

Dépistage de l'hépatite virale c en Tunisie dans une population de 175 322 jeunes recrues : étude rétrospective de 2003 à 2012

Screening of viral hepatitis c in a young Tunisian population (more than 175,000 recruits)

Sondes Bizid, Sahar Ben Sassi, Hatem Ben Abdallah, Afifa Doghri, Chokri Tounsi, Riadh Bouali, Nasreddine Gritli, Nabil Abdelli, Mondher Yedeas, Ali Mrabet.

Service de gastroentérologie – Hôpital Militaire de Tunis

RÉSUMÉ

Prérequis : Devant l'impact sanitaire, social et économique considérable de l'hépatite virale C, la prévention est plus que jamais une priorité, basée essentiellement sur le dépistage.

But : Le but de notre travail était d'estimer dans une population de jeunes recrues la prévalence du portage des anticorps anti-VHC, de décrire son évolution épidémiologique et d'établir une cartographie de l'hépatite virale C en Tunisie.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude épidémiologique rétrospective de séroprévalence de 2003 à 2012 à partir des données du dépistage du portage des anticorps anti-VHC dont bénéficient obligatoirement toutes les jeunes recrues proposées à être incorporées pour le service national obligatoire ou proposées à être recrutées en tant que militaire de carrière. L'étude était exhaustive portant sur 175.322 jeunes adultes âgés entre 20 et 30 ans, de sexe masculin, en bonne santé apparente et provenant de toutes les régions de la Tunisie.

Le dépistage a été réalisé par des tests ELISA de troisième génération et de quatrième génération puis validés par Immunoblot.

Résultats : La prévalence dépistée (tests positifs ou douteux) du portage des anticorps anti-VHC retrouvée était de 0,11% et la prévalence confirmée (deux tests ELISA reproductibles et validation complémentaire par Immunoblot positive) de 0,07%. Les sujets positifs au dépistage des anticorps anti-VHC étaient majoritairement âgés entre 20 et 25 ans (82,32%) et 91,05% ont été dépistés dans le cadre de leur incorporation au service national. La prévalence la plus faible était de 0,07% en 2004, et la prévalence la plus élevée était de 0,17% en 2011, sans corrélation à la hausse ou à la baisse de façon significative durant la période d'étude ($r = 0,857$; $p = 0,564$). Le portage des anticorps anti-VHC avait une répartition géographique inégale selon un gradient décroissant Nord-Sud. Le Nord-Ouest (Le Kef, Jendouba, Beja et Siliana) était la région présentant la plus forte prévalence (0,22%). Le Centre-Est (Sousse, Monastir, Mahdia, Sfax) et le Sud-Est (Tataouine, Médenine et Gabès) étaient les plus faiblement touchés (0,04%).

Conclusion : La prévalence du portage des anticorps anti-VHC dans la population tunisienne jeune et masculine est faible, stable sans tendance à la baisse ou à la hausse de 2003 à 2012, caractérisée par une répartition géographique inégale selon un gradient décroissant Nord-Sud.

Mots-clés

Hépatite virale C, Epidémiologie, Dépistage, Santé publique

SUMMARY

Background: In front of the considerable impact of the viral hepatitis C, the prevention is more than ever a priority, based essentially on the screening.

Aim: We realized an epidemiological study in a population of young recruits with the aim of considering prevalence of anti-hepatitis C Virus (anti-HCV) antibodies, describing its epidemiological evolution and establishing a cartography of the viral hepatitis C in Tunisia.

Methods: Epidemiological retrospective study of prevalence was realized from the data of the screening of anti-HCV antibodies from 2003 till 2012 of all the young recruits suggested to be incorporated for the national service or suggested to be recruited as career soldier. The study was exhaustive concerning 175 322 young and healthy male adults aged between 20 and 30 years old, originating from all parts of Tunisia. The screening was realized by third and fourth generation ELISA tests then validated by Immunoblot.

Results: The prevalence was 0.11% and the confirmed prevalence was 0.07%. The positive subjects were mainly between 20 and 25 years old (82.32%) and 91.05% were detected within the framework of their incorporations to the national service. The lowest prevalence was 0.07% in 2004, and the highest was 0.17% in 2011, without a significant tendency in the increase or in the decrease during the period of study ($r = 0.857$; $p = 0.564$). The screening of anti-VHC antibodies had an unequal geographical distribution according to a North-South decreasing gradient. The highest proportions were registered in the North-West (23.23%) and the District of Tunis (22.73%), contrary to the South-East which was weakly affected (3.54%). The governorates with the highest proportions were Tunis (19.19%), Bizerte (11.62%) and Jendouba (8.59%), the governorates of Monastir and Tataouine were weakly affected (0.51%).

Conclusion: Prevalence of anti-HCV antibodies in the young and male Tunisian population was weak, stable without significant tendency in the increase or in the decrease from 2003 till 2012, characterized by an unequal geographical distribution according to a North-South decreasing gradient.

Key - words

Viral hepatitis C, Epidemiology, Screening, Prevalence, Public health

En Tunisie, l'impact sanitaire, social et économique du virus de l'hépatite C (VHC) est considérable. On a estimé en 2006, que plus de deux tiers des porteurs du VHC évolueraient vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire [1], et que l'infection virale C serait responsable, chaque année, d'environ 48000 hospitalisations pour cirrhose et 1000 hospitalisations pour carcinome hépatocellulaire [1]. Les enquêtes de séroprévalence sur la population générale restent peu nombreuses et non actualisées. En l'absence de vaccin contre le VHC, la prévention est plus que jamais une priorité, basée sur le dépistage et la maîtrise des voies de transmission du virus [2].

Nous nous avons mené une étude de séroprévalence de l'hépatite virale C (HVC) en puisant dans les résultats du dépistage systématique du portage des anticorps anti-VHC (Ac anti-VHC) chez une population de jeunes recrues militaires provenant de toutes les régions de la Tunisie, non sélectionnée sur le risque ni sur des critères cliniques, sur une période de dix ans (de 2003 à 2012).

Les objectifs de cette étude étaient d'estimer la prévalence du portage des Ac anti-VHC en Tunisie, de décrire l'évolution épidémiologique du portage des Ac-VHC en Tunisie lors de la dernière décennie et enfin de décrire la répartition géographique du portage des anticorps anti-VHC.

MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude épidémiologique rétrospective de séroprévalence du portage des Ac anti-VHC chez une population jeune et masculine réalisée à l'Unité de Surveillance Epidémiologique de la Direction Générale de la Santé Militaire. Ont été inclus dans notre étude tous les jeunes adultes de sexe masculin, âgés entre 20 et 30 ans, en bonne santé apparente et provenant de toutes les régions de la Tunisie, qui ont effectué l'examen médical d'aptitude initiale à l'incorporation (service national obligatoire) ou au recrutement militaire (militaire de carrière) entre Janvier 2003 et Décembre 2012. Le dépistage des Ac anti-VHC a été effectué, aux laboratoires du Centre Militaire de Transfusion Sanguine de Tunis (CMTS).

Le dépistage a été réalisé en premier lieu par méthode immunoenzymatique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) de troisième génération (Innotest HVC Ab III) de 2003 à 2005 puis de quatrième génération (Biorad Monolisa VHC ULTRA) de 2005 à 2012. Tous les échantillons considérés douteux ou positifs en ELISA de troisième ou de quatrième génération (ELISA 3-4) ont été testés en double avec deux réactifs différents. L'analyse complémentaire de validation par Immunoblot a concerné, systématiquement, les échantillons ayant conclu à des Ac anti-VHC positifs et Ac anti-VHC douteux en ELISA. Les tests Immunoblot utilisés dans l'étude étaient l'Inno-Lia HCV Ab III de 2003 à 2005 et le Deciscan HCV de 2005 à 2012. Nous avons calculé 2 types de prévalence: la prévalence dépistée des Ac anti-VHC calculée à partir de l'ensemble des échantillons positifs au dépistage des Ac anti-VHC (tests positifs ou douteux) et la prévalence confirmée des Ac anti-VHC calculée à partir des échantillons positifs uniquement (deux tests ELISA reproductibles et validation complémentaire par Immunoblot positive). Nous ne disposons pas de l'effectif total des recrues dépistées par gouvernorat et par région afin de calculer la prévalence dépistée du portage des Ac anti-VHC par gouvernorat et région. Nous avons néanmoins calculé

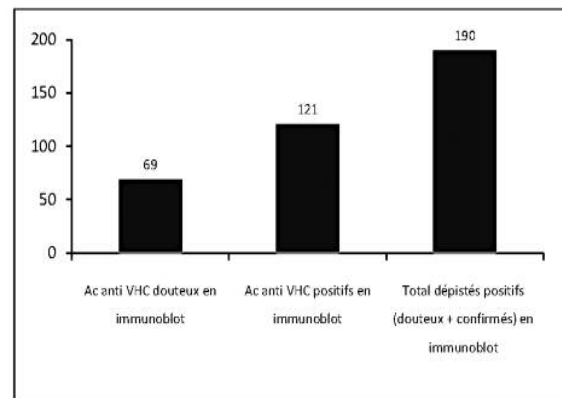
les « prévalences estimées » selon la répartition de notre échantillon en fonction de la répartition géographique par régions selon le recensement de la population tunisienne en 2004 [référence]. Les 24 gouvernorats de la Tunisie ont été regroupés en 7 grandes régions [3]: Le District de Tunis (gouvernorats de Tunis, Ariana, Ben Arous et Manouba), la région du Nord-Est (gouvernorats de Nabeul, Zaghouan et Bizerte), la région du Nord-Ouest (gouvernorats de Béja, Jendouba, le Kef et Siliana), la région du Centre-Est (gouvernorats de Sousse, Monastir, Mahdia et Sfax), la région du Centre-Ouest (gouvernorats de Kairouan, Kasserine et Sidi Bouzid), la région du Sud-Est (gouvernorats de Gabès, Médenine et Tataouine), la région du Sud-Ouest (gouvernorats de Tozeur, Gafsa et Kébili).

RÉSULTATS

L'échantillon étudié était formé de 175 322 jeunes adultes, de sexe masculin, d'âge moyen $22,59 \pm 2,26$ ans (extrêmes : 20 - 30 ans) avec une moyenne de 17 532 sujets dépistés chaque année. 82,32% des patients étaient âgés de < 25 ans. Les sujets dépistés provenaient de toutes les régions de la Tunisie. Les lieux de naissances notifiés sur les registres ne concernaient que les personnes porteuses des Ac anti-VHC.

Cent quatre-vingt sujets soit 0,11% de la population d'étude étaient positifs au dépistage des Ac anti-VHC par Immunoblot (121 sujets (63,7%) avec Ac anti-VHC positifs et 69 sujets (36,32%) avec Ac anti-VHC douteux) (Fig 1). La prévalence dépistée du portage des Ac anti-VHC était de 0,11 %. La prévalence confirmée était de 0,07.

Figure 1 : Résultats des tests de dépistage des anticorps anti-VHC par Immunoblot

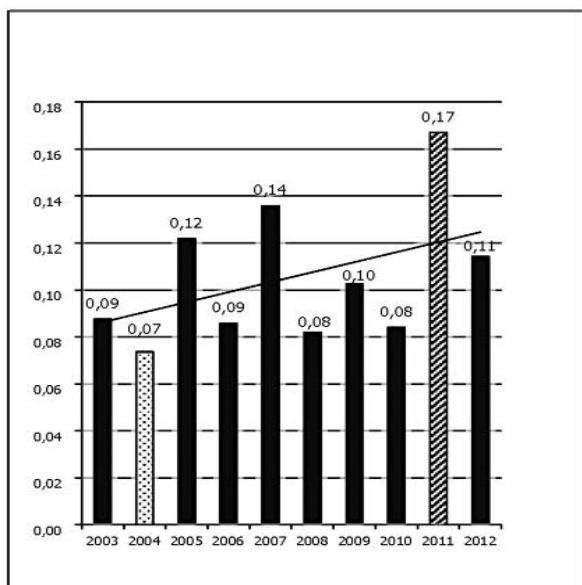


De 2003 à 2012, la prévalence dépistée la plus faible était de 0,07% en 2004 et la plus élevée était de 0,17% en 2011 (Fig 2).

Nous n'avons pas observé de hausse ou de baisse significative de la prévalence du portage des Ac anti-VHC durant la période d'étude lors de la mesure des tendances d'évolution par le test de corrélation de Spearman ($r = 0,857$; $p = 0,564$) (Fig 2).

Parmi les 190 sujets dépistés positifs, 173 sujets (91,05%) ont été dépistés dans le cadre de leur incorporation au service national et 17 sujets (8,95%) ont été dépistés dans le cadre de leur recrutement en tant que militaire de carrière (11 élèves caporaux, 5 élèves sous-officiers et un élève officier).

Figure 2 : Evolution de la prévalence dépistée (exprimée en pourcentage) du portage des anticorps anti-VHC de 2003 à 2012.



Répartition géographique des sujets positifs au dépistage des anticorps anti-VHC par gouvernorat et par région :

La région présentant "la prévalence estimée" de portage des Ac anti-VHC la plus élevée était le Nord-Ouest (Le Kef, Jendouba, Beja et Siliana) avec un chiffre de 0,22%. Le Centre-Est (Sousse, Monastir, Mahdia, Sfax) et le Sud-Est (Tataouine, Médenine et Gabès) avaient "la prévalence estimée" la plus faible à 0,04% (Tab I).

Tableau 1: Estimation de la prévalence du portage des Ac anti-VHC selon les régions

Région	Sujets positifs dépistage des Ac anti-VHC	Prévalence estimée de portage des Ac anti-VHC (%)
District de Tunis	45	0,11
Nord-Est	35	0,14
Nord-Ouest	46	0,22
Centre-Ouest	28	0,12
Centre-Est	15	0,04
Sud-Ouest	14	0,14
Sud-Est	7	0,04
Total	190	0,11

DISCUSSION

Dans notre étude, la prévalence dépistée du portage des anticorps anti-VHC était de 0,11 % et la prévalence confirmée du portage des Ac anti-VHC était de 0,07%. Avec un taux de prévalence du portage des Ac anti-VHC inférieur à 1-2 %, la Tunisie fait partie des pays à faible endémicité pour le VHC [4,5]. Dans notre étude, la prévalence la plus faible était de 0,07% en 2004, et la prévalence la plus élevée était de 0,17% en 2011.

L'essentiel des données épidémiologiques sur l'HVC en Tunisie provenait jusque-là des études faites chez les donneurs de sang [6,7], en sachant qu'il existe un biais de sélection important dans cette population. En effet, après une sélection clinique efficace avant le don de sang, la prévalence retrouvée chez ces derniers ne reflète pas exactement celle de la population générale. Sans oublier qu'un donneur de sang aurait pu être dépisté plus qu'une fois si le don de sang s'est répété lors de la période de l'étude.

Plusieurs études sur la population générale [8-11] ont porté sur des échantillons plus représentatifs de la population générale tunisienne avec des taux de prévalence reflétant au mieux la réelle situation épidémiologique de l'HVC. Ces valeurs de prévalence restent cependant non actualisées.

Nos chiffres de prévalence étaient superposables à ceux rapportés dans les études tunisiennes portant sur des populations de jeunes recrues de sexe masculin. Dans une étude menée par Triki et al [11] en 1994, portant sur un échantillon de 33 363 sujets sains, 9782 jeunes recrues militaires âgées entre 20 et 25 ans, originaires de toutes les régions de la Tunisie ont été dépistés pour les Ac anti-VHC. La prévalence globale du portage des Ac anti-VHC retrouvée dans l'échantillon total était de 0,4 % tandis que la prévalence retrouvée dans le groupe des 9782 jeunes recrues militaires était de 0,2 %. En 1998, dans l'étude de Labidi et al [7], sur 90 734 jeunes militaires, bénévoles pour le don de sang au Centre Militaire de Transfusion Sanguine la prévalence confirmée par Immunoblot du portage des Ac anti-VHC était de 0,12 %.

L'originalité de notre travail réside dans le fait qu'il a été effectué sur une population non sélectionnée sur des facteurs de risque ni sur des critères cliniques, et dont l'effectif (n=175 322) était le plus important jamais étudié sur la séroprévalence de l'HVC en Tunisie. Il semble représentatif de la population tunisienne jeune et masculine.

La répartition de la population de l'étude sur tous les gouvernorats de la Tunisie a montré une prévalence estimée plus élevée de portage des Ac anti-VHC chez les patients originaires du Nord-Ouest par rapport à ceux du Sud et Centre-Est ce qui rejoint le gradient décroissant Nord-Sud précédemment retrouvé dans la littérature [9,10]. Dans une enquête nationale portant sur 7816 citoyens menée par Ben Khélifa et al [10], en 1997 la prévalence globale des Ac anti VHC était de 1,6% avec une répartition géographique inégale de l'infection en fonction des régions : 2,55% au Nord, 1,6% au Centre et 0,95% au Sud du pays (la différence était statistiquement significative: $p=0,014$).

Le dépistage de l'infection virale C, a reposé sur des tests indirects : les tests de dépistage (ELISA de 3ème puis 4ème génération) caractérisés par une forte sensibilité [12] puis les tests de validation Immunoblot (Inno-Lia HCV Ab III et le Deciscan HCV) caractérisés par

une spécificité supérieure aux tests immuno-enzymatiques [13].

La prévalence retrouvée dans notre étude (0,11 %) est par contre inférieure aux prévalences du portage des Ac anti-VHC rapportées par les études tunisiennes portant sur des échantillons de la population générale [8-11].

Dans la littérature, les études de séroprévalence des Ac anti-VHC chez les jeunes recrues sont peu nombreuses. Dans une étude réalisée au Maroc sur un échantillon de population générale représentée par des femmes enceintes et une population de jeunes militaires, la prévalence des Ac anti-VHC était de 1% et 0,5% respectivement [14]. Dans une autre étude faite au Bénin en 2007, dans une population de jeune recrues, 506 jeunes adultes entre 18 et 25 ans majoritairement de sexe masculin ont été dépistés pour le VHC, la prévalence retrouvée (7,5%) était très élevée par rapport à la nôtre ce qui pourrait s'expliquer par le fait que l'Afrique de l'Ouest, dont le Bénin, constitue une zone de forte endémicité pour le virus de l'hépatite C [15]. Dans une étude menée aux Etats-Unis en 2001 portant sur une population militaire composée de 10 000 recrues dont 86,2 % étaient des hommes, la prévalence du portage de VHC des recrues âgées entre 20 et 30 ans était de 0,1 %. Ces chiffres sont comparables à ceux de notre population d'étude [16]. Dans une autre étude faite aux Etats-Unis sur des recrues militaires publiée en 2000, la prévalence retrouvée était de 0,2% [17].

Notre étude s'est étalée de l'année 2003 jusqu'à l'année 2012, ce qui nous a permis une analyse des tendances d'évolution de la prévalence de l'hépatite virale C en Tunisie lors de la dernière décennie. Bien que, le taux de prévalence retrouvé dans notre étude était faible (0,11%)

par rapport aux premières études dans la population générale (1,6 % en 1997 [10], ce chiffre est resté tout de même stable lors de la dernière décennie. La stabilité des tendances d'évolution de la prévalence du virus de l'hépatite C pendant les dix dernières années nous a permis de confirmer l'efficacité des moyens de prévention employés pour lutter contre cette épidémie, et particulièrement depuis la systématisation du dépistage de l'hépatite C chez les donneurs de sang en 1994. Mais l'absence de baisse des taux de prévalence appelle toutefois à l'instauration de moyens de prévention encore plus efficaces et ce en agissant sur tous les niveaux de prévention [18,19].

CONCLUSION

La prévalence du portage des Ac anti-VHC dans la population tunisienne jeune et masculine est faible, stable sans tendance à la baisse ou à la hausse de 2003 à 2012, caractérisée par une répartition géographique inégale selon un gradient décroissant Nord-Sud. L'absence de baisse des taux de prévalence démontrée par notre étude ainsi que la prévalence élevée chez les populations à risque appelle à l'instauration de moyens de prévention encore plus efficaces et ce en agissant sur tous les niveaux de prévention à savoir :

- Le renforcement des actions sur les modes de transmission du virus.
- La systématisation du dépistage pour toute personne pouvant présenter un facteur de risque pour l'hépatite virale C.
- L'élaboration d'un programme de prise en charge des personnes infectées par le VHC incluant un traitement antiviral si nécessaire.

Références

1. Société Tunisienne de Gastro-entérologie. Traitement des Hépatites Chroniques Virales B et C. Réunion Tunisienne de Consensus. Tunis: STGE; 2006.
2. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:558-67.
3. Institut National de la Statistique. Caractéristiques démographiques de la population [En ligne]. Institut National de la Statistique, 2013 [cité le 10/04/2014]. Disponible à l'URL: <http://www.ins.nat.tn/indexfr.php>.
4. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus: Epidemiology of HCV. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:107-15.
5. Debbech R, Said Y, Ben Temime H, El Jery K, Bouzaïdi S, Salem M, et al. Epidémiologie de l'hépatite C en Tunisie. *Tunis Med.* 2013;91:86-91.
6. Bouali M, Said N, Khediri M. Prevalence of hepatitis B and C in more than 56.000 blood donors. *J Hepatol.* 1997;26 Supp 1:S172.
7. Labidi B. Recherche des anticorps anti-VHC chez 90734 donneurs de sang [Thèse]. Médecine: Tunis; 1998.
8. Gorgi Y, Yalaoui S, Ben Nejma HL, Azzouz MM, Hsairi M, Ben Khelifa H, et al. Detection of hepatitis C virus in the general population of Tunisia. *Bull Soc Pathol Exot.* 1998;91:177.
9. Mejri S, Ben Salah A, Triki H, Ben Alaya N, Djebbi A, Dellagi K. Contrasting patterns of hepatitis C virus infection in two regions from Tunisia. *J Med Virol.* 2005;76:185-93.
10. Ben Khelifa H, Gorgi Y, Sfar I, Hsairi M, Ayed K. Prévalence du portage chronique des virus B, D et C en Tunisie. Résultats d'une enquête Nationale. Xème Congrès National de la Société Tunisienne de Gastroentérologie. Livre des résumés 2006 ; p 30:A 23.
11. Triki H, Said N, Ben Salah A, Arrouji A, Ben Ahmed F, Bouguerra A, et al. Seroepidemiology of hepatitis B, C and delta viruses in Tunisia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1997;91:11-4.
12. Halfon P, Ouzan D, Cattan L, Cacoub P. Les outils du diagnostic de l'infection par le virus de l'hépatite C. *Presse Med.* 2004;33:538-41.
13. Zachary P, Ullmann M, Djeddi S, Wendling MJ, Schvoerer E, Stoll-Keller F, et al. Intérêt de l'immunoblot dans l'évaluation du statut sérologique vis-à-vis de l'hépatite C. *Pathol Biol.* 2004;52:517-21.
14. Benjelloun S, Bennani A, Sekkat S, Ben Slimane A. Les hépatites virales au Maroc : aspects épidémiologique et moléculaire. *Medecine et Armees.* 2003;31:352-6.
15. Sehonou J, Atadokpede F, Abdoulaye I, Kodjoh N, Zohoun I. Séroprévalence des anticorps antiviral de l'hépatite C dans une population de jeunes recrues au Bénin. *J Afr Hepato-Gastroenterol.* 2007;1:103-5.
16. Hyams KC, Riddle J, Rubertone M, Trump D, Alter MJ, Cruess DF, et al. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in the US military: a seroepidemiologic survey of 21.000 troops. *Am J Epidemiol.* 2001;153:764-70.
17. Seeff LB, Miller RN, Rabkin CS, Buskell-Bales Z, Straley-Eason KD, Smoak BL, et al. 45-Year Follow-up of Hepatitis C Virus Infection in Healthy Young Adults. *Ann Intern Med.* 2000;132:105-11.
18. Organisation Mondiale de la Santé. Hépatite C Aide-mémoire N°164 [En ligne]. Organisation Mondiale de la Santé, 2013 [cité le 04/02/2014]. Disponible à l'URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/fr/>
19. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection [En ligne]. World Health Organization, 2014 [cité le 30/04/2014]. Disponible à l'URL: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/>