



Hépatite C : Etat des lieux de la littérature Tunisienne (1991-2019)

Hepatitis C in Tunisia from 1991 to 2019: A systematic review

Marwa Khedhiri¹, Hatem Triki², Henda Triki³

1-Université de Tunis El Manar, Faculté des Sciences de Tunis

2-Université de Sfax, Faculté de médecine de Sfax,

3- Université de Tunis el Manar, Faculté de médecine de Tunis

RÉSUMÉ

Contexte : Le virus de l'hépatite C (VHC) est l'une des principales causes de maladie hépatique chronique et de décès liés au cancer du foie en Tunisie.

Objectif : Effectuer une revue systématique sur l'hépatite virale C en Tunisie entre 1991 et 2019.

Méthodes : Une recherche globale de la documentation spécifique au VHC en Tunisie (1991-2019) dans les sites de recherche de données bibliographiques.

Résultats : La Tunisie est un pays à faible endémicité en hépatite C avec une prévalence ne dépassant pas 1% dans la population générale. Plusieurs études ont mis le point sur les sujets à risque de contamination par le VHC à savoir les hémodialysés, les polytransfusés. La prévalence de l'hépatite C est plus élevée chez ces groupes. Sur des séries relativement restreintes, une nette prédominance du génotype 1 et du sous-type 1b a été rapportée en Tunisie avec une co-circulation plus faible des autres génotypes. Plusieurs polymorphismes de gènes de cytokine et de chimiokines peuvent influencer la clairance ou la persistance de l'infection par le VHC. Des études tunisiennes se sont intéressées à l'efficacité de la bithérapie classique (IFN pégylé + Ribavirine) en analysant les facteurs prédictifs liés à la RVS et les mutations associés à une résistance aux inhibiteurs viraux. Aucune publication n'a traité l'efficacité des nouveaux antiviraux à action directe en Tunisie.

Conclusion : Cette revue de la littérature constitue une mise au point sur l'état des lieux de l'hépatite C en Tunisie et dévoile un manque d'investigations sur les nouveaux antiviraux à action directe.

Mots clés : Hépatite C, Tunisie, prévalence, génotypes, population à risque, thérapie

SUMMARY

Background: Hepatitis C virus (HCV) is one of the leading causes of chronic liver disease and liver cancer related deaths in Tunisia.

Aim: Perform a systematic review on viral hepatitis C in Tunisia between 1991 and 2019.

Methods: A global search of HCV-specific documentation in Tunisia (1991-2019) in bibliographic data search sites.

Results: Tunisia is a low endemic country for hepatitis C with a prevalence that not exceed 1% in the general population. Several studies have focused on populations at risk of HCV contamination such as hemodialysis and polytransfused patients. The prevalence of hepatitis C is higher in these groups. In relatively small series, a clear predominance of genotype 1 and subtype 1b has been reported in Tunisia with a lower co-circulation of the other genotypes.

Several polymorphisms of cytokine and chemokine genes can influence the clearance or persistence of HCV infection. Tunisian studies have focused on the efficacy of conventional dual therapy (pegylated IFN + ribavirin) by analyzing the predictive factors linked to SVR and mutations associated with resistance to viral inhibitors. No publication has discussed the effectiveness of new direct-acting antivirals in Tunisia.

Conclusion: This review of the literature provides an update on the status of hepatitis C in Tunisia and reveals a lack of investigations on new direct-acting antivirals.

Keywords: Hepatitis C, Tunisia, prevalence, genotypes, population at risk, therapy.

Correspondance

Marwa Khedhiri

Université de Tunis el Manar / Faculté des Sciences de Tunis

marwa.kehidiri@gmail.com

INTRODUCTION

Le virus de l'hépatite C (VHC) est le principal agent responsable de l'hépatite virale chronique. La cirrhose et le carcinome hépatocellulaire sont les principales complications de cette infection. Plus que 170 millions d'individus (3% de la population mondiale) sont des porteurs chroniques du VHC dans le monde. La distribution de l'infection par le VHC varie selon les régions géographiques avec des prévalences allant de moins de 1% à plus de 20%. Cette séroprévalence est plus élevée chez les sujets à risque accru de contamination à savoir les polytransfusés, les toxicomanes et les hémodialysés... La répartition des différents génotypes est, également, variable selon les régions et les pays dans le monde (1). L'histoire naturelle, les caractéristiques épidémiologiques et les facteurs de risque de cette infection ont fait l'objet de plusieurs études dans le monde. D'autre part, la prise en charge thérapeutique a connu des progrès considérables durant la dernière décennie ouvrant les propriétés d'éradication totale du virus dans le monde. Ceci a incité les autorités sanitaires en Tunisie à lancer en 2016 un programme national d'élimination de l'hépatite C.

L'objectif de ce travail est de faire une mise au point sur les différents aspects de l'infection par le VHC en Tunisie en se référant aux études tunisiennes publiées de 1991 à 2019.

MÉTHODES

Une recherche globale des publications tunisiennes a été menée dans «Pubmed»: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, dans «Google Scholar»: <https://scholar.google.com/> ainsi que dans le site web «Wiley online library»: <https://onlinelibrary.wiley.com/>. Ces derniers ont été utilisées pour la recherche bibliographique avec plusieurs combinaisons sans fixation d'une période précise: ("HCV" AND "Tunisia"), ("Hepatitis C Virus" AND "Tunisia"), ("Virus de l'hépatite C" AND "Tunisie"), ("Hepatitis Infection" AND "Tunisia"), ("Infection Diseases" AND "Tunisia"), ("HCV" AND "History" AND "Tunisia"), ("HCV" AND "Prevalence" AND "Tunisia"), ("HCV" AND "Screening" AND "Tunisia"), ("HCV" AND "Epidemiology" AND "Tunisia"), ("HCV" AND "Genotypes" AND "TUNISIA"), ("HCV" AND "Phylogenetic Analysis" AND "TUNISIA"), ("HCV" AND "Treatment" AND TUNISIA), ("HCV" AND "Therapy" AND TUNISIA), ("HCV" AND "Polymorphism" AND "Tunisia"), ("HCV"

AND "Risk Factors" AND "Tunisia"). Seuls les articles scientifiques publiés ont été considérés.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Séroprévalence du VHC en Tunisie

Vingt études résumées dans le tableau 1, se sont intéressées à la séroprévalence du VHC en Tunisie. Certaines études ont rapporté la prévalence des anticorps anti VHC dans la population générale ou dans une région bien déterminée de la Tunisie. Gorgi et al. ont rapporté en 1998, que le VHC est présent chez 0.7% de la population générale en Tunisie (2). Mejri et al. ont comparé, dans une étude menée en 2005, la prévalence de ce virus entre deux régions de la Tunisie : Béja ; Nord-Ouest et Tataouine ; Sud de la Tunisie. L'infection était nettement plus fréquente à Béja avec une différence statistiquement significative (1.7% versus 0.2% respectivement) (3). Un résultat analogue a été retrouvé par Bettaieb et al. en 2019. Cette étude démographique portant sur 3178 sujets originaires de Thala (Centre Ouest de la Tunisie) a montré une prévalence de 3.2% du VHC dans cette région (4). Une autre étude publiée par Triki et al. en 1997, a comparé la prévalence du virus entre deux groupes d'individu : des jeunes recrues pour le service militaire (âgé entre 20 et 25 ans) et un groupe d'individus en bon état de santé choisis au hasard (tous âges inclus). Les résultats ont donné une prévalence faible de 0.2% et 0.4% dans les groupe 1 et 2, respectivement (5). De même, sur 175322 jeunes recrues dans le service militaire (population masculine et jeune), la prévalence de l'infection par l'hépatite

C était faible avec seulement 0.07% de sérologies positives (6). Ceci incite sur le fait que la prévalence de cette maladie n'aurait pas connu de hausse au fil des années chez la population jeune tunisienne.

Tableau 1. Séroprévalence du VHC retrouvée dans les différentes études tunisiennes

Référence	Population étudiée	Région	Période d'étude	Effectif Total	Séro-prévalence trouvée
Bettaieb <i>et al.</i> , 2019 (4)	Sujets âgés de 5 à 74 ans sélectionnés au hasard	Thala	2014	3178	3.2%
Mhalla <i>et al.</i> , 2017 (12)	Hémodialysés	Monastir	2012-2014	109	7.3 %
Bizid <i>et al.</i> , 2015 (6)	Jeunes recrues dans le service militaire	NI	2003-2012	175322	0.07%
Ben Jemia et Guider, 2014 (21)	Donneurs de sang	Tunis	2010	19783	1.9%
Maaref <i>et al.</i> , 2011 (16)	-Patients VIH + -Patients HGV +	Tunis	NI	125	26.4% 28.2%
Lakhoua Gorgi <i>et al.</i> , 2010 (22)	Transplantés de rein	NI	1987-2004	115	20.9%
Kaabia <i>et al.</i> , 2009 (23)	-Diabétiques - Non Diabétiques	Sousse	2003	- 1269 - 1315	- 1.3% - 0.6%
Kaabia <i>et al.</i> , 2009 (17)	Personnels de santé	Sousse	2005	885	1%
Kilani <i>et al.</i> , 2007 (15)	Patients VIH-1 (+)	NI	NI	362	39.7%
Mejri <i>et al.</i> , 2005 (3)	Population générale	Béja et Tataouine	1996	Total: 11507 Béja: 4157 Tataouine: 7350	Total 0.7% Béja 1.7% Tataouine 0.2%
Ben Othman <i>et al.</i> , 2004 (11)	Hémodialysés	Sousse, Monastir, Mahdia	2000-2002	276	32.6%
Ayed <i>et al.</i> , 2003 (10)	Hémodialysés	Tunis	2001	4340	19.07%
Sassi <i>et al.</i> , 2000 (9)	Hémodialysés	Tunis	NI	58	46.5%
Hatira <i>et al.</i> , 2000 (20)	Donneurs de sang	Sahel Tunisien	1994-1997	34 130	0.56%
Gorgi <i>et al.</i> , 1998 (2)	Population générale	Tunisie	NI	3079	0.7%
Triki <i>et al.</i> , 1997 (5)	- Groupe 1 : Jeunes recrues dans le service militaire (20 -25 ans) - Groupe 2 : tout âge confondu	Tunisie	1987-1993	- 9782 - 785	0.2% 0.4%
Abid <i>et al.</i> , 1997 (19)	Donneurs de sang	Tunisie	NI	43 000	0.7%
Hachicha <i>et al.</i> , 1995 (8)	Hémodialysés	Tunisie	NI	235	42%
Jemni <i>et al.</i> , 1994 (7)	Hémodialysés	Sahel Tunisien	NI	63	42%
Slama <i>et al.</i> , 1991 (18)	Donneurs de sang	Tunisie	NI	2 006	1.09%

NI: Non indiqué

Certains travaux ont rapportés la séroprévalence du VHC chez des sujets avec des profils cliniques particuliers. Chez les hémodialysés les prévalences étaient élevées s'allant de 7.3% à 46.5% selon sept études réalisées dans différentes régions en Tunisie (7–12). Ces résultats sont proches de ceux retrouvés dans les autres pays de l'Afrique du Nord (13) mais plus élevés par rapport aux pays développés (14). Maaref et al. se sont intéressés à des patients porteurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et ils ont trouvé des valeurs élevées de 26.4% et 39.7%, respectivement (15,16). La fréquence de cette co-infection VIH-VHC a été expliquée par les moyens de contamination similaires des deux virus en particulier la toxicomanie par voie intraveineuses et les relations sexuelles non protégées. Pour le personnel de la santé, sur 885 sujets, 9 (1%) avait une sérologie positive pour le VHC selon une étude menée à Sousse en 2005 (17). Quatre études portant sur un effectif élevé des donneurs de sang en Tunisie (2006 à 43000 sujets inclus) ont indiqués une prévalence du VHC qui varie entre 0.56% et 1.9% chez cette population (18–21). Pour les transplantés rénaux la prévalence de ce virus était élevée (20.9%) (22). En outre, Kaabia et al. ont comparé la présence des anticorps anti VHC chez deux groupes de personnes; diabétiques et non diabétiques et ils n'ont pas trouvé une différence significative (1.3% versus 0.6% respectivement) (23).

Ainsi l'analyse de la littérature tunisienne pour ce qui est de la séroprévalence du VHC en Tunisie montre qu'elle est relativement faible et ne dépasse pas le 1% dans la population générale. Par ailleurs, les chiffres sont plus élevés chez des sujets à risque comme les hémodialysés et les patients connus VIH positifs. Elle varie aussi selon la région géographique avec une prévalence plus élevée dans le Nord-Ouest du pays.

Aspect moléculaires et distribution des génotypes et sous type du VHC en Tunisie :

Le virus de l'hépatite C est caractérisé par une variabilité génétique importante, faisant qu'il existe huit génotypes et plus que 86 sous type jusqu'à maintenant. Dix-huit publications ont portés sur les aspects moléculaires de l'infection à VHC en Tunisie, en particulier la distribution des génotypes et des sous types de ce virus de 1999 à

2016. Ces études tunisiennes sont récapitulées dans le tableau 2.

Les publications 1 à 5 ont rapporté la fréquence des différents génotypes du VHC chez des patients tout venants de la Tunisie. Dans 3 études (1 à 3), les patients provenaient d'une région spécifique de Tunisie : Monastir, Béja, Tataouine ou Sfax (3,24,25). Dans les publications 4 et 5, les patients provenaient de plusieurs gouvernorats de Tunisie. Les chercheurs dans ces dernières études ont utilisé différentes méthodes pour le génotypage : le test d'hybridation InnoLiPA ou le séquençage dans les régions NS5b ou 5'non codante (NC) du génome viral (26,27). Ces études ont porté sur des effectifs relativement limités, allant de 15 à 93 patients et s'accordent toutes sur une prédominance du génotype 1, suivi de loin par le génotype 2 avec une circulation limitée des génotypes 3 et 4, tel que présenté dans le tableau 3 (3,24-27)

Sept publications ont ciblé des patients avec des facteurs de risque particuliers : les hémodialysés (études 6 à 11) et les hémophiles (étude 12). Elles ont rapporté le profil génotypique du VHC retrouvé et l'ont discuté en fonction des facteurs de risque chez ces patients. Les études 6 et 9, menées par Hmaied et al. ont évalué l'incidence et les génotypes de l'hépatite C chez des patients hémodialysés et ont confirmé la transmission nosocomiale par des analyses phylogénétiques en NS5b et dans la région hypervariable 1 (HVR-1) du génome du VHC (28,29). Pour les publications 7, 8 et 11 portant respectivement sur 599, 68 et 240 hémodialysés, la répartition génotypique était similaire à celle retrouvée dans les 5 premières publications avec une prédominance du génotype 1. Toutefois, la fréquence du génotype 4 était plus élevée (11.2%) dans les deux études 7 et 11 (10,30,31). Les chercheurs dans la publication 10 ont étudié les sous-types du génotype 4 par analyse phylogénétique en NS5b chez 33 patients hémodialysés et ont trouvé que le VHC-4k est le sous-type le plus répandu de VHC-4 circulant dans les centres de dialyse de la région de Tunis (32). Dans l'étude 12, portant sur des patients hémophiles, le sous-type 1a était le plus prévalent (52.6%) suivi par le sous-type 1b (44.7%) (33).

D'autres équipes se sont focalisées sur un génotype bien précis pour en étudier les sous-types et les caractéristiques phylogénétiques (publications 13 et 14 pour le génotype

Tableau 2. Travaux publiés sur les aspects moléculaires de l'infection à VHC en Tunisie

N° D'étude	Références	Effectif	Zone d'étude	Profil clinique	Méthodes	Génotypes ciblés
1	Souii <i>et al.</i> , 2016 (24)	50	Monastir	Tout venant	Séquençage en NS5b et 5'NC	Tous
2	Mejri <i>et al.</i> , 2005 (3)	66	Béja et Tataouine	Non précisé	InnoLiPA Séquençage en NS5b et 5'NC	Tous
3	Karray Hakim <i>et al.</i> , 1999 (25)	15	Sfax	Non précisé	InnoLiPA	Tous
4	Djebbi <i>et al.</i> , 2004 (26)	32	Tunisie	Profils divers	Séquençage en 5'NC	Tous
5	Djebbi <i>et al.</i> , 2003 (27)	93	Tunisie	Profils divers	InnoLiPA Séquençage en 5'NC	Tous
6	Hmaied <i>et al.</i> , 2006 (28)	395	Non précisé	Hémodialysés	Séquençage en NS5b et HVR-1	Tous
7	Ayed <i>et al.</i> , 2003 (10)	599	Tunisie	Hémodialysés	InnoLiPA	Tous
8	Othman <i>et al.</i> , 2004 (31)	68	Centre Est de la Tunisie	Hémodialysés	Séquençage en NS5b et 5'NC	Tous
9	Hmaied <i>et al.</i> , 2007 (29)	12	Non précisé	Hémodialysés	Séquençage en NS5b et HVR-1	Tous
10	Kchouk <i>et al.</i> , 2013 (32)	33	Tunis	Hémodialysés	InnoLiPA Séquençage en NS5b	4
11	Ksiao cheikhrouhou <i>et al.</i> , 2015 (30)	240	Tunisie	Hémodialysés	InnoLiPA	Tous
12	Djebbi <i>et al.</i> , 2008 (33)	95	Non précisé	Hémophiles	InnoLiPA Séquençage en NS5b	1
13	Rajhi <i>et al.</i> , 2014 (34)	89	9 régions du pays	Tout venant	Séquençage en NS5b et E1	2
14	Rajhi <i>et al.</i> , 2016 (35)	113	Tunisie	Tout venant	Séquençage en NS5b	2
15	Mejri <i>et al.</i> , 2012 (36)	39	Béja, Nabeul, Tunis et Monastir	Tout venant	Séquençage en NS5b et E1	1b
16	Bouzgarou <i>et al.</i> , 2009 (37)	21	Tunis	Patients traités par IFN et ribavarine	Séquençage en NS5a	1b
17	Aissa Laarousse <i>et al.</i> , 2015 (38)	112	Non précisé	Tout venant	Séquençage en NS5a	1
18	Laarousse <i>et al.</i> , 2014 (39)	114	Non précisé	Tout venant	Séquençage en NS5b et NS3	1

Tableau 3. Fréquences rapportées des génotypes du VHC en Tunisie

N° d'étude	Références	Effectif	Génotype 1	Génotype 2	Génotype 3	Génotype 4
1	Souii <i>et al.</i> , 2016 (24)	50	66%	18%	4%	12 %
2	Mejri <i>et al.</i> , 2005 (3)	66	87.9%	10.6%	1.5%	0%
3	Karray Hakim <i>et al.</i> , 1999 (25)	15	43.7%	37.5%	6.2%	0%
4	Djebbi <i>et al.</i> , 2004 (26)	32	75%	12.5%	9.4%	3.1%
5	Djebbi <i>et al.</i> , 2003 (27)	93	84%	10%	3%	1%

2 et publication 15 pour le sous-type 1b). Rajhi et al., en 2014 (publication 13) ont étudié les sous-types du génotype 2 circulant en Tunisie. Cette étude a rapporté une prédominance du sous-type 2c et une co-circulation avec des fréquences plus faibles de 3 sous-types : 2b, 2i et 2k. Elle a suggéré aussi la circulation de deux nouveaux sous-types du génotype 2 non encore reconnus à l'échelle internationale (34). Rajhi et al., en 2016 (publication 14) se sont intéressés de l'histoire génétique des sous-types les plus prévalents du génotype 2 en Tunisie : 2c et 2k (35).

L'étude 15 a porté sur des patients infectés par des souches de sous-type 1b du VHC. L'analyse phylogénétique de ces souches a montré une diversité génétique importante au sein de ce sous-type et la circulation d'un variant tunisien (36). L'étude n°16 s'est intéressée aux patients infectés par le sous-type 1b et traités par l'interféron et la Ribavirine. Les auteurs ont analysé la corrélation entre la variabilité génétique de la région NS5A des souches 1b du VHC et la réponse au traitement (37). Les deux dernières études ont calculé chez des patients naïfs la prévalence des mutations pourvoyeuses d'une résistance aux inhibiteurs du complexe NS5a (publication 17) et aux inhibiteurs nucléotidiques ou non nucléotidiques de la polymérase NS5b (publication 18) par séquençage des régions NS5b et NS3 du génome viral (38,39).

Au résumé, le nombre d'études traitant les aspects moléculaires du VHC en Tunisie reste limité. Ce nombre assez restreint de travaux pourrait être expliqué par le nombre peu élevé de laboratoires de virologie en Tunisie, la nécessité de moyens techniques et matériels particuliers ainsi que le coût relativement élevé pour réaliser ce genre d'études. De plus, les données de la littérature tunisienne révèlent que la plupart des travaux jusque-là publiés ont porté sur des séries relativement restreintes, parfois limitées dans l'espace.

Histoire épidémiologique des sous-types de VHC en Tunisie

Plusieurs méthodes épidémiologiques et moléculaires ont été utilisées avec succès pour reconstruire l'histoire évolutive de l'infection par le VHC dans certains pays du monde. En Tunisie, les études de l'histoire évolutive des VHC appartenant au génotype 1 et 2 ont suggéré plusieurs dates d'introduction du VHC-1b, VHC-2c et VHC-2k dans le pays. Le travail de Khedhiri et al. basé sur une approche

bayésienne coalescente, a montré que la date estimée pour l'introduction du VHC-1b en Tunisie serait vers 1923. Cette étude a souligné le lien épidémiologique fort entre les pays maghrébins et les pays Européens (40). D'autre part, Rajhi et al. ont rapporté que le VHC-2c aurait été introduit en Tunisie en 1886 avant l'introduction du sous-type 2k estimée en 1901. Leur analyse a indiqué aussi que l'épidémiologie du VHC-2 en Tunisie a été principalement influencée par les mouvements de population entre les pays du bassin méditerranéen, plus particulièrement la France et l'Italie, après la colonisation française(35).

Populations à risque pour l'hépatite C :

Neuf articles Tunisiens publiés de 1994 à 2019, ont intéressés les populations à risque pour l'hépatite C. Jemni et al. en 1994 ont montré, après des analyses statistiques, que la séropositivité anti-VHC était significativement corrélée avec la durée de la dialyse ($p = 0.007$) et le nombre de transfusions sanguines (> 10 unités, $p = 0.0004$) chez les patients hémodialysés (7). Hachicha et al. en 1995 ont prouvé aussi que la durée de dialyse semble être le principal facteur de risque de contamination par le VHC au sud Tunisien (8). De même, dans les sérums de 235 patients provenant de 6 unités de dialyse en Tunisie, les anticorps anti-VHC ont été trouvés chez 106 patients. Cette positivité était corrélée à la durée de dialyse ($p < 0.001$)(41). Une corrélation significative (< 0.005) a été aussi trouvée par Sassi et al. en 2000 avec une fréquence de dialyse qui dépasse les 5 ans (9). Dans une étude portant sur un nombre de population large de 4340 hémodialysés traités dans 109 centres de dialyse tunisiens en 2001, les chercheurs ont révélé que les produits sanguins et la durée de l'hémodialyse apparaissent comme les principaux paramètres de risque de l'hépatite C. Néanmoins, d'autres facteurs de risque potentiels, tels que le sexe, l'âge et l'hépatite B, n'étaient pas significativement liés à l'infection (10). En l'absence d'autres causes de contamination tels que la transfusion et la toxicomanie, les résultats de Othman et al. plaident pour une transmission nosocomiale des infections VHC observées chez les hémodialysés dans les villes de Sousse, Monastir et Mahdia (11). De plus, une étude portant sur 33 souches de VHC isolées de différents centres de dialyse de Tunis a confirmé que les transfusions sanguines et la chirurgie sont des paramètres majeurs communs de contamination par ce virus dans les unités hospitalières (32). Finalement, une étude

récemment publié par Mhalla et al. sur 109 hémodialysés, a retrouvé une prévalence de l'infection à VHC de 7.3% uniquement qui est un chiffre nettement moins élevé que les autres études. Ceci pourrait indiquer une diminution du risque parentéral de l'infection par le VHC et ceci grâce à un meilleur contrôle de l'infection dans les centres d'hémodialyse. Mais, il reste considérablement plus élevé dans les générations à long terme que dans la population générale(12).

Gorgi et al. se sont intéressés aux transplantés rénaux dans deux travaux publiés en 2001 et 2010. Ils ont noté chez les receveurs de transplantation rénale immunodéprimés, un risque élevé d'infection par le VHC et d'évolution vers le carcinome hépatocellulaire (22,42). En outre, Ben Alaya et al. ont mené une étude cas témoin pour évaluer les facteurs associés à l'hépatite C dans la population générale de Béja, une zone à endémicité plus élevée du Nord-Ouest de la Tunisie. L'analyse multi-variée a révélé que les injections intraveineuses de médicaments ($p = 0.045$), les antécédents de procédures invasives ($p = 0.0014$) et les antécédents médicaux d'hypertension ($p = 0.015$) étaient significativement associés à l'infection par le VHC (43). Egalement, Kilani et al. ont démontré que la transmission sexuelle du VIH est un paramètre favorisant de contamination par le VHC (15). Au contraire, une différence de prévalence du VHC non significative a été trouvée en comparant deux groupes ; 1269 patients diabétiques et 1315 non diabétiques, fréquentant les centres de santé à Sousse (23).

La connaissance de ces groupes de risque est nécessaire pour orienter le dépistage de l'hépatite C et pour une mise en route précoce de traitement en cas de positivité.

Aspects thérapeutiques de l'hépatite C :

Jusqu'à 2016, quelques études tunisiennes ont traité le volet thérapeutique de l'infection par le VHC. La bithérapie associant l'Interféron pégylé et la Ribavirine était le moyen thérapeutique utilisé en Tunisie. Dans une étude menée entre 2003 et 2006 et portant sur 50 patients infectés par le VHC, Belhaj et al. ont trouvé que 81% des patients infectés par les génotypes 2 ou 3 avait une réponse virologique soutenue (RVS) contre 52% seulement pour les génotypes 1. Par ailleurs, une bonne tolérance au traitement a été observée chez 80% des patients (44). De même, l'équipe de Bizid a étudié l'efficacité de cette bithérapie et ont évalué les facteurs prédictifs de la bonne

réponse thérapeutique. Ils ont trouvé que sur 141 patients connus porteurs du virus, la RVS était de 66%. Quatre facteurs prédictifs liés à une RVS ont été identifiés : le sexe masculin, une charge virale pré-thérapeutique <600000 UI/ml, une réponse virologique rapide et les génotypes viraux du VHC non 1 (6). D'autre part, Bouzgarou et al. se sont intéressés à des patients porteurs du sous type 1b du VHC. Ils ont conclu qu'il y avait une corrélation significative entre les mutations génétiques de la région NS5A et la réponse au traitement Interféron + Ribavirine (37). L'équipe de Aissa Laarous, ont rapporté dans deux études distinctes la prévalence des mutations pourvoyeuses d'une résistance aux inhibiteurs du complexe NS5A et aux inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de la polymérase NS5B chez des patients naïfs porteurs du génotype 1 du VHC. Ils ont noté que 16.2% des séquences analysées du génotype 1b comporte des mutations associées à une résistance aux inhibiteurs (38). Dans la 2ème étude, la prévalence des mutations pourvoyeuses d'une résistance aux inhibiteurs de la protéase et de la polymérase était de 9.2% et 35.8%, respectivement (39). En 2015, Sghaier et al. ont évalué la relation entre les génotypes de l'IL-28 et l'Inosine Triphosphate (ITP) et la réponse au traitement sur 120 patients infectés par le sous type 1b du VHC. Ils ont rapporté que 82 % des patients présentant un génotype CC de l'IL-28b ont achevé une RVS contre 65.2% des patients avec des génotypes non CC de cette interleukine ($p=0.067$) (45). Une étude similaire menée par Bizid et al. en 2016 a porté sur 77 patients traités pour l'hépatite C chronique par la bithérapie. Elle a conclu aussi que le polymorphisme CC de l'IL-28b était associé à une RVS plus importante par rapport aux polymorphismes non CC (77% contre 31.9%) (46). Par ailleurs, en 2017, il a été montré qu'il existe une différence entre les génotypes de l'IL-10 et la réponse au traitement d'une part et la cinétique de la charge virale d'autre part (47). En outre, la même équipe a étudié la relation entre les récepteurs TLRs (récepteur jouant un rôle dans le système immunitaire inné) et IL6 avec le traitement des hépatites C chroniques. Elle a rapporté qu'une RVS a été observée plus fréquemment chez les sujets ayant les génotypes TLR3 rs3775290 C/C et TLR4 rs4986790 A/A. Aussi, trois des 9 polymorphismes de l'IL6 sont associés avec une RVS plus importante(48).

Deux cas cliniques ont été publiés dans la littérature tunisienne. Le 1er cas parle d'un patient atteint d'une co-infection par le virus de l'hépatite B (VHB) et le VHC et les

problèmes thérapeutiques rencontrés (49). Un traitement antiviral basé sur l'Interféron pégylé et la Ribavirine a été entamé en Mai 2010 avec une bonne réponse clinique et virologique avec une Charge virale (CV) indétectable du VHC et une baisse de la CV de VHB. Cependant, durant le traitement une augmentation de la CV du VHB a été détectée indiquant l'ajout d'un analogue nucléosidique : l'Entecavir. Le 2^{ème} cas a rapporté la survenue d'une surdité aiguë chez un patient âgé de 47 ans et porteur du génotype 2 du VHC. La bithérapie classique a été indiquée pendant 24 semaines. Après 22 semaines de traitement, le patient a présenté des otalgies et une hypoacousie gauche. L'évolution a été marquée par la résolution de la surdité deux semaines après l'arrêt du traitement (50).

Actuellement la prise en charge de l'hépatite C a connu un important progrès. En effet, en 2016, la Tunisie a adopté la stratégie lancée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) afin d'éliminer de 2016 à 2030 l'hépatite virale en tant que grave menace pour la santé publique (51) et a mis en place un programme national d'élimination de l'hépatite C. Les cibles de ce programme étaient de réduire l'incidence de l'hépatite chronique C et de réduire les complications et les décès attribuables à cette maladie. Tous les patients connus VHC positifs et ayant un dossier pré thérapeutique complet ont été inclus dans ce programme. Ces patients ont bénéficié à titre gratuit d'un traitement avec les nouveaux antiviraux à action directe (AAD). Jusqu'à présent, aucune publication n'a évalué l'efficacité thérapeutique de ces molécules en Tunisie. Par ailleurs, le ministère de la santé prévoit une étude d'évaluation de l'efficacité des nouvelles molécules antivirales. Une étude pourrait être réalisé en s'intéressant à la fréquence des répondeurs par rapport aux non répondeurs et / ou à la distribution des génotypes en Tunisie. Nous prévoyons de nouveaux changements dans la distribution des génotypes. En effet, les expériences antérieures avec d'autres maladies virales ciblées par des programmes d'éradication/élimination, tels que la poliomyélite et la rougeole, ont montré des changements substantiels dans les schémas de distribution des génotypes pendant l'élimination du virus, avec une extinction plus rapide de certains génotypes par rapport à d'autres et un remplacement fréquent de certains génotypes par d'autres.

Nous pensons que pour répondre aux objectifs de l'OMS et

espérer une élimination du virus, un dépistage massif des porteurs du VHC et un accès plus fluide au traitement pour tous patients positifs doivent être mieux élaboré en Tunisie. Pour cela, l'état doit investir dans l'approvisionnement des réactifs de diagnostic et des médicaments permettant ainsi de sauver des vies et réduire les couts lié aux soins de longues durée en diminuant l'évolution vers la cirrhose du foie et le carcinome hépatocellulaire. Des études dans ce sens devraient être menées en Tunisie pour évaluer l'impact de ce programme sur le plan économique, sociale et thérapeutique lors de la prise en charge de l'hépatite C.

Aspects immunologique et génétiques de l'hépatite C :

L'infection par le VHC devient chronique chez environ 80% des personnes infectées et entraîne souvent des conséquences graves. Une minorité des patients infectés (20%) éliminent spontanément le virus. Le VHC persiste malgré la présence de réponses immunitaires humorales et cellulaires spécifiques. Cheikhrouhou et al. ont décrits, dans trois études, l'association de polymorphismes dans les gènes des chimiokines et des cytokines avec la clairance spontanée et la progression de l'infection par le VHC chez des patients tunisiens en hémodialyse. Une première étude publiée en 2011 a visé l'étude des polymorphismes des gènes des cytokines et de l'apoptose en relation avec la persistance de l'infection. Les résultats ont prouvés que les deux génotypes GC-CA du polymorphisme IL-18 (-137 et -607) et le génotype AA du gène Apo1 / Fas (médiateur de l'apoptose) influencent l'évolution de l'infection par le VHC (52). En septembre 2011, une deuxième étude publiée dans le même cadre, a tenté 358 témoins sains d'élucider le rôle des chimiokines CC et de leurs récepteurs dans la persistance ou l'élimination de l'infection par le VHC. Les résultats ont suggéré que les profils d'allèles CCR5 (-59029) A, CCR2 (641Ile) et MCP-1 (-2518) G prédisposent à une infection persistante par le VHC dans la population des hémodialysés. Ces deux polymorphismes peuvent faire partie du spectre des facteurs immunogénétiques connus pour être impliqués dans l'issue d'une infection par le VHC chez les personnes hémodialysés (53). Dans la troisième étude, l'équipe de Cheikhrouhou s'est intéressé aux polymorphismes du gène CTLA-4 impliqués dans la réponse contre l'infection par le VHC. La PCR-RFLP a été

réalisée pour l'analyse des SNP (+49) A / G et (+6230) G / A CTLA-4 pour 500 patients. Il a été démontré que les SNP CTLA-4 pourraient influencer la sensibilité à l'infection par le VHC (30). D'autre part, Ksiasa et al. en 2009 ont prouvé ainsi que les allèles des antigènes leucocytaires humains (HLA) de classe I et de classe II spécifiques pourraient influencer la clairance ou la persistance de l'infection par le VHC (54).

Dans le même contexte d'analyse des facteurs immunologiques et leurs rôles dans la pathogenèse de l'infection par le VHC, Bouzgarrou et al. ont suggéré une implication possible des polymorphismes du promoteur IL-18 (607C / A et 137G / C) dans la pathogenèse de l'infection chronique par l'hépatite C. Ils ont comparé les niveaux d'IL-18 chez 3 groupes de sujets infectés avec différentes sévérités de la maladie (chroniques, avec cirrhose du foie et avec carcinome hépatocellulaire). Les résultats ont montré que les patients infectés par le VHC avaient des niveaux significativement plus élevés d'IL-18 qui sont en corrélation avec la gravité de la maladie (55). Cependant, une deuxième étude en 2010, a prouvé l'absence d'association entre le polymorphisme -308 G/A du gène du facteur nécrosant des tumeurs de type alpha (TNF- α) avec la sévérité de la fibrose hépatique chez des patients infectés par le VHC en Tunisie (56). D'autre part, l'analyse de l'effet combiné des polymorphismes des gènes des cytokines pro- et anti-inflammatoires sur la sensibilité à la cirrhose du foie a rapporté que la co-hérédité des génotypes à haut risque spécifiques d'IL-18, IFN-c et IL-10 est associée à un risque plus élevé de cirrhose hépatique (57). Au total, la persistance et l'évolution de l'infection par le VHC sont influencées par plusieurs polymorphismes de gènes des cytokines, des chimiokines et leurs récepteurs, de l'apoptose et des HLA I et II.

CONCLUSION

En réponse au programme lancé par l'OMS afin de combattre les hépatites virales dans le monde, la Tunisie a entamé en 2016 un programme national d'élimination de l'hépatite C. Ce travail offre une mise au point sur l'état des lieux de cette infection en se basant sur les résultats publiés dans la littérature tunisienne. La prévalence du VHC est faible et ne dépasse pas 1% dans la population

générale. Le génotypage des souches circulants montre une nette prédominance du génotype 1 chez les tunisiens. Plusieurs travaux se sont intéressés aux sujets à risque de VHC en particulier les hémodialysés et les polytransfusés. Par ailleurs, aucune étude tunisienne n'a traité l'efficacité des nouveaux antiviraux à action directe et l'émergence de mutants résistants à ces nouvelles molécules. Les activités dans le cadre de ce programme d'élimination devraient ainsi suivre l'évolution génétique du virus de l'hépatite C, les éventuels changements dans le profil génotypique et la sélection de souches résistantes au traitement.

RÉFÉRENCES

1. Mahmud S, Al-Kanaani Z, Chemaitelly H, Chaabna K, Kouyoumjian SP, Abu-Raddad LJ. Hepatitis C virus genotypes in the Middle East and North Africa: Distribution, diversity, and patterns. *J Med Virol* 2018; 90(1):131-41.
2. 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* 1990. 1998;91(2):177.
3. Mejri S, Salah AB, Triki H, Alaya NB, Djebbi A, Dellagi K. Contrasting patterns of hepatitis C virus infection in two regions from Tunisia. *J Med Virol* 2005;76(2):185-93.
4. Bettaieb J, Chouikha A, Khedhiri M, Kharroubi G, Badreddine M, Bel Hadj Hmida N, et al. Hepatitis C virus epidemiology in Central-West Tunisia: a population-based cross-sectional study. *Arch Virol* 2019; 164(9):2243-53.
5. 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(1):11-4.
6. Bizid S, Ben Sassi S, Ben Abdallah H, Doghri A, Tounsi C, Bouali R, et al. Screening for viral hepatitis C in a young Tunisian population (more than 175,000 recruits). *Tunis Med* 2015;93(12):742-5.
7. Jemni S, Ikbel K, Kortas M, Mahjoub J, Ghachem L, Bidet JM, et al. Seropositivity to hepatitis C virus in Tunisian haemodialysis patients. *Nouv Rev Fr Hematol* 1994;36(5):349-51.

8. Hachicha J, Hammami A, Masmoudi H, Ben Hmida M, Karray H, Kharrat M, et al. [Viral hepatitis C in chronic hemodialyzed patients in southern Tunisia. Prevalence and risk factors]. *Ann Med Interne (Paris)* 1995; 146(5):295-8.
9. Sassi F, Gorgi Y, Ayed K, Abdallah TB, Lamouchi A, Maiz HB. Hepatitis C virus antibodies in dialysis patients in Tunisia: a single center study. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab* 2000; 11(2):218-22.
10. Ayed K, Gorgi Y, Ben Abdallah T, Aouadi H, Jendoubi-Ayed S, Sfar I, et al. Hepatitis C virus infection in hemodialysis patients from Tunisia: national survey by serologic and molecular methods. *Transplant Proc* 2003; 35(7):2573-5.
11. Ben Othman S, Bouzgarrou N, Achour A, Bourlet T, Pozzetto B, Trabelsi A. [High prevalence and incidence of hepatitis C virus infections among dialysis patients in the East-Centre of Tunisia]. *Pathol Biol (Paris)* 2004; 52(6):323-7.
12. Mhalla S, Hammoud R, Frih A, Kadri Y, El Argoubi A, Elmay M, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis B and C among hemodialysis patients in Tunisia. *Med Mal Infect* 2018; 48(3):175-9.
13. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015; 61(1):77-87.
14. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2004; 65(6):2335-42.
15. Kilani B, Ammari L, Marrakchi C, Letaief A, Chakroun M, Ben Jemaa M, et al. Seroepidemiology of HCV-HIV coinfection in Tunisia. *Tunis Med* 2007; 85(2):121-3.
16. Maaref F, Kilani B, Ammari L, Ben Othman A, Zribi M, Fendri C, et al. [Prevalence of hepatitis G, B and C virus infections among positive HIV population in a Tunisian Hospital, La Rabta, Tunis]. *Pathol Biol (Paris)* 2011; 59(4):213-6.
17. Kaabia N, Ben Jazia E, Hannachi N, Khalifa M, Dhouibi S, Dabbabi F, et al. [Prevalence of hepatitis C virus among health care workers in central Tunisia]. *Med Mal Infect* 2009; 39(1):66-7.
18. Slama H, Mojaat N, Dahri R, Boukef K. [Epidemiologic study of anti-HCV antibodies in Tunisian blood donors]. *Rev Francaise Transfus Hemobiologie Bull Soc Natl Transfus Sang* 1991; 34(6):459-64.
19. Abid S, Fkih S, Khlass B, Cherif W, Toumi NH, Jenhani F, et al. Dépistage et confirmation des anticorps anti-VHC chez les donneurs de sang tunisiens. *Transfus Clin Biol* 1997; 4(2):221-6.
20. Hatira SA, Yacoub-Jemni S, Houissa B, Kaabi H, Zaeir M, Kortas M, et al. [Hepatitis C virus antibodies in 34130 blood donors in Tunisian Sahel]. *Tunis Med* 2000; 78(2):101-5.
21. Ben Jemia R, Gouider E. Seroprevalency of transfusion-transmitted infections in first-time volunteer and replacement donors in Tunisia. *Transfus Clin Biol J Soc Francaise Transfus Sang* 2014; 21(6):303-8.
22. Lakhoua Gorgi Y, Gorgi F, Madkouri G, Abderrahim E, Sfar I, Ramadani B, et al. [Hepatitis C in kidney transplantation: comparative study between two Maghrebin centers: Casablanca and Tunis]. *Tunis Med* 2010; 88(12):902-9.
23. Kaabia N, Ben Jazia E, Slim I, Fodha I, Hachfi W, Gaha R, et al. Association of hepatitis C virus infection and diabetes in central Tunisia. *World J Gastroenterol* 2009; 15(22):2778-81.
24. Souii A, Elargoubi A, Fallecker C, Mastouri M, Drouet E. Hepatitis C Genotype Prevalence in Monastir Region, Tunisia: Correlation between 5' Untranslated Region (5'UTR), Non-structural 5B (NS5B), and Core Sequences in HCV Subtyping. *Curr Microbiol* 2016; 73(3):324-34.
25. Karray-Hakim H, Goudeau A, Fki-Berrajah L, Hammami A. [Epidemiology of hepatitis C virus infection and circulating genotypes in the Sfax region--Tunisia]. *Tunis Med* 1999; 77(3):139-44.
26. Djebbi A, Mejri S, Thiers V, Triki H. Phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates from Tunisian patients. *Eur J Epidemiol* 2004; 19(6):555-62.
27. Djebbi A, Triki H, Bahri O, Cheikh I, Sadraoui A, Ben Ammar A, et al. Genotypes of hepatitis C virus circulating in Tunisia. *Epidemiol Infect* 2003; 130(3):501-5.
28. Hmaied F, Ben Mamou M, Saune-Sandres K, Rostaing L, Slim A, Arrouji Z, et al. Hepatitis C virus infection among dialysis patients in Tunisia: incidence and molecular evidence for nosocomial transmission. *J Med Virol* 2006; 78(2):185-91.

29. Hmaïed F, Ben Mamou M, Dubois M, Pasquier C, Sandres-Saune K, Rostaing L, et al. Determining the source of nosocomial transmission in hemodialysis units in Tunisia by sequencing NS5B and E2 sequences of HCV. *J Med Virol* 2007; 79(8):1089-94.
30. Ksiaa Cheikhrouhou L, Lakhoua-Gorgi Y, Sfar I, Jendoubi-Ayed S, Aouadi H, Makhlof M, et al. Natural evolution of hepatitis C virus infection in hemodialysis Tunisian patients and CTLA-4 SNP's. *World J Gastroenterol* 2015; 21(35):10150-8.
31. Othman SB, Trabelsi A, Monnet A, Bouzgarrou N, Grattard F, Beyou A, et al. Evaluation of a prototype HCV NS5b assay for typing strains of hepatitis C virus isolated from Tunisian haemodialysis patients. *J Virol Methods* 2004; 119(2):177-81.
32. Kchouk FH, Gorgi Y, Bouslama L, Sfar I, Ayari R, Khiri H, et al. Phylogenetic analysis of isolated HCV strains from tunisian hemodialysis patients. *Viral Immunol* 2013; 26(1):40-8.
33. Djebbi A, Bahri O, Langar H, Sadraoui A, Mejri S, Triki H. Genetic variability of genotype 1 hepatitis C virus isolates from Tunisian haemophiliacs. *New Microbiol* 2008; 31(4):473-80.
34. Rajhi M, Mejri S, Djebbi A, Chouaieb S, Cheikh I, Ben Yahia A, et al. Subtyping genotype 2 hepatitis C viruses from Tunisia: identification of two putative new subtypes. *Virus Genes* 2014; 48(2):209-17.
35. Rajhi M, Ghedira K, Chouikha A, Djebbi A, Cheikh I, Ben Yahia A, et al. Phylogenetic Analysis and Epidemic History of Hepatitis C Virus Genotype 2 in Tunisia, North Africa. *PLoS One* 2016; 11(4):e0153761.
36. Mejri S, Mhalla S, Ben Yahia A, Triki H. [Molecular and phylogenetic analyses of Tunisian hepatitis C virus strains subtype 1b]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2012; 70(6):707-16.
37. Bouzgarrou N, Hassen E, Mahfoudh W, Gabbouj S, Schvoerer E, Ben Yahia A, et al. NS5A(ISDR-V3) region genetic variability of Tunisian HCV-1b strains: Correlation with the response to the combined interferon/ribavirin therapy. *J Med Virol* 2009; 81(12):2021-8.
38. Aissa Larousse J, Trimoulet P, Recordon Pinson P, Tauzin B, Azzouz MM, Ben Mami N, et al. Prevalence of hepatitis C virus (HCV) variants resistant to NS5A inhibitors in naïve patients infected with HCV genotype 1 in Tunisia. *Virol J* 2015 ; 12:84.
39. Larousse JA, Trimoulet P, Recordon Pinson P, Papuchon J, Azzouz MM, Mami NB, et al. Natural prevalence of hepatitis C virus (HCV) variants resistant to protease and polymerase inhibitors in patients infected with HCV genotype 1 in Tunisia. *J Med Virol* 2014; 86(8):1350-9.
40. Khedhiri M, Ghedira K, Chouikha A, Touzi H, Sadraoui A, Hammemi W, et al. Tracing the epidemic history of hepatitis C virus genotype 1b in Tunisia and in the world, using a Bayesian coalescent approach. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis* 2019; 75:103944.
41. Hmida S, Mojaat N, Chaouchi E, Mahjoub T, Khlass B, Abid S, et al. [HCV antibodies in hemodialyzed patients in Tunisia]. *Pathol Biol (Paris)* 1995; 43(7):581-3.
42. Gorgi Y, Ayed K, Ben Abdallah T, Kammoun A, Ben Maïz H. HBV and HCV infection before and after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33(5):2856-7.
43. Ben Alaya Bouafif N, Triki H, Mejri S, Bahri O, Chlif S, Bettaib J, et al. A case control study to assess risk factors for hepatitis C among a general population in a highly endemic area of northwest Tunisia. *Arch Inst Pasteur Tunis* 2007; 84(1-4):21-7.
44. Belhadj N, Houissa F, Elloumi H, Ouakaa A, Gargouri D, Romani M, et al. Virological response of Tunisians patients treated by peginterferon plus ribavirin for chronic hepatitis C: a preliminary study. *Tunis Med* 2008; 86(4):341-5.
45. Sghaier I, Mouelhi L, Gazouani E, Morel V, Besma YL, Brochot E. Roles of ITPA and IL28B genotypes in chronic Hepatitis C patients treated with peginterferon plus ribavirin in Tunisian population. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol* 2015; 69:184-9.
46. Bizid S, Bouali R, Ouedrani A, Mrabet A, Ben Abdallah H, Ghazouani E, et al. Genome-wide association of IL-28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C in a Tunisian population. *Tunis Med* 2016; 94(1):6-11.
47. Sghaier I, Mouelhi L, Rabia NA, Ghazoueni E, Almawi WY, Loueslati BY. IL-10 and IL-28B gene variants as predictors of sustained response to peginterferon and ribavirin therapy in chronic HCV infection. *Cytokine* 2017; S1043-4666(17)30073-X.
48. Sghaier I, Mouelhi L, Ghazoueni E, Brochot E, Almawi WY, Yacoubi-Loueslati B. Role of TLRs and IL-6 in the outcome of chronic hepatitis C treatment in Tunisian population. *Cytokine*

2017; 99:297-304.

49. Hamzaoui L, El Bouchtili S, Siai K, Mahmoudi M, Azzouz MM. Hepatitis B virus and hepatitis C virus co-infection: a therapeutic challenge. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37(1):e16-20.
50. Elloumi H, Houissa F, Hadj NB, Gargouri D, Romani M, Kharrat J, et al. Sudden hearing loss associated with peginterferon and ribavirin combination therapy during hepatitis C treatment. *World J Gastroenterol WJG* 2007; 13(40):5411-2.
51. World Health Organization (WHO) (2016) Combating hepatitis b and c to reach elimination by 2030. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/206453/WHO_HIV_2016.04_eng.pdf?jsessionid=CADC5914BBC22D9F5FEBA9B2033892A3?sequence=1
52. Ksaa Cheikhrouhou L, Sfar I, Aounallah-Skhiri H, Aouadi H, Jendoubi-Ayed S, Ben Abdallah T, et al. Cytokine and apoptosis gene polymorphisms influence the outcome of hepatitis C virus infection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPD INT* 2011; 10(3):280-8.
53. Ksaa Cheikh Rouhou L, Gorgi YL, Skhiri HA, Aouadi H, Ayed SJ, Sfar I, et al. Chemokine and chemokine receptor gene polymorphism in Tunisian hemodialysis patients with HCV infection. *Arab J Nephrol Transplant* 2011; 4(3):117-24.
54. Ksaa L, Ayed-Jendoubi S, Sfar I, Gorgi Y, Najjar HAT, Abdallah TB, et al. Clearance and persistence of hepatitis C virus in a Tunisian population: association with HLA class I and class II. *Viral Immunol* 2007; 20(2):312-9.
55. Bouzgarrou N, Hassen E, Schvoerer E, Stoll-Keller F, Bahri O, Gabbouj S, et al. Association of interleukin-18 polymorphisms and plasma level with the outcome of chronic HCV infection. *J Med Virol* 2008; 80(4):607-14.
56. Bouzgarrou N, Hassen E, Gabbouj S, Schvoerer E, Ben Mami N, Triki H, et al. Lack of effect of tumor necrosis factor-alpha -308 G/A polymorphism on severity of liver fibrosis in Tunisian hepatitis C virus (HCV)-infected patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34(4-5):297-304.
57. Bouzgarrou N, Hassen E, Bahri O, Gabbouj S, Mami NB, Triki H, et al. Combined effect of pro- and anti-inflammatory cytokine gene polymorphisms on susceptibility to liver cirrhosis in Tunisian HCV-infected patients. *Hepatol Int* 2011; 5(2):681-7.