

FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

Année 1981 N° _____

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES HEPATITES VIRALES
ICTERIGENES EN MEDECINE INTERNE**

AU C. N. H. U. DE COTONOU

(à propos de 356 Observations en 6 ans)

T H E S E

*présentée et soutenue publiquement
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine*

DIPLOME D'ETAT

par

DJROLO François

né en 1953 à Savi

Président du Jury :

Directeurs de Thèse :
Professeurs Alexis HOUNTONDJI
Isidore ZOHOUN

UNIVERSITE NATIONALE DU BENIN

FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

Année 1981 N° _____

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES HEPATITES VIRALES
ICTERIGENES EN MEDECINE INTERNE**

AU C. N. H. U. DE COTONOU
(à propos de 356 Observations en 6 ans)

T H E S E

*présentée et soutenue publiquement
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine*

DIPLOME D'ETAT

par

DJROLO François

né en 1953 à Savi.

Président du Jury :

Directeurs de Thèse :
Professeurs Alexis HOUNTONDI
Isidore ZOHOUN

UNIVERSITE NATIONALE DU BENIN

FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

PERSONNEL DE LA FACULTE

DOYEN : Henry-Valère T. KINIFFO

VICE-DOYEN : Léon Ayité MEDJI

SECRETARE PRINCIPALE : Félicité DOSSOU-YOVO

SECRETARE PRINCIPAL INTERIMAIRE : Flavien MENSAH

LISTE DU PERSONNEL ETABLIE EN 1981

PROFESSEURS

1 = Vincent DAN	PEDIATRIE ET GENETIQUE MEDICALE
2 - Edouard GOUDOTE	ANATOMIE-CHIRURGIE
3 - Henry-Valère T. KINIFFO	PATHOLOGIE CHIRURGICALE
4 - Eusèbe Magloire ALIHONOU	GYNECOLOGIE - OBSTETRIQUE
5 - Benoît-Christophe SADELER	PARASITOLOGIE
6 - Honoré ODOULAMI	CHIRURGIE GENERALE
7 - Félix A.F. HAZOUME	PEDIATRIE ET GENETIQUE MEDICALE
8 - Souleymane BASSABI	OPHTALMOLOGIE
9 - Alexis HOUNTONDJI	MEDECINE INTERNE
10 - Léon Ayité MEDJI	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
11 - Bruno MONTEIRO	MEDECINE INTERNE
12 - René Gualbert AHYI	PSYCHIATRIE
13 - Nazaire PADONOU	CHIRURGIE GENERALE
14 - Isidore Sossa ZOHOUN	HEMATOLOGIE
15 - César AKPO	UROLOGIE

PROFESSEURS - ASSISTANTS

- 1 - Comlan . ADJIDO : PSYCHIATRIE
- 2 - Yves Hilarion AGBOTON : SANTE PUBLIQUE
- 3 - Hippolyte AGBOTON : CARDIOLOGIE
- 4 - Thérèse Ange A. AGOSSOU . : PSYCHIATRIE
- 5 - Béatrice AGUESSY : GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
- 6 - Cyrille AHOSSI : MICROBIOLOGIE
- 7 - Barthélémy Raphaël DARBOUX : BIOLOGIE HUMAINE
- 8 - Florencia PADONOU : DERMATOLOGIE
- 9 - Annette SCHWEICH : PHYSIOLOGIE
- 10 - Théophile SODOGANDJI : PHARMACOLOGIE
- 11 - Théophile Kossi ZOHOUN : SANTE PUBLIQUE
- 12 - Martin CHOBLI : ANESTHESIE-~~REANIMATION~~
- 13 - René PERRIN . : GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

COLLABORATEURS NATIONAUX

PROFESSEURS :

- 1 - Jacques SETONDI : BIOCHIMIE
2 - Jean HOUNGBOSSA : PHYSICO-CHIMIE

PROFESSEURS-ASSISTANTS :

- 1 - Ambaliou SANI : BIOCHIMIE
2 - Georges ACCROMBESSI : CHIMIE ORGANIQUE
3 - Latifou OLATUNJI : BIOPHYSIQUE
4 - Paulin YALO : BIostatistique
5 - Pierrette do REGO : BIOCHIMIE

AUTRES INTERVENANTS :

- 1 - Eustache ALLARO : GESTION HOSPITALIERE
2 - Georges HAZOUME : PHARMACOLOGIE
3 - Hospice AGBOTON : SOINS INFIRMIERS
4 - OLIVIER JOHNSON : PATHOLOGIE CHIRURGICALE
5 - Sémou BILEOMA : GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

COLLABORATEURS EXTERIEURS

(MISSIONNAIRES)

- 1 - Jean-François DENEFF : BIOLOGIE (LOUVAIN)
- 2 - Bernard ALLIEZ : NEURO-CHIRURGIE (DAKAR)
- 3 - Jacques LAFFONT : NEURO-ANATOMIE (TOURS)
- 4 - Humbert GIONO BARBER : PHARMACOLOGIE (DAKAR)
- 5 - Claude RICHIR : ANATOMIE PATHOLOGIQUE (BORDEAUX)
- 6 - Pierre ORSINI : HEMATOLOGIE (MARSEILLE)
- 7 - Etienne FROGE : MEDECINE LEGALE (TOURS)
- 8 - Jean MENIER : PHYSIOLOGIE (LIMOGES)
- 9 - Henri MOURAY : BIOCHIMIE (TOURS)
- 10 - Michel PIERSON : PEDIATRIE et GENETIQUE
: MEDICALE (NANCY)
- 11 - Armand ROTHAN : MEDECINE DU TRAVAIL (TOURS)
- 12 - Henri TOSSOU : UROLOGIE (DAKAR)

D E D I C A T E D

++++
++++
++++
++++
++++

Je dédie ce travail

A MON PERE

A MA MERE

Les mots ne sauront jamais exprimer
fidèlement mes sentiments.

Vous avez consenti d'énormes sacri-
fices pour le modelage de mon profil d'homme
et pour me permettre d'effectuer des études
aussi longues.

Pour tout ce que vous avez fait pour
moi et pour tous vos enfants, acceptez cet
infime témoignage de ma reconnaissance.

A ELISE, MON EPOUSE

Pour sa contribution inestimable à
la réalisation de ce travail.

Profonde affection.

A MA FILLE

Sènamì Ghislaine Hermine

En témoignage de l'amour paternel.

A TOUTE LA FAMILLE

D J R O L O.

A MON ONCLE

DJOLOLO Alfred

Ta bravour et ton amour du travail bien fait méritent admiration. Tu as toujours défendu avec honneur le flambeau de notre famille.

Mû par le souci permanent de la réussite de tes neveux tu n'as ménagé aucun effort pour m'offrir les conditions les meilleures de travail et ton assistance ne m'a jamais fait défaut aux heures difficiles.

En suivant ton exemple et tes conseils de tous les jours, me voici enfin à bout de mes peines .

Veuille trouver ici le témoignage de ma très grande reconnaissance et sois assuré de mon indéfectible attachement.

A TON EPOUSE

Pour sa gentillesse légendaire, pour tout ce qu'elle a fait et n'a cessé de faire pour moi.

Reconnaissance filiale.

A TOUS MES ONCLES ET
TANTES.

J'exprime ici mes sentiments de
gratitude.

A MA TANTE ZINZINDOHOUE Houémoussi

A SA FILLE Cathérine
Pour tout ce qu'elles ont fait pour
moi.
Vive reconnaissance.

A TOUTE LA FAMILLE ZINZINDOHOUE.

A MON ONCLE KAKPODJOU François.
Sincères remerciements.

A TOUS MES FRERES ET SOEURS

A TOUS MES COUSINS ET COUSINES

Puisse ce modeste travail les inciter
à plus de persévérance et à la recherche
continue de la réussite.

A MON COUSIN

YELINDO Richard

Fraternelle reconnaissance.

A TOUTE LA FAMILLE YELINDO.

A TOUTE MA BELLE FAMILLE

A MON BEAU PERE

MEGNIGBETO Pierre

A MA BELLE MERE

MEGNIGBETO Louise

Hommage très reconnaissant.

A TOUS MES CAMARADES ET AMIS.

A

AKOHA Paul

Tu as manifesté très tôt à mon égard
une amitié très sincère. Tu n'as jamais
ménagé tes efforts pour me rendre service.
Trouve dans ce travail auquel tu as parti-
cipé de tout ton coeur, l'expression de ma
profonde gratitude et de ma sincère amitié.

A TON WIF

Stella

Vive reconnaissance.

A HOUNGBE FABIEN

Nous avons partagé de tout temps les joies et les peines de ce long chemin. Les années passées ensemble resteront inoubliables. Puisse ce travail te témoigner ma profonde reconnaissance pour la collaboration et la compréhension rencontrées auprès de toi et pour tes nombreux conseils.

A JOSIANE

Tous mes souhaits pour une bonne carrière médicale.

A TOUTE LA FAMILLE

HOUNGBE en particulier

- HOUNGBE Julien et son épouse

- HOUNGBE Albert et son épouse

Hommage reconnaissant.

A GANDO Ildephonse et
SA FEMME

A DONKPEGAN Lucien
Pour les conseils qu'ils ne cessent
de nous prodiguer.

A ATCHEDJI Basile

A COCOSSOU Gabriel
En souvenir des années passées
ensemble.

A GOMOU Christophe

ACOMA Sévérin

AKELE Christophe

KINDOZOUN Dieudonné

Vifs remerciements.

AU MENAGE DOTONOU

Nos meilleurs sentiments de recon-
naissance.

A

AGASSOUNON Albert et
AVIGNANSOU François
Pour les nombreux services rendus.
Profonde gratitude.

AUX CAMARADES ET AMIS

AHOUANDOGBO Félix
AKADIRI Abibou
AYEMONA Paul
Pour plus de détermination.

A TOUS MES ANCIENS CAMARADES DU COURS PRIMAIRE
ET DU SECONDAIRE.

A TOUS MES COLLEGUES DE PROMOTION EN PARTICULIER :

DEGUENON Josephine
NAGO Marie-Rose
LOKO Pascaline
HOUNNOU Gervais
ATTIJILOU Vénérand
DOSSOU TOGRE Pascal

En souvenir des nuits pleines
d'émotion passées à préparer ensemble les examens
cliniques.

A ZANFONHOUËDE CELESTIN

Ton courage et ta persévérance restent pour nous des exemples à suivre. Sincères félicitations.

A TOUS NOS AINES ET CADETS DE LA FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE.

A LA MEMOIRE DU CAMARADE
DE PROMOTION JACOB MICHEL

Précocément arraché à notre affection

A - HOUNYОВI JEROME
- AHLQUIWA DESIRE
- ADIMOU DIEUDONNE
- ET GANLONON PARFAIT

Qui ont passé des nuits à dactylographier ce travail . Vive reconnaissance.

A TOUS MES ENSEIGNANTS
DU COURS PRIMAIRE ET DU
COURS SECONDAIRE

En particulier BOSSA Alphonse- GNAN-
SOUNOU Basile. Respectueuse reconnaissance.

A NOS JUGES

Vous nous faites un grand honneur
en acceptant de vous pencher sur notre
modeste travail .

Nous vous rendons un hommage res-
pectueux .

A TOUT LE PERSONNEL De la Faculté des Sciences de la
Santé à Cotonou.

A TOUT LE PERSONNEL . Du C N H U de Cotonou et de la
clinique médicale Universitaire en
particulier

AUX MAJORS CGOU ET DEGUENON

En témoignage de mes sentiments
de gratitude.

AUX DOCTEURS ARMANDO

TERRELONGE ET PHILIPPE FERRUS

Hommage respectueux.

AUX DOCTEURS HODONOU

ET LAUSON

Profonde gratitude.

AU DOCTEUR HOUNKPE Célestin

Pour qui notre admiration n'a cessé de croître.

Vous nous avez été très utile au cours de la réalisation de ce travail.

Au cours de notre stage nous avons découvert votre calme et votre modestie qui symbolisent à nos yeux l'exemple qui devra sans cesse nous inspirer.

Profondes gratitude.

AU DOCTEUR B. AGUESSY

Auprès de qui nous avons trouvé une étonnante et constante disponibilité d'esprit doublée d'une grande générosité.

Nous vous prions d'accepter l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

AU DOCTEUR A. HEKPAZO

Nous avons bénéficié de votre attention au cours de notre stage interné.

Sincères remerciements.

A TOUS NOS MAITRES

De la Faculté des Sciences de la
Santé.

Hommage respectueux.

A NOTRE MAITRE

Le Professeur DAN Vincent.

Nous avons trouvé en vous un homme possédant de grandes qualités de coeur. Vous n'avez pas cessé durant nos stages de nous prodiguer les meilleurs conseils. Nous avons admiré l'étendue de votre expérience médicale et de vos connaissances théoriques.

Veillez accepter nos respectueux remerciements.

AU PROFESSEUR

E. GOUDOTE

Vous nous avez accueilli dans votre service et durant notre stage nous avons pu apprécier en vous, le Maître accompli.

La qualité de votre enseignement plein d'efficacité a fait naître en nous l'esprit de méthode, l'amour du travail, la valeur et le respect que tout médecin doit donner au malade.

Nous avons eu la chance de profiter de votre grande expérience et chacune de vos visites était pour nous une source d'enrichissement.

Nous vous exprimons notre profond respect et toute notre gratitude.

AU PROFESSEUR

B. C. SADELER

Nous avons pu apprécier vos vastes connaissances et vos qualités de chercheurs.

Nous vous témoignons notre reconnaissance et notre gratitude.

AU PROFESSEUR

H. V. KINIFFO

Vous nous avez toujours accepté dans votre service avec bonté et vous avez guidé notre stage hospitalier.

Tout en appuyant notre formation sur une solide rigueur scientifique, vous avez été l'objet de notre admiration par vos profondes qualités humaines.

Nous vous prions de trouver ici le faible témoignage de notre sentiment de respect et de gratitude.

AU PROFESSEUR E. ALIHONOU

Très tôt nous avons discerné à travers vos propos, votre souci constant de faire partager l'idéal d'une vie professionnelle active et si bien remplie.

Nous vous exprimons notre profonde reconnaissance.

AU PROFESSEUR AGREGÉ H. ODOULAMI

Nous sommes très sensible à l'intérêt que vous nous avez toujours témoigné.

Veillez bien trouver ici l'expression de notre respectueuse admiration.

AU PROFESSEUR AGREGÉ A. HAZOUME

Par vos talents didactiques vous nous avez facilité dans une large mesure l'apprentissage de la médecine infantile.

Nous gardons un excellent souvenir de l'enseignement pratique que vous nous avez prodigué.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde considération.

AU PROFESSEUR AGREGÉ A. L. MEDJI

Nous gardons un souvenir de votre enseignement pratique centré sur les grandes réalités brûlante de la pathologie O. R. L.

En toute circonstance vous nous avez réservé un accueil plein de bonté, de compréhension et d'indulgence.

Votre ouverture d'esprit et votre modestie sont pour nous des exemples à suivre.

En témoignage de notre indéfectible attachement et de notre profond respect.

Nos sentiments de gratitude vont également à votre aimable épouse.

AU PROFESSEUR AGREGÉ S. H. BASSABI

Vous nous avez intéressé dès le premier contact à une noble mais délicate discipline. Pendant la durée de notre stage nous avons bénéficié de vos précieux conseils et de votre prestigieux enseignement.

Puisse ce travail vous témoigner de notre profonde reconnaissance.

AU PROFESSEUR AGREGÉ B. MONTEIRO

Nous avons toujours apprécié la
qualité de votre enseignement.

Au cours de notre stage hospitalier
nous avons pu reconnaître vos qualités
d'homme aimable et découvrir votre ardeur
au travail. Vous nous avez enseigné la
rigueur dans le raisonnement clinique
toujours basé sur la physiopathologie,
arme infaillible.

En témoignage de notre respectu-
euse reconnaissance.

AUX PROFESSEURS AGREGES

- R. G. AYHI

N. KPADONOU

Hommage respectueux.

AU PROFESSEUR AGREGE AKPO César

Pour l'enseignement que vous nous avez dispensé tant à la faculté qu'à l'hôpital, pour vos qualités d'homme intègre, pour votre rigueur scientifique et votre calme.

Vous demeurez pour nous un modèle.

A NOTRE MAITRE DE THESE

Le Professeur, ^{Aj.} Isidore ZOHOUN

Votre amabilité, votre sens du devoir nous ont laissé le souvenir d'un maître particulièrement attachant.

L'enthousiasme et la grande patience avec lesquels vous avez guidé nos pas dans l'élaboration de ce travail, malgré vos multiples tâches, souligne votre entière disposition au service de vos élèves.

Nous vous assurons de notre gratitude et de notre dévouement.

A NOTRE MAITRE DE THESE

Le Professeur Agrégé Alexis
HOUNTONDJI

Non seulement notre maître, vous avez été pour nous le grand-frère, le guide sûr auprès de qui nous avons trouvé encouragement et disponibilité. Vous avez bien voulu nous confier le sujet de cette thèse et nous guider de vos conseils.

En dirigeant ce travail vous avez cultivé en nous le goût de la patience et du travail bien fait.

Nous ne pouvons évoquer sans émotion les années que nous avons eu le privilège de passer à vos côtés. Nous vous devons beaucoup. En pédagogue accompli vous avez su dès nos premiers contacts mettre le doigt sur nos lacunes et nous aider patiemment à les combler.

Nous sommes fier de nous réclamer d'être de vos élèves.

Puisse ce travail ne pas trop vous décevoir et vous témoigner de notre indéfectible attachement et de notre profond respect.

"Par délibération, la Faculté des Sciences de la Santé

a arrêté que les opinions émises dans cette thèse

n'engagent que son auteur ".

I N T R O D U C T I O N

E T

O B J E C T I F S

"Voici l'une des maladies les plus curieuses de notre époque. Elle a toutes les originalités" disaient de l'hépatite virale A. VARAY et J. BERTHELOT (197).

En effet de nombreux virus sont responsables d'une atteinte parenchymato-mésenchymateuse diffuse du foie. Mais sur le plan nosologique, c'est au virus A de l'hépatite infectieuse ou épidémique et au virus B de l'hépatite d'inoculation que l'on réserve le terme d'"hépatite virale".

L'hépatite virale offre trois pôles d'intérêt :

1° - sa grande fréquence liée à l'accroissement des moyens de déplacement et aux conditions déficientes d'hygiène en fait une maladie ubiquitaire posant ainsi un important problème de santé publique surtout dans les pays en voie de développement ;

2° - c'est une maladie généralement bénigne, mais parfois redoutable par ses complications (26) ; tableau d'ictère grave, cirrhose ;

3° - la découverte fortuite en 1963 de l'antigène Australia par Baruch S. BLUMBERG (29) inaugure l'ère immunologique et permet une meilleure connaissance de la maladie sur le plan virologique, diagnostique et prophylactique.

Mais au-delà de ces notions nouvelles d'un intérêt scientifique et épidémiologique certain, l'hépatite virale aiguë ictérogène, de diagnostic généralement facile et évoluant spontanément vers la guérison dans la majorité des cas, peut poser des problèmes diagnostiques dans ses formes cholestatiques et surtout des problèmes pronostiques car, à de rares exceptions près, rien ne permet de prédire d'emblée l'installation d'une hépatite grave ou l'évolution vers la chronicité ou la cirrhose.

C'est pourquoi, en milieu africain à Cotonou où les moyens para-cliniques d'exploration sont relativement limités, le présent travail, tout en rappelant le niveau actuel des recherches en matière d'hépatite virale, se propose comme objectif de :

- déterminer à partir des malades hospitalisés pour hépatite virale sur une période de six ans, la place de cette affection dans la pathologie courante en médecine interne au Centre National Hospitalier et Universitaire (C.N.H.U.) de Cotonou ;

- dégager les caractéristiques épidémiologiques générales de ladite affection ;

- en faire une étude clinique, biologique et évolutive afin de permettre une meilleure connaissance de la maladie chez nous.

Pour atteindre ces objectifs, le plan que nous adoptons est le suivant :

I - PREMIERE PARTIE

Données de la littérature

- 1 - Données historiques.
- 2 - Métabolisme de la bilirubine et mécanismes physiopathologiques des ictères.
- 3 - Virologie de l'hépatite.
- 4 - Epidémiologie des hépatites virales.

II - DEUXIEME PARTIE

Etude de l'hépatite virale ictorigène dans le service de médecine interne au C. N. H. U. de Cotonou.

- 1 - Cadre et matériel d'étude
- 2 - Caractères épidémiologiques généraux des hépatites virales en médecine interne au C. N. H. U. de Cotonou.

- 3 - Etude clinique
- 4 - Etude biologique
- 5 - Enquête étiologique
- 6 - Evolution - complications

III - TROISIEME PARTIE

Considérations thérapeutiques

IV - QUATRIEME PARTIE

Commentaires

V- CONCLUSIONS

VI - BIBLIOGRAPHIE

TERMINOLOGIE DES HEPATITES VIRALES ET ABREVIATIONS

HAV	Virus de l'hépatite A
anti-HAV	Anticorps à l'égard du virus de l'hépatite A
HBV	Virus de l'hépatite B
HBs Ag	Antigène de surface du virus de l'hépatite B
HBc Ag	Antigène central du virus de l'hépatite B
HBe Ag	Antigène "e" associé au virus de l'hépatite B
anti-HBs	Anticorps à l'égard de l'antigène de surface de l'hépatite B
anti-HBc	Anticorps à l'égard de l'antigène central de l'hépatite B
anti-HBe	Anticorps à l'égard de l'antigène "e"
I D	Immuno-diffusion
I D D	Immuno-diffusion double
E I D	Electro-immuno-diffusion, électrosynérèse, contre-immuno-électrophorèse
R F C	Réaction de fixation du complément
I A H A	Immuno-adhérence hémagglutination
H A P	Hémagglutination passive
A P L	Agglutination des particules de latex
I H P	Inhibition de l'hémagglutination passive
R P H A	Reverse passive hémagglutination
E L I S A	...	Dosage immuno-enzymatique (Enzyme linked immunosorbent assay)
R I A	Radio-immuno-assay, dosage radio immunologique

O.M.S. Organisation Mondiale de la Santé.

U.F. Unité Frankel.

U.K.A. Unité King Armstrong.

°C Degré Celsius.

g/l gramme par litre.

mg/l mg par litre.

C.P.F. Cancer primitif du foie.

CC Centimètre cube.

P R E M I E R E P A R T I E
:*****:

D O N N E E S D E L A L I T T E R A T U R E

*

*

*

I - DONNEES HISTORIQUES

La description princeps de l'hépatite ictérogène reconnue comme une maladie infectieuse remonte à l'antiquité. Le Talmud Babylonien 500 ans avant Jésus-Christ décrivait déjà les maladies du foie, la jaunisse en particulier, très répandue à l'époque. Plus tard, Hippocrate devait donner à l'hépatite le terme d'ictère infectieux.

La nature épidémique de la maladie est également connue depuis fort longtemps puisqu'au siège de Minorque en 1746, le terme de "jaunisse des camps" rend compte de sa prédilection pour les armées en campagne : épidémies de la campagne d'égypte, de la guerre des Boers, de la guerre de sécession américaine et plus près de nous, tous les conflits du XXe siècle. On compte en effet 100 000 cas d'hépatite au sein des forces américaines de 1942 à 1945, 34 000 cas dans l'armée française durant la même période et près de 80 000 cas ^{entre} 1955 et 1962 au cours de la guerre de libération d'algerie, sans oublier les épidémies observées sur les fronts de Tunisie, Lybie, Palestine etc.

Ces épidémies ont permis de mieux connaître la maladie mais n'ont nullement précisé l'origine réelle de la jaunisse.

L'étiologie infectieuse est déjà suspectée en 1886 par KELSCH professeur au Val-de-Grace à Paris et par BOTKINE en Russie (63) .

La découverte du spirochète de la leptospirose par INADA et IDO en 1914 a fait croire un instant que le problème étiologique est résolu ou sur le point de l'être. Micux, des bactéries du genre salmonella ont été incriminées.

L'hypothèse d'une origine virale semble avoir été défendue en France dès 1920 par CHABROL, TROISIER et ' CLIMENT (63) . Elle a été reprise en Angleterre lors de l'épidémie des Midlands en 1925 et corroborée par BERGSTRAND après la flambée suédoise de 1926 - 1927. Il a fallu cependant attendre les expériences de FINDLAY et coll. en 1930 pour obtenir des arguments décisifs.

De 1930 à 1937 apparaissent les premières descriptions de l'hépatite sérique avec Mac Nalty qui rapporte deux cas d'atrophie jaune aiguë du foie chez des enfants après injection de sérum de rougeoleux. Plusieurs autres auteurs font état de la survenue d'hépatite après vaccination.

Durant la deuxième guerre mondiale, l'extension de l'hémothérapie multiplie les observations d'hépatite sérique. Ainsi, à la suite du raid de Pearl Harbour, une campagne de vaccination anti-amarile provoque 23 664 cas d'hépatite sérique parmi les soldats américains.

En 1942, un fait important vient éclairer à nouveau l'épidémiologie des hépatites virales. En effet H. VOTZT réalise en Allemagne la transmission expérimentale de l'affection à des volontaires à partir de filtrat de suc duodénal ou de fèces de sujets malades.

En 1944, F. O. Mac CALLUM et V. H. BRADLEY (129) affirment l'étiologie virale de l'hépatite épidémique. Il s'agit d'un agent ultrafiltrable présent dans les selles et le sang. Ces travaux sont confirmés par S. KRUGMAN en 1958, mais les multiples tentatives d'isolement et d'identification du virus de l'hépatite (essais d'inoculation aux animaux, essais de culture) se sont soldées par des échecs. Cependant, un comité d'experts de l'OMS, réuni à Liège en 1952 et à Genève en 1953 fait le point des différents travaux et retient à partir de constatations épidémiologiques les notions fondamentales suivantes :

- l'hépatite virale est due à deux virus différents ; les manifestations cliniques en sont identiques, mais la voie d'injection et la durée d'incubation ne sont pas les mêmes ;

- le virus A est responsable de l'hépatite infectieuse à transmission digestive et à incubation courte ;

- le virus B est l'agent de l'hépatite sérique à transmission parentérale et à incubation longue.

La période de 1963 à 1967 constitue un tournant décisif dans l'histoire des hépatites virales. En effet, en 1963, B. S. BLUMBERG et coll. (29) découvrent chez un hémophile polytransfusé un anticorps précipitant réagissant avec un seul antigène de leur échantillonnage. Cet antigène appartenant à un arborigène australien reçoit le nom d'antigène Australia.

En 1964, l'expérimentation humaine de S. KRUGMAN, J. P. GILLES et J. HAMMOND, poursuivie jusqu'en 1967 confirme définitivement, l'existence de deux variétés d'hépatite n'ayant pas d'immunité croisée entre elles :

- l'une d'allure infectieuse, généralement spontanée et consécutive à une infestation digestive, dite infectieuse hépatitis (I. H.) ou à virus A ou MSI et de courte incubation ;

- l'autre, généralement provoquée par une injection parentérale de sang ou de dérivés de sang humain, est appelée sérum hépatitis (S. H.) ou à virus B ou MS 2 et de longue incubation.

Fait plus important et récent, c'est que le virus A peut être inoculable par voie parentérale et que la transmission digestive du virus B est possible.

En 1967, l'antigène Australia est identifié par BLUMBERG comme un indicateur sérique de l'infection par le virus de l'hépatite B.

En 1968, A . M. PRINCE (160) chercheur américain décrit un nouvel antigène qu'il considère comme spécifique de l'hépatite post-transfusionnelle mais qui se révèle très vite identique à l'antigène Australia de BLUMBERG.

A partir de 1969, de nombreuses recherches, en particulier celles de D. J. COCKE et N. B. KAVEY (95) et celles de R. J. HIRSCHMAN et coll. (103) s'intéressent aux méthodes d'identification de l'antigène Australia et au diagnostic spécifique de l'hépatite B. Ainsi, grâce à l'immunofluorescence, I. MILLMAN et coll. (137) sont parvenus à localiser l'antigène Australia sur des coupes de parenchyme hépatique.

Parallèlement, des études sont menées sur une large échelle dans divers pays en vue de déterminer la fréquence de l'antigène Australia tant au cours des hépatites que dans la population saine. Cette fréquence est estimée à environ 1/1 000 dans les populations saines des Etats-Unis et d'Europe contre 0,1 à 20% sous les tropiques, notamment dans le sud-est asiatique et en Océanie (BLUMBERG, SUTNICK).

A la même période, de nombreux travaux ont été consacrés à la prévention contre l'hépatite sérique : sélection des donneurs de sang antigène Australia négatif, protection du personnel médical et des malades soumis à un haut risque de contamination par l'emploi de gammaglobulines spécifiques anti-Australia et récemment par la vaccination.

Citons dans ce domaine les travaux de J. P. SOULIER (182) de A. J. ZUCKERMAN (205) , de S. KRUGMAN (111) , de S. DELUNS (72) , de Ph. MAUPAS (133).

En 1970, J. D. BOGGS et coll. (30) transmettent expérimentalement avec la souche MS 1 l'hépatite A à des volontaires de la prison de Joliet. En 1973, S. M. FEINSTONE et coll. (89) mettent en évidence dans les selles de ces sujets, un virus de 27 nanomètres dont la spécificité est affirmée à l'aide de sérums provenant de convalescents d'une hépatite épidémique.

La même année, C.C. MASCOLI et coll. (131) de leur côté isolent des selles d'un sujet atteint d'une hépatite A, une souche virale dénommée CR 326 sérologiquement identique à la souche MS.1.

Les expérimentations se sont multipliées et après le passage du virus sur modèle animal réalisé avec succès par J. L. DIENSTAG et coll. en 1975 (80) , on dispose actuellement dans les laboratoires équipés d'un antigène réactif utilisable pour le diagnostic sérologique de l'hépatite A.

En 1979, P. J. PROVOST et H. R. HILLEMANN (165) réussissent la culture du virus de l'hépatite A sur cellules rénales foetales de singes rhésus.

Avec l'équipe de Ph. MAUPAS à Tours, un vaccin contre l'hépatite A semble avoir été mis au point (92) et est actuellement à l'étape d'expérimentation.

Les progrès réalisés dans l'identification des virus A et B ont permis de mettre en évidence l'existence d'un ou plusieurs autres agents étiologiques responsables d'une troisième forme d'hépatite.

L'une des premières observations évoquant l'existence possible de plus de deux agents responsables d'hépatite virale chez l'homme semble avoir été faite par A. M. PRINCE et coll. (161) . Ces auteurs ont constaté que sur 51 hépatites post-transfusionnelles suivies dans un service de chirurgie cardio-vasculaire, 36 ne sont pas dues au virus de l'hépatite B, aucun marqueur de ce virus n'ayant été retrouvé chez ces patients. Le rôle probable du virus A, du virus d'Epstein-Barr et du virus cytomégalytique a été également éliminé.

Un autre argument en faveur de l'existence de plus de deux virus a été la constatation chez certains patients (généralement des toxicomanes), de plusieurs épisodes successifs d'hépatite dont au plus un était sérologiquement imputable au virus B. Ainsi, J. W. MOSLEY et coll. (140) ont rapporté trois épisodes aigus séparés chez six patients et quatre épisodes distincts chez cinq autres. La plupart de ces cas sont précédés d'une injection de drogue et aucun des patients n'a plus d'un épisode sérologiquement identifiable comme hépatite B.

Au cours de leurs études, MOSLEY d'une part et PRINCE d'autre part ont constaté que ces hépatites négatives pour les marqueurs du virus B ont une durée d'incubation intermédiaire entre celle de l'hépatite A (3 à 5 semaines) et celle de l'hépatite B (14 à 180 jours).

Beaucoup d'autres travaux ont suivi et font état d'hépatite survenue à la suite d'injection de sang ou de dérivés de sang (facteurs de la coagulation surtout) et dans lesquelles aucun des virus connus de l'hépatite n'est impliqué. Des cas survenus en l'absence de toute transfusion ont été également rapportés par certains auteurs tels que V. M. VILLAREJOS au Costa Rica (198) R. MULLER en Allemagne (143) et J. L. DIENSTAG aux Etats-Unis (77) .

Cette troisième forme d'hépatite dont les caractères épidémiologiques, cliniques et virologiques font penser à une étiologie virale et dans laquelle la responsabilité d'aucun des virus déjà connus de l'hépatite ne semble impliquée, a été classée par exclusion "non A - non B".

En 1978, H. J. ALTER et coll. (5) puis E. TABOR et coll. (185) réalisent avec succès la transmission expérimentale de l'hépatite non A - non B humaine au chimpanzé à partir du matériel infectieux non A - non B en l'occurrence du plasma.

Tous ces travaux ont permis de confirmer l'existence de plus de deux virus des hépatites et de réaliser de grands progrès dans la connaissance des hépatites dites "non A - non B". Les recherches se poursuivent afin de préciser l'épidémiologie de cette affection, l'agent pathogène et afin d'acquies définitivement le diagnostic.

Tel est depuis l'ictère infectieux d'Hippocrate le chemin battu dans le domaine des hépatites virales. Les progrès de la virologie permettent actuellement une meilleure connaissance des virus en cause et de faire dans les laboratoires équipés le diagnostic spécifique des hépatites A et B, d'en développer les moyens de prévention mais des progrès restent à faire dans le domaine de l'identification et de la prévention des hépatites non A - non B.

2 - METABOLISME DE LA BILIRUBINE ET MECANISMES
PHYSIOPATHOLOGIQUE DES ICTERES

2. 1. - DEFINITION

2. 2. - RAPPTEL PHYSIOLOGIQUE

2. 3. - PHYSIOPATHOLOGIE DES ICTERES

2 . 1. - DEFINITION

L'ictère se caractérise par une coloration jaune généralisée plus ou moins intense des téguments et des muqueuses due à leur imprégnation par les pigments biliaires anormalement répandus dans la circulation générale.

2 . 2.- RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

2 . 2 . 1. - FORMATION DE LA BILIRUBINE

La presque totalité de la bilirubine provient du catabolisme de l'hémoglobine. Celle-ci est synthétisée au niveau de la moelle osseuse par les érythroblastes à partir de précurseurs porphyriques (cycles tétrapyrroliques), de fer et de globine. Une fois synthétisée, l'hémoglobine est transportée au niveau de la circulation générale par les globules rouges pour jouer son rôle dans la respiration tissulaire.

Les globules rouges, au terme de leur vie (120 jours), sont détruits par les éléments du système réticulo-histiocytaire (rate, moelle, cellules de Küppfer du foie). L'hémoglobine se détache du stroma globulaire et, catabolisée selon un processus complexe encore mal connu, elle aboutit à la scission de la globine, du fer et du cycle porphyrique. L'ouverture du cycle porphyrique au niveau du pont alpha-méthénique conduit à la formation d'une chaîne

tétrapyrolique qui est la bilirubine. Selon NAKAJIMA et coll. et LESTER et coll. (23), trois enzymes interviennent dans cette étape de la formation de la bilirubine :

l'hème alpha-méthényl-oxygénase catalyse la rupture du pont alpha méthénique et conduit à la formation d'un pigment intermédiaire transformé en biliverdine par l'hème-alpha-méthényl-formylase ; la biliverdine est ensuite réduite en bilirubine sous l'action de la biliverdine-réductase.

La bilirubine ainsi formée est appelée bilirubine libre. La bilirubine libre peu soluble dans l'eau, transportée par l'albumine, passe dans le sang et peut y être dosée. Le taux normal est de 0 à 10 mg par litre de plasma.

2 . 2 . 2 . - METABOLISME HEPATIQUE DE LA BILIRUBINE OU GLUCURO-CONJUGAISON INTRAHÉMATOCYTAIRE

Les hépatocytes, grâce à la présence dans leur cytoplasme de deux protéines Y et Z, captent la bilirubine libre et la conjuguent à l'acide glucuronique sous l'action de la glucuronyl-transférase. La bilirubine conjuguée ainsi formée est directement excrétée par la cellule hépatique dans les voies biliaires avec d'autres produits et l'ensemble constitue la bile. La bilirubine conjuguée s'oxyde

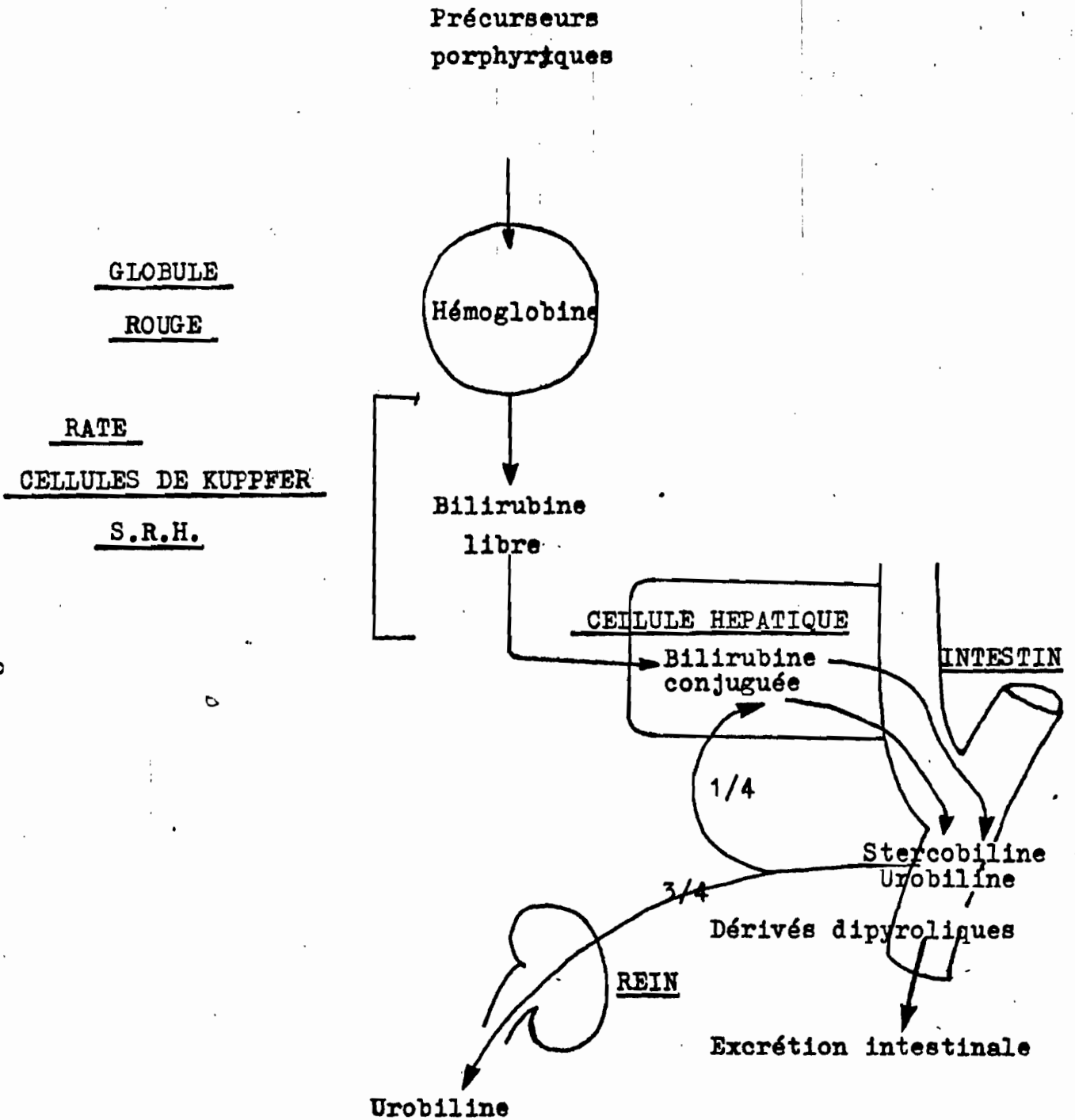
facilement en biliverdine, pigment vert qui donne à la bile sa couleur. Les mécanismes de l'excrétion hépato-canaliculaire de la bilirubine conjuguée sont encore mal connus.

2. 2. 3. - METABOLISME INTESTINAL DE LA BILIRUBINE

La bilirubine conjuguée, excrétée, gagne l'intestin où, sous l'action des bactéries (notamment *Eschérichia coli*), elle se transforme en urobilinogène et stercobilinogène. L'urobilinogène, oxydé en urobiline est en grande partie réabsorbé au niveau de l'intestin grêle et du côlon ascendant. Une fraction (le 1/4) passe dans le sang du système porte et retourne au niveau du foie dans le cycle entéro-hépatique pour servir à synthétiser de la bilirubine conjuguée qui sera à nouveau excrétée. Le reste (3/4), passe dans la circulation générale et parvient au rein pour être excrété dans les urines. Le stercobilinogène par oxydation forme la stercobiline qui, éliminée dans les selles, leur donne sa coloration.

La figure ci-après résume de façon simplifiée le métabolisme des pigments biliaires.

Figure N°1 : Schéma simplifié du métabolisme des pigments biliaires.



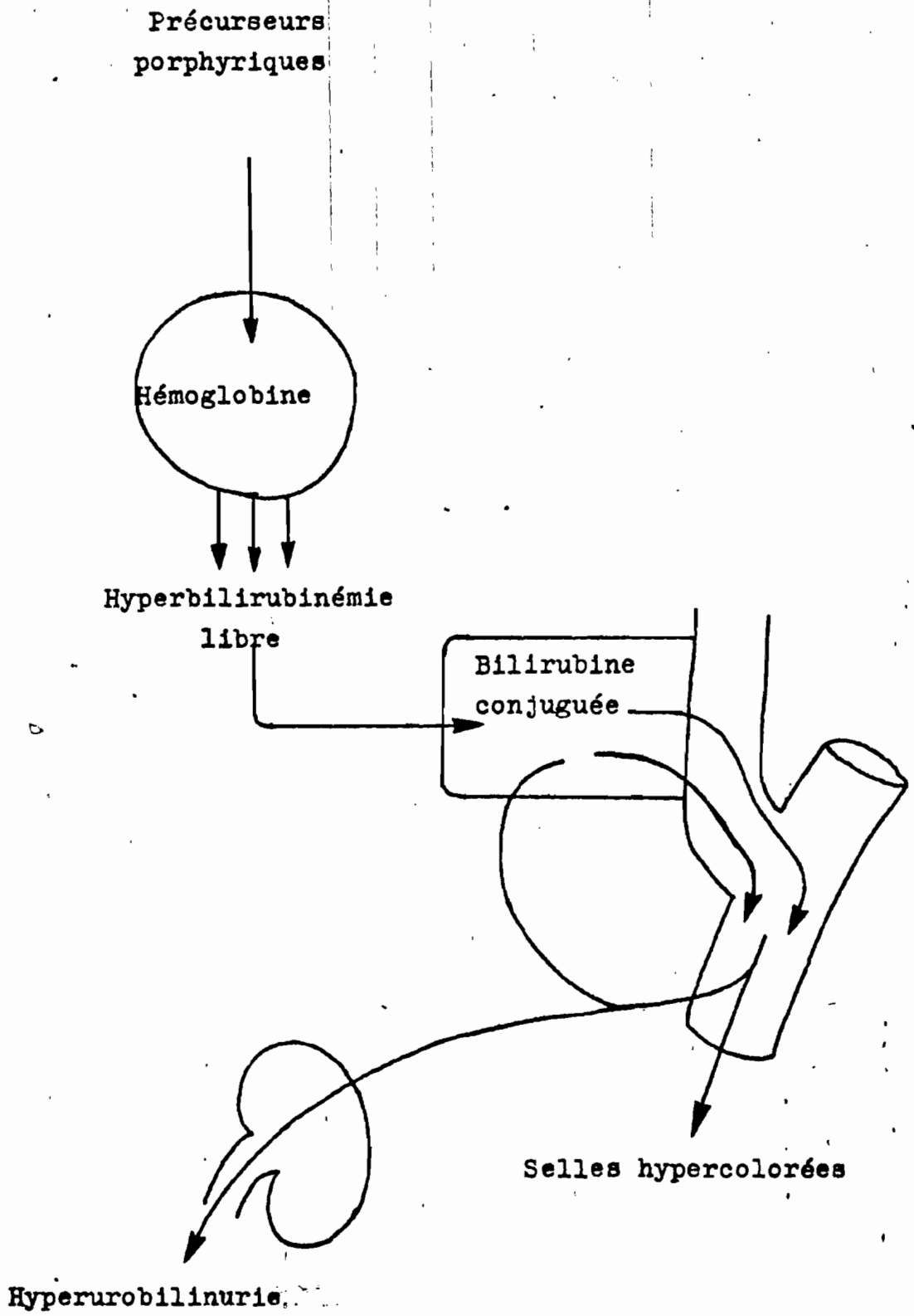
Ainsi, à l'état normal, la majeure partie de la bilirubine libre formée à partir de l'hémolyse physiologique est conjuguée au niveau du foie et le taux sanguin de bilirubine libre n'excède guère 10 mg/l. La bilirubine conjuguée dont le taux sanguin est constamment nul est excrétée dans le tube digestif suivant un débit réglé par plusieurs facteurs et ses métabolites peuvent être retrouvés en quantité très infime au niveau des urines (urobiline) et des selles (stercobiline).

2. 3. - PHYSIOPATHOLOGIE DES ICTERES

Le rappel physiologique nous permet de retenir deux principaux mécanismes des ictères .

- l'ictère hémolytique ou anémie hémolytique, dû à une formation ^{excessive} de bilirubine par exagération de la destruction globulaire ; malgré la grande capacité excrétrice du foie, ceci se traduira par une hyperbilirubinémie libre, une hypercoloration des selles et par une hyperurobilinurie (figure N° 2)

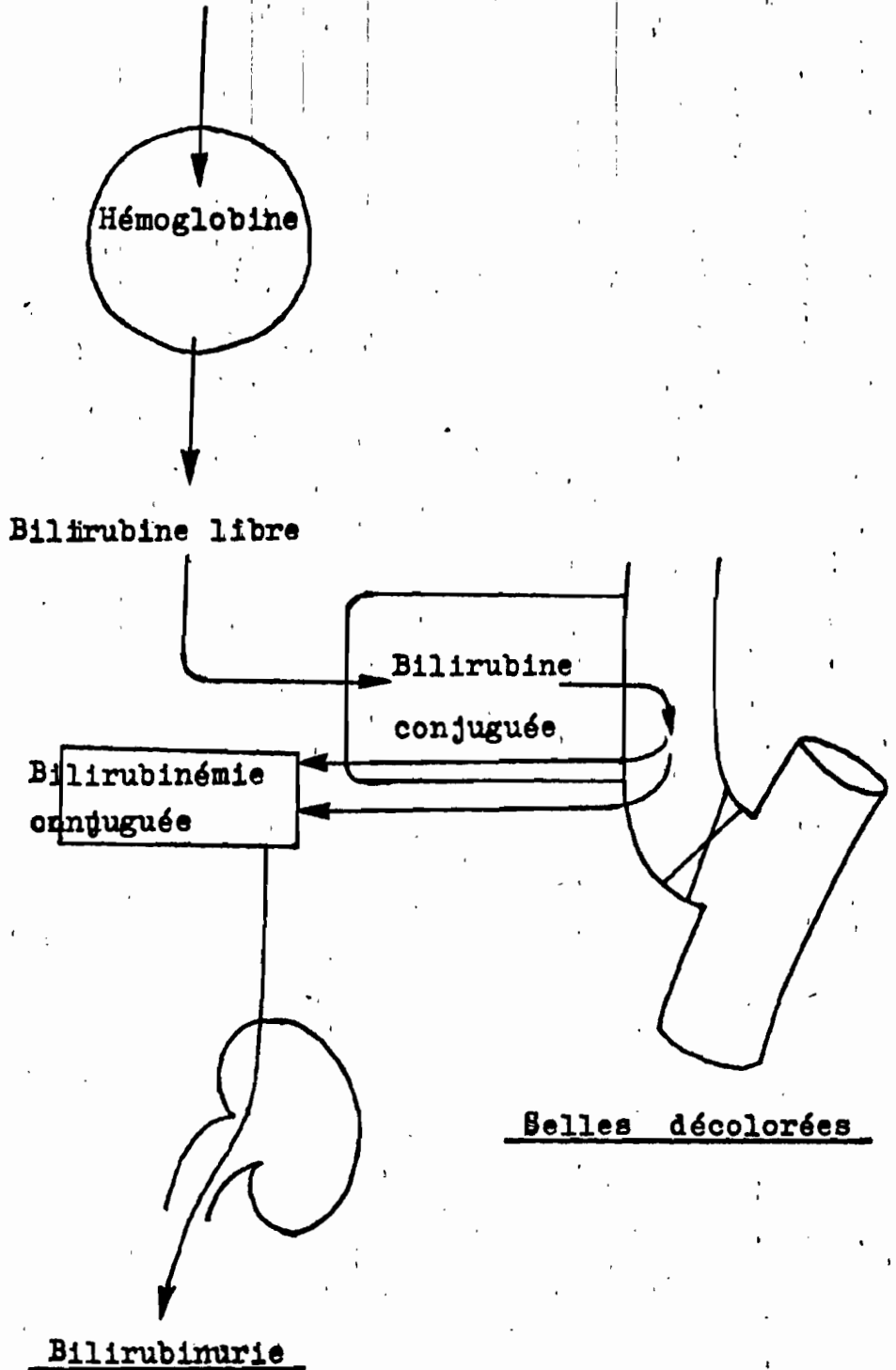
Figure N°2 : Pathogénie des ictères hémolytiques



- l'ictère par rétention biliaire ou ictère obstructif ou ictère mécanique relevant d'un blocage de l'élimination bilirubinique dans l'arbre biliaire. La bilirubine conjuguée, secrétée en quantité normale ne peut être excrétée à cause d'un obstacle obstruant les voies biliaires d'excrétion et de ce fait repasse dans le sang puis est anormalement éliminée par les urines. Cette dérivation du flux pigmentaire se traduit par une bilirubinémie conjuguée, par une décoloration des selles et par une coloration anormale des urines (Figure N° 3).

**Figure N°3 : Pathogénie des ictères par
obstruction de l'arbre biliaire.**

Précurseurs porphyriques



Comme on le voit, il existe donc deux grands types d'ictère : les ictères à bilirubine libre et les ictères à bilirubine conjuguée.

A côté des deux principaux mécanismes, d'autres plus rares interviennent et expliquent des variantes pathogéniques. Ainsi on peut avoir un ictère à bilirubine libre par trouble du métabolisme porphyrrique ou par défaut de conjugaison hépatique de la bilirubine (déficit enzymatique de la cellule hépatique). De même on peut assister à une inversion du courant d'excrétion cellulaire de la bilirubine conjuguée : la bilirubine, conjuguée au niveau de l'hépatocyte, au lieu d'être normalement excrétée dans l'arbre biliaire passe dans le sang, conduisant à un ictère à bilirubine conjuguée avec décoloration des selles, bilirubinémie conjuguée et bilirubine (urines hypercolorées).

L'ictère observé au cours des hépatites virales ictérogènes relève de plusieurs de ces mécanismes :

- obstruction des voies biliaires intrahépatiques due d'une part à des altérations des cellules des parois et d'autre part à des thrombi biliaires venant boucher la lumière des capillicules et canalicules biliaires. Ce mécanisme prédomine dans les formes cholestatiques des hépatites virales.

- inversion de la polarité sécrétoire de la cellule hépatique avec excrétion sanguine de la bilirubine conjuguée.

Ces mécanismes rentrent dans le cadre des ictères par hépatite ainsi dénommés par certains auteurs.

3 - VIROLOGIE DE L'HEPATITE

3 . 1. - LE VIRUS DE L'HEPATITE A

3 . 2. - LE VIRUS DE L'HEPATITE B

3 . 3. - LES VIRUS non A - non B

Selon R. SOHIER et C. TREPO (180), le terme "d'hépatite virale" est réservé aux affections dues à des virus qui provoquent des hépatites s'accompagnant :

- de lésions particulières du foie a savoir :

- . nécrose des hépatocytes (différente de celle du flavivirus de la fièvre jaune, du virus de Marburg ou des virus herpétiques) ;
- . réactions mésenchymateuses avec infiltrat lymphoplasmocytaire.

- et s'accompagnant surtout d'une augmentation importante du taux des transaminases glutamique pyruvique (TGP) et glutamique oxalacétique (TGO).

Le terme d'hépatite virale répond donc à des critères nosologiques bien définis, histologiques et biologiques.

Trois types de virus sont actuellement reconnus responsables de ces lésions spécifiques du foie. Ce sont :

- le virus A qui provoque l'hépatite A, ancienne hépatite infectieuse ou épidémique ;

- le virus B qui est l'agent de l'hépatite B, ancienne hépatite sérique ou d'inoculation ;

- le virus provisoirement désigné non A-non B qui provoque une hépatite cliniquement identique à l'hépatite A ou B mais sans relation antigénique avec ces deux types et que certains auteurs appellent déjà virus de l'hépatite C.

3.1. - LE VIRUS DE L'HEPATITE A : HAV

3.1.1. - MORPHOLOGIE ET NATURE BIOCHIMIQUE

Identifié par S. M. FEINSTONE et coll. en 1973 (89) le virus de l'hépatite A (HAV) est un petit virus à ARN sans enveloppe, de symétrie cubique et de 27 nanomètres de diamètre. Morphologiquement il ressemble au picornavirus. Le microscope électronique montre aussi bien des particules "pleines", imperméables aux colorants, que des particules "vides" qui se laissent pénétrer par eux. Les particules vides correspondraient à des virions dépourvus d'acides nucléiques.

Le virus entier comprend une capside contenant un acide nucléique.

La capside virale semble constituée de trois polypeptides identifiés par A. G. COUPELIS et coll. en 1978 à partir de virus purifiés (57) . Les poids moléculaires sont approximativement de 29 500, 24 000 et 22 000 daltons, proches des normes des polypeptides VP1, VP2 et VP3 du virus poliomyélitique. Certaines études signalent l'existence d'un quatrième polypeptide de poids moléculaire variant de 7 000 à 9 000.

L'acide nucléique dont la nature a été récemment affirmée par D. W. BRADLEY et coll. (37) est un ARN monocaténaire. La longueur varie de 1,2 à 1,7 micromètre. Le poids moléculaire serait de $1,9 \cdot 10^6$.

Toutes ces caractéristiques du virus de l'hépatite A apparaissent clairement dans le tableau n° 1

T A B L E A U N° 1

CARACTERISTIQUES DU VIRUS DE L'HEPATITE A

- Diamètre du virion.....	27 nm
- Coefficient de sédimentation.....	160 s
- Symétrie della capside.....	Cubique
- Enveloppe.....	absence
- Lieu d'assemblage de la capside...	cytoplasmique
- Densité en CsCl - Selles.....	1,32 - 1,34 et 1,40 - 1,42 g/cm ³
- Foie.....	1,32 - 1,34
- Peptideptides	
-VP 1.....	29 500
VP 2.....	24 000
VP 3.....	22 000
VP 4.....	7 à 9 000 ?
- Acide nucléique	
type.....	ARN Monocaténaire
P.M.....	$1,9 \cdot 10^6$?
Longueur.....	1,2 - 1,7 micro- mètre

3.1;2. - IMMUNOLOGIE DU VIRUS DE L'HEPATITE A

Sur le plan immunologique on reconnaît actuellement un seul système antigène-anticorps lié au virus de l'hépatite A : l'antigène du virus de l'hépatite A et l'anticorps correspondant (anticorps anti-HAV).

Plusieurs techniques sérologiques permettent de mettre en évidence le virus et l'anticorps

- l'immunoadhérence hémagglutination (IA H) et la réaction de fixation du complément (RFC) sont utilisées pour détecter les anticorps anti-HAV ;

- les méthodes radioimmunologiques et immunoenzymatiques, plus récentes, s'appliquent au virus et aux anticorps anti-HAV :

- l'immunofluorescence est appliquée à la recherche de l'antigène viral dans les hépatocytes infectés.

3.1;3. - RESISTANCE DU VIRUS DE L'HEPATITE A
AUX AGENTS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

Le virus de l'hépatite A est relativement résistant à l'éther, au chauffage à 50°C pendant une heure et à l'acide à pH 3 (146). Les détergents non ioniques (Tween.80, NP 40) n'altèrent pas la morphologie et ne détruisent pas le pouvoir infectant du virus, pas plus que la conservation à 4°C, 20°C ou 70°C.

Il est partiellement inactivé à 60°C pendant une heure et à pH 10, et totalement inactivé par une solution de formaldéhyde (0,25ml/1) à 37°C pendant 72 heures, une solution de chlore (1mg/1 pendant 30 minutes), les rayons ultraviolets (1 minute à 1,1 watt) et enfin par le chauffage à 100°C pendant 5 minutes ou par un pH supérieur à 11.

Le tableau n°2 résume ces propriétés du virus de l'hépatite A.

T A B L E A U N ° 2

RESISTANCE DU VIRUS DE L'HEPATITE A AUX
AUX AGENTS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

AGENTS PHYSIQUES OU CHIMIQUES	COMPORTEMENT DU VIRUS
Ether 20 % pendant 12 H à 4°C pH 3 Detergents non ioniques 50°C pendant 1 H	Stable
60°C pendant 1 h pH 10	Partiellement inactivé
100°C pendant 5 minutes Formol à 1/4.000-3 jours à 37°C Ultraviolet 1 minute à 1,1 watt Chlore 1 mg/l/30 minutes pH 11	Inactivé ou Détruit

3.2. - LE VIRUS DE L'HEPATITE B

3.2.1. - MORPHOLOGIE ET NATURE BIOCHIMIQUE

Visualisé pour la première fois par D. S. DANE et coll. (64), le virus de l'hépatite B (HBV) est un virus enveloppé à ADN. Le virus complet ou particule de DANE est une grosse structure sphéroïde à double contours (aspect en cocarde) de 42 nanomètres de diamètre. En microscopie électronique ces grosses particules d'HBV peuvent être pleines, partiellement pleines ou vides. On leur reconnaît deux parties : une enveloppe et une nucléocapside.

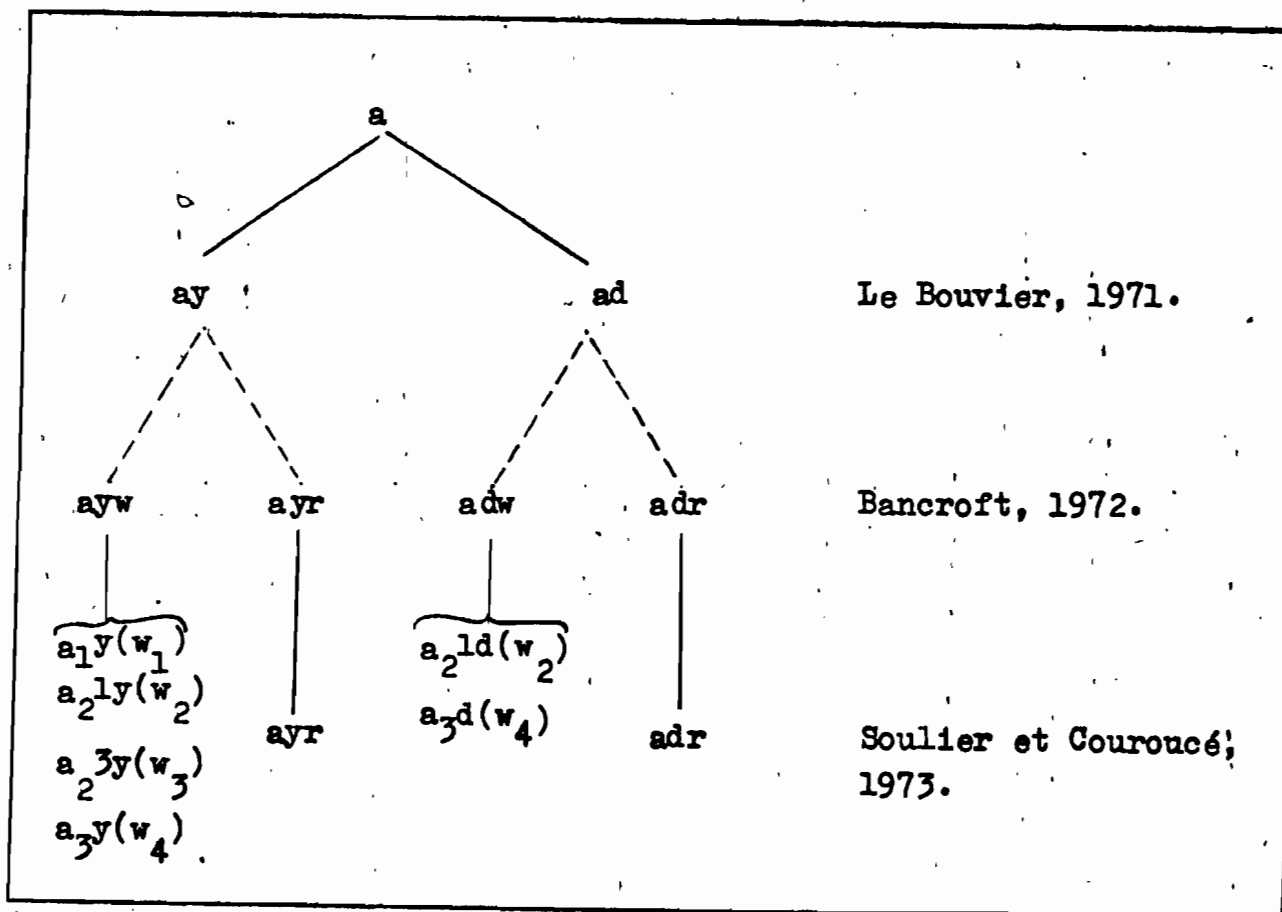
L'ENVELOPPE

C'est la partie externe du virus. Elle porte la spécificité antigénique HBs ou HBs Ag (Hépatitis B surface Antigen), correspondant à l'antigène Australia décrit par BLUMBERG. Elle a 7 nanomètres d'épaisseur et est de nature lipoprotéique.

On la trouve également à l'état libre dans les sérums HBs Ag positif, sous forme de petites particules sphériques pléomorphes d'un diamètre moyen de 22 nanomètres, et de structures tubulaires, de même diamètre et de longueur variable (40 à 400 nanomètres).

L'HBs Ag est hétérogène, mais porte un déterminant commun "a" et un certain nombre de sous-déterminants permettant de décrire plusieurs sérotypes ou sous-types d'un intérêt essentiellement épidémiologique. (Tableau N° 3).

Tableau N° 3 : Sous-Types De L'Antigène HBs



LA NUCLÉOCAPSIDE

Elle correspond à la partie centrale de la particule de DANE ou "core". Elle possède une spécificité antigénique différente de celle de l'enveloppe et correspond à l'antigène HBc ou HBcAg (hépatite B core Antigen).

La capside mesure 27 nanomètres de diamètre et est de symétrie cubique.

La nucléocapside contient un ADN bicaténaire circulaire possédant une partie monocaténaire qui pourrait être le site d'initiation de la replication. Cette replication est effectuée grâce à l'ADN polymérase-ADN-dépendante.

Plusieurs autres systèmes antigène-anticorps sont rattachés au virus de l'hépatite B et permettent dans certains cas de faire le pronostic d'une infection par ce virus. Ainsi décrit-on

- le système "c" et anti-"c"
- l'antigène δ

LE SYSTEME "e" ET anti-"e"

Découvert par L. O. MACNIUS en 1972, l'antigène "e" de l'hépatite B (HBe Ag) n'est présent que dans les sérums contenant l'antigène Hbs et dans les hépatocytes infectés.

Sa nature n'est pas clairement établie. Pour certains auteurs, l'HBe Ag serait un composant de l'hôte c'est-à-dire une protéine d'origine tissulaire témoin de l'atteinte cellulaire. Pour d'autres, il s'agirait d'un produit du génome viral.

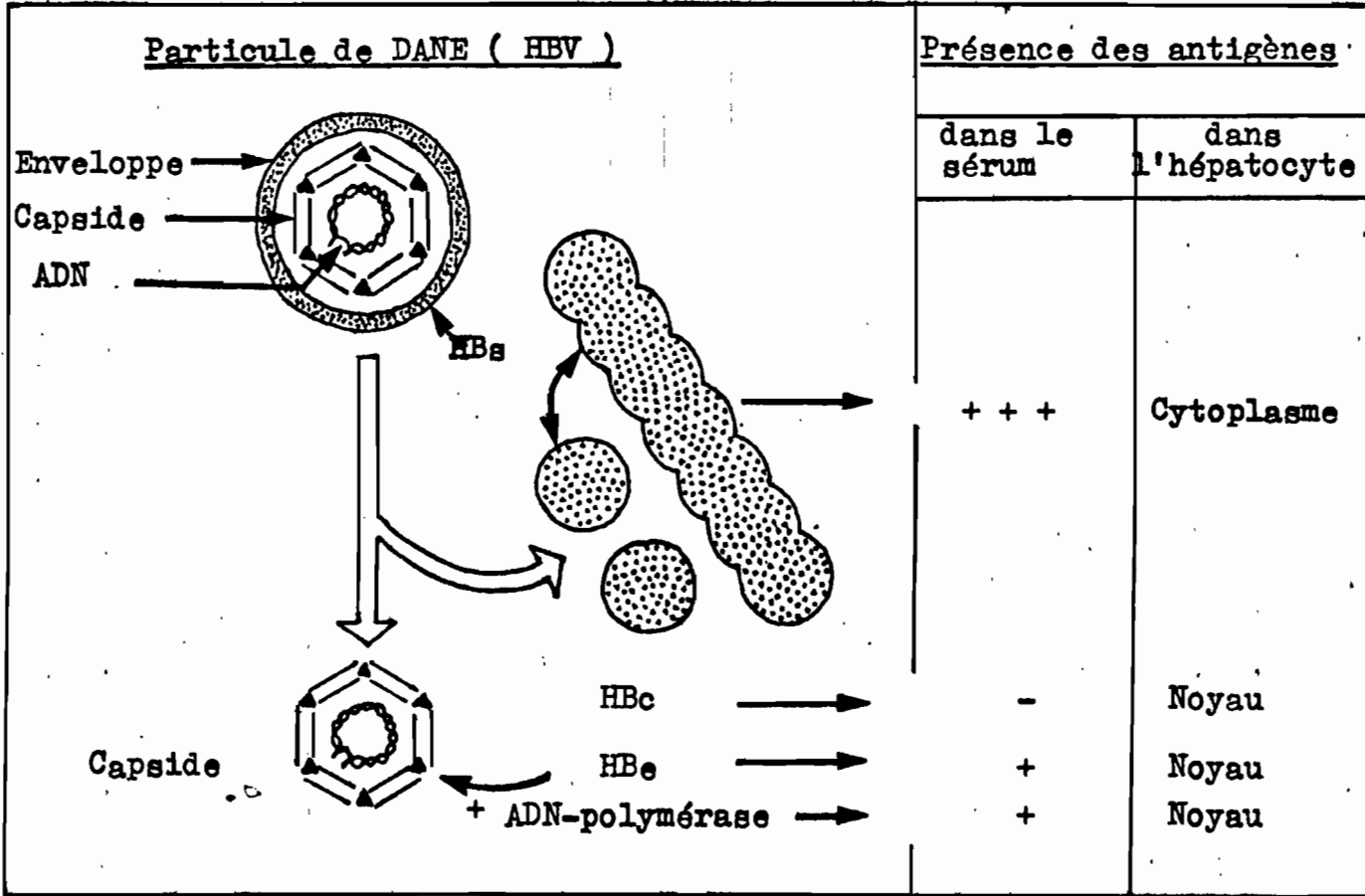
Des résultats récents et concordants montrent que l'antigène HBe est un constituant de la nucléocapside de la particule de DANB et est régulièrement lié à la présence de virus complet et de l'activité ADN-Polymérasique. Il peut donc de ce fait être considéré comme un marqueur important d'infectiosité.

L'ANTIGENE δ

Un nouvel antigène nommé δ a été détecté dans le noyau d'hépatocyte de malades souffrant d'hépatite chronique Hbs Ag positif (170). L'anticorps correspondant a été trouvé dans le sérum.

Les caractéristiques ultrastructurales et antigéniques du virus de l'hépatite B sont rapportés sur la figure 4.

Figure N°4 : Caractéristiques ultrastructurales et antigéniques du virus de l'hépatite B. Localisation sérique et tissulaire des différents marqueurs.



3.2.2. - SEROLOGIE DE L'HEPATITE B

Les différences techniques sérologiques utilisées pour la détection du virus de l'hépatite B et des systèmes antigéniques liés à ce virus sont résumés dans le tableau n° 4

T A B L E A U N° 4

PRINCIPALES METHODES DE DETECTION DES ANTIGENES
ET DES ANTICORPS ASSOCIES AU VIRUS DE L'HEPATITE B

MARQUEURS	METHODE	SENSIBILITE RELATIVE	SPECIFICITE
HBsAg	ID	x 1	+ +
	EID	x 4	+ + +
	IAHA	x (32 - 64)	+
	APL	x (16 - 80)	+
	IHP	x 128	+ +
	RPHA	x (80 - 400)	+ + +
	ELISA	x (400 - 2.000)	+ + +
	RIA	x 4.000	+ + +
Anti-HBs	EID	x 1	+ + +
	HAP	x (100 - 500)	+ + +
	ELISA	x (100 - 500)	+
	RIA	x 1.000	+ + +
Anti-HBc	EID	x 1	+ +
	RFC	x (16 - 64)	+
	IAHA	x (16 - 64)	+
	ELISA	x 500	+ + +
	RIA	x 1.000	+ + +
HBeAg/An- ti-Hbe	IDD	x 1	+
	ELISA	x 128	+ +
	RIA	x 500	+ +
Anti-	RIA		+ +

+ modérée

+ + élevée

+ + + très élevée

Au cours d'une hépatite aiguë à virus B, l'antigène HBs est détectable dans le sérum 2 à 3 mois après la contamination et à la phase pré-ictérique. Il persiste pendant une période variable de deux semaines à quatre mois.

Les anticorps anti-HBs apparaissent trois à quatre mois après la disparition de l'HBs Ag.

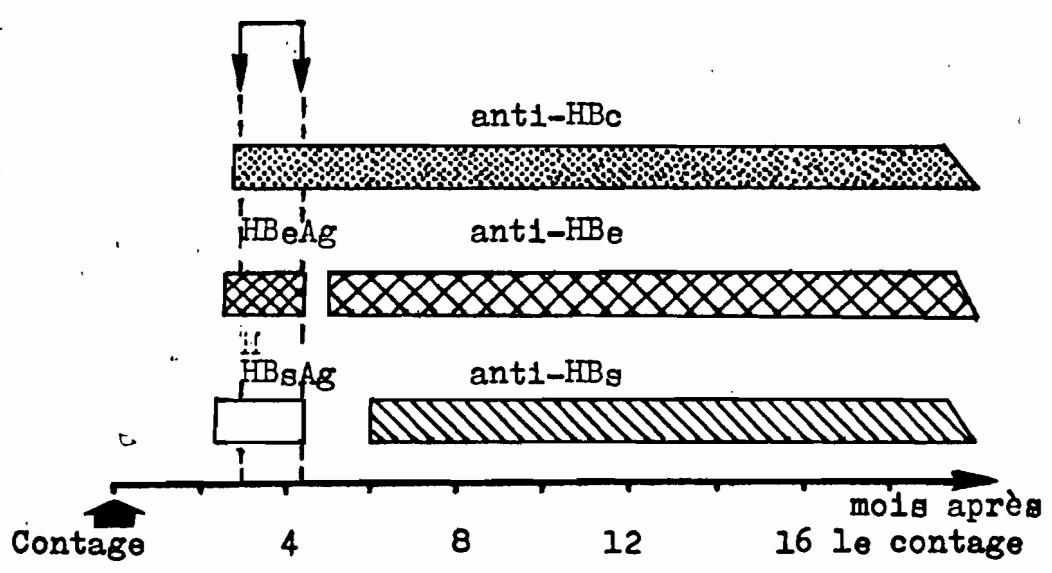
Les anticorps anti-HBc sont présents une à deux semaines après l'HBs Ag et restent, un mois après le début d'une hépatite, le seul marqueur facilement détectable, témoin de la réplication du virus (157).

L'antigène "e" (HBe Ag) est présent pratiquement en même temps que l'HBs Ag mais à un taux très inférieur. C. M. LING et coll. (125) ont montré récemment que l'HBs Ag et l'HBe Ag suivent une cinétique identique et que les anti-HBe ont le même schéma d'apparition et de disparition que les anti-HBc.

La figure n° 5 rend compte de la réponse immunitaire observée au cours d'une hépatite aiguë de type B

Figure N°5 : Schéma de la réponse sérologique au cours d'une hépatite aiguë de type B.

Hépatite
clinique

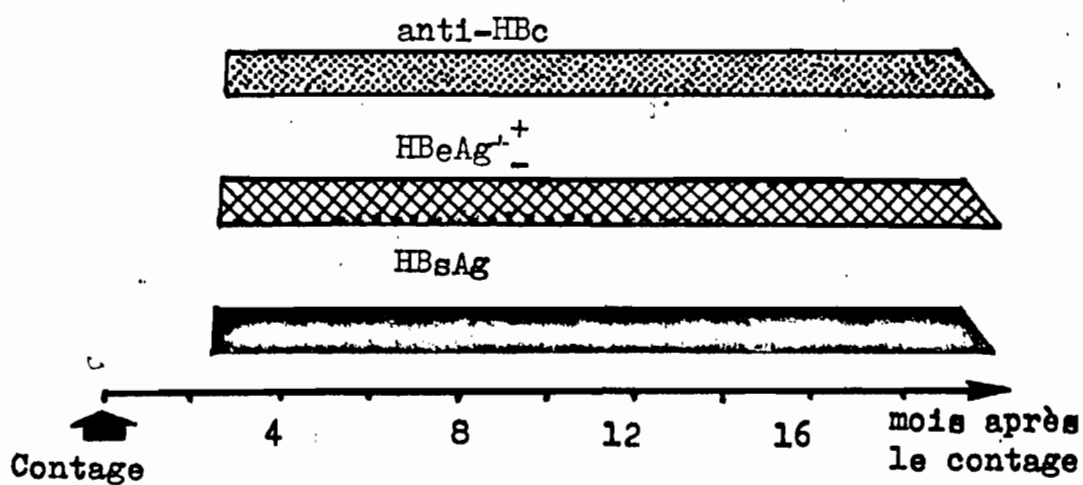


L'infection par le virus de l'hépatite B peut revêtir un mode inapparent. L'HBs Ag est alors transitoire ou n'apparaît pas, mais les sujets développent des anticorps anti-HBc et/ou anti-HBs, les fonctions hépatiques demeurant normales.

L'état de porteur chronique de l'HBs Ag est caractérisé par une persistance de l'antigénémie HBs au-delà de 6 mois. Certains de ces sujets développent une hépatite chronique caractérisée par la persistance de la perturbation des fonctions hépatiques avec traduction clinique et biologique. Les anti-HBc persistent à un taux élevé. La recherche de l'antigène HBe est fréquemment positive. D'autres demeurent apparemment porteurs sains de l'antigène HBs, sans aucune manifestation d'atteinte hépatique mais chez qui on retrouve souvent les anticorps anti-HBe

La figure n° 6 schématise la réponse immunitaire du porteur chronique de l'antigène HBs, et le tableau N° 5 résume les différentes réponses sérologiques observées au cours d'une infection par le virus de l'hépatite B en rapport avec les différents syndromes cliniques.

Figure N°6: Schéma de la réponse sérologique du porteur chronique de l'antigène HBs.



T A B L E A U N° 5

REPNSES SEROLOGIQUES A L'HBV ET SYNDROMES CLINIQUES (189)

SYNDROME CLINIQUE	HBsAg	ANTI-HBs	ANTI-HBc	HBeAg	ANTI-HBe
Hépatite fulminante	très fugace de titre faible	apparaît rapidement avec un titre élevé	apparaît peu après l'HBsAg et décroît	absent	absent ou fugace
Hépatite aiguë	transitoire 6 mois	apparaît à la convalescence et persiste	apparaît dès le pic des transaminases, décroît à la convalescence	absent ou fugace	parfois lors que l'HBsAg disparaît
Hépatite chronique	chronique 6 mois	absent ou sous forme d'immuns complexes solubles	persiste à titres croissants	présent	absent
Porteur sain	chronique 6 mois	absent	persiste à titre variables	absent	présent
Réponse immune Primaire	indétecc-table	présent à un titre souvent élevé	transitoire et de titre	absent	?

3.2.3. - RESISTANCE DU VIRUS DE L'HEPATITE B
AUX AGENTS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

Le virus de l'hépatite B apparaît encore plus résistant que le virus de l'hépatite A. Ainsi le virus lui-même serait détruit par l'exposition pendant une heure à une chaleur sèche de 160°C ou pendant plusieurs mois à 0°C (96).

L'activité antigénique de l'HBs Ag est remarquablement stable en présence de composés favorisant la dénaturation, en particulier : diéthyléther, chloroforme-urée à parties égales, laurylsulfate de sodium et diverses enzymes protéolytiques et l'est également après incubation à pH acide pendant plusieurs heures. Il est thermostable et le chauffage de l'antigène purifié pendant 10 heures à 60°C n'entraîne aucune perte d'activité antigénique (146).

Par contre il est totalement inactivé, après incubation à 85°C pendant 60 minutes, après chauffage pendant 5 minutes à 100°C et après traitement par l'éthanol ou le butanol

Comme on le voit, le virus de l'hépatite B diffère fondamentalement du virus A : différence morphologique, structurale et antigénique.

3.3. - LES VIRUS DE L'HEPATITE nonA-nonB

L'existence possible d'un ou plusieurs autres virus de l'hépatite distincts de ceux déjà connus a conduit à une nouvelle analyse des travaux consacrés au diagnostic spécifique de la maladie. Ainsi au cours d'une de ces études, le sérum de six donneurs de sang impliqués dans la transmission accidentelle d'une hépatite virale a été inoculé à des volontaires. L'analyse du sang des six donneurs et des volontaires inoculés a montré que :

- deux sérums de donneur sont HBs Ag positif et ont transmis aux receveurs une hépatite B ;

- les quatre autres ont été responsables d'une hépatite clinique et biologique due à des virus autres que ceux connus jusque-là (virus A, B, cytomégalique et d'Epstein-Barr).

La réinoculation avec le même sérum infectieux de cinq des receveurs atteints d'hépatite ictérique nonA-nonB n'a pas entraîné de récurrence, ce qui suggère l'acquisition d'une immunité spécifique protectrice à la suite des premiers épisodes d'hépatite. Par ailleurs des sérums prélevés chez les donneurs 149 et 285 jours après le don de sang se sont révélés infectieux donnant ainsi la preuve du portage prolongé de l'agent pathogène. Toutes ces données, associées

à l'existence chez certains malades de plusieurs épisodes successifs distincts d'hépatite nonA-nonB ont conduit les auteurs à tirer les conclusions suivantes :

- il existe plusieurs agents transmissibles de l'hépatite nonA-nonB ;
- l'état de porteur chronique existe comme pour l'hépatite B.

L'identification des agents pathogènes a fait l'objet de nombreux travaux. Des particules virales d'aspect très variable ont été décrites au cours d'hépatite nonA-nonB par différents auteurs dans le sérum et/ou dans les hépatocytes infectés (O. HANTZ et coll., D. W. BRADLEY), chez des hommes malades et chez des chimpanzés inoculés expérimentalement. De même à Tours, M. S. DEZAT (74) décrit dans les urines d'une enfant de deux ans hospitalisée pour une hépatite nonA-nonB non transfusionnelle, des particules virales enveloppées de 60 nanomètres avec un core de 40 nanomètres.

D'autres travaux ont été réalisés dans le domaine de la recherche d'un système antigène-anticorps caractéristique de l'infection nonA-nonB. Ainsi, au Japon en 1978, une équipe de chercheurs a pu identifier chez l'homme un système antigène-anticorps qui semble spécifique

de l'hépatite non A-non B. La même équipe distingue deux types évolutifs de l'hépatite non A-non B : l'une (type 1) à incubation courte (2 à 4 semaines) et à évolution courte (4 à 6 semaines) ; l'autre (type 2) à incubation et évolution longues (respectivement supérieure à sept semaines et \pm quinze semaines). L'antigène "non A-non B" a été retrouvé à la phase aiguë dans tous les cas d'hépatite non A-non B de type 2 et dans 40% des hépatites de type 1.

Des systèmes antigène-anticorps ont été également mis en évidence par d'autres auteurs au cours d'hépatite non A-non B post-transfusionnelle chez l'homme et au cours d'hépatite expérimentale chez le chimpanzé.

Le tableau n° 6 résume les résultats de quelques travaux intéressant l'identification du virus ou du système antigène-anticorps associé à l'hépatite non A-non B.

T A B L E A U N° 6

DIFFERENTES ETUDES IDENTIFIANT UN SYSTEME ANTIGENE-
ANTICORPS OU UN VIRUS DANS L'HEPATITE non A-non B

AUTEURS	SUJETS ETUDIES	NOMBRE	Ag/Ac	VIRUS
R. SHIRACHI (179)	Homme	268	+	
L. VIVITSKI (200)	Homme	12	+	
J.L. DIENSTAG (78)	Homme	22	+	
	Chimpanzé	2	+	
E. TABOR (186)	Chimpanzé	7	+	
	Homme	34	+	
A.M. PRINCE (162)	Chimpanzé	17	+	
P. COURSAGET (61)	Homme	1		+(60nm)Sérum
C. HANTZ (99)	Homme	58		+(35-40 nm) foie-sérum
B.W. BRADLEY (36)	Chimpanzé	4		+(27nm)foie
Y.E. COSSART (54)	Homme	1		+(22nm)sérum
Y.K. SHIMIZU (178)	Chimpanzé			+(20-27nm) foie

Il apparaît donc que le diagnostic virologique des hépatites nonA-nonB relève encore du domaine de la recherche. R. SOHIER et C. TREPO (180), dans une revue générale des conceptions actuelles sur les hépatites nonA-nonB retiennent deux variétés de virus :

- d'une part un ou des virus à ADN voisins du virus de l'hépatite B mais immunologiquement différents ;
- d'autre part de petits virus à ARN proches du virus de l'hépatite A.

4 - EPIDEMIOLOGIE DES HEPATITES VIRALES

4.1. EPIDEMIOLOGIE DE L'INFECTION PAR LE VIRUS
DE L'HEPATITE A

4.2. EPIDEMIOLOGIE DE L'INFECTION PAR LE VIRUS
DE L'HEPATITE B

4.3. EPIDEMIOLOGIE DE L'INFECTION PAR LES
VIRUS NON A-NON B

4. 1. - EPIDEMIOLOGIE DE L'INFECTION PAR
LE VIRUS DE L'HEPATITE A

4. 1. 1. - FREQUENCE

L'hépatite A est une maladie ubiquitaire mais son incidence est assez difficile à estimer du fait de la disparité dans les mesures de surveillance et les formes cliniques.

Dans les régions tropicales et subtropicales, l'affection sévit à l'état endémique avec une recrudescence en période de fortes pluies. Dans 90 % des cas, l'infection est contractée dans l'enfance et est infraclinique le plus souvent (146).

En pays tempérés, l'hépatite A semble survenir par vagues épidémiques avec une prédominance automno-hivernale. Elle se rencontre à tout âge et une fois sur deux avant l'âge de 15 ans (146).

4. 1. 2. - MODE DE PROPAGATION

L'infection survient plus volontiers dans les conditions défectueuses d'hygiène (surpopulation, établissements pour arriérés mentaux, crèches, écoles et casernes). Le principal réservoir de virus est l'homme malade et la transmission se fait par voie entéro-buccale.

L'élimination du virus se fait par les matières fécales surtout à la phase pré-ictérique de la maladie.

La contamination fécale de l'eau, fréquente dans les pays à bas niveau d'hygiène (92) est à l'origine de certaines épidémies d'hépatite A. La plus importante épidémie connue à ce jour (29 300 cas d'hépatite A) et liée à cette contamination fécale d'origine humaine est celle de New-Delhi (décembre 1955 à janvier 1956).

Les nombreuses épidémies d'origine alimentaire décrites sont généralement dues à des aliments souillés consommés crus (fruits de mer développés en eau polluée), ou insuffisamment cuits (mollusques et crustacés) ou à des aliments manipulés après cuisson.

Plusieurs autres modes de transmission ont été suggérés : transmission oro-pharyngée, transmission par les urines infectées, par contact sexuel. De même on a montré qu'un sérum contenant le virus de l'hépatite A est infectant par inoculation, et des cas d'hépatite A "de la seringue" ont été signalés mais l'hépatite A d'origine transfusionnelle semble cependant exceptionnelle, ceci parce que la phase virémique du virus A très brève, se situe souvent à la période pré-ictérique de l'affection.

Au sujet de la transmission verticale de l'affection, rien ne permet à priori de penser qu'une femme enceinte atteinte d'hépatite A transmette l'infection au fœtus. De même, la théorie selon laquelle l'infection de la mère au cours de la grossesse pourrait entraîner un syndrome de Down chez l'enfant n'est pas vérifiée.

L'existence d'épidémies d'hépatite A chez des personnes entrées en contact avec des chimpanzés et autres primates capturés dans la jungle, et la découverte d'anticorps anti-HAV chez une forte proportion de ces singes font penser que ces animaux peuvent constituer un réservoir extra-humain de virus (146). Il est également possible qu'ils s'infectent au cours de leur captivité et qu'ils transmettent ensuite la maladie aux personnes qui les manipulent et aux singes qu'ils côtoient.

4. 2. - EPIDEMIOLOGIE DE L'INFECTION
PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE B

4. 2. 1. - FREQUENCE

La prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B, étudiée par la détermination de l'antigénémie HBs dans les populations, varie énormément selon les zones géographiques et les ethnies au sein d'un même pays. Ces fluctuations tiennent à la grande variété des facteurs de risques individuels, facteurs socio-économiques et facteurs liés à l'environnement. Ainsi l'infection par le virus de l'hépatite B est réputée rare dans certaines parties de l'Amérique et de l'Europe (0,1 % à 1 %) et intéresse en particulier la tranche d'âge de 20 à 40 ans. Elle est par contre fréquente en Afrique Noire et en Asie où le taux d'antigénémie HBs varie de 5 à 20% (157) et où la plus forte fréquence d'HBs Ag s'observe chez les enfants de 4 à 8 ans (voir carte géographique).

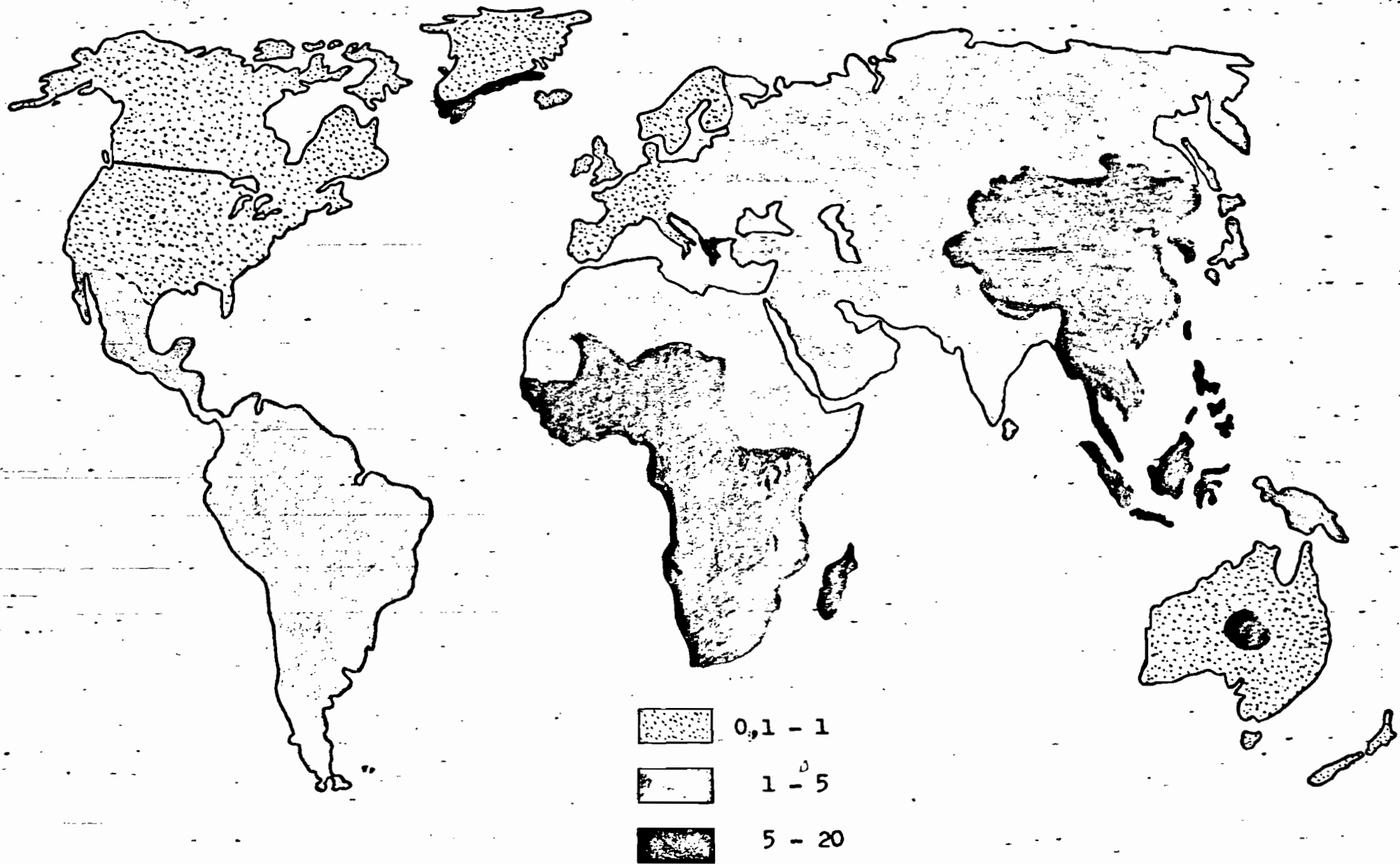


Figure N° 7 : Prévalence de l'hépatite B dans le monde (HBs Ag %)

Le taux cumulatif d'infection, déterminé par la présence d'au moins un des trois marqueurs du virus de l'hépatite B (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc), pourrait dépasser 90% en Afrique et en Asie du Sud-est (14).

Chez nous en République Populaire du Bénin, une étude réalisée par J. LINHARD (126) montre que la fréquence de l'antigène HBs est de 6%. Le tableau N° 7 indique le taux de fréquence de cet antigène suivant différentes enquêtes menées en Afrique Noire par divers auteurs .

Le nombre de porteurs chroniques de l'antigène HBs dans le monde est estimé à 176 millions.

T A B L E A U N° 7

FREQUENCE GENERALE DES PORTEURS SAINS D'HBsAg EN

AFRIQUE NOIRE (76).

P A Y S	AUTEURS	NOMBRE TESTE	NOMBRE HBsAg +	POURCEN- TAGE
ANGOLA	PRINCE	100	6	6
R. P. BENIN	LINHARD	603	40	6
COTE D'IVOIRE	BOUVRY	244	18	7,4
	DIEBOLT	266	15	5,6
GHANA	PRINCE	100	6	6
	WILLIAMS			5,9
GUINE	DIEBOLT	71	8	11,3
HAUTE-VOLTA	DIEBOLT	219	30	13,7
KENYA	ZUCKERMAN			5,6
	WILLIAMS			5,6
MALI	DIEBOLT	296	27	9,1
MAURITANIE	DIEBOLT	92	10	10,9
MOZAMBIQUE	PRINCE	100	1	1
NIGER	LINHARD	60	9	15
NIGERIA	PRINCE	90	2	2,2
	WILLIAMS	1658	84	5,1
OUGANDA	PRINCE	311	6	1,9
SENEGAL	PRINCE	198	8	4
	SZMUNESS	3651	402	11
	WILLIAMS			5,1
	DIEBOLT	5015	610	12,16
TOGO	DIEBOLT	45	2	4,4

4. 2. 2. - MODES DE TRANSMISSION DU

VIRUS DE L'HEPATITE B

Le réservoir de virus, essentiellement humain est constitué par les porteurs chroniques de l'antigène HBs. Les sujets les plus contagieux semblent être les porteurs HBe Ag positif tout comme les sujets HBs Ag négatif mais anti-HBe positif à des taux élevés. A partir de ces porteurs chroniques d'HBs Ag, la transmission peut se faire selon deux modes : la transmission horizontale et la transmission verticale.

4. 2. 2. 1. - TRANSMISSION HORIZONTALE

Elle se fait classiquement par voie parentérale, mais d'autres voies sont possibles.

Transmission parentérale

L'inoculation du sang et de ses dérivés représente toujours le mode essentiel de propagation de l'hépatite B dans les régions à faible prévalence d'HBV. La transmission se fait par transfusion ou par l'inoculation accidentelle de quantités minimes de sang au cours de certains actes médicaux (interventions chirurgicales, hémodialyse,

injections, vaccinations de masse, soins dentaires, acupuncture, tatouages, accidents de laboratoire etc)..Les inoculations percutanées fortuites par certains objets utilisés en commun (rasoirs, brosses à dents, brosses de bain etc) peuvent être causes occasionnelles d'hépatite B.

Dans les régions à forte prévalence d'HBV, et particulièrement en Afrique Noire, les habitudes socio-culturelles (circoncision, excision, scarifications, tatouages etc) ont été incriminées mais aucune preuve formelle n'a pu être apportée (202).

Les moustiques et autres insectes hématophages, joueraient un rôle dans la transmission de l'hépatite B. Toutefois, si des moustiques ont été trouvés porteurs de l'antigène HBs après un repas infectant (75, 174, 204) ni la multiplication du virus de l'hépatite B chez le moustique, ni la transmission du virus à des chimpanzés à partir de moustiques HBs Ag positif n'ont pu être obtenues expérimentalement(22) . Des enquêtes séro-épidémiologiques ont montré du reste qu'il n'existe aucune corrélation entre l'activité des moustiques et la fréquence de l'antigénémie HBs (15).

La grande fréquence de l'antigénémie HBs chez les malades atteints de certaines parasitoses (bilharzioses), angillulose, ankylostomiasés) a fait évoquer la possibilité de contamination par les helminthiases à transmission transcutanée (53) .

Transmission non parentérale

La voie vénérienne a été envisagée par la présence du virus de l'hépatite B dans le sperme, le salive et les sécrétions vaginales. Cette théorie est du reste confirmée par certaines constatations. En effet la séropositivité est très élevée chez les sujets ayant des relations sexuelles libres (146).

Selon une étude réalisée par W. SZHUNESS et coll. (184) sur la fréquence des marqueurs de l'hépatite B parmi les femmes des porteurs chroniques de l'HBs Ag, les sujets atteints de maladies vénériennes et parmi les homosexuels, le risque relatif (par rapport à des sujets témoins) d'être HBs Ag positif est, respectivement dans ces trois groupes de 2, 3, 4, 1, et 13,0 .

Le taux d'infection par le virus B souvent plus élevé dans les familles des porteurs de l'HBs Ag que dans

Le reste de la population, et l'existence d'épidémies localisées et périodiques signalées en zone endémiques font penser que les contacts étroits entre personnes jouent un rôle essentiel dans la transmission non parentérale de la maladie.

La transmission oro-fécale du virus de l'hépatite B est encore discutée mais la transmission de ce virus à travers des micro-lésions de la muqueuse oro-pharyngienne est possible.

4. 2. 2. 2. - TRANSMISSION VERTICALE

La transmission verticale de l'hépatite B de la mère à l'enfant contribuerait à expliquer la fréquence particulièrement élevée du portage chronique de l'HBs Ag dès les premiers mois de la vie. Elle peut survenir lorsque la mère fait une hépatite aiguë au cours de la grossesse ou lorsqu'elle est porteuse chronique de l'HBs Ag.

Dans les régions à faible prévalence, la première circonstance semble la plus en cause en particulier si une hépatite aiguë survient au cours du troisième trimestre de la grossesse ou dans le post-partum immédiat.

Au contraire, dans les régions à forte prévalence d'hépatite et particulièrement en Afrique, la contamination s'effectue essentiellement à partir des mères porteuses chroniques de l'antigène HBs. Plusieurs arguments militent en faveur d'une telle transmission :

- d'une part, l'HBs Ag a souvent été retrouvé chez les enfants nés de mères HBs Ag positif. Ainsi au niveau du sang du cordon ombilical, J. PERIN (157), signale une fréquence d'HBs Ag variant de 0 à 61,5 % selon les pays et de 5,9 à 72,7 % à 6 mois de vie ;

- d'autre part, les sous-types d'HBs Ag retrouvés chez les enfants sont identiques à ceux trouvés chez les mères porteuses (145)

Ces données sont rapportées dans le tableau ci-après :

T A B L E A U N° 8

FREQUENCE DE L'ANTIGENE HBs CHEZ LES ENFANTS NES
DE MERE HBs Ag POSITIF - A LA NAISSANCE ET A 6 MOIS (157)

P A Y S	AUTEURS	TECHNIQUE	PRESENCE DE HBs Ag DANS LE SANG DU CORDON		ENFANTS HBs Ag + à 6 mois	
			NOMBRE	POURCENTAGE	NOMBRE	POURCENTAGE
JAPON	OKADA 1975	IAHA	0/59	0,0	8/11	72,7
TAIWAN	OTEVENS 1975	RIA	21/103	20,4	26/71	36,6
HONG-KONG	LEE 1978	RIA	35/70	50,0	26/37	70,3
DANEMARK	SKINHOJ 1975	RIA	0/51	0,0	1/17	5,9
ANGLETERRE	BOXALL 1977	RIA	42/78	53,8	-	-
	DERSO 1978	RIA	101/219	46,1	-	-
	WOO 1979	EID Et HAF	19/126	15,1	-	-
FRANCE	DUFUY 1978	RIA	1/17	5,9	1/12	8,3
GRECE	PAPAEVANGELOU 1979	EID et RIA	3/18	16,7	3/18	16,7
ITALIE	MOLLICA 1979	RPHAetRIA	5/9	55,6	2/14	14,3
	SCHWEITZER 1975	EID et RIA	17/31	54,8	3/36	8,3
	GERETY 1977	EID et RIA	8/13	61,5	5/14	35,7

La transmission du virus de l'hépatite B de la mère porteuse à l'enfant apparaît donc comme un fait établi mais le mécanisme intime de cette transmission n'est pas encore bien connu. On pense que la transmission verticale se produit soit in utero (transmission transplacentaire), soit dans la période péri-natale (au moment de l'accouchement ou après la naissance).

TRANSMISSION IN UTERO

La seropositivité du sang du cordon est un argument en faveur de ce mode de transmission, d'autant plus que des virus complets (particule de DANE) ont pu y être mis en évidence (34) : Mais il semble que le plus souvent les enfants Hbs Ag positif à la naissance se négativent par la suite.

TRANSMISSION AU MOMENT DE L'ACCOUCHEMENT

Elle peut se faire soit par passage d'une petite quantité de sang maternel dans la circulation de l'enfant, soit par ingestion de sang ou de sécrétions vaginales. Cette théorie semble soutenue par plusieurs arguments :

- chez des enfants qui deviennent HBs Ag positif dans les premiers mois de la vie, le sang du cordon est souvent négatif ;

- l'antigène HBs a été retrouvé par A. K. Y. LEE et coll.(124) dans les mucosités vaginales chez 98,3% des mères HBs Ag positif et au niveau du liquide gastrique chez 95,3 % de leurs enfants.

Cependant, il semble que les enfants nés par césarienne ont la même fréquence d'HBs Ag que les enfants nés par voie basse et parfois même une fréquence un peu plus élevée.

TRANSMISSION POST NATALE

Elle peut se faire soit par contact étroit avec l'enfant (rôle de la salive (2)), soit par l'allaitement mais ce dernier mode de contamination reste très controversé. En effet si l'HBs Ag a pu être détecté dans le lait, pour R. P. BEASLEY (16), la fréquence de l'acquisition de l'antigène HBs et des anticorps anti-HBs est la même chez les enfants allaités que chez les enfants non allaités.

Ainsi, plusieurs facteurs interviennent pour favoriser la transmission verticale de l'hépatite B (la prévalence de l'HBs Ag dans la population, le taux d'HBs Ag chez la mère etc). Le facteur le plus important sur lequel tous les auteurs s'accordent actuellement semble être la présence d'HBc Ag chez la mère comme le montre le tableau n° 3

T A B L E A U N° 9

TRANSMISSION VERTICALE DE L'ANTIGENE HBs EN FONCTION DES MARQUEURS
DU SYSTEME HBeAg/ANTI-HBe CHEZ LA MERE (157)

A U T E U R S	TECHNIQUE	MERES HBsAg (+)			ENFANTS HBsAg(+)
		HBeAg	Anti-HBe	NOMBRE	
OKADA	ID	+	-	10	10
		-	+	7	0
		-	-	6	2
STEVENS	RIA	+	-	47	45
		-	+	14	3
		-	-	4	0
SKINHØ J	IDD	+	-	1	1
		-	+	16	0
DERSO	ID	+	-	7	6
		-	+	13	3
		-	-	11	4
WOO	ID	+	-	10	9
		-	+	38	3
		-	-	45	2
REESINK	RIA	+	-	6	4
		-	+	11	1
		-	-	2	0

En résumé, plusieurs modalités sont possibles pour la transmission de l'hépatite B. Bien que d'autres voies soient possibles, la transmission parentérale reste la plus répandue et les matières infectantes sont essentiellement constituées par le sang et ses dérivés provenant de donneurs HBs Ag positif. La transmission verticale, largement prouvée par de nombreux travaux reste cependant quelque peu obscure quant à son mécanisme. Dans tous les cas, le portage d'HBs Ag apparaît comme un facteur favorisant indiscutable.

4. 3. - EPIDEMIOLOGIE DES VIRUS nonA-nonB

L'épidémiologie de l'infection par les virus nonA-nonB, proche de celle de l'hépatite B, reste à préciser. Certaines observations permettent cependant de retenir un certain nombre de faits en ce qui concerne le mode de transmission de la maladie :

- la voie parentérale constitue actuellement la voie la plus répandue de transmission de l'hépatite nonA-nonB. L'inoculation peut se produire à diverses occasions :

- transfusions et injections de dérivés de sang (facteurs de coagulation). On estime actuellement dans certains pays (Etats-Unis) que 90 % des hépatites post-transfusionnelles sont des hépatites nonA-nonB (146).

- auto-injections de drogues chez les toxicomanes

En Suède 50,8 % des hépatites nonA-nonB sont dues à cette pratique ;

- inoculations accidentelles chez le personnel médical ;

- tatouages incriminés dans 1,6 % des cas en Suède ;

- à côté de la voie parentérale, la possibilité d'une transmission extra-parentérale (salive, contacts sexuels etc) a été évoquée. Cette hypothèse repose sur :

- la survenue de micro-épidémies d'hépatite nonA-nonB ;

- l'existence d'hépatite nonA-nonB en dehors de toute transfusion sanguine et de toute injection.

CONCLUSION PARTIELLE

Grâce aux progrès réalisés dans le domaine de l'immunologie et de la virologie après la découverte de l'antigène Australia (HBs Ag), les virus A et B de l'hépatite sont maintenant bien individualisés .

- le virus A (HAV) est un petit virus à ARN sans enveloppe mais très résistant. De symétrie cubique, il mesure 27 nanomètres de diamètre et est éliminé dans les selles par le malade ictérique ou non. La transmission est essentiellement liée au péril fécal. Un seul système anti-gène-anticorps est associé à ce virus . L'antigène du virus

de l'hépatite A (anti-HAV). Il n'existe pas de portage chronique du virus A.

- le virus B (HBV) est un virus enveloppé de 42 nanomètres de diamètre dont l'enveloppe possède la spécificité antigénique HBs (antigène Australia). La capside centrale, de symétrie cubique et de spécificité antigénique HBe contient un ADN bicaténaire circulaire et une ADN-polymérase. On décrit également un antigène "e" (HBe Ag) associé au virus B. La transmission se fait classiquement par voie parentérale mais d'autres voies sont possibles. Le portage chronique existe et représente la principale source de contamination.

La mise en œuvre systématique d'une sérologie sensible et spécifique pour les virus A et B a permis de confirmer dans les laboratoires de pointe l'existence d'autres virus de l'hépatite nonA-nonB que certains auteurs baptisent déjà virus C. Les recherches, très fructueuses à l'heure actuelle permettent d'espérer dans un avenir tout proche les caractéristiques immunologiques et ultrastructurales de ces virus.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE DE L'HEPATITE VIRALE ICTERIGENE EN
MEDECINE INTERNE AU C.N.H.U. DE COTONOU

*

*

*

1. CADRE ET MATERIEL D'ETUDE

1.1. CADRE DU TRAVAIL

1.2. MATERIEL D'ETUDE

1.1. CADRE DU TRAVAIL

Nos travaux personnels, inspirés par notre Maître, le Professeur Alexis HOUNTONDJI, ont été réalisés en République Populaire du Bénin, à la Clinique Médicale du Centre National Hospitalier et Universitaire (C.N.H.U.) de Cotonou.

1.1.1. LE CENTRE NATIONAL HOSPITALIER ET UNIVERSITAIRE DE COTONOU

Le Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou est la plus grande infrastructure sanitaire de notre pays, la République Populaire du Bénin. Il est en pleine extension à l'heure actuelle et regroupe plusieurs spécialités dont :

- la Clinique Médicale Universitaire disposant de 120 lits (Professeur A. HOUNTONDJI) ;
- Le Service de Chirurgie Générale avec ses deux pavillons d'hospitalisation : la Clinique Chirurgicale Universitaire "A" de 94 lits (Professeur E. GOUDOTE) et la Clinique Chirurgicale Universitaire "B" de 104 lits (Professeur H. V. KINTO) ;
- le Service d'Otorhinolaryngologie (Professeur A. L. MEDJI) et d'Ophtalmologie (Professeur S. K. BASSABI) dont le pavillon d'hospitalisation est actuellement en construction et qui provisoirement empruntent quelques lits aux cliniques chirurgicales "A" et "B" ;

- la Clinique Universitaire de Pédiatrie et de Génétique Médicale de 107 lits (Professeur V. DAN) ;

- la Clinique Universitaire de Gynécologie et d'Obstétrique de 70 lits (Professeur E. ALIHONOU) ;

- Le Service d'Hématologie et de Transfusion (Professeur I. ZOHOUN) qui fonctionne actuellement comme un Hôpital de jour.

- le Service de Stomatologie et de soins dentaires.

Ces différents services de clinique et de soins sont desservis par un laboratoire d'analyses médicales dirigé par le Professeur B. C. SADLER et un service d'électro-radiologie dirigé par le Docteur J. BIZIEN.

Le Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou, de par sa situation géographique est fréquenté surtout par les populations des provinces côtières de notre pays et plus particulièrement la province de l'Atlantique. Il accueille cependant dans des proportions plus faibles, des patients provenant des autres provinces comme le montre la répartition de nos malades suivant les six provinces (tableau N° 10).

T A B L E A U N° 10

REPARTITION DES MALADES SUIVANT LA
PROVINCE D'ORIGINE

PROVINCE D'ORIGINE	NOMBRE DE CAS	POURCENTAGE
ATLANTIQUE	295	82,86
MONO	12	3,37
OUEME	8	2,24
ZOU	4	1,12
ATACORA	3	0,84
BORGOU	3	0,84
AUTRES ORIGINES	5	1,40
ORIGINES NON PRECISEE	26	7,33
TOTAL	356	100,00

1.1.2. LE SERVICE DE MEDECINE INTERNE

La Clinique Médicale Universitaire, cadre de notre travail, est une Unité de Soins, d'enseignement et de recherche bio-médicale. Sa capacité totale, nous le rappelons, est de 120 lits équitablement répartis entre les deux sexes. Il comporte une Unité de Soins Intensifs qui reçoit uniquement les cas de tétanos. L'encadrement des étudiants y est assuré par deux Professeurs Agrégés de Médecine Interne aidés de deux assistants Chefs de Clinique tous des béninois. On relève en outre la présence d'autres médecins nationaux, ainsi que de Coopérants Cubains et Français dont la contribution à la bonne marche du service est très appréciée.

RECRUTEMENT DES MALADES

Le recrutement des malades se fait tous les jours en fonction des lits disponibles. Il est assuré par un service de consultation externe où sont sélectionnés les cas nécessitant une hospitalisation. Les malades peuvent cependant être directement hospitalisés en cas d'urgence. Dès leur entrée, ils sont pris en charge par une équipe de garde composée d'un médecin, un stagiaire interné, des externes et un personnel soignant (un infirmier et un garçon de salle).

1.2. MATERIEL D'ETUDE

Le présent travail est une analyse retrospective de dossiers de patients atteints d'hépatite virale ictérogène de diagnostic clinique évident (syndrome pré-ictérique et ictérique) confirmé ensuite par la biologie, et principalement par le dosage des transaminases (hypertransaminasémie).

Il faut signaler que nos conditions de travail qui sont celles des pays en voie de développement aux moyens limités ne nous permettent pas de faire toutes les investigations paracliniques nécessaires.

2. CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUES GENERAUX

=====

2.1. FREQUENCE GLOBALE

2.2. RECRUTEMENT SELON LES ANNEES

2.3. LE SEXE

2.4. L'AGE

2.5. LES SOUS-GROUPES RACIAUX

2.6. ORIGINE ET CONDITIONS SOCIO-ECONOMIQUES

2.1. FREQUENCE GLOBALE

En six ans, du 1er Janvier 1975 au 31 Décembre 1980, 17 827 malades des deux sexes ont été hospitalisés à la Clinique Médicale Universitaire du Centre National Hospitalier Universitaire de Cotonou pour des affections variées.

Parmi eux, 356 présentent une hépatite virale ictérogène, soit environ 2 % de l'ensemble des hospitalisés du service.

Ce taux ne reflète nullement la fréquence réelle de l'hépatite à Cotonou, car la grande majorité des ictériques se traitent à domicile avec des plantes de la pharmacopée traditionnelle particulièrement riche en la matière.

2.2. RECRUTEMENT DES MALADES SELON LES ANNEES

La Clinique Médicale Universitaire reçoit en moyenne 60 malades hépatitiques par an. La fréquence annuelle moyenne des hépatites virales ictérogènes est de 2,01 % avec des valeurs extrêmes de 1,44 % et 2,41 % observées respectivement en 1976 et en 1978 comme le montre la répartition des malades par année.

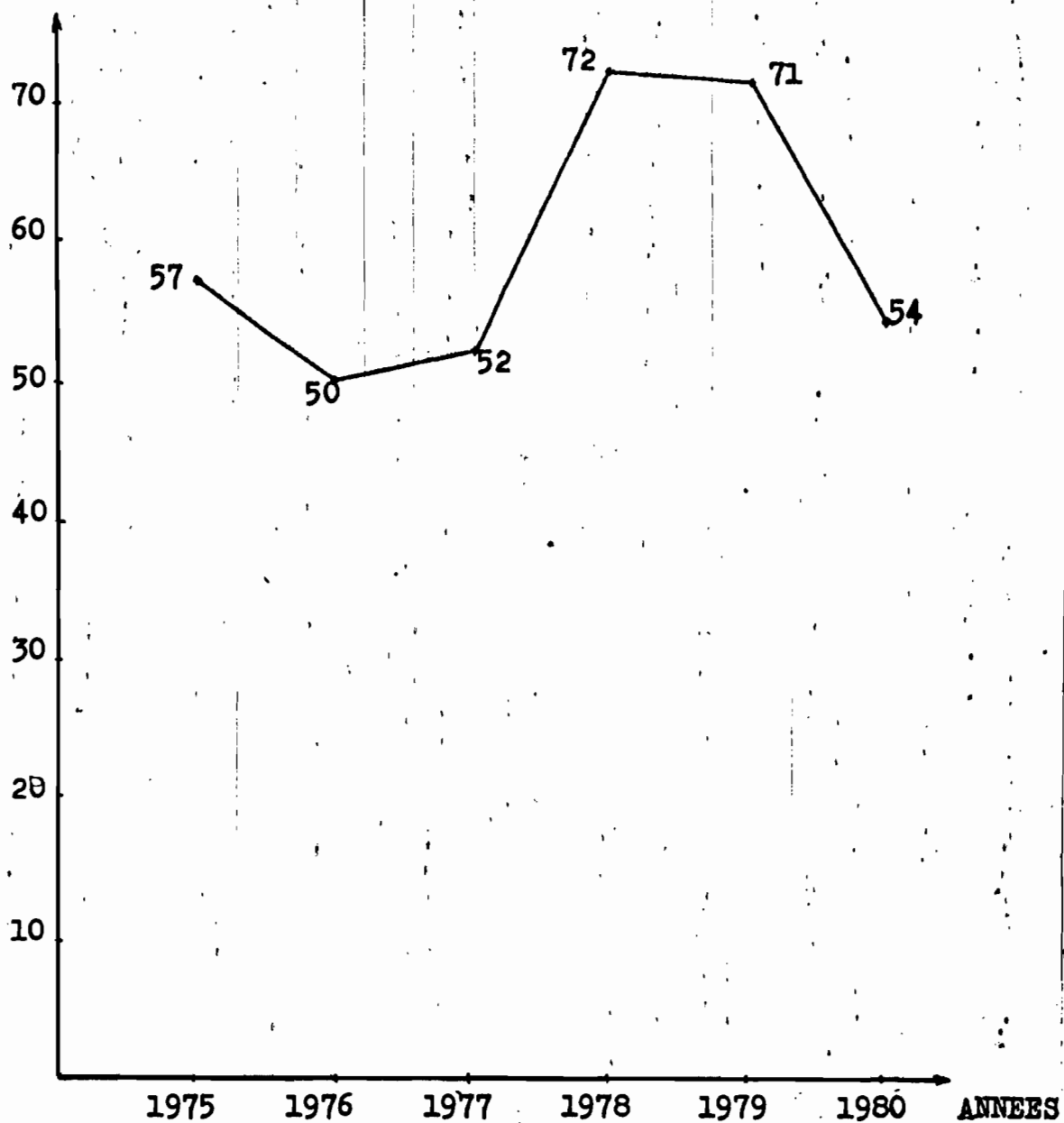
T A B L E A U N° 11

RECRUTEMENT DES MALADES SELON LES ANNEES

ANNEE	NOMBRE D'ENTRANTS	NOMBRE DE CAS D'HEPATITE	FREQUENCE (%)
1975	2582	57	2,20
1976	3473	50	1,44
1977	2931	52	1,77
1978	2978	72	2,41
1979	3043	71	2,33
1980	2820	54	1,91
TOTAL	17827	356	1,99

FIGURE N° 8
FREQUENCE PAR ANNEE

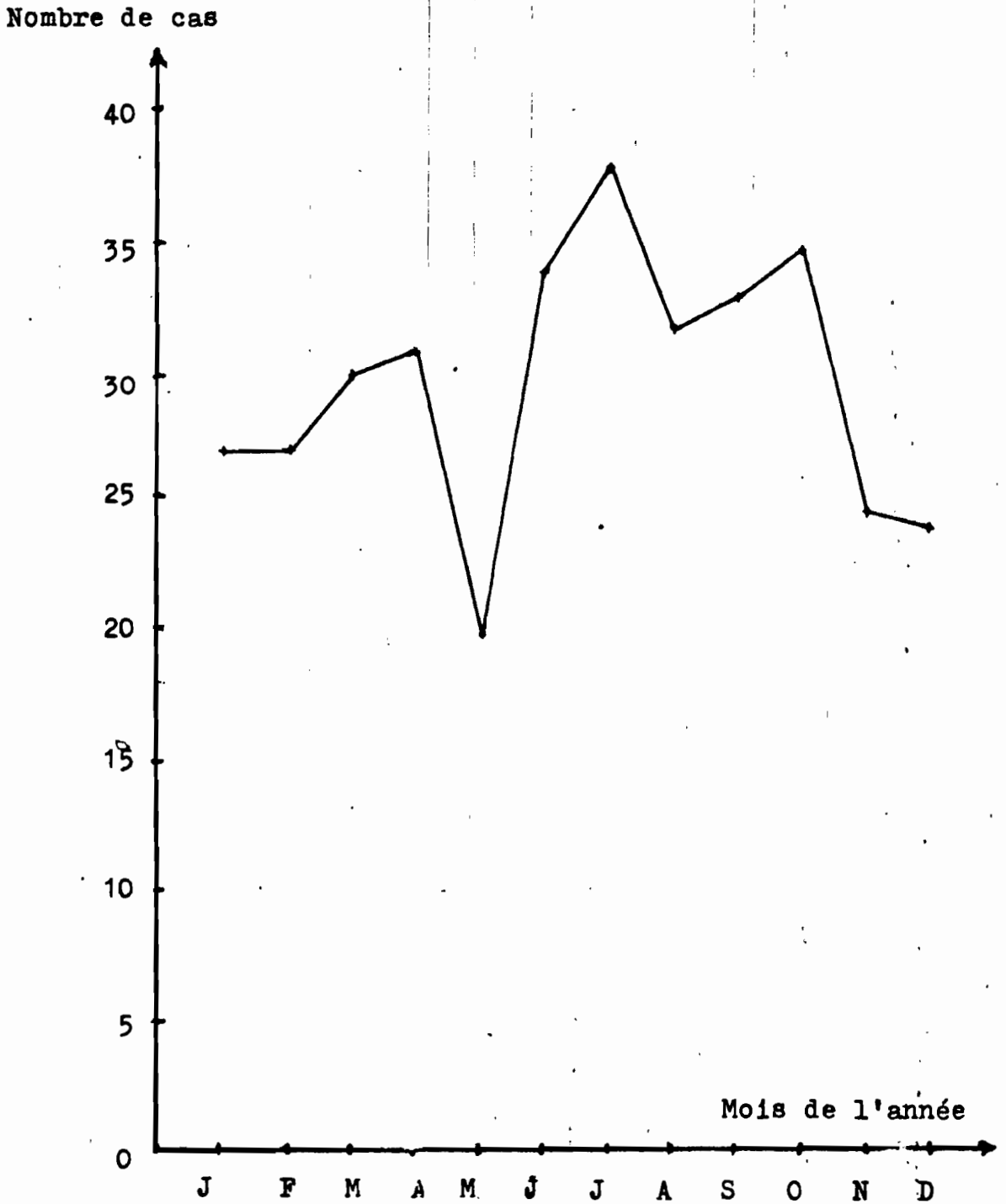
Nombre de cas



La figure N° 8 représentant les variations de fréquence de l'affection selon les années laisse apparaître une recrudescence des cas d'hépatite ictérogène tous les trois ans. En effet après un pic observé en 1975 (57 cas) la fréquence de l'affection a chuté en 1976-1977 et on observe un deuxième pic en 1978-1979 suivi également d'une chute. Le recul n'est cependant pas suffisant et ne permet pas de tirer des conclusions formelles à ce sujet.

De même, la sériation des malades selon les mois de l'année montre que les différences ne sont pas significatives et que l'hépatite virale ictérogène au Bénin, sévit de façon endémique sans variations saisonnières notables (Figure N° 9). Il semble cependant que les pics se situent entre Juin et Octobre sans qu'il y ait une explication particulière à cela.

Figure N^o : Sériation des malades en fonction
des mois de l'année.



2.3. LE SEXE

Notre série de 356 cas compte 218 hommes (61,23 %) pour 138 femmes (38,77 %) soit en moyenne un rapport proche de 3 contre 2.

2.4. L'AGE

L'âge de nos malades varie de 15 à 72 ans avec une moyenne de 30 ans et demi. Le maximum de fréquence (80,05 %) se situe entre 20 et 49 ans comme le montre le Tableau N° 12

T A B L E A U N° 12

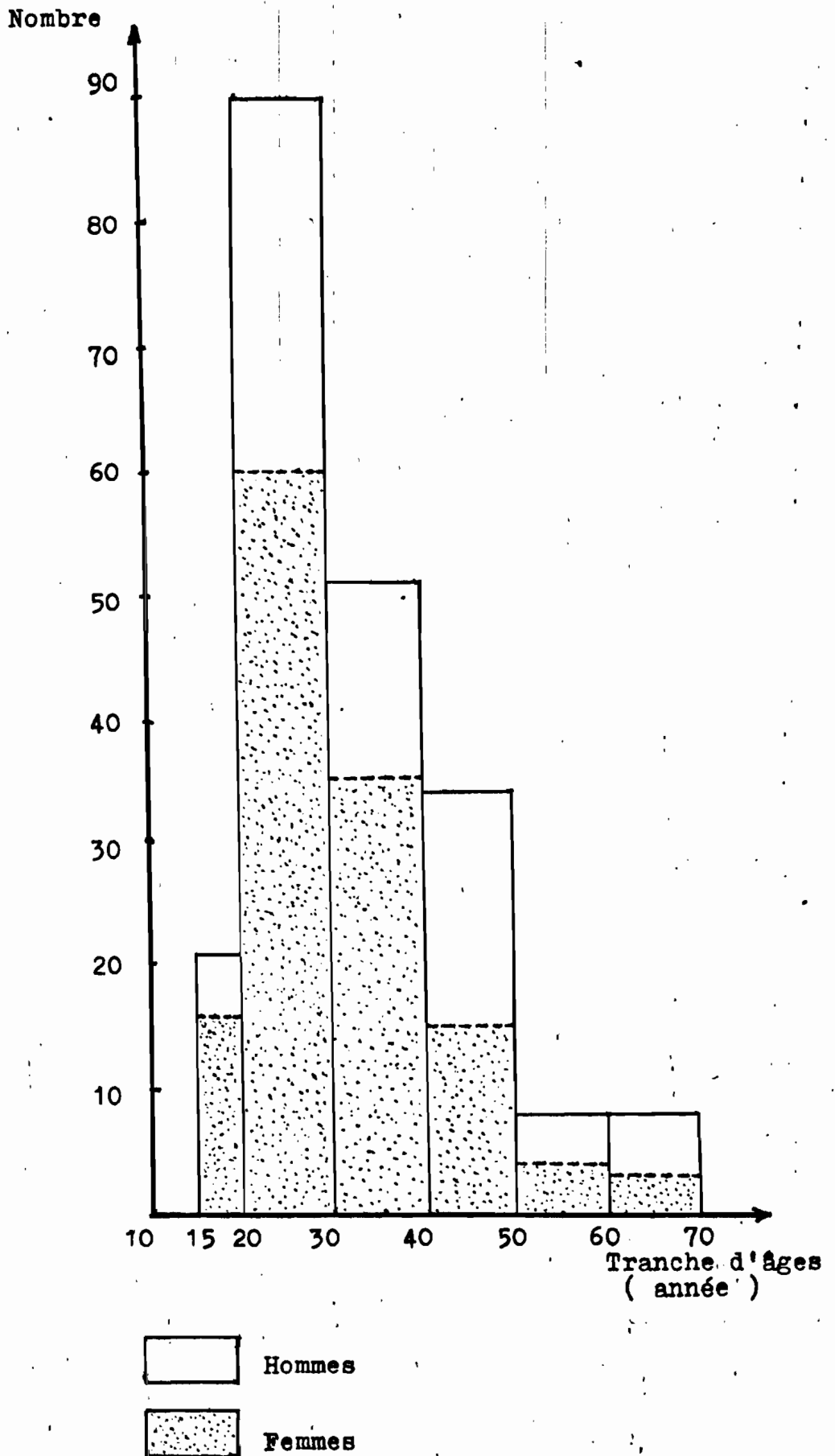
REPARTITION DES MALADES SELON L'AGE ET LE SEXE

TRANCHE D'AGE EN ANNEE	HOMMES	FEMMES	TOTAL	FREQUENCE (%)
15 - 19	21	16	37	10,40
20 - 29	90	60	150	42,13
30 - 39	51	35	86	24,16
40 - 49	34	15	49	13,76
50 - 59	8	4	12	3,37
60 et plus	8	3	11	3,09
Age non précisé	6	5	11	3,09
TOTAL	218	138	356	100,00

L'affection touche donc avec prédilection les sujets jeunes en pleine activité (et a par conséquent une influence néfaste sur le développement socio-économique).

La Figure N° 10 relative à l'étude comparative de l'âge et du sexe montre que la prédominance masculine existe à tout âge, ce qui peut s'expliquer par l'existence de la Clinique Universitaire de Gynécologie et d'Obstétrique qui reçoit une bonne partie des ictères de la grossesse.

Figure N°10: Etude comparative de l'âge et du sexe.



De même dans les deux sexes, l'affection semble moins fréquente après la cinquantaine.

2.5. LES SOUS-GROUPES RACIAUX

La plupart de nos patients sont des béninois. Leur répartition selon les sous-groupes raciaux (Tableau N° 13) montre une nette prédominance de l'ethnie Fon (42,70 %) suivie des Gouns et des Minas (respectivement 18,26 % et 13,76 %), ce qui est conforme à la distribution habituelle des malades du service en fonction des ethnies.

T A B L E A U N° 13

REPARTITION DES MALADES SELON LES
SOUS-GROUPES RACIAUX

SOUS-GROUPES RACIAUX		NOOMBRE	POURCENTAGE
POPULATIONS BENINOISES	FONS	152	42,70
	GOUNS	65	18,26
	MINAS	49	13,76
	YORUBAS	41	11,52
	BARIBAS et DENDIS	5	1,40
AUTRES NATIONALITES AFRICAINES		5	1,40
EUROPEENS		3	0,85
NON PRECISES		36	10,11
TOTAL		356	100,00

Notre série comporte en outre trois expatriés européens.

2.6. ORIGINE ET CONDITIONS SOCIO-ECONOMIQUES

La plupart des malades (81,46 %) proviennent des villes. Parmi eux, 251 soit 70,50 % réside à Cotonou (Tableau ci-après).

T A B L E A U N° 14

REPARTITION DES MALADES SELON LEUR
PROVENANCE

PROVENANCE		NOMBRE DE CAS	POURCENTAGE
URBAINE	COTONOU	251	70,50
	AUTRES VILLES	39	10,96
RURALE		40	11,24
PROVENANCE NON PRECISEE		26	7,30
TOTAL		356	100,00

Là encore, la répartition reflète bien la distribution des malades du service selon leur provenance. La faible proportion des ruraux (11,24 %) s'explique par la distance, l'existence des centres secondaires de santé

plus proches d'eux et surtout par les pratiques médicales traditionnelles auxquelles ils sont plus habitués.

La sériation selon la profession montre que 34,27 % des malades appartiennent à une classe socio-économique faible (artisans, ouvriers, élèves et étudiants, ménagères, paysans) et que dans 22,75 % des cas l'affection touche les agents permanents de l'Etat, c'est-à-dire les fonctionnaires dont le 1/7 environ est constitué d'agents de santé (Tableau N° 15).

T A B L E A U N° 15

REPARTITION DES MALADES SELON LA PROFESSION

PROFESSION DES MALADES		NOMBRE DE CAS	FREQUENCE (%)
AGENTS PERMANENTS DE L'ETAT	Agents de Santé	12	3,37
	Autres agents de l'Etat	69	19,38
Artisans et Ouvriers		53	14,89
Elèves et Etudiants		31	8,71
Ménagères		27	7,58
Paysans		11	3,09
Commerçants		5	1,40
Profession non précisée		148	41,58
TOTAL		356	100,00

En fait ces taux sont sous-estimés puisque chez 148 malades (41,58 %) la profession n'a pas été précisée sur les dossiers. Cette lacune est fort heureusement comblée par la répartition de notre échantillonnage par "catégories d'hospitalisation" c'est-à-dire selon la qualité de la chambre qu'ils ont occupée et qui reflète leur niveau socio-économique (Tableau n° 16).

T A B L E A U N° 16

REPARTITION DES MALADES SELON LA CLASSE
D'HOSPITALISATION

CLASSE D'HOSPITALISATION	NOMBRE DE CAS	FREQUENCE (%)
1ère Catégorie	4	1,12
2è Catégorie	56	15,73
3è Catégorie	178	50
4è Catégorie	118	33,15
TOTAL	356	100,00

Ce tableau indique clairement que la 3è et la 4è Catégories, classes des malades aux conditions socio-économiques modestes, recrutent le maximum de patients (83,15 %)

EN RESUME

A la Clinique Médicale Universitaire du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou, les hépatites ictérogènes à virus représentent environ 2 % de l'ensemble des hospitalisés. L'affection sévit de façon endémique sans variations saisonnières significatives. Les sujets jeunes des deux sexes à niveau socio-économique faible sont les plus touchés avec une légère prédominance masculine.

3. ETUDE CLINIQUE

3.1. PHASE PRE-ICTERIQUE

3.2. PHASE ICTERIQUE

3.3. PHASE DE REGRESSION

La symptomatologie clinique de l'hépatite virale ictérogène est la même quel que soit le virus en cause, A, B ou non A - non B. Après une incubation silencieuse de durée variable selon les virus, la maladie évolue de façon cyclique en trois phases :

- une phase pré-ictérique
- une phase ictérique
- une phase dite de regression.

3.1. PHASE PRE-ICTERIQUE

Le syndrome pré-ictérique, constitué de signes non spécifiques que retrouve un interrogatoire minutieux, est caractérisé par un regroupement symptomatique pseudo-palustre fait :

- d'asthénie profonde, physique et psychique retrouvée chez 83,13 % de nos patients
- d'hyperthermie modérée 38° à 38°5 une fois sur deux
- de céphalées fronto-occipitales (30,42 %) accompagnées de frissons (28,34 %), de courbatures généralisées (18,37 %).

Les troubles digestifs sont présents dominés par les nausées (50 %), l'anorexie globale (44,58 %) et les vomissements (38 %).

La constipation et la classique épigastralgie "en barre" n'ont été retrouvées que chez 19,6 et 13 % de nos malades.

L'ensemble de ces données figure au Tableau N° 17.

T A B L E A U N° 17

FREQUENCE DES SYMPTOMES DE L'HEPATITE

VIRALE CHEZ NOS MALADES

Urines foncées.....	96	%
Asthénie.....	83,13	%
Nausée.....	50	%
Fièvre.....	49,70	%
Anorexie.....	44,58	%
Vomissements.....	38	%
Céphalées.....	30,42	%
Frissons.....	28,34	%
Prurit.....	22,60	%
Constipation.....	19,60	%
Courbature.....	18,37	%
Epigastralgie.....	13	%
Arthralgie.....	10,54	%
Vertiges.....	9,64	%
Insomnie.....	4,82	%

Le prurit et les arthralgies ont été retrouvés dans des proportions non négligeables (22,60 et 10,54 %).

La classique triade symptomatique de CAROLI (arthralgies, migraine et urticaire) est au complet chez quatre malades.

Les observations suivantes illustrent bien les caractéristiques de cette symptomatologie pseudo-palustre pré-ictérique.

OBSERVATION N° 1

Mff. B, homme de 35 ans résidant à Cotonou, sans antécédents pathologiques notables (absence de notion d'injection et de prise médicamenteuse hépato-toxique), entre dans le service de médecine interne le 29 Avril 1978 pour un ictère annoncé par un syndrome infectieux fait de : fièvre avec frissons, céphalées, courbatures, une asthénie importante, physique et psychique, des nausées et vomissements post-prandiaux, le tout accompagné d'une oligurie foncée.

L'examen physique; très pauvre montre :

- une température normale à 37° 20 ;
- une tension artérielle à 12/8 et un pouls à 84 ;
- un ictère conjonctival et tégumentaire ;
- des urines foncées et des selles décolorées.

Le reste de l'examen est strictement normal.
Le diagnostic d'hépatite virale ictérogène est retenu,
confirmé par le dosage des transaminases sériques ;

- Transaminases glutamique oxalo-
acétique (TGO) : 819 U.F.
- Transaminases glutamo-
pyruvique (TGP) : 770 U.F.

Il existe une note cholestatique avec une
bilirubinémie conjuguée à 164,5 mg/l soit 281,29 micromo-
les par litre.

La recherche des sels et pigments biliaires
dans les urines est positive (++) .

Le malade est mis au repos au lit, régime nor-
mocalorique pauvre en graisse avec suppression de l'alcool
et au complexe vitaminique B injectable.

L'évolution est favorable en 28 jours avec
transaminases sériques revenues à la normale au contrôle
biologique du 30 Mai 1978 :

- TGO : 66 U.F.
- TGP : 36 U.F.

Au total, hépatite virale aiguë cholestatique
d'évolution favorable.

OBSERVATION N° 2

Bla. N. Homme de 24 ans, manoeuvre résidant à Cotonou, sans antécédents pathologiques appréciables, est admis le 16 Août 1978 pour un ictère évoluant depuis 10 jours précédé d'un état fébrile avec céphalées, asthénie intense, persistant au moment de la consultation, anorexie, myalgies et prurit. Il signale également une oligurie foncée et des selles décolorées.

L'examen physique objective :

- un ictère clinique franc ;
- des lésions cutanées de grattage ;
- une température à 37° 20 ;
- un rythme cardiaque régulier à 84 pulsations par minute ;
- une tension artérielle à 11/7.

Le diagnostic d'hépatite virale suspecté est confirmé par le laboratoire qui montre une cytolyse et une rétention biliaire importantes dont témoignent :

- l'hypertransaminasémie : TGO = 700 U.F.
TGP = 1120 U.F.
- l'hyperbilirubinémie conjuguée 90 mg/l soit 153,90 micromoles par litre
- la présence de sels et pigments biliaires dans les urines (++) .

Le traitement comporte :

- le repos au lit
- un régime pauvre en graisse et sans alcool
- une vitaminothérapie B par voie parentérale.

Le malade sort le 22 Août 1978 après une nette amélioration des signes cliniques pour être suivi à titre externe.

L'évolution est favorable et le contrôle biologique du 22 Septembre 1978 montre une transaminasémie normale : TGO = 39 U.F.

TGF = 9 U.F.

Au total, hépatite virale aiguë ictérique d'évolution favorable sans sequelles apparentes.

OBSERVATION N° 3

Str. E. Femme de 40 ans, interprète résidant à Cotonou et ne présentant aucun antécédent pathologique, entre dans le service le 13 Juillet 1978 pour un ictère évoluant depuis trois jours dont le début a été annoncé par un état pseudo-grippal associant :

- une asthénie profonde, physique et psychique ;
- des céphalalgies migrainoïdes ;
- une constipation accompagnée de nausée ;

- des arthralgie diffuses
- Une fièvre non chiffrée

L'examen physique est normal en dehors d'un subictère conjonctival et des urines légèrement hypercolorées.

Le bilan biologique pratiqué à l'entrée montre une importante élévation du taux des transaminases :

- TGO = 1505 U.F.
- TGP = Supérieure à 2000 U.F.

confirmant une hépatite virale aiguë en évolution.

Le patient sort après trois jours d'hospitalisation et suit à domicile le traitement comportant :

- le repos au lit et un régime pauvre en graisses et évitant l'alcool
- l'hépacholine-Sorbitol

Le contrôle biologique effectué deux semaines après a montré un taux sérique des transaminases en voie de normalisation :

- TGO = 106 U.F.
- TGP = 72 U.F.

L'évolution s'est faite vers la guérison totale et sans séquelles.

Le tableau initial de syndrome infectieux pseudo-grippal tel que l'illustre l'observation n° 4 est observé chez 38,25 % de nos malades.

OBSERVATION N° 4

Olo. B. Homme de 30 ans résidant à Cotonou et ne présentant aucun antécédent pathologique, entre dans le service de médecine interne le 26 Juillet 1978 pour un syndrome grippal évoluant depuis 6 jours fait de :

- une asthénie intense
- une hyperthermie
- des arthralgies diffuses
- un malaise général
- des céphalées intenses.

L'examen physique montre :

- un ictère franc
- des lésions cutanées de grattage
- des urines très foncées
- une hyperthermie modérée à 38° 30
- une tension artérielle à 13/7

- un pouls à 104
- une discrète hépatomégalie avec une douleur provoquée à la palpation de l'hypochondre droit.

Le laboratoire confirme le diagnostic d'hépatite virale ictérogène en montrant une cytolyse prononcée:

- TGO : Supérieure à 2000 U.F.
- TGP : Supérieure à 2000 U.F.

Il existe une importante note cholestatique avec une hyperbilirubinémie conjuguée à 168,75 mg/l soit 288,50 micromoles par litre.

Sous le traitement fait de repos au lit avec un régime pauvre en graisses évitant l'alcool, une vitaminothérapie B et C et d'hébuacol injectable, l'évolution est favorable et le malade sort le 7 Août 1978 après treize jours d'hospitalisation.

Dans 25 % des cas, il s'agit d'un début à type de syndrome dyspeptique plus ou moins marqué avec troubles digestifs prédominants (nausées, anorexie, vomissements, constipation et épigastralgies) qu'illustre l'observation N° 5.

OBSERVATION N° 5

Zos. E. Femme de 40 ans, commerçante à Cotonou,
est hospitalisée le 19 Mars 1979 pour :

- des vertiges
- des nausées accompagnées de vomissements
- une asthénie profonde
- un prurit
- une anorexie avec constipation
- des douleurs abdominales diffuses

le tout évoluant depuis 14 jours accompagné d'une émission
d'urines foncées.

L'examen physique montre :

- Un ictère conjonctival franc
- un état saburral des voies digestives
- une sensibilité de l'hypochondre droit
- des urines très foncées.

Le bilan paraclinique montre une élévation con-
sidérable du taux des transaminases :

- TGO et TGP Supérieures à 1600 U.F.

Le traitement a comporté :

- le repos au lit
- le régime
- et une vitaminothérapie B et C

L'évolution est favorable avec guérison sans sequelles. La patiente sort le 31 Mars 1979 après 12 jours d'hospitalisation.

L'association syndrome infectieux pseudo-grippal et syndrome dyspeptique a été retrouvée chez 35,24 % de nos malades, réalisant ainsi le classique tableau d'embarras gastrique fébrile comme en témoignent les observations suivantes.

OBSERVATION N° 6

Amo. M. Adolescente de 16 ans, élève à Cotonou est admise à la Clinique Médicale Universitaire le 28 Juillet 1978 pour un ictère évoluant depuis 3 jours.

A l'interrogatoire, le début remonte à une semaine marqué par les symptômes suivants :

- une hyperthermie non chiffrée
- une constipation tenace avec flatulence, anorexie élective aux huiles et douleur épigastrique suivie de diarrhée
- une asthénie profonde
- un prurit.

L'examen physique révèle :

- un subictère conjonctival
- une sensibilité de l'hypochondre droit.

Devant cet ictère d'apparition récente précédé d'un tableau d'embarras gastrique et de prurit on évoque le diagnostic d'hépatite virale que confirme la biologie :

- Transaminases : TGO Supérieure à 1500 U.F.
TGP Supérieure à 1500 U.F.
- Bilirubine totale : 28 mg/l soit 47,88 micromoles par litre.

Le traitement, purement symptomatique est constitué de :

- Repos au lit
- Perfusion de sérum glucosé isotonique (1 litre par jour) et de sérum physiologique (500 cc par jour) pendant deux jours.
- Complexe vitaminique B
- Chophytol : 1 ampoule par jour
- Phénergan (Prométhazine) : 1 comprimé matin et soir.

L'évolution est favorable et la malade sort après 8 jours d'hospitalisation. Le contrôle biologique effectué le 30 Août 1978 montre la normalisation du taux des transaminases (TGO : 16 UF et TGP : 10 UF).

OBSERVATION N° 7

Ado. E. Jeune fille de 20 ans, élève à Cotonou est hospitalisée le 4 Août 1980 pour hyperthermie, arthralgies diffuses, asthénie, crampe épigastrique sans rapport avec les repas, nausées, vomissements, le tout évoluant depuis 4 jours.

A l'examen physique on note

- un subictère conjonctival
- une température à 38° 20
- une sensibilité de l'hypochondre droit avec une flèche hépatique à 12 cm
- une douleur à la mobilisation des épaules et des genoux.

Devant ce tableau d'ictère précédé d'embarras gastrique fébrile avec arthralgies, on évoque le diagnostic d'hépatite virale que confirme la biologie en montrant une hypertransaminasémie marquée :

TGO Supérieure à 2000 U.F.

TGP Supérieure à 2000 U.F.

La patiente est mise au repos avec régime normocalorique pauvre en graisse et sous vitaminothérapie B.

Evolution favorable, exeat le 11 Août 1980.

La symptomatologie clinique inaugurale est donc variable au cours d'une hépatite virale. Les différentes formes de début observées dans notre série sont rapportées avec leur fréquence dans le Tableau n° 18.

T A B L E A U N° 18

FORMES DE DEBUT DE L'HEPATITE VIRALE

ICTERIGENE

FORME DE DEBUT	FREQUENCE
Syndrome Pseudo-grippal	38,25 %
Syndrome dyspeptique	25 %
Formes associant Syndrome pseudo-grippal et Syndrome dyspeptique	35,24 %
Débuts atypiques	1,51 %

Les débuts atypiques sont rares (1,51 % des cas), représentés par un syndrome ulcéreux (2 cas dont l'observation n° 8), un syndrome pseudo-appendiculaire (2 cas dont l'observation n° 9), des manifestations thoraciques à type de douleur sine materia avec gêne respiratoire.

OBSERVATION N° 8

Daz. O. Homme de 25 ans, infirmier d'Etat ayant déjà fait une hépatite virale en 1970, est hospitalisé le 28 Janvier 1975 pour un syndrome douloureux épigastrique rythmé par les repas, évoluant depuis quelques jours, accompagné d'une importante asthénie et de constipation.

L'examen physique à l'entrée montre :

- une température à 37° 50,
- un rythme cardiaque régulier à 64 pulsations à la minute,
- une tension artérielle à 12/7.

La langue est saburrale et la palpation de l'épigastre est douloureuse.

Un traitement symptomatique est institué qui comporte :

- diaspasmyl injectable (Bromure de Propyromazine) : 1 ampoule matin et soir
- valium (diazépan) 10 mg le soir.

Le 2 Février 1975, soit 5 jours après l'hospitalisation est apparu un ictère conjonctival. Le bilan biologique entrepris alors montre un taux sérique des transaminases élevé :

TGO : 980 U.F.

TGP : 1310 U.F.

- Recherche de sels et pigments biliaires dans les urines positive (++)

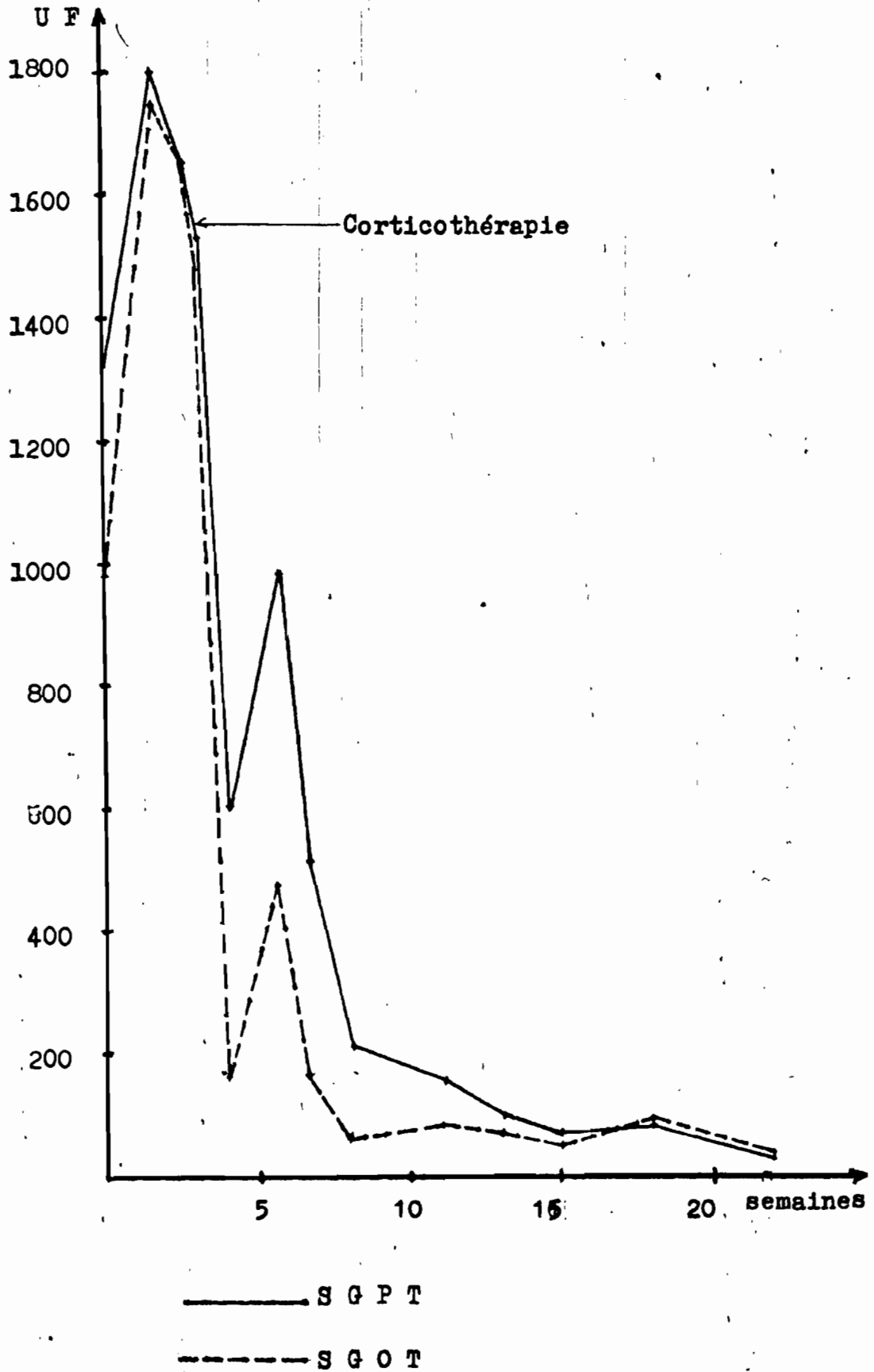
- Tests de flocculation : - Gros : 1,5 cc

Mac Lagan : 2,4 Unités Vernes

Hanger : ++

Le diagnostic d'hépatite virale est retenu. L'évolution prolongée avec persistance de l'ictère et de l'asthénie a fait instituer la corticothérapie à partir du 20 février 1975 (Cortancyl 30 mg par jour en trois prises). Le malade est suivi sur le dosage périodique des transaminases comme le montre la figure n° 11

Figure N° III: Evolution du taux sérique des transaminases.



L'évolution, longue, s'est faite vers une guérison clinique et biologique. Le malade sorti le 14 Avril 1975 après 76 jours d'hospitalisation est suivi jusqu'en Novembre 1975 et n'a pas présenté de rechute.

Au total, hépatite virale ictérogène à début trompeur chez un personnel de santé, dont l'évolution prolongée est finalement favorable sous corticothérapie.

OBSERVATION N° 9

Par. B. Adolescente de 15 ans, entre le 12

Juillet 1976 pour un syndrome douloureux de la fosse iliaque droite évoluant depuis 24 heures accompagné de vomissements et de constipation.

A l'examen, on trouve :

- une température à 36° 6c,
- un rythme cardiaque régulier à 92 pulsations à la minute,
- une tension artérielle à 9/6 $\frac{1}{2}$,
- une douleur appendiculaire typique à la palpation de l'abdomen.

Malgré l'absence de la fièvre, on évoque le diagnostic d'une appendicite et on fait en urgence une numération blanche qui montre 7000 globules blancs par

ml. de sang avec 45 % de polynucléaires neutrophiles.

La patiente est mise en observation sous :

- Avafortan injectable (noramidopyrine) : 1 ampoule matin et soir,
- Vessie de glace sur le ventre.

L'apparition d'un ictère conjonctival le lendemain de l'hospitalisation vient rectifier le diagnostic et le bilan biologique entrepris montre :

- une hypertransaminasémie :
 - TGO : 1470 U.F.
 - TGP : 1134 U.F.
- une hyperbilirubinémie :
 - Bilirubine conjuguée : 67 mg/l
 - Bilirubine libre : 47 mg/lsoit respectivement 114,57 et 29,07 micromoles par litre.
- une hyperphosphatasémie alcaline : 29 UKA

Le contrôle biologique pratiqué une semaine après (le 23 Juillet 1976) montre déjà une chute considérable du taux des transaminases :

- TGO : 30 U.F.
- TGP : 320 U.F.

L'évolution est favorable et la patiente est sortie le 28 Juillet 1976 après 16 jours d'hospitalisation.

Au total, hépatite virale aiguë bénigne à début pseudo-appendiculaire chez une adolescente de 15 ans.

En résumé :

Les signes de la phase pré-ictérique de l'hépatite virale n'ont aucun caractère spécifique et ne permettent en rien de suspecter le diagnostic en dehors d'un contexte épidémiologique évocateur.

Nos malades, du fait de l'endémie palustre, se livrent à une automédication anti-palustre systématique et sont rarement vus à cette période. Ils ne consultent que lorsqu'apparaît l'ictère.

3.2. PHASE ICTERIQUE

Dans la majorité des cas, le diagnostic est porté à la phase d'état avec la persistance de l'asthénie et l'apparition de l'ictère alors que s'amende le syndrome infectieux initial.

Il s'agit parfois d'un subictère comme dans les observations n° 3 et n° 6 (7,23 % des cas), mais plus souvent de coloration jaune rapidement intense des téguments et muqueuses (92,77 %). Les urines, réduites en quantité une fois sur deux, sont foncées et contiennent rarement de l'albumine. Les selles sont décolorées chez 127 malades, imputables à une forme cholostatique de l'affection.

L'examen clinique est pauvre et ne montre ni bradycardie ni hypotension. Tout au plus relève-t-on un état saburral des voies digestives (23,20 % des cas), des lésions de grattage (22,60 %), une sensibilité de l'hypochondre droit (28,92 %), une hépatomégalie modérée (22 % des cas) dépassant à peine le rebord costal (observation n° 10) et plus rarement une splénomégalie (6,32 % des cas dont l'observation n° 11)°

OBSERVATION N° 10

Cos. R. Homme de 31 ans, est hospitalisé le 22
Décembre 1980 pour un ictère évoluant
depuis trois semaines, précédé de douleur épigastrique
atypique, de prurit, anorexie, asthénie et vomissements.

L'examen physique pratiqué à l'entrée montre :

- des lésions de grattage,
- une température à 37° C,
- un pouls à 80,
- une tension artérielle à 13/8,
- une hépatomégalie modérée avec flèche hépa-
tique estimée à 15 cm sur la ligne mamelon-
naire, un foie lisse, à rebord inférieur moussé, non
douloureux à la palpation.

Le laboratoire montre :

- une hypertransaminasémie modérée :
TGO : 480 U.F.
TGP : 560 U.F.
- une élévation du taux des phosphatases
alcalines : 28 UKA
- une hypercholestérolémie : 5,20 g/l soit
13,41 millimoles par litre.

Le traitement symptomatique a comporté :

- Chophytol injectable, 1 ampoule par jour
- Baralgin injectable, 1 ampoule 2 fois par jour
- Phenergan injectable (prométhazine) 1 ampoule deux fois par jour
- Primpéran injectable (métoclopramide) 1 ampoule 2 fois par jour.

Le malade a fait une hématurie et une rectorragie de grande abondance et est décédé le 30 Décembre 1980 malgré une réanimation intense.

Au total, hépatite virale aiguë maligne chez un homme de 31 ans.

OBSERVATION N° 11

Hla. J. Adolescent de 18 ans résidant à Zogbomey et ne présentant aucun antécédent pathologique, est entré dans le service le 24 Juillet 1979 dans un état de coma vigil survenu sur un ictère évoluant depuis 10 jours, accompagné de douleurs abdominales diffuses, d'asthénie, d'anorexie et d'une oligurie foncée.

L'examen physique montre :

- un malade obnubilé présentant des troubles du comportement et du langage (agitation et délire) mais réagissant aux sollicitations extérieures, les réflexes ostéo-tendineux étant conservés et vifs ;
- une température à 36°50
- un pouls à 92
- une tension artérielle à 10/7
- un ictère conjonctival franc
- une discrète hépatomégalie et une splénomégalie de type II.

Le bilan biologique révèle :

- en urgence : une glycémie normale (1 g/l) et une azotémie normale (0,20 g/l)
- une hypertransaminasémie :

TGO : 300 U.F.

TGP : 1020 U.F.

- la présence de sels et pigments biliaires dans les urines (+++)
- une importante hyperbilirubinémie :
 - Bilirubine conjuguée : 144 mg/l soit 246,24 micromoles par litre.
 - Bilirubine libre : 19,2 mg/l soit 32,83 micromoles par litre

Le cholestérol total est à 1,75 g/l soit 4,51 millimoles par litre.

Par ailleurs, la recherche de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B est positive (supérieur à 1/1024).

Le traitement appliqué a consisté en un maintien de l'équilibre hydro-électrolytique et calorique par une perfusion de sérum glucosé à 5 % et de sérum salé à 9 ‰ et en une vitaminothérapie B et C.

L'évolution est favorable. L'état neurologique du malade s'est amélioré au bout de quatre jours et il est sorti guéri le 16 Août 1979 après 22 jours d'hospitalisation.

Le tableau n° 19 résume les différents signes retrouvés par l'examen physique au cours des hépatites virales ictérogènes.

T A B L E A U N° 19

SIGNES PHYSIQUES DE LA PHASE ICTERIQUE

DES HEPATITES VIRALES

SUBICTERE.....	7,23 %
ICTERE.....	92,77 %
SENSIBILITE DE	
L'HYPOCHONDRE DROIT.....	28,92 %
ETAT SABURRAL DE	
VOIES DIGESTIVES.....	23,20 %
LESIONS DE GRATTAGE.....	22,60 %
HEPATOMEGALIE.....	22 %
SPLENOMEGALIE.....	6,32 %

3.3. PHASE DE REGRESSION

La phase de regression ou période de convalescence correspond à la phase de guérison de la maladie dans sa forme bénigne. Elle est annoncée par une crise polyurique suivie d'un déjaunissement progressif. Les troubles digestifs s'amendent et le malade retrouve son appétit. L'asthénie disparaît plus tardivement et l'amélioration des signes biologiques est également plus lente. En particulier la normalisation de la bilirubinémie est parfois très longue dans les formes cholostatiques.

Cette phase conduit la plupart du temps à une guérison définitive (87,08 % des cas), mais des complications peuvent survenir et prolonger l'évolution de la maladie. Nous y reviendrons au chapitre de l'évolution.

4. - ETUDE BIOLOGIQUE

4.1- La cytolyse

4.2- Le Syndrome cholostatique

4.3- L'insuffisance hépato-cellulaire

4.4- Le Syndrome inflammatoire

Le diagnostic d'hépatite virale aiguë ictéri-gène, soupçonné sur l'interrogatoire et l'examen clinique, est confirmé par le laboratoire, de grandevaleur lorsque le malade est vu à la phase préictérique. L'exploration biologique s'attache à rechercher le syndrome cytolytique caractéristique de l'hépatite virale, à apprécier l'intensité de la cholostase, de l'insuffisance cellulaire hépatique et du syndrome inflammatoire.

4.1. La cytolysse.

L'étude biologique des hépatites virales est dominée par le dosage sanguin des transaminases glutamopyruvique (T G P) et glutamo-oxalacétique (T G O) encore appelées amino-transférase, alanine-amino-transférase (A L T) et aspartate-amino-transférase (A S T).

L'élévation souvent considérable et très précoce (avant même l'apparition de l'ictère) du taux sérique des transaminases signe la lyse des hépatocytes. Les résultats du dosage effectué chez 286 malades sont consignés dans les tableaux 20 et 21.

Tableau N° 20 : Taux sériques des TGP dans
286 cas d'hépatite virale ictérogène.

TAUX SERIQUE DES TGP EN U.F.	HOMMES	FEMMES	TOTAL	FREQUENCE (%)
100 - 400	41	33	74	25,87
400 - 800	41	31	72	25,17
800 - 1200	29	12	41	14,34
1200 - 1600	36	19	55	19,23
1600 - 2000	8	15	23	8,04
Supérieur à 2000	13	8	21	7,35
TOTAL	168	118	286	100,00

Tableau N° 21 : Taux sériques des TGO dans
286 cas d'hépatite virale ictérique.

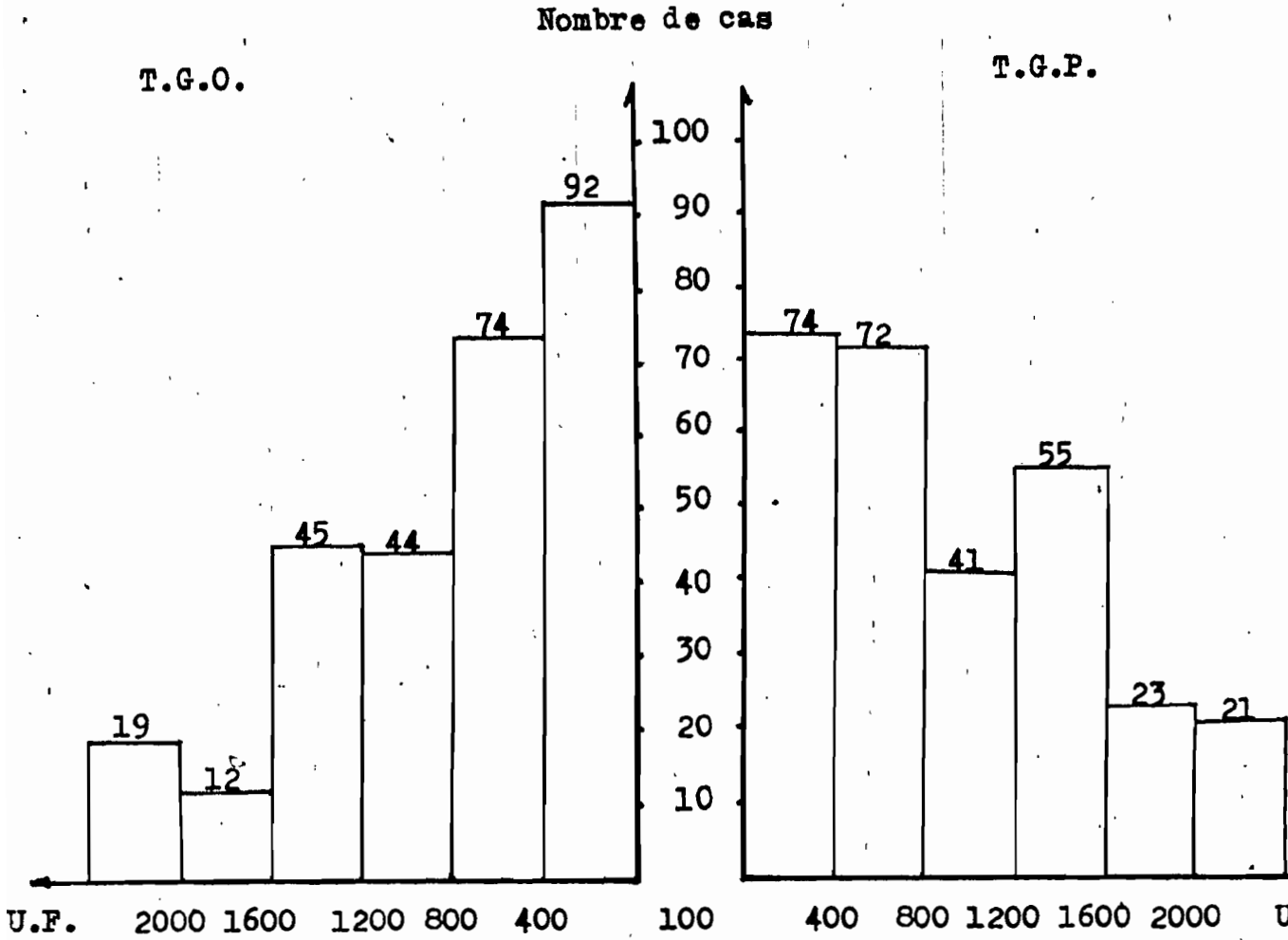
TAUX SERIQUE DES TGO EN U.F.	HOMMES	FEMMES	TOTAL	FREQUENCE (%)
100 - 400	56	36	92	32,17
400 - 800	45	29	74	25,87
800 - 1200	30	14	44	15,38
1200 - 1600	23	22	45	15,73
1600 - 2000	7	5	12	4,20
Supérieur à 2000	7	12	19	6,65
TOTAL	168	118	286	100,00

Comme le montrent ces deux tableaux, l'élévation du taux, qu'il s'agisse des transaminases glutamopyruvique ou oxaloacétique est très significative puisque dans plus de la moitié des cas, ce taux est compris

entre 400 et 2000 UF. Dans notre étude, la valeur moyenne de la transaminasémie est de 881,33 UF pour les TGP et de 813,90 UF pour les TGO avec dans les deux cas des extrêmes variant entre 100 et 2000 UF. L'hypertransaminasémie est donc plus marquée pour les TGP que pour les TGO.

La figure N° 12 montre la sériation des taux sériques des transaminases. Ici encore, on relève un taux des TGP supérieur à 800 UF dans 49,96% des cas contre un taux des TGO supérieur à 800 UF dans 41,96% des cas témoignant ainsi de la prédominance de l'hypertransaminasémie TGP sur les TGO.

Figure N° 12 : Sériation des taux sériques des transaminases G.O. et G.P.



Cette élévation prédominante des TGP confirme l'hypothèse selon laquelle ces dernières seraient plus spécifiques du parenchyme hépatique .

L'inversion du rapport $\frac{TGO}{TGP}$ considérée comme caractéristique de l'hépatite virale a été observé chez 72,66% des patients avec des valeurs extrêmes de 0,18 et 1. La valeur moyenne de ce rapport, normalement de 1,26 selon les auteurs est de 0,76 dans notre série.

Le dosage du fer sérique, autre élément de la cytolyse, pratiqué chez 26 malades, montre une hypersidérémie supérieure à 150 μg voire 200 μg pour 100 ml de sérum dans 17 cas. Dans les 9 autres cas, la sidérémie se trouve dans les limites de la normale.

4.2. Le Syndrome Cholostatique.

Soupçonné sur la décoloration des selles, le syndrome cholostatique se traduit par :

- la présence dans les urines des sels et pigments biliaires en quantité anormalement élevée (81,52% des cas)
 - une élévation à plus de 20 UKA/ml du taux sanguin des phosphatases alcalines (50,94% des cas).
 - une hypercholestérolémie variant de 3 g à 6,20 g/l : 25,35% des cas.
- mais surtout par :
- une hyperbilirubinémie totale chiffrée à plus de 20 mg/l (soit 34,20 micromoles par litre) dans 91,40% des cas comme l'indique

le tableau N° 22.

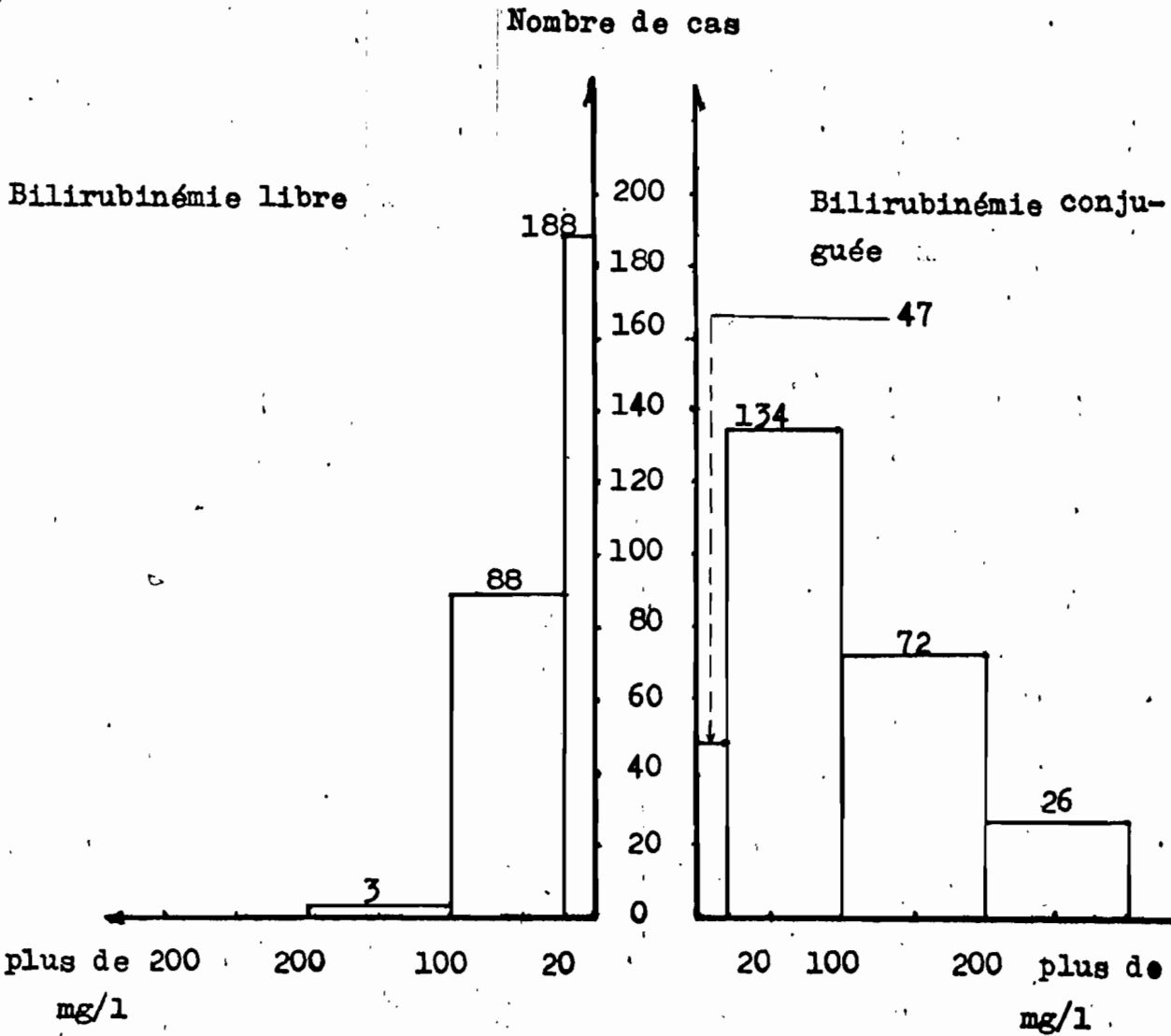
Tableau N° 22 : Taux sanguins de bilirubine
totale au cours des hépatites
virales ictériques.

BILIRUBINEMIE TOTALE EN mg/l	SOIT EN MICROMOLE PAR LITRE	HOMMES	FEMMES	TOTAL	FREQUENCE (%)
Inférieur à 20	Inférieur à 34,20	13	11	24	8,60
20 à 100	34,20 à 171	84	44	128	45,88
100 à 200	171 à 342	47	40	87	31,18
Supérieur à 200	Supérieur à 342	27	13	40	14,34
TOTAL		171	108	279	100,00

Il s'agit d'une hyperbilirubinémie à prédominance conjuguée, supérieure à 100 mg/l (171 micromoles par litre) dans 35,12% des cas. Par contre la bilirubinémie libre est à plus de 100 mg/l dans seulement 1,07%

des cas et inférieure à 20 mg/l (34,20 micromoles par litre) dans 67,38 des cas comme le montre la figure N° 13.

Figure N° 13 : Taux Sanguins de bilirubine libre et de bilirubine conjuguée au cours des hépatites virales ictériques



Le syndrome cholestatique est généralement modéré mais peut d'emblée ou secondairement prendre une allure particulièrement intense avec une hyperbilirubinémie marquée, supérieure à 100 mg/l (171 micro-moles par litre), (45,52% de nos malades), une élévation importante du taux sanguin des phosphatases alcalines et une hypercholestérolémie totale parfois supérieure à 5 g/l (12,9 millimoles par litre).

Les formes cholestatiques d'hépatite virale sont légèrement plus fréquentes dans le sexe féminin puisque 49,07% des femmes présente cette forme contre 43,27% des hommes.

Ces cholestases intrahépatiques, lorsque le syndrome pré-ictérique manque, font discuter un ictère obstructif authentique.

4.3. L'Insuffisance hépato-cellulaire.

Elle est marquée par une chute des facteurs de la coagulation en particulier la baisse du taux de prothrombine inférieur à 50% chez 60 patients sur 143 (41,96% des cas) dont 20 n'atteignent même pas 25% (Tableau N° 23).

Tableau N° 23 : Taux de prothrombine au cours de
143 cas d'hépatite virale ictérique.

TAUX DE PROTHROMBINE	HOMMES	FEMMES	TOTAL	FREQUENCE (%)
100 à 80 %	25	13	38	26,57
80 à 50 %	22	23	45	31,47
50 à 25 %	24	16	40	27,97
moins de 25%	8	7	15	10,49
Sang incoagulable	2	3	5	3,50
TOTAL	81	62	143	100,00

L'insuffisance cellulaire hépatique est très marquée dans les hépatites graves et l'effondrement des facteurs de la coagulation entraîne un syndrome hémorragique le plus souvent fatal comme l'illustre l'observation ci-après :

.../...

Observation N° 12

Cou. C. femme de 33 ans, ménagère demeurant à Cotonou, ayant accouché il y a 2 mois 1/2 et ayant reçu des injections intramusculaires est admise dans le service de médecine interne le 29 Mars 1977 pour un ictère évoluant depuis une semaine précédé d'une phase pré-ictérique fait de :

- arthralgies- asthénie - céphalées migraineuses- urticaire avec prurit-myalgies, insomnie - anorexie - nausées et vomissements.

L'examen physique retrouve :

- une malade profondément asthénique présentant :
- un ictère cutano-muqueux intense
- une température à $37^{\circ}3$
- une tachycardie régulière à 136 pulsations par minute
- une tension artérielle à 14 1/2/8
- des urines brun-café

Le bilan paraclinique montre :

une cytolyse nette :

- TGO : 728 UF
- TGP : 1064 UF
- une cholestase intense :
 - Bilirubine conjuguée : 97 mg/l soit 165,87 micromoles par litre.
 - Bilirubine libre : 19 mg/l soit 32,49 micromoles par litre
 - Phosphatases alcalines : 27 UKA.

- une insuffisance hépato-cellulaire importante avec :

§ un taux de prothrombine à 19%

§ une cholestérolémie totale à 1,65 g/l,
soit 4,25 millimoles par litre malgré
la cholostase.

Dès le troisième jour d'hospitalisation apparaissent les troubles de la conscience. Malgré une réanimation intense et l'utilisation de fortes doses d'ornicetil et de corticoïdes, la malade sombre dans le coma et décède dans un tableau d'hémorragies avec collapsus cardio-vasculaire.

Au total, l'hépatite aiguë grave d'évolution rapidement fatale chez une femme de 33 ans.

4.4. Le Syndrome inflammatoire.

Il est apprécié sur les tests non spécifiques de floculation (Mac Lagan, Gros et Hanger.). Ces tests sont perturbés dans 95,52% des cas et n'autorisent aucune conclusion en l'absence de l'électrophorèse des protéines.

Signalons que l'hémogramme, réalisé chez 217 malades révèle une leuco-neutropénie dans 113 cas (52,07%) et une lymphocytose parfois très importante chez 116 patients (53,45%).

Enfin, nos conditions de travail ne nous ont pas permis de doser l'ornithyl-carbamyl-transférase (O.C.T.) qui semble actuellement entrer dans la pratique courante pour l'appréciation spécifique de la cytolyse hépatique. De même nous n'avons pu ni pratiquer l'électrophorèse des protéines, ni la ponction biopsie du foie, ni rechercher systématiquement l'antigène Australia chez tous nos malades hépatitiques.

En résumé

Le diagnostic de l'hépatite virale ictérogène ne pose guère de problème. L'association évocatrice de contexte épidémiologique et d'ictère précédé d'une phase prémonitoire pseudo-grippale ou dyspeptique fait pratiquer le dosage des transaminases dont l'élévation lève le doute. Il est rare qu'on ait à discuter les autres hépatites infectieuses (bactérienne en particulier) et les hépatites toxiques. Le seul problème est celui des cholestases extra-hépatiques et celui de la différenciation entre les divers virus, relevant quelque peu de services mieux équipés.

5. - ENQUÊTE ETIOLOGIQUE

5.1- Données anamnestiques

5.2- Enquête Sérologique

5. Enquête étiologique

Nos conditions de travail ne nous permettent pas de réaliser un travail de fond quant à l'étiologie. Ce diagnostic étiologique, orienté par le mode de contamination, se fait sur la mise en évidence chez les patients des marqueurs sérologiques de virus A et B dont l'exclusion fait poser le diagnostic d'hépatite non A-non B.

5.1. Données anamnestiques.

Le contage est souvent difficile à mettre en évidence. Dans notre série, l'interrogatoire a permis de retrouver la notion de transfusion, d'injections, de vaccination ou d'interventions chirurgicales récentes chez 21 malades et antécédent d'hépatite chez 28 autres, faisant penser dans ces cas à une hépatite sérique. Mais ce ne sont là que des présomptions diagnostiques puisque la transmission parentérale, bien qu'exceptionnelle, existe pour le virus A. De même l'hépatite B peut se transmettre, comme nous l'avons vu au chapitre "Epidémiologie", par des voies autres que parentérales. Le diagnostic étiologique de certitude reste donc essentiellement immunologique.

5.2. Enquête Sérologique.

En Afrique, malgré la relative prédominance de l'hépatite A liée à la facilité de contamination du fait des conditions précaires d'hygiène, elle demeure cependant moins bien étudiée que l'hépatite B. En effet, dans la plupart de nos pays, l'étude des marqueurs du virus A, de découverte assez récente, n'est pas encore entrée dans la routine alors que l'identification de l'antigène Australia a permis de mieux cerner le problème de l'hépatite B.

A Cotonou il nous a été possible de rechercher l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBsAg) ou antigène Australia.

5.2.1. Technique

La technique utilisée pour la recherche de l'HBsAg est l'hémagglutination passive réverse. Le principe de cette technique est celui de toutes les réactions immunologiques : la réaction spécifique existant entre un antigène et l'anticorps correspondant et conduisant à la formation d'un complexe antigène-anticorps.

L'hémagglutination passive réverse utilise des hématies préalablement sensibilisées avec de

l'anticorps anti - HBs. Les anticorps ainsi fixés à la surface des hématies gardent leur capacité de réagir avec l'antigène. La présence d'HBsAg dans un sérum se traduit alors par une agglutination des hématies visibles à l'oeil nu.

Il existe actuellement des préparations commerciales de globules rouges réactifs, directement

utilisables pour la détection de l'HBsAg. Les préparations les plus utilisées sont :

- la suspension d'hématies humaines O Rhésus négatif stabilisées par l'acide pyruvique et le formol, sensibilisées à pH acide avec de l'anticorps de cobaye ;
- la suspension d'hématies formolées de mouton, sensibilisées avec de l'anticorps de mouton ;
- la suspension d'hématies formolées de dindon, sensibilisées par l'acide tannique avec de l'anticorps de cheval ; cette dernière est la plus utilisée à Cotonou.

L'hémagglutination passive réverse est un test peu encombrant et rapide mais hautement sensible pour la détection de l'antigène HBs. Les fausses réactions positives sont éliminées à l'aide d'hématies témoins non sensibilisées.

5.2.2. Résultats.

La recherche de l'antigène HBs n'a pas été systématique chez nos hépatitiques. Cependant, les résultats chez 18 malades (14 hommes et 4 femmes) sont positifs dans 7 cas (6 hommes et 1 femme) soit un pourcentage de 38,88%. La série quoique limitée et peu représentative garde une valeur indicative non négligeable.

Afin de donner une idée plus large de la fréquence de l'infection par le virus B au Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou, nous nous sommes intéressé aux examens pratiqués dans le laboratoire d'hémiobiologie du Centre National de Transfusion Sanguine. Cette étude montre que, de 1979 à 1980, 217 recherches d'HBsAg ont été effectuées pour diverses affections et chez des sujets sains selon la technique de l'hémagglutination passive réverse. Sur ces 217 recherches, 49 résultats sont considérés comme positifs, soit une fréquence globale de 22,58%.

Les 217 recherches d'HBsAg se répartissent de la façon suivante :

- En médecine interne, sur 53 examens pratiqués pour des affections hépatologiques diverses, hépatite virale en particulier, 25 résultats positifs ont été enregistrés soit 47,16%.

- Chez 11 sujets en bonne santé apparente, tous membres du personnel médical ou paramédical travaillant au Centre National de Transfusion Sanguine (C N T S) à Cotonou, l'examen a révélé 4 résultats positifs soit 36,36%.

- En pédiatrie, chez 7 enfants hépatitiques, un seul résultat positif a été relevé.

- Sur 4 examens effectués chez des sujets drépanocytaires polytransfusés, 2 résultats sont positifs.

- Enfin, chez des donneurs de sang dont certains sont en bonne santé et d'autres suspects d'hépatite ou de syndrome hépato-biliaire, 142 examens ont été effectués et 17 résultats positifs ont été enregistrés soit une fréquence de 11,97%.

Si nous considérons l'ensemble des examens pratiqués chez les patients hépatitiques adultes et enfants, nous comptons 8 résultats positifs sur 25. La fréquence des hépatites HBsAg + peut donc être estimée à 32%.

Le tableau N° 24 résume l'ensemble de ces résultats.

Tableau N° 24 : Fréquence de l'antigène

HBs au C N H U de Cotonou.

CATEGORIE DE SUJET	NOMBRE DE SUJETS TESTES	NOMBRE DE SUJETS HBsAg+	FREQUENCE DE L'HBsAg
Hépatite virale	25	8	32 %
Hépatite + cirrhose et CPF Cliniques	53	25	47,16 %
Drépanocytaire polytransfusé	4	2	50 %
Personnel du C.N.T.S.	11	4	36,36 %
Donneur de sang	142	17	11,97 %
TOTAL	217	45	22,58 %

Ces chiffres fort élevés rendent compte de l'endémicité de l'infection à virus B en République Populaire du Bénin. La fréquence de l'antigénémie HBs, estimée à 6% dans la population saine selon les enquêtes de J. LINHARD (est portée à 32% en cas d'hépatite.

ictérogène. Les hépatites HBsAg + semblent plus fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant.

Le taux d'HBsAg est encore plus élevé chez l'adulte lorsqu'on considère à la fois les hépatites, les cirrhoses et les cancers primitifs du foie (47,16%) et illustre bien le rôle oncogène du portage chronique du virus B. En effet, la fréquence particulièrement élevée de l'antigène HBs au cours des cirrhoses et des cancers primitifs du foie et la découverte fréquente du virus B dans les cellules tumorales ont fait évoquer la relation hépatite - cirrhose - cancer qui à la suite de divers travaux apparaît désormais comme un fait établi.

Un haut risque d'inoculation du virus B demeure lié à la transfusion sanguine dans nos pays africains. Ceci explique la fréquence particulièrement élevée du portage de l'antigène HBs chez les drépanocytaires polytransfusés.

Enfin, le personnel médical constitue également un groupe à haut risque d'infection par le virus B, en particulier le personnel de laboratoire des centres de transfusion sanguine. L'une des maladies professionnelles les plus fréquentes chez ces sujets serait probablement l'hépatite virale.

6. - E V O L U T I O N

6.1- Guérison

6.2- Evolution compliquée

6.3- Mortalité par hépatite

6.4- Hépatite virale et grossesse

6.5- Durée et coût d'hospitalisation

L'évolution de l'affection a été suivie sur la clinique (l'asthénie, l'ictère, la diurèse) et la biologie, en particulier le dosage des transaminases.

6.1. Guérison

L'évolution s'est faite vers la guérison chez 310 malades soit 87,08% des cas.

Dans 110,72% des cas, il s'agit cliniquement d'une forme commune d'hépatite virale d'évolution rapidement favorable (21 jours en moyenne) annoncée par la crise polyurique classique, le retour de l'appétit, la disparition de l'ictère et surtout la normalisation du taux des transaminases. La guérison a été sans sequelles en dehors de quelques troubles dyspeptiques et de la persistance de l'asthénie (en moyenne un mois après la disparition de l'ictère).

6.2 Evolution Complicée

L'hépatite virale a évolué d'emblée ou secondairement vers une forme cholestatique chez 45,52% de nos malades comme en témoignent le prurit généralisé, l'ictère intense, les selles décolorées, l'hyperbilirubinémie directe, l'hypercholestérolémie et l'hyperphosphatasémie alcaline. Ces formes d'allure prolongée ont toutes évolué vers une guérison sans sequelles.

.../...

Nous avons relevé dans notre série 34 cas d'hépatite grave avec Coma soit 9,55% des cas.

Chez cinq de nos malades, l'évolution clinique a été marquée par la persistance de l'asthénie, de l'ictère, de troubles dyspeptiques à type d'anorexie, de flatulence et d'hépatalgies, et par un taux anormalement élevé de transaminases. L'hypothèse d'un passage à la chronicité a été soulevée, confirmée dans deux cas par l'histologie qui a montré des lésions d'hépatite chronique active en évolution cirrhogène.

Le tableau classique de la cirrhose post-hépatitique de Mossé - Marchand - Mallory n'est donc pas exceptionnel puisqu'une autre patiente, hospitalisée pour une hépatite ictérogène d'allure bénigne est revenue dans le Service dans un tableau clinique de cirrhose avec insuffisance hépato-cellulaire terminale.

Ces complications à long terme des hépatites virales doivent être bien plus fréquentes que ne le laissent apparaître les statistiques hospitalières d'autant plus que les malades sont souvent perdus de vue après leur séjour à l'hôpital.

6.3 Mortalité par hépatite virale

L'évolution a été fatale chez 29 malades (8,14% des cas) comme le montre le tableau N° 25.

T A B L E A U N° 25
EVOLUTION D'ENSEMBLE DES HEPATITES VIRALES

MODALITE EVOLUTIVE	NOMBRE DE CAS	FREQUENCE
Guérison	310	87,08
Décès	29	8,14
Evasion ou Sortie contre avis médical	17	4,78
TOTAL	356	100,00

Dans 26 cas, une hépatite aiguë fulminante est en cause et le décès est survenu en moins de deux semaines dans un tableau d'ictère grave avec hématurie, troubles nerveux et coma terminal.

Trois autres cas de décès ont été enregistrés chez des porteurs d'hépatite évoluant depuis plus de trois mois.

Nous comptons 20 femmes décédées pour 9 hommes soit respectivement 14,49% des femmes et 4,12% des hommes hospitalisés pour hépatite virale (Tableau N° 26)

Tableau N° 26 : Mortalité suivant le sexe.

SEXE	NOMBRE DE CAS	NOMBRE DE DECES	MORTALITE
HOMMES	218	9	4,12 %
FEMMES	138	20	14,49 %
TOTAL	356	29	8,14 %

L'hépatite virale apparaît donc plus mortelle dans le sexe féminin. Cette mortalité particulièrement élevée dans la série des femmes est certainement liée

à la gravido - puerpéralité puisque 51,72% des décès (15 cas) intéressent des femmes jeunes de 20 à 39 ans en pleine activité gynécologique (tableau N° 27).

Tableau N° 27 : Sériation des décès
selon l'âge et le sexe.

TRANCHE D'AGE EN ANNEE	HOMMES	FEMMES	TOTAL	FREQUENCE DES DECES
15 - 19	1	1	2	6,90
20 - 29		9	9	31,03
30 - 39	4	6	10	34,48
40 - 49	2	3	5	17,24
50 - 59	1	1	2	6,90
60 ans e+ plus	1		1	3,45

6.4. Hépatite Virale et Grossesse

La survenue d'une hépatite virale chez la femme enceinte n'est pas rare puisque notre série compte 44 gestantes soit 12,36% de l'ensemble des patients et 31,88% des malades de sexe féminin. Parmi elles, 21 ont présenté une hépatite grave émaillée de 15 décès. La mortalité est donc de 34,09% chez les femmes enceintes contre 5,31% dans la série des femmes non enceintes. La grossesse apparaît par conséquent comme un facteur aggravant de l'hépatite. Le décès survient plus fréquemment au troisième trimestre de la grossesse (13 cas) et est le plus souvent précédé de l'expulsion d'un foetus mort.

Cette forte mortalité dans le lot des femmes enceintes s'explique en partie par le mode de recrutement. En effet seuls les cas graves sont retenus en médecine tandis que les hépatites ictérogènes d'allure bénigne de la gestante sont suivies soit à titre externe soit dans les services obstétricaux.

Comme nous venons de le souligner, la grossesse aggrave donc l'hépatite. En revanche, le retentissement de l'hépatite sur la grossesse n'est pas des moindres puisque dans la série des 29 autres gestantes présentant une hépatite virale d'allure bénigne, nous relevons 7 accouchements prématurés d'enfants vivants, 3 morts-nés

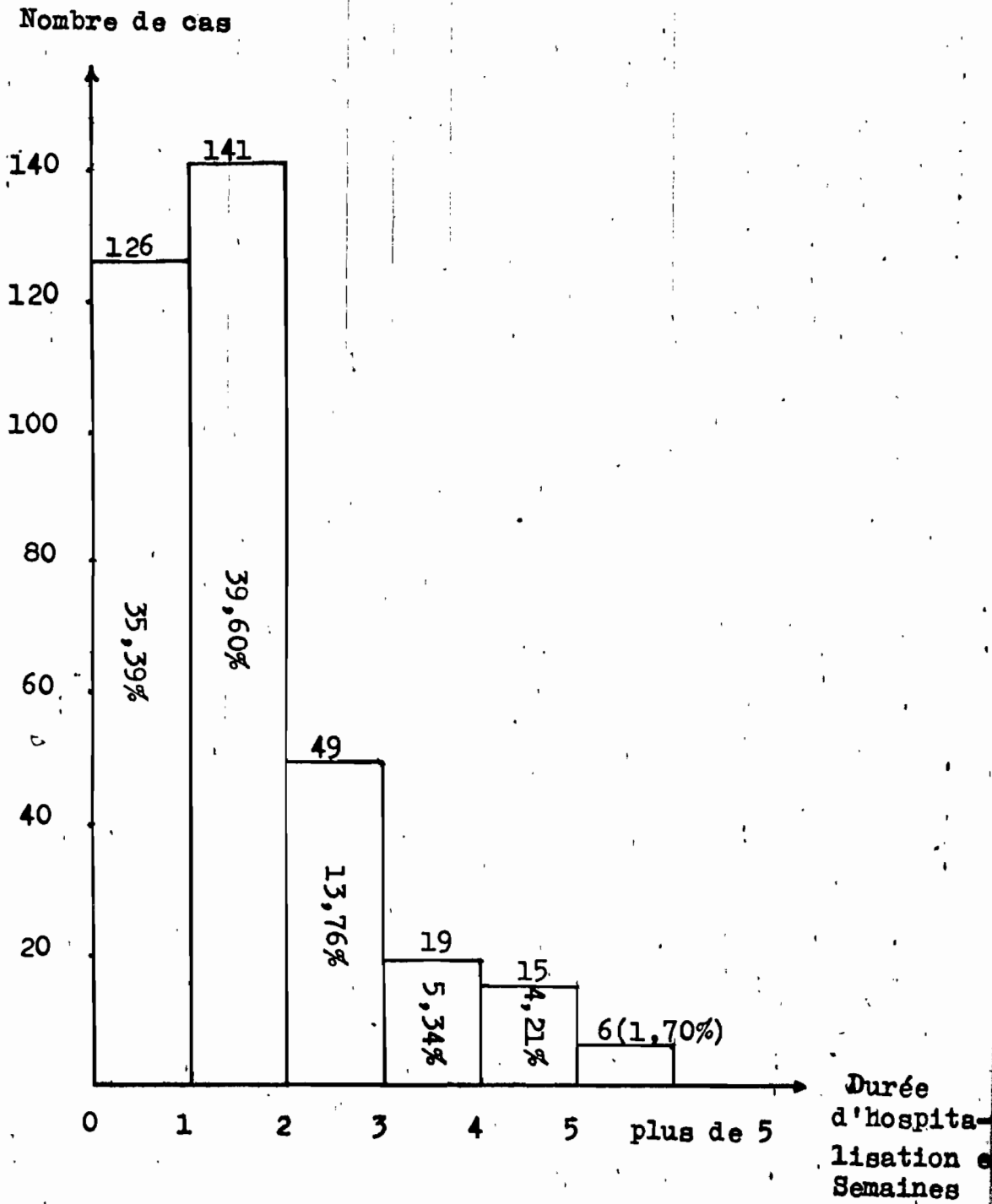
et 2 avortements. En considérant les foetus ayant succombé avec leur mère, la mortalité foetale dans notre série est estimée à 45,45%.

Chez la femme enceinte en général et en particulier au troisième trimestre de la grossesse, l'hépatite virale pose donc des problèmes graves.

6.5. Durée et Coût d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation de nos malades figure au graphique N° 14 Elle est en moyenne de 13,54 jours.

Graphique N°14 : Durée d'hospitalisation des malades



Le séjour à l'hôpital de nos malades se situe entre la première et la deuxième semaine 3 fois sur 4 et entre la deuxième et la troisième dans 13,76% des cas. Au-delà de la troisième semaine le pourcentage n'est plus que de 11,25%. Cette durée est importante à préciser si l'on veut évaluer le coût de l'hospitalisation compte-tenu de la catégorie des malades.

Comme signalé à la page 95 . , 83,15% de nos patients ont un niveau socio-économique faible et ne peuvent séjourner qu'en 4e catégorie (1250 F par jour) ou en 3e catégorie (1500 F par jour), le séjour moyen de 14 jours revient au malade soit à 17 500 F, soit à 21 000 F.

Au-delà du coût de l'hospitalisation qui n'est qu'un aspect de l'influence socio-économique de la maladie, nous devons signaler que du fait d'une asthénie souvent persistante, les patients ne reprennent leur activité professionnelle qu'en moyenne 3 à 4 semaines après leur sortie de l'hôpital. L'absentéisme pour hépatite virale est donc par patient de 3 à 4 fois la durée moyenne de l'hospitalisation.

TROISIEME PARTIE

CONSIDERATIONS THERAPEUTIQUES

*

*

*

TROISIEME PARTIE



CONSIDERATIONS THERAPEUTIQUES

*

*

*

TROISIEME PARTIE

CONSIDERATIONS THERAPEUTIQUES

1. - TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

2. - TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

Du fait de l'absence d'une thérapeutique antivirale ou immunologique efficace, le traitement des hépatites virales est avant tout symptomatique et prophylactique. Seules les hépatites chroniques sont justiciables d'une chimiothérapie.

1. - TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

1.1. Traitement des hépatites virales aiguës communes

Le but de ce traitement est de réduire l'intensité des troubles fonctionnels et physiques de la phase aiguë en attendant la guérison spontanée. Il est essentiellement hygiéno-diététique et, comme le disait L. BERTRAND, "mieux valent un interrogatoire précis et une surveillance rigoureuse que des médications abusives". A Cotonou, notre attitude thérapeutique est simple et repose sur les règles hygiéno-diététiques et le traitement médicamenteux.

1.1.1. Les Règles hygiéno-diététiques

- Le repos :

Le repos est prescrit à tous nos malades à la phase aiguë de la maladie et est prolongé tant que persiste une asthénie importante. La durée varie de 30 à 60 jours avec une reprise progressive des activités.

- Le régime :

Il s'agit, selon la tolérance alimentaire du malade d'un régime équilibré normocalorique évitant les mets indigestes. Pratiquement, nos patients consomment les aliments de leur goût à l'exclusion des huiles. Les potages, jus de fruits et la viande grillée sont conseillés à ceux qui en ont les moyens financiers. Le sevrage alcoolique est absolu chez tous.

L'intensité des troubles digestifs (intolérance alimentaire avec vomissements répétés) impose parfois une alimentation parentérale de quelques jours. Ainsi, 84 de nos malades ont été soumis à une perfusion de sérum glucosé isotonique additionné de vitamines pendant deux à cinq jours.

Le traitement médicamenteux

Aucun produit chimique n'a jusqu'à ce jour fait la preuve d'une quelconque efficacité dans les hépatites virales aiguës déclarées. Notre intervention thérapeutique se limite le plus souvent à l'administration d'un cocktail vitaminique B (67,59 % des cas) et de vitamine C (19,66 % des cas), traitement appliqué surtout parce que l'abstention thérapeutique est psychologiquement mal supportée par les patients.

Certains signes fonctionnels tels les vomissements, les douleurs abdominales atypiques et le prurit nous ont conduits à prescrire des injections de priméran (métoclopramide) dans 71 cas, un traitement antispasmodique à base de diaspasmyl (Bromure de propyromazine) de viscéralgine (Tiémonium) ou de spasfon (phloroglucinol) dans 41 cas et des comprimés de phenergan chez 27 malades.

Les médications hépato-protectrices et cholérétiques diverses signalées dans la littérature ne sont pas d'usage courant à la Clinique Médicale Universitaire du C.N.H.U. de Cotonou. Ainsi, les extraits de foie, le chophytol et l'hébucol ont été prescrits respectivement dans 10 - 43 et 44 cas.

La corticothérapie est formellement contre-indiquée dans cette forme aiguë habituellement bénigne.

Les hépatites aiguës cholestatiques

Dans les formes cholestatiques, le tubage duodénal répété a été utilisé avec des résultats favorables dans 16 cas. Ces formes n'exigent pas une médication particulière car en dépit de leur évolution prolongée, elles aboutissent toujours à une guérison sans séquelles.

1.2. Traitement des hépatites chroniques

Seules les hépatites chroniques évolutives (hépatites chroniques agressives et actives) sont en principe en cause car les hépatites chroniques persistantes ont une évolution spontanément favorable et ne devraient bénéficier d'aucune thérapeutique particulière. La corticothérapie est classique dans ces cas.

Nos conditions d'exercice ne nous ont pas permis de faire la distinction histologique des hépatites chroniques si bien que la prednisonne a été administrée à raison de 30 mg par jour à 5 malades atteints d'hépatite virale d'évolution chronique sans préjuger de son type histologique.

Les immunosuppresseurs ne sont pas d'usage courant dans le traitement des hépatites chroniques à Cotonou.

1.3. Traitement des hépatites aiguës graves

L'objectif est de maintenir en vie le malade le plus longtemps possible pour permettre la régénération hépatique. Mais il faut dire qu'à l'heure actuelle, aucune des méthodes thérapeutiques proposées pour le traitement de l'insuffisance hépatique aiguë grave n'a permis d'améliorer de façon significative le taux de guérison. A Cotonou l'attitude thérapeutique est purement

symptomatique et se résume à la réanimation. Aussi nous efforçons-nous de :

- maintenir un équilibre hydro-électrolytique normal ;
- assurer un apport calorique quotidien suffisant par une perfusion de glucose ;
- surveiller l'état respiratoire et lutter contre l'hypoxie par l'oxygénothérapie.

Le syndrome hémorragique et la conservation d'un bon état circulatoire justifient les transfusions de sang frais dans 11 cas. La vitamine K1 est systématiquement administrée.

Enfin il faut prévenir ou lutter contre la surinfection par une antibiothérapie adaptée.

En dehors de ces mesures simples de réanimation, nous avons utilisé également dans les hépatites graves, d'une part l'alphacéto-glutarate d'ornithine (ornicetil) dans 18 cas pour son action bénéfique sur l'hyperammoniémie signalée par plusieurs auteurs (91 - 108 - 138) et d'autre part de fortes doses de corticoïdes (hémisuccinate d'hydrocortisone) pour lutter contre le collapsus cardio-vasculaire.

Comme on le voit, à Cotonou comme partout ailleurs, il n'existe pas un traitement médical codifié de l'hépatite aiguë ictérogène. La règle d'or pour nous est de limiter autant que possible les interventions médicamenteuses à la phase aiguë. En particulier, toute substance ayant une quelconque hépatotoxicité est contre indiquée.

Mais en milieu africain à Cotonou, l'on ne saurait parler du traitement des hépatites virales ictérogènes sans évoquer la place de la pharmacopée traditionnelle dans ce domaine. De nombreuses plantes médicinales sont en effet réputées pour leur effet favorable sur les ictères bénins. Ainsi les épluchures de la papaye non mûre (*Carica papaya*) en infusion, ingérée quotidiennement par le malade raccourcirait la durée d'évolution de l'ictère. Il en est de même des infusions d'épluchures d'ananas (*Ananas sativa*) et de racines de cocotier (*Cocos nucifera*). La viande de poulet bouillie entre également dans de nombreuses préparations traditionnelles utilisées contre l'ictère.

Nous n'avons pas une expérience particulière en la matière mais nous pensons que l'action des traitements traditionnels sur les ictères ne doit pas être surestimée et pourrait être rapprochée de l'effet des corticoïdes.

De toutes les façons, cette thérapeutique reste une porte ouverte pour des recherches ultérieures.

2. - TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

Le traitement prophylactique, bien conduit, réduit la fréquence de la maladie et de ses complications, en particulier les cirrhoses post-hépatitiques et le cancer primitif du foie.

2.1. Les Mesures d'hygiène et d'asepsie

Elles comportent :

- le dépistage et l'isolement des malades pendant la période de contagiosité avec désinfection en cours et au décours de la maladie ; en fait, on croit de moins en moins à la nécessité d'isoler de tels malades ;

- la lutte contre le péril fécal et le péril hydrique par l'hygiène de l'eau et des aliments ;

le dépistage par des méthodes sensibles des sujets porteurs d'antigène HBs et leur exclusion du don de sang ;

- des précautions strictes dans l'utilisation du sang et de ses dérivés ;

- une bonne stérilisation du matériel médico-chirurgical ;

- des règles d'hygiène et d'asepsie strictes à observer par le personnel des laboratoires d'hémo-biologie, des centres de transfusion et des services d'hémodialyse.

2.2. Le traitement immunologique

L'immunoprophylaxie, peu répandue en Afrique à l'heure actuelle, n'est pratiquement pas appliquée à Cotonou. Elle mérite cependant d'être connue et comporte essentiellement l'immunisation passive par immunoglobulines et la vaccination contre l'hépatite.

2.2.1. L'Immunisation passive

Elle consiste en l'utilisation d'immunoglobulines standard pour la protection contre l'hépatite A et d'immunoglobulines spécifiques contre l'hépatite B.

Compte-tenu du coût élevé des immunoglobulines et de leur durée d'efficacité limitée, l'immunisation passive n'est indiquée que chez les sujets contacts et les nouveaux-nés qui sont nés de mères porteuses chroniques de l'antigène HBs ou de mères ayant fait une hépatite virale aiguë en fin de grossesse.

L'immunisation passive contre l'hépatite non A - non B n'existe pas encore.

2.2.2. L'Immunisation active

L'immunisation active par vaccination contre l'hépatite est la méthode de prévention la plus sûre et la moins onéreuse. La vaccination contre l'hépatite B existe. Son innocuité et son efficacité ont été prouvées par de nombreux travaux (67 - 160). Ce vaccin est utilisé depuis 1975 dans les unités d'hémodialyse en France et aux Etats Unis et des expériences de vaccination contre l'hépatite B en vue de la prévention du cancer primitif du foie sont actuellement en cours au Sénégal. Dans ce dernier pays, ce vaccin est considéré comme un événement important : en effet la mortalité par cancer primitif du foie est particulièrement élevée au Sénégal.

Le vaccin contre l'hépatite A, de préparation récente est encore à l'étape d'expérimentation.

QUATRIEME PARTIE

COMMENTAIRES

*

*

*

QUATRIEME PARTIE

 COMMENTAIRES

1. - Données épidémiologiques
2. - Données cliniques et paracliniques
3. - Evolution
4. - Histopathologie
5. - Données thérapeutiques

1. Données épidémiologiques

1. 1. La Fréquence

Les hépatites virales ictérogènes sont très fréquentes en milieu africain. Elles sont actuellement considérées comme l'une des maladies infectieuses les plus répandues dans le monde après la rougeole (105). Dans notre série, elles représentent environ 2% de l'ensemble des hospitalisés, chiffre comparable aux 1,6% trouvés dans le même service par A. HOUNTONDI et coll. (105).

Par rapport aux autres affections du service, les hépatites virales viennent bien après le tétanos (6) et l'hypertension artérielle (106).

A Abidjan en Côte d'Ivoire, Ed. BERTRAND et coll. (24) trouvent sur une statistique de 6297 malades hospitalisés en 3 ans, 2,33% d'hépatite virale contre 4,75% signalés à Bangui en République Centre Africaine par M. D. VOHITO et coll. (201), chiffre portant sur 1840 hospitalisés en 27 mois.

Ces données, variables d'un pays à l'autre du fait des fluctuations de la surveillance sanitaire rendent peu compte de l'importance de l'endémie hépatitique dans nos pays surtout quand on sait que toute les hépatites virales ictérogènes ne viennent pas à

l'hôpital et que les formes anictériques représentent 80% des cas.

La fréquence des hépatites virales est bien plus élevée que ne le laissent supposer les statistiques hospitalières. Cette grande fréquence en Afrique Noire s'explique par les conditions précaires d'hygiène.

Certains travaux, en particulier ceux de M. R. BRETTE (38) et des experts de l'OMS (146), mentionnent la recrudescence des cas d'hépatite virale pendant les périodes de fortes pluies. Les variations saisonnières relevées dans notre étude ne sont pas significatives et le risque de contagie ici en République Populaire du Bénin doit être considéré comme permanent.

1. 2. L'influence du sexe et de l'âge

Notre série compte 1,6 homme pour une femme alors que pour VOHITO l'homme est aussi touché que la femme. Nos conclusions quant à l'âge des patients concordent avec celles de J. BERTRAND (25) et confirment les données classiques selon lesquelles l'hépatite virale est une affection du sujet jeune.

1. 3. L'influence des conditions socio-économiques

Selon une étude réalisée aux Etats-Unis d'Amérique et rapportée par les experts de l'OMS (146),

l'anticorps contre le virus de l'hépatite A est plus fréquent dans les classes socio-économiques faibles que parmi les couches aisées. De même, toutes les statistiques accordent une place prépondérante au portage de l'antigène HBs dans les pays à bas niveau de vie (141, 144-146). Les virus de l'hépatite infectent donc plus fréquemment les populations à bas niveau socio-économique. Nos résultats corroborent ces faits puisque 83,15% de nos patients mènent une vie relativement modeste avec pour corollaire des conditions douteuses d'hygiène.

1. 4. Considérations étiologiques

Il nous a été possible de rechercher l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBs Ag).

La proportion des hépatites aiguës HBs Ag positif est estimée à 32% dans notre série et varie énormément d'un pays africain à l'autre. Ainsi, M. BOUVRY (33) en Côte d'Ivoire signale un taux de 31% contre respectivement 60, 52 et 30% rapportés en Ouganda par E. P. MAYNARD (134), au Kenya par A. F. BAGSHAWE (11) et au Zaïre par L. MUYEMBE-TAMFUM (144).

Au Sénégal, A. M. MOULAYE (141) chiffre à 35% la fréquence de l'antigénémie HBs au cours des hépatites virales aiguës ictérogènes.

Dans les pays tempérés, les pourcentages obtenus varient de 20 à 80% selon les auteurs (28-94-95).

Cette grande variabilité de la fréquence de l'antigène HBs au cours des hépatites aiguës est liée à plusieurs facteurs dont notamment :

- la pluralité des méthodes de recherche utilisées par les différents auteurs. En effet des donneurs de sang déclarés négatifs pour l'antigène HBs ont été à la base d'hépatites post-transfusionnelles et le contrôle effectué par des méthodes plus sensibles a révélé la présence d'antigène HBs chez ces sujets (180) ;

- la date de prélèvement : le taux de présence d'antigène au cours des hépatites aiguës est tout variable en fonction de la précocité du prélèvement. Selon DELPRETE cité par MOULAYE (71), la fréquence de l'antigène HBs est de 93% dans les deux premières semaines et seulement de 44% après la troisième semaine.

Il ne semble pas y avoir de différence entre l'Afrique et les pays tempérés quant à la fréquence de l'antigène HBs au cours des hépatites aiguës comme l'a déjà souligné MOULAYE.

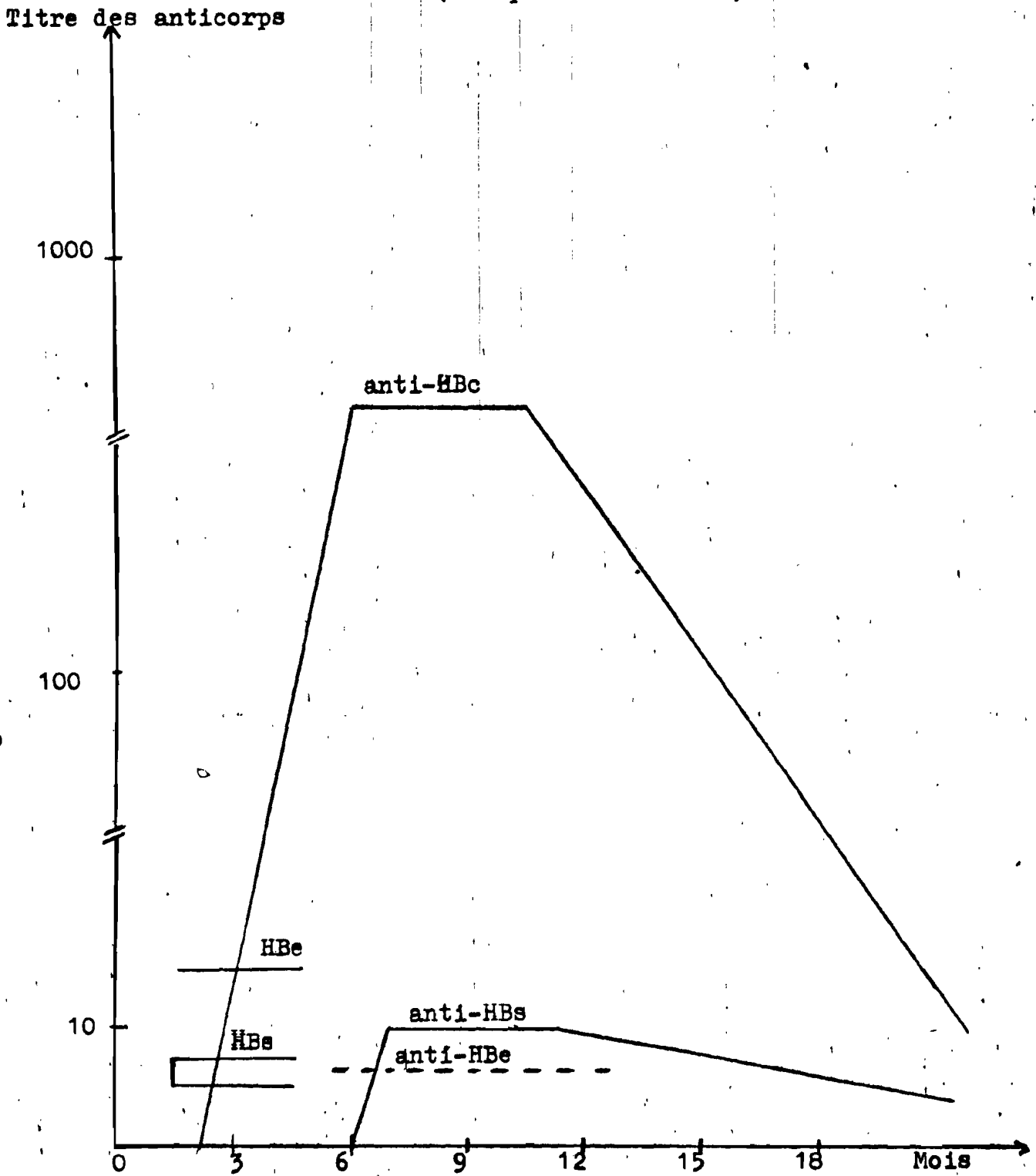
L'interprétation de ces résultats suscite cependant un certain nombre de réflexions :

.../...

- une recherche positive d'HBsAg au cours d'une hépatite aiguë fait souvent poser le diagnostic d'hépatite à virus B. Or, du fait de la grande fréquence du portage asymptomatique de l'antigène en Afrique, il peut bien s'agir d'une hépatite A chez un porteur d'antigène HBs ;

- l'antigène HBs est un stigmate passager dans une hépatite aiguë bénigne à virus B et peut disparaître avant l'ictère et avant la normalisation des transaminases (141) . La figure N°..15.. montre le Schéma de la réponse sérologique au cours d'une hépatite aiguë de type B (d'après Ph. MAUPAS)

Figure N°15: Schéma de la réponse sérologique
au cours d'une hépatite aiguë de type B
(d'après P. MAUPAS)



Un résultat négatif ne permet donc pas d'exclure une hépatite virale de type B et il peut aussi bien s'agir d'une hépatite à virus A que d'une hépatite à virus B en voie de guérison avec disparition de l'antigène HBs ;

- dans les hépatites graves, l'existence de complexes antigène-anticorps masque l'antigène (97) qui n'est plus décelable par les méthodes usuelles. Ainsi, dans une hépatite grave, même due au virus B, la recherche de l'antigène par les méthodes de routine peut être négative.

Enfin le problème étiologique reste entier quant à la distinction entre les hépatites à virus A et les hépatites dues aux virus non A-non B car l'utilisation de test sérologique pour le diagnostic spécifique de l'hépatite A n'est pas de pratique courante en Afrique.

Dans notre série, l'interrogatoire ne permet pas toujours de préciser le mode de contamination à cause de la complexité des mécanismes de transmission (53-75-184). On peut cependant, pour le virus B retenir que la transfusion sanguine demeure en Afrique une importante source d'inoculation. La fréquence de l'antigène HBs est en effet particulièrement élevée chez les polytransfusés comme elle l'est du reste chez le personnel du Centre National de Transfusion Sanguine.

Dans les pays développés d'Europe et d'Amérique, le virus B est incriminé seulement dans 10% des hépatites post-transfusionnelles.

2. Données cliniques et paracliniques

Elles sont classiques et ne méritent pas qu'on s'y attarde. Toutefois, certains points méritent d'être soulignés. Ainsi, sur le plan clinique, il convient de rappeler que les formes atypiques avec manifestations extra-hépatiques importantes (appendiculaires, choléli-thiasiques, pulmonaires, nerveuses etc.), bien que rares, 1,51% dans notre travail, ne semblent pas être de simples associations morbides comme le disait D. BRIFFAUD (39).

N. GUEROULT et coll. (98) rapportent 3 observations d'hépatite virale à début arthritique avec des manifestations cliniques objectives et font une revue de la littérature sur les "arthrites" de l'hépatite virale.

Selon J. PARIS (152) la plupart de ces manifestations extra-hépatiques retrouvées à la phase d'invasion septicémique sont liées à l'action directe du virus sur un tissu quelconque de l'organisme et sont en général spontanément curables. Elles méritent d'être connues car posent souvent des problèmes diagnostiques. Les hépatites virales sont donc des maladies générales où l'atteinte hépatique est prédominante.

Sur le plan biologique, les transaminases oxalacétiques (T G O) et glutamo-pyruvique (T G P) gardent la valeur diagnostique précoce que leur reconnaissent J. BERENI et R. PEINDARIES (20).

Le pic d'hypertransaminasémie coïncide dans la majorité des cas avec l'installation de l'ictère.

Il faut signaler l'importance de plus en plus grande accordée au dosage d'autres enzymes telles l'ornithyl-carbamyl-transférase (O.C.T.). Elles font partie des éléments de surveillance de la maladie.

L'hypoprothrombinémie inférieure à 50% relevée chez 41,96% de nos malades témoigne déjà d'une insuffisance hépatocellulaire comme le souligne C.PEDOYA (154).

3. Sur le plan évolutif.

Une mention spéciale doit être faite aux formes cholestatiques qui sont fréquentes, 45,52% des cas dans notre série, chiffre nettement supérieur aux 16,6% rapportés par VOHITO (201).

Pour P. GODEAU (96) la fréquence de ces formes varie selon les épidémies et atteint au maximum 20% des cas d'ictère.

Les hépatites aiguës graves (9,55% des cas) demeurent d'un pronostic redoutable.

L'évolution d'ensemble de nos cas d'hépatites, quoique favorable dans la grande majorité des cas, reste grevée d'une forte mortalité (8,14%).

L'affection est particulièrement grave chez la femme enceinte, surtout au troisième trimestre. Dans la série des 444 malades de P. PENE et M. MOULANIER (155) 200 femmes sur 242 (soit 46%) étaient en grossesse.

Les auteurs soulignent que les signes de gravité précèdent ou suivent de peu l'accouchement prématuré d'un enfant mort-né et que la mortalité maternelle est de 24% contre une mortalité foetale de 45%.

H. DURAND et G. BENOLIEL au Togo (84) signalent également la gravité de l'hépatite virale chez la femme enceinte.

Notre série comporte 44 femmes enceintes et nos résultats quant à l'évolution sont comparables à ceux des auteurs précités puisque nous avons enregistré une mortalité maternelle de 34,09% contre une mortalité foetale de 45,45%. La grossesse apparaît donc comme un facteur aggravant de l'hépatite ; en retour celle-ci a un effet néfaste sur l'évolution de la grossesse.

Cette gravité particulière de l'hépatite de la grossesse, apanage des pays en voie de développement, est liée à la polycarence nutritionnelle, aux associations morbides surtout parasitaires et aux mauvaises conditions d'hygiène.

Dans les pays développés d'Europe et d'Amérique l'hépatite virale n'est pas plus grave chez les femmes enceinte que chez une autre (39) .

Enfin la fréquence des formes évoluant vers la chronicité ou vers la cirrhose n'est pas négligeable. Ces complications sont surtout dues au virus B comme le montre la présence constante de l'antigène HBs et constituent le prélude à un processus complexe aboutissant à l'éclosion du cancer primitif du foie.

Ainsi pour MOULAYE à Dakar, la fréquence de l'antigène HBs est respectivement de 46% et de 55% au cours des cirrhoses et des cancers primitifs du foie.

Sur 206 recherches d'HBs Ag effectuées dans des cas d'hépatite, de cirrhose ou de cancer primitif du foie, OUVRY et coll. relèvent 29,5% de résultats positifs contre 45,1% trouvé au cours des mêmes affections par C. AUGER et coll. (10)

Nos chiffres concordent avec ceux de ces auteurs puisque sur 53 recherches d'antigène HBs effectuées pour des cas d'hépatite virale, de cirrhose ou de cancer primitif du foie, nous avons relevé 47,16% de positivité.

Ces résultats ne nous surprennent guère dans la mesure où les pays intéressés sont tous situés dans une zone de haute fréquence d'HBsAg et de forte endémicité en matière de cancer primitif du foie.

4. Sur le plan histopathologique

L'examen histologique, de peu d'intérêt pour le diagnostic de l'hépatite aiguë, prend toute sa valeur dès que la maladie se prolonge car, il nous aurait permis de différencier les hépatites chroniques persistantes des hépatites agressives pour une meilleure sanction thérapeutique. Malheureusement, les conditions de travail nous limitent dans notre démarche si bien que la clinique a pris le pas sur la paraclinique.

5. Données thérapeutiques.

Le traitement curatif de l'hépatite virale est essentiellement hygiéno-diététique et L. BERTRAND (26) souligne : "mieux valent un interrogatoire précis et une surveillance rigoureuse que des médications abusives".

Le dogme du repos absolu au lit proposé par la plupart des auteurs semble actuellement controversé par certaines études dont notamment celle de L. H. REPSHER et R. K. FREEBERN (167) menée au Sixth Convalescent center de Cam Ranh Bay en République du Vietnam et portant sur 398 militaires américains atteints d'hépatite infectieuse. Les auteurs ont montré du point de vue de la durée de la maladie qu'il n'y a aucune différence entre les malades actifs et les malades mis au repos. La rigueur dans la prescription du repos mérite peut-être d'être nuancée.

Le régime doit être normo-calorique, varié, équilibré, riche en protides et glucides. En effet, T. CHALMERS et coll. (51) ont montré que le régime hyperprotidique paraît raccourcir l'évolution de la maladie mais n'influence pas les sequelles et les complications.

La règle classique de la suppression des graisses, des fritures, semble remis en cause par certains auteurs en particulier C. HOAGLAND et coll. (104) qui trouvent qu'il n'y a aucune différence évolutive entre les malades soumis à cette restriction et ceux auxquels est prescrit un régime riche en graisse.

La seule règle impérative unanimement admise est la suppression totale de l'alcool dont l'usage favorise les rechutes et l'évolution cirrhogène.

Pour notre part, les directives diététiques doivent être des plus simples et guidées par l'état du patient. Tous nos malades ont été soumis au repos et au régime sans graisse et sans alcool pour une durée variant de un à six mois.

Les divers médications proposées jusqu'ici n'ont pas donné la preuve irréfutable de leur efficacité.

Les avis sont partagés quant à l'emploi des vitamines du groupe B, des cholérétiques et des extraits de foie. Ainsi pour R. E. CAMPBELL et coll. (46) de fortes

doses de vitamines B 12 réduiraient la durée de la maladie. G. ALBOT et coll. (3) trouvent que les extraits hépatiques concentrés ne modifient pas la durée moyenne de la maladie, mais ont une action favorable sur la diurèse, sur les tests fonctionnels, sur la convalescence et l'asthénie.

Les antibiotiques semblent superflus à notre avis.

La querelle fondamentale se situe au niveau de la corticothérapie. Si les corticoïdes ont une action précoce remarquable sur l'ictère selon P. MAINGUET et J. CAROLI (130) et s'ils raccourcissent notablement la durée de l'ictère selon L. HELMEYER et coll. (100), A. EVANS et coll. (87), leur rôle dans l'amélioration des tests biologiques est cependant dissocié : action favorable sur la chute des transaminases, sur la BSP mais inconstante sur les tests de floculation. Leur mode d'action n'est pas entièrement élucidé. L'épine de la discussion tourne autour de la question fondamentale suivante : Pour ou contre la corticothérapie systématique ?

La corticothérapie systématique est vivement défendue en France par J. CAROLI et M. DELATTRE (49), M. CACHIN et coll. (44) qui lui trouvent des avantages indiscutables : évolution écourtée, meilleur confort du malade, convalescence plus brève et surtout prévention

des aggravations tardives et des évolutions sclérogènes.

Contre cet usage s'inscrivent la plupart des auteurs anglo-saxons et certains hépatologues français. Pour eux, l'hépatite virale est une maladie bénigne en général et les inconvénients de la corticothérapie l'emportent sur les avantages. Elle doit être réservée aux formes sévères ou aux formes prolongées (68).

Dans notre série, la corticothérapie n'a été utilisée que dans quelques cas de forme prolongée.

Par contre, les hépatites graves restent d'un pronostic redoutable et de nombreuses méthodes thérapeutiques ont été proposées telles :

- l'utilisation des coenzymes ;
- la dialyse extra-corporelle par rein artificiel ou la dialyse péritonéale ;
- l'exsanguino-transfusion ;
- l'oxygénothérapie hyperbare ;
- la plasmaphérèse ;
- la corticothérapie.

Chacune de ces méthodes a ses partisans mais selon A. BEL (17), aucune d'elles n'a permis d'obtenir un pourcentage de survie supérieur à celui obtenu par la réanimation simple.

L'espoir placé dans le traitement des hépatites à virus B par l'interferon leucocytaire a été de très cour

durée. En effet, si une disparition de l'antigène HBs est observée au cours du traitement, ce dernier réapparaît le plus souvent à l'arrêt du dit traitement.

Au total : nous pouvons conclure avec Ch. LAVERDANT (122), "qu'aucun traitement médical, jusqu'à présent, n'a donné la preuve de son efficacité dans l'hépatite virale".

La prophylaxie garde donc une place de choix dans le traitement de cette affection. Les mesures d'hygiène sont difficiles à appliquer du fait de la complexité des mécanismes de transmission des virus de l'hépatite si bien que l'immunisation passive garde ses indications spécifiques. La vaccination représente actuellement le seul espoir dans la prévention de l'hépatite virale. Grâce aux travaux de KRUGMAN et de MAUPAS (133), le vaccin contre l'hépatite B existe depuis quelques années. D'usage restreint jusqu'à ces derniers temps, ce vaccin commence maintenant à être vulgarisé (14-157). Le vaccin contre l'hépatite A, plus récemment mis au point (MAUPAS), est encore à l'étape expérimentale (92). Si des progrès identiques sont réalisés dans le domaine des hépatites non A-non B, on pourra espérer à l'instar de la variole, l'éradication de l'hépatite virale et une réduction considérable de l'incidence de la cirrhose et du cancer primitif du foie en Afrique Noire.

CINQUIEME PARTIE

C O N C L U S I O N S

ET

R E C O M M A N D A T I O N S

- - - - -

Conclusions et Recommandations

La place de la santé dans l'essor économique d'un pays n'est plus à démontrer. En effet à la base de tout processus de développement se trouve l'homme valide. Mais dans nos états d'Afrique où se pose plus qu'ailleurs le problème de développement, de nombreuses maladies sévissent au sein des populations et constituent une entrave majeure à l'expansion économique. D'une d'entre elles, l'hépatite virale, a retenu notre attention au cours de ce travail.

Il s'agit d'une affection cosmopolite, bien plus fréquente que ne le laissent supposer les statistiques hospitalières en raison des formes anictériques et des nombreux cas traités chez les praticiens de la médecine traditionnelle.

A la Clinique Médicale Universitaire du CNHU de Cotonou, les hépatites virales ictérogènes représentent environ 2% de l'ensemble des hospitalisés et viennent bien après les anémies, l'hypertension artérielle et le tétanos.

Elles frappent surtout les adultes jeunes des deux sexes âgés de 20 à 49 ans et à niveau socio-économique faible.

La transmission de la maladie, quoique complexe reste essentiellement liée à certains facteurs tels que :

- les mauvaises conditions d'hygiène ;
- le péril fécal ;
- le péril hydrique ;
- le manque d'asepsie dans les actes médicaux et la non-recherche de l'antigène HBs chez les donneurs de sang.

Le diagnostic, évoqué le plus souvent à l'apparition de l'ictère, est confirmé par le dosage des transaminases sériques. Ces dernières, toujours élevées de façon significative (800 UF en moyenne), témoignent de la cytolyse hépatique.

Les formes cholostatiques, fréquentes dans notre série, représentent 45,52% des cas.

Souvent, le diagnostic étiologique n'est pas établi car les conditions de travail ne permettent pas toujours la mise en œuvre d'une épreuve sérologique spécifique du virus en cause. Cependant, le virus B est impliqué dans 32% des cas.

La fréquence globale de l'infection par le virus B est estimée à 22,58% au CNHU de Cotonou.

Le personnel du Centre National de Transfusion Sanguine et les arépanocytaires polytransfusés constituent

les groupes à risque. En effet, la fréquence du portage de l'antigène HBs, de 6% dans la population générale est respectivement de 36,36% et 50% dans ces groupes. Toutefois, ces premiers résultats méritent d'être confirmés par des travaux ultérieurs portant sur des échantillonnages plus importants.

Notre enquête étiologique confirme une fois encore l'existence d'un lien possible entre l'infestation chronique par le virus de l'hépatite B et la survenue d'un cancer primitif du foie.

L'évolution, quoique favorable dans 87,08% des cas reste grevée d'une mortalité non négligeable (8,14%). Le décès survient dans un tableau d'ictère grave avec syndrome hémorragique et coma hépatique terminal.

L'hépatite virale reste redoutable chez la femme enceinte car elle survient souvent sur un terrain particulier, en déséquilibre immunitaire et nutritionnel. La mortalité maternelle est de 34,09% contre une mortalité fœtale de 45,45%.

Sur le plan thérapeutique, aucun traitement particulier n'est indiqué dans une hépatite virale ictérogène non compliquée. Les règles hygiéno-diététiques suffisent.

La pharmacopée traditionnelle est particulièrement riche dans le traitement des ictères bénins. Mais aucun travail scientifique n'a porté encore sur notre phytothérapie locale. Cette thérapeutique reste par conséquent une porte ouverte pour des recherches futures.

Cette fréquence de l'affection, les complications possibles à court terme (coma) ou à long terme (cirrhose post-hépatitique-cancer primitif du foie) et l'absence d'un traitement curatif efficace justifient les mesures prophylactiques basées sur l'hygiène et l'assainissement. C'est pourquoi, en attendant la généralisation de la vaccination anti-hépatitique qui permettra dans l'avenir d'éradiquer la maladie, nous jugeons utile de faire les recommandations suivantes :

1^o) aux populations des villes et des campagnes :
l'observation rigoureuse des mesures générales d'hygiène et tout particulièrement :

- une hygiène corporelle et une hygiène de l'habitat ;
- une hygiène fécale rigoureuse par l'utilisation des latrines et "fosses d'aisance" forées loin de toute source d'eau potable ;
- une bonne hygiène de l'eau en évitant de souiller les sources d'eau potable et en évitant de boire n'importe quelle eau ;

- une hygiène alimentaire appropriée : lavage soigneux des fruits, légumes et coquillages, protection des aliments contre les insectes vecteurs, rinçage des mains avant tout repas. Il est également important de respecter l'équilibre alimentaire en tenant compte des produits locaux afin de pallier dans la mesure du possible à l'état de polycarence nutritionnelle préjudiciable à l'évolution de toute maladie.

- Il faut par ailleurs éviter de se faire faire des injections parentérales en dehors des Centres de Santé disposant de matériels de stérilisation adéquats (poupinel). Il faut bannir les "poissonnières".

Enfin, du fait de la transmission vénérienne possible du virus B on pourrait conseiller une abstention des rapports sexuels pendant la phase de portage de l'antigène HBs au cours d'une hépatite aiguë de type B.

L'application de ces mesures simples, non spécifiques suppose une éducation de la masse par le biais des mass media, des conférences d'information et tous autres moyens jugés nécessaires. La prévention des hépatites virales doit donc être insérée dans un vaste programme national d'éducation pour la santé dont l'exécution sera confiée aux structures actuellement existantes.

2^o) Aux personnels médical et paramédical

Le dosage des transaminases n'étant pas possible dans tous nos Centres de Santé pour la confirmation du diagnostic, il faut :

- isoler tout ictère d'allure virale et procéder à une désinfection continuelle des excréta du malade par du crésylool sodique à 4% ou par une solution d'hypochlorite fort (10 ml/l pendant 10 heures), de ses objets personnels et du local qu'il occupe par de l'hypochlorite faiblement concentré (1 ml/l) ;
- éviter toute thérapeutique abusive et se limiter strictement au traitement symptomatique vraiment indispensable ;
- éviter d'utiliser le même matériel de soin pour le malade ictérique et les autres malades ;
- l'utilisation de matériel à usage unique ne pouvant être systématiquement adoptée compte tenu de nos moyens, il faut veiller à une bonne stérilisation des instruments médico-chirurgicaux ;
- revoir périodiquement le malade et tenir correctement le registre des entrées. Si l'ictère

persiste au-delà de 8 à 12 semaines, l'adresser à un centre mieux équipé pour un bilan biologique élémentaire :

★ Au niveau des Centres de Transfusion Sanguine.

- Le don de sang doit être autant que possible bénévole car il a été montré que les hépatites post-transfusionnelles sont plus fréquentes en cas de donneurs rémunérés.

- La recherche de l'antigène HBs doit être obligatoire chez tous les donneurs et tout porteur d'antigène HBs doit être systématiquement exclu du don de sang. La durée de cette exclusion fait l'objet de discussion : définitive pour les Grands Centres, elle est de cinq ans dans certains petits Centres après deux contrôles négatifs.

★. Au niveau des laboratoires :

- Les prélèvements provenant de malades atteints d'hépatite (sang, selles, urines) doivent comporter un étiquetage particulier signalant le risque de contamination. Ces échantillons doivent être soigneusement bouchés et manipulés avec des gants.

- Le pipetage à la bouche est à éviter.

- Le matériel utilisé doit être immédiatement plongé dans une solution antiseptique pour être ensuite lavé et stérilisé.

- Toute souillure accidentelle du revêtement cutané doit être soigneusement lavée et désinfectée.

- Toute écorchure ou piqûre accidentelle doit être désinfectée et protégée.

- Le personnel doit éviter de fumer, de boire ou de manger dans les locaux où est stocké du matériel infectieux et l'entrée dans ces locaux doit être subordonnée à un changement de blouse, au port de gants et de masque.

En cas de contamination accidentelle par du matériel infectieux HBsAg positif, il faut appliquer une gammaglobulinoprophylaxie spécifique anti-HBs dans les six jours qui suivent la contamination. La dose est de 0,08 ml par kg de poids sans dépasser au total 5 ml en cas de contamination accidentelle (piqûre, ingestion etc.) et de 0,5 ml par kg avec une dose maximale de 30 ml en cas de transfusion de produits contaminés par le virus de l'hépatite B.

3°) Aux autorités sanitaires :

La primauté de la médecine préventive sur la médecine curative étant la ligne directrice de toute

politique sanitaire, il est indispensable que les autorités sanitaires accordent une attention particulière à ces mesures prophylactiques applicables à court terme. Elles doivent donc :

- Veiller à l'approvisionnement en eau potable des populations en développant et en surveillant dans les villes les canalisations pour eau potable ;

- aider les ruraux à forer des puits avec une margelle munie d'un couvercle amovible en respectant un périmètre de protection raisonnable.

- Veiller à l'application d'une bonne hygiène fécale par la confection de latrines et de "fosses d'aisance" dans les villages et quartiers de ville ;

- éduquer les populations à abandonner la pratique du "tout au vent" encore répandue dans nombre de villages et quartiers de ville.

- Aider à l'observation d'une bonne hygiène alimentaire par la surveillance des vendeuses de repas, du personnel des restaurants et des industries alimentaires : tout sujet ayant présenté récemment un ictère doit être temporairement écarté de son emploi.

Ces propositions sont réalisables à court terme en s'appuyant sur les unités villageoises de santé et en développant les soins de santé primaires.

Il faut par ailleurs organiser un recyclage périodique des agents de santé afin qu'ils puissent reconnaître sur la clinique les affections courantes et particulièrement l'hépatite virale pour faire appliquer avec esprit critique les mesures élémentaires de prévention.

A moyen terme, les autorités doivent :

- accorder au Centre National de Transfusion Sanguine les moyens de pratiquer systématiquement la recherche de l'antigène HBs chez tous les donneurs de sang et tout le temps. Les périodes de pénurie de réactifs sont actuellement très fréquentes.
- doter nos Centres de Santé en matériel élémentaire (seringues - aiguilles - pinces - boîte à instruments - désinfectants etc.) en quantité suffisante pour permettre un respect scrupuleux de l'asepsie dans l'administration des soins médicaux.

A long terme, elles doivent suivre en collaboration étroite avec la Faculté des Sciences de la Santé, l'évolution de la vaccination contre l'hépatite virale afin d'en faire profiter dès que possible les populations. Mais en attendant, il faut commencer déjà à appliquer aux groupes à haut risque que constituent les drépanocytaires, les hémodialysés, les techniciens de laboratoire on

général, le personnel du Centre National de Transfusion Sanguine en particulier, la vaccination contre l'hépatite B dont l'innocuité et l'efficacité sont bien établies en France et aux U. S. A..

L'hépatite virale est une maladie des mains sales liée au péril fécal et au péril hydrique. L'application de strictes mesures d'hygiène contribuera à réduire la fréquence et la gravité de cette affection, et par conséquent la fréquence du cancer du foie.

SIXIEME PARTIE

BIBLIOGRAPHIE

*

*

*

B I B L I O G R A P H I E



- 1 - d'AGATA (Ph.), COSTA (J. M.), LACOSTE (D.) et Coll.
Epidémiologie et prophylaxie actuelles
des hépatites virales
Bordeaux Médical, Avril 1979, 11 (2), 699 - 704
- 2 - ALBIN (H.), VINCON (G.), PACCALIN (J.), DANGOUMAU (J.)
Aspects actuels des hépatites médicamenteuses
Bordeaux Médical, Avril 1979, 12 (3), 775 - 782
- 3 - ALBOT (G.), BERTHET (G.), NOURRISSIER (M. T.)
Etude de l'action d'un extrait concentré
de foie protéolysé dans le traitement des
hépatites ictériques.
Sem. Hôp. Paris 1958, 31, 1355 - 1363.
- 4 - ALCINDOR (L. G.), INFANTE (R.), VANHOVE (A.) et Coll.
A propos d'une épidémie d'hépatites à forme
cholostatique avec grande hyperlipémie.
Ann. Méd. Int., Nov. 1972, 123, (11), 951 - 960.
- 5 - ALTER (H. J.), PURCELL (R. H.), HOLLAND (P. V.), POPPER (H.)
Transmissible agent in non A - non B hepatitis
Lancet, 1978, 1, 459 - 463.

6 - ANAGONOU (P.)

Contribution à l'étude du tétanos par
injection au C N H U de Cotonou

Thèse Méd. Cotonou 1978.

7 - ANTOINE (H. M.), DUROSOIR (J. L.)

Hépatites virales. Aspects étiologiques actuels
et concepts immunologiques de leurs formes évolu-
tives

Médecine et Armées 1974, 2 (9), 791 - 796.

8 - ARMENGAUD (M.)

Les hépatites à virus qui ne sont pas dues aux
virus de l'hépatite

Revue du Praticien, Mai 1978, 28 (25), 1955 - 1970

9 - ARON (E.)

Le traitement des hépatites virales par
immuno-stimulation.

Rev. Méd. Tours. 1975, 2 (5), 755 - 764.

10 - AUGER (C.), DIEBOLT (G.), LINHARD (J.)

Antigène Australia et hépatopathie.

Expérience saint-louisienne.

Comm. Soc. Méd. Afr. Noire de Langue Franç.,

Séance du 2 Juillet 1973.

11 - BAGSHAWE (A. F.), PARMER (A. H.)

Hepatitis associated antigen in Kenya

Brit. Med. J., 1971, 1, 88.

12 - BARBOTIN (M.), DUCLOUX (M.) et OUDART (J. L.)

De l'hépatite virale au C.P.F.

A propos d'une observation de filiation directe

Remarques immunologiques.

Comm. Soc. Méd. Afr. Noire Langue Franç.

Séance du 2 Juillet 1973.

13 - BARBOTIN (M.), OUDART (J. L.)

Réflexions sur l'incidence de la transfusion

sanguine dans les hépatites en milieu africain.

Comm. Soc. Méd. Afr. Noire Langue Franç.

Séance du 21 Mai 1973.

14 - BARIN (F.)

La vaccination contre l'hépatite en zone

endémique. Application à la prévention du portage
chronique de l'antigène HBs chez l'enfant.

Thèse. Pharmacie, Tours 1980, N° 06E.

.../...

15 - BAYLET (R.), DIEBOLT (G.), LINHARD (J.), DIOP (S.)

Fréquence de l'antigène Australia étudiée
comparativement à l'activité anophélienne
dans sept villages serers au Sénégal.

Bull. Soc. Path. Exot. 1974, 67, 64 - 72.

16 - BEASLEY (R. P.), STEVENS (C. E.), SHIAO (I. S.), MENG (H. C.)

Evidence against breast-feeding as a mechanism
for vertical transmission of hepatitis B

Lancet, 1975, 11, 740 - 741.

17 - BEL (A.)

Les hépatites virales : Traitement et prophylaxie

J. Méd. Lyon 1974, 5, (9), 933 - 946.

18 - BENACIN (L.), LAROUZE (B.)

Prophylaxie des hépatites virales

Vie Méd., Juin - Juillet 1980, (16 -17), 1355-1356

19 - BENHAIYOU (J. P.)

Le traitement des formes graves et prolongées
des hépatites virales A et B.

Cahiers de Médecine, Sept. 1973, (9), 805 - 810.

20 - BERENI (J.), PEINDARIES (R.)

Ictère par hépatite et transaminases sériques.

A propos de 643 observations.

Etude statistique de trois traitements.

Presse Médicale 26 Oct. 1963, 71, (45), 2127-2130.

21 - BERNUAU (J.), BENHAMOU (J. P.)

Les hépatites virales graves

Rev. du Prat., 1^{er} Mai 1978, 28, (25), 1929-1942.

22 - BERQUIST (K. R.), MAYNARD (J. E.), FRANCY (D. B.) et Coll.

Experimental studies on the transmission of
hepatitis B by mosquitoes.

Am. J. Trop. Med. Hyg., 1976, 25, 730 - 732.

23 - BEF NIELLOT (P.)

Physiologie de la bilirubine

In Physiologie Humaine, Flammarion Med.Sc.,

135 - 142.

24 - BERTRAND (Ed.), LE BRAS (M.), BOUCHER (P.)

Epidémiologie des hépatites virales et leur
prévention par les gammaglobulines.

Médecine et Armées, 1973, 1, (6), 5 - 10.

25 - BERTRAND (J.)

Les hépatites virales.

Cahiers de Médecine, 30 Déc. 1974, (15), 935.

26 - BERTRAND (L.)

Histoire naturelle de l'hépatite virale.

Conférence d'E.P.U., Beziers, Mai 1967.

27 - BERTRAND (L.), ARNEFAUX (J.)

La gamma-glutaryl transpeptidase :

enzyme de cholestase ou de cytolyse ?

J. Méd. Lyon, 5, Jan. 1973. (1240), 29 - 36.

28 - BLUMBERG (B.S.), SUTNICK (A. I.), LONDON (W.T.)

Australia antigen as a hepatitis virus variation
in host response.

Amer. J. Med., Jan. 1970, 48 (1), 1 - 8.

29 - BLUMBERG (B. S.), SUTNICK (A.I.), LONDON (W.T.) and MILLMAN (I)

Australia antigen and hepatitis

New England J. Med., 1970, 283, (7), 349 - 354.

30 - BOGGS (J.D.), MELNICK (J.L.), CONRAD (M.E.), FELSHER (B.F.)

Viral hepatitis : clinical and tissue culture
studies.

J. Am. Med. Assoc., 1970, 214, 1041 - 1046.

31 - BONNET (G. F.)

La crénothérapie des séquelles d'hépatite virale
Cahiers de Méd., 30 Déc. 1974, (15), 1079 - 1083.

32 - BOUSQUET (M.), LAVERDANT (Ch.), SICOT (C.)

Pour ou contre le repos systématique dans
l'hépatite virale.

Concours Médical 21 Avril 1975 25, (16), 2961-2967.

33 - BOUVRY (M.), CABANNES (R.), AMEGNIZIN (E. P.)

L'antigène Australia dans la pathologie
hépatique en Côte d'Ivoire.

Rev. Méd. de Côte d'Ivoire, 1972, (27), 5 - 7

34 - BOXALL (E.H.), DAVIES (H.)

Dane particles in cord blood.

Lancet, 1974, 11, 1513.

35 - BOYER (J.), RUDLER (J.), DARDEL (J.P.)

Epidémiologie de l'hépatite à virus A.

Déductions tirées d'une épidémie dans une
collectivité d'enfants.

Sem. Hôp. Paris, 20 Sept. 1975, (37-38), 2257-2263.

36 - BRADLEY (D.W.), COOK (E.H.) MAYNARD (J.E.) and al.

Experimental infection of chimpanzees with antihemophilic (factor VIII) materials : recovery of virus-like particles associated with non A-non B hepatitis.

J. Med. Virol., 1979, 3, 253 - 269.

37 - BRADLEY (D.W.), FIELDS (H.A.), Mac CAUSTLAND (K.A.) and al.

Biochemical and biophysical characterization of light and heavy density hepatitis A virus particles : evidence HAV is an ARN virus.

J. Med. Virol., 1978, 2 , 175 - 187.

38 - BRETTE (R.)

Etiologie des hépatites virales A et B.

L'antigène Australia.

J. Méd. Lyon, 1974, 5 , (9), 903 - 918.

39 - BRIFFAUD (D.)

Hépatites virales

La Prov. Méd., Oct. 1971, (10) , 11 - 27

40 - BUFFET (C.)

Hépatite chronique et cirrhose post-nécrotique d'origine virale certaine ou supposée.

La vie Médicale, Juin-Juillet 1980, (16-17),
1349 - 1352.

41 - BUSSEL (A.), REVIRON (J.) et ZOHOUN (I.)

Prévention des hépatites post-transfusionnelles.

Actualités Hématologiques, 13^e série-Masson,179-181.

42 - CACHIN (M.)

Indications thérapeutiques dans les hépatites virales.

IMMEX, Sept. 1974, (7) , 909 - 916.

43 - CACHIN (M.), CHARBONNIER (A.)

Faisons le point sur l'ictère.

LETEX, Sept. 1974, (7) ; 875 - 876.

44 - CACHIN (M.), PEGOLA (F.), TERRIS (G.)

La corticothérapie dans l'hépatite infectieuse.

Rev. Méd. Franç 1958, 39 ; 149 - 157.

45 - CAITAN (R.)

Le régime des hépatites et des cirrhoses du foie.

Rev. Praticien 1961 , 11 ; 1123 - 1126.

46 - CAMPBELL (R.E.), et PRUIT (F.W.)

La vitamine B 12 dans le traitement de l'hépatite virale.

Am. J. Méd. Sc., 1952, 224 , 252 - 262.

47 - CAROLI (J.), ANDRE (J.)

Etude clinique, évolutive, histoendoscopique de
deux cas d'hépatite hypercholostatique.

Sem. Hôp. Paris, 11 Avril 1962, (21/1), 1289 -1294.

48 - CAROLI (J.), CHIGOT (J. P.)

Mise au point sur l'hépatite virale.

Rev. Méd. 29 Nov. 1971, (41), 2579 - 2602.

49 - CAROLI (J.) et DELATTRE (M.)

Faut-il traiter toutes les hépatites ictérogènes
par la cortisone, l'hydrocortisone ou la delta
hydrocortisone ?

Arch. Mal. Ap. Dig., 1956, (45), 153 - 180.

50 - CAZAL (P.), MIROUZE (J.)

Le Syndrome Ictère.

E.M.C., Foie et Pancréas, 10 - 1961, 7014 A¹⁰: 1-8.

51 - CHALMERS (T.), ECKARDT (R.), REYNOLDS (W.) et DAVIDSON (C.)

Traitement de l'hépatite infectieuse aiguë :
étude contrôlée des effets du régime, du repos
et de l'activité physique sur l'évolution de la
maladie.

J. of Clin. Invest., 1954, 34 , 1163 - 1235.

52 - CHARBONNIER (A.), NEPVEUX (P.)

Métabolisme de la bilirubine et classification
des ictères.

IMMEX, Sept. 1974, (7) ,877 - 886.

53 - COLETTE (J.), GARRIGUE (G.), SELLIN (B.).

Rapport entre la présence de l'antigène HBs
et les helminthiases.

Nouv. Presse Méd. 1976, 5 , 1540

54 - COSSART (Y.E.), FIELD (L.M.), CAUT (B.) and WIDDOWS (D.)

Parvo-like particles in human sera.

Lancet, 1975, 1 , 72 - 73.

55 - COULAUD (J. P.)

L'antigène Australia chez l'Africain de l'Ouest.

Médecine Digest, Février-Mars 1975, (2) , 4 - 14.

56 - COULERU (O.), MOULIAS (R.) GERMAN (A.) PETER et LOEPER (J.).

Aspect morphologique de l'antigène Australia
au cours de l'hépatite virale B.

Ann. Méd. Int. Juin-Juillet 1973, 124, (6-7) ,
513 - 519.

57 - COUPELIS (A.G.), LOCARNINI (S.A.), FERRIS (A.A.)

Cités par DE FROCHEN (P.H.)

Le virus de l'hépatite "A"

Thèse Méd., Tours 1979, N° 3.

58 - COUROUCÉ (A. M.)

Sous-types de l'antigène HBs. Répartition géographique et aspects épidémiologiques

Rev. Méd. 9 Fév. 1976, (6) , 299 - 305.

59 - COUROUCÉ (A.M.), TREPO (C.), JUNGERS (P.)

Progrès récents dans la connaissance des hépatites virales.

Nouv. Presse Méd., 12 Mai 1979, 8 , (21),

1731 - 1734.

60 - COURSAGET (P.), MAUPAS (Ph.), DUBOIS (F.), DRUCKER (J.),
GOUDEAU (A.)

Hépatites non A-non B chez six malades hémodialysés

Nouv. Presse Méd. 11 Nov. 1978, 7 (39) , 3515 -

3520.

61 - COURSAGET (P.), MAUPAS (Ph.), LEVIN (P.), BARIN (F.)

Virus-like particles associated with non A-non B hepatitis.

Lancet, 1979, 11 ; 92.

62 - COURTOIS (D.)

Virus en voie de disparition - virus nouveaux.

Méd. Afr. Noire, Jan. 1979 , 26 (1) ; 17 - 22.

63 - CRISTAU (P.)

L'hépatite virale de l'adulte jeune.

Médicorama, 1976, (210) , 6 - 40.

64 - DANE (D.S.), CAMERON (C.H.), BIGGS (M.)

Virus-like particles in serum of patients with
Australia Antigen associated hepatitis.

Lancet, 1970, 1 , 695 - 698.

65 - DARNIS (F.)

L'hépatite chronique virale.

Chiers de Médecine, 30 Déc. 1974, (15) 1065-1068.

66 - DARNIS (F.), POUPON (R.)

Hépatite commune de l'adulte.

Revue du Prat. 1^{er} Mai 1978, 28, (25) , 1897-1914.

67 - DEBIARD (Ph.)

Innocuité de la vaccination contre l'hépatite B.

Thèse Méd., Tours, 1980, N° 64.

68 - DEBRAY (C.), HARDOUIN (J.) et LAUMONIER (R.)

Les ulcérations gastro-duodénales au cours
de la delta-corticothérapie.

B. M. Soc. Méd. Hôp Paris, 1957, (73), 793 - 801.

69 - DEGOS (F.), TRON (F.), BACH (J.F.), BENHAMOU (J.P.)

Le virus B est-il responsable de toutes
les népatites chroniques actives ?

Gastroenterol. Clin. Biol, 1978, 2 , 852.

70 - DELOINCE (R.), BEAUDRY (Y.), DAVEZE (J.L.) et Coll.

Isolément et essai de purification de l'antigène
lié à l'hépatite de type A

Médecine et Armées 1978, 6 , (9), 783 - 790.

71 - DELPRETE (S.), CONSTANTINE (D.), DOGLIA (M.)

Presymptomatic diagnosis of hepatitis :

Cités par MOULAYE (A.M.)

Etude de l'antigène Australia au cours
des affections hépatiques à Dakar.

Thèse Méd. , Dakar, 1972 , N° 8.

72 - DELUNS (S.), NARET (C.), CIANCIONI (C.) and al.

An attempt to prevent hepatitis B in hemodialysis team. Utilization of specific immunoglobulins.

XI Congrress of European dialysis and transplantation association., Tel Aviv, Nov. 1975.

73 - DENIS (J.), OPOLON (P.), GRANGER (A.), DARNIS (F.)

Assistance extra-corporelle de longue durée par hémofiltration continue au cours des hépatites graves.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1978 , 2 , 852.

74 - DEZAT (M.S.)

Hépatite non A-non B chez une enfant de 2 ans :
Identification d'un agent étiologique possible.
Thèse Méd. Tours, 1980 N° 151.

75 - DIEBOLT (G.), BLAVY (G.), LAURENS (A.), DIAKHATE (L),
LINHARD (J.)

Rôle des insectes vecteurs dans la transmission de l'antigène HBs.

Bull. Soc. Méd. Afr. Noire Langue Franç., 1978,
23 , (5) , 270 - 275.

76 - DIEBOLT (G.), LINHARD (J.)

Variation de la fréquence de l'antigène et de
l'anticorps HB en Afrique Noire.

Méd. Trop. Juillet-Août 1974, 34 , (4) , 529 - 544.

77 - DIENSTAG (J.L.), ALAANIA (A.), MOSLEY (J.), REDEKER (A.G.)
PURCELL (R.M.)

Etiology of sporadic hepatitis B surface antigen
negative hepatitis.

An. Intern. Med., 1977, 87 , 1 - 6.

78 - DIENSTAG (J.L.), BHAN (A.K.), ALTER (H.J.), FEINSTONE (S.M.),
PURCELL (R.H.)

Circulating immune complexes in non A-non B
hepatitis.

Lancet, 1979, 1 , 1265 - 1267.

79 - DIENSTAG (J.L.), DIVENPORT (F.M.), Mac CALLUM (R.W.) and al.

Non human primate - associated viral hepatitis
type A. Serologic evidence of hepatitis virus
infection.

JAMA, 1976, 236 , 462 - 464.

- 80 - DIENSTAG (J.L.), FEINSTONE (S.M.), PURCELL (R.H.), HOOFNAGLE (J. H.) and al.

Experimental infection of chimpanzees
with the hepatitis A virus.

J. Infect. Dis., 1975, 132 , 532 - 545.

- 81 - DRUCKER (J.), COURSAGET (P.) MAUPAS (Ph.) et Coll.

Hépatite virale de type A chez l'enfant : étude
séroépidémiologique dans une population urbaine
française.

Nouv. Presse Méd. 12 Mai 1979, 8 , (21), 1735-1738.

- 82 - DUBOUREAU (L.H), SABY (G.)

Effets thérapeutiques de l'alpha-cétoglutarate
d'ornithine en hépatologie.

Médecine Praticienne, Déc. 1969, (2) , (Extrait).

- 83 - DUFFAUT (M.), GAILLEMIN (C.), LE TAMMEC (Y.)

Les arthrites de l'hépatite virale.

(A propos de deux observations).

Cahiers de Médecine, 15 Déc. 1974, (14), 925-929.

- 84 - DURAND (H.), BENOLIEL (G.)

Aspects évolutifs et thérapeutiques des hépatites
virales.

Ann. Université du Bénin (TOGO), Méd., Nov-Déc. 1975

1 (3) , 53 - 61.

85 - ESAMBERT (E.), JOFFET (L.), OLIVIER (M.), PEEL (A.).

Virus des hépatites.

La Médecine Praticienne, Déc. 1980, (804), 27 - 28.

86 - ESAMBERT (E.), JOFFET (L.), OLIVIER (M.), PEEL (A.) et Coll.

Transmission de l'hépatite non A-non B de
l'homme au chimpanzé.

Les virus de l'hépatite.

La Médecine Praticienne, Jan. 1979, (4) : 24 - 30.

87 - EVANS (A.), SPRINZ (H.) et NELSON (R.)

A C T H et Cortisone dans le traitement de
l'hépatite à virus.

Ann. Méd. Int. 1953, 38 : 1115 - 1160.

88 - EZRATY (A.), CHAMLIAN (A.), LETOURNEAU (J.) et Coll.

Evaluation d'un questionnaire histologique pour
la discrimination des hépatites chroniques.

Gastroenterol Clin. Biol., 1978, 2 , 853.

89 - FEINSTONE (S.M.), KAPIKIAN (A.Z.), PURCELL (R.H)

Hepatitis A : detection by immune electron
microscopy of a virus-like antigen associated
with acute illness.

Science, 1973 , 182 ; 1026 - 1028.

.../...

90 - FEINSTONE (S.M.), KAPIKIAN (A.Z.), GERIN (J.L.), PURCELL (R.H.).

Broyant density of the hepatitis A virus-like particles in cesium Chloride.

J. Virol, 1974 , 13 ; 1412 - 1414.

91 - FREXINOS (J.), PASCAL (J.P.), RIBET (A.).

Effets thérapeutiques de l'alpha-cétoglutarate d'ornithine en hépatologie.

Rev. Méd. Nov. 1968; (25) ; 1651 - 1662.

92 - DE FROHEN (P.H.)

Le virus de l'hépatite "A"

Thèse , Pharmacie , Tours 1979 , N° 3.

93 - GASTARD (J.), LEVERGER (J.C.), ROUDIER (G.), GOSSELIN (M.),
BOUTIN (J.)

Hépatite virale et aplasie médullaire.

Sem. Hôp. Paris , 8 Mai 1975, (22), 1529 - 1531.

94 - GATEAU (Ph.), SCOTTO (J.), CHICOT (D.) et Coll.

Antigène Australie et hépatites.

R. M. F. , 1971, 46 , (1) , 15 - 23.

95 - GOCKE (D.J.), FAVEY (H.B.)

Antigène Au de l'hépatite. Les rapports

.../...

avec la maladie et le potentiel infectieux
des donneurs de sang.

Lancet, 31 Mai 1969, 1 (7605) : 1055 - 1059.

96 - GODEAU (P.)

Les hépatites virales

(Assises départementales de médecine)

Cahiers de Méd., 30 Déc. 1975, (15) , 934 - 1034.

97 - GUARDIA (J.), MARTINEZ-VAQUEZ (J.M.), MARSAL (J.) et Coll.

Les complexes immuns au cours des hépatites
virales. L'hépatite fulminante.

Nouv. Presse Méd., 24 Juin 1972, 1, (26), 1763-1768.

98 - GUEROULT (N.), DOREMANN (H.), ETIENNE (J.P.).

Les "arthrites" de l'hépatite virale.

Ann. Méd. Int., Juin-Juillet 1972, (6-7), 561-571.

99 - HANTZ (O.), VITVITSKI (L.), TREPO (C.)

Non A-non B hepatitis : identification
of hepatitis B-like virus particles
in serum and liver.

J. Med. Virol., 1980, 5 , 73 - 86.

100 - HEILMEYER (L.), SCHMID (F.) et KUNCH (H.A.).

Cortisone et hépatite à virus.

Deutsche Med. Wschr. 1955, 80 , 992 - 999.

101 - HEUILLY (F.), RAUBER (G.), GAUCHER (P.) et Coll.

Existe-t-il une responsabilité de la cortico-
thérapie dans le déterminisme de l'hépatite
chronique ?

Nouv. Presse Méd. 8 Jan. 1972, 1 , (2), 111-112.

102 - HILLEMANN (M.R.), BOWYER (E.B.), ROYER (R.R.), TYTELL (A.A.),
BERTLAND (A.U.) et LAMPSON (G.P.).

Purified and inactivated human hepatitis B
vaccine : progress report.

Amer. J. Med. Sc., 1975, 270 , 401.

103 - HIRSHMAN (R.J.), SCHULMAN (N.R.), BARKER (L.F.), SMITH (K.O.).

Virus-like particles in sera of patients with
infections and serum hepatitis.

J.A.M.A., Jun: 1962 , 208 , (9) , 1667 - 1670.

104 - HOAGLAND (C.), LABRY (D.) et KUNKEL (D.).

Analyse des effets des graisses du régime sur
la guérison de l'hépatite infectieuse.

Am. J. Public Health, 1946 , 36 , 1287 - 1292.

105 - HOUNTONDJI (A.), MONTEIRO (B.), DIOF (S.) et ADEGBINNI (R.).

Les hépatites virales en Médecine Interne au Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou. (A propos de 147 cas de forme ictérique)

Comm, 1^{eres} Journées Scientifiques des Enseignants chercheurs de l'Université Nationale du Bénin
20 - 21 - 22 Déc. 1979.

106 - HOUNTONDJI (A.), MONTEIRO (B.), HOUNGBE (F.) ATFOLOU (V.)

L'hypertension artérielle permanente dans un service de Médecine Interne pour adultes à Cotonou. (A propos de 293 cas).

Comm. Soc. Méd. Dakar, Mai 1979.

107 - JACOB JOHN (T.), CARMAN (R.H.), et HILL (P.G.)

Hepatitis B antigen and viral hepatitis type B in India.

Bull. O N S, 1974, 51 , (6) , 617 - 620.

108 - KLEPPING (Cl.) et Coll.

Etude de l'activité thérapeutique d'un dérivé de l'ornithine en hépatologie.

Information Thérapeutique. Mai 1969, 7 , (2),
33 - 36.

109 - KOW (M.) and al.

Hepatitis and virus infection in Southern african blacks with hepato-cellular cancer.

J. Natl. Cancer in S^t, 1979, (62) : 517 - 520.

110 - KREJCS (G.J.), BLUM (A.C.)

La cholestase intra-hépatique au cours de la grossesse.

Cahiers de Médecine, 15 Déc. 1974, (14), 891-896.

111 - KRUGMAN (S.), GILES (J.F.), HAMMOND (J.).

Viral hepatitis type B (M S 2 Stain) prevention with specific hepatitis B immune serum globulin.

J.A.M.A. 1971, 218, 1665 - 1670.

112 - LABAYLE (D.), CHAPUT (J.C.), ETIENNE (J.P.)

Les hépatites chroniques et leur traitement

Rev. du Prat. 1^{er} Mai 1978, 28, (25), 1915-1928.

113 - LABOUZE (B.), BUEFFER (C.).

Epidémiologie des hépatites virales A et B.

Rev. du Prat. 1^{er} Mai 1978, 28, (25), 1883-1896.

114 - LACOMERE (R.), PACCOLIN (J.).

Diététique des maladies hépato-biliaires.

Bordeaux Médical, Avril 1979, 12 (3), 813 - 818.

115 - LAROUZE (B.), FECHNER (J.), COULIBALY (F.).

Les virus des hépatites et leur épidémiologie.

La Vie Médicale, Juin-Juillet 1980, (16-17),

1315 - 1322.

116 - LAVERDANT (Ch.)

Acquisitions récentes à propos de l'hépatite
épidémique en milieu militaire. Présentation de
trois études statistiques.

Revue Internationale des Sciences de Santé
des Armées, 1977 , (9 - 10) ; 691 - 706.

117 - LAVERDANT (Ch.), ANTOINE (H.), NICOLLE (R.) et Coll.

Hépatite virale. Nouvel essai de gammaglobulino-
prophylaxie de masse.

Nouv. Presse Méd., 10 Mars 1973 , 2, (10) ,

639 - 642.

118 - LAVERDANT (Ch.), BAUDON (D.).

Les hépatites virales.

Concours Médical, Déc. 1980, (45), 7013 - 7023.

119 - LAVERDANT (Ch.), CRISTAU (P.), ESSIOUX (H.) et Coll.

Etude de l'effet du repos sur l'évolution des
hépatites virales.

Sem. Hôp. Paris, 26 Mars 1975, (15), 1001 - 1007.

120 - LAVERDANT (Ch.), CRISTAU (F.), MOLINIÉ (Cl.), BSSILOUX (H.),
DURET (J.C.).

Les formes cholestatiques des hépatites virales.

Ann. Méd. Int. Août-Sept. 1973, 124, (8-9) 607-610.

121 - LAVERDANT (Ch.), DUROSOIR (J.L.).

Epidémiologie et prophylaxie des hépatites virales.

Hépatologie-R.P.11 Jan. 1974, 24, (3), 187-192.

122 - LAVERDANT (Ch.), MOLINIÉ (Cl.).

Les problèmes évolutifs soulevés par l'hépatite
virale du jeune adulte.

Revue Internationale des Services de santé des
Armées. 1977, (3), 211 - 216.

123 - LAVERDANT (Ch.), POUTOL (C.), LOMBARD (Ch.) et Coll.

Nouvelle étude comparative du traitement de deux
groupes d'hépatites virales malignes.

Lyon Médical 1973, 230, (20), 767 - 771.

124 - LEE (A.K.Y), IP (H.M.H.), WONG (V.C.M.)

Mechanism of maternal-fetal transmission of
hepatitis B virus.

J. infect. Dis. 1978, 138; 668 - 671.

125 - LING (C.M.), MUSHAMMAR (I.K.), OVERBY (L.R.) and al.

Hepatitis B e -antigen and its correlation with other serological markers in chimpanzees.

Infect. Immun., 1979, (24), 352 - 356.

126 - LINHARD (J.) , DIEBOLT (G.), DARRASSE (D.) et de MEDEIROS (D)

L'antigène Australia au Bénin.

Comm. Soc. Méd. Afr. Noire Langue Franç. Séance du 4 Juin 1973.

127 - LINQUETTE (M.), FOSSATI (P.), HUBSHMAN (B.).

Expérimentation clinique de l'alpha-cétoglutarate d'ornithine.

Lille Médical. Actualités - Avril 1969, (4)
512 - 515.

128 - LOCANTINI (S.A.), GUST (I.D.), PARRIS (A.A.), SCOTT (A.C.),
WONG (H.L.).

A prospective study of acute viral hepatitis with particular reference to hepatitis A.

Bull. OMS. 1976, 54 ; (2) ; 199 - 206.

129 - Mac CALLUM (F.O.), BRADLEY (W.H.).

Transmission of infective hepatitis to human volunteers : effect on rheumatoid arthritis.

Lancet, 1944 , 2 ; 228.

.../...

130 - MAINGUET (P.) et CAROLI (J.)

Etude statistique du traitement des hépatites
ictérogènes aiguës par la delta hydrocortisone.
Sem. Hôp. Paris, 1959, 35 : 1974 - 1985.

131 - MASCOCOLI (C.C.), ITTENSION (C.), VILLAREJOS (O.L.) and al.

Recovery of hepatitis agent in the marmoset
from human cases occurring in Costa Rica.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med, 1973, 142 , 276 -282.

132 - MAUPAS (Ph.), COURSAGET (P.), GOUDEAU (A.) et Coll.

Hepatitis B virus and primary liver carcinoma.
Evidence for a filiation hepatitis B - Cirrhosis
and primary liver Cancer.
Ann. Microbiol. (Inst.Pasteur), 1977, 128 A :
245 - 253.

133 - MAUPAS (Ph.), GOUDEAU (A.), COURSAGET (P.), DRUCKER (J.)
BAGROS (Ph.).

Immunisation against hepatitis B in man.
Lancet, 1976 · I : 1367 - 1370.

134 - MAYNARD (E.F.), SADIKALI (F.).

Hepatitis associated antigen and cirrhosis in
Uganda.
Lancet, 1970, 2 ; 1936.

135 - MERY (J.Ph.), SIMON (N.), COURCOUÈ (A.M.).

Hépatite non A-non B chez les hémodialysés
chroniques. A propos de 5 observations.

Nouv. Presse Méd., 10 Déc. 1979 , 8, (48), 3973.

136 - MILLMAN (I.), BLUMBERG (B.S.).

Perspective de la vaccination contre le virus
de l'hépatite.

Rev. du Prat. 1^{er} Mai 1978 , 28 ; (25), 1943-1954.

137 - MILLMAN (I.), ZAVATONE (V.), GERSTLEY (B.J.S.) BLUMBERG (B.S.)

Australia antigen detected in the nuclei of liver
cells of patients with viral hepatitis by the
fluorescent antibody technic.

Nature : 1969 , 222 , 181.

138 - MONGES (H.), ANDRE (L.), CHASTEL (C.), CHAMLIAN (A.),
AUTARD (A.H.).

Traitement des hépatites virales par l'ornicetil :
Etude clinique, biologique et histoenzymologique.

Gaz. Méd. Franc, Supplément thérapeutique.

9 Juillet 1971 , 78 , (25) , 11 - 28.

139 - MOSLEY (J.W.)

The epidemiology of viral hepatitis. An overview.

Am. J. Med. Sc. 1975, 270 , 253 - 270.

140 - MOSLEY (J.N.), REDEKER (A.G.), FEINSTONE (S.M.) and
PURCELL (R.H.).

Multiple hepatitis viruses in multiple attacks
of acute viral hepatitis.

N. Engl. J. Med; 1977, 296 , 75 - 78.

141 - MOULAYE (A.M.)

Etude de l'antigène Australia au cours des
affections hépatiques à Dakar.

Thèse Méd. Dakar ; 1972, N° 8.

142 - de MOURA (C.)

L'antigène de l'hépatite B (antigène Australia)
dans l'urine.

Cahiers de Méd., 15 Déc. 1973, (14), 1149 - 1154.

143 - MULLER (R.), WILLERS (M.), FREISE (J.), HOPKEN (W.).

Wie häufig ist eine chronische Hepatitis als Folge
der akuten virus Hepatitis A oder Hepatitis non A-
non B.

Zeitschrift für Gastro-Entérologie, 1978, 12,
760 - 767.

144 - MUYEMBE - TAMFUM (L.)

Contribution à l'étude de l'épidémiologie

des hépatites virales en Afrique.

Méd. Afr. Noire, Jan. 1979, 26 (1) , 85 - 92.

145 - OKADA (K.), YAMADA (T.), MIYAKAWA (Y.), MAYUMI (M.).

Hepatitis B surface antigen in the serum of infants after delivery from asymptomatic carrier mothers.

J. Pediatr. 1975, 87 : 360 - 363.

146 - O M S

Progrès en matière d'hépatite virale.

O M S , série de rapports techniques,

N° 602 , 1977.

147 - OPOLON (P.)

Les hépatites virales fulminantes.

Vie Méd. Juin-Juillet 1980, (16 - 17) : 1337-1340.

148 - CUDART (J.L.), BARBOTIN (M.) et MARTY (M.).

Existe-t-il un nouveau déterminant antigénique de l'antigène de l'hépatite B ?

Comm. Soc. Méd. Afr. Noire Langue Franç.

Séance du 2 Juillet 1973.

.../...

149 - PAL (S.R.) CHITKARA (N.C.), CHOUDHURY (S.) and al.

Hepatitis B virus infection in Northern India.
Prevalence, subtypes and seasonal variation.
Bull. C.M.S., 1974, 51 , (1) , 13 - 18.

150 - PALIARD (P.)

Hépatites : problème de terminologie.
Nouv. Presse Méd. 10 Déc. 1979 ; 8 , (48),
3965 - 3968.

151 - PARIENTE (E.A.)

Hépatites virales.
La Vie Méd. Avril 1980. Supplément au N° 9 :
3 - 13.

152 - PARIS (J.)

Les manifestations extrahépatiques indépendantes
de l'atteinte du foie au cours des hépatites
virales.
Cahiers de Méd., 30 Déc. 1974, (15) , 1041-1048.

153 - PAUTRAT (J.M.), RUMEAU (J.M.), AYEVA (A.), GRATADOUR (P.),
PACCALIN (J.).

Conduite des explorations endoscopiques devant
un ictère.
Bordeaux Médical, Avril 1979, 11 (2) , 723-728.

154 - PEDOYA (C.)

Les hépatites virales.

Conférence Session d'Etude d'Epidémiologie de
l'Ecole Nationale de la Santé Publique.

155 - PENE (P.), MOULANIER (M.)

Hépatites ictérogène à virus.

In Cliniques Africaines, Gauthier - Villars
Paris 1966.

156 - PENE (P.), PIGNOL (F.), GASTAUT (J.A.) et BEDA (B.).

Les ictères tropicaux.

Etudes Médicales , Sept. 1970 , (3), 137 - 152.

157 - PERRIN (J.)

Prévention de l'hépatite B chez l'enfant en zone
d'endémie (Sénégal) par vaccination spécifique.

Thèse Méd. Tours 1980 N° 150.

158 - PILLOT (J.)

Le diagnostic immunologique de l'hépatite B.

Revue critique des tests impliquant l'antigène
HBs pour le dépistage des sangs infectieux.

Ann. Biol. Clin. 1977 , 35 ; 1 - 17.

159 - PIROTE (J.)

Prophylaxie de l'hépatite B.

Actua. Méd. Hyg ; Oct. 1977 , 9 ; (181), 16 - 18.

160 - PRINCE (A.M.)

Relation of Australia and SII antigen.

Lancet, 1968 , 2 ; 462 - 463.

161 - PRINCE (A.M.), BROTMAN (B.), GRADY (G.F.) and al.

Long incubation post-transfusion hepatitis
without serological evidence of exposure to
hepatitis B virus.

Lancet, 1974 , 11 , 241 - 255.

162 - PRINCE (A.M.), BROTMAN (B.), VANDENENDE (M.) C. and al.

Non A-non B hepatitis : identification of a
virus specific antigen and antibody. A
preliminary report.

In "Viral Hepatitis" Franklin Institute Press,
Philadelphia , 1978 ; 633 - 640.

163 - PRINCE (A.M.), METSELAAR (D.), KAFUKO (G.W.) and al.

Hepatitis B antigen in wild-caught mosquitoes
in Africa.

Lancet, 1972 , 11 ; 247 - 250.

164 - PROKOPENKO (M.)

Contribution à l'étude des transaminases sériques
au cours des affections hépato-biliaires.

Thèse Méd., Lyon 1961 , N° 149.

165 - PROVOST (P.J.), HILLEMANN (M.R.)

Propagation of human hepatitis A virus in
Cell culture in vitro.

Proc. Soc. Exp. Biol. Méd., 1979, 160, 213 - 221.

166 - PURCELL (R. H.) et GUERIN (J.L.)

Hepatitis B subinfect vaccine : a preliminary
report of safety and efficacy tests in
chimpanzees.

Amer. J. Med. Sci., 1975 , 270 , 395 - 399.

167 - REPSHIER (L.H.) et FREEBORN (R.K.)

Effects of early and vigorous exercise on
recovery from infectious hepatitis.

New England J. Med. 18 Déc., 1969 , 281 , (25);
1393 - 1396.

168 - REYNAUD (R.), REVIL (H.), HUBERT (M.) et Coll.

Etude comparative de l'évolution des hépatites
ictérogènes avec ou sans corticothérapie.

Presse Médicale, 7 nov 1964, (47) , 2759 - 2761.

169 - RIBET (A.), FREXINOS (J.), DAMBRIN (G.), OKSMAN (F.).

Etude immunologique des hépatites virales.

J. Méd. Lyon, 5 Jan. 1973 , (1240) , 5 - 16.

170 - RIZETTO (M.), CANESE (M.G.), ARICO (S.) and al.

Immunofluorescence detection of new antigen -
antibody system (/ anti) associated to
hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg
Carriers.

Gut. 1977, 18 997 - 1003.

171 - ROUX (J.F.), COUROUCE-PAUTY (A.M.), DURAND (J.P.), PARC (F.).

Le portage de l'antigène HBs chez les donneurs
de sang de Polynésie française. Un nouveau sous-
type antigénique.

Méd. Trop., Juin-Août 1980, 40 , (4) , 383-388.

172 - RUEFF (B.)

Traitements actuels de l'insuffisance hépato-
cellulaire aiguë grave.

Arch. Fr. Mal. App. Dig. 1974 , 63 , (2), 93-96.

173 - RUMEAU (J.M.), d'AGATA (Ph.), COSTA (J.M.), PACCALIN (J.).

Les ictères de la grossesse.

Bordeaux Médical , Avril 1979 , 11 (2) , 705-714.

- 174 - SAIMOT (G.), BLUMBERG (B.S.), COULAUD (J.P.), BROCHARD (C.)
et PAYET (M.)

Transmission éventuelle de l'antigène Australie
(HBs) par les moustiques. Résultats d'une enquête
menée au Sénégal.

Rev. Méd. Toulouse, 1976 , (12) , 1059 - 1063.

- 175 - SANDLER (S.G.), SHOUVAC (D.), MARCUS (H.) ELIAKIM (M.).

Type B and non B viral hepatitis in Jérusalem.

Bull. O M S , 1976, 54 , (2) , 193 -- 198.

- 176 - SANKALE (M.), SECK (I.), LINHARD (J.), et Coll.

L'antigène Australia au cours de la cirrhose et
du cancer primitif du foie chez l'Africain de
Dakar (note préliminaire).

Bull. Soc. Méd. Afr. Noire Langue Franç, 1971,
XVI : 167 - 171.

- 177 -SARNO (E.) et Coll.

Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
et carcinoma primitivo de fígado.

Revista Institute Méd. Trop. Sao.Paolo - 1980,
22 , 1 : 20 - 23.

178 - SHIMIZU (Y.K.), FEINSTONE (S.M.) PURCELL (R.H.) and al.

Non A-non B hepatitis : ultrastructural evidence
for two agents in experimentally infected
chimpanzees.

Science, 1979, 205 ; 197 - 200.

179 - SHIRACHI (R.), SHIRAIISHI (H.), TATEDA (A.), KIMUCHI (K.),
. ISHIDA (N.).

Hepatitis "C" antigen in non A-non B post-
transfusion hepatitis.

Lancet, 1978, II : 853 - 856.

180 - SOHIER (R.), TREPO (C.).

Les hépatites dites Non-A, Non-B.

Revue générale des conceptions actuelles.

Revue d'épidémiologie et de Santé Publique, 1980;
28 , (3) ; 341 - 366.

181 - SOULIER (J.P.)

L'antigène Australie.

Cahiers de Médecine , 30 Déc. 1974, (15),
1035 - 1040.

182 - SOULIER (J.P.).

Prévention de l'hépatite à virus B par des

immunoglobulines spécifiques anti HBs (Anti Au)

Rev. Méd., Prat., 1975, (33) , 2242 - 2244.

183 - STEPHEN (M.), FEINSTONE (M.S.), PURCELL (R.H.).

New Methods for the serodiagnosis of hepatitis A.

Gastroenterol. May 1980 , 78 ; (5) , part 1 :

1092 - 1094.

184 - SZMUNESS (W.), MUCH (M.I.), PRINCE (A.M.) and al.

On the role of sexual behavior in the spread of
hepatitis B infection.

Am. Int. Med. 1975, 83 : 489 - 495.

185 - TABOR (E.), GERETY (R.J.), DRUCKER (J.) and al.

Transmission of non A-non B hepatitis from man
to chimpanzee.

Lancet , 1978 , 1 , 463 - 466.

186 - TABOR (E.), MITCHELL (F.D.), GOUDEAU (L.), GERETY (R.J.).

Detection of an antigen -antibody system in
serum associated with human non A-non B hepatitis.

J. Med. Virol, 1979, 4 : 161 - 169.

187 - TETE (R.)

Aspects cliniques et évolutifs des hépatites
virales.

J. Méd. Lyon , 1974 , 5 (9) , 919 - 932.

188 - TISSIER - SLAMA (R.)

Actualités Biologiques.

- le bilan hépatique standard en 1980
- Recherche de l'anticorps contre le virus de l'hépatite A.
- Signification et découverte fortuite de l'antigène HBs.

Concours Médical, 7 Juin 1980, (23), 3563 - 3566.

189 - TREPO (C.)

Les virus de l'hépatite : Identification et mécanismes immuno-pathogéniques.

Rev. du Prat. 1^{er} Mai 1978 , 28 , (25), 1871-1882.

190 - TREPO (C.), BEL (A.).

Formes cliniques, diagnostic et traitement des hépatites virales.

J. Méd. Lyon, 20 Mars 1973, (1245), 407 - 418.

191 - TREPO (C.), HANTZ (C.), VITVITSKI (L.) et Coll.

Hétérogénéité et signification de l'Ag HBc :
identification d'une nouvelle spécificité (e 3).

Gastroenterol. Clin. Biol., 1978, 2 : 856.

192 - TREPO (C.), THIVOLET (J.), CIRARD (M.).

Hépatite virale B et périarthrite noueuse.

J. Méd. Lyon, 5 Jan. 1973, (1240) , 17 - 23.

193 - TREPO (C.), VITVITSKI (L.), PICHOU (C.) et Coll.

Mise en évidence d'un antigène sérique et tissulaire au cours des hépatites virales non A-non B, aiguës ou chroniques.

Nouv. Presse Méd. 1979, 8 , (43) , 3539 6 3548.

194 - TUYNS (L.), RIVE (J.), ZUCKERMAN (A.) et Coll.

Prévalence de l'antigène de l'hépatite B dans une population rurale en Côte d'Ivoire.

Méd. Afr. Noire, 1974 , 21 ; (7) , 507 - 512.

195 - VACHON (A.)

Diagnostic et traitement des hépatites virales cholestatiques.

Cahiers de Méd. , 30 Déc. 1974, (15) , 1071-1078.

196 - VACHON (A.), TUAILLON (J.), JEAN-LOUIS (Ph.), EVREUX (M.).

Anémie hémolytique aiguë par auto-anticorps associé à l'antigène HB.

J. Méd. Lyon, Déc. 1975, (1297) ; 1123 - 1126.

197 - VARAY (A.), BERTHELOT (J.).

Les hépatites virales.

Masson Edit. Paris 1969 : 208.

- 198 - VILLAREJOS (V.M.), VISSONA (E.A.), EDUARTE (C.A.),
PROVOST (P.J.), WILLEMAN (H.R.).

Evidence for viral hepatitis other than type A
or type B among persons in Costa Rica.

N. Engl. J. Med. 1975, 293 : 1350 - 1352.

- 199 - VITTAUX (J.)

L'hépatite virale aiguë bénigne habituelle.

Vie Méd., Juin-Juillet 1980 , (16-17), 1327-1332.

- 200 - VITVITSKI (L.), TREPO (C.), PRINCE (A.M.), BROTHMAN (B.).

Detection of virus associated antigen in serum
and liver of patients with non A-non B hepatitis.

Lancet, 1979 , I , 1263 - 1267.

- 201 - VOHITO (M.D.), VOHITO-MBOMY (J.A.), IVANOVA (L.).

Hépatites virales. Etude de 90 cas hospitalisés
à Bangui.

Méd. Afr. Noire, Mai 1980 , 27 , (5) , 433 - 435.

- 202 - WILLIAMS (A.O.), FRANCIS (T.I.) et SMITH (J.A.).

L'hépatite de type B sous les tropiques.

Afr. Méd., 1972 , 11 , 973 - 980.

203 - WILLS (W.) and al.

Hepatitis B virus in bedbugs (*Crimex hemipterus*)
from Sénégal.

Lancet 1977 , 2 , 217 - 219.

204 - WILLS (W.), SAINCT (G.), BROCHARD (C.), BLUMBERG (B.S.) and al.

Hepatitis B surface antigen (Australia antigen)
in mosquitoes collected in Sénégal, West-Africa.

Am. J. Trop. Med. Hyg., 1976 , 25 , 186 - 190.

205 - ZUCKERMAN (A.J.)

Hepatitis B Vaccine. Safety criteria and
non B infection.

Lancet, 1976 , 1 ; 1936.

T A B L E D E S M A T I E R E S

INTRODUCTION ET OBJECTIFS..... 1

PREMIERE PARTIE : DONNEES DE LA LITTERATURE.....

- CHAPITRE I : DONNEES HISTORIQUES..... 7

- CHAPITRE II : METABOLISME DE LA BILIRUBINE
ET MECANISMES PHYSIOPATHOLOG-
GIQUES DES ICTERES..... 18

2.1. Définition..... 19

2.2. Rappel physiologique..... 19

2.3. Physiopathologie des ictères..... 23

- CHAPITRE III : VIROLOGIE DE L'HEPATITE..... 28

3.1. Le virus de l'hépatite A..... 30

3.2. Le virus de l'hépatite B..... 36

3.3. Les virus non A-non B..... 49

- CHAPITRE IV : EPIDEMIOLOGIE DES HEPATITES
VIRALES 54

4.1. Epidémiologie de l'infection par ^{le} virus de
l'hépatite A..... 55

4.2. Epidémiologie de l'infection par le virus
de l'hépatite B..... 58

4.3. Epidémiologie de l'infection par les
virus non A-non B..... 71

DEUXIEME PARTIE : ETUDE DES HEPATITES VIRALES EN...

MEDECINE INTERNE AU CNHU DE COTONOU

- CHAPITRE I : CADRE ET MATERIEL DE TRAVAIL.....	74
1.1. Cadre du travail.....	75
1.2. Matériel d'étude.....	79
- CHAPITRE II : CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUES	
GENERAUX.....	80
2.1. La Fréquence.....	81
2.2. Le recrutement par année.....	81
2.3. Le sexe.....	86
2.4. L'âge.....	86
2.5. Les sous-groupes raciaux.....	90
2.6. Origine et conditions socio-économiques.....	92
- CHAPITRE III : ETUDE CLINIQUE.....	97
3.1. Phase pré-ictérique.....	98
3.2. Phase ictérique.....	118
3.3. Phase de regression.....	124
- CHAPITRE IV : ETUDE BIOLOGIQUE	125
4.1. La Cytolyse.....	126
4.2. Le Syndrome Cholostatique.....	131
4.3. L'Insuffisance cellulaire hépatique.....	135
4.4. Le syndrome inflammatoire.....	138
- CHAPITRE V : ENQUETE ETIOLOGIQUE.....	140
5.1. Données anamnestiques.....	141
5.2. Enquête sérologique.....	142

VU LE PRESIDENT DU JURY

VU LE DOYEN

Vu et permis d'imprimer

LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE NATIONALE DU BENIN

— E R M E N T

-x-x-x-x-

En présence des Maîtres de cette Faculté et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle, dans l'exercice de ma profession,

- aux intérêts du Peuple et de sa Révolution
- aux principes fondamentaux de la Médecine Universelle
- aux lois de l'honneur, et de la probité

Je rendrai aux générations futures l'instruction que j'ai reçue en m'acquittant dignement et honnêtement de mes fonctions dans le but :

- de promouvoir, d'améliorer et de renforcer l'état de santé des populations
- de contribuer aux progrès de la Pratique Médicale et de la Science
- Que le Peuple m'accorde son estime si je reste fidèle à mes promesses
- Qu'il me méprise et me rejette si j'y manque.