

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

□□□□□

FACULTE DE MEDECINE ET PHARMACIE

□□□□□

ANNEE : 1995

N°44



LA PLACE DU VIRUS C DANS L'HEPATOCARCINOGENESE

*A PROPOS DE 43 MALADES ATTEINTS D'HEPATOME
ETUDE CAS/TEMOINS*

THÈSE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE
(DIPLOME D'ETAT)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
LE 30 JUILLET 1993

par

Anna SARR

Interne des Hôpitaux de Dakar

NEE LE 17 JUIN 1962 A RENNES (FRANCE)

URY

Président :	M. Ahmédou Moustapha SOW	Professeur
Membres :	M. Lamine DIAKHATE	Professeur
	M. Mohamed Fadel NDIAYE	Maître de Conférences agrégé
Directeur de Thèse :	M. Ahmédou Moustapha SOW	Professeur

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

PERSONNEL DE LA FACULTE

DOYEN	M. René	NDOYE
PREMIER ASSESSEUR	M. Doudou	BA
DEUXIEME	M. Ibrahima Pierre	NDIAYE
CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS	M. Assane	CISSE

FACULTE DE MEDECINE ET DE

PHARMACIE

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE

POUR L'ANNEE UNIVERSITAIRE

1992/1993

PROFESSEURS TITULAIRES

M.	Salif	BADIANE	Maladies Infectieuses
M.	Oumar	BAO	Thérapeutique
M.	Hervé	DE LAUTURE	Médecine Préventive
M.	Fadel	DIADHIOU	Gynécologie-Obstétrique
M.	Lamine	DIAKHATE	Hématologie
M.	Samba	DIALLO	Parasitologie
M.	Adrien	DIOP	Chirurgie Générale
M.	EL HADJ Malick	DIOP	O.R.L.
Mme	Thérèse MOREIRA	DIOP	Médecine Interne (Clinique Médicale I)
M.	Sémou	DIOUF	Cardiologie
M.	Mohamadou	FALL	Pédiatrie
M.	Pierre	FALTOT	Physiologie
M.	Mamadou	GUEYE	Neuro-Chirurgie
M.	Papa Abdourahmane	KANE	Pneumophtisiologie
M.	Nicolas	KUAKUVI	Pédiatrie
M.	Aristide	MENSAH	Urologie
M.	Bassirou	NDIAYE	Dermatologie
M.	Ibrahima Pierre	NDIAYE	Neurologie
M.	Mouhamadou Mansour	NDIAYE	Neurologie
M.	Papa Demba	NDIAYE	Anatomie Pathologique
M.	René	NDOYE	Biophysique
M.	Idrissa	POUYE	Orthopédie-Traumatologie
M.	Abdou	SAMB	Bactériologie-Virologie
M.	Abdou	SANOKHO	Pédiatrie
Mme	AWA Marie	COLL SECK	Maladies Infectieuses
M.	Dédéou	SIMAGA	Chirurgie Générale
M.	Abdourahmane	SOW	Maladies Infectieuses
M.	Ahmedou Moustapha	SOW	Médecine Interne (Clinique Médicale II)
M.	Moussa Lamine	SOW	Anatomie
M.	Cheikh Tidiane	TOURE	Chirurgie
M.	Papa	TOURE	Cancérologie
M.	Alassane	WADE	Ophtalmologie
M.	Ibrahima	WONE	Médecine Préventive

PROFESSEUR SANS CHAIRE

M. Ibrahima SECK Biochimie Médicale

PROFESSEUR EN SERVICE EXTRAORDINAIRE

M. Pierre LAMOUCHE Radiologie

MAITRES DE CONFERENCE AGREGES

M. José-Marie	AFOUTOU	Histologie-Embryologie
M. Mohamed DIAWO	BAH	Gynécologie-Obstétrique
M. Mamadou Diakhité	BALL	Dermatologie
M. Fallou	CISSE	Physiologie
M. Baye Assane	DIAGNE	Urologie
M. Babacar	DIOP	Psychiatrie
M. El Hadj Ibrahima	DIOP	Orthopédie-Traumatologie
M. Saïd Nourou	DIOP	Mecine Interne (Clinique Médicale II)
M. Souvasin	DIOUF	Orthopédie-Traumatologie
Mme Sylvie SECK	GASSAMA	Biophysique
M. Momar	GUEYE	Psychiatrie
M. Abdoul Almamy	HANE	Pneumophtisiologie
M. Alain	LE COMPTE	Biophysique
M. Salvy	MARTIN	Pédiatrie
M. Jean Bernard	MAUFERON	Neurologie
M. Jehan Mary	MAUPPIN	Anatomie
M. Victorino	MENDES	Anatomie Pathologique
M. Madoune Robert	NDIAYE	Ophtalmologie
Mme. Mbanyang	NDIAYE NIANG	Physiologie
M. Mohamed Fadel	NDIAYE	Médecine Interne (Clinique Médicale II)
M. Mamadou	NDOYE	Chirurgie Infantile
Mme. Bineta	SALL KA	Anesthésie-Réanimation
M. Mamadou	SARR	Pédiatrie
M. Seydina Issa Laye	SEYE	Orthopédie-Traumatologie
M. Mamadou Lamine	SOW	Médecine Légale
M. Housseiy Dembel	SOW	Pédiatrie
M. Omar	SYLLA	Psychiatrie

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

M. Mamadou	BA	Pédiatrie
M. Jean Pierre	BENAI	Médecine Légale
M. Aly	NGOM	Gynécologie-Obstétrique

MAITRES - ASSISTANT

M. Serigne Abdou	BA	Cardiologie
M. Mousa	BADIANE	Radiologie
M. Mousa Iata	CISSE	Bactériologie-Virologie
M. Abdarrahmane	DIA	Anatomie
M. Bernard Marcel	DIOP	Maladies Infectieuses
M. Babacar	FALL	Chirurgie Générale
M. Ibrahima	FALL	Chirurgie Générale
M. Oumar	GAYE	Parasitologie
M. Claude	MOREIRA	Pédiatrie

M. Jean-Charles	MOREAU	Gynécologie-Obstétrique
M. Adama Bandiougou	NDIAYE	Immunologie (Hématologie)
M. Mouhamadou	NDIAYE	Chirurgie- Dentaire
M. Mcuhamadou Guélaye	SALL	Pédiatrie
M. Niama Diop	SALL	Biochimie Médicale
M. Pape Amadou	NDIAYE	Ophtalmologie
M. Moustapha	SARR	Cardiologie
M. Gora	SECK	Physiologie
Mme. Haby	SIGNATE SY	Pédiatrie
M. Doudou	THIAM	Hématologie

**ASSISTANTS DE FACULTE - ASSISTANTS DES SERVICES
UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX**

M. Jean Marie	DANGO	Anatomie Pathologie
M. Boubacar Samba	DANKOKO	Médecine préventive
M. Abdoulaye Sega	DIALLO	Histologie - Embryologie
M. Yémou	DIENG	Parasitologie
M. Dialo	DIOP	Bactériologie - Virologie
M. Mamadou	DIOP	Anatomie
M. Moctar	DIOP	Histologie - Embryonnaire
M. Oumar	FAYE	Parasitologie
M. Oumar	FAYE	Histologie - embryonnaire
Mme. Gisèle Woto	GAYE	Anatomie - Pathologie
M. Lamine	GUEYE	Physiologie
M. Abdoulaye	NDIAYE	Anatomie
M. Ahmad Iyane	SOW	Bactériologie-Virologie
M. Hassanatou Touré	SOW	Biophysique
M. Anta	TALL	Médecine Préventive
M. Kamadore	TOURE	Médecine Préventive
M. Meïssa	TOURE	Biochimie Médicale

**CHEFS DE CLINIQUES - ASSISTANTS DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES
HOPITAUX**

M. El Hadj Amadou	BA	Ophtalmologie
M. Mamadou	BA	Urologie
Mme Marième	BA GUEYE	Gynécologie-Obstétrique
M. Momar Codé	BA	Neuro-Chirurgie
M. Moussa	BA	Psychiatrie
M. Seyliou Boubacar	BADIANE	Neuro-Chirurgie
M. Boubacar	CAMARA	Pédiatrie
M. El hadj Sculeymane	CAMARA	Orthopédie-Traumatologie
M. Cheikh Ahmed Tidiane	CISSE	Gynécologie-Obstétrique
Mme Marlama Safiétou	KA CISSE	Médecine Interne Clinique Médicale II
Mme Elisabeth Feiler	DANSOKHO	Maladies Infectieuses
M. Massar	DIAGNE	Neurologie
M. Djibril	DIAGNE	Gynécologie-Obstétrique
M. Saïdou	DIALLO	Médecine Interne (Clinique Médicale I)
M. Papa Ndiouga	DIENG	Anesthésie-Réanimation
M. Amadou Galle	DIOP	Neurologie

M. Ibrahima Bara	DIOP	Cardiologie
M. Rudolph	DIOP	Stomatologie
M. Alassane	DIOUF	Gynécologie-Obstétrique
M. Boucar	DIOUF	Médecine Interne (Clinique Médical I)
M. Ibramima Fodé	DIOUF	Gynécologie-Obstétrique
M. Mamadou Lamine	DIOUF	Médecine Interne (Clinique Médical I)
M. Raymond	DIOUF	O.R.L
M. Saliou	DIOUF	Pédiatrie
M. Serigne Maguèye	MAGUEYE	Urologie
M. Mamadou Mourtalla	KA	Médecine Interne (Clinique Médicale I)
M. Abdoul	KANE	Cardiologie
M. Assane	KANE	Dermatologie
M. Adoul Aziz	KASSE	Cancérologie
M. David River	KERE	Cancérologie
M. Georges	KI-ZERBO	Maladies Infectieuses
Mme. Aminata DIACK	MBAYE	Pédiatrie
M. Ismaïla	MBAYE	Médecine Légale
M. Mouhamadou	MBENGUE	Médecine Interne (Clinique Medical I)
M. Amadou Koura	NDAO	Neurologie
Mme. Mame Awa FAYE	NDAO	Maladies Infectieuses
Mme. Coura SEYE	NDIAYE	Ophtalmologie
M. Issa	NDIAYE	O.R.L
M. Ousmane	NDIAYE	Pédiatrie
M. Nafissatou BATHILY	NDOYE	Ophtalmologie
M. Thierno Souleymane	NIANE	Pneumophtisiologie
M. El Hadj	NIANG	Radiologie
M. Abdoulaye	POUYE	Médecine Interne (Clinique Medical I)
M. Youssoupha	SAKHO	Neuro- Chirurgie
Melle. Anne Aurore	SANKHALE	Chirurgie Générale
M. Doudou	SARR	Psychiatrie
M. Amadou Makhtar	SECK	Psychiatrie
M. Birama	SECK	Psychiatrie
M. El Hassane	SIDIBE	Médecine Interne (Clinique Médical II)
M. Masserigne	SOUMARE	Maladies Infectieuses
M. Charles Mouhamed	TOW	Orthopédie-traumatologie
M. Daouda	TOW	Psychiatrie
M. Papa Salif	TOW	Maladies Infectieuses
M. Mouhamadou Habib	Y	Orthopédie- traumatologie
M. Cheickna	YELLA	Urologie
M. Alé	YIAM	Neurologie

ATERCHES - ASSISTANTS DES SCIENCES FONDAMENTALES

M. Aliou	YEBE	Physiologie
M. El Hadj Alioune	YD	Anatomie
M. Mamadou	YRODJ	Biophysique

M. Oumar	NDOYE	Biophysique
M. Ndene Gaston	SARR	Biochimie- Médicale
M. KHadissatou SECK	FALL	Hématologie
Mme. Catherine JUGIE	THERON	Biophysique (Radio Immunologie)
M. Issa	WONE	Médecine Preventive

ATTACHES - CHEFS DE CLINIQUE

Mme. Mame Coumba	CAYE FALL	Médecine légale
M. Kalidou	KONTE	Urologie
M. Didier	LEBOULEUX	Maladies Infectieuses
M. Ismaël	TIDJANI	Urologie

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE

II-CHIRURGIE DENTAIRE

PROFESSEUR TITULAIRE

M. Ibrahima	BA	Pedontologie - Prevention
Mme. Ndioro	NDIAYE	Odontologie Preventive et Sociale

MAITRES DE CONFERENCE AGREGES

M. Gilbert	LARROQUE	Odontologie - Stomatologie
------------	----------	----------------------------

MAITRES - ASSISTANTS

M. Papa Demba	DIALLO	Parodontologie
Melle. Fatou	GAYE	Dentisterie Operatoire
Mme. Charlotte	NDIAYE	Pathologie et thérapeutique Speciales
M. Malick	SEMBENE	Parodontologie
M. Abdoul Aziz	YAM	Pathologie et therapeutique Dentaires

ASSISTANTS DE FACULTE

Mme. Christiane AGBOTON -

JOHNSON	Prothèse Dentaires	
Mme. Aissatou	BA TAMBA	Pedodontie - Prevention
Mme. Khady	DIOP BA	Orthopedie- Dento -Faciale
Mme. Maimouna	SADIANE	Dentisterie Operatoire
M. Daouda	CISSÉ	Odontologie Preventive et Sociale
M. Falou	DIAGNE	Orthopedie Dento Faciale
Mme Adam Marie Awa SECK	DIALLO	Parodontologie
M. Boubacar	DIALLO	Odontologie Chirurgicale

Mme. Affissatou NDOYE	DIOP	Dentisterie Operatoire
Mme. Fatou	DIOP	Pedodontie et Prevention
M. Libasse	DIOP	Prothèse Dentaire
M. Mamadou Moustapha	GUEYE	Odontologie Preventive et Sociale
M. Abdoul Wahabe	KANE	Dentisterie Operatoire
Mme. Paulette Mathilde	AGBOTON MIGAN	Matières Fondamentales
M. Edmond	NABHANE	Prothèse Dentaire
Mme. Maye Ndave	NDOYE NGOM	Parodontologie
M. Mohamed Talla	SECK	Prothèse Dentaire
Mme: Soukèye	DIA TINE	Pathologie Therapeutique Speciale
M. Said Nour	TOURE	Prothèse Dentaire
M. Younes	YOUNES	Prothèse Dentaire

ATTACHE

M. Cheikh	NDIAYE	Prothèse Dentaire
-----------	--------	-------------------

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE

III - PHARMACIE

PROFESSEURS TITULAIRES

M. Doudou	BA	Chimie Analytique
M. Marc	DAIRE	Physique Pharmaceutique
M. Issa	LO	Pharmacie Galénique
M. Souleymane	MEOUP	Bacteriologie - Virologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Mamadou	BADIANE	Chimie Therapeutique
M. Emmanuel	BASSENE	Pharmacognosie
M. Mounirou	CISS	Toxicologie
M. Balla Moussa	DAFFE	Pharmacognosie
M. Babacar	FAYE	Pharmacologie
M. Omar	NDIR	Parasitologie

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Mme. Geneviève	BARON	Biochimie Pharmaceutiques
M. Michel	POTDEVIN	Physique Pharmaceutique
M. Bernard	WILLER	Chimie Analytique

MAITRES - ASSISTANTS

M. Cheikh Saad Bouh	BOYE	Bacteriologie
M. Papa Amadou	DIOP	Biochimie Pharmaceutique
M. Amadou	DIOUF	Toxicologie
Mme. Rica	BEREHOUNDOUGOU	Pharmacognosie
Mme. Urbane	TANGUY SAVREUX	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
Mme. Anne	RICHARD TEMPLE	Pharmacie Galénique

ASSISTANTS

Melle. Issa Bella	BAH	Parasitologie
M. Aynina	CISSE	Physique Pharmaceutique
Mme. Aïssatou	GAYE	Bactériologie - Virologie
Mme. Am nata	SALL	DIALLO
		Physiologie Pharmaceutique (Pharmacologie et Pharmacodynamie)

M. Mamadou Sadiou	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
M. Mounibé Pharmaceutique Melle. Thérèse Parasitologie	DIARRA	Physique DIENG
M. Alioune Pharmaceutique	DIEYE	Biochimie
M. Ahmedou Bamba Koueime Mme. Aminata	FALL GUEYE SANOKHO	Pharmacie Galénique Pharmacologie et Pharmacodynamie
Mme. Monique M. Modou Mme. Philomène	HASSELMAN LO LOPEZ	Toxicologie Botanique Biochimie Pharmaceutique
M. Tharcisse NKULIKIYE	MFURA	Chimie Analytique
Mme. Maguette Dème SYLLA Pharmaceutique	NIANG	Biochimie
Mme. Aissatou GUEYE M. Elimane Amadou	SANKHARE SY	Toxicologie Chimie Général et Minérale
M. Mohamed Archou	Oumar TIDJANI	THIOUNE Pharmacologie et Pharmacodynamie

med

ATTACHES

M. Idrissa	BARRY	Pharmacognosie
Mell. Ourèye	DABO	Pharmacognosie
M. Mohamed	DIAWARA	Physique Pharmaceutique
M. Amadou Moctar	DIEYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Alioune Badara	DIOP	Pharmacie Galénique
M. Djibril	FALL	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
M. Aly Coto	NDIAYE	Physiologie Pharmaceutique (Pharmacologie et Pharmacodynamie)
Mme. Maimouna NIANG	NDIAYE	Physiologie Pharmaceutique (Pharmacologie et Pharmacodynamie)
M. Boubacar	NIANE	Chimie Analytique
M. Matar	SECK	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
M. Mamadou	TOURE	Biochimie Pharmaceutique
M. Allassana	WELE	Chimie Physique.

Au Nom de Dieu le Clément, le
Miséricordieux.

Je dédie ce travail

A la mémoire de mes grands parents

- Seynabou NDIAYE
- Codou SARR
- Nathanel ROGER
- Birame SARR

Que Dieu les accueille tous au paradis.

A mon père et à ma mère

recevez mon profond et éternel amour, ma reconnaissance pour les efforts que vous avez consentis pour tous vos enfants.

Qu'Allah le Tout Puissant vous garde longtemps et en bonne santé devant nous.

A ma tante Marianne ROGER

A mes frères et soeurs.

A tous mes cousins et cousines.

A mes oncles et tantes.

A Marième DIA et à toute sa famille.

A Aminata SIMAGA et sa famille.

A tous mes camarades de promotion: de l'école primaire à la faculté de Médecine.

A tous mes promotionnaires d'internat et à tous les internes et anciens internes des hopitaux de Dakar.

A tout le personnel de la clinique médicale de l'hopital Abass NDAO plus particulièrement Mmes Soukeyna NDIAYE, Ramatoulaye KEITA, Madeleine GUEYE.

A tout le personnel de l'hopital Abass NDAO et à son Directeur le Docteur Alioune SARR.

A tout le personnel de la clinique médicale de l'hopital Aristide Le DANTEC.

A l'Association Sénégalaise de Soutien aux Diabétiques "Assad" et particulièrement à son Président Monsieur Youssoupha NDIAYE pour le soutien financier qui nous a permis de mener ce travail.

A monsieur le Président du Comité de la Communauté Urbaine de Dakar, nous vous remercions de votre assistance.

Au Docteur Aminata SALL DIALLO: votre amour pour la recherche nous a permis de mener l'étude virologique; votre assistance ne nous a jamais fait défaut. Merci.

Aux Docteurs Mourtalla KA et Phillipe HERVE.

A tout le personnel du laboratoire de Biologie de l'Institut d'Hygiène Sociale.

A tout le personnel du laboratoire d'anatomie pathologique.

Au Docteur Bernard DIOP pour sa disponibilité.

A Monsieur Pape Maguette CISSE et à toute sa famille.

A tout le personnel de l'hôpital LUBKE de Diourbel.

A mes Maîtres:

- Le Professeur agrégé Saïd Nourou DIOP

Vous resterez un modèle par votre compétence, votre rigueur et votre amour du travail bien fait.

- Le Docteur Mariama Safiétou KA CISSE

Vous nous avez initié avec compétence à l'endoscopie digestive; vous n'avez par ailleurs ménagé aucun effort pour l'aboutissement de ce travail, de la recherche bibliographique à l'impression. Soyez en remerciée.

- Le Docteur El Hassan SIDIBE

Votre calme, votre générosité, votre amour du travail nous fascinent.

A NOS MAITRES ET JUGES

A notre Maître et Président de jury le Professeur Ahmédou
Moustapha SOW

Je remercie le bon Dieu de m'avoir donné en vous non seulement un maître exemplaire qui par ses grandes idées scientifiques m'a éduqué dans l'amour de la sémiologie, la logique dans le raisonnement, le respect du malade et de l'ainé, mais aussi un père aux qualités humaines exceptionnelles. Aucun mot ne me suffit pour vous exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.

A notre Maître le Professeur Lamine DIAKHATE

Nous avons pu apprécier vos compétences à la faculté. Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A notre maître le Professeur agrégé Mohamed Fadel NDIAYE

De la faculté à l'internat nous avons bénéficié de vos qualités d'enseignant compétent et de praticien rigoureux.

Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

"Par délibération, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation".

INTRODUCTION

INTRODUCTION

En Afrique Noire la filiation entre infection virale B et hépatopathies chroniques est établie grâce à des arguments épidémiologiques, cliniques et immunologiques. A Dakar dès 1971 différents travaux dont ceux de J. Linhard estiment le taux de portage de l'antigène HbS à 0,73% dans la population générale. Ce taux passe à 24,5% chez les cirrhotiques et à 42,2% en cas de cancer primitif du foie (in 87). De l'existence d'hépatites apparemment virales, mais sérologiquement négatives pour les virus A et B, est née la notion d'hépatite reconnaissant d'autres particules virales et l'individualisation de deux types de virus. Le premier appelé virus E est responsable de l'hépatite virale E ou hépatite entérale, qui est proche épidémiologiquement et cliniquement de l'hépatite A.

Le second appelé virus C est responsable de l'hépatite C qui est proche de l'hépatite B. La mise au point d'un test Elisa anti VHC a permis de disposer d'un marqueur sérologique dont l'utilisation a permis de confirmer que l'hépatite C était bien une cause essentielle d'hépatite non A non B à transmission parentérale présumée. (20), (34), (58), (120)

En Europe la prévalence du portage des anti VHC surtout étudiée chez les donneurs de sang, augmente dans l'ensemble, du Nord au Sud: elle varie de 0,22% au Danemark à 1,12% en Italie (61), (106).

Le portage est nettement plus élevé au cours des hépatites, surtout post-transfusionnelles (4), (19), (43), (70), (111), (128) et encore plus en cas de cirrhose et de

cancer primitif du foie. (13), (18), (23), (85), (105), (111)

Au Sénégal en 1991, selon A. Diallo le portage des anticorps anti VHC a été estimé à 0,73% dans la population générale et à 0,50% chez les donneurs de sang. (32)

Dans la série de A.C. Ndiaye, l'hépatite C représente 20% des hépatites aiguës dans la région de Dakar contre 46% pour l'hépatite B (86).

Au cours du cancer primitif du foie la prévalence des anticorps anti VHC est estimée à 11% par O.Bao et coll. contre 5% chez les témoins (6).

L'objectif principal de notre travail est l'étude du rôle respectif ou associé des virus B et C dans la genèse du cancer primitif du foie. En fait, le rôle du virus B est déjà largement étudié en Afrique et au Sénégal; c'est pourquoi nous avons porté un intérêt particulier au virus C, pour tenter de déterminer la part qui lui revient dans la genèse de ce cancer de l'Africain.

Ce travail sera exposé selon le plan suivant:

- I - Revue de la littérature consacrée aux aspects épidémiologiques et cliniques des hépatopathies liées au virus C
- II - Travail personnel pour déterminer la prévalence des marqueurs des virus B & C au cours du cancer primitif du foie
- III - Commentaires
- IV - Conclusion
- V - Bibliographie

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I - REVUE DE LA LITTERATURE	3
I-1 Rappel de virologie	3
I-1-1 Le virus et ses constituants	3
I-1-2 Diagnostic sérologique de l'hépatite C	6
I-1-2-1 Test Elisa de première génération	6
I-1-2-2 Tests de deuxième génération	6
I-1-2-3 Les tests de confirmation	7
I-1-2-4 Détection de l'ARN du VHC par Polymerase Chain Reaction (PCR).	7
I-1-2-5 Recherche des antigènes du VHC dans le foie par immuno-marquage	8
I-2- Aspects épidémiologiques de l'Infection par le virus C	9
I-2-1 La répartition géographique	9
I-2-1-1 Dans les pays occidentaux	11
I-2-1-2 Aux Etats-Unis	11
I-2-1-3 En Asie	11
I-2-1-4 En Afrique	12
I-2-2 Mode de transmission	13
I-2-2-1 La transfusion	13
I-2-2-2 Transmission percutanée	19
I-2-2-3 Transmission sexuelle	19
I-2-2-4 Transmission mère-enfant	20

I-2-3	Viropathies associées	21
I-2-3-1	Co-infection B & C	21
I-2-3-2	Co-infection VIH & VHC	23
I-2-4	Prévalence des anticorps anti VHC au cours de la cirrhose et du cancer primitif du foie.	26
I-2-4-1	Prévalence des anticorps anti VHC au cours des cirrhoses	26
I-2-4-2	Prévalence des anticorps anti VHC au cours du cancer primitif du foie	28
I-3	Les aspects cliniques de l'infection par le virus de l'hépatite C	35
I-3-1	L'hépatite aiguë	35
I-3-1-1	Clinique	35
I-3-1-2	Biologie	35
I-3-1-3	Histologie	36
I-3-1-4	Evolution	37
I-3-2	L'hépatite chronique	37
I-3-2-1	Clinique	37
I-3-2-3	Histologie	38
I-3-2-4	Evolution	38
I-3-3	La cirrhose	39
I-3-4	Le cancer primitif du foie	40
I-4	Traitement de l'hépatite C	41
I-4-1	Le traitement curatif	41
I-4-1-1	Hépatites aiguës	41

I-4-1-2 Hépatites chroniques	41
I-4-2 Le Traitement préventif	44
II - TRAVAIL PERSONNEL	46
II-1 Méthodologie	46
II-1-1 Matériel	46
II-1-2 Méthode	47
II-2-RESULTATS	52
II-2-1-Résultats globaux	52
II-2-2 Etude Analytique	53
II-2-2-1-1 L'age et le sexe	53
II-2-2-1-2 Ethnie-origine géographique	56
II-2-2-1-3 Antécédents	57
II-2-2-2 Les aspects cliniques	59
II-2-2-3 Les aspects biologiques	60
II-2-2-3-1 La cytolyse	60
II-2-2-3-2 La rétention biliaire	61
II-2-2-3-3 L'insuffisance hépatique	62
II-2-2-3-4 Foetaine	63
III COMMENTAIRES	64
III-1- Position du problème justification	64
III-2 Resultats de notre travail	65
III-3 Les facteurs étiologiques	67
III-3-1 Age	67
III-3-2 Sexe	67

III-3-3 Le mode d'infection	68
III-3-4 Antécédent d'ictère	69
III-3-5 Les viropathies associés	70
III-3-6 Absence de viropathie	70
IV CONCLUSION.	71
IV-1 Hypothèse	71
IV-2 Méthodologie	71
IV-3 Résultats	72
IV-3-1 Résultats Globaux	72
IV-3-2 Etude Analytique	72
V BIBLIOGRAPHIE	
.	76

REVUE DE LA LITTERATURE

I - REVUE DE LA LITTERATURE

I-1 Rappel de virologie

I-1-1 Le virus et ses constituants

Le virus responsable de l'hépatite non A non B à transmission parentérale est désormais appelé virus de l'hépatite C ou VHC.

Des études chez le chimpanzé ont permis à Houghton et coll. (67) d'identifier le virus C en utilisant une stratégie analogue à la génétique inverse.

Ce virus apparenté aux flavivirus est, comme le montre la figure 1, un virus de 50 à 60 nm de diamètre, enveloppé (enveloppe de nature lipidique) et de symétrie icosaédrique (32 capsomères).

Son génome est constitué d'ARN monocaténaire de 10.000 nucléotides, et d'un poids moléculaire voisin de 4.10^6 . Il se divise en deux régions, structurale et non structurale:(fig 2)

* la région structurale du génome code pour des protéines de structure intervenant dans la composition de la capsid^e et de l'enveloppe virale.

* la région non structurale comprend les portions (NS1-NS2-NS3-NS4-NS5) et code en particulier pour des protéines essentiellement impliquées dans la réplication virale.

Le virus C est thermorésistant, puisqu'il faut pour le détruire des températures supérieures à 80° durant 72 heures.

Il est d'autre part sensible aux solvants organiques.

D'autres isolats du virus C ont été récemment identifiés

au Japon; ils témoignent d'une variabilité génétique importante qui serait cependant plus faible dans les régions non structurales en particulier NS3 (66), (112).

La région 5' terminale non codante semble parfaitement conservée dans les différents isolats identifiés à ce jour.

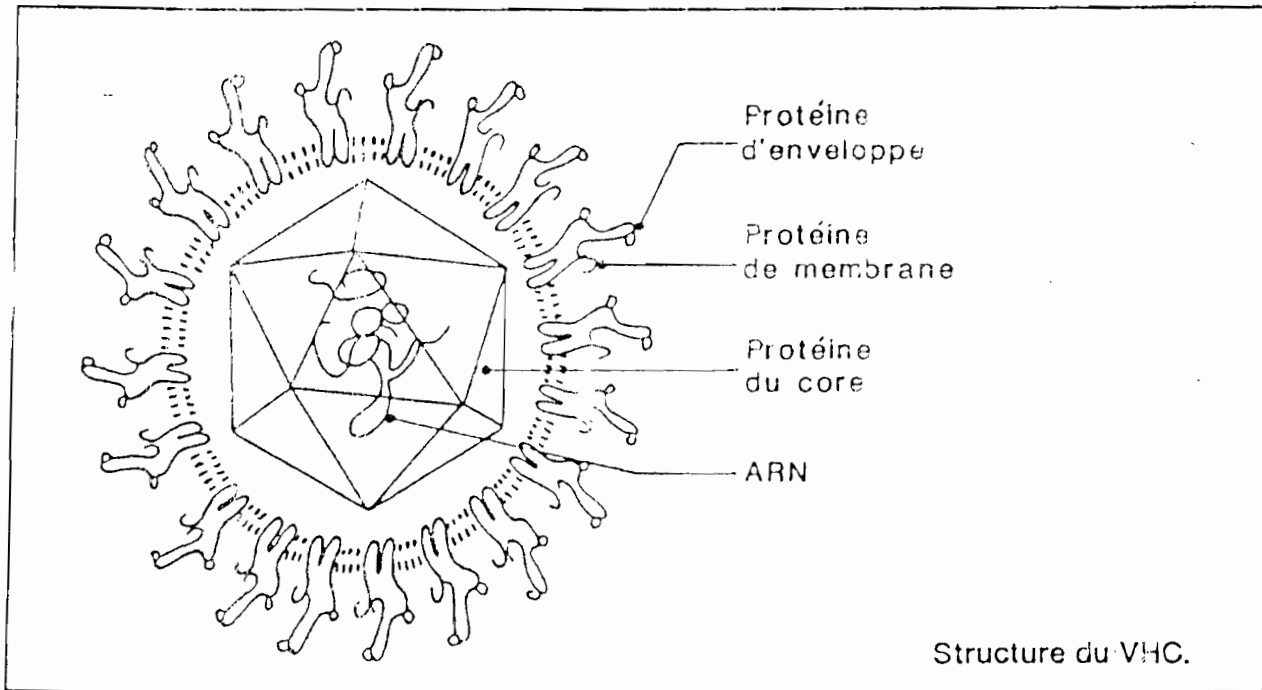
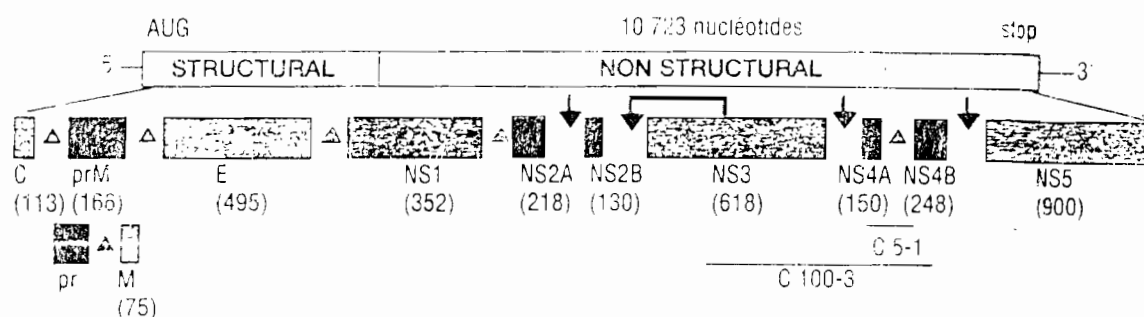


Figure 2 : Représentation schématique de l'organisation génétique des flavivirus
(réalisée par Vincent Deubel, Laboratoire des Arbovirus, Institut Pasteur Fondation)



La région 5' du génome viral code pour des protéines de structure intervenant dans la composition de la capside et de l'enveloppe virale
 La région 3' code pour des protéines de régulation dont le rôle reste mal connu. Les régions E et NS1 semblent très importantes pour l'antigénicité des particules
 La région du génome viral soulignée en trait plein est celle qui a été initialement clonée par Chiron. Le test anti-HCV (Chiron-Orno-Abbott) repose donc sur l'expression de l'antigène correspondant

Fig. 2 Représentation schématique de l'organisation génétique des flavivirus

I-1-2 Diagnostic sérologique de l'hépatite C

I-1-2-1 Test ELISA de première génération

C'est en 1989 qu'ont été mis sur le marché les premiers tests sérologiques permettant de faire le diagnostic de l'hépatite C. Ces tests dits de première génération permettent de déceler des anticorps anti VHC. Ils utilisent comme antigène une protéine codée par la région non structurale du virus (chevauchant NS3-NS4) et clonée sur *Escherichia coli*, et sur levure; ils donnent respectivement les protéines C100-3 et C5-1-1 (fig 3). Ces tests utilisent des méthodes immuno-enzymatiques.

I-1-2-2 Tests de deuxième génération

Depuis Avril 1991, il existe des tests ELISA et RIBA de deuxième génération qui détectent en plus des anticorps anti C100-3, les anticorps anti C33 et anti C22-3 (codés par la région structurale du virus).

Les tests de première génération comme de deuxième génération ont des limites, en particulier:

- réaction non spécifique entraînant des faux positifs
- apparition tardive des anticorps entraînant des faux négatifs.

Il est donc toujours nécessaire de mettre en oeuvre un test dit de confirmation permettant de valider ou non le résultat obtenu.

I-1-2-3 Les tests de confirmation

Il existe différents tests de validation: le test de neutralisation proposé par les laboratoires Abott et le test RIBA proposé par les laboratoires Ortho-Chiron.

* Le test de neutralisation Abott

Son principe est basé sur la neutralisation de l'anticorps anti VHC sérique par addition d'antigène C100-3 avant la réalisation du test ELISA. Un sérum est considéré comme positif si la densité optique est abaissée d'au moins 50% après neutralisation et si le sérum non neutralisé a une densité supérieure au "cut off" en ELISA. Ce test ne démasque pas les faux négatifs.

* Le test RIBA 2 (Recombinant Immuno-Blot Assay)

Ce test sur membrane de cellulose, utilise plusieurs déterminants viraux différents (C100-3, C22-3, C33, C5-1-1) et la superoxyde dismutase disposés en bandes séparées sur un film. La révélation des anticorps correspondants présents dans le sérum est faite par une réaction immuno-enzymatique; des témoins IgG à titre faible et à titre élevé permettent de quantifier l'intensité des bandes antigéniques. Le test est positif lorsqu'au moins deux bandes sont visibles avec une intensité supérieur à 1+.

I-1-2-4 Détection de l'ARN du VHC par Polymerase Chain Reaction (PCR).

L'amplification génomique par polymérase chain reaction permet la détection de faibles quantités d'ARN du VHC circulant dans le sérum.

Le principe est de déceler les séquences de l'ARN du VHC après synthèse de séquences d'ADN complémentaires.

Les amorces utilisées sont localisées dans la région 5' du génome viral.

I-1-2-5 Recherche des antigènes du VHC dans le foie par immuno-marquage

Des protéines antigéniques spécifiques du VHC peuvent être révélées en immuno-fluorescence ou immuno-peroxydase dans le foie.

I-2- Aspects épidémiologiques de l'infection par le virus C

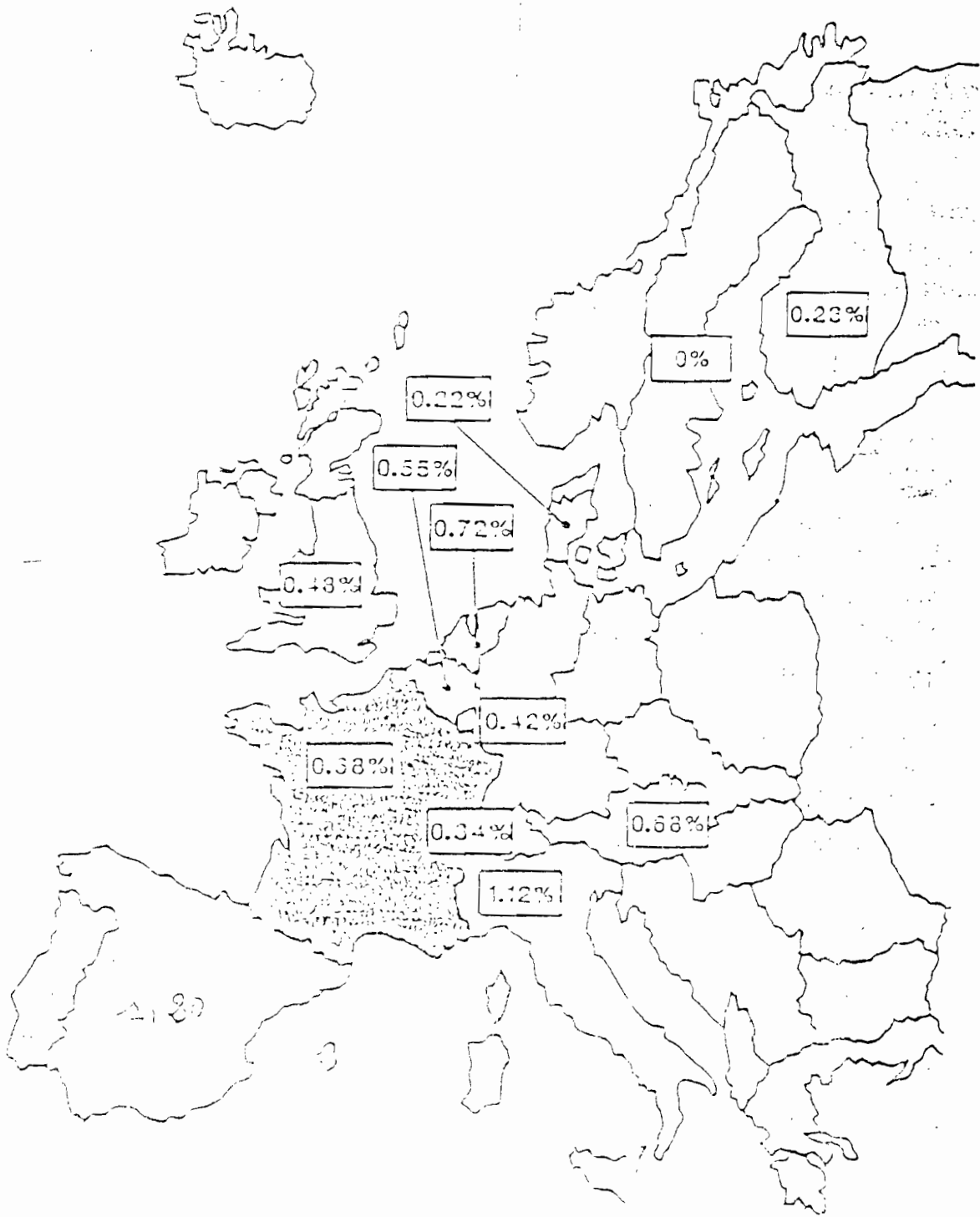
Par convention le terme d'hépatite non A non B exclut non seulement les virus A et B, mais également les hépatites dues à d'autres virus hépatotropes tels que cytomégalovirus, virus d'Epstein Barr, virus de la fièvre jaune et de la dengue, virus des fièvres hémorragiques).

Les hépatites non virales, médicamenteuses et auto-immunes, sont également exclues.

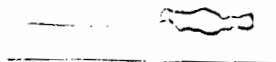
Les études épidémiologiques ont permis d'individualiser deux formes d'hépatite non A non B, à savoir celle à transmission entérale prédominante d'une part et d'autre part celle à transmission parentérale prédominante qu'est l'hépatite C.

I-2-1 La répartition géographique

Les estimations de la prévalence du portage des anticorps anti VHC ont été surtout menées chez les donneurs de sang; même si la prévalence mondiale de l'infection par le VHC reste mal connue, de telles estimations permettent de penser que l'affection est ubiquitaire (37) (fig. 3).



Prévalence des anticorps anti-VHC en Europe.



I-2-1-1 Dans les pays occidentaux

La prévalence du portage des anticorps anti VHC chez les donneurs de sang est variable suivant les régions; les prévalences les moins élevées sont celles des pays nordiques.

En Allemagne P. Kuhml et coll.(69) trouvent une prévalence moyenne de 0,42%, les extrêmes allant de 0,13 à 0,79% avec un gradient de fréquence croissant du Nord vers le Sud.

En Italie les prévalences sont uniformément plus élevées comme d'ailleurs en Espagne: cinq fois plus élevée que dans les pays nordiques (106).

I-2-1-2 Aux Etats-Unis

C.E. Stevens et coll. (108) estiment la prévalence des anticorps anti VHC chez les donneurs de sang entre 0,9 et 1,4%.

I-2-1-3 En Asie

La prévalence des anticorps anti VHC est globalement élevée chez les donneurs de sang. Elle est de 0,80% à Taïwan (71). Au Japon la prévalence des anticorps anti VHC chez les donneurs atteint 1,5%.

En Arabie Saoudite où sa prévalence chez les donneurs est de 1,5% (3), une étude menée au sein d'une population infantile par F.Z. AL Faleh et coll. estime la prévalence à

0,90% avec une prédominance dans la tranche d'âge de 0 à 3 ans témoignant d'une infection précoce (2).

I-2-1-4 En Afrique

P. Coursaget et coll. (25) ont étudié la prévalence des anticorps anti VHC avec les tests ELISA de première génération chez 111 adultes jeunes, Tunisiens, Sénégalais, Burundais et Malgaches représentatifs de la population générale.

S'ils estiment la prévalence globale du portage à 4,4% ils signalent des variations d'un pays à l'autre et distinguent trois situations :

- une faible prévalence retrouvée dans la population malgache (1,2%);
- une prévalence moyenne de 3% en Tunisie et au Sénégal
- une forte prévalence à 12% au Burundi.

C.J. Tibbs et coll. (109) retrouvent une prévalence du portage VHC de 6,4 % chez 173 Zaïrois dont les sérums ont été prélevés en 1986 dans le cadre de recherches menées sur le VIH.

En Afrique du Sud, C.A. Ellis et coll. (39) estiment la prévalence des anticorps anti VHC à 0,87 % chez les donneurs; cependant les auteurs relèvent une différence significative en fonction de la race : 1,2% chez les Noirs, 0,80 % chez les Asiatiques, et 0,60 % chez les Blancs. Il est probable que les facteurs environnementaux en particulier le niveau socio-économique expliquent cette différence.

A l'appui de cette hypothèse aux Etats-Unis C.E. Stevens et coll. (108) confirment une prédominance des anticorps anti VHC chez les Noirs et les Hispaniques.

De même C.J. Dawson et coll. (27) retrouvent une prévalence du portage des anticorps anti VHC plus élevée chez les donneurs de sang rémunérés (en principe les plus pauvres) 10,08 % contre 0,36 % chez les donneurs volontaires.

Pourtant en Allemagne P. Kulhn et coll. (69) mentionnent une prévalence de 0,53 % chez les donneurs bénévoles contre 0,24 % chez les rémunérés.

En résumé : Répartition géographique du VHC

Il existe dans le monde trois zones de prévalence croissante de portage des anticorps anti VHC, avec un gradient Nord-Sud:

- l'Europe du Nord et le Canada correspondent à une zone de basse prévalence (inférieure à 0,50%)
- l'Europe du Centre correspond à une zone de prévalence intermédiaire (de 0,50 % à 1 %)
- l'Europe du Sud et de l'Est, l'Afrique et l'Asie, correspondent à une zone de haute prévalence (supérieure à 1%).

I-2-2 Mode de transmission

I-2-2-1 La transfusion

Après l'éviction des patients HBV positifs et même avant la mise à disposition des tests de dépistage des anticorps

anti VHC, la majorité des hépatites post-transfusionnelles se sont révélées être non A non B (tableau N° I).

Les liens entre hépatite C et hépatite post-transfusionnelle non A non B ont été prouvés par des études rétrospectives mais également prospectives (4), (19), (44).

Dans les pays développés le virus C est considéré désormais comme l'agent principal des hépatites post-transfusionnelles aiguës (44), (80) ou chroniques (44), (71), (92), (104), (121).

A Taïwan des études confirment cette prévalence élevée du portage des anticorps anti VHC au sein des hépatites post-transfusionnelles (83,3%) (72).

Cette haute prévalence du virus C au cours des hépatites post-transfusionnelles reflète le recul du virus B du fait de l'éviction des donneurs HBV positifs, mais aussi du fait de la vaccination anti B.

Tableau N° I Incidence des hépatites post-transfusionnelles non A non B au cours de diverses enquêtes prospectives (112)

Pays d'étude	Années d'étude	Receveurs de produits sanguins	Hépatite		Risque d'hépatite NANB pour 1000 unité/ donneur
			Non A N	Non B %	
Australie	1979-1980	842	14	1,7	3
Suède	1984-1985	742	14	1,9	4
Pays-Bas	1984-1986	393	9	2,3	2
Royaume Uni	1980-1982	248	6	2,4	3
Pays-Bas	1979-1981	380	13	3,4	11
Allemagne	1980-1982	417	15	3,6	7
France	1985-1986	64	4	6,3	9
Israël	1981-1982	50	4	8	7
Etats Unis	1974-1979	1513	156	10,4	28
Etats Unis	1973-1980	283	35	12,4	10
Espagne	1978-1981	230	29	12,6	31
Italie	1980-1981	246	34	13,8	23
Suède	1980-1981	74	14	18,9	16

Le tableau N° II montre la prévalence des cas d'hépatites post-transfusionnelles anti VHC positifs: elle varie de 47% en Allemagne à près de 90 % en Italie et en Espagne.

Tableau N° II: Proportion des cas d'hépatites post-transfusionnelles anti VHC dans divers pays (112)

Pays	Prévalence de Ac anti VHC
Allemagne	47 %
France	52 %
Finlande	55 %
USA	56 %
Pays-Bas	67 %
Canada	67 %
Japon	70 %
Espagne	88 %
Italie	90 %

Il est évident que des facteurs individuels interviennent dans la majoration du risque de transmission par le sang

C'est ainsi qu'il existe une population à risque constituée par :

- * les sujets polytransfusés (hémophiles, hémodialysés, transplantés d'organes).
- * les toxicomanes par voie intraveineuse (tableau N° III)

Tableau N° III: Prévalence des Anticorps anti VHC dans les

populations à risque (112)

Type de population	Nombre	Pourcentage
Homosexuels HIV(+)	914	5 %
Hémodialysés	897	15 %
Thalassémiques	23	30 %
Hémophiles	1590	73 %
Toxicomanes IV	563	74 %

Si les prévalences sont relativement plus faibles chez les hémodialysés (91), (128), elles sont nettement plus élevées chez les hémophiles et les toxicomanes comme le confirment les tableaux IV et V.

Tableau N°IV : Prévalence des Anticorps anti VHC chez les hémophiles traités (quelque résultats européens)

AUTEURS	PAYS	% de positivité Ac anti VHC
M. Markris et Coll (74)	Grande Bretagne	59 %
Noel et Coll (in 61)	France	66 %
J.L. Esteban et Coll (41)	Espagne	71 %
M. Roggendorf et Coll (100)	Allemagne	78 %
Rumi (in 61)	Italie	82 %

Tableau N°V : Prévalence du portage des Anticorps anti VHC chez les toxicomanes

AUTEURS	PAYS	% de positivité Ac anti VHC
M. Roggendorf et Coll (100)	Allemagne	48 %
J.L. Esteban et Coll (41)	Espagne	70 %
J. Tor et Coll (110)	Espagne	73 %
J.H. Vanden Hoek et Coll (115)	Hollande	74 %
F. Zoulim et Coll (128)	France	78 %
P.P. Mortimer et Coll (83)	Angleterre	80,6 %

I 2-2-2 Transmission percutanée

La vaccination contre l'hépatite B ayant protégé les populations contre ce virus, le V.H.C. représente désormais l'agent principal des hépatites. Toutefois les anticorps anti V.H.C. sont retrouvés chez le personnel médical et paramédical à des prévalences très différentes d'un pays à l'autre: 0% en Grande Bretagne (83), 1,3% en France et 5,7% en Espagne (41).

I 2-2-3 Transmission sexuelle

Elle semble prouvée par des études indirectes (5). Au sein des couples hétérosexuels la prévalence est diversement estimée. J.C.Esteban et coll (41) retrouvent une séropositivité des anticorps anti V.H.C. de 6 % chez des épouses de toxicomanes HCV positifs; S.D. Lee et coll (70) estiment la prévalence à 7,1 % dans leur série d'épouses de patients porteurs des anticorps anti V.H.C.

Des chiffres plus élevés (11%) sont rapportés par J.Tor et coll (110).

En Grèce G. Hess et coll retrouvent les anticorps anti V.H.C. chez 4,9 % des prostituées. Ils constatent également que la prévalence est plus élevée chez les consultants pour M.S.T. que chez les donneurs de sang (4,7 % contre 0,5 %).

La prévalence plus élevée de séropositivité observée chez les homosexuels est aussi en faveur de cette transmission vénérienne: 4,8% parmi 800 homosexuels d'Europe et des Etats Unis (90), 8 à 16 % chez des homosexuels en Espagne (39),

(115), 13,9 % en France (Limoges) (30) (62).

Remarquons qu'au sein de ce groupe le statut H.I.V. positif augmente la prévalence du portage des anticorps anti V.H.C (30). L'hépatite virale C est-elle une maladie sexuellement transmissible (MST) ?

Les faits épidémiologiques rapportés tendent à l'affirmer, pourtant le virus n'a jamais été isolé ni dans le liquide séminal ni dans les sécrétions vaginales (123).

I-2-2-4 Transmission mère-enfant

Elle a été peu étudiée, mais semble très faible. Dans une série espagnole de 20 mères porteuses des anticorps anti VHC, seuls deux enfants avaient une sérologie restée positive après les délais normaux de disparition des anticorps maternels (6mois).

Dans une étude rétrospective menée à Hong Kong sur 231 parturientes et leurs 234 enfants, les anti VHC sont retrouvés chez 7 % des mères et 3 % des enfants ; la séropositivité des nouveaux-nés n'est pas significativement corrélée au statut sérologique maternel (71).

En résumé : mode de transmission

La transmission sanguine du V.H.C. est à l'état actuel le mode le plus répandu et le principal risque chez les sujets nécessitant une polytransfusion et chez les toxicomanes par voie intraveineuse; la part discutée de la transmission sexuelle ne peut être niée parce qu'elle est confortée par des données épidémiologiques qui concernent davantage les

homosexuels que les hétérosexuels (42).

Quant à la transmission verticale mère-enfant insuffisamment documentée elle mérite d'être mieux étudiée: des conclusions plus claires et définitives devraient permettre de confirmer les premières études (réalisées avec les tests de première génération) plutôt rassurantes.

Enfin dans environ 40 % des cas le mode de transmission reste indéterminé. De même des cas de transmission horizontale non liés au sexe selon un mécanisme non précisé ont été suspectés par H. Kamitsukada au JAPON (64), G. Ideo (60), P. Mondello (82) en ITALIE.

I-2-3 Viropathies associées

I-2-3-1 Co-infection B & C

De nombreux travaux ont porté sur la recherche des marqueurs du virus C au cours des hépatopathies B.

F. Zoulim (128) retrouve une prévalence des marqueurs du virus C (anti VHC) et du virus B (anticorps anti HBC) chez 25% des donneurs de sang.

D. Ouzan (92) retrouve des résultats similaires. Chez les patients atteints d'hépatite chronique B, la prévalence des anticorps anti V.H.C varie de 5 à 19 % selon les auteurs (Tableau VI).

TABLEAU N° VI : Prévalence de anticorps anti VHC au cours des

 hépatites chroniques à V.H.B.

Auteurs	Prévalences (%)
C.Trepo (113)	5 %
N. Yuki et coll (127)	5 %
K. Kiyosama et coll (68)	6 %
T.L. Fong et coll (46)	11 %
M. Colombo et coll (23)	19 %

Cette prévalence de la co-infection B & C augmente en fonction de la sévérité de l'atteinte hépatique (40).

Ainsi dans la série du Yuki et coll (127) le taux global de 5 % passe à 32 % lorsque l'hépatite chronique B se complique de carcinome hépatocellulaire.

Dans la série de Kiyosama et coll. (68), de l'hépatite chronique à la cirrhose et au cancer primitif du foie V.H.B positifs, la prévalence des anticorps anti VHC passe respectivement de 6% à 17,4% puis 34,5%.

D'autres auteurs au cours du cancer primitif du foie rapportent une prévalence élevée de la double infection B & C, soit 59,5 % pour B. Nalpas et coll. (85) et 54 % pour M. Colombo et coll.(23).

T.S.E. Fong et coll. (46) concluent dans leur étude que la cirrhose survient plus fréquemment chez les patients infectés par les deux virus 44%, qu'en cas d'hépatite

chronique B isolée. Selon eux les sujets doublement infectés par les virus B et C décompensent plus rapidement leur cirrhose: 36 % en cas de double infection contre 11 % chez ceux infectés par le seul virus B.

Pour Colombo et coll (23), comme pour Kaklamani et coll. (63) il existerait chez les patients porteurs d'hépatite chronique B au stade de cirrhose une majoration du risque oncogène en cas de double infection B & C.

En résumé : Co-infection B & C

Elle est diversement appréciée, elle augmenterait en fonction de la sévérité de l'atteinte hépatique et majorerait le risque oncogène chez les malades au stade de cirrhose.

Cette co-infection B & C peut s'expliquer par des modalités communes de transmission par la voie sanguine et la voie sexuelle, cette dernière étant plus certaine pour le VHB que pour le VHC.

I-2-3-2 Co-infection VIH & VHC

P.H. Hayasi et coll. (55) retrouvent une prévalence globale des anticorps anti VHC à 7% dans leur série de sujets VIH positifs, cette prévalence atteint 57 % au sein des drogués par voie intra-veineuse VIH positifs.

D'autres auteurs ont étudié cette prévalence des anticorps anti VHC chez les sujets VIH positifs. C'est ainsi que Ranger et coll. (95) rapportent une prévalence de 2 % chez

les hétérosexuels, 10% chez les homosexuels, et 73,5 % chez les drogués par voie intra-veineuse.

Rosenthal et coll. (101) aboutissent aux mêmes conclusions.

Dans l'ensemble le statut VIH positif augmente le risque d'infection par le VHC, comme tendent à le prouver des enquêtes menées chez les toxicomanes par voie intra-veineuse, les hémophiles et les homosexuels HIV positifs (tableau N°VII)

TABLEAU N° VII Prévalence des anticorps anti VHC et

statut HIV chez des groupes à risque.

Population à risque	HIV(-)	HIV(+)	Référence
Toxicomanes par voie intra-veineuse	38,6 %	68,9 %	Mondello et coll.(82)
Hémophiles	39 % 58 %	88 % 71 %	Makris et coll.(74) Esteban et coll.(40)
Homosexuels			
Limoges	3,3 %	20,4 %	F. Denis (30)
Grèce	2,3 %	7,8 %	
Hollande	1,9 %	15,1 %	
Grande Bretagne	4,2 %	25,2 %	

Chez les toxicomanes par voie intra-veineuse VIH positifs la prévalence des anticorps anti-VHC est près de deux fois plus élevée (68,9%) que chez les VIH négatifs (38,6%) (82).

Chez les hémophiles la prévalence du portage des anticorps anti VIH passe de 58 % chez les VIH négatifs à 71 % chez les VIH positifs dans la série de Esteban et coll. (41). Makris et coll.(74) rapportent une prévalence double chez les hémophiles HIV positifs 88 % versus 39 % chez les HIV négatifs

Chez les homosexuels : les résultats d'une étude européenne rapportée par F. Denis (30) confirment au sein de ce groupe que le statut VIH augmente la séroprévalence des anticorps anti VHC.

En résumé

La co-infection VIH & VHC s'explique par deux modalités :

- Les modalités communes de transmission à savoir la transmission par transfusion sanguine, toxicomanie intraveineuse et éventuellement sexuelle certaine pour ce qui concerne le VIH, discutale pour le VHC.

- L'immuno-déficience induite par le VIH favoriserait l'infection par le VHC.

I-2-4 Prévalence des anticorps anti VHC au cours de la

 cirrhose et du cancer primitif du foie.

I-2-4-1 Prévalence des anticorps anti VHC au cours
 des cirrhoses

La forte prévalence des anticorps anti VHC au cours des cirrhoses est de constatation courante ; elle varie de 18 à 65 % en France, près de 50 % en Afrique (Sénégal-Mozambique) jusqu'à 86 % au Japon.

Tableau N° VIII. Prévalence des anticorps anti VHC au cours des cirrhoses.

Auteurs	Pays	Anticorps anti-VHC (%)
C. Buffet et coll.(14)	France	18 %
M. Ducreux et coll.(38)	France	20 %
F. Hassan et coll.(54)	USA	44 %
P. Coursaget et coll.(25)	Sénégal	51,2 %
M. Dazza et coll.(28)	Mozambique	51,5 %
C. Trepo et coll.(113)	France	65 %
K. Kiyosawa et coll.(68)	Japon	86,4 %

Cette prévalence élevée déborde les cirrhoses par hépatite. En effet J. Bruix et coll.(13) montrent une forte

prévalence des anticorps anti VHC au cours des cirrhoses cryptogénétiques et alcooliques: 25% de séropositivité VHC seulement en cas de cirrhose post-hépatitique, contre 38% pour les cirrhoses alcooliques et 77,5% pour les cirrhoses cryptogénétiques.

Tableau N° IX. Prévalence des anticorps anti VHC au cours des

cirrhoses (d'après 13).

Prévalence des anticorps anti VHC	Cirrhoses Post Hépatitiques	Cirrhoses alcooliques	Cirrhoses crypto-généti ques
Anticorps anti VHC positifs	25 %	38,7 %	77,5 %

Les mêmes auteurs rapportent que lorsque ces cirrhoses se compliquent d'hépatocarcinome les prévalences de portage des anticorps du VHC passent respectivement à 55,5%, 76,5% et 82,4%. Certaines études européennes, américaines, asiatiques, confirment ces données. (17), (23), (63)

I-2-4-2 Prévalence des anticorps anti VHC au cours du cancer primitif du foie.

En Europe

Les données européennes figurent au tableau N° X. Les plus fortes prévalences sont retrouvées en Europe du Sud, Espagne et Italie (13), (18), (23), (105): la prévalence des anticorps anti VHC au cours de l'hépatome va de 60 % à 65 % voire 78% .

Tableau N° X Prévalence des anticorps anti VHC au cours du

cancer primitif du foie en EUROPE.

AUTEURS	PAYS	Anticorps anti VHC (%)
C. Buffet et coll. (14)	France	21 %
M. Ducreux et coll. (38)	France	28 %
C. Trepo et coll. (113)	France	43 %
B. Nalpas et coll. (85)	France	54 %
M. Colombo et coll. (23)	Italie	65 %
J. Ruiz et coll. (13)	Espagne	63 %
J. Bruix et coll. (13)	Espagne	75 %
R.G. Simonetti et coll. (105)	Italie	78 %

Aux Etats-Unis

Les prévalences sont plus modestes aux Etats-Unis allant de 27 % dans la série de M.Yu et coll.(126) à 53 % dans celle de F. Hassan et coll. (54).

En Asie

Les prévalences sont diversement appréciées. Au Japon I. Saito et coll.(103), N. Yuki et coll.(127) et K. Kiyosawa et coll.(68) rapportent des prévalences allant de 68,6% à 94,4 %.

En Arabie Saoudite A.M. El Karamie et coll.(3) rapportent des chiffres plus modestes, seuls 30,9 % des 42 patients atteints de cancer primitif du foie de leur série, sont porteurs des marqueurs du VHC. En accord avec eux les auteurs Indiens R. Ramesh et coll.(94) en utilisant les tests de deuxième génération rapportent une prévalence de 15,1 %.

Déjà W.H. Chang et coll.(17) ont constaté une prévalence du portage des anticorps anti VHC qui passe de 7 % chez les cirrhotiques non compliqués à 23,50 % chez les cirrhotiques évolués vers l'hépatome. Cette donnée est confirmée par W.L.

Chuang et coll.(212) signalent une prévalence de 19,5 % au cours du cancer primitif du foie.

L'ensemble de ces données asiatiques est répertorié au tableau N° XI.

Tableau XI: Prévalence des marqueurs du virus C au cours

 du cancer primitif du foie en Asie

AUTEURS	PAYS	Anticorps anti VHC (%)
Ramesh R. et coll.(94)	Inde	15,1 %
Chuang W. et coll.(21)	Chine	19,5 %
Al Karami et coll.(3)	Arabie Saoudite	30,9 %
Saïto I. et coll.(103)	Japon	68,6 %
Yuki N. et coll.(127)	Japon	88 %
K. Kiyosawa et coll.(68)	Japon	94,4 %

En Afrique

Au Mozambique, zone de haute prévalence du cancer primitif du foie, M. Dazza et coll.(28) rapportent une prévalence de 37 % des anticorps anti VHC. En Afrique du Sud, M.C. Kew et coll.(67) rapportent une prévalence moindre (29%).

Au Sénégal deux études signalent des résultats divergents:

- * P. Coursaget et coll.(25) qui mentionnaient pourtant 51,2 % de portage en cas de cirrhose rapportent seulement 37,5 % dans leur série de cancer primitif du foie avec des tests de première génération .
- * O. Bao et coll.(6) utilisant des tests de deuxième génération retrouvent une prévalence de 11 % chez 64 patients atteints de cancer primitif du foie.

Tableau N° XII: Prévalence des anticorps anti VHC au cours

du cancer primitif du foie en Afrique

AUTEURS	PAYS	Anticorps anti VHC (%)
O. Bao et coll. (6)	Sénégal	11 %
M.C. Kew et coll. (67)	Afrique du Sud	29 %
M.C. Dazza et coll. (28)	Mozambique	37 %
P. Coursaget et coll. (25)	Sénégal	37,5 %

En résumé : Prévalence des anticorps anti VHC au cours des hépatopathies chroniques.

La prévalence des marqueurs du V.H.C. est globalement élevée au cours des hépatopathies chroniques.

Les prévalences les plus élevées s'observent en Europe autant dans les cirrhoses post hépatitiques, alcooliques que crypto-génétiques probablement du fait de l'éviction du VHB.

En Afrique où le VHB est encore prédominant dans les cirrhoses, comme dans le cancer primitif du foie le portage du V.H.C. est estimé modeste (11% à 37% malgré quelques divergences).

Résumé : Aspects épidémiologiques

* La répartition géographique du VHC permet de distinguer trois zones de prévalence croissante de portage des anticorps anti VHC.

- une zone de faible prévalence inférieure à 0,50% regroupant les pays d'Europe du Nord et le Canada.
- une zone de prévalence intermédiaire de 0,50 à 1% correspondant aux pays d'Europe du Centre.
- une zone de haute prévalence supérieure à 1% regroupant les pays d'Europe du Sud et de l'Est, l'Afrique et l'Asie.

* La transmission sanguine du VHC est à l'état actuel le mode le plus répandu. Elle constitue le principal risque chez les sujets nécessitant une polytransfusion et chez les toxicomanes par voie intraveineuse.

La part discutée de la transmission sexuelle ne peut être niée. Quant à la transmission mère-enfant elle mériterait d'être mieux étudiée.

* La co-infection VHC & VHB

Elle entraînerait des lésions hépatiques plus sévères. Cette co-infection s'explique par des modalités communes de transmission.

* La co-infection VHC & VIH : elle s'explique par deux modalités:

- des modalités communes de transmission, à savoir la transmission par transfusion sanguine, toxicomanie intra-veineuse, et éventuellement sexuelle.
- l'immunodéficience induite par le VIH favoriserait l'infection par le VHC.

* La prévalence des marqueurs est globalement élevée au cours des hépatopathies chroniques. Les prévalences les plus élevées s'observent en Europe autant dans les cirrhoses qu'au cours du cancer primitif du foie.

En Afrique où le VHB est encore prédominant dans les cirrhoses, comme dans le cancer primitif du foie le portage du VHC est estimé modeste (11 à 37% malgré quelques divergences)

I-3 Les aspects cliniques de l'infection par le virus de l'hépatite C.

I-3-1 L'hépatite aiguë

I-3-1-1 Clinique

La symptomatologie de l'hépatite aiguë C est semblable à celle de l'hépatite B. Cependant il faut souligner:

- d'une part la fréquence plus élevée des formes asymptomatiques et anictériques (60 à 85 % des cas) en particulier en cas d'hépatites post-transfusionnelles (31), (36). Les formes aiguës fulminantes seraient exceptionnelles : selon I.L. Wrigh et coll. dans 15 cas d'hépatites graves non A non B le virus C n'est pas en cause (122); toutefois M. Yanagi et coll. (125) retrouvent les anticorps anti VHC chez 4 de leur 7 patients atteints d'hépatites fulminantes non A non B avec une mortalité élevée.

- d'autre part les manifestations extra hépatiques seraient plus fréquentes en cas de viropathie C : il a été ainsi décrit des formes associées à une polyradiculonévrite, une aplasie médullaire (36) et à un urticaire (98).

I-3-1-2 Biologie

* Exploration hépatique

Conformément à la fréquence des formes anictériques

l'hyperbilirubinémie est modérée.

Le taux des transaminases est habituellement modéré et reste le plus souvent inférieur à 10 fois la limite supérieure de la normale (9).

* Virologie

Sur le plan sérologique la cinétique d'apparition des anticorps anti VHC au cours de l'hépatite aiguë a été bien étudiée, en particulier chez les sujets transfusés (fig 4)

Il apparaît nettement que les anticorps, s'ils sont parfois contemporains du pic des transaminases, sont souvent retardés par rapport à celui-ci: ils ne sont détectables que dans seulement 55 % des cas au cours du premier mois. Pour environ la moitié des cas la séroconversion est tardive, entre deux et douze mois (75), d'où la nécessité de reconstrôler les tests aux quatrième et douzième mois.

Lorsque l'hépatite C guérit, les anticorps anti C 100-3 persistent en décroissant pendant 4 à 6 ans puis se négativent. (9)

I-3-1-3 Histologie

Les lésions histologiques ne diffèrent pas de celles observées au cours de l'hépatite B, néanmoins certaines caractéristiques histologiques seraient évocatrices de l'hépatite aiguë C :

- Corps acidophiles intra cytoplasmiques
- Sarcoplasme microvésiculaire
- Infiltrat sinusoidal
- Infiltrat inflammatoire portal marqué

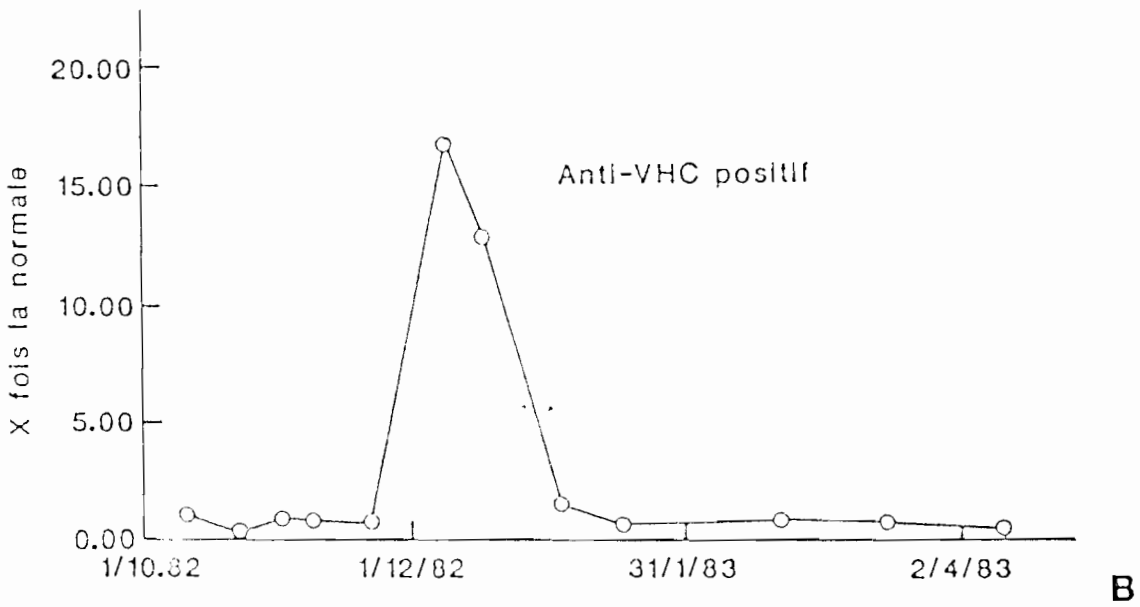
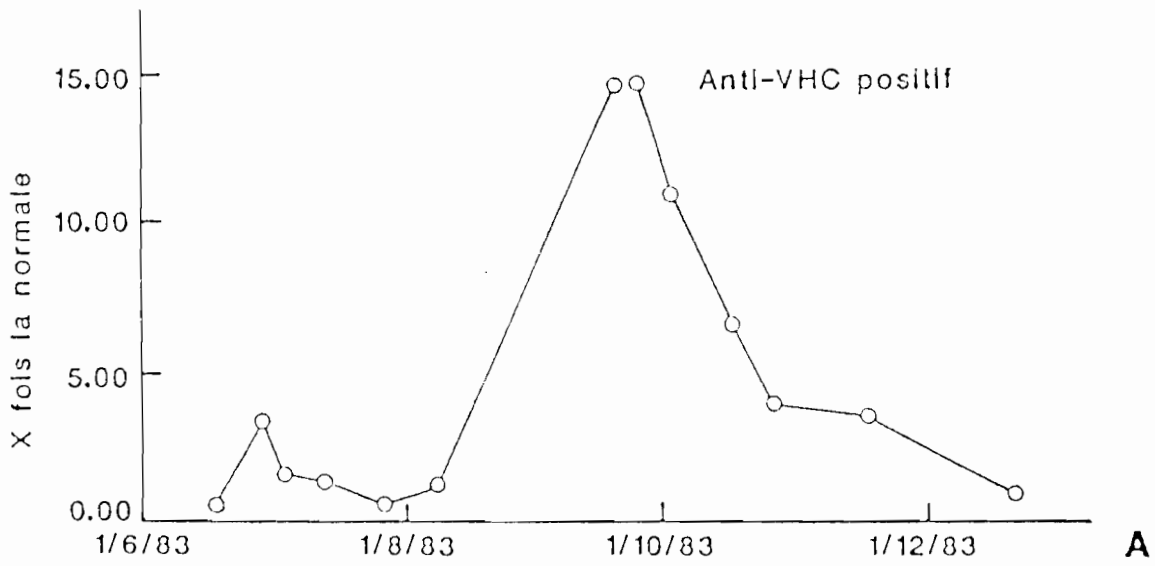


Fig 4 — Cinétique des anti-VHC et évolution des SGPT dans le temps.

Seul le regroupement de ces lésions est évocateur.

I-3-1-4 Evolution

L'hépatite aiguë C évolue vers la chronicité dans plus de 50% des cas (36), (75).

Lee et coll.(72) rapportent une évolution vers la chronicité dans 76,9 % dans leur série de 26 patients atteints d'hépatite post-transfusionnelle après un an seulement de suivi.

I-3-2 L'hépatite chronique

Elle se définit par la persistance d'un taux de transaminases supérieur à deux fois la normale après six mois d'évolution.

I-3-2-1 Clinique

Elle est le plus souvent asymptomatique ; l'asthénie isolée ou les manifestations extra-hépatiques sont rares.

P.Cacoub et coll. (15),(16),(53) ont décrit des cas de cryoglobulinémies mixtes, et de périartérite noueuse au cours d'hépatites chroniques anti VHC positives. De même M.S.Doutre et coll.(35) ont décrit des cas d'association hépatite chronique C et lichen plan chez trois patients.

I-3-2-2 Biologie

* Exploration hépatique

L'évolution des transaminases est capricieuse; en effet dans une analyse rétrospective de huit études impliquant plus de

339 sujets transfusés l'élevation chronique des transaminases pendant plus de 6 mois était de 47 % ; 41 % des sujets biopsiés souffraient d'hépatite chronique active (9)

* Virologie

Les anticorps anti V H C restent positifs en phase chronique à des taux élevés.

De nombreux auteurs ont montré la forte corrélation entre la positivité des anticorps anti VHC et la présence de séquences de l'ARN viral dans le tissu hépatique chez les patients souffrant d'hépatite chronique. (49)

I-3-2-3 Histologie

Les lésions hépatiques associent à des degrés variables nécrose, infiltrat inflammatoire mononucléé et sclérose. Les signes inflammatoires portales ou intralobulaires restent souvent longtemps modérés.

R. Benamouzig et coll. (7) n'ont pas retrouvé de profil histologique particulier de l'hépatite chronique dans une étude comportant 66 patients atteints d'hépatite chronique C.

I-3-2-4 Evolution

Une étude japonaise a permis de démontrer que le retard au diagnostic d'hépatite chronique après transfusion était de l'ordre de 14 ans, celui de cirrhose de 19 ans. L'évolution des formes chroniques se fait vers la cirrhose dans 30 % des cas (68).

Résumé : Aspects cliniques des hépatites à VHC aiguës et chroniques

* L'hépatite aiguë

Elle ne diffère de l'hépatite B que par la rareté des formes fulminantes, une plus grande fréquence des manifestations extra-hépatiques et des formes silencieuses. Sur le plan histologique est considéré comme caractéristique le regroupement de quelques signes (corps acidophiles intracytoplasmique, stéatose micro-vésiculaire, infiltrat inflammatoire plus marqué).

Sur le plan évolutif le passage à la chronicité est une caractéristique fondamentale.

* L'hépatite chronique

Elle se définit par un taux de transaminases supérieur à deux fois la normale pendant plus de 6 mois. Elle s'accompagne volontiers de manifestations extra-hépatiques (cryoglobulinémie mixte, périartérite noueuse, lichen plan).

Sur le plan histologique il n'y a pas de spécificité. La survenue de l'hépatite chronique semble relativement tardive, entre 15 à 20 ans après le contage.

I-3-3 La cirrhose

La cirrhose dite commune de l'Africain par la suite rapportée aux virus hépatotropes ne présente pas de particularités anatomo-cliniques.

* La cirrhose hypertrophique est caractérisée par une surface cloutée, un bord inférieur tranchant.

* La cirrhose atrophique s'accompagne plus volontiers

d'ascite.

Dans l'une et l'autre forme l'apparition d'une circulation veineuse collatérale précède souvent l'évolution vers le cancer primitif du foie.

* La mésenchymatose hépato-splénique.

Dans certains cas les malades se présentent avec un gros foie et une grosse rate. Le tableau clinique est celui d'une mésenchymatose hépatosplénique qui tantôt prédomine sur le foie, tantôt sur la rate.

I-3-4 Le cancer primitif du foie

Les manifestations cliniques du cancer primitif du foie sont représentées par deux formes anatomiques polaires auxquelles s'ajoutent des formes symptomatiques et évolutives plus rares.

* La forme tumorale massive

Elle se caractérise par une hépatomégalie monstrueuse globale ou portant sur un lobe, de consistance pierreuse. Elle constitue la forme la plus répandue en Afrique Noire, représentant au Sénégal 75 % des cas (107)

* La forme pseudo-cirrhotique

Elle se caractérise par un foie modérément augmenté de volume voire atrophique réalisant dans ce cas ce qu'il est convenu d'appeler à Dakar la calcinose miliaire hépatique.

Le tableau est celui d'une cirrhose décompensée en deux mois avec ascite précoce, circulation veineuse collatérale et splénomégalie. Cette forme représente 12 à 20 % des cas.

* Les formes symptomatiques et évolutives

La forme simulant un abcès du foie représente 5 % des cas (107). A coté sont décrites des formes prolongées ou des formes révélées par des métastases.

Nous n'avons pas retrouvé d'études corrélatives entre ses formes cliniques et le portage des virus B et C |

I-4 Traitement de l'hépatite C

I-4-1 Le traitement curatif

I-4-1-1 Hépatites aiguës

Seul un traitement symptomatique était apposable à la forme aigue commune. Dans les formes fulminantes le recours à la transplantation hépatique est souvent nécessaire après une bonne réanimation. Du fait de la très grande fréquence du passage à la chronicité, des protocoles évaluant l'efficacité d'un traitement antiviral précoce sont en cours.

Une étude japonaise utilisant l'interféron bêta a confirmé qu'après un mois de traitement 91 % des malades guérissaient et éliminaient l'ARN viral. A l'inverse 63 % des malades non traités évoluaient vers la chronicité (89).

I-4-1-2 Hépatites chroniques

- Les interferons:

Les interférons sont une famille de proteines produites naturellement en réponse à une infection virale. Il en existe trois formes principales:

- ° L'interféron alpha dérivé des monocytes

- ° L'interféron bêta provenant des fibroblastes
- ° L'interferon gamma produit par les sous populations lymphocytaires T auxilliaires.

Les interférons ont deux types d'action, antivirale et immuno-modulatrice (26).

La détection des anticorps anti VHC vient en fait authentifier les démarches thérapeutiques entreprises depuis plusieurs années dans les hépatites chroniques liées au virus Non A Non B. Se fondant sur l'hypothèse de l'action antivirale de l'interféron alpha, celui-ci a été largement administré à des groupes de patients atteints d'hépatites chroniques non A non B post transfusionnelles .

Une première étude menée par J.M.Hoofnagle et coll. avait trouvé une diminution des transaminases dans un groupe de dix patients (57).

Dans une étude contrôlée contre placebo G.L.Davis et coll. (26) ont administré à 21 patients atteints d'hépatite chronique C des doses d'1 million d'unités d'interféron alpha 3 fois par semaine pendant 6 mois: ils démontrent une amélioration biologique et histologique dans 48 % des cas en cours de traitement; mais une rechute est observée 6 à 12 mois après l'arrêt du traitement. Seuls 10 % des patients gardent des taux de transaminases normaux.

L'interféron alpha recombinant a été l'objet de plusieurs études contrôlées qui ont toutes révélé l'efficacité de cette molécule susceptible d'induire des rémissions transitoires et plus rarement durables des hépatites chroniques C.(26) (33) (76), (77), (78), (79)

Une étude menée par K.Kanaï et coll. (65) chez des sujets traités par interféron alpha montre la disparition de l'ARN viral recherché dans le sérum par Polymérase Chain Reaction (PCR). Elle suggère un effet inhibiteur de cette molécule sur la multiplication virale.

Trois études contrôlées contre placebo ont comparé deux posologies d'interféron alpha recombinant:

1 ou 3 millions d'unités 3 fois par semaine pendant 24 semaines, toutes concluent à la supériorité significative de la posologie la plus forte. (33),(78)

Un second traitement aux mêmes posologies chez les patients qui ont rechuté ne donne pas de meilleurs résultats .(77)

La tolérance à ces faibles doses est bonne. Les effets indésirables peuvent être partagés en trois groupes.

- Le syndrome grippal presque constant et bénin qui apparaît après les injections.
 - Le retentissement hématologique fréquent, plus ou moins marqué et réversible à l'arrêt du traitement (neutropénie-thrombopénie-anémie)
 - Des effets secondaires plus rares qui dépendent du terrain (épilepsie-dysthyroïdie)
- La Ribavirine

La ribavirine analogue de la guanosine molécule dont

l'action sur les virus à ARN est connue a été étudiée chez 10 patients atteints d'hépatite chronique C à la dose de 1000 à 2000 mg par jour pendant 12 semaines. Il en résulte une baisse significative des transaminases mais la rechute est observée à l'arrêt du traitement.(97)

I-4-2 Le Traitement préventif

Elle s'applique avant tout aux hépatites post-transfusionnelles qui posent un problème de santé publique.

Cette prévention repose:

- * d'une part sur l'éviction des donneurs ayant une élévation des transaminases et/ou des anticorps anti HBC₁ positifs. Il a été confirmé par des études françaises et américaines qu'environ 60% des hépatites post-transfusionnelles ont pu être prévenues grâce à la recherche combinée des deux tests (9)

- * d'autre part par l'éviction des donneurs VHC positifs dans les pays où la recherche est systématique.

En effet le dosage des transaminases couplé à l'anticorps anti HBC méconnaissait 70% des porteurs des anticorps anti VHC (9).

Chez les hémophiles la prévention passe par des mesures d'inactivation qui se sont révélées efficaces notamment le traitement solvant-détergent

Au niveau du personnel médical et paramédical, les mesures telles que l'utilisation de matériel à usage unique et le port de gants constituent des moyens de prévention efficaces.

Résumé :

Dans les formes aiguës comme les formes chroniques de l'hépatite C les interférons et la ribavirine ont une efficacité réelle (baisse du taux des transaminases, amélioration histologique) malheureusement transitoire, suivie de rechute.

Le traitement préventif (éviction des donneurs de sang positifs) reste la seule arme efficace.

TRAVAIL PERSONNEL

II - TRAVAIL PERSONNEL

II-1 Méthodologie

II-1-1 Matériel

- Cadre d'étude

Notre étude a été menée dans les deux services de médecine interne du Centre Hospitalo-Universitaire de Dakar à savoir :

- * Le service de médecine interne de l'hôpital Aristide le Dantec (service du Professeur Oumar BAO)

- * Le service de médecine interne de l'hôpital Abass NDAO (Service du Professeur Ahmédou M.SOW)

- Populations étudiées

- * Les malades : le diagnostic de cancer primitif du foie repose sur la clinique, la biologie (alphafoetoprotéine $>$ à 500 ng/ml), l'échographie et la confirmation histologique.

- * Les témoins : ce sont des patients indemnes de cancer primitif du foie : le foie est normal à l'examen clinique ainsi qu'à l'échographie, et le taux d'alphafoetoprotéine est inférieur à 500 ng/ml. La ponction biopsie hépatique n'a pas été jugée nécessaire.

- Méthode d'échantillonnage : nous avons procédé à un recrutement tout venant de patients porteurs de cancer primitif du foie et qui se sont présentés à la consultation de médecine interne. Les témoins ont été recrutés parmi les malades consultant aux mêmes services : ils ont été appariés aux malades en fonction de l'âge et du sexe chaque fois qu'il a été possible de le faire.

- Recueil des données : chez les malades, comme chez les témoins nous avons recueilli les données suivantes (cf. questionnaire)
 - . état civil
 - . antécédents
 - . données de l'examen physique
 - . échographie abdominale haute centrée sur le foie
 - . exploration fonctionnelle hépatique comportant un dosage des transaminases, phosphatases alcalines, bilirubinémie, taux de prothrombine.

II-1-2 Méthode

Notre étude prospective cas/témoins s'est déroulée sur la période allant d'Août 1991 à Août 1992.

Pour les malades, comme pour les témoins, nous avons effectués les analyses suivantes :

- recherche des marqueurs du virus C

- . recherche de l'anticorps anti VHC par des tests de deuxième génération
 - . confirmation du test
 - . détection de l'ARN viral dans le sérum par "Nested PCR"
- Recherche des marqueurs du virus B
- . détection de l'antigène HBs
 - . recherche de l'antigène HBe
 - . recherche Igm anti HBc
 - . recherche du DNA viral par PCR

Analyse des données : Les données recueillies sur les fiches d'enquête ont été codées, puis saisies et traitées sur micro-ordinateur muni du logiciel EPI-INFO version 5.

Les moyennes ont été calculées avec un intervalle de confiance à 95 %.

Pour la comparaison de variables qualitatives, le test du Khi ² a été utilisé . Les ordre-ratio ont été estimés avec un intervalle de Cornfield à 95 % .

Pour la comparaison d'une variable qualitative par rapport à une variable quantitative à deux modalités, nous avons utilisé le test non paramétrique de Kruskal-Wallis.

Pour les tests statistiques les seuils de significativité sont donnés à partir d'une valeur de p inférieure ou égale à 0,05.

FICHE ENQUETE - HEPATITE C - CANCERS PRIMITIFS DU FOIE

OBSERVATION

ETAT CIVIL

Sexe : F () M ()

Date de naissance :

Profession :

Ethnie

Situation matrimoniale :

- divorcé ()

- marié ()

- célibataire ()

- veuf ()

Origine géographique

- urbain ()

- semi urbain ()

- rural ()

Adresse

ANTECEDENTS

Personnels

- ictère ()

- transfusion ()

- hémodyalise ()

- toxicomanie ()

- autres ()

Familiaux

- cancers () du foie ()
- ictère () autre ()

EXAMEN GENERAL

- ictère () angiome stellaire ()
- CVC () Syndrome oedémato ascitique

EXAMEN DES APPAREILS

- Foie FH : cm
- HTP oui () non ()
- autres particularités

RESUME SYNDROMIQUE :

HYPOTHESES DIAGNOSTIQUES :

- cirrhose ()
- CPF ()
- hépatite chronique ()

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1 - BIOLOGIE date :

Transaminases : SGPT

SGOT

Phosphatases alcalines

Taux de prothrombine

Bilirubinémie . directe =

. indirecte =

Foetuine

Marqueurs viraux VHB :AgHBs

AgHBe

IgM anti HBc

DNA viral(PCR)

VHC :Ac anti VHC

test de confirmation

ARN viral (PCR)

2- ECHOGRAPHIE

3- HISTOLOGIE

II - 2 - RESULTATS

II-2-1-Résultats globaux : prévalence des marqueurs du ----- VHC et du VHB

Chez 43 malades atteints de cancer primitif du foie et chez 48 témoins la prévalence respective des marqueurs du VHC et du VHB figure au tableau N° XIII

Tableau N° XIII Marqueurs viraux C et B chez les malades et -
----- les témoins.

Sérologie virale	Malades	Témoins
Présence de B	39,5 %	4,2 %
Présence de C	14 %	2,1 %
Présence B + C	4,6 %	0 %
Absence de marqueurs	41,9 %	93,7 %

Le virus B: il affecte isolément 39,5 % des malades contre 4,2 % des témoins soit 10 fois plus. Isolé ou associé au virus C, il est présent en cas de cancer primitif du foie dans 47,1% des cas.

Le virus C: il touche 14 % des patients atteints d'hépatome contre 2,1 % des témoins soit 7 fois plus. Isolé ou associé au virus B, il affecte 18,6 % des patients contre 2,1 % chez les témoins, soit 8,85 fois plus.

L'association B & C

Elle n'est rencontrée qu'en cas de cancer primitif du foie, tous les témoins étant indemnes de cette double virographie.

Dans l'ensemble 93,7 % des témoins sont indemnes de virographie, contre seulement 41,9% des patients atteints de cancer primitif du foie.

En résumé

La prévalence de l'hépatite B est 10 fois plus élevée chez les malades que chez les témoins, celles de l'hépatite C 7 fois plus. La double virographie B + C n'est rencontrée que chez les malades.

II-2-2 Etude Analytique

II-2-2-1 Les facteurs étiologiques épidémiologiques

II-2-2-1-1 L'age et le sexe

Les 43 malades qui ont été retenus selon nos critères sont 36 hommes et 7 femmes. Ils ont en moyenne 44,9 ans les extrêmes allant de 19 à 80 ans. La plupart cependant (55,8 %) ont entre 30 et 60 ans. Toutefois les sujets de moins de 30 ans, comme ceux de 60 ans et plus représentent respectivement 23,3 % et 20,9 %.

Les 48 témoins ont en moyenne 45,06 ans avec des extrêmes allant de 16 à 80 ans. Il s'agit de 33 hommes et 15 femmes. La plupart (64,6 %) ont entre 30 et 60 ans, ceux qui sont âgés de moins de 30 ans et ceux qui dépassent 60 ans représentent respectivement 18,8 % et 16,7 %.

TABLEAU N° XIV Malades et Témoins en fonction de la tranche

d'âge décimale

Tranche d'âge	Malades	Témoins
10 - 19 ans	4,7 %	6,3 %
20 - 29 ans	18,6 %	12,5 %
30 - 39 ans	20,9 %	22,9 %
40 - 49 ans	14 %	12,5 %
50 - 59 ans	20,9 %	29,2 %
60 - 69 ans	11,6 %	10,4 %
70 - 79 ans	7 %	4,2 %
> 79 ans	2,3 %	2 %

Dans l'ensemble la moyenne d'âge des patients (44,9 ans) et celle des témoins (45,06 ans) sont comparables ($p = 0,9631$) et correspondent à l'âge habituel des malades atteints de CPF, cette dernière affection étant celle de l'adulte jeune.

Un nombre plus élevé de sujets de la trentaine est affecté par le CPF, celui ci est relativement plus rare au delà de 50 ans.

L'étude du statut viral selon l'âge montre des disparités entre témoins et malades. Ces derniers porteurs des marqueurs B et/ou C ont une moyenne 42 ans, 41 ans pour ce qui concerne le virus B et 44 ans pour le virus C.

Les témoins positifs au virus B ont en moyenne 47,5 ans, ceux porteurs du virus C 66 ans. Il n'existe donc pas de différence statistiquement significative ($p = 0.921$)

Tableau N° XV Statut viral en fonction du sexe des malades et
----- des témoins

Sérologie Virale	Malades		Témoins	
	M	F	M	F
Positive B	94,11 %	5,88%	50%	50%
Positive C	83,33 %	16,67%	100 %	0%
Positive B + C	100 %	0%	-	-

Parmi les témoins positifs au virus B, les femmes et les hommes sont équitablement représentés. A l'inverse près de 95 % des patients HIV positifs sont du sexe masculin.

Alors que les témoins porteurs du virus C sont tous du sexe masculin, les malades porteurs de ce virus sont dans 83,33 % du sexe masculin et 16,67 % du sexe féminin.

Dans l'ensemble en cas d'hépatome le virus C comme le virus B ainsi que leur coinfection affectent plus volontiers l'homme que la femme 94,11 % , 83,35 % et 100 % respectivement. Cette différence est pourtant moins nette pour l'association hépatome virus C, les femmes étant dans ce cas plus représentées (16,67 %) qu'en cas d'hépatome virus B (5,88 %)

Il n'existe pas de différence statistiquement significative

($p = 0,2473$)

II-2-2-1-2 Ethnie-origine géographique

- Ethnie

Tableau N°XVI : Malades et témoins en fonction de l'Ethnie

Ethnie	Malades	Témoins
Diola	4,65 %	2,08 %
Sérère	11,62 %	10,41 %
Pulhar	13,95 %	35,41 %
Wolof	53,50 %	43,75 %
Autres ethnies	16,28 %	8,35 %
	100 %	100 %

(p= 0,1814)

La prédominance des Wolofs, Pulhar, et sérère est retrouvée au sein des deux groupes. Elle reflète la répartition ethnique de la population au Sénégal.

- Origine géographique

Tableau XVII : Malades et témoins en fonction de l'origine géographique

Origines	Malades	Témoins
Rurale	41,87 %	25 %
Suburbaine	25,58 %	20,83 %
Urbaine	32,55 %	54,17 %
	100 %	100 %

II-2-2-1-2 Ethnie-origine géographique

- Ethnie

Tableau N°XVI : Malades et témoins en fonction de l'Ethnie

Ethnie	Malades	Témoins
Diola	4,65 %	2,08 %
Sérère	11,62 %	10,41 %
Pulhar	13,95 %	35,41 %
Wolof	53,50 %	43,75 %
Autres ethnies	16,28 %	8,35 %
	100 %	100 %

(p= 0.1814)

La prédominance des Wolofs, Pulhar, et sérère est retrouvée au sein des deux groupes. Elle reflète la répartition ethnique de la population au Sénégal.

- Origine géographique

Tableau XVII : Malades et témoins en fonction de l'origine géographique

Origines	Malades	Témoins
Rurale	41,87 %	25 %
Suburbaine	25,58 %	20,83 %
Urbaine	32,55 %	54,17 %
	100 %	100 %

II-2-2-1-2 Ethnie-origine géographique

- Ethnie

Tableau N° XVI Malades et témoins en fonction de l'Ethnie

Ethnie	Malades	Témoins
Diola	4,65 %	2,08 %
Sérère	11,62 %	10,41 %
Pulhar	13,95 %	35,41 %
Wolof	53,50 %	43,75 %
Autres ethnies	16,28 %	8,35 %

(p = 0,1814)

La prédominance des Wolof, Pulhar, et Sérère est retrouvée au sein des deux groupes. Elle reflète la répartition ethnique de la population au Sénégal.

- Origine géographique

Tableau XVII Malades et témoins en fonction de l'origine géographique

Origines	Malades	Témoins
Rurale	41,87 %	25 %
Suburbaine	25,58 %	20,83 %
Urbaine	32,55 %	54,17 %

Les malades sont dans 41,87 % des ruraux contre 25 % des témoins. A l'inverse 58,13 % seulement d'entre eux sont d'origine urbaine ou semi-urbaine contre 75 % des témoins. Sous réserve de notre méthodologie l'hépatome prédomine au milieu rural mais la différence n'est pas significative ($p = 0,1009$).

Statut viral et origine géographique

Tableau N° XVIII Origine géographique et statut sérologique -

chez les malades et les témoins.

Origine géographique	Malades			Témoins		
	B	C	B+C	B	C	B+C
Rurale	33,33%	27,77%	0%	0%	0%	0%
Urbaine	50%	7%	7%	3,8%	3,8%	0%
Sub-urbaine	36,36%	0%	9%	10%	0%	0%

($p = 0,3085$)

Le virus B apparaît principalement comme une affection du milieu urbain 50 % et sub-urbain 36,36 % même si un tiers des malades positifs (33,33 %) proviennent du milieu rural.

A l'inverse notre série comporte une nette prédominance rurale des malades porteurs du virus C (27,77 %)

II-2-2-1-3 Antécédents

- Antécédent d'ictère

Un antécédent d'ictère est retrouvé chez 25,58 % des malades (11 malades) en comparaison cet antécédent est retrouvé chez seulement 8 % des témoins.

Comme le montre le tableau N°XIX plus de 60 % des malades sont

porteurs des marqueurs du virus B contre seulement 9 % pour le virus C, et 9 % en cas de co-infection B + C.

Un antécédent d'ictère est présent chez 8 % des témoins

(n = 4) aucun n'est porteur des marqueurs des virus B et C.

Tableau XIX Antécédent d'ictère et portage des marqueurs

viraux ches les malades et les témoins.

Antécédents	Malades			Témoins		
	C	B	B+C	C	B	B+C
Présence d'ictère	9,09%	63,63%	9,09%	0%	0%	0%
	N = 11			N = 4		

(p = 0,1697)

La présence d'un ictère dans les antécédents plaide plutôt en faveur d'une hépatite B dans deux tiers des cas chez les malades porteurs d'hépatome, dans près de 20 % des cas le virus C seul ou associé au virus B pourrait être en cause. Aucun des témoins présentant un antécédent d'ictère ne révèle pour le moment un portage viral.

- Antécédent de transfusion sanguine et/ou d'intervention chirurgicale.

Sur trois malades ayant subi une tranfusion sanguine un seul, tranfusé 4 ans auparavant est porteur des marqueurs du virus C. La notion d'intervention chirurgicale est retrouvée chez trois malades: l'un opéré et transfusé 18 ans auparavant

est porteur des marqueurs du virus B.

Chez les témoins une notion de transfusion sanguine n'est pas retrouvée. Trois d'entre eux ont eu une intervention chirurgicale, un seul dont l'intervention remonte à 17 ans est porteur des marqueurs du virus B.

II-2-2-2 Les aspects cliniques

Tableau N° XX : Formes cliniques du CPF et le statut
----- viral chez les malades.

Forme Clinique	B	C	B+C	Sérologie négative
Forme Pseudo cirrhotique	31,82 %	13,64 %	4,54 %	50 %
Forme tumorale massive	47,62 %	14,28%	4,76%	33,34%

(p = 0,7065)

Le tableau N° XX montre la prévalence des différents types de virus selon la forme clinique d'hépatome.

Le Virus B

Dans l'ensemble la prévalence du portage des marqueurs du virus B est plus élevée en cas de forme tumorale massive 47,62 % qu'en cas de forme pseudo-cirrhotique 13,64 %. Il est vrai

que la forme tumorale massive représente les trois quart des formes cliniques du Cancer Primitif du Foie.

Le Virus C

Il est par contre uniformément en cause qu'il s'agisse de la forme tumorale massive (14,28 %) ou qu'il s'agisse de la forme pseudo-cirrhotique (13,64 %) il en est de même de l'association B + C.

Faisons remarquer que les formes pseudo-cirrhotiques sont plus souvent séronégatives que les formes tumorales massives.

Dans l'ensemble la forme tumorale massive qui représente la forme clinique la plus fréquente s'accompagne plus souvent de marqueurs viraux B et /ou C.

II-2-2-3 Les aspects biologiques

II-2-2-3-1 La cytolyse

Tableau N° XXI Moyenne des transaminases SGOT et SGPT chez
----- les malades en fonction du statut viral.

	B	C	B+C	Sérologie négative
Moyenne SGOT (UI/l)	148,8	134,8	158,5	124,05
Moyenne SGPT (UI/l)	117	93,3	197,3	69,3

(p = 0,8726)

Le tableau N° XXI nous permet de constater de façon globale que la présence du virus ou son type ne modifient pas le taux des transaminases sériques .

Les deux témoins porteurs des marqueurs des virus B ont des taux de transaminases normaux, respectivement à 46 UI/l et 11 UI/l pour les SGOT, et 5UI/l et 7UI/l pour les SGPT.

Le témoin porteur des marqueurs du virus C a des taux de SGOT à 40UI/l et de SGPT à 46UI/l.

En résumé : Le portage chronique des marqueurs des virus B et C peut s'accompagner de taux de transaminases dans les limites de la normale comme ce qui est observé chez les témoins.

Chez les malades les taux des transaminases sont supérieurs à 5 fois la normale.

II-2-2-3-2 La rétention biliaire

Chez les malades la présence du virus ou son type ne modifient pas le taux des phosphatases alcalines; en effet , les taux moyens sont respectivement de:

- 179,9UI /l pour ceux porteurs du virus B
- 260,9UI/l en cas de portage des marqueurs du virus C
- 197,32 UI/l en cas de co-infection B + C.

P = 0,6077(non significatif)

Chez les témoins avec ou sans viropathie les phosphatases alcalines sont dans les limites de la normale, cependant un témoin porteur des marqueurs du virus C a un taux de transaminases élevé à 153,36UI/l

II-2-2-3-3 L'insuffisance hépatique

Tableau N° XXII Taux moyen du taux de prothrombine chez les
----- malades et les témoins.

Taux de Prothrombine (TP)	Malades Sérologie Positive	Malades Sérologie Négative	Témoins Sérologie Positive	Témoins Sérologie Négative
Moyenne TP	60,6%	68,2%	67,5%	112,3%

Le taux moyen de prothrombine des malades est abaissé, inférieur à 70 %, qu'ils soient atteints ou indemnes de viropathie.

Il n'existe pas de différence statistiquement significative ($P = 0,607$) selon le statut viral; en effet la moyenne est de :

57 % en cas de portage B

68 % en cas de portage C

64 % lorsqu'il existe une co-infection B + C

Chez les témoins le taux de prothrombine est bas inférieur à 70 % en cas d'infection virale, alors qu'il est normal chez ceux indemnes de viropathie.

II-2-2-3-4

Tableau N°XXII Foetaine et statut sérologique chez les malades

Foetaine	Viropathie B	Viropathie C	Viropathie B+C	Sérologie Négative
>500 ng/l N = 17	52,94 % N = 9	23,52 % N = 4	5,8 % N = 1	17,66 % N = 3

17 malades sur 43 soit 39,53 % ont un taux de foetaine supérieur à 500 ng/ml : plus de 50 % d'entre eux sont porteurs des marqueurs du virus B contre seulement 23,52 % pour le virus C, et près de 6 % en cas de co-infection B + C, mais la différence n'est pas statistiquement significative.

II-2-2-3-4

Tableau N°XXII Foetaine et statut sérologique chez les malades

Foetaine	Viropathie B	Viropathie C	Viropathie B+C	Sérologie Négative
>500 ng/l N = 17	52,94 % N = 9	23,52 % N = 4	5,8 % N = 1	17,66 % N = 3

17 malades sur 43 soit 39,53 % ont un taux de foetaine supérieur à 500 ng/ml : plus de 50 % d'entre eux sont porteurs des marqueurs du virus B contre seulement 23,52 % pour le virus C, et près de 6 % en cas de co-infection B + C, mais la différence n'est pas statistiquement significative.

II-2-2-3-4 Foetaine

Tableau N° XXII Foetaine et statut sérologique chez les
----- malades.

Foetaine	Viropathie B	Viropathie C	Viropathie B+C	Sérologie Négative
>500ng/l N = 17	52,94 %	23,52 %	5,8 %	17,66%

(p=0,2435)

17 malades sur 43 soit 39,53 % ont un taux de foetaine supérieur à 500ng/ ml : plus de 50 % d'entre eux sont porteurs des marqueurs du virus B contre seulement 23,52 % pour le virus C, et près de 6 % en cas de co-infection B + C, mais la différence n'est pas statistiquement significative.

COMMENTAIRES

III COMMENTAIRES

III-1- Position du problème justification

La découverte de l'antigène Australia avait permis de prouver une filiation entre d'une part cirrhose et cancer primitif du foie, virus de l'hépatite B d'autre part : 30 à 50 % au cours des cirrhoses et 35,04 à 64,1 % des CPF étaient positifs à ce virus(45)-(47)-(87).

Mais bon nombre de cirrhoses et CPF négatifs aux tests de dépistage du VHB apparaissaient d'étiologie non virale voire indéterminée.

En Europe l'éviction des donneurs de sang Hbv positifs a contribué à mettre le virus C au devant de la scène : il devient le principal agent des hépatopathies chroniques. Il s'agit, dans ces cas, d'hépatopathies post transfusionnelles le plus souvent. Pourtant l'épidémiologie déborde ce mode de transmission. Elle montre que la répartition du virus C se fait selon un gradient croissant Nord-Sud avec trois zones de prévalence:

- une zone de faible prévalence, inférieure à 0,5% regroupant les pays d'Europe du Nord, le Canada et les Etats-Unis
- une zone de prévalence moyenne en Europe du centre : 0,5 à 1 % .
- une zone de forte prévalence, supérieure à 1 % regroupant les pays d'Europe du Sud et de l'Est, d'Asie et d'Afrique.

En Afrique une étude de Coursaget et coll. (25) menée chez 11 adultes jeunes Tunisiens, Burundais, Malgache et Sénégalais évalue à 4,4 % la prévalence du portage des anticorps anti-VHC.

C'est pourquoi après d'autres auteurs (6)-(25)-(28)-(67) nous nous sommes posé la question de savoir si les hépatopathies chroniques Africains négatifs au VHB avaient partie liée avec le VHC dont l'existence est désormais prouvée (22)-(32)-(86).

III-2 Résultats de notre travail.

14 % des 43 malades porteurs d'hépatome histologiquement confirmé sont porteurs des anticorps anti VHC. Bao et coll. (6) qui ont utilisé comme nous les tests de deuxième génération et la PCR rapportent un pourcentage de 11 % de positivité des anticorps anti VHC chez 64 patients atteints de CPF.

Des prévalences similaires sont rapportées par Ramesh et coll.(94) en Inde 15,1 % avec les tests de deuxième génération, et par Chang et coll.(17) en Chine(19,5 %).

Coursaget et coll.rapportent des prévalences plus élevées (37,5%) chez des sénégalais, porteurs de CPF. Mais il faut signaler qu'ils ont détecté les anticorps du virus par des tests de première génération réputés responsables de fausse positivité.

Au Mozambique pays à forte endémie de CPF, Dazza et coll.

(28) avec les mêmes tests de première génération mentionnent une prévalence de 37%. En Afrique du Sud de même Kew et coll. (67) rapportent une prévalence de portage des Ac anti VHC de 29%.

Il apparait donc que le VHC joue effectivement un rôle dans la genèse du CPF en Afrique.

L'évaluation de ce rôle doit être pondéré en tenant compte des tests: il est relativement élevé allant de 30 à 40% avec les tests de première génération et relativement modéré allant de 10 à 15% avec les tests nouveaux (deuxième génération et/ou PCR)

Pourtant les prévalences rapportées sont nettement inférieures à celles des pays développés d'Europe. Dans ces derniers, le portage des anticorps anti VHC au cours du CPF, même en tenant compte du gradient Nord-Sud est toujours plus élevé qu'en Afrique. Ainsi en France 21 à 54 % des malades atteints de CPF (14)-(38)-(85) sont porteurs des AC anti VHC.

En Espagne et en Italie la prévalence de portage peut atteindre 60 à 75% (13)-(23). Mentionnons que la plupart de ces travaux ont fait appel également aux tests de première génération. Il en est de même au Japon où les prévalences vont de 68,4% à 94% (68)-(103)-(127). Aux Etats-Unis elles atteignent 27% (126) voire 53% (54)

Les prévalences du portage des anticorps anti VHC au cours des cancers primitifs du foie (CPF) sont donc plus faibles en Afrique comparée à l'Europe. Cette différence peut s'expliquer par l'éviction dans les pays développés des donneurs de sang HBV positif et par la vaccination anti VHB. Ainsi se trouve

"sélectionné" le virus C désormais plus répandu que le virus B. Par contre en Afrique la double infection B et C est encore possible (4,6% de nos malades), et l'infection isolée par le VHB prédomine (39,5% de nos cas).

Il apparaît que le virus de l'hépatite C intervient effectivement, mais pour une part qui reste à déterminer dans la genèse du CPF de l'Africain. Cette part pourrait se chiffrer avec les tests de 2^e génération entre 11 et 15%. Mais 2,1% de nos témoins, 5% de ceux de Bao et coll. (6) sont VHC positifs. L'infection par le virus C n'est donc pas synonyme d'évolution vers la carcinogénèse hépatique. On peut donc se poser la question de savoir si la réponse à l'infection par le VHC, plus précisément l'hépatocarcinogénèse, n'est pas modulée par des facteurs étiologiques génétiques et/ou environnementaux.

III-3 Les facteurs étiologiques

III-3-1 Age

L'âge moyen de nos patients est de 44 ans correspondant à la moyenne d'âge habituelle de survenue du CPF en Afrique. Il témoigne probablement d'une infection par le VHC plus précoce qu'en Europe où l'âge de survenue du CPF est autour de 60 ans.

III-3-2 Sexe

Dans notre série d'hépatomes, le virus C affecte 5 fois plus les hommes que les femmes, et le virus B 16 fois plus: l'affinité masculine du VHC est moins nette que celle du VHB. A

l'inverse, des auteurs comme Bruix et coll.(14), Simonetti et coll. (105) ne notent pas de différence entre les sexes.

Remarquons que tous nos témoins VHC positifs sont de sexe masculin et que parmi ces témoins le VHB est équitablement réparti.

III-3-3 Le mode d'infection

- * Transfusion sanguine et/ou intervention
chirurgicale

Environ 14% des malades ont subi une transfusion sanguine et/ou une intervention chirurgicale; et un seul d'entre eux est porteur des marqueurs du virus C.

3 des témoins ont eu une intervention chirurgicale antérieure et aucun n'est porteur du virus C.

Il apparaît d'après notre série que la voie sanguine (transfusion) n'est pas seule en cause dans la transmission du VHC.

Même en Europe Colombo et coll.(23) ne retrouvent un antécédent de transfusion sanguine que chez 11% de leurs patients atteints d'hépatome et porteurs des anticorps anti VHC. Il en est de même aux Etats Unis où Hassan et coll,(54) ainsi que Yu et coll.(126) rapportent un antécédent de transfusion sanguine que chez 35% de leurs patients atteints de CPF.

Selon Yu (126) le delai moyen entre la contamination par transfusion et le diagnostic du CPF est de 35 ans. Kiyosoma (68) au Japon mentionne un delai equivalent à savoir 30 ans. Plus de 80% de nos malades n'ayant ni antécédent de transfusion ou d'intervention chirurgicale nous nous sommes intéressé aux autres modes de transmission du VHC.

Autres modes de transmission

Notre série ne comporte ni toxicomanes, ni prostituées ni homosexuels, ni hémodyalisés.

Deux de nos malades tous VHC négatifs mais VHB positifs présentent un antécédent familial de CPF chez le père de l'un et le frère de l'autre. Le "regroupement familial" du CPF VHB positif connu et prouvé au SENEGAL (87) est-il plus fréquent que celui du CPF VHC positif ?

III-3-4 Antécédent d'ictère

Seul 9,9% des malades VHC positif ont présenté un ictère dans leur antécédent; ils confirment ainsi les données Européennes selon lesquelles les hépatopathies VHC positifs sont anictériques dans l'énorme majorité des cas(près de 90%)(31)-(75).

A l'inverse chez les malades VHB positifs des antécédents d'ictère sont retrouvés dans 63,63% des cas. Notre série confirme la grande latence clinique de l'hépatite C.

III-3-5 Les viropathies associés

* Le virus B

Il est seul en cause chez 39,5% de nos malades; cette prévalence est comparable à celle de 38% retrouvée par Yu et coll.(126) aux Etats Unis .Pourtant encore récemment dans la série de Bao et coll. (6) le VHB est en cause dans 65,6% des cas.Il est probable mais à longue échéance que l'évolution se fera dans le même sens qu'en Europe où l'hépatite B est de moins en moins en cause. En France il n'est retrouvé dans la série de Buffet et coll. que chez 17% des malades.

* La double infection B & C

Notre série comporte 4,7 de double infection B+C. Cette double infection est en fait relativement rare comparée aux séries Américaines, 18% pour Yu et coll. (126),et Européennes, 54% pour Colombo et coll. (23) voire 59,5% pour Nalpas et coll. (85)

REMARQUE:les conditions de notre travail ne nous ont pas permis de détecter la présence du virus Delta ni celle du VIH

III-3-6 Absence de viropathie

Chez 41,9% de nos malades aucun marqueur viral n'est détecté sous réserve de défaillance technique (faux négatifs). On peut se poser la question de savoir si d'autres virus non A non B non C ne seront pas un jour candidats à l'hépatocarcinogénèse.

CONCLUSION

IV-CONCLUSION

IV-1 Hypothèse

L'hypothèse émise à Dakar d'une filiation entre hépatopathies et viropathies a été renforcée par la découverte de l'antigène de surface du VHB en 1965. Ce virus devint un candidat privilégié comme agent causal de l'hépatome puisque 1 à 2 tiers (35 à 64 %) des Sénégalais atteints de cette affection en étaient infectés (6)- (45)- (47).

Près de 30 % des CPF négatifs au VHB restaient en quête d'une éventuelle "paternité" virale.

Le virus de l'hépatite C, répandu dans le monde selon un gradient Nord- Sud, présent en Afrique et au Sénégal(6)-(22)-(32)-(86), peut-il être en cause? Intervient-il dans l'hépatocarcinogénèse, et si oui, dans quelle proportion?

IV-2 Méthodologie

Pour répondre à cette question notre étude prospective apprécie, chez 43 sujets atteints d'hépatome confirmé et chez 48 témoins, la prévalence des marqueurs du virus de l'hépatite C. Nous avons utilisé des tests de 2ème génération ainsi que la technique de la biologie moléculaire (détection de l'ARN du virus par Polymerase Chain Reaction ou PCR).

A titre de comparaison, nous avons également détecté les marqueurs du VHB (Antigène HBs, IgM anti HBc, antigène HBe et anticorps anti HBe, ADN viral par PCR)

IV-3 Résultats

IV-3-1 Résultats Globaux

14 % de nos hépatomes sont VHC positifs contre 2,1 % des témoins: la prévalence du portage du VHC est donc 7 fois plus élevée en cas d'hépatome qu'en dehors de celui ci.

Bao et coll. (6) utilisant les mêmes tests que nous rapportent un pourcentage de positivité de 11 %.

Des résultats proches des nôtres sont rapportés: 15,1 % par Ramesh et coll. (94) aux Indes, 19,5 % par Chang et coll. (17) en Chine.

Par contre des prévalences nettement plus élevées sont mentionnées par d'autres auteurs: 29 à 37 % par Kew et coll. (67) en Afrique du Sud d'une part, Dazza et coll. au Mozambique d'autre part.

Au Sénégal, Coursaget et coll. (25) mentionnent également 37,5 %. Cependant tous ces enquêteurs ont utilisé des tests de première génération responsables de fausse positivité.

Il apparait donc dans deux séries sénégalaises que le VHC est associé à l'hépatome mais dans une proportion limitée de 11 % (6) à 14% (notre série).

IV-3-2 Etude Analytique

Il est légitime de se demander en cas de viropathie C si l'hépatocarcinogénèse n'est pas modulée par les facteurs étiologiques.

*-L'age

L'age moyen de l'ensemble de nos malades atteints d'hépatome est de 44,8 ans; en cas de portage du VHC il est

de 44 ans et en cas de VHB de 41 ans. Ces différences ne nous paraissent pas significatives. Toutefois ces moyennes comparées à celles européennes (moyenne d'âge de 60 ans) traduiraient une précocité relative de la primo-infection au Sénégal.

* Le sexe

Chez nos malades la prévalence du virus C comme celle du virus B prédomine chez les sujets de sexe masculin. En cas de viropathie C associée au cancer, 5 fois plus d'hommes que de femmes sont infectés. Cette affinité masculine, prédominante pour les 2 virus, plus nette pour VHB que pour le VHC, n'est pas retrouvée par tous les auteurs.

* Le mode d'infection

Une minorité de nos malades (6 malades) comme de nos témoins (3 témoins) ont subi une transfusion sanguine et/ou une intervention chirurgicale.

Leur portage des marqueurs du VHC (comme de VHB) est négligeable.

Dans notre série comme dans les séries européennes (23) ou américaines (54) la voie sanguine n'apparaît pas comme un mode prédominant de transmission du VHC.

Signalons qu'aucun de nos malades n'est hémodyalysé, homosexuel, ou toxicomane à la seringue.

* Les viropathies associées

La double infection B & C (4,6% de nos cas) ne semble conférer aucune particularité clinique ou évolutive.

* Prévalence comparé du virus B

La prévalence du portage isolé des marqueurs du virus B est de 30,5 %, taux comparable à celui de 38 % rapporté par Yu et coll. (126) aux Etats-Unis; par contre, rappelons-le, elle est nettement plus faible que celles rapportées par les études Dakaroises antérieures- 35 à 64%- (6)-(45)-(47) ou même dans une étude plus récente datant de 1992 : 65,6% (6).

* Le tableau clinique

Selon l'anamnèse 11 malades sur 43 (25,58%) ont des antécédents d'ictère; seuls 9% d'entre eux sont VHC positifs, contre 63,63% pour le VHB soit 7 fois plus. Cette donnée confirme la plus grande fréquence des formes anictériques de l'hépatite C par rapport à l'hépatite B.

Sur le plan clinique, sous réserve du nombre restreint de nos cas, le portage de la viropathie C est aussi fréquent dans les formes tumorales massives (14,6%) que dans les formes pseudo-cirrhotiques (13,64%). A titre de comparaison la viropathie B est plus fréquente dans les formes tumorales massives (47,62%) que dans les formes pseudo-cirrhotiques (37,82%), mais la différence n'est pas significative ($p= 0,8726$).

* Absence de viropathie

Au Sénégal près de 70% environ des hépatomes étant VHB positifs on pouvait s'attendre à ce que les 30% restant aient partie liée au VHC. Or seul 14% de nos cas sont positifs au VHC seul et 4,6% au VHC et VHB à la fois soit 18,6%.

Des hépatomes sont donc encore en quête de filiation à un virus et/ou à des carcinogènes non viraux.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

- 1 A Aach R.D., Stevens C.L., Hollinger F.B., Mosley J.W.,
Peterson D.A., Taylor P.E., Johnson R.G., Barbosa L.H.,
Nemo G.J.
Hepatitis C virus infection in post transfusion
hepatitis: an analysis with first and second generation
assays.
N. Engl J. Med 1991; 19 (325):1325-1329

- 2 - Al Faleh F.Z., Ayoola E.A., Al Jeffry M., Al Rashed R.,
Al Mofarreh M., Arif M., Ramia S., Al karawi M, Al
Shabrawy M.
Prevalence of antibody to hepatitis C virus among Saudi
Arabian children: A community based study
Hepatology 1991; 14 (2): 215-218

- 3 - Al Karawi M.A., Shariq S., El Shiekh M. A. R., Saeed
A.A, Ahmed A.M.
Hepatitis C virus infection in chronic liver disease and
hepatocellular carcinoma in Saudi Arabia.
J. Gastroenterol Hepatol 1992; 7 (3): 237-239.

- 4 - Alter H.J., Purcell R.H., Shib J.W.
Detection of antibody to hepatitis C virus in
prospectively followed transfusion recipients with acute
and chronic non A non B hepatitis
N.ENG J. Med 1989; 321: 1994-1500

- 5 - Alter M.J., Colleman P.J., Alexander J.W., Kramer E.,
Miller J.K., mandel E., Hadler S.C., Margolis H.S.
Importance of heterosexual activity in the transmission
of hepatitis B and non A non B hepatitis.
Jama 1989, 262:1261-1205
- 6 - Bao O., Ndiaye M.F., Ka M., Leguenno B., Hervé P, Dangou
J.M., Pouye A., Daveiga J.A., Niang A., Woto-Gaye G.,
Mendes V., Diop Th. M.
Prévalence des anticorps anti VHC chez les malades
Sénégalais porteurs de carcinome hépatocellulaire.
A paraître
- 7 - Benhamouzig R., Fabre M., INKO. O. , Couroucé A. M.,
Bouchard I, Sinico M., Martin E., Espinoza P.
Profil histologique de l'hépatite chronique du
Toxicomane IV rôle du virus de l'hépatite C.
Abstract Gastroenterol Clin Biol. 1990;14:A 262
- 8 - Bernuan J.
Hépatites virales fulminantes et subfulminantes
Rev prat (Paris) 1990;80:1652-1665
- 9 - Bizollon T., Trepo C.
Hépatopathies dues au virus C
E.M.C.: Hépatol 1992;7075 B50 1-8

- 10 - Brechot C.
Le virus de l'hépatite C, une découverte de la biologie moléculaire.
Gastroenterol Clin Biol. 1990;14:54-56
- 11 - Brechot C.
Diagnostic biologique des infections par les virus non A non B à transmission parentérale et/ou sporadique
Serologia 1993;3:7
- 12 - Brillanti S., Barbara L., Miglioli M., Bonino F.
Hepatitis C virus: a possible cause of chronic hepatitis in alcoholics.
Lancet 1989; 2:1390
- 13 - Bruix J., Barrera J.M., Calvet X., costa J., Ventura M., Bruguera M., Castillo R., Ercilla G., Tapias JM.S., Vall M., Bru C., Rodes J.
Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatitic cirrhosis
Lancet 1989; 2: 1004-1006
- 14 - Buffet C., Ducreux M, Dussaix E, Pelletier G., Briantais M.J., Yvart J., Jacques L., etienne J.P.
Prévalence des AC dirigés contre le virus de l'hepatite C dans le carcinome hépatocellulaire
Abstract Gastroenterol clin Biol 1990; 14:A 205

- 15 - Cacoub P., Lunel Fabiani F., LEE Thi H. D., Piette J. Ch., Wechsler B., Beltry O., Huraux J.M., Godeau P.
Périartérite noueuse et hépatite virale C
Rev Med. Int 1991;12 (Suppl 6):S 321
- 16 - Cacoub P., Musset L, Lunel Fabiani F., Leger J.M., LEE Thi H.D., Piette J.C., Godeau P.
Cryoglobulinémie mixte et hépatite virale C ou que
reste-t-il des cryoglobulinémies mixtes essentielles?
Rev. Med Int 1991; 12 (Suppl 26):S 301
- 17 - Chang W.Y., Wang L.Y. Chuang W.L., Chen S.C., Lu S. N.,
You S. L.
Anti HCV antibody in chinese cirrhotic patient with or
without HCC relation to multitransfusion.
J. Gastroenterol Hepatol 1992;7:(2) 128-131
- 18 - Chiaramonte M., Farinati F., Faggioli S., Ongaro S.,
Aneloni V., Demaria N., Naccarato R.
Antibody to hepatitis C virus in hepatocellular
carcinoma
Lancet 1990;335:302
- 19 - Choo Q.L., Kuo G., Weiner A.J., Overby L.R., Bradley
D.W., Houghton M.
Isolation of a CDNA clone derived from a blood-borne
non A non B viral hepatitis genome
Science 1989; 244:359-361

- 20 - Choo Q.L., Weiner A.J., Overby G.
Hepatitis C virus the major causative agent of viral
non A non B hepatitis
Br. Med Bull 1990;46:423-441
- 21 - Chuang W.L., Chang W.Y., Lu S.N., Su W.L., Lin Z.Y.,
Chen S.C., Hsieh M.Y., Wang L.Y., You S.L., Chen C.J.
The rôle of hepatitis B and C viruses in hepatocellular
carcinoma in a hepatitis B Endemic area
Cancer 1992;15:69(8)
- 22 - CISSE M.F., Agius G., Dindinaud G., Samb A.
Anticorps anti-virus de l'hépatite C chez des Africains
lépreux.
Press. Med 1990;19 1989
- 23 - Colombo M., Choo Q.L., Ninno E.D. Dioguardi N., Kuo G
Donato M.F., Tomassini M.A., Houghton M.
Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in
Italian patients with hepatocellular carcinoma
Lancet 1989;2:1006.1008
- 24 - Contreras M., Barbara J.A.J., Anderson C.C., Ranasinghe
E., Moore C., Brennan M.T., Howell D.R., Aloysius S.,
Yardumian A.
Low incidence of non A non B post transfusion
hepatitis in london confirmed by hepatitis C virus
serology
Lancet 1991;337: 753-757

- 25 - Coursaget.P., Bourdil C., Kastally R., Yvonnet B.,
Rampanarivo Z., Chiron J.P., Bao O., Diop-Mar .I ,
Perrin J., Tarene N.
Prevalence of hepatitis C in Africa, anti HCV
antibodies in the general population and in patients
suffering from cirrhosis or primary liver cancer
Res. Virol.1990;141:449-451
- 26 - Davis G.L. , Balart L.A., Schiff E.R., Lindsay K.,
Bodenheiner H.C, Perillo R.P., Carey W., Jacobson I.M.,
Payne J.,Diengstag J.L.,Van Thiel D.H. ,Tamburro C.,
Lefkowitz J., Albrecht J., Meschivitz C., Ortego T.J.
, Gibas A.
Treatment of chronic hepatitis C with recombinant
interferon alpha a multicenter randomized controlled
trial.
N. Engl J.Med 1989;321:1501-1502
- 27 - Dawson G.J., Lesnieloski P.R., Stewart J.L.
Boardway K.M ,Gutierrez R.A., Lendy L., Johnson R.G.,
Alcade X., Rote K.V., Devare S.G., Robey W.G.,
Peterson D.A.
Detection of antibodies to hepatitis C virus in U.S
blood donors
J. Clin Microbiol 1991;29:551-556

- 28 - Dazza M.C.
Prevalence des marqueurs H.C.V et H.B.V. chez les patients atteints de cirrhose ou d'hépatocarcinome au Mozambique
Lancet 1990 ;335 :1216
- 29 - Degos F. , Benhamou J.P.
Le traitement des hepatites chroniques
Med. Sciences 1990; 6:117-124
- 30 - Denis F.
Modes de transmission du virus des hepatites C
Serologia 1991 ;3:10-11
- 31 - Dhumeaux D.
Hepatitis non A non B Type C
Gastroenterol Clin. Biol 1990;14:26-29
- 32 - Diallo A.S.
Les hepatitis non A non B:diagnostic biologique et étude épidémiologique à Dakar et dans sa region
Thèse Pharmacie Dakar 1991, N° 1
- 33 - Die Biceglie A.M., Martin P., Kassianides C.,
Liskermelnan M., Murray L., Waggoner J., Goodman Z.,
Banks S.M., Hoonagle J.H.
Recombinant interferon alpha therapy for chronic hepatitis C a randomized double-blind, placebo-controlled trial
N.Engl.J.Med.1989;321:1506-1510

- 34 - Dienstag J.L.
non A non B hepatitis recognition, epidemiologie and
clinical features
Gastroenterology 1983;85:439-462
- 35 - Doutre M.S. , Beylot C.L., Long P., Couzigou P., Beylot
J., Hane M.
Lichen plan et hepatite à virus C
Rev Med Int 1991; 12 (suppl 11):S 459
- 36 - Douvin C., Dhumeaux D.
Hépatites aiguës non A non B
Rev Prat (Paris) 1990;18:1648-1651
- 37 - Drieux F.
Virus de l'hepatite C
Objectif Médical 1991; 80; 47-48
- 38 - Ducreux M. , Buffet C., Dussaix E., Pelletier G.
Briantais M.J., Yvart J., Jacques L., Etienne J.P.
Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in french
patients with hepatocellular carcinoma and hepatic
cirrhosis
Lancet 1990; 335:301
- 39 - Ellis L.A., Brown D., Conradie J.D., Paterson A.,
Sher R., Millo J., Theodossiadou E., Du Sheiko G.M.
Prevalence of hepatitis C in South Africa: detection of
anti HCV in recent and stored serum
J Med virol 1990; 32:249-251

- 40 - Esteban J.L., Gonzales A, Hernandez J.M,
Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a
study of transfusion associated hepatitis
N.Eng. J. Med 1990; 233: 1107-1112
- 41 - Esteban J.L., Viladomiu L., Gonzales A., Roget M.,
Genesca J., Esteban R., Lopez-Talavera J.C.,
Hernandez J.M., Vargas V., Buti M.
Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain
Lancet 1989; 294: 297
- 42 - Everhat J.E., Die-Biscéglie A.M.
Risk for non A non B (type C) hepatitis trough sexual
or house hold contacts with chronic carriers
Ann. Intern. Med. 1990;12: 544 545
- 43 - Fattovich G., Tagger A., Brollo L., Pontisso P.,
Realdi G., Ferroni P., Alberti A.
Liver disease in anti HBe positive chronic HBs Ag
carrier and hepatitis C virus
Lancet 1989;2: 797-798
- 44 - Feinman S.V., Berris B., Herst R.
anti HCV in post transfusion hepatitis : deductions
from a prospective study
J. Hepatol. 1991; 12: 377-381

- 45 - Feret E., Larouze B., Diop B., Sow A.M., London W.T.,
Blumberg B.S.
Epidemiologie of hepatitis B infection in the rural
community of Tip, Senegal
Am. J. Epidemiol. 1987; 125: 140-149
- 46 - Fong T.L., Di-Biscéglie A.M., Wagonner J.G.
Banks S.M., Hoofnagle J.H.
The significance of antibody to hepatitis C virus in
patients with chronic hepatitis B
Hepatology 1991; 14: 64-37
- 47 - Froment A., Larouze B., Feret E., Marinier E.,
Sow A.M., London W.T., Blumberg B.S.
Hepatitis B infection and the prevention of primary
hepatocellular carcinoma :studies in Senegal
Progr. Med virol 1981; 27:133-136
- 48 - Fusconi M., Lenzi M., Ballardini G., Miniero R.,
Cassani F., Zauli D., Bianchi F.B.
Anti HCV testing in autoimmune hepatitis and primary
biliary cirrhosis
Lancet 1990; 336:823
- 49 - Gerber M.A. , Carol-Shieh Y.S., Shim K.S.,
Lampertico P., Balart L.A., Jeffers L.J.,
Regenstein F., Reddy K.R., Farr G., Sciff E.R.
Detection of core and NS3 region sequences of
hepatitis C virus (HCV) in liver tissue
Hepatitis Scientific Memoranda 1991; 1: 12

- 50 - Gray J.J., Wreghitt T.G., Friend P.J., Wight D.G.D.,
Sundaresan V, Calne R.Y.
Differentiation between specific and non specific
hepatitis C antibodies in chronic liver disease
Lancet 1990; 335: 609-610
- 51 - Grendele M., Gridelli B., Godeau M., Rossi G.,
Fassati L.R., Ferla G., Lunghi G., Galmarini D.
Hepatitis C virus infection and liver transplantation
Lancet 1989; 2(8673):1221-1222
- 52 - Hagege H., Pelletier G., Etienne J.P.
Diagnostic et surveillance des hépatites virales aiguës
A, B et D
Rev. Prat. (Paris) 1990; 18: 1643-1647
- 53 - Harle J.R., Disdier P., Kaplanski G., Boucrant J.,
Abitan R., Durand J. M., Mongin M., Weiller J.P.
Virus de l'hépatite C et cryoglobulinémie mixte à propos
de 6 cas
Rev. Med. Int. 1990; 11 (Supp 6):S 258
- 54 - Hassan F., Jeffer L., Demedina M., Reddy R., Parker
Schiff E., Houghton M., Choo Q.L., Kuo G.
Hepatitis C associated hepatocellular carcinoma
Hepatology 1990; 10 (4): 589-591

- 55 - Hayashi P.H., Flyun N., Stephen A., Curdy M.C.,
Kuramoto I.K., Holland P.V., Zeldis J.B.,
Prévalence of hépatitis c virus antibodies among
patients infected with human immunodeficiency virus.
J. Med. Virol. 1991; 33: 117-180
- 56 - Hess G., Massing A., Rossol S., Schutt H., Clemens R.,
Meyer zum Buschenfelde .K.H.
Hepatitis C virus and sexual transmission
Lancet 1989; II: 987
- 57 - Hoofnagle J.H., Mullen K.D., Jones D.B., Rustgi V.,
Dibisceglie A., Peters M., Waggoner J.G., Park Y.,
Jones E.A.
Treatment of chronic non A non B hépatitis with
recombinant human alpha interferon.
N. Engl. J. Med. 1986; 315: 1575-1578.
- 58 - Hopf U., Moller B., Kuther D.
Long term follow up of post transfusion and sporadic
chronic hepatitis non A non B and frequency of
circulation antibodies to hepatitis C virus .
J. Hepathology 1990; 10: 69-76
- 59 - Houghton M., Weiner A., Han J., Kuo G., Choo Q.L.
Molecular biologie of the hepatitis C virus:
implication for diagnosis, development and control of
viral disease.
Hepatology 1991; 14 (2): 381-388

- 60 - Ideo G., Bellati G., Pedraglio E., Bottelli R.,
Donzelli T., Putignano G.
Intrafamilial transmission of hepatitis C virus
Lancet 1990; 335: 335
- 61- Janot C, Courrouce A.M., Maniez M.
Antibodies to hepatitis C virus in french blood donor
Lancet 1989; 2: 796-798
- 62 - Jouanolle H., Brisso P.,
Transmission des virus (de A à E) et prevention
Rev prat Paris 1990; 18: 1660-1666
- 63 - Kaklamani E., Trichopoulos D., Tzonou A.
Hepatitis B and C viruses and their interactions in the
origin of hepatocellular carcinoma.
Jama 1991;15:1974-1976
- 64 - Kamitakahara H., Harada H., Yakura M., Fukuda A,
Ohbayashi A., Saito I., Miyamura T., Choo Q.L.,
Houghton M., Kuo .G
Intrafamilial transmission of hepatitis C virus
Lancet 1989; 2:987
- 65 - Kanai K, Iwata K., Nakao K., Kako M., Okamoto H.
Suppression of hepatitis C virus RNA by interferon
alpha
Lancet 1990;336:245

- 66 - Kaneko S., Unoura M., Kobayashi K., Kuno K., Murakami S.,
Hattori S.
Detection of serum hepatitis C virus RNA
Lancet 1990;335:976
- 67 - Kew M.C., Houghton M., Choo Q.L., Quo G.,
Hepatitis C virus antibodies in southern Africans black
with hepato cellular carcinoma
Lancet 1990;335:873-874
- 68 - Kiyosawa K., Sodeyama T., Tanaka E., Gibo Y., Yoshizawa
K., Nakano Y., Furuta S., Akahane Y., Nishioka K.,
Purcell R.H., Alter H.J.
Interrelationship of blood transfusion, non A, non B
hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by
detection of antibody to hepatitis C virus.
Hepatology 1990;12 (4):671-675
- 69 - Kuhl P., Seidl S., Stangel W., Beyer J., Sibrowski W.,
Flick J.
Antibody to hepatitis C virus in German blood donors
Lancet 1989;2:324
- 70 - Ladner I., Brossard G., Dabis F.
Seroprevalence de l'hépatite virale C chez les sujets
infectés par le virus de l'immunodéficience humaine
Press. Med. 1992;21:219

- 71 - Lee S.D., Chang C.Y., Wang Y.J., Wu J.C., Lai K.H.,
Tsai Y.T., Lo K.J.
Seroepidemiology of hepatitis C virus infection in
Taiwan
Hepatology 1991;13 (5):830-833
- 72 - Lee S.D., Hwang S.J., Lu R.H., Lai K.H., Tsai Y.T., Lo
K.J.
Antibodies to hepatitis C virus in prospectively
followed patients with post transfusion hepatitis
J. Infect. Dis. 1991;163:1354-1357
- 73 - Lenzi M., Ballardini G., Fusconi M., Cassani F.,
Selleri L., Volta U., Zauli D., Bianchi F.B.
Type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus
infection
Lancet 1990;335:258-259
- 74 - Makris M., Preston F.E., Underwood J.C.E.
Hepatitis C antibody an chronic liver disease in
haemophilia
Lancet 1990;335:1117-1119
- 75 - Marcellin P.
Aspects cliniques de l'infection par le virus C
Serologia 1991;3 (2):4

- 81 - Mondello P., Patti S., Vitale M.G., Daccordo A.M., Spano C.
Prevalence of anti HCV antibodies and their meaning in different group of patients in Palermo
Hepatitis Scientific Memoranda 1991;1:8
- 82 - Mondello P., Patti S., Vitale M.G., Pasta L., Damico G., Spano C.
Anti HCV antibodies in household contacts of liver cirrhotic patients preliminary result
Hepatitis Scientific Memoranda 1991;4:47-49
- 83 - Mortiner P.P., Cohen B.J., Litton P.A., Vandervelde E.M., Bassendine M.F., Brind A.M., Hamblind M.H.
Hepatitis C virus antibody
Lancet 1989;30:798
- 84 - Murphy M.P., Wafers A.A., Grine P.D.
Hepatitis C infection in multi transfused patients with Acute leukaemia
Lancet 1990;335:58-59
- 85 - Nalpas B., Driss F., Hamelin B., Housset C., Brechot C., Berthelot P.
Association between Hcv and Hbv infection in hepatocellular carcinoma and alcoholic liver disease
J. Hepatology 1991;12:70-74

- 86 - Ndiaye A.C.
Les hépatites virales aiguës de l'adulte Sénégalais en milieu urbain: Aspects épidémiologiques, étiologiques, cliniques et biochimiques.
Thèse Pharm Dakar, 1991, n°64
- 87 - Ndiaye M.F.
Marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B.
Cirrhose hépatome
Thèse Med; Dakar, 1978, n°38
- 88 - Niang A, Klotz F.
Le virus C en Afrique
Med. Tropicale 1993;53 (1):101-104
- 89 - Omata M, Yokosuka O, Takano S.
Resolution of acute hepatitis C after therapy with natural beta interferon.
Lancet 1991;338:914-915
- 90 - Opolon P.
Transmission sexuelle du virus de l'hépatite C
Gastroenterol Clin. Biol. 1990; 14: 903-905

- 91 - Ouzan D., Chanas M., Eugen M. , Bournerie A., Balarac N
Tirtaine C., Follana R., Salvadori J.M.
Prevalence des AC anti VHC et anti HBC chez les
patients et le personnel soignant d'un centre
d'hémodyalise d'un département à haut risque viral.
Abstract Gastroenterol Clin. Biol. 1990; 14: A206
- 92 - Ouzan D., Tirtaine C., Follana R.
Prévalence de l'anticorps anti VHC chez les patients
souffrants de maladies chroniques du foie et chez les
donneurs de sang présentant une anomalie du
dépistage. Alat anti HBC
Abstract Gastroenterol Clin. Biol. 1990; 14: A237
- 93 - Quiroga J.A., Campillo M.L., Catillo T., Bartolomé J.
Porres J.C., Carreno V.
IgM antibody to hepatitis C virus in acute and chronic
hepatitis C
Hepatology 1991; 14(1): 38-42
- 94 - Ramesh R., Munshi A., Panda S.K.
Prevalence of hepatitis C virus antibodies in chronic
liver disease and hepatocellular carcinoma patients in
India
J. Gastroenterol hepato 1992; 7(4): 393-395
- 95 - Ranger S., Aussel L., Weinbreck P.
Séroprévalence de l'hépatite C chez les sujets
contaminés par le VIH
Path. Biol. 1991; 39: 126-130

- 96 - Reesink H.W., Wong C.W., Iph M.H.
Mother to infant transmission and hepatitis C virus
Lancet 1990; 335: 1216-1218
- 97 - Reichard O., Anderson J., Schwarcz R., Weiland O.
Ribavirin treatment for chronic hepatitis C
Lancet 1991; 337:1058-1060
- 98 - Reichel M., Theodora M.
Urticaria and hepatitis C virus
Lancet 1991; 336:822
- 99 - Riestra S., Suarez A., Rodrigo L.
Transmission of hepatitis C virus
Ann. Intern. Med. 1990; 113:411-412
- 100 - Roggendorf M., Deinhardt F., Raschofer R.
Eberle J., Hopf U., Moller B., Zachoval R.
Pape G., Schramm W., Rommel F.
Antibodies to hepatitis C
Lancet 1989; 2:324-325
- 101 - Rosenthal E., Pesce A., Vinti H.
Prévalence des Ac dirigés contre le virus de l'hépatite
C dans une population du sud-est de la France infectée
par le VIH
Press. Med. 1991; 20:710

- 102 - Ruiz J., Sangro B., Cuenca J.I.
Hepatitis B and C viral infection in patients
with hepatocellular carcinoma
Hepatology 1992; 16(3) :637-641
- 103 - Saito I., Niyamora T., Ohbayashi A., Harada H.,
Katayama T., Kikuchi S., Watanabe Y., Koi S., Onji M.,
Ohta Y., Choo K.L., Houghton M., Kuo G.
Hepatitis C virus infection is associated with the
development of hepatocellular carcinoma
Proc. Natl. Acad. Sci. 1990; 87:6547-6549
- 104 - Sansonno D., Dammacco F.,
Antibodies in hepatitis C virus in non A non B post
transfusion and cryptogenic chronic liver disease
Lancet 1989; 2:798
- 105 - Simonetti R.G., Cottone M., Craxi A., Pagliaro L.,
Rapicetta M., Chionne P., Costantino A.
Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in
hepatocellular carcinoma
Lancet 1989; 2:1338
- 106 - Sirchia G., Bellobuono A., Giovanetti A., Marconi M. ,
Antibodies to hepatitis C virus in Italian blood donors
Lancet 1989; 2:797

- 113 - Trepo C.
Le virus C des hépatites de la découverte aux applications en santé publique
Rev. Prat. (Paris) 1990; 40:1631
- 114 - Trepo C, Causse X,
Traitement des hépatites virales non A non B
Serologia 1990; 3 (2):13-14
- 115 - Vanden Hoek J.A.R., Van Haastrecht H.A.J.
Goudsmit F., Derolf F., Coutinho R.A.
Prevalence, incidence and risk factors of hepatitis C virus infection among drug users in Amsterdam
J. Infect. Disea. 1990; 162:823-826
- 116 - Van Der Poel C.L., Cuypers H.T.M., Reesink H.W.
Weiner A.J., Quan S., Dinello R., Vanboven J.J.P., Winkel I., Mulder-Folkerts D., Exel-Oehlers P.J., Schaasberg W., Leentvaar-Kuypers A., Polito A.
Houghton M., Lelie P.N.
Confirmation of hepatitis C virus infection by new four antigen recombinant immunoblot assay
Lancet 1991; 337:317-319
- 117 - Vander-Poel C.L., Reesink H.W., Lelie P.N.
Leentvaar-Kuypers A., Choo Q.L., Kuo G., Houghton M.
Anti hepatitis C antibodies and non A non B post transfusion hepatitis in Netherlands
Lancet 1989;2:257-298

- 118 - Vander-Poel C.L., Reesink H.W., Schaasberg W.,
Leentvaar-Kuypers A., Bakker E., Exel Oehlers P.J.,
Lelie P.N.
Infectivity of blood seropositive for hepatitis C virus
antibodies
Lancet 1990; 335:558-560
- 119 - Verdier D., Boissonna A., Lebon P.
Marqueurs de l'hépatite B et C chez le toxicomane IV,
relation avec la prévalence d'AC anti VIH et le taux
des gammaglobulines sériques
Rev. Med. Int. 1991; 12 (Suppl 6):S 390
- 120 - Vranck R., Walckiers D., Stroobant A., Thiers G.
Seroepidemiological characteristics of hepatitis C in
Belgium
Hepatitis - Scientific - Memoranda - 1991; 1:9
- 121 - Weiner A.J., Kuo G., Bradley D.W., Bonino F., Saracco
G., Lee C., Rosensblatt J., Choo Q.L., Houghton M.
Detection of hepatitis C viral sequence in non A non B
hepatitis
Lancet 1990; 335:1-3
- 122 - Wright T.L., Hsu H., Donegan E., Feinstone S.
Greenberg H., Read A., Ascher N.L., Roberts J.P.,
Lake J.R.
Hepatitis C virus not found in fulminant non A non B
hepatitis
Ann. Intern. Med. 1991; 115:111-119

- 123 - Wright T.L. Hsu H., Wiba D.
Failure to detect hepatitis genome in human secretion
with the polymerase chain reaction
Hepatology 1991; 14:763-767
- 124 - Xiong S.S., Qin D.Y., Zhao S.Z., Mai K.
Detection of anti HCV in 112 donors
Hepatitis Scientific Memoranda 1991; 4:44
- 125 - Yanagi M., Kaneko S., Unoura M., Murakami S.
Kobayashi K., Sugihara J., Ohnishi H., Muto Y.
Hepatitis C virus in fulminant hepatitis failure
N.Eng. J. Med. 1991; 324:1895
- 126 - Yu M.C., Tong M.J., Coursaget P., Ross R.K.
Govindarajan S., Anderson B.E.
Prevalence of hepatitis B and C viral markers in black
and white patients with hepatocellular carcinoma
in the United States
J. Nat. Cancer Institut 1990; 82:1038-1041
- 127 - Yuki N., Hayashi N., Kasahara A., Hagiwara H.,
Katayama K., Fusamoto H., Kamada T.
Hepatitis B virus markers and antibodies to hepatitis
C virus in Japanese patients with hepatocellular
carcinoma
Digestive Disease and Scie 1992; 37:65-72

128 - Zoulim F., Cause X., Pichoud C., Rougier P.

Simon N., Trepo C.

Prévalence des anticorps anti VHC dans les
hépatopathies aiguës et chroniques presumées non A non
B et dans les groupes à risque

Abstract Gastroenterol Clin. Biol. 1990;14;A38

Liste des abréviations

Ac	anticorps
ADN	acide désoxyribonucleique
Ag HBe	antigène HBe
AgHBs	antigène HBs
ARN	acide ribonucleique
CPF	cancer primitif du foie
IgM	immunoglobuline M
PCR	Polymerase chain reaction
VHB	virus de l'hépatite B
VHC	virus de l'hépatite C
VIH	virus de l'immunodéficience humaine

ANNEXE II

UU

LE PRESIDENT DU JURY

UU

LE BOYEN

UU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP-BAKAR

SERMENT D'HIPPOCRATE

"En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Chers Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants, l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !"