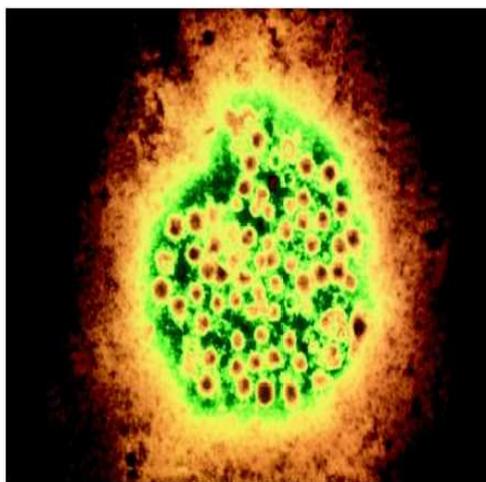


L'hépatite aiguë A en Picardie et Nord-Pas-de-Calais : Bilan de la surveillance MDO et Investigation d'épisodes épidémiques

G. Spaccaverri, S. Haeghebaert, H. Lecocq, M. Lainé, A. Andrieu, K. Windels, C. Vanbockstaël, O. Guérin, V. Allard, G. Bargibant, C. Heyman, H. Prouvost, H. Sarter, P. Chaud.



Sommaire :

Page 1 : **Editorial**

Page 2 : **Rappel sur l'hépatite A**

Page 3 : **Bilan de la surveillance de l'hépatite A en Picardie (2006 – 2011)**

Page 5 : **Cas groupés d'hépatite aiguë A en lien avec une crèche d'un centre hospitalier de l'Oise**

Page 6 : **Bilan de la surveillance de l'Hépatite A en Nord-Pas-de-Calais (2006 – 2011)**

Page 9 : **Importante épidémie communautaire dans le Nord (2008-2009)**

Page 11 : **Acronymes**

Page 11 : **Remerciements**

| Editorial |

Dr Pascal Chaud, Responsable de la Cire Nord

Après un rappel sur l'hépatite A aiguë et sur les objectifs et les modalités de sa surveillance par les agences régionales de santé (ARS) et l'Institut de veille sanitaire (InVS), ce Bulletin de veille sanitaire « spécial Hépatite A » vous présente les résultats régionaux de la surveillance des cas notifiés en Picardie et en Nord-Pas-de-Calais depuis la mise à déclaration obligatoire de l'hépatite A en novembre 2005.

Durant cette période, une très importante épidémie communautaire a touché le département du Nord. Elle s'est étalée sur les années 2008 et 2009 et a été à l'origine du signalement de près de 500 cas confirmés. Cet épisode illustre le risque épidémique du virus de l'hépatite A (VHA) et l'intérêt de la vaccination autour des cas comme mesure de prévention complémentaire au renforcement des mesures d'hygiène.

En mai 2011, l'investigation épidémiologique de 3 cas d'hépatite A ayant un lien direct ou indirect avec un Centre hospitalier de l'Oise a permis de détecter un épisode de cas groupés liés à la fréquentation d'une crèche et de mettre en place rapidement les mesures de prévention adaptées.

Ces deux événements démontrent l'importance du signalement des cas d'hépatite A le plus précoce et le plus exhaustif possible par les biologistes et les cliniciens pour limiter la transmission secondaire du VHA, notamment grâce à la vaccination des contacts et au renforcement des mesures d'hygiène en collectivité.

1/ Virologie et étiologie

Le virus de l'hépatite A, de petite taille (27 nanomètres), appartenant à la famille des Picornaviridae, est non enveloppé donc très résistant¹. Son réservoir est strictement humain. L'excrétion fécale du virus précède d'une à deux semaines l'apparition des signes cliniques¹. Initialement très dense, de l'ordre de 10⁹ particules par gramme de selles, elle constitue pendant quelques semaines une source importante de transmission directe de personne à personne, généralement manuportée, en particulier au sein des familles et dans les collectivités.

Des anticorps anti VHA de type IgM apparaissent à la phase aiguë de l'infection et persistent 6 à 12 mois ; les IgG apparaissent plus tardivement mais persistent indéfiniment conférant une protection durable.

2/ Epidémiologie

L'hépatite A est transmise presque exclusivement par voie féco-orale : directement de personne à personne ou indirectement par l'eau ou les aliments contaminés (fruits de mer, fraises...).

Dans les pays industrialisés comme la France, l'épidémiologie de l'hépatite A s'est profondément modifiée au cours des dernières décennies. Les progrès de l'hygiène ont contribué à une raréfaction des contacts avec le virus de l'hépatite A (VHA), faisant croître la réceptivité des populations¹. Survenant plus tard au cours de la vie, la maladie devient plus sérieuse et plus coûteuse.

3/ Clinique

Généralement asymptomatique avant l'âge de 5 ans (70 % des cas), l'infection se manifeste en revanche dans plus de 70 % des cas chez l'adulte, par un ictère franc, cutanéomuqueux, qui régresse en 10 à 15 jours. L'incubation varie de 2 à 8 semaines [incubation moyenne = 4 semaines]. En phase prodromique, la symptomatologie, non spécifique, (anorexie, nausées, vomissements, fatigue, arthralgies, myalgies, céphalées) précède l'ictère d'une à deux semaines. L'hyperthermie lorsqu'elle est présente reste modérée ; entre 38 et 39°C. L'apparition de l'ictère s'accompagne d'une élévation des transaminases et de la bilirubinémie, d'une neutropénie et d'une lymphocytose. La chute du taux de prothrombine signe une atteinte hépatique sévère.

La convalescence peut durer plusieurs mois. Des formes prolongées sont observées dans 15% des cas, et des rechutes dans 1 à 2% des cas¹. Toutefois, l'hépatite A n'évolue jamais vers la chronicité².

La gravité de l'hépatite aiguë A est liée à la survenue de formes sévères, dont les hépatites fulminantes, survenant dans moins de 1% des cas mais dont le pronostic reste très défavorable malgré le recours possible à la transplantation hépatique d'urgence. La létalité de l'hépatite A, globalement de 0,6 %³, est plus élevée chez les sujets de 60 ans et plus (1,5 %) et chez les sujets porteurs de maladie chronique du foie.

¹ Couturier E, Delarocque-Astagneau E, Duponchel JL, Dussaix E, Hoen B et al. Guide pour l'investigation, la prévention et l'appui à la gestion des cas d'hépatite aiguë A. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; 2009. 23 p.

² [CCDM] Control of Communicable Diseases Manual, 18th Edition. 2004, p247-253

³ CDC. Surveillance for Acute Viral Hepatitis MMWR March 16, 2007 / 56(SS03);1-24 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5603a1.htm>

4/ Traitement - Prophylaxie

Le traitement est symptomatique.

La prophylaxie repose sur :

- Les mesures d'hygiène : assainissement des eaux usées, lavage des mains, désinfection des surfaces, lavage soigneux des denrées alimentaires...
- L'immunisation active : vaccination par un vaccin inactivé conférant une immunité efficace environ 4 semaines après l'injection (indication à partir de l'âge de 1 an – schéma à deux injections avec un rappel 6 à 12 mois voire jusque 5 ans après la première dose).

Depuis 1992, un vaccin contre le VHA, sans effets secondaires notables et très immunogène, avec un taux de séroconversion de 98 % à 100 % un mois après la 1^{ère} injection¹, est disponible et confère une protection pendant une durée d'au moins 10 à 20 ans. La vaccination a aussi une efficacité après exposition au virus si le vaccin est administré dans les 14 jours après l'exposition⁴. Non obligatoire, cette vaccination est néanmoins recommandée à certains groupes à risque : voyageurs en zone d'endémie, jeunes des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées, patients porteurs d'une maladie chronique du foie ou infectés chroniques par le virus de l'hépatite B, homosexuels masculins, sujets exposés à un risque professionnel (personnels de crèche, d'internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées, de traitement des eaux usées, personnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective), et à l'entourage des cas d'hépatite A depuis 2009.

4/ Signalement - Surveillance

L'hépatite aiguë A est une maladie à déclaration obligatoire depuis novembre 2005. Les objectifs de cette surveillance sont de :

- détecter les cas groupés et les épidémies afin de mettre en œuvre les mesures de contrôle adéquates ;
- estimer les taux d'incidence et ses tendances au niveau régional et national ;
- décrire l'évolution des distributions par classe d'âge et groupes à risque.

Un cas est défini par la présence de IgM anti-VHA sériques.

Comme pour toutes les maladies à déclaration obligatoire, le dispositif est basé sur la transmission des données individuelles à l'autorité sanitaire.

4.1/ SIGNALEMENT A L'AGENCE REGIONALE DE SANTE (ARS)

Tout cas doit être signalé à l'Agence régionale de santé (ARS). Le signalement doit être effectué sans délai et par tout moyen (téléphone, fax...) ⁵ par le médecin ou le biologiste qui rencontre un cas.

⁴ Sagliocca L. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. Lancet 1999; 353: 1136-39

⁵ Dans les régions Nord Pas de Calais et Picardie, les signalements doivent être effectués sans délais à :

- Point focal régional (PFR) de l'ARS Nord Pas de Calais : tél : 03.62.72.77.77 - mail : ars-npdc-signal@ars.sante.fr
- Cellule de Réception et d'Orientation des Signaux (CROS) de l'ARS de Picardie : tél : 03.22.97.09.02 - mail : ars-picardie-signaux@ars.sante.fr

Le signalement permet de mettre en place aussitôt les mesures de prévention autour du cas et notamment, la vaccination de l'entourage (Cf. les recommandations de vaccination contre l'hépatite A du HCSP du 13 février 2009 ci-après).

4.2/ SURVEILLANCE

La notification complète du cas est effectuée à l'aide d'une fiche de notification spécifique à envoyer à l'ARS⁶.

Lorsque plusieurs fiches auront été reçues dans un laps de temps relativement court (2 à 3 semaines) ou en provenance d'un même laboratoire ou de laboratoires voisins, l'examen des fiches au niveau régional par les plateformes de veille et d'urgence sanitaires (Cellules de l'InVS en région (Cire) et Cellules de veille d'alerte et de gestion sanitaires (CVAGS) des ARS) permettra la détection de cas groupés et d'épidémie.

Une investigation épidémiologique est alors mise en oeuvre immédiatement pour confirmer l'épisode, mesurer l'ampleur du phénomène et déterminer les facteurs de transmission et la popula-

tion exposée au risque afin de mettre en œuvre les mesures de contrôle adaptées.

Les fiches de notification complétées, validées et anonymisées sont ensuite adressées à l'InVS. Ces dernières recueillent des renseignements sociodémographiques (âge, sexe, département de domicile), biologiques (date des IgM VHA(+), ALAT), cliniques (symptômes, ictère, hospitalisation) et sur les principales expositions à risque dans les 2 à 6 semaines précédant le diagnostic.

Le dispositif de surveillance de l'hépatite A s'appuie également sur une collaboration active avec le Centre national de référence (CNR) des virus des hépatites à transmission entérique. Ce dernier participe également aux investigations épidémiologiques.

Une analyse descriptive des données de surveillance est réalisée par l'InVS et les résultats nationaux et régionaux sont régulièrement diffusés.

Nous présentons dans ce bulletin les résultats de la surveillance de des hépatites aiguës A notifiés en Picardie et en Nord-Pas-de-Calais depuis sa mise à déclaration obligatoire en 2005.

⁶ Les fiches peuvent être téléchargées sur le site de l'InVS : https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_12614.do

Recommandations de vaccination contre l'hépatite A (HCSP, 13 février 2009)

Vaccination préventive ciblée	Vaccination autour d'un ou plusieurs cas
<p>> des professionnels :</p> <ul style="list-style-type: none"> • impliqués dans la préparation des aliments et de la restauration collective, • personnels des crèches, structures de garde pour personnes handicapées et personnels s'occupant d'enfants n'ayant pas atteint l'âge de la propreté, • personnels s'occupant du traitement des eaux usées, • militaires. <p>> des personnes exposées de manière spécifique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • adultes non immunisés et enfants > 1 an qui vont séjourner dans les pays où l'hygiène est précaire, • jeunes des internats et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées, • patients infectés chroniques par le virus de l'hépatite B ou porteurs d'une maladie chronique du foie (hépatite C, consommation excessive d'alcool) ou atteints de pathologies hépato-biliaires chroniques (mucoviscidose, ..) susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique, • homosexuels masculins. 	<p>> dans l'entourage familial et toute personne vivant sous le même toit qu'un cas :</p> <ul style="list-style-type: none"> • non vaccinée contre l'hépatite A, • née après 1945, • sans antécédent connu d'ictère, • n'ayant pas séjourné plus d'un an dans un pays de forte endémicité. <p>> dans des communautés de vie en situation d'hygiène précaire (gens du voyage,...)</p> <p>> dans les établissements pour personnes handicapées</p> <p>> dans les structures accueillant des enfants en garde collective et n'ayant pas atteint l'âge de la propreté</p>

Comment déclarer ?

1- Tout cas doit être signalé à l'Agence régionale de santé (ARS). Le signalement doit être effectué sans délai et par tout moyen (téléphone, fax...).

2- Et notifier (après le signalement ou parfois après confirmation biologique) par fax ou mail, à l'aide de la fiche de notification. https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_12614.do

A qui signaler ou notifier ?

> En Picardie

Cellule de Réception et d'Orientation des Signaux (CROS) de l'ARS de Picardie :
Tél : 03.22.97.09.02
Fax : 03-22-97-09-01
Mail : ars-picardie-signaux@ars.sante.fr

> En Nord-Pas-de-Calais

Point focal régional (PFR) de l'ARS Nord-Pas-de-Calais
Tél : 03.62.72.77.77
Fax : 03-62-72-88-75
Mail : ars-npdc-signal@ars.sante.fr

1/ Résultats

1.1/ QUALITE DU SYSTEME DE SURVEILLANCE.

Au total, 83 % des cas ont été notifiés dans un délai inférieur ou égal à une semaine après le diagnostic IgM(+).

Le taux de complétude des variables était supérieur à 90 %. Seules 5 % des fiches (n=4) n'avaient aucune des expositions à risques renseignées.

1.2/ TAUX D'INCIDENCE PAR DEPARTEMENT

Entre 2006 et 2011, 98 cas d'hépatite A ont été notifiés en Picardie : 19 cas dans l'Aisne, 62 cas dans l'Oise et 17 cas dans la Somme (fig. 1). L'incidence régionale des cas notifiés varie de 0,4 cas pour 100 000 habitants en 2006 à 1,1 cas pour 10⁵ habitants en 2011⁷. L'incidence annuelle est en hausse constante (bien que non significative - $p=0,1^8$) depuis le début de la surveillance mais demeure inférieure à celle observée au niveau national (tab. 1). C'est dans le département de l'Oise que son évolution est la plus marquée (0,4 à 2,4 cas pour 10⁵ habitants entre 2006 et 2011 ($p=0,004^8$)).

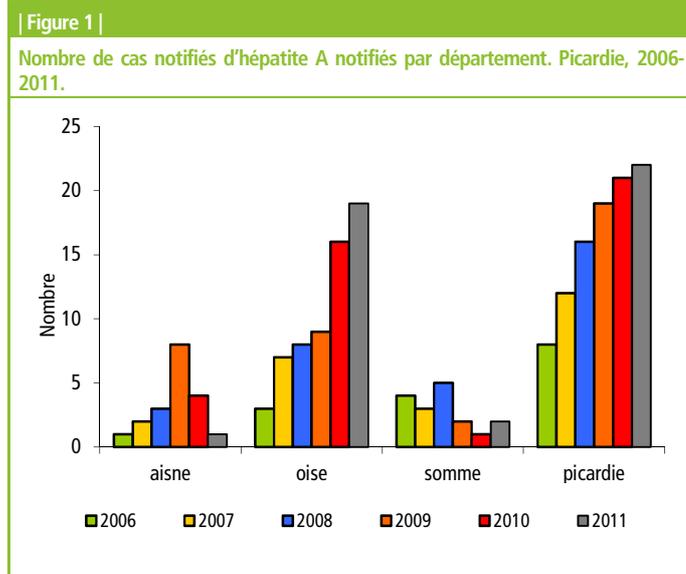


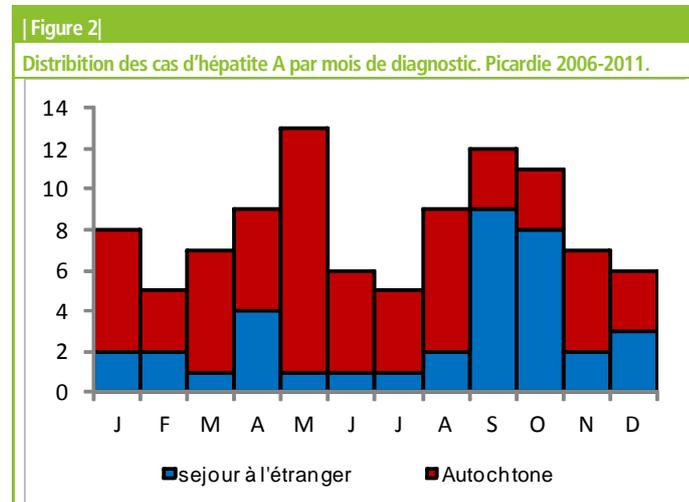
Tableau 1
Incidence départementale et régionale des cas notifiés d'hépatite A . Picardie, 2006-2011.

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Aisne	0,2	0,4	0,6	1,5	0,7	0,2
Oise	0,4	0,9	1,0	1,1	2,0	2,4
Somme	0,7	0,5	0,9	0,4	0,2	0,4
Picardie	0,4	0,6	0,8	1,0	1,1	1,1
France	2,2	1,6	1,9	2,5	2,0	

1.3/ DISTRIBUTION MENSUELLE

Vingt et un cas (23 %) sont survenus d'août à octobre (fig. 2) dont

près des 2/3 (61 %) chez des personnes ayant séjourné dans des pays d'endémie pendant la période estivale. Cette saisonnalité post-estivale des cas est également retrouvée au niveau national.



1.4/ PRINCIPALES CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES

L'âge des cas variait de 3 ans à 88 ans avec une moyenne de 27 ans et une médiane à 23,5 ans (tab. 2). Les classes d'âge 5-14 ans et 25-44 ans sont les plus touchées avec respectivement près d'1/3 des cas. Le sex-ratio (homme/femme) était de 1,3, variant de 0,6 à 3 en fonction des années.

Tableau 2
Répartition des cas notifiés d'hépatite A et incidence annuelle moyenne par classe d'âge. Picardie, 2006-2011.

Classe d'âge	Nb de cas	%	incidence annuelle moyenne
0-4 ans	4	4,1%	0,54
5-14 ans	30	30,6%	1,99
15-24 ans	15	15,3%	1,02
25-44 ans	32	32,7%	1,05
45-64 ans	13	13,3%	0,43
65 ans et plus	4	4,1%	0,24
Total	98	100,0%	0,86

La présence d'ictère associé ou non à des symptômes aspécifiques⁹ était renseignée dans 94 % des cas (n=92) dont 85 % ont présenté une forme ictérique. Quatre pour cent (n=4) n'avaient ni ictère ni symptôme (tab. 3).

Pour les cas dont l'information était renseignée (n=89 ; 91 %), 55 % (n=49) ont été hospitalisés (tab. 3). L'âge médian des cas hospitalisés était de 28 ans [3 – 89 ans].

Cinq cas (5 %) avaient reçu une dose de vaccin contre l'hépatite A entre 0 et 26 jours avant le début des signes alors qu'ils avaient déjà probablement été contaminés et étaient en période d'incubation.

⁷ Les calculs d'incidence ont été effectués à l'aide des estimations démographiques par âge, sexe et année fournies par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) (mise à jour au 18 janvier 2011).

⁸ Test du Khi-2. Logiciel R, version 2.11.0

⁹ Asthénie, anorexie, fièvre, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées

1.5/ FACTEURS DE RISQUE (NON MUTUELLEMENT EXCLUSIFS)¹⁰

L'existence d'autres cas d'hépatite aiguë A était rapportée dans l'entourage de 43 % des cas (n=39) dont 79 % dans l'entourage familial et un séjour hors métropole était rapporté dans 42 % des cas (n=36). Parmi les autres expositions à risque, le contact avec un enfant de moins de 3 ans à domicile était rapporté par 33 % (n=26) des cas, et 23 % (n=16) rapportaient la consommation de fruits de mer. Un cas signalé fréquentait ou travaillait dans un établissement pour personnes handicapées (2 %) et 4 cas sont survenus au sein d'une crèche (4 %) (tab. 3).

Un épisode de cas groupés (10 cas) a été détecté en 2011 dans l'Oise chez des personnes fréquentant ou ayant des liens avec une crèche. Cet épisode est décrit dans l'article suivant.

Au total, une exposition à risque connue, dans les 2 à 6 semaines précédant le diagnostic, a été retrouvée pour plus des 4/5 des cas (81 %).

Tableau 3	
Caractéristiques et expositions à risque des cas notifiés d'hépatite A, Picardie, 2006-2011.	
Caractéristiques et expositions à risque	Total N= 98 %
Clinique	
Ictère (associé ou non à des symptômes aspécifiques)	83%
Symptômes (sans ictère)	11%
Absence d'ictère ou symptôme	4%
Hospitalisation	55%
Exposition à risque	
Cas dans l'entourage	46%
Séjour hors métropole	42%
Enfant < 3 ans à domicile	33%
Consommation de fruit de mer	23%
Travail/Fréquentation	
- établissement pour handicapés	2%
- crèche	4%
Inclus dans un épisode "identifié" de cas groupés	32%

¹⁰ Les pourcentages concernant les expositions à risques sont calculés pour les cas dont l'information était renseignée

2/ Discussion

La mise en place depuis novembre 2005 de la surveillance de l'hépatite A par la DO permet de suivre les principales tendances épidémiologiques dans la région Picardie. Bien qu'en augmentation constante sur la période 2006-2011, l'incidence régionale des cas déclarés est inférieure à celle observée au niveau national (1,1 cas pour 10⁵ habitants en 2010 en Picardie contre 2,0 cas pour 10⁵ habitants en France métropolitaine).

L'incidence régionale réelle est probablement sous-estimée du fait de la sous-déclaration et de la fréquence des formes asymptomatiques (70 %) chez les jeunes enfants. Le dispositif de surveillance a néanmoins permis de détecter un épisode de cas groupés survenu en 2011 dans le département de l'Oise, permettant la mise en place de mesures de contrôle adaptées pour endiguer la transmission.

La fréquence élevée (1/3) des cas déclarés chez les jeunes adultes (25-44 ans) témoigne de la susceptibilité importante de la population et du risque de survenue de formes cliniques plus sévères.

Investigation d'un épisode de cas groupés en lien avec la crèche d'un hôpital de l'Oise (60) |

1/ Alerte

Entre le 9 mai 2011 et le 25 mai 2011, 5 déclarations obligatoires (DO) d'hépatite A ont été reçues à la Cellule de veille et de gestion des signaux sanitaires (CVGS) de l'Agence régionale de santé (ARS) de Picardie. Trois cas, issus d'une même famille, avaient un lien direct ou indirect avec un Centre hospitalier (CH). Une investigation épidémiologique a été mise en œuvre pour rechercher d'autres cas, identifier l'origine de la contamination et orienter les

mesures de gestion (mesures d'hygiène, vaccination).

2/ Enquête épidémiologique

2.1/ METHODE

Une enquête a été menée auprès des cas d'hépatite A signalés à la CVGS.

Une revue des cas d'hépatite A signalés depuis le 1^{er} janvier 2011 et une recherche active d'autres cas, auprès du laboratoire du CH concerné et des laboratoires privés dans le département de l'Oise, ont été effectuées.

Les sérums prélevés chez les cas ont été adressés au Centre national de référence (CNR) des hépatites A afin de comparer les souches isolées. L'ARN du VHA a été extrait à partir de 140µL de sérum¹¹. L'amplification d'un fragment de 508 nucléotides (région VP1/2A) a été réalisée par RT-PCR en une seule étape¹². L'analyse phylogénétique incluait des séquences de référence répertoriées dans GenBank¹³. En cas d'indélectabilité de l'ARN viral, l'avidité

des IgG anti-VHA (avi) a été mesurée¹⁴.

2.3/ RESULTATS

2.3.1/ Enquête épidémiologique

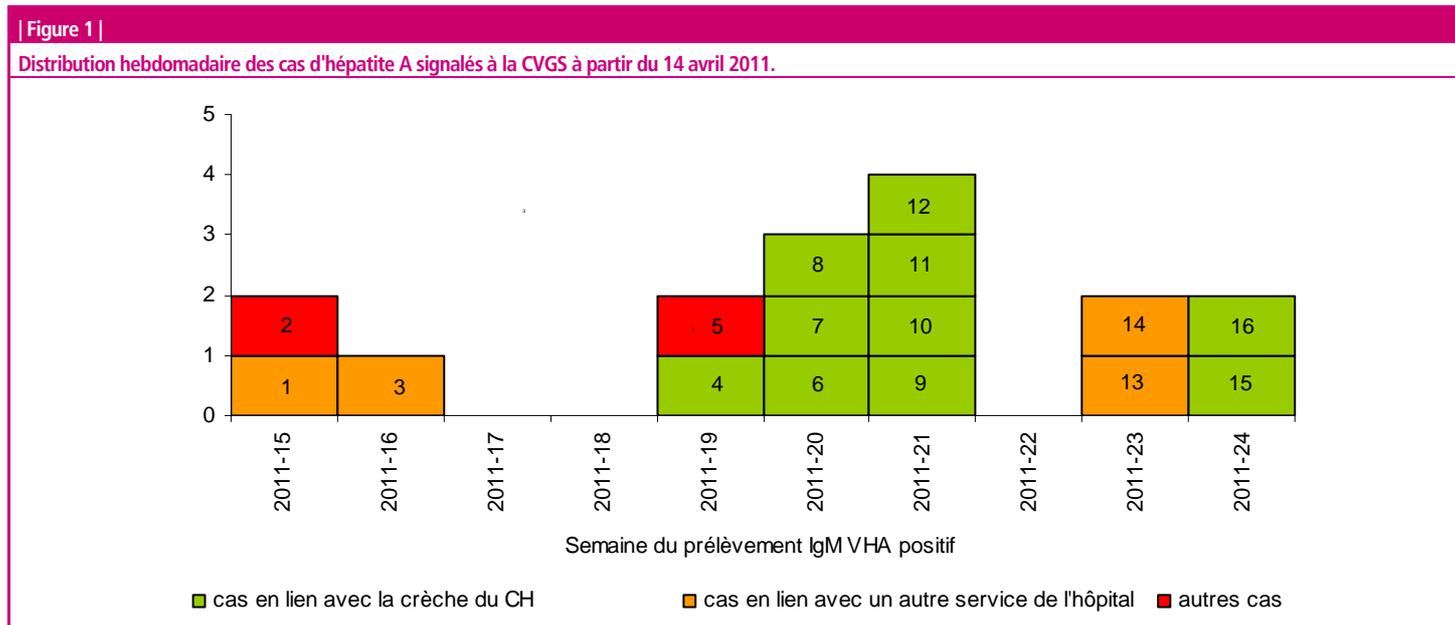
Au total, 16 cas d'hépatite A ont été recensés du 14 avril au 14 juin 2011 chez des personnes résidant à proximité du centre hospitalier (fig. 1). L'investigation a mis en évidence un lien épidémiologique avec le CH pour 14 d'entre eux, dont 10 avec la crèche de cet hôpital.

¹⁴ Desbois J Clin Microbiol 2004

¹¹ QIAmp Viral Mini Kit, QIAGEN, Les Ulis, France

¹² One step RT-PCR, Qiagen, Euro Surveill 2009, 14(3): pii: 19094. Les produits d'amplification ont été séquencés avec la trousse ABI PRISM Big Dye Terminator v3.0 sur un séquenceur Applied Biosystems 3130.

¹³ www.ncbi.nlm.nih.gov/GenBank



Description des cas :

- Les cas 1 et 3 appartenaient à une même fratrie et l'investigation a permis de documenter un séjour dans un pays du Maghreb le mois précédant le diagnostic de l'hépatite aiguë A. Le cas 1 avait été hospitalisé dans le service de médecine polyvalente du CH.

- Aucun lien avec le CH n'a été retrouvé pour les cas 2 et 5 qui avaient séjourné au Sénégal et au Maroc dans les semaines précédant le diagnostic.

- Les cas 6, 4 et 9 appartenaient à une même famille (mère, père et fils aîné). Le plus jeune enfant de la famille, asymptomatique, fréquentait la crèche du CH.

- Les cas 10 et 11 appartenaient à un même foyer familial (mère et fille). La mère était infirmière à l'hôpital et sa fille était gardée à la crèche de l'hôpital.

- Les cas 16 et 7 appartenaient à un même foyer familial (mari et femme). La femme travaillait à l'hôpital (agent de service) et leur fils fréquentait la crèche de l'hôpital.

- Le cas 8 était un homme dont la femme travaillait au CH et son fils fréquentait la crèche du CH.

- Le cas 12 était une femme dont le petit fils fréquentait la crèche du CH.

- Le cas 15 fréquentait la crèche.

- Le cas 13 était hospitalisé dans l'Ehpad dépendant du CH.

- Le cas 14 avait été hospitalisé, en mars et avril, dans le service de gériatrie du CH.

Au total, 14 des 16 cas recensés avaient des liens épidémiologiques avec le CH dont 10 avec la crèche et 4 avec d'autres services de l'hôpital.

Enfin les cas 2 et 5, pour lesquels aucun lien n'a été retrouvé avec l'hôpital, ont été considérés comme n'appartenant pas à cet épisode de cas groupés.

2.3.2/ Enquête virologique

En accord avec le laboratoire de l'hôpital concerné, tous les sérums encore disponibles ont été transmis au Centre National de Référence de l'hépatite A afin d'y comparer les souches virales.

Dix sérums ont pu être adressés au CNR pour les cas 1, 3, 4, 6, 7, 10, 13, 14, 15 et 16.

L'ARN viral était indélectable chez les cas 13 et 14. Pour ces 2 cas, l'avidité IgG anti-VHA >70 % (respectivement, 94 % et 92 %) était en faveur d'une infection ancienne¹⁵. La positivité des IgM VHA observée pouvait être en rapport avec une activation polyclonale du système immunitaire. Une infection VHA récente peut

¹⁵ Hépatite A : De l'évidence au piège de diagnostic Revue francophone des laboratoires ; Vol 36, N° 382 - mai 2006 pp. 51-56

donc être exclue pour ces 2 patients.

L'ARN viral était également indétectable chez 2 autres patients (cas 15 et 16). Cependant, l'avidité des IgG VHA retrouvée (respectivement 68 % et 55 %) était en faveur d'une infection récente, datant de plus d'un mois, compatible avec les transaminases faiblement augmentées, la positivité des IgM VHA observée étant liée à la persistance de ces IgM plusieurs mois après l'épisode aigu.

Pour les 6 autres patients (1, 3, 4, 6, 7 et 10), l'ARN viral a pu être mis en évidence et deux souches virales différentes ont pu être identifiées :

- une première souche de sous-type IA chez les patients 1 et 3, ayant séjourné en zone d'endémie.
- la seconde souche de sous-type IB a été isolée chez les cas 4, 6, 7 et 10 pour lesquels il existait un lien épidémiologique avec la crèche de l'hôpital.

Les résultats des investigations virologiques ont permis d'infirmer une infection aiguë à VHA chez deux patients hospitalisés dans des services de soins du CH et d'exclure tout lien épidémiologique entre les cas 1 et 3 et les autres cas fréquentant la crèche du CH.

2.3.3/ Mesures de gestion

Des mesures de gestion dans l'entourage des cas ont été mises en place dès réception des DO (vaccination et renforcement des mesures d'hygiène).

De manière plus large, le 26 mai (semaine 2011-11), en accord avec l'ARLIN (Antenne régionale de lutte contre les infections nosocomiales), la cadre hygiéniste de l'hôpital et la direction de la

crèche, une note d'information a été diffusée à l'ensemble des familles de la crèche les encourageant à se rendre chez leur médecin pour se faire vacciner. Parallèlement, la médecine du travail a vacciné l'ensemble du personnel de la crèche (20 personnes). Au sein de la crèche, un renforcement des mesures d'hygiène a été mis en place avec mise à disposition du nécessaire pour les changes à usage unique, désinfection des matériels et renforcement de l'hygiène des mains.

4/ Discussion

Au total, 10 cas peuvent être épidémiologiquement rattachés à un épisode épidémique dont la source de transmission était la crèche de l'hôpital. Les investigations virologiques ont mis en évidence la circulation d'une même souche virale de type IB isolée chez 4 cas appartenant à des foyers familiaux différents et dont le seul lien épidémiologique était la fréquentation de la crèche du CH par un jeune enfant de la famille. En conclusion, l'origine de ces cas groupés est la probable circulation infraclinique du VHA parmi les jeunes enfants fréquentant la crèche du CH, à l'origine de cas secondaires symptomatiques parmi les adultes des familles de ces enfants. Généralement asymptomatique avant l'âge de 6 ans (70 %), l'infection par le virus de l'hépatite A est cliniquement symptomatique dans plus de 80 % des cas chez l'adulte et l'enfant plus âgé. La présence au domicile ou le contact avec un enfant de moins de 3 ans est un facteur de risque connu d'infection par le VHA.

| Bilan de la surveillance des hépatites aiguës A déclarées en Nord-Pas-de-Calais (2006 – 2011) |

1/ Résultats

1.1/ QUALITE DU SYSTEME DE SURVEILLANCE.

Au total, 84 % des cas ont été notifiés dans un délai inférieur ou égal à une semaine après le diagnostic IgM(+).

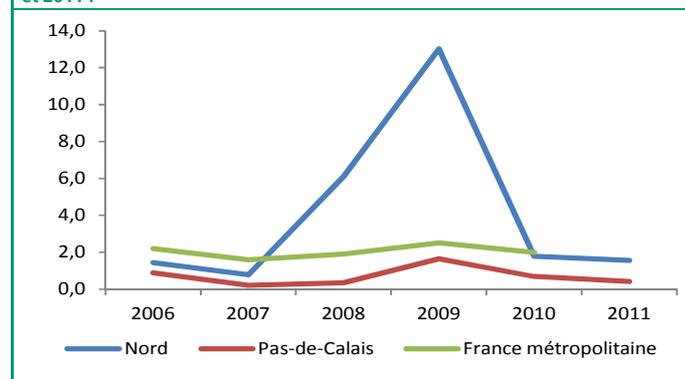
Le taux de complétude des variables était de l'ordre de 90 % dans la plupart des cas.

1.2/ TAUX D'INCIDENCE PAR DEPARTEMENT

De 2006 à 2011, 696 cas d'hépatite A ont été notifiés dans la région Nord-Pas de Calais : 635 dans le Nord et 61 dans le Pas-de-Calais. En 2006, 2007 et 2010, l'incidence de l'hépatite A dans les 2 départements de la région était globalement du même ordre que l'incidence nationale¹⁶. En revanche, en 2008 et 2009, une importante épidémie, responsable du pic d'incidence observé sur la figure 1, est survenue dans le département du Nord. Les caractéristiques de cette épidémie sont décrites dans l'article suivant.

| Figure 1 |

Evolution de l'incidence régionale et nationale de l'hépatite aiguë A entre 2006 et 2011.



1.3 / DISTRIBUTION MENSUELLE

La distribution mensuelle des cas retrouve chaque année, à l'instar de la situation nationale, une recrudescence post-estivale des cas, liés à des contaminations lors de séjours estivaux en pays d'endémie (fig. 2).

¹⁶ Les calculs d'incidence ont été effectués à l'aide des estimations démographiques par âge, sexe et année fournies par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) (mise à jour au 18 janvier 2011).

1.4/ PRINCIPALES CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES

L'âge médian des cas déclarés depuis 2006 était de 11 ans [1-89 ans]. En 2008 et 2009, l'âge moyen des cas était significativement plus bas (16 ans versus 26 ans ; $p < 10^{-5}$) qu'en 2006-2007-2010-2011¹⁷. La classe d'âge des 5-14 ans a été la plus touchée par l'épidémie avec une incidence annuelle respective de 17,7 et 32,9 cas pour 10^5 habitants en 2008 et 2009 (fig. 3).

Le sex-ratio (homme/femme) était de 1,3, variant de 0,4 à 1,5 selon les années.

Soixante-dix sept pour cent des cas renseignés ($n=474$) ont présenté un ictère associé ou non à d'autres symptômes cliniques¹⁷, 18 % ($n=108$)

n'ont pas présenté d'ictère et 6 % ($n=34$) n'ont présenté ni ictère ni symptôme (tab. 1). La fréquence des formes ictériques rapportées variait significativement selon l'âge : 77 % chez les plus de 5 ans versus 50 % chez les moins de 5 ans ($p < 10^{-5}$)¹⁸.

Trente deux pour cent des cas ($n=197$) ont été hospitalisés. Le taux d'hospitalisation était significativement plus élevé chez les plus de 15 ans (73 % versus 13 %, $p < 10^{-5}$)¹⁸.

Vingt-sept cas (4 %) avaient reçu une dose de vaccin contre l'hépatite A entre 1 et 45 jours avant le début des signes (médiane 18 jours) alors qu'ils avaient déjà probablement été contaminés et étaient en période d'incubation.

¹⁷ Test de Student. Logiciel Stata® 11

¹⁸ Test du Khi-2. Logiciel R, version 2.11.0

Figure 2 |

Distribution mensuelle des cas d'hépatite aiguë A déclarés dans le Nord-Pas-de-Calais de 2006 à 2011.

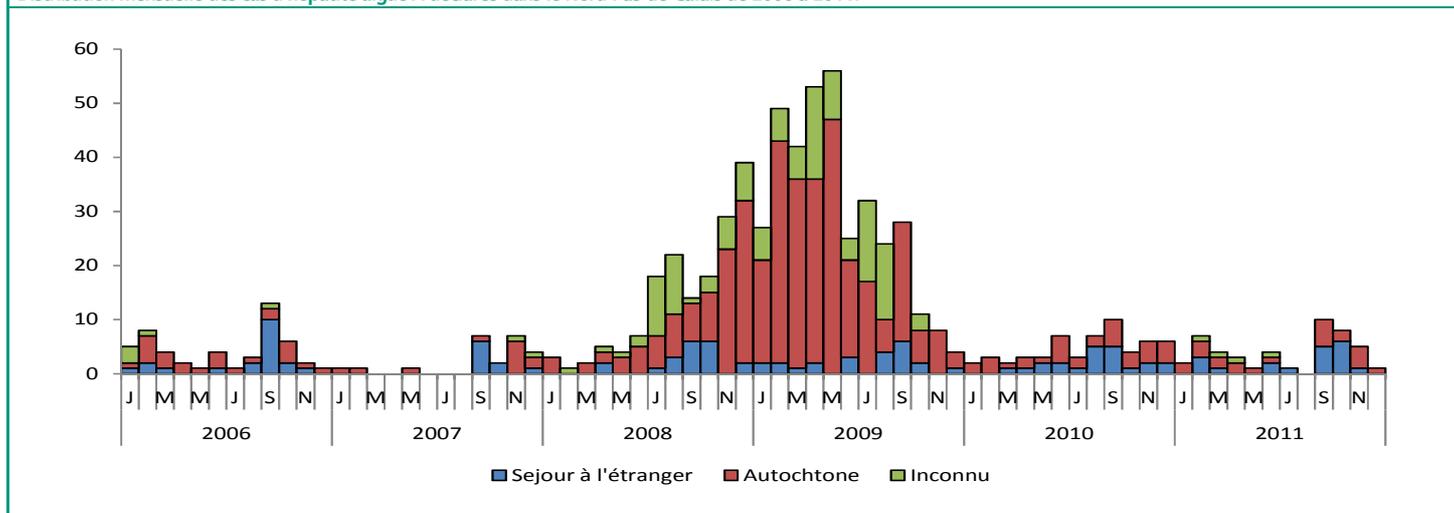
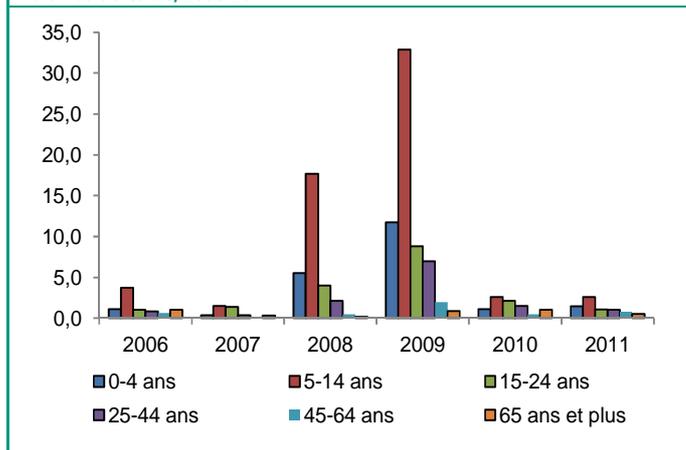


Figure 3 |

Incidences annuelles par classe d'âge des cas d'hépatite aiguë A déclarés en Nord-Pas-de-Calais, 2006-2011.



1.5/ EXPOSITION A RISQUES (NON MUTUELLEMENT EXCLUSIVES)¹⁹

De 2006 à 2011, d'autres cas d'hépatite A étaient rapportés dans l'entourage de 69 % des cas déclarés (tab. 1). Cette proportion était significativement plus élevée en 2008 et 2009 durant l'épidémie communautaire (78 % versus 40 % pour les autres années, $p < 10^{-5}$)²⁰.

Les autres cas rapportés dans l'entourage des cas sont survenus le plus fréquemment dans l'entourage familial (47 %).

Un séjour hors métropole était rapporté dans 20 % des cas (tableau 1). La proportion des cas avec un séjour à l'étranger dans les 2 à 6 semaines avant le diagnostic était de 43 % en 2006, 2007, 2010 et 2011 avec un pic de cas en septembre. Dans 60 % des cas, le séjour avait eu lieu dans un pays du Maghreb. La proportion de cas importés a significativement diminué en 2008-2009 (11 %) du fait de la circulation autochtone active du virus pendant l'épidémie communautaire dans le Nord ($p < 10^{-5}$)²⁰.

Parmi les autres expositions à risques rapportées, 1 % ($n=5$) avaient un enfant de moins de 3 ans vivant au domicile, 15 % ($n=73$) avaient consommé des fruits de mer, 1 % ($n=7$) fréquentaient ou travaillaient au sein d'une crèche et 1 % ($n=5$) au sein d'une structure pour personnes handicapées (tab. 1).

Au total, au moins une exposition à risque était rapportée dans 85 % des cas.

¹⁹ Les pourcentages concernant les expositions à risques sont calculés pour les cas dont l'information était renseignée

²⁰ Test du Khi-2. Logiciel R, version 2.11.0

Tableau 1 |

Caractéristiques et principales expositions à risque des cas notifiés d'hépatite aiguë A. Nord-Pas-de-Calais 2006-2011

Caractéristiques et expositions à risque	Total N= 696 %
Clinique	
Ictère (associé ou non à des symptômes aspécifiques)	77%
Symtomes (sans ictère)	18%
Absence d'ictère ou symptôme	6%
Hospitalisation	32%
Exposition à risque	
Cas dans l'entourage	69%
Séjour hors métropole	20%
Enfant < 3 ans à domicile	1%
Consommation de fruit de mer	15%
Travail/Fréquentation	
- établissement pour handicapés	1%
- crèche	1%
Inclus dans un épisode "identifié" de cas groupés	53%

2/ Discussion

La mise en place depuis 2006 de la surveillance de l'hépatite A par la DO a permis de détecter et suivre l'évolution et les caractéristiques d'une importante épidémie communautaire d'hépatite aiguë A, survenue en 2008 et 2009, dans le département du Nord. L'article ci-dessous revient sur les caractéristiques de cette épidémie et les mesures mises en œuvre par les autorités sanitaires pour son contrôle.

Hors période épidémique 2008-2009, les caractéristiques épidémiologiques de l'hépatite aiguë A en Nord-Pas-de-Calais sont similaires à celles observées au niveau national en terme d'incidence, de classes d'âge touchées et d'expositions à risque.

| Importante épidémie communautaire d'hépatite aiguë A dans le Nord en 2008-2009 |

1/ Alerte

Entre mars et juin 2008, plusieurs cas d'hépatite aiguë A ont été signalés à la Ddass (Direction départementale des affaires sanitaires et sociales) du Nord chez des personnes résidant dans une même commune de l'agglomération lilloise.

Les premiers cas concernaient des enfants scolarisés dans une même école primaire de cette commune. Puis, plusieurs cas sont survenus chez des enfants appartenant à une communauté de gens du voyage sédentarisés sur une aire d'accueil aménagée de la commune ;

Le premier cas survenu sur le terrain de gens du voyage était scolarisé dans la même école que les premiers cas communautaires. L'introduction du virus au sein de la communauté des gens du voyage a entraîné la survenue d'une importante épidémie sur l'aire d'accueil et la survenue de cas secondaires dans d'autres communes de l'agglomération lilloise.

Un suivi épidémiologique a été mis en œuvre afin de suivre l'évolution du phénomène, d'identifier les facteurs favorisant la transmission et d'adapter les mesures de contrôle.

2/ Méthodes

Les cas ont été recensés à partir des signalements et des fiches de notification d'hépatite aiguë A, adressés à la Ddass du Nord par les biologistes et les médecins hospitaliers ou libéraux. Chaque cas signalé a fait l'objet d'une investigation complémentaire par le service de veille sanitaire de la Ddass du Nord à l'aide d'un questionnaire standardisé.

Les facteurs de risque et les liens épidémiologiques avec d'autres cas ont été systématiquement recherchés à partir des items renseignés sur la fiche de notification et lors de l'investigation complémentaire.

Des sérums ont été adressés au CNR de l'hépatite A pour analyse phylogénétique des souches.

3/ Résultats

3.1/ Description de l'épidémie

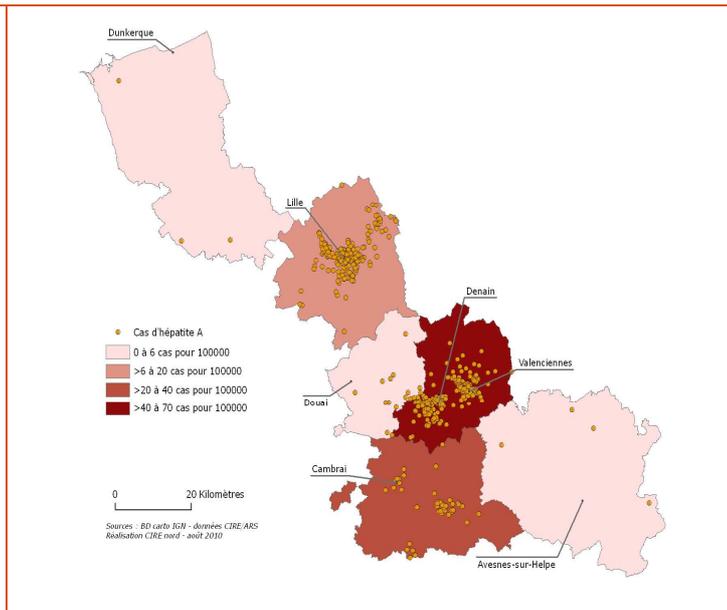
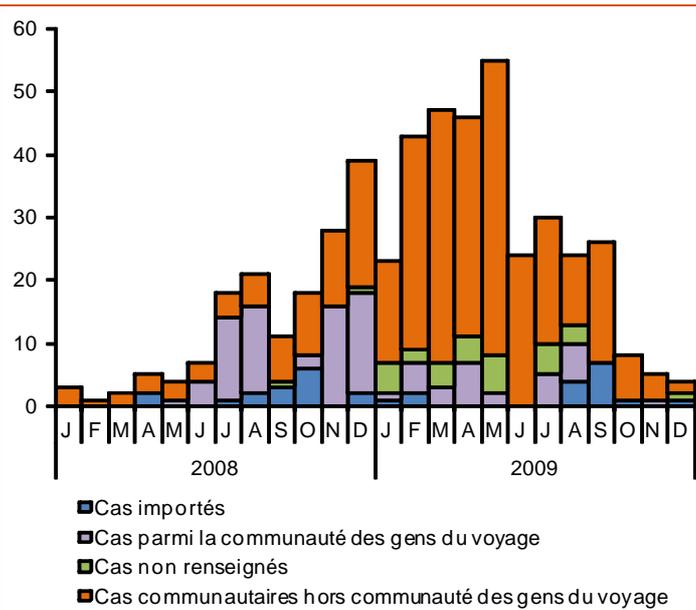
Au total, 492 cas confirmés d'hépatite aiguë A ont été recensés entre le 15 janvier 2008 et le 24 décembre 2009 chez des personnes résidant dans le département du Nord ; 157 cas en 2008 et 335 en 2009.

L'incidence départementale des cas d'hépatite aiguë A a doublé entre 2008 et 2009 et était respectivement trois ($6,1/10^5$) puis cinq fois ($13,0/10^5$) plus élevée que l'incidence nationale ($1,9/10^5$ en 2008 et $2,5/10^5$).

La courbe épidémique (fig. 1) met en évidence un épisode épidémique de grande ampleur, d'avril 2008 à octobre 2009, avec une augmentation constante du nombre de cas autochtones à partir de mai 2008, un pic épidémique en mai 2009 et une cassure brutale de la courbe épidémique en juin 2009. La durée de l'épidémie et l'allure de la courbe sont en faveur d'une transmission communautaire active de personne à personne.

L'analyse géographique a mis en évidence 5 foyers de transmission active du virus, d'incidence supérieure à l'incidence nationale (fig. 1bis), dont 2 importants foyers dans le Valenciennois.

Distribution mensuelle des cas d'hépatite aiguë A selon la date de début des signes et taux d'incidence cumulés 2008-2009 par arrondissement et répartition géographique selon la commune de résidence. Nord, 2008-2009



Le sex-ratio H/F des cas était de 1,2 (268/224). L'âge médian des cas était de 9,5 ans [min – max : 1,5 – 87] et près de 70 % (n=339) étaient âgés de moins de 15 ans.

Au total, 21 % (n=96) des 460 cas renseignés appartenaient à la communauté des gens du voyage. Cette proportion était très supérieure en 2008 (43 %) à celle observée en 2009 (10 %) ($p < 10^{-10}$)²¹.

Soixante-treize pour cent des cas renseignés ont présenté une forme ictérique, 28 % des cas renseignés (n=118) ont été hospitalisés et un cas d'hépatite sévère a été rapporté.

3.2/ Origine de la contamination et liens épidémiologiques

Parmi les 455 cas documentés, l'investigation retrouvait comme origine la plus probable de la contamination (tab. 1) :

- Intrafamiliale pour 42 % des cas communautaires autochtones hors communauté des gens du voyage (n=149) ;
- Sur un même terrain d'accueil de gens du voyage pour 88 % des cas appartenant à la communauté des gens du voyage (n=84) ;
- Au sein d'une collectivité (école, collège, colonie, crèche, centre aéré, foyer de l'Aide Sociale à l'Enfance) pour 12 % des cas (n=56) ;
- Lors d'un séjour en zone d'endémie dans 7 % des cas (n=32) ;
- Dans l'entourage proche (amis, voisins) pour 6 % des cas communautaires autochtones hors communauté des gens du voyage (n=21) ;
- Sur le lieu de travail, hors les collectivités ci-dessus, pour 1 % des cas (n=3) dont 1 cas exerçant une profession à risque (égoutier) ;
- Aucune exposition à risque n'a été retrouvée pour 24 % des cas (n=110 cas).

Des liens épidémiologiques familiaux ont été mis en évidence entre les différents foyers géographiques de transmission.

Tableau 1 |

Répartition des cas d'hépatite A selon l'origine la plus probable de la contamination. Epidémie d'hépatite aiguë A, Nord 2008-2009

Origine de la contamination la plus probable	Nombre de cas	%
transmission intrafamiliale	149	32,7%
entourage proche sans lien familial établi	21	4,6%
collectivité	56	12,3%
séjour en zone d'endémie	32	7,0%
lieu de travail hormis collectivité	3	0,7%
aucune exposition à risque retrouvée	110	24,2%
même terrain d'accueil de gens du voyage	84	18,5%

Au total, 79 clusters familiaux, 14 clusters d'ampleur différente parmi la communauté des gens du voyage, 21 clusters dans des établissements scolaires, une crèche, un centre aéré et une colonie de vacances et 1 cluster au sein d'un foyer d'accueil de l'aide sociale à l'enfance ont été identifiés.

3.3/ Investigations virologiques

Trente quatre sérums ont été transmis au CNR pour typage des souches virales. Trente souches de génotype IA, 3 souches de génotype IB et 1 souche de génotype IIIA ont été identifiées. L'analyse phylogénétique des souches a mis en évidence 3 regroupements phylogénétiques de souches de type IA, correspondant au moins à 3 réseaux de transmission intriqués en 2008 et 2009.

3.4/ Mesures de gestion

Outre le renforcement des mesures d'hygiène autour des cas et les mesures d'éviction, le contrôle de l'épidémie a nécessité la mise en œuvre de stratégies individuelles de vaccination (vaccination préventive dans l'entourage familial des cas) et collectives (campagnes de vaccinations) s'appuyant sur l'évolution des recommandations du 13 février 2009 du Haut Conseil de la santé publique (HCSP). La vaccination autour des cas d'hépatite A dans ce

²¹ Test du Khi-2. Logiciel R, version 2.11.0

contexte épidémique a été intégralement financée par la Drass Nord-Pas-de-Calais (Direction régionale des affaires sanitaires et sociales).

La vaccination préventive de l'entourage familial des cas a été proposée à toute personne vivant au même domicile d'un cas déclaré dans les 2 semaines suivant le début des symptômes de celui-ci (recommandations de vaccination contre l'hépatite A - HCSP 13 février 2009).

Sur les aires d'accueil de gens du voyage où des cas sont survenus, des campagnes de vaccination, ciblant les moins de 15 ans ont été réalisées. Avant la parution des recommandations du HCSP en février 2009, la décision de réaliser des ces campagnes de vaccination faisait l'objet d'une concertation préalable entre la Direction Générale de la Santé, l'InVS, la Ddass du Nord et la Cire, pour en évaluer le bénéfice attendu. A partir de février 2009, cette mesure, recommandée par le HCSP, a pu être systématiquement et plus précocement mise en œuvre. Au total, 10 campagnes de vaccination ont été menées auprès de la communauté des gens du voyage, qui ont mobilisé de nombreux acteurs : services de PMI, associations (Aréas, Afeji), médecins et pharmaciens libéraux, services de l'Etat, InVS et Cire.

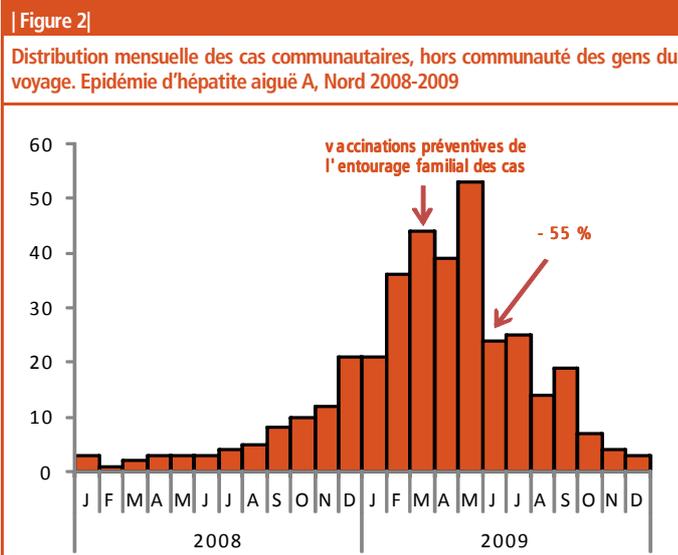
Au total, en 2008 et 2009, 560 doses vaccinales, dont 177 doses adultes (plus de 15 ans) et 383 doses pédiatriques (1 à 15 ans) ont été administrées (tab. 2).

Tableau 2
Répartition des doses vaccinales. Epidémie d'hépatite aiguë A, Nord 2008-2009

	Doses adultes	Doses pédiatriques	Total
Communauté "gens du voyage"	24	265	289
Hors communauté des gens du voyage	153	118	271
Total	177	383	560

3.4/ Impact de la vaccination

A partir de l'été 2008, la distribution mensuelle des cas communautaires, hors communauté des gens du voyage, a mis en évidence une augmentation constante des nouvelles contaminations, témoignant de la circulation active du virus dans la communauté. En juin 2009, une cassure de la courbe épidémique a été observée avec une diminution de 55 % des nouvelles contaminations, suivie d'une diminution constante des nouveaux cas (fig. 2).



Une analyse de cohorte a été réalisée afin de mesurer l'impact de la vaccination précoce de l'entourage familial des cas sur la fréquence de survenue des transmissions secondaires et l'évolution de l'épidémie.

Au total, 120 cas survenus de mars à décembre 2009, hors communauté des gens du voyage, ont été inclus dans cette analyse qui montrait que la vaccination précoce de l'entourage familial était associée à une diminution significative du risque de transmission secondaire (RR=0,32 [0,15-0,67] ; $p < 10^{-4}$)²², avec 68% [33%-85%] de transmissions secondaires prévenues dans les familles vaccinées.

4/ Discussion

Cette importante épidémie communautaire survenue dans le département du Nord en 2008 et 2009, illustre le risque épidémique élevé lié à la baisse de l'immunité de la population et les limites du seul renforcement des mesures d'hygiène pour endiguer la circulation active du VHA notamment dans les populations à risque (jeunes enfants, populations en situation d'hygiène précaire).

La mise en œuvre précoce de vaccinations préventives sur les terrains d'accueil de gens du voyage et dans l'entourage familial des cas a significativement contribué à diminuer le risque de transmissions secondaires, grâce à un vaccin très immunogène et bien toléré.

²² Test du Khi-2. Logiciel R, version 2.11.0

| Acronymes |

ARLIN : Antenne régionale de lutte contre les infections nosocomiales

ARS : Agence régionale de santé

CH : Centre hospitalier

Cire : Cellule de l'InVS en région

CNR : Centre national de référence

CVGS : Cellule de veille et de gestion sanitaire

Ddass : Direction départementale des affaires sanitaires et sociales

Drass : Direction régionales des affaires sanitaires et sociales

HCSP : Haut conseil de santé publique

InVS : Institut de veille sanitaire

VHA : Virus de l'hépatite A

RT-PCR : Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

| Remerciements |

Aux équipes de veille sanitaire des ARS de Picardie et du Nord-Pas-de-Calais, aux ARLIN de Picardie et du Nord-Pas-de-Calais, au CNR des virus des hépatites à transmission entérique (hépatites A et E), au laboratoire de virologie du CH de Beauvais ainsi qu'à l'ensemble des professionnels de santé qui participent à la surveillance épidémiologique des hépatites aiguës A.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives sur : <http://www.invs.sante.fr/Regions-et-territoires/L-InVS-dans-votre-region/Nord> et sur <http://www.invs.sante.fr/publications/>

Directeur de la publication : Dr Françoise Weber, Directrice générale de l'InVS

Comité de rédaction : Equipe de la Cire Nord

Diffusion : Cire Nord – ARS Nord-Pas-de-Calais

556 avenue Willy Brandt 59777 EURALILLE

Tél : 03.62.72.88.88 – Fax : 03.20.86.02.38 – Mail : ARS-NPDC-CIRE@ars.sante.fr

<http://www.invs.sante.fr>

<http://www.ars.picardie.sante.fr>

<http://www.ars.nordpasdecalais.sante.fr>