UNIVERSITE DES ANTILLES
ET DE LA GUYANE
2016

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD
N°2016ANTI0090

ETUDE HEPATOCHLORD-VOLET DESCRIPTIF IMPACT DU CHLORDECONE SUR L'EVOLUTION DE l'HEPATITE CHRONIQUE ACTIVE VIRALE (B ET C) ET ALCOOLIQUE VERS LA CIRRHOSE, EN GUADELOUPE

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD des Antilles et de la Guyane
et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 6 Octobre 2016

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE
DIPLÔME D'ETAT SPECIALISE
EN HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

Par

SUMA Constance

Examinateurs de la thèse :

M. BLANCHET Pascal	PUPH/Président du jury
M. DAVID Thierry	PUPH
Mme LANNUZEL Annie	PUPH
Mme GELU-SIMEON Moana	MCUPH/Directrice de thèse
M. SAILLARD Eric	PH
M. MULTIGNER Luc	Directeur de recherche INSERM

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Pascal BLANCHET qui me fait l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Thierry DAVID et Madame le Professeur Annie LANNUZEL d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Solliciter vos compétences et votre expérience pour juger cette thèse m'a semblé important. Soyez certains de ma considération et de mon respect.

A Monsieur le Docteur Eric SAILLARD, le coordinateur du DES d'hépato-gastro-entérologie. Merci pour ces semestres effectués dans votre service, où j'ai beaucoup appris, en hospitalisation comme en endoscopie. Merci de m'avoir soutenue dans les moments difficiles. Je garderai un souvenir ému de ces semestres passés en Guadeloupe. Merci de me faire l'honneur de faire partie du jury de ma thèse.

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre HOME et **à Madame Catherine ADAM** pour la réalisation des dosages des polluants organochlorés dans le sang.

A Monsieur Luc MULTIGNER, pour son aide précieuse dans la conception de cette étude et la réalisation des statistiques, ses conseils avisés et sa participation au jury.

A Monsieur Michel SAMSON, pour nous avoir incités à mettre en œuvre cette étude et pour son aide dans son élaboration.

A Madame le Docteur Moana GELU-SIMEON, la directrice de cette thèse pour m'avoir confié ce travail et avoir su m'épauler et me guider tout au long de la rédaction. Merci pour ton aide qui m'a été précieuse.

A tous mes patients, passés présents et à venir.

A toute l'équipe médicale et paramédicale du service de gastro-entérologie du CHU de Pointe à Pitre : Georgette pour tout ce que tu m'as appris, ta douceur, ta présence constante, ton attention et ta gentillesse, tu vas beaucoup me manquer, Marceline pour ta grande aide dans le service, ta gentillesse et ton sourire, Léo pour ta pédagogie et la formation que tu m'as apportée en échographie abdominale, Marie-José pour ton aide dans l'aboutissement de cette thèse, et enfin Claire, ma chef et mon amie.

A toutes les équipes médicales et paramédicales des services où j'ai effectué mes semestres parisiens : Le Pr Samuel, le Dr Antonini, le Dr Coilly, le Dr Eleonora De Martin, le Dr Sobesky, les secrétaires et les infirmières du Centre hépato-biliaire (CHB), le Pr Coriat, Johann Dreanic, Sarah Leblanc et Marine Camus pour leur encadrement à Cochin, le Pr Cosnes, le Pr Seksik, Anne Bourrier, Cécilia Landman et toute l'équipe paramédicale du service de gastro-entérologie de Saint Antoine, ne changez pas !

Aux équipes du service de gastroentérologie du CHU de Fort de France et notamment au Dr Maxime Delvincourt pour ses compétences linguistiques.

Aux équipes du service de radiologie de Pointe-à-Pitre.

Ames Co-internes, qui sont maintenant des amis, pour tous les bons moments passés ensemble : Sylvain, Carole, José, Giorgia, Anne-Laure, Safaa, Mia, Laura et Aurélia.

A mes amis de longue date, ne changez pas !

A ma famille et plus particulièrement à ma mère pour ses relectures attentives.

A Geneviève et Renaud pour votre soutien et votre présence à ma soutenance, cela me fait chaud au cœur.

Et enfin, à mon Lucien : merci de ta présence à mes côtés tout le long de la rédaction de ma thèse. Ta rencontre restera mon plus beau souvenir des Antilles.

ABSTRACT

HEPATOCHLORD study. Impact of chlordecone on progression of chronic viral (B and C) and alcohol-related hepatitis towards liver cirrhosis in Guadeloupe, French West Indies.

Introduction: Chlordecone, an organochlorine pollutant, used in Guadeloupe, French West Indies, from 1973 to 1993, has led to significant pollution of natural environments, with still ongoing damage. Its pro-fibrotic impact on the liver has been demonstrated in mice populations, associated with carbon tetrachloride. This study aimed to demonstrate if exposure to chlordecone acted as a potential aggravating factor in the progression of chronic hepatitis, both viral and alcohol-related, towards liver cirrhosis. Secondary endpoint was to assess studied patients' impregnation with chlordecone and other organochlorines.

Material and Methods: A case-control retrospective study was conducted in the Gastroenterology department of Pointe-a-Pitre University Hospital, Guadeloupe, French West Indies, from November 2010 to December 2015. All adult patients, with known alcohol-related or viral chronic hepatitis were included, separated into 2 groups: F0F1 group (control group with early-stage liver fibrosis) and F2F3 group (case group, with advanced liver fibrosis). Blood levels of chlordecone and other organochlorines in those 2 groups were compared.

Results: Overall, 257 patients (189 men, mean age 54.4 [24-88]) were included. No statistically significant difference in chlordecone's blood levels was demonstrated between the 2 groups, either in men (p=0.4) or women (p=0.66). Evaluation of organochlorine's levels depending on gender and areas of residence showed higher blood levels of these agents in women, and people from Basse-Terre area.

Discussion: It is not yet possible to assess if exposure to any of the studied organochlorines promotes pro-fibrotic evolution of chronic hepatitis. We have noted high blood levels in all people living in Guadeloupe, with even higher levels for women and people from specific areas. Further studies will be conducted.

ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché

Ag HBs : Antigène HBs

Ag Hbc : Antigène HBc

Ag HBe : Antigène HBe

ALAT : Alanine aminotransférase

ASAT : Aspartate aminotransférase

IMC : Indice de masse corporelle

CCL4 : Tétrachlorure de carbone

CCPPRB : Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale

CHC : Carcinome hépato-cellulaire

CHU : Centre hospitalier universitaire

DDE :Dichlorodiphenyldichloro-ethylène

DDT : Dichloro-diphenyl-trichloroethane

gGT : Gammaglutamyl transférase

HTLV1 : Virus T-lymphotrophique humain

NASH : Stéatohépatite non alcoolique

OMS : Organisation mondiale de la santé

POPs : Polluants organiques persistants

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VHD : Virus de l'hépatite D

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

TABLE DES MATIERES

I) INTRODUCTION 9

1) HEPATOPATHIES CHRONIQUES VIRALES ET ALCOOLIQUES : GENERALITES 9
A) HEPATITE VIRALE C 9
B) HEPATITE VIRALE B 11
C) HEPATOPATHIE ALCOOLIQUE 14
D) METHODES D'EVALUATION DE LA FIBROSE 15
2) EPIDEMIOLOGIE DES HEPATOPATHIES CHRONIQUES VIRALES (B ET C) ET ALCOOLIQUES EN GUADELOUPE 17
A) LES HEPATOPATHIES VIRALES B ET C 17
B) LES HEPATOPATHIES ALCOOLIQUES 18
3) FACTEURS DE PROGRESSION DE LA FIBROSE DES HEPATOPATHIES CHRONIQUES VIRALES ET ALCOOLIQUES 19
A) HEPATITE VIRALE C 19
B) HEPATITE VIRALE B 22
C) HEPATOPATHIE ALCOOLIQUE 22
4) LA PROBLEMATIQUE DU CHLORDECONE ET DES AUTRES POLLUANTS ORGANOCHLORES AUX ANTILLES FRANÇAISES 23
A) LES POLLUANTS ORGANOCHLORES 23
B) LE CHLORDECONE 24
5) LA TOXICITE HEPATIQUE DU CHLORDECONE ET DES AUTRES POLLUANTS ORGANOCHLORES 26
A) LA TOXICITE HEPATIQUE DES POLLUANTS ORGANOCHLORES 26
B) LA TOXICITE HEPATIQUE DU CHLORDECONE 26
6) OBJECTIFS DE L'ETUDE 28

II) MATERIEL ET METHODES 29

1) LES PATIENTS 29
2) DONNEES COLLECTEES 30
3) LES CRITERES DE JUGEMENT 31
4) ANALYSE STATISTIQUE 32

III) RESULTATS 33

IV) DISCUSSION 44

V) CONCLUSION 49

BIBLIOGRAPHIE 50

ANNEXES 55

RESUME 68

I) INTRODUCTION

1) Hépatopathies chroniques virales et alcooliques : généralités

a)Hépatite virale C

C'est en 1989 que le virus de l'hépatite C est découvert. Il est classé parmi les flaviridae avec un génome ARN. Il existe 6 génotypes et de multiples sous-types (14 à 54 sous-types).

A l'échelle mondiale, l'OMS estime en 2015 que 130 à 150 millions d'individus sont porteurs chroniques de l'hépatite C et que 3 à 4 millions sont infectés chaque année. Dans le monde, environ 500 000 personnes meurent chaque année de pathologies hépatiques liées à l'hépatite C(1).En France, on estime aujourd'hui que 367 000 personnes ont été contaminées par le VHC et que 232 000 d'entre elles sont porteuses chroniques du virus. L'hépatite C chronique serait responsable de 2700 décès par an.

Le VHC se transmet principalement par voie sanguine.

Le risque de transmission materno-fœtal est de l'ordre de 5% si le VHC est détectable dans le sang de la mère au moment de la naissance.

Les cas de contamination par voie sexuelle sont exceptionnels(estimés à 0 à 0,6% par an pour les personnes ayant des rapports de monogamie et des partenaires à long terme) et limités aux personnes qui ont des partenaires multiples et/ou sont co-infectées par le VIH lors de rapports sanglants, des menstruations ou avec des plaies génitales(2).

Le virus a également pu se transmettre en cas de toxicomanie, à l'occasion de tatouages, de soins dentaires ou d'acupuncture réalisés avec du matériel mal stérilisé, mais cette voie de contamination est aujourd'hui anecdotique.

L'infection aigue par le VHC est asymptomatique dans la plupart des cas.

Son histoire naturelle est donc surtout connue dans les formes symptomatiques, ou en cas de suivi systématique après transfusion de sang ou de produits dérivés.

L'évolution naturelle de l'hépatite C se fait dans 15% des cas vers une guérison spontanée, 25% une infection chronique inactive et dans 60% des cas une infection chronique active.

Le premier marqueur biologique de l'infection par le virus de l'hépatite C est l'apparition de l'ARN viral qui est détectable dans le sérum par PCR (Polymerase Chain Reaction). La PCR est positive dès la première semaine après la contamination.

Les anticorps anti-VHC sont mis en évidence par les tests ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) et sont détectables plus tardivement, dans 50 à 70 % des cas à partir de la 6ème semaine après la contamination. Mais il arrive qu'ils soient présents plus tardivement pratiquement 3 à 6 semaines après le pic des transaminases.

Le passage à la chronicité est défini par la persistance de la réplication virale au-delà de 6 mois après la contamination. Il est dû à un échappement de la réponse immunitaire de l'hôte. L'hépatite C chronique se complique de cirrhose et de CHC.

Le traitement de l'hépatite virale C chronique a considérablement progressé au cours des dernières années avec l'apparition des nouvelles molécules antivirales ciblant spécifiquement les mécanismes de réplication du virus : les anti-protéases. Les bithérapies Pegylés "classiques" associant la ribavirine et l'interferon Pegylé ont évolué vers des trithérapies associant des anti-protéases. Beaucoup de nouveaux antiviraux apparaissent depuis peu et d'autres font actuellement l'objet d'essais cliniques totalement nouveaux réalisant des trithérapies, voire des quadrithérapies sans interféron.

La mise à disposition d'une nouvelle génération d'antiviraux d'action directe (DAA) annonce une révolution dans les traitements des personnes porteuses d'infection chronique par le virus de l'hépatite C : mieux tolérés, plus efficaces, avec des données

disponibles aujourd'hui qui permettent d'espérer la guérison virologique de plus de 95% des malades après une cure de 12 ou 24 semaines seulement.

b)Hépatite virale B

La première épidémie enregistrée comme provoquée par le virus de l'hépatite B a été observée par Lurman en 1885. Le virus n'a été découvert qu'en 1963 par Blumberg qui reçoit pour cela le prix Nobel de médecine en 1976.Il est classé parmi les Hepadnaviridae en raison de son tropisme hépatique et de la nature ADN de son génome.

Dans le monde, environ 240 millions de personnes souffrent d'une hépatite B chronique. Plus de 780 000 personnes meurent chaque année des suites d'une infection par l'hépatite B notamment de cirrhose ou de carcinome hépato-cellulaire(1).

Dans la population adulte française on estime à 0,65% le nombre de porteur de l'AgHbs et parmi cela 55% qui l'ignorent et constitue donc un réservoir de transmission de l'AgHbs. De plus on estime la population couverte par la vaccination <60% chez les enfants âgés de 2 ans en 2009, bien que la vaccination soit recommandée depuis 1995 pour les « tout petits » et les pré-adolescents.

En France, le nombre de nouveaux cas contaminés par le VHB a été estimé à 2324 (IC95% [1817-2832]) en 2010, soit une incidence estimée à 3,6 pour 100 000 habitants (IC95% [2,8-4,4]). Le nombre annuel de cas passant à la chronicité a été estimé à 180 (IC95% [129-230])(3).

Le VHB se transmet par le sang, le sperme, les sécrétions vaginales ou la salive. Il est cent fois plus contagieux que le VIH.

Il existe donc un risque de contamination en cas de rapports sexuels non protégés, de transfusion sanguine avant 1992, de piqûre avec des seringues contaminées, chez les

toxicomanes ou le personnel médical (risque contrôlé par l'utilisation de matériel à usage unique), de tatouage, piercing, scarification, coupure involontaire faite avec des instruments contaminés, de griffure entre enfants porteurs, de petite coupure ou piqûres faite par des rasoirs, ciseaux à ongles ou brosses à dents contaminés et partagés. En France, ce sont les transmissions par voie sexuelle et par injection avec du matériel contaminé qui sont majoritaires. Dans 25 à 30 % des cas, le mode de contamination reste inconnu.

La transmission materno-foetale est très importante par sa fréquence et sa gravité à long terme. La fréquence de cette transmission est moindre dans les pays occidentaux qu'en Extrême Orient. Notamment en France où le dépistage est obligatoire chez la femme enceinte depuis plus de 20ans ainsi que la mise en place de la sérovaccination du nouveau né. La contamination n'est pas intra-utérine, mais pendant et après la naissance, d'où l'efficacité de la sérovaccination du nouveau-né. Le risque de contamination dépend de la réplication virale au moment de l'accouchement.

Le sang est le vecteur principal mais non exclusif du VHB et il existe des professions à risque, mais depuis la mise en place de la vaccination obligatoire, il n'y a quasiment plus de contamination professionnelle.

Lorsqu'un sujet entre en contact avec le VHB, il est soumis à un double risque, celui de survenue d'une hépatite fulminante et celui d'évolution vers la chronicité.

En cas d'hépatite aiguë B, le risque d'hépatite fulminante est de 0,1 à 1%. Il est majoré par une infection associée par le virus de l'hépatite D. Dans 85% des cas cette phase est asymptomatique. Dans les formes symptomatiques, on retrouve une phase pré-ictérique avec asthénie à laquelle s'associe parfois un syndrome pseudo-grippal ; puis succède la phase ictérique.

L'évolution vers la chronicité est marquée par la persistance de l'Ag Hubs dans le sérum pendant plus de 6 mois. Le risque d'évolution vers la chronicité est très différent selon l'âge au moment de la contamination. Il est de 90% lorsque la contamination survient à la naissance ou dans la petite enfance et de 5 à 10% lorsque celle-ci survient chez l'adolescent ou l'adulte.

La fibrose induite par l'infection chronique va évoluer progressivement en cirrhose qui expose au risque de complications dont le carcinome hépatocellulaire.

Il existe schématiquement 4 phases au cours de l'infection chronique :la phase de tolérance immunitaire qui correspond à une multiplication active du virus sans ou avec minime réaction immunitaire de l'organisme. L'activité hépatique est normale, il n'y a pas ou peu de lésions hépatiques, les transaminases sont normales ou peu élevées, le taux d'ADN dans le sang est très élevé et l'AgHBs est positif. La phase active correspond à une attaque du système immunitaire contre les hépatocytes. C'est à cette phase qu'est en général découverte l'hépatite B. Les transaminases sont élevées et l'ADN viral diminue dans le sang. La phase inactive de la maladie qui suit la séroconversion HBe pour le virus sauvage est marquée par l'absence de multiplication virale dans l'organisme (taux d'ADN viral négatif ou inférieur à 105 copies/ml, AgHBe négatif, AcHBe positif), un taux normal de transaminases dans le sang et une absence de lésions significatives du foie. La phase de réactivation : 20 à 30 % des porteurs non réplicatifs peuvent présenter une réactivation spontanée du VHB, avec une élévation des transaminases et un taux élevé d'ADN viral, avec ou sans réapparition de l'AgHBe pour le virus sauvage. Cette réactivation est habituellement asymptomatique. Elle peut cependant prendre la forme d'une hépatite aiguë, avec ou sans ictère.

Dans le cadre d'une co-infection B et Delta : les formes fulminantes sont 100 fois plus fréquentes, l'évolution vers la chronicité est augmentée et il existe une accélération du processus de fibrose hépatique et de cancérogénèse.

L'objectif du traitement antiviral B est de diminuer le risque de complications et de décès liés à l' hépatite chronique B . L'objectif à court terme est d'obtenir une v iro-suppression durable , c'est à dire un ADN du VHB indétectable avec les méthodes sensibles utilisées actuellement dont le seuil de détection est à 20 UI/mL. Cette viro-suppression est associée à une normalisation du taux de transaminases, une amélioration des lésions histologiques et une diminution du risque d'évolution vers la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire. Chez les patients Ag HBe positif, sa perte survient dans 20 à 35% des cas : elle est souvent associée à un arrê t de la réplication virale. Enfin chez certains patients on peut observer une disparition de l'Ag HBs.

Il y a deux grandes catégories d'antiviraux pour l'hépatite chronique B : d'une part les inhibiteurs de la polymérase du virus B appelés « analogues » et d'autre part l'interféron pegylé. Parmi les inhibiteurs de la polymérase il y a deux catégories : les analogues nucléosidiques (Entecavir, Lamivudine) et les analogues nucléotidiques (Tenofovir, Adefovir). Ils ont le même mécanisme d'action mais des profils de résistance différents(4).

c) Hépatopathie alcoolique

L'alcool est la substance psychoactive la plus consommée en France. En l'absence d'infection virale B ou C, la consommation d'alcool est considérée délétère si elle dépasse 20g/J chez la femme et 30g/J chez l'homme.

L'alcool demeure une cause majeure de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire dans le monde et la première en Europe, celle-ci connaissant la plus grosse concentration de

buveurs excessifs avec plus de 20% de la population européenne âgée de plus de 15 ans rapportant une consommation excessive régulière définie par plus de 50g/J d'alcool au moins une fois par semaine (5).

Les maladies hépatiques provoquées par une consommation excessive d'alcool comportent des atteintes de trois types : la stéatose avec une accumulation de triglycérides sous forme de macrovésicules, préférentiellement dans les hépatocytes de la zone centrale du lobule hépatique, l'hépatite alcoolique avec association de nécrose hépatocytaire, d'inflammation à polynucléaires et de fibrose initialement péri sinusoïdale, et enfin la cirrhose avec nodules de régénération et fibrose.

Le diagnostic est clinique, surtout en cas de cirrhose constituée, mais aussi biologique avec des perturbations du bilan hépatique, des signes d'insuffisance hépato-cellulaire ou d'hypertension portale. L'échographie est utile pour mettre en évidence la stéatose, caractérisée par un foie hyperéchogène, la cirrhose est quant à elle identifiée comme une dysmorphie hépatique et des signes d'hypertension portale.

d) Méthodes d'évaluation de la fibrose

L'examen histologique du foie permet d'apprécier non seulement l'abondance du tissu fibreux, les anomalies associées qui peuvent être la cause ou la conséquence de la maladie virale ou alcoolique, mais aussi des lésions d'autres origines, susceptibles de modifier la prise en charge. La ponction biopsie hépatique reste toutefois un geste invasif, avec un risque de complications (morbidité 0,6%, mortalité 0,03%) et un manque de compliance des patients. Il s'agit néanmoins du gold standard pour l'évaluation de la fibrose hépatique.

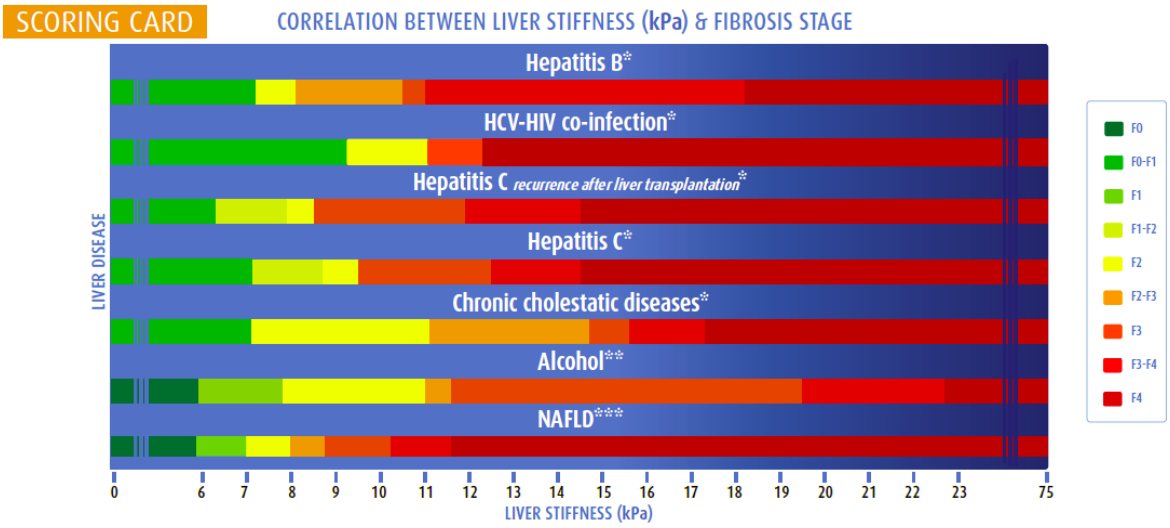
Il existe également des tests non invasifs d'évaluation de la fibrose.

Le fibrotest est calculé à partir de 5 paramètres biologiques : haptoglobine, bilirubine

totale, γGT, α2macroglobuline, apolipoprotéine A1(6).Ce score varie de 0 à 1 et a d'abord été évalué dans l'hépatite chronique C. Pour des valeurs seuils de 0,31 (absence de fibrose ou minime) et 0,60 (fibrose sévère), il permet d'éviter ainsi une biopsie hépatique dans 40% des cas.

Le fibromètre est calculé à partir de 4 ou 7 paramètres biologiques selon l'étiologie virale ou alcoolique : α2macroglobuline, acide hyaluronique, plaquettes, taux de prothrombine, ASAT, ALAT, urée, ajustés sur l'âge et le sexe. Ce score varie de 0 à 1 et a initialement été évalué dans les hépatopathies virales C et alcooliques(7).

Enfin, le fibroscan repose sur la mesure de la vitesse de propagation d'une onde de choc dans un tissu (8).Cette vitesse est modifiée par la dureté du tissu, elle-même corrélée à la fibrose dans le cas du foie. C'est pour cette raison que ce principe a étéadopté pour mesurer la fibrose hépatique. Les valeurs d'élasticité sont modifiées en cas d'hépatiteaiguecytolytique,decholestase,d'insuffisancecardiaque,denodule hépatique ou en période post-prandiale. Il permettrait un diagnostic fiable de cirrhose en tenant compte des variables sus-citées. Ainsi une valeur de fibroscan <7 kPa (kiloPascals) correspondrait à une fibrose F0 et une valeur >12,5 kPa à une fibrose F4. Entre ces 2 valeurs seuils, la mesure nécessite l'absence de cytolyse (6-8kPa=F1-F2,>8kPa=F3), mais ces seuils intermédiaires peuvent varier en fonction de la pathologie sous-jacente (scoring card ci-dessous).



FibroScan® Scoring Card

L'avantage du fibroscan est que c'est un examen rapide, non invasif, nécessitant 10 acquisitions et pouvant se faire sans jeûne préalable.

2) Epidémiologie des hépatopathies chroniques virales (B et C) et alcooliques en Guadeloupe

a) Les hépatopathies virales B et C

Les premières données épidémiologiques publiées en Guadeloupe, en 1991 ont porté sur la prévalence des hépatites virales chez les donneurs de sang avec une prévalence du portage de l'anticorps anti-VHC estimée à 0,8%(9).

Concernant l'hépatite B, cette même étude a montré que 3,2% des donneurs de sang étaient porteurs de l'Ag HBs et 22% de l'anticorps anti-HBs.

Une étude de prévalence menée en population générale dans un centre de santé en Guadeloupe en 2009 a permis de montrer une évolution décroissante des taux de

prévalence des hépatites chroniques en Guadeloupe. Ceux-ci ont été évalués à 1,41% pour le portage chronique de l'Ag HBS et 0,55% pour la sérologie virale C(10).

Ces résultats diffèrent des estimations de prévalence rapportées jusque-là et permettent de classer la Guadeloupe dans une zone de faible endémie virale B et C.

Les principaux facteurs de risque d'infection virale B en Guadeloupe sont la multiplicité des partenaires sexuels (28,2%) et la provenance d'une zone de forte endémie virale B(26,8%)(11).

Concernant l'hépatite C chronique, les principaux modes de contamination sont la voie nosocomiale et en particulier la chirurgie gynécologique qui a été pourvoyeuse de nombreuses contaminations (50%). Il existe une prédominance du génotype 1 (en particulier 1b) en Guadeloupe(10).

En Guadeloupe l'hépatite B ou C est découverte le plus souvent de façon fortuite à l'occasion d'un bilan systématique. La proportion de malades séropositifs pour l'hépatite B ou C connaissant leur statut reste cependant insuffisante, estimée en Guadeloupe autour de 25 et 7% respectivement(10).

La prise en charge des hépatites virales en Guadeloupe est principalement assurée par le centre de référence des hépatites virales situé dans le service d'hépato-gastro-entérologie du CHU de Pointe à Pitre.

b) Les hépatopathies alcooliques

La Guadeloupe est une zone agricole productrice de rhum. Cela a donc entraîné une consommation excessive dans ce territoire. En 1989 un travail a été réalisé par Moutet et al.(12)pour évaluer l'impact de la consommation d'alcool en population guadeloupéenne et il en est ressorti qu'une consommation excessive était plus fréquente chez les hommes (30%) que chez les femmes (10%). Ils constatent que les hommes

consomment préférentiellement du vin, du rhum et de la bière alors que les femmes préfèrent le vin.

3)Facteurs de progression de la fibrose des hépatopathies chroniques virales et alcooliques

Outre les mécanismes de progression de la fibrose, spécifiques à l'agent causal, viral ou alcoolique, il existe plusieurs facteurs de co-morbidité identifiés comme co-facteurs de progression des hépatopathies chroniques. Ceci illustre le caractère multi-factoriel du développement d'une cirrhose et l'effet cumulatif des différents agents profibrosants (13).

a) Hépatite virale C

Les données les plus récentes et les plus étayées quant à l'évolution de la fibrose concernent l'hépatite C.

Poynard et al.(14)ont publié en 2001 une étude de cohorte transversale incluant 2313 porteurs d'une hépatite C chronique naïfs de traitement dont on connaît la date de la contamination et l'évaluation de la fibrose par biopsie hépatique. La progression de la fibrose est étudiée par la méthode Kaplan-Meier et le taux de progression de la fibrose par la fonction de risque. Sept facteurs de risque d'évolution de la fibrose sont évalués : l'âge au moment de la biopsie, le mode de contamination, le sexe, la consommation d'alcool, l'activité histologique, le génotype et la charge virale. Le pourcentage de patient sans cirrhose après 20 ans d'infection est de 91% (IC95% [90-92]) et 56% après 40 ans d'infection (IC95% [48-64]). Trois facteurs sont associés significativement à un taux de progression rapide de la fibrose ($p<0,001$) : l'âge, le sexe masculin et la

consommation d'alcool supérieure ou égale à 50g par jour. Ces résultats sont en accord avec ceux de l'étude menée par Poynard et al.en 1997(15).

Matsumara et al.(16),comme Poynard et al.(14),suggèrent que la progression des lésions hépatiques n'est pas linéaire, et qu'il existerait une accélération importante après l'âge de 40-50 ans, quelque soit l'âge de contamination.

L'effet de l'alcool sur la progression de la fibrose est dose dépendant mais il semble que même des quantités d'alcool inférieures à 50 g/j jouent un rôle délétère(17), notamment en cas de stéatose associée(18). En pratique, il est habituellement conseillé aux malades atteints d'hépatite chronique C de cesser toute consommation régulière d'alcool.

Les femmes ont dans l'ensemble une progression de la fibrose plus lente que les hommes (15). Cette différence serait surtout nette en cas de fibrose importante (F3,F4) et après 20 ans d'infection (14). On invoque un effet inhibiteur des œstrogènes sur la fibrogenèse, suggéré par certains travaux expérimentaux(19).

La co-infection VIH influence également de façon négative l'évolution de l'hépatite C chronique par plusieurs mécanismes : en augmentant le risque de passage à la chronicité, en facilitant la progression de la fibrose au cours de l'hépatite chronique, en favorisant l'accroissement de la charge virale C et enfin en diminuant la réponse immunomodulatrice à l'interféron(20–22).

Il existe une association entre VHC et stéatose, d'origine virale (génotype 3)(23, 24) ou métabolique (non 3) et le diabète de type 2, en particulier pour les génotypes 1et 4(25, 26).

Le surpoids, l'obésité et les troubles métaboliques fréquemment associés tels que le diabète de type 2 et l'hyperlipidémie accélèrent la progression de la fibrose par l'intermédiaire d'une insulino-résistance responsable du développement d'une stéatose hépatique(26, 27).

L'IMC est corrélé à la stéatose dans deux études : Hourigan et al.(28) et Monto et al.(23), alors que c'est l'obésité androïde (reflétée par la mesure du tour de taille) qui serait plus en cause dans l'étude d'Adinolfi et al., 2001a(29).

Pas d'effet de la charge virale ou du génotype, hormis le génotype 3 par le biais de la stéatose(30).

Le tabagisme actif jouerait un rôle important sur la progression de lafibrose comme l'ont suggéré plusieurs études (31, 32).Bien sûr, compte-tenu de la forte prévalence du tabagisme, ce rôle néfaste nécessite confirmation.

Costentin et al.(33) ont évalué en 2010l'association entre la consommation de café et la sévérité des lésions histologiques chez des patients porteurs d'hépatite chronique C naïfs de traitement. Il en ressort un rôle protecteur du café avec une association inversement significative. En effet, une activité >A2 est retrouvé dans 78%,61%, 52%, et 48% chez les patients des groupes :<225 mg/j, 225-407 mg/j, 408-678 mg/j, et >678 mg/j, respectivement ($p < 0.001$). En analyse multivariée, la consommation quotidienne de café > à 408mg/J (~3 tasses) est associée avec un risque moindre d'activité grade >A2 (OR = 0.32 [0.12-0.85]).

Le cannabis quant à lui est plutôt un facteur aggravant (34).

Concernant l'impact d'une infection virale B, associée à l'infection virale C, Kruse et al.en 2014(35)ont publié une étude établie à partir du registre des vétérans américains qui a permis de montrer que le taux de cirrhose, de CHC et de décès est significativement plus important en cas de co-infection qu'en cas de mono-infection : 36.8, 6.9, et 41.7 versus 17.4, 3.6, et 31.4 par 1,000 personne année, respectivement ; $p<0.05$. Il n'y avait pas de différence en termes de cirrhose, de CHC et de décès en cas de mono-infection C et les co-infectés avec une charge virale B indétectable.

b) Hépatite virale B

Il a été démontré que le risque de CHC était accru chez les porteurs inactifs ayant une consommation excessive d'alcool comparé aux non-buveurs(36).

A l'inverse du VHC, il n'existe pas de relation entre le VHB et l'insulino-résistance ou la stéatose.

L'infection par le VIH modifie inexorablement l'histoire naturelle du VHB et aggrave le pronostic de l'hépatite chronique B.Celle-ci accroît le passage à la chronicité de l'hépatite aiguë B par augmentation de la réplication virale B (37).

Le VIH augmente la fréquence des réactivations du VHB chez les porteurs inactifs du VHB (séroréversions HBe ou HBs).Il accélère en même temps la vitesse de progression de la fibrose, le développement de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire(38).

Concernant le virus Delta, que ce soit en cas de co-infection (lorsque celui-ci est acquis en même temps que le VHB) ou de surinfection (lorsqu'il vient compliquer une hépatite B chronique): celui-ci aggrave le pronostic de l'hépatite B avec une augmentation de l'évolution vers la chronicité. Paradoxalement l'infection B/Delta se traduit souvent par une inhibition de la réplication du VHB, mais aussi par une accélération du processus de fibrose hépatique et de cancérogenèse.

La charge virale semble également intervenir comme facteur d'aggravation de la fibrose(39).

c) Hépatopathie alcoolique

Dans la maladie hépatique alcoolique, la fibrose est corrélée à l'âge, à l'IMC, au sexe féminin et à la glycémie. Ces différents facteurs jouent probablement un rôle synergique dans la fibrogenèse.

Le sexe féminin augmente la sensibilité hépatique à l'alcool. En effet, pour des doses

ingérées identiques chez les hommes et les femmes, l'alcoolémie est supérieure chez les femmes (40).

L'obésité, tout comme la résistance à l'insuline, contribue à augmenter le taux d'acides gras libres, potentiellement cytotoxiques ainsi que les produits de la peroxydation lipidique contribuant à l'activation des cellules étoilées.

La surcharge en fer entraîne des phénomènes oxydatifs également fibrogéniques.

Au total, le sexe, le surpoids, l'âge supérieur à 40-45 ans, la consommation excessive d'alcool, l'infection à virus hépatotropes et le diabète de type 2, sont des facteurs péjoratifs d'évolution de la fibrose au cours des hépatopathies chroniques, quelles qu'en soient leur cause.

A ce jour aucun co-facteur environnemental n'a été incriminé dans l'évolution pro-fibrosante des hépatopathies chroniques. Cependant le rôle de certains toxiques environnementaux sur l'hépatocarcinogenèse a pu être mis en évidence, notamment les polluants organochlorés dont fait partie le chlordécone.

4) La problématique du chlordécone et des autres polluants organochlorés aux Antilles françaises

a) Les polluants organochlorés

Les polluants organochlorés sont issus des composés organiques organochlorésde synthèse employés dans le passé dans de nombreuses activités humaines, agricoles ou industrielles.

De par leurs propriétés physiques et chimiques, ces molécules ou certains de leurs produits de transformation métabolique restent intacts pendant de nombreuses années et

de ce fait sont toujours présents dans l'environnement(41). Certains sont classés comme des polluants organiques persistants (POPs) selon la convention de Stockholm. Leur persistance dans l'environnement et leur capacité à s'accumuler dans la chaine trophique jusqu'à l'Homme, suscite de nombreuses interrogations sur l'impact sanitaire d'une telle contamination.

Il existe plusieurs sortes de composés organochlorés, parmi lesquels, des produits industriels tels que les biphényls polychlorés (PCBs) et des insecticides tels que le dichloro-diphenyl-trichloroethane (DDT) et son métabolite persistant, le pp'-dichlorodiphenyldichloro-ethylène (pp'-DDE), ou le chlordécone.

Tous ont été classés comme des POPs.

Les Antilles françaises sont confrontés comme le reste du monde à la pollution et à la contamination des populations par des substances comme les PCBs ou le DDT (et son métabolite DDE). A cela s'ajoute une pollution assez spécifique, celle du chlordécone. A cet égard, les Antilles françaises représentent un terrain d'étude assez unique pour observer les conséquences sanitaires des expositions au chlordécone.

b) Le chlordécone

Le chlordécone est un produit phytosanitaire, insecticide organochloré de la famille des bishomocubanes. Il est aussi connu sous les noms commerciaux de Képone ou de Curlone. C'est un polluant organique persistant (POP), de très faible dégradation biotique et abiotique, sa demi-vie dans les milieux naturels étant évaluée, suivant les conditions, de quelques années à plusieurs dizaines d'années. Une toxicité évidente, alliée à cette persistance, l'a fait interdire dans de nombreux pays (dès 1976 aux États-Unis). En effet, la production a été stoppée aux USA, suite aux effets sanitaires constatés chez les ouvriers de l'usine de fabrication à Hopewell (Virginie).

Près de 90% du chlordécone produit aux USA a été exporté en Amérique latine, Asie, Afrique et dans les Caraïbes (Antilles françaises). Par la suite, une entreprise française a racheté le brevet de synthèse du chlordécone et les autorités françaises l'ont autorisé jusqu'en 1993 pour la culture de la banane.

Son usage aux Antilles françaises, de 1973 à 1993, sur la sole bananière (pour lutter contre le charançon du bananier) a entrainé une importante pollution des milieux naturels (eaux, sols) et une contamination de denrées alimentaires animales et végétales qui perdurent de nos jours (BASAG 2005. Pesticides organochlorés et santé publique aux Antilles françaises. Bulletin d'Alerte et de Surveillance Antilles Guyane 8, 2005). L'application du chlordécone par enfouissement aux pieds des bananiers a constitué le point de départ de la pollution des sols. Sa persistance dans les sols est liée à ses caractéristiques physico-chimiques tels que son affinité pour les sols organiques, sa faible volatilité, sa faible solubilité limitant son évacuation par les eaux de ruissellement, et surtout par sa très faible capacité de dégradation.

Il en résulte actuellement une contamination de la population générale comme en témoignent les dosages plasmatiques de chlordécone dans le sang des hommes et femmes adultes, femmes enceintes et nourrissons réalisés aux Antilles(42, 43).

De nos jours, la principale voie de contamination de l'Homme par le chlordécone est alimentaire via les poissons et les crustacés (~40%), les légumes racines (~30%) et les cucurbitacées (~10%). La transmission materno-fœtale se fait via le sang du cordon.

5) La toxicité hépatique du chlordécone et des autres polluants organochlorés

a) La toxicité hépatique des polluants organochlorés

Chez l'animal, la toxicité hépatique a été montrée. Le foie étant un organe de stockage et de transformation métabolique, il est la première cible après une longue période d'absorption.

En 1991, l'agence nationale de recherche sur le cancer met en évidence chez la souris des cas de tumeur du foie dose dépendante après administration orale ou sous-cutanée de DDT.

Chez l'Homme, les premières études sur la toxicité des polluants organochlorés ont été réalisées aux USA, où ils sont largement utilisés depuis la guerre et pendant plus de 20 ans. Il a été évalué l'impact des POPS sur la survenue de CHC(44).

En 1993, une étude cas-témoins menée au Vietnam a montré que l'exposition aux pesticides organochlorés chez des patients porteurs d'hépatopathies virales B entrainait un sur-risque de CHC, au même titre que la consommation excessive d'alcool ou la co-infection VHC(45).

C'est le DDT et le DDE qui sont associés aux plus forts risques de CHC(46).

b) La toxicité hépatique du chlordécone

Administré par voie orale, le chlordécone est absorbé à plus de 90%. Ensuite il subit une transformation métabolique puis une accumulation préférentielle dans le foie (47), contrairement aux autres polluants organochlorés qui s'accumulent plutôt dans les graisses. La fraction métabolisée (réduction de la fonction cétone en alcool) est éliminée

par la voie biliaire dans la lumière intestinale, puis subit en grande partie une ré-oxydation et une réabsorption intestinale.

Chez l'animal, il a été montré qu'il favorisait significativement la survenue de carcinome hépato-cellulaire chez les rats et les souris exposés (48, 49).

Il a donc été classé comme cancérigène possible chez l'Homme par le centre international de la recherche sur le cancer de l'OMS en 1979(50).

Le chlordécone n'est pas à lui seul hépatotoxique, sa toxicité surviendrait en cas de co-administration avec un agent hépatotoxique. Cela a été démontré avec le tétrachlorure de carbone (CCl4), dont le chlordécone potentialise 67 fois l'action délétère(51, 52).

Cette potentialisation se traduit par une insuffisance hépatocellulaire grave couplée à une diminution, voir suppression de régénération tissulaire.

Tabet et al. Ont publié en février 2016 (53)une étude qui démontre que la fibrose hépatique peut être influencée par l'exposition chronique au chlordécone. En effet, dans leur modèle chez la souris, le chlordécone potentialise la fibrose hépatique chez les animaux présentant des lésions hépatiques chroniques induites par le CCl4.

Chez l'Homme, contrairement aux autres polluants organochlorés, il y a peu de données sur l'hépatotoxicité du chlordécone.

Les données disponibles proviennent de l'étude des ouvriers de l'usine Hopewell (54).

L'hépatomégalie est le symptôme le plus fréquent observé chez les personnes exposées au chlordécone.

Des biopsies hépatiques réalisées ont montré une prolifération du réticulum endoplasmique lisse due à une augmentation de l'activité enzymatique mitochondriale des cellules hépatiques, secondaire à une absorption massive du chlordécone.

Des dosages réalisés chez des sujets asymptomatiques ont montré des concentrations élevées de chlordécone dans le foie.

6) Objectifs de l’étude

Actuellement il n’existe aucune donnée épidémiologique montrant un impact de l’exposition au chlordécone sur l’évolution de l’hépatite chronique vers la cirrhose quelque soit son étiologie, alors que de nombreuses études chez l’animal convergent vers un rôle délétère du chlordécone dans l’atteinte hépatique.

L’objectif principal de l’étude HEPATOCHLORD est de déterminer si l’exposition au chlordécone agit comme un cofacteur susceptible d’aggraver l’évolution des hépatites chroniques actives, virales ou alcooliques vers la cirrhose, en Guadeloupe. Cette étude vise à comparer, des patients porteurs d’une fibrose débutante (stades F0 et F1) à des patients porteurs d’une fibrose avancée (stades F2, F3 et F4) en évaluant l’impact que pourrait avoir le chlordécone sur cette évolution.

Les objectifs secondairessont l’évaluation de l'imprégnation en chlordécone et autres pesticides organochlorés de cette population d'étude.

Nous présenterons ici le volet descriptif de l’étude. Le volet analytique sera réalisé dans un second temps.

II) MATERIEL ET METHODES

1) Les patients

Il s'agit d'une étude rétrospective de typecas-témoins menée du 1er novembre 2010 au 31 décembre 2015dans le service d'hépato-gastroentérologie du CHU de Pointe-à-Pitre.

Tout patient de plus de 18 ans, assuré social, porteur d'une hépatopathie chronique active, d'étiologie virale (B et/ou C) ou alcoolique, ayant signé un consentement d'information a été inclus.

L'activité de l'hépatopathie chronique a été définie par le score d'activité histologique (<6 mois), et /ou les résultats de transaminases supérieures à la normale datant de moins de 3 mois.

L'étiologiealcoolique a été définie par une consommation alcoolique chronique >30g/j chez l'homme et >20g/j chez la femme associée à une augmentation des transaminases.

L'existence d'une hépatite virale C chronique a été définie par la présence de l'ARN viral C dans le sérum par PCR (Polymerase Chain Reaction) pendant plus de 6 mois.

L'existence d'une hépatite virale B chronique a été définie par la positivité de l'AgHBs et la présence de l'ADN viral B dans le sérum par PCR (Polymerase Chain Reaction) pendant plus de 6 mois.

Ontété exclus de cette étude, les patients séropositifs pour le VIH, les femmes enceintes, les patients porteurs d'une hépatopathie d'autre origine : NASH, hémochromatose, bilharziose, déficit en α1-antitrypsine, maladie de Wilson, hépatite auto-immune, hépatite aiguë médicamenteuse, l'existence d'une transplantation d'organe, quel que soit l'organe, un traitement par immunosuppresseurs ou antiviraux, une maladie psychiatrique sévère et un antécédent de cancer du foie.

Chaque patient a bénéficié d'une information écrite et a signé un consentement pour la participation à l'étude. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique et le CCPPRB de Bordeaux.

2) Données collectées

Pour chaque patient les données cliniques et les variables biologiques d'intérêt ont été répertoriéesau moyen d'un questionnaire réalisé par un médecin**(annexe 1).**

Etaient recensés :le sexe, l'âge, le poids et la taille permettant le calcul de l'indice de masse corporelle, l'origine des parents (lieux de naissance), le niveau d'étude, l'activité professionnelle, une activité agricole ancienne ou actuelle, son lieu et son type, ainsi que l'utilisation de pesticides à usage professionnel. Ont été recueillies égalementla consommation de tabac, de cannabis, de café et d'alcool, les circonstances de découverte de leur maladie, les facteurs de risque de contamination virale B ou C, ainsi que les paramètres biologiques usuels à l'inclusion tels que les transaminases.

Les transaminases pouvaient être normale à l'inclusion, si celles-ci avaient été élevées dans les 3 mois précédant l'inclusion, sur la base de la fluctuations des valeurs.

Pour chaque patient a été réalisé une sérothèque de 3 ml (6 ml de sang) ayant permis le dosage sanguin du chlordécone, du DDE et du PCB153 (meilleur indicateur de l'ensemble des PCB de type non-dioxines).

Le cholestérol et les triglycérides sanguins ont également été dosés.

Le stade de fibrose a été évalué au moyen du fibroscan, du fibrotest, du fibromètre ou du score histologique Métavir obtenu sur la ponction biopsie hépatique.

Le tableau ci-dessous montre la définition des seuils F0 et F4 en fonction des méthodes de mesure et de l'étiologie.

Etiologie / Test		VHC	Alcool	VHB
Fibrotest				
	F0	<0,25	<0,29	<0,27
	F4	>0,88	>0,88	>0,74
Fibromètre				
	F0	<0,23	<0,18	<0,23
	F4	>0,83	>0,95	>0,83
Fibroscan				
	F0	<7kPa	<8kPa	<7kPa
	F4	>12,5kPa	>19kPa	>11kPa

Deux groupes de patients ont été formés : le groupe F0F1 (groupe témoin de patients porteurs d'une fibrose débutante) et le groupe F2F3F4 (groupecas de patients porteurs d'une fibrose avancée).

3) Les critères de jugement

Le critère de jugement principal est lacomparaison des taux sanguins de chlordécone entre les patients présentant une fibrose avancéeet ceuxayant une fibrose débutante.

Les critères de jugement secondaires sont ledosage du chlordécone et des autres pesticides organochlorés des patients vivants sur le territoire guadeloupéen, ainsi que la comparaison des taux sanguins de DDE et PCB153 entre les deux groupes de l'étude.

4) Analyse statistique

Les données issues des questionnaires et des analyses des polluants ont été codées et saisies sur le logiciel Epi Data. L'âge a été calculé par la différence entre la date d'inclusion et la date de naissance. L'IMC a été calculé selon la formule poids (kg)/taille(cm)². L'IMC a été catégorisé en 6 classes : faible poids <18,5 ; normal 18,5-25 ; surpoids 25-30 ; obésité modérée 30-35 ; obésité sévère 35-40 ; obésité morbide >40. Les communes de résidence au moment de l'inclusion ont été regroupées en 3 catégories : Grande Terre, Basse Terre, Dépendances.

Les analyses descriptives ont été réalisées en utilisant des indicateurs statistiques usuels. Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide d'indices de position (moyenne, médiane), des valeurs extrêmes (minimum, maximum) et de distribution (percentiles). Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage selon la répartition des classes.

Les variables continues ont été étudiées à l'aide du test paramétrique de t de Student ou du test non paramétrique de Mann-Whitney en fonction des caractéristiques de la distribution des variables. Les variables catégorielles ont été étudiées avec le test du Khi 2 (χ^2). Dans leur ensemble, ces tests étaient bilatéraux avec un risque de première espèce (risque alpha) de 95% et réalisés à l'aide du logiciel StatView.

III) RESULTATS

Au total,286 patients ont été inclus, parmi eux 29 patients ont été exclus dont 14 pour un stade fibrose inconnu, 6 pour une absence d'activité inflammatoire jugée sur les valeurs des transaminases, 2 présentaient une sérologie VIH positive découverte à postériori, 2ont été inclus deux fois, 2 avaient une hépatopathie d'autre origine (Bilharziose et NASH), 1 ayant un antécédent récent de cancer du foie, 1 ne bénéficiant pas de couverture sociale et 1 n'ayant pas signé le consentement.

Ainsi,257 patients ont été retenus pour l'analyse, avec une majorité d'hommes, l'âge médian de la population étudiée était de 54.5 ans.

Sur la base du lieu de naissance des parents, la majorité (206 patients) des patientsétaient originaires des Antilles françaises.

Sur les 247 patients ayant répondu à la question sur leur activité professionnelle et leur niveau d'étude, nous avons retrouvé plus d'un tiers de patients sans emploi soit 97 (38.5%). Les patients actifs étaient au nombre de84 (33.3%) et 71 (28.2%) étaientretraités. Concernant le niveau d'étude plus de la moitié des patients (57.5%) sont allés jusqu'au secondaire, 9.3% ont fait des études supérieures et 2% des patients n'ont pas été scolarisés.

Nous avons retrouvé88/256 (34.4%) consommateurs de tabac et 30/256 (11.7%) sevrés.

Dans notre échantillon : 13/248(5.2%) patients ont répondu positivement pour la consommation de cannabis et 118/246 (48%) patients ont déclaré consommer du café régulièrement.

Parmi les principaux antécédents recensés : 85 (33.1%)présentaient une hypertension artérielle, 41/256 (16%) un diabète de type 2, 9/253 (3.6%) une insuffisance rénale chronique et 10/253 patients (3.9%) avaient un antécédent de cancer (autre que le foie).

Les caractéristiques générales de la population étudiée sont reportées dans le **tableau 1**.

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population étudiée

Caractéristiques	**N=257**
Sexe N (%)	
Hommes	189 (73.5)
Femmes	68 (26.5)
Age (médiane [extrêmes] ; années)	54.5 [24.6-88.3]
IMC (médiane [extrêmes] ; kg/m²) N(%) N=238	23.3 [13.4-43.5]
IMC<18,5	
IMC 18,5-25	29 (12.2)
IMC 25-30	136 (57.1)
IMC 30-35	56 (23.5)
IMC 35-40	12 (5.0)
IMC>40	3 (1.3)
	2 (0.8)
Origine des parents N (%) N=246	
Antilles françaises	206 (83.7)
Métropole	18 (7.3)
Autres îles des Caraïbes	16 (6.5)
Mixte (Caraïbes + Métropole)	2 (0.8)
Moyen-Orient	2 (0.8)
Afrique du Nord	1 (0.4)
Afrique sub-saharienne	1 (0.4)
Activité agricole ancienne ou actuelle N(%) N=246	
	105 (42.7)
Lieu de l'activité agricole N(%) 95/105 ont répondu	
Guadeloupe	89 (93.7)
Martinique	1 (1.1)
Autres îles des Caraïbes	2 (2.1)
Métropole	3 (3.2)
Type de Culture	
Culture de la Banane N(%)	34/102 (33.3)
Culture de la Canne à sucre N(%)	71/103 (68.9)
Culture autre N(%)	26/100 (26)
Utilisation de pesticides à usage professionnel N(%) N=225	
Non	189 (84)
Oui	35 (15.6)
Ne sait pas	1 (0.4)

Tableau 2 : Lieu de résidence de la population étudiée

Communes	Total patients : 252 N(%)
Grande Terre	**159 (63)**
Abymes	31 (12.3)
Sainte Anne	28 (11.1)
Gosier	22 (8.7)
Moule	22 (8.7)
Saint François	19 (7.5)
Pointe à Pitre	17 (6.7)
Morne à l'Eau	10 (4)
Anse Bertrand	4 (1.6)
Petit Canal	3 (1.2)
Port Louis	3 (1.2)
Basse Terre	**86 (34)**
Baie Mahault	20 (7.9)
Sainte Rose	16 (6.4)
Petit Bourg	11 (4.3)
Capesterre Belle Eau	10 (4)
Lamentin	8 (3.17)
Deshaies	6 (2.4)
Goyave	6 (2.4)
Pointe Noire	5 (2)
Gourbeyre	2 (0.8)
Basse Terre	1 (0.4)
Bouillante	1 (0.4)
Dépendances	**7 (2.8)**
Marie Galante	6 (2.4)
Désirade	1 (0.4)

Les lieux de résidence de la population de l'étude sont répertoriés dans le **tableau 2** . Nous avons retrouvé majoritairement des patients résidant en Grande Terre, au moment

de l'inclusion, correspondant au territoire de prise en charge de la majorité des patients consultant au CHU de Pointe à Pitrepour la spécialité hépatologie(**annexe 2 : carte de la Guadeloupe**).

Tableau 3 : Répartition des hépatopathies chroniques dans la population étudiée

Hépatopathies chroniques		**N=257**
Etiologies N(%)		
	Alcool	163 (63.4)
	VHC	52 (20.2)
	VHB	21 (8.2)
	Alcool + VHC	10 (3.9)
	Alcool + VHB	8 (3.1)
	VHB + VHC	3 (1.2)

La répartition des hépatopathies chroniques avec le ratio des différentesétiologiesse trouve dans le **tableau 3**.

La valeur médiane des ASAT (norme <32) était de 73 UI/L [16-628] et de 47 UI/L [5-533] pour les ALAT (norme <32).

Les circonstances de découverte de l'hépatopathie chronique ont été pour la majorité des patients un bilan de santé (119 patients), une hospitalisation pour une autre pathologie pour 78 patients, une complication de cirrhose pour 70 patients, une consultation de médecine du travail pour 3 patients, un antécédent familial d'hépatite virale pour 2 patients, un don du sang pour 2 patients et un bilan avant procréation médicalement assistée pour 1 patient. Un patient pouvait avoir plusieurs réponses positives.

Les facteurs de risque d'hépatite virale retrouvés étaient les suivants (sachant qu'un patient pouvait avoir plusieurs réponses positives) : une intervention chirurgicale lourde

pour 134 patients, des partenaires sexuels multiples pour 83 patients, une antécédent de tatouage ou piercing pour 63 patients, une transfusion avant 1992 pour 44 patients, un partenaire sexuel originaire d'une zone d'endémie virale B pour 47 patients, un séjour prolongé en zone d'endémie virale B pour 21 patients, un antécédent de maladie sexuellement transmissible pour 20 patients, des antécédents familiaux d'hépatite virale B ou C pour 11 patients, des relations homosexuelles pour 4 patients et antécédent de toxicomanie intraveineuse pour 4 patients.

Tableau 4 : Méthode d'évaluation de la fibrose dans la population étudiée

Méthode de mesure de la fibrose	N=195/257 N (%)
Fibroscan	179 (69.6)
Fibromètre	3 (1.2)
Fibrotest	11 (4.3)
Biopsie hépatique	2 (0.8)

La méthode de mesure de la fibrose a été majoritairement le fibroscan.

Le diagnostic clinique de cirrhose ne concernait que les patients porteurs d'une cirrhose décompensée (ascite, encéphalopathie) soit 61 patients (23.8%) (**tableau 4**). Pour 1 patient présentant une hépatopathie alcoolique de stade fibrose F0, la méthode de mesure n'a pas été retrouvée.

Tableau 5 : Distribution des stades de fibrose des hépatopathies chroniques dans la population étudiée

Distribution des stades de fibrose N (%)	N=257
F0	63 (24.5)
F1	20 (7.8)
F2	19 (7.4)
F3	14 (5.4)
F4	141 (54.9)

La distribution des différents stades de fibrose des hépatopathies chroniques est recensée dans le **tableau 5.**

Nous avons obtenu 83 patients (32.3%) dans le groupe témoin porteur d'une fibrose débutante (F0 et F1) et 174 patients (67.7%) dans le groupe cas de fibrose évoluée (F2, F3 et F4).

Tableau 6 : Détection et concentrations plasmatiques (en µg/L) des polluants organochlorés dans la population étudiée

Polluants	taux de détection N (%)	min	10e percentile	25^{e} percentile	50^{e} percentile médiane	75^{e} percentile	90^{e} percentile	max
Chlordécone	230 (90.5)	0	0.01	0.06	0.200	0.630	1.506	28.2
DDE	245 (96.8)	0	0.168	0.512	1.18	2.5	6.36	22.2
PCB153	249 (98.4)	0	0.128	0.240	0.510	0.780	1.34	5.68

Concernant les concentrations plasmatiques des polluants organochlorés dans la population étudiée :3patients n'ont pas eu de prélèvements pour le dosage des polluants

et il y a eu un échec de technique pour le dosage du DDE et PCB153 chez 1 patient.Le chlordécone a donc été dosé chez 254 patients et le DDE et PCB153 chez 253 patients.

Tableau 7 : Détection et concentrations plasmatiques (en µg /L) des polluants organochlorés chez les hommes (N=187)

Polluants	taux de détection N (%)	min	10e percentile	25e percentile	50e percentile médiane	75e percentile	90e percentile	max
Chlordécone	172 (92)	0	0.01	0.07	0.20	0.66	1.26	10.4
DDE	180 (96.2)	0	0.12	0.40	0.95	1.86	4.07	10.7
PCB153	185 (98.9)	0	0.13	0.23	0.46	0.73	1.34	5.68

Tableau 8 : Détection et concentrations plasmatiques (en µg /L) des polluants organochlorés chez les femmes (N=67)

Polluants	taux de détection N (%)	min	10e percentile	25e percentile	50e percentile médiane	75e percentile	90e percentile	max
Chlordécone	58 (86.5)	0	0.00	0.04	0.21	0.60	1.65	28.2
DDE	66 (98.5)	0	0.39	1.33	2.78	7.05	11.2	22.2
PCB153	65 (97)	0	0.10	0.31	0.54	0.91	1.364	4.83

Dans le **tableau 7** et le **tableau 8** sont représentées les concentrations plasmatiques chez les hommes et les femmes respectivement. Nous avons observé des concentrations plus élevées chez les femmes, en particulier de DDE, comparativement aux hommes.

Tableau 9 : Concentrations plasmatiques (en µg/L) des polluants organochlorés chez les patients résidant en Grande Terre au moment de l'étude (N=159)

Polluants organochlorés	min	10e percentile	25e percentile	50e percentile médiane	75e percentile	90e percentile	max
Chlordécone	0	0.01	0.05	0.200	0.582	1.078	3.63
DDE	0	0.216	0.487	1.16	2.41	6.66	22.2
PCB153	0	0.122	0.230	0.460	0.690	0.950	3.34

Tableau 10: Concentrations plasmatiques (en µg/L) des polluants organochlorés chez les patients résidanten BasseTerreau moment de l'étude (N=86)

Polluants organochlorés	min	10e percentile	25e percentile	50e percentile médiane	75e percentile	90e percentile	max
Chlordécone	0	0.02	0.077	0.210	0.863	2.47	28.2
DDE	0	0.100	0.453	1.24	2.91	6.28	20.4
PCB153	0	0.12	0.27	0.60	0.998	1.83	5.68

Tableau 11: Concentrations plasmatiques (en µg/L) des polluants organochlorés chez les patients résidantdans les dépendances au moment de l'étude (N=7)

Polluants organochlorés	min	10e percentile	25e percentile	50e percentile médiane	75e percentile	90e percentile	max
Chlordécone	0	0	0.003	0.02	0.738	0.976	0.99
DDE	0.690	0.708	0.870	3.02	4.67	5.42	5.51
PCB153	0.130	0.151	0.340	0.555	0.640	0.667	0.670

L’étude des concentrations des polluants organochlorés en fonction des différents territoires de résidence des patients à l’inclusion: Grande Terre, Basse Terre et les Dépendances a permis de montrer des concentrations plasmatiques maximales de chlordécone plus élevées chez les résidents de Basse Terre mesurées à 28.2 µg/L versus 3.63 µg/L en Grande Terre.

Pour le DDE et le PCB153 la médiane est également plus élevée avec 1.24µg/L et 0.60µg/L respectivement chez les résidentsde Basse Terre versus 1.16 µg/L et 0.46µg/L en Grande Terre.

Nous avons retrouvé des concentrations maximales plus faibles pour le chlordécone, le DDE et le PCB153 chez les patients qui résidaient dans les Dépendances qu’en Basse Terre et Grande Terre, cependant la médiane pour le DDE est plus élevé que dans les autres territoires : 3.02 µg/L versus 1.16 µg/L pour Grande Terre et 1.24 µg/L pour Basse Terre (**tableaux 9,10 et 11**).

Tableau 12 : Comparaison des patients avec fibrose F0F1 vs F2F3F4 ; ajustée selon le sexe

Caractéristiques		F0F1 (N=83)	F2F3F4 (N=174)	p
Sexe (N,%)				
	Hommes	61 (73.5)	128 (73.6)	0.99
	Femmes	22 (26.5)	46 (26.4)	
Age (moyenne ; années)				
	Hommes	49.7	55.8	0.0002
	Femmes	53.3	61.9	0.02
IMC (médiane ; kg/m²)				
	Hommes	22.3	22.9	0.31
	Femmes	25.8	25.5	0.8
Etiologies (N,%)				
Hommes				0.12
	Alcool	48 (78.7)	98 (76.6)	
	VHB	7 (11.5)	7 (5.5)	
	VHC	0 (0)	13 (10.2)	
	VHB+VHC	1 (1.6)	1 (0.8)	
	Alcool+VHB	2 (3.3)	4 (3.1)	
	Alcool+VHC	3 (4.9)	5 (3.8)	
Femmes				0.19
	Alcool	3 (13.6)	14 (30.4)	
	VHB	1 (4.5)	6 (13)	
	VHC	16 (72.7)	23 (50)	
	VHB+VHC	1 (4.5)	0 (0)	
	Alcool+VHB	1 (4.5)	1 (2.2)	
	Alcool+VHC	0 (0)	2 (4.3)	
Tabac (N,%)				
Hommes				0.22
	Non fumeur	26 (42.6)	62 (48.8)	
	Fumeur	30 (49.2)	47 (37)	
	Ancien fumeur	5 (8.2)	18 (14.2)	
Femmes				0.60
	Non fumeuse	15 (68.2)	35 (76.1)	
	Fumeuse	5 (22.7)	6 (13)	
	Ancien fumeuse	2 (9.1)	5 (10.9)	
Cannabis (N,%)				
Hommes				0.88
	Non fumeur	54 (90)	107 (88.4)	
	Fumeur	4 (6.7)	8 (6.6)	
	Ancien fumeur	2 (3.3)	6 (5)	

Femmes				0.60
	Non fumeur	22 (100)	43 (95.6)	
	Fumeur	0 (0)	1 (2.2)	
	Ancien fumeur	0 (0)	1 (2.2)	
Café (N,%)				
Hommes				0.916
	Consommateur	28 (46.7)	57 (47.5)	
	Non consommateur	32 (53.3)	63 (52.5)	
Femmes				0.60
	Consommateur	12 (54.5)	21 (47.7)	
	Non consommateur	10 (45.5)	23 (52.3)	
Diabète de type 2 (N,%)				
Hommes				0.08
	Diabétique	3 (4.9)	25 (19.5)	
	Non diabétique	58 (95.1)	103 80.5)	
Femmes				0.4
	Diabétique	3 (13.6)	10 (22.2)	
	Non diabétique	19 (86.4)	35 (77.8)	
HTA (N,%)				
Hommes				0.004
	Présence	9 (14.8)	45 (35.2)	
	Absence	52 (85.2)	83 (64.8)	
Femmes				
	Présence	9 (40.9)	22 (47.8)	0.59
	Absence	13 (59.1)	24 (52.2)	

La comparaison des deux groupes de patients : les témoins avec fibrose débutante (F0F1) et les cas avec fibrose évoluée (F2F3F4) ajustée selon le sexese trouve dans le**tableau 12**.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative en termes de sexe entre les deux groupes.

Une différence d'âge significative a été mise en évidence chez les hommes avec une moyenne d'âge de 49.7 ans dans le groupe F0F1 versus 55.8 ans dans le groupe F2F3F4 (p=0.0002). La différence est à la limite de la significativité chez les femmes avec un

âge moyen de 53.3 ans dans le groupe F0F1 versus 61.9 ans dans le groupe F2F3F4 (p=0.02).

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative en termes d'IMC, d'étiologie, de consommation de tabac, de cannabis, de café ou pour le diabète de type 2.

Tableau 13 : Comparaison des médianes de concentrationsde polluants(en µg/L)en fonction du stade de fibrose

Polluants		F0F1 (N=83)	F2F3F4 (N=174)	p
Chlordécone				
	Hommes	0.260	0.170	0.40
	Femmes	0.275	0.180	0.66
DDE				
	Hommes	0.560	1.1	0.005
	Femmes	1.935	2.96	0.5
PCB153				
	Hommes	0.340	0.51	0.05
	Femmes	0.620	0.53	0.73

Concernant le dosage des polluants **(tableau 13)** : absence de différence significative entre les deux groupes en termes de médiane de concentration sanguine de chlordécone mesurée à 0.260 µg/L chez les hommes F0F1 vs 0.170 µg/L chez les hommes F2F3F4 et 0.275 µg/L chez les femmes F0F1 vs 0.180 µg/L chez les femmes F2F3F4.

Pour le DDE nous avons retrouvé une différence significative entre les deux groupes avec des médianes de concentrations mesuréesà 0.560 µg/L chez les hommes F0F1 vs 1.1 µg/L chez les hommes F2F3F4 avec un p = 0.005.

Pour le PCB153 la différence était à la limite de la significativité avec 0.340 µg/L chez les hommes F0F1 vs 0.51 µg/L chez les hommes F2F3F4 avec p = 0.05.

IV) DISCUSSION

Cette étude rétrospectivede 257 patients porteurs d'une hépatopathie chronique visait à évaluer l'effet de polluants organochlorés dont le chlordécone, le DDE et le PCB153 sur le développement de la fibrose, en tant que cofacteursfibrosants, au cours de maladies chroniques actives du foie d'origine alcoolique et virales (B et C), causes les plus fréquentes des hépatopathies chroniques.

Pour cela, nous avons comparé les taux sanguins de chlordécone, le DDE et le PCB153 chez des patients porteurs d'une fibrose débutante (F0 et F1) à des patients porteurs d'une fibrose avancée (F2, F3 et F4).

La population guadeloupéenne en tant que population soumise à une exposition importante au chlordécone, comme en témoignent les études sur le cancer de la prostate et chez la femme enceinte, se prêtait toutà fait à l'analyse de l'effet du chlordécone comme cofacteur d'évolution de la fibrose dans un contexte d'hépatopathie virale ou alcoolique active(43).

Dans notre étude, la fibrose a été évaluée en majorité au moyen du fibroscan, en effet le service d'hépato-gastro-entérologie étant doté d'un appareilde fibroscan, cet outil était plus facilement accessible au moment de l'inclusion du patient.

Le fibroscan est une mesure non invasive, simple et rapide dont le résultat est immédiat. Il a été étudié initialement chez les malades atteints d'hépatite chroniqueC. Il existe une bonne corrélation entre les valeurs d'élasticité du foie et le degré de la fibrose (évalué par le score Metavir)(55).Son utilisation a également été étudiée dans l'hépatite virale B et dans la maladie alcoolique du foie(56, 57).

Le fibroscan permet un diagnostic fiable de cirrhose, hormis en présence d'une ascite(8).Dans ce cas-là l'évaluation était clinique et les patients étaient classés« F4 décompensé ».

Un biais de notre étude est la différence d'effectif entre le groupe fibrose débutante (F0 et F1)(83 patients) et le groupe fibrose avancée (F2, F3 et F4) (174 patients) avec la difficulté d'inclure des patients avec fibrose débutante qui provient essentiellement du fait qu'en limitant les critères d'inclusion aux hépatites chroniques actives, cela implique que les patients inclus au stade F0 le soient au début de la prise en charge de leur pathologie.

Nous avons observé une grande différence en termes d'étiologie avec une majorité d'hépatopathies alcooliques (N=163) par rapport aux hépatopathies virales (N=76).

Cette différence en faveur des hépatopathies alcooliques s'explique par la participation importante des patients hospitalisés par rapport aux patients de consultation.

De plus, la Guadeloupe étant une zone agricole productrice de rhum, cela a donc entraîné une consommation excessive dans ce territoire. Celle-ci est définie par l'OMS par l'ingestion de plus de 30g/J chez l'homme et 20g/J chez la femme.

Enfin, la difficulté était d'inclure des patients porteurs d'une maladie active virale, notamment pour l'hépatite B,car celle-ci est le plus souvent inactive en Guadeloupe.

Cette différence en termes d'étiologie pourrait suggérer de réaliser une analyse séparée des patients porteurs d'une hépatopathie alcoolique.

La différence d'âge observée entre les deux groupes, avec une moyenne d'âge plus élevée dans le groupe fibrose avancée (F2, F3 et F4) que dans le groupe fibrose débutante (F0 et F1) s'explique par l'évolution temporelle de la fibrose.

Concernant l'objectif principal, il n'a pas été retrouvé de différence significative en termes de concentrations sanguines de chlordéconechez les hommes et les femmes des groupes fibrose débutante (F0 et F1) versusfibrose avancée (F2, F3 et F4), ceci pouvant s'expliquer par le faible effectif du groupe F0F1. Il faudrait peut-être exclure les patients porteurs d'une fibrose F2 « intermédiaire », ou faire intervenir des variables

dépendantes du temps dans l'analyse statistique comme peuvent l'être la fibrose et l'imprégnation en toxiques organochlorés.

Concernantles objectifs secondaires qui étaient l'évaluation de l'imprégnation en chlordécone, DDE et PCB153 de cette population d'étude : il n'a pas été retrouvé de différence en termes de concentrations de PCB153 entre les deux groupes. Pour le DDE, une différence a été retrouvée avec des concentrations plus élevées chez les hommes du groupe fibrose avancée, mais celle-ci peut s'expliquer par l'âge plus avancé dans ce groupe et donc l'accumulation des polluants. De plus, les dosages des pesticides ont fait apparaître des disparités selon le sexe et la région de résidence au moment de l'inclusion avec des taux plus élevés chez les femmes comparativement aux hommes, en particulier pour le chlordécone et le DDE. Cela peut s'expliquer par le volume de distribution plus faible chez les femmes.

Les taux de détection semblent plus élevés chez les patients résidant en Basse Terreque ceux résidant en Grande Terre au moment de l'inclusion dans l'étude, malgré les mesures de précaution prises pour interdire la culture dans les zones contaminées. Ceci est probablement lié au maintien de culture maraichère par les particuliers, difficilement contrôlable par les autorités sanitaires.

Chez les patients résidant dans les dépendances (Marie-Galante et la Désirade) au moment de l'inclusion,les concentrations de chlordécone sont bien moins importantes, ce qui est en accord avec la moindre pollution dans ces territoires. Cependant les concentrations de DDE y sont plus élevées qu'en Grande Terre ou Basse Terre, pouvant s'expliquer par les habitudes alimentaires.

Le point fort de cette étude est de n'avoir aucune équivalence chez l'Homme pour évaluer le caractère profibrosant du chlordécone.

A ce stade de l'analyse, il n'est pas encore possible de déterminer si l'exposition à l'un des polluants organochlorés étudiés favorise ou non l'évolution profibrosante des hépatopathies. Pour ce faire, il sera nécessaire :

a) de procéder à des analyses multivariées prenant en compte des facteurs de confusion (facteurs associés à l'exposition et à l'évènement de santé) ;

b) d'utiliser une variable d'exposition qui ne se limite pas à la simple mesure ponctuelle. En effet, la mesure dans le sang est un indicateur ponctuel d'exposition. S'agissant de polluants persistants dans l'organisme, ils sont de bons indicateurs de l'exposition antérieure sur les mois ou les quelques années précédentes. Toutefois cette mesure peut être imprécise sur une plus longue durée. Dans le cas particulier du chlordécone, il sera nécessaire de tenir compte de la durée d'exposition, sur la base du nombre d'années de résidence effective aux Antilles depuis 1973, année de première utilisation du chlordécone ;

c) de tenir compte de la durée d'exposition à l'agent étiologique de l'hépatopathie. Cela pourra être estimé approximativement dans le cas des formes alcooliques. Dans le cas des agents étiologiques viraux, il est parfois impossible de déterminer la date de début de la maladie.

V) CONCLUSION

Le dosage du chlordécone et autres pesticides organochlorés de patients vivants sur le territoire Guadeloupéen a montré des taux de détection élevés pour l'ensemble des patients et des concentrations plus élevées chez la femme, ainsi que les patients résidant en Basse Terre au moment de l'inclusion.

Cette étude a également mis en évidence certaines différences dans la distribution en polluants organochlorés entre les deux groupes d'étude.

Des analyses ultérieures seront réalisées afin de déterminer si l'exposition à l'un des polluants organochlorés étudiés favorise ou non l'évolution profibrosante des hépatopathies.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet. 2013;380(9859):2095–128.

2. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. Hepatology. 2002 Nov;36(5):s99–105.

3. Brouard et al. (2013). Incidence and routes of transmission of hepatitis B virus in France, 2003--2011. J.Hepatol 58 (suppl 1), S399.

4. Gournay J. Hépatite chronique B : prise en charge, surveillance et traitement. POSTU 2016.

5. World Health Organization, editor. European status report on alcohol and health 2010. Copenhagen: World Health Organization; 2011. 373 p.

6. Imbert--Bismut F., Ratziu V., Pieroni L., Charlotte F., Benhamou Y., Poynard T., and MULTIVIRC Group (2001). Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. Lancet 357, 1069–1075.

7. Calès P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet M-C, Konaté A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. Hepatology. 2005 Dec;42(6):1373–81.

8. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound Med Biol. 2003 Dec;29(12):1705–13.

9. Fest T, Viel JF, Agis F, Coffe C, Dupond JL, Hervé P. Risk factors associated with hepatitis B or C markers or elevated alanine aminotransferase level among blood donors on a tropical island: the Guadeloupe experience. Transfusion (Paris). 1992;32(8):760–3.

10. Gelu-Simeon M, Pillas V, Deloumeaux J, Delacroix--Maillard H, Saint--Georges G, Do Amaral L, Borel M, Laurent M, Gordien E and Saillard E (2014b). Seroepidemiology of chronic hepatitis B and C in the French Caribbean Island of Guadeloupe. BMC Res Notes 7,55.

11. Gelu-Simeon, M. (2013). L'hépatite B chronique en Guadeloupe : un profil épidémiologique original. AFEF.

12. Moutet JP, Demeulemeester R, Riff H, Gabriel JM, Pileire B, Eschwege E, et al. Alcohol consumption in Guadeloupe. Alcohol Alcohol. 1989;24(1):55–61.

13. Gelu-Simeon M. Facteurs de progression et évolution des hépatopathies chroniques virales et alcooliques en Guadeloupe. 2015.

14. Poynard T., Ratziu V., Charlotte F., Goodman Z., McHutchison J., Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. J. Hepatol 34 (2001) 730-739.

15. Poynard T, Bedossa P, Opolon P, others. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The Lancet. 1997;349(9055):825–32.

16. Matsumura H, Moriyama M, Goto I, Tanaka N, Okubo H, Arakawa Y. Natural course of progression of liver fibrosis in Japanese patients with chronic liver disease type C-a study of 527 patients at one establishment. J Viral Hepat. 2000;7(4):268–75.

17. Westin J, Lagging LM, Spak F, Aires N, Svensson E, Lindh M, et al. Moderate alcohol intake increases fibrosis progression in untreated patients with hepatitis C virus infection. J Viral Hepat. 2002;9(3):235–41.

18. Serfaty L, Poujol-Robert A, Carbonell N, Chazouillères O, Poupon RE, Poupon R. Effect of the interaction between steatosis and alcohol intake on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol. 2002;97(7):1807–12.

19. Bissell DM. Sex and hepatic fibrosis. Hepatology. 1999;29(3):988–9.

20. Gelu-Simeon M, Sobesky R, Haïm-Boukobza S, Ostos M, Teicher E, Fontaine H, et al. Do the epidemiology, physiological mechanisms and characteristics of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients justify specific screening policies?: AIDS. 2014 Jun;28(10):1379–91.

21. Piasecki BA, Lewis JD, Reddy KR, Bellamy SL, Porter SB, Weinrieb RM, et al. Influence of alcohol use, race, and viral coinfections on spontaneous HCV clearance in a US veteran population. Hepatology. 2004 Oct;40(4):892–9.

22. MMath CL, Grebely J, Raffa JD, Lai C, Krajden M, Conway B, et al. Factors associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus among illicit drug users. Can J Gastroenterol. 2007;21(7):447.

23. Monto A. Steatosis in chronic hepatitis C: Relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. Hepatology. 2002 Sep;36(3):729–36.

24. Westin J, Nordlinder H, Lagging M, Norkrans G, Wejst\a al R. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. J Hepatol. 2002;37(6):837–42.

25. Serfaty L, Capeau J. Hepatitis C, insulin resistance and diabetes: clinical and pathogenic data. Liver Int. 2009 Mar;29:13–25.

26. Fartoux L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. Gut. 2005 Jul 1;54(7):1003–8.

27. Ortiz V, Berenguer M, Rayón JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. Am J Gastroenterol. 2002;97(9):2408–14.

28. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. Hepatology. 1999;29(4):1215–9.

29. Adinolfi L. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. Hepatology. 2001 Jun;33(6):1358–64.

30. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. Hepatology. 2002 Nov;36(5):s47–56.

31. Pessione F. Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2001 Jul;34(1):121–5.

32. Hézode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, Mavier JP, Pawlotsky JM, Zafrani ES, Dhumeaux D. Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C. Gut. 2003 Jan;52(1):126-9.

33. Costentin CE, Roudot-Thoraval F, Zafrani E-S, Medkour F, Pawlotsky J-M, Mallat A, et al. Association of caffeine intake and histological features of chronic hepatitis C. J Hepatol. 2011;54(6):1123–9.

34. Hézode C, Zafrani ES, Roudot–Thoraval F, Costentin C, Hessami A, Bouvier–Alias M, et al. Daily Cannabis Use: A Novel Risk Factor of Steatosis Severity in Patients With Chronic Hepatitis C. Gastroenterology. 2008 Feb;134(2):432–9.

35. Kruse RL, Kramer JR, Tyson GL, Duan Z, Chen L, El-Serag HB, et al. Clinical outcomes of hepatitis B virus coinfection in a United States cohort of hepatitis C virus-infected patients: HEPATOLOGY, Vol. 00, No. X, 2014. Hepatology. 2014 Dec;60(6):1871–8.

36. Chen J, Yang H, Iloeje UH, You S, Lu S, Wang L, et al. Carriers of Inactive Hepatitis B Virus Are Still at Risk for Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Death. Gastroenterology. 2010 May;138(5):1747–54.e1.

37. Hadler SC, Judson FN, O'Malley PM, Altman NL, Penley K, Buchbinder S, et al. Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis. 1991;163(3):454–7.

38. Colin J-F, Cazals-Hatem D, Loriot MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Auperin A, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. Hepatology. 1999;29(4):1306–10.

39. Iloeje UH, Yang H, Su J, Jen C, You S, Chen C. Predicting Cirrhosis Risk Based on the Level of Circulating Hepatitis B Viral Load. Gastroenterology. 2006 Mar;130(3):678–86.

40. Baraona E, Abittan CS, Dohmen K, Moretti M, Pozzato G, Chayes ZW, et al. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. Alcohol Clin Exp Res. 2001;25(4):502–7.

41. El--Shahawi M.S., Hamza A., Bashammakh A.S. and Al--Saggaf W.T. (2010). An overview on the accumulation, distribution, transformations, toxicity and analytical methods for the monitoring of persistent organic pollutants. Talanta 80, 1587–1597.

42. Guldner L, Multigner L, Héraud F, Monfort C, Pierre Thomé J, Giusti A, et al. Pesticide exposure of pregnant women in Guadeloupe: Ability of a food frequency questionnaire to estimate blood concentration of chlordecone. Environ Res. 2010 Feb;110(2):146–51.

43. Multigner L, Kadhel P, Rouget F, Blanchet P, Cordier S. Chlordecone exposure and adverse effects in French West Indies populations. Environ Sci Pollut Res. 2016 Jan;23(1):3–8.

44. Deichmann W.B. and MacDonald W.E. (1977). Organochlorine pesticides and liver cancer deaths in the United States, 1930---1972. Ecotoxicol.Environ.Saf.1,89–110.

45. Cordier S., Le T.B., Verger P., Bard D., Le C.D., Larouze B., Dazza M.C., Hoang T.Q., and Abenhaim L. (1993). Viral infections and chemical exposures as risk factors for hepatocellular carcinoma in Vietnam. Int. J. Cancer 55, 196–201.

46. Cocco P, Kazerouni N, Zahm SH. Cancer mortality and environmental exposure to DDE in the United States. Environ Health Perspect. 2000;108(1):1.

47. Egle JL, Fernandez JB, Guzelian PS, Borzelleca JF. Distribution and excretion of chlordecone (Kepone) in the rat. Drug Metab Dispos. 1978;6(1):91–5.

48. Reuber M.D. (1978a). Carcinogenicity of kepone. J Toxicol Environ Health 4, 895–911.

49. Reuber M.D. (1978b). Carcinomas and other lesions of the liver in mice ingesting organochlorine pesticides.Clin.Toxicol.13, 231–256.

50. Althouse R, editor. Chemicals and industrial processes associated with cancer in humans: report of an IARC ad hoc working group which met in Lyon, 15-17 January 1979 to advise the Director, IARC, on chemicals carcinogenic for humans. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1979. 71 p. (IARC Monographs).

51. Mehendale H.M. (1984). Potentiation of halomethane hepatotoxicity: chlordecone and carbon tetrachloride. Fundam Appl Toxicol 4, 295–308.

52. Young RA, Mehendale HM. Carbon tetrachloride metabolism in partially hepatectomized and sham-operated rats pre-exposed to chlordecone (kepone). J Biochem Toxicol. 1989;4(4):211–9.

53. Tabet E, Genet V, Tiaho F, Lucas-Clerc C, Gelu-Simeon M, Piquet-Pellorce C, et al. Chlordecone potentiates hepatic fibrosis in chronic liver injury induced by carbon tetrachloride in mice. Toxicol Lett [Internet]. 2016 Feb [cited 2016 Mar 1]

54. Cannon S.B., Veazey J.M.Jr, Jackson R.S., Burse V.W., Hayes C., Straub W.E., Landrigan P.J. and Liddle J.A. (1978). Epidemic kepone poisoning in chemical workers. Am.J.Epidemiol.107.529–537.

55. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2005 Feb;128(2):343–50.

56. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Lédinghen V, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. Liver Int. 2009 Feb;29(2):242–7.

57. J.Foucher, L. Castera, P.H. Bernard, X. Adhoute, J. Bertet, P. Couzigou, V. Ledinghen. Assessment of cirrhosis and its severity by fibroscan and biochemical markers in alcoholic patients. J Hepatol 2006.

ANNEXES

Annexe 1: Questionnaire « Enquête Hepatochlord »

V1**N°INCLUSION :** |_1_|_3_|__|__|__|
(Deux derniers chiffres de l'année suivis du rang dans l'ordre des visites)
V2**N°centre :** |__| (1 : Pointe-à-Pitre ; 2 : Basse-Terre)

V3**DATE DU QUESTIONNAIRE :**……/……/…….

V41ère lettre du nom de famille : |__|

V51ère lettre du premier prénom : |__|

V6Sexe : M |__| F |__|

V7Date de naissance : jour |__|__| mois |__|__| année 19 |__|__|

V8 Age :|__|__| ans

Lieu de Naissance	**Guadeloupe**	**Martinique**	**Autres Caraïbes**	**Métropole**	**Autre**	**Ne sais pas**
V9 Patient	|_1_|	|_2_|	|_3_|	|_4_|	|__5__| V10|___|	|_6_|
V11 Père	|_1_|	|_2_|	|_3_|	|_4_|	|__5__| V12|__|	|_6_|
V13 Mère	|_1_|	|_2_|	|_3_|	|_4_|	|__5__| V14|_|	|_6_|

LIEUX DE RESIDENCE DEPUIS LA NAISSANCE

Années ou Age			Guadeloupe	Martinique	Autre Caraïbe	Métro -pole	Autre
V17|__|__|__|__| à V18|__|__|__|__|	V19|__|__| à V20|__|__	V15|_1_|	|_2_|	|_3_|	|_4_|	|_5_|V16|____
V23|__|__|__|__| à V24|__|__|__|__|	V25|__|__| à V26|__|__	V21|_1_|	|_2_|	|_3_|	|_4_|	|_5_|V22|____
V29|__|__|__|__| à V30|__|__|__|__|	V31|__|__| à V32|__|__	V27|_1_|	|_2_|	|_3_|	|_4_|	|_5_|V28|____
V35|__|__|__|__| à V36|__|__|__|__|	V37|__|__| à V38|__|__	V33|_1_|	|_2_|	|_3_|		|_5_|V34|____

LIEU ACTUEL DE RESIDENCE

V41depuis (année) |__|__|__|__|**ou**V42(âge) |__|__|	V39|_1_| (*)	|_2_|	|_3_|	|_4_|	|_5_|V40|__|

V43(*)Commune :

V44**SCOLARITE**

aucune |_1_| primaire |_2_| secondaire |_3_| baccalauréat |_4_| supérieure |_5_|

V45**EMPLOI/ PROFESSION ACTUELLE**

Actif |_1_|V46Métier…… V47depuis (année)|__|__|__|__|**ou**V48(âge)|__|__|

Retraité |_2_|V49depuis (année)|__|__|__|__|**ou**V50(âge)|__|__|

Sans emploi |_3_|V51 depuis (année)|__|__|__|__|**ou**V52(âge)|__|__|

EMPLOIS /PROFESSIONS ANTERIEURES

V53……V54de (année) |__|__|__|__| à V55|__|__|__|__|**ou**V56 (âge) |__|__| à V57|__|__|

V58……V59de (année) |__|__|__|__| à V60|__|__|__|__|**ou**V61 (âge) |__|__| à V62|__|__|

V63……V64de (année) |__|__|__|__| à V65|__|__|__|__|**ou**V66 (âge) |__|__| à V67|__|__|

V68……V69de (année) |__|__|__|__| à V70|__|__|__|__|**ou**V71 (âge) |__|__| à V72|__|__|

ACTIVITE (PRESENTE OU PASSEE) DANS LE SECTEUR AGRICOLE (TRAVAUX DES CHAMPS) PROFESSIONNEL OU PAS

V73Oui |__| Non |__|**si oui**V74de (année) |__|__|__|__| à V75|__|__|__|__|**ou** (âge) V76|__|__| à V77 |__|__|

V78En Guadeloupe |_1_| Martinique |_2_| Caraïbe |_3_| Métropole |_4_| ailleurs |_5_|

V79Culture de la banane |_1_|

V80Cadre professionnel |_1_|V81 Cadre non professionnel |_1_|

V82Canne à sucre |_1_|

V83Cadre professionnel |_1_|V84 Cadre non professionnel |_1_|

V85Autre |_1_| si autres V86 lesquelles :

V87 Cadre professionnel |_1_|V88 Cadre non professionnel |_1_|

V89Application de pesticides (produits) à usage professionnel oui |__| non |__|

si oui de (année)V90|__|__|__|__| à V91|__|__|__|__|**ou**(âge)V92|__|__| à V93|__|__| ans

V94**Tabac** :oui |__|non |__|

Si oui, V95nb cig/jour :

de (année)V96|__|__|__|__| à V97|__|__|__|__|**ou**(âge)V98|__|__| à V99|__|__| ans

V332 Durée : |__|__| mois V333|__|__| années

Si non, arrêtdepuis (année)V100|__|__|__|__|**ou**(âge)V101|__|__|

V102**Cannabis** :oui |__| non |__|
Si oui, V103nb joints/j :
de (année)V104|__|__|__|__| à V105|__|__|__|__|**ou**(âge)V106|__|__| à V107|__|__| ans
V334 Durée : |__|__| mois V335|__|__| années

Si non, arrêtdepuis (année)V108|__|__|__|__|**ou**(âge)V109|__|__|

V110**Alcool** :oui |__|non |__|
V111Type d'alcool :
Si oui, V112nb de verres/j :|__|__| ou V113bouteille/j :|__|__|
de (année)V114|__|__|__|__| à V115|__|__|__|__|**ou**(âge)V116|__|__| à V117|__|__| ans
V336 Durée : |__|__| mois V337|__|__| années

Si non, arrêt |__|depuis (année)V118|__|__|__|__|**ou**(âge)V119|__|__|

V120Type d'alcool :
Si oui, V121nb de verres/j :|__|__| ou V122bouteille/j :|__|__|
de (année)V123|__|__|__|__| à V124|__|__|__|__|**ou**(âge)V125|__|__| à V126|__|__| ans
V338 Durée : |__|__| mois V339|__|__| années

Si non, arrêt |__|depuis (année)V127|__|__|__|__|**ou**(âge)V128|__|__|

V129**Café** :oui |__|non |__|
Si oui, V130nb de tasses/j :
de (année)V131|__|__|__|__| à V132|__|__|__|__|**ou**(âge)V133|__|__| à V134|__|__| ans
V340 Durée : |__|__| mois V341|__|__| années

Consommation moyenne hebdomadaire de racines sur les 30 dernières années (x/semaine):

V135 1□ <3 2□ 3-7 3□ >7

BIOMETRIE
V136Poids actuel (kg): |__|__|__| V137 Taille actuelle (cm): |__|__|__|

V138Tour de hanche |__|__|__| cm V139 Tour de taille |__|__|__| cm

V140Episodes de perte ou gain de poids > 10kg depuis l'âge de 20 ans : oui |__|non |__|

Si oui :

V141poids : |__|__| kg, de (année) V142|__|__|__|__| à V143|__|__|__|__|**ou** (âge) V144|__|__| à V145|__|__|
poids : V146|__|__| kg, de (année) V147|__|__|__|__| à V148|__|__|__|__|**ou** (âge) V149|__|__| à V150|__|__|

Si non :V151Poids maximum atteint |__|__|__|kg V152 (âge)|__|__| ans

ANTECEDENTS :

- **Si femme :**

V153Nombre de grossesses jusqu'à 6 mois |__|__|
V154de 6 mois à terme : |__|__|

Allaitement maternel : nombre de mois pour chaque enfant le cas échéant
V155|__|__| 1er enfant
V156|__|__| 2ème enfant
V157|__|__| 3ème enfant
V158|__|__| 4ème enfant
V159|__|__| 5ème enfant
V160|__|__| 6ème enfant

- **Si femme ou homme :**

V161Transfusion : oui |_1_|non |_0_| NSP |_2_|
V162date :……/……/…….

V163Intervention chirurgicale lourde : oui |_1_|non |_0_|NSP |_2_|
V164date :……/……/…….
V165Spécialité concernée: ……

V166date :……/……/…….
V167Spécialité
concernée : ……

V168date :……/……/…….
V169Spécialité concernée: ……

V170date :……/……/…….
V171Spécialité concernée: ……

V172ATCD familial hépatite B : oui |_1_|non |_0_| NSP |_2_| V173lien de parenté : ……

V174ATCD familial hépatite C : oui |_1_|non |_0_| NSP |_2_| V175lien de parenté : ……

V176ATCD familial maladie hépatique : oui |_1_|non |_0_|NSP |_2_|
V177lien de parenté : …… V178type de maladie : ……
V179lien de parenté : …… V180type de maladie : ……

V181Tatouage/piercing : oui |_1_|non |_0_|NSP |_2_|
V182date :……/……/……. **ou**V183 (âge) |__|__|

V184Acupuncture/phlébologie : oui |_1_|non |_0_|NSP |_2_|
V185date :……/……/……. **ou**V186 (âge) |__|__|

V187Toxicomanie iv : oui |_1_|non |_0_| NSP |_2_|
V188de (année) |__|__|__|__| à V189|__|__|__|__|**ou**V190 (âge) |__|__| à V191|__|__|

V192Séjour prolongé en zone d'endémie virale B* : oui |_1_|non |_0_| NSP |_2_|
V193de (année) |__|__|__|__| à V194|__|__|__|__|**ou** (âge) V195|__|__| à V196|__|__|
(* Afrique, Asie, Amérique latine, Saint Domingue, Haïti)

V197 Rapports homosexuels : oui |_1_|non |_0_| NSP |_2_|
V198de (année) |__|__|__|__| à V199|__|__|__|__|**ou**V200(âge) |__|__| à V201|__|__|

V202Partenaires sexuels multiples : oui |_1_|non |_0_| NSP |_2_|
V203de (année) |__|__|__|__| à V204|__|__|__|__|**ou**V205 (âge) |__|__| à V206|__|__|

V207Partenaire sexuel originaire d'une zone d'endémie virale B* :
oui |_1_|non |_0_| NSP |_2_|
V208de (année) |__|__|__|__| à V209|__|__|__|__|**ou**V210 (âge) |__|__| à V211|__|__|
(* Afrique, Asie, Amérique latine, Saint Domingue, Haïti)

V212ATCd de maladie sexuellement transmissible : oui |_1_|non |_0_| NSP |_2_|

V213HTA : oui |_1_|non |_0_| NSP |_2_|

V214Diabète type II : oui |_1_|non |_0_| NSP |_2_|

V215Insuffisance rénale chronique : oui |_1_|non |_0_| NSP |_2_|
V216Si oui, dialysé ? oui |_1_|non |_0_| NSP |_2_|

V217Transplantation : o oui |_1_|non |_0_| NSP |_2_|
V218organe concerné :…… V219 Date :……/……/……. **ou**V220 (âge) |__|__|

V221Cancer : oui |_1_|non |_0_| NSP |_2_|
V222organe concerné:…… V223date :……/……/…… **ou**V224 (âge) |__|__|

V225Drépanocytose : oui |_1_|non |_0_| NSP |_2_|

HISTOIRE DE LA MALADIE:

V226Vous êtes porteur d'une maladie hépatique, connaissez vous l'origine de cette maladie ? oui |_1_|non |_0_|NSP |_2_|
V227**Si oui**, laquelle ? :……

Quelles ont été les circonstances de découverte :
V228Bilan ? oui |__|non |__|
V229Si oui, préciser lequel :
Bilan systématique 1□
Bilan de perturbations hépatiques 2□
Bilan d'asthénie 3□
Bilan pré-opératoire 4□
Bilan prénuptial 5□
Bilan de grossesse 6□

V230Procréation médicale assistée ? oui |__|non |__|

V231Détention en centre pénitentiaire ? oui |__|non |__|

V232ATCDs familiaux ? oui |__|non |__|
V233Médecine du travail ? oui |__|non |__|

V234Don du sang ? oui |__|non |__|

V235Hospitalisation pour une autre pathologie? oui |__|non |__|

V236Complications de cirrhose ? oui |__|non |__|

V237Connaissez-vous la date de début de la maladie ?
oui |_1_|non |_0_| NSP |_2_| V238date :……/……/……**ou**(âge) V239|__|__|

Depuis quand êtes vous suivi pour cette maladie ?
V240Durée :|__|__| mois V241|__|__| années ou V242date :……/……/……

V243Ou âge : |__|__| ans

V244Êtes-vous ou avez-vous été traité pour cette maladie ?
oui |_1_|non |_0_| NSP |_2_|
Si oui, depuis quand êtes vous sous traitement pour cette maladie?
V245Durée :|__|__| mois V246|__|__| années ou V247 date :……/……/…….

V248Vous a-ton parlé de cirrhose ? oui |_1_|non |_0_| NSP |_2_|

V249**Si oui**, avez vous déjà présenté des complications de la cirrhose ?
oui |_1_|non |_0_| NSP |_2_|
Si oui, lesquelles ?
V250Ascite oui |__|non |__|
V251Encéphalopathie hépatique oui |__|non |__|
V252Ictère oui |__|non |__|

V253**EXAMEN CLINIQUE :**
1 □ Normal
2 □ Anormal.
V254Si anormal, préciser :
……

RESULTATS BIOLOGIQUES ET MORPHOLOGIQUES A L'INCLUSION

V287Leucocytes (/mm ^{3}) : …… normes (UI/l): ……
date :……/……/……. id □

V288hémoglobine (g/dl) : …… normes (UI/l): ……
date :……/……/……. id □

V289Plaquettes (/mm ^{3}) : …… normes (UI/l): ……
date :……/……/……. id □

V290PNN (/mm^3) : …… normes (UI/l): ……
date :……/……/……. id □

V291Monocytes (/mm^3) : ……normes (UI/l): ……
date :……/……/……. id □

V292TP (%) :…… normes (%): ……
date :……/……/……. id □

V293ASAT (UI/l): …… V294normes (UI/l): ……
date :……/……/……. id □

V295ALAT (UI/l): …… V296normes (UI/l): ……
date :……/……/……. id □

V297gGT (UI/l):…… normes (UI/l): ……
date :……/……/……. id □

V298PAL (UI/l) : …… normes (UI/l): ……
date :……/……/……. id □

V299BiliT (µmoles/l) :……
V300BiliC (µmoles/l) :…… normes (µmoles/l): ……
date :……/……/……. id □

V301Glycémie à j. (mmol/l) :…… normes (mmol/l) :……
date :……/……/……. id □

V302Cholestérol (mmol/l) : …… normes (mmol/l) :……
date :……/……/……. id □

V303Triglycérides (mmol/l) : …… normes (mmol/l) :……
date :……/……/……. id □

V304Créatininémie (µmol/l) : …… normes (µmol/l):……
V305Clairance créatinine (ml/min): ……
date :……/……/……. id □

V306Ferritine (ng/ml): …… normes (ng/ml):……
date :……/……/……. id □

V307TSH us (mUI/ml) :): …… normes (mUI/ml):……
date :……/……/……. id □

V308Albuminémie (g/l) :…… normes (g/l):……
date :……/……/……. id □

V309Sérologie VHC : 0□ négative 1□ positive 2□ non fait

V310PCR ARN VHC:1 □ fait V311résultat (Log UI/ml) : ……
2□ non fait V312résultat (UI/ml) :……

V313Génotypage VHC : 1□ fait V314résultat : c|_| l|_| 2□ non fait

V315Ag HBS : 0□ négative 1□ positive 2□ non fait
V316Ac anti-HBc : 0□ négative 1□ positive 2□ non fait
V317Ac anti-HBs : 0□ négative 1□ positive 2□ non fait

V318PCR ADN VHB : 1□ fait V319 résultat (Log UI/ml) : ……

2□ non faitV320résultat (UI/ml) : ……

Génotypage VHB: 1□ fait résultat : ……
2□ non fait

V321Sérologie HTLV1 : 0□ négative 1□ positive 2□ non fait
V322Sérologie HIV : 0□ négative 1□ positive 2□ non fait

V323 sérologie Delta : 0□ négative 1□ positive 2□ non fait

V324Ac anti-nucléaires :0□ négatif 1□ positif V325 (taux :……) 2□ non fait

V326Ac anti-muscles lisses : 0□ négatif 1□ positif V327 (taux :……)2□ non fait

V328Ac anti-LKM1: 0□ négatif 1□ positif V329 (taux :……) 2□ non fait

V330Ac anti-SLA: 0□ négatif 1□ positif V331 (taux :……) 2□ non fait

V255**Score Métavir retenu (résultat le plus récent) :A |__|(de 0 à 3) V256F |__| (de 0 à 4)**

V257Technique de mesure : Fibroscan résultat : ……..kPa. V258IQR : ……..
V259TDR : …….%

V260date :……/……/…….

Technique de mesure : Fibromètre V261résultat activité : ……
V262résultat fibrose : ……
V263date :……/……/…….

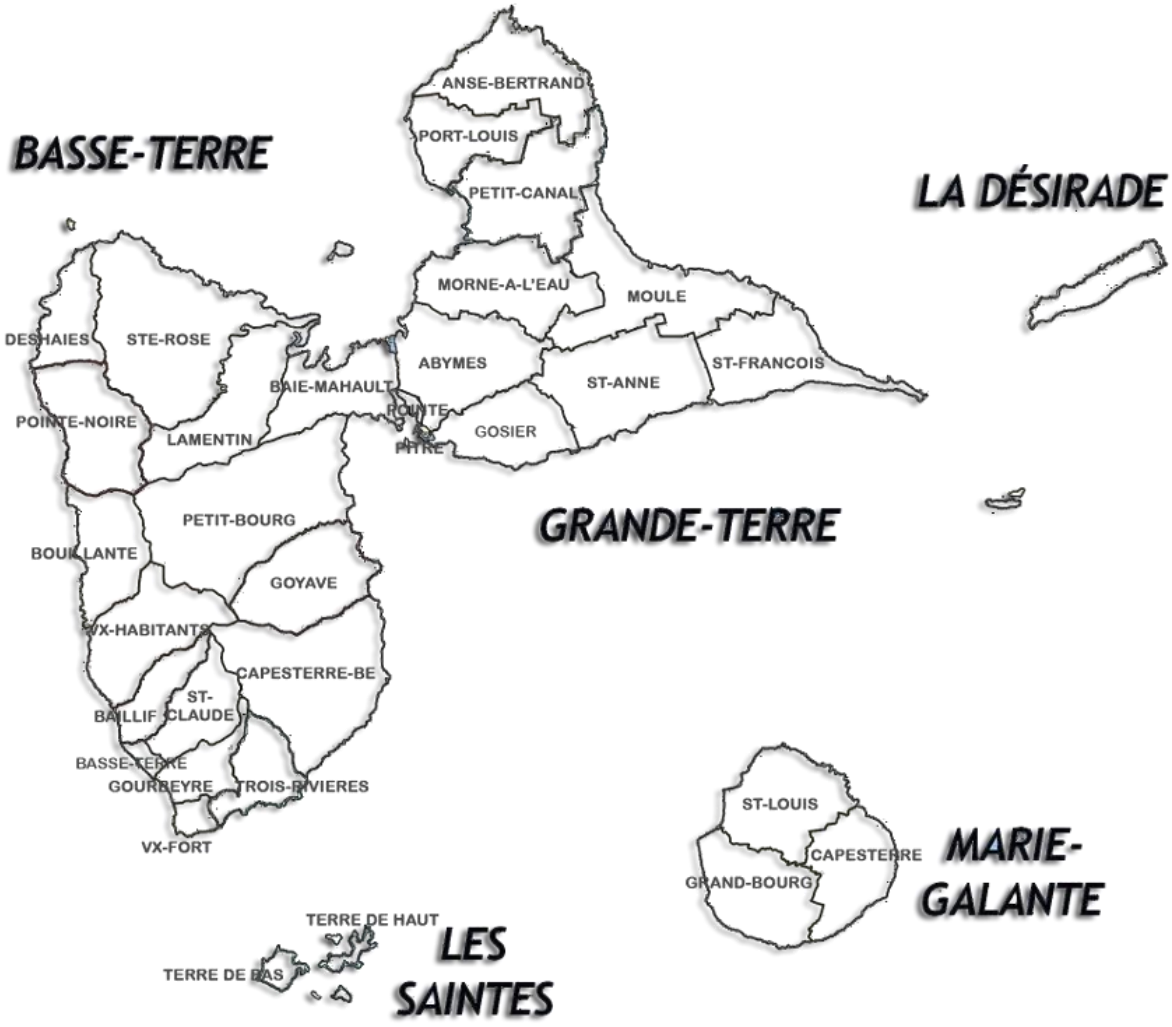
Technique de mesure : Fibrotest V264résultat activité : ……
V265résultat fibrose : ……
V266date :……/……/…….

V267Echographie hépatique : 1□ faite 2□ non faite
V268résultat (plus récent): 1□ normal 2□ anormal V269 (préciser) :
……
Génotypage IL 28 B: □ fait résultat : …… □ non fait

Dosage sang chlordécone: □ fait résultat : …… □ non fait

V270Chlordécone |_|_|_|_|,|_|_|
V271Lipides totaux |_|_|_|_|,|_|_|
V272Cholestérol |_|_|_|_|,|_|_|
V273Triglycérides |_|_|_|_|,|_|_|
V274DDT |_|_|_|_|,|_|_|
V275DDE |_|_|_|_|,|_|_|
V276DDD |_|_|_|_|,|_|_|
V277a-HCH |_|_|_|_|,|_|_|
V278b-HCH |_|_|_|_|,|_|_|
V279g-HCH |_|_|_|_|,|_|_|
V280PCB28 |_|_|_|_|,|_|_|
V281PCB52 |_|_|_|_|,|_|_|
V282PCB101 |_|_|_|_|,|_|_|
V283PCB118 |_|_|_|_|,|_|_|
V284PVB138 |_|_|_|_|,|_|_|
V285PCB153 |_|_|_|_|,|_|_|
V286PCB180 |_|_|_|_|,|_|_|

Annexe 2: Carte de la Guadeloupe


BASSE-TERRE
ANSE-BERTRAND
PORT-LOUIS
PETIT-CANAL
LA DÉSIRADE
MORNE-A-L'EAU
MOULE
DESHAIES
STE-ROSE
ABYMES
ST-FRANCOIS
ST-ANNE
BAIE-MAHAULT
POINTE-NOIRE
LAMENTIN
GOSIER
PETIT-BOURG
GRANDE-TERRE
BOUILLANTE
GOYAVE
VX-HABITANTS
CAPESTERRE-BE
ST-
BAILLIF
CLAUDE
BASSE-TERRE
GOURBEYRE
TROIS-RIVIERES
VX-FORT
ST-LOUIS
CAPESTERRE
GRAND-BOURG
MARIE-
GALANTE
TERRE DE HAUT
TERRE DE BAS
LES
SAINTES

UFR SCIENCES MEDICALES HYACINTHE BASTARAUD

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.
J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.
Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.
Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.
Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.
Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.
Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.
Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.
Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.
Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,
Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

RESUME

NOM ET PRENOM : SUMA Constance

SUJET DE LA THESE : Etude HEPATOCHLORD-Volet Descriptif. Impact du chlordécone sur l'évolution de l'hépatite chronique active virale (B et C) et alcoolique vers la cirrhose en Guadeloupe.

THESE : Médecine. QUALIFICATION: Médecine Spécialisée. ANNEE : 2016.
NUMERO D'IDENTIFICATION :
MOTS CLEFS : Chlordécone, pesticides organochlorés, évolution de la fibrose, cirrhose, Antilles françaises

---

Introduction. Le chlordécone, polluant organochloré, utilisé en Guadeloupe de 1973 à 1993, a entraîné une importante pollution des milieux naturels qui perdurent de nos jours. Son effet profibrosant hépatique a été démontré chez la souris associé au tétrachlorure de carbone. Le but de cette étude était de déterminer si l'exposition au chlordécone agit comme un cofacteur susceptible d'aggraver l'évolution des hépatites chroniques actives, virales ou alcooliques vers la cirrhose. L'objectifsecondaire était l'évaluation de l'imprégnation en chlordécone et autrespesticides organochlorés des patients étudiés.

Matériel et méthodes. Une étude rétrospective cas-témoins a été conduite dans le service de gastro-entérologie du CHU de Pointe à Pitre, de novembre 2010 à décembre 2015. Tout patient majeur, porteur d'une hépatopathie chronique active virale ou alcoolique a été inclus. Deux groupes ont été formés : le groupe F0F1 (groupe témoin porteur d'une fibrose débutante) et le groupe F2F3F4 (groupe cas porteur d'une fibrose avancée). Une comparaison des taux sanguins de chlordécone et autres pesticides organochlorés a été effectuée entre les deux groupes.

Résultats. Au total, 257 patients (189 hommes, médiane d'âge = 54.5 [24-88]ans) ont été retenus pour analyse. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes en termes de concentration de chlordécone pour les hommes (p =0.4) et les femmes (p=0.66). L'étude des concentrations des polluants organochlorés en fonction du sexe et des territoires de résidence a montré des concentrations sanguines plus élevées de pesticides organochlorés chez la femmeainsi que les patients résidant en Basse Terre.

Discussion. Il n'est pas encore possible de déterminer si l'exposition à l'un des polluantsorganochlorés étudiés favorise l'évolution profibrosante des hépatopathies.Nous avons observé des taux de détection élevés pour l'ensemble des patients guadeloupéens et des concentrations plus élevées chez la femme et dans certains territoires. Des analyses ultérieures seront effectuées.

JURY : Président : Pr Pascal BLANCHET
Juges : PrThierry DAVID
: PrAnnie LANNUZEL
: Dr Luc MULTIGNER
: Dr Eric SAILLARD
Directrice de thèse : Dr Moana GELU-SIMEON
