



## Signalements d'infections nosocomiales invasives à *Streptococcus pyogenes* en post-opératoire ou post-partum en France du 1<sup>er</sup> août 2001 au 31 décembre 2003

Lise Denoeud<sup>1</sup>, Agnès Lepoutre<sup>1</sup>, Anne Bouvet<sup>2</sup>, Bruno Coignard<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice <sup>2</sup>Centre national de référence des streptocoques, Paris

### INTRODUCTION

*Streptococcus pyogenes* ou streptocoque du groupe A (SGA) est une cause rare d'infection nosocomiale. En France en 2002, il était isolé dans 0,3 % des bactériémies nosocomiales [1]. La létalité des infections invasives à SGA varie de 10 à 70 % des cas selon l'existence ou non d'un syndrome de choc toxique [2,3,4]. L'impact de ces infections pourrait être limité par des mesures visant à prévenir la transmission des streptocoques en milieu hospitalier.

Les infections invasives à SGA rentrent dans le cadre du signalement obligatoire des infections nosocomiales, en raison du caractère rare et particulier du germe en cause et éventuellement en cas de décès de la personne (décret n° 2001-671 du 26/07/2001).

Nous décrivons les cas signalés d'infections nosocomiales invasives à streptocoque A survenus en post-opératoire ou en post-partum entre le 1<sup>er</sup> août 2001 et le 31 décembre 2003 en France et leurs modalités d'investigation et de prévention.

### MÉTHODES

Les infections nosocomiales à SGA, survenues entre le 1<sup>er</sup> août 2001 et le 31 décembre 2003 et signalées à l'Institut de veille sanitaire (InVS) avant le 31 janvier 2004, ont fait l'objet d'une revue rétrospective. Ces signalements sont adressés par les établissements de santé au Centre de coordination et de lutte contre les infections nosocomiales (Cclin) ainsi qu'à la Ddass qui les transmet à l'InVS. Les cas retenus pour cette analyse répondaient aux définitions d'infection invasive à SGA post-opératoire<sup>1</sup> ou du post-partum<sup>2</sup> des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [5].

<sup>1</sup> Isolement pendant la période du post-partum d'un streptocoque A, associé à des signes d'infection du post-partum (par exemple endométrite), ou à partir d'un site normalement stérile ou de la cicatrice opératoire.

<sup>2</sup> Isolement d'un streptocoque A à partir d'un site stérile ou de la cicatrice opératoire, chez un patient opéré pour lequel l'indication chirurgicale n'était pas une infection à streptocoque A préexistante.

Les informations recueillies sur la fiche de signalement : nombre de cas, nombre de décès, site d'infection, hypothèse sur la source et mesures de contrôle, ont été complétées rétrospectivement auprès des structures susceptibles d'avoir réalisé des investigations complémentaires (recherche de cas secondaires ou d'une source de contamination, revue des pratiques...).

### RÉSULTATS

Vingt-et-un signalements d'infections à SGA correspondant aux définitions d'infections nosocomiales invasives en post-opératoire ou en post-partum ont été recensés, 3 signalements d'infection à SGA ont été exclus : une infection en pneumologie et 2 infections communautaires.

Deux signalements ont été effectués en 2001 (1,7 % des 118 signalements en 2001), 5 en 2002 (0,9 % des 571 signalements) et 14 en 2003 (2,0 % des 688 signalements). Un épisode de 3 cas groupés dans une maternité et un service de chirurgie gynécologique situés dans deux sites d'une même structure hospitalière a fait l'objet de 2 signalements qui ont été regroupés pour l'analyse (épisode N° 8). Cette revue présente donc 20 épisodes.

#### Caractéristiques (tableaux 1 et 2)

Les 20 épisodes concernaient au total 29 cas d'infections invasives à SGA dans 18 établissements. Les cas groupés concernaient 6 épisodes sur 20 (30 %), 2 épisodes sur 9 (22 %) en post-opératoire et 4 sur 11 (36 %) en post-partum. Le délai entre l'intervention ou l'accouchement et le début des signes variait entre 1 et 60 jours (médiane : 2,5 jours).

Les infections les plus fréquentes étaient celles du site opératoire et les endométrites du post-partum.

Cinq cas sur 29 (17 %) sont décédés des suites de l'infection streptococcique alors que leur pronostic vital n'était pas engagé à l'admission. En post-opératoire, 4 cas sur 11 sont décédés (36 %), 3 autres ont été transférés en réanimation et 2 ont été réopérés, les suites étaient non compliquées pour les autres cas. En post-partum, 1 cas sur 18 est décédé.

Tableau 1

Infections invasives à streptocoque du groupe A en post-opératoire : caractéristiques des épisodes signalés, France, 1<sup>er</sup> août 2001-31 décembre 2003

N° épisode	Nombre de cas n = 11	Nombre de décès	Intervention	Délai de survenue de l'infection (jours)	Type d'infection
1	1	1	Cure de varice du membre inférieur	4	Dermo-hypodermite nécrosante
2	1	1	Tumorectomie élargie du sein	2	Dermo-hypodermite nécrosante
3	1	1	Thyroïdectomie	1	Infection du site opératoire, choc septique
4	2	0	Chirurgie plastique des brûlés (pansement au bloc, laser, greffe de peau)	5 4	Infections du site opératoire
5	1	0	Thyroïdectomie	2	Infection du site opératoire, septicémie
6	1	0	Chirurgie ophtalmologique	7	Infection du site opératoire
7	1	0	Césarienne	4	Infection du site opératoire
8*	2*	1	Myomectomie Hystérectomie	1 1	Choc septique Choc septique
9	1	0	Prothèse de genou	60	Infection du site opératoire, choc septique

\* Signalement de 2 cas en post-opératoire et 1 cas en post-partum (tableau 2).

### Investigations

#### En post-opératoire (n=9)

Pour 3 des 9 épisodes, une aide extérieure a été apportée par le Cclin.

Les mesures de contrôle ont comporté un isolement des cas pour 2 épisodes sur les 5 pour lesquels la mesure était applicable. Une antibioprophylaxie a été réalisée pour les patients opérés après le cas index pour un épisode.

Les investigations ont comporté une recherche active d'autres cas pour 6 épisodes, par un examen clinique des patients contacts pour 3 épisodes et par l'analyse des données de laboratoire pour 4 épisodes. Pour un épisode (n° 6), 1 cas supplémentaire a été identifié sans lien épidémiologique avec le cas index.

Tableau 2

Infections invasives à streptocoque du groupe A en post-partum : caractéristiques des épisodes signalés, France, 1<sup>er</sup> août 2001-31 décembre 2003

N° épiquode	Nombre de cas n = 18	Nombre de décès	Intervention	Délai de survenue de l'infection (jours)	Type d'infection
10	2	0	Accouchements voie basse	2 3	Endométrites
11	1	0	Accouchement voie basse	3	Bactériémie
12	3	0	Accouchements voie basse	NP NP NP	Endométrites
13	1	0	Accouchement voie basse	NP	Endométrite
14	1	0	Accouchement voie basse	2	Pyélonéphrite
15	2	0	Accouchements voie basse	2 2	Endométrites
16	1	0	Interruption volontaire de grossesse	1	Endométrite
17	1	0	Accouchement voie basse	20	Infection périnéale
18	1	0	Accouchement voie basse	4	Endométrite
19	3	0	Accouchements voie basse	NP 1 1	Endométrites
20	1	1	Accouchement voie basse	12	Pyélonéphrite, choc septique
8*	1*	0	Accouchement voie basse	11	Endométrite, bactériémie

\* Signalement de 2 cas en post-opératoire (tableau 1) et 1 cas en post-partum.  
NP : non précisé

Les souches des cas ont été transmises au CNR pour 5 épisodes et à un autre laboratoire pour un épisode.

Un portage de SGA chez le personnel a été recherché pour 7 épisodes. Cette recherche était positive pour 3 épisodes (n° 2, 6 et 7) de cas isolés. Pour 2 (n° 2 et 7), le typage moléculaire effectué au CNR des Streptocoques<sup>3</sup> a montré la similitude de la souche responsable de l'infection et de celle du personnel porteur, suggérant une transmission par un personnel du bloc opératoire. Un traitement antibiotique du porteur était mentionné pour ces 2 épisodes, accompagné d'une éviction des secteurs de soins pour un épisode. Pour le troisième épisode (n° 6), aucun lien épidémiologique n'a été retrouvé entre le personnel porteur, et le cas et les souches n'ont pas été typées.

Pour un épisode de cas groupés (n° 8), le typage des souches par le CNR a montré une similitude entre les souches de 2 des 3 cas (la souche n'a pas été isolée pour le 3<sup>e</sup> cas) ; les 3 cas avaient été successivement accouchés ou opérés le même jour par une même personne, et la transmission par un personnel du bloc était très probable en l'absence d'autre point commun identifié.

Six épisodes ont fait l'objet d'une revue des pratiques qui a identifié des axes d'amélioration : le port du masque (n=4) et la préparation cutanée de l'opéré (n=3). La Ddass a préconisé la fermeture d'un bloc opératoire pendant l'enquête (n° 8).

**En post-partum (n=11)**

Une revue du séjour et de l'intervention a été effectuée pour 10 épisodes ; une aide extérieure a été apportée aux établissements, par le Cclin pour 3 épisodes et par le praticien hygiéniste d'un autre établissement pour 1 épisode.

Les mesures de contrôle ont comporté un isolement des cas pour 9 épisodes sur les 10 pour lesquels la mesure était applicable. Une antibioprophylaxie des patientes ayant accouché après le cas a été proposée pour 5 épisodes.

Les souches ont été transmises au CNR pour 5 épisodes et à un autre laboratoire pour 1 épisode.

Les investigations ont comporté une recherche active d'autres cas pour 7 épisodes. Pour 6, cette recherche a comporté un examen clinique (n=4) ou un prélèvement vaginal (n=2) chez les patientes au contact des cas. Pour 5, elle s'est basée sur les données du laboratoire. Un cas d'infection génitale basse d'origine communautaire a été identifié pour un épisode (n° 15), les souches de la patiente vue en consultation et des 2 cas d'endométrites du post-partum ont été typées et étaient identiques. De plus, un lien était retrouvé entre la patiente vue en consultation et l'un des cas d'endométrite, par l'intermédiaire d'un personnel qui avait examiné ces deux patientes successivement. La recherche auprès du laboratoire a identifié un prélèvement vaginal positif chez une patiente vue en consultation pour un épisode (n° 16), les souches du cas et de la patiente vue en consultation étaient identiques en électrophorèse en champs pulsés, cependant aucun lien épidémiologique n'a été retrouvé entre ces 2 cas.

Des prélèvements de gorge chez le personnel ont été effectués pour 7 épisodes, avec des résultats négatifs.

<sup>3</sup> Centre national de référence des streptocoques. Service de microbiologie, Hôtel Dieu - Université de Paris VI, 1 place du Parvis de Notre-Dame, 75181 Paris Cedex 04 (Tel : 01 42 34 82 73, Fax : 01 42 34 87 19)

Six épisodes ont fait l'objet d'une revue des pratiques, qui a identifié des axes d'amélioration : l'organisation des locaux (n=2), le port du masque en salle d'accouchement (n=2) et le lavage des mains (n=6). Enfin, l'hypothèse de transmission retenue pour 3 épisodes de cas groupés (n° 10, 15, 19) était une transmission entre patientes, avec des arguments épidémiologiques (séjours dans la même chambre pour les épisodes n° 10 et n° 19, examen par un même personnel pour l'épisode n° 15) et/ou bactériologiques (souches non différenciables pour les épisodes n° 15 et n° 19). Pour 1 cas isolé de pyélonéphrite (épisode n° 20), le lien entre l'accouchement et la survenue de l'infection était peu probable.

**DISCUSSION**

Le signalement des infections invasives à SGA en post-opératoire ou en post-partum n'est pas systématique et les cas présentés ici n'en représentent qu'une part. La déclaration de ces infections s'est cependant améliorée au cours des trois années d'étude. Leur survenue n'est pas exceptionnelle et a souvent des conséquences dramatiques (léthalité de 17 % dans cette série).

Le réservoir de SGA est humain. Le portage peut être pharyngé, cutané, anal ou vaginal ; la transmission se fait par aérosols de gouttelettes ou contact direct à partir d'une personne infectée ou porteuse, plus rarement par des contacts indirects par des objets [6]. En post-opératoire, les investigations ont identifié un porteur parmi le personnel de bloc pour 2 épisodes sur 9. En post-partum, une transmission entre patientes pour les épisodes de cas groupés était l'hypothèse la plus fréquemment avancée. Une revue de littérature réalisée par le groupe de travail sur les infections invasives à SGA des CDC recensait 6 épisodes de cas groupés liés à un personnel soignant porteur sur 8 épisodes en post-opératoire ou en post-partum publiés entre 1990 et 1999 [5]. L'interprétation de nos données, issues d'investigations non standardisées, est toutefois limitée.

La prévention des infections nosocomiales invasives à SGA repose sur les précautions standard lors des soins, en particulier l'hygiène des mains, complétées de mesures en salle d'accouchement, comme le port du masque [7] et la préparation du site opératoire. L'investigation à réaliser autour d'un ou plusieurs cas inclut la recherche de cas additionnels, une description du séjour du ou des cas identifiés et la recherche de porteurs parmi le personnel soignant. L'alerte doit être précoce et dans le cadre du signalement des infections nosocomiales le Cclin et la Ddass apportent leur soutien. Les souches isolées doivent être conservées [5] et envoyées au CNR des streptocoques pour expertise.

En France, des recommandations sur la conduite à tenir autour d'un ou plusieurs cas d'infections invasives à SGA sont en cours d'élaboration pour homogénéiser les actions des établissements de santé, et pour faciliter la maîtrise et améliorer les connaissances sur les circonstances favorisant ces infections.

**RÉFÉRENCES**

- [1] Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Surveillance des bactériémies nosocomiales Résultats 2002. Institut de veille sanitaire, département des maladies infectieuses ; Novembre 2004. ISBN: 2-11-095951-1.
- [2] Davies HD, McGeer A, Schwartz B et al. Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. Ontario Group A Streptococcal Study Group. N Engl J Med 1996; 335:547-54.
- [3] O'Brien KL, Beall B, Barrett NL et al. Epidemiology of invasive group A streptococcus disease in the United States, 1995-1999. Clin Infect Dis 2002; 35:268-76.
- [4] Varon E, Havliczkova H, Gires A, Sarr A, Pitman C, Patey O, Goupy F, Kriz P, Bouvet A et le groupe d'enquête 1995 sur les infections streptococciques. Group A streptococcal infections in France. Clinical features and epidemiological markers. Adv Exp Med Biol 1997; 418:229-31.
- [5] Prevention of invasive group A streptococcal disease among household contacts of case patients and among postpartum and postsurgical patients: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. Clin Infect Dis 2002; 35:950-9.
- [6] Control of Communicable Diseases manual, 18th edition, 2004. David L. Heymans Editor. American Public Health Association, Washington.
- [7] Société française d'hygiène hospitalière. Guide pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales en maternité. Juin 2003. <http://www.sfhf.net/pdf/Publications/guideMater.pdf>

# Hépatite E, bilan d'activité du Centre national de référence des hépatites entéro-transmissibles, France, 2002-2004

Elisabeth Nicand, Vincent Enouf, Mélanie Caron

Centre national de référence des hépatites entéro-transmissibles), Hôpital d'instruction des armées Val-de-Grâce, Paris

## INTRODUCTION

Virus transmis par voie féco-orale, le virus de l'hépatite E (VHE) est responsable d'hépatites aiguës qui ne diffèrent pas sur le plan clinique d'hépatites aiguës virales. La sévérité de l'infection est corrélée à l'âge du patient avec au cours d'épidémies dans les pays en voie de développement, un taux de mortalité évalué à 1 % dans la population générale, à près de 30 % chez les femmes enceintes [1]. Dans les pays industrialisés, la plupart des cas sont importés, cependant, de véritables cas autochtones d'hépatites E ont été rapportés dans les pays à haut niveau d'hygiène, dont la France, hors de tout séjour en zone d'endémie [2]. Alors que dans les pays endémiques, la transmission est liée à la consommation d'eau ou d'aliments contaminés par les excréta fécaux, l'origine de la contamination responsable des cas autochtones dans les pays les plus avancés n'est pas clairement définie. Les activités du Centre national de référence (CNR) VHE, focalisées sur les missions d'expertise et de diagnostic à partir d'échantillons humains adressés au CNR, sont présentées pour les trois premières années d'exercice (2002 à 2004).

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

Les échantillons (sérums, selles) ont été adressés au CNR pour diagnostiquer l'infection par le VHE, ou pour confirmer la sérologie VHE détectée positive dans un autre laboratoire. Le contexte épidémiologique et clinique était précisé sur la fiche de renseignements (figure 1).

Figure 1

### Fiche de renseignements clinico-épidémiologiques

Hôpital : .....	Adresse .....
Laboratoire : .....	.....
NOM : .....	Date de prélèvement : .....
Prénom : .....	Nature du prélèvement : sérum selles environnement
Né(e) le : ..... Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	
RENSEIGNEMENTS	
<b>Epidémiologiques</b>	<b>Cliniques</b>
<input type="checkbox"/> Notion d'épidémie	<input type="checkbox"/> Hépatite aiguë clinique : date du début .....
<input type="checkbox"/> Contact avec un cas confirmé	<input type="checkbox"/> Cytolyse hépatite : ALAT : ..... ASAT : .....
<input type="checkbox"/> Séjour outre-mer récent (Pays : ..... Date : .....)	<input type="checkbox"/> Autre affection (préciser) .....
<input type="checkbox"/> Toxi infection alimentaire	<input type="checkbox"/> Vaccination hépatite A : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
EXAMENS DEMANDÉS	
<input type="checkbox"/> Anti-VHA <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> Ig totales	<input type="checkbox"/> Anti-VHE (IgG - IgM)
<input type="checkbox"/> PCR du VHA	<input type="checkbox"/> PCR du VHE
<input type="checkbox"/> Génotype	<input type="checkbox"/> Génotype
Envoi des échantillons : + 4 °C, en respectant le transport de substances biologiques	

La démarche diagnostique a reposé sur la détection sérologique des anticorps anti VHE et sur la recherche du virus par PCR pour tout échantillon sérique détecté positif vis-à-vis des anticorps spécifiques ou lors de contexte particulier (cas d'hépatite fulminante ou subfulminante, grossesse chez une femme présentant une cytolysé hépatique non étiquetée). Pour chaque aliquot de selles ou d'extrait hépatique lors de transplantation hépatique, le virus de l'hépatite E a été recherché par PCR.

Les anticorps anti VHE de type Ig G ont été détectés par méthode immunoenzymatique avec les trousse Abbott HEV EIA jusqu'en décembre 2003, puis HEV ELISA, Genlabs Diagnostics-Abbott, à partir de janvier 2004. Les Ig M ont été détectés avec la trousse HEV IgM ELISA, Genlabs Diagnostics, Abbott.

Les profils sérologiques ont été interprétés en fonction du rapport entre la densité optique de l'échantillon et les contrôles. La détection de l'ARN viral a été effectuée en utilisant les systèmes d'amplification des quatre principaux génotypes du virus.

Compte tenu des antigènes utilisés pour détecter les anticorps anti VHE et des données de la littérature définissant les performances des trousse sérologiques, soit pour la trousse Abbott HEV EIA détectant les Ig G et utilisée jusqu'en décembre 2003, une sensibilité et une spécificité de 90 % dans la phase aiguë de la maladie, pour la trousse HEV ELISA détectant les Ig G, une sensibilité et une

spécificité respectivement de 86 % et 92 % et pour la trousse HEV ELISA Ig M détectant les AC anti VHE de type Ig M, une sensibilité et une spécificité respectivement de 55 et 98 %, les profils biologiques ont été interprétés de la manière suivante [3].

## Interprétation des profils biologiques

Un profil d'immunité ancienne a été défini en présence d'anticorps anti VHE de type Ig G détectés à un faible niveau et en l'absence de marqueurs de réplication virale sérique ou fécale.

Un cas avéré d'hépatite aiguë E a été défini comme un patient présentant un tableau clinique et biologique d'hépatite aiguë et pour lequel les anticorps anti VHE (de type Ig G et/ou Ig M) ont été détectés à un niveau élevé, associé ou non à la détection du virus par PCR dans le sérum et les selles. Chez les enfants, en raison de la fréquence des formes asymptomatiques, le critère clinique ne peut être inclus dans la définition des cas.

Un cas probable d'hépatite aiguë E a été défini en présence de la seule détection du virus par PCR dans le sérum et les selles et en l'absence de détection de marqueur sérologique anti VHE de type Ig G et Ig M. Afin d'éliminer un manque de spécificité de la réaction PCR et la possibilité de contamination, en l'absence de prélèvement séquentiel, la détection du génome viral a été contrôlée à partir de deux extractions différentes. L'analyse de la région amplifiée du génome a été complétée par séquençage.

Un cas douteux d'hépatite E a été évoqué devant un patient présentant un tableau clinique et biologique d'hépatite aiguë et pour lequel le seul marqueur virologique a été une forte réactivité de type Ig G, en l'absence de prélèvement séquentiel pour contrôler la sérologie.

## RÉSULTATS

Au cours des trois premières années d'exercice (2002 à 2004), respectivement, 250, 184 et 287 échantillons biologiques ont été enregistrés par le CNR-VHE (tableau 1). En 2002, la majorité des échantillons biologiques était adressée par les centres hospitaliers universitaires (CHU) et hôpitaux généraux de Paris et la Région parisienne (n = 95/250) et le CHU Purpan, Toulouse (128/250) pour l'investigation virologique d'hépatites aiguës. En 2004, l'activité du CNR s'est étendue à d'autres hôpitaux et laboratoires privés pour la confirmation d'anticorps anti VHE de type IgM. Deux cas d'hépatites fulminantes transplantés ont été investigués par la recherche du VHE par PCR à partir de biopsies hépatiques prélevées avant transplantation.

Tableau 1

### Caractéristiques clinico-épidémiologiques des demandes de diagnostic d'hépatite E. Données du CNR VHE, France, 2002-2004

Année	2002	2003	2004
Nombre de patients	209	155	233
Sexe ratio H/F	2.5	1.5	1.75
Ecart d'âge	1-84 ans	9-92 ans	1-82 ans
Moyenne d'âge	47 ans	43 ans	39 ans
Nombre de sérums	224	177	267
Nombre de selles	26	15	20
Biopsies hépatiques		2	

Le profil d'immunité ancienne a été détecté chez 11 patients testés en 2002, et respectivement 13 et 12 sujets testés en 2003 et 2004.

## Investigation des cas d'hépatite E aiguë

Quarante-six cas d'hépatite E avérés ou probables ont été diagnostiqués au cours de ces trois années dont 16 cas après un séjour en zone d'endémie et 30 cas chez des patients sans antécédent de voyage ou après un séjour en Espagne (tableau 2) (figure 2). Trois profils sérologiques douteux ont été évoqués en l'absence de prélèvement séquentiel chez ces patients présentant par ailleurs un tableau clinique d'hépatite aiguë et une cytolysé hépatique.

Parmi les cas contractés après un séjour en zone d'endémie [Afrique (Egypte, Niger, Tchad, Burkina Fasso, Soudan), Asie (Inde, Bangladesh, Pakistan), Russie], 13 cas ont été confirmés par la détection des anticorps anti VHE de type Ig G et Ig M associée pour 7 d'entre eux à la virémie. Pour 2 cas, la détection du virus dans les selles a été associée à une forte réactivité Ig G en l'absence d'Ig M pour un cas et à la présence d'Ig M sans Ig G anti VHE pour le deuxième cas. Un cas probable d'hépatite E a été défini chez un patient ayant séjourné au Bénin pour lequel la détection du virus dans l'échantillon de selles a été le seul marqueur virologique en l'absence de réponse sérologique et de prélèvement séquentiel. Enfin, 1 cas a été classé douteux sur la seule présence avec un niveau de réactivité très élevé d'AC de type Ig G, en l'absence d'autre cause, en particulier immune ou toxique pouvant expliquer l'hépatite aiguë.

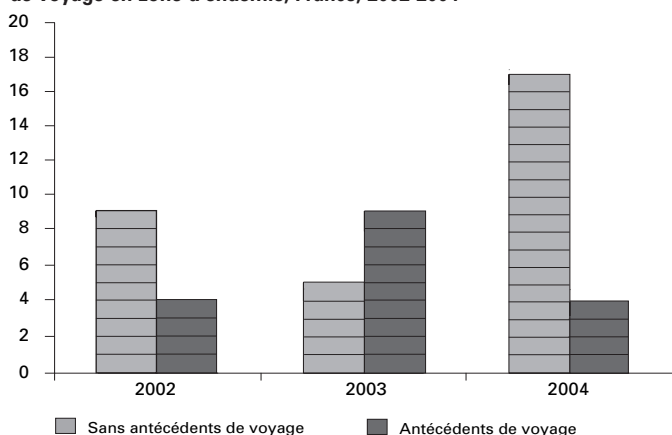
Tableau 2

Répartition des cas d'hépatite E diagnostiqués selon les antécédents de voyage en zone d'endémie, données clinico-biologiques, France, 2002-2004						
Contexte épidémiologique		Nombre de cas	Ratio H/F	Âge moyen (extrêmes)	Hépatite clinique (effectif)	ALAT > 10 N Effectif
Voyage en zone d'endémie	cas avéré	15	4	38 ans (25-67 ans)	15	15
	cas probable	1	F	22 ans	1	1
	cas douteux	1	M	49 ans	1	1
Pas de voyage en zone d'endémie	cas avéré	28	3	45 ans (4-78 ans)	26	26
	cas probable	2	2	62,5 ans	1	0
	cas douteux	2	2	62 ans	2	2

ALAT : alanine amino-transférases

Figure 2

Répartition des cas d'hépatite E diagnostiqués selon les antécédents de voyage en zone d'endémie, France, 2002-2004



La majorité des cas d'hépatites autochtones a été rapportée dans la région Midi-Pyrénées (21/30 cas). La forte réactivité des anticorps Ig G et Ig M anti VHE a été associée à la détection de la virémie et l'excrétion du virus dans les selles pour 16 d'entre eux. Pour 3 autres patients de cette même région, les cas d'hépatite E aiguë se sont déclarés après un voyage en Espagne (Catalogne). Deux autres cas probables d'hépatite E ont été évoqués dans cette région chez des patients présentant une cytolysé hépatique modérée, avec un taux d'alanine aminotransférase deux à trois fois la normale, et pour lequel le seul marqueur d'inféctiosité a été la détection du virus dans les selles. Six autres cas avérés d'hépatite aiguë E autochtones dont 2 cas avec un suivi sérologique séquentiel ont été rapportés dans le sud de la France à Marseille et Nîmes (n = 2) et en Région parisienne (n = 4). Parmi eux, chez une patiente originaire d'Algérie mais n'ayant pas voyagé depuis au moins un an, la réponse sérologique était faible mais la détection du virus dans les selles a contribué à affirmer le diagnostic. Trois autres cas avérés autochtones sont survenus au sein d'une famille (les parents et un des enfants) résidant dans l'ouest de la France et après un séjour en région Midi-Pyrénées. Sur le plan clinique, la mère a présenté une cytolysé modérée alors que le jeune garçon de 4 ans fut asymptomatique sans cytolysé hépatique. Les prélèvements séquentiels effectués sur une période de six mois chez cette famille ont permis de confirmer le caractère récent de l'infection. Alors que l'un des parents a présenté un profil sérologique complet avec séroconversion Ig G et Ig M, chez le second parent, la réponse Ig M anti VHE est restée toujours négative, bien que la forte réactivité Ig G ait été associée à la détection du virus dans le sérum et les selles.

La notion de toxo-infection alimentaire par la consommation de coquillages crus est évoquée pour l'un des patients de la Région parisienne. Les sources de contamination des autres cas autochtones n'ont pas été clairement identifiées à ce jour.

La recherche du virus a été négative dans les deux échantillons hépatiques prélevés dans le cas des hépatites subfulminantes.

Depuis l'utilisation, en 2004, de la trousse détectant les Ig M anti VHE, cinq échantillons ont été interprétés comme faussement positifs soit par manque de reproductibilité du résultat sur le même échantillon ou sur deux échantillons séquentiels prélevés à un mois d'intervalle, soit

du fait du caractère isolé de la faible réactivité Ig M ; les Ig G anti VHE et la virémie restant négatifs sur les échantillons séquentiels.

## DISCUSSION

La mise en place du CNR des hépatites entéro-transmissibles A et E a contribué à révéler la difficulté diagnostique de l'infection par le VHE. Ceci est tout d'abord lié aux performances moyennes des trousse sérologiques [3]. En effet, l'interprétation des résultats doit tenir compte de la composition des trousse, du niveau de réactivité des anticorps bien que les trousse utilisées détectent qualitativement les anticorps. Ainsi, du fait de la médiocre sensibilité de la trousse détectant les anticorps anti VHE de type Ig M, leur absence ne permet pas d'écartier formellement le diagnostic d'hépatite E. Dans l'expérience du CNR, ceci fut observé pour 2 cas avérés d'hépatite E alors que la virémie était positive. Ainsi des prélèvements séquentiels pour le suivi des marqueurs sérologiques ou la recherche virale dans les selles sont essentiels pour le diagnostic de certitude de l'infection à VHE. Par ailleurs, l'excrétion du virus dans les selles participe à la circulation du virus dans nos régions tempérées en l'absence de séjour en zone d'endémie.

D'autre part, dans les pays de faible endémicité comme les pays européens, la présence des Ig G n'est pas suffisante pour affirmer une infection récente. Le virus circule parmi la population n'ayant pas séjourné en zone d'endémie. En France, la séroprévalence a été évaluée à 2 % chez les donneurs de sang, augmentant avec l'âge des sujets testés [4] pour atteindre 15 % pour certaines catégories professionnelles (éleveurs, vétérinaires) [2]. Et les enquêtes réalisées montrent un niveau de réactivité Ig G très modérée.

Ainsi, le diagnostic d'hépatite E doit associer la détection des marqueurs sérologiques et la recherche du virus dans le sérum et les selles. Car d'une part, l'excrétion fécale du virus est prolongée par rapport à la virémie, précédant de quatre à huit jours l'apparition de la phase ictérique et persistant trois à quatre semaines en moyenne, d'autre part, cela permet de détecter des virus dont les réponses sérologiques seraient faibles [5,6,7]. Les modalités de recueil des selles ne demandent pas de conditions spécifiques : une noix de selles dans un pot stérile transporté à + 4 °C en respectant les modalités de transport des échantillons biologiques est suffisante.

La création du CNR des hépatites entéro-transmissibles a contribué à identifier les cas autochtones d'hépatite E avec un foyer dans la région Midi-Pyrénées [6] ou les sources de la contamination à l'origine de ces cas ne sont à ce jour pas démontrées. Leur signalement aux autorités sanitaires (Ddass, Institut de veille sanitaire) et la collaboration avec d'autres structures (réseau Ifremer, Agence française de sécurité sanitaire des aliments) doivent permettre d'investiguer de potentiels facteurs de risque (coquillages, viande crue, contact avec les animaux, contact avec un autre cas d'hépatite E) et identifier de possibles sources de contamination (virus dans les eaux usées).

## CONCLUSION

Le diagnostic d'infection par le virus de l'hépatite E nécessite de combiner la recherche de marqueurs sérologiques à partir d'outils performants et la détection du virus par amplification génique, l'interprétation des résultats se faisant en fonction des données épidémiologiques et cliniques.

La création récente du CNR a contribué à identifier des hépatites E autochtones avec un foyer dans la région Midi-Pyrénées, géographiquement proche de l'Espagne où la circulation du virus de l'hépatite E a été clairement démontrée. Ces données doivent inciter à élargir la recherche du virus au règne animal et à l'environnement par des collaborations avec les organismes concernés.

## REMERCIEMENTS

Elisabeth Delaroque, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice pour la lecture du document.

Les cliniciens et virologues pour les données épidémiologiques et cliniques fournies ainsi que l'envoi des échantillons.

## RÉFÉRENCES

- [1] Worm HC, van der Poel WHM, Brandstätter G. Hepatitis E: an overview. *Microb and Infect* 2002; 4:657-66.
- [2] Nicand E, Grandadam M. Virus de l'hépatite E. *Virologie* 2003; 7:87-96.
- [3] Lin CC, Wu JC, Chang TT, Chang WY, Yu ML, Tam AW, Wang SC, Huang YH, Chang FY, Lee SD. Diagnostic value of immunoglobulin G and M anti hepatitis E tests based on HEV RNA in an area where hepatitis E is not endemic. *J Clin Microbiol* 2000; 38:3915-8.
- [4] Denis F, Ranger-Rogez S, Nicot T. Les nouveaux virus des hépatites E, GB et suivants. *Transf Clin Biol* 1996; 1:19-25.
- [5] Aggarwal R, Kini D, Sofat S, Naik S, Krawczynski K. Duration of viraemia and faecal viral excretion in acute hepatitis E. *Lancet* 2000; 356:1081-2.
- [6] Mansuy JM, Peron JM, Abravanel F, Poirson H, Dubois M, Miedouge M, Vischi F, Alric L, Vinel JP, Izopet J. Hepatitis E in the South West of France in individuals who have never visited an endemic area. *J Med Virol* 2004; 74:419-24.
- [7] Nicand E, Grandadam M, Teyssou R, Rey JL, Buisson Y. Viraemia and faecal shedding of HEV in symptom free carriers. *Lancet* 2001; 357 68-9.