

VIRUS DE L'HÉPATITE DELTA (VHD) ET HÉPATITES FULMINANTES EN RÉPUBLIQUE CENTRAFRICAINE (à propos de 92 observations)

J.L. LESBORDES, A.J. GEORGES, P. RAVISSE, Y. BEUZIT, D. ENAMRA, D. MEUNIER,
J.P. GONZALEZ, M. GEORGES, Ph. CHEVALLIER, C. PICHOU, Ch. TREPO, J.P. RAMIARA*

Les hépatites fulminantes (H.F) sont connues en milieu tropical pour leur fréquence et leur extrême gravité. Nous rapportons ici 92 cas d'hépatites fulminantes observées dans le service de réanimation du centre national hospitalo-universitaire de Bangui, de janvier 1982 à juin 1985. Ils ont en commun les caractères cliniques, biologiques, histologiques et évolutifs d'une hépatite sévère.

Les données immunologiques et virologiques suggèrent que le virus de l'hépatite delta pourrait constituer l'étiologie prédominante (mais, peut être, non exclusive) de ces hépatites d'évolution gravissime. Le virus D (virus delta) découvert en 1977 par Rizzeto [21] est un virus défectif qui ne peut se développer qu'en présence du virus B. L'infection peut se faire soit à l'occasion d'une primo-infestation simultanée B delta et donne une hépatite aiguë bénigne, soit à l'occasion de la surinfection d'un porteur chronique d'antigène HBS (Ag HBS), ce tableau donnant alors une hépatite sévère voire fulminante, ou évoluant vers la chronicité, [4, 13, 28]

* J.L. LESBORDES, médecin principal, spécialiste des H.A. - A.J. GEORGES, médecin en chef, spécialiste des H.A. - P. RAVISSE, médecin en chef - Y. BEUZIT, médecin en chef - D. ENAMRA, technicien supérieur - D. MEUNIER, médecin en chef, spécialiste des H.A. - J.-P. GONZALEZ, maître de recherche - M. GEORGES, médecin, chef de laboratoire - Ph. CHEVALLIER, maître de recherche, laboratoire d'hygiène - C. PICHOU, médecin - Ch. TREPO, professeur agrégé, chef de service - J.P. RAMIARA, médecin en chef, assistant des H.A. -

Tirés à part : J.L. LESBORDES, BP 934 - CNHU BANGUI - RCA.

I. - MALADES ET MÉTHODES.

A) CRITÈRES D'INCLUSION.

Les malades ont été recrutés à partir d'un groupe de 120 ictères graves, duquel étaient exclues les étiologies connues telles que cirrhoses terminales, angiocholites, etc. Nous avons retenu 92 observations qui comportaient en commun un ictère, des signes d'encéphalopathie hépatique à différents stades, une cytolysse hépatique avec aminotransférases (ASAT, ALAT) supérieures à 20 fois la normale et un syndrome hémorragique variable allant de l'ecchymose simple aux hémorragies digestives les plus graves.

B) EXAMENS PARACLINIQUES PRATIQUÉS.

Pour chaque malade ont été effectués :

1. Numération et formule sanguine (NFS), plaquettes, ASAT/ALAT, bilirubine, prothrombine, créatinine, protéinurie.

2. Investigations immunologiques : ont été recherchés chez 86 des 92 patients :

- les anticorps IgM associés au virus de l'hépatite A - IgM anti HAV - (HAVAB M Abbot)
- l'antigène de surface de l'hépatite B - Ag HBS - (AUSRIA II 125 Abbot)
- l'anticorps associé au « core » de l'hépatite B - anti HBC - (CORAB/AUSRIA CORE Abbot)
- l'anticorps associé à l'antigène de surface de l'hépatite B - Anti HBS - (AUSAB Abbot)
- l'antigène et l'anticorps delta (anticorps globaux) ont été recherchés 62 fois. (RIA)

3. Biopsie hépatique *post mortem*, dans 95 % des cas), avec études histologiques classiques (HES dans tous les cas) études en immunofluorescence (anti HD et anti HB polyclonaux) chez 80 patients ; et enfin des coupes ultra fines pratiquées à partir de biopsies hépatiques fixées dans le glutaraldéhyde, ont été étudiées en microscopie électronique (12 cas).

4. Par ailleurs, 56 tentatives d'isolement de virus des fièvres hémorragiques à partir de produits pathologiques ont été faites par inoculation au souriceau nouveau-né, aux cultures cellulaires de type Véro et aux cultures de cellules de moustiques (C 6/36 et AP.61).

II. — RÉSULTATS (tableau I).

1) Terrain.

L'affection touche des sujets de race noire, des deux sexes (52 hommes, 40 femmes) sans antécédent, à un âge moyen de 24 ans (si on exclut 4 enfants de moins de 7 ans). Aucun cas n'a été noté au-delà de 38 ans. L'anamnèse ne retrouve pas de notion d'hépatopathie ni de facteur de risque immédiatement accessible. La grossesse est confirmée 18 fois, un alcoolisme modéré 4 fois. La notion de prostitution féminine n'est établie qu'une fois et il n'y a ni homosexualité, ni toxicomanie, ni antécédent de transfusion. Il n'est pas mentionné de prise thérapeutique avant le début des troubles ; toutefois, un certain nombre de malades (27) ont reçu, dans les 72 heures précédant l'hospitalisation, des anti-malariques aux doses habituelles (300 à 600 mg de chloroquine *per os* ou 0,80 g de formiate de quinine intramusculaire) ; 15 malades ont reçu des injections IM/IV dans l'année précédente ; 21 des scarifications rituelles ; 5 étaient anciennement tatoués.

2) Étude clinique.

Le début est souvent brutal (59/92) — moins de 5 jours — avec syndrome fébrile pseudo palustre, courbatures et arthromyalgies (67 sur 92), douleurs

TABLEAU I — Fréquence des éléments cliniques, biologiques et évolutifs rencontrés dans 92 cas d'hépatites fulminantes observées en République Centrafricaine.

Signes		Fréq. en %
Cliniques	ictère	100
	coma	100
	cytolyse	100
	hémorragies	36
Histologiques	hépatite spongiocyttaire	81
	hépatite inflammatoire	10
	atrophie aiguë	7
	autres lésions hépatiques	2
Biologiques	Ag HBs sérique	90
	Delta S ou H	49
	Delta sérique	47
	Delta hépatique	30
Évolutifs	décès	88

abdominales (49 sur 92), vomissements (37 fois), diarrhées (8 fois), et symptômes neurologiques dans 40 % des cas (céphalées, torpeur, insomnies, agitation). L'ictère apparaît et devient flamboyant en moins de 24 heures. Pour 4 cas, il s'est agi d'une hépatite initialement banale avec apparition du 7^e au 20^e jour de douleurs abdominales ou de torpeur croissante.

A la « phase d'état », le tableau comporte outre l'ictère, un syndrome neuro-psychique, et des troubles de la coagulation.

- Le syndrome neuro-psychique (100 % des cas) est rapidement évolutif : l'obnubilation et la torpeur se transforment ainsi rapidement en un coma profond avec parfois convulsions (12 sur 92) et rarement des signes de localisation (2 cas). Il s'agit d'un coma flasque, aréactif, sans signe de libération pyramidale (70 cas), avec parfois hypertonie extra-pyramidale (7 cas).

- Les manifestations hémorragiques (36 cas) sont variées, à type d'hématémèse (21), mélaena (6), hématurie (12), hémorragie génitale (11), hémorragie du fond d'œil (3) et hémorragie méningée (2).

Le foie est petit à la percussion et sa matité disparaît souvent (53 cas). On ne le retrouve que 6 fois débordant l'auvent costal. On ne note pas habituellement de splénomégalie, d'ascite, de circulation collatérale, ni d'œdème. La diurèse est généralement normale. Une hyperventilation est fréquente avec tendance au collapsus dans les dernières heures de la maladie.

3) Éléments biologiques.

Ils témoignent de 4 types d'atteintes :

- une nécrose hépatique massive avec ASAT/ALAT supérieures à 20 fois la normale (moyennes respectives de 2100 et de 1750 U) ;
- une hypoprothrombinémie (moyenne de 24 %) ;
- un syndrome rétionnel majeur : bilirubine moyenne totale à 182 mg/l, conjuguée à 95 mg/l ; phosphatases alcalines à 220 UK en moyenne ;
- une altération des fonctions rénales dans 17 cas avec créatinine supérieure à deux fois la normale et protéinurie modérée (environ 1 g/24 h) et urée sanguine habituellement basse (valeur moyenne 0,21 g/l (10)).

On retrouve une hyperleucocytose dans 21 cas, une leucopénie dans 17 cas, des plaquettes normales des 53 cas et abaissées dans 5 cas.

4) Anatomie pathologique

A l'étude de 70 biopsies les lésions peuvent se regrouper en trois grands tableaux : hépatites spongiocytaires (57 cas), atrophies aiguës du foie (5 cas), hépatites inflammatoires (7 cas).

Les hépatites spongiocytaires (fig. 1) constituent une entité histologique remarquable. On y observe :

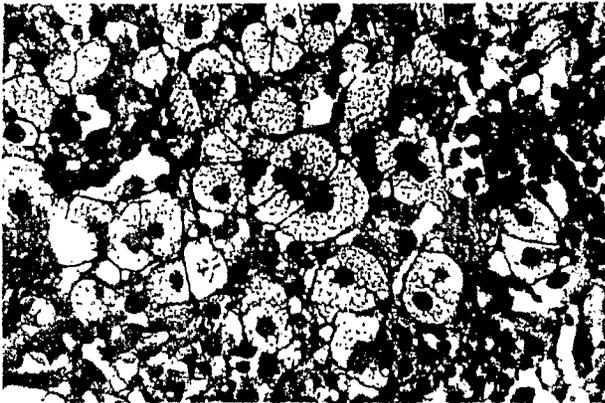


Figure n° 1. — Hépatite fulminante. Aspect typique d'hépatite spongiocellulaire.

- des lésions de nécrose hépatocytaire éosinophile non systématisée ; les cellules nécrosées sont parfois regroupées en amas ne réalisant pas de corps hyalins (corps de Councilman) ;
- une stéatose massive macro ou micro-vacuolaire conférant aux cellules un aspect spongiocellulaire très caractéristique (« spider cells » ou « morula cells »). Ces cellules spongiocellulaires de forte taille peuvent avoir deux noyaux ;
- des infiltrats lymphoplasmocytaires très abondants avec quelques raptus hémorragiques (fig. 2) ;
- une sclérose en bande d'importance variable ainsi que des hépatocytes de régénération réalisant des pseudo acini autour des espaces portes ou dans le lobule, sous forme de travées anarchiques.

Dans trois cas, des prélèvements successifs réalisés aux 1^{er}, 15^e et 40^e jours ont révélé une tendance très forte à l'évolution cirrhotique.

— Dans l'atrophie aiguë du foie il n'y a pas d'aspect particulier, de même que dans les hépatites inflammatoires.

On retrouve associés soit la présence de pigment palustre (10/70), soit des éléments en faveur d'une bilharziose (4 cas).

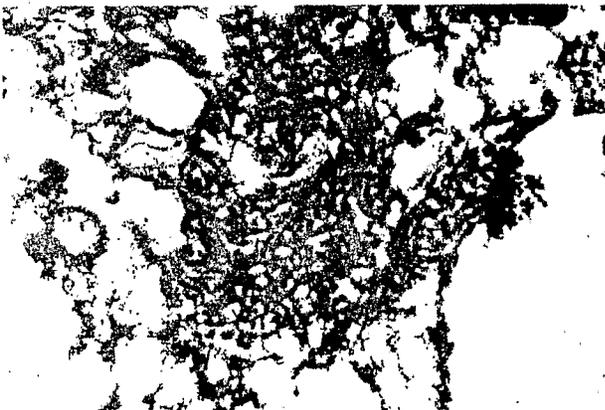


Figure n° 3. — Hépatites fulminantes. Aspect en microscopie électronique.

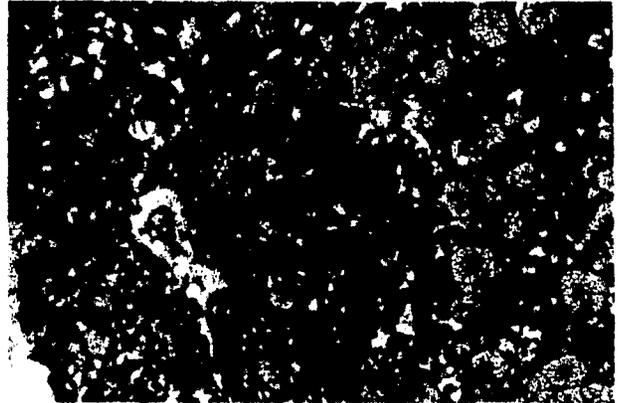


Figure n° 2. — Hépatite fulminante. Aspect de stéatose associé à un infiltrat inflammatoire.

Dans trois des observations qui ont bénéficié d'une étude en microscopie électronique, on remarque des amas de figures pseudo filamenteuses de taille inégale, séparées par des vacuoles de triglycérides, et des zones de dégradation focale du cytoplasme suggérant la présence du virus B (fig. 3 et 4).

5) Recherche d'agents infectieux (bactéries et virus).

L'antigène HBS a été retrouvé dans 90 % des cas (77/86). La recherche des IgM anti HBC s'est avérée au contraire négative (56/56). Les anticorps anti delta ont été détectés, dans le sérum, dans 43 % des cas (27/62). En immunofluorescence les marqueurs delta ont été mis en évidence 11 fois sur les 33 biopsies examinées à cet égard. L'antigène delta n'a été retrouvé dans le sérum que chez deux malades sur 78 testés.

Aucune hépatite non A non B n'a pu être confirmée par étude immunologique sur 53 biopsies. Les IgM anti HAV étaient négatives.

La recherche du virus de la fièvre jaune ainsi que celle des virus agents des fièvres hémorragiques africaines est demeurée négative pour tous les malades. Outre la négativité de toutes les tentatives d'isole-

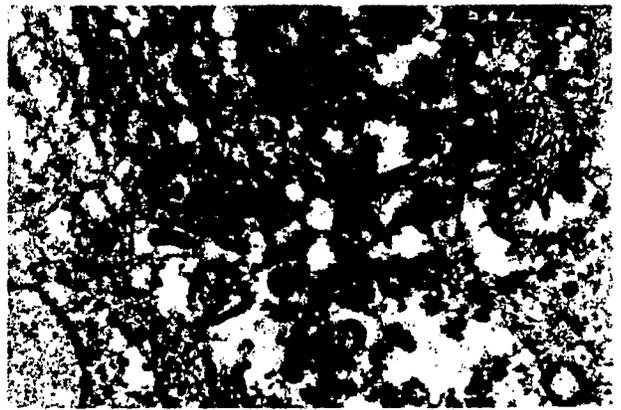
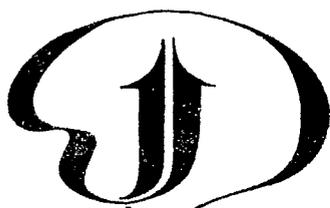


Figure n° 4. — Hépatite fulminante (x 8000). Aspect filamenteux. Malade porteuse du virus D.



Quand la dopamine manque,
le cerveau souffre...

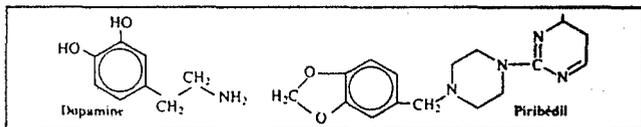
trivastal 50

retard PIRIBEDIL

rétablit le contact

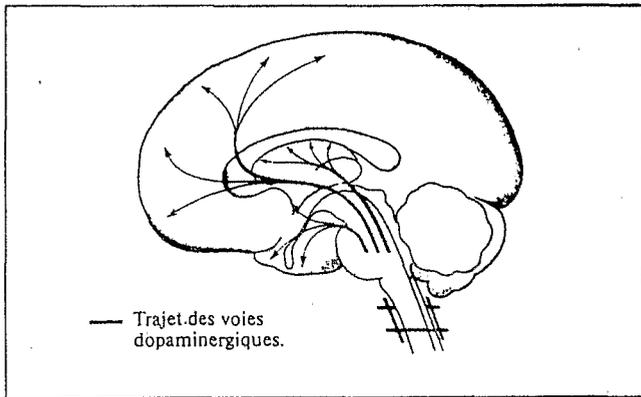
PREUVES PHARMACOLOGIQUES

Trivastal 50 Retard présente une similitude de structure avec la dopamine et traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique.



L'action de Trivastal 50 Retard reproduit les effets de la dopamine sur :

1. les voies dopaminergiques cérébrales (essentiellement méso-corticale, méso-limbique et nigro-striée),
2. les récepteurs dopaminergiques vasculaires.



EN PRATIQUE

La dopamine est un des neurotransmetteurs impliqués dans les fonctions cérébrales : vigilance, humeur, motricité, perception. Or, le déficit en dopamine constitue une des altérations majeures parmi les modifications observées lors du vieillissement.

Remplacer la dopamine

là où elle manque, permet de traiter les manifestations cliniques liées à son déficit.

trivastal 50

retard PIRIBEDIL

1
comprimé
par jour

Trivastal 50 Retard : Boîte de 30 comprimés dragéifiés dosés à 50 mg de Piribédil, soit 1,5 g de Piribédil par boîte. Excipient QSP un comprimé dragéifié à 325 mg. **Sort de médicament** : Le pic plasmatique est obtenu une heure après la prise, la concentration sanguine décroît ensuite selon une courbe biphasique avec des demi-vies de 1,7 et 6,9 heures. L'élimination est essentiellement urinaire (68 %) et fécale. La forme galénique du Trivastal 50 Retard présente in vitro une libération contrôlée qui permet in vivo une absorption progressive du principe actif. Les études de cinétique démontrent l'étalement de la couverture thérapeutique qui dépasse la durée du nyctémère. L'élimination urinaire est totale à la 48^e heure. **Propriétés pharmacologiques** : Agoniste dopaminergique, le Piribédil stimule les récepteurs dopaminergiques vasculaires et les voies dopaminergiques cérébrales. Chez l'animal : stimulation du métabolisme cérébral avec accroissement de la consommation d'oxygène, élévation de la PO₂ tissulaire du cortex cérébral, augmentation du débit circulatoire et stimulation de l'électrogénèse corticale. Chez l'homme : les études de pharmacologie clinique ont mis en évidence l'action dopaminergique déjà démontrée chez l'animal, qui pourrait expliquer l'activité du Piribédil dans les déficits psycho-comportementaux de la sénescence et dans le tremblement de repos. **Indications** : Troubles psycho-comportementaux de la sénescence cérébrale. Proposé dans les accidents vasculaires cérébraux, le tremblement de repos extra-pyramidal, les accidents ischémiques rétiniens, les troubles cochléo-vestibulaires d'origine ischémique, les manifestations de l'artérite des membres inférieurs. **Contre-indications** : Collapsus cardio-vasculaire, infarctus du myocarde à la phase aiguë. **Précautions d'emploi** : Chez l'hypertendu, le traitement par Trivastal ne dispense en aucun cas d'un traitement spécifique de l'hypertension artérielle. **Effets indésirables** : Ils sont rares (4 %) : troubles digestifs mineurs, nausées, vomissements, flatulences ; ils surviennent surtout chez les sujets prédisposés et disparaissent à l'ajustement posologique individuel. **Mode d'emploi et posologie** : 1 comprimé par jour à prendre à la fin du repas principal. Coût du traitement journalier : 2,95 F. Dans les cas sévères : 2 comprimés par jour en deux prises. Coût du traitement journalier : 5,90 F. Dans le tremblement extra-pyramidal : 2 à 4 comprimés par jour à dose progressive. Coût du traitement journalier : 5,90 F à 11,80 F. **Surdosage** : A très forte dose, le Trivastal a des effets émetteurs par action sur la C.T.Z. (Chemoreceptive Trigger Zone) : les comprimés seraient donc très rapidement rejetés, ce qui explique qu'actuellement aucune donnée ne soit disponible sur ce risque de surdosage. **Durée de conservation** : 3 ans. **Tableau C. Prix de vente au public** : Boîte de 30 comprimés dragéifiés : 86,60 F. + 0,45 F. S.H.P. Remboursement de la Sécurité Sociale à 40 %. Admis aux collectivités. A.M.M. N° 318 906 7. Année de première mise sur le marché : 1977.



Euthérapie, 41, rue Ybry, 92200 Neuilly-sur-Seine. Téléphone : (1) 47.58.11.10

ments viraux. Il n'a été mis en évidence aucune séropositivité et a fortiori aucune séroconversion vis-à-vis des virus suivants : Congo-Crimée, fièvre de la vallée du Rift, Ebola, Lassa, Marburg, (technique d'immunofluorescence indirecte). D'autre part, nous avons isolé chez trois sujets sans marqueurs B ni delta le virus West Nile dont l'implication dans le syndrome d'hépatite est nouvelle et a pu être discutée [6], et chez deux autres malades le virus Rift. Notons enfin que toutes les investigations sérologiques concernant les leptospiroses sont toujours demeurées négatives.

III. — ÉVOLUTION.

80 malades sont décédés (88 %). La mort est survenue en moins de 36 heures après l'hospitalisation chez 55 malades ; 7 ont survécu et ont bénéficié d'un suivi clinique ultérieur. Six patients sont en bonne santé dont trois 24 mois après l'épisode initial. L'un d'entre eux a présenté, six mois après la guérison clinique une évolution cirrhotique.

IV. — DISCUSSION.

1. Épidémiologie.

Deux cas similaires ont été décrits en 1948 près de Bangui (17). L'augmentation régulière du nombre des cas enregistrés est frappante (fig. 5). Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette augmentation : création d'un Service de réanimation regroupant tous les malades graves, information médicale transmise par les médias. On ne peut toutefois exclure l'existence d'une épidémie.

Parmi les facteurs de risque possibles, nous avons noté des conditions d'hygiène souvent précaires (enquêtes faites aux domiciles des malades : literies insalubres infestées de punaises, dépôts d'ordures autour des maisons) ; 15 des malades avaient pu être contaminés par du matériel d'injection mal stérilisé.

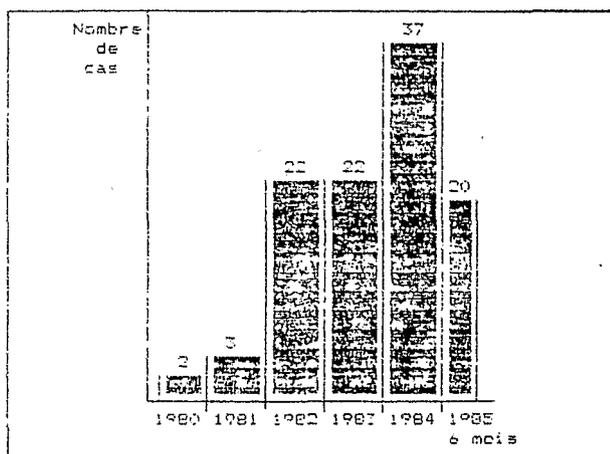


Figure n° 5. — Nombre de cas d'hépatites fulminantes relevées dans le service de médecine interne de l'hôpital de Bangui (R.C.A.) de 1979 à 1985.

La transmission sexuelle, dans un pays de grande liberté sexuelle, est difficile à établir.

L'étude des marqueurs des virus B et delta dans l'entourage familial de 10 de nos hépatites fulminantes a montré, chez les proches parents, des taux très élevés d'Ag HBS et d'AC anti delta, dans les cas d'HF à virus D ; ces taux respectifs diminuent en cas d'HF à virus B et deviennent analogues à ceux de la population témoin, si aucun marqueur n'est décelable chez le malade (tableau II). Aucune enquête de ce type n'a été, à notre connaissance, antérieurement publiée. [10]

Cette contamination intra-familiale fait évoquer l'intervention possible d'insecte hématophage, vecteur du virus comme cela a été décrit pour le virus B [2, 9, 15]. La double contamination simultanée B-delta pouvant expliquer ces porteurs « sains ». [4, 13, 22].

La prévalence élevée (15,5 %) de l'Ag HBS dans la population urbaine de Bangui [12] et les conditions d'hygiène précaires sont des facteurs très favorables à la diffusion du virus delta avec éventuellement exaltation de virulence par passages successifs ou contamination d'un porteur sain d'Ag HBS. La présence du virus delta en Afrique avait déjà été signalée dans les hépatites chroniques [23, 29].

2. Anatomopathologie.

L'importante stéatose constatée chez nos malades n'est pas celle des hépatites fulminantes habituellement rencontrées en Europe [14, 16]. Cet aspect « d'hépatite spongiocytaire » est, au contraire, superposable aux descriptions des hépatites fulminantes sud-américaines [8, 19] connues sous le nom de fièvre de Labrea [3] ou constatées lors de l'épidémie du Vénézuéla dans laquelle le virus delta a été incriminé [8, 19] : gonflement discret des hépatocytes, stéatose micro ou macro-vésiculaire donnant aux hépatocytes un aspect « spumeux », « avec des gouttelettes de graisse » [19]. Cet aspect proche de celui de la stéatose gravidique [18] n'évoque en aucun cas une fièvre jaune.

3. Immunologie.

L'Ag HBS est présent dans 90 % des hépatites fulminantes. Dans 47 % de ces cas, la sérologie, avec effondrement des IgM anti HBC et la présence d'AC delta, est caractéristique d'une surinfection de por-

TABLEAU II. — Portage des marqueurs des virus B et D dans l'entourage familial de 10 hépatites fulminantes en fonction de l'étiologie du cas index (58 sujets contacts testés.)

Hépatite fulminante étiologie du cas index	Sujets contacts Positif pour		Nb de familles testées
	Ag HBS	Anti delta anticorps	
B+ DELTA+	16/21	10/21	4
B+	17/27	4/27	5
B-	2/10	0/10	1

teurs asymptomatiques d'Ag HBS par le virus delta [4]. On sait que cette éventualité est source d'insuffisance hépatocellulaire grave en Europe [21], aux U.S.A. [20] et dans les épidémies d'Amérique latine. La fréquence de détection de l'anticorps anti delta, dans notre étude, est ainsi du même ordre que dans ces séries [8, 19] mais pêche probablement par défaut. Il est, en effet, possible, comme cela a déjà été signalé, que de nombreux cas dus au virus HD ne soient pas détectables par la seule mise en évidence des anticorps anti delta totaux [7]. Parfois, paradoxalement, une recherche d'anticorps IgM anti delta s'est avérée seule positive en cas d'hépatites fulminantes [7, 25]. D'autre part, ces IgM anti delta peuvent très rapidement disparaître [28].

Il faut donc savoir évoquer d'autres étiologies lorsqu'un marqueur viral B ou delta n'est pas démontrable :

- des virus non identifiés ou rarement incriminés dans les HF : west Nile [6], rift valley fever (3 observations personnelles),
- une double infection virale [14],
- des facteurs toxiques (alimentaires [1], médicamenteux [26, 27, 30] et en particulier des poisons végétaux [1]),
- des facteurs nutritionnels, bien que peu probables, car dans notre série les sujets sont jeunes, robustes et sans tare apparente,
- une stéatose idiopathique de la grossesse doit être discutée de parti pris [18],
- un syndrome de Reye [26].

CONCLUSION.

Les données cliniques, biologiques, histologiques et évolutives des cas observés, sont conformes aux définitions de l'hépatite fulminante [14].

- La présence de l'Ag HBS dans 90 % des cas et celle du virus D dans 47 % de ces cas semblent avoir un rôle majeur dans le déterminisme et la gravité de cette affection même si d'autres facteurs peuvent favoriser l'éclosion de ces formes graves (toxiques, virus...).

- L'hépatite spongocyttaire est authentifiée, caractéristique et comparable à celle rencontrée en Amérique latine [22, 25].

- Ces HF à Bangui se présentent sur un modèle épidémiologique original distinct de tous ceux connus jusqu'alors.

En l'absence de thérapeutique efficace des hépatites fulminantes la vaccination contre l'hépatite B est une mesure individuelle à préconiser, en Afrique centrale. [5]

REMERCIEMENTS

Nous tenons tout particulièrement à remercier le personnel de réanimation médicale et en particulier : MM. M.S. Yermou, J. Madissa, M. Mamanda, J. Adamou, M. Kefou, G. Deolo, Abissiza pour leur aide dans des conditions difficiles. Nous remercions également M. le médecin général inspecteur C. Laverdant pour son aide dans la réalisation de ce manuscrit, la Mission Française d'Aide et de Coopération, le ministère de la Santé et en particulier M. le ministre, le Général X.S. Yangonga, pour son soutien moral.

BIBLIOGRAPHIE

1. BRESSLER (R.), CORREDOR (O.), BRENDL (K.). - Hypoglycin and hypoglycin-like compounds - *Pharmacol. Rev.*, 1969, 21, 105-130.
2. BROTMAN (B.), PRINCE (A.M.), GODFREY (H.R.). - Role of arthropods in transmission of Hepatitis B virus in the Tropics - *Lancet*, 1973, vol.1, n° 7815, 1305-1308.
3. DIAS (L.B.), MORAES (M.A.). - Hepatite de Labrea - *Rev. inst. med. trop. Sao Paulo*, 1973, 15, 86-93.
4. FARCI (P.), SMEDILE (A.), CAPORASO (N.) et coll. - Delta infection: a factor of transition of acute HBs Ag hepatitis to chronicity - (résumé) - Comm. à la Réunion de l'European Ass. for the Study of the liver. Göteborg (Sweden) sept.9-11 1982 - *Gastroent. clin. Biol.*, 1982, 6, 819.
5. FRANCIS (D.P.), HADLER (S.C.), THOMPSON (S.E.) et coll. - The prevention of hepatitis B with vaccine. Report of the Centers for Disease Control multi-center efficacy trial among homosexual men - *Ann. intern. Med.*, 1982, 97, 362-366.
6. GEORGES (A.), LESBORDES (J.L.), MEUNIER (D.M.Y.) et coll. - Fatal hepatitis from West Nile virus - *J. clin. Microb.*, 1986 (à paraître).
7. GOVINDARAJAN (S.), CHIN (K.P.), REDEKER (A.G.), PETERS (R.L.). - Fulminant B viral hepatitis: role of delta agent - *Gastroenterology*, 1984, 86, 1417-1420.
8. HADLER (S.C.), MONZON (M.de), PONZETTO (A.) et coll. - Delta virus infection and severe hepatitis. An Epidemic in the Yucpa Indians of Venezuela - *Ann. intern. Med.*, 1984, 100, 339-344.
9. JUPP (P.G.), McELIGOT (S.E.), LECATSAS (G.). - The mechanical transmission of B virus by the common bedbug (Cimex lectularius L) in south Africa - *South Afr. med. j.*, 1983, 63, 3, 77-81.
10. LESBORDES (J.L.), RAVISSE (P.), GEORGES (A.J.) et coll. - Outbreak of severe hepatitis associated with delta virus superinfection in the Central African Republic - *New Engl. J. Med.*, 1986 (à paraître).
11. LESBORDES (J.L.), RAVISSE (P.), GEORGES (A.J.) et coll. - Hépatites fulminantes en R.C.A. - *Presse méd.*, 1986 (à paraître).
12. MEUNIER (D.M.Y.), VOHITO (M.D.), COURROUGE (A.M.) et coll. - Fréquence de l'antigène HBs et détermination de ses sous-types en République Centrafricaine - *Bull. Soc. Path. exot.*, 1984, 77, 3, 249-254.
13. MOESTRUP (T.), HENSSON (B.G.), WIDELL (A.), NORDENFELT (E.). - Clinical aspects of delta infection - *Brit. med. j.*, 1983, 286, n° 6359, 87-90.
14. MORI (W.). - On fulminant liver disease - *Ann. Pathol.*, 1982, 2, 4, 267-278.
15. OGSTON (C.W.), WITTENSTEIN (F.S.), LONDON (W.T.), millman (J.). - Persistence of hepatitis B surface antigen in the bedbug Cimex hemipterus - *J. infect. Dis.*, 1979, 140, 3, 411-414.
16. PALLIARD (P.), PATRICOT (F.), GRIMAUD (J.A.). - Les altérations histologiques graves et leur évolution. A propos de 45 observations suivies par biopsie - *Ann. Gastroentérol. Hépat.*, 1972, 9, 2, 133-150.

17. PELLISSIER (A.), LUMARET (R.). - Isolement d'un ultravirus dans un foyer d'ictère épidémique sévissant en Oubangui AEF - *Bull. Soc. Path. exot.*, 1949, 42, 52-62.
18. POCKROS (P.J.), PETERS (R.L.), REYNOLDS (T.B.). - Idiopathic fatty liver of pregnancy: findings in ten cases - *Medicine*, 1984, 63, 1-11.
19. POPPER (H.), THUNG (S.N.), GERBER (M.A.) et coll. - Histologic studies of severe delta agent infection in Venezuelan indians - *Hepatology*, 1983, 3, 6, 906-912.
20. RAIMONDO (G.), LONGO (G.), SQUADRITO (G.). - Exacerbation of chronic liver disease due to hepatitis B surface antigen after delta infection - *Brit. med. J.*, 1985 (à paraître).
21. RIZZETTO (M.), CANESE (M.G.), ARCO (S.) et coll. - Immunofluorescence detection of a new antigen antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBs Ag carriers - *Gut*, 1977, 18, 997-1003.
22. RIZZETTO (M.), SHIH (J.W.K.), GOCKE (D.J.) et coll. - Incidence and significance of antibodies to delta antigen in hepatitis B virus infection - *Lancet*, 1979, vol.2, n° 8150, 986-990.
23. RIZZETTO (M.). - The delta agent - *Hepatology*, 1983, 3, 5, 729-737.
24. RIZZETTO (M.), CANESE (M.G.), GERIN (J.L.) et coll. - Transmission of the hepatitis B virus-associated delta antigen to chimpanzees - *J. Infect. Dis.*, 1980, 121, 590-602.
25. SMEDILE (A.), FARCI (P.), VERME (G.) et coll. - Influence of delta infection on severity of hepatitis B - *Lancet*, 1982, vol. 2, n° 8303, 945-947.
26. REYE (R.D.), MORGAN (G.), BARAL (J.). - Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. A disease entity in childhood - *Lancet*, 1963, vol.2, 749-752.
27. SCHIFFER (M.R.). - Fatty liver associated with administration of tetracycline in pregnant and nonpregnant women - *Amer. J. Obst. Gynecol.*, 1966, 96, 326-332.
28. TASSOROULOS (N.), ROUMELIOTOU-KARAYANNIS (A.), NAOPOULOU (L.), CALAFATAS (P.), PAPA-VANGELOU (G.). - Fulminant delta hepatitis in chronic asymptomatic HBsAg carriers - *J. amer. med. Ass.*, 1985, 253, 16, 2362-2363.
29. TREPO (Ch.), et coll. - Hépatites virales (les agents responsables Virus defectif delta) - *Encycl. méd. chir.*, Paris, Foie-Pancreas, fasc. 705 B40, 3.
30. WHALLEY (P.J.), ADAMS (R.H.), COMBES (B.). - Tetracycline toxicity in pregnancy. Liver and pancreatic dysfunction - *J. amer. med. Ass.*, 1964, 189, 357-362.

RÉSUMÉ

Le virus de l'hépatite D (VHD) est un virus déficient ne pouvant se répliquer qu'en présence de virus B. Son rôle vient d'être mis en évidence comme étiologie principale mais non pas exclusive dans une série de 92 hépatites fulminantes observées à Bangui (RCA). Cette affection gravissime (88 % de décès) évolue à Bangui sur le mode endémoépidémique. Elle concerne des adultes jeunes (25 ans de moyenne) hommes et femmes (40 % sont enceintes) sans facteur de risque : ni alcoolisme, ni toxicomanie, ni prostitution, ni antécédents d'hépatopathie. Après une phase prodromique, on observe en quelques heures un ictère intense (100 % des cas) une encéphalopathie hépatique (100 %) et dans 39 % des cas des hémorragies graves. Biologiquement, on note des transaminases GP à 20 fois la normale, un taux de prothrombine voisin de 25 % et une altération des fonctions rénales dans 15 % des cas. Histologiquement, on retrouve, dans 81 % des cas, des lésions d'hépatite avec une stéatose macro ou microvacuolaire très abondante et des infiltrats inflammatoires (« hépatite spongiocytaire ») parfois une atrophie aiguë du foie (7 %), une hépatite très inflammatoire (12 %). Dans le sérum la présence de l'Ag HBS est retrouvée dans 90 % des cas et les marqueurs du virus delta (anticorps globaux) dans 47 % des cas. L'antigène delta n'a été retrouvé que deux fois. Ni le virus de l'hépatite A, ou non A - non B, ni aucun autre virus (à l'exception du virus West Nile, 3 fois retrouvé) n'ont pu être isolés ni identifiés par conversion sérologique. Une enquête sur l'environnement familial de ces hépatites D a permis de trouver un portage de l'HBs Ag de 60 % à 100 % selon les familles avec 40 à 90 % d'AC delta. Des épidémies d'hépatites fulminantes à virus delta ont été antérieurement décrites en Amérique centrale ; ce travail représente la première reconnaissance de cette affection en Afrique.

SUMMARY

Hepatitis Delta's virus (HDV) and fulminant hepatitis in the Republic of Centrafrique

The Delta virus is a defective virus that can be responsible for Hepatitis resulting either from a coinfection with Hepatitis B Virus, or from the surinfection of Hepatitis B carrier. Out of 62 sera of fulminant hepatitis investigated for delta virus involvement, viral antibodies or antigen have been found 27 times. Characteristically, epidemiological findings are as follows young patients (mean of age : 24), sex ratio 1 : 1, with 40 % of pregnant female, none risk factor (such as alcoholism, drug addiction, prostitution, previous liver disease), severe (88 % deaths) evolution. Clinically, the prodromic period is very short and after a few hours patients present with the following symptoms jaundice, encephalopathy (coma at several stages), and (In 39 % of the cases) severe haemorrhages. Massive liver cell necrosis is confirmed by elevation of SGOT to 20 times the normal, major impairment of the coagulation factors (Prothrombin around 25 %) and in another hand, renal functions are impaired in 15 % of the cases).

The study of liver biopsies shows in 81 % of the cases, fatty changes and focal necrotic stages. The hepatocytes contain abundant small (or large) droplets presumably fat, and inflammatory cells predominantly lymphocytes. The other two possible aspects are : either liver atrophy or inflammatory acute hepatitis where hepatocytes are replaced by inflammatory cells including polymorphonuclear leucocytes and macro phages or Kupffer cells associated with lymphocytes and/or plasmocytes. HBS antigen is found in 90 % of the cases while Delta virus antibodies in 47 %. Delta virus Antigen was present in two patients. No A, or non A non B hepatitis virus, was found to be present in any patient while West Nile virus was isolated 3 times from liver biopsies. Surveys done in the patient families allowed to find HBs Ag and Delta virus antibodies carriage significantly higher than in the normal population. Although Deltaagent is known to be responsible for epidemics of fulminant hepatitis in Central America, and to be present in Africa, one report here the first involvement of this virus in large series of fatal hepatitis in this continent.

(médecine et armées, 1986, 14, 7, pages 545 à 551).