



Article Original

Distribution des Génotypes et Sous Types du Virus de l'Hépatite C au Congo -Brazzaville

Distribution of hepatitis C virus genotypes and subtypes in Congo

A Mongo-onkouo¹, CP Ahoui Apendi¹, JF Mimiesse Monamou¹, N Ontsira², M Ngalessami Mouakosso¹, N Itoua-Ngaporo¹, SC Adoua¹, BI Atipo-Ibara¹, Deby Gassaye¹, JR Ibara¹

RÉSUMÉ

1 service d'hépatogastro-entérologie et médecine interne

2 service de bactériologie du CHU de Brazzaville

Mots-clés : hépatite virale C, génotypes, sous types, Congo

Key Word : hépatitis C, genotype, subtype, Congo

Objectif. Décrire la distribution des génotypes et sous types des hépatites à virus C au Congo. **Matériels et Méthodes.** Nous avons mené une étude observationnelle descriptive sur une période de cinq ans, portant sur les données des patients souffrant d'une hépatite virale C. Les sujets ont été recrutés à Brazzaville et à Pointe Noire. La détermination du génotype et du sous type a été faite en France par les laboratoire CERBA. **Résultats.** 118 échantillons ont été étudiés. Le sex ratio (F/M) était de 0,79. La moyenne d'âge des patients était de 58 ± 9 ans avec des extrêmes allant de 25 ans à 78 ans. Les patients de Pointe-Noire étaient au nombre de 70 (59%) et ceux de Brazzaville au nombre de 48 (41%). Le génotype 4 était présent chez 99 (83,9%) patients, le génotype un était présent chez 10 (8,5%) patients, le génotype 2 à été trouvé chez 8 (6,8%) patients ; un patient (0,8%). avait les génotype 1 et 2. Les sous types ont été identifiés chez 62 (60,2%) patients. Il s'agissait du sous type 4e dans 13 cas (13,1%), du sous type 1b dans 4 cas (40%); dans 2 cas (25%) du sous type 2b. Chez 47 (47,5%) patients de génotype 4, le sous type n'a pas été identifié. **Conclusion.** Au Congo, les génotypes du virus de l'hépatite C retrouvés sont le 4, le 1 et le 2. Le génotype 4 et le sous type 4e du virus l'hépatite C sont les plus fréquents.

ABSTRACT

Aim: To describe the distribution of hepatitis C virus (HCV) genotypes and subtypes in Congo. **Methods:** This was a five year cross sectional observational study based on data of patients with viral hepatitis C from Brazzaville and Pointe Noire, the two main cities of Congo. The samples were analyzed for HCV genotype and subtype determination at the CERBA laboratory in France. **Results:** 118 samples were studied. The average age of the patients was $58+9$ years with extremes ranging from 25 to 78 years. The sex ratio (F/M) of 0.79. 70 patients (59%) came from Pointe-noire while 48 (41%) were recruited in Brazzaville. Genotype 4 was discovered in 99 (83.9%) patients; genotype 1 was present in 10(8.5%) patients; genotype 2 was found in 8 (6.8%) patients and one patient (0.8%) had the genotype 1 and 2 which. Determination of subtypes was possible for 60 (60, 2%) patients. 13 patients (13.1%) had subtype 4e, 4 (40%) had subtype 1b; and 2 (25%) had subtype 2b. In 47(47.5%) genotype 4 patients, the subtype was not identified. **Conclusion:** In Congo, the genotypes of the hepatitis C virus found are 4, 1 and 2. Genotype 4 and HCV subtype 4 are the most frequent.

INTRODUCTION

L'hépatite à virus C (VHC) est l'une des principales causes de mortalité et de morbidité dans le monde. Les récentes estimations montrent une augmentation de la séroprévalence du VHC au cours de la dernière décennie de plus de 2,8 %, ce qui correspond 185 millions de personnes infectées à l'échelle mondiale [1, 2, 3,4]. L'Afrique centrale est une zone de haute endémicité du VHC avec une prévalence de l'ordre de 6% [5,6,7].

Le virus de l'hépatite C est un virus génétiquement diversifié qui est classifié en 7 génotypes avec une moyenne de 35% de divergences nucléotidiques entre les souches appartenant aux génotypes différents. Tout les génotypes exceptés le 5 et le 7 sont subdivisés en de nombreux sous types (1a, 1b, 1c ,2a, 2b ,2c etc.). La

divergence nucléotidique moyenne entre le sous type du même génotype est d'environ 25% [7].

Le génotype 4 est le plus rencontré en Afrique centrale, le génotype 7 à été retrouvé au Canada chez un individu provenant de la république démocratique du Congo [6,7].

La détermination du génotype est un impératif pour la mise en route, la réponse et la durée du traitement ; celle du sous type porte un intérêt sur la réponse virale soutenue qui est lente en cas de sous type 1a et la progression de la maladie qui est plus accélérée en cas de sous type 1b [8]. Au Congo, aucune étude combinée sur les génotypes et les sous types n'a été réalisée. C'est pourquoi nous avons entrepris la présente étude dont

l'objectif est de déterminer la prévalence des génotypes et les sous types de l'hépatite C au Congo.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'est agi d'une étude observationnelle portant sur les données des patients présentant une hépatite virale C collectées de Janvier 2011 à décembre 2015.

L'infection par le virus de l'hépatite C était diagnostiquée à Brazzaville et à Pointe-Noire. Les prélèvements étaient effectués sur les tubes EDTA, décantés et le plasma recueilli était congelés puis transporté par avion pour la France où ils étaient analysés au laboratoire Cerba en France.

La détermination du génotype et du sous type du VHC était faite par la technique RT-PCR et reverse-hybridation versant VHC génotype 2.0 assay (LiPA) de siemens ou par séquençage.

Les variables étudiés étaient : l'âge, le sexe, la ville d'origine, la charge virale, le génotype et le sous type. Les données ont été saisies sur Excel, exportées sur le logiciel SPSS.17, l'analyse était réalisée par le logiciel SPSS. Le test de Chi² de Pearson a été utilisé pour apprécier les différences caractéristiques, l'interaction a été significative pour une valeur de $p < 0,005$.

RÉSULTATS

Les patients de sexe masculin représentaient 56 % (n=66) des patients, ceux de sexe féminin 52 cas (44%). L'âge moyen était de 58±9 ans avec des extrêmes allant de 46 ans à 78 ans soit un sex ratio (F/M) de 0,79. La figure 1 représente la répartition des patients par tranche d'âge. Les patients de Pointe-Noire représentaient 70 cas (59%) des patients, ceux de Brazzaville représentaient 48 cas (41%) ; $p < 0,005$.

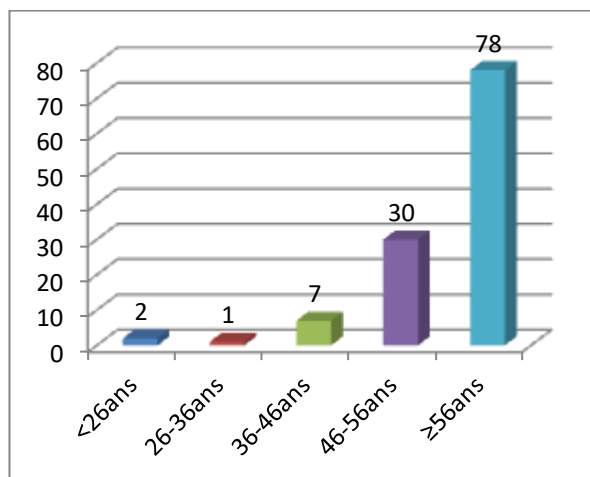


Figure 1 : répartition des patients par tranche d'âge

Le génotype 4 était présent chez 99 (83,9%) patients, le génotype 1 était présent chez 10 (8,5%) patients, le génotype 2 a été trouvé chez 8 (6,8%) patients, un patient avait le génotype 1 et 2 ce qui représentait 0,8%. Il n'y avait pas de génotypes 5, 3 et 6. Le tableau 1 représente la répartition des patients selon le génotype. Le génotype 4 était présent chez 40 (83,3%) des patients à Brazzaville, 59 (84,3%) patients à Pointe-Noire.

Tableau 1 : Répartition des patients selon le génotype, l'âge, le sexe et la ville

Variables	Génotype 4	Autres Génotypes	P-value
Age (ans)			
<60	59(89,4)	7 (10, 60)	0,039
≥60	40(77)	12 (23)	
Sexe			
F	43 (82,7)	9(17,3)	0,927
M	56(84,85)	10 (15,15)	
Ville			
Brazzaville	40(83,3)	8 (16,7)	0,946
Pointe Noire	59(84, 3)	11 (15,71)	

Le tableau 2 représente la répartition des génotypes et sous types selon la ville. Les sous types étaient identifiés chez 62 patients (60,2%), il s'agissait dans 13 cas (13,1%) du sous type 4e, 5 (5,05%) cas de génotype 4g, 5 (5,05%) cas de génotype 4h. Parmi les sous types 1, il y avait 4 (40 %) cas du sous type 1b, dans 3 (30%) cas du sous type 1a; Pour le génotype 2, dans 2 cas il s'agissait du sous type 2b (25%) et dans 1(12,5%) cas du sous type 2i. Chez 47 (47,5%) patients de génotype 4, le sous type n'a pas été identifié.

Tableau 2 : Répartition des patients selon le génotype 4 et ses sous-types dans les deux villes

Variable	Ville	
	Brazzaville n(%)	Pointe-Noire n(%)
VHC-4	40(83,3)	59(84, 3)
Sous-type		
Sous-type indéfini	17(42,50)	30(51,72)
4a	1(2,50)	
4a/4c/4d	12(30)	12(20,67)
4e	4(10)	9(15,52)
4g	3(7,50)	2(3,45)
4h	2(5)	3(5,17)
4k	1(2,50)	-
4k/g	-	1(1,72)
4r	-	2(3,45)

Parmi les patients de génotype 4, 24 (24,24%) patients le génotype n'était pas clairement établi, il s'agissait soit du 4a, du 4c, ou du 4d.

Le tableau 3 représente la répartition des patients selon le sous type.

Tableau 3 : Distribution des génotypes et des sous-types

Génotype	n(%)	Sous-type	n(%)
1	10(8,5)	Sous-type indéfinis	3(30)
		1a	3(30)
		1b	4(40)
2	8(6,8)	Sous-type indéfinis	5(62,5)
		2b	2(25)
1&2	1(0,8)	2i	1(12,5)
		Sous-type indéfinis	1(100)
4	99(83,9)	Sous-type indéfinis	47(47,47)
		4a	1(1,01)
		4a/4c/4d	24(24,24)
		4e	13(13,13)
		4g	5(5,05)
		4h	5(5,05)
		4k	1(1,01)
4k/g	1(1,01)		
		4r	2(2,02)

DISCUSSION

Il s'agit d'une première étude qui établit le génotype VHC sur un assez grand nombre de patients et dresse une cartographie des sous types prédominant dans les deux grandes villes de la république du Congo. Dans notre étude, le génotype 4 était le plus représenté. Au Congo, des études précédentes réalisées chez les donneurs de sang et chez les patients suivis au Centre hospitalier et universitaire de Brazzaville rapportent une prédominance du génotype 4 [9,10]. Nos résultats sont similaires à ceux retrouvés par d'autres auteurs d'Afrique centrale où la prévalence du génotype 4 est entre 90 et 100% [6,7]. L'épidémie du génotype 4 en Afrique centrale suggère l'origine de cette souche dans cette partie de l'Afrique. En effet, la phyléogéographie et l'histoire du VHC en Afrique situent l'épicentre du génotype 4 en Afrique centrale. L'épidémie du génotype 4 en Egypte serait rattachée au stationnement en Egypte d'une troupe de soldats congolais servant pour le compte de l'armée libre du royaume de Belgique durant la deuxième guerre mondiale. Pendant cette période, les transfusions sanguines et ou les traitements médicaux parentéraux confortent le scénario de passage du génotype 4 hors d'Afrique centrale [7]. Notre série retrouve aussi le génotype 1. Le génotype 1 n'est pas fréquent au Congo ; sa présence s'explique par la forte population étrangère (Européens, Ouest Africain, Indien) dans la ville de Pointe-Noire, ville pétrolière et capitale économique du Congo. Nos résultats sont proches de ceux de Ntagirabiri au Burundi qui a trouvé 5,6% de cas, moins de 10% dans la sous région comme pour l'Egypte [6]. En Algérie, Rouabhia et al trouve une prévalence du génotype 1 de plus de 88,7% des cas, largement supérieure à nos résultats [11]. La particularité de cette étude est la détermination du sous type. Le sous type 4e est le plus fréquent. La détermination du sous type se heurte à des ambiguïtés dans 42,50% des cas à

Brazzaville et dans 51,7 % des cas à Pointe-Noire, ce qui explique l'absence de détermination du sous type chez 47,47 % des patients dans notre série. Mais l'ambiguïté existe aussi entre les sous type du génotype 4. Ainsi, dans notre série, on constate qu'il ya des cas à Brazzaville et à Pointe-Noire où le sous type n'est pas clairement établi car il est possible que ce soit le sous type 4a ou 4c ou 4d chez 24 patients. L'ambiguïté de la détermination du sous type du génotype 4 par la méthode LIPA soulève le problème de l'absence de précision en particulier pour les virus divergents de ceux habituellement rencontrés en Europe et aux Etats-Unis (lieu de fabrication de ces réactifs). Ntagirabiri et al au Burundi relève la même difficulté pour la détermination du sous type [6].

Le sous type 4a est prédominant en Egypte. Au Gabon, c'est le sous type 4c. Au Cameroun c'est le sous type 4f, au Burundi c'est le sous type 4h et 4e [6].

La majorité de nos patients étaient âgées de plus de 56 ans, avec une moyenne d'âge de 58 ± 9 ans. Nos résultats sont similaires à ceux décrits dans la littérature [6,11] et on constate une augmentation de la prévalence du VHC avec l'âge. Les patients de moins de 60 ans étaient les plus touchés par le génotype 4 de façon significative ($p < 0,039$). En Algérie, les patients de moins de 60 ans sont les plus touchés par le génotype 1. Les auteurs algériens expliquent leurs résultats par le changement de mode de transmission de l'infection via le changement du système de santé avant et après les indépendances [11].

La contamination par rapport au sexe est diversement appréciée par les auteurs. Dans notre étude les hommes étaient touchés en majorité, comme l'a aussi relevé Atipo et al [9] dans un travail réalisé à Brazzaville. À l'opposé, en Algérie, on note une prédominance féminine [10].

La valeur de notre travail et son caractère pionnier au Congo tiennent au fait qu'il étudie le génotype du VHC sur une longue période, un effectif relativement important et il décrit aussi les sous type du VHC. Mais, il présente des limites liées à son caractère rétrospectif et au fait qu'il s'agit des résultats d'un seul laboratoire, ce qui peut être source de biais notable pour les résultats.

CONCLUSION

Notre étude montre que le génotype 4 et le sous type 4e sont dominants à Brazzaville et à Pointe-noire, avec une distribution similaire du génotype 4 et du sous types 4e dans les deux villes. D'autres études sont nécessaires pour le confirmer.

RÉFÉRENCES

1. Petruzzolo A, Margliano S, Loquercio G, Anna Cozzolino, Carmela Cacciapuoti. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol* 2016 September 14; 22(34): 7824-40
2. Abdel-Ghaffar T Y, Sira M M, Naghi S EI. Hepatitis C genotype 4: The past, present, and future. *World J Hepatol* 2015 December 8; 7(28): 2792-2810
3. Lemoine M, Eholié S, Lacombe K. Reducing neglected burden of viral hepatitis in Africa : Stratégies of the global approach. *Journal of Hepatology* 2015 vol. 62 469–76
4. Bertino G, Ardiri A, Proiti M, Rigano G , Frazzeno E, Demm S. Chronic hepatitis C: This and the new era of treatment . *World J Hepatol* 2016 January 18; 8(2): 92-106
5. J P. Messina, I Humphreys, A Flaxman Brown A, Cooke G S, Pybus O G Barnes E. Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology* 2015;61:77-87
6. Ntagirabiri R, Poveda J, Mumana A, Ndayishimiye H. Genotypes and subtypes of hepatitis C virus in Burundi: a particularity in Sub-saharan Africa. *Pan African Medical Journal*. 2014; 19:69
7. Ilesa J C, Raghwanian J, Harrison G L A, Pepin J, Djoko C F, Tamoufee U et al. Phylogeography and epidemic history of hepatitis C virus genotype 4 in Africa . *Virology* 464-465 (2014) 233–243
8. Cho J E, Jeong S H, Han B H, Lee S U, Yun B C, Park E T. Hepatitis C virus (HCV) genotypes and the influence of HCV subtype 1b on the progression of chronic hepatitis C in Korea: a single center experience. *Clinical and Molecular Hepatology* 2012;18:219-224
9. Ahoui Apendi C, Bossali F, Atipo-Ibara B I et al. Traitement de l'hépatite virale c au chu de brazzaville en 2015. *Ann. Univ. M. NGOUABI*, 2016 ; 16 (1)
10. Atipo-Ibara B I, Mimiesse J, Bokilo-Dzia A. Virus de l'hépatite C : études des génotypes au Congo (Brazzaville). *J. Afr. Hépatol. Gastroentérol.* DOI 10.1007/s12157-014-0506-3
11. Rouabhia S, Sadelaoud M, Chaabna-Mokrane K, Toumi W, Abenavoli L. Hepatitis C virus genotypes in north eastern Algeria: A retrospective study *World J Hepatol* 2013 July 27; 5(7): 393-97