6% chez les enfants dans les maisons de bienfaisance, de 18 % dans certains services hospitaliers et de 36% chez les nouveaux-nés de mères porteuses de l'Ag HBs.

2/MODES DE TRANSMISSION

En raison de la forte charge virale, les infections dues au VHB sont particulièrement contagieuses, 10 fois plus que les infections dues au virus de l'hépatite C et 100 fois plus que les infections dues aux HIV (2).

Plusieurs liquides physiologiques sont connus pour être contaminants; il s'agit avant tout du sang et du sperme, mais aussi des sécrétions vaginales et de la salive, du fait de leur forte concentration en particules virales. Les larmes, la sueur, le lait maternel et l'urine pourraient également transmettre le virus (5).

Le VHB a 4 modes de transmission différents selon la zone géographique, avec chaque mode, un groupe à risque :

a/ La transmission sexuelle (12,14):

Fréquente partout dans le monde, est un mode de transmission important dans les pays à faible endémicité et fait de l'hépatite virale B une authentique maladie sexuellement transmissible liée à la présence VHB dans le liquide séminal et les sécrétions vaginales. Les sujets à risque découlant de ce mode de transmission sont les homosexuels surtout masculins, du fait de la fréquence des microlésions anales traumatiques avec du sperme contaminant, les hétérosexuels à partenaires multiples et les conjoints de sujets contagieux. Les enfants peuvent être contaminés suite à un abus sexuel (pédophilie).

Le risque de contamination par voie sexuelle peut varier de 30 à 80% pour le VHB contre 0,1 à 10% pour le VIH (2).

b/ La transmission parentérale (12,14) :

Est également fréquente dans les pays à faible endémicité. Elle peut résulter d'injection ou de contacts avec des produits sanguins contaminés, de l'utilisation du matériel médico-chirurgical souillé, de pratiques sociales telles que la toxicomanie intraveineuse, les tatouages, le percement d'oreilles, du fait là encore du matériel souillé. Les groupes à risque sont : les toxicomanes intraveineux, le personnel de

santé médical et paramédical (le VHB est considéré comme une maladie professionnelle), les hémodialysés, les sujets ayant été l'objet d'un tatouage, de percement d'oreilles, d'acupuncture avec du matériel non stérilisé, les malades polytransfusés dans les pays où la recherche de l'Ag HBs chez les donneurs de sang n'est pas systématique (32).

Tableau 1 : Prévalence de l'Ag HBs chez les donneurs de sang en 2005 (2)

Pays	Ag HBs
USA	0,28
France	0,25-1,14
TUNISIE	2,7
<u>MAROC</u>	<u>2</u>

C/ La transmission horizontale :

De personne à personne, est possible, toutes régions confondues. Elle semble particulièrement importante en Afrique subsaharienne. Les sujets à risque sont les parents et personnes vivant sous le même toit qu'un sujet contagieux ; sujets séjournant en pays de forte endémicité pendant une période prolongée ; enfants dont la mère est porteuse chronique de l'ag HBs (5, 12,13).

d/ La transmission périnatale :

Domine de très loin en Asie du sud est et en chine, mais représente un risque partout dans le monde. La transmission se fait habituellement lors de l'accouchement ou dans les mois qui le suivent, avec un risque de 30% si l'Ag HBs est isolé, mais proche de 90% si des marqueurs de réplication (Ag Hbe et ADN sérique) sont présents. Selon une étude faite à la maternité des Orangers (6), le dépistage de l'Ag HBs a mis en évidence un taux de 2 ,37 % chez la femme enceinte, la transmission de l'Ag HBs est de 58.3 %, et 1,38% des nouveaux-nés ont un Ag

HBs à la naissance. Une autre étude estime (33) que la fréquence de l'Ag HBs chez la femme enceinte marocaine est de 2,7 en 1992.

La transmission périnatale du VHB peut être également le fait d'une hépatite aiguë B survenue au cours de la grossesse. Dans ce cas, le risque de transmission est nul si l'hépatite s'est développée au premier trimestre, il est en revanche très élevé en cas d'hépatite au deuxième ou troisième trimestre car la réplication du virus B sera active au moment de l'accouchement. Une hépatite aiguë B survenant chez la mère jusqu'à 2 mois après l'accouchement peut aussi exposer le nouveau-né à une contamination puisque la virémie précède l'expression clinique de l'hépatite. Là encore, la transmission se fait lors de l'accouchement ou après l'accouchement. La transmission périnatale du VHB est associée à un risque élevée de portage chronique du virus chez l'enfant.

Le risque d'évolution vers la chronicité est beaucoup plus important et, des hépatites fulminantes ont été décrites dans ces situations (34). Par ailleurs, l'ADN du virus B est présent dans le lait maternel, mais l'allaitement maternel n'augmente pas le risque de contamination (35, 36). Le lien entre la transmission périnatale du virus de l'hépatite B et la survenue d'un hépatocarcinome pendant l'enfance ou à l'âge adulte a été clairement établie (37).

Dans les pays développés le dépistage de l'Ag HBs est obligatoire chez la femme enceinte au 6^{ème} mois de grossesse, ayant comme conséquence en cas de positivité la prophylaxie chez le nouveau né par la sérothérapie associée à la vaccination (2).

e/ Aspects nouveaux du virus de hépatites B (VHB) (2)

La coinfection VHB-VHC est possible mais rare, alors que la coinfection VHB-VIH ou VIH-VHB-VHC est de plus en plus reconnue depuis la disponibilité et la diffusion des traitements de haute activité antirétrovirale (HAART). Le contrôle de la mortalité par le VIH, devenu désormais une maladie chronique dans les pays

industrialisés, à révélé la sévérité et les complications mortelles de la coinfection avec le VHB. Les recommandations et les consensus soulignent la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire hiérarchisant l'emploi de l'interféron standard ou pégylé et usage inhibiteurs de la réserve transcriptase en mono ou bithérapie.

La coinfection ou la surinfection par le virus delta est également un problème croissant.

C/ VIRUS C

1/ PREVALENCE ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE:

L'hépatite virale C est un problème de santé publique majeur. La prévalence mondiale de l'hépatite chronique C est estimée à 3%, ce qui correspond à environ 150 millions à 200 millions de porteurs chroniques du VHC dont 4 millions aux USA et 5 millions en Europe de l'ouest. Dans les pays industrialisés, le VHC est responsable de 20% des hépatites aiguës, de 70% des cas d'hépatites chroniques (38).

Le VHC est la principale cause de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. De plus, la maladie hépatique liée au VHC constitue la première cause de transplantation hépatique en Europe (38).

La prévalence de l'infection par le VHC varie selon les régions (17,39) (fig.12):

a / Région de basse prévalence (< 0,5%)

Dans les pays Scandinaves, l'Australie, le Canada, la Suisse.

b/ Régions de prévalence intermédiaire (environ 1%) :

Aux USA, dans les pays d'Europe de l'ouest, le Maghreb.

c/ Région de forte prévalence (2%):

En Europe de l'Est, en Afrique En Amérique du Sud et en Asie.

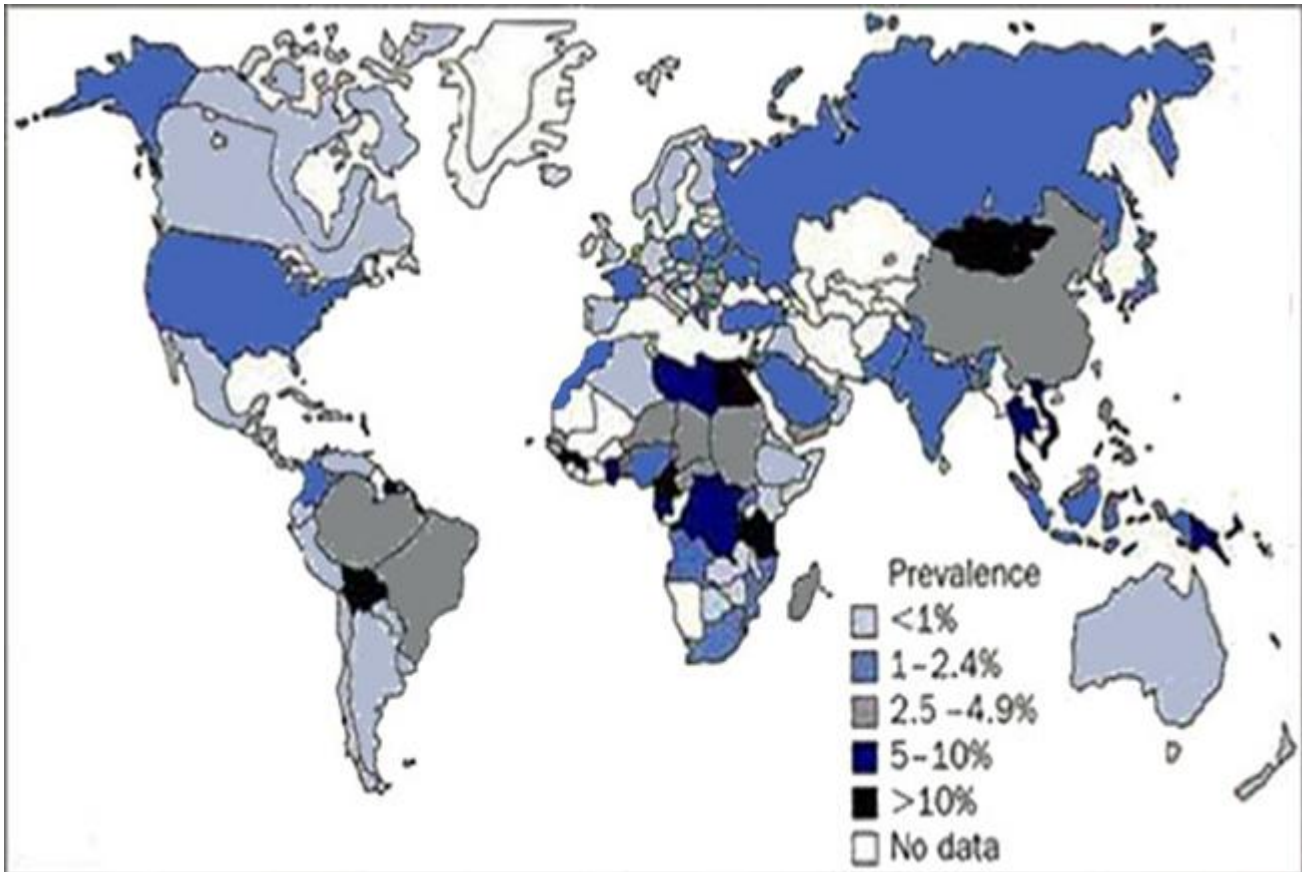


Figure 12 : Zones de prévalence mondiale du VHC (39)

L'incidence annuelle aux USA et en Europe est de 175 000 nouveaux cas. C'est au Japon que la situation est la plus alarmante, avec plus de 300 000 nouvelles infections annuelles par le VHC. Le passage à la chronicité est observé dans plus de 80% des cas, et après une période de latence de 15 à 30 ans, 20% de ces sujets développent une cirrhose, qui pourra évoluer ultérieurement vers un hépatocarcinome dans 3% des cas (39).

La prévalence chez l'enfant de même que l'évolution sont inconnues, car assez peu étudiées. Elle est estimée faible par rapport à l'adulte 0,1-0,3 versus 0,5-2% (39). Les données disponibles actuellement sont souvent contradictoires ou ne peuvent être comparées et généralisées en raison d'importants écarts de prévalence selon les pays. Aux USA, le CDC (center for disease control) estime que 0,2% des sujets de moins de 12 ans et 0,4 % des enfants de 12 à 18 ans sont infectés (40).

En outre, la prévalence des anticorps contre le VHC chez l'enfant est faible dans les pays développés (0.4% en Italie, 0.13% à Taiwan), plus élevée dans les pays moins développés (1,2% en Arabie Saoudite chez des enfants de 1 à 10 ans, 5,4% chez les enfants de 6 à 15 ans au Ghana) (28).

2/MODES DE TRANSMISSION DU VHC (36,39)

Comme il n'existe pas de modèle expérimental d'infection par le VHC, des divers modes de transmission ont été identifiés par les études épidémiologiques d'observation. Soulignons que pour tous les modes de transmission du VHC, le risque de contracter le VHC augmente avec la charge virale du sujet source et la durée d'exposition. Les modes de transmission reconnus avec certitude sont la transmission parentérale et la transmission verticale mère-enfant (39).

D'autres modes de transmission sont suspectés, sur des critères de similitude virologique entre le patient source et le patient contaminé.

a/Produits sanguins :

La transfusion de produits sanguins a été la première cause reconnue de transmission et a joué un rôle majeur dans la diffusion de l'infection jusqu'en 1990. Ce mode de transmission a presque complètement disparu depuis 1991 du fait du dépistage et des mesures d'inactivation virale dans la préparation des produits dérivés du sang. Le risque résiduel de transmission du VHC est devenu minime et correspond à la fenêtre sérologique. Il a été estimé en France en 2005 à 1 pour 204.000 dons, ce qui représente moins de 10 nouveaux cas par an (32).

Tableau 2 : Prévalence de l'Ag HVC chez les donneurs de sang en 2005 (2)

PAYS	HCV
USA	0,3
France	0,29-1,5
TUNISIE	7
MAROC	7

Tableau 3 : ESTIMATION DU RISQUE RESIDUEL EN 2005 (2)

VIRUS	CAS /TRANSFUSION
VIH	1/1000.000
VHC	1/300.000
VHB	1/240.000

b/ Toxicomanie :

Elle est responsable actuellement des deux tiers des nouveaux cas de contamination par le VHC. La toxicomanie intraveineuse est actuellement la principale voie de transmission du VHC. Ce mode de contamination s'est beaucoup développé depuis la fin des années 60 avec une pratique conviviale de partage de seringues expliquant le fort taux de contamination (entre 50 et plus de 80%) chez les anciens toxicomanes (29,39). La transmission du VHC est également possible lors de la toxicomanie par voie intra-nasale. Le partage de la paille pour sniffer, associé à l'existence de lésions fréquentes de la muqueuse nasale peut expliquer ce mode de transmission (39).

c/ Risque nosocomial:

La contamination nosocomiale (c'est à dire la contamination liée à des actes médicaux ou chirurgicaux) représente un autre mode de transmission dont le rôle

est difficile à évaluer. Ce mode de contamination était fréquent dans les années 50 à 70 quand certains matériels d'injection ou de chirurgie étaient non jetables et seulement stérilisés par chauffage. Il peut s'agir d'un antécédent de transfusion méconnu des malades (sang, plasma frais...), ou de l'utilisation de matériel médical ou dentaire mal désinfecté. Ce risque a été démontré dans les centres d'hémodialyse ou pour les endoscopies digestives notamment avec biopsies (29,39). De la même façon, des séances d'acupuncture avec aiguilles réutilisables, ou toute autre technique utilisant du matériel non jetable ont pu être à l'origine de contamination. Le strict respect des règles universelles d'hygiène et le développement du matériel à usage unique ont permis, à l'heure actuelle, une disparition de ce risque.

d/Tatouages, percing (39):

Ces pratiques pourraient être à l'origine de contamination lorsqu'ils utilisent du matériel non jetable dont la stérilisation a pu être insuffisante voire inexistante.

e/Risque professionnel (39):

La contamination professionnelle liée à une blessure accidentelle avec du matériel souillé est un mode de transmission mineur du VHC. Ce risque est estimé entre 3 et 5%, jusqu'à 10% en cas de charge virale forte du sujet contaminant. La diminution de ce risque passe par l'éviction des gestes à risque, le respect des recommandations lors d'un accident d'exposition au sang et le traitement précoce des hépatites virales aiguës C.

f/ Risque sexuel (39):

La transmission sexuelle du VHC est très rare. La proportion d'infection par le VHC, des partenaires d'un couple hétérosexuel ou homosexuel stable est très basse, mais elle est plus élevée chez les personnes ayant des partenaires multiples.

Le caractère sexuel de la transmission est discuté, car si l'ARN du virus C a été mis en évidence dans le sang menstruel des femmes infectées, il n'est pas retrouvé dans les sécrétions vaginales, dans les spermatozoïdes ou dans le liquide séminal. En

conséquence l'usage des préservatifs chez les couples stables n'est pas justifié, par contre son usage est à encourager chez les personnes ayant des partenaires multiples.

g/Transmission familiale (39):

La transmission familiale entre sujets habitant sous le même toit est très rare et est le plus souvent liée au partage d'objets courants, en particulier objets de toilette (rasoir, brosse à dent, coupe ongle, pince à épiler) ou objets usuels (aiguilles de couture, outils) ayant pu être en contact avec le sang du sujet infecté par le virus C. Ce mode de transmission est favorisé par une promiscuité forte et des conditions d'hygiène insuffisantes.

h/ Transmission entre la mère et l'enfant (1, 40, 41)

La séroprévalence VHC chez les femmes enceintes varie de façon importante selon leur origine géographique et avec leur mode de recrutement. En France, la séroprévalence est d'environ 1% et s'élève lorsque les patients sont d'origine étrangère en particulier africaine (séroprévalence de 4,76%) ou originaire d'Asie du Sud Est. Dans certains travaux, les femmes enceintes sont sélectionnées par dosage des transaminases, ce qui élève de façon artificielle la séroprévalence. Théoriquement plusieurs voies peuvent être empruntées; la voie transgerminale est la moins probable, le VHC étant un virus à ARN (avec absence d'ADN en cours du cycle viral). La voie transplacentaire est possible mais non prouvée. En effet aucune étude n'a porté sur des prélèvements effectués in utero (sang de cordon, liquide amniotique) ou sur des produits d'avortements.

En plus, les études rapportant une virémie positive à la naissance ne précisent pas si cette recherche a été effectuée sur le sang périphérique ou sur le sang du cordon; celui-ci peut être contaminé par le sang maternel.

La transmission mère-enfant du virus C est bien démontrée mais rare. Le risque de transmission est inférieur à 6%, mais peut atteindre 10% si la mère a une

charge virale élevée. Ce risque est plus élevé quand la mère est co-infectée par le virus du SIDA, de l'ordre de 30%. La grossesse n'est donc évidemment pas contre-indiquée chez les femmes infectées par le VHC.

Le dépistage systématique du VHC n'est pas recommandé chez toutes les femmes enceintes. Ce dépistage est conseillé si des facteurs de risque d'hépatite C sont retrouvés à l'interrogatoire. L'allaitement n'apparaît pas comme un risque supplémentaire de transmission du VHC et n'est donc pas contre-indiqué, même lorsque la recherche de l'ARN viral par PCR est positive dans le lait maternel (39), aucun cas de transmission du VHC par l'allaitement n'a été rapporté.

i/ Autres risques :

Dans moins de 20% des cas le mode de contamination du Virus C demeure inconnu. Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées (39):

- 1- Un facteur de risque dissimulé par le malade (toxicomanie ancienne de courte durée)
- 2- Un facteur de risque méconnu ou oublié (transfusion).
- 3- une transmission percutanée méconnue (soins médicaux ou dentaires anciens, vaccinations de masse, acupuncture, scarifications rituelles ou ventouses,...)
- 4- Un mode de transmission non encore identifié mais improbable du fait du nombre important des études épidémiologiques déjà réalisées.

D/ VIRUS D

1 / INCIDENCE ET PREVALENCE (fig.13)

Alors qu'il existe aujourd'hui plus de 350 millions de porteurs chroniques de l'Ag HBs dans le monde, on compte seulement 15 millions de sujets infectés par le VHD (9).

L'incidence est maximale dans les régions tropicales et subtropicales, où l'infection est endémique ; et diminue dans les zones tempérées (9).

La diffusion est fonction des modes de vie. On peut citer quelques prévalences : 20% en Arabie Saoudite, 30% au Kenya, 10 à 20% en Chine (9).

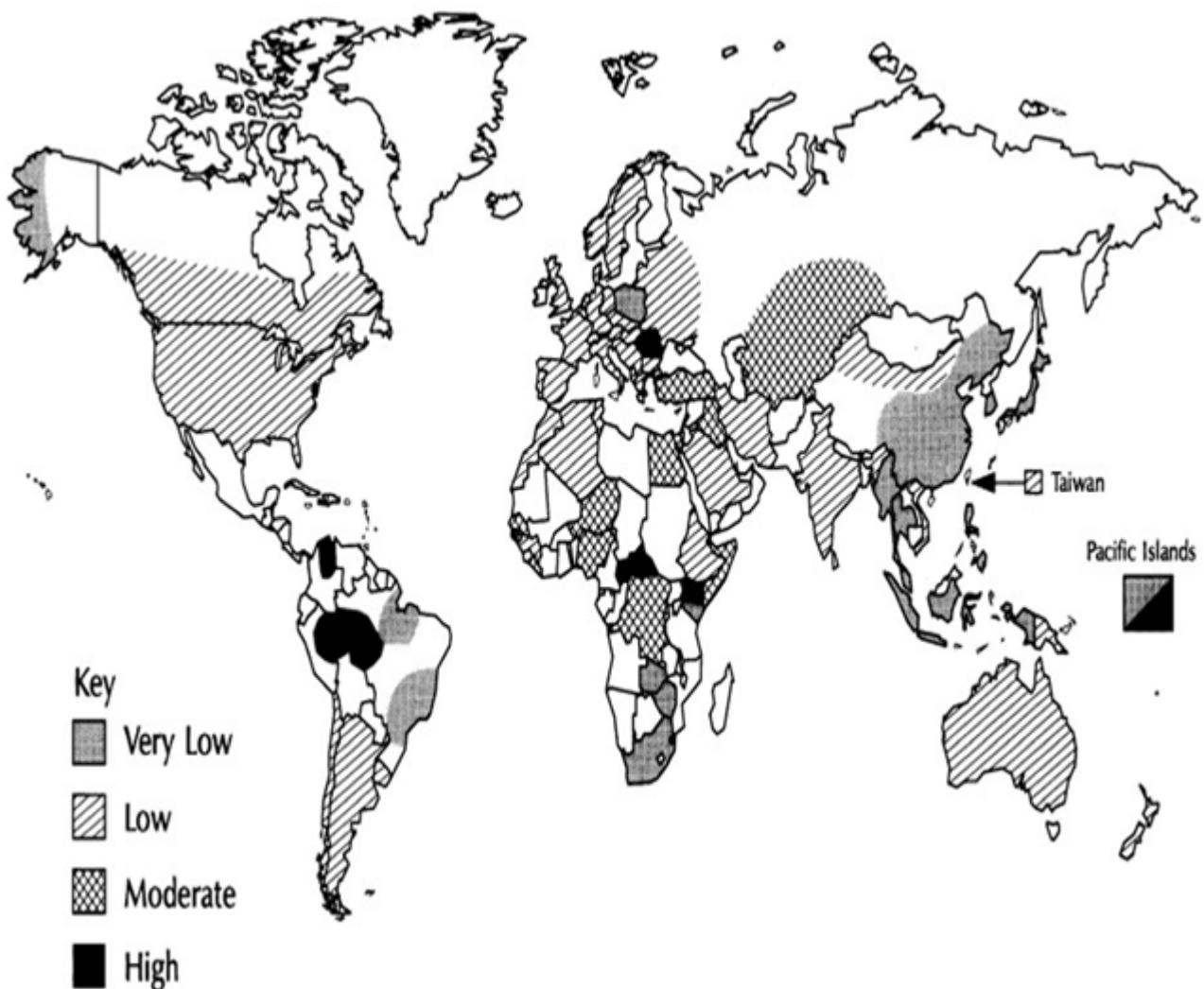


Fig 13 : Incidence du VHD dans le monde (9)

L'infection peut se développer sous le mode épidémique. D'importantes épidémies ont été observées en Amérique du sud, en particulier au Venezuela, en Colombie avec un caractère fulminant (9). Parmi les porteurs chroniques de l'Ag HBs à Taiwan, en Amérique du sud, dans le bassin méditerranéen et en Roumanie, 12 à 15% ont des anticorps anti VHD, l'infection est par contre rare en Asie du sud-est (28, 43, 44, 45,46).

Par ailleurs, l'infection ne se manifeste que sous forme sporadique en Amérique du nord et en Europe de l'ouest, l'incidence pouvant atteindre 3% en Italie (9).

Dans une étude réalisée au Maroc, la coinfection delta est retrouvée dans 5% des hépatites virales B aiguës (22).

2/MODES DE TRANSMISSION ET GROUPES A RISQUE

La transmission du VHD se fait essentiellement par voie sanguine, mais elle peut aussi se faire par voie sexuelle, fréquente en particulier chez les homosexuels à partenaires multiples (22). Chez l'enfant, la transmission est le plus souvent horizontale. La transmission périnatale est similaire à celle du VHB. La transmission néonatale par la mère en même temps que le VHB a été décrite mais paraît exceptionnelle (47, 48, 49). La transmission du VHD peut se faire par voie parentérale. Elle s'observe chez les enfants ayant reçu une injection à l'aide de matériel non stérilisé.

La pratique de tatouage, et de l'acupuncture, ainsi que les piqûres d'insectes sont aussi incriminées. Une transmission nosocomiale a été décrite (9).

Le VHD est un virus défectif nécessite la présence de l'enveloppe du VHB pour sa transmission, et les fonctions nécessaires à la réplication du VHB pour sa propre réplication. La première conséquence est que la répartition épidémiologique du VHD ressemble à celle du VHB, et qu'en moyenne 20% des sujets porteurs du VHB sont

infectés par le VHD. Il existe cependant de larges variations autour de cette moyenne qui rendent compte d'inégalité géographique.

La deuxième conséquence réside en un double mode de transmission : Il peut s'agir d'une coinfection : le VHD et le VHB étant transmis en même temps, un certain délai étant nécessaire pour l'activation du virus B après l'infection des tissus, les conditions ne sont pas optimales pour la réplication du virus D .Il s'agit le plus souvent dans ce cas d'une infection aiguë, le passage à la chronicité n'étant observé que dans 20% des cas.

La coinfection apparaît comme une hépatite B banale mais avec augmentation du risque d'hépatite fulminante de 30 à 20 fois.

Il peut s'agir au contraire d'une surinfection chez des sujets déjà porteurs du VHB. Les conditions sont alors réalisées pour une réplication active et prolongée du VHD avec passage à la chronicité. Cette réplication massive et prolongée peut parfois aboutir à une interférence avec la biosynthèse du VHB. Ce phénomène d'interférence se traduit par une diminution de la réplication ou de l'expression du virus B. Il est également remarquable que la guérison d'une hépatite B entraîne une guérison de l'hépatite D.

Les sujets à risque sont les sujets porteurs de l'Ag HBs, habituellement ceux porteurs d'anticorps anti Hbe, et surtout chez les toxicomanes aux USA et en Europe du nord, et les polytransfusés (hémophiles) et les prisonniers; les hémodialysés et les homosexuels sont relativement peu infectés

E/ VIRUS E :

1/INCIDENCE ET PREVALENCE

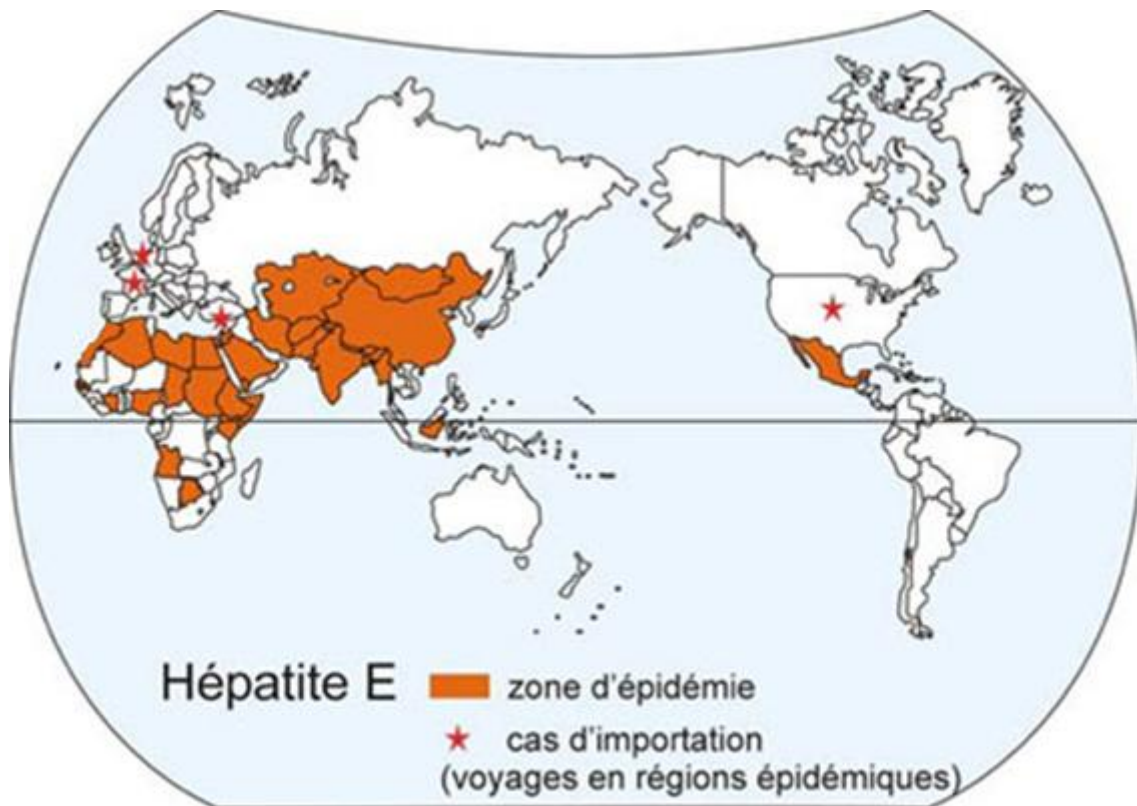


Figure 14 : Répartition mondiale du VHE (19)

Il semble que le réservoir de ce virus soit uniquement l'homme même si on a pu infecter expérimentalement quelques races de singe. Du point de vue épidémiologique, on peut différencier trois zones (19) (fig.14):

a/ Les pays industrialisés, où aucune épidémie n'a pu être rapportée à ce jour, et ce grâce aux conditions d'hygiène actuellement établies. Les quelques cas de malades atteints d'hépatite E sont en fait des malades revenant de zones où l'infection sévissait largement. Parfois, il s'agit de groupes où de véritables épidémies sont déclarées, ce fût le cas des militaires français envoyés au TCHAD en 1983 ; ou des soldats américains en 1993 en SOMALIE (20).

b/ Des épidémies très importantes ont été décrites en ASIE, en AFRIQUE, en AMERIQUE CENTRALE. on retrouve le plus souvent des contextes sociodémographique favorisant (rassemblement de population, saison des pluies, tremblement de terre, famine,...). Dans d'autres pays, il n'y a pas véritablement d'épidémie massive, mais toute la population s'infecte progressivement donnant des endémies, ce qu'est retrouvé plus particulièrement dans les zones tropicales (19).

2/ MODES DE TRANSMISSION :

Le VHE, virus de l'hépatite E, est un virus plus fragile que le virus de l'hépatite A, mais sa transmission est également oro-fécale. Le virus est éliminé par les selles et la contamination se fait par l'intermédiaire de l'eau ou d'aliments souillés (crudités, coquillages). Des cas de transmission transfusionnelle ont pu être rapportés, mais sont tout à fait exceptionnels (il n'est pas dépisté chez les donneurs de sang) (19, 20).

La transmission verticale au nouveau-né paraît également fréquente : elle se traduit le plus souvent par une hépatite aiguë bénigne, mais des cas d'hépatite fulminante mortelle ont été rapportés. L'hypothèse d'une transmission in utero a été proposée. Enfin, la transmission secondaire à partir d'un malade est beaucoup plus rare (environ 1 à 2%) que pour l'hépatite A (environ 15%) (19, 20).

F/ VIRUS G

Dans les pays développés, l'ARN viral est trouvé chez 1 à 2 % des donneurs de sang, population hautement sélectionnée sur l'absence de facteurs de risque d'infection virale parentérale et sur l'absence de marqueurs d'autres infections virales. Il est donc possible que le taux d'exposition à l'infection soit supérieur, mais il ne peut être déterminé en l'absence de tests sérologiques témoignant d'une

infection ancienne guérie. Ainsi le VHG a été retrouvé dans 4% des cas en France, 5% aux USA, et chez 4,5 % des donneurs de sang marocains (21).

Plusieurs modes de transmission ont été identifiés. La transfusion sanguine et la toxicomanie intraveineuse pourraient être les principaux vecteurs de l'infection. La transmission verticale du VHG a été explorée par les travaux de Feucht et al. Le risque de transmission de la mère à l'enfant n'est pas établi clairement, cependant, l'ARN est retrouvé dans le sérum des enfants qui ne développent aucun signe clinique, ni manifestation biologique au niveau hépatique. La transmission verticale du VHG est élevée, surtout chez les mères avec des antécédents de toxicomanie intraveineuse et coinfection par le VHC. Enfin, la présence de l'ARN viral dans différentes fractions spermatiques suggère la possibilité d'une transmission sexuelle (50).

Les groupes à risque d'infection découlent directement de ces modes de transmission et des prévalences élevées de marqueurs de réplication ont été rapportées chez les malades polytransfusés : les hémophiles, les thalassémiques; les toxicomanes intraveineux et les malades également infectés par un autre virus hépatotrope comme le virus de l'hépatite B ou C (50).

EXPRESSION CLINIQUE

L'hépatite virale aiguë peut revêtir tous les tableaux cliniques ; et aucun critère clinique ne permet de distinguer une hépatite virale aiguë d'une autre.

Les formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques sont les plus fréquentes; et se limitent parfois à l'existence d'une asthénie inhabituelle et prolongée plus ou moins associée à une anorexie, des nausées, un syndrome grippal (51).

Si les formes anictériques sont les plus fréquentes, l'ictère peut néanmoins survenir au terme d'une phase prodromique (nausées, asthénie, état subfébrile) parfois associé à des douleurs de l'hypochondre droit.

L'ictère est plus ou moins prolongé, et peut s'accompagner d'un prurit invalidant, avec urines foncées et selles décolorées. Une hépatomégalie est observée dans 70% des cas, et une splénomégalie dans 20% des cas (52).

Une notion de contagion est précieuse en particulier dans les formes atypiques. Un foie ferme ou dur, des troubles de comportement (une somnolence diurne, une insomnie nocturne), un saignement prolongé aux points de piqûre, doivent faire craindre une hépatite fulminante (51).

Chez l'enfant ou l'adolescent, l'hépatite virale aiguë se manifeste volontiers par des douleurs épigastriques et des vomissements. Devant cette symptomatologie, une hépatite virale aiguë doit être évoquée et un dosage des transaminases demandé (51).

Les hépatites aiguës du nourrisson sont habituellement dues aux virus B et C, et sont volontiers pauci ou asymptomatiques. Elles n'apparaissent jamais avant le début du deuxième mois de vie (51).

La notion d'un contagion plus ou moins récent (conditions d'hygiène, toxicomanie, injection parentérale, hépatite dans l'entourage, contact sexuel non-protégé...) est primordiale et doit être recherchée par l'interrogatoire (51).

A/ Forme clinique classique

1/incubation (2):

- § Incubation de 15 à 50 jours pour HVA (en moyenne 4 semaines).
- § 50 à 120 jours HVB (en moyenne 10 semaine).
- § 15 à 90 jours pour HVC et G.
- § Incubation de VHD est celle du VHB pour la coinfection B-delta, et d'en moyenne 5 semaines pour les VHD au cours des surinfections.
- § 10 à 40 jours pour HVE

A la fin de la période d'incubation de hépatite A ou hépatite B, il existe déjà une virémie, dans le cas d'hépatite A, l'élimination du virus dans les matières fécales est présente également à la fin de incubation.

2/LA PHASE PREICTERIOUE (51, 52):

Elle manque dans la moitié des cas. D'une durée variable de 3 à 8j, elle associe 2 groupes de symptômes :

Ø un syndrome pseudo-grippal :

Présent dans 50% des cas ; associant une fièvre élevée, des frissons, des céphalées, des myalgies et arthralgies. Une asthénie intense est quasi-constante.

Ø Des troubles digestifs :

Dans 50% des cas avec anorexie, nausées, douleurs épigastriques ou de l'hypochondre droit, diarrhée ou au contraire une constipation.

Très inconstamment peuvent être observées un érythème maculo-papuleux ou une urticaire.

La triade de CAROLI associe : céphalée + arthralgie+ urticaire est Classique.

Ce tableau préictérique n'est pas du tout spécifique et le diagnostic n'est pas souvent fait à ce stade. Le bilan hépatique montrerait pourtant une hypertransaminémie. A l'examen: le foie peut être sensible à la palpation.

3/ LA PHASE ICTERIQUE (51, 52):

Elle est caractérisée par un ictère d'installation progressive, maximal en 1 à 2 semaines avec disparition des symptômes de la phase préictérique en dehors de l'asthénie. Les signes de cholestase lui sont associés de façon variable : prurit, urines rares et foncées, décoloration des selles.

L'examen rapporte une hépatomégalie sensible dans la majorité des cas et une splénomégalie dans le 1/3 des cas.

L'évolution de la maladie se fait dans la plupart des cas vers la guérison avec régression de l'ictère et de l'asthénie progressivement. Toutefois, l'installation de formes cliniques atypiques ou une évolution fulminante ne sont pas exceptionnelles.

B/ LA FORME FULMINANTE (53, 54, 55):

L'hépatite fulminante ou « atrophie jaune aiguë du foie » est observée dans 2 à 5%. Elle s'accompagne d'une baisse du TP surtout par baisse du facteur V en-dessous de 50% et d'une encéphalopathie hépatique. Elle est dite subfulminante quand le délai entre le début de l'ictère et l'encéphalopathie hépatique est comprise entre 2 semaines et 3 mois, si encéphalopathie survient dans les 2 semaines suivant apparition d'ictère on parle hépatite fulminante. Il faut savoir qu'une baisse du TP<50% est habituelle à l'acmé de la cytolyse, se normalisant dans les jours suivants. Tous les virus des hépatites peuvent causer une hépatite fulminante, mais plus particulièrement le virus B, associé ou non au virus D ou en cas de surinfection par le virus D. Le virus E est en cause au 3^e trimestre de la grossesse.

La clinique associe les signes d'une hépatite avec hépatalgies à une encéphalopathie, ainsi qu'un syndrome hémorragique (Il existe habituellement une diminution majeure de facteurs II, V, VII et X, dont les taux sont inf 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 de facteurs de coagulation fabriqués par le foie, en partie à des phénomènes de coagulation intravasculaire) (2), et un collapsus cardio-vasculaire.

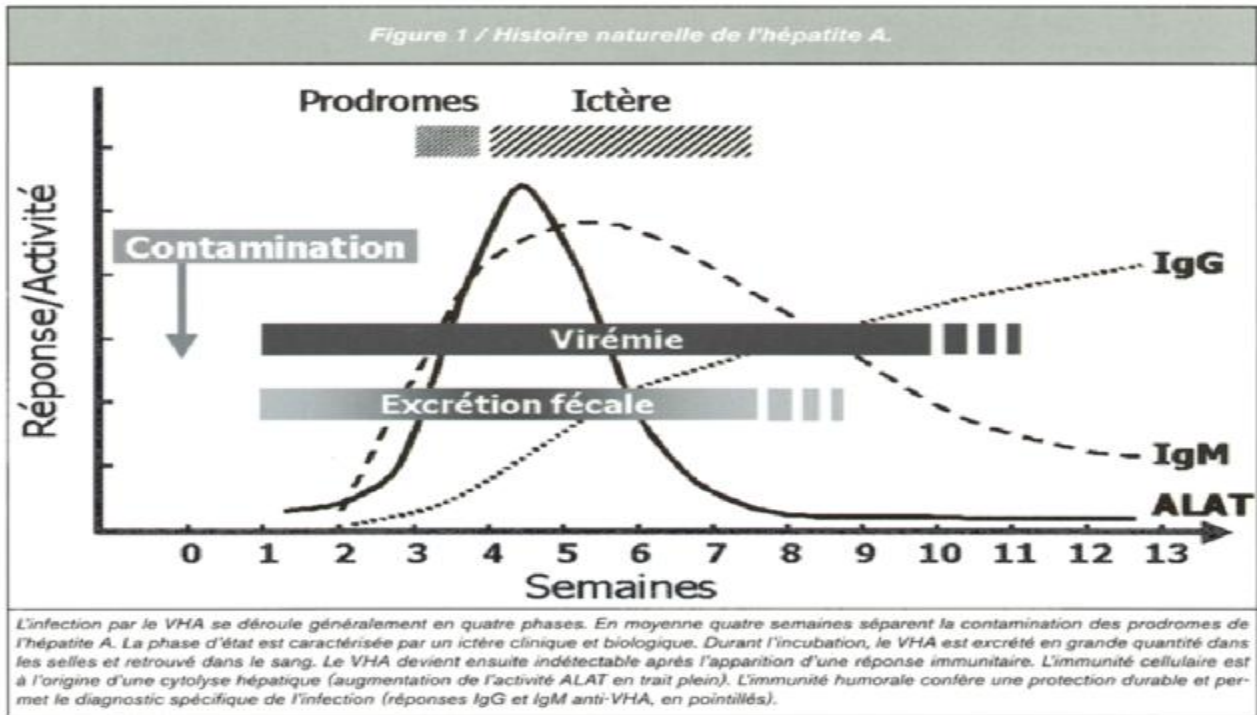
La mortalité est diminuée quand le patient est hospitalisé avant les signes d'encéphalopathie. Le facteur de pronostic péjoratif le plus fiable est la baisse du facteur V en-dessous de 20 à 30%.

En cas d'encéphalopathie, la mortalité varie de 50 à 90%. Au stade initial, l'encéphalopathie est caractérisée par un astérexix. A un stade plus avancé, il existe une confusion et une somnolence. Si l'insuffisance hépatique persiste ou s'aggrave, l'encéphalopathie peut progresser en quelques heures à quelques jours vers l'apparition d'un coma, avec à la fin des manifestations en rapport avec une hypertension intracrânienne, traduisant un œdème cérébral. Ces manifestations sont constituées par une décérébration aux stimulations nociceptives, une instabilité tensionnelle, des troubles de rythme, des sueurs profuses et une asymétrie papillaire. L'œdème cérébral, complication la plus grave de l'insuffisance hépatique aiguë, conduit rapidement au décès (par anoxie cérébrale ou par engagement) si une transplantation hépatique n'est pas réalisée en urgence.

L'association d'une encéphalopathie et d'une baisse du facteur V au-dessous de 30% doit envisager une transplantation hépatique .Dans les cas favorables, la régression des signes et des lésions hépatiques est complète (53).

C/ FORMES CLINIQUES SELON LE TYPE DE VIRUS :

1/ HEPATITE VIRALE A (57):



L'hépatite virale aiguë A est certainement la plus fréquente des hépatites aiguës de l'enfant. Les manifestations cliniques de l'hépatite virale aiguë sont très dépendantes de l'âge. Plus de 90% des enfants infectés avant 5 ans sont totalement asymptomatiques, alors que 20% des 10 à 15 ans ont des signes cliniques (57).

Après une phase d'incubation asymptomatique de 2 à 6 semaines, l'hépatite se traduit par un tableau associant une asthénie, de la fièvre, des diarrhées, des vomissements et des douleurs abdominales vagues. Ces signes digestifs sont particuliers à l'enfant. L'ictère cutanéomuqueux, inconstant (10 % des enfants versus 50 à 70 % des adultes infectés) apparaît au moment du pic sérique des transaminases, une semaine après le début de la symptomatologie (57).

Cette phase clinique dure 8 à 15 jours, au bout desquels la majorité des enfants symptomatiques vont guérir complètement. 0,1% des hépatites virales A symptomatiques chez l'enfant évolue vers une hépatite fulminante dont la mortalité

est de 30 à 50 % en l'absence de transplantation hépatique. Deux grandes séries (53) d'hépatite fulminante chez l'enfant comportaient 9 cas sur 56 malades à Londres, et 9 cas en 5 ans à l'hôpital de Bicêtre sur 35 malades. Ceci justifie la mesure du taux de prothrombine dès que le diagnostic est fait dans tous les cas d'hépatite A; et le transfert de l'enfant dans un service d'hépatologie si ce taux est inférieur à 60-65 %. Globalement, l'hépatite A est responsable de 25 % des hépatites aiguës graves de l'enfant (53).

Par ailleurs, le virus A détermine des manifestations hépatiques typiques ou atypiques, et des manifestations extra- hépatiques (58):

1.1/ Les manifestations hépatiques :

Qui sont la conséquence de la destruction ou du dysfonctionnement hépatique, ne dépendent pas seulement du nombre d'hépatocytes altérés, mais aussi des lésions des tissus extra- hépatiques indépendantes de l'atteinte du foie. Sur le plan pathogénique, les lésions des hépatocytes ne sont pas dues à l'action directe du virus, mais elles sont la conséquence d'une réponse exagérée de l'immunité humorale à l'infection virale par des dépôts de complexes immuns (58).

1.2/Les manifestations extra-hépatiques :

Les manifestations extra-hépatiques sont principalement hématologiques et néphrologiques, et ont été décrites surtout au cours des hépatites virales A cholestatiques d'évolution prolongée ou avec rechutes (58).

a/ Les manifestations hématologiques :

Elles sont les plus rapportées dans la littérature. Toutefois leur prévalence reste imprécise car peu d'études épidémiologiques ont été réalisées dans ce sens.

α/ Aplasie médullaire :

De nombreux cas d'aplasie médullaire ont été attribués au VHA. L'atteinte médullaire peut être globale, entraînant un déficit des trois lignées hématopoïétiques, ou sélectives portant sur une ou deux lignées seulement. La prévalence de la pancytopenie est estimée entre 0,1 et 0,2 % au cours des hépatites virales, et 2,5% des aplasies sont attribuées aux virus des hépatites, le plus souvent au VHA (59,60). La pancytopenie survient généralement aux environs de la 8ème semaine après le début de l'hépatite alors que les résultats des tests hépatiques sont en voie de normalisation. Elle a été surtout décrite chez l'enfant (in 58). La biopsie médullaire confirme la pauvreté de la moelle osseuse en cellules souches. Il ne semble pas exister de relation entre la gravité de l'atteinte hématologique et la gravité de la maladie hépatique. Du point de vue thérapeutique, la greffe de moelle osseuse a été utilisée (in 58). Parallèlement, des guérisons ont été rapportées sous traitement par corticoïdes, immunosuppresseurs, gammaglobulines ou complément, confortant l'idée d'un probable mécanisme immunologique, responsable de l'insuffisance médullaire. Le pronostic global de la pancytopenie post-hépatitique A reste mauvais, la survie étant de 10 à 20 % (in 58).

Le mécanisme physiopathologique de l'atteinte médullaire reste mal compris. En plus d'un possible mécanisme immunologique, l'hypothèse d'un effet cytotoxique viral direct a été évoquée. En effet, la présence du VHA au sein des cellules souches médullaires a été suggérée, pouvant expliquer une dysrégulation de l'hématopoïèse. Une étude (in 58). In vitro a d'ailleurs montré que l'infection des cellules souches de la moelle osseuse par le VHA pouvait être responsable d'une inhibition de l'hématolyse, probablement en rapport avec un effet cytopathogène direct du virus (in 58).

β / Anémie :

La survenue d'une anémie modérée est relativement fréquente au cours des hépatites virales. Le mécanisme invoqué est une diminution de la durée de vie des érythrocytes en rapport avec un métabolisme anormal du glutathion (61). Par ailleurs, des cas d'anémie importante par atteinte médullaire centrale isolée de la lignée érythrocytaire ont été rapportés, surtout chez l'adulte (62, 63). Cette atteinte médullaire centrale survient surtout au cours des hépatites virales prolongées ou à rechutes. L'évolution sous corticothérapie a été favorable dans tous les cas décrits (60, 62, 64). Leur physiopathologie n'est pas claire, mais plusieurs hypothèses ont été évoquées (in 58):

- ✚ Effet supprimeur direct du virus ou de facteurs inhibiteurs viraux sur la myélopoeïse.
- ✚ Insuffisance hépatique ne permettant pas d'inactiver les facteurs inhibiteurs viraux de l'érythropoïèse.
- ✚ Déficit nutritionnel.
- ✚ Prédisposition génétique.

De rares cas d'anémie hémolytiques ont été rapportés, dans lesquels la corticothérapie semblait être efficace, suggérant la responsabilité d'un mécanisme immunologique. La responsabilité des anticorps antiviraux VHA de type Ig M a été suggérée, ces anticorps entraîneraient l'inhibition d'une enzyme intra-érythrocytaire aboutissant à une hémolyse par diminution de la résistance osmotique des érythrocytes (in 54).

γ / Thrombopénie (66, 67, 68, 69):

Elle est classique au cours des hépatites virales, et a également été rapportée au cours de l'hépatite virale A. Elle peut être symptomatique avec purpura ou ecchymoses cutanées, qui sont notés le plus souvent quelques jours après l'apparition de l'ictère. Une origine périphérique est le plus souvent évoquée, dont

témoigne la normalité du myélogramme ou de la BOM, La mise en évidence d'auto anticorps antiplaquettes ou la présence de complexes immuns circulants a été possible dans certains cas.

L'hypothèse d'une action directe du VHA sur les plaquettes ou d'une consommation plaquettaire liée à une CIVD reste également envisageable.

Dans le cadre des atteintes médullaires centrales, à côté des pancytopenies déjà citées, il ne semble pas avoir été décrit d'atteinte sélective de la lignée mégacaryocytaire. L'évolution des différents cas de thrombopénies rapportées s'est avérée favorable, soit spontanément, soit sous traitement corticoïde (in 54).

b/ Manifestations rénales :

Avec les manifestations hématologiques, les complications rénales sont les complications extra-hépatiques de l'infection par le VHA les plus fréquemment décrites (in 54).

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est classique au cours des hépatites fulminantes liées au VHA, évaluée à environ 80 % des cas (70), elle n'est cependant pas spécifique du VHA. Par ailleurs, plusieurs cas d'IRA ont été rapportés au cours d'hépatite A non fulminante. Dans la plupart des cas, un traitement par hémodialyse s'est avéré nécessaire permettant d'observer une évolution favorable en quelques semaines parallèlement à la guérison de la maladie hépatique (71, 72). Le mécanisme de l'atteinte rénale est imprécis. Parmi les cas rapportés, une biopsie rénale a quelque fois été réalisée. Les lésions histologiques rénales étaient soit absentes, soit très variables : nécrose tubulaire aiguë (73), ou néphropathie interstitielle sans atteinte glomérulaire (74). Une glomérulonéphrite aiguë a également été diagnostiquée chez un enfant ayant une hépatite virale A asymptomatique. Certains auteurs ont incriminé le rôle éventuel d'endotoxines digestives, de la toxicité directe de la bilirubine ou du VHA (70). Au total, la physiopathologie des lésions rénales au cours des hépatites virales reste obscure,

mais elle est probablement multifactorielle, ce qui explique la diversité des lésions histopathologiques rénales observées (58).

C/ Manifestations dermatologique, vascularite et cryoglobulinémie :

Des cas de vascularite ont été rapportés au cours des hépatites virales A, plus rarement que pour le VHB (76, 77). L'apparition d'un rash cutané érythémateux et urticarien au cours de la phase initiale d'une hépatite virale A est classique, avec une fréquence estimée à 14 %, mais celui-ci est fugace. L'examen histopathologique de la peau peut montrer des lésions de panniculite. Cette lésion est non spécifique, pouvant se rencontrer dans de nombreuses affections inflammatoires. Son mécanisme est hypothétique, éventuellement d'origine immunologique. De même des macules érythémateuses, des éruptions maculo-papuleuses ou des lésions purpuriques peuvent être observées au cours du syndrome préictérique, mais persistent rarement longtemps au cours de l'évolution de l'hépatite virale. La pathologie évoquée serait là encore immunologique.

Au cours des formes prolongées des hépatites virales A, ont été décrits des épisodes de rash papulo-érythémateux prédominant sur les membres inférieurs avec présence d'éléments purpuriques (77). La biopsie cutanée montrait une vascularite leucocytoclasique. La pathogénie semble être d'origine immunologique avec mise en évidence des anticorps anti VHA de type IgM. Par ailleurs, ces vascularites cutanées sont fréquemment associées à la présence d'une cryoglobulinémie également formée d'IgM anti VHA. Un cas de cryoglobulinémie a également été rapporté au stade initial d'une hépatite virale A, d'évolution favorable avec la guérison de l'hépatite (58). Les cryoglobulinémies décrites avec le VHA peuvent être monoclonales, polyclonales ou mixtes, de nature IgG, IgM, ou IgA. Elles seraient liées à une accumulation d'immunoglobulines dédialysées. La présence de cryoglobulines principalement au cours des formes cliniques prolongées d'hépatite A suggère la formation de complexes immuns en relation avec un excès d'anticorps.

Des lésions cutanées plus rares ont été rapportées (in 58). Un cas de toxidermie nécrosante a été rattaché au VHA. Quelques cas d'urticaire ont également été décrits dont le mécanisme reste inconnu (in 58).

d/ Manifestations articulaires:

Leur fréquence varie de 1 à 14 % au cours des infections par le VHA en phase aiguë (67). Bien que les arthralgies soient classiques au cours de la phase préictérique, de rares cas d'arthrites franches ont été décrits au cours de l'hépatite virale A (74). Elles précèdent de quelques jours ou de quelques semaines la phase préictérique ou peuvent rester isolées. Il s'agit d'un syndrome polyarthritique affectant préférentiellement les articulations distales. L'atteinte articulaire a une tendance symétrique et fait alors évoquer un rhumatisme articulaire aigu pouvant égarer le diagnostic avant l'apparition de l'ictère. Une association à une cryoglobulinémie est possible (78). Ces arthrites n'évoluent pas vers la chronicité. Leur pathogénie serait expliquée par des dépôts intra-articulaires de complexes immuns (78, 79).

e/ Manifestations digestives :

L'anorexie, les nausées et les vomissements; la diarrhée sont classiques au cours de toute hépatite virale aiguë symptomatique. Une infiltration lymphocytaire au sein de la muqueuse gastro-duodénale avec une infiltration lymphoïde du stroma des villosités et la lamina propria, pourraient être mises en cause, et être responsables d'une éventuelle malabsorption digestive (61). Le pancréas peut également être atteint au cours de la phase aiguë de l'hépatite virale A. Le VHA est une cause rare de pancréatite aiguë. Quelques cas ont été décrits chez l'enfant (80). Le plus souvent, les manifestations sont limitées à la mise en évidence d'une hyperamylasémie asymptomatique. Dans quelques cas, il a été décrit des douleurs épigastriques avec irradiation dorsale caractéristique. La pathogénie est mal connue, mais dans le cas de VHA, un mécanisme immunologique plus qu'un effet

cytopathogène est envisagé (80, 81). Par ailleurs, bien que la majorité des pancréatites aiguës décrites au cours des hépatites virales aiguës soient associées à des formes fulminantes, il n'existe pas de parallélisme entre la gravité de l'atteinte hépatique et celle des lésions pancréatiques. L'intensité des lésions histopathologiques pancréatiques apparaît très variable. L'évolution est généralement favorable avec la régression de l'hépatite (82, 83).

f/ Manifestations diverses (in 58).

L'hépatite virale A est rarement associée à des manifestations neurologiques en dehors des formes fulminantes. Il n'existe pas d'argument formel pour un passage de la barrière hémato-encéphalique par le VHA. La pathogénie des manifestations neurologiques reste hypothétique, d'autant que le moment d'apparition pendant l'évolution de l'hépatite est variable. Une réaction méningée est classique au cours des hépatites virales. Des cas de syndrome de Guillain-barré, de méningite, d'encéphalite, de méningoradiculonévrite, d'atteinte de nerf crânien, et de neuropathies périphériques ont été rapportés (in 58). Bien que le rôle de complexes immuns ait été évoqué dans la pathogénie des atteintes neurologiques, il est possible que le VHA soit neurotrophe. Par ailleurs, un cas de schizophrénie aiguë sans encéphalopathie hépatique a été décrit, mais chez l'adulte jeune (in 58). L'épisode psychiatrique a été contemporain de l'hépatite et a nécessité une prise en charge psychiatrique pendant quelques mois avec une évolution favorable. Parmi les manifestations endocriniennes, un cas de thyroïdite subaiguë a été décrit. D'autre part, un cas de diabète insulino-dépendant a été rapporté dans les suites d'une hépatite virale A. La responsabilité du VHA n'est pas prouvée, et il s'agit vraisemblablement d'un état prédiabétique décompensé à l'occasion de l'infection virale (in 58). Enfin de rares cas de myocardite aiguë, de péricardite et d'épanchements pleuraux ont été décrits au cours de l'infection par le VHA (in 58). Ainsi, il existe de nombreuses manifestations extra-hépatiques de l'infection par le

VHA, principalement au cours des formes prolongées de la maladie. Malgré leur rareté, et leur caractère non spécifique, elles doivent être présentes à l'esprit pour éviter de méconnaître le diagnostic de l'affection virale. Le mécanisme physiopathologique reste imprécis, mais semble être partagé entre des phénomènes immunologiques et le rôle direct du VHA. Le plus souvent, il s'agit de manifestations cliniques spontanément favorables, mais certaines manifestations peuvent nécessiter des prises en charge particulières et spécifiques. La rareté des manifestations endocriniennes, neurologiques et cardio-pulmonaires fait douter de l'authenticité du lien de causalité avec le VHA. En revanche, l'association des manifestations hématologiques et rénales à l'infection par le VHA, ne fait pas de doute. Du fait de leur gravité potentielle, il est recommandé de réaliser au cours de l'hépatite virale A, surtout dans les formes prolongées; à fortiori dans les formes graves, d'une NFS et d'un dosage de la créatininémie.

1.3/Les formes cliniques hépatiques particulière

Sont rares, on distingue (84, 85):

a/ Les hépatites cholestatiques prolongées :

Le prurit et l'ictère avec une hypercholestérolémie peuvent durer 3 à 5 mois. Ces formes peuvent poser le problème de l'existence d'un obstacle sur les voies biliaires ; éliminé par les données échographiques. Ces formes cholestatiques sont rares et ne représentent pas une forme particulièrement grave.

b/ Les formes a évolution biphasique :

Elles sont exceptionnelles, et concernent 3% des enfants avec reprise de tous les symptômes sauf parfois l'ictère. La deuxième poussée est volontiers plus bruyante survenant 4 à 10 semaines après la guérison de la première phase. Elles sont caractérisées par une évolution sur un mode prolongé avec amélioration progressive et spontanée des anomalies cliniques et biologiques.

C/ Forme avec hydrocholecyste

Un hydrocholecyste peut être le signe révélateur d'une HVA. Il se manifeste par des douleurs abdominales dont la localisation est parfois atypique, accompagnées de vomissements et de sensibilité de l'hypochondre droit. L'examen clinique retrouve une voussure au niveau de l'hypochondre droit. L'ictère cutanéomuqueux oriente le diagnostic. Le diagnostic d'hydrocholecyste est confirmé par l'échographie.

d/Forme avec une cholécystite aiguë alithiasique

Les signes inflammatoires sont constants (fièvre; épaissement de la paroi vésiculaire à l'échographie). Le mécanisme de cette distension vésiculaire peut être d'origine immunologique à médiation cellulaire, en raison de la présence d'un infiltrât lymphocytaire périvésiculaire abondant. Un effet direct du virus a été suggéré, en effet, la présence du VHA a été mise en évidence dans l'endothélium de la vésicule biliaire et des voies intra et extra-hépatiques. L'évolution est généralement favorable, mais peut se faire vers une cholécystite gangreneuse.

e/Hépatites chroniques auto-immunes :

Chez quelques patients, une hépatite chronique auto-immune a été observée dans les suites d'une hépatite A bénigne. Il a été suggéré que, dans certaines conditions, l'hépatite A pouvait initier une réponse auto-immune.

2/ HEPATITE VIRALE AIGUË B

L'hépatite virale aiguë de type B est rarement symptomatique chez l'enfant : Moins de 54% des nouveaux nés, 5 à 15 % des enfants de moins de 5 ans, et 30 à 50% des plus de 5 ans vont avoir des signes cliniques, le plus souvent non spécifiques. On assiste à l'apparition de l'ictère dans 10 % des cas (28).

2. 1/ Forme clinique classique :

Après une période d'incubation de 50 à 180 Jours, la phase prodromique préictérique, inconstante, dure de 2 à 3 semaines, associant à des degrés variables, des céphalées, des myalgies, des arthralgies, de l'urticaire, de l'asthénie intense, des troubles digestifs et une fièvre modérée (6, 28).

L'ictère apparaît progressivement d'abord conjonctival puis cutanéomuqueux, plus ou moins intense. Il s'accompagne d'urines rares et foncées et de selles partiellement décolorées. L'asthénie persiste pendant la phase ictérique. Le prurit est inconstant. Le foie augmente parfois de volume et la rate est palpable. Une perte de poids de 2 à 4 kg est fréquente. Puis après 2 à 6 semaines, l'ictère et l'asthénie disparaissent peu à peu, l'appétit reprend (6).

A la phase d'état, des manifestations systémiques concomitantes ou différées ont été décrites. Elles correspondent à la réaction inflammatoire secondaire à un dépôt de complexes immuns circulants dans la paroi des vaisseaux (infiltrat capillaire pour l'urticaire et le purpura vasculaire de la phase prodromique, artériolite dans le syndrome de Raynaud, atteinte prédominant sur les artères musculaires de moyen calibre dans la périartérite noueuse); ou la membrane basale dans les glomérulonéphrites (86).

Il existe ici une relation inverse entre l'intensité des lésions hépatiques et celle des syndromes extra-hépatiques; les lésions hépatiques correspondent en effet à un mécanisme immunologique de nature cellulaire et non plus humoral. Les complexes immuns circulants ne sont pas pathogènes pour les hépatocytes qui semblent être protégés par le système kupfférien (86).

2.2/Manifestations extra-hépatiques :

a/ Manifestation dermatologiques et vascularite (6, 12, 13, 28, 86, 87):

- Eruptions :

De simples plaques érythémateuses ou de véritables rashes maculo-papuleux peuvent précéder l'ictère de l'hépatite B. Une maladie sérique prodromique associant une urticaire, de la fièvre, des polyarthralgies ou une véritable arthrite, une protéinurie et une hématurie survient 1 à 6 semaines avant l'ictère dans plus de 20 % des hépatites B aiguës symptomatiques. Elle est liée à des dépôts de complexes immuns contenant l'Ag HBs, des Ig M des Ig G et la fraction 3 du complément dans les vaisseaux cutanés. Elle surviendrait au pic de l'antigénémie HBs et Hbe. Plusieurs cas de purpura rhumatoïde révélateur d'une hépatite aiguë B ont été rapportés. Le syndrome de GIANOTTI et CROSTI ou acrodermite papuleuse de l'enfant (88, 89) est une éruption papuleuse non prurigineuse des membres et de la face qui épargne le tronc ; il survient chez des enfants de 2 à 6 ans présentant le plus souvent une hépatite B. Toutes ces manifestations cèdent spontanément (88, 89).

- Cryoglobulinémies essentielles :

Des cryoglobulinémies mixtes essentielles associant purpura, syndrome de Raynaud et arthralgies déclenchés par l'exposition au froid, asthénie et éventuellement une atteinte rénale, ont été attribuées à une maladie à complexes immuns chez des patients porteurs de l'antigène HBs. Ces cryoglobulines mixtes contiennent des Ig G et des Ig M (6, 86).

- Périarterite noueuse et d'autres vascularites :

30 à 40 % des PAN sont associées à des complexes immuns circulants contenant des complexes Ag HBs -Ac anti HBs. Outre les lésions nodulaires, la livedo et l'urticaire, on peut observer dans les formes graves des ulcérations cutanées et des gangrènes distales une cholécystite aiguë, un infarctus mésentérique par occlusion vasculaire. Des syndromes de Raynaud, pouvant

conduire à la nécrose des extrémités digitales et des syndromes pseudodermatomyosytiques ont été décrits au cours des hépatites aiguës B (6, 86).

b/Manifestations hématologiques:

Les manifestations hématologiques sont beaucoup plus rares au cours de l'hépatite B. On peut observer une thrombopénie, une agranulocytose, une anémie réfractaire ou encore une aplasie médullaire. Certaines guérissent spontanément; mais les formes les plus sévères relèvent de greffe de moelle (6, 86).

c/Manifestations neurologiques, musculaires et articulaire:

Des céphalées sont rapportées par 20 à 60% des patients. Un syndrome convulsif a exceptionnellement été décrit à la phase aiguë (86). Des syndromes de Guillain- Barré ont également été observés au cours des hépatites B. Ils débutent 3 à 9 semaines après le début de l'hépatite B. Des séquelles à type de paralysie faciale, d'ataxie ou d'aréflexie sont décrites. Les neuropathies périphériques sont communes chez les patients souffrant de PAN, à virus B. Des mononévrites ont été décrites 4 à 21 jours après la survenue de l'ictère lié à une hépatite aiguë B. On peut observer également des méningites aseptiques des méningo-encéphalites ou des myélites de même que des arthrites à la phase prodromique. Elles touchent les poignets, les coudes, les genoux, les chevilles (6, 86).

d/ Manifestations digestives :

Outre les signes prodromiques habituels (nausées, vomissement, douleurs abdominales ou anorexie), quelques pancréatites aiguës ont été observées à la phase aiguë d'hépatite B. L'Ag HBs est retrouvé dans les sécrétions bilio-pancréatiques chez ces malades et la pancréatite serait associée à la réplication pancréatique du virus B. Un infarctus mésentérique avec nécrose et parfois perforation du grêle peut s'observer dans les vascularites à virus B de type PAN (86).

e/ Manifestations pulmonaires et cardiaques

Un épanchement pleural peut survenir, rarement à la phase prodromique ou à la phase ictérique précoce de l'hépatite B. Des syndromes d'infection des voies respiratoires hautes ont été décrits à la phase ictérique, de même que des péricardites. Des complications cardiaques à type d'une hypotension prolongée, une cardiomégalie, un œdème pulmonaire aigu, des troubles de rythme, une mort subite, ont été observés essentiellement au cours des hépatites fulminantes (86).

f/ Manifestations rénales :

Un syndrome néphrotique et une protéinurie sont les syndromes les plus communs des glomérulonéphrites membrano-prolifératives associées à l'hépatite B. Les hépatites fulminantes sont responsables d'une oligo-anurie qui peut se compliquer d'une insuffisance rénale fonctionnelle et d'une nécrose tubulaire aiguë qui rétrocedent si l'hépatite guérit ou si le malade est transplanté (86).

3/ HEPATITE VIRALE AIGUE C :

3. 1/ Forme classique :

Il est rare que le diagnostic d'hépatite C soit fait chez l'enfant à l'occasion d'une hépatite aiguë. C'est le plus souvent à l'occasion d'un examen systématique, chez un enfant ayant un antécédent de transfusion ou dont la mère est porteuse du virus C (90).

La période d'incubation et la sévérité de l'infection primaire semblent dépendantes de l'inoculum, ce qui expliquerait en partie la gravité plus grande des formes post-transfusionnelles. L'incubation de l'infection aiguë varie de 2 à 26 semaines avec un pic se situant à 7-8 semaines. Les symptômes prodromiques sont rares. L'hépatite aiguë C est ictérique dans seulement 20 % des cas et anictériques avec pas ou peu de signes aspécifiques et semblables à ceux des autres hépatites virales (asthénie, hépatomégalie sensible) (52).

Dans 20 à 40 % des cas, la virémie devient négative et l'hépatite est guérie. 60 à 80 % des enfants vont développer une infection chronique. Cliniquement silencieuse, cette phase correspond à de fréquentes fluctuations de la virémie et des transaminases. L'évolution vers une hépatite fulminante est discutée : un seul cas a été rapporté chez un nourrisson de 5 mois après contamination par voie materno-fœtale (91).

3.2/ Manifestations extra-hépatiques(38, 40).

Les manifestations extra-hépatiques décrites chez l'adulte sont exceptionnelles chez l'enfant (38, 40).

a/ Les cryoglobulinémies essentielles:

Se caractérisent par des complexes de virus et d'immunoglobulines entraînant une atteinte cutanée, neurologique, rénale, articulaire, sous-tendue par une vascularite des petits et moyens vaisseaux. Les symptômes peuvent être sévères. Récemment, des anticorps antiviral C ont été mis en évidence chez 55 à 75 % environ des patients présentant une cryoglobulinémie mixte essentielle (38, 40). Parallèlement, la recherche systématique d'une cryoglobulinémie chez les sujets infectés par le virus C s'est révélée dans certaines études positives chez plus de 55% d'entre eux. Plus l'infection à VHC dure, plus le risque de cryoglobulinémie symptomatique augmente. La cryoglobulinémie est le signe extra-hépatique le plus fréquent. Enfin l'ARN du virus C a été mis en évidence dans les sérums et les cryoprécipités, ce qui suggère que les cryoglobulines seraient formées de complexes antigènes du virus C-anticorps spécifiques. La diminution ou la disparition de la cryoglobulinémie chez les patients traités par l'interféron alpha plaide aussi pour la responsabilité du virus C (86, 92).

b/Le syndrome sec:

Se traduit par l'assèchement des yeux et de la bouche. Il est l'une des composantes du syndrome de Sjögren, celui-ci étant marqué, en outre, par la présence d'autoanticorps. Or, on constate, chez les malades porteurs du VHC, une haute fréquence du syndrome sec (15 à 25 %) mais sans présence d'autoanticorps (86).

c/La périarterite noueuse et autres vascularites:

L'existence de PAN à virus C a été suggérée. Ainsi que des cas de vascularites leucocytoclasiques associées à la présence d'anticorps anti VHC ont été rapportées (86).

d/ La porphyrie cutanée tardive (86) :

Elle est liée à un déficit enzymatique en uroporphyrinogène décarboxylase. Les formes sporadiques plus fréquentes que les formes familiales, nécessitent qu'un déficit enzymatique latent soit révélé par un facteur déclenchant. Le virus C retrouvé dans plus de 50% des formes sporadiques, semble être un facteur déclenchant majeur. En outre, la plupart des patients souffrant de porphyrie cutanée tardive et évoluant vers le carcinome hépatocellulaire présentent des anticorps antiVHC.

e/Les autres manifestations cutané-muqueuse :

La prévalence des anticorps anti VHC semble être élevée chez les patients présentant un lichen plan. La responsabilité du virus C dans la sialadénite lymphocytaire du syndrome de Gougerot-Sjogren a été évoquée (86, 92).

f/Les manifestations hématologiques:

Une thrombocytopénie, une agranulocytose, une anémie réfractaire et une aplasie médullaire ont été observées en association à une hépatite C aiguë. Ces aplasies médullaires surviennent plus souvent 2 à 3 mois après le début de l'ictère. Certaines guérissent spontanément, mais les formes les plus sévères relèvent de greffe de moelle (92).

g/ Manifestations neurologiques et musculaires :

Le syndrome de Guillain-Barré a été observé moins souvent avec le virus C, par rapport aux virus A et B. Des méningites aseptiques, des méningo-encéphalites ou encore des myélites aiguës peuvent accompagner l'hépatite aiguë C. Des myalgies et plus rarement de véritables myosites avec élévation des créatine-phosphokinase ont été décrites à la phase prodromique (86).

h/ D'autres maladies

Ont un lien possible mais non formellement démontré avec le VHC : les lymphomes B non-hodgkiniens, les vascularites systémiques, les polyarthrites non rhumatoïdes (86).

4/HEPATITE VIRALE D :

Il existe une association symbiotique entre le virus B et le virus D. L'infection B-D est assez fréquente, elle représente 2 à 3 % des cas et se traduit par (6, 28):

• UNE COINFECTION :

Exprimée cliniquement par une hépatite virale B aiguë banale, mais avec une augmentation du risque d'hépatite fulminante de 10 à 20%. Dans 60 à 80 % des cas, cette coinfection évolue vers la guérison avec un risque de passage à la chronicité estimé à 10 -30%.

• UNE SURINFECTION :

Par le virus D d'une hépatite B chronique. Une aggravation de l'hépatite chronique est notée avec un risque de survenue d'hépatite fulminante de 15 à 20%. Dans ces cas, l'Ag HBs favorise la réplication massive et prolongée du virus D qui peut parfois aboutir à une interférence avec la biosynthèse du virus B. Ce phénomène d'interférence se traduit par une diminution des marqueurs de réplication du virus B, une augmentation de la nécrose hépatocellulaire et le risque de survenue d'une hépatite fulminante ou d'aggravation. L'évolution vers la

chronicité est notée dans 60 à 90 % des cas avec constitution d'une cirrhose hépatique dans 70% des cas, et de là le risque de survenue de carcinome hépatocellulaire. Dans 5 à 10%, une hépatite virale D de surinfection guérit spontanément (6).

5/ HEPATITE VIRALE E:

La période d'incubation est en moyenne 35 Jours, mais peut varier de 15 à 90 jours. On peut retrouver du virus dans le sang pendant quelques jours, correspondant à la phase prodromique. Il existe alors une augmentation des transaminases et un tableau d'hépatite aiguë qui, en dehors des formes fulminantes, évolue toujours vers la guérison spontanée sans aucun passage à la chronicité (19, 28).

L'hépatite aiguë E est le plus souvent asymptomatique chez l'enfant. Chez l'adulte, on a une phase pré-ictérique associant souvent une asthénie dans 60% des cas, une anorexie, des douleurs diffuses, des nausées et des vomissements dans 40% des cas, une diarrhée dans 15 % des cas. Un ictère est présent dans la majorité des cas, avec urines foncées et selles décolorées, une fièvre qui fait suite à la phase ictérique. Les formes anictériques sont loin d'être exceptionnelles puisqu'elles sont estimées à 15 à 90% des cas selon les auteurs (19). La maladie est le plus souvent bénigne guérissant spontanément en 3 semaines à 3 mois, sans séquelles.

L'hépatite virale E ne provoque jamais de portage chronique, ni de cirrhose, ni de carcinome hépatocellulaire. Des hépatites fulminantes peuvent survenir chez l'adulte. Elles sont nettement plus fréquentes que celles du virus A (0,5 à 3 %). La fréquence de l'hépatite fulminante E chez la femme enceinte atteint 15 à 25 %, principalement au troisième trimestre, la mortalité pouvant atteindre alors 20 à 40% (in 19, 20). La raison de cette fréquence élevée est totalement inconnue. La symptomatologie chez le nouveau-né contaminé par sa mère se traduit le plus

souvent par une hépatite aiguë bénigne, mais des cas d'hépatite fulminante mortelle ont été rapportés (in 19). Il ne semble pas y avoir d'évolution fulminante chez l'enfant qui guérit sans séquelles (19).

6/HEPATITE VIRALE G :

Le virus de l'hépatite G peut visiblement donner des hépatites aiguës ou s'associer à d'autres virus hépatotrope pour co-infecter un patient (21). L'état morbide que l'infection par le VHG provoque sur le plan actif et à long terme reste à préciser. Même s'il faut toujours faire preuve de prudence et de vigilance, on reconnaît de plus en plus que le VHG est «un virus à la recherche d'une maladie» et qu'il se peut en réalité qu'il ne soit pas une cause d'hépatite virale. L'infection aiguë par le VHG est en général reconnue comme bénigne, sur le plan clinique et biochimique, et transitoire. Même si l'on peut détecter de l'ARN du VHG pendant des années après l'infection chez une minorité de personnes infectées, il n'y a pas de données probantes qui démontrent de façon convaincante que l'infection par le VHG laisse des séquelles importantes. Le rôle du VHG dans l'hépatite fulminante reste toutefois à déterminer. L'infection par le VHG ne semble pas aggraver la coinfection par le VHB ou le VHC.

Actuellement, il n'est pas rapporté de manifestation extra-hépatique (21,93).

DIAGNOSTIC DES HEPATITES VIRALES AIGUES

On peut diviser les moyens de diagnostic en deux catégories (6):

A/ LES MOYENS NON SPECIFIQUES

Les tests hépatiques explorant quatre grands syndromes (6, 17)

1/LE SYNDROME DE CYTOLYSE :

Le plus constant. Il se traduit par une augmentation des ALAT (GPT) plus que les ASAT (GOT). Un taux supérieur à 20 fois le taux normal voire 100 fois est très significatif. Les ALAT sont plus spécifiques de la cytolyse hépatique, que les ASAT existants au niveau des tissus myocardique, et cérébral en plus du tissu hépatique. Il faut noter que leurs valeurs n'ont aucune valeur pronostic.

2/LE SYNDROME DE CHOLESTASE :

Est composé d'une augmentation de la bilirubine conjuguée, des phosphatases alcalines et des gamma-glutamyl-transférases. Il se manifeste cliniquement par une décoloration des selles due à une diminution ou la disparition de la bilirubine ou de ses métabolites (stercobiline) dans les selles. Les urines sont foncées car riches en bilirubine et/ou ses métabolites (urobilinogène). Le prurit plus ou moins important est secondaire au reflux des acides biliaires dans le sang. Ce syndrome n'est pas toujours rencontré lors des hépatites virales aiguës.

3/LE SYNDROME INFLAMMATOIRE:

Non spécifique, comprend une diminution de l'albumine sérique, une augmentation des gammaglobulines, une augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire, du fibrinogène et du fer sérique. Une augmentation supérieure à 10 fois la valeur normale des protéines C réactive est en faveur de l'étiologie virale (6).

4/ LE SYNDROME D'INSUFFISANCE HEPATO-CELLULAIRE :

Qui représente un facteur pronostique qui doit être évalué en urgence en cas de suspicion d'une hépatite fulminante très souvent mortelle. Sont en faveur d'une insuffisance hépatocellulaire: une diminution du taux du facteur V de coagulation (pro accéléline) inférieur à 30%, une baisse du taux de prothrombine (inférieur à 20%), une diminution de la glycémie, du cholestérol estérifié, des protéines sériques et une hyperammoniémie (6).

5/ L'HEMOGRAMME AVEC PARFOIS UN FROTTIS SANGUIN :

Peuvent montrer une leucopénie, ou une thrombopénie voire pancytopénie avec un syndrome mononucléosique en rapport avec l'atteinte virale (6).

B/ LES MOYENS SPECIFIQUES :

Ces moyens reposent essentiellement sur les sérologies :

1/LES METHODES SEROLOGIQUES ANCIENNES :

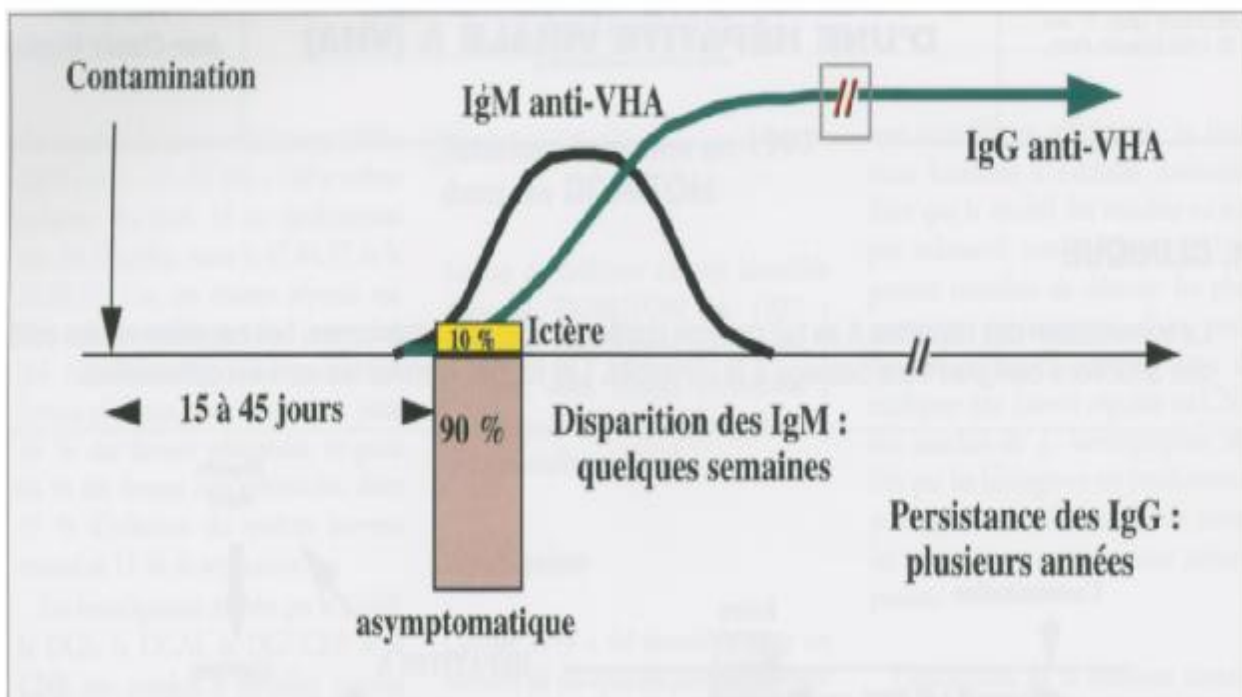
Sont moins coûteuses, spécifiques, mais peu sensibles, très longues et délicates. Elles ont cédé la place aux techniques actuelles (exp: réaction d'hémagglutination, réaction d'immunodiffusion, réaction de fixation de complément...) (6)

2/ LES METHODES SEROLOGIOUES ACTUELLES :

Sont plus efficaces, plus rapides Certaines sont de pratique courante, comme les techniques immunoenzymatiques ou ELISA (enzyme linked immunosorbent assay), ou les techniques d'immunoblot (western blot).

D'autres techniques récentes sont encore du domaine des laboratoires spécialisées, comme c'est le cas pour les méthodes radio-immunologiques (RIA : radioimmuno-assay), la méthode d'amplification du génome viral PCR (polymérase Chain reaction), l'hybridation moléculaire avec des sondes nucléotidiques radio-marquées, la recherche des antigènes viraux tissulaires (antigène delta, antigène Hbc) par immunofluorescence directe, immunoperoxydase ou par la microscopie électronique. Pour la confirmation du diagnostic sérologique, il faut savoir répéter la sérologie en cas de doute et en temps opportun, savoir rechercher des marqueurs viraux complémentaires au diagnostic, penser aux autres virus hépatotropes en tenant compte des arguments d'orientation cliniques épidémiologiques et biologiques. La recherche des marqueurs de réplication virale est très importante pour l'instauration d'un traitement anti-viral et pour suivre l'évolution vers la guérison ou le passage à la chronicité (4, 6).

a/ Sérodiagnostic de l'hépatite virale aiguë type A (11, 28):



La technique ELISA est la plus utilisée, la mise en évidence des immunoglobulines de type M (IgM), traduit une hépatite en cours. Les IgM disparaissent au bout de 3-4 mois après le début de l'hépatite. Elles peuvent

cependant persister plus de 6 mois chez 25% des patients (11). La présence d'immunoglobulines de type G dirigés contre le VHA traduit un contact ancien avec le virus et une immunisation post-infectieuse

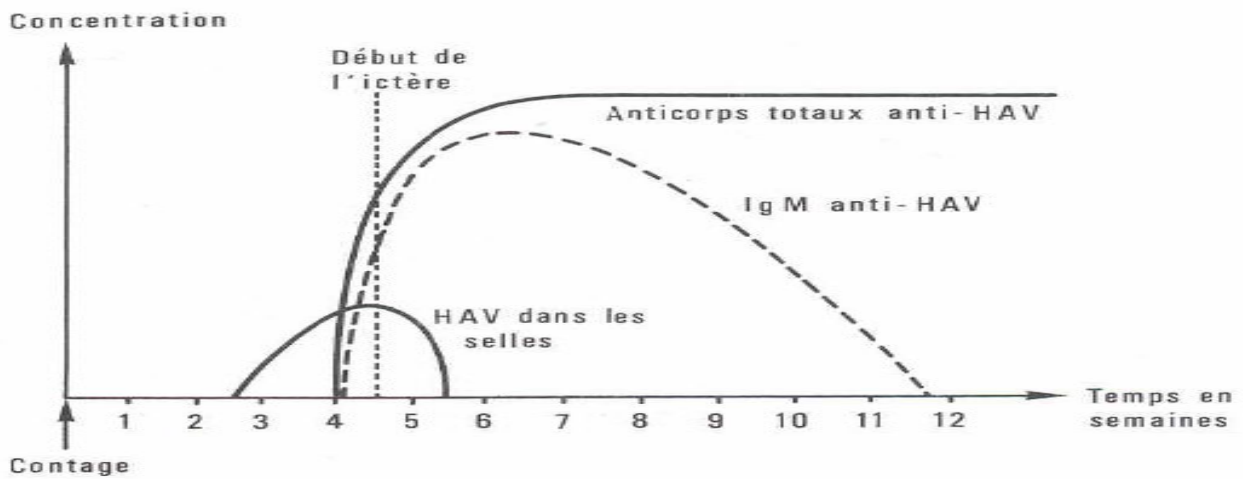
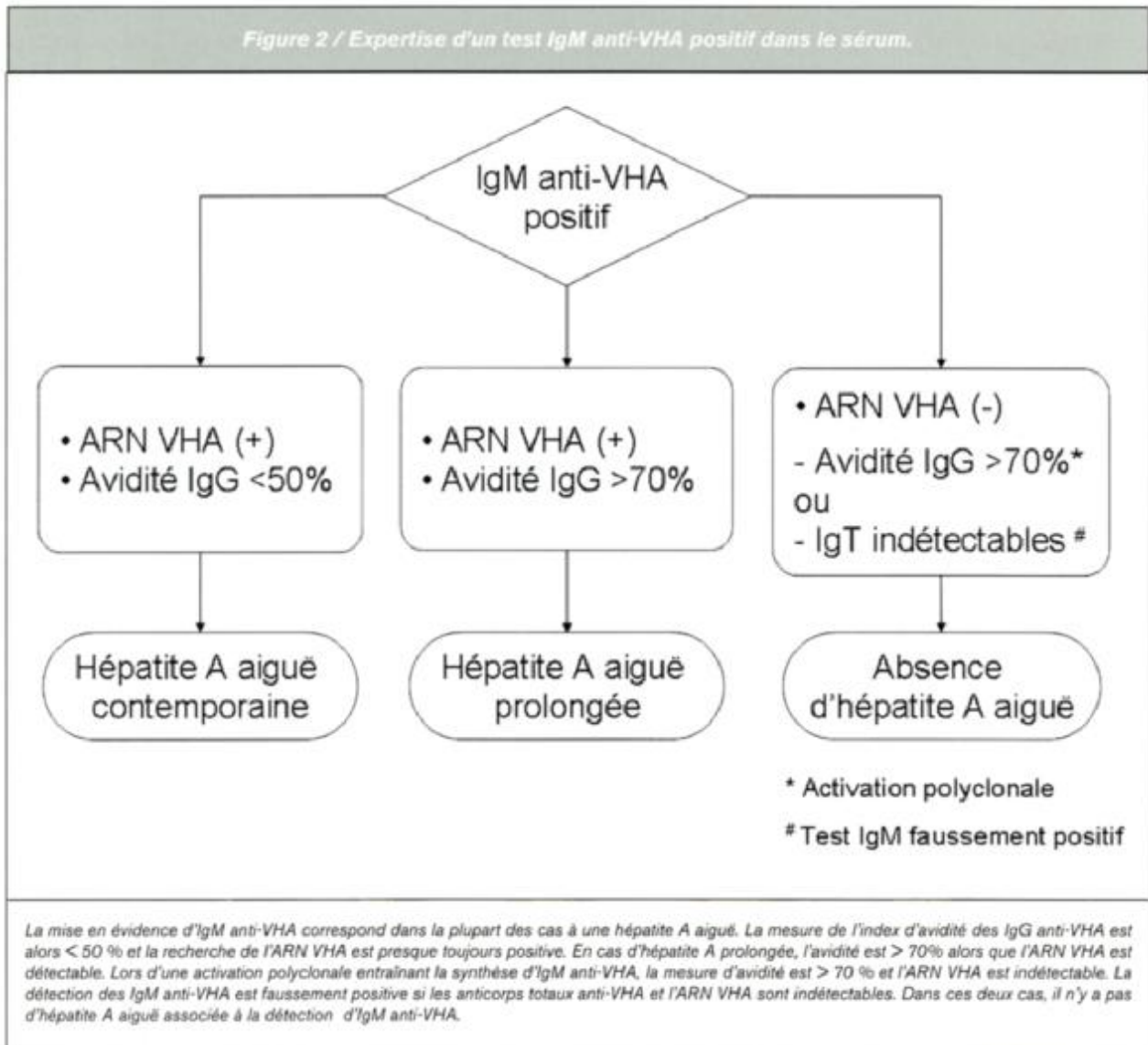


Figure 15 : Evolution des AC anti VHA au cours d'une hépatite virale A (11)

Figure 2 / Expertise d'un test IgM anti-VHA positif dans le sérum.



b/ Sérodiagnostic de l'hépatite virale aiguë type B :

Dans l'hépatite aiguë B, l'évolution sérologique est bien connue, l'antigène (Ag) HBS est le premier marqueur à apparaître, suivi par l'Ag HBe et anticorps anti HBc de type IgM puis IgG puis en cas d'évolution favorable, la concentration de l'ADN du VHB diminue, l'Ag HBe disparaît, quelques semaines plus tard, l'anticorps anti HBe apparaît et l'ADN viral se négative. L'Ag HBs disparaît et l'anticorps anti HBs apparaît. Le statut sérologique d'une HVB aiguë guérie, est d'être positif pour l'anticorps anti HBs, anti HBe et anti HBc (93).

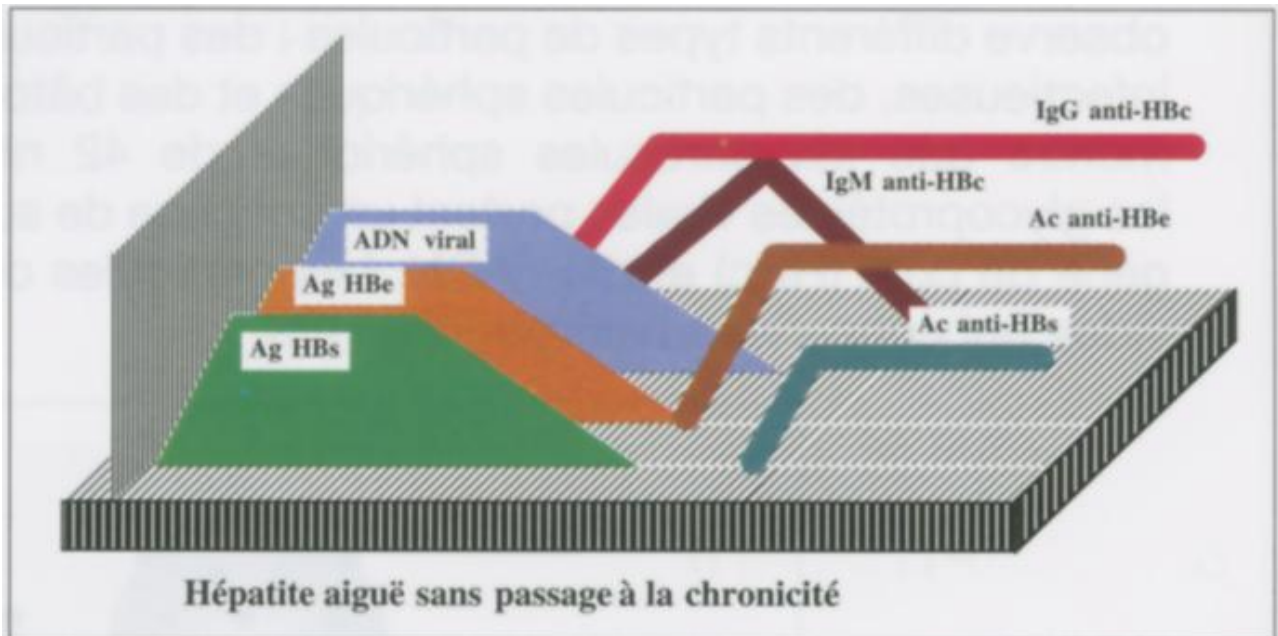


Figure 16:Schéma récapitulatif des marqueurs de l'HVB aiguë (94)

Au cours de l'hépatite fulminante, la séroconversion est très rapide. L'AgHBs est présent de manière transitoire. La seule trace de l'infection par le virus B est la présence d'Ig M antiHBc ou la présence de l'ADN viral détecté par amplification génique (PCR) (93, 94).

D'autres marqueurs ont été individualisés mais ne sont pas de pratique courante. Parmi eux, les Ag préS1 et préS2 (marqueurs de l'enveloppe des particules virales). Dans la majorité des cas évoluant vers la guérison, les antigènes préS1 et préS2 sont éliminés avant l'Ag HBs, avec apparition des anticorps antipréS1 et antipréS2 (6, 93, 94).

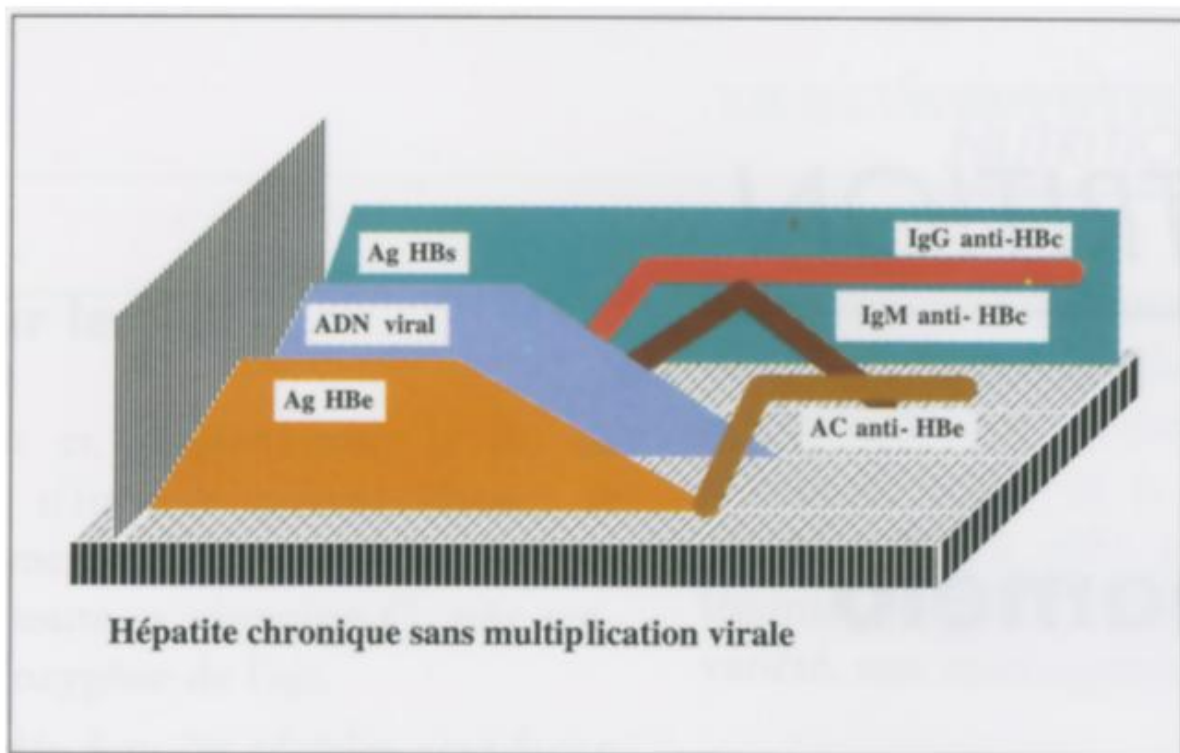
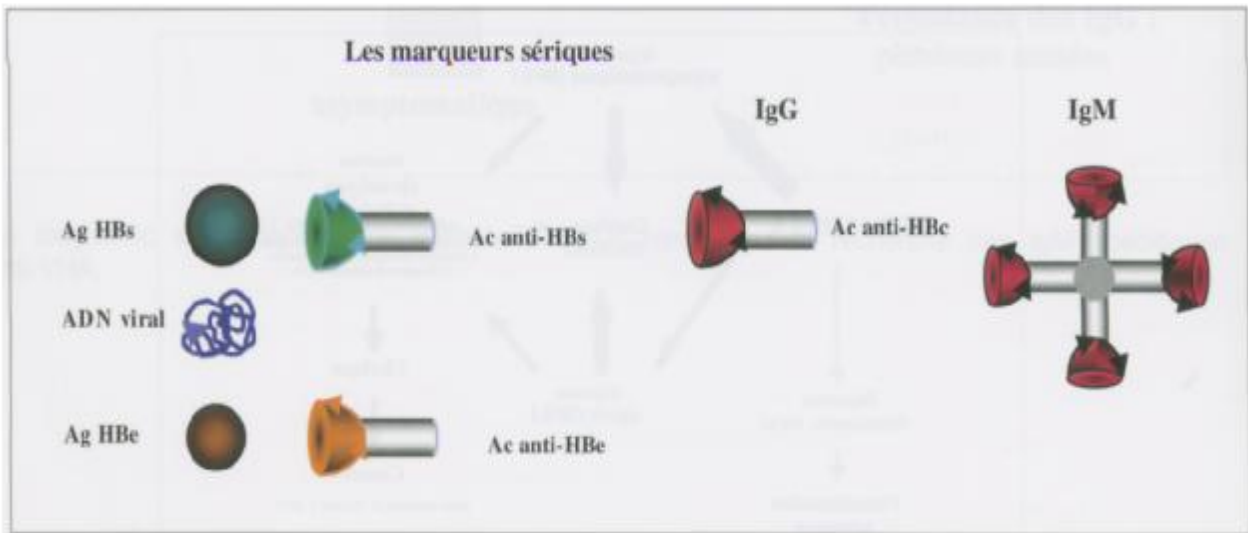


Figure 17 : Marqueurs sérologiques d'une hépatite B chronique sans multiplication virale (11)

Dans l'hépatite chronique sans multiplication, le seul marqueur viral qui persiste est l'Ag HBs. Les anticorps anti-HBs ne sont pas détectés. En revanche on observe habituellement l'apparition d'anticorps anti-HBe.

Schématiquement l'hépatite chronique avec multiplication virale est souvent associée à une hépatite chronique active. L'évolution ultérieure de la maladie

s'associe souvent à une diminution progressive des marqueurs de réplication virale (ADN viral et Ag HBe) alors qu'une cirrhose peut être constituée.

Dans l'hépatite chronique active la persistance des trois marqueurs de la réplication virale (ADN viral, Ag HBs, Ag HBe) est associée à l'absence de réponse immunitaire humorale anti-HBs et anti-HBe.

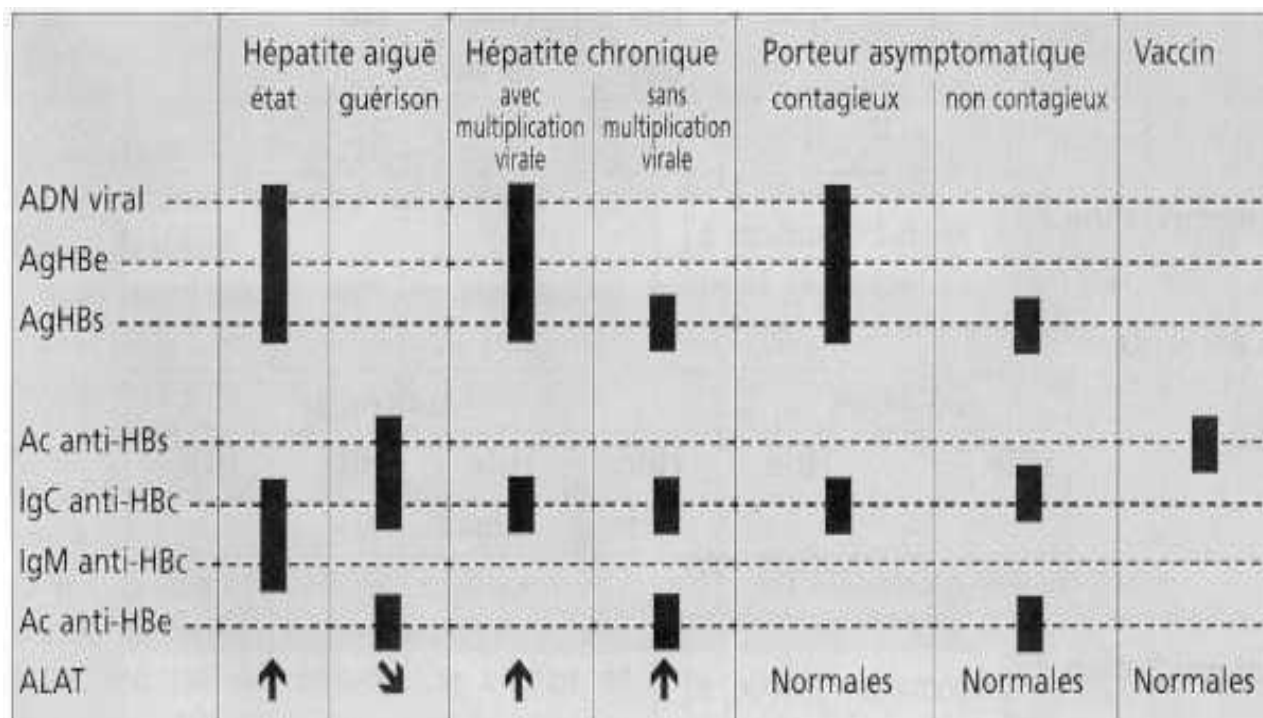


Schéma récapitulatif des différents marqueurs du VHB.

Figure 18 : Evolution sérologique des différents stades d'une hépatite B (94)

c/ Sérodiagnostic de l'hépatite virale aiguë type C (16, 28, 51, 93, 95):

Les tests disponibles aujourd'hui se classent en tests sérologiques, permettant la détection d'anticorps dirigés contre le VHC ou de l'antigène de capsid du virus; et en tests moléculaires permettant la détection, la quantification et la caractérisation de l'ADN viral. La recherche de l'ARN viral par amplification génique (PCR) peut être nécessaire à l'établissement du diagnostic, notamment chez les enfants nés de mère infectée par le VHC. En effet, dans cette situation, le diagnostic sérologique est faussé par la présence des anticorps maternels transmis. La sérologie n'est donc

interprétable qu'après la perte de ces anticorps maternels entre l'âge de 12 et 18 mois. Une PCR positive affirme la contamination mais ne préjuge en rien de l'évolution ultérieure de l'hépatite, un nombre non négligeable de nourrissons guérissent spontanément. Un résultat négatif se doit d'être contrôlé car la virémie peut être intermittente chez le nouveau-né comme chez l'adulte. On peut donc discuter de l'intérêt d'utiliser les techniques coûteuses de biologie moléculaire chez le nourrisson chez qui on ne peut être totalement rassuré par un résultat négatif, ou réellement inquiété par un résultat positif.

Ne devrait-on pas attendre l'âge de un an pour réaliser une simple sérologie (40). Lorsque la sérologie est positive à un an, il est justifié de doser les transaminases et de rechercher l'ARN circulant. Si les transaminases sont normales et la virémie négative, l'enfant a probablement guéri d'une hépatite C aiguë. On s'en assure en contrôlant les transaminases quatre fois dans l'année qui suit et la virémie à un an. Si la virémie est positive, un suivi spécialisé doit être instauré.

d/Sérodiagnostic de l'hépatite virale aiguë type D :

Comme les autres virus des hépatites, le VHD ne s'isole pas en culture cellulaire et le diagnostic de l'infection repose sur la recherche des marqueurs de réplication (Ag HVD, ARN VHD) ou sur la réponse immunitaire (IgG anti-HVD, IgM anti-HVD) (18).

La présence de l'ARN viral et de l'antigène VHD est transitoire, les IgM anti-HVD disparaissent après l'hépatite aiguë et seuls persistent les IgG anti-HVD à la guérison. Le diagnostic de l'hépatite D aiguë repose sur la présence d'antigène delta ou d'anticorps anti delta. L'antigène delta peut être détecté par radio-immunologie ou enzymoimmunologie. Il est présent dans le sérum assez brièvement. Les anticorps anti delta sont détectés par radio-immunologie ou immunoenzymologie. Un test radio-immunologique permet la détection des anticorps de classe IgM (18, 28, 93). L'infection par le virus D peut survenir dans deux contextes :

- Dans l'infection simultanée par le virus B et D:

c.à.d. coinfection, le diagnostic est habituellement porté devant la coexistence d'un anti HBc de classe IgM et d'IgM anti D. L'IgM anti D persiste entre 6 et 12 semaines. En cas de guérison, l'IgM disparaît et l'Ig G anti D apparaît. La persistance de l'Ig M anti D indique une évolution vers la chronicité (6, 18).

- Dans l'infection virale D chez un porteur chronique du virus B:

c.à.d. surinfection, le diagnostic repose sur la présence d'Ig M anti D suivie très rapidement par l'apparition d'Ig G anti D. Les deux anticorps persistent. L'absence d'Ig M anti HBc élimine une hépatite B aiguë. Le virus D entre en compétition avec le virus B pour sa réplication de sorte que la surinfection delta se traduit par une diminution du taux sérique des marqueurs de réplication virale B (18).

e/Sérodiagnostic de l'hépatite virale aiguë type E :

Les techniques immunoenzymatiques sont utilisées pour la détection d'anticorps anti VHE. On peut rechercher ces anticorps dans la fraction Ig G anticorps fréquemment détectables dès la phase aiguë (95 à 100% des cas), 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. A la phase aiguë, 90 à 100% des sujets ont des Ig M anti VHE détectables, cette classe d'immunoglobulines disparaîtrait vers la 13^{eme} semaine (19, 20, 93).

Un travail de CLAYSON (20) en 1996 permet d'évaluer les performances des différents marqueurs viraux et montre que la PCR sur sérum peut être performante. Les sérologies positives peuvent correspondre à un contact antérieur, à des réactions croisées ou à des faux positifs, aussi les sérums trouvés positifs répétables doivent-ils être testés avec des tests complémentaires. Ceux-ci utilisent

soit une technologie ELISA et des peptides synthétiques spécifiques, soit un Western blot avec des protéines recombinantes (6).

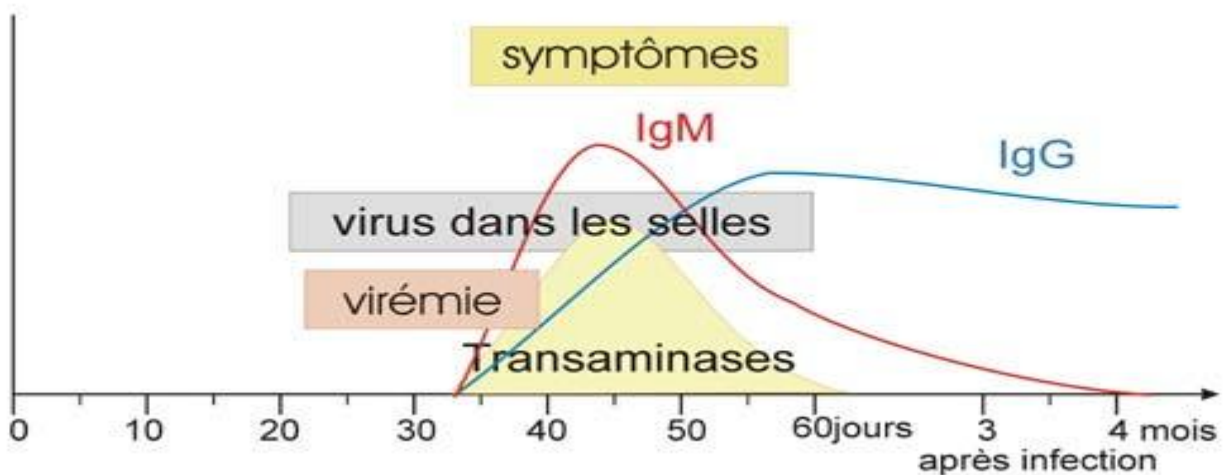


Figure 20 : principaux marqueurs sérologiques d'une hépatite virale aiguë E (6)

f/ Sérodiagnostic de l'hépatite virale aiguë type G :

▼ DIAGNOSTIC DIRECT :

En pratique, la seule méthode de diagnostic direct repose sur la recherche des séquences génomiques virales dans le sérum ou le plasma des patients en utilisant des techniques d'amplification génique. Ces techniques utilisent une transcription inverse suivie d'une amplification de l'ADNc obtenu par PCR (21).

▼ DIAGNOSTIC INDIRECT :

Le diagnostic sérologique manque à ce jour de spécificité et de sensibilité. La virémie étant instable, une corrélation virémie/sérologie apparaît très relative. Il faut noter aussi l'absence de marqueurs indirects (transaminases) puisque l'ARN du VHG est trouvé chez les donneurs de sang ayant des transaminases normales et chez les donneurs à transaminases élevées. La protéine recombinante d'enveloppe E2 du VHG est utilisée comme antigène dans la technique ELISA pour la détection des anticorps. La séroprévalence anti E2 est de 9% chez les donneurs de sang et de 41% chez les toxicomanes. Dans chaque groupe, les taux des Ac anti-E2 et de l'ARN du VHG

varient en sens inverse. En effet, l'augmentation des Ac anti-E2 est associée avec une baisse de détection de la virémie du VHG (21).

C/ ASPECT HISTOLOGIQUE HEPATIQUE AU COURS D'UNE HEPATITE AIGUË (51)

Sur le plan histologique, on retrouve au cours d'une hépatite virale aiguë :

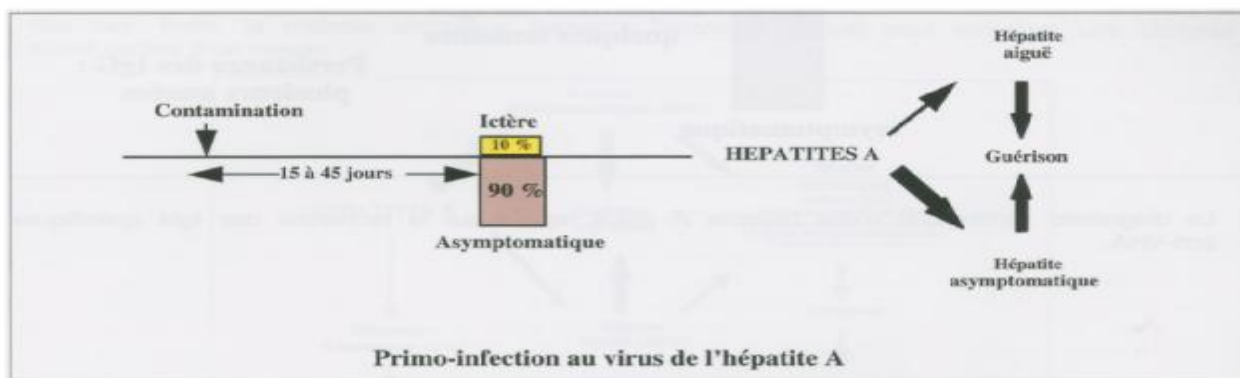
Ø Une atteinte hépatocytaire dégénérative allant de la simple clarification hépatocytaire à la nécrose hépatique acidophile. Cette phase précède l'ictère et explique l'augmentation précoce des transaminases. Elle est suivie d'une régénération précoce survenant à l'acmé des lésions.

Ø Une réaction inflammatoire faite d'un infiltrât lymphoplasmocytaire, qui peut persister plusieurs semaines expliquant l'hyperglobulinémie prolongée, même après normalisation des transaminases.

Ø La cholestase au plan histologique reste le plus souvent modérée.

EVOLUTION-HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE

A/ Hépatite virale A(11, 28)



L'hépatite A ne donne jamais d'hépatite chronique et son évolution se fait toujours vers la guérison. La phase aiguë dure environ 4 semaines et la période de convalescence dure également 4 semaines. Il existe parfois des rechutes ou des formes à guérisons plus lentes (28). Toutefois, l'épisode aigu est d'autant plus sévère que l'âge est élevé. La forme la plus grave est l'hépatite fulminante qui survient 1 fois sur 1000, et s'avère mortelle dans 20 à 40 % des cas.

Le nombre d'hépatite A fulminante est généralement très faible chez l'enfant et l'adulte jeune, et il augmente de façon significative chez les plus de 40 ans.

HADLER 1991(53), a permis de constater que la mortalité de l'hépatite A était de 0,004 % chez les enfants de 5 à 15 ans pour atteindre 2 % chez les adultes de plus de 45 ans.

B / Hépatites virales B

Histoire naturelle de l'infection virale B

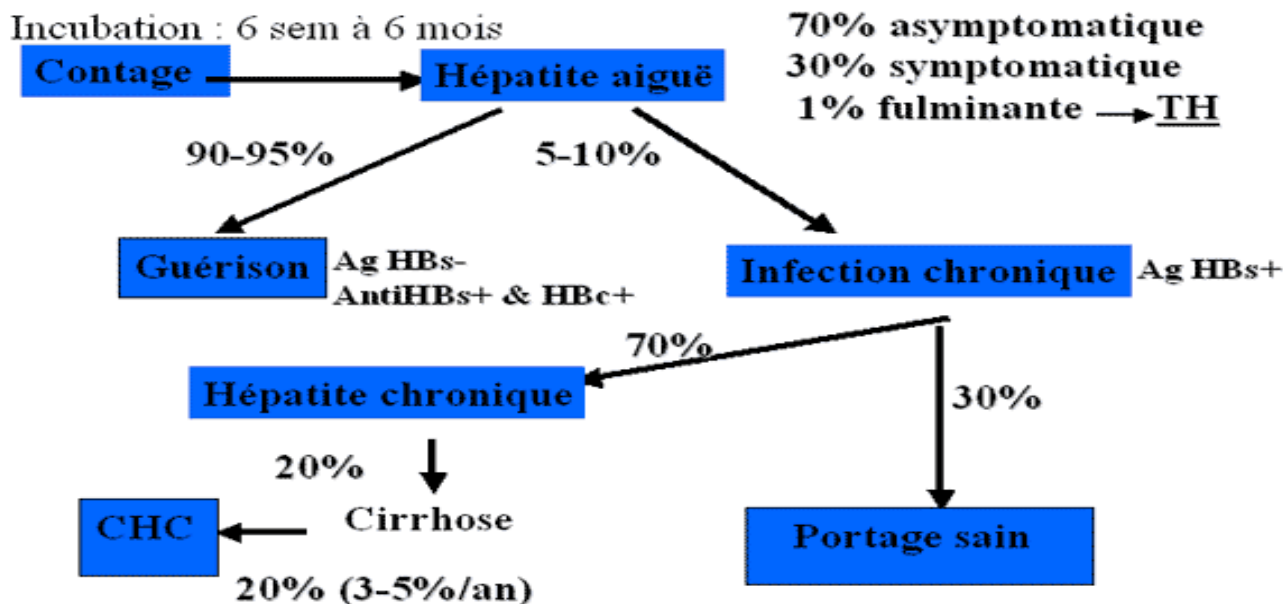


Figure 23 : Evolution naturelle de l'hépatite virale B (94)

L'histoire naturelle de l'infection chronique à virus de l'hépatite B (VHB) est caractérisée, initialement, par une période d'immunotolérance qui peut durer plusieurs années avant que ne se déclenche une réponse cytolytique qui va aboutir à l'arrêt de la réplication du VHB. Dans cette période, les taux sériques de l'ADN du VHB sont élevés, l'antigène HBe, témoin aussi de l'état répliatif du virus est présent, pendant que les transaminases sont normales ou peu augmentées. La deuxième période, due de clairance virale, est habituellement précédée par une augmentation parfois importante des transaminases et des taux d'ADN du VHB et se termine par la disparition de l'anticorps correspondant (anti-HBe) et par la disparition de l'ADN du VHB.

La troisième période dite de séroconversion stable antigène HBe/Anti-HBe ou de rémission, associe l'absence de l'ADN du VHB du sérum, la normalisation stable des transaminases et la persistance de l'anti-HBe, généralement en présence d'une positivité persistante de l'antigène HBs (96). L'élimination spontanée de l'antigène HBs est un événement rare, qui intéresse moins de 10% des patients. Plus de 8% des enfants développent une séroconversion antigène HBe/anti HBe qui est stable, bien que chez 50% des enfants porteurs chroniques d'antigène HBs, il existe une réplication virale à minima dont témoigne la présence de l'ADN viral recherché par méthode d'amplification génique (PCR), même plusieurs années après la séroconversion HBe/anti HBe (97). Cela pourrait expliquer la persistance de l'antigène HBs et des signes histologiques d'inflammation chez des patients en période de séroconversion spontanée de la réplication de VHB et le développement d'un hépatocarcinome à l'âge adulte.

Les principaux facteurs prédictifs d'une séroconversion HBe/anti HBe sont : une augmentation significative des transaminases, une « activité » histologique significative de la maladie et des taux faibles d'ADN dans le sérum.

Chez l'enfant, l'hépatite chronique secondaire à l'infection à VHB est peu symptomatique et rarement associée à des signes cliniques de maladie chronique sévère du foie. Toutefois, chez 10 à 15 % des enfants, la maladie peut évoluer vers une hépatite sévère et cirrhogène. Une cirrhose est documentée chez 3 à 10 % des patients; les principaux facteurs de risque de développement d'une cirrhose sont une contamination précoce et une brève durée de la période d'immunotolérance, cette cirrhose qui est généralement assez précoce (98), est cliniquement peu évidente mais représente un formidable facteur de risque pour le développement d'un hépatocarcinome.

C/ HEPATITE VIRALE C (16, 28, 40, 92)

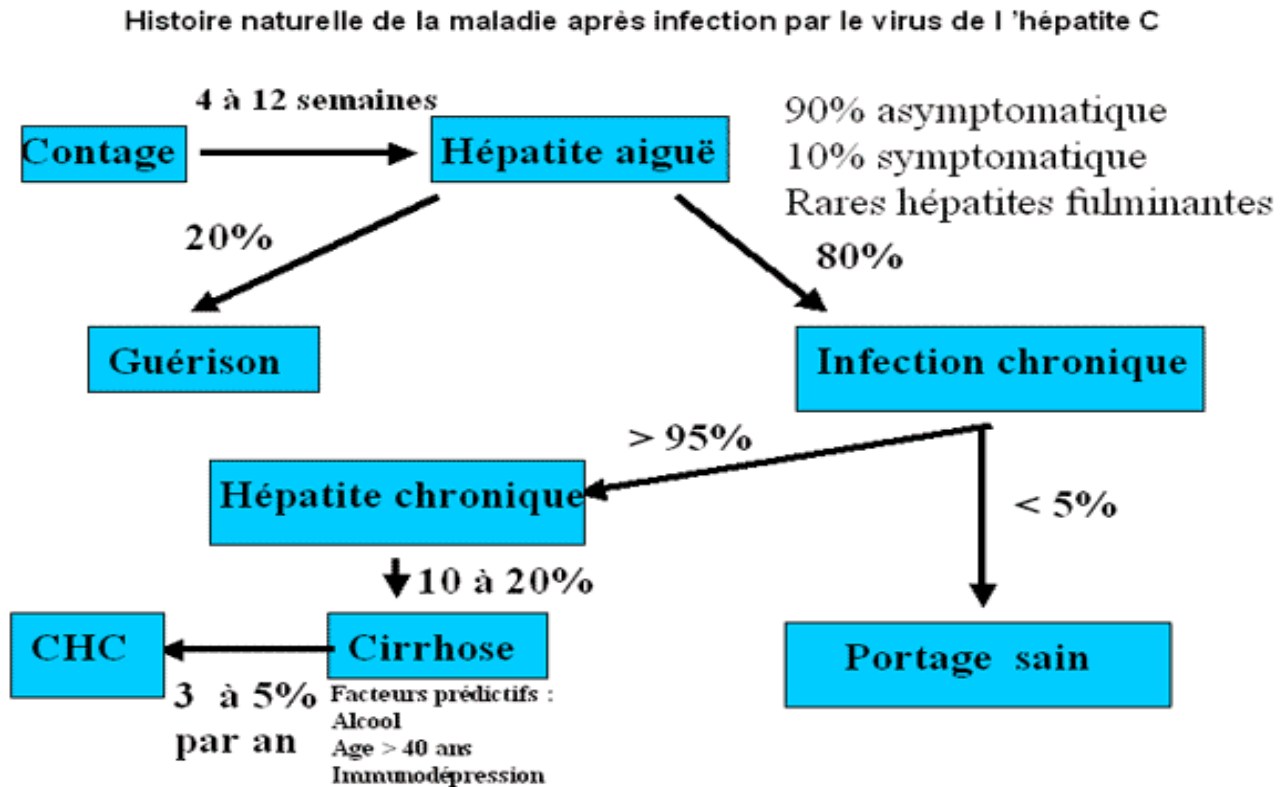


Figure 24 : Evolution naturelle de l'hépatite virale C (16)

L'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est mal connue chez l'enfant. Les séries pédiatriques sont peu nombreuses, incomplètes, avec des effectifs limités car la prévalence de la maladie est faible en pédiatrie (0,1-0,3 %) comparée à l'adulte (0,5-2%) et les lésions hépatiques qu'elle génère ont une progression très lente qui s'étale sur plusieurs dizaines d'années (43).

Les enfants sont contaminés à l'occasion de transfusion de produits sanguins ou à la naissance à partir d'une mère infectée (40). Dans un petit nombre de cas, aucune exposition au virus n'est retrouvée. Depuis l'instauration d'un dépistage efficace systématique chez les donneurs de sang, la contamination materno-foetale est devenue le principal mode de transmission du VHC, même si ce risque est faible (< 5 %).

L'hépatite aiguë ne survient qu'à partir de la fin du premier mois après le contact infectant et passe en général cliniquement inaperçue. Les transaminases s'élèvent alors modérément et l'ARN du VHC est retrouvé dans le sérum. Les anticorps anti-VHC détectés par les techniques Elisa ou Riba apparaissent entre six semaines et deux mois après la contamination. Ils pourraient persister toute la vie même après élimination du VHC. Dans 20-40 % des cas, la virémie devient négative et les transaminases se normalisent après quelques semaines. Il n'est pas encore possible d'affirmer si ces critères correspondent à une guérison définitive ou à une phase d'infection silencieuse car du VHC peut encore être détecté dans le foie de certains malades (90). La possibilité d'évolution vers une hépatite fulminante est discutée : un cas d'insuffisance hépatocellulaire a été rapporté chez un nourrisson âgé de 5 mois après contamination par voie maternofoetale (91).

En revanche, 60 à 80 % des enfants vont développer une infection chronique. Cliniquement silencieuse, cette phase correspond à de fréquentes fluctuations de la virémie et des transaminases qui restent inférieures à deux fois la normale dans plus de la moitié des cas (90). Les séries pédiatriques rapportant une analyse histologique du foie au cours des infections chroniques, réalisées sur des périodes de 2 à 20 ans, concordent pour témoigner d'une hépatite peu agressive et signalant des lésions inflammatoires minimales à modérées dans deux tiers des cas et un taux de cirrhose de l'ordre de 10 %. La présence d'une fibrose extensive, plus rarement étudiée, serait de 40 à 50%.

S'il est désormais admis que, chez l'adulte, 80% des patients développent une hépatite chronique après une contamination par le VHC et que, dans cette population, 20 % des individus constituent une cirrhose en 15 à 20 ans et 5% pourront faire un hépatocarcinome (90), transposer ces données à l'enfant serait une erreur. L'évolution vers des complications fait intervenir des facteurs de risque parmi lesquels la durée d'exposition au virus, la consommation d'alcool, l'activité de la

maladie et l'état immunologique de l'hôte paraissent les plus clairement identifiés (90). Une étude récente a comparé les paramètres biochimiques, histologiques et virologiques chez 24 enfants et 32 adultes après 11 ans d'évolution d'une hépatite chronique virale C (in 90). Les résultats indiquent des transaminases moins élevées, un score d'activité histologique, une progression de la fibrose et une charge virale plus faible dans la population pédiatrique (in 90). Les auteurs expliquent ces constatations par l'existence d'un certain degré d'immunotolérance de l'enfant pour le VHC.

Malgré une présentation pédiatrique silencieuse et bénigne, l'infection à VHC évolue souvent vers la chronicité et parfois vers des complications. L'histoire naturelle de cette pathologie, ne pourra être correctement décrite qu'avec un recul évolutif suffisant pour des individus ayant contracté le VHC dans l'enfance. Le risque d'évolution vers une cirrhose n'est pas encore bien évalué pour l'enfant mais pourrait être plus faible que chez l'adulte.

D/ HEPATITE VIRALE D (18)

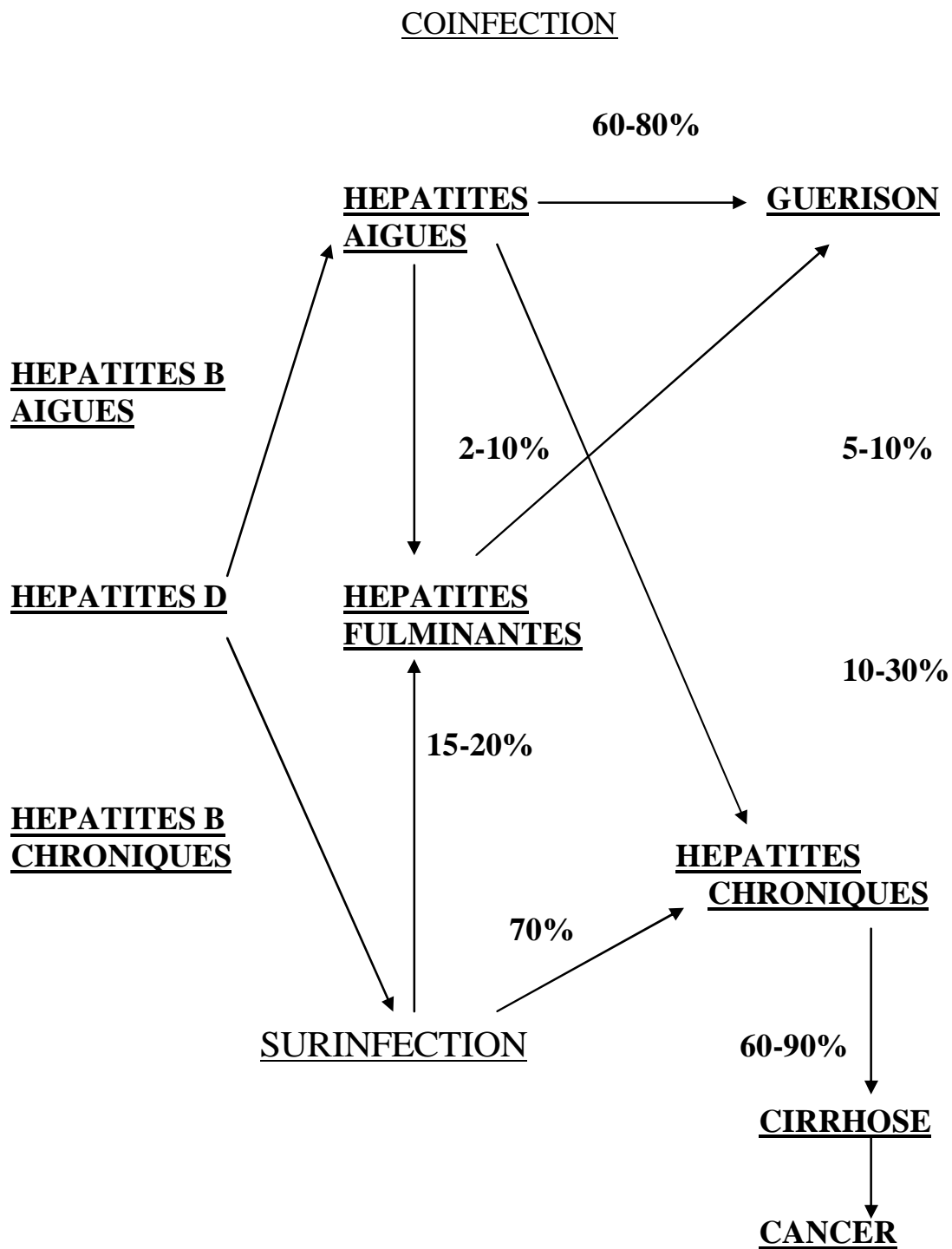


Figure 25: Evolution naturelle d'hépatite virale D

L'évolution de l'hépatite Delta est en fait parallèle à celle de l'hépatite B avec la différence significative que la co-infection B / Delta augmente le taux de passage à la chronicité, provoquant des maladies plus rapidement évolutives vers la cirrhose. Les risques d'hépatocarcinome sont identiques à celui de l'hépatite B (6, 18, 28).

En cas de passage à la chronicité les ARN viraux ne disparaissent pas, l'antigène HVD n'est cependant pas habituellement détecté. On constate, à l'opposé des descriptions classiques de la réponse immunitaire anti-virale, une persistance des IgM anti-HVD en phase chronique. Cette situation d'infection chronique s'associe obligatoirement à la persistance de l'antigène HBs.

E/ HEPATITE VIRALE E

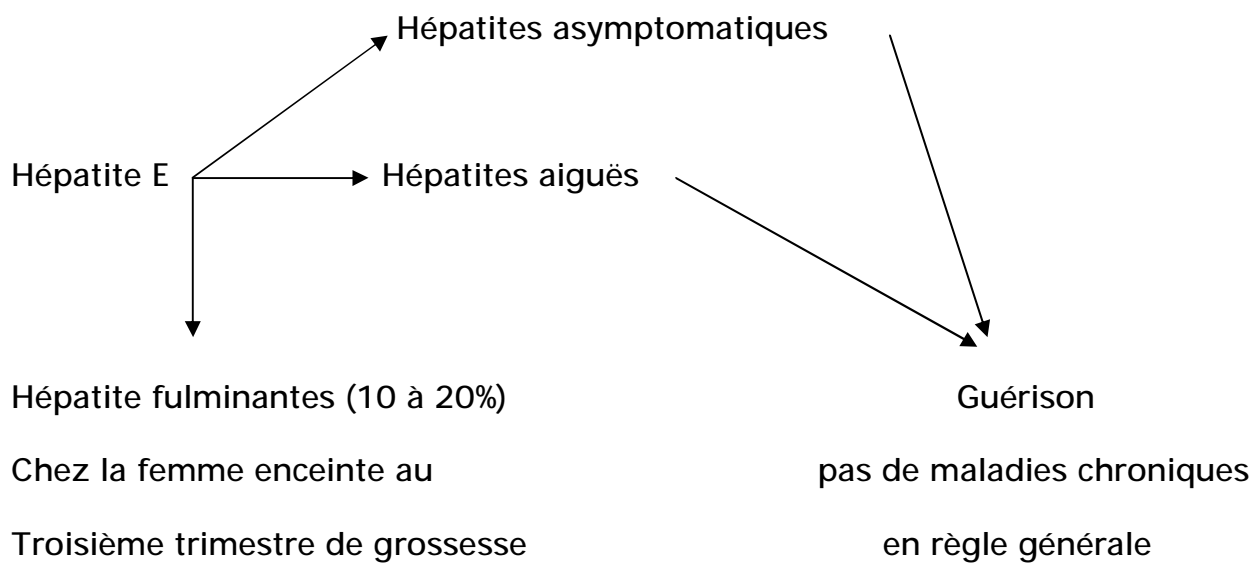


Figure 27 : Evolution naturelle de l'hépatite virale E (21)

L'évolution d'une hépatite virale aiguë E se fait le plus souvent vers la guérison sans forme chronique et sans cancer primitif du foie. Les hépatites fulminantes sont relativement rares : 0,5-3% (19, 20, 101)

F/ HEPATITE VIRALE G

La plupart des patients infectés par le VHG deviennent des porteurs chroniques. Cependant, la pathogénicité du VHG semble très faible: la persistance du VHG ne cause que rarement des anomalies des transaminases et des lésions histologiques, et n'aggrave pas l'évolution d'une infection concurrente par le VHC (21, 22).

Le VHG ne peut être considéré comme un agent étiologique d'hépatites non A-E. L'infection à VHG est fréquente et aboutit rarement à une maladie chronique. Elle n'affecte pas l'évolution de la maladie des patients atteints par les virus des hépatites A, B, ou C. Du fait d'une virémie instable, le VHG pourrait être éliminé plus facilement par l'hôte immunocompétent que par les patients immunodéprimés. Faut-il considérer le VHG comme un virus hépatotrope « vrai » du fait des lésions hépatique bénignes? Les connaissances sur le VHG sont encore limitées. Des études sont actuellement en cours pour chercher les différentes pathologies pouvant être liées à ce virus et le ou les lieux de réplication virale (21).

Tableau 4 : TABLEAU RECAPITULATIF (100)

	Hépatite A	Hépatite B	Hépatite C	Hépatite D	Hépatite E	Hépatite G
Famille virale	<i>Picornaviridae</i>	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Flaviviridae</i>	Agent satellite de HBV	<i>Proche de Caliciviridae</i>	<i>Flaviviridae</i>
Genre	<i>Hepatitisvirus</i>	<i>Orthohepadnavirus</i>	<i>Hepacivirus</i>	<i>Deltavirus</i>		
Symétrie	icosaédrique	icosaédrique	icosaédrique	sphérique	icosaédrique	
Présence d'enveloppe	NON	OUI	OUI	OUI	NON	
Taille du virion	27 à 32 nm	42 à 47 nm	50 nm	36 nm	30 à 34 nm	
Type de génome	ARN linéaire simple brin positif	ADN circulaire partiellement bicaténaire	ARN linéaire simple brin positif	ARN circulaire simple brin négatif	ARN simple brin positif	
Taille du génome	7,5 kb	3,2 kb	9,5 kb	1,7 kb	7,5 kb	
Voie de transmission	Entérique	Sanguine, sexuelle, verticale	Sanguine	Sanguine et verticale	Entérique	Sanguine (sexuelle ?)
Temps d'incubation	Environ 30 j	30 à 120 j	4 à 12 semaines	40 j à 6 mois	15 à 60 j	
Présence de porteurs chroniques	NON	OUI	OUI	OUI	NON	OUI
Peut évoluer en hépatite chronique	NON	OUI	OUI	OUI	NON	1
Peut évoluer en hépatite fulminante	OUI mais rare	OUI	OUI	OUI	OUI	1
Traitement curatif	NON (une évolution favorable est la règle)	+/- (interféron) Très onéreux	+/- (interféron) Très onéreux	NON	NON	NON
Vaccin	OUI	OUI	NON	NON	NON	NON

+/- : traitement plus ou moins efficace.

1 : Il semble que HGV ne soit pas pathogène.

TRAITEMENT DES HEPATITES VIRALES

A/ TRAITEMENT DES HEPATITES VIRALES AIGUËS (17, 25)

- ✓ Le traitement d'une hépatite virale commune n'appelle aucun traitement spécifique. Seules une surveillance et des mesures hygiéno-diététiques sont à instituer.
- ✓ Le repos est conseillé pendant toute la période ictérique mais il ne modifie pas l'évolution de la maladie.
- ✓ Plusieurs recommandations doivent être cependant apportées :
 - ⇒ Les hépatoprotecteurs sont inutiles car l'amélioration biologique qu'ils entraînent est négligeable. La corticothérapie est inutile, voire dangereuse favorisant le passage à la chronicité. Tous les médicaments non-indispensables doivent être arrêtés.
 - ⇒ Il n'y a pas de régime à instituer en dehors du respect de l'anorexie du patient, en particulier en ce qui concerne les graisses.
 - ⇒ En cas d'hépatite cholestastique, la cholestyramine (Questran) réduit le prurit, à condition que la cholestase soit incomplète.

B/ PRISE EN CHARGE D'UNE HEPATITE FULMINANTE

Il doit être conduit dans une unité pédiatrique de soins intensifs en relation avec une structure de transplantation hépatique pédiatrique. Il nécessite la surveillance continue de différents paramètres cliniques et biologiques.

Cette surveillance a pour but d'évaluer la gravité de l'atteinte hépatique, d'apprécier les risques de complications et d'estimer les risques de guérison spontanée.

1/ LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE (53, 54, 55)

On ne doit administrer aucun médicament en cas d'insuffisance hépatocellulaire; car leur toxicité hépatique est augmentée, ainsi que leur toxicité

extra-hépatique notamment neurologique, et donc le risque de ne plus pouvoir apprécier la gravité d'une éventuelle encéphalopathie, principal élément décisionnel d'une éventuelle transplantation.

Les principes généraux de traitement visent à lutter contre les conséquences de l'insuffisance hépatocellulaire, et en particulier contre l'hypoglycémie, l'œdème cérébral, le risque infectieux et le risque hémorragique.

2/ LA TRANSPLANTATION EN URGENCE (53, 54, 55)

Les hépatites fulminantes dues au virus A représentent 10% des indications de la transplantation hépatique chez l'enfant. Et compte tenu du pronostic favorable et la capacité de régénération du foie atteint, il a été proposé de pratiquer ce qu'on appelle une transplantation auxiliaire, qui consiste à réaliser une hépatectomie partielle droite ou gauche du foie natif et à transplanter la partie complémentaire du greffon. Le greffon corrige rapidement l'insuffisance hépatique et la partie restante du foie natif conserve un potentiel de régénération ultérieur. Si celle-ci est suffisante, on peut arrêter définitivement le traitement immunosuppresseur, et soit laisser le greffon s'atrophier sous l'effet de la réaction de rejet, soit on réalise une exérèse chirurgicale. Des transplantations auxiliaires ont été réalisées avec succès chez des patients atteints d'hépatite fulminante A. Par ailleurs, l'amélioration d'une insuffisance hépatique au cours d'une hépatite A, a été rapportée (53) après l'administration d'interféron, sans qu'il soit possible de savoir si l'interféron a contribué à cette amélioration. Des résultats similaires n'ont pas été rapportés par d'autres équipes. L'administration d'interféron chez les patients ayant une forme sévère d'hépatite A ne peut donc être recommandée.

C/ TRAITEMENT DES HEPATITES VIRALES CHRONIQUES

1/ HEPATITE VIRALE B (101, 102,104)

✓ Qui traiter ?

Les malades répliquant pour le VHB, ayant une élévation des transaminases et ayant a l'examen anatomopathologique du foie des lésions d'activité, modérée a sévère.

✓ Qui ne pas traiter ?

- Les porteurs inactifs du VHB (porteurs sains) : il s'agit de patients ayant un examen clinique normal, un foie de consistance normale sans signes d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hypertension portale avec des transaminases normales et sans signes de réplication virale.
- Les porteurs VHB avec un mutant pré-c en phase quiescente: patient avec transaminases normales, Ag HBe négatif, anti HBe positif et un ADN du VHB proche du seuil de 10^5 copies / ml.

✓ Comment juger efficacité du traitement ?

- Normalisation des transaminases.
- Amélioration de l'histologie hépatique.
- Les critères les plus utilisées sont virologiques :
 - ⇒ Négativation d'ADN du VHB.
 - ⇒ Séroconversion dans le système HBe.

✓ Molécules ayant AMM:

- Interféron α : (INF α)

Cette molécule a un effet antiviral et immunomodulateur, augmentant la réponse immunitaire vis-à-vis des hépatocytes et augmentant l'activité des lymphocytes T.

⇒ Mode d'administration :

ü Virus B Ag HBe positif: Traitement recommandé est INF α en 1^{ère} intention a la dose de 5 a 10 MU 3 fois par semaine en sous cutanée pendant une durée de 4a 6 mois, INF pégylé qui nécessite une injection hebdomadaire, n'a pas encore AMM dans cette indication.

ü Virus mutant pré-c: INF α , la posologie recommandé est de 5 a 6 MU 3 fois par semaine pendant une durée de 12 a 24 mois.

⇒ Effets secondaires :

ü s^d pseudo grippal

ü amaigrissement

ü chute des cheveux

ü trouble d'humeur, irritabilité, et dépression.

ü Dysthyroidie.....

⇒ Avantage :

INF n'induit pas de mutations du VHB.

⇒ Contre indication: transplantés d'organe

- La Lamivudine : (zefix®)

Analogue nucléosidique, qui inhibe la transcriptase reverse virale.

⇒ Mode d'administration: per os a la dose de 100 mg / j

⇒ Effets secondaires : la molécule est bien tolérée, mais elle induit des mutations au niveau du gène de l'ADN polymérase, rendant le virus résistant à ce médicament.

⇒ Contre indication: ne pas utiliser trop tôt.

⇒ Indication:

ü Contre indication a INF

ü Malade en attente de transplantation hépatique.

ü Malades atteints de cirrhose décompensée avec impossibilité de transplantation.

ü Transplantés d'organe.

- L'adéfovir dipivoxil: (hepsera®)

Analogue nucleosidique.

⇒ Modes d'administration: per os a la dose de 10 mg / j

⇒ Effets secondaires:

ü Diminution phosphatémie.

ü Elévation de la créatinine.

⇒ Indication: larges, efficace sur les mutants apparus sous Lamivudine, donc peut être prescrit en deuxième intention après Lamivudine.

- En pratique:

⇒ En présence d'un virus sauvage: la conférence des consensus recommande de prescrire INF, faut il prescrire INF standard ou pégylé qui n'a pas encore l'AMM dans l'hépatite B (efficacité INF pégylé > INF standard).

⇒ En présence d'un virus mutant pré-c: la conférence de consensus recommande d'utiliser en 1^{ère} intention INF, en 2^{ème} intention: Lamivudine ou adéfovir.

⇒ En cas de cirrhose décompensée: INF étant peut efficace et particulièrement mal toléré, le choix se porte entre lamivudine et adefovir.

2/HEPATITE VIRALE C (103, 104, 105)

✓ Le traitement vise à éradication virale, permettant la guérison de l'infection et arrêt de la progression de la fibrose. En absence de réponse virologique

soutenue, l'autre objectif sera d'éviter le développement ou l'aggravation d'une cirrhose et de carcinome hépatocellulaire.

▼ Indications thérapeutiques: chez les patients ayant une sérologie c positive.une activité sérique des aminotransferases élevés et des signes histologiques d'activité a la biopsie hépatique (inflammation ,nécrose).chez malade ayant des transaminases normales de façon répétée, la recherche ARN viral par PCR est indiquée et pourra conduire, si elle est positive a la réalisation d'une PBF qui permettra la discussion de traitement si elle montre des lésions inflammatoires.si la décision de traiter est prise(en absence de contre indication au traitement) :il y a 2 choix thérapeutiques :

ü INF α : 3MU par voie sous cutanée 3 fois par semaine pendant 3 mois, prolongés 12 mois chez les malades répondeurs a 3 mois.

ü Association INF α 3MU 3 fois par semaine à la ribavirine 1000 à 1200 mg/j pendant 6 a 12 mois, association qui a montré récemment une efficacité significative supérieure a celle de l'INF α en monothérapie.

ü D'autres protocoles en cours de développement.

Des résultats des études thérapeutiques ont montré qu'un Certain nombre de paramètre, en particulier virologique pouvaient être utilisées pour guider la décision thérapeutique. En effet, le génotype et charge virale seul 2 facteurs prédictifs indépendants de la réponse virologique soutenue a INF α et association. Les malades ayant une faible charge virale ont une plus forte probabilité d'obtenir une réponse virologique soutenue que les malades ayant une charge virale élevés.de même les malades infectées par un VHC de génotype 1 ont une probabilité plus faible que les malades infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 d'être des répondeurs virologiques a long terme. Dans ce contexte la détermination avant traitement de la charge virale et du génotype permettra , dès que l'association INF α -ribavirine aura reçu AMM, de déterminer la durée du traitement: 6 mois chez les malades infectés par un VHC de

génotype 2 ou 3 quelle que soit la charge virale ou de génotype 1 a faible charge virale, 12 mois chez les malades infectés par VHC de génotype 1 et ayant une forte charge virale.

▼ SURVEILLANCE DES ENFANTS INFECTÉS PAR LE VHC(40, 107)

Les enfants porteurs chroniques du VHC sont asymptomatiques et leur examen clinique est le plus souvent normal. La surveillance biologique repose sur le dosage du taux sérique des aminotransférases qui sont corrélé à l'activité et à la gravité de la maladie. Lorsque les transaminases sériques sont supérieures à deux fois la normale de façon durable, on peut envisager la réalisation d'une biopsie hépatique pour examen histologique, en vue d'un éventuel traitement.

La mesure de la charge virale a un intérêt lorsque les transaminases sont normales à plusieurs reprises pour affirmer la guérison. Chez les patients porteurs chroniques, le VHC étant un virus très peu cytopathique, le niveau de réplication virale est mal corrélé à la gravité de la maladie. En revanche, la mesure de la charge virale est indispensable pour la prise en charge lorsqu'un traitement est envisagé. La quantification de l'ARN du VHC est alors utilisée comme facteur prédictif de la réponse au traitement et, au cours du traitement, pour en apprécier l'efficacité sur la réplication virale. Compte tenu du risque théorique d'hépatocarcinome, une surveillance du dosage de l'alphafoetoprotéine et une surveillance échographique doivent être proposées. Le rythme de réalisation de ces examens n'est pas clairement défini, une surveillance annuelle semblant raisonnable. Par ailleurs, les enfants présentant une hépatite C chronique doivent recevoir les vaccinations hépatites A et B et les médicaments hépatotoxiques doivent être évités.

3/ HEPATITE VIRALE D (6, 28, 104)

Le traitement de référence pour l'hépatite Delta reste l'Interféron Alpha. Les protocoles thérapeutiques proposent des traitements à fortes doses, variant de 9 à 10 millions d'unités par injection et ce pendant une durée prolongée d'un an.

Le taux de réponse au traitement est moins bon que dans le cadre de l'hépatite B et il se situe aux alentours de 20 à 30%. Un certain nombre de patients atteints d'hépatite Delta évolue vers une cirrhose et ils peuvent alors être proposés pour une transplantation hépatique qui est de bon pronostic, car les patients transplantés avec une hépatite Delta récidivent moins que ceux ne présentant qu'une hépatite B, sans que l'on ait actuellement d'explications précises sur ce phénomène.

PREVENTION - VACCINATION

Actuellement, la vaccination n'est disponible que pour l'hépatite A et l'hépatite B. Les sujets vaccinés contre l'hépatite B sont protégés contre le virus de l'hépatite D, car il ne peut y avoir une infection isolée par le virus D. Pour l'hépatite C, la mise au point d'un vaccin reste un obstacle vu l'impossibilité de cultiver le virus et l'insuffisance des connaissances des antigènes induisant les anticorps protecteurs.

A/ L'HEPATITE VIRALE A

L'épidémiologie a considérablement changé avec le niveau d'hygiène dans les pays industrialisés. Ainsi, les moyens de prévention doivent viser à améliorer le niveau d'hygiène dans les pays endémiques, il faut retenir :

1/LES MESURES D'HYGIENE ELEMENTAIRES

Visant à limiter les risques liés à la transmission oro-fécale. Les efforts doivent porter sur l'eau de boisson, la fabrication et le conditionnement des aliments, et les conditions de vie, surtout dans les petites communautés. Il est possible de rechercher la présence du virus A ou d'antigène du virus A dans l'eau lors des enquêtes sanitaires. Ces mesures sont susceptibles de modifier de manière significative la prévalence du virus et l'épidémiologie de la maladie. Un autre volet de la prévention par l'hygiène consiste à éduquer les populations et notamment les personnels de santé, les personnels des crèches, les professionnels de l'industrie alimentaire et les recrues de l'armée (109).

2/ L'IMMUNOPROPHYLAXIE PAR LES IMMUNO-GLOBULINES

Le taux d'efficacité de la protection en pré-exposition et dans les deux semaines suivant l'exposition d'un sujet contact, est de 85 à 90%. La durée est de 2 à 4 mois. La dose administrée est comprise entre 0.02 et 0.06ml/kg en injection

intramusculaire. Les apports insuffisants en immunoglobulines, et l'inquiétude concernant la présence de l'ARN du virus de l'hépatite C sont en faveur de la vaccination. En effet, en pré-exposition la prophylaxie par le vaccin contre l'hépatite A est plus efficace que par les immunoglobulines (110).

Les VACCINS : (111)

Deux types de vaccin ont été mis au point contre le VHA:

Les vaccins vivants atténués, qui en sont encore au stade de l'expérimentation, et les vaccins inactivés (de type Salk). Deux fabricants (Merck Sharp & Dohme et SmithKline Beecham) ont développé leur propre vaccin inactivé de type Salk, purifié et en culture. Le vaccin Smithkline Beecham (Havrix 720), le premier mis sur le marché en 1992 dérive de la souche du virus de l'hépatite A HM175, inactivé par le formol et absorbé sur l'hydroxyde d'alumine. Les deux autres, plus récents, sont également adsorbés sur alumine (AVAXIM, et VAQTA Merck Sharp & Dohme). Dans le cadre d'essais en conditions réelles chez les enfants, les deux vaccins se sont révélés des plus efficaces pour prévenir l'hépatite A (112, 113). Tous les deux sont très immunogéniques, même après une seule dose. En effet, deux doses du vaccin contre l'hépatite A assurent des taux d'anticorps supérieurs à ceux que l'on obtient après une dose standard d'immunoglobuline intramusculaire de 0,02mL/kg (114). L'essai clinique le plus important au sujet de ce vaccin a été mené auprès d'enfants de un à 16 ans. En Thaïlande, plus de 109 000 doses du vaccin ont en effet été administrées à plus de 40.000 enfants, sans causer d'effets secondaires graves (113). On ne connaît pas la durée de protection que procurent les vaccins autorisés, mais selon les taux d'anticorps obtenus après une série de trois vaccins et le taux de détérioration des anticorps au fil du temps, on prévoit qu'elle atteigne ou dépasse dix ans. En 1996, Smithkline Beecham a lancé un vaccin VHA plus concentré, Havrix 1440. Qui contient 1.440 unités Elisa, mais réservé aux adultes. Une seule injection de ce vaccin garantit une protection contre le VHA jusqu'à un an, et une dose de

rappel administrée de six à 12 mois plus tard procure une protection prolongée (115). Il existe actuellement en France un vaccin pour enfant dosé à 360 U qui nécessite une injection à J20 avec un rappel 6 à 12 mois plus tard (HAVRIX enfant). Quant à Merck Sharp & Dohme, elle a obtenu l'approbation de son vaccin (Vaqta) à la fois pour les adultes et les enfants de deux ans et plus. Il existe deux formulations du vaccin : une formulation pour les adultes, qui contient 50 unités par dose, et une formulation pédiatrique (pour les personnes de deux à dix-huit ans), de 25 unités par dose. Il convient de souligner que l'unité de puissance du vaccin Smithkline Beecham ne correspond pas à celle du vaccin Merck Sharp & Dohme (VAQTA 25U/0.5ml). Tous deux se font par voie intramusculaire. Ils peuvent s'associer à d'autres vaccins inactivés, mais en deux sites séparés. Enfin, un vaccin associant vaccins de l'hépatite A et de l'hépatite B a été récemment mis sur le marché avec une forme enfant. Il nécessite deux injections à 1 mois d'intervalles et une troisième à 6 mois pour respecter le schéma de vaccination de l'hépatite B (TWINRIX enfant) (111).

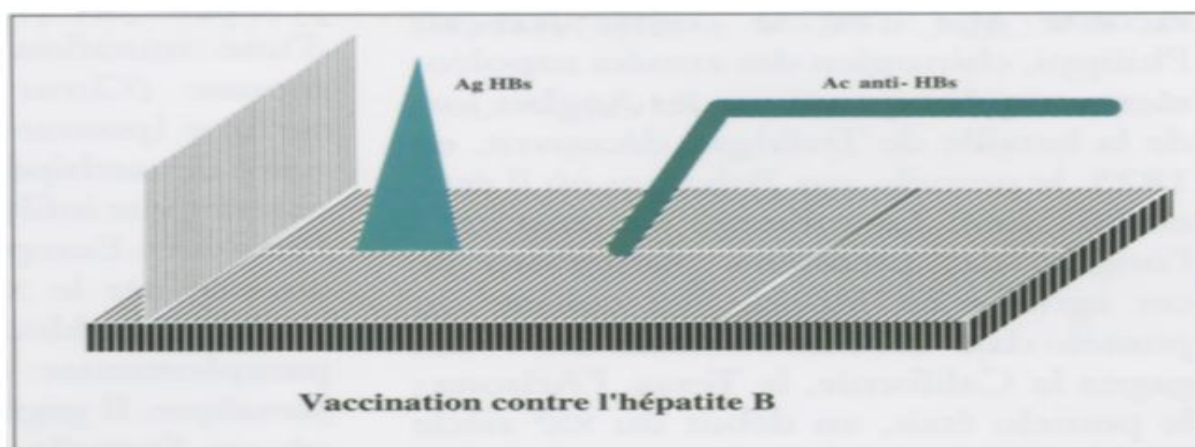
α - L'IMMUNOGENICITE: la réponse immunitaire humorale est très bonne puisque plus de 90% des sujets sont protégés en primo vaccination, et près de 100% après le rappel. Une protection prévue d'au moins 10 ans après vaccination complète.

β- LA TOLERANCE: locale est bonne, se limitant à des sensations douloureuses au point d'injection chez 10 à 30 % des sujets. Sur le plan général, on relève, surtout après la première dose, des céphalées, une asthénie, un malaise, des arthralgies, dont la fréquence varie selon l'âge des enfants. Comme tout vaccin viral inactivé, le risque d'un effet sur le développement foetal est considéré comme négligeable. Les contre-indications à la vaccination sont représentées par les infections fébriles sévères et l'hypersensibilité à l'un des constituants et en particulier à l'albumine.

γ- L'EFFICACITE : Il a été démontré que l'administration de deux doses du nouveau vaccin contre l'hépatite A, à un mois d'intervalle, protège presque 100% des adultes et des enfants.

δ- LES INDICATIONS : dans la plupart des pays, le vaccin n'est recommandé que pour des sujets à risques: voyageurs en zone d'endémie, patients atteints de pathologies hépatiques chroniques, toxicomanes par voie intraveineuses, homosexuels masculins et professionnels exposés. Des interventions vaccinales sont souvent proposées en situation épidémique car une seule injection semble permettre de contrôler la diffusion du VHA. Au Maroc, étant donné le coût actuel du vaccin, la bénignité habituelle de la maladie, et les considérations épidémiologiques, il est très difficile d'envisager l'utilisation de ce vaccin à grande échelle, ou dans une vaccination de masse, comme ce fut le cas pour la vaccination anti- hépatite B (112, 113).

B/L'HEPATITE VIRALE B (108, 110,107)



En 1991, l'OMS a recommandé l'inclusion du vaccin anti-hépatite B dans les programmes nationaux de vaccination pour tous les pays. La vaccination des sujets à risque, des nourrissons et des adolescents, associée à la recherche de l'AgHBs chez les femmes enceintes avec immunisation des nouveau-nés de mère infectée,

permettrait de réduire d'environ 90% l'incidence de l'hépatite B sur une période de 25 ans.

Les vaccins contre l'hépatite B diffèrent des autres vaccins antiviraux car le VHB n'est pas cultivable. Ce sont des vaccins viraux inactivés à fraction antigénique. Trois grandes catégories de vaccins sont commercialisées dans le monde :

1/ VACCINS D'ORIGINE PLASMATIQUE

Les vaccins d'origine plasmatique ont été les premiers à être commercialisés dans le monde disponibles dès 1980 aux USA et en France. Ils sont constitués de particules d'antigène HBs isolées du plasma de porteurs chroniques du VHB. Sûre et efficace, cette génération de vaccin a permis de vacciner plus de 200 millions de personnes. Cependant, ce premier type de vaccin s'est heurté à 3 écueils : sa disponibilité était limitée en raison de son mode de préparation, son prix de revient était très élevé, et l'émergence concomitante de l'épidémie de SIDA a jeté un voile de suspicion sur tous les produits dérivés du plasma humain, bien que dans ce cas précis, le mode de préparation en garantit l'innocuité. Ces vaccins sont toujours utilisés dans certaines parties du monde, en Asie en particulier. En Europe, ils ne sont plus utilisés.

2/LES VACCINS ISSUS DU GENIE GENETIQUE

Dès 1986, le vaccin anti VHB a été reproduit par recombinaison génétique, qui a pour principe l'introduction d'un gène étranger dans le génome d'une cellule totalement différente, ce qui permet à ce gène de s'exprimer.

La première étape consiste à identifier le gène qui code pour la protéine vaccinnante. Celui-ci est inséré dans un plasmide qui, à son tour, est incorporé dans une cellule hôte.

Le plasmide est un morceau d'ADN extrachromosomique qui sert de vecteur d'expression. On obtient ainsi une cellule porteuse d'une nouvelle information génétique capable de synthétiser l'antigène désiré. Cette technique est utilisée pour la fabrication de vaccin contre l'hépatite B. La cellule hôte est soit une cellule de mammifère (cellule CHO), soit une levure. Cette cellule produira de l'AgHBs qui sera ensuite purifié.

Trois vaccins recombinants sont actuellement disponibles : l'Engérix B produit sur levure par SMITHKLINE BEECHAM (dosé à 10 et à 20ug), le Recombivax produit sur levure par MSD (dosé à 10 et à 20 ug), et le Genhevac B produit sur cellule ovarienne de hamster chinois par Pasteur Mérieux (dosé à 20ug). Ces vaccins recombinants ont une grande stabilité à la chaleur.

2.1/ MODE DE CONSERVATION

Tous les produits se conservent entre + 2° C et +8° C et ne doivent pas être congelés, afin d'éviter tout risque de précipitation pouvant conduire à la destruction de l'antigène vaccinal et à l'induction d'effets indésirables locaux au site d'injection.

2.2/ SCHEMAS VACCINAUX

Considérant Les données de la littérature sur l'immunogénicité, qui montrent que l'efficacité de la vaccination contre l'hépatite B avec un schéma à 3 doses paraît très satisfaisante comme en témoignent les taux de séroconversion (proche de 100% chez les nourrissons, supérieure à 95% jusqu'à 20 ans, supérieure à 90% chez l'adulte).

Au minimum 3 doses sont indispensables pour assurer une réponse immunitaire de longue durée. Les expertises réalisées dans le cadre de la procédure d'AMM qui ont montré que l'efficacité d'un schéma à 3 doses est comparable à celle d'un schéma à 4 doses (pas de différence de pourcentage de séroconversion).

La relation dose-effet est incontestable mais celle-ci n'induit pas forcément une différence significative de l'immunogénicité. La protection clinique conférée par

des doses réduites reste comparable à celle des doses plus élevées, particulièrement chez l'enfant ou la dose de 10 ug est aussi efficace que celle de 20ug.

Le protocole simplifié comportant 3 injections 0-1 et 6 mois ou 0-1 et 12mois montre des taux de séroconversion et de séroprotection comparables au protocole classique comportant 4 injections. Ainsi, la dose réduite du vaccin et le protocole simplifié ont constitué une alternative intéressante dans les pays d'endémie élevée.

Au Maroc, la vaccination contre HVB a été intégrée dans le programme national d'immunisation en 1999, selon le schéma suivant :

Tableau 5 : Le calendrier national de vaccination au Maroc

Âge de l'enfant	Vaccins
A la naissance	BCG + VPO (zéro) + HB1
6 semaines	DTC1 + VPO1 + HB2
10 semaines	DTC 2 + VPO2
14 semaines	DTC 3 + VPO3
9 mois	VAR + HB3
18 mois	DTC + VPO (premier rappel)
6 ans (rentrée scolaire)	RR (vaccin contre la rougeole et la rubéole)

2.3/ PROTECTION VACCINALE

a/ Seuil de protection :

Le titre d'Ac antiHBs reconnu universellement comme le seuil de protection est 10 mUI/ml.

b/ Durée de protection

L'immunité conférée par ces vaccins apparaît environ 1 mois après la troisième injection chez plus de 90% des sujets immunocompétents vaccinés, avec des titres d'anticorps anti-HBs supérieurs ou égaux à 10 mUI/ml. Après la dernière injection, une protection au moins égale à 5 ans est prévisible.

c/ Moins bonne et non réponse vaccinale :

La vaccination contre l'hépatite B induit une réponse anticorps meilleure chez la femme que chez l'homme. Cette réponse est excellente dès les premières heures qui suivent la naissance et diminue avec l'âge. Les taux de séroconversion varient entre 80 et 100% chez les adultes immunocompétents, et entre 95 et 100% chez les enfants sains.

Cependant, il existe dans la population générale environ 5 à 10% de sujets «non répondeurs» ou «mauvais répondeurs» Est considéré comme «non répondeur» un sujet qui, après 3 ou 4 injections, a un taux d'anticorps anti HBs < 2 mUI/ml. On admet qu'il est inutile de poursuivre la vaccination.

Une faible réponse immune est le plus souvent observée chez des sujets de plus de 40 ans, avec une surcharge pondérale, fumeurs ou immunodéprimés.

Des facteurs génétiques (groupe HLA) peuvent être responsables d'une moindre réponse à la vaccination contre l'hépatite B. Un site d'injection inadapté: l'injection dans la masse adipeuse, peut conduire à une réponse immunitaire plus faible. On évite la région fessière, en raison des résultats inférieurs à ceux obtenus dans la région deltoïdienne. Un contrôle sérologique post-vaccinal n'est pas nécessaire chez les enfants ou les adolescents.

2.4/ EFFETS INDESIRABLES DE LA VACCINATION

Plusieurs centaines de millions de doses de vaccins contre l'hépatite B ont été délivrés dans le monde entier et aucune complication majeure n'a été notifiée. Ces vaccins sont en général bien tolérés. La plupart des effets secondaires sont Bénins et transitoires. Les plus fréquents sont:

ü Une douleur modérée ou irritation locale au point d'injection (érythème, induration, œdème).

ü Une fatigue, maux de tête, fièvre, troubles gastro-intestinaux sont beaucoup plus rares.

ü Certains effets neurologiques (116) comme la survenue de poussées de sclérose en plaques ont été notifiés. Néanmoins, l'examen de ces effets qui se répartissent sur plus de quinze années, n'a pas permis d'établir un lien de causalité entre la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques, par exemple. La fréquence observée de sclérose en plaques chez les sujets vaccinés, compte tenu de l'âge et du sexe, n'est pas supérieure à celle attendue dans la population générale.

En conséquence, chez les malades atteints de sclérose en plaques et dont les examens sérologiques spécifiques montrent une absence d'immunisation contre le VHB, le bénéfice de la vaccination doit être évalué en fonction des risques d'exposition au virus et du risque encouru.

C/ PREVENTION D'UNE HEPATITE VIRALE D

La vaccination contre le virus de l'hépatite B est efficace contre celui de l'hépatite D. Un patient correctement vacciné contre l'hépatite B ne peut en effet contracter l'hépatite Delta. De plus, les règles d'hygiène concernant l'hépatite B (usage de préservatif, seringues à usage unique) préviennent la transmission du virus de l'hépatite Delta (28).

D/ PREVENTION ET TRAITEMENT DE L'HEPATITE VIRALE E

Il n'y a pas de traitement spécifique contre l'infection par le VHE. L'immunoglobuline n'est pas utile comme prophylaxie. En voyage, pour réduire le risque d'infection, il importe de faire preuve de prudence en ce qui concerne l'hygiène et les conditions sanitaires (19, 20).

PARTIE PRATIQUE

MATERIEL & METHODES D'ETUDE

C'est une étude rétrospective réalisée entre début Janvier 2006 et Octobre 2009 dans le service de pédiatrie de CHU Hassan II de Fès.

Notre série se compose de 13 patients pris en charge au sein de notre service, nous vous proposons leurs observations cliniques afin de les étudier sur le plan épidémiologique, clinique, paraclinique, et thérapeutique en comparant notre série a la littérature.

Les hépatites virales aiguës chez l'enfant

Fiche exploitation

ü Identité : Nom & prénom : _____ , Age : _____ , Habitat : _____ , Sexe :

Niveau socio-économique : _____ , Période d'hospitalisation :

ü Motif de consultation :

Ictère cutanéomuqueux , Syndrome œdémateux ascitique , Obnubilation ,
Coma , Asthénie , Vomissement , Urines foncées , Selles décolorées , Douleur
abdominale , Autres :

ü ATCDs :

§ Personnels : ictère , vaccination anti VHB , vaccination anti HVA , transfusion ,
injections parentérales , affection médicale , intervention chirurgicale , soins
dentaires .

§ Familiaux : cas similaire dans la famille

ü Clinique

- Début de signes :

- Consultations antérieures + prescription

1. Signes fonctionnels :

Anorexie , Asthénie , Douleur abdominale , Nausée & vomissement , Trouble de
transit : , Fièvre : , Ictère : , Autres :

2. Signes physiques :

Hémorragie : , Hépatomégalie : , Signes neurologiques : , Signes cutanéomuqueux : ,
Signes articulaires : , Signes cardiaques : , Signes pleuropulmonaire : , Autres :

ü Paraclinique :

Ø Biologie :

§ cytolyse: GOT= , GPT=

§ Cholestase : PAL= , γ GT= , Bil T= , Bil D=

§ Inflammation : VS= , CRP= , FER sérique=
Albumine sérique= , Fibrinogène= , γ globuline=

§ Insuffisance hépato-cellulaire :

TP= , Fact v= , Gly= , protidémie=

§ Numération formule sanguine :

HB= , CCMH= , VGM= , Plaq= , GB=

§ La fonction rénale : Urée= , Créat=

§ Sérologie :

-HVA: Ac anti HVA type IgM,

-HVB: Ag HBs, Ac anti HBc type Ig M

-HVC: Ac anti HCV, PCR

-HVD: Ag HBs, Ac anti HBc type IgM, Ac anti HBc type IgG, Ac anti HVD type IgM,

-Autres:

§ Echographie abdominale:

ü Diagnostic retenu :

ü Traitements :

Hospitalisation , Repos , Régime hypolipémique , Règle d'hygiène ,

Vaccination anti HVB , Vaccination anti HVA , Traitement médicamenteux :

ü Evolution :

Cas N°1

§ Identité: Elle s'agit de T. khadija, âgée de 12ans, 3^{ème} d'une fratrie de 4, scolarisée en 4^{ème} années primaire, bien vaccinée selon le PNI originaire et habitant a Ain Aicha, de bas niveau socio économique.

Période d'hospitalisation : 17/01/2006-26/01/2006

§ Motif de consultation : ictère cutanéomuqueux + TP bas

§ ATCDS:

Pas ATCD de tuberculose ni de contagé tuberculeux

Pas ATCD de diabète

Pas ATCD de cardiopathie ni de néphropathie

Pas ATCD ictère

Pas ATCD de transfusion, ni d'injections parentérales

Pas ATCD de soins dentaires

Jamais opérée

Pas de cas similaire, ni de tares familiales connus

§ Histoire de la maladie : début de symptomatologie remonte a 5j avant son admission par installation d'ictère d'allure cholestatique avec urines foncées et selles décolorées sans diarrhées ni vomissements, le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée + anorexie + asthénie généralisées. Devant cette symptomatologie la patiente a consulté chez un médecin privé puis fut adresser chez nous pour prise en charge.

§ L'examen clinique :

ù Examen de l'admission : enfant conscient, asthénique, P=40kg (DS NL), T=1m40 (DS NL), FR=25c/min, FC=80b/min, pas angiome stellaire ni érythrose palmaire, pas OMI, ictère cutanéomuqueuse franc.

ü Examen abdominale :

Abdomen souple respire normalement, pas de CVC.

Pas HSMG, ni de masse palpable.

La percussion et auscultation abdominale est normale.

ü Examen cardio-vasculaire : B₁ B₂ bien perçus, systole et diastole libre, pouls périphériques présent et symétrique, pas de reflux hépato-jugulaire ni de turgescence spontanée de la veine jugulaire.

ü Examen pleuro-pulmonaire :

Thorax d'aspect normal

Vibrations vocales bien transmises

Pas de matité ni d'hyersonorité

Murmures vésiculaires bien perçus

ü Examen ORL : angine inflammée, langue chargée, ADP latéro-cervicale de 1cm.

§ Paraclinique :

ü bilan biologique

GOT=3330UI/l (100×NL), GPT=3300UI/l (98×NL), TP=40%, GLY=0,96g/l,

VS=35/72, Protidémie=70g/l, Urée=0,20mg/l, créat=12mg/l

NFS : Hb=12,7g/dl, VGM=84,70fl, CCMH=34,10%, Plaq=165000/mm³

GB=8300/mm³, PNN=47%, Ly=35%, EOSIN=7%

Sérologie HVA (Ac anti HVA type IgM) positive.

ü Echographie abdominale : non faite

§ Diagnostic retenu : HVA avec TP bas

§ Thérapeutique :

Hospitalisation+repos

Règle d'hygiène+régime hypolipémiant

vit K+PFC+ration de base SG 10%

§ Evolution : a été marqué par la régression d'ictère et l'amélioration de glycémie et TP.

L'enfant est sortie le 26/01/2006 avec contrôle de TP dans la prochaine consultation.

Cas N°2

§ Identité: Elle s'agit d'O. Lamiae, âgée de 11ans, 2^{ème} d'une fratrie de 3, scolarisée en 5^{ème} années primaire, bien vaccinée selon le PNI originaire et habitant a Ain Kaddous Fès, de bas niveau socio économique.

Période d'hospitalisation : 11/10/2006-12/10/2006

§ Motif de consultation : ictère cutanéomuqueux

§ ATCDS: RAS

§ Histoire de la maladie : début de symptomatologie remonte a 11 jrs avant son admission par installation d'ictère d'allure cholestatique, associé a des douleurs abdominales atypiques+vomissements PP, évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée+frissons avec AEG. Devant cette symptomatologie la patiente a consultée chez un médecin privé puis fut adresser chez nous pour prise en charge.

§ L'examen clinique :

ü Examen de l'admission : enfant conscient, asthénique, P=38kg (DS NL), T=1m 30 (DS NL), FR=25c/min, FC=80b/min, $\theta^\circ = 37,5$, pas angiome stellaire ni érythrose palmaire, pas OMI, ictère cutanéomuqueuse franc.

ü Examen abdominale : HMG a 11cm

Douleur d'hypochondre droit

ü Examen cardio-vasculaire : RAS

ü Examen pleuro-pulmonaire : RAS

ü Examen ORL : RAS.

§ Paraclinique :

ü Bilan biologique

GOT=3330UI/l (100×NL), GPT=2335UI/l (98×NL), PAL=1136UI/l,
δGT=225UI/l, BIL_T=77,3mg/l, BIL_D=70mg/l, TP=75%, GLY=0,65g/l,
Protidémie=70g/l, Urée=0,25mg/l, créat=11mg/l
NFS: Hb=12,9g/dl, Pla_q=271000/mm³, GB=8300/mm³
Sérologie HVA (Ac anti HVA type IgM) positive

ü Echographie abdominale : non faite

§ Diagnostic retenu : HVA

§ Thérapeutique :

Hospitalisation+repos+vaccination d'entourage+ éviction scolaire

Règle d'hygiène+régime hypolipémiant

vit K+cloprame+perfusion de SG10%+électrolytes

§ Evolution : Bonne, contrôle de TP+transaminases dans la prochaine consultation (1Sem)

Cas N°3

§ Identité: Elle s'agit de S. Zineb, âgée de 6ans1/2, 5^{ème} d'une fratrie de 6, non scolarisée, bien vaccinée selon le PNI originaire et habitant a Fès, de moyen niveau socio économique.

Période d'hospitalisation : 02/11/2006-09/11/2006

§ Motif de consultation : ictère cutanéomuqueux

§ ATCDS: Un frère présentant la même symptomatologie

§ Histoire de la maladie : début de symptomatologie remonte a 1S par installation d'ictère d'allure cholestatique, avec vomissements PP+dl Abd atypique+constipation, le tous évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée+anorexie+asthénie généralisées. Ce qui as motivée la patiente a consultée chez Dr Marrakchi qui lui as prescrit un traitement symptomatique

Devant la non amélioration la patiente fut adresser chez nous pour prise en charge.

§ L'examen clinique :

ü Examen de l'admission : enfant conscient, asthénique, P=25kg (DS NL), T=1m10 (DS NL), FR=26c/min, FC=88b/min, $\theta^\circ = 37,8$, ictère cutanéomuqueuse franc.

ü Examen abdominale : RAS

ü Examen cardio-vasculaire : RAS

ü Examen pleuro-pulmonaire : RAS

ü Examen ORL : RAS

§ Paraclinique :

ü bilan biologique

GOT=760 UI/l (18×NL), GPT=1180UI/l (36×NL), TP=50%, GLY=0,65g/l,

NFS: Hb=13,5g/dl, Pla_q=218000/mm³, GB=8500/mm³

Sérologie HVA (Ac anti HVA type IgM) positive

ü Echographie abdominale : non faite

§ Diagnostic retenu : HVA

§ Thérapeutique :

Hospitalisation+repos+arrêt de toute médication

Règle d'hygiène+régime hypolipémiant

vit K+PFC+ration de base SG 10%

Immunsation de son frère par δ globuline

§ Evolution : Bonne avec régression d'ictère, augmentation de TP, et hypoglycémie a été corrigée.

Cas N°4

§ Identité: Elle s'agit d'A. Assia, âgée de 4ans, 2^{ème} d'une fratrie de 3, bien vaccinée selon le PNI originaire et habitant à Fès, de moyen niveau socio économique.

Période d'hospitalisation : 12/05/2008-15/05/2008

§ Motif de consultation : ictère cutanéomuqueux + Fièvre

§ ATCDS: Patiente a été hospitalisée a l'hôpital Ibn Alkhatib pendant 8jrs pour méningite purulente il y a 1an.

§ Histoire de la maladie : début de symptomatologie remonte a 3j avant son admission par installation d'ictère d'allure cholestatique avec vomissements, le tous évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée + anorexie + asthénie généralisées. La patiente a été traitée traditionnellement par point de feu. Devant la non amélioration, elle a consultée dans notre formation pour prise en charge.

§ L'examen clinique :

ü Examen de l'admission : enfant conscient, asthénique, P=17kg (DS NL), T=90 cm (DS NL), FR=25c/min, FC=80b/min, $\theta^\circ=38,5$, pas angiome stellaire ni érythrose palmaire, pas OMI, ictère cutanéomuqueuse franc.

ü Examen abdominale : RAS

ü Examen cardio-vasculaire : RAS

ü Examen pleuro-pulmonaire : RAS

§ Paraclinique :

ü bilan biologique

GOT=4420UI/l (133×NL), GPT=6117UI/l (192×NL), TP=48%,

GLY=1,18g/l, NFS: Hb=11,5g/dl, Pla_q=256000/mm³, GB= 5200/mm³

Sérologie HVA (Ac anti HVA type IgM) positive

ü Echographie abdominale : HMG homogène, ascite de faible abondance.

§ Diagnostic retenu : HVA avec TP bas

§ Thérapeutique :

Hospitalisation+repos

Règle d'hygiène

vit K+PFC+ration de base SG 10%

§ Evolution : a été marqué par la régression d'ictère et l'amélioration TP (TP de contrôle=100%).

Cas N°5

§ Identité: Il s'agit de J. Moncif, âgé de 5ans, 1^{ème} d'une fratrie de 2, non scolarisé, bien vaccinée selon le PNI, originaire et habitant a Taounate, de bas niveau socio économique.

Période d'hospitalisation : 06/06/2008-10/06/2008

§ Motif de consultation : ictère fébrile

§ ATCDS: RAS

§ Histoire de la maladie : début remonte a 10jrs par installation d'un sd pseudo-grippal faite arthralgie myalgie céphalée, évolution a été marquée par apparition après 3jrs d'un ictère d'allure cholestatique avec urines foncées et selles décolorées+ vomissements PP avec dl HCDt, le tous évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée ce qui a motivé le patient a consulté chez nous pour prise en charge.

§ L'examen clinique :

ü Examen de l'admission : enfant conscient, asthénique, P=20kg (DS NL), T=1m (DS NL), FR=30c/min, FC=96b/min, θ° =38,7, ictère cutanéomuqueuse franc.

ü Examen abdominale : Sensibilité d'hypochondre droit.

ü Examen cardio-vasculaire : RAS

ü Examen pleuro-pulmonaire : RAS

§ Paraclinique :

ü bilan biologique

GOT=1359UI/l (45×NL), GPT=1709UI/l (40×NL), PAL=1124UI/l,

δGT= 126 (3,5×NL),BIL_T=36mg/l, BIL_D=25mg/l, TP=100%, GLY=0,86g/l

NFS: Hb=12,2g/dl, Pla_q=530000/mm³, GB: 9700/mm³

Sérologie HVA (Ac anti HVA type IgM) positive

ü Echographie abdominale : VB alithiasique avec épanchement périvésiculaire bien limité cloisonné, épanchement intra péritonéal de faible abondance.

§ Diagnostic retenu : HVA

§ Thérapeutique :

Hospitalisation+repos+Règle d'hygiène

Ration de base SG 10%+antipyrétique

§ Evolution : bonne

Cas N°6

§ Identité: Il s'agit de l'enfant K. Mohamed, âgé de 10ans 3mois, 1^{ème} d'une fratrie de 2, scolarisé en 4^{ème} année primaire, bien vaccinée selon le PNI, originaire et habitant a Taounate, de bas niveau socio économique.

Période d'hospitalisation : 06/11/2008-07/11/2008

§ Motif de consultation : ictère cutanéomuqueux

§ ATCDS: RAS

§ Histoire de la maladie : début remonte à 3jrs avant son admission par installation asthénie+arthralgie+vomissements alimentaire PP avec fièvre non chiffrée, évolution a été marquée par apparition d'un ictère d'allure cholestatique se qui a motivée la patiente a consultée a l'hôpital régionale de Taounate puis fut adresser chez nous pour complément de prise en charge.

§ L'examen clinique :

ü Examen de l'admission : enfant conscient, asthénique, P=35kg (DS NL), T=1m20 (DS NL), FR=25c/min, FC=90b/min, θ° =38, ictère cutanéomuqueuse franc.

ü Examen abdominale : Légère Sensibilité abdominale avec flèche hépatique=8,5cm

ü Examen cardio-vasculaire : RAS

ü Examen pleuro-pulmonaire : RAS

§ Paraclinique :

ü bilan biologique

GOT=3110UI/l (67×NL), GPT=1380UI/l (30×NL), BIL_T=90mg/l,

BIL_D=60mg/l, TP=46%, GLY=0,68g/l, urée=0,20mg/l, creat=7mg/l

NFS: Hb=12,9g/dl, Pla_q=253000/mm³, GB=7700/mm³

Sérologie HVA (Ac anti HVA type IgM) positive

ü Echographie abdominale : SMG homogène 13,8cm de grand axe absence de dilatation des voies biliaires

§ Diagnostic retenu : HVA+TP bas

§ Thérapeutique :

Hospitalisation+repos+Règle d'hygiène

Ration de base SG 10%+vit k+PFC

§ Evolution : bonne.

Cas N°7

§ Identité: Elle s'agit de J. Ilham, âgée de 8ans, 1^{ème} d'une fratrie de 2, scolarisée en 2^{ème} année primaire, bien vaccinée selon le PNI, originaire et habitant a Karyat Bamohamed, de bas niveau socio économique.

Période d'hospitalisation : 18/11/2008-19/11/2008

§ Motif de consultation : ictère fébrile

§ ATCDS: RAS

§ Histoire de la maladie : début remonte a 20jrs par installation d'un sd pseudo-grippal avec vomissements alimentaire PP+asthénie généralisée, évolution a été marquée par apparition après 1S d'un ictère d'allure cholestatique le tous évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée ce qui a motivé la patiente a consulté chez nous pour prise en charge.

§ L'examen clinique :

ü Examen de l'admission : enfant conscient, asthénique, P=30kg (DS NL), T=1m6cm (DS NL), FR=30c/min, FC=100b/min, θ° =38,5, ictère cutanéomuqueuse franc.

ü Examen abdominale : HPM douloureuse.

ü Examen cardio-vasculaire : RAS

ü Examen pleuro-pulmonaire : RAS

§ Paraclinique :

ü bilan biologique

GOT=4510UI/l (150×NL), GPT=2990UI/l (90×NL), TP=96%,

GLY=0,68g/l, Urée=0,39mg/l, créat=3,10mg/l

NFS: Hb=9,9 g/dl, Plaq=304000/mm³, GB: 7200/mm³

Sérologie HVA (Ac anti HVA type IgM) positive

ü Echographie abdominale : HSMG homogène.

VB alithiasique a paroi épaissie à 9cm, non distendu

Absence de dilatation des voies biliaires

Epanchement intra péritonéal de moyenne abondance

§ Diagnostic retenu : HVA associée a une cholécystite virale réactionnelle

§ Thérapeutique :

Hospitalisation+repos+Règle d'hygiène+arrêt de toute médication

Ration de base SG 10%

§ Evolution : bonne disparition de dl abd.

Echo de contrôle a montrée des mêmes images.

Cas N°8

§ Identité: Il s'agit d'A. Oussama, âgé de 3ans, bien vaccinée selon le PNI, originaire et habitant à Aouinat Alhajaj, de bas niveau socio économique.

Période d'hospitalisation : 26/02/2009-09/03/2009

§ Motif de consultation : diarrhée+fièvre

§ ATCDS: RAS

§ Histoire de la maladie : début remonte a 20jrs par installation d'une diarrhée liquidienne+vomissements alimentaire PP+hypotonie+fièvre non chiffrée, évolution a été marquée par apparition après 10jrs d'un ictère d'allure cholestatique, ce qui a motivé le patient a consulté chez notre formation pour prise en charge.

§ L'examen clinique :

ü Examen de l'admission : enfant conscient, asthénique, P=13kg (DS NL), T=85m (DS NL), FR=35c/min, FC=110b/min, θ° =38,7, ictère cutanéomuqueuse franc.

ü Examen abdominale : Abd distendu, CVC, HPM=10cm

ü Examen cardio-vasculaire : RAS

ü Examen pleuro-pulmonaire : RAS

§ Paraclinique :

ü bilan biologique

GOT=277UI/l (6×NL), GPT=210UI/l (5×NL),

BIL_T=333mg/l (22×NL), BIL_D=350mg/l(25×NL), TP=58%, GLY=0,80g/l

NFS: Hb=7,8g/dl, CCMH=31%, VGM=74fl, Pla_q=182000,

GB=7000/mm³, Fer Sérique=0,29mg/l

Sérologie HVA (Ac anti HVA type IgM) positive

Sérologie de leishmaniose négative

ü Echographie abdominale : SMG micronodulaire, ascite de faible abondance.

§ Diagnostic retenu : HVA

§ Thérapeutique :

Hospitalisation+repos+Règle d'hygiène

Ration de base SG 10%+antipyrétique+vit k

§ Evolution : bonne avec TP de contrôle=78%.

Cas N°9

§ Identité: Il s'agit de G. Souad, âgée de 8ans, bien vaccinée selon le PNI, originaire et habitant à khnifra, non scolarisée de bas niveau socio économique.

Période d'hospitalisation : 29/05/2009-04/06/2009

§ Motif de consultation : ictère cutanéomuqueux

§ ATCDS: RAS

§ Histoire de la maladie : début remonte a 1mois, par installation d'une asthénie généralisée isolée, évolution a été marquée par apparition après 2S d'un ictère d'allure cholestatique+VO alimentaire PP+dl abd atypique évoluant dans un contexte AEG et de fièvre non chiffrée, ce qui a motivé le patient a consultée chez un médecin privé puis fut adressée chez notre formation pour prise en charge.

§ L'examen clinique :

ü Examen de l'admission : enfant conscient, asthénique, P= 35kg (DS NL), T=1m10(DS NL), FR=24c/min, FC=94b/min, θ° =38,1°C, ictère cutanéomuqueuse franc.

ü Examen abdominale : Abd distendu, HMG avec FH=9cm, lisse, non douloureuse, à bord inférieur ferme

ü Examen cardio-vasculaire : RAS

ü Examen pleuro-pulmonaire : RAS

§ Paraclinique :

ü bilan biologique

GOT=3426UI/l (74×NL), GPT=2272UI/l (50×NL),

PAL=427UI/l, δGT=29UI/l, TP=49%, GLY=0,73g/l

NFS: Hb=9,8g/dl, Plaq=267000, GB: 7800/mm³

Urée=0,11mg/l, créat=3mg/l

Sérologie HVA (Ac anti HVA type IgM) positive

ü Echographie abdominale : HSMG homogène.

VB a paroi épaissie siégeant d'une microlithiase

Épanchement intrapéritoneale de faible abondance

§ Diagnostic retenu : HVA +cholécystite

§ Thérapeutique :

Hospitalisation+repos+Règle d'hygiène+régime hypolipémique

Ration de base SG 10%+vit k

§ Evolution : bonne.

Cas N°10

§ Identité: Elle s'agit de B. Fatima Zahra, âgée de 4ans, bien vaccinée selon le PNI, originaire et habitant à Taouate, de bas niveau socio économique.

Période d'hospitalisation : 17/09/2009-29/09/2009

§ Motif de consultation : ictère cutanéomuqueux + TP bas.

§ ATCDS: RAS

§ Histoire de la maladie : début remonte a 1mois par installation d'un ictère d'allure cholestatique permanent augmentant progressivement d'intensité, ce qui a motivé la patiente a consultée chez un médecin privé ou un bilan a été demandée puis fut adresser chez nous pour complément de prise en charge.

§ L'examen clinique :

ü Examen de l'admission : enfant conscient, asthénique, P=18kg (DS NL), T=94m (DS NL), FR=30c/min, FC=90b/min, θ° =37,5°C, ictère cutanéomuqueuse franc.

ü Examen abdominale : HPM non douloureuse, FH=10,5cm

ü Examen cardio-vasculaire : RAS

ü Examen pleuro-pulmonaire : RAS

§ Paraclinique :

ü bilan biologique

GOT=1740UI/l (43×NL), GPT=2120UI/l (37×NL), PAL=405UI/l,

δ GT=110UI/l, BIL_T=160mg/l (16×NL), BIL_D=84mg/l (8×NL),

TP=60%, GLY=0,39g/l, urée=0,19mg/l, Créat=3mg/l

NFS: Hb=11,3g/dl, Pla_q=287000, GB: 8830/mm³,

Sérologie HVA (Ac anti HVA type IgM) positive

ü Echographie abdominale : HMG homogène avec infiltration périportale en rapport probablement avec hépatite

§ Diagnostic retenu : HVA

§ Thérapeutique :

Hospitalisation+repos+Règle d'hygiène

Ration de base SG 10%+vit k

§ Evolution : bonne avec régression d'ictère et correction de la glycémie avec augmentation de TP.

Cas N°11

§ Identité: Il s'agit d'A. Abderrahim, âgé de 18mois, dernier d'une fratrie de 4, vaccination en cours, originaire et habitant a Taounate, de bas niveau socio économique.

Période d'hospitalisation : 11/02/2008-05/04/2008

§ Motif de consultation : Sd anémique aigu+ Trouble de conscience.

§ ATCDS:

Pas ATCD de tuberculose ni de contagé tuberculeux

Pas ATCD de diabète

Pas ATCD de cardiopathie ni de néphropathie

Pas ATCD ictère

Pas ATCD de transfusion, ni d'injections parentérales

Pas ATCD de soins dentaires

Jamais opérée

Pas de cas similaire, ni de tares familiales connus

§ Histoire de la maladie : début de symptomatologie remonte a 10jrs avant son admission par installation d'ictère d'allure cholestatique avec urines foncées et selles décolorées sans diarrhées ni vomissements avec altération progressive de la conscience, le tous évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée+anorexie+asthénie généralisées. Devant cette symptomatologie la patiente a consultée chez un médecin privé puis fut adresser chez nous pour prise en charge.

§ L'examen clinique :

ü Examen de l'admission : enfant obnubilé, GCS a 13, P=12kg (DS NL), T=75cm (DS NL), FR=30c/min, FC=110b/min, pas angiome stellaire ni érythrose palmaire, pas OMI, ictère cutanéomuqueuse franc.

ü Examen abdominale :

Abdomen souple respire normalement, pas de CVC.

Pas HMG, ni de masse palpable.SMG a 2TDD

ü Examen neurologique : GCS= 13, obnubilé

Reflex achilléen vif bilatéral

ù Examen cardio-vasculaire : B₁ B₂ bien perçus, systole et diastole libre, pouls périphériques présent et symétrique, pas de reflux hépato-jugulaire ni de turgescence spontanée de la veine jugulaire.

ù Examen pleuro-pulmonaire :

Thorax d'aspect normal

Vibrations vocales bien transmises

Pas de matité ni d'hyersonorité

Murmures vésiculaires bien perçus

ù Examen ORL : Otorrhée droite

§ Paraclinique :

ù bilan biologique

GOT=3320UI/l (80×NL), GPT=2000UI/l (50×NL),

Bil_T = 195,84mg/l, Bil_D=165,6mg/l, TP=40%, GLY=1,03g/l,

VS=35/72, Protidémie=70g/l, Urée=0,11mg/l, créat=4,2mg/l

NFS : Hb=4,8g/dl, VGM=56,50fl, CCMH=23,50%, Plaq=223000/mm³

GB=13000/mm³

Fer sérique=1037mg/l

Sérologie HVA (Ac anti HVA type IgM) positive.

Bilan immunologique négatif

ù Echographie abdominale : Stéatose hépatique

§ Diagnostic retenu : Hépatite fulminante A

§ Thérapeutique :

Hospitalisation+repos

Règle d'hygiène+régime hypolipémiant

vit K+PFC+ration de base SG 10%+transfusion de CG.

§ Evolution : a été marqué par la régression d'ictère et l'amélioration de TP avec reprise de la conscience et correction d'anémie.

Cas N°12

§ Identité: Elle s'agit de L. Hind, âgée de 4ans, 2^{ème} d'une fratrie de 3, bien vaccinée selon le PNI, originaire et habitant a Oujda, de bas niveau socio économique.

Période d'hospitalisation : 06/09/2009-11/09/2009

§ Motif de consultation : Ascite fébrile.

§ ATCDS: RAS

§ Histoire de la maladie : début de symptomatologie remonte à 2S avant son admission par apparition des oreillons+Sd fébrile+céphalée évoluant dans un contexte AEG ce qui a motivée la patiente a consultée au CHP de Oujda, puis fut adresser chez nous pour complément de prise en charge.

§ L'examen clinique :

ü Examen de l'admission : enfant obnubilée, GCS a 13, P=20kg (DS NL), T=95cm (DS NL), FR=30c/min, FC=100b/min, pas angiome stellaire ni érythrose palmaire, pas OMI.

ü Examen abdominale :

Sd épanchement intra péritonéal avec CVC.

HMG a 10cm.

ü Examen neurologique : GCS=13, obnubilé, hypotonique.

ü Examen cardio-vasculaire : RAS

ü Examen pleuro-pulmonaire : Sd épanchement liquidien en basithoracique droit.

ü Examen ORL : RAS

§ Paraclinique :

ü bilan biologique

GOT=932UI/l (20×NL), GPT=1439UI/l (32×NL),

Bil_T =59mg/l, Bil_D=35mg/l, TP=73%, GLY=1,16g/l,

Urée=1,02mg/l, créat=7mg/l

NFS : Hb=8,5g/dl, VGM=73,80fl, CCMH=35%, Plaq=99000/mm³

GB=6290/mm³

Sérologie HVA (Ac anti HVA type IgM) positive.

ü Echographie abdominale : HMG homogène, rein hyperechogène, ascite de gd abondance

ü Radiographie thoracique : pleurésie droite

ü Echographie thoracique : épanchement pleural droit de grand abondance, anéchogène et libre.

§ Diagnostic retenu : Hépatite fulminante A

§ Thérapeutique :

Hospitalisation+repos

Règle d'hygiène+régime hypolipémiant

vit K+PFC+ration de base SG 10%.

Ponction d'ascite pour soulager enfant.

Duphalac+augmentin+lasilix.

§ Evolution : diminution de volume abdominal, avec régression progressive d'ascite et disparition de fièvre.

Cas N°13

§ Identité: Elle s'agit d'A. Hanae, âgée de 9ans, 1^{ère}d'une fratrie de 3, vaccination en cours, originaire et habitant a Sidi Boujida Fès, de bas niveau socio économique.

Période d'hospitalisation : 22/10/2006-08/11/2006

§ Motif de consultation : Ictère cutanéomuqueuse+Trouble de conscience.

§ ATCDS: RAS

§ Histoire de la maladie : début de symptomatologie remonte a 6jrs avant son admission par installation d'ictère d'allure cholestatique avec urines foncées

et selles décolorées, associée a des dl abd+vomissement+trouble de transit fait de diarrhée(selles liquidiennes blanchâtres) puis constipation, évolution a été marquée par installation d'un trouble de conscience avec agitation, associé a un épisode d'hématémèse de faible abondance, ce qui a motivé la patiente a consultée chez un médecin privé ou un traitement symptomatique a été prescrit son amélioration puis fut adressée chez notre formation pour prise en charge.

§ L'examen clinique :

ü Examen de l'admission : enfant en coma, GCS a 8, P=32kg (DS NL), T=125cm (DS NL), FR=30c/min, FC=100b/min, pas angiome stellaire ni érythrose palmaire, pas OMI, ictère cutanéomuqueuse franc.

ü Examen abdominale :

Abdomen souple respire normalement, pas de CVC.

HMG a 13cm, bord mousse. Le reste : RAS

ü Examen neurologique : GCS=8, en coma, agité

ü Examen cardio-vasculaire : RAS

ü Examen pleuro-pulmonaire : RAS

ü Examen ORL : RAS

§ Paraclinique :

ü bilan biologique

GOT=10060UI/l (220×NL), GPT=6440UI/l (160×NL), PAL=506UI/l (2×NL)

δGT=105(3×NL), Bil_T =52mg/l (5×NL), Bil_D=29mg/l (7×NL),

TP=16%, GLY=0,26g/l, Urée=0,16mg/l, créat=10mg/l

NFS : Hb=10,6g/dl, VGM=74fl, CCMH=31,50%, Pla_q=293000/mm³

GB=12600/mm³

Sérologie HVA (Ac anti HVA type IgM) positive.

ù Echographie abdominale :

- ✚ Foie augmenté de volume, contours régulier, echostructure homogène
- ✚ VB alithiasique a paroi légèrement épaissie (4,4mm), avec infiltration du parenchyme.

§ Diagnostic retenu : Hépatite fulminante A+cholécystite réactionnelle.

§ Thérapeutique :

Hospitalisation+repos

Règle d'hygiène+régime hypolipémiant

vit K+PFC+ration de base SG 10%+sonde gastrique.

Duphalac+Colimycine+Antagon.

§ Evolution : bonne avec reprise de la conscience, disparition progressive d'ictère et la douleur abdominale, augmentation de TP, diminution des chiffres de transaminases, et correction d'hypoglycémie.

Patients	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
AGE (ans)	12	11	6ans1/2	4	5	10ans3mois	8	3	8	4ans7mois	18mois	4	9
SEXE	F	F	F	F	M	M	F	M	F	F	M	F	F
NIVEAU S-E	Bas	Bas	Moy	Moy	Bas	Bas	Bas	Bas	Bas	Bas	Bas	Bas	Bas
DEBUT	Brut	Prog	Prog	Brut	Prog	Brut	Prog	Prog	Prog	Prog	Brut	Prog	Brut
ICTERE	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+
FIEVRE	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-
ASTHENIE	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
CHOLESTASE	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
DL ABD	-	+	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+
N-VO	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	+
TR TRANSIT	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
S.NEURO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
S.HEMOR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
HPM	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+
GPT	3300	2335	1180	6117	1709	1380	2990	210	2272	2120	2000	1439	6440
GLY (G/L)	0,96	0,65	0,65	1,18	0,86	0,68	0,68	0,8	0,73	0,39	1,03	1,16	0,26
TP(%)	40	75	50	48	100	46	96	58	49	60	50	73	16
SEROLOGIE	HVA	HVA	HVA	HVA	HVA	HVA	HVA	HVA	HVA	HVA	HVA	HVA	HVA
EVOLUTION	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne

Tableau6 : Différents caractéristiques cliniques, biologiques et évolutifs des hépatites virales de notre série.

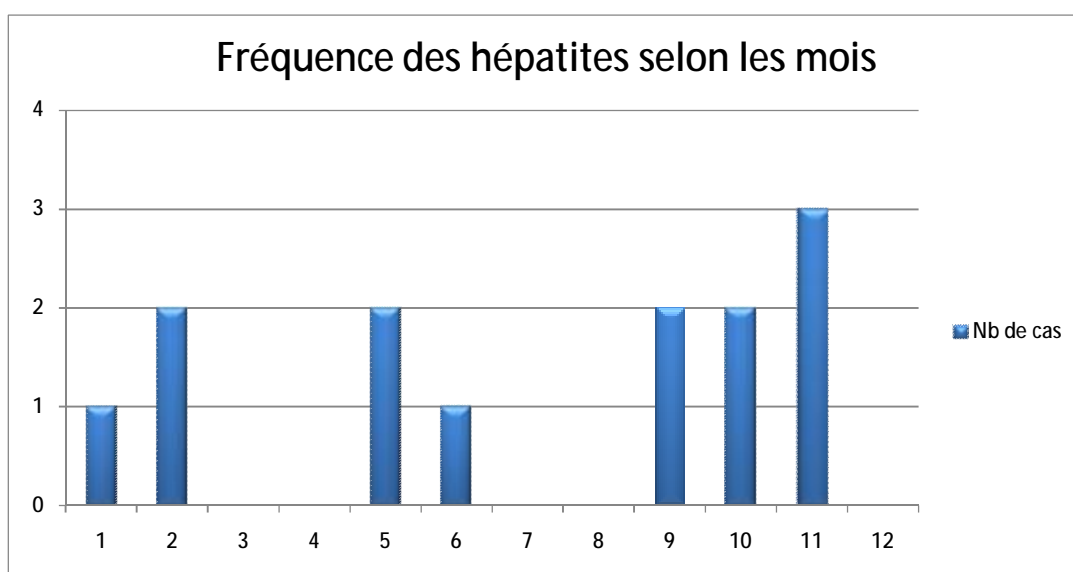
RESULTATS

A /RESULTATS EPIDEMIOLOGIQUES :

1-INCIDENCE HOSPITALIERE :

Le nombre des malades présentant des hépatites virales aiguës représente environ 1% de l'ensemble des malades du service durant la période étudiée.

2-LA REPARTITION SELON LES MOIS :



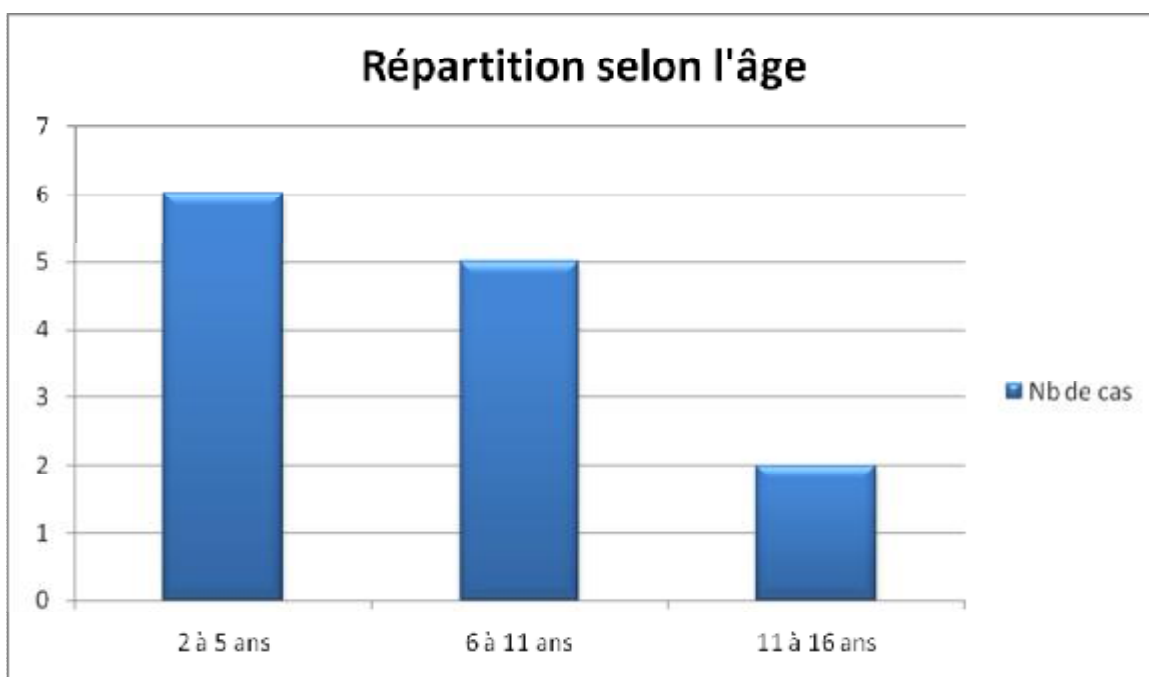
Il y a une affluence des cas d'hépatite virale de notre série durant les mois de septembre-novembre, puisque plus de 50% des cas sont répertoriés durant cette période.

3-REPARTITION SELON LE SEXE :



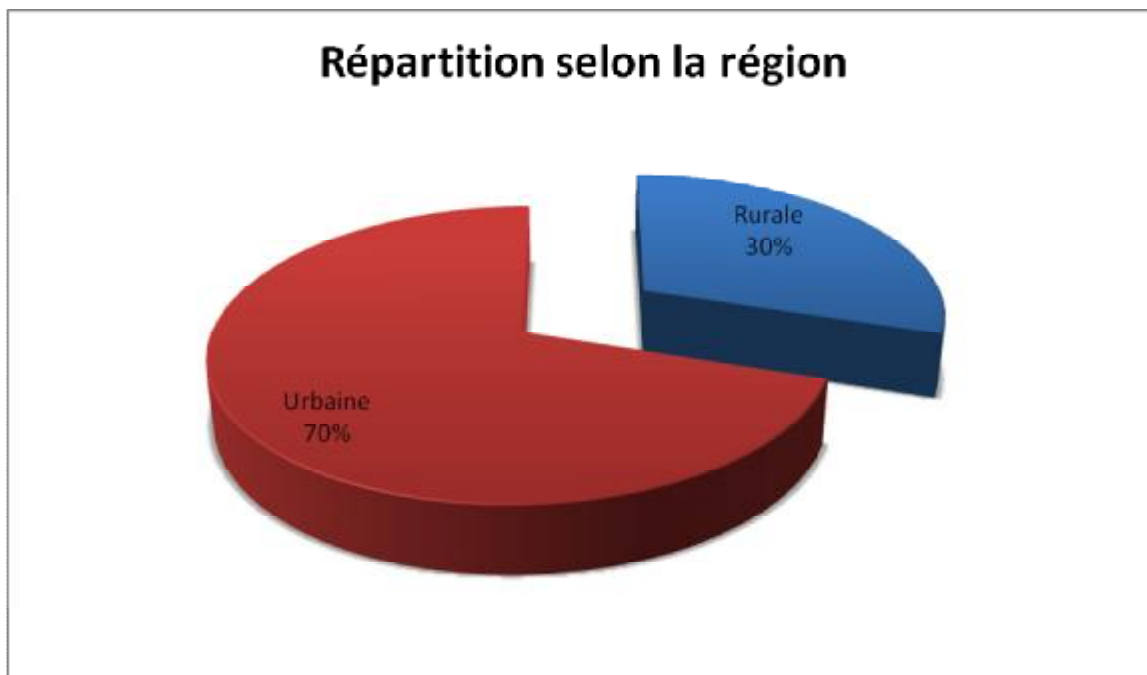
On relève une prédominance féminine dans notre série avec un sex-ratio estimé à 2,25.

4-REPARTITION SELON L'AGE :



Presque 85% des cas sont âgés de moins 10 ans, avec prédominance dans la tranche d'âge allant de 2-5ans.

5-REPARTITION SELON LE NIVEAU SOCIO ECONOMIQUE ET LA REGION :



70% des cas sont originaire de la région urbaine Fès Taounate, le reste d'origine rurale.



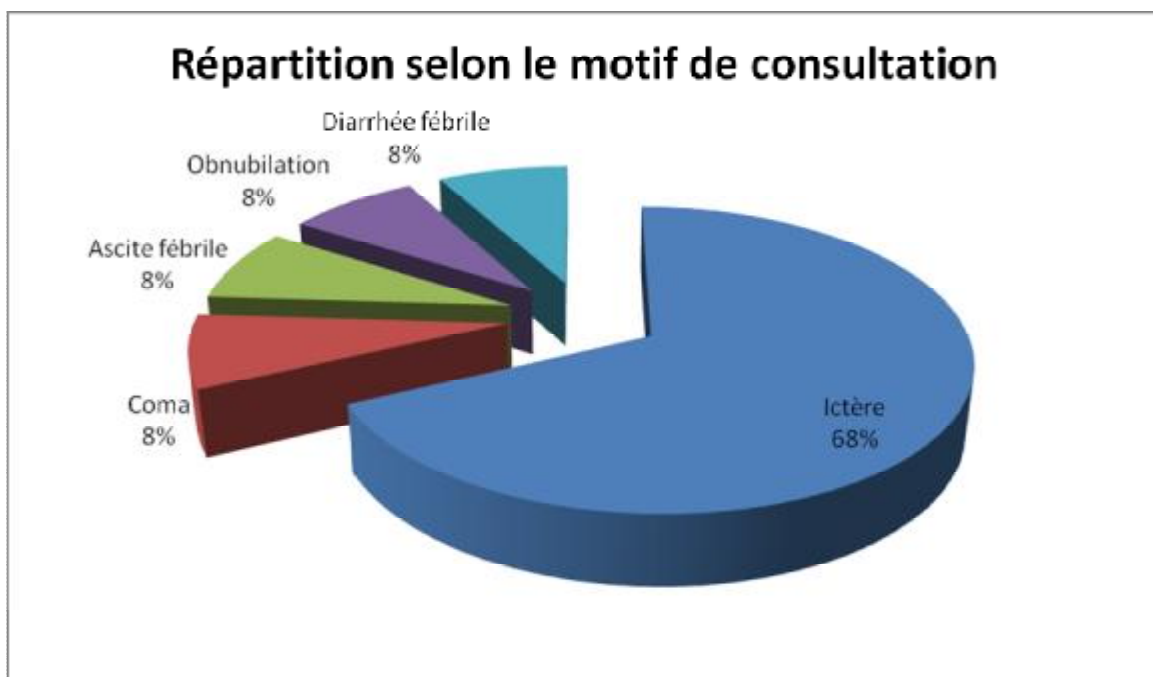
D'autre part, tous les malades de notre série appartiennent à un niveau socio-économique moyen ou bas, ou le défaut d'hygiène et la difficulté d'accès à eau favorisent le véhiculement et la propagation de l'infection par le virus A.

B/ASPECTS CLINIQUES :

1-ANTECEDANTS :

Les ATCDs personnels des malades sont marqués par la pratique d'une vaccination anti HVB chez 3 enfants. Un seul cas présentant un ATCD ictère a la période néonatale. Pas ATCDs de transfusion, ni d'injections parentérales, ni d'interventions chirurgicales. Un ATCD de méningite est retrouvées chez un patient.une notion ictère est retrouvée dans l'entourage d'un malade : Il s'agit d'une hépatite virale A.

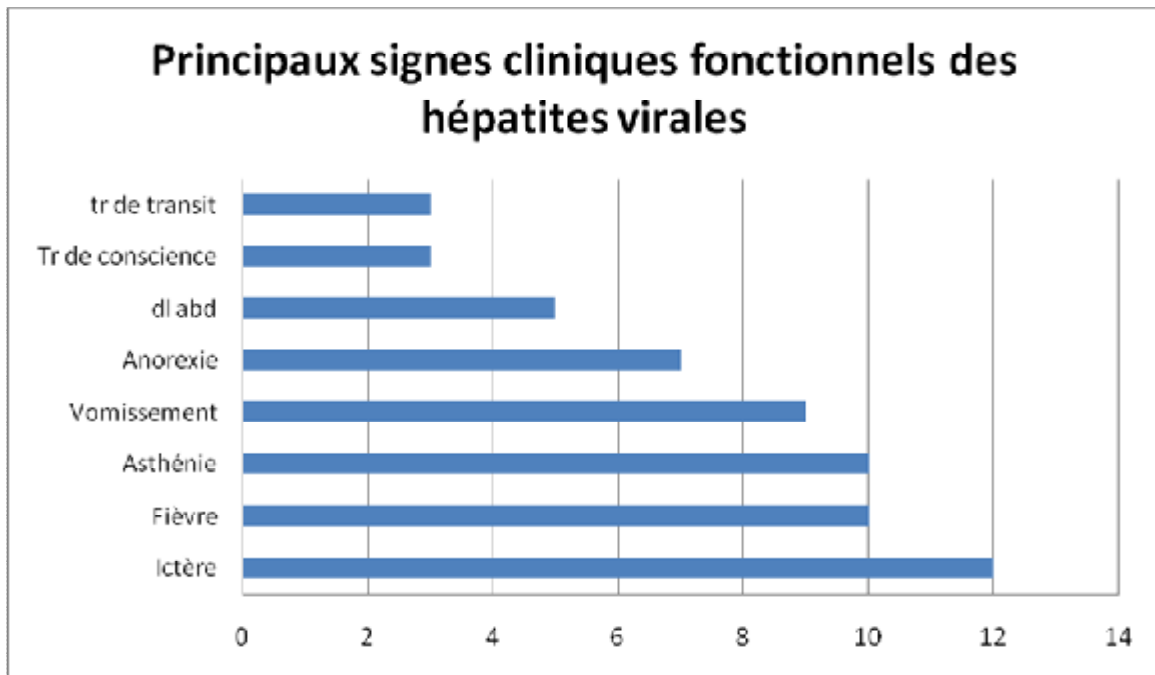
2-MOTIF DE CONSULTATION :



Le motif de consultation était un ictère cutanéomuqueux chez 9 cas, une diarrhée fébrile chez un cas, un cas d'ascite fébrile, de coma, et d'obnubilation.

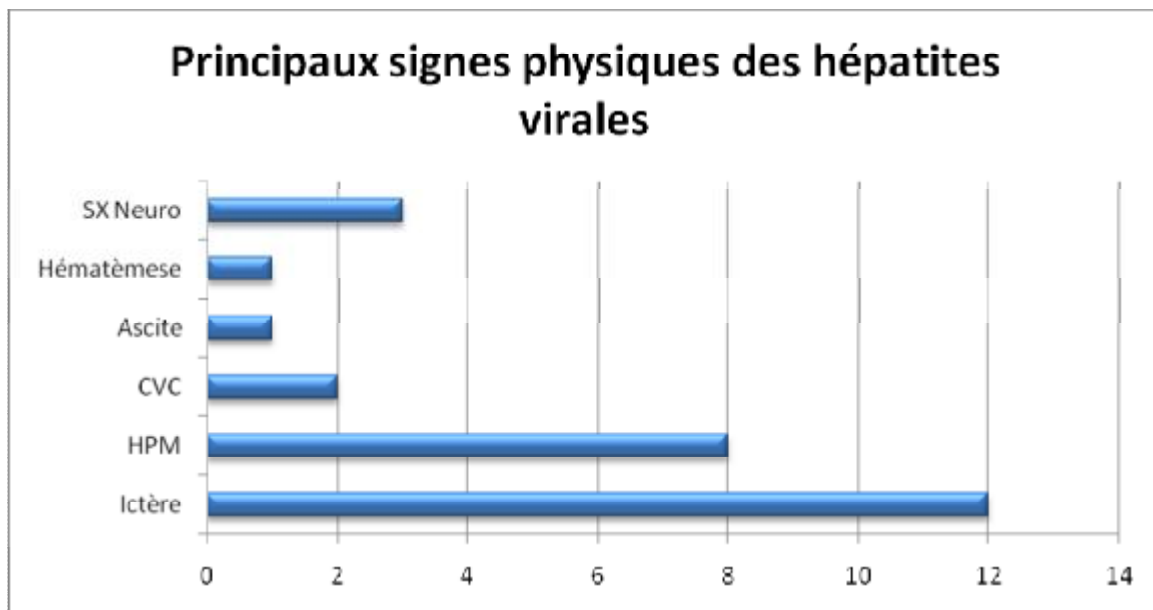
3-SIGNES CLINIQUES :

v Signes fonctionnels :



Les signes cliniques fonctionnels sont dominés par ictère retrouvée chez presque tous les malades (12 cas), la fièvre et asthénie chez 10 cas, vomissements chez 9 cas, anorexie chez 7 cas, la douleur abdominale chez 5 cas, enfin le trouble de conscience et trouble de transit chez 3 malade.

v Les signes physiques :



Dans notre série ictère a été constatée chez 12 patients, une HMG a été trouvée chez 8 cas, un Sd épanchement liquidien pleural et ascite chez 1 seul malade, CVC chez 2 malades, hématurie chez un cas, enfin des signes neurologiques ont été constatés chez 3 malades présentant une hépatite fulminante A, avec 2 cas d'obnubilation et 1 cas de coma.

C/ DONNEES BIOLOGIQUES:

1-Résultats biochimiques :

a/ Les transaminases

Tableau 7 : La fréquence des taux de transaminases dans notre série

	$\geq 100 \times \text{NL}$	100-50 \times NL	<50 \times NL
GOT/GPT	39%	22%	39%

Élévation de transaminase est un critère de diagnostic dans les hépatites virales qui témoin de cytolyse. Dans notre série il y a une augmentation $>50 \times \text{NL}$ dans presque 60% des cas.

b/ Taux de prothrombine

Tableau 8 : La fréquence des taux de TP dans notre série

	>70%	70%-40%	<40%
TP	30,4%	62%	7,6

4 cas (30,4%) avaient un TP normal, toutefois, 9 cas (>69%) avaient un TP bas, dont un seul cas a présenté un Sd hémorragique.

c/ Glycémie

Une hypoglycémie (glycémie < 0,50g/l) est notée chez 2 patients.

2-RESULTATS SEROLOGIQUES :

Les Ac anti HVA type Ig M sont revenus positifs dans tous les cas. Par ailleurs, les Ac anti VHC et Ag HBs n'ont été retrouvés chez aucun malade.

D/ ECHOGRAPHIE ABDOMINALE :

10 malades ont bénéficié d'une échographie abdominale. Elle a objectivé une hépatomégalie dans 6 cas, associée à une splénomégalie dans 2 cas. Une cholécystite réactionnelle associée dans 3 cas, une ascite de faible abondance dans 5 cas. Dans 1 cas, l'échographie a permis de déceler une stéatose hépatique.

E/ TRAITEMENT :

Les malades de notre série ont été hospitalisés, on leur a conseillé du repos avec régime hypolipémique. Les règles d'hygiène ont été appliquées afin d'éviter toute contamination dans l'entourage du malade. Une vaccination anti HVB est conseillée chez tous les malades non préalablement vaccinés et non porteurs du VHB. A côté de ses règles hygiéno-diététiques un traitement symptomatique était mis en œuvre en absence de structures spécialisées pour la prise en charge de ces malades. Ce traitement comporte une perfusion de SG 10%, transfusion de plasma frais congelé à défaut de facteurs de coagulation (si TP < 50%), vitamine K.

F/ EVOLUTION :

Une bonne évolution a été notée chez tous les patients, dans un délai ne dépassant pas 1 mois, sauf chez un seul patient qui a nécessité une durée de 2mois, avec régression progressive de tous les signes cliniques.

DISCUSSION

A/ ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES :

1/FREQUENCE :

Les hépatites virales aiguës de l'enfant sont fréquentes. Les données épidémiologiques nationales rapportées par des études réalisées sur une période plus ou moins longue, restent biaisées, du fait qu'elles ne prennent en considération que les hépatites ictériques. Or, la plupart des hépatites virales aiguës de l'enfant sont asymptomatique, les formes ictériques constituant seulement 10-20% des cas(28). Incidence des cas déclarés d'HVA en Algérie était 2,12 en 2004(122).

2/REPARTITION SELON LES MOIS :

Cette répartition montre que le maximum de fréquence se situe en automne, à la rentrée des vacances scolaires de l'été, saison des baignades, des colonies de vacances (O.ROMAIN (123), 1/3 des cas sont notifiés en septembre et octobre). Ceci reflète indirectement les modalités de transmission oro-fécale et hydrique empruntées par le virus A, qui constitue la cause des hépatites virales de notre série.

Hubert B. (117) a rapporté une épidémie d'hépatites A survenue dans plusieurs écoles maternelles liées à la fréquentation d'une pataugeoire, dans la série de Bousfiha (118), les 130 cas d'hépatites virales confirmées ont été colligées durant la période allant de juillet à décembre.

3/REPARTITION SELON LE SEXE :

Une prédominance féminine a été constatée dans notre série avec un sex-ratio estimé à 2,25.cette prédominance n'a pas été rapportée dans la littérature. Dans la série Bousfiha (118), le sex-ratio est de 0,51 avec prédominance masculine.

4/ REPARTITION SELON L'AGE :

Dans notre série, presque 85% des cas sont âgés de moins de 10 ans, avec prédominance dans la tranche d'âge allant de 2-5 ans. La moyenne d'âge dans la série de Bousfiha est de 5 ans et demi (118), Selon les données statistiques du CDC (24), 5700 cas d'hépatite virale aiguë de type A sont diagnostiqués chez des enfants âgés de moins de 15 ans en 1998. 84% des enfants sont déjà atteints par le virus durant les cinq premières années de la vie en Tunisie(124). Parmi les rares études de séroprévalence de l'HVA au Maroc, une étude (27) avait montré en 1986 que 70% des enfants âgés de 10 ans avaient des Ig G anti HVA. Chez 1330 enfants marocains âgés de 1 mois à 20 ans, une étude non publiée réalisée par le service des maladies infectieuses à Casablanca, a montré que l'infection par le virus de HVA est très précoce, puisque dans la tranche d'âge de 0 à 5 ans, 57% des enfants ont des anticorps anti HVA. Le pourcentage est de 96% dans la tranche d'âge de 15 à 20 ans. Ceci pourrait expliquer que les enfants âgés de 10 à 16 ans sont déjà immunisés contre l'HVA, et seulement une petite minorité d'entre eux sont candidats à faire une hépatite virale aiguë ictérique. Dans les pays à forte endémicité (sont ceux ayant un niveau socio économique et d'hygiène plus bas, comme dans notre pays), 90% des enfants sont infectés avant l'âge de 10 ans. Dans chaque pays, la situation socio-économique générale conditionne le niveau d'endémicité du virus, dont dépend l'âge moyen de survenue de l'infection, qui conditionne à son tour l'intensité des signes cliniques(125).

En 1977, dans l'agglomération de Tours, une enquête sérologique transversale montrait que 15% des enfants de 5 ans avaient déjà des AC anti VHA, 45% à 10 ans et 47% à 15 ans. A titre de comparaison, une enquête contemporaine au Sénégal montrait que, dès l'âge de 4 ans, 100% des enfants étaient porteurs d'AC spécifiques. En France, une part croissante de la population, autrefois immunisée, est devenue réceptive en

particulier l'adulte jeune. L'infection autrefois presque exclusivement infantile, est devenue une infection de l'adolescent et de l'adulte (125).

5/ Répartition selon le niveau socio économique et la région :

2/3 des cas de notre série sont d'origine urbaine. Ceci est dû au fait du meilleur accès de cette population aux soins de santé, à la différence de la population rurale, qui recourt à des pratiques traditionnelles dans la prise en charge de ictère (points de feu). Ainsi, dans ce contexte, les formes bénignes vont évoluer favorablement et ne seront donc jamais explorées, par contre les formes graves seront d'évolution fatale.

Dans notre série, tous les malades étaient d'un niveau socio économique moyen ou bas, ou le défaut d'hygiène et la difficulté d'accès à l'eau favorisent la propagation de la maladie. Une étude tunisienne (124) avait trouvée qu'il y a un recul dans l'âge de primo-infection passant de 99% en 1980 à 84% en 2008 pour les enfants âgés de moins de 5 ans. Certainement en rapport avec l'amélioration du niveau socio-économique et condition d'hygiène dans l'environnement (introduction de système de canalisation, assainissement de l'eau...). Cette étude suggère que 10% de la population générale arrive à l'âge adulte sans avoir été en contact avec le VHA, ces individus peuvent faire une primo-infection à un âge relativement avancé avec une expression clinique parfois sévère.

Des études conduites dans d'autres pays émergents ou en voie de développement notamment en Amérique latine, Asie de sud-est, Afrique du Sud, Corée, Arabie Saoudite, Liban ainsi que certains pays de l'Europe de l'Est ont aussi mis en évidence une diminution de prévalence et un recul dans l'âge de primo infection au VHA par rapport à des études plus anciennes du fait de l'amélioration des paramètres précédemment cités.

B/ ASPECTS CLINIQUES :

Tableau6 : Fréquence des différents signes cliniques fonctionnels dans les hépatites virales

	Bousfiha (118)	Notre série
Ictère	72%	92%
Fièvre	70%	77%
Sd pseudo-grippal	63%	77%
DI abdominales	68%	38%
Tr transit	43%	23%
Vomissements	65%	69%

Cliniquement, rien ne permet de distinguer une hépatite due à un virus plutôt qu'à un autre, c'est dire l'importance du diagnostic sérologique des hépatites. Certes, la majorité des hépatites virales sont anictériques, mais en pratique, c'est à l'occasion d'un ictère cutanéomuqueux qu'est soupçonné une hépatite virale.

Les signes initiaux d'une hépatite virale aiguë de l'enfant sont variés, le diagnostic peut aussi être fait à l'occasion d'un examen systématique dans l'entourage d'un patient atteint.

Nos résultats sont presque comparables à ceux de la série Bousfiha. Ictère est prédominant dans notre série alors que dans la littérature il y a une prédominance des signes digestifs (52), qui peut même constituer le premier signe d'appel bien avant l'apparition de l'ictère. Toutefois, il est nécessaire de recueillir des informations cliniques et biologiques précisant le diagnostic.

Par ailleurs, à côté des signes fonctionnels, il faut faire un examen clinique général et complet, qui s'attache particulièrement à l'étude du débord hépatique et

surtout de la consistance du foie, car une hépatomégalie dure ne saurait être expliquée par une simple hépatite virale aiguë ; et doit pousser à d'autres investigations pour rechercher une hépatopathie sous jacente. La rate peut être palpable.

Tableau 7 : Fréquence des signes de gravité dans les séries marocaines

Signes cliniques	Bousfiha (118)	Notre série
Signes hémorragiques	2,4%	7,6%
Troubles neurologiques	5,5%	23%

Ainsi, le premier examen d'un enfant suspect d'une hépatite aiguë doit faire rechercher deux ordres de signes de gravité potentielle évoquant une évolution vers une hépatite grave : petites modifications de comportement pouvant témoigner d'un début d'encéphalopathie hépatique, et tendance aux saignements.

C/ MARQUEURS BIOLOGIQUES :

Dans un premier stade, deux examens biologiques sont nécessaires :

- D'abord, le dosage du taux des transaminases GOT et GPT dans le sérum, qui ont une valeur diagnostique. L'augmentation des transaminases est constante dans une hépatite aiguë, témoignant d'une cytolyse.
- Puis la mesure du taux de prothrombine qui a une valeur pronostique, indicateur de gravité s'il est bas, annonçant ainsi l'insuffisance hépato-cellulaire et la possibilité d'hémorragie. Une chute de TP nécessite une étude des facteurs du complexe prothrombique : une baisse isolée des facteurs II, VII et X est compatible avec un pronostic favorable. une baisse du facteur V au-dessous de 60% fait craindre une évolution vers une hépatite grave et doit conduire à une hospitalisation rapide, et faire envisager une transplantation hépatique.

Mais si l'on devait ne prescrire qu'un examen, ce serait le TP. Il est inutile de suivre l'évolution d'une hépatite virale aiguë par le dosage des transaminases. Celui-ci n'indique en rien la gravité de l'affection. C'est seulement un reflet biologique de cytolyse. Par contre, la chute de taux de TP témoigne de la gravité de l'hépatite virale aiguë ; c'est un bon marqueur de gravité. Un TP normal au début est rassurant, mais devrait être répété. Une baisse secondaire au bout de quelques jours est possible, et impose une surveillance rapprochée (nouveau dosage au bout de 24 à 48h). Ainsi, un TP inférieur ou égal à 50% impose une hospitalisation immédiate dans un service spécialisé. Il n'est pas nécessaire de doser le facteur V lorsque le TP est normal.

D/ MARQUEURS SEROLOGIQUES ET EVOLUTIFS

Tableau 8: Résultats sérologiques

	Bousfiha (118)	CDC	Notre série
VHA	86%	24%	100%
VHB	4%	4,3%	0%

L'hépatite aiguë de l'enfant est le plus souvent secondaire au virus d'hépatite A. toutes les hépatites de notre série sont secondaire au virus A. Nos résultats presque comparables à ceux de la série Bousfiha. Cette fréquence élevée est due au caractère endémique de l'infection dans notre pays, du fait de niveau d'hygiène précaire dans certaines collectivités.

Selon les données de l'OMS (27), le Maroc est un pays endémique pour le virus A avec une prévalence élevée et qui peut atteindre jusqu'à 90% chez les enfants de moins de 10ans. Par contre, une diminution de la prévalence de l'infection par le virus A est constatée dans les pays qui ont amélioré leur niveau d'hygiène, comme aux USA ou

seulement 24,3% des enfants âgés de moins de 15ans avaient contracté le virus A en 1998 (24). Dans ces pays développés, la contamination par le VHA est plus tardive, et risque de revêtir un tableau clinique plus grave.

Tableau9 : PREVALENCE DES AC ANTI VHA.(117)

PAYS	% ANTI	
	A l'âge de 10ans	A l'âge de 50ans
SUEDE	0	35
France	25	85
GRECE	50	100
AFRIQUE SUBSAHAR.	100	100
MAROC	70	90

D'autre part, aucun cas hépatite B n'a été constaté dans la présente série. Une étude rétrospective menée à l'hôpital d'enfant de Rabat avait montré une incidence hospitalière de 1,3%, avec une prédominance d'âge de 0 à 4ans, ce qui suppose une grande fréquence de transmission verticale. Dans la série de Bousfiha (118), les 3 cas d'hépatite virale B ont été observés chez des enfants âgés respectivement de 4 ans et demi, 7ans, et 11ans ; ils n'avaient aucun facteur de risque épidémiologique et le recherche de l'Ag HBs chez les parents était négative.

Aucun cas hépatite C n'a été constaté dans la présente série, ainsi que dans celle de Bousfiha (118), malgré une prévalence de 0,95 à 1,5% chez les donneurs de sang marocains (32). Les séries pédiatriques sont peu nombreuses, avec des effectifs limités car la prévalence de la maladie chez l'enfant est de 0,1 à 0,3%. Ces résultats s'expliquent par le fait que l'infection aiguë par le virus C revêt exceptionnellement un caractère ictérique, et passe cliniquement inaperçue. L'infection ne sera découverte

qu'à l'âge adulte au stade des complications, puisque 60 à 80% des enfants contaminés vont développer une hépatite chronique.

Toutefois, la possibilité d'évolution vers une hépatite fulminante est discutée : un cas d'insuffisance hépatocellulaire a été rapporté chez un nourrisson âgé de 5 mois après contamination par voie materno-fœtale (91). On n'a malheureusement pas pu définir le profil épidémiologique de l'hépatite virale E dans notre série, car la recherche des Ac anti VHE n'a pas pu être réalisée. Dans la série de Bousfiha (118) ,7 enfants avaient des anti VHE type IgG associés aux anti VHA, ce qui témoigne que ce virus circule dans la population pédiatrique. Des études conduites en Inde montrent toutefois que chez l'enfant, l'hépatite E est beaucoup moins fréquente que l'hépatite A (20).Beaucoup études menées et publiées dans différentes régions du monde dans lesquelles les prévalences des AC anti HVE varie de 2,3 à 9

En pratique, devant le tableau d'une hépatite aigue de l'enfant, la démarche doit être orientée par le contexte dans lequel survient l'hépatite.

L'hépatite A étant la cause la plus fréquente des hépatites aiguës chez l'enfant, il est donc raisonnable de commencer l'enquête étiologique par une recherche d'IgM anti HVA en demandant au laboratoire de conserver du sérum de l'enfant au congélateur pour d'autres études sérologiques si nécessaire. En cas de positivité, le diagnostic d'hépatite A est confirmé.

Si la recherche est négative, la recherche de l'Ag HBs et de l'Ac anti HBC est réalisée. En cas de positivité, le diagnostic d'hépatite B est assuré. En contexte particulier ou une évolution en deux temps doit faire rechercher une co ou surinfection par le virus D (IgM anti-virus D, ARN sérique du virus D).

Si la sérologie du virus B est négative, on peut rechercher une infection par l'un des virus du groupe des virus Herpes (isolement ou IgM spécifique) (121). En cas de négativité des enquêtes concernant les virus les plus communs, il ne faut pas

interrompre l'enquête étiologique mais rechercher la prise d'un toxique, une hépatite auto-immune (Ac anti muscle lisse, anti-réticulum endoplasmique, anti cytosol), un obstacle sur la voie biliaire. Le diagnostic de HVC aigue requiert le plus souvent une recherche directe de l'ARN sérique par PCR. La recherche d'une hépatite E se discute, car on ne dispose pas de suffisamment d'étude sur la prévalence de cette maladie chez nous.

E/ EVOLUTION :

Le virus A est connu pour sa bénignité, et l'absence d'évolution vers la chronicité. La létalité est faible (<1 cas/1000 chez l'enfant de moins de 6ans), mais elle augmente avec l'âge pour dépasser 1cas/100 après 40ans (53), la mortalité globale est estimée entre 0,2 et 0,4% des formes symptomatiques (54). Ceci soulève le problème de la vaccination chez cette population surtout dans les pays développés.

L'hépatite aigue grave est caractérisée par un TP inférieur à 50% et un facteur V inférieur à 50% (53, 54).lorsque les signes biologiques s'associent à des signes cliniques ou électroencéphalographique d'encéphalopathie hépatique, on parle d'hépatite fulminantes dépend de l'étiologie : la survie est estimée à 50% dans les HVA, 20% dans les hépatites aigues B, et 10% dans les hépatites aigues d'autre étiologies (54), notamment les hépatites non A, non B et qui sont les plus pourvoyeuses d'hépatites fulminantes.

L'infection par le virus A est la cause de près de 25% des cas d'hépatite fulminantes chez l'enfant et qui représentent 10% des indications de transplantation hépatique en urgence (54). Debray rapporte (53) 24 cas d'enfants atteints de formes graves de l'hépatite A, colligés sur une durée de 15ans, 86% étaient d'origine maghrébine, l'âge moyen des enfants était de 6,5ans, 2 modes évolutifs ont été reconnus : dans 75% des cas, l'ictère s'est aggravé d'un seul tenant et s'est compliqué

d'une insuffisance hépatocellulaire précoce (<7 jours) chez 9 enfants, ou plus tardive (8 à 39 jours) chez 9 d'autres. Dans 25% des cas (6 enfants), l'ictère a régressé, puis est réapparu dans un délai de 6 à 10 semaines après le début des premiers symptômes et s'est alors compliqué d'une insuffisance hépatocellulaire 2 à 17 jours après la rechute de ictère, 4 décès sont constatés dans un délai moyen de 3 jours par rapport au début des premiers signes d'encéphalopathie.

Ces résultats soulignent l'importance de transférer précocement les enfants dans un centre de transplantation hépatique avant l'apparition des signes neurologiques, et en pratique dès que le facteur V est inférieur à 50%.

D'après les données de cette étude, l'âge de l'enfant, les valeurs initiales de la bilirubinémie, des transaminases, du TP, du facteur V, n'ont pas de valeur pronostique. Seule l'apparition précoce de l'insuffisance hépatique aigue dans un délai inférieur à 7 jours par rapport au début d'ictère, serait un facteur prédictif d'une évolution favorable sans développement d'une encéphalopathie hépatique. Les deux principaux critères pronostiques indiquant une évolution défavorable sont, quel que soit le grade de l'encéphalopathie, l'association d'une hyperbilirubinémie >400 µmol/L et d'un TP < à 21%. La raison pour laquelle l'hépatite A se complique parfois d'insuffisance hépatocellulaire n'est pas connue. L'hypothèse d'une souche virulente en Afrique du Nord, ou l'existence d'une prédisposition génétique à une infection grave par le virus A dans cette population n'est pas démontrée (53).

Dans notre série en relève un taux assez élevé par rapport aux données de la littérature, des formes graves fulminante secondaire au virus A (23%), ce taux est de 2,7% dans la série casablancaise (118).

Ainsi, vu cette fréquence élevée d'une évolution fulminante au cours d'une hépatite virale A dans les 2 séries marocaines, il faut surveiller évolution clinique et biologique chez tout enfant présentant une HVA. Il faudra s'attacher à rechercher les

signes cliniques de gravité, et ce même chez des malades bien portants avec des examens biologiques normaux, au début, car une HVA peut décompenser à tout moment. Des unités spécialisées dans la prise en charge de ces formes graves, bien équipées notamment d'appareils de foie artificiel, et des unités de transplantation hépatique devraient être créées.

Enfin se pose la question d'instauration d'une vaccination anti virus A à l'échelle nationale qui reste discutée, du fait du cout élevé du vaccin, de la bénignité admise de l'infection et de la rareté des formes graves, données récusées par la présente série quoique l'effectif des patients reste réduit par rapport au caractère endémique de l'infection et l'âge jeune de la population marocaine.

▼ Place de vaccination contre HVA :

Un seul vaccin monovalent est disponible en France aujourd'hui pour la vaccination des enfants ; il s'agit de Havrix® 720, il existe aussi un vaccin qui associe la valence de l'hépatite B à celle d'hépatite A(127).

L'efficacité protectrice de vaccin après application de protocole vaccinal recommandé est proche de 100% et durable (>10ans). L'immunité humorale considérée comme protectrice conférée par une seule injection est de plus de 85%, 2 semaines après une dose et de plus de 98% à un mois.une seconde injection (intervalle de 6 à 12 mois) est indispensable pour assurer une protection durable.de nombreuses publications ont rapporté l'interruption de l'évolution d'épidémie à la suite de la vaccination systématique dans des collectivités ou des communautés sans que l'on puisse assurer que la seule vaccination ait été déterminante dans ces résultats(127).

Sagliocca et al, dans une étude randomisée effectuée dans la région de Naples, ont montré l'efficacité de la vaccination autour d'un cas en milieu familial. L'étude récente de Victor et al. Comparant la vaccination aux immunoglobulines d'origine américaine dans la prévention autour d'un cas, ont montré une efficacité comparable

et une applicabilité supérieure de la vaccination. En France, où les immunoglobulines spécifiques ne sont pas disponibles et où le titre en anticorps anti-hépatite A des immunoglobulines polyvalentes risque d'être très faible, le recours à la vaccination après vaccination devient une nécessité(127).

En France, les indications de la vaccination ont été récemment étendues. Il est fortement recommandé de vacciner les voyageurs se rendant dans des pays d'endémie, y compris les enfants à partir de l'âge d'un an. Les enfants, nés et vivant en France qui n'ont pas eu l'occasion de s'immuniser naturellement contre l'hépatite A, dont l'un des parents au moins est originaire d'une zone d'endémie, devraient être vaccinés systématiquement dans la perspective d'un probable futur séjour dans le pays de leur(s) parent(s). Les enfants atteints de mucoviscidose ou d'une pathologie susceptible d'évoluer vers une hépatopathie chronique devraient l'être également. La vaccination est également indiquée pour les professionnels s'occupant de la garde et de la prise en charge des enfants n'ayant pas atteint l'âge de la propreté (y compris les assistantes maternelles), comme le personnel des structures collectives de garde pour handicapés. Par ailleurs, la vaccination sera pratiquée aux contacts familiaux non immunisés d'une personne atteinte d'une hépatite A ou chez les enfants des communautés vivant dans des conditions sanitaires précaires(127).

L'hépatite A n'a pas de forme chronique, comme les hépatites B ou C, ni de complication de type cirrhose ou cancer. La justification d'une vaccination ne peut se trouver que dans la prévention des formes aiguës, dont il n'existe pas de traitement efficace(126).

Finalement, la stratégie vaccinale est à définir suivant le contexte épidémiologique, les moyens disponibles et les objectifs de santé publique. Dans les pays de forte endémicité pour le virus de l'hépatite A, l'immunité collective développée dès l'enfance rend inutile tout programme vaccinal en l'absence de fourniture d'eau

potable et d'assainissement. Avec le développement, la réceptivité croissante des populations à l'infection par le VHA incite à vacciner en priorité les individus les plus exposés, ce qui n'empêche pas une circulation plus au moins occulte du VHA. Une stratégie maximaliste, visant l'éradication de l'hépatite A, peut aussi être discutée : elle passerait par une vaccination généralisée des jeunes enfants, avant l'âge de la vie en collectivité. Les campagnes systématiques menées dans les pays de forte endémicité ont ciblé essentiellement l'enfant ce qui permettra de réduire le taux d'incidence même chez l'adulte non vacciné. Le vaccin contre l'hépatite A sera probablement inclus avant 2010 dans le programme élargi de vaccinations de l'OMS pour les pays en voie de développement(127).

CONCLUSION

Cette étude rétrospective confirme les données de la littérature concernant la prédominance de HVA chez enfant, avec une nette prédominance chez les enfants d'âge < à 10ans et issus de milieux défavorables. Maladie habituellement bénigne, mais elle risque d'être fatale, étant donné l'absence actuelle de possibilité de PEC adéquate tel le recours au foie artificiel dans l'attente d'une transplantation hépatique en urgence, et qui reste un défi à relever à l'échelle nationale. D'autre part, se pose la question de l'indication de vaccination anti VHA chez l'enfant et la possibilité de son intégration dans le programme national de vaccination, mais le coût élevé de la vaccination et le rapport bénéfice/coût constituent un obstacle. Aussi, il serait plus simple d'essayer d'améliorer les conditions de vie et d'hygiène des populations surtout dans les milieux défavorisés en assurant leur subvention en eau potable, et en multipliant les campagnes d'information, de prévention et de contrôle de l'industrie alimentaire.

La vaccination anti HVB de tous les nouveau-nés dans le cadre du programme national d'immunisation instauré par le ministère de la santé publique est insuffisante et devrait bénéficier à toute la population, qui reste exposé à la maladie par voie parentérale, sexuelle ou horizontale. Enfin, le ministère de la santé publique devrait multiplier les campagnes d'information et de prévention pour lutter contre ces maladies transmissibles.

Enfin, et d'une manière générale, les virus des hépatites actuellement identifiés se caractérisent par leur grande diversité biologique et épidémiologique. Leur découverte est une illustration exemplaire de l'immense contribution apportée par les progrès de la biologie moléculaire à la science médicale. Toutefois, une recherche intensive reste nécessaire pour : élucider entièrement la pathogénie des infections, trouver des alternatives thérapeutiques, mettre au point les vaccins qui manquent encore et enfin, pour identifier les autres agents des hépatites infectieuses non encore expliquées.

RESUME

Les hépatites virales de l'enfant constituent un problème de santé publique dans les pays en voie de développement. Le virus A en est la cause principale, dans notre contexte marocain, peu d'études sont disponibles pour préciser la place des différents virus dans la genèse des hépatites virales chez enfant.

Le présent travail est une étude rétrospective réalisée entre janvier 2006 et octobre 2009 concernant des patients présentant des hépatites virales hospitalisées au service de pédiatrie de CHU Hassan II de Fès. Le but de cette étude est de rapporter le profil épidémiologique, clinique, biologique, sérologique et évolutif des formes ictériques des hépatites virales aiguës chez enfant, ainsi que les corrélations séropronostiques de ces hépatites. Une fiche d'exploitation a été élaborée explicitant les différents paramètres épidémiologiques, cliniques, biologiques, sérologiques, et évolutifs.

Notre série comporte 13 patients colligés dans le service de pédiatrie de CHU Hassan II. Une prédominance féminine est notée avec un sexe ratio de 2,25. La tranche d'âge allant de 2 à 5ans est la plus atteinte. Le nombre de cas atteint son pic durant les mois de septembre à novembre. Tous les malades ont un niveau socio-économique moyen ou bas. En plus de l'ictère, les signes cliniques retrouvés sont dominés par une hépatomégalie (8 cas), signes neurologiques (3 cas) dont 1 cas de coma. Le profil sérologique a mis en évidence le virus A chez tout les cas. Tous les patients ont évolué favorablement, sous traitement symptomatique.

Cette étude rétrospective confirme les données de la littérature concernant la prédominance de HVA chez enfant. Maladie habituellement bénigne, mais risque d'être grave (3 cas hépatites fulminantes dans notre série), voire fatale. En l'absence actuelle de possibilité de transplantation hépatique, se pose la question de l'indication de vaccination anti-HVA chez l'enfant et la possibilité de son intégration dans le programme national de vaccination.

SUMMARY

Viral hepatitis in children is a public health problem in countries in the developing world. A virus is the main cause, in our Moroccan context, few studies are available to clarify the role of different viruses in the pathogenesis of viral hepatitis in children.

This work is a retrospective study conducted between January 2006 and October 2009 on patients with viral hepatitis hospitalized in the pediatric ward CHU Hassan II of Fez. The purpose of this study is to report the epidemiological, clinical, biological, serological, and evolutionary icteric forms of acute viral hepatitis in children, and the correlations of these séropronostiques hepatitis. A form has been developed explaining the various parameters epidemiological, clinical, biological, serological, and scalable.

Our series includes 13 patients collected in the pediatric CHU Hassan II. A female predominance is noted with a sex ratio of 2.25. The age range of 2 to 5 years are most affected. The number of cases reached its peak during the months September to November. All patients are of low socio-economic medium or low. In addition to jaundice, clinical signs were found dominated by hepatomegaly (8 cases), neurological signs (3 cases) including 1 case of coma. The serological profile showed the virus A in all cases. All patients evolved favorably, as symptomatic treatment.

This retrospective study confirms the literature data on the prevalence of HVA in children. Sickness usually benign, but may be severe (3 cases fulminant hepatitis in our series), even fatal. In the current absence of possibility of liver transplantation, raises the question of the indication of vaccination among children HVA and the possibility of its integration into the national immunization program

خلاصة

ان الالتهابات الكبدية الفيروسية لدى الأطفال مشكلة صحية عامة في بلدان العالم النامي. والفيروس ألف هو السبب الرئيسي. في المغرب توجد دراسات قليلة توضح دور الفيروسات المختلفة في التسبب في الالتهابات الكبدية الفيروسية لدى الأطفال هذا العمل هو دراسة أجريت بأثر رجعي منذ يناير 2006 و اكتوبر 2009 على المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي الذين تم استشفائهم في مصلحة طب الاطفال بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس. والغرض من هذه الدراسة هو تقديم تقرير عن المنظور الوبائي والسريري والبيولوجي والمصلي للأشكال اليرقانية لالتهاب الكبد الفيروسي الحاد لدى الأطفال ، وهذه الارتباطات المحلية التخمينية لهذه الالتهابات الكبدية. وقد وضعت بطاقة الاستغلال لتوضيح مختلف المعالم الوبائية والسريرية والبيولوجية ، والمصلية ، والتطورية.

عملنا يشمل 13 مريضا تم علاجهم في مصلحة طب الاطفال بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني . وتجدر الإشارة إلى غلبة الإناث بنسبة 2.25. وتتراوح أعمارهم ما بين 2 الى 5 سنوات هي الأكثر تأثرا. عدد الحالات بلغت ذروتها خلال الأشهر سبتمبرالى-نوفمبر. 100 ٪ من المرضى هم من الطبقة الاجتماعية الاقتصادية المتوسطة أو الفقيرة. بالإضافة إلى اليرقان ، والعلامات السريرية الموجودة يهيمن عليها تضخم الكبد (8 حالات) ، وعلامات عصبية (3 حالات) بما في ذلك حالة واحدة في غيبوبة. أظهر ملف المصلية وجود فيروس ألف في جميع الحالات. تطورت حالات جميع المرضى بشكل ايجابي ، بفضل علاج الأعراض. هذه الدراسة الاستيعادية تؤكد البيانات الأدبية بشأن سيطرة الالتهاب الكبدى الف لدى الأطفال. المرض عادة لايدعو للقلق ، ولكن قد يكون خطيرا(3 حالات التهاب الكبد الملتهب في سلسلتنا) ، او مميتا. في غياب إمكانية زراعة الكبد ، تطرح مسألة دواعي استعمال التلقيح ضد الفيروس الكبدى الف لدى الأطفال وإمكانية إدماجها في البرنامج الوطني للتلقيح

BIBLIOGRAPHIE

1-BERNARD O.

Hépatites virales

JOURNEE D'AUTOMNE 1998 DE LA SMP

2-POL S ET FONTAINE H.

Hépatites virales

EMC, MALADIES INFECTIEUSES, 8-065-F-10, PEDIATRIE, 4-310-C-10. 2007. 22P

3-ODIEVRE M ; LABRUNE PH ; HUGUET P.

Hépatites aiguës virales de l'enfant: conduite à tenir

ANN PEDIATR, 1989, 36;N° 9/ 581-584

4-MICOUD M.

Histoire des hépatites au cours de XX siècle

MED MAL.INFECT 2000; 30 SUPPL 1: 5-7

5-TRAD RAOUDHA

Interféron et hépatites virale chronique B : revue de la littérature

THESE DE MEDECINE N°128, RABAT 1996

6-KASSIMI H.L, ZOUHDI M., OUAALINE M., NEJMI S., ALOUI M.A.

Epidémiologie et diagnostic des hépatites virales primitives

BIOLOGIE-INFECTIOLOGIE TOME II N°2/ OCT 1996 P: 20-33

7- A.M ROQUE-A FONSO, V MACKIEWICZ, E DUSSAIX

Le virus de l'hépatite a: actualités

IMMUNO ANALYSE ET BIOLOGIE SPECIALISEE 2006.21 :202-209

8-WIRTH S.

L'Hépatite VIRALE CHEZ LE JEUNE ENFANT.

NID N°8-JUIN 2000.PP 5-6

9-TREPO C.

Les virus des hépatites

REVUE DU PRATICIEN 1995,45 :161-167

10-DENY P., NICOLS J-C

Diagnostic virologique d'une hépatite virale A

JOURNAL DE PEDIATRIE DE PUERICULTURE N°2 ,1999 :119-120

11- PAUL DENY, JEAN-CLAUDE NICOLAS:

DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE D'UNE HEPATITE VIRALE A
REVUE FRANCAISE DE LABORATOIRE DECEMBRE 1998, N° 307

12-PAWLOTSKY J.M, DHUMEAUX D.

Hépatite à virus B : épidémiologie, étiologie, diagnostic, évolution, pronostic, principes du traitement.

REVUE PRAT.1992 ,42 ,5 :616-624

13-ROQUIER CHARLES D

L'hépatite virale B

ACTUALITES PHARMACEUTIQUES, MARS 1993, N° 307, PP : 38-46

14-ZARSKI.J.P, SEIGNEURIN J .M

La variabilité génétique du virus de l'hépatite B et relation éventuelle avec sa pathogénicité

GASTROENTEROL CLIN.BIOL, 1991,15 PP : 277-79

15-ZARSKI J.P, BARTELT V .COHARD M ET COLL

Les mutants du virus de l'hépatite B

REVUE PRAT.1993.43 ; 12 PP/1550-52

16-DENY P., NICOLS J-C

Diagnostic virologique d'une hépatite virale C

JOURNAL DE PEDIATRIE DE PUERICULTURE N°31999 :181-183

17-ARMENGAUD D.

Hépatite virale

EDITIONS TECHNIQUES-ENCYCL.MED.CHIR., PEDIATRIE 4-060-A-10, 1995,5p

18-DENY P., NICOLAS J-C.

Diagnostic virologique d'une hépatite virale D

JOURNAL DE PADIATRIE ET DE PERICULTURE N° 4-1999, PP : 239-40

19-ERLINGERS S.

L'infection par le virus de l'hépatite E:des hépatites par grandes épidémies

LA PRESSE MEDICALE 1997/26/N°9 :422-23

20-DENIS F., NICOT R.ET COLL

Hépatite E : diagnostic virologique

BIOLOGIE-INFECTIOLOGIE TOME IIN°2 /OCT.1996 :16-18

21-DEJEAN C., BERTHOUX P .ET COLL

Le point sur le virus de l'hépatite G

LA PRESSE MEDICALE 1999-28-N°27,1483-57

22-DENIS F: LEFRERE JJ, NICOTT ET AL

Les nouveaux virus des hépatites parentérales : G et GB.

Viral 1996; 12:1-7

23-J-P ZARSKI; V .LEROY; M.MAYNARD-MUET

Hépatites virales aiguës A-B-C-D et E :

Epidémiologie, étiologie, diagnostic, évolution, prévention.

LA REVUE DU PRATICIEN 1998 ,48 :1609-1614

24-j .A.CUTHBERT

Hepatitis A: old and new

CLINICAL MICROBIOLY REVIEWS, JAN.2001

25-FISH A.

Epidémiologie du VHA dans le monde

RESEAUX HEPATITES N°3-FEVRIER 97 PP : 10-11

26-DUBOIS F .THEVENAS C., CACES E.ET AL.

Séroépidémiologie de l'hépatite A dans six départements du centre-ouest de la France en 1991

GASTROENTEROL CLIN BIOL 1992; 16:674-9

27-ZAHRAOUI M.

Hépatites virales : épidémiologie

BULLETIN SMSM, TOME VII, N°1, FEV 96, PP: 7-12

28-FLORENCE LACAILLE

Hépatites virales chez l'enfant

GASTROENTEROL.CLIN.BIOL. 1996, 20, B63-B73

29-COREY L.HOLMES K.

Transmission of hepatitis a in homosexual men: incidence and mechanism.

N .ENGL.J .MED.302:435-8

30-WATSON J .C.ET AL

Vertical transmission of hepatitis A resulting in an out break in a neonatal intensive care unit

J-INFECTION 1993; 167:567-71

31-BENJELLOUN .S, A.BENSLIMANE

Les hépatites virales : épidémiologie et diagnostic biologique

ARCHIVES INSTITUT PASTEUR № 10, 1997, 10, 7-10

32-BENCHEMSI N.

Virus et transfusion

JOURNEE D'AUTOMNE 1998 DE LA SMP ,21-22 NOVEMBRE 1998

33-BENJELLON S.

Les hépatites virales au Maroc .épidémiologie, prévention, variants méditerranéens

THESE № 38 FACULTE DES SCIENCES DE MARRAKECH ; 1992

34-BEATH S.V.ET AL

Fulminant hepatitis bin infants born to anti Hbe hepatitis B carrier mothers.

BR, MED.J.1992; 304:1169-70

35-LIN HH, LEE TY, CHEN DS ET AL

Transplacental leakage of HBV-positive maternal blood as the most likely route in causing intra-uterine infection with hepatitis B virus

J.PEDIATR 1987; 111:877-81

36-PALMER-BEASLEY R.; STEVENS CE, SHIAO IS, MENG HC.

Evidence against breast feeding as a mechanism of vertical transmission of hepatitis B

LANCET 1975.2 :740-1

37-CHANG MH.ET AL.

Maternal transmission of hepatitis B virus in childhood hepatocellular carcinoma.

CANCER 1989 ; 64 :2377 -80

38-MIAILHES P., TREPO C.

L'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C
MED.MAL.INFECT 2000 ; 30 SUPPL.1 :8-13

39-KARMOCHKINE M., F.CARRAT

Modes de transmission du virus de l'hépatite C
La presse médicale 1998-27-N° 8 PP : 871-76

40-BOST-BRU C.

Le pédiatre et le virus de l'hépatite C
ARCH.PEDIATR.1999 ; 6 :1125-5

41-BERNARD O.

L'hépatite C chez l'enfant
JOURNAL DE PEDIATRIE ET DE PUERICULTURE N° 3-2000 :184-5

42-LIN HH, ET AL.

Absence of infection in breast fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers
J.PEDIATR 1995; 126:589-91

43-GREGORIO GV.ET AL

Viral hepatitis.
ARCH.DIS.CHILD 1994; 70:343-8

44-CONJEEVARAM HS. DI BISCEGLIE AM.

Management of chronic viral hepatitis in children
J.PEDIATR.GASTROENTEROL NUTR.1995; 20:363-75

45-RIZZETTO M, DURAZZO M.

Hepatitis delta virus infections: epidemiological and clinical heterogeneity.
J.HEPATOL.1991; 13:S116-8

46-HSU HY, CHANG MH ET AL.

Hepatitis D virus infection in children with acute chronic hepatitis B virus infection in Taiwan
J.PEDIATR.1998 ; 112 :888-92

47-PRUNIER A.GORDIN J.

Hépatites virales

L'OBJECTIF MEDICAL N°78 ; NOV.1990 :4-8

48-FARCI P, BARBERA C, NAVONE C ET AL.

Infection with delta agent in children;

GUT; 26:4-7

49-ZANNETTI AR.FERRONI EM, PIROVANO P.

Perinatal transmission of the hepatitis B virus and the HBV -associated delta agent from mother.

J MED VIROL 1982; 9:139-48

50-FEUCHT HH.ZOLLNER B, ET COLL.

Vertical transmission of hepatitis G.

LANCET 1996 ; 347 :615-6

51-ROMERO R, LAVINE JE.

Viral hepatitis in children.

SEMIN LIVER DIS 1994; 14:289-302

52-M ODIEVRE

Hépatite A, B et C épidémiologie et clinique

JOURNAL DE PEDIATRIE ET DE PUERICULTURE N°3-2000 :183-5

53-DEBRAY D.

Hépatite grave à virus A chez l'enfant

ARCH PEDIATR, 1999; 6 SUPPL 2:183-5

54-BERNUAU J.DURAND F.

L'insuffisance hépatique fulminante et subfulminante : urgence et prévention

GASTROENTEROL.CLIN.BIOL.1997, 21, 387-90

55-DEVICTOR D .DEBRAY D.

Hépatites aiguës graves de l'enfant

ANN .PEDIATR. 1991, 38, N°10 665-67

56- VINCENT MACKIEWICZ, ANNE-MARIE ROQUE-AFONSO, ELISABETH DUSSAIX
Hépatite A : de l'évidence au piège diagnostique
REVUE FRONCOPHONE DES LABORATOIRES, MAI 2006, N° 382

57-DELOINCE R., LEVEQUE F.ET COLL.
Epidémiologie de l'hépatite virale A
Gastroenterol.clin.biol.1994 ; 18 :354-61

58-MOUSSA Y.MAIGA ET AL
Manifestations extrahépatiques de l'infection par le virus de l'hépatite A
GASTROENTEROL.CLIN., 1996, 20,346-52.

59-HAGLER L PASTORE RA ET AL.
Aplastic anemia following viral hepatitis: report of two fatal cases and literature review.
Medicine 1975; 54; 139-64

60-SHADDUCK RK, WINKELSTEN A ET AL
Aplastic anemia following infections mononucleosis: possible immune etiology.
EXP.HEMATOL 1997; 7:264-71

61-CONRAD ME, SCHWARTZ FD, YOUNG AA.
Infections hepatitis A generalized disease .study of renal, gastro-intestinal and hematological abnormalities
AM J GASTROENTEROL 1994; 89:257-62.

62-IDE T, SATA M AND AL
Clinical evaluation of four cases of acute viral hepatitis complicated by pure red cell aplasia.
AM.J.GASTROENTEROL 1994; 89:257-62

63-ABE K .ET AL.
A case of acute hepatitis type A showing simultaneous occurrence of pure red cell and hemolytic anemia
NIPPON SHOKAKIBYO GAKKAI ZASSHI 1991; 88:1500-3

64-SIMMONS J, STEIN L, KAUFMANN A
Pure red cell aplasia and hepatitis A
SOUTH MED J 1993; 86:1274-6

65-AOYAGI K, OHHARA N, ODAMURA S.ET AL

Aplastic anemia associated with type A viral hepatitis. Possible role of t lymphocytes
JPN J MED.1987; 26:348-52

66-HAGLER L PASTORE RA ET AL.

Aplastic anemia following viral hepatitis: report of two fatal cases and litterature review
MEDICINE 1975; 54; 139-64

67-LAURSEN HB.

Thrombocytopenia complicating infectious hepatitis
HEPATOASTROENTEROLOGY 1975; 22:102-34

68-METHA AB., MCINTYRE N.

Anomalies hématologiques au cours des maladies hépatiques.
Hépatologie Clinique .FLAMMARION, 1993 :1224-34

69-IBARRA A., ZAPATA C ET AL

Immune thrombocytopenic purpura associated with hepatitis A.
BLUT 1986; 52:371-5

70-WILKINSON SP, DAVIES MH, PORTMAN B, WILLIAMS R.

Renal failure in otherwise uncomplicated acute viral hepatitis.
BR MED J 1978; 2:338-41

71-BLUM A, BEN YAHUDO A.

Acute reversible renal failure during type A viral hepatitis.
HAREFUAH 1990; 118:388

72-SCHMIDLI RS, LYNN KL.

Acute renal complicating non fulminating hepatitis A infection: a case report.
N Z MED J 1990; 103:375

73-KRAMER MR, HERSHKO C, SLOTKI IN

Acute renal failure associated with non-fulminating type A viral hepatitis.
CLIN NEPHROL 1986; 25:219

74-GELTNER D, NAOT Y ET COLL.

Acute oliguric renal failure complicating type A non fulminant viral hepatitis .A case presentation and review of the litterature.

J CLIN GASTROENTEROL 1992; 14:160-2

75-HELDENBERG D, DALLY D.

Inapparent infection with hepatitis A virus and glomerulonephrite in a child.

HAREFUAH 1992; 122:164-5

76-INMANN RD, HODGE M.ET AL.

Arthritis, vasculitis and cryoglobulinemia associated with relapsing hepatitis A virus infection.

ANN INTERN MED 1986; 105:700-3

77-GARTY BZ.ET AL.

Purpura associated with hepatitis A infection

AM J DIS CHILD 1985; 139:547

78-SCHIFF ER.

Atypical clinical manifestations of hepatitis A.

VACCINE 1992; 10:18-20

79-KOFF RS

Immunologically mediated extrahepatic manifestations of viral hepatitis.

In: Autoimmune liver diseases

RAVEN 1991; 233-45

80-DAVIS TV, KEEFFE EB

Acute pancreatitis associated with acute hepatitis A.

AM J GASTROENTEROL 1992; 87:1648-50

81-SHIBYAMA T, KOJIMA H, ASHIDA M

Localization of hepatitis A in marmoset liver tissue during the acute phase of experimental infection

GASTROENTEROL JPN 1985 ; 20 :564-72

82-CADRANEL JF ET COLL.

Pancréatite aigue au cours d'une hépatite virale A bénigne.

GASTROENTEROL CLIN BIOL 1987; 11:344-5

83-SEVENET F, COCHE G ET COLL.

Pancréatite aigue et hépatite virale .A propos d'un cas.

ANN GASTROENTEROL HEPATOL 1990 ; 26 :291-2

84-F.DURAND

Formes cliniques de l'hépatite A : mise au point

REV.MED.INTERNE 2000 ; 21 :50-7

85-M.HIDA ET COLL.

Hydrocholecyste révélateur d'une hépatite A chez l'enfant : A propos d'un cas.

ANN.PEDIATR., 1998, 45, №6, 417,19

86-XAVIER CAUSSE ET COLL

Manifestation extra hépatiques des hépatites virales

REV.DU PRAT.1995, 45 :185-9

87-DUSHEIKO G, HOOFNAGLE JH.

Hépatite B

HEPATOLOGIE CLINIQUE, ED : PARIS FLAMMARON 1993,P 571-592

88-MCINTYRE N.

Clinical presentation of acute viral hepatitis.

BR MED BULL 1990; 46:533-47

89-WRIGHT TL.

Clinical aspects of hepatitis B infection.

LANCET 1993 ; 342 :1340-4

90-BROUE P.

Histoire naturelle de l'hépatite C chez l'enfant

ARCH.PED.1999: 6 SUPPL.2:176-7

91-KONG MS, CHUNG JL.

Fatal hepatitis C in an infant born to a hepatitis C positive mother.

J.PEDIATR.GASTROENTEROL NUTR 1994 ; 19 :460-3

92-ETIENNE JP.

Hépatites virales : pour pratique

LA REVUE DU PRATICIEN 1995 .45 :211-214

93-BUFFET C.

Marqueurs biologiques sériques et dépistage des hépatites virales
REV DU PRAT.1995 ; 45 :168-72

94-DENY M., NICOLS J-C

Diagnostic virologique d'une hépatite virale B
JOURNAL DE PEDIATRIE ET DE PUERICULTURE № 2-1999 :121-123

95-PAWLITSKYET COLL.

Diagnostic biologique des infections par le virus de l'hépatite C
GASTROENTEROL .CLIN BIOL; 1996; 20:146-61

96-BORTOLOTTI F.

Chronic viral hepatitis in childhood.
GASTROENTEROL 1996; 10:185-206

97-WIRTH S .MOLLERS U, KELLER KM.

Use of polymerase chain reaction to demonstrate hepatitis B virus DNA in serum of children with chronic hepatitis B.
J.PEDIATR; 1992; 120:438-90

98-MAGGIORE G.ET AL.

Chronic viral hepatitis B in infancy.
J.PEDIATR.1983; 103:749-52

99-MAGGIORE G., CAPRAI S.

Quand traiter par l'interféron un enfant atteint d'hépatite chronique B
ARCHIVES PEDIATR.1999 ; 6 SUPPL 2 :174-5

100-D.MENNECIER ET COLL.

Hépatite virale E aigue grave
PRESSE MEDICALE,SEPT.1999/28/№25,1361

101-CATHERINE BUFFET

Hépatite chronique virale B
REVUE FRANCAISE DES LABORATOIRES, DECEMBRE 2003, №358

102-TARIK ASSELAH, CORINE CASTELNAN, PATRICK MARCELIN

Traitement de l'hépatite chronique B

PRESSE MED 2006, 35 :327-34

103-J.P ZARSKI, V.LEROY, M.N.HILLERET

Tolérance et adhérence au traitement de l'hépatite C

ANTIBIOTIQUES 2007;9 :221-5

104-V.VOCHELLE, C.TREPO, P.MERLE

Traitements des hépatites virales chroniques

REANIMATION(2007)16,618-625

105-CATHERINE BUFFET

Hépatite chronique virale C

REVUE FRANCAISE DES LABORATOIRE, DECEMBRE 2003, №358

106-PASCAL JP.

Transmission et prévention des hépatites virales.

REV PRAT, 1995 ; 45 :174-9

107-HADCHOUEL M.

Faut-il traiter par l'interféron les enfants atteints d'hépatite chronique C

ARCH PEDIATR.1999; 6 SUPPL 2:186-9

108-BEGUE P.

Hépatites virales: vaccination contre les virus A et B

ARCH.PEDIATR.1999/ 6 SUPPL.2:186-9

109-LAGARDERE B.

Vaccination contre l'hépatite A

ARCH.PEDIATR.1998 ; 5 :321-5

110-CHAABOUNI H.ET COLL

Immunoprophylaxie des hépatites virales

MAGHREB MEDICAL.№324-AVRIL 1998:14-16

111-PROVOST PJ, HILLEMANN MR.

Propagation of human hepatitis A virus in cell culture in vitro

PROC SOC EXP BIOL MED 1979; 160:213-21

112-WERZBERGER A, MENSCH B, KUTER B, ET AL.

A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis a vaccine in healthy children
N ENGL J MED 1992; 327:453-7

113-INNIS B, SNITBHAN R, KUNASOL P, ET AL

Protecting against hepatitis A B an inactivated vaccine.
JAMA 1994; 271:1328-34

114-FUJIYAMA S, INO S, ODOH K, ET AL

Time course of hepatitis a virus antibody titre after active and passive immunization
HEPATOLOGY 1992; 15:983-8

115-CLEMENS R, SAFAY A, HEPBURN A, ET AL.

Clinical experience with hepatitis A vaccine.
J INFECT DIS 1995 ; 171 :S44-9

116-P .MERLE, C.TREPO

Vaccination contre l'hépatite B.
ARCH.PEDIATR.1998 ; 5 :326-32

117-HUBERT B ET COLL

Epidémie de l'hépatite A liée à la fréquentation d'une pataugeoire.
JOURNAL DE PEDIATRIE ET DE PUERICULTURE №4-1999 :241-3

118-BOUSFIHA A.A.ET COLL

Hépatites virales ictérique aigues de l'enfant a CASABLANCA
MED.MAL.INFECT.INFECT.1999 ; 29 :749-52

119-NAVELET Y, GIRIER B., CLOUZEAU J., DEVICTOR D., WOOD C.

Insuffisance hépatocellulaire aigue grave de l'enfant : aspects pronostiques.
NEUROPHYSIOL.CLIN.1990 ; 20 :237-45

120-PILLOT J.

Les hépatites A et E
SPEC 1991; 26:71-74

121-BENCHEKROUN T.S.ET COLL.

Hépatites virales B chez l'enfant
JOURNEE D'AUTOMNE 1998 DE LA SMP

122-M.C SMAHI, L.RAHMOUN, S.M GHOMARI, S.BENMANSOUR, H.SENDANI, A.S BENDADDOUCHE, D.GENDREL

Séroprévalence et facteurs de risque de l'hépatite virale A, Tlemcen, Algérie

ARCHIVE DE PEDIATRIE 2009 ; 16 :844-846

123-O.ROMAIN

Avis relatif aux recommandations de vaccination préventive ciblée contre l'hépatite A

ARCHIVE DE PEDIATRIE 2009 : XXX : 1-2

124-D.REZIG ET al

Séroprévalence des infections à hépatite A et E en Tunisie

PATHOLOGIE BIOLOGIE 56(2008) 148-153

125-M.BOUSAKRAOUI, M BOURROUS, M AMINE

Prévalence des anticorps de l'hépatite A chez l'enfant dans la région de Marrakech

ARCHIVE DE PEDIATRIE 2009; 16:S₁₃₂-S₁₃₆

126-B.LAGARDERE

Vaccination contre l'hépatite A

ARCHIVE DE PEDIATRIE 1998 ; 5 :321-5

127-J.BEYTOUT, D.GENDREL, H.LAURICHESSE

Vaccination des enfants et du personnel s'occupant de la petite enfance contre l'hépatite A

JOURNAL DE PEDIATRIE ET DE PERICULTURE (2010), doi : 10.1016/ j.jpp. 2009 .09 .006

