

PLACE DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE C AU COURS DES HEPATOPATHIES CHRONIQUES AU MALI

KONATE A¹, DIARRA M¹, MINTA D² DEMBELE M², MAIGA F³, SANGARE D¹, MAIGA S¹, TRAORE HA², MAIGA MY¹, PAYAN C⁴, LUNEL F⁴, CARBONNELLE B⁴, CALES P⁵.

- 1- SERVICE D'HEPATO-GASTROENTEROLOGIE HOPITAL GABRIEL TOURE – BAMAKO-MALI
- 2- SERVICE DE MEDECINE INTERNE ET DE MALADIES INFECTIEUSES HOPITAL DU POINT « G » -BAMAKO-MALI
- 3- SERVICE DE LABORATOIRE HOPITAL DU POINT « G » -BAMAKO-MALI
- 4- SERVICE DE BACTERIOLOGIE ET DE VIROLOGIE, CHU ANGERS-FRANCE
- 5- SERVICE D'HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE CHU ANGERS-FRANCE

CORRESPONDANT : PROFESSEUR MOUSSA Y MAIGA

BP : 2931 BAMAKO-MALI - EMAIL : MAIGAMOUSSAY@YAHOO.FR

RESUME

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

De fausses réactions sérologiques étaient fréquemment retrouvées en ELISA (3/91 soit 3,3% des hépatopathies et 1/92 soit 1,1% des témoins), seuls les tests positifs en ELISA et confirmés par un test (RIBA) étaient retenus.

Concernant l'ensemble des hépatopathies, la séroprévalence VHC était de 15,4% dont 15,1% dans les cirrhoses, 21% dans les hépatocarcinomes contre 2,2% chez les donneurs de sang.

L'antigène HBs était associé dans 5,6% des cas.

Pour le VHC, le génotype 2 (2a/2c) était nettement prédominant, de l'ordre de 85,7%.

Ainsi le rôle du VHC dans la genèse des cirrhoses et des hépatocarcinomes au Mali, apparaît important.

MOTS-CLES : Virus de l'hépatite C, séroprévalence, génotype, hépatopathies chroniques, Mali.

1- INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) tient sa gravité de son fréquent passage à la chronicité, car plus de 80% des infections aiguës évoluent vers la chronicité (1). La responsabilité du VHC dans la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire est actuellement établie (2, 3, 5, 6, 7).

Dans les pays développés, des études épidémiologiques ont montré une forte prévalence d'anticorps anti-VHC chez les sujets atteints de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire (CHC) (4, 5, 8, 9). En Afrique, certaines études ont également rapporté la prévalence des anticorps anti VHC dans la cirrhose et le CHC (4, 9, 10, 11, 12, 13, 14).

Au Mali, il n'existe pas de travaux publiés sur cette affection. D'autre part, les génotypes du virus de l'hépatite C et leur prévalence ne sont pas connus. Le but de cette étude était de déterminer la prévalence du virus de l'hépatite C et des ses génotypes dans les hépatopathies chroniques au Mali.

SUMMARY

A cross-sectional study led in Bamako analyzed the seroprevalence of hepatitis C virus (HCV) and its genotypes among 91 patients carrying chronic liver diseases at the stage of cirrhosis (53) or hepatocellular carcinoma (38) and, on comparative basis in 92 blood donors as control population.

False serologic reactions were found with ELISA (3/91 either 3,3% of the liver diseases and 1/92 or 1,1% of the control). Positive tests by ELISA confirmed by a RIBA test were finally considered.

Concerning all the liver diseases, the seroprevalence of HCV was 15,4% including 15,1% in cirrhosis, 21% in hepatocellular carcinoma patients versus 2,2% in blood donors.

The HBs antigen was associated in 5,6% of the cases

In the hepatitis C population, genotype 2a/2c was definitely prevalent, about 85,7%.

Thus the role of the HCV in genesis of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Mali, appears significant.

KEY WORDS: Hepatitis C virus, seroprevalence, genotype, chronic liver diseases, Mali.

2- MALADES ET METHODES

2-1- Malades :

Cette étude cas/témoins transversale s'était déroulée dans les hôpitaux de Bamako. Elle a porté sur 91 cas d'Hépatopathies chroniques comparés à 92 donneurs de sang sans signes d'hépatopathies inclus au hasard.

Les hépatopathies chroniques étaient composées de :

- 53 patients ayant une cirrhose, prouvée histologiquement ou sur des critères non invasifs associant un taux de prothrombine inférieur à 50%, la présence de varices oesophagiennes et une hépatomégalie à bord inférieur tranchant et un aspect échographique évocateur de cirrhose.
- 38 patients ayant un carcinome hépatocellulaire diagnostiqué sur des critères cytologiques ou sur l'association d'hépatomégalie dure douloureuse, hétérogène à l'échographie et d'un taux d'alpha-foetoprotéine supérieur à 400UI/ml.

2-2- Méthodes :

L'examen clinique recherchait les signes d'hépatopathie chronique.

Les examens biologiques comportaient systématiquement :

. la recherche de l'antigène HBs (AgHBs) par ELISA de troisième génération (Hepanostika® HBs Ag Uniform II),

. la recherche des anticorps anti-VHC (anti-VHC) par ELISA de troisième génération (Murex anti-VHC, version 4.0).

Les confirmations étaient faites uniquement sur les sérums ELISA positif, par RIBA. Les génotypes étaient déterminés par PCR (Amplicor HVC V2.0, Roche Molecular System, Branchburg, N.J). Toutes ces analyses biologiques étaient réalisées au laboratoire de virologie du CHU d'Angers.

Le dosage de l'alpha-fetoprotéine, la biopsie, la ponction à l'aiguille fine et l'échographie ont été effectués pour le diagnostic de l'hépatopathie.

Les données ont été analysées sur logiciel Epi-Info (6.4dfr). Le test de Khi2 était utilisé pour comparer nos résultats, significatifs pour une probabilité $p < 0,05$.

RESULTATS

Caractéristiques des malades

L'âge moyen des patients était de $44,9 \pm 14,2$ ans avec des extrêmes de 20 et 84 ans.

Le sexe masculin était prédominant avec 63,7%.

Signes cliniques rencontrés au cours des hépatopathies (tableau I)

L'hépatomégalie, l'ascite, la splénomégalie et l'amaigrissement étaient prédominants.

Prévalence des anticorps anti-VHC (tableau II et III)

En ELISA, les anticorps anti-VHC étaient significativement rencontrés au cours des hépatopathies : 18,7% vs 3,2% ($p=0,0008$), dont 15,1% (8/53) dans les cirrhoses et 23,7% (9/38) au cours des CHC.

Le RIBA confirme la fréquence des anti-VHC au cours des hépatopathies chroniques : 15,4% vs 2,2% ($p=0,001$). Trois faux positifs à l'ELISA étaient constatés (3,3%) chez les malades, contre un faux positif parmi les témoins (1,1%).

L'association des anticorps anti-VHC et l'antigène HBs était observée dans 5,6% des cas.

Il n'y avait pas de différence de la prévalence des Ac anti-VHC selon l'hépatopathie ($p=0,080$).

Génotype du VHC

L'ARN viral était retrouvé dans 14 cas dont : 13 malades et 1 témoin.

Le génotype 1 était retrouvé dans 2 cas avec le sous type 1 a.

Le génotype 2 était observé dans 12 cas avec le sous type 2a2c rencontré chez 11 patients et dans un 1 cas le sous type n'a pas été déterminé..

DISCUSSION

Au terme de cette étude, le profil sérologique de l'infection par le virus de l'hépatite C de 91 patients porteurs d'hépatopathies chroniques a été comparé à celui de 92 donneurs de sang occasionnels. La

valeur de notre étude réside dans la performance des tests ELISA de 3^{ème} génération dans la détection des anticorps anti VHC. D'autres part tous les tests ELISA positifs par rapport au VHC ont été soumis à une confirmation par le RIBA et l'ARN de ce virus a été recherché par PCR.

La prédominance masculine était constatée dans cette étude et l'âge moyen des malades était de $44,9$ ans $\pm 14,2$ ans avec une fréquence marquée entre 30 et 59 ans. Cette dernière constatation pourrait suggérer une contamination précoce par le virus avec la constitution d'une cirrhose et d'un CHC aux environs de 20 ans comme cela a été rapporté par la littérature (15).

L'hépatomégalie, l'ascite, la splénomégalie, l'amaigrissement, ont été fréquents dans notre étude, témoignant la consultation tardive des malades.

Globalement, les Ac anti-VHC confirmés ont été retrouvés chez 15,4% des malades. Chez les témoins des Ac anti-VHC confirmés n'ont été trouvés que dans 2,2% des cas. La fiabilité diagnostique de l'ELISA a été de 80% par rapport au RIBA. Cette sensibilité est inférieure à celle rapportée par Rotily et al (16).

L'implication de ce virus dans la survenue des hépatopathies chroniques au Mali est notable.

Ailleurs, la responsabilité de ce virus dans la cirrhose et le CHC est devenue une conception classique (5, 6, 7, 15, 17).

Dans la cirrhose la prévalence des anticorps anti VHC est de 15,1% en ELISA 3^{ème} génération et 11,3% en RIBA3. Cette prévalence a été de 10% en Somalie pour Aceti et al (10), 10% au Niger pour CENAC et al (11) et 48% au Rwanda pour Mets et al (17).

La recherche des Ac anti-VHC au cours du CHC était positive dans 23,7% des cas en ELISA 3 et dans 21% des cas en RIBA 3. Des fréquences inférieures ont été rapportées par Dazza et al (12), Cenac et al (11), Ka et al (13) respectivement de 6,2%, 4%, 10,9% en ELISA 2. Pour Mets et al (17) et Blanc et al (18) ce taux était respectivement de 38% et 36% en ELISA 2.

Chez les donneurs de sang, la présence des Ac anti-VHC a été rapportée dans 1,4% des cas au Bénin (19) comparativement à notre résultat qui est de 2,2%.

Le génotype 2 a été le plus fréquent, car observé 12 fois sur 14, soit 85,7% et son sous-type 2a/2c est presque constamment observé.

La distribution géographique des génotypes est variée. Ainsi les génotypes 1, 2, 3 seraient rencontrés au Japon, en Europe de l'Ouest et en Amérique du sud, le type 4 au centre et au sud de l'Afrique et au Moyen Orient, le type 5 en Afrique du Sud, le type 6 en Asie du Sud (20).

Les génotypes 1, 2 sont également rencontrés au Burkina-Faso, au Bénin (19). Les sous-types 2c, 2d sont fréquemment rencontrés dans cette zone.

L'association du VHC et VHB observée dans 5,5% des cas rapportée par plusieurs auteurs (1, 17) peut donner une gravité particulière à l'évolution de ces hépatopathies.

CONCLUSION

La prévalence de l'infection par le VHC est élevée au cours des hépatopathies chroniques. La responsabilité du VHC dans ces pathologies pourrait être plus importante à l'avenir car les anticorps anti-VHC ne sont pas systématiquement recherchés chez les donneurs de sang.

REFERENCES

1. MIALHES P, TREPO C. - L'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. *Med Mal Infect* 2000 ; **30**5 : 8-13.
2. DE MITRI M S, POUSSIN K, BACCARINI P. - HCV associated liver cancer without cirrhosis. *Lancet* 1995 ; **34**5 : 413 - 15.
3. JENG G J E, TSAI J F. - Hepatitis C virus antibody in hepato cellular carcinoma in Taiwan. *J Med Virol* 1991 ; **34** : 74 - 7.
4. KEW M C, HOUGHTON M, EHOOL Q L, KUO G. - Hepatitis C antibodies in southern Africa black with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1990 ; **33**5 : 873 - 74.
5. LEUNG N W, TAM J S, LAI J Y, LEUNG T W, LAU W Y, SHIU W et al. - Does hepatitis C virus infection contribute to hepatocellular carcinoma in Hong- Kong? *Cancer* 1992 ; **70** : 40 - 4.
6. TANAKA S. - Type C hepatitis and hepatocellular carcinoma in Japan. Mishioka K, Suruki H, Mishiro S, oda T, eds : viral hepatitis and liver disease Tokyo : Springer Verlag 1994 : 713-5.
7. ZARSKI J P, LUNEL F, DARDELET D, THELU M A, BACCARD M, PERRIN M et al. - Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma in France : detection of antibodies using two second generation assays. *J Hepatol* 1991 ; **13** : 376 -7.
8. BRUIX J, CALVET X, COST J, VENTURA M, BRUGUERA M, ASTILLO R, et al. - Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in spanish patient with hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Lancet* 1989 ; **28** : 1004-8.
9. COURSAGET P, BOUDIL C, KASTALLY R, YVONNET B, RAPANARIVO Z, CHIRON J P et al. - Prevalence of hepatitis C virus infection in Africa: anti HCV antibodies in the general population and in patients suffering from cirrhose or primary liver cancer. *Res Virol* 1990 ; **141**:449-54.
10. ACETI A, TALIANI G, BRUNI R, SHARIF O S, MOALLIN K A, CELESTINO D et al. - Hepatitis C virus infection in chronic liver disease in Somalia. *An J Trop Med Hyg* 1993 ; **48** : 581 - 84.
11. -CENAC A, PEDROSSO M L, DJIBO A, DEVELOUX M PICHOU D, LAMOTHE F et al. - Hepatitis B, C and D virus infection in patients with chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. A comparative study in Niger. *Am J Trop Hyg* 1995 ; **52** : 293 - 96.
12. DAZZA M C, MENESES L V, GIRARD P M, ASTAGNEAU P, VILLAROEL C, DELAPORTE E. - Absence of relationship between antibodies to hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma in Mozambique. *J Trop Med Hyg* 1993 ; **48** : 237 - 42.
13. KA M M, HERVÉ P, LEGUENNO B, N'DIAYE M F, DIOP T M, DIOP B, DANGON J M, BAO O, BRECHOT C. - Faible prévalence des anticorps anti-VHC dans le carcinoma hépatocellulaire au Sénégal. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1995 ; **31** : 329.
14. SONI PN, TART D R, GOPAUL W, SATHAN M A, SIMJEE AE. - Hepatitis C virus infection in liver disease in Natal. *South Afr Med J* 1996 ; **29** : 80 - 3.
15. MARCELLIN P, ERLINGER S. - Clinique et évolution de l'hépatite C. - *Ann Gastroenterol Hepatol* 1997 ; **33** : 29-33.
16. -ROTILY R, LOUBRIERE S, NIXON J, BOURLIERE M, HALFAN P, MOATI J P. - Sensibilité, spécificité et coûts des tests de dépistage de l'infection par le VHC utilisés dans l'analyse de décision. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; **20** : S 33 - S 40.
17. METS T, SMITZ J, NGEND A, HAYA P, SABBE L, BIGILIMANA I, NGIRABATWARE B. - Hepatitis C virus infection in African patient with chronic hepatitis cirrhosis and hepatocellular carcinoma : a comparative study in Niger. *Ann J trop Hyg* 1995 ; **52** : 293 - 6.
18. BLANC P, El HASSAN J, LARREY D, MICHEL H. - Infection virale C et carcinome hépatocellulaire en Languedoc- Roussillon. *Gastroenterol Clin Biol* 1995 ; **19** : A 128.
19. JEANNEL D, FRETZ C, TRAORE Y, KOHDJO N, BIGOT A A, GAMY E ET AL. - Evidence for high genetic diversity and long-term endemicity of hepatitis C virus genotypes 1 and 2 in west Africa. *J Med Virol* 1998 ; **55** : 92-7.
20. NOUSBAUM J B - Genomic subtypes of hepatitis C: epidemiology diagnosis and clinical consequences. *Bull Soc Pathol Ex* 1998 ; 29-33.

Tableau I : Signes cliniques des hépatopathies observées

Signes cliniques	Nombre	%
hépatomégalie	76	84
ascite	52	57
CVC	31	34
ictère	44	48
splénomégalie	51	56
amaigrissement	50	55
pâleur	12	12
anorexie	17	19
OMI	37	41
hématémèse	8	9
altération état général	9	10
asthénie	22	24

Tableau II : Prévalence des Ac anti VHC dans les deux populations en ELISA

population	malades n =91 (%)	témoins n=92 (%)
sérologie Ac anti VHC positif	17 (18,7%)	3 (3,2%)
sérologie douteuse	6 (6,6%)	2 (2,2%)
sérologie négative	68 (74,7%)	87 (94,6%)
Total	91 (100%)	92 (100%)

$\chi^2=14,12$

$p=0,0008$

Tableau III : Confirmation des tests ELISA positifs par RIBA dans les deux populations

population		Malades*		Témoins*
sérologie		Cirrhoses Nb=53 (%)	CHC Nb=38 (%)	Nb=92 (%)
ELISA positif	RIBA +	6 (11,3%)	8 (21%)	2 (2,2%)
	RIBA -	2	1	1
ELISA douteux	RIBA +	0	0	0
	RIBA -	0	0	0

* les ELISA négatifs n'ont pas été soumis au RIBA.

$p=0,001$

$p=0,080$