

Étude de l'antigène HBs et des anticorps anti-virus de l'hépatite C au cours des hépatopathies chroniques dans des services hospitaliers à Bamako, Mali.

M. Dembele (1), I. Maïga (2), D. Minta (1), A. Konate (3), M. Diarra (3), D. Sangare (3), H. A. Traore (1), M. Y. Maïga (3), A. Toukara (4), C. Payan (5), F. Lunel (5), B. Carbonnelle (5) & P. Cales (6)

(1) Service de médecine interne et de maladies infectieuses, Hôpital du Point "G", Bamako, Mali.

(2) Laboratoire de biologie, Hôpital du Point "G", Bamako, Mali.

(3) Service d'hépatogastro-entérologie, Hôpital Gabriel Touré, BP2931, Bamako, Mali.

(4) Centre national de transfusion sanguine, Bamako, Mali.

(5) Service de virologie, CHU d'Angers, France.

(6) Service d'hépatogastroentérologie, CHU d'Angers, France.

Manuscrit n° 2440. "Virologie". Reçu le 4 juin 2002. Accepté le 5 décembre 2003.

Summary: Study of antigen HBs and antiviral antibodies of hepatitis C during hepatopathies in Mali.

A prospective study carried out in Bamako, Mali between July 1998 and January 1999 has assessed the seroprevalence of hepatitis C virus (HCV) in 91 carrier patients of chronic hepatopathy at a cirrhosis stage (53) or of hepato-cellular carcinoma (38) and to compare with in 92 blood donors as a control population.

Only seroprevalence confirmed by a complementary test has been taken into account (RIBA).

HCV seroprevalence reached 25% including all hepatopathies, 24% in cirrhosis and 26% in hepato-cellular carcinoma (HCC) versus 4% in blood donors.

Antigen HBs of hepatitis B virus has been found in 55% of patients, versus 25% of the control cases ($p = 0.0006$). On the whole, the two markers have been notified a little more often in HCC than in cirrhosis and the combination of the two markers has been more frequent during cirrhosis as well. The role of HCV played in cirrhosis and HCC onset in Mali appears to be important.

Résumé :

Une étude prospective conduite au Mali à Bamako entre juillet 1998 et janvier 1999 a étudié la séroprévalence du virus de l'hépatite C (VHC) chez 91 patients porteurs d'hépatopathie chronique au stade de cirrhose (53) ou de carcinome hépato-cellulaire (38) et, à titre comparatif, chez 92 donneurs de sang comme population témoin.

Il n'a été tenu compte que de la séroprévalence confirmée par un test complémentaire (RIBA). La séroprévalence VHC était de 25 % toutes hépatopathies confondues, de 24 % dans les cirrhoses et 26 % dans les carcinomes hépato-cellulaires (CHC) contre 4 % chez les donneurs de sang. L'antigène HBs du virus de l'hépatite B a été retrouvé chez 55 % des malades, contre 25 % des témoins ($p = 0,0006$). Les deux marqueurs ont été globalement plus souvent rencontrés dans le CHC que dans la cirrhose et l'association des deux marqueurs a été également plus fréquente au cours de la cirrhose.

Le rôle du VHC dans la genèse des cirrhoses et du CHC au Mali apparaît donc important.

hepatitis C virus
seroprevalence
AgHBs
anti VHC
chronic hepatopathy
hospital
Bamako
Mali
Sub-Saharan Africa

virus de l'hépatite C
séroprévalence
AgHBS
anti VHC
hépatopathie chronique
hôpital
Bamako
Mali
Afrique intertropicale

Introduction

La carcinome hépatocellulaire (CHC) et la cirrhose posent par leur fréquence un véritable problème de santé publique dans le monde, particulièrement en Afrique (4, 18, 27).

Au Mali, les travaux réalisés sur la cirrhose et le CHC ont porté essentiellement sur les aspects cliniques, épidémiologiques et diagnostiques de ces maladies (9, 13, 21, 30). Plus de 60 % des malades atteints de CHC et 71 % des cirrhotiques sont porteurs de l'antigène HBs contre 10 à 15 % de la population générale (2, 9, 21, 29).

Le virus de l'hépatite C (VHC) a été fréquemment étudié (2, 8, 9, 11, 12, 14, 16, 20, 31). L'association du VHC au CHC a

été depuis longtemps évoquée (9, 11, 33). On estime actuellement qu'environ 80% de sujets infectés par le VHC développent une hépatite chronique, dont 5 à 10 % pourraient aboutir à un CHC (3, 7, 11, 19).

Au Mali, l'étude sur le virus de l'hépatite C a été faite à travers quelques enquêtes dont les plus importantes ont été menées à l'hôpital national du Point « G » (2) et au centre national de transfusion sanguine (8). Ces études ont porté sur des échantillons limités et ont souvent utilisé des tests ELISA de 1^{re} ou de 2^e génération.

Nous avons ainsi entrepris ce travail dans le but d'étudier l'antigène HBs et les anticorps anti-VHC au cours des hépatopathies chroniques au Mali.

Méthodologie

Type d'étude

Cette étude cas/témoins prospective s'est déroulée de juillet 1998 à février 1999 dans les services d'hépatogastroentérologie de l'hôpital Gabriel Touré, de médecine interne de l'hôpital du Point "G", du laboratoire de l'hôpital du Point "G" et au centre national de transfusion sanguine (CNTS).

Patients

Notre étude a porté sur des patients porteurs d'hépatopathies chroniques, comparés à des témoins, donneurs occasionnels de sang ne présentant aucun signe d'hépatopathie chronique. Les hépatopathies chroniques étaient composées par la cirrhose et le CHC.

Les critères d'inclusion ont été :

- pour la cirrhose: l'histologie (biopsie hépatique) et/ou les critères non invasifs de la cirrhose, à savoir l'association obligatoire d'une hépatomégalie à bord inférieur tranchant, d'un taux de prothrombine abaissé, de la présence de varices œsophagiennes (VO);
- pour le CHC: la cytologie de la ponction à l'aiguille fine (PAF), comportant des cellules malignes ou l'association d'un gros foie douloureux, dur, à bord inférieur mousse, d'un foie hétérogène à l'échographie et d'un taux d'alphafoetoprotéine supérieur à 400UI/ml. Les malades ne répondant pas aux critères ci-dessus évoqués d'inclusion dans ces deux pathologies ont été exclus. Les donneurs occasionnels de sang devaient être indemnes de tout signe évoquant une hépatopathie chronique et le recrutement a été fait au hasard.

Méthodes

L'interrogatoire a recherché le début de la maladie, les signes, notamment une douleur de l'hypochondre droit, une hémorragie digestive, les antécédents (transfusion, tatouage, injection par matériel non jetable, toxicomanie intraveineuse).

L'examen physique des malades et des témoins a été effectué à la recherche de signes d'hépatopathie chronique, notamment un gros foie et ses caractères, une ascite, un ictère, une circulation veineuse collatérale (CVC), une splénomégalie, des œdèmes des membres inférieurs (OMI).

Les examens complémentaires ont concerné les malades cirrhotiques et les malades atteints de CHC et comportaient :

- le dosage de l'activité des aminotransférases, le taux de prothrombine, le dosage des phosphatases alcalines, la recherche de l'antigène HBs par ELISA 3^e génération (Hepanostika[®] HBs Ag Uniform II), la recherche des anticorps anti-VHC: ELISA 3^e génération (Murex anti-VHC[®], version 4.0);
- l'endoscopie digestive haute a recherché des varices œsophagiennes;
- la laparoscopie a apprécié la morphologie du foie et permis la biopsie dirigée;
- l'échographie abdominale a apprécié l'échostructure hépatique;
- la biopsie et/ou la ponction à l'aiguille fine du foie a permis le diagnostic de la cirrhose ou du CHC.

Supports

Les données ont été colligées sur une fiche d'enquête et analysées sur logiciel Epi-Info (6.0). Le test de χ^2 a été utilisé pour comparer les résultats qui étaient significatifs pour un $p < 0,05$.

Par ailleurs, les sérums étudiés au laboratoire de bactériologie et de virologie du CHU d'Angers ont été rigoureusement soumis aux critères de positivité.

Résultats

Au terme de l'enquête, 92 donneurs occasionnels de sang et 91 malades porteurs d'hépatopathies chroniques (cirrhose = 53 cas, CHC = 38 cas) ont été recrutés.

Âge des malades

L'âge moyen a été de 44,9 ans \pm 14,2 ans avec des extrêmes de 19 et 84 ans. La tranche d'âge 41-51 ans a été la plus représentée.

Sexe des malades

Nous avons noté une prédominance masculine: le sex-ratio a été de 1,84 en faveur des hommes (59 hommes et 32 femmes)

Antécédents chez les malades

Dans tous les cas, les injections par matériel non jetable et/ou les tatouages ont été retrouvés dans les antécédents.

Aucun cas de transfusion ou de toxicomanie n'a été observé.

Tableau I.

Répartition des hépatopathies selon les antécédents.
Distribution of hepatopathies according to past medical history.

antécédents	effectif	%
tatouages	28	31
injection par matériel non jetable	43	47
tatouage + injection par matériel non jetable	20	22
total	91	100

nb: La plupart des malades présentent plusieurs signes, de sorte que le total des effectifs excède 91.

Signes cliniques au cours des hépatopathies

L'hépatomégalie et l'amaigrissement sont les signes cliniques les plus fréquents.

Tableau II.

Répartition des hépatopathies selon les signes cliniques observés.
Distribution of hepatopathies according to clinical signs observed.

signes cliniques	effectif	%
hépatomégalie	73	80
ascite	55	60
circulation veineuse collatérale	29	32
ictère	42	46
splénomégalie	53	58
œdème des membres inférieurs	31	34
hématémèse	9	10
amaigrissement	72	79
pâleur	50	55

Résultats de la sérologie dans les deux groupes

La prévalence de L'AgHBs et des Ac anti-VHC est significativement plus élevée chez les malades que chez les témoins.

Tableau III.

Résultat de la recherche des AgHBs et des Ac anti-VHC chez les malades et les témoins.
Result of detection of Ag HBs and anti VHC Ab in patients and control-cases.

population sérologie	malades		témoins		P
	effectif	%	effectif	%	
AgHBs positif	50	55	23	25	$p = 0,00003$ S
Ac anti-VHC positif	23	25	4	4	$p = 0,00006$ S
sérologie négative	28	31	65	71	

Sérologie selon le type d'hépatopathie

Tableau IV.

Répartition des sérologies positives selon les types d'hépatopathies.
Distribution of positive serologies according to types of hepatopathies.

biologie hépatopathies	AgHBs+		Ac anti-VHC+		AgHBs + Ac anti-VHC+		p
	effectif	%	effectif	%	effectif	%	
cirrhose (n =53)	22	42	6	11	7	13	p =0,0003 S
CHC (n =38)	18	47	7	18	3	8	P =0,0007 S
total	40		13		10		

Discussion

La valeur de notre étude réside dans la performance des tests ELISA de 3^e génération dans la détection des marqueurs viraux des hépatites, avec une sensibilité généralement voisine de 100 % (26).

Aspects socio-démographiques des malades atteints d'hépatopathies

Nos patients avaient un âge moyen de 44,9 ans \pm 14,2 ans avec des extrêmes de 19 et 84 ans. Cette moyenne d'âge est comparable à celle de BAGAYOKO au Mali (2) qui a trouvé une moyenne d'âge de 42,5 ans. Les hépatopathies chroniques ont été fréquemment rencontrées entre 30 et 62 ans. Cette constatation suggère une contamination par les agents pathogènes à un âge jeune avec constitution de cirrhose ou de CHC entre 10 et 20 ans comme cela a été rapporté par la littérature (22). La prédominance masculine de ces affections a été rapportée par d'autres auteurs au Mali. Classiquement, le CHC est plus fréquent chez l'homme.

Aspects cliniques des hépatopathies

Dans notre étude, les antécédents de tatouage et/ou d'injection par matériel non jetable ont été retrouvés chez la totalité des malades (tableau I). Le rôle de ces gestes dans la transmission de ces deux virus est classique (17, 28, 32). L'hépatomégalie, l'ascite, la splénomégalie, l'amaigrissement et la pâleur ont été fréquents dans notre étude. Cette constatation a été rapportée par BAGAYOKO (2) et COULIBALY (9). La fréquence de ces signes témoigne du stade avancé de l'hépatopathie au moment du diagnostic.

Données sérologiques

La prévalence des marqueurs viraux au cours des hépatopathies chroniques est variable selon les auteurs. Nous n'avons pas cherché systématiquement l'ADN du VHB chez les patients AgHBs négatifs, ce qui ne nous a pas permis

Tableau V.

Etude comparative des marqueurs viraux selon les pays.
Comparative study of viral markers depending on countries.

marqueurs viraux et pathologie auteurs	cirrhose		carcinome hépatocellulaire	
	AgHBs	Ac anti-VHC	AgHBs	Ac anti-VHC
notre étude	55 %	25 %	55 %	26 %
BAGAYOKO (Mali) (2)	64,5 %	28 %	33,3 %	33 %
COULIBALY (Mali) (9)	71 %			
METS et al. (Niger) (24)	84 %	48 %		38 %
BLANC et al. (France) (5)		22 %		36 %
KA et al. (Sénégal) (15)			65,5 %	10,9 %
MBAYE et al. (Sénégal) (23)	85,2 %	0 %	67 %	4 %
DAZZA et al. (Mozambique) (10)			66 %	6,2 %
ACETI et al. (Somalie) (1)		10 %		
CENAC et al. (Niger) (6)		10 %		4 %
PERRET et al. (Gabon) (25)	34,2 %	34,2 %	40,5 %	28,6 %

d'estimer la fréquence du portage chronique inactif chez les patients VHC positifs.

La faible prévalence de l'AgHBs dans notre étude pourrait s'expliquer par la vaccination contre le VHB, de plus en plus pratiquée au Mali. D'autre part, il pourrait s'agir d'une élimination de l'AgHBs après installation des lésions hépatiques. La spécificité de l'ELISA de 3^e génération peut également expliquer ce taux inférieur à ceux des anciennes études.

Un mode de transmission parentérale des virus peut être évoqué dans notre étude, car les antécédents de tatouage et d'injection par matériel non jetable n'ont pas été rares. Un mode de transmission interhumaine pour le VHB doit également prévaloir.

Dans notre étude, 13 % des cas de cirrhose avaient à la fois l'AgHBs et les Ac anti-VHC. Cette fréquence est supérieure à celle rapportée par METS *et al.* au Niger (24) : 4 %. Cette association est rencontrée dans 8 % des cas de CHC, et est inférieure à celle de BLANC *et al.* (5) : 53 % en ELISA3, et supérieure à celle de KA *et al.* (15) : 2,1 % en ELISA 2. L'importance de la place de ces virus dans ces affections n'est pas négligeable. Les hépatopathies chroniques ne doivent plus être sur le seul compte du VHB au Mali.

Conclusion

Les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C jouent un rôle prépondérant dans la cirrhose et le CHC au Mali. Des mesures préventives efficaces sont nécessaires pour diminuer la prévalence de ces infections et donc de la cirrhose et du carcinome hépato-cellulaire.

Références bibliographiques

- ACETI A, TALIANI G, BRUNI R, SHARIF OS, MOALLIN KA *et al.* - Hepatitis C virus infection in chronic liver disease in Somalia. *Am J Trop Med Hyg*, 1993, **48**, 581-584.
- BAGAYOKO S - Place de l'hépatite virale C dans les hépatopathies à Bamako. Thèse Méd, Bamako, 1991, N° 10.
- BASTIE A, POWLOTSKY JM, ROUDOT TF & DHUMEAU D - Infection par le virus de l'hépatite C, épidémiologie. *Pathol Biol*, 1995, **43**, 674-680.
- BERTRAND E, BAUDIN L, VACHER E & BAUDIN R - Mortalité et morbidité hospitalières d'un service de médecine interne à Abidjan. *Presse Méd*, 1967, **75**, 597-600.
- BLANC P, EL HASSAN J, LARREY D & MICHEL H - Infection virale C et carcinome hépatocellulaire en Languedoc-Roussillon. *Gastroentérol Clin Biol*, 1995, **19**, A 128.
- CENAC A, PEDROSO ML, DJIBO A, DEVELOUX M, PICHOUX C *et al.* - Hepatitis B, C and D virus infections in patients with chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. A comparative study in Niger. *Am J Trop Med Hyg*, 1995, **52**, 293-296.
- CHEN DS, KUO GC, SUNG JL, LAI MY, SHEU JC *et al.* - Hepatitis C virus infection in an area hyperendemic for hepatitis B and chronic liver disease: the Taiwan experience. *J Infect Dis*, 1990, **162**, 817-822.
- COULIBALY A - Prévalence des anticorps anti hépatite virale C chez les donneurs de sang occasionnels au CNTS de Bamako. Thèse Méd, Bamako, 1992 N° 52.
- COURSAGET P, BOUDIL C, KASTALLY R, YVONNET B, RAPANARIVO Z *et al.* - Prevalence of hepatitis C virus infection in Africa: anti HCV antibodies in the general population and in patients suffering from cirrhosis or primary liver cancer. *Res Virol*, 1990, **141**, 449-454.
- DAZZA MC, MENESES LV, GIRARD PM, ASTAGNEAU P, VILLARROEL C *et al.* - Absence of a relationship between antibodies to hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma in Mozambique. *Am J Trop Med Hyg*, 1993, **48**, 237-242.
- DE MITRI MS, POUSSIN K & BACCARINI P - HCV associated liver cancer without cirrhosis. *Lancet*, 1995, **345**, 413-415.
- DHUMEAU D - Hépatite non A non B. Type C. *Gastroentérol Clin Biol*, 1990, **14**, T26-T29.

13. DIALLO F - *Valeur diagnostique de l'endoscopie digestive haute au cours de la cirrhose*. Thèse Méd, Bamako, 1999, N° 81.
14. JENG GJE & TSAIJF - Hepatitis C virus antibody in hepatocellular carcinoma in Taiwan. *J Med Virol*, 1991, **34**, 74-77.
15. KA MM, HERVÉ P, LEGUENNO B, N'DIAYE MF, DIOP TM *et al.* - Faible prévalence des anticorps anti-VHC dans le carcinome hépatocellulaire au Sénégal. *Ann Gastroentérol Hépatol*, 1995, **31**, 329.
16. KEW MC, HOUGHTON M, EHOOL QL & KUO G - Hepatitis C antibodies in southern Africa black with hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 1990, **335**, 873-874.
17. KO YC, HO MS, CHIANG TA., CHANG SJ & CHANG PY - Tattooing as risk of hepatitis C virus infection. *J Med Virol*, 1992, **38**, 288-291.
18. LAROUZE B, WONE I, DE LAUTURE H & SOW M - Epidémiologie générale du cancer primitif du foie (CPF). *Bull Soc Pathol Exot*, 1978, **71**, 304-313.
19. LEE HS, HAN CJ & KIM CY - Predominant etiologic association of hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma compared with hepatitis B virus in elderly patients in hepatitis B endemic area. *Cancer*, 1993, **72**, 256-257.
20. LEUNG NW, TAM JS, LAI JY, LEUNG TW, LAU WY *et al.* - Does hepatitis C virus infection contribute to hepatocellular carcinoma in Hong-Kong? *Cancer*, 1992, **70**, 40-44.
21. MAGASSA N - *Le cancer primitif du foie à Bamako*. Thèse Méd Bamako 1981 N°3.
22. MARCELLIN P & ERLINGER S - Clinique et évolution de l'hépatite C. *Ann Gastroentérol Hépatol*, 1997, **33**, 29-33.
23. MBAYE PS, RENAUDINEAU Y, DIALLO A, HAUDRECHY D, SANE M *et al.* - Virus de l'hépatite C et carcinome hépatocellulaire à Dakar : étude cas-témoins. *Méd Trop*, 2000, **60**, 47-52.
24. METS T, SMITZ J, NGEND A, HAYA P, SABBE L *et al.* - Hepatitis C virus infection in African patients with chronic hepatitis cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a comparative study in Niger. *Am J Trop Med Hyg*, 1995, **52**, 293-296.
25. PERRET JL, MOSSAVOU-KOMBILA JP, DELAPORTE E, PEMBA LF, BOGUIKOMA JP *et al.* - Antigène HBs et anticorps anti-VHC dans les hépatopathies chroniques compliquées au Gabon : étude cas-témoins en milieu hospitalier. *Gastroentérol Clin Biol*, 2002, **26**, 131-135.
26. ROTILY R, LOUBRIÈRE S, NIXON J, BOURLIÈRE M, HALFAN P & MOATI JP - Sensibilité, spécificité et coûts des tests de dépistage de l'infection par le VHC utilisés dans l'analyse de décision. *Gastroentérol Clin Biol*, 1997, **20**, S 33-S 40.
27. SANKALÉ M, GINDRON Y & COURBIL LJ - Le cancer primitif du foie en milieu tropical. *Méd Trop*, 1983, **43**, 239-252.
28. SERFATY L, PHITIPIE M & VALLA D- Quels sont les modes de transmission non transfusionnels du virus de l'hépatite C ? *Gastroentérol Clin Biol*, 1995, **19**, 525-•••.
29. SIDIBE S - *Les marqueurs sérologiques de l'hépatite B au Mali*. Thèse Méd, Bamako 1980 N° 202.
30. TIMBO SK - *Nouvelle contribution à l'étude du cancer primitif du foie au Mali*. Thèse Méd Bamako 1982 N°9.
31. TREPO C - De l'hépatite non A non B au virus de l'hépatite C. *Gastroentérol Clin Biol*, 1990, **14**, 51-53.
32. ZARSKI JP & LOROY Y - Facteurs de risques de transmission du virus de l'hépatite C. *Gastroentérol Clin Biol*, 1997, **21**, S4-S10.
33. ZARSKI JP, LUNEL F, DARDELET D, ••, •• *et al.* - Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma in France : Detection of antibodies using two second generation assays. *J Hepatol*, 1991, **12**, 402-405.