

VIROLOGIE

Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C en population générale à Madagascar.

H. Zeller (1), L. Rabarijaona (2), M. Rakoto-Andrianarivelo (1) & P. Boisier (2) (3)

(1) Unité de virologie, Institut Pasteur de Madagascar, BP 1274, Antananarivo 101, Madagascar

(2) Unité d'épidémiologie, Institut Pasteur de Madagascar

(3) Manuscrit n° 1787. « Virologie ». Accepté le 15 janvier 1997.

Summary: Prevalence of Hepatitis C virus infection in general population in Madagascar.

The achievement of a sera collection representative for the general population 1 year in 1994 allowed the assessment of the seroprevalence of Hepatitis C virus infection (HCV) in Antananarivo and Toamasina provinces which represent 45 % of the total population of Madagascar. The overall seroprevalence was 1.2% among the 921 tested sera. The prevalence was not significantly different according to sex, but it increased according to the age. The absence of positive children was an argument in consideration of the low importance of mother-to-infant transmission in the epidemiology of HCV. A significant relationship was observed with past history of blood transfusion. This point is a well established idea that reminds the interest of the detection of positive individuals for anti-HCV antibodies. The seroprevalence observed in our study could be considered as moderate. It is close to the values recorded in Europe or in Japan, and much lower than those observed in Equatorial Africa.

Key-words: Hepatitis C - Epidemiology - Madagascar

Résumé :

La constitution fin 1994 d'une sérothèque représentative de la population générale âgée de plus d'un an a permis de mesurer la prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) dans les provinces d'Antananarivo et Toamasina qui représentent 45% de la population de Madagascar. La prévalence globale en anticorps anti-VHC était de 1,2% sur les 921 sujets testés. Elle ne présentait pas de différence significative selon le sexe et croissait avec l'âge. L'absence d'enfants positifs était un argument en faveur du peu d'importance de la transmission verticale dans l'épidémiologie du virus VHC à Madagascar. Une association significative avec les antécédents de transfusion sanguine était observée. Ce point est une notion bien connue qui rappelle l'importance du dépistage et de l'éviction du don du sang des sujets ayant des anticorps anti-VHC. La prévalence observée sur notre échantillon peut être qualifiée de modérée, proche de celle mesurée en Europe ou au Japon, mais est très inférieure à ce qui est rapporté en Afrique équatoriale.

Mots-clés : Hépatite C - Épidémiologie - Madagascar

Introduction

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus à ARN simple brin à polarité positive comportant environ 9400 nucléotides. Il est apparenté à la famille des *Flaviviridae* et présente une variabilité génétique importante (3). Son identification en 1988 a permis de préciser l'étiologie d'un grand nombre d'hépatites dites « non-A non-B » (23). Les modes de transmission du VHC sont proches de ceux du virus de l'hépatite B. Le VHC a tout d'abord été reconnu responsable de la majorité des hépatites post-transfusionnelles. Actuellement, en Europe et aux Etats Unis, l'usage de drogues injectables est le mode de transmission principal de l'infection (11). L'hépatite C se distingue par une fréquence élevée de passage à la chronicité, qui est estimée à environ 50%-70% des cas (3). L'hépatite chronique évoluerait elle-même dans environ 20% des cas vers une cirrhose. Enfin il apparaît de plus en plus clairement que le risque d'évolution vers un carcinome hépatocellulaire est élevé (13).

La situation de l'hépatite C était peu documentée à Madagascar. Deux études publiées portaient l'une sur 2 villages du « moyen-ouest », avec une prévalence globale de 3,3% (17), et l'autre

sur un échantillon d'adultes d'origine non précisée avec une prévalence de 1,2% (5). Dans les 2 cas, un test recombinant avait été utilisé. Une enquête sur les marqueurs d'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) a fourni l'occasion de compléter nos notions sur l'infection par VHC à Madagascar en testant un échantillon représentatif de la population générale sur la même sérothèque (2).

Patients et méthodes

L'étude a été conduite dans les provinces d'Antananarivo et de Toamasina (figure 1) qui, avec environ 5,6 millions d'habitants, rassemblent 45% de la population totale du pays. Les 2 régions présentent des caractéristiques géographiques et climatiques différentes. La province d'Antananarivo située sur les hautes terres (600 à 2600 m) connaît un climat tropical d'altitude avec une saison chaude et pluvieuse de décembre à avril, suivie d'une saison sèche et plus fraîche. La province côtière de Toamasina (0 à 1500 m), avec ses grandes étendues de forêt dense, est sous influence tropicale humide. L'échantillon a été constitué fin 1994 en deux étapes. Tout

Figure 1.

Localisation des 30 sites d'enquête tirés au sort dans les provinces d'Antananarivo et de Toamasina (autrefois Tamatave).



d'abord, 30 grappes ont été tirées au sort, selon la méthode des effectifs cumulés. Pour les besoins d'une autre étude portant sur les mêmes patients, la taille de l'échantillon avait été fixée à 900 sujets. La seconde étape a consisté à tirer au sort des foyers dans les 30 grappes pour obtenir 30 sujets par grappe (2). Tous les habitants de ces foyers étaient invités à participer. Les sérums étaient obtenus à partir d'un prélèvement de sang veineux effectué au pli du coude. Après centrifugation, les échantillons étaient stockés à -20°C .

Les sérums ont été testés par technique immunoenzymatique pour la détection d'anticorps associés à une infection par VHC, en screening avec le test Monolisa[®] anti-VHC (Sanofi Diagnostics Pasteur). Tous les sérums avec une valeur de densité optique (DO) supérieure ou égale à 1,75 fois la valeur seuil ont été considérés comme positifs. Ils ont été testés avec un test complémentaire Deciscan[®] VHC de 2^{ème} génération (Sanofi Diagnostics Pasteur) comprenant la détection de deux protéines recombinantes issues de clones sélectionnés dans les régions structurale C1 et non structurale NS3 et de deux peptides dans la région structurale C2 et non structurale NS4. Un sérum était reconnu comme positif en cas de visualisation d'au moins 2 bandes antigènes. Un sérum est dit « indéterminé » s'il y a visualisation d'une bande antigène isolée.

Les tests de χ^2 de Pearson et de Fisher ont été employés pour les recherches d'association, avec un seuil de signification $p < 0.05$. Pour tenir compte de l'effet de grappe, la méthode quadratique de Fleiss a été utilisée pour le calcul des intervalles de confiance des pourcentages.

Résultats

Les refus de participer ont été rares, mis à part dans un village où près de la moitié des foyers tirés au sort a refusé sa collaboration. Au total, 936 personnes âgées de 1 à 94 ans ont été incorporées dans l'enquête au cours du second semestre de 1994. Sur ces 936 sujets, 15 ont été exclus ensuite pour prélèvement de sang insuffisant. La composition de l'échantillon

selon l'âge n'était pas significativement différente de celle de la population générale de Madagascar. Cependant la distribution selon le sexe montrait une sur-représentation du sexe féminin: 54,6% de l'échantillon contre 50,6% en population générale ($p < 0.02$). La population étudiée était majoritairement rurale (73,6 %, pour 76,0 % en population générale). Parmi les 921 sujets retenus pour l'étude, 12 avaient des antécédents de transfusion sanguine et 24 avaient déjà subi une intervention chirurgicale.

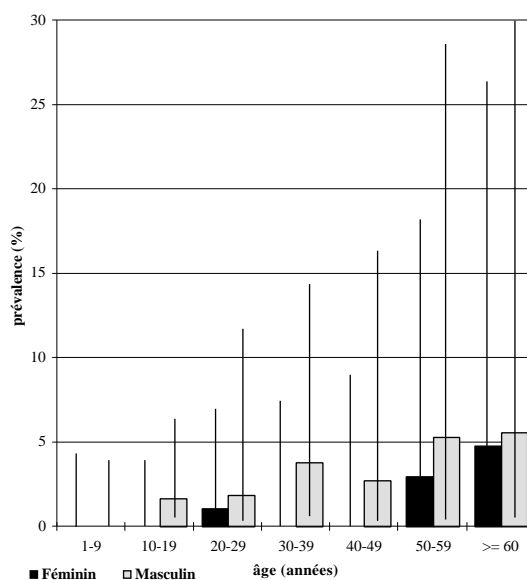
Parmi les 84 (9,1%) sérums positifs avec le test de screening, seulement 11 sérums (1,2% du total) ont été trouvés positifs avec le test Deciscan[®], et 19 sérums ont présenté un profil indéterminé. Un profil complet vis-à-vis des 4 antigènes testés a été observé pour 2 des 11 sérums positifs. Le peptide correspondant à la région NS4 n'a été reconnu par aucun des 73 autres sérums testés. Des anticorps dirigés contre la protéine NS3 ont été retrouvés chez 10 des 11 sérums positifs et parmi 16 des 19 sérums présentant un profil indéterminé.

La séroprévalence globale de l'infection VHC en population générale était donc de 1,2% (IC 95%: 0,6-2,2), avec 0,6% pour le sexe féminin et 1,9% pour le sexe masculin (NS). L'examen de la prévalence selon l'âge (figure 2) a permis d'évoquer une tendance à l'augmentation chez les sujets les plus âgés.

L'étude d'une relation avec les antécédents de transfusion sanguine a montré une association significative. La prévalence était de 16,7% parmi les sujets transfusés, contre 1,0% chez les autres ($P < 0,01$) avec un odd ratio associé aux antécédents de transfusion de 19,9 (IC 95%: 2,6-122), significativement différent de 1.

Figure 2.

Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C selon le sexe et l'âge (avec intervalle de confiance à 95%).



Discussion

Le nombre important de sérums présentant des réactions croisées a été observé dans de nombreux pays d'Afrique ainsi qu'à l'île Maurice (21). Certains auteurs avancent que les résultats faux positifs pourraient être expliqués par des réactions croisées avec d'autres virus de la même famille *Flaviviridae* (4) dont certains comme West-Nile sont répandus à Madagascar, mais également à une mauvaise conservation des sérums (10).

L'enquête devrait être poursuivie par la recherche d'ARN viral par amplification génique avec des amorces consensus en

région 5' non codante afin de préciser les génotypes qui circulent à Madagascar. Certains génotypes, comme le génotype 1b, sembleraient plus étroitement liés à une évolution sévère et d'autres présenteraient un mauvais taux de réponse au traitement par l'interféron alpha (9,13). En Afrique centrale et au Moyen-Orient, le génotype de loin le plus fréquent serait le génotype 4 (3).

Des tests de confirmation dits de 3ème génération récemment mis sur le marché comprennent des antigènes du core et des régions NS3, NS4, et NS5. Ils peuvent réduire le nombre de sujets positifs rencontrés avec les tests de 2ème génération. Cependant il reste des sérums au profil indéterminé (12,19). La présence d'ARN de VHC chez des sujets positifs en anticorps anti-VHC n'est pas systématiquement observée. On considère que l'infection par VHC est chronique dans plus de 50-70% des cas, mais la latence de la virémie est mal connue. Dans certains cas, les profils dits indéterminés devraient être considérés comme de vrais positifs, au niveau d'une banque de sang par exemple, car l'ARN du VHC peut être éventuellement présent chez ces sujets (6).

Les résultats de l'enquête sur le VHB réalisée sur le même échantillon avaient montré une prévalence de 20,5% pour l'Ag HBs et de 6,9% pour l'Ag HBe, situant Madagascar parmi les pays à haute endémicité (2). Il n'a pas été observé d'association entre la positivité pour le VHC et le statut vis à vis de l'infection par le VHB pour ce qui était des sujets ayant une infection aiguë, sujets porteurs chroniques, sujets guéris ou sujets ayant des anticorps anti-HBs seuls. Par contre, une association significative a été observée entre présence d'anticorps anti-VHC et présence d'anticorps anti-HBc isolés ($p < 0,03$). Une telle association a déjà été décrite par d'autres auteurs (14), mais sa signification n'est pas élucidée.

Avec une prévalence globale dans la population générale de 1,2% pour l'infection par le VHC dans les 2 provinces, on peut parler de niveau d'endémicité modérée. Ce niveau est comparable à ce qui s'observe en Europe, en Amérique du nord ou au Japon, où les prévalences semblent s'échelonner de 0,5 à 1%, hors groupes à risque particulier (1, 7, 22, 23). Par contre, ce niveau d'endémie est nettement inférieur à ce qui est observé en Afrique équatoriale: 6,5% dans l'est du Gabon (8), 13% au sud du Cameroun (15). Une étude au sud du Soudan (16) retrouve, avec 3%, une prévalence intermédiaire dans un environnement de type soudanien. Dans l'océan Indien, à l'île Maurice, une étude rétrospective réalisée sur 280 sérums collectés en 1987 sur une population adulte a montré une prévalence de 2,1% (21).

L'absence de différence selon le sexe et l'augmentation progressive de la prévalence selon l'âge ont été décrites dans de nombreuses études (7, 18, 20).

Sur notre échantillon, l'absence d'enfants positifs pour le VHC est un élément qui plaide pour un rôle mineur de la transmission verticale mère-enfant (11). La mise en évidence du lien avec les antécédents de transfusion sanguine n'est qu'une confirmation de connaissances bien établies par ailleurs. Cette évidence vient à point nommé pour rappeler qu'à Madagascar, comme ailleurs, les virus VIH et VHB ne sont pas les seuls agents transmissibles par les produits sanguins. Une réelle politique de sécurité transfusionnelle doit obligatoirement inclure le dépistage et l'éviction des donneurs de sang infectés par le VHC. Cette sécurité transfusionnelle étant généralement difficile à mettre en oeuvre faute de moyens, un choix draconien des indications de la transfusion sanguine serait déjà une mesure heureuse.

Remerciements

Nous remercions les responsables sanitaires des Faritany de Antananarivo et de Toamasina pour leur accueil et leur collaboration lors de ce travail.

Références bibliographiques

- ALTER M J - The detection, transmission, and outcome of hepatitis C virus infection. *Infectious Agents and Disease* 1993, **2**, 155-166.
- BOISIER P, RABARUAONA L, PIOLLET M, ROUX J & ZELLER H G - Hepatitis B virus infection in general population in Madagascar: evidence for different epidemiological patterns in rural and in urban areas. *Epidemiol Infect* 1996, **117**, 133-137.
- BRECHOT C - Virus de l'hépatite C: structure et variabilité génétique. *Méd Mal Infect* 1995, **25**, (n° spécial), 1056-1066.
- CALLAHAN J C, CONSTANTINE N T, KATAAHA P, ZHANG X, HYAMS K C & BANSAL J - Second generation hepatitis C virus assays: performance when testing African sera. *J Med Virol* 1993, **41**, 35-38.
- COURSAGET P, BOURDIL C, KASTALLY R, YVONNET B, RAMPANARIVO Z *et al.* - Prevalence of hepatitis C virus infection in Africa: anti-HCV antibodies in the general population and in patients suffering from cirrhosis or primary liver cancer. *Res Virol* 1990, **141**, 449-454.
- CRAXI A, VALENZA M, FABIANO C, MAGRIN S, FIORENTINO G *et al.* - Third-generation hepatitis C virus tests in asymptomatic anti-HCV positive blood donors. *J Hepatol* 1994, **21**, 730-734.
- DELAPORTE E, DAZZA M C & LAROUZÉ B - Epidémiologie du virus de l'hépatite C. *Méd Mal Infect* 1995, **25**, (n° spécial), 1084-1088.
- DELAPORTE E, THIERS V, DAZZA M C, ROMEO R, MLIKACABANNE N *et al.* - High level of hepatitis C endemicity in Gabon, equatorial Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994, **87**, 636-637.
- DE MITRI M.S, POUSSIN K, BACCARINI P, PONTISSO P, D'ERRICO A *et al.* HCV-associated liver cancer without cirrhosis. *Lancet* 1995, **345**, 413-415.
- DENIS F, AUSSEL L, RANGER S, MARTIN P, ITAOUA-NGAPORO A *et al.* - Prevalence of antibodies to hepatitis C virus among patients with leprosy in several African countries and the Yemen. *J Med Virol* 1994, **43**, 1-4.
- DESENCLOS J C & DRUCKER J - Transmission du virus de l'hépatite C: certitudes et hypothèses. *Presse Méd* 1995, **24**, 7-9.
- FEUCHT H H, ZÖLLNER B, POLYWKA S & LAUFS R - Study on reliability of commercially available hepatitis C virus antibody tests. *J Clin Microbiol* 1995, **33**, 620-624.
- HAYDON G H, JARVIS L M, SIMMONDS P & HAYES P C - Association between chronic hepatitis C infection and hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1995, **345**, 928-929.
- JILG W, SIEGER E, ZACHOVAL R & SCHÄTZL H - Individuals with antibodies against hepatitis B core antigen as the only serological marker for hepatitis B infection: high percentage of carriers of hepatitis B and C virus. *J Hepatol* 1995, **23**, 14-20.
- KOWO M P, GOUBAU P, NDAM E C N, NJOYA O, SASAKI S *et al.* - Prevalence of hepatitis C virus and other blood-borne viruses in Pygmies and neighbouring Bantus in southern Cameroon. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994, **89**, 484-486.
- McCARTHY M, EL-TIGANI A, KHALID I O & HYAMS K C - Hepatitis B and C in Juba, southern Sudan: results of a serosurvey. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994, **88**, 534-536.
- MORVAN J M, BOISIER P & ROUX J F - Anti-HCV antibody prevalence among asymptomatic population living in two villages in Madagascar. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994, **88**, 657.
- NKENGASONG J N, DE BEENHOUWER H, CLAEYS H, NYAMBI P, AYUK J *et al.* - A pilot study of the prevalence of hepatitis C virus antibodies and hepatitis C virus RNA in southern Cameroon. *Am J Trop Med Hyg* 1995, **52**, 98-100.
- PAWLOTSKY J M - Significance of NS5- «indeterminate» third-generation anti-hepatitis C virus serologic assays. *Transfusion* 1995, **35**, 453-454.
- RICHARD-LENOBLE D, TRAORÉ O, KOMBILA M, ROINGEARD P, DUBOIS F & GOUDEAU A - Hepatitis B, C, D, and E markers in rural equatorial African villages (Gabon). *Am J Trop Med Hyg* 1995, **53**, 338-341.
- SCHWARZ T F, DOBLER G, GILCH S & JÄGER G - Hepatitis C and arboviral antibodies in the island populations of Mauritius and Rodrigues. *J Med Vir* 1994, **44**, 379-383.
- TANAKA E, KIYOSAWA K, SODEYAMA T, HAYATA T, OHIKE Y *et al.* - Prevalence of antibody to hepatitis C virus in Japanese school children: comparison with adult blood donors. *Am J Trop Med Hyg* 1992, **46**, 460-464.
- TREPO C - Le virus C des hépatites: de la découverte aux applications en santé publique. *Rev Prat* 1990, **40**, 1631-1639.