

# Prévalence de marqueurs d'infection des hépatites virales A, B, C et E chez des patients ayant une hypertransaminasémie à Phnom Penh (Cambodge) et Nha Trang (Centre Vietnam).

P. Buchy (1)\*, D. Monchy (2), T. T. N. An (1), C. T. Srey (2), D. V. Tri (1), S. Son (2), P. Glaziou (2) & B. T. Chien (1)

(1) Institut Pasteur de Nha Trang, Vietnam.

(2) Institut Pasteur du Cambodge.

\* E-mail : buchypolippe@hotmail.com

Manuscrit n° 2597. "Virologie". Reçu le 24 juin 2003. Accepté le 23 mars 2004.

**Summary:** Prevalence of hepatitis A, B, C and E virus markers among patients with elevated levels of Alanine aminotransferase and Aspartate aminotransferase in Phnom Penh (Cambodia) and Nha Trang (Central Vietnam).

*In order to describe the respective part of viral hepatitis in liver diseases observed in Cambodia and Vietnam, ninety consecutive patients with Aspartate aminotransferase (AST) and Alanine amino transferase (ALT) > 100 UI/l were tested for hepatitis A, B, C and E markers in Phnom Penh and Nha Trang. The markers were IgM antibodies to hepatitis A virus (anti-HAV IgM), hepatitis B surface antigen (HBsAg), antibodies to hepatitis C virus (anti-HCVAb) and IgG antibodies to hepatitis E virus (anti-HEV IgG).*

*Recruited patients were predominantly adults and male (sex ratio 76%). Among these patients, 81% were tested positive to at least one marker in Nha Trang and 79% in Phnom Penh.*

*In Nha Trang, HBsAg was more frequent (73%) than anti-HCV Ab (9%) while in Phnom Penh both markers were closely similar (HBsAg: 41%, anti-HCV Ab: 39%). In both population samples, HBsAg was more prevalent among young people whereas anti-HCV Ab were only detected in adults.*

*No case of acute HAV infection was diagnosed in Nha Trang while anti-HAV IgM were detected in 20% of Cambodian patients. Anti-HEV IgG were infrequent (2% in Nha Trang, 5.5% in Phnom Penh). Only one case was notified, a male Vietnamese patient probably suffering from acute hepatitis E.*

*More studies would be useful to improve the control measures against viral hepatitis in the public health programs.*

**Résumé :**

*Afin de mieux connaître le rôle respectif des hépatites virales dans l'étiologie des hépatopathies au Cambodge et au Vietnam, nous avons recherché la prévalence des marqueurs d'infection des virus des hépatites A, B, C et E dans deux groupes de population sélectionnés sur un taux de transaminases > 100 UI/l à Phnom Penh et à Nha Trang. Ces marqueurs étaient: pour le virus de l'hépatite A (VHA), les anticorps anti-VHA de classe IgM; pour le virus de l'hépatite B (VHB), l'antigène HBs; pour le virus de l'hépatite C (VHC), les anticorps anti-VHC et pour le virus de l'hépatite E (VHE), les anticorps anti-VHE de classe IgG.*

*Les populations étudiées étaient constituées en majorité par des adultes avec une prédominance de sujets masculins (76 %). Aucun renseignement clinique ou épidémiologique n'était disponible.*

*Dans 81 % des cas à Nha Trang et 79 % des cas à Phnom Penh, l'hypertransaminasémie était associée à la présence d'au moins un marqueur d'hépatite virale.*

*L'antigène HBs et les anticorps anti-VHC ont été trouvés respectivement chez 73 % et 9 % des patients de Nha Trang, et chez 41 % et 39 % des sujets recrutés à Phnom Penh. Au Cambodge tout comme au Centre du Vietnam, le marqueur de l'hépatite B était rencontré avec une plus forte prévalence chez les individus jeunes alors que les anticorps anti-VHC n'ont été mis en évidence que chez des adultes.*

*Parmi les virus à transmission féco-orale, 20,2 % des hypertransaminasémies étaient associées à une hépatite A aiguë à Phnom Penh, alors qu'aucun cas n'a été diagnostiqué à Nha Trang. L'hépatite E a été rarement mise en évidence (2 % à Nha Trang et 5,5 % à Phnom Penh), un seul cas d'hépatite aiguë pouvant être attribué au VHE.*

*Ces données sont à confirmer par d'autres études afin d'adapter les stratégies de lutte contre les hépatites virales applicables dans les programmes nationaux de santé publique.*

hepatitis A virus  
hepatitis B virus  
hepatitis C virus  
hepatitis E virus,  
ALT and AST elevation  
Nha Trang  
Vietnam  
Phnom Penh  
Cambodia  
South East Asia

hépatite virale A  
hépatite virale B  
hépatite virale C  
hépatite virale E  
hypertransaminasémie  
cytolysé hépatique  
Nha Trang  
Vietnam  
Phnom Penh  
Cambodge  
Asie du Sud-Est

## Introduction

Les hépatites virales constituent un ensemble d'infections ayant un impact très lourd sur la santé publique des pays en développement. Les principaux agents en cause sont les virus des hépatites A (VHA), B (VHB), C (VHC) et E (VHE) dont la prévalence est élevée dans toute la zone tropicale. Ces infections comportent une morbidité et une létalité importantes, liées surtout aux formes fulminantes des hépatites A, E et B (risque aggravé en cas de co-infection par le virus de l'hépatite Delta) et à l'évolution chronique vers une cirrhose ou un carcinome hépato-cellulaire pour l'hépatite C et l'hépatite B (risque aggravé en cas de surinfection par le virus de l'hépatite Delta). On estime à plus de deux milliards le nombre d'individus ayant été infectés par le VHB et à 350 millions le nombre de porteurs chroniques, dont un quart environ risquent de décéder des conséquences de cette infection (19,21). Environ 75 % des porteurs chroniques du VHB vivent en Asie (27). L'hépatite C touche environ 170 millions de personnes dans le monde (soit 3 % de la population totale) et l'Asie du Sud-Est enregistre plus de 32 millions de nouveaux cas chaque année (30). Les hépatites A et E restent répandues dans les pays ne disposant pas de bonnes conditions sanitaires et hygiéniques.

Afin d'évaluer la morbidité attribuable aux différents agents d'hépatite virale, nous avons recherché les marqueurs sérologiques d'infection correspondant à chacun de ces virus dans des populations de deux pays voisins d'Asie du Sud-Est, le Cambodge et le Vietnam, sélectionnées sur l'existence d'une élévation du taux sérique des transaminases.

## Patients et méthodes

### Populations étudiées

L'enquête a été conduite auprès de consultants vietnamiens à l'Institut Pasteur de Nha Trang et de consultants cambodgiens à l'Institut Pasteur du Cambodge.

Au cours de l'année 2002, dans chacun des sites, 90 patients consécutifs, présentant des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) supérieurs ou égaux à 100 UI/l à l'occasion d'un bilan biologique, ont été inclus dans l'étude.

Nous avons veillé à éliminer les doublons et à ne pas inclure d'individus de nationalité étrangère.

### Dosage des transaminases

A l'Institut Pasteur de Nha Trang, le dosage des transaminases a été effectué sur automate Alcyon 300i (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, États-Unis) à l'aide des coffrets réactifs Abbott® Alanine Aminotransférase et Abbott® Aspartate Aminotransférase. A l'Institut Pasteur du Cambodge, cette mesure a été effectuée sur automate Cobas Mira plus (Roche Instrument Center, Suisse) avec les réactifs Enzyline® ALAT/GPT et Enzyline® ASAT/GOT (bioMérieux®, Marcy l'Etoile, France). En plus des contrôles de qualités internes quotidiens, plusieurs contrôles croisés ont été effectués entre les deux instituts et ont montré un coefficient de variation inter-laboratoire très satisfaisant (1,7 % pour les ASAT et 2,8 % pour les ALAT).

### Recherche des marqueurs d'hépatites virales

La détection des différents marqueurs sériques d'hépatites virales a été réalisée dans chaque institut à l'aide de réactifs

identiques et selon les recommandations des fournisseurs respectifs: ELISA en microplaque pour la détection des IgM anti-VHA (HAV IgM Assay®, Bio-Rad Laboratories, États-Unis), de l'antigène de surface du VHB ou Ag HBs (Monolisa HBs Ag Plus®, Bio-Rad Laboratories), des anticorps anti-VHC (Monolisa Anti-HCV Plus v.2®, Bio-Rad Laboratories) et EIA sur l'automate Quantum II (Abbott Laboratories) pour la détection des IgG anti-VHE (HEV EIA® Abbott, Illinois, États-Unis).

Pour des raisons logistiques, la recherche de marqueur du virus de l'hépatite Delta (VHD) n'a pu être incluse dans l'étude.

### Analyse statistique des données

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (17). Afin de prendre partiellement en compte le problème des comparaisons multiples, un seuil de 0,01 a été retenu pour la signification statistique.

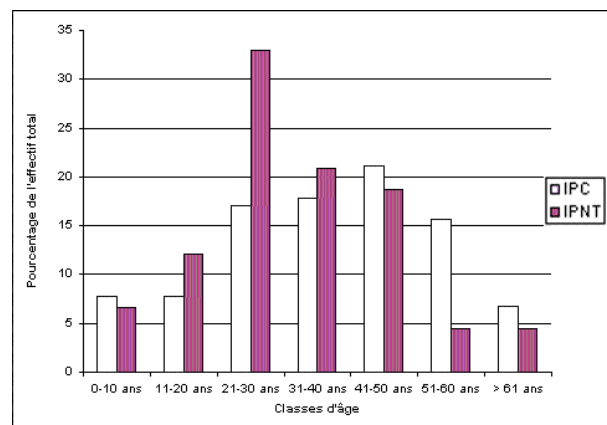
## Résultats

### Comparaison des deux populations étudiées

La médiane d'âge des patients éligibles dans l'étude était de 30 ans au Vietnam et de 36,5 ans au Cambodge. La répartition des classes d'âges n'était pas équilibrée, la classe des 21 à 30 ans étant plus représentée au Vietnam et celle des 51 à 60 ans plus représentée au Cambodge (figure 1).

Figure 1

Répartition en classes d'âge des patients recrutés à l'Institut Pasteur du Cambodge (IPC) et à l'Institut Pasteur de Nha Trang (IPNT).  
Distribution by age bracket of patients recruited in Institut Pasteur in Cambodia (IPC) and in Institut Pasteur in Nha Trang (IPNT).



Le sex-ratio était le même dans les deux sites où les hommes représentaient 76 % de l'échantillonnage. Il n'y avait pas de différence significative entre les taux moyens de transaminases à Nha Trang et à Phnom Penh: la médiane du taux des ASAT était de 211 UI/l (intervalle de confiance: 143 - 358) au Vietnam et de 175 UI/l (intervalle de confiance: 132 - 322) au Cambodge. Le taux moyen d'ALAT était de 252 UI/l (intervalle de confiance: 144 - 400) à Nha Trang et de 249 UI/l (intervalle de confiance: 172 - 483) à Phnom Penh.

Au total, 81 % des patients vietnamiens et 79 % des patients cambodgiens avaient au moins un marqueur d'hépatite virale positif (tableau I).

### Prévalence des marqueurs d'hépatite A

Des IgM anti-VHA n'ont été détectées que chez des patients cambodgiens, avec une prévalence de 20 % (n = 18). Ces patients avaient un âge moyen de 19,5 ans, statistiquement

inférieur ( $p < 0,01$ ) à celui des patients ayant une sérologie VHA négative (âge moyen: 38 ans). Les taux d'ALAT étaient plus élevés chez les patients ayant des IgM anti-VHA (399,5 UI/l) que chez ceux ayant une sérologie négative (230 UI/l) ( $p = 0,057$ ). La présence du marqueur de l'hépatite A n'était pas associée à une fréquence accrue d'un autre marqueur d'hépatite (tableau II).

Tableau I.

Caractéristiques des patients et prévalence des marqueurs d'hépatites virales à l'Institut Pasteur de Nha Trang et à l'Institut Pasteur du Cambodge.  
*Patients' characteristics and prevalence of viral hepatitis markers in Institut Pasteur of Nha Trang and in Institut Pasteur of Cambodia.*

	Institut Pasteur de Nha Trang (n = 90)			Institut Pasteur du Cambodge (n = 90)			p
	1 <sup>er</sup> quartile	médiane	3 <sup>ème</sup> quartile	1 <sup>er</sup> quartile	médiane	3 <sup>ème</sup> quartile	
âge	23,0	30,0	41,0	27,25	36,5	49,0	0,00983*
sexe masculin	76 %			76 %			0,957**
ASAT (UI/l)	143,0	211,0	358,0	131,75	175,5	322,25	0,319*
ALAT (UI/l)	144,5	252,0	399,5	172,25	249,5	483,5	0,565*
IgM anti-VHA	0 %			20 %			< 0,001**
Ag HBs	73 %			41 %			< 0,001**
anticorps anti-VHC	9 %			39 %			< 0,001**
IgG anti-VHE	2 %			5,5 %			0,254**
présence d'au moins un marqueur d'hépatite	81 %			79 %			0,71**

Les trois chiffres représentent le premier quartile, la médiane et le troisième quartile.  
Tests utilisés: \* test de Wilcoxon; \*\* test de Pearson.

Tableau II.

Caractéristiques des patients suivant les résultats de la recherche des IgM anti-VHA à Phnom Penh.  
*Patients' characteristics according to the results of anti-HAV IgM detection in Phnom Penh.*

IgM anti-VHA	négatif (n = 71)			positif (n = 18)			p
	1 <sup>er</sup> quartile	médiane	3 <sup>ème</sup> quartile	1 <sup>er</sup> quartile	médiane	3 <sup>ème</sup> quartile	
âge	30,5	38,00	49,0	6,0	19,5	44,0	0,00638*
sexe masculin	73 %			91 %			0,204**
ASAT (UI/l)	129,5	168,0	287,5	151,75	232,0	394,5	0,394*
ALAT (UI/l)	169,0	230,0	446,0	221,0	399,5	1036,75	0,0577*
Ag HBs	38 %			50 %			0,355**
anticorps anti-VHC	42 %			28 %			0,261**
IgG anti-VHE	38 %			50 %			0,355**

Les trois chiffres représentent le premier quartile, la médiane et le troisième quartile.  
Tests utilisés: \* test de Wilcoxon; \*\* test de Pearson.

Néanmoins, chez 14,4 % des sujets cambodgiens, il existait une association du VHA avec un autre marqueur d'hépatite virale. L'âge moyen des patients ayant une association de plusieurs marqueurs était plus élevé (30,8 ans) que celui des patients ayant uniquement une sérologie de l'hépatite A positive (13 ans). Les

patients cambodgiens ayant des anticorps anti-hépatite A de classe IgM étaient porteurs d'Ag HBs dans 50 % des cas, d'anticorps anti-VHC dans 28% des cas et d'IgG anti-VHE dans 11 % des cas.

## Prévalence des marqueurs d'hépatite B

L'Ag HBs a été dépisté chez 73 % des patients vietnamiens (n = 66) et chez 41 % des sujets cambodgiens (n = 37). L'âge moyen des porteurs de l'Ag HBs était de 30 ans (28 ans au Vietnam et 32 ans au Cambodge). Par comparaison, les patients ne possédant pas d'Ag HBs étaient statistiquement plus âgés, avec un âge moyen de 41 ans ( $p < 0,01$ ). Dans les deux sites, la fréquence du portage de ce marqueur diminuait avec l'âge (figure 2). Les taux d'ALAT étaient de 254 UI/l (intervalle de confiance: 149 – 424) à Nha Trang et de 304 UI/l (intervalle de confiance: 196 – 619) à Phnom Penh. Ces taux n'étaient pas différents de ceux trouvés chez les patients ayant une recherche de l'Ag HBs négative. Le portage de l'Ag HBs n'est pas apparu significativement lié à la séropositivité anti-VHC (tableau III).

## Prévalence des marqueurs d'hépatite C

La dépistage des anticorps anti-VHC était positif chez 8,9 % des sujets vietnamiens (n = 8) et 38,9 % des patients cambodgiens (n = 35) (tableau IV). La médiane d'âge des individus ayant une sérologie positive était de 43 ans à Nha Trang et de 47 ans à Phnom Penh. Les patients infectés par le VHC étaient statistiquement plus âgés que ceux ne présentant pas le marqueur (47 ans versus 30 ans,  $p < 0,01$ ). Dans les deux pays, la fréquence des anticorps anti-VHC par classe d'âge augmentait progressivement au cours de la vie à partir de l'âge adulte et aucun cas n'a été enregistré chez des enfants (figure 2). Les taux moyens d'ALAT étaient de 152 UI/l à Nha Trang (intervalle de confiance: 136 – 420) et de 225 UI/l au Cambodge (intervalle de confiance: 154 – 369). Le niveau des transaminases n'était pas significativement lié à la présence des anti-VHC. Par contre, les patients ayant une réactivité anti-VHC étaient souvent porteurs de l'Ag HBs que les patients séronégatifs.

Tableau III.

Caractéristiques des patients suivant les résultats de la recherche de l'antigène HBs.  
*Patients' characteristics according to the results of HBs antigen detection.*

Ag HBs	Institut Pasteur de Nha Trang						Institut Pasteur du Cambodge							
	négatif (n = 24)			positif (n = 66)			p	négatif (n = 53)			positif (n = 37)			p
1 <sup>er</sup> quartile	médiane	3 <sup>ème</sup> quartile	1 <sup>er</sup> quartile	médiane	3 <sup>ème</sup> quartile	1 <sup>er</sup> quartile		médiane	3 <sup>ème</sup> quartile	1 <sup>er</sup> quartile	médiane	3 <sup>ème</sup> quartile		
âge	26,0	40,5	49,0	21,0	28,0	37,0	0,0077*	30,0	42,0	53,0	25,0	32,0	41,0	0,0200*
sexe masculin	71 %			77 %			0,53**	71 %			84 %			0,153**
ASAT (UI/l)	140,5	163,0	294,0	143,0	216,0	447,0	0,389*	128,0	162,0	233,0	135,0	244,0	550,0	0,0684*
ALAT (UI/l)	139,0	252,0	318,5	149,0	254,0	424,7	0,465*	152,0	225,0	423,0	196,0	304,0	619,0	0,0120*
IgM anti-HVA	0 %			0 %				17 %			25 %			0,355**
anticorps anti-VHC	25 %			3 %			0,0012**	53 %			19 %			0,0011**
IgG anti-VHE	4 %			2 %			0,458**	6 %			5 %			0,959**

Les trois chiffres représentent le premier quartile, la médiane et le troisième quartile.

Tests utilisés: \* test de Wilcoxon; \*\* test de Pearson.

Tableau IV.

Caractéristiques des patients suivant les résultats de la recherche des anticorps anti-VHC.  
*Patients' characteristics according to the results of anti-HCV antibodies detection.*

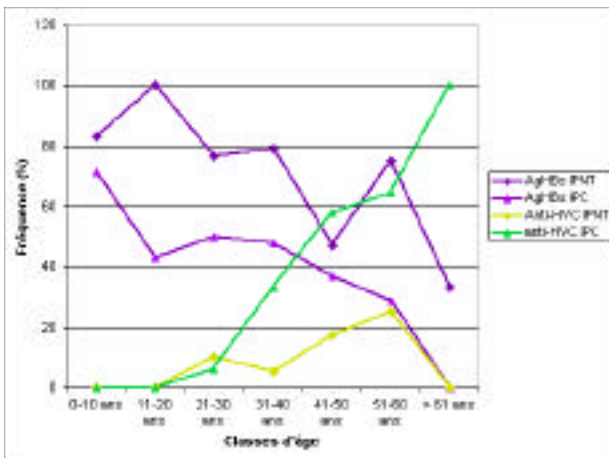
anti-VHC	Institut Pasteur de Nha Trang						Institut Pasteur du Cambodge							
	négatif (n = 82)			positif (n = 8)			p	négatif (n = 55)			positif (n = 35)			p
1 <sup>er</sup> quartile	médiane	3 <sup>ème</sup> quartile	1 <sup>er</sup> quartile	médiane	3 <sup>ème</sup> quartile	1 <sup>er</sup> quartile		médiane	3 <sup>ème</sup> quartile	1 <sup>er</sup> quartile	médiane	3 <sup>ème</sup> quartile		
âge	23,0	30,0	40,75	25,25	43,0	47,5	0,17*	20,25	30,0	39,5	39,5	47,0	54,0	< 0,001*
sexe masculin	76 %			75 %			0,97**	75 %			77 %			0,822**
ASAT (UI/l)	144,0	212,0	358,0	131,7	153,0	403,0	0,461*	133,0	223,0	442,0	131,0	154,0	190,0	0,0254*
ALAT (UI/l)	148,0	256,0	399,5	136,2	152,5	420,7	0,385*	181,5	275,0	606,0	154,0	225,0	369,5	0,0549*
IgM anti-HVA	0 %			0 %				24 %			14 %			0,261**
Ag HBs	78 %			25 %			0,0012**	55 %			20 %			0,0011**
IgG anti-VHE	2 %			0 %			0,653**	4 %			9 %			0,319**

Les trois chiffres représentent le premier quartile, la médiane et le troisième quartile.

Tests utilisés: \* test de Wilcoxon; \*\* test de Pearson.

Figure 2

Prévalence de l'antigène HBs (Ag HBs) et des anticorps anti-VHC (anti-HVC) par classe d'âge à l'Institut Pasteur du Cambodge (IPC) et à l'Institut Pasteur de Nha Trang (IPNT).  
*Prevalence of Antigen HBs (Ag HBs) and anti-HCV antibodies (anti-HCV) by age bracket in Institut Pasteur in Cambodia (IPC) and in Institut Pasteur in Nha Trang (IPNT).*



### Prévalence des marqueurs d'hépatite E

Des anticorps anti-VHE de classe IgG ont été mis en évidence dans le sérum de 2 % des Vietnamiens (n = 2) et 5,5 % des Cambodgiens (n = 5). L'âge moyen était de 48 ans pour les patients de l'Institut Pasteur de Nha Trang et de 37 ans pour ceux de l'Institut Pasteur du Cambodge. Il n'existait pas de différences significatives d'âge ni de sexe entre les individus présentant le marqueur de l'hépatite E et ceux ne le présentant pas. Les taux moyens d'ALAT étaient de 972 UI/l (intervalle de confiance: 798 – 1146) à Nha Trang et de 230 UI/l (intervalle de confiance: 172 – 248) à Phnom Penh. Il n'y avait pas de différence significative entre les taux de transaminases des patients positifs et négatifs pour ce marqueur, ni d'association préférentielle avec tout autre marqueur d'hépatite virale (tableau V).

Tableau V.

Caractéristiques des patients suivant les résultats de la recherche de IgG anti-VHE.  
*Patients' characteristics according to the results of anti-HEV IgG detection.*

IgG anti-VHE	Institut Pasteur de Nha Trang						Institut Pasteur du Cambodge							
	négatif (n = 87)			positif (n = 2)			négatif (n = 85)			positif (n = 5)				
âge	23,0	30,0	40,5	48,0	48,0	48,0	0,0762*	27,0	36,0	49,0	28,0	37,0	41,0	0,972*
sexe masculin	76 %			100 %			0,427**	74 %			100 %			0,194**
ASAT (UI/l)	143,0	199,5	345,5	442,2	655,5	868,7	0,254*	135,0	181,0	324,0	114,0	123,0	160,0	0,168*
ALAT (UI/l)	144,7	252,0	384,2	798,0	972,0	1146,0	0,0755*	173,0	259,0	486,0	172,0	230,0	248,0	0,546*
IgM anti-HVA	0 %			0 %				19 %			40 %			0,257*
Ag HBs	74 %			50 %			0,458**	41 %			40 %			0,959*
anticorps anti-VHC	9 %			0 %			0,653**	38 %			60 %			0,319*

Les trois chiffres représentent le premier quartile, la médiane et le troisième quartile.

Tests utilisés: \* test de Wilcoxon; \*\* test de Pearson.

## Discussion

Cette enquête porte sur deux échantillons de population, l'un sélectionné au Cambodge, l'autre au Centre Vietnam, comparables en termes de sex-ratio (en moyenne trois hommes pour une femme) et de taux moyens d'ASAT et d'ALAT. Néanmoins, les déséquilibres d'effectifs dans certaines classes d'âges ainsi que l'absence de données sur le niveau socio-économique des patients et sur l'existence éventuelle de facteurs de risque doivent faire pondérer les comparaisons entre ces deux groupes.

L'élévation des transaminases n'est pas pathognomonique d'une cytolyse hépatique. En effet, en cas d'atteinte cardiaque (infarctus du myocarde) ou musculaire (myopathie ou effort physique intense), il existe une augmentation des ASAT et des ALAT. En cas d'hépatite virale aiguë ou chronique, la cytolyse

hépatique entraîne une augmentation des ALAT plus importante que celle des ASAT. Mais d'autres infections peuvent entraîner des modifications analogues, telles que la dengue, la mononucléose infectieuse, l'infection par le VIH, les salmonelloses, maladies relativement fréquentes dans les sites d'étude choisis. Enfin une cytolyse hépatique peut survenir au décours de certaines atteintes hépatiques non infectieuses comme les hépatopathies alcooliques, les intoxications médicamenteuses, les hépatites auto-immunes, l'hémochromatose, pour citer les principales. Nous n'avons pas pu explorer la cause de l'hypertransaminasémie des patients ne présentant aucun des 4 marqueurs d'hépatites virales recherchés.

L'Ag HBs témoigne du portage du VHB. En l'absence de marqueurs complémentaires, il n'est pas possible de préciser s'il s'agit d'un portage asymptomatique, d'une hépatite aiguë ou d'une hépatite chronique (1).

La présence d'anticorps anti-VHC, détectée par des tests ELISA de troisième génération, permet d'affirmer l'infection par le VHC sans pouvoir différencier une primo-infection récente, une hépatite chronique ou la cicatrice sérologique d'une infection guérie. Faute d'avoir pu rechercher l'ARN du VHC par technique PCR (polymerase-chain reaction), on peut considérer qu'environ 80 % des patients présentant une réactivité sérologique anti-VHC sont porteurs chroniques de ce virus (1).

Les anticorps anti-VHE de classe IgG apparaissent deux à trois semaines après la contamination et persistent dans le sérum pendant une à plusieurs années (10, 12). En l'absence de dosage des IgM anti-VHE permettant le diagnostic d'une infection aiguë récente, on peut estimer qu'une densité optique du sérum supérieure à cinq fois celle du témoin seuil pour les IgG est révélatrice d'une infection au stade aiguë.

Sur l'ensemble des sujets étudiés, la prévalence globale des marqueurs d'hépatites virales est comparable dans les deux sites. Par contre, leur distribution relative apparaît différente, l'Ag HBs prédominant nettement chez les patients vietnamiens alors que les anticorps anti-VHC sont beaucoup plus fréquents chez

les sujets cambodgiens. On note une dynamique inverse de ces deux marqueurs en fonction des classes d'âge, avec croisement des courbes dans l'échantillon cambodgien, le portage de l'Ag HBs décroissant dès l'enfance, tandis que la prévalence des anti-VHC augmente à l'âge adulte. Les marqueurs des hépatites à transmission féco-orale (HVA et HVE) sont plus rarement détectés car les IgM anti-VHA et les IgG anti-VHE ne persistent que quelques mois à quelques années.

La prévalence des marqueurs du VHA est un bon indicateur du niveau socio-économique de la population, des conditions environnementales d'hygiène, d'élimination des déchets humains et de la qualité de l'eau.

En Asie, le Japon, Taiwan et Hong Kong sont classés depuis de nombreuses années parmi les pays à faible endémicité du VHA (2). Au cours des deux dernières décennies, certains pays (Singapour, la Thaïlande, la Malaisie) ont vu la prévalence

de l'hépatite A diminuer significativement (24). A titre d'exemple, la prévalence des anticorps anti-VHA chez les étudiants en médecine de Bangkok est passée de 73,01 % en 1981 à 6,67 % en 2001 (4). Néanmoins, parmi les habitants d'un même pays, on peut observer des différences importantes selon l'origine ethnique, la région (comme en Indonésie), la résidence rurale ou urbaine et le mode de vie (2, 24). Le Vietnam et les Philippines demeurent des pays de haute à moyenne endémicité avec une prévalence des anti-VHA typiquement liée à l'âge (24).

L'absence d'hépatite A aiguë parmi les patients de Nha Trang est surprenante, alors que cette infection est responsable de 29 % des hépatites aiguës à Hanoi où elle atteint surtout les sujets de moins de 20 ans (8). Une étude menée en 1999 chez 646 habitants d'un village du delta du Mékong, au sud du Vietnam, montrait une séroprévalence des IgG anti-VHA de 97 %, la contamination survenant essentiellement dans l'enfance (14). On peut présumer qu'à Nha Trang, ville côtière et fluviale où la consommation de fruits de mer est importante, cette infection se contracte dans le jeune âge, période de la vie où elle passe souvent inaperçue. La classe des moins de 10 ans étant peu représentée dans l'échantillon de population étudié (7 %), il est possible que ce résultat soit lié à un biais de recrutement.

Par contre, l'hépatite A affecte 20 % de l'échantillon cambodgien. Elle semble pouvoir s'acquérir à tous les âges de la vie, mais plus volontiers chez des sujets jeunes. Il y a une dizaine d'années, une étude de prévalence chez des individus en bonne santé habitant une province rurale située au sud de Phnom Penh montrait que 100 % des adultes avaient été en contact avec le VHA, résultat compatible avec un niveau de forte endémie (37). Dans une enquête plus récente, sur 44 enfants âgés de 2 mois à 14 ans, hospitalisés à Phnom Penh entre 1996 et 1998 avec un tableau clinique d'hépatite, 24 (soit 55 %) avaient une hépatite A aiguë objectivée par la détection dans le sérum d'anticorps anti-VHA de classe IgM (5).

Dans l'échantillon étudié, l'hépatite A affecte en priorité les plus jeunes patients, mais également 8 sujets de plus de 20 ans ayant un taux moyen d'ALAT égal à 356 UI/l. Tous sont également porteurs d'un autre marqueur d'hépatite virale. Bien qu'on ne puisse écarter la possibilité de sérologies faussement positives dues, par exemple, à un phénomène de stimulation polyclonale ou de réactivation, il semble bien exister de réelles hépatites A aiguës acquises à l'âge adulte dans la population cambodgienne. L'accroissement du niveau de réceptivité des adultes vis-à-vis de l'infection par le VHA reflète sans doute une élévation du niveau d'hygiène collective de la ville de Phnom Penh mais doit aussi faire redouter l'éclosion d'épidémies. Des études complémentaires seraient nécessaires afin de confirmer cette tendance.

Le risque de surinfection par le VHA chez des patients potentiellement atteints d'hépatite chronique B ou C est important à considérer en raison d'une surmortalité chez ces patients (22, 23, 29, 33, 39). En Thaïlande, l'hépatite A évolue vers une forme fulminante dans 55 % des cas, avec une mortalité de 25% lorsqu'elle survient chez un porteur chronique asymptomatique de l'Ag HBs, s'élevant à 33 % en cas d'hépatite chronique B ou C (34). C'est pourquoi de nombreux auteurs recommandent de vacciner contre l'hépatite A tous les patients non-immuns souffrant d'une hépatite virale chronique B ou C ou porteurs de l'antigène HBs (22, 33, 34, 38). Toutefois, de telles mesures ne semblent pas encore applicables au Cambodge où les autorités sanitaires doivent faire face à de nombreuses autres priorités de santé publique.

L'Asie et l'Afrique tropicale sont des zones de haute endémicité pour le virus de l'hépatite B (40). En Asie du Sud-Est, la prévalence de l'Ag HBs est particulièrement élevée à Taïwan (> 10 %) et en Thaïlande (> 8 %) alors qu'elle est la plus faible au Japon (0,8 %). Dans les autres pays de la région où des études en population générale sont disponibles, la prévalence de ce marqueur est habituellement inférieure à 8 % (moins de 5 % en Indonésie, 7,3 % en Corée, 6% à Singapour, 3 à 5 % en Malaisie) (27).

Une recherche systématique de l'Ag HBs, réalisée en 1996-1997 chez 537 adultes cambodgiens de Phnom Penh dans le cadre d'un bilan sérologique pré-vaccinal, avait montré la présence de ce marqueur chez 8 % des individus (32).

Une étude menée à Nha Trang entre 1994 et 1996 révélait une prévalence globale de l'Ag HBs de 10,6 % dans la population générale de la ville, s'élevant de 10 % des jeunes enfants à 15,6 % entre 20 et 30 ans (6). A Ho Chi Minh Ville, l'Ag HBs était détecté chez 5,7 % des sujets de la population générale (18) et à Hanoi chez 3 % des donneurs de sang (36).

Le portage de l'Ag HBs est presque deux fois plus élevé dans l'échantillon vietnamien que dans l'échantillon cambodgien. La décroissance des deux courbes de prévalence avec l'âge suggère que, dans les deux populations, l'infection par le VHB survient plutôt au début de la vie (figure 2). Si la décroissance régulière de la courbe cambodgienne évoque une contamination périnatale, on note à Nha Trang une augmentation du portage de l'Ag HBs entre la petite enfance et l'adolescence avant d'observer cette décroissance. Ceci pourrait s'expliquer par une contamination multifactorielle au Vietnam, associant à la transmission périnatale une transmission horizontale parmi les jeunes enfants, puis une transmission sexuelle et sanguine par usage de drogues intraveineuses chez les adolescents. Néanmoins, les effectifs par tranche d'âge étant faibles, ces hypothèses demandent à être vérifiées par des enquêtes réalisées sur des échantillons plus larges.

Il est difficile d'évaluer le rôle éventuel de la vaccination contre l'hépatite B dans les différences observées entre Phnom Penh et Nha Trang. En effet, à ce jour, aucun des deux pays n'a inscrit ce vaccin dans le programme national élargi de vaccination. Si les enfants de quelques villes ou provinces ont pu bénéficier d'une vaccination systématique contre l'hépatite B au Vietnam et au Cambodge, la vaccination anti-VHB demeure purement volontaire pour la majorité des deux populations. La prévalence du VHC est de 1,03 % en Europe et de 2,15 % en Asie du Sud-Est (30). Dans les pays en développement, la source principale de transmission du virus reste la transfusion de produits sanguins non testés.

En Asie, la prévalence du marqueur de l'hépatite C dans la population générale varie entre des valeurs extrêmes de 0,6 % (Corée) et 5,2 % (Philippines), avec des moyennes situées entre 1 et 2% pour le Japon, Taïwan, la Chine, la Thaïlande, la Malaisie et Singapour. A l'exception du Japon, la prévalence des anticorps anti-VHC est bien inférieure à celle de l'Ag HBs. Cette tendance se vérifie également chez les patients présentant une hépatite chronique (27). La prévalence des anti-VHC en population générale est estimée à 4% au Cambodge et à 6,1 % au Vietnam (30).

En 1994, des études réalisées au Vietnam montraient de grandes différences entre les deux principales villes du pays. La prévalence des anticorps anti-VHC chez les donneurs de sang était de 0,8 % à Hanoi et de 20,6 % à Ho Chi Minh ville, tandis que chez des sujets ne présentant aucun trouble hépatique elle était de 4 % à Hanoi et de 9 % à Ho Chi Minh ville (18, 28, 36).

Dans une autre étude, nous n'avons observé qu'un seul cas d'hépatite C (prévalence : 0,33 %) dans une population de 300 parturientes (âge moyen 28 ans, extrêmes : 18-43 ans) accouchant à l'hôpital provincial de Nha Trang (données personnelles, non publiés). Il s'agissait d'une primipare de 25 ans, sans antécédent notable d'exposition au sang ni contagement familial, mais qui avait été traitée par acupuncture. Ces résultats, bien que non assimilables à ceux qu'aurait produit une étude en population générale, semblent indiquer que la prévalence de l'hépatite C est moins élevée à Nha Trang que dans les grandes villes du Vietnam.

Il apparaît qu'à Phnom Penh, comme à Nha Trang, le risque d'infection par le VHC augmente avec l'âge et n'affecte pas ou peu les enfants, mais la faiblesse des effectifs par tranche d'âge ne permet pas de formuler des hypothèses précises quant au mode de contamination.

Les principaux facteurs de risques auxquels ont pu être exposés ces patients sont les transfusions d'unités de sang qui auraient échappé au dépistage, la toxicomanie par voie intraveineuse, les soins médicaux, paramédicaux et les actes de médecine traditionnelle (acupuncture, par exemple) pratiqués dans de mauvaises conditions d'hygiène, bien plus que les rapports sexuels non protégés.

Toutefois, il est bien difficile d'expliquer la différence de prévalence des anti-VHC, de 9% dans l'échantillon vietnamien à 39 % dans l'échantillon cambodgien. Il est possible que, comparativement au Cambodge, le Vietnam dispose d'un meilleur contrôle des dons du sang et d'une meilleure observance des règles d'hygiène dans les cabinets médicaux, dentaires ou de médecine traditionnelle.

Chez des patients cirrhotiques hospitalisés à Phnom Penh, une enquête antérieure montrait que 40,7 % avaient des anticorps anti-VHC tandis que 44,6 % étaient porteurs de l'Ag HBs et 8,7 % possédaient les deux marqueurs (31). Dans aucun des deux sites d'étude, nous n'avons trouvé de liaison statistiquement significative entre l'infection par le VHB et l'infection par le VHC, ce qui suggère que les deux virus affectent des populations à risque distinctes. Par ailleurs, de nombreux auteurs ont démontré qu'il existait des interférences de répllication des virus lors des co-infections VHB-VHC (3, 9, 15, 20). Or ce phénomène d'interférence s'accompagne parfois de faux négatifs au dépistage de l'Ag HBs, alors que l'ADN du VHB reste détectable par hybridation ou PCR. Ainsi, la plus forte prévalence du VHC à Phnom Penh pourrait être responsable d'une sous-estimation du portage de l'Ag HBs. Il serait également intéressant d'étudier les variants du virus de l'hépatite B (7) circulant au Cambodge et au Vietnam, certains mutants du gène S ayant pu échapper au test de dépistage de l'Ag HBs.

Le virus de l'hépatite E, responsable d'épidémies hydriques dans les pays tropicaux et subtropicaux ayant de mauvaises conditions sanitaires, est en cause dans de nombreux cas sporadiques d'hépatite aiguë observés au nord comme au sud. La recherche des anticorps anti-VHE chez les donneurs de sang a montré des prévalences de 1,4 à 2,5% en Europe et en Amérique du Nord, de 1,4 % en Afrique du Sud, de 2,8 % en Thaïlande, de 9,5 % en Arabie Saoudite et de 24 % en Egypte (26). Nous n'avons pas trouvé de différence significative de prévalence des anti-VHE entre Phnom Penh et Nha Trang. A Phnom Penh, les cinq cas positifs ont des ratios « densité optique de l'échantillon/valeur seuil » compris entre 1,4 et 3,5 qui témoignent d'infections anciennes. A Nha Trang, l'un des deux sérums anti-VHE positifs présente un titre d'IgG élevé avec un ratio de 5,8, en l'absence de tout autre marqueur. C'est le seul cas compatible avec le diagnostic d'hépatite E aiguë.

## Conclusion

Le Sud-Est asiatique est une région réputée à haut risque pour les hépatites virales. Les deux groupes de patients étudiés sont composés principalement d'hommes adultes âgés de 30 à 40 ans. Près de 80 % des patients présentant une hypertransaminasémie ont un ou plusieurs marqueurs sérologiques des hépatites A, B, C ou E. Les hépatites virales constituent l'étiologie prédominante des hépatopathies observées à Phnom Penh et Nha Trang. Au plan diagnostique, l'utilisation de marqueurs complémentaires et de tests moléculaires sera nécessaire pour établir un algorithme décisionnel applicable lors de la découverte d'une hypertransaminasémie. L'apparente prédominance du VHB à Nha Trang et du VHC à Phnom Penh demande à être confirmée par des études en population générale qui pourraient aboutir à la mise en œuvre de stratégies de prévention spécifique. La constatation de cas d'hépatite A chez des adultes cambodgiens révèle une transition vers un statut d'endémicité intermédiaire avec augmentation du risque épidémique justifiant un renforcement de la surveillance épidémiologique. Ces données seraient à prendre en considération pour l'élaboration d'une stratégie vaccinale adaptée incluant l'immunisation anti-VHA des porteurs chroniques du VHB et du VHC.

## Remerciement

Cette étude a été financée par le programme « ACIP Cambodge-Vietnam – Pathologie prioritaire et comparée en matière de santé publique. Amélioration, diagnostic et prévention » (Institut Pasteur de Paris, Réseau international des Instituts Pasteur et Instituts associés). Nous tenons à remercier le Professeur Yves BUISSON pour la relecture de ce manuscrit et ses précieux conseils ainsi que M. DINO BEE, Directeur de la société Bio-Rad d'Ho Chi Minh ville, qui a gracieusement fourni les coffrets diagnostics pour les sérologies des hépatites A, B et C.

## Références bibliographiques

1. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) – *Diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales (à l'exclusion du dépistage en cas de dons du sang, d'organes ou de tissus)*. Février 2001.
2. BARZAGA NG – Hepatitis A shifting epidemiology in South-East Asia and China. *Vaccine*, 2000, **18**, S61-S64.
3. CACCIOLA I, POLLICINO T, SQUADRITO G, CERENZIA G, ORLANDO ME *et al.* – Occult Hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 22-26.
4. CHATCHATEE P, CHONGRISAWAT V, THEAMBOOLERS A & POOVORAWAN Y – Declining hepatitis A seroprevalence among medical students in Bangkok, Thailand, 1981-2001. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2002, **20**, 53-56.
5. CHHOUR YM, RUBLE G, HONG R, MINN K, KDAN Y *et al.* – Hospital-based Diagnosis of Hemorrhagic Fever, Encephalitis, and Hepatitis in Cambodian Children. *Emerg Infect Dis*, 2002, **8**, 485-489.
6. CHIEN VC, LOAN LTK, TUNG LT, NGUYEN HT, VAN NT *et al.* – Investigation into Hepatitis B among population in Nha Trang city. *Activity report of Nha Trang Pasteur Institute*, 1995-2001, pp. 40.
7. COLEMAN PF, CHEN YCJ & MUSHAHWAR IK – Immunoassay detection of hepatitis B surface antigen mutants. *J Med Virol*, 1999, **59**, 19-24.
8. CORWIN AL, DAI TC, DUC DD, SUU PI, VAN NT *et al.* – Acute viral hepatitis in Hanoi, Vietnam. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1996, **90**, 647-648.
9. DAI CY, CHUANG WL, LIN ZY, CHEN SC, HSIEH MY *et al.* – Influence of hepatitis C virus on the profiles of patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*, 2001, **16**, 597-598.
10. DAWSON GJ, CHAU KH, CABAL CM, YARBOUGH PO, REYES GR & MUSHAHWAR IK – Solid-phase enzyme-linked immunosorbent



- assay for hepatitis E virus IgG and IgM antibodies utilizing recombinant antigens and synthetic peptides. *J Virol Methods*, 1992, **38**, 175-186.
- 11 DUFOUR DR, TALASTAS M, FERNANDEZ MD, HARRIS B, STRADER DB, SEEFF LB - Low-positive anti-hepatitis C virus enzyme immunoassay results: an important predictor of low likelihood of hepatitis C infection. *Clin Chem*, 2003, **49**, 479-486.
  - 12 FAVOROV MO, FIELDS HA, PURDY MA *et al.* - Serologic identification of hepatitis E virus infections in epidemic and endemic settings. *J Med Virol*, 1992, **36**, 246-250.
  - 13 GUST ID - Epidemiological patterns of hepatitis A in different parts of the world. *Vaccine*, 1992, **10**, S5-S58.
  - 14 HAU CH, HIEN TT, TIEN NT, KHIEM HB, SAC PK *et al.* - Prevalence of enteric hepatitis A and E viruses in the Mekong River delta region of Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, **60**, 277-280.
  - 15 HAUSHOFER AC, HAUER R, BRUNNER H, KÖLLER U, TRUBERT-EXINGER D *et al.* - Hepatitis B virus activity in patients with anti-hepatitis C virus antibody positivity and hepatitis B antigen positivity. *J Clin Virol*, 2002, **25**, S99-102.
  - 16 HUO TI, WU JC, LIN RY, SHENG WY, CHANG FY & LEE SD - Decreasing hepatitis D virus infection in Taiwan: an analysis of contributory factors. *J Gastroenterol Hepatol*, 1998, **12**, 747-751.
  - 17 IHAKA R & GENTLEMAN R - R: a language for data analysis and graphics. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, 1996, **5**, 299-314.
  - 18 KAKUMU S, SATO K, MORISHITA T, ANH TK, BINH NH *et al.* - Prevalence of hepatitis B, Hepatitis C, and GB virus C/Hepatitis G virus infection in liver disease patients and inhabitants in Ho Chi Minh, Vietnam. *J Med Virol*, 1998, **54**, 243-248.
  - 19 KANE M - Global status of hepatitis B immunisation. *Lancet*, 1996, **348**, 696.
  - 20 KAZEMI-SHIRAZI L, PETERMANN D & MULLER C - Hepatitis B virus DNA in sera and liver tissue of HbsAg negative patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2000, **33**, 785-790.
  - 21 KOZIOL DE & HENDERSON DK - Risk analysis and occupational exposure to HIV and HBV. *Curr Opin Infect Dis*, 1993, **6**, 506-510.
  - 22 KEEFFE E - Hepatitis A in patients with chronic liver disease, severity of illness and prevention with vaccination. *J Viral Hepat*, 2000, **7**, 15-17.
  - 23 KOFF RS - Risks associated with hepatitis A and hepatitis B in patients with hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*, 2001, **33**, 20-26.
  - 24 KUNASOL P, COOKSLEY G, CHAN VF, ISAHAK I, JOHN J *et al.* - Hepatitis A virus: declining seroprevalence in children and adolescents in Southeast Asia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1988, **29**, 255-262.
  - 25 LOK AS, CHIEN D, CHOO QL, CHAN TM, CHIEN EK *et al.* - Antibody response to core, envelope and non structural hepatitis C virus antigen: comparison of immunocompetent and immunosuppressed patients. *Hepatology*, 1993, **18**, 497-502.
  - 26 MAST EE & KRAWCZYNSKI K - Hepatitis E: an overview. *Annu Rev Med*, 1996, **47**, 257-266.
  - 27 MERICAN I, GUAN R, AMARAPUKA D, ALEXANDER MJ, CHUTAPUTTI A *et al.* - Chronic hepatitis B virus infection in Asian countries. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000, **15**, 1356-1361.
  - 28 NAKATA S, SONG P, DUC DD, NGUYEN XQ, MURATA K *et al.* - Hepatitis C and B virus infections in populations at low or high risk in Ho Chi Minh and Hanoi, Vietnam. *J Gastroenterol Hepatol*, 1994, **9**, 416-419.
  - 29 O'GRADY JG - Fulminant hepatitis in patients with chronic liver disease. *J Viral Hepat*, 2000, **7**, 9-10.
  - 30 ORG MOND SANTE - Hépatite C. *Rel Epidémiol Hebd*, 1999, **49**, 425-427.
  - 31 PICHITH K, CHAKRAVUTH O, CHANROEUN H, NYVANNY N, BUNNA P *et al.* - La cirrhose au Cambodge (A propos de 136 cas recrutés dans le service de Médecine B de l'hôpital Calmette). *Revue des Praticiens du Cambodge*, 1998, **2**, 19-26.
  - 32 PICHITH K, CHAKRAVUTH O, CHANROEUN H, SADY C & MENG CY - Séroprévalence de l'antigène HBs et des anticorps anti-HBs chez des populations adultes à Phnom Penh, Cambodge (à propos de 567 cas). *Revue des Praticiens du Cambodge*, 1997, **1**, 34-40.
  - 33 PRAMOOLSINSAP C - Acute hepatitis A and acquired immunity to hepatitis A virus in hepatitis B virus (HBV) carriers and in HBV-or hepatitis virus-related chronic liver diseases in Thailand. *J Viral Hepat*, 2000, **7**, 11-12.
  - 34 PRAMOOLSINSAP C, POOVORAWAN Y, HIRSCH P, BUSAGORN N & ATTAMASIRIKUL K - Acute hepatitis A superinfection in HBV carriers, or chronic liver disease related to HBV or HCV. *Ann Trop Med Parasitol*, 1999, **93**, 745-751.
  - 35 SIBIDE S, SACKO BY & TRAORE I - Prévalence des marqueurs sérologiques de l'hépatite B chez des femmes enceintes à Bamako, Mali. *Bull Soc Pathol Exot*, 2001, **94**, 339-341.
  - 36 SONG P, DUC DD, HIEN B, NAKATA S, CHOSA T *et al.* - Markers of hepatitis C and B virus infections among blood donors in Ho Chi Minh city and Hanoi, Vietnam. *Clin Diagn Lab Immunol*, 1994, **1**, 413-418.
  - 37 THURING EG, JOLLER-JEMELKA HI, SARETH H, SOKHAN U, RETH C & GROB P - Prevalence of markers of hepatitis viruses A, B, C and of HIV in healthy individuals and patients of a cambodian province Southeast Asean. *J Trop Med Public Health*, 1993, **24**, 239-249.
  - 38 TSENG HY, LU CY, LEE CY, YEH CC, LIN SC *et al.* - Hepatitis A infection in Taipei in 1999. *J Formos Med Assoc*, 2001, **100**, 604-607.
  - 39 VENTO S - Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus surinfection in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*, 2000, **7**, 7-8.
  - 40 ZUCKERMAN AJ - Hepatitis viruses. In: BARON S (Eds), *Medical Microbiology*. The University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston, 1996, 849-863.