

*Ce rapport exprime les vues collectives d'un groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ou la politique officiellement adoptées par l'Organisation Mondiale de la Santé.*

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ  
SÉRIE DE RAPPORTS TECHNIQUES

N° 62

COMITÉ D'EXPERTS  
DE L'HÉPATITE

Premier rapport

	Pages
1. Introduction . . . . .	3
2. Terminologie . . . . .	5
3. Différenciation de l'hépatite infectieuse et de l'hépatite sérique . . . . .	6
4. Les virus A et B de l'hépatite . . . . .	8
5. Résistance aux agents physiques et chimiques . . . . .	11
6. Virus provoquant l'hépatite chez les animaux . . . . .	13
7. Modes naturels et artificiels de propagation du virus . . . . .	14
8. Renseignements épidémiologiques . . . . .	16
9. Mesures de lutte contre l'hépatite infectieuse . . . . .	18
10. Prévention de la transmission des virus A et B de l'hépatite par le sang humain et ses dérivés . . . . .	19
11. Mesures destinées à assurer l'innocuité des actes médicaux comportant une pénétration parentérale . . . . .	23
12. Domaines dans lesquels des recherches sur l'hépatite sont particulièrement indiquées . . . . .	25
Remerciements . . . . .	27
Annexe 1. Exemples de tests d'exploration fonctionnelle du foie pouvant être utiles pour le diagnostic et le pronostic de l'hépatite infectieuse et de l'hépatite sérique . . . . .	28
Annexe 2. Modèle de fiche de contrôle post-cure pour l'étude de l'hépatite sérique . . . . .	29

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

PALAIS DES NATIONS

GENÈVE

MARS 1953

## COMITÉ D'EXPERTS DE L'HÉPATITE

### Première session

Liège, 21-26 juillet 1952

#### *Membres :*

D<sup>r</sup> W. P. Havens, Associate Professor of Medicine, Jefferson Medical College, Philadelphia, Pa., Etats-Unis d'Amérique

Professeur C. D. de Langen, Clinique médicale, Fondation « Hôpital de la Ville et de l'Université », Utrecht, Pays-Bas

D<sup>r</sup> F. O. MacCallum, Director, Virus Reference Laboratory, Public Health Laboratory Service, Londres, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord (*Rapporteur*)

Professeur G. C. O. Olin, Directeur du Laboratoire bactériologique de l'Etat, Stockholm, Suède (*Vice-Président*)

D<sup>r</sup> J. R. Paul, Professor of Preventive Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Conn., Etats-Unis d'Amérique (*Président*)

D<sup>r</sup> N. G. H. Welin, Médecin adjoint, Hôpital Sahlgren, Gøteborg, Suède

#### *Secrétaire :*

D<sup>r</sup> A. M.-M. Payne, Division des Services des Maladies transmissibles, OMS

Le rapport sur la première session de ce comité a paru primitivement sous forme de document photocopié (WHO/Hepatitis/7), en date du 4 août 1952.

## COMITÉ D'EXPERTS DE L'HÉPATITE

### Premier rapport<sup>1</sup>

Le problème de l'hépatite a retenu l'attention de la Troisième Assemblée Mondiale de la Santé, qui a adopté à ce sujet la résolution suivante :

« La Troisième Assemblée Mondiale de la Santé,

Considérant la fréquence élevée et la vaste distribution de l'hépatite épidémique, ainsi que le grave problème pratique que pose la transmission possible de l'hépatite sérique par les transfusions sanguines et par l'application parentérale de dérivés de sang humain,

INVITE le Conseil Exécutif et le Directeur général à prendre les dispositions nécessaires en vue de réunir, en 1952, un comité d'experts chargé d'examiner les problèmes relatifs à l'hépatite épidémique et à l'hépatite sérique et de formuler des recommandations en la matière. »<sup>2</sup>

Le Comité d'experts de l'Hépatite a tenu sa première session à Liège, du 21 au 26 juillet 1952. Le Professeur J. R. Paul a été élu Président, le Professeur G. C. O. Olin, Vice-Président, et le Dr F. O. MacCallum, Rapporteur.

### 1. Introduction

Les auteurs du présent rapport ont tenté de résumer les renseignements dont on dispose aujourd'hui sur l'épidémiologie des deux formes d'hépatite à virus actuellement désignées par les noms d'« hépatite infectieuse » et d'« hépatite sérique », ainsi que les problèmes qu'elles posent pour la santé publique. Ces deux maladies, vraisemblablement apparentées, sont presque identiques du point de vue clinique, mais il convient d'examiner séparément

<sup>1</sup> Au cours de sa onzième session, le Conseil Exécutif a adopté la résolution suivante :

Le Conseil Exécutif

1. PREND ACTE du premier rapport du Comité d'Experts de l'Hépatite ;
2. REMERCIE les membres du comité du travail qu'ils ont accompli ; et
3. AUTORISE la publication du rapport.

(Résolution EB11.R14, *Actes off. Org. mond. Santé*, 46, 5)

<sup>2</sup> Résolution WHA3.30, *Actes off. Org. mond. Santé*, 28, 25

les méthodes utilisées pour les combattre. Bien que connues depuis longtemps, ces affections s'observent de plus en plus fréquemment, et sans doute l'augmentation considérable du nombre des cas d'hépatite transmis artificiellement est-il imputable à l'utilisation croissante des thérapeutiques par voie parentérale. Depuis dix ans, l'étude de ces hépatites à virus a, en outre, permis de dégager certaines conceptions nouvelles, dont peut-être la plus importante est l'assimilation — aujourd'hui admise — de l'affection naguère appelée « ictère catarrhal » à une forme sporadique d'hépatite infectieuse ou d'hépatite sérique.<sup>3</sup>

L'hépatite infectieuse et l'hépatite sérique paraissent être l'une et l'autre des maladies fréquentes, répandues dans le monde entier. Au cours de certaines épidémies, on a enregistré une mortalité relativement élevée, et ces affections ont pris une importance économique et sociale. Les cas classiques sont caractérisés par deux stades : un stade pré-ictérique et un stade ictérique ; il est toutefois certain qu'il existe de nombreux cas sans ictère décelable par l'observation clinique (hépatite anictérique). En règle générale, les symptômes et manifestations classiques sont les suivants : anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, hypertrophie du foie et jaunisse, qui peuvent durer de 1 à 8 ou 10 semaines ; dans un très petit nombre de cas, l'affection hépatique peut se prolonger pendant plusieurs années.

On ne se propose pas de décrire ici les manifestations cliniques de ces maladies ni d'exposer les méthodes thérapeutiques classiques, ces informations pouvant être trouvées ailleurs sans difficulté. Il faut toutefois relever que les antibiotiques ne jouent aucun rôle dans le traitement des formes ordinaires de ces maladies. Il convient également de noter que l'on ne dispose pas encore d'un critère unique permettant de poser à coup sûr un diagnostic différentiel de l'hépatite infectieuse et de l'hépatite sérique, et que les nombreuses épreuves courantes d'exploration fonctionnelle du foie permettent simplement de déterminer la gravité relative des lésions que peut présenter cet organe au cours de la maladie.

Le comité s'est efforcé de dresser succinctement le bilan de nos connaissances sur les agents étiologiques, leur mode de propagation et les conditions générales dans lesquelles les maladies considérées sont susceptibles d'apparaître. Autrement dit, il s'est proposé de renseigner les médecins, les chirurgiens et les fonctionnaires de santé sur les méthodes de traitement ou de prophylaxie et de signaler les tendances actuelles de la recherche.

Les expériences entreprises sur cette maladie ont été sérieusement entravées du fait que l'on ne connaît ni animal de laboratoire ni autre mode de

<sup>3</sup> Sous le nom d'« hépatite infectieuse (ou sérique) », on peut aujourd'hui grouper les maladies précédemment appelées « ictère épidémique », « ictère catarrhal », ainsi que certains cas d'atrophie jaune aiguë du foie.

propagation du virus qui permettrait d'étudier les propriétés des agents étiologiques et de mettre au point des tests immunologiques.

L'un des éléments particuliers du problème que posent ces maladies est la grande résistance des agents pathogènes à la chaleur, résistance qui est plus élevée que celle des bactéries ordinaires non sporogènes ou des virus qui provoquent un état pathologique chez l'homme.

La facilité avec laquelle l'hépatite infectieuse et l'hépatite sérique peuvent être transmises par inadvertance d'une personne à une autre a retenu particulièrement l'attention dans le rapport ; en effet, la prophylaxie de l'hépatite propagée dans ces conditions soulève un problème important de santé publique en raison du recours de plus en plus fréquent aux traitements par voie parentérale.

## 2. Terminologie \*

Considérant le grand nombre d'expressions précédemment utilisées pour qualifier les hépatites — expressions dont certaines sont impropres —, le comité a jugé nécessaire d'indiquer une terminologie qui désigne chaque maladie d'une manière plus exacte.

Les termes suivants ont été souvent employés pour désigner l'une des formes de l'hépatite : en anglais, « infectious hepatitis », « infective hepatitis », « epidemic hepatitis », « viral hepatitis (IH) » et « catarrhal jaundice », et, en français, « hépatite infectieuse », « hépatite épidémique », « hépatite à virus » et « ictère catarrhal ».

Le comité se prononce énergiquement contre l'emploi de l'expression « catarrhal jaundice » (« ictère catarrhal »). Ce terme, qui est d'usage courant depuis 1855, correspond à une conception erronée du processus pathologique en cause et a contribué à maintenir dans l'ombre la nature essentiellement infectieuse de la maladie.

Les autres dénominations ci-dessus énumérées reposent effectivement sur les caractères pathologiques de l'affection. Cependant, l'adjectif « epidemic » (épidémique) ne tient pas compte de toutes les données épidémiologiques, car dans de nombreuses régions la maladie n'a pas un caractère épidémique, mais endémique ou sporadique. Le terme « infectious hepatitis » (« hépatite infectieuse ») ne peut faire l'objet d'aucune objection de ce genre ; de surcroît, il a le mérite de faire ressortir le caractère infectieux de la maladie, qui n'est pas mis en évidence par l'expression anglaise « infective hepatitis ».

---

\* La discussion ayant porté sur la terminologie anglaise, celle-ci a été reproduite dans la présente traduction. Dans toute la mesure du possible, les termes anglais sont accompagnés de leur équivalent français. — RÉD.

Le comité admet qu'une expression qui souligne le caractère de maladie à virus n'est pas dépourvue de valeur. L'expression anglaise « viral hepatitis (IH) » est toutefois incorrecte du point de vue étymologique. Comme, d'autre part, les lettres « IH » dans cette expression sont l'abréviation de « infectious hepatitis », le comité a décidé de s'en tenir à cette dernière appellation (en français « hépatite infectieuse ») pour désigner, dans le présent rapport, l'hépatite à virus qui survient dans des conditions naturelles. Il n'a, cependant, aucune objection à ce que l'expression « epidemic hepatitis » (« hépatite épidémique ») continue d'être utilisée dans les pays où la maladie présente un caractère épidémique.

En raison des lacunes actuelles de nos connaissances sur l'hépatite sérique, le comité n'est pas en mesure de recommander l'adoption d'une expression unique pour désigner cette affection. Il reconnaît que les termes suivants sont d'un usage très répandu : en anglais, « serum hepatitis », « homologous serum hepatitis », « inoculation hepatitis » et « transfusion hepatitis », et, en français, « hépatite sérique » et « hépatite par sérum homologue ». Quant à l'expression anglaise « viral hepatitis (SH) » qui a parfois été utilisée, elle prête à la même objection que l'expression « viral hepatitis (IH) ».

Si le comité a utilisé ici l'expression « serum hepatitis » (« hépatite sérique »), il ne faut nullement en conclure qu'il condamne pour autant les autres termes usités. Le comité a été guidé exclusivement dans son choix par des raisons de commodité, mais il importe de relever que l'expression est, dans une certaine mesure, de nature à induire en erreur, car le virus se rencontre non seulement dans le sérum sanguin, mais aussi dans le sang total et certains de ses dérivés.

### 3. Différenciation de l'hépatite infectieuse et de l'hépatite sérique

Reconnaissant qu'il importe de pouvoir distinguer l'hépatite infectieuse de l'hépatite sérique, le comité a examiné les constatations d'ordre clinique, pathologique et biochimique dont on pouvait faire état en vue d'indiquer les caractéristiques respectives de ces maladies. Le comité a conclu qu'il n'existait entre elles aucune différence suffisamment caractéristique pour permettre de poser le diagnostic différentiel dans un cas donné. Cependant, certains résultats se dégagent d'études cliniques effectuées sur de grands groupes de malades chez lesquels un diagnostic exact pouvait être porté avec suffisamment de certitude, compte tenu de considérations épidémiologiques (par exemple, lors d'épidémies caractéristiques d'hépatite infectieuse ou lors de l'apparition de cas imputables à l'emploi étendu de préparations de sang ictérogènes) ; ces études ont fait apparaître de légères différences qui peuvent être considérées comme suggestives à la

lumière des constatations épidémiologiques. Ces indications sont résumées dans le tableau I, où sont également notées certaines différences de nature épidémiologique.

**TABLEAU I. COMPARAISON DE CERTAINES CARACTÉRISTIQUES DE L'HÉPATITE INFECTIEUSE ET DE L'HÉPATITE SÉRIQUE**

Caractéristiques cliniques et épidémiologiques	Hépatite infectieuse	Hépatite sérique
Durée de l'incubation Caractère de la maladie à son début Fièvre (température supérieure à 38°C)	15-40 jours Aigu Couramment observée	60-160 jours Insidieux Rare
Fréquence saisonnière * Âges les plus exposés	Automne-hiver Enfants et jeunes adultes	Toute l'année Tout âge

\* En climat tempéré.

Du point de vue clinique, la seule observation significative concerne la différence dans le mode d'apparition de la maladie. Dans les cas d'hépatite sérique, la maladie débute ordinairement de manière insidieuse, avec une fièvre faible ou nulle, la température dépassant rarement 38°C ; le stade pré-ictérique accompagné de symptômes gastriques est, en général, peu apparent. En revanche, bien que l'hépatite infectieuse, elle aussi, puisse débiter insidieusement et sans fièvre, elle se manifeste plus fréquemment sous une forme aiguë, avec une température supérieure à 38°C ; la phase pré-ictérique est souvent bien marquée et s'accompagne de symptômes gastro-intestinaux accusés. Il n'est pas possible de déceler une différence quelconque d'ordre clinique au cours des stades ultérieurs de la maladie.

On ne saurait se fier aux épreuves d'exploration fonctionnelle du foie pour différencier les deux formes d'hépatite.<sup>4</sup> Il est toutefois intéressant de relever que, si les épreuves de floculation peuvent donner jusqu'à 20 % de résultats négatifs sur l'ensemble des cas, en revanche, durant la phase initiale, les réactions positives éventuelles tendent à être plus fortes dans les cas d'hépatite infectieuse que dans ceux d'hépatite sérique.

La biopsie du foie par ponction à l'aiguille ne permet pas non plus de distinguer les deux affections.

L'observation épidémiologique la plus utile pour aider à différencier les deux maladies est celle de la période d'incubation. Dans l'hépatite infectieuse imputable au virus A,<sup>5</sup> la durée d'incubation est le plus souvent de 20 à 35 jours, les durées extrêmes étant de 15 et 40 jours. Dans l'hépatite sérique imputable au virus B,<sup>5</sup> la durée d'incubation est généralement

<sup>4</sup> On trouvera à l'Annexe 1 (page 28) une liste de quelques épreuves d'exploration fonctionnelle du foie.

<sup>5</sup> Voir section 4, page 8.

comprise entre 60 et 160 jours. Cependant, on doit signaler que l'hépatite peut survenir à la suite d'une inoculation de sang contenant le virus A, auquel cas la période d'incubation est ordinairement de 15 à 40 jours.

Dans les zones tempérées, l'hépatite infectieuse est le plus fréquente en automne et en hiver, mais des épidémies s'observent également en été. Dans les régions tropicales, les variations saisonnières ne sont pas aussi prononcées et la maladie peut se manifester à n'importe quelle époque de l'année. La fréquence de l'hépatite sérique dépend moins de la saison. Ces différences peuvent être imputables à des modes de propagation dissimilaires.

L'hépatite infectieuse est principalement une maladie des enfants et des jeunes adultes, bien qu'elle puisse atteindre les vieillards et que l'on ait enregistré un certain nombre de cas graves chez des femmes d'âge moyen. L'hépatite sérique n'épargne aucune classe d'âge. On a émis l'idée que cette dernière maladie tendait à être moins grave chez les jeunes enfants, mais il ne saurait certainement s'agir d'une règle absolue : en effet, on a observé chez les nourrissons des séries de cas graves, accompagnés d'une forte mortalité.

#### 4. Les virus A et B de l'hépatite

Le comité a admis, aux fins de discussion, l'existence de deux virus — un virus A et un virus B —, mais il peut s'agir de deux variétés d'un seul et même virus et, inversement, l'on ne saurait exclure l'éventualité de plus de deux virus.

Par le terme « virus A », le comité entend le virus des souches responsables des poussées d'hépatite infectieuse qui surviennent dans des conditions naturelles. Le « virus B » représente l'agent susceptible d'exister dans le sang humain dont l'inoculation parentérale provoque une hépatite, ordinairement après une période de 60 à 160 jours. L'origine exacte du virus B est actuellement inconnue. Le tableau II permet de comparer les renseignements recueillis sur l'un et l'autre virus.

Jusqu'ici, on n'a découvert aucun animal d'expérience satisfaisant et nos connaissances sur ces virus se fondent exclusivement sur l'observation de l'infection naturelle ou expérimentale chez l'homme. Comme il n'a pas été possible de mesurer l'état d'immunité existant soit chez des volontaires, soit chez des sujets atteints d'une infection survenue dans des conditions naturelles, et comme les études expérimentales ont uniquement porté sur de petits groupes d'individus, les résultats négatifs ne présentent aucune signification statistique.

Les dimensions de l'un et de l'autre virus n'ont pas été complètement déterminées. On sait que le virus A traverse un filtre de Seitz qui retient

TABLEAU II. COMPARAISON ENTRE LES VIRUS A ET B DE L'HÉPATITE

	Virus A	Virus B
Filtrabilité :		
Filtre Seitz EK	Traverse	Traverse
Membrane « gradocol » ayant des pores de 52 m $\mu$	Essai non effectué	Traverse
Hôte réceptif	L'homme	L'homme
Présence du virus dans les matières fécales	Pendant la phase aiguë	N'a pas été constatée
Présence du virus dans le suc duodénal	Pendant la phase aiguë	Essai non effectué
Présence du virus dans le sang	3 jours avant l'apparition de la maladie et pendant la phase aiguë	Pendant la période d'incubation et la phase aiguë
Voie de transmission de l'infection	Buccale et parentérale	Parentérale
Durée de l'état de « porteur de virus » :		
dans le sang	Inconnue	Jusqu'à 5 ans (observée chez un adulte) *
dans les matières fécales	Jusqu'à 16 mois (observée chez un enfant) *	Pas de constatation
Immunité :		
homologue	Existante	Supposée *
croisée	Non apparente	Non apparente
Action prophylactique de la gamma-globuline	Efficace	Douteuse ou nulle

\* Ce renseignement se fonde sur un nombre très restreint d'expériences.

les plus petites bactéries, mais l'on ne dispose pas de renseignements sur la filtration à travers des membranes « gradocol » ayant des pores de dimensions connues. Certains chercheurs ont donné les résultats de la mesure de corpuscules observés sur des photographies, prises au microscope électronique, de matériel prélevé chez l'homme et ayant fait l'objet de passages sur l'œuf ; toutefois, ces travaux demandent confirmation. Le virus B a traversé une membrane ayant des pores de 52 m $\mu$ , ce qui signifie qu'il a un diamètre probable de 26 m $\mu$  au maximum, tout au moins suivant un de ses axes.

La différence la plus nette entre les deux virus ressort de l'observation des matières fécales : le virus A s'y rencontre au cours de la phase aiguë de la maladie, alors que le virus B en est absent. Dans une seule étude expérimentale, d'autre part, la présence du virus A n'a pas été constatée dans les selles au milieu de la période d'incubation. Quant au virus B, on n'a pas recherché sa présence dans les selles à un stade initial de la maladie, notamment entre l'inoculation et l'apparition des symptômes ou d'un ictère, alors que le virus s'observe dans le sang pendant cette période.

On a trouvé les deux virus dans le sang au cours de la phase aiguë de la maladie. On a également décelé le virus A dans le sang d'un malade trois jours avant l'apparition des symptômes. D'autre part, une des caractéristiques les plus remarquables du virus B est qu'il circule dans le sang au début, au milieu et à la fin de la période d'incubation, la durée la plus longue observée avant l'apparition d'un ictère étant de 87 jours.

Plusieurs expériences ont été faites en vue de déterminer la présence des virus A et B dans des lavages naso-pharyngés soupçonnés de les contenir ; toutefois, pour des raisons techniques ou autres, aucune de ces expériences n'a donné de résultats suffisamment nets pour qu'on puisse en dégager des conclusions précises. Les expériences sur l'urine ont, elles aussi, donné des résultats douteux ; il ne semble cependant pas impossible que l'un ou l'autre virus s'y rencontre à certains moments, si quelque autre infection concomitante — une bilharziose, par exemple — provoque de l'hématurie.

Un deuxième caractère distinctif réside dans le fait que, administrés par voie buccale aussi bien que par voie parentérale, des selles ou du sang contenant le virus A provoquent une hépatite accompagnée d'ictère après une période d'incubation de 15 à 40 jours. Au contraire, le virus B ne se révèle infectieux que s'il est inoculé par voie parentérale.

Diverses observations épidémiologiques ont conduit à penser que certaines personnes précédemment contaminées par le virus A demeuraient atteintes d'une infection inapparente plusieurs mois après leur guérison clinique. Les recherches du virus dans les selles et le sang de malades adultes qui présentaient des symptômes persistants d'hépatite chronique ont donné des résultats négatifs, à la suite d'expériences il est vrai fort peu nombreuses. Cependant, on a récemment décelé le virus dans les selles de deux jeunes enfants qui présentaient des symptômes persistants, 5 et 16 mois, respectivement, après le début d'une hépatite aiguë. Il n'est pas possible de pousser la discussion sur ce point tant que l'on ne disposera pas de données supplémentaires fournies par des observations analogues. Jusqu'ici on n'a pas pu démontrer la présence du virus A dans le sang après la phase aiguë de la maladie, alors que l'on y a constaté l'existence du virus B cinq années au moins après l'avoir décelé pour la première fois chez un individu atteint de cirrhose du foie. On connaît plusieurs autres cas avérés de sa persistance pendant deux ans au minimum. Il est évident que seules de nouvelles observations permettront de dire si le sang d'un individu peut contenir du virus B, sous une forme infectante, pendant cinq à dix ans.

Il résulte de diverses études, tant épidémiologiques qu'expérimentales, que, chez l'immense majorité des individus, une attaque de virus A immunise contre une réinfection par ce virus, mais ne crée pas d'immunité à l'égard du virus B. La confirmation de cet état d'immunité est fournie par l'effet prophylactique satisfaisant que produit l'administration de gammaglobuline humaine contre l'infection par le virus A. Quant aux renseignements concernant le virus B, ils sont moins probants. Il semble ressortir d'expériences d'inoculation directe, peu nombreuses il est vrai, qu'une attaque de virus B provoque une immunité homologe, mais non pas une

immunité croisée à l'égard de A ; malheureusement, on ne peut guère faire état d'indications satisfaisantes sur la présence d'anticorps du virus B, même dans la gamma-globuline du sang de convalescents d'une infection à virus B.

Le tableau II ne contient aucune indication sur la multiplication des virus soit dans l'embryon de poulet en voie de développement, soit dans des cultures de divers tissus humains ou animaux. Bien que plusieurs chercheurs semblent avoir démontré que les virus A et B pouvaient proliférer dans de tels milieux, on ne peut toutefois faire état d'aucune lésion pathogénomique, et la seule épreuve d'identification à laquelle il soit possible de recourir est l'inoculation à l'homme. Les résultats de ces expériences ne sont d'ailleurs pas toujours concordants et certains chercheurs n'ont enregistré que des échecs. Toutefois, dans un certain laboratoire, les virus cultivés semblent avoir conservé certains caractères spécifiques, notamment la propriété de transmettre l'infection par voie orale, dans le cas du virus A, et l'existence d'une longue période d'incubation après inoculation par voie parentérale, dans le cas du virus B.

On a essayé d'utiliser du liquide amniotique contenant du virus A de l'hépatite, supposé inactivé, pour obtenir des cuti-réactions. Malheureusement, les problèmes techniques qui se posent ne permettent guère d'aboutir toujours à des résultats constants ; un groupe de chercheurs a néanmoins noté un pourcentage élevé de réactions positives chez des enfants guéris d'une hépatite infectieuse. En outre, au cours d'une épidémie, on a observé une diminution apparente de la fréquence de l'hépatite parmi des enfants sur qui l'on avait pratiqué des cuti-réactions. Il est encore impossible de dire si l'on peut ou non conclure de là à l'existence d'un effet immunisant.

### 5. Résistance aux agents physiques et chimiques

Rien n'indique — il importe particulièrement de le souligner — que l'un quelconque des antiseptiques d'usage courant, tels que l'alcool, l'éther ou le Zéphiran (chlorures d'alkyl-diméthylbenzylammonium), ait pour effet d'inactiver le virus A ou le virus B de l'hépatite. Le tableau III reproduit certaines données concernant la résistance de l'un et de l'autre virus à divers agents chimiques et physiques. Le virus A, présent dans le sérum et les matières fécales, survit au chauffage à 56°C pendant 30 minutes et demeure actif dans du matériel (sérum ou matières fécales) congelé entre -10° et -20°C pendant 1 an à 1 ½ an. Dans l'eau, il peut résister à la chloration, à raison d'une partie de chlore résiduel pour un million, pendant 30 minutes ; néanmoins, cette teneur en chlore s'est révélée efficace lors d'une expérience au cours de laquelle les matières organiques de l'eau avaient préalablement subi un traitement par coagulation et précipitation.

**TABEAU III. RÉSISTANCE RESPECTIVE DES VIRUS A ET B DE L'HÉPATITE A DIVERS AGENTS PHYSIQUES ET CHIMIQUES**

	Virus A	Virus B
Résistance à la température : 56°C, 30 minutes 60°C, 1 heure 60°C, 10 heures (albumine) -10° à -20°C, 1 ½ an -10° à -20°C, 4 ½ ans	Survit * * Survit *	Survit Survit Inactivé Survit Survit
Irradiation en lumière ultraviolette	*	Résultats douteux
Chlore résiduel à 1 pour un million, 30 minutes	Survit, ou inactivé †	*
Tricrésol à 0,2 %	*	Survit
Mélange acide phénique-éther (en parties égales) à 0,5 %	*	Survit
Ether à 10 %, 24 heures à 4°C	Survit	*
Traitement du sérum par triple extraction au moyen d'éther	*	Survit
Merthiolate à 1/2.000	*	Survit
Moutarde à l'azote (500 mg/litre)	*	Survit

\* Essai non effectué.

† Inactivation après épuration de l'eau par coagulation et précipitation.

Le virus B, présent dans le sérum, survit au chauffage à 60°C pendant 1 heure. Il demeure actif : pendant 4 ½ ans, lorsqu'il est conservé à une température comprise entre -10° et -20°C ; pendant une année au moins lorsqu'il est conservé à l'état desséché à la température du laboratoire ; dans du sérum contenant du merthiolate à la concentration de 1/2.000 ; dans un mélange à parties égales d'acide phénique et d'éther, à la concentration de 0,5 % ; dans une solution de tricrésol à la concentration de 0,2 % ; dans du sang contenant de la moutarde à l'azote. Dans l'albumine humaine, il est inactivé par chauffage à 60°C pendant 10 heures. D'études cliniques récentes faites sur des sujets auxquels on avait administré du plasma, conservé à l'état liquide pendant trois à six mois à la température de laboratoire, il résulte que la fréquence de l'hépatite sérique avait diminué au point de faire supposer que le virus était inactivé. De nouvelles recherches seront nécessaires avant que l'on puisse tirer des conclusions quelconques de ces observations.

Certaines études expérimentales antérieures avaient amené à penser que le virus B était détruit dans le plasma par irradiation en lumière ultraviolette ; mais il ressort de nouvelles recherches que l'expérience ne confirme pas toujours cette hypothèse, et l'on a signalé de nombreux cas d'hépatite consécutifs à l'injection de plasma irradié provenant d'un même lot. On n'a pas déterminé si ces cas d'infection correspondaient soit à des interruptions intermittentes de l'irradiation, soit à des modifications de la souche, soit encore à des variations de la quantité de virus dans le plasma. On peut dire actuellement que l'intensité et les conditions de l'irradiation en ultraviolet, nécessaires à la stérilisation du plasma contenant le virus de l'hépatite, ne sont pas connues malgré des recherches très poussées, entreprises à la fois pour définir ces conditions et pour déterminer d'autres méthodes possibles d'inactivation. Il résulte par exemple d'observations provisoires relatives à l'action de certains agents chimiques sur du plasma contenant le virus B de l'hépatite que la moutarde au soufre, à la concentration finale de 0,005 M, et la  $\beta$ -propiolactone, à la concentration de 4 g/litre, inactivent ce virus.

### 6. Virus provoquant l'hépatite chez les animaux

Bien que de nombreux chercheurs aient, à maintes reprises, tenté d'infecter des animaux par les virus A et B de l'hépatite, ces expériences ont donné pour la plupart des résultats négatifs ou discordants. Au cours de ces dix dernières années, il a été affirmé à différentes occasions que les virus A et B de l'hépatite humaine auraient été cultivés dans des œufs embryonnés et dans des cultures de tissus, mais ces études, elles aussi, demandent encore confirmation.

On relèvera donc l'importance toute particulière des recherches entreprises pour isoler et étudier les propriétés des virus animaux de l'« hépatite », qui semblent apparaître naturellement et dont la principale manifestation pathologique chez certaines espèces zoologiques paraît être une maladie hépatique. Parmi les agents de cette catégorie, on indiquera les suivants :

1) *Virus de l'hépatite de la souris (MHV) de Gledhill et Andrewes.* Cet ou ces agents, découverts en Angleterre,<sup>6</sup> se rencontrent chez plus de 50 % des souris d'une certaine souche (souche P) ; leur inoculation à des souris réceptives a permis de définir deux composants filtrables. En inoculant les deux composants à l'animal, on provoque une hépatite mortelle ; l'un des composants (L) est thermolabile et sensible à la terramycine ; l'autre composant (S) est relativement thermostable et n'est pas sensible à la terramycine.

<sup>6</sup> Gledhill, A. W. & Andrewes, C. H. (1951) *Brit. J. exp. Path.* **32**, 559

2) *Virus de l'hépatitis contagiosa canis de Rubarth*. Cet agent, découvert en Suède,<sup>7</sup> provoque chez les chiens des lésions du foie, qui présente alors des inclusions nucléaires. La maladie est apparemment très répandue dans l'espèce canine, car l'immunité est fréquente et s'acquiert de bonne heure. Il semble que la maladie ne dégénère pas en cirrhose. Elle est transmissible à l'œuf.

3) *Virus de la fièvre de la vallée du Rift*. Depuis longtemps, on a reconnu en Afrique qu'il s'agissait d'un virus pathogène tant pour l'homme que pour le mouton ; chez ce dernier, le virus cause une hépatite. On présume qu'il est transmis naturellement par des insectes.

4) *Virus de l'hépatite des chevaux*. En Afrique du Sud, en Angleterre, aux Etats-Unis d'Amérique et en Norvège, des cas d'hépatite ont été signalés chez des chevaux à la suite d'une injection de sérum homologue (de cheval). On a supposé que cette hépatite était due à un virus existant chez ces animaux sous forme de virémie asymptomatique.

Le comité est d'avis qu'il y aurait intérêt à poursuivre les recherches sur ces agents et d'autres analogues ; il pense également que la connaissance de ces virus d'hépatites animales et de leurs modes ordinaires de transmission serait de nature à élucider l'action pathogène des virus A et B de l'hépatite humaine.

#### 7. Modes naturels et artificiels de propagation du virus

Le fait que l'on n'a pu procéder à l'expérimentation sur l'animal laisse subsister bien des incertitudes quant au mode naturel de propagation de l'hépatite infectieuse. Cependant, nombre d'observations et d'études faites à ce sujet depuis bien des années parmi la population civile et militaire de différentes parties du monde ont permis de recueillir des renseignements précieux. Celles qui ont été faites depuis 1940, notamment dans des pays chauds ou dans des conditions de guerre, ont amené à penser que l'absorption per os de germes d'origine fécale joue un rôle important dans la propagation du virus A. Le contagement d'homme à homme semble être le mode de transmission le plus courant. Néanmoins dans les régions tempérées, on a également signalé un certain nombre de cas qui semblaient d'origine alimentaire ou hydrique. Le dépistage fréquent du virus A dans les selles de malades au cours de la phase aiguë de l'hépatite infectieuse, de même que la constatation de l'abondance d'autres germes d'origine fécale dans le milieu ambiant normal, montrent clairement avec quelle facilité les doigts, les aliments et les objets familiers peuvent être contaminés par le virus A

<sup>7</sup> Rubarth, S. (1945) *Skand. VetTidskr.* 35, 356

et l'infection résulter d'un bref contact direct. Le virus étant excrété dans les selles, on conçoit aisément que, dans les pays où les installations sanitaires sont rudimentaires, l'exposition des excréta et des ordures permette aux mouches d'agir comme agents de propagation du virus, qu'elles transportent des selles aux aliments non protégés, lesquels à leur tour infectent l'homme par la voie buccale.

Dans certains pays, notamment dans ceux où les mesures d'assainissement sont insuffisantes, la fréquence de l'hépatite est considérée comme très faible. Il ressort, cependant, de nombreuses observations qu'en réalité la maladie existe à l'état endémique, l'infection étant fort répandue chez les jeunes enfants. Il n'est pas encore possible d'évaluer la morbidité imputable à ces infections précoces, mais il est notoire qu'elles peuvent déterminer une cirrhose hépatique. La possibilité d'un rapport entre certaines formes de cirrhose hépatique signalées dans divers pays tropicaux et l'infection par les virus de l'hépatite mériterait de retenir davantage l'attention.

Dans quelques pays, en particulier ceux de la zone tempérée, certains observateurs avaient pensé que l'hépatite infectieuse était transmise par des projections de sécrétions naso-pharyngées. Sans doute a-t-on constaté, au cours de certaines épidémies, que 20 % environ des malades présentaient des symptômes catarrhaux des voies respiratoires supérieures, mais il n'a pas été possible de démontrer la présence de virus A dans les sécrétions naso-pharyngées recueillies au cours de la phase aiguë de l'hépatite infectieuse. Toutefois, nombre d'observations épidémiologiques conduisent à penser que les malades atteints d'hépatite infectieuse étaient contagieux quelques jours avant l'apparition de leurs symptômes. On n'a pas recherché le virus dans des lavages naso-pharyngés recueillis à ce moment.

Etant donné qu'il existe dans le sang à la phase aiguë de la maladie, le virus A peut également être transmis par inoculation de sang lors d'interventions prophylactiques ou thérapeutiques telles qu'injections de vaccin, transfusions sanguines, ponctions veineuses, etc. (voir section 4, page 9).

Comme on l'a déjà indiqué dans le tableau II, le virus B n'a pas été décelé dans les selles et sa présence n'a pas été démontrée de façon concluante dans les sécrétions naso-pharyngées, bien que certaines constatations permettent de croire à la possibilité d'une infection par contact. Le seul mode de transmission dont on ait la preuve indubitable est la pénétration par voie parentérale. L'infection par ce virus s'observe chez certains sujets, soit après transfusion de sang pour des raisons prophylactiques ou thérapeutiques, soit à la suite d'injections multiples de diverses substances prophylactiques et thérapeutiques telles que vaccins, insuline ou antibiotiques, lorsque les seringues et aiguilles utilisées sont vraisemblablement souillées par du sang infecté, soit enfin chez ceux dont on prélève le sang pour examen. Dans ce dernier cas, les seringues, aiguilles, lancettes et

autres instruments contaminés et utilisés pour recueillir le sang paraissent être les agents de transmission du virus.

En outre, l'infection par ce virus peut survenir lors de certains actes professionnels : traitement du sang dans les centres de transfusion sanguine, prélèvement et examen du sang dans les laboratoires d'hôpitaux. Dans ces cas, le point d'inoculation n'est pas en général exactement déterminé, mais il est à présumer que la pénétration a lieu à la faveur d'abrasions de la peau ou de piqûres accidentelles d'aiguille.

Il est prouvé que le virus B peut passer de la mère à l'enfant par voie placentaire et, comme il a déjà été dit, on a démontré la présence du virus dans le sang d'un même individu pendant cinq ans au moins. Il résulte d'une analyse de la situation en Angleterre et dans le Pays de Galles en 1949 que non moins de 0,5 % des donneurs de sang peuvent être porteurs de ce virus. On voit donc que le virus peut persister chez l'homme sans qu'intervienne aucun autre mode de transmission que l'injection de sang ou de dérivés du sang.

On ne dispose d'aucun renseignement satisfaisant sur la transmission soit du virus A, soit du virus B par des insectes hématophages.

### 8. Renseignements épidémiologiques

Il n'est pas possible d'établir un plan rationnel de lutte contre une maladie en l'absence de données précises sur sa fréquence. La méthode logique à suivre pour obtenir ces renseignements est celle de la déclaration obligatoire à l'échelon national, complétée par la réunion et la publication des informations par les services épidémiologiques de l'OMS. Il convient toutefois de motiver au préalable semblable mesure par la présomption de son utilité pour combattre la maladie.

Le comité estime que les raisons suivantes justifient l'inscription de l'hépatite sur la liste des maladies soumises à déclaration :

1) L'hépatite est une maladie de caractère aigu, avec une mortalité moyenne de l'ordre de 1 à 2 pour 1.000. La guérison consécutive à une atteinte aiguë demande d'ordinaire six semaines environ chez les jeunes adultes ; elle peut être suivie d'un état d'invalidité prolongée. Dans certains pays, on a signalé des épidémies accompagnées d'une forte mortalité, affectant spécialement les adultes plus âgés. Il s'agit donc d'une maladie qui peut avoir de sérieuses séquelles, et qui devrait être autant que possible prévenue.

2) A moins que la maladie ne soit soumise à déclaration obligatoire, l'apparition d'une épidémie d'hépatite infectieuse, ou d'atteintes d'hépatite sérique dues à l'emploi étendu d'un dérivé de sang infecté, risque de passer

inaperçue au stade initial, à moins qu'il ne s'agisse d'épidémies dans les établissements hospitaliers. Tant que l'épidémie n'aura pas été dépistée, nombre de cas nouveaux d'hépatite infectieuse se seront déclarés et d'autres malades auront été contaminés par le dérivé de sang infecté.

En cas d'épidémie d'hépatite infectieuse, il est possible de prendre certaines mesures prophylactiques (voir section 9, page 18) et, en présence de poussées d'hépatite sérique, le dérivé de sang infecté peut être identifié et éliminé.

3) Certaines épidémies d'hépatite infectieuse sont d'origine hydrique ou alimentaire et les mesures à prendre relèvent évidemment de l'hygiène publique. En l'absence de déclaration obligatoire, ces épidémies risquent d'échapper à l'attention.

4) Une augmentation notable des déclarations dans un district donné peut amener à soupçonner que les cas d'hépatite sérique sont imputables à des techniques médicales défectueuses ; il est alors possible d'ouvrir une enquête et de redresser la situation.

5) Dans les pays dotés d'un service national de transfusion sanguine, les renseignements fournis par les déclarations seront très utiles, non seulement pour aider le service compétent à contrôler l'innocuité de ses préparations, mais encore pour lui permettre d'éviter de recourir à des donneurs de sang originaires d'un district où sévit une épidémie d'hépatite infectieuse.

6) Dans les territoires dotés d'un service épidémiologique actif, la déclaration obligatoire permettrait de procéder sur place à des observations indispensables, notamment sur des cas sporadiques ; on pourrait en attendre des indications précieuses sur l'épidémiologie des hépatites et leurs modes de propagation.

Il est inévitable que les relevés de cas d'hépatite soient incomplets car, dans nombre de pays, les cas non ictériques sont courants, notamment chez les enfants ; en raison des difficultés du diagnostic, ces cas ne seront généralement pas signalés. Néanmoins, la déclaration des cas ictériques servira d'indice de la fréquence dans le district considéré.

Comme il n'existe actuellement aucun moyen de différencier avec certitude l'hépatite infectieuse de l'hépatite sérique dans un cas donné, il est impossible de déclarer les deux maladies séparément. Le comité estime néanmoins que le médecin devrait mentionner sur la déclaration le diagnostic qu'il estime le plus probable (le médecin notera, par exemple : hépatite infectieuse, contacts avec un cas connu, présence de cas dans le voisinage, la famille ou l'école, etc. ; ou bien : hépatite sérique, sans contact connu avec d'autres cas, mais avec indication de transfusion sanguine, injection parentérale et prise de sang récentes, etc.).

Tout en reconnaissant que, dans de nombreux pays, la déclaration obligatoire de l'hépatite peut susciter des difficultés d'ordre technique ou d'autre nature, le comité estime qu'elle est indispensable pour lutter contre cette maladie ; il recommande donc que la déclaration de l'hépatite infectieuse et de l'hépatite sérique soit rendue obligatoire dans tous les pays, dès que les circonstances le permettront.

## 9. Mesures de lutte contre l'hépatite infectieuse

### 9.1 Mesures d'ordre général

Le comité est d'avis que la transmission de la maladie s'opère le plus souvent par contact direct et que l'absorption per os de germes d'origine fécale constitue un mode particulièrement important de propagation ; l'attention devrait donc porter sur les moyens propres à interrompre cette transmission. D'une manière générale, les précautions à prendre aussi bien par les autorités de la santé publique que par les hôpitaux sont celles qui sont ordinairement appliquées pour la prophylaxie de la fièvre typhoïde : propreté individuelle ; évacuation des excréta dans des conditions hygiéniques ; prévention de la contamination des denrées alimentaires, de l'eau et du lait soit directement, soit par l'intermédiaire de personnes infectées, destruction des mouches et installation de treillis protecteurs dans les cuisines et latrines. Les selles doivent être considérées comme infectieuses pendant trois semaines à partir du début de la maladie. Si les recherches épidémiologiques conduisent à penser que l'eau est la source de l'infection, il y a lieu de souligner que les procédés usuels de chloration seront certainement sans effet s'ils ne sont précédés du filtrage et de la décantation de l'eau ; mais même alors nos connaissances actuelles ne permettent pas d'affirmer que la chloration sera toujours efficace.

Sous condition que des précautions convenables soient prises au domicile du malade, il n'y aura pas lieu d'hospitaliser celui-ci, à moins que son état clinique ne l'exige.

Il n'est pas recommandé de faire subir une quarantaine aux contacts. Cependant, on devra surveiller attentivement l'apparition éventuelle de symptômes caractéristiques tels que fièvre, anorexie et urine foncée.

Comme il est indiqué à la section 11 (page 23), on veillera spécialement à la stérilisation de tous les instruments utilisés pour recueillir le sang de ces malades ou leur administrer des injections.

### 9.2 Prophylaxie spécifique

*Gamma-globuline.* On a constaté que l'hépatite infectieuse pouvait être évitée par l'administration par voie intramusculaire de gamma-globuline

humaine normale, à raison de 0,022 ml par kilogramme (0,01 ml par livre anglaise) de poids du corps, effectuée après l'exposition à l'infection et jusqu'à 6 jours avant l'apparition de symptômes. La durée et le mécanisme de cette protection ne sont pas exactement connus. D'observations faites sur des groupes d'enfants vaccinés par la gamma-globuline et ensuite fortement exposés au virus A de l'hépatite dans des conditions épidémiques pendant plusieurs mois, il semble résulter que la protection conférée peut être plus longue que celle qui résulte ordinairement de la seule immunisation passive. Ce fait demeure encore inexpliqué. L'administration de gamma-globuline est recommandée lors de certaines poussées familiales, notamment dans le cas des adultes chez qui la maladie tend à être plus grave, et pour lutter contre les épidémies aussi bien dans des établissements hospitaliers que parmi certains autres groupes fermés de la population.

#### **10. Prévention de la transmission des virus A et B de l'hépatite par le sang humain et ses dérivés**

Le comité est d'avis que de nombreux éléments du corps médical n'apprécient pas à leur juste importance les risques de l'hépatite sérique. Ce fait est en grande partie imputable à la longue durée de la période d'incubation, qui est de nature à masquer la relation entre une transfusion et l'hépatite sérique subséquente. Le comité estime également que bien des transfusions de sang et de plasma ne sont pas indispensables. Il recommande donc que les autorités sanitaires nationales attirent l'attention du corps médical de leurs pays respectifs sur les dangers de transmission de l'hépatite, soit par transfusion de plasma ou de sang total, soit par l'emploi de certains dérivés du sang; ces autorités devraient interdire l'utilisation de plasma, notamment de plasma mélangé par grandes quantités, à moins que les avantages susceptibles d'être obtenus par la transfusion ne l'emportent sur les risques de transmission de la maladie.

##### *10.1 Dérivés du sang susceptibles de contenir le virus de l'hépatite*

On a déjà relevé que l'expression « hépatite sérique » était de nature à induire en erreur, le virus pouvant être transmis par des dérivés du sang autres que le sérum. C'est pourquoi le comité donne dans le tableau IV la liste des dérivés dont le pouvoir infectant a été prouvé, de celles dont le pouvoir infectant est probable, et de celles qui ne présentent aucun ou presque aucun danger. Bien que l'on ait signalé, à la suite de l'emploi de gamma-globuline, deux cas d'hépatite qui étaient peut-être des cas d'hépatite sérique, le comité estime que le risque d'infection par cette substance est négligeable.

TABLEAU IV. POUVOIR INFECTANT DE CERTAINS DÉRIVÉS DU SANG

Substances	Pouvoir infectant		Non infectieux	Inconnu
	démonstré	probable		
Sang total	+			
Préparation d'hématies		+		
Sérum	+			
Plasma	+			
Fibrinogène	+			
Mousse de fibrine <sup>a</sup>			+	
Thrombine <sup>b</sup>	+			
Fraction antihémophilique de la globuline				+
Gamma-globuline <sup>c</sup>			+	
Albumine chauffée à 60°C pendant 10 heures <sup>d</sup>			+	

<sup>a</sup> Stérilisée à la chaleur sèche, à 160°C pendant 1 heure.

<sup>b</sup> Il est possible que la thromboplastine (extrait placentaire) utilisée comme agent activant ait été, dans certains cas, le véhicule du virus.

<sup>c</sup> On a signalé deux cas d'hépatite consécutifs à l'emploi de gamma-globuline. L'éventualité d'une hépatite sérique ne saurait être exclue.

<sup>d</sup> Albumine telle qu'elle est produite commercialement aux Etats-Unis d'Amérique.

## 10.2 Mesures préventives

### 10.2.1 Donneurs de sang

Le comité reconnaît qu'il n'existe aucune méthode d'application générale permettant de déterminer qu'un donneur éventuel n'héberge pas le virus de l'hépatite. Actuellement, il est seulement possible de dépister les porteurs de virus par injection de leur sang à des volontaires réceptifs. Il se peut, toutefois — fait à souligner — que l'anamnèse d'un porteur de virus ne révèle pas d'hépatite (ictère) <sup>8</sup> et que les épreuves d'exploration fonctionnelle du foie ainsi que d'autres épreuves de laboratoire donnent des résultats normaux.

Malgré l'imperfection de nos connaissances en la matière, le comité est d'avis qu'un donneur de sang précédemment atteint d'hépatite (ictère) risque sans doute davantage d'être porteur de virus et qu'une hypertrophie du foie, accompagnée ou non de constatations anormales dans l'exploration fonctionnelle de cet organe, accroît encore ce risque. Dans l'état actuel de la science, le comité ne peut fixer la durée de la période, consécutive à une atteinte d'hépatite, à l'expiration de laquelle un diagnostic prudent pourrait conclure à la disparition du virus. On connaît un cas de persistance du virus pendant cinq ans : c'est la durée d'observation la plus longue dont

<sup>8</sup> L'hépatite se manifeste souvent sans ictère, et les malades qui en sont atteints peuvent devenir porteurs de virus. Cependant, le comité estime que le diagnostic de l'hépatite anictérique est si difficile qu'il serait pratiquement impossible de se fonder sur l'anamnèse des donneurs de sang pour éliminer à coup sûr cette hypothèse. Il convient également de relever que bien peu de profanes comprennent ce qu'il faut entendre par hépatite, et c'est pourquoi on doit simplement demander au donneur s'il n'a pas eu de jaunisse.

on puisse faire état (voir section 4, page 10) et il est possible que le virus persiste bien au-delà. Le comité considère donc que, lorsque les circonstances le permettent, nul ne devrait être accepté comme donneur de sang s'il a été atteint d'hépatite (ictère) à une date quelconque.

Il pourra toutefois se présenter des circonstances dans lesquelles il sera nécessaire d'accepter comme donneur de sang un individu ayant antérieurement souffert d'hépatite (ictère). Le comité formule les recommandations suivantes qu'il y aurait lieu d'appliquer dans cette éventualité :

1) A moins qu'il ne s'agisse de sauver une vie humaine au moyen d'une seule transfusion sanguine, il conviendrait de n'accepter aucun donneur ayant été atteint d'hépatite (ictère) au cours de l'année précédente.

2) Si le donneur a été atteint d'hépatite (ictère) plus d'une année auparavant, il y aurait lieu de procéder à des épreuves d'exploration fonctionnelle du foie.<sup>9</sup>

3) Le sang d'un donneur précédemment atteint d'hépatite (ictère) ne devrait pas être utilisé pour la préparation de réserves importantes de plasma tant que l'on ne disposera pas de méthodes de stérilisation éprouvées.

Il est évident que l'élimination de tous les donneurs antérieurement atteints d'hépatite aura pour conséquence de diminuer sensiblement l'effectif des donneurs disponibles. Cette diminution diffèrera d'un pays à l'autre, suivant la fréquence de l'hépatite. Les renseignements précis manquent sur ce point. Il semble résulter toutefois, d'une enquête récente, que cette diminution peut être de l'ordre de 5 % à 10 %. Le comité est d'avis que, si l'on renonce à pratiquer les transfusions de sang et de plasma qui ne sont pas indispensables, la réduction de l'effectif des donneurs disponibles n'aura relativement que peu d'importance.

#### 10.2.2 Préparation du sang et de ses dérivés

*Volume des lots de plasma.* On a vu que la fréquence de l'hépatite sérique est beaucoup plus élevée (10 % environ) dans le cas de transfusions de plasma — principalement de plasma desséché — provenant de lots importants contenant 250 à 300 prélèvements distincts, voire davantage, que dans le cas de plasma provenant de petits lots comprenant seulement 10 prélèvements différents. La fréquence des hépatites consécutives n'est pas notablement plus élevée si l'on utilise de petits lots de plasma, au lieu de recourir à des transfusions isolées de sang total (1 % environ). Au cas où

---

<sup>9</sup> On a constaté que des modifications dans la teneur en protéines sériques — dosées par des épreuves de floculation, y compris l'épreuve de turbidité au thymol (voir Annexe 1, page 28) — peuvent fournir des indications utiles de nature à faire soupçonner qu'un donneur est porteur de virus.

l'emploi de mélanges de plasma serait nécessaire, le comité recommande de préparer, chaque fois qu'il est possible, du plasma desséché à partir de petits lots de 10 prélèvements environ et de 20 au maximum.<sup>10</sup>

*Stérilisation du plasma sanguin.* L'emploi de l'irradiation en lumière ultraviolette et de certains produits chimiques pour inactiver le virus de l'hépatite contenu dans les lots de plasma a été examiné à la section 5 (page 13).

#### 10.2.3 Tenue d'archives

L'enregistrement minutieux des indications concernant l'origine, la distribution et l'utilisation du sang et de ses dérivés est un moyen accessoire de lutte dont le rôle est cependant loin d'être négligeable. Ces renseignements devraient comprendre :

- 1) les noms, adresses, etc., des donneurs dont le sang fait partie intégrante de toute préparation ;
- 2) les numéros des lots de préparations distribués aux hôpitaux et la méthode suivant laquelle ces lots sont répartis entre les hôpitaux ;
- 3) inscription exacte, dans le dossier du malade du numéro du lot de la préparation utilisée, avec la date de l'utilisation ; on consignera également le nom du malade sur le registre d'hôpital où sont inscrits les produits reçus et délivrés. Etant donné l'importance que le comité attache à cette question, il recommande qu'une seule personne, dans chaque hôpital, soit chargée de tenir à jour ces archives.

#### 10.2.4 Relevé des cas

La question de la déclaration des cas d'hépatite a été discutée à la section 8 (page 16). Toutefois, le comité estime que des renseignements complémentaires utiles pourraient être recueillis au moyen d'un système simple de contrôle post-cure visant à dépister les cas d'hépatite sérique consécutifs à l'administration de sang ou de ses dérivés. L'introduction d'un tel système, jointe à la tenue des archives dont il vient d'être parlé, permettrait de retirer de la circulation aussi rapidement que possible un dérivé de sang ictérogène.

Le comité est d'avis que chaque malade qui reçoit un dérivé de sang susceptible d'être ictérogène devrait se voir remettre une fiche lui expliquant

---

<sup>10</sup> Le comité reconnaît que les machines utilisées dans certaines régions pour dessécher le plasma en grand sont coûteuses et difficiles à remplacer. On ne saurait se prononcer sur la nécessité de continuer à les employer sans une pleine connaissance des conditions locales. Si l'on ne peut s'en dispenser, on devra — le comité insiste sur ce point — apporter un soin tout particulier au choix des donneurs et appliquer des techniques efficaces d'inactivation aussitôt qu'elles seront connues.

qu'un ictère peut, parfois, être une complication tardive du traitement et qu'il devrait se présenter soit à son médecin, soit à l'hôpital, si cette maladie devait se manifester dans les 160 jours qui suivent le traitement. La fiche devrait indiquer l'adresse de l'autorité sanitaire locale, de l'hôpital ou du centre de transfusion sanguine, suivant le cas. Il appartiendrait au médecin traitant de la mettre sous enveloppe et de l'expédier par la poste lorsque le malade atteint d'hépatite se présenterait chez lui. On trouvera à l'Annexe 2 (page 29) un modèle de fiche.

Si un système de contrôle post-cure aussi simple n'est pas de nature à dépister tous les cas d'hépatite sérique, il devrait néanmoins permettre, dans certaines régions, de déceler un nombre appréciable de cas qui, sans cela, demeureraient ignorés. Le comité propose d'en faire tout d'abord l'essai dans quelques circonscriptions spécialement choisies et de ne l'adopter en grand que si les résultats obtenus justifient cette mesure. Cependant, dans certaines circonstances et sous réserve de conditions favorables, il sera possible d'accroître considérablement l'utilité de ce contrôle post-cure en obtenant de chaque malade qu'il se présente à la visite médicale après 160 jours. Un tel projet, pour être efficace, exigerait l'emploi de personnel supplémentaire et devrait être soigneusement mis au point. Il n'est donc recommandé qu'à l'occasion d'études spéciales entreprises dans des districts préalablement choisis.

Le comité n'ignore pas que, dans de nombreux pays, l'hépatite sérique est considérée comme extrêmement rare. Toutefois, il ne s'agit là que d'une impression car, dans ces pays, la maladie n'est pas soumise à déclaration et aucun contrôle post-cure n'est exercé sur les personnes ayant subi une transfusion de sang. Le comité recommande donc qu'il soit procédé à des contrôles de ce genre dans les pays où la maladie est tenue pour exceptionnelle, afin d'évaluer sa véritable fréquence.

#### **11. Mesures destinées à assurer l'innocuité des actes médicaux comportant une pénétration parentérale**

Il est désormais avéré que l'hépatite sérique ne se transmet pas uniquement par la transfusion de sang ou l'injection de dérivés de sang infecté, mais qu'elle est également due à l'inoculation accidentelle de traces de sang infecté subsistant dans une aiguille hypodermique ou une seringue à la suite d'une intervention antérieure. D'une manière générale, on n'attache pas assez d'importance au fait que la maladie peut être transmise lors de tout acte professionnel au cours duquel la peau ou une membrane est traversée par un instrument mal stérilisé, précédemment employé sur une autre personne. Un nombre considérable d'actes médicaux ou chirurgicaux, d'opérations dentaires et de travaux cliniques de laboratoire, voire des pratiques

telles que le tatouage, présentent un risque de cette nature. Que ce risque ne soit pas illusoire ressort du fait que, dans certains pays, on a, au cours de ces dernières années, évalué à 1 pour 200 environ la proportion des donneurs ayant dans leur sang le virus B de l'hépatite ; au surplus, il peut beaucoup augmenter lors d'épidémies. La forte diminution de la fréquence de la maladie, qui a suivi dans certains territoires l'introduction des mesures décrites ci-après, corrobore les indications qui précèdent.

Comme il suffit d'une quantité de sang extrêmement faible pour provoquer l'infection et comme le virus est — répétons-le — relativement résistant à la chaleur et à divers agents physiques et chimiques, nombre des moyens aujourd'hui couramment appliqués pour stériliser les seringues, les aiguilles et autres instruments sont inefficaces et ne sont pas de nature à empêcher la transmission accidentelle de la maladie.

Les campagnes de vaccination de masse, qui comportent des milliers d'injections en un court laps de temps, soulèvent un problème spécial. Dans la plupart des pays, il est pratiquement impossible d'utiliser une seringue et une aiguille stérilisée distincte pour chaque injection ; d'ailleurs, l'on a constaté qu'il ne suffit pas de changer l'aiguille pour empêcher la transmission de traces de sang d'un malade au suivant, l'orifice de la seringue étant lui-même souillé. Il faut néanmoins, en maintes occasions, se résigner à courir ce risque, l'intérêt pratique de la campagne de vaccination l'emportant sur les risques d'hépatite. On a récemment essayé de surmonter cette difficulté par l'emploi d'un dispositif simple, formant soupape, que l'on changerait avec l'aiguille après chaque injection, et qui empêcherait la contamination de l'orifice de la seringue.<sup>11</sup>

*Recommandations visant à assurer l'innocuité des actes médicaux comportant une pénétration parentérale*

1) Toute pénétration parentérale doit s'opérer avec des seringues, des aiguilles ou d'autres instruments stérilisés comme il est indiqué ci-après. Ces pénétrations comprennent tous les genres d'injections ou d'aspirations, le prélèvement d'échantillons de sang capillaire ou veineux, les tests et vaccinations par scarification ainsi que de nombreux autres actes chirurgicaux et dentaires.

2) Les seringues, aiguilles et autres instruments doivent être, aussitôt après usage, soigneusement lavés à l'eau, afin d'empêcher la coagulation ou la dessiccation de matières organiques à leur surface, ce qui aurait pour conséquence de compromettre les résultats de la stérilisation ultérieure.

<sup>11</sup> Un dispositif de ce genre a été imaginé par le Professeur R. Gispen ; il semble ouvrir des perspectives intéressantes et mérite d'être essayé en grand ; voir : Gispen, R. (1952) *Lancet*, 2, 171.

3) Les méthodes de stérilisation suivantes semblent être efficaces : immersion, pendant 10 minutes au moins, dans de l'eau en ébullition ; passage à la vapeur sous pression (autoclave), et stérilisation à la chaleur sèche (four à air chaud). S'il est possible de bien régler la température dans toutes les parties du four à air chaud, il suffira d'opérer à 170°C pendant une demi-heure ; sinon, il est recommandé de procéder à un traitement à 180°C pendant une heure. Les lancettes et autres instruments utilisés pour le prélèvement d'échantillons de sang capillaire et pour la scarification peuvent être stérilisés à la flamme, après lavage à l'eau froide.

4) La stérilisation des instruments ne doit pas être effectuée avec des désinfectants chimiques.

5) Lorsqu'il est impossible, faute de matériel ou de personnel, de stériliser à nouveau les seringues entre deux injections successives — par exemple, lors de campagnes de vaccination de masse —, l'aiguille devra être changée et stérilisée après chaque injection, la seringue étant stérilisée derechef avant d'être rechargée. Bien qu'elle puisse diminuer le risque d'hépatite sérique, cette méthode ne l'élimine pas complètement.

6) Les recommandations sus-énoncées devraient être observées par le personnel médical et paramédical sans exception.

Le comité recommande que les administrations sanitaires nationales s'efforcent d'encourager la stricte application de ces recommandations par le personnel médical et paramédical de toute catégorie, en recourant à la propagande, à l'enseignement et à la réglementation.

On sait que l'hépatite sérique est relativement fréquente dans les établissements où l'on soigne les maladies vénériennes, le diabète et d'autres états pathologiques justiciables de nombreuses injections et du prélèvement d'échantillons de sang. La fréquence de l'hépatite doit sensiblement diminuer si les recommandations sus-énoncées sont scrupuleusement observées. Néanmoins, le comité estime que l'introduction d'un système de fiches de contrôle post-cure, suivant les principes exposés à la section 10 (page 22), permettrait de vérifier utilement l'efficacité des techniques adoptées.

## **12. Domaines dans lesquels des recherches sur l'hépatite sont particulièrement indiquées**

Il ressort du présent rapport qu'un grand nombre de questions concernant aussi bien l'hépatite infectieuse que l'hépatite sérique demeurent encore sans réponse. Toutefois, on peut raisonnablement espérer que certaines d'entre elles seront prochainement élucidées grâce à des recherches, qu'il s'agisse de travaux microbiologiques en laboratoire, d'études épidémiologiques ou d'examen cliniques des malades.

Parmi tous les problèmes qu'il est souhaitable d'étudier, le comité se bornera à indiquer ceux qui lui semblent présenter une urgence particulière.

### 12.1 *Recherches de laboratoire sur les virus*

1) D'après nos connaissances actuelles, l'homme seul est réceptif à l'infection du virus A ou B de l'hépatite. Les études sur les virus sont ainsi grandement handicapées par l'absence d'un animal d'expérimentation approprié. Les tentatives faites pour adapter le virus à un animal de laboratoire devraient être poursuivies, malgré les succès enregistrés jusqu'ici.

2) L'adaptation des virus de l'hépatite à l'œuf embryonné et à la culture des tissus a néanmoins ouvert des perspectives favorables aux études sur ces virus. Si ces travaux pouvaient être développés, le bénéfice en serait évident. Le matériel provenant d'œufs infectés et de cultures de tissus pourrait servir non seulement d'antigène pour une cuti-réaction, mais éventuellement de source d'antigène pour des tests de fixation du complément ou d'autres réactions immunologiques qui sont indispensables pour le diagnostic et l'étude des hépatites.

3) La durée de l'état de porteur de virus au cours de diverses phases de l'atteinte clinique — qu'il s'agisse d'hépatite infectieuse ou d'hépatite sérique — devrait faire l'objet de nouvelles recherches, et le matériel examiné devrait également comprendre l'urine et les lavages pharyngés.

4) En vue de compléter l'étude de la maladie humaine, il conviendrait de reprendre celle des virus qui provoquent l'hépatite chez différentes espèces d'animaux, par exemple le virus murin de Gledhill et Andrewes ou le virus de l'hépatitis contagiosa canis de Rubarth. L'« hépatite sérique » du cheval semble aussi mériter de retenir l'attention.

5) Il importe de procéder à de nouvelles déterminations du degré de thermostabilité des virus A et B de l'hépatite et de leur degré de résistance à d'autres agents tant chimiques que physiques.

### 12.2 *Observations épidémiologiques*

Il est indispensable d'enrichir au plus tôt la documentation existante sur l'extension et la fréquence de l'hépatite infectieuse et de l'hépatite sérique chez des nationaux de différents pays appartenant à différentes classes d'âge et dans divers groupes démographiques dont la condition et le milieu sont dissemblables à l'intérieur d'un même pays.

La fréquence élevée de la cirrhose du foie chez les jeunes enfants de certains pays tropicaux et sa relation éventuelle avec l'hépatite à virus méritent d'être étudiées.

### 12.3 *Recherches cliniques*

Il y aurait lieu de rassembler, dans divers pays, un plus grand nombre de données sur le degré de fréquence de la cirrhose du foie consécutive à l'hépatite aiguë à virus.

Il y aurait intérêt à entreprendre des études sur la symptomatologie de la phase pré-ictérique de l'hépatite infectieuse et de l'hépatite sérique.

### **Remerciements**

Le comité tient à exprimer ses remerciements aux personnalités suivantes, qui ont mis à sa disposition de précieux renseignements encore inédits : D<sup>r</sup> Richard Capps, D<sup>r</sup> W. d'A. Maycock, D<sup>r</sup> Roderick Murray, Professeur Martin Odin, D<sup>r</sup> Joseph Stokes jr. et D<sup>r</sup> Milton C. Wintermetz.

---

## Annexe 1

**EXEMPLES DE TESTS D'EXPLORATION FONCTIONNELLE  
DU FOIE POUVANT ÊTRE UTILES POUR LE DIAGNOSTIC  
ET LE PRONOSTIC DE L'HÉPATITE INFECTIEUSE  
ET DE L'HÉPATITE SÉRIQUE**

Phase pré-ictérique ou anictérique	Phase ictérique	Phase post-ictérique
1) Recherche de la bilirubine dans les urines	1) Dosage de la bilirubine totale dans le sérum	1) Rétention de la coloration à la bromsulfaléine
2) Recherche de l'urobilinogène dans les urines	2) Bilirubine directe dans le sérum (temps de réaction: 1 minute)	2) Dosage de la bilirubine totale dans le sérum
3) Rétention de la coloration à la bromsulfaléine	3) Floculation par la céphaline	3) Bilirubine directe dans le sérum (temps de réaction: 1 minute)
4) Floculation par la céphaline	4) Turbidité au thymol	4) Turbidité au thymol
5) Turbidité au thymol	5) Dosage de la phosphatase alcaline dans le sérum	
6) Bilirubine directe dans le sérum (temps de réaction: 1 minute)		

Le comité reconnaît que les tests indiqués dans cette liste sont peu nombreux ; il a tenu néanmoins à donner quelques exemples, en exprimant l'espoir que les omissions ne seront pas de nature à discréditer nombre d'autres tests d'exploration des fonctions hépatiques, couramment utilisés dans différentes parties du monde. Bien que le comité n'ait pas fait mention de la biopsie du foie, il convient de dire ici que cette méthode peut être d'une grande utilité pour porter un diagnostic différentiel et dépister une affection hépatique persistante ou évolutive chez un faible pourcentage de malades.

## Annexe 2

**MODÈLE DE FICHE DE CONTRÔLE POST-CURE  
POUR L'ÉTUDE DE L'HÉPATITE SÉRIQUE**

<b>FICHE DE CONTRÔLE</b>	
	Numéro de référence .....
Nom du malade .....	
Adresse .....	
Numéro d'enregistrement du malade à l'hôpital .....	Hôpital .....
Traitement administré .....	Date du traitement .....
Signature de l'employé délivrant la fiche .....	
Date d'apparition de l'ictère .....	(A remplir par le médecin avant l'expédition par la poste.)
Nom et adresse du médecin privé .....	
Le traitement qui vous a été administré peut parfois entraîner l'apparition ultérieure d'une jaunisse. Cette complication est susceptible de survenir jusqu'au .....* (160 jours après la fin du traitement) ; si tel devait être le cas, veuillez vous présenter à votre médecin, lui demander de compléter cette fiche et de l'envoyer sous enveloppe à l'adresse suivante :	
.....*	
* A remplir par l'employé délivrant la fiche.	

