REPUBLIQUE DU BENIN
****
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
****
UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI
****
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE (FSS)
****
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN MEDECINE
******

Année : 2020 - 2021

N° : 2306

EVALUATION DU TRAITEMENT DE L'HEPATITE C PAR LES ANTIVIRAUX A ACTION DIRECTE AU CNHU-HKM (2015 à 2020)

THESE

Soutenue publiquement le ***31 Mars 2021*** pour obtenir le grade de :

DOCTEUR EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Par

Mahougnon Bleck Fourrier ADIDO

Né le 08 Juillet 1996 à Cotonou

DIRECTEUR
Pr. Jean SEHONOU
CO-DIRECTEURS
Dr Aboudou Raïmi KPOSSOU
Dr Martin SOKPON

PRESIDENT DU JURY
Pr. Dissou AFFOLABI
MEMBRES DU JURY
Pr. Jean SEHONOU
MCA Habib GANFON

REPUBLIQUE DU BENIN

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI

FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

LE DOYEN

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

DOYEN : Professeur MEHINTO Delphin K.

VICE-DOYEN U.F.R Médecine : Professeur ZOUMENOU Eugène

VICE-DOYEN U.F.R Pharmacie : Maître de Conférences Agrégé YEMOA Loconon Y. Achille

VICE-DOYENNE/ECOLES : Professeur EZIN-HOUNGBE Josiane

Année : 2018-2019 (version octobre 2019)

PROFESSEURS TITULAIRES

1.	Dr HOUNGBE Fabien	Médecine Interne
2.	Dr EZIN-HOUNGBE Josiane	Psychiatrie Adulte
3.	Dr HOUINATO Dismand Stéphan	Neurologie
4.	Dr ADJIBABI Wassi	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
5.	Dr. KINDE GAZARD Dorothée Akoko	Parasitologie Mycologie
6.	Dr MEHINTO Delphin Kuassi	Chirurgie Viscérale
7.	Dr VIGNIKIN -YEHOUESSI Bernadette	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
8.	Dr GANGBO Flore	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
9.	Dr HOUNNOU-TCHABI Sidonie	Ophtalmologie
10.	Dr. LALEYE Anatole O. A	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
11.	Dr. AMOUSSOU-GUENOU Marcellin Kuassi	Biophysique, Médecine Nucléaire
12.	Dr FIOGBE Michel Armand	Chirurgie Pédiatrique
13.	Dr HOUENASSI D. Martin	Cardiologie
14.	Dr HANS-MOEVI Aristote	Orthopédie -Traumatologie
15.	Dr KPADONOU Toussaint G.	Médecine Physique – Réadaptation
16.	Dr SOUNOUVOU Ignace	Ophtalmologie
17.	Dr BIAOU Olivier	Imagerie Médicale
18.	Dr ODOULAMI-YEHOUESSI Lisette	Ophtalmologie
19.	Dr ZANNOU D. Marcel	Médecine Interne
20.	Dr ZOUMENOU Eugène	Anesthésie-Réanimation
21.	Dr DENAKPO Justin Lewis	Gynécologie Obstétrique
22.	Dr DOSSOU Francis Moïse	Chirurgie Générale

OCTOBRE 2019

Université d'Abomey-Calavi • Faculté des Sciences de la Santé •
LE DOYEN

23. Dr ADEGBIDI Hugues Daniel Gbadébo	DermatologieVénérologie
24. Dr AFFOLABI Dissou.....	Bactériologie-Virologie
25. Dr ALAO Modjere Ola Maroufou Jules.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
26. Dr ATADOKPEDE Agbomènou Félix.....	Dermatologie- Vénérologie
27. Dr AWEDE Bonaventure Lucien Sévérin.....	Physiologie
28. Dr FIOSSI-KPADONOU Emilie	Pédopsychiatrie
29. Dr HOUNNOU d'ALMEIDA Marcelline Edith Solange....	Pédiatrie et Génétique Médicale
30. Dr MADOUGOU Soumaïla	Orthopédie et Traumatologie
31. Dr TONATO Josiane Angéline Adjoua.....	Gynécologie-Obstétrique
32. Dr ADJIEN Kodjo Constant.....	Neurologie
33. Dr OGOUYEMI-HOUNTO Aurore Bertille.....	Parasitologie
34. Dr SAGBO Gratien.....	Pédiatrie
35. Dr SEHONOU Jean.....	Hépato-Gastro-Entérologie

OCTOBRE 2019

Université d'Abomey-Calavi • Faculté des Sciences de la Santé • LE DOYEN

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

1.	Dr RAHIMY Mohamed Chérif Deen.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
2.	Dr ASSOUTO A. Pamphile.	Anesthésie –Réanimation
3.	Dr AVAKOUDJO François	ORL-ChirurgieCervicoFaciale

4.	Dr GANSOU Grégoire Magloire	Psychiatrie
5.	Dr GBENOU Antoine Séraphin	Chirurgie Pédiatrique
6.	Dr HOUNKPE Pierre Claver	Anesthésie-Réanimation
7.	Dr AGODOKPESSI Gildas	Pneumo-Phtisiologie
8.	Dr ALAMOU Soulé	Ophtalmologie
9.	Dr AVAKOUDJO Josué D. Georges	Urologie-Andrologie
10.	Dr AYELO Ahounmènou Paul	Médecine du Travail
11.	Dr GNONLONFOUN Dieu donné	Neurologie
12.	Dr HOUNKPATIN Benjamin Ignace Bodounrin.....	Gynécologie Obstétrique
13.	Dr LAWSON AFOUDA Sonia.....	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
14.	Dr TSHABU AGUEMON Christiane	Gynécologie Obstétrique
15.	Dr YEKPE AHOUANSOU Patricia Frida.....	Imagerie Médicale
16.	Dr ZOMALHETO Zavier Cossi	Rhumatologie
17.	Dr AGUEMON Badirou Din.....	Santé Publique
18.	Dr ALAGNIDE Hountondji Etienne	Médecine Physique et de Réadaptation
19.	Dr AZON KOUANOU Angèle	Médecine Interne
20.	Dr GBESSI Dansou Gaspard	Chirurgie Générale
21.	Dr HINSON Vikkey Antoine	Médecine du Travail
22.	Dr LALYA Francis Honorat.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
23.	Dr SISSINTO SAVI DE TOVE Yolande	Parasitologie –Mycologie
24.	Dr VIGAN Jacques	Néphrologie
25.	Dr YEMOA Loconon Y Achille.	Chimie Analytique et Bromatologie

OCTOBRE 2019

Université d'Abomey-Calavi • Faculté des Sciences de la Santé • LE DOYEN

MAÎTRE DE CONFERENCES

1.	Dr ALLABI Aurel Constant Eustache.....	Pharmacologie Clinique

MAITRES ASSISTANTS

1.	Dr BIO-TCHANE Imrane.....	Chirurgie Maxillo-Faciale
2.	Dr KEREKOU Célestine Annelie.	Endocrinologie
3.	Dr GANDAHO Hugues Jean-Thierry.....	Neurochirurgie
4.	Dr BAGNAN TOSSA Léhila.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
5.	Dr AGBOTON Bruno Léopold	Néphrologie
6.	Dr GANFON Habib M.Yoel.	Pharmacognosie (Matière médicale)
7.	Dr AGBODANDE Kouessi Anthelme	Médecine Interne
8.	Dr ALIHONOU Florence	Pédiatrie et Génétique Médicale
9.	Dr ALIHONOU Thierry	Neurochirurgie
10.	Dr VODOUHE Ulrich B.	ORL-ChirurgieCervicoFaciale
11.	Dr WANVOEGBE Armand.....	Médecine Interne
12.	Dr ABOUKI Chakiratou Olaïdé Adouké.....	Ophtalmologie
13.	Dr AKPADJAN Gbènawonmèdé Fabrice.....	Dermatologie-Vénérologie
14.	Dr CHIGBLO Segla Pascal Eric.....	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
15.	Dr DEGBOE Kaï Bérénice Esthelle.....	Dermatologie-Vénérologie
16.	Dr DJOSSOU Médéssè David (Demande de mise à disponibilité)	Odontologie Pédiatrique
17.	Dr HODONOU Détondji Fred Jean-Martin.....	Urologie-Andrologie
18.	Dr LAWANI Ismail.....	Chirurgie Viscérale
19.	Dr OGOUDJOBI Ogourindé Mathieu.....	Gynécologie-Obstétrique
20.	Dr ZOHOUN GUIDIBI Lutécia Myria Ayaba.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
21.	Dr ABOUBACAR Moufalilou	Gynécologie-Obstétrique
22.	Dr ADJADOHOUN Sonia Bignon Mahussi Gwladys	Radiologie
23.	Dr ADJAGBA D. Philippe M.....	Cardiologie

OCTOBRE 2019

Université d'Abomey-Calavi • Faculté des Sciences de la Santé • LE DOYEN

24.	Dr AMOSSOU L. François	Traumatologie-Orthopédie
25.	Dr ATTOLOU Sètondji	Chirurgie Générale
26.	Dr AZONBAKIN Azandégbé Simon	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
27.	Dr GNANGNON Freddy Houehanou Rodrigue	Cancérologie Chirurgicale
28.	Dr GNINKOUN Comlan Jules	Endocrinologie Métabolisme et Nutrition
29.	Dr IMOROU Yacoubou	Chirurgie Générale
30.	Dr KPOSSOU Aboudou Raïmi	Gastroentérologie et Hépathologie
31.	Dr LOKOSSOU M. Symphorose	Gynécologie-Obstétrique
32.	Dr PADONOU Abiodoun Djossè	Traumatologie-Orthopédie
33.	Dr PADONOU Sètondji Géraud Roméo	Santé Publique
34.	Dr SEIDOU Falilatou	Anatomie Pathologique
35.	Dr SONOU Djidjoho Joël A.	Cardiologie
36.	Dr TOGNIFODE M. Véronique	Gynécologie-Obstétrique
37.	Dr TOKOUDAGBA Kossi Jean-Marie Denis	Chimie Organique
38.	Dr WACHINOU Ablo Prudence	Pneumo-Phtisiologie
39.	Dr YEVI Dodji Magloire Inès	Urologie Andrologie
40.	Dr BADOU Agnès Sylvie	Ethnologie

OCTOBRE 2019

Université d'Abomey-Calavi Faculté des Sciences de la Santé LE DOYEN

ASSISTANTS

1.	Dr VIGNON Cyprien K. (Procédure d'appel en cours pour service abandonné)	Chirurgie Générale
2.	Dr LANKPEKO-AFFOLABI Clémence M.	Pédiatrie et Génétique Médicale
3.	Dr HOUNKPONOU Eliane K. Murielle	Cardiologie
4.	Dr YAKOUBOU YOBO Annatou	Pédiatrie et Génétique Médicale
5.	Dr BIGOT Cédric Egnonwa Parfait	Médecine Légale
6.	Dr SOSSA Jean	Urologie

7.	Dr VIGNON Koffi Rodolphe	Hépato-Gastroentérologie
8.	Dr ZOHOUN Comlan Gildas Alban	Hématologie
9.	Dr BANCOLE POGNON Sylvie Arlette Ayaba	Chirurgie Buccale
10.	Dr AKODJENOU Joseph	Anesthésie Réanimation
11.	Dr AMONLES Yves D.	Psychiatrie
12.	Dr BOGNON Gilles M.	Pédiatrie
13.	Dr LAWSON Roland F (Situation non connue)	Pharmacologie
14.	Dr MIKPONHOUE Rose C.	Médecine du Travail
15.	Dr PADONOU Caroline	Pédiatrie
16.	Dr ANAGONOU Lary Lucrèce	Pédopsychiatrie
17.	Dr KLIKPO Elvyre	Psychiatrie Adulte
18.	Dr ADJOBIMEY Mênonli	Santé au Travail
19.	Dr AHOUNOU Ernest Stéphane	Anesthésie-Réanimation
20.	Dr HOUESSOU ENIANLOKO Nicole Zinhoué épse TCHIAKPE	Pédiatrie
21.	Dr DANGBEMEY Djima Patrice	Gynécologie- Obstétrique
22.	Dr HOUNDETOUNGAN David Gilles	Biophysique
23.	Dr MIZEHOUN GbèdéconCarmelle	Nutrition et Diététique
24.	Dr LALEYE Christel Marie Fortunat Olatumbossum B.L.	Anatomie
25.	Dr AÏGBE Nestor	Ophtalmologie
26.	Dr AZA-GNANDJI Guy-Gérard	Psychiatrie
27.	Dr DADJO Kinski Aumar	Traumatologie Orthopédie
28.	Dr Alexis Do SANTOS ZOUNON	OTO-Rhino Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale
29.	Dr GOUKODADJA Oswald	Traumatologie Orthopédie
30.	Dr ASSANHOU Assogba Gabin	Pharmacie Galénique
31.	Dr BAGLO Dédé Priscillia Tatiana	Hémétologie biologie

LE DOYEN

OCTOBRE 2019

EMERITES

1- Dr BASSABI Souleymane.....

2- Dr AHYI Réné A. Galbert.....

3- Dr PADONOU Nazaire.....

4- Dr HOUNKPE Célestin.....

5- Dr Do ANGO-PADONOU Florencia.....

6- Dr GNINAFON Martin.....

7- Dr ALIHONOU Eusèbe Magloire.....

OCTOBRE 2019

Université d'Abomey-Calavi • Faculté des Sciences de la Santé •
LE DOYEN

COLLABORATEURS

A- COLLABORATEURS EXTERIEURS

1- Dr LECLERCQ Joëlle.....	Professeur en Pharmacognosie à la Faculté de Médecine de l'Université Catholique de Louvain
2 - Dr CREPPY Edmond.....	Professeur de Toxicologie- Université de Bordeaux 2
3 - Dr ATINDEHOU Eugène.....	Professeur de Chimie Analytique à l'Université d'Abidjan (RCI)
4 - Dr GRISLAIN Luc.....	Professeur de Galénique à l'Université Bordeaux 2

5 - Dr POUPAERT Jacques.....	Professeur de Chimie Pharmaceutique à l'UCL (Belgique)
6 - Dr EVRARD Brigitte.....	Professeur de Galénique à l'Université de Liège
7-Dr ROBERT Jean-Michel	Professeur de Chimie Thérapeutique/UFR Pharmacie Université de Nantes
8- Dr ZIME DIAWARA H. Hermine	Maître-Assistant en Sciences Pharmaceutiques : Option Pharmacie Galénique (Burkina-Faso)

B- COLLABORATEURS NATIONAUX

1 - Dr MAKOUTODE Michel	Professeur Titulaire en Santé Publique à l'Institut Régional de Santé Publique (Retraité)
2 - Dr LOKO Frédéric Simplice	Professeur Titulaire de Biochimie à l'Ecole Polytechnique de l'UAC (Retraité)
3–Dr AHISSOU Hyacinthe.....	Professeur Titulaire de Biochimie à la Faculté des Sciences et Techniques de l'UAC (Retraité)
4–Dr GBENOU Joachim	Professeur Titulaire de Chimie Organique à la Faculté des Sciences et Techniques de l'UAC
5- Dr OUENDO Marie-Edgard Dona.....	Professeur Titulaire en Santé Publique, Epidémiologie, Nutrition
6- Dr AGUEH Victoire.....	Maître de Conférences Agrégé en Santé Publique (IRSP) (Retraité)
7–Dr JOSSE Roger Gérard	Professeur Titulairede Chimie Analytique à la Faculté des Sciences et Techniques de l'UAC
8–Dr GBAGUIDI Fernand	Professeur Titulaire de Chimie Organique à la Faculté des Sciences et Techniques de l'UAC
9–Dr WOTTO Valentin	Maître de Conférences de Chimie Physique à la Faculté des Sciences et Techniques de l'UAC
10- Mr ATOHOUN Guy	Professeur Titulaire de Chimie Minérale
11- Dr EZIN Eugène.....	Maître de Conférences en Informatique à l'Institut de Mathématiques et de Sciences Physiques de l'UAC
12 – Dr OGOUYANDJOU Simplice.....	Maître de Conférences en Mathématiques

OCTOBRE 2019

LE DOYEN

13 - Dr KPOVIESSI Salomé	Maître de Conférences en Chimie et Applications à la Faculté des Sciences et Techniques de l'UAC
14- Dr DJEIGO Gaudens	Professeur Titulaire en Ecologie/Botanique
15- Mr AGBANI Benoît	Maître Assistant de Physique à la Faculté des Sciences et Techniques de l'UAC
16- Dr MEDEGAN FAGLA Sèdami Romarique.....	Maître-Assistant en Chimie Organique.

C- ENSEIGNANTS ASSOCIES

1 - Mr JADIN Olivier	Kinésithérapie
2 - Mr YEHOUESSI Jacques	Soins Infirmiers
3 - Mme QUENUM Marie	Soins Infirmiers
4 - Mr AFANUH Matthew	Anglais
5- Dr HENADOU Martin	Législation Pharmaceutique
6 - Dr AHLONSOU Prosper	Législation Pharmaceutique
7 - Mr [illegible]NANI Yves	Techniques de kinésithérapie passive
8 - Mr ASSOGBA Franck	Techniques de kinésithérapie active
9 - Mr GNIMASSOU Karol.....	Techniques de kinésithérapie respiratoire
10- Mme DJIVOH Yolande.....	Périnéologie
11- Mr AHO Audrey	Electrothérapie
12 - Dr HOUNGBEDJI Germain	Analyse du mouvement, Biomatériaux et Thérapie Manuelle Orthopédique
13 - Mr SOGBOSSI Emmanuel.....	Anatomie palpatoire

OCTOBRE 2019

LE DOYEN

14 - Mme ZOUNON Diane.....	Analyse du mouvement
15 - Mr OLOUKA Jean.....	Techniques de kinésithérapie en neurologie adulte
16 - Mme BABI Josiane.....	Techniques de kinésithérapie en neurologie-pédiatrie
17 - Mr ACAKPO Alfred.....	Nutrition
18- Mr KADI Christophe.....	Anglais
20 - Mr DJOSSOU A. K. Alfred.....	Anglais
21 - Mr SOUMANOU Mohamed.....	Technologiealimentaire
22 - Mr ABOU Adam.....	Technologie alimentaire
23 - Mme CAPO-CHICHI Callinice.....	Biologie moléculaire
24 - Mr SANNI Ambaliou.....	Biologie moléculaire
25 - Dr ALASSANI Adébayo.....	Médecine interne/Nutrition
26 - Mr MIKODE Denis.....	Nutrition
27 - Mme LOKOSSOU Céline.....	Nutrition
28 - Mme HOUNGBO Hermance.....	Nutrition
29 - Mr ADOMAHOU David.....	Nutrition
30 -Mme DOSSOU-SINTONDJI Reine.....	Nutrition
31- Dr SOSSA Charles.....	Nutrition
32 - Mr HESSOU Joseph.....	Nutrition
33 - Mme MELOME Marie Constance	Communication
34 - Mme COSSI Reine.....	Méthodologie
35 – Dr MOROU Karim	Nutrition
36– Dr AZANDJEME Colette	Nutrition
37-MmeNapporn Clarisse.....	Psychologie Sociale, (Maître-assistant à la FLASH)

OCTOBRE 2019

Université d'Abomey-Calavi
LE DOYEN
Faculté des Sciences de la Santé

38 - Mr AÏHOU Mamère.....	Finances Publiques
39 -Mr AMOUSSOU YEYE Denis	Psychologie générale, Psychologie du couple
40- Dr BODEA Gilbert	Méthodologie de la recherche, Sociologie de la famille
41 - Mr ZANNOU Jules.....	Droit Administratif et Constitutionnel
42 - Mr KEKE Jean-Claude.....	Economie
43 - Mr AVOCE Viagamou.....	Economie
44- Mr EKPINSE Emile.....	Rédaction administrative
45 - Mme SAGBOHAN Mireille.....	Economie Familiale, Economie Sociale
46- Mr HOUEDJISSIN Benoit.....	Déviance et délinquance juvénile
47 - Mme AKINHOLA Valérie.....	Méthodologie d'intervention, intervention sociale d'aide à la personne
48 - Mme IDOSSOU Valérie.....	Introduction à la politique sociale, politique de protection des personnes âgées, cadre théorique, service social de groupe
49- Mr ADJAÏ Olivier.....	Politique de protection sociale de l'enfant
50 - Mr TONI Mathias.....	Politique de la jeunesse, Politique de protection sociale des personnes handicapées
51- Mr COMAHOUE Franck	Politique de protection sociale de l'enfant, TD devoir médico-social (Méthodologie d'intervention)
52- Mme SESSOU Fidélia	TD Devoir social (Méthodologie d'intervention)
53- Mme de SOUZA Pélagie.....	Socio-Anthropologie Générale
54 - Mr SOSSOU Janvier	Technique d'animation
55 - Mr HOUNTONDJI Albert	Droit du travail
56 - Mr HOUNTONDJI Jules	Service social communautaire
57- Mr ALADATIN Prévert	Droit Pénal Général, Procédure Pénal
58 - Dr IBIKUNLE Charles	Introduction au Droit, Droit civil
59 - Mme TCHIBOZO Pauline	Intervention d'aide à la personne

OCTOBRE 2019

Université d'Abomey-Calavi
Faculté des Sciences de la Santé
LE DOYEN

60- Mr ATODJINOU Candide	Statistique
61- Mr AKOCHAYE Nicolas	Démographie
62 - Dr VISSOH Séraphin.....	Méthodologie de la Recherche
63 – Mr GBEHINTO Bruno	Gestion de projet
64- Mme DARBOUX Marie Antoinette Brigitte.	Littérature Anglaise et Américaine

Université d'Abomey-Calavi
LE DOYEN
Faculté des Sciences de la Santé

OCTOBRE 2019

Université d'Abomey-Calavi
LE DOYEN
Faculté des Sciences de la Santé

Professeur Delphin K. MEHINTO

DEDICACES

A DIEU le père tout puissant, le miséricordieux,

Sans Toi, je ne suis rien. Tes bénédictions m'ont toujours soutenu depuis mon enfance jusqu'à la réalisation de ce travail. Tu m'as toujours épargné les plans du méchant.

Puisses-Tu Seigneur continuer à éclairer ma vie et guider mes pas sur Ton chemin. Que la gloire Te soit rendue.

A mon précieux père,

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel, et ma considération pour les innombrables sacrifices que vous avez consentis pour mon bien être et mon instruction.

Pour m'avoir toujours soutenu et cru en moi ;

Pour m'avoir permis d'étudier dans les meilleures conditions ;

Pour m'avoir encouragé dans les moments de stress ou de doutes ;

Pour m'avoir appris les valeurs nobles de la vie, le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité ;

Ma réussite, je vous la dois.

Puisse Dieu, le Très-Haut, vous accorder santé et longue vie afin de profiter de votre labeur.

A ma chère et tendre mère,

Source inépuisable de tendresse, patience, courage, persévérance; vos prières et vos bénédictions m'ont été d'un grand secours durant toute ma vie.

Vous avez toujours été soucieuse de l'avenir de vos enfants. Vous êtes ma source de motivation.

Je vous dédie ce modeste travail en témoignage de mon profond amour.
Puisse Dieu, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

A maman Léonie AHOMLANTO

Vous m'avez toujours traité comme votre fils tout en œuvrant sans relâche pour mon bien-être et ma réussite.
Tous les mots ne peuvent exprimer mon amour et ma profonde gratitude pour les encouragements et les sacrifices consentis.
Que ce travail, témoin de mon dévouement, vous apporte satisfaction. Que Dieu vous comble de ses riches bénédictions.

A mes aimables frères et sœurs : **Sylvestre, Venos, Géoffroy, Chanone, Marcus, Gloria et Sèna**

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès ; et que Dieu, le Tout-Puissant, vous protège et vous garde.

A mon groupe de stage interné **: Pacifique GBETCHEDJI, Salim BADAROU, Yannick KIKI-MIGAN, Ulrich PATINVOH, Patrick N'KOULOU, Adewumi LALOUPO, Prince HOUNGBADJI, Olsen BATCHO, Sandry ADEBIAYE, Yasmine ADISSO, Yasmine LALEYE, Mary Ange BANKOLE, Godpower NOBIME.**

Merci pour tous ces moments inoubliables. Que Dieu toujours présent à nos côtés, nous guide tout au long de notre carrière médicale.

A la 42ème promotion de Médecine de la Faculté des Sciences de la Santé

Brillante carrière à nous.

REMERCIEMENTS

A mes oncles et tantes paternels et maternels

Trouvez ici l'assurance de mon profond respect et mon fidèle attachement.
Merci pour toute votre attention et vos soutiens indéfectibles.

A mes cousins et cousines, en particulier Marcelin AKIZANON

Merci pour tout le soutien.

A Mr Euloge COMLAN et son épouse le Docteur Héloïse

Vous connaître a été la plus merveilleuse des choses qui me soient arrivées en 2020. Comme un fils, vous m'avez tout de suite fait confiance, et entouré d'amour et de bénédictions. Vos différents conseils et encouragements m'ont été d'une grande aide dans cette aventure. Que Dieu le Tout-Puissant vous bénisse.

Au personnel du centre d'explorations digestives du CNHU-HKM

Merci pour votre sollicitude et votre franche collaboration.

A tous les patients suivis dans le service d'hépato-gastroentérologie du CNHU-HKM de Cotonou

Sans vous, ce travail n'aurait été fait. C'est le vôtre. Merci pour votre participation active. Que Dieu vous accorde la santé et le bonheur.

A tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette œuvre.

HOMMAGES

A toute l'équipe de direction de cette thèse

A notre cher maître et directeur de thèse, le Pr Jean SEHONOU

Nous avons eu le grand honneur et le privilège d'être encadré par un grand professeur. Nous avons été grandement émerveillé par votre humilité, votre disponibilité pour nous vos étudiants, votre amour pour la science et le travail bien fait, votre sens de la créativité et pour tous vos enseignements.
Aucun mot ne pourra vous remercier à votre juste valeur.
Puisse Dieu vous accorder santé, longue vie et bonheur.

A notre cher maître et co-directeur de thèse, le Dr Aboudou Raïmi KPOSSOU

Vous avez toujours été ma source d'inspiration et mon modèle durant mes études. Humble, brillant, compréhensif, patient, aimé de tous vos patients, tant de qualités qui font de vous un grand médecin et un excellent enseignant.
Merci du fond du cœur d'avoir co-dirigé cette thèse de main de maître.
Que Dieu vous préserve et accorde santé, bonheur, succès dans tous vos projets.

A notre cher maître et co-directeur, le Dr Martin SOKPON

Vous nous avez été d'une très grande aide durant cette aventure. Passionné du travail bien fait, de la science, vous êtes un exemple pour la jeune génération. Recevez, cher maître, nos très sincères remerciements.

A notre président du jury

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury. Nous restons persuadé, que vos conseils et recommandations nous serviront à améliorer ce travail. Veuillez croire en l'expression de notre profond respect et notre profonde gratitude.

Aux honorables membres du jury

Nous vous adressons nos vifs remerciements pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail en acceptant de l'apprécier. Chers maîtres, recevez ici l'expression de notre reconnaissance.

LISTES DES SIGLES

ET ABREVIATIONS

αFP : Alphafoetoprotéine

AAD : Antiviraux d'action directe

ADCC : Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity

AES : Accidents d'exposition au sang

AFEF : Association Française pour l'Etude du Foie

AgHbs : Antigène de surface du virus de l'hépatite B

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ALAT : Alanine Aminotransférase

APRI : ASAT to Platelet Ratio Index

ARN : Acide ribonucléique

ASAT : Aspartate Aminotransférase

ASE : Agent Stimulant de l'Erythropoïèse

ATCD : Antécédents

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CUHGE : Clinique universitaire d'hépato-gastroentérologie

CNHU-HKM : Centre National Universitaire Hubert Koutoukou Maga

Cp : Comprimé

CUGO : Clinique Universitaire de Gynécologie-Obstétrique

CYP3A4 : Cytochrome P450 3A4

EASL : European Association for the Study of the Liver

FDA : Food and Drug Administration

FIB-4 : Fibrosis-4

Gel : Gélule

HLA : Human Leucocyte Antigen

HVR : Région hypervariable

IC : Intervalle de Confiance

IFNα : Interféron α

IL : Interleukine

IN : Inhibiteur Nucléosidique

INN : Inhibiteur Non Nucléosidique

IPP : Inhibiteur de la pompe à proton

kDa : kiloDalton

MEH : Manifestations extra-hépatiques

MOS SF-36 : Medical Outcome Study Short Form-36

NK : Natural Killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P-gp : Glycoprotéine P

PBH : Ponction biopsie hépatique

PCR : Polymerase Chain Reaction

PEC : Prise en Charge

RBV : Ribavirine

RVS : Réponse Virologique Soutenue

Th : T helper

TNF : Tumor Necrosis Factor

UI : Unité Internationale

USA : Etats Unis d'Amérique

UV : Rayons ultra-violets

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

LISTES DES TABLEAUX ET FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Prévalence et nombre d'individus infectés chroniquement par le VHC dans les différentes régions du monde (d'après l'étude du Polaris Observatory) ……..…. 15

Tableau II : Les antiviraux d'action directe de 2ème génération pour le traitement de l'hépatite C …….……34

Tableau III : Thérapeutiques médicamenteuses dans l'hépatite C (Les AAD de 2ème génération) ……..…39

Tableau IV : Recommandations de combinaisons d'AAD pour le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients sans cirrhose décompensée (d'après l'AFEF 2019) ……..……41

Tableau V : Répartition selon la profession des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020 …….62

Tableau VI : Répartition selon l'ethnie des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020……64

Tableau VII : Répartition selon le revenu mensuel des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020 65

Tableau VIII : Répartition selon les circonstances de découverte de l'hépatite C des patients traités à la CUHGE de 2015 à 2020……..……66

Tableau IX : Répartition selon leurs ATCD et comorbidités des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020 ……...67

Tableau X : Répartition selon les facteurs de risques de contamination d'hépatite C des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020……...……68

Tableau XI : Répartition selon les co-prescriptions médicamenteuses en cours des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020……..69

Tableau XII : Répartition selon l'état général (évalué grâce à l'indice de performance status de l'OMS) des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020……..70

Tableau XIII : Répartition selon les manifestations digestives et extradigestives des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020……..….71

Tableau XIV : Répartition selon le génotype et le sous-type des patients traités pour hépatite C dans la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020…….……..…72

Tableau XV : Répartition selon les données des aminotransférases des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020……...73

Tableau XVI : Répartition selon les modalités d'évaluation de la fibrose des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020……74

Tableau XVII : Répartition selon le stade de fibrose (score de METAVIR) des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020 ……..75

Tableau XVIII : Répartition selon les données échographiques des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020 ……...76

Tableau XIX : Répartition selon le traitement spécifique anti-VHC des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020…….....77

Tableau XX : Répartition selon les réponses virologiques soutenues et biochimiques des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020 ……78

Tableau XXI : Réponse virologique soutenue selon le type de traitement chez les patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020 ……....81

Tableau XXII : Caractéristiques des patients ayant eu un échec virologique ….81

Tableau XXIII : Caractéristiques des patients ayant eu un échec virologique (Suite et fin) ……82

Tableau XXIV : Répartition selon les évènements indésirables développés à S4, S8 et S12 chez les patients traités pour hépatite C a la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020 ……..….83

Tableau XXV : Répartition des nombres de cas d'évènements indésirables par type de traitement chez les patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020……..…..84

Tableau XXVI : Type d'évènements indésirables selon le type de traitement chez les patients traités pour l'hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020 ……85

Tableau XXVII : Répartition des patients selon les moyens de gestion des évènements indésirables ……...…..86

Tableau XXVIII : Répartition selon l'évolution de l'état de santé des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020 ……...…87

Tableau XXIX : Score SF-36 avant et après traitement ……88

Tableau XXX : Répartition selon les modalités de financement de la PEC des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020 ……....90

Tableau XXXI : Association entre RVS et les ATCD ou comorbidités ……...91

Tableau XXXII : Association entre RVS et manifestations cliniques ……92

Tableau XXXIII : Association entre RVS et facteurs biologiques ……93

Tableau XXXIV : Association RVS et type de traitement ……94

Tableau XXXV : Association entre RVS et effets secondaires ……...95

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation schématique d'une particule virale VHC ……7

Figure 2 : Structure de la polyprotéine virale du VHC ……9

Figure 3 : Cycle viral du VHC ……12

Figure 4 : Schéma général de la réponse immune au cours de l'infection virale C ……...22

Figure 5 : Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C ……..23

Figure 6 : Diagramme de flux de l'étude ……58

Figure 7 : Répartition selon l'âge des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020 ……..59

Figure 8 : Répartition selon le sexe des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020 ……..……..60

Figure 9 : Répartition selon la situation matrimoniale des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020 ……61

Figure 10 : Répartition selon le niveau d'étude des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020 ……63

Figure 11 : Réponse virologique soutenue selon le génotype chez les patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020 ……79

Figure 12 : Réponse virologique soutenue selon la présence ou non de cirrhose chez les patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020 ……..80

Par délibération, la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou a arrêté que les opinions émises dans cette thèse n'engagent que son auteur.

SOMMAIRE

INTRODUCTION ……...1

GENERALITES …….. 5

CADRE ET MÉTHODES D'ÉTUDE……. 49

RESULTATS …….. 57

DISCUSSION ……96

CONCLUSION ET SUGGESTIONS ….....……....112

REFERENCES ……116

ANNEXES ……..A

INTRODUCTION

Depuis sa découverte en 1989, le virus de l'hépatite C (VHC) a fait l'objet de recherches intensives, en raison de la prise de conscience progressive de la gravité potentielle de l'infection et de l'importance de l'épidémie dont il est responsable **[1]**. Le VHC est un virus à ARN qui atteint principalement le foie, son organe cible et les hépatocytes, sa cellule cible. Des réservoirs extra-hépatiques existent néanmoins, incluant les lymphocytes, les cellules épithéliales de l'intestin et le système nerveux central. Il est transmis essentiellement par voie parentérale.

Le Virus de l'hépatite C constitue un problème majeur de santé publique et une des principales causes de maladies chroniques hépatiques **[2]**. En 2015, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 1% de la population mondiale, soit environ 71 millions d'individus sont porteurs chroniques du VHC, responsable de 399.000 décès par an **[3]**.

L'Afrique a la prévalence régionale estimée du VHC la plus élevée selon l'OMS (5,3%). Dans certains pays africains comme l'Egypte et le Cameroun, elle atteindrait respectivement 17,5% et 13,8% **[4,5]**. Au Bénin, la prévalence du VHC serait de 4,12 % d'après une étude réalisée en 2013 chez les nouveaux donneurs de sang **[6]**.

L'hépatite C est fréquemment asymptomatique et passe le plus souvent inaperçue. Dans 50 à 90% des cas, la présence du VHC entraîne une hépatite chronique. Celle-ci est définie comme un portage chronique du virus supérieur à 6 mois. Les formes chroniques sont susceptibles d'évoluer à terme vers une cirrhose et /ou un cancer du foie **[7]**. L'incidence de cirrhose est alors de 10 à 20% en 20 ans ; l'incidence annuelle d'hépatocarcinome est de 1 à 4% au stade de cirrhose **[8,9]**. La probabilité de survie à 5 ans après une première décompensation est de l'ordre de 50 %. La vitesse d'évolution vers la cirrhose et les complications est d'autant plus rapide qu'il existe des comorbidités,

principalement la consommation d'alcool, le syndrome métabolique et toutes les immunodépressions **[7]**. L'hépatite C qu'elle soit à la phase chronique ou aiguë peut s'accompagner de manifestations extra-hépatiques.

Le traitement de l'hépatite chronique C a pour objectif principal l'éradication du virus. Quelques années auparavant, de 2000 à 2011, le traitement de référence était la bithérapie avec l'interféron pégylé alpha (IFN-pegα) et la ribavirine (RBV) offrant un taux de guérison variant entre 36,1 et 44% **[10,11]**. Mais, Il y avait de nombreux effets indésirables ayant parfois conduit à l'arrêt du traitement **[11]**. Actuellement, le traitement est basé sur les antiviraux à action directe (AAD) **[12]**. Ce traitement est très efficace, bien toléré et associe l'utilisation de médicaments oraux en combinaisons thérapeutiques de courte durée **[13,14]**. L'évaluation de l'efficacité du traitement de l'hépatite virale C est basée sur la réponse virologique soutenue (RVS). Elle est définie par l'absence de détection d'ARN viral dans le sang 12 semaines après l'arrêt du traitement **[15]**. Une étude faite dans notre pays de 2015 à 2017 portant sur les premiers patients atteints d'hépatite C traités par AAD (n = 44) a révélé un taux de RVS de 91,7% avec très peu d'effets secondaires **[8]**. Cependant le coût élevé des examens complémentaires et des médicaments a longtemps constitué un frein à l'accès au traitement des patients atteints d'hépatite virale dans les pays en voie de développement comme le Bénin **[8]**. Actuellement, grâce à la mise à disposition de nos pays de génériques des nouveaux AAD, et à une subvention accordée par l'Etat, l'accès à ces traitements s'est amélioré.

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'hépatite C par les AAD dans le plus grand centre hospitalier de notre pays, le Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM) du Bénin.

Les objectifs spécifiques sont :

- Evaluer l'efficacité du traitement par les AAD au CNHU-HKM de Cotonou ;
- Déterminer les évènements indésirables induits par les AAD lors du traitement ;
- Evaluer l'effet du traitement sur la qualité de vie des patients ;
- Evaluer le coût de la prise en charge thérapeutique des patients par AAD.

1. GENERALITES

1.1 HISTORIQUE DU VHC

Au milieu des années 1970, de nombreux cas d'hépatite virale, majoritairement post-transfusionnelle avaient apparu. La plupart de ces hépatites n'étaient dues à aucun virus connu jusqu'alors (virus A et B). Elle fut donc baptisée « hépatite non A non B » (NANB) **[16]**. En 1989 l'équipe de Michael Houghton a pu identifier le virus responsable, grâce à l'apport des techniques de biologie moléculaire. Ce virus a été nommé le Virus de l'hépatite C (VHC) **[17]**. En 1990, le dépistage systématique des anticorps anti-VHC sur les dons de sang en France, va considérablement diminuer le risque d'hépatite post-transfusionnelle dans ce pays **[18].**

1.2 CARACTERISTIQUES VIROLOGIQUES [19]

1.2.1 Description du Virus [19,20]

Le VHC appartient à la famille des Flaviridae, du genre *Hepacivirus*, espèce *Hepatitis C virus*.

Le VHC fait environ 55 à 65 nm de diamètre. La particule virale est formée d'une enveloppe lipidique au sein de laquelle sont ancrées deux glycoprotéines virales E1 et E2, d'une capside protéique icosaédrique et d'un génome viral. Celui-ci est constitué d'un ARN monocaténaire, linéaire, de polarité positive**.**

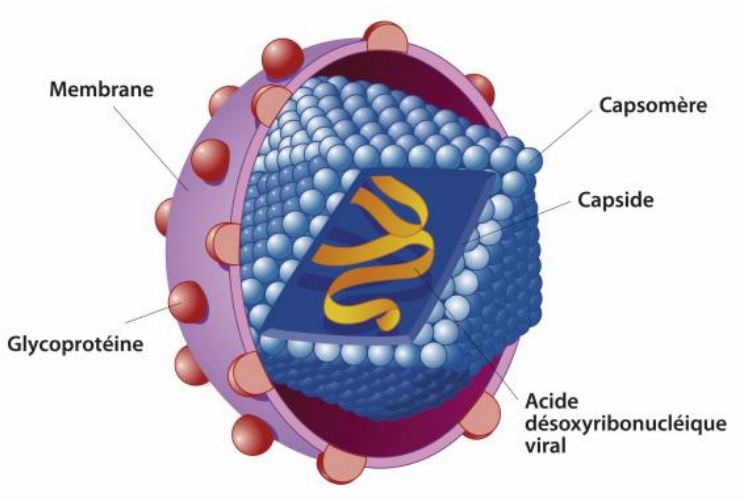


Figure 1 : Représentation schématique d'une particule virale VHC **[20].**

1.2.2 Organisation génomique et structure du VHC [19]

Le génome du VHC est un ARN monocaténaire linéaire de polarité positive d'environ 9600 nucléotides, riche en cytosine et guanine. Cette molécule est schématiquement divisée en 3 régions distinctes de 5' en 3' : la région 5' non codante, un cadre de lecture ouverte unique, et la région 3' non codante.

- La région 5' non codante comporte 341 nucléotides et 4 domaines riches en structures tiges boucles (I à IV). Les domaines II, III, IV forment le site interne d'entrée du ribosome, structure qui fixe la sous-unité 40S du ribosome et permet l'initiation de la traduction.
- Le cadre de lecture ouverte comporte 9024 à 9111 nucléotides et code pour une polyprotéine précurseur secondairement clivée pour donner naissance aux protéines virales structurales et non structurales.
- La région 3' non codante comporte une région poly-U/C et une région très conservée de 98 nucléotides, connue sous le nom de région X qui semble jouer un rôle dans l'initiation de la synthèse du brin d'ARN négatif au cours de la réplication.

Une fois traduite, la polyprotéine de 3000 acides aminés codée par le cadre ouvert de lecture est clivée par des protéases virales (NS2 et NS3) et cellulaires. Elle est ainsi à l'origine des protéines virales structurales et non structurales.

Les protéines structurales, codées par un tiers du génome du VHC, sont la protéine de capside (ou protéine C) et les deux glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2. Ces dernières reconnaissent des récepteurs situés à la surface des hépatocytes, comme le CD81, rendant possible l'entrée dans la cellule.

Les protéines non structurales p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B sont codées par les deux tiers restants du génome du VHC. La protéine NS2 et la partie correspondant au tiers N-terminal de la protéine NS3 sont des protéases.

- Protéine de capside C : très conservée d'une souche virale à l'autre et fortement antigénique. Elle sert essentiellement à la formation de la capside par polymérisation.
- Glycoprotéines E1 et E2 analogues à d'autres protéines virales d'enveloppe : protéines transmembranaires composées d'un ectodomaine N-terminal et d'une région hydrophobe C-terminale d'ancrage dans les membranes. E1 et E2 forment des hétérodimères. Les 27 acides aminés N-terminaux de E2 constituent la région hypervariable 1 (HVR1) avec un rôle dans l'entrée du virus.
- P7 : canal ionique à Ca^{2+} (viroporine)
- NS2 : protéine transmembranaire de 23 kDa formant avec NS3 une protéase autocatalytique.
- NS3 et NS4A : NS3 est une protéine hydrophile de 67 kDa qui possède un domaine protéase dans son tiers N-terminal et un domaine NTPase/hélicase dans ses deux tiers C terminaux. L'activité sérine protéase de l'hétérodimère formé par NS3 et NS4A, petite protéine transmembranaire de 54 kDa, assure le clivage des protéines situées en

aval. L'activité hélicase de « NS » pourrait servir à séparer les brins positifs des brins négatifs lors de la réplication et à permettre l'accès à l'ARN pour la traduction ou l'interaction avec certaines molécules.

- NS4B : petite protéine hydrophobe de 27 kDa transmembranaire intégrale dont la fonction n'est pas bien connue.
- NS5A : protéine modérément hydrophile existant sous deux formes de 56 et 58 kDa (degré de phosphorylation différent) dont le rôle n'est pas clairement connu mais multiple avec une fonction importante dans l'assemblage du virus. Une activité inhibitrice de la PKR, une protéine kinase synthétisée sous l'action de l'IFNα, pourrait être à l'origine de certaines résistances au traitement.
- NS5B : protéine phosphorylée de 68 kDa, c'est l'ARN polymérase ARN dépendante.

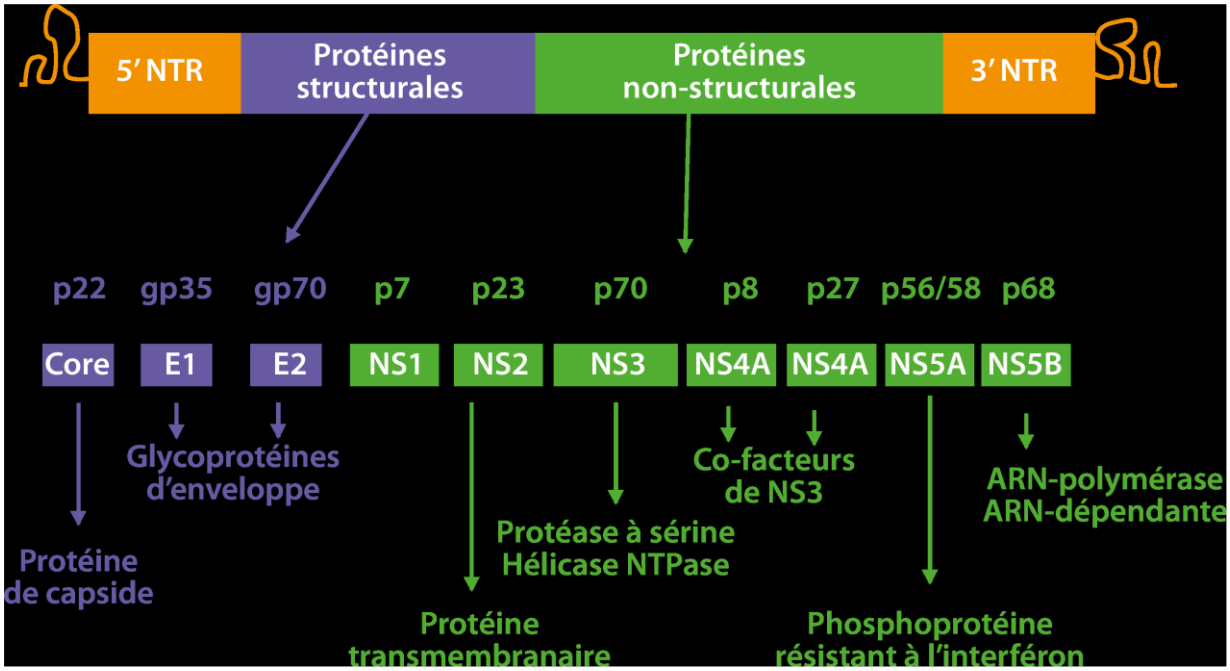


Figure 2 : Structure de la polyprotéine virale du VHC **[19].**

1.2.3 Cycle de réplication virale [19,21]

Le VHC infecte principalement les hépatocytes mais aussi les macrophages et les leucocytes.

1.2.3.1 Étapes précoces du cycle cellulaire

Les étapes précoces du cycle cellulaire du VHC mettent en jeu deux groupes d'acteurs : les protéines de surface du virus et les molécules de surface cellulaire impliquées dans le complexe du récepteur. Les deux glycoprotéines d'enveloppe du VHC, E1 et E2, sont localisées à la surface cellulaire et organisées en complexes hétérodimériques non covalents. Elles jouent un rôle important dans l'entrée virale et la fusion, qui libère le génome viral dans le cytoplasme cellulaire. E2 joue un rôle crucial au cours des étapes précoces du cycle cellulaire, la fixation de la particule virale à sa cellule cible étant initiée par l'interaction d'E2 avec une ou plusieurs molécules de surface cellulaire participant au complexe du récepteur cellulaire. E1 ou E1 et E2, pourrai(en)t être impliquée(s) dans le processus de fusion qui suit la pénétration du virus dans le cytoplasme cellulaire.

Le complexe récepteur du VHC semble impliquer plusieurs molécules de surface cellulaire. Les glycosaminoglycanes semblent servir de site initial d'attachement du VHC avant le transfert vers des molécules de surface de plus grande affinité.

Après l'attachement et l'entrée virale par endocytose médiée par la clathrine, la nucléocapside est libérée dans le cytoplasme par fusion entre les membranes virales et cellulaires.

La décapsidation libère les brins d'ARN génomique de polarité positive qui vont servir d'ARN messagers pour la synthèse des protéines virales et de la matrice pour la réplication ; celle-ci conduit à la production de nouveaux ARN génomiques.

1.2.3.2 Production des protéines virales

La traduction du cadre de lecture ouverte du VHC est sous la dépendance du site interne d'entrée du ribosome et de la région 5' non codante. Le cadre de lecture ouverte contient 9.024 à 9.111 nucléotides en fonction du génome viral. Sa traduction aboutit à une polyprotéine unique qui est ensuite clivée pour donner naissance aux différentes protéines virales, structurales (protéines de capside, glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2) et non structurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B). La polyprotéine est adressée à la membrane du réticulum endoplasmique, où des peptidases assurent le clivage de la protéine de capside et des deux glycoprotéines d'enveloppe, ainsi que celui de la protéine p7. La protéase autocatalytique NS2-NS3 assure le clivage cis entre les protéines NS2 et NS3. La partie protéasique de NS3 s'assemble avec son cofacteur NS4A pour assurer le clivage de l'ensemble des jonctions situées en aval : NS3-NS4A, NS4A-NS4B, NS4B-NS5A et NS5A-NS5B.

1.2.3.3 La réplication

La réplication du VHC (synthèse des ARN viraux génomiques) est assurée par l'ARN polymérase dépendante de l'ARN virale (protéine NS5B) au sein du complexe de réplication. La formation de ce dernier résulte de réarrangement des membranes intracellulaires et associe protéines virales non structurales, protéines cellulaires et molécules d'ARN en formation. Le brin d'ARN de polarité positive sert de matrice pour la synthèse d'ARN de polarité négative, intermédiaires obligatoires de la réplication qui serviront à leur tour de matrice pour la synthèse de nouveaux brins génomiques. Ceux-ci seront encapsidés et serviront à la formation de nouveaux virions ou seront utilisés comme ARN messagers pour la synthèse des protéines virales.

1.2.3.4 Assemblage et excrétion des virions

Les étapes tardives du cycle viral sont mal connues. La formation des particules virales est initiée par l'interaction de la protéine de capside avec l'ARN génomique. L'assemblage semble avoir lieu au sein du réticulum endoplasmique et dans l'appareil de Golgi. Les mécanismes d'excrétion des particules virales néoformées ne sont pas connus et font sans doute appel à l'appareil sécrétoire cellulaire.

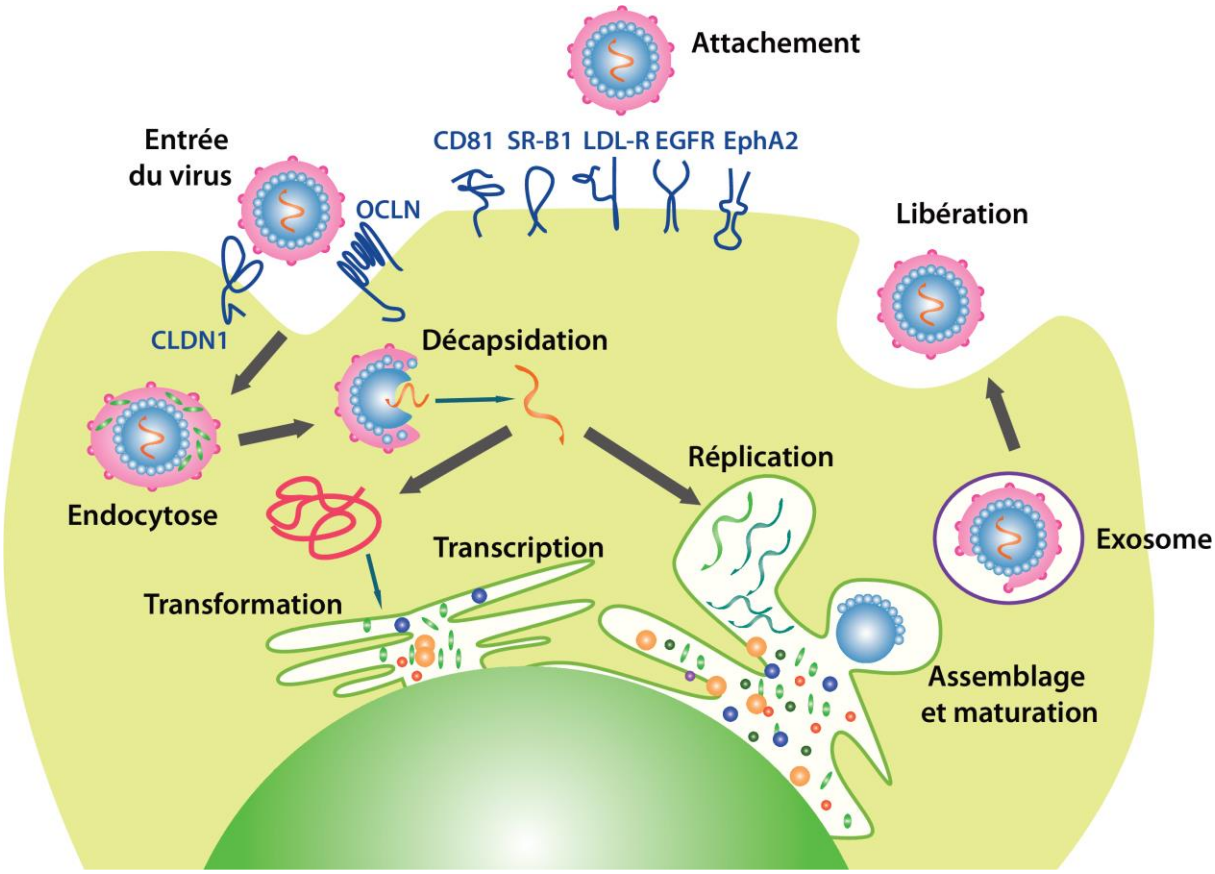


Figure 3 : Cycle viral du VHC **[19]**

1.2.4 Variabilités et génotypes du VHC [22]

1.2.4.1 Variabilités

Le génome du VHC est très variable comme pour la majorité des virus à ARN ou des virus qui passent par un intermédiaire ARN pendant leur réplication. Cette variabilité résulte d'une part du manque de fidélité des ARN polymérases ARN-dépendantes, environ une erreur par copie du génome, et d'autre part du manque d'activité de relecture et de correction des erreurs de ces enzymes responsables de la réplication **[23]**. Cette dérive génétique crée de nombreuses mutations qui peuvent apparaître dans une souche donnée. La fixation de la mutation dans le génome dépend de la valeur réplicative de celui-ci et des virus résultants qui les portent **[24]**.

La variabilité est observée à différents niveaux. Dans un premier temps, le virus s'est diversifié en différents génotypes au cours du temps et de l'évolution des populations humaines. Du fait du très grand nombre de séquences, une classification relativement standardisée a pu être mise en place. Les régions utilisées pour ces classifications sont essentiellement celles codant pour les protéines NS5B, E1 et les protéines de capside. La valeur de ces classifications est basée sur l'absence actuelle de données montrant une recombinaison entre différents types de VHC.

1.2.4.2 Génotypes

L'analyse phylogénique de séquences nucléotidiques complètes de nombreuses souches du VHC de provenances géographiques diverses a mis en évidence 8 génotypes différents jusqu'à l'heure actuelle **[25]**. Appelés types ou clades, ils sont désignés par les chiffres de 1 à 8 en fonction de la date de leur découverte. A l'intérieur de ces génotypes les souches peuvent être classées en sous-types, identifiés par des lettres minuscules a, b, c, etc. Il existerait une centaine de sous-types.

Les génotypes sont caractérisés par une divergence supérieure à 30% et différentes molécules d'ARN VHC sont inclues dans un même génotype si leurs séquences diffèrent de moins de 15%.

1.3 Prévalence et répartition géographique

1.3.1 Prévalence de l'ARN du VHC dans le monde : nouvelles estimations

Une étude récente, sur laquelle s'appuie le Global Hepatitis Report de 2017 rédigé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), a estimé par une nouvelle méthode la prévalence de l'infection chronique active par le VHC à 71,1 millions d'individus dans le monde en 2015 soit une prévalence de 1,0% [Intervalle de confiance (IC) à 95% : 0,8- 1,1 %] **[3]**. Cette estimation est bien en dessous des 130 à 150 millions d'individus infectés chroniquement souvent rapportés **[26]**.

En reprenant les résultats publiés dans cette dernière étude, la prévalence de l'infection par le VHC varie fortement selon les régions du monde (Tableau I). Celle-ci est notamment forte en Asie Centrale et en Europe de l'Est touchant plus de 3% de la population dans ces régions. L'Europe Centrale, l'Afrique du Nord, l'Afrique Centrale, l'Afrique de l'Ouest, le Moyen-Orient et l'Australie sont des régions où la prévalence de l'infection par le VHC est d'environ 1 à 3%. Cette dernière atteint moins de 1% dans les autres régions du monde, y compris les pays d'Europe de l'Ouest (la prévalence moyenne étant de 0,5% dans ces derniers). Les migrants originaires d'Asie, d'Afrique sub-saharienne et d'Europe de l'Est entraîneraient par ailleurs une augmentation de la prévalence dans les pays d'accueil d'Europe de l'Ouest et d'Amérique du Nord **[27].**

Tableau I : Prévalence et nombre d'individus infectés chroniquement par le VHC dans les différentes régions du monde (d'après l'étude du Polaris Observatory) **[3]**

Régions du monde	Prévalence du VHC (IC 95%)	Population (million)	Nombre d'individus infectés (million : IC 95%)
Asie pacifique (pays développés)	0,6% (0,3 - 0,7)	183	1,1 (0,6 - 1,3)
Asie centrale	3,6% (2,8 - 3,9)	88	3,2 (2,5 - 3,4)
Asie de l'Est	0,7% (0,5 - 0,8)	1439	10,5 (7,3 - 11,6)
Asie du Sud	0,9% (0,7 - 1,3)	1742	0,7% (0,5 - 0,8)
Asie de Sud-Est	0,7% (0,5 - 0,8)	654	4,7 (3,2 - 5,2)
Australie	1,0% (0,8 - 1,0)	29	0,3 (0,2 - 0,3)
Caraïbes	0,5% (0,4 - 0,8)	45	0,2 (0,2 - 0,4)
Europe Centrale	1,0% (0,8 - 1,0)	118	1,2 (0,9 - 1,2)
Europe de l'Est	3,3% (2,1 - 3,4)	206	6,7 (4,2 - 7,0)
Europe de l'Ouest	0,5% (0,4 - 0,8)	426	2,3 (1,9 - 3,2)
Amérique Latine (Andes)	0,5% (0,3 - 0,6)	59	0,3 (0,2 - 0,3)
Amérique centrale	0,5% (0,4 - 0,5)	247	1,3 (0,9 - 1,3)
Amérique Latine (Sud)	0,6% (0,3 - 0,9)	64	0,4 (0,2 - 0,6)
Amérique Latine (Tropicale)	0,9% (0,6 - 0,9)	211	1,8 (1,3 - 2,0)
Afrique du Nord/Moyen-Orient	1,7% (1,4 - 1,9)	498	8,5 (6,8 - 9,2)
Amérique du Nord	0,9% (0,7 - 1,1)	362	3,2 (2,4 - 4,0)
Océanie	1,1% (0,8 - 3,7)	11	0,1 (0,1 - 0,4)
Afrique Sub-saharienne (Centrale)	2,1% (0,1 - 6,9)	115	2,4 (0,1 - 8,0)
Afrique Sub-saharienne (Est)	0,5% (0,4 - 0,7)	425	2,1(1,6 - 2,9)
Afrique Sub-saharienne (Sud)	0,7% (0,4 - 0,9)	76	0,5 (0,3 - 0,7)
Afrique Sub-saharienne (Ouest)	1,3% (1,1 - 1,4)	399	5,1 (4,3 - 5,7)
Total	1,0% (0,8 - 1,1)	7397	71,1(62,5 - 79,4)

Concernant le nombre de cas, une grande partie des personnes infectées vit en Asie du Sud et de l'Est avec 25,8 millions de cas estimés, 8,5 millions vivent en Afrique du Nord/Moyen-Orient, 4,7 millions en Asie du Sud-Est et 2,3 millions en Europe de l'Ouest.

Les 5 pays présentant le plus grand nombre d'individus infectés chroniquement par le VHC sont dans l'ordre décroissant : la Chine (9,8 millions), le Pakistan (7,1 millions), l'Inde (6,2 millions), l'Egypte (5,6 millions) et la Russie (4,7 millions) **[3]**.

1.3.2 Prévalence du VHC en Afrique

En Afrique noire, la prévalence varie de 2 à 6,5% selon les pays. Au Togo, la séroprévalence est estimée à 6,5% **[28]**. Au Rwanda, elle est estimée entre 3,1 et 4,1% dans la population générale **[5]**. Une prévalence de 3 % a été rapportée au Ghana **[29]**. En Afrique centrale, les études ont rapporté une séroprévalence de l'ordre de 13,8%, soit environ 2 millions de personnes **[4]**. L'Egypte apparaît comme ayant la plus haute prévalence estimée à 14,5% **[30]**. Au Bénin, la prévalence du VHC est de 4,12 % d'après une étude réalisée en 2013 chez les nouveaux donneurs de sang **[6]**.

1.4 Réservoir et vecteur

L'homme est le seul réservoir du virus. Néanmoins l'homme et le chimpanzé sont les 2 espèces sensibles au virus **[31]**.

La transmission se fait par :

- **Les porteurs chroniques (**porteurs inactifs et les sujets atteints d'hépatite chronique C) : Il s'agit de sujets chez qui le VHC persiste au-delà de 6 mois.
- **Les sujets faisant une hépatite aiguë**, que cela soit symptomatique ou non, autant à la phase d'incubation qu'à la phase active.

1.5 Viabilité et infectiosité [32,33]

Le VHC est résistant aux rayons ultra-violets (UV). Il survit plusieurs semaines à l'extérieur de l'hôte dans du sang séché. La survie du virus varie selon le type de seringues et suivant la température ; elle peut atteindre plusieurs semaines. Etant donné que le VHC est un virus enveloppé, les mesures générales d'inactivation sont : l'hypochlorite de sodium 1%, l'éthanol 70%, le glutaraldéhyde à 2% et le formaldéhyde.

La dose infectieuse est jusqu'à présent inconnue. La contagiosité est surtout élevée par voie sanguine (prévalence moyenne > 40% chez les usagers de drogue IV) et elle dépend aussi de la charge virale (inoculum).

1.6 Modes de transmission [34]

La transmission du VHC se fait surtout par voie sanguine :

- Le risque lié à la transfusion du sang ou produits dérivés du sang est rendu marginal dans les pays développés depuis l'introduction du dépistage systématique chez les donneurs (1/10.000.000 dons)
- Usage de drogues intraveineuses et intra nasales du fait du partage de seringues et du matériel accessoire (récipient, filtre, paille…)
- Contamination nosocomiale par l'utilisation de matériel mal désinfecté (seringues pour injections multiples…). Ce mode de contamination est en voie de disparition.
- Contamination professionnelle par accident d'exposition au sang (AES), lors de soins dentaires ou lors de la réalisation de tatouages…

D'autres modes de transmission sont décrits mais minoritaires :

- Transmission verticale (mère-enfant) : le risque de la transmission verticale mère-enfant est estimé à 5%.

- Transmission par voie sexuelle : le taux de transmission par voie sexuelle chez les partenaires hétérosexuels se déclarant monogames de malades atteints d'hépatite virale C serait de l'ordre de 0,07% par an. Le risque est maximal si les rapports ont lieu pendant les règles, s'ils sont de nature traumatiques et en cas d'infections génitales. La transmission sexuelle est principalement décrite chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et séropositifs pour le VIH.
- Transmission horizontale chez les personnes vivant sous le même toit : La transmission entre personnes vivant sous le même toit est possible en cas de partage d'objets de toilette (brosse à dents, ciseaux, rasoirs, coupe ongles…) à l'origine de petites plaies.

Le mode de transmission est inconnu dans 20% des cas (facteur méconnu, oublié ou dissimulé).

1.7 Physiopathologie de l'hépatite C [35]

L'infection par le VHC persiste après l'hépatite aiguë dans environ 80% des cas. La persistance virale est le résultat d'un échec de la réponse immune cellulaire et humorale, pourtant présente et adaptée, à éliminer le virus et/ou les cellules qui l'abritent.

La réponse immune est un acteur essentiel de toute infection virale, quelle qu'en soit l'issue. L'infection par le VHC ne déroge pas à cette règle.

- **Réponse non spécifique à l'infection** :

La première barrière non spécifique de défense contre l'infection intervient à un stade très précoce. Le rôle des cellules lymphocytaires NK, des neutrophiles, des macrophages et celui de la sécrétion précoce de cytokines dans le contrôle de l'infection restent mal connus. Son efficacité devrait prévenir l'infection plus qu'empêcher la persistance après une hépatite aiguë.

- **Réponses humorales :**

L'infection par le VHC est à l'origine de la production de très nombreux anticorps, dirigés à la fois contre des épitopes des protéines structurales et non structurales du virus. Le rôle de ces anticorps dans le contrôle de l'infection est mal connu. La production d'anticorps neutralisants est indispensable à la neutralisation des particules virales libres et à l'inhibition de leur pénétration dans les cellules permissives. Lorsque le virus a pénétré ces cellules, les réponses humorales peuvent contribuer à limiter la transmission virale de cellule à cellule. Leur effet sur les virus intra-cellulaires est lié à la cytotoxicité dépendante du complément et à la cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC). Il reste très modeste par rapport à l'effet des réponses cellulaires.

De nombreux anticorps sont produits au cours de l'hépatite C. Une des cibles principales des anticorps neutralisants semble être la région hypervariable 1 (HVR1), région de 27 acides aminés située à la partie N-terminale de la glycoprotéine d'enveloppe E2 et relativement tolérante aux mutations amino acidiques.

- **Réponses cellulaires** :

Une réponse cellulaire T CD4 positive spécifique, restreinte par le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, est observée au niveau des lymphocytes périphériques au cours de l'infection. Les protéines de capside, NS3 et NS4A semblent les plus antigéniques. Des cellules T CD4 positives sont également présentes au niveau du foie. Des clones spécifiques de certains antigènes du VHC, comme ceux de la capside, de la glycoprotéine d'enveloppe E1 ou de NS4, sont présents, bien qu'ils ne semblent pas majoritaires. La réponse CD4 positive apparaît compartimentée, les réactivités des cellules T CD4 positives intrahépatiques et périphériques étant qualitativement et quantitativement

différentes. La clairance virale spontanée semble associée à une réponse CD4 positive forte et maintenue, surtout dirigée contre des épitopes des protéines virales non structurales. En particulier, la reconnaissance d'un épitope immunodominant de la protéine NS3, situé entre les acides aminés 1251 et 1259, semble associée à une évolution favorable de l'infection. La clairance virale spontanée est d'autant plus probable que la réponse CD4 positive est de type Th1, c'est-à-dire que sont produits de l'IL-2 et de l'interféron-γ, cytokines capables d'activer à la fois les réponses CTL et les cellules NK. A l'inverse, les malades chez qui l'infection évolue vers la persistance développent une réponse CD4 positive quantitativement plus faible, principalement de type Th2, caractérisée par la production préférentielle d'IL-4 et d'IL-10, ou Th0**.** Au stade chronique de l'infection, la réponse CD4 positive est forte, en particulier au niveau du foie, et principalement de type Th1. Elle n'empêche pas la persistance de l'infection et concourt à l'évolution des lésions hépatiques**.**

Les réponses CTL (cytotoxique T CD8), restreintes par le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, sont également présentes chez les malades infectés par le VHC, en particulier au niveau du foie. Là encore, la réponse CTL semble moins forte et moins étendue chez les sujets développant une infection persistante que chez ceux guérissant de la maladie. Le virus semblerait jouer un rôle direct dans ce cas-ci. Au stade chronique de l'infection, la réponse CTL spécifique est présente, mais semble relativement faible. Elle n'empêche pas la persistance de l'infection et participe à l'évolution des lésions hépatiques.

- **Rôle du terrain génétique de l'hôte** :

Un certain nombre de facteurs génétiques pourraient influencer l'évolution vers la chronicité de l'infection par le VHC. Ils restent mal connus, à l'exception de certains profils HLA qui pourraient favoriser la clairance virale au cours de l'infection aiguë.

- **Mécanisme de survenue des lésions hépatiques :**

L'hépatite chronique C est caractérisée sur le plan histologique par la présence d'infiltrats lymphoïdes dans les espaces portes, souvent sous la forme d'agrégats ou de follicules lymphoïdes. Les lésions hépatocytaires nécrotiques s'accompagnent d'une inflammation lobulaire d'intensité variable. Une nécrose en pont peut être observée, mais la nécrose confluente est rare. L'évolution de la maladie virale C est caractérisée par l'accumulation de la fibrose, dont l'abondance est un signe de gravité. La stéatose macrovésiculaire est fréquente, surtout chez les malades infectés par un VHC de génotype 3.

Le VHC est très peu ou pas cytopathique. La sévérité des lésions hépatiques n'est donc pas liée au virus ou à l'intensité de la réplication virale. Seule la stéatose semble directement liée à l'action toxique intracellulaire des protéines virales, en particulier la protéine de capside qui interagissent avec le métabolisme lipidique.

Les réponses immunes jouent donc un rôle de premier plan dans la constitution des lésions inflammatoires de l'hépatite C et dans leur évolution. Au cours de l'infection chronique par le VHC, les hépatocytes infectés exprimant à leur surface des épitopes viraux sont la cible des CTL qui induisent leur apoptose par différentes voies, tandis que la production locale par les cellules Th1 de grandes quantités de TNF alpha (tumor necrosis factor) et d'interféron gamma participe à l'élimination loco-régionale des hépatocytes infectés, mais aussi de nombreux hépatocytes non infectés. Ce mécanisme est supposé prévenir la diffusion du virus à l'intérieur du foie, mais il contribue à l'extension et à la progression des lésions hépatocytaires. Certaines interactions entre le VHC ou ses composants et la réponse immune de l'hôte peuvent également être à l'origine de pathologies extra-hépatiques de mécanisme immunologique.

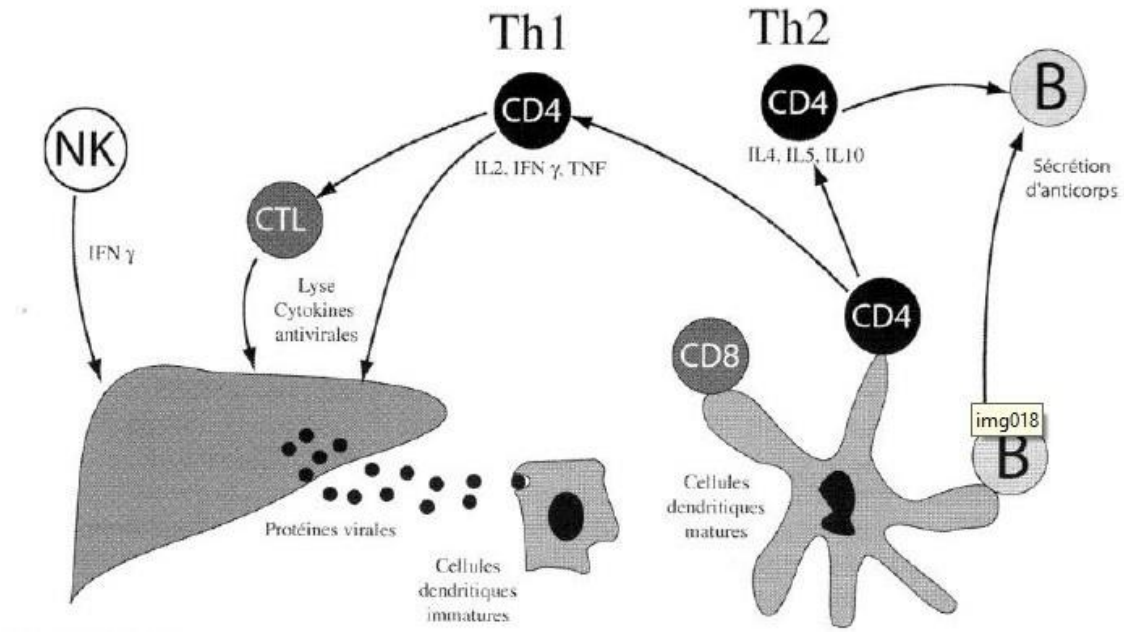


Figure 4 : Schéma général de la réponse immune au cours de l'infection virale C **[35]**

1.8 Histoire naturelle de la maladie

1.8.1 Phase aiguë de l'infection par le virus de l'hépatite C

1.8.1.1 Diagnostic de la phase aiguë de l'infection

La phase aiguë suite à l'infection par le virus de l'hépatite C correspond aux six premiers mois suivant l'infection, durant lesquels des signes cliniques peuvent apparaître. Cependant, la phase aiguë se manifeste cliniquement chez 15 à 30 % des individus infectés. Celle-ci débute dans les 5 à 12 semaines suivant la primo-infection et dure entre 2 à 12 semaines au total. Dans le cas d'une phase aiguë symptomatique, les symptômes sont généralement peu marqués et aspécifiques. Ils peuvent se manifester par de l'asthénie, des myalgies, des douleurs dans l'hypocondre droit mais aussi parfois par une phase ictérique **[36]**. La plupart des patients présentant une phase aiguë

symptomatique sont diagnostiqués. Cependant, chez la majorité des patients asymptomatiques, le diagnostic de la maladie se fait le plus souvent par la recherche d'anticorps anti-VHC lors de la phase chronique.

1.8.1.2 Guérison spontanée de l'infection par le VHC suite à une phase aiguë

Chez environ 25% des patients, l'infection aiguë évolue vers une guérison spontanée, définie par l'élimination complète du virus et l'ARN du VHC indétectable dans le sérum, tandis que 75% des infections évoluent vers un stade chronique (Figure 5) **[36].**

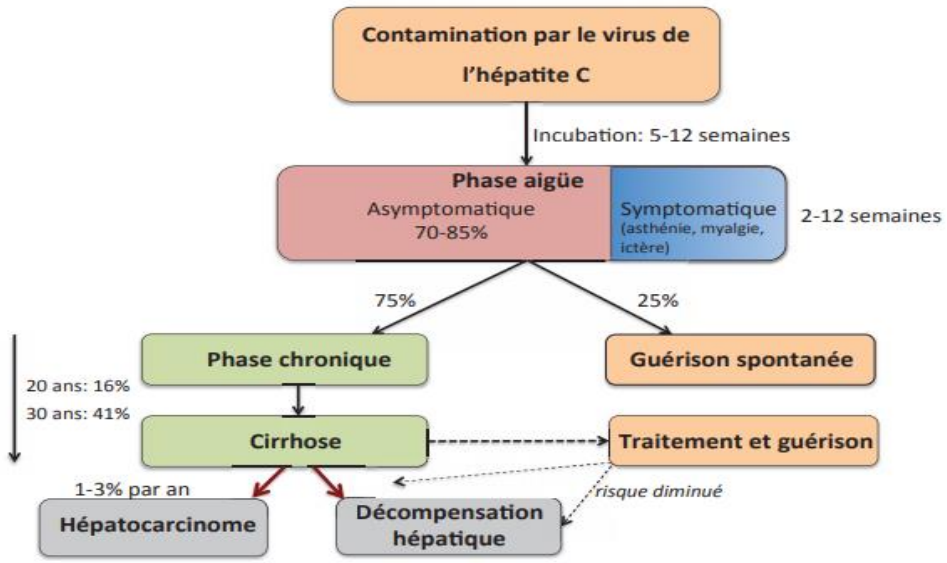


Figure 5 : Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C **[36]**

1.8.2 Phase chronique de l'infection par le VHC

L'hépatite chronique C est asymptomatique avant la survenue d'une complication hormis la constatation d'une asthénie chronique aspécifique. Le diagnostic est établi par une sérologie virale C positive et un ARN du VHC

détectable pendant plus de 6 mois. Les aminotransférases sont normales ou élevées et leur taux fluctue dans le temps. Les lésions histologiques hépatiques associent inflammation et fibrose **[8]**.

➢ Evaluation de la sévérité de l'atteinte hépatique

Pour évaluer la fibrose hépatique, deux grands types de méthodes peuvent être employées : la méthode dite « invasive » par une ponction biopsie hépatique (PBH) ou par des méthodes dites « non invasives » telles que l'utilisation des marqueurs sériques pour calculer des scores de fibrose et l'élastométrie.

- La ponction biopsie du foie avec examen histopathologique

L'avantage de l'analyse histopathologique est qu'elle permet à la fois de quantifier l'importance de la fibrose hépatique mais aussi d'exclure les autres causes de maladies du foie en recherchant des lésions associées comme la stéatose ou la surcharge en fer au moment de l'analyse anatomopathologique **[37]**. Les lésions histologiques observées lors de l'infection par le VHC sont caractérisées par une nécrose hépatocytaire, un infiltrat inflammatoire cellulaire et une fibrose portale. La sévérité de la fibrose est stadifiée grâce à un score histologique semi-quantitatif de METAVIR.

Ce score s'échelonne, pour la fibrose, du stade F0 (Foie normal), au stade F4 (Foie cirrhotique). En parallèle, l'activité nécro-inflammatoire est stadifiée du stade A0 (Foie normal), au stade A3 (activité sévère). Cet examen invasif est associé à des douleurs chez 30% des patients et entraîne exceptionnellement des complications hémodynamiques graves (0,03%) pouvant aboutir au décès (0,01%) **[21]**. Etant donné l'aspect invasif et l'existence d'autres tests « non invasifs », l'examen histopathologique n'est plus employé en première intention.

- Les marqueurs sériques de fibrose **[38]**

La plupart des marqueurs sériques sont non spécifiques à la fibrose mais sont relargués dans le sang ou les tissus en cas d'inflammation. Ces marqueurs sont utilisés de manière combinée et leurs valeurs respectives sont utilisées dans des scores qui permettent d'évaluer la fibrose. Les scores les plus utilisés sont : le score APRI (ASAT to Platelet Ratio Index), le FIB-4 (Fibrosis-4), le Fibrotest®, l'Hepascore® et le Fibromètre®. Les scores recommandés par l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) sont le Fibrotest® et le Fibromètre®.

Les formules permettant d'obtenir ces scores :

Score APRI = (ASAT x 100 / Valeur normale supérieure ASAT) / Plaquettes

Score FIB-4 = (Age x ASAT) / (Plaquettes x √ALAT)

Age (ans), ASAT (UI/L), ALAT (UI/L), plaquettes (Giga/L)

- L'élastométrie impulsionnelle ultrasonore

L'élastométrie impulsionnelle (FibroScan®) est une méthode non invasive permettant d'évaluer le stade de fibrose. Elle consiste à l'évaluation d'une onde de choc de faible amplitude émise à partir de la paroi thoracique en regard du foie **[39]**. Les recommandations de l'Association Européenne pour l'Etude du Foie (EASL) en 2020 pour l'évaluation de la fibrose chez des patients infectés sont d'utiliser en première intention la combinaison de l'élastométrie avec un score basé sur des marqueurs sériques. En cas de discordance entre les deux tests, si celle-ci perdure après les avoirs répétés une seconde fois, la ponction biopsie du foie est alors indiquée **[12]**.

1.8.3 Manifestations extra-hépatiques [40]

Le VHC par son lymphotropisme en plus de l'hépatotropisme, peut être responsable de nombreuses manifestations extra-hépatiques (MEH). Ces manifestations extra-hépatiques sont présentes aussi bien à la phase aiguë qu'à la phase chronique de l'infection.

Parmi les MEH du VHC, la production d'une cryoglobulinémie mixte est de loin la plus fréquente. Des atteintes viscérales sont aussi retrouvées sur le système nerveux périphérique (polyneuropathie sensitivomotrice, mononeuropathie multiple), sur la sphère rénale (glomérulonéphrite membrano-proliférative) ou sur les vaisseaux de moyen calibre (périartérite noueuse).

Un syndrome sec buccal et/ou oculaire est fréquent, de même qu'une asthénie invalidante avec retentissement social et professionnel.

1.8.4 Les complications

L'infection par le VHC constitue une cause majeure de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire (CHC). Un dépistage du cancer primitif du foie est réalisé tous les six mois en cas de cirrhose et/ou en présence de facteurs de risque de CHC comme : consommation d'alcool, sexe masculin, insuffisance hépatocellulaire, élévation de l'alpha-foetoprotéine et âge supérieur à 50 ans. L'éradication virale obtenue après traitement, réduit cependant d'un facteur de 3 à 5 le risque de développer un carcinome hépatocellulaire.

1.9 Traitement de l'hépatite C

1.9.1 Traitement de l'hépatite C chronique

1.9.1.1 Historique du traitement de l'HVC

Depuis la découverte du VHC en 1989, les traitements ont évolué de manière considérable permettant ainsi d'augmenter le nombre d'éradications post médicamenteuses de l'hépatite C. Au début des années 1990, le traitement reposait sur l'utilisation d'interféron α qui permettait d'obtenir à peine plus de 20% de guérison. McHutchison et al ont montré en 1998 l'intérêt de la bithérapie associant l'interféron et la ribavirine permettant ainsi de doubler le pourcentage de réponse virologique prolongée **[41]**. Une étude réalisée en 2001 a mis en évidence que l'interféron Pégylé alpha (IFNpegα) était plus efficace que l'Interféron α seul **[42]**.

La bithérapie associant l'IFN pegα avec la ribavirine permettait alors à ce jour d'obtenir une réponse virologique prolongée dans près de 50% des cas. Dans une étude réalisée au Bénin en 2016 sur 26 patients traités par cette bithérapie classique, la réponse virologique soutenue (RVS), définie par l'ARN du VHC indétectable 12 semaines après la fin du traitement, était de 33,3% pour le génotype 1 et 76,9% pour le génotype 2 **[41]**.

Depuis 2011 on trouve sur le marché la première génération d'antiviraux à action directe (AAD). Ce sont les premiers inhibiteurs de la protéase du VHC, le Télaprévir et le Bocéprévir. Ces molécules sont alors utilisées sous forme d'une trithérapie en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine. C'était le traitement de référence chez les malades infectés par un génotype 1, puisque la trithérapie a permis une augmentation du taux de réponse virologique soutenue de l'ordre de 20 à 25% par rapport à la bithérapie pégylée.

Du fait de nombreux effets indésirables (anémie, complications dermatologiques…) et de l'apparition de nouvelles molécules, le Telaprévir a été retiré du marché en avril 2015.

Une nouvelle génération d'antiviraux d'action directe (AAD) a vu le jour depuis 2014. On y distingue : les antiprotéases (…prévir), les inhibiteurs de la NS5A (…asvir) et les inhibiteurs de la polymérase NS5B (…buvir). Ces molécules agissent en inhibant certaines étapes du cycle viral empêchant ainsi la production de particules virales par les hépatocytes infectés. Ces nouveaux antiviraux sont mieux tolérés et plus efficaces ; ils sont responsables de la guérison de plus de 90% des malades après une cure de 12 ou 24 semaines seulement **[8]**.

1.9.1.2 Evaluation pré-thérapeutique

L'évaluation pré-thérapeutique devra être systématiquement réalisée avant d'envisager un quelconque traitement.

Dans un premier temps on évaluera l'intensité de la réplication virale. Pour cela il sera déterminé la charge virale par PCR. La quantification de l'ARN du VHC devra être exprimée en UI/ml. Enfin la détermination du génotype et du sous type est indispensable afin de pouvoir choisir le schéma thérapeutique adapté.

Il est également conseillé d'évaluer la fibrose hépatique avant le traitement comme nous l'avons vu précédemment. Elle pourra être réalisée en utilisant des tests non invasifs (Fibrotest®, Fibroscan®, Fibromètre®, Hépascore …) ou par la ponction biopsie hépatique. De nos jours, les recommandations stipulent d'utiliser des méthodes non invasives pour l'évaluation de la fibrose **[43].** Il sera également important de rechercher toutes autres causes possibles de maladies chroniques du foie comme l'alcool, l'hépatite auto-immune… ainsi que la présence de possibles facteurs d'aggravation de la fibrose : âge élevé lors de la contamination, stade de la

fibrose, consommation d'alcool, syndrome métabolique, co-infections VHB et/ou VIH…

Sur le plan virologique, il sera cherché systématiquement la présence d'autres infections telles que le VIH ou le VHB. Les comorbidités : maladie métabolique, diabète, surpoids, obésité, dyslipidémie devront être évaluées et prises en charge **[43]**.

- ***Bilan de base de l'atteinte hépatique :***
  - aminotransférases (ASAT, ALAT), gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine, taux de prothrombine (TP), hémogramme avec taux de plaquettes,
  - anticorps anti-VHC
  - détection qualitative et quantification de l'ARN du VHC sérique
  - détermination du génotype viral
  - alphafoetoprotéine
  - échographie abdominale
  - évaluation de la sévérité de la maladie hépatique par les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose.
- ***Recherche de comorbidités :***
  - sérologies VIH, VHB (Ag HBs, si négatif Ac anti-HBc et anti-HBs),
  - dosage de la TSH et recherche d'auto-anticorps anti-thyropéroxydase, d'autoanticorps antinucléaires, anti muscle lisse et anti-LKM1
  - créatininémie, protéinurie, clairance de la créatinine
  - glycémie
  - cholestérol total, triglycérides, HDL cholestérol.
- ***Recherche de contre-indications au traitement :***
  - diagnostic biologique de grossesse chez la femme en âge de procréer
  - ECG chez les patients de plus de 40 ans ou en cas de cardiopathie connue

- examen ophtalmologique à la recherche d'une xérophtalmie en cas de symptomatologie évocatrice.

Cette évaluation pré-thérapeutique permettra de déterminer l'accès au traitement et conditionnera le type de surveillance et le pronostic du patient.
Dans le cas où le patient présente une cirrhose, un écho-doppler hépatique devra être réalisé tous les 6 mois dans le cadre du dépistage du carcinome hépatocellulaire selon les recommandations européennes et françaises **[44]**.

1.9.1.3 Objectifs du traitement

- Eradication du virus de l'hépatite C

Le VHC n'est pas capable de synthétiser de l'ADN pouvant s'intégrer au génome humain ce qui en fait une infection curable. Le traitement est facilité par l'accessibilité de tous les sites de réplication du virus. L'objectif du traitement est d'obtenir une diminution rapide et sur le long terme de la réplication virale. L'inhibition de la réplication virale devra être suffisamment longue pour permettre l'éradication du virus de l'hépatite C sans rechute.

La réponse virologique soutenue (RVS) synonyme d'éradication virale, se définit par l'indétectabilité de l'ARN du VHC à 12 ou 24 semaines post traitement. Le risque de réactivation passé ce délai étant négligeable (≤ 1%) à 5 ans.

- Régression de la cirrhose et de la fibrose hépatique

On observe après le traitement, une diminution de la fibrose et dans certains cas une diminution de la cirrhose est également observée. Le traitement viral permet de ralentir voire stopper ou diminuer la fibrose du patient.

Chez un groupe de patients traités et ayant obtenu une réponse virologique soutenue, on observe cette amélioration de l'activité histologique dans 90% des cas contre seulement 44% chez les patients n'ayant pas de RVS. Concernant la

diminution du score de fibrose, on l'observe dans 26% des cas chez les patients ayant une réponse virologique soutenue contre 14% des cas chez les autres patients traités **[45]**.

- Diminution des complications, du carcinome hépatocellulaire (CHC) et de la mortalité

Des études réalisées ont permis de mettre en évidence que les patients ayant une RVS avaient une nette diminution des complications, de décompensation et de CHC, ainsi qu'une amélioration de la survie **[46].** Dans une méta-analyse récente, les patients infectés par le VHC ayant une guérison virologique post-traitement avaient une réduction de la mortalité toute cause, de la mortalité liée au foie et de 80 % de l'incidence de l'hépatocarcinome comparés aux patients infectés qui n'avaient pas eu de guérison virologique **[47].** Kanwa et al. en 2015 dans une étude portant sur 22500 patients avaient montré que le traitement par AAD a significativement réduit l'incidence du CHC au sein des patients avec RVS. Cette réduction globale a été évaluée à 76% **[48]**.
Le traitement antiviral permet de diminuer de manière significative les complications dues au virus de l'hépatite C et d'augmenter de manière considérable le taux de survie des patients traités **[49,50]**.

1.9.1.4 Les moyens médicamenteux

- **Les immunomodulateurs [51]**

Ils ont pendant longtemps constitué le seul traitement en cas d'hépatite virale chronique C. Il s'agit surtout de l'interféron pégylé et de la ribavirine.

- **L'interféron pégylé**

L'interféron pégylé est constitué d'un interféron standard conjugué à un polyéthylène glycol, aboutissant ainsi à une augmentation de la demi-vie de l'interféron. Il est responsable de nombreux effets indésirables dont les plus

fréquents sont : syndrome pseudo-grippal, cytopénie, troubles psychiatriques, dysthyroïdie, palpitation, hypertension, dyspnée….

Actuellement, seuls les protocoles sans interférons sont recommandés dans le traitement de l'hépatite C.

- **La ribavirine**

La ribavirine (Copegus®, Rebetol®, Ribavox®, Virazole® et génériques) est un analogue nucléosidique de synthèse, proche de la guanine, dont le mécanisme d'action reste peu connu. Elle a été étudié sur un modèle in vitro. Son activité antivirale nécessiterait la formation de ribavirine triphosphate qui sert de substrat à l'ARN polymérase virale. Une fois incorporée, la ribavirine a une action mutagène suffisamment puissante pour empêcher la réplication virale. Prescrite en association à des antiviraux directs et éventuellement l'interféron alpha pégylé, la ribavirine n'est jamais administrée en monothérapie.

Différentes formes galéniques sont disponibles : comprimé, gélule, solution buvable et solution pour perfusion (sous autorisation temporaire d'utilisation nominative). Sa posologie est de deux prises par jour (matin et soir), au cours d'un repas, et déterminée en fonction du poids du patient : 1 000 mg (poids < 75 kg) ou 1 200 mg (poids ≥ 75 kg).

L'administration de ribavirine induit parfois une anémie hémolytique ayant pour expression clinique pâleur des téguments, fatigue, essoufflement, tachycardie, qui peut justifier un traitement par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE), type érythropoïétine (EPO). Elle provoque aussi fréquemment des vertiges et des céphalées, des troubles digestifs (diarrhées, nausées et vomissements, douleurs abdominales), une sécheresse buccale avec risque d'inflammation gingivale, un prurit, une dyspnée, une toux et de l'hyperuricémie. Pour pallier la sécheresse buccale et l'inflammation gingivale,

il est recommandé de se brosser soigneusement les dents deux fois par jour et de consulter régulièrement son dentiste. La bouche devra également être rincée en cas de vomissements. Par ailleurs, la ribavirine confère un risque tératogène. L'association de la ribavirine à l'azathioprine est déconseillée en raison du risque hématologique. L'association avec la didanosine est aussi déconseillée en raison d'une augmentation de la toxicité mitochondriale de cet antirétroviral.

- **Les antiviraux à action directe (AAD)**

Plus de 20 ans après la découverte du VHC, les travaux de recherche et de développement ont permis la mise sur le marché d'antiviraux à action directe qui ont révolutionné la prise en charge de l'hépatite C.

- **Les antiviraux directs de première génération**

Avec l'avènement de la seconde génération d'antiviraux directs, plus efficaces et mieux tolérés que les précédents, l'évocation des inhibiteurs de la protéase virale NS3/A4 ne se justifie que par un souci d'exhaustivité ; ils ne sont d'ailleurs plus cités dans les dernières recommandations en vigueur. Les deux représentants de ce groupe que sont le bocéprévir et le télaprévir ont été mis sur le devant de la scène fin 2011 avec l'obtention de leur autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'hépatite C chronique de génotype 1. La trithérapie leur associait alors l'interféron alpha pégylé et la ribavirine.

- **Les antiviraux d'action directe de deuxième génération**

En Mai 2018, la Food and Drug Administration (FDA) des Etats-Unis d'Amérique avait approuvé 13 antiviraux à action directe de quatre classes (Tableau II) et plusieurs AAD à dose fixe pour le traitement des personnes infectées par le VHC. Ils sont mieux tolérés, plus efficaces et permettent d'espérer une guérison virologique chez 90% des malades en 12 ou 24 semaines, indépendamment du génotype. Les antiviraux directs de seconde génération sont classés en trois familles selon leur site d'action :

Tableau II : Les antiviraux d'action directe de 2ème génération pour le traitement de l'hépatite C

Inhibiteurs de la protéase NS3-4A « -prévir »	Inhibiteurs de la NS5A « -asvir »	Inhibiteurs de la polymérase NS5B « -buvir »	
		Analogue nucléotidique	Analogue non nucléotidique
Glecaprevir	Daclatasvir*	Sofosbuvir*	Dasabuvir
Voxilaprevir	Velpatasvir*		
Grazoprevir	Ledipasvir*		
Paritaprevir	Ombitasvir		
Simeprevir	Pibrentasvir		
	Elbasvir		

** Ces molécules sont celles disponibles au Bénin.*

- **Les antiprotéases**

Les nouveaux inhibiteurs de protéase ont une activité pluri ou pan-génotypique, une meilleure résistance, tolérance et puissance antivirale, ainsi qu'un mode d'administration moins contraignant que les premiers inhibiteurs.

- **Le Siméprévir**

Le Siméprévir a obtenu l'AMM en mai 2014. C'est un inhibiteur spécifique de la sérine protéase NS3/NS4A essentielle dans la réplication du VHC. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques notamment à l'albumine. Sa métabolisation se fait via le CYP3A4 hépatique et son élimination est principalement biliaire. Il n'y a aucune adaptation de dose pour les personnes

avec une insuffisance rénale. On évitera la co-administration avec des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4 **[12]**.

Les contre-indications médicamenteuses sont les suivantes :

- anticonvulsivants (carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital…)
- antibiotiques (rifampicine, rifabutine…)
- antifongiques (itraconazole, ketoconazole, fluconazole…)
- cisapride
- certains antiviraux.

L'administration de Simeprevir avec la ciclosporine est déconseillée car elle induit une nette augmentation de la concentration plasmatique du Simeprevir au niveau sanguin.

- **Le Paritaprévir**

De même que le Siméprévir, le Paritaprévir est un inhibiteur de la protéase NS3/NS4A du VHC. Aussi connu sous le nom d'ABT-450, ce dernier a obtenu l'AMM en janvier 2015. Ce médicament est boosté par le Ritonavir ; il est donc utilisé en association avec ce dernier qui est un inhibiteur du CYP3A4.

Il est utilisé en association avec l'**Ombitasvir** (12,5 mg) et le **Ritonavir** (50 mg).

- **Les inhibiteurs de la NS5A**

Les inhibiteurs du complexe NS5A ont une activité antivirale pluri-génotypique ou pangénotypique. Ces molécules sont utilisées principalement en association, sans interféron, soit avec un inhibiteur de la protéase NS3/4A soit avec un inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B.

- **Daclatasvir**

Le Daclatasvir a obtenu l'AMM en janvier 2014. C'est un inhibiteur sélectif de la protéine NS5A. Le mécanisme d'action du Daclatasvir est double, il inhibe la réplication de l'ARN viral ainsi que l'assemblage des virions.

Le Daclatasvir est un inhibiteur de P-gp et un substrat du CYP3A4, par conséquent il faudra éviter son administration avec des médicaments induisant le CYP3A4 et la P-gp.

La dose est de 60 mg une fois par jour. L'apport concomitant d'aliment n'a pas d'importance.

La dose de Daclatasvir doit être réduite de moitié (30 mg) en présence de certaines molécules comme la Clarithromycine, la Telithromycine, l'Erythromycine, le Kétoconazole…

- **Ledipasvir**

Inhibiteur de la protéine NS5A il a obtenu son AMM en novembre 2014. Il est responsable de l'inhibition de la réplication virale ainsi que de l'assemblage des virions. La solubilité du Ledipasvir diminue lorsque le pH augmente, les médicaments tels que les anti-H2 ou les IPP pourraient donc diminuer la concentration du médicament.

- **Velpatasvir**

Inhibiteur pangénotypique de NS5A, il est associé avec le Sofosbuvir. Il est rapidement absorbé et sa concentration plasmatique maximale et d'environ 2h. Sa demi-vie varie entre 14-18h.

Les autres inhibiteurs de NS5A existants sont :

- Pibrentasvir ;
- Elbasvir : Il est associé avec le Grazoprevir ;
- Samatasvir ;
- Ombitasvir ;
- Odalasvir ;
- MK-8408 ;
- ABT-530.

- **Les inhibiteurs de la polymérase NS5B**

Concernant les anti-polymérases il existe deux types d'inhibiteurs :

- les inhibiteurs nucléosidiques (IN) ou nucléotidiques de la polymérase NS5B
- les inhibiteurs non nucléosidiques (INN) de la polymérase NS5B.

Les premiers vont rentrer en compétition avec le substrat naturel de la polymérase pour se lier à l'ARN polymérase ARN dépendante. Leur liaison provoquera un effet terminateur de chaine après leur incorporation dans le nouvel ARN synthétisé.

Les INN vont quant à eux altérer la conformation de la polymérase en se fixant sur l'un des quatre sites allostériques à la surface de l'enzyme. Ce changement de conformation va être responsable du blocage de la fonction catalytique de l'enzyme et ainsi de la réplication.

- **Dasabuvir**

Inhibiteur non nucléosidique de la polymérase NS5B, il a obtenu son AMM en janvier 2015. Il agit en inhibant l'activité catalytique de la polymérase nécessaire à la réplication virale par fixation sur l'un des quatre sites allostériques. La fixation du Dasabuvir entraine une altération conformationnelle de l'enzyme, celle-ci inactive l'enzyme. Ce dernier n'est jamais utilisé en monothérapie il doit être utilisé en association avec d'autres antiviraux tel que le Paritaprévir et l'Ombitasvir.

Le Dasabuvir est métabolisé dans le foie, son principal métabolite est éliminé par voie biliaire et fécale. En cas d'insuffisance rénale l'adaptation des doses est inutile, le Dasabuvir est métabolisé par le CYP3A4. Il peut inhiber la P-gp et BCRP, par conséquent de nombreuses interactions avec le Dasabuvir sont possibles.

Les contre-indications médicamenteuses concernent l'Alfuzosine, le Triazolam, le Cisapride, les dérivés de l'ergot, l'amiodarone, la Simvastatine, l'Atorvastatine, la Quetiapine, la Quinidine, les antifongiques, les macrolides…

- **Sofosbuvir**

C'est un inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B. Le Sofosbuvir est une prodrogue nucléotidique qui est rapidement absorbée ; il subit un effet de

premier passage hépatique et un métabolisme intestinal important. Le clivage hydrolytique intracellulaire de la pro-drogue est catalysé par des enzymes comme la carboxylestérase 1. Ce clivage est suivi de phosphorylations réalisées par des nucléotides kinases ce qui permet d'aboutir à la formation d'un analogue de l'uridine triphosphate (GT-461203). Cet analogue pharmacologiquement actif peut par la suite être incorporé au niveau de l'ARN viral par la polymérase de la NS5B. Une fois intégré au niveau de l'ARN, il agit comme un terminateur de chaine stoppant ainsi la réplication virale **[51]**.

Le métabolite actif du Sofosbuvir (GS-461203) n'est pas un inhibiteur des ADN/ARN polymérases humaines, ni des ARN polymérases mitochondriales.
L'activité antivirale du Sofosbuvir est pangénotypique et extrêmement puissante.

Les principaux effets indésirables du Sofosbuvir associé à la Ribavirine sont : la rhinopharyngite, l'anémie, l'insomnie, la dépression, la dyspnée, la toux, les nausées, la constipation, la gêne abdominale, l'augmentation de la bilirubine, l'alopécie, le prurit, la peau sèche, l'arthralgie, les myalgies, la fatigue, l'irritabilité, la fièvre et l'asthénie…

Le Sofosbuvir n'a pas d'indication en monothérapie.

Ce dernier n'est pas métabolisé par le CYP P450, mais il est transporté par la protéine P-gp. Il faudra par conséquent éviter l'administration du Sofosbuvir avec des médicaments inducteurs de la P-gp qui diminueraient les concentrations plasmatiques du Sofosbuvir et par conséquent diminueraient son activité et entraineraient une perte d'efficacité.

Il faudra donc éviter l'administration concomitante de Sofosbuvir avec la Rifampicine, la Carbamazepine, la Phénytoine. Il existe également des interactions avec la Rifabutine, le Modafinil, le millepertuis.
L'amiodarone est contre-indiquée avec le Sofosbuvir, du fait du risque de bradycardie sévère.

Tableau III : Thérapeutiques médicamenteuses dans l'hépatite C (Les AAD de 2ème génération) **[51]**

Famille	Principe actif	Spécialité	Présentation et dosage	Posologie
Antiviraux d'action directe de deuxième génération	Daclatasvir	Daklinza	Comprimé pelliculé à 30 ou 60 mg	1 cp/jour
	Dasabuvir	Exviera	Comprimé pelliculé à 250 mg	1 cp matin et soir
	Lédipasvir+ sofosbuvir	Harvoni* Sofopas*	Comprimé pelliculé à 90 mg/400 mg	1 cp/jour
	Paritaprévir /ritonavir+ombitasvir	Viekirax	Comprimé pelliculé à 75 mg/50 mg/12,5 mg	2 cp une fois/jour
	Siméprévir	Olysio	Gélule à 150 mg	1 gél/jour
	Sofosbuvir	Sovaldi Sofos*	Comprimé à 400 mg	1 cp/jour
	Velpatasvir+ Sofosbuvir	Eclupsa*	Comprimé pelliculé a 100 mg/400 mg	1 cp/jour

** Ces spécialités sont celles disponibles au Bénin.*

1.9.1.5 Définition de la réponse au traitement

L'évolution de la charge virale pendant et après le traitement permet de définir 4 types de réponses à un traitement anti VHC :

- Réponse virologique soutenue (RVS) : elle est caractérisée par une charge virale négative 12 semaines après la fin du traitement.
- Non réponse : elle est caractérisée par une charge virale quantifiable pendant toute la durée du traitement et après.

- Rechute : elle est caractérisée par une charge virale indétectable pendant et à l'arrêt du traitement mais l'ARN viral redevient détectable dans les années qui suivent le traitement.
- Echappement : caractérisé par une charge virale dans un premier temps indétectable qui redevient quantifiable au cours du traitement.

1.9.1.6 Indication et conduite pratique du traitement

Un traitement antiviral devrait être proposé à tous les patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'hépatite C chronique, qu'ils aient reçu ou non un traitement antérieur et quel que soit le stade de la fibrose hépatique. L'accès au traitement pour tous est un objectif à court terme qui devrait permettre l'élimination de l'hépatite C dans le monde à l'horizon 2030.

Le principe du traitement de l'hépatite C repose sur une combinaison d'au moins deux molécules, pour une durée de 12 à 24 semaines, selon les schémas thérapeutiques et les profils des patients (Tableau IV). La seule exception (pour l'instant) est le génotype 2, pour lequel la combinaison sofosbuvir + ribavirine peut être utilisée. Pour les autres génotypes, le sofosbuvir doit être combiné à un inhibiteur de la NS5A (daclatasvir ou ledipasvir) ou à un inhibiteur de protéase (simeprevir). Lorsque l'inhibiteur de la NS5B est le dasabuvir dont la barrière contre la résistance est moins élevée, il faut alors associer au moins deux molécules (paritaprévir boosté par le ritonavir et ombitasvir) pour pallier le risque de mutations de résistance **[52]**.

Tableau IV : Recommandations de combinaisons d'AAD pour le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients sans cirrhose décompensée (d'après l'AFEF 2019) **[53]**

Conditions	Traitement	Durée (semaines)
Parcours simplifié		
Pangénotypique	Sofosbuvir + Velpatasvir	12
	Glécaprévir + Pibrentasvir	8
Parcours spécialisé		
Pangénotypique	Sofosbuvir + Velpatasvir	12
	Glécaprévir + Pibrentasvir	8-16
Génotype 1 sans maladie hépatique sévère	Sofosbuvir + Lédipasvir	8
Génotype 1B ou génotype 1a avec charge virale initiale < 800000UI/ml ou génotype 4 naïf de traitement par PEG-IFN/RBV	Grazoprévir + Elbasvir	12
Cas d'échec d'un traitement par AAD de 1ère génération : Les patients en échec d'un traitement par Sofosbuvir + ribavirine, Sofosbuvir + Simeprevir ou Daclatasvir ou Lédipasvir, Paritaprevir + Ombitasvir ± Dasabuvir peuvent être traités par l'association : • Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 12 semaines • Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines • Sofosbuvir + Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines.		
Génotype 3 et cirrhotique	Sofosbuvir + Velpatasvir+ Voxilaprévir	24 semaines
	Sofosbuvir + Velpatasvir+ Voxilaprévir + ribavirine	12 semaines
Cas d'échec d'un traitement comprenant un anti-NS5A de 2ème génération (Elbasvir, Pibrentasvir, Velpatasvir) : Aucune option thérapeutique recommandée à ce jour. La stratégie thérapeutique proposée est Sofosbuvir + Glecaprevir + Pibrentasvir + ribavirine pendant 12 ou 16 semaines. cette stratégie pourrait devenir la stratégie de recours au vu des résultats.		

Les conditions pour bénéficier d'un parcours simplifié sont : absence de co-infection VIH et/ou VHB, absence d'insuffisance rénale sévère (DFG : débit de filtration glomérulaire < 30mL/min/l,73 m^2), absence de comorbidité hépatique mal contrôlée, absence de maladie hépatique sévère et absence de traitement antiviral VHC antérieur.

Le diagnostic de maladie hépatique sévère est écarté si les valeurs de fibrose hépatique sont inférieures aux seuils suivants **[53]** :

- FibroScan® < 10 kPa
- Ou Fibrotest® ≤ 0,58
- Ou Fibromètre® ≤ 0,786

Des études sur l'efficacité des AAD dans le traitement de l'hépatite C indiquent que la RVS est obtenue dans plus de 90% des cas, sauf pour ceux ayant un stade avancé de cirrhose et les personnes infectées par le génotype 3 du VHC **[53]**. Chez les patients avec cirrhose décompensée, l'association Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines est recommandée.

➢ **Traitement des populations particulières [12]**

- **Les patients en insuffisance rénale**

L'infection par le VHC est fréquente chez les patients insuffisants rénaux. Pour les patients ayant un débit de filtration glomérulaire supérieur à 30 ml/min/1,73 m2, le traitement suit les mêmes schémas comme en cas de fonction rénale normale ; mais en cas de débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/min/1,73 m2 ou pour les patients dialysés,

Quatre options sont disponibles :

- Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines ;
- Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines pour patients de génotype 1 ;

- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir ± Dasabuvir pendant 12 semaines pour patients de génotype 1b ;
- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines pour patients de génotype de tous les génotypes sauf le 1.

- **Les patients co-infectés avec le VHB**

Les patients co-infectés par le VHB et le VHC doivent être traités avec les mêmes schémas anti-VHC, suivant les mêmes règles que les patients mono infectés par le VHC. Si ces patients sont éligibles pour le traitement contre l'hépatite B, ils doivent commencer son traitement. Il est recommandé de surveiller l'ADN du VHB et les transaminases toutes les 4 semaines à l'initiation et pendant toute la durée du traitement par les antiviraux d'action directe, en raison du risque de réactivation virale B (élévation modérée de la charge virale VHB ou cytolyse).

- **Co-infection VHC-VIH**

Chez les patients naïfs de tout traitement, il est recommandé de commencer par le traitement VHC avant de débuter le traitement du VIH. Chez les patients sous traitement antirétroviral pour le VIH chez qui on découvre une hépatite C, des modifications du traitement ou ajustement seront effectués en cas d'interaction avec des médicaments antirétroviraux.

- **Infection du VHC chez l'enfant et l'adolescent**

Tous les enfants nés de femmes infectées par le VHC doivent être testés pour l'infection par le VHC dès l'âge de 18 mois. Les adolescents âgés de 12 à 17 ans doivent être traités selon les recommandations générales chez les patients adultes.

Les enfants âgés de 3 à 11 ans peuvent être traités avec l'association à dose fixe de sofosbuvir et de velpatasvir administrée une fois par jour pendant 12 semaines selon leur poids corporel :

- Ceux qui pèsent plus de 17 kg, la dose fixe de l'association sofosbuvir (200mg) et de velpatasvir (50mg), soit un seul comprimé (200mg / 50 mg)
- Pour un poids de moins de 17 kg, la combinaison à dose fixe de sofosbuvir (150mg) et velpatasvir (37,5mg)

Les enfants de cette tranche d'âge peuvent être aussi traités avec l'association à dose fixe de glécaprévir et pibrentasvir administrée une fois par jour pendant 12 semaines sous forme de sachets contenant 50mg de glécaprévir et de 20 mg de pibrentasvir, selon leur poids corporel :

- Pour ceux qui pèsent entre 30 et 40 kg, l'association à dose fixe de glécaprévir (250 mg) et pibrentasvir (100 mg) en 5 sachets contenant 50 mg de glécaprévir et 20 mg de pibrentasvir ;
- Pour les enfants qui pèsent entre 20 à 29 kg, l'association à dose fixe de glécaprévir (200 mg) et de pibrentasvir (80 mg) sous forme de 4 sachets contenant 50 mg de glécaprévir et 20 mg de pibrentasvir ;
- Pour ceux dont le poids est compris entre 12 et 19 kg, l'association à dose fixe de glécaprévir (250 mg) et pibrentasvir (100mg) sous forme de 3 sachets contenant 50 mg de glécaprévir et 20 mg de pibrentasvir.

- **L'infection par le VHC chez la femme enceinte**

Le traitement contre le VHC pendant la grossesse n'est pas recommandé. Le traitement peut être envisagé pendant la grossesse ou dans le cas de conception accidentelle pendant le traitement, uniquement après une discussion approfondie avec le patient sur les risques et avantages potentiels et dans une approche conjointe avec les services d'hépatologie et d'obstétrique.

1.9.2 Traitement de l'hépatite C aiguë [12]

➢ Il convient avant tout de respecter les **mesures hygiéno-diététiques** :

- Une activité physique régulière en cas d'obésité ;
- La suppression de :
  - l'alcool ;
  - des médicaments hépatotoxiques, en particulier les sédatifs et les anti-vitamines K ; ils peuvent être repris dès la guérison. Il en est de même pour les contraceptifs oraux et les œstrogènes.

La prescription de médicaments supposés hépato-protecteurs est inutile.

➢ **Traitement médicamenteux [12]**:

Compte tenu de l'efficacité antivirale et du profil de tolérance des AAD, l'AFEF recommande d'utiliser les mêmes schémas thérapeutiques que ceux de l'hépatite virale chronique C**.**

1.9.3 Surveillance [12]

Le suivi du traitement se fait à l'initiation du traitement puis mensuellement.

1.9.3.1 Patients non traités

➢ Chez les patients non traités, quel que soit le stade (F0 à F4)

- Suivi biochimique
  - transaminases semestrielles
  - gamma-GT, taux de prothrombine tous les 6 mois.

➢ Chez les patients cirrhotiques ou atteints d'hépatite chronique sévère (stades F3-F4)

- Dépistage du carcinome hépatocellulaire par échographie et alphafoetoprotéine tous les 6 mois, la fréquence de l'échographie pouvant dans certains cas être plus rapprochée, sur avis spécialisé.

- Endoscopie oeso-gastro-duodenale tous les 1 à 3 ans en fonction du contexte clinique.

1.9.3.2 Patients traités

➢ ***Avant et pendant le traitement***

La surveillance est clinique mais surtout paraclinique. Elle consistera surtout en la réalisation d'une consultation médicale (examen clinique et bilan paraclinique) toutes les 4 semaines pendant le traitement pour :

- s'assurer de l'observance thérapeutique
- prendre en charge les possibles effets indésirables
- gérer les interactions médicamenteuses potentielles.

En cas d'utilisation de la ribavirine, une attention toute particulière est portée sur l'hémogramme sanguin.
Toutes les séances de consultation devront se terminer par une éducation thérapeutique.

➢ ***Après le traitement***

Le suivi consistera surtout à une recherche de la charge virale par PCR à 12 semaines après l'arrêt du traitement en cas de charge virale indétectable.

Chez les patients ayant une fibrose F3 ou F4, le risque de développer un CHC diminue significativement en cas d'arrêt de la réplication virale. Néanmoins, il faut continuer la surveillance médicale avec la réalisation d'une échographie semestrielle. En cas de présence de varices œsophagiennes, le suivi se fera de façon adaptée au patient.

Chez les patients vivant dans les populations considérées comme à risque, il est recommandé la réalisation d'une PCR de façon annuelle ou lors de la perturbation du bilan hépatique. En cas de RVS, la surveillance virologique n'est pas nécessaire chez les patients ayant un traitement immunosuppresseur.

Chez les patients en échec de traitement antiviral par antiviraux directs, la surveillance de la maladie hépatique dépend du stade évolutif de la maladie hépatique avant traitement. Dans tous les cas, une évaluation des tests de fonction hépatique et de l'hémogramme est recommandée tous les 12 mois. En cas de fibrose extensive F3 ou F4, un dépistage du carcinome hépatocellulaire par échographie abdominale est recommandé tous les 6 mois, et une surveillance endoscopique des varices œsophagiennes recommandée en cas de cirrhose.

1.10 Prévention

1.10.1 Les mesures générales [54]

Il faut donc veiller à se protéger de toute contamination par voie sanguine et éviter les rapports sexuels traumatiques qui peuvent être à l'origine d'une hépatite C. Les principaux moyens de prévention restent :

- Des règles d'asepsie strictes lors des soins médicaux et dentaires
- La réduction des risques chez les usagers de drogues : pas d'échange de matériel entre toxicomanes (seringues, pailles de sniff, pipes à crack, cotons), utilisation de kits stériles d'injections à usage unique, traitement de substitution
- L'utilisation d'aiguilles neuves, à usage unique et jetables et désinfection et stérilisation de tout le matériel lors des tatouages, piercings et séances d'acupuncture
- L'éviction de partages d'objet de toilette (rasoir, brosse à dents, coupe-ongles…) car ils peuvent contenir des microgouttes de sang invisibles à l'œil nu.
- Le dépistage systématique des donneurs de sang
- Prise en charge correcte de toute lésion cutanée et/ou muqueuse

1.10.2 La séroprophylaxie spécifique

Il n'y a pas de séroprophylaxie spécifique en cas d'infection par le VHC.

1.10.3 La vaccination

Il n'y a pas de vaccination actuellement disponible en cas d'infection par le VHC.

2. CADRE ET METHODES D'ETUDE

2.1 Cadre d'étude

Notre étude s'est déroulée dans la clinique universitaire d'hépato-gastroentérologie (CUHGE) du CNHU-HKM.

2.1.1 Présentation de la Clinique Universitaire d'Hépato-Gastroentérologie (CUHGE) du CNHU-HKM

La CUHGE est située dans le bloc de médecine, plus précisément en médecine B, dans le même bâtiment que les services de neurologie et d'endocrinologie.

Elle dispose de ressources matérielles et de ressources humaines.

2.1.1.1 Ressources matérielles

- Le secteur d'hospitalisation qui comprend :
  - 2 salles de 7 lits et une salle de 2 lits donc une capacité totale de 16 lits ;
  - 4 salles de garde : 1 pour les stagiaires internés, 1 pour les stagiaires externes, 1 pour les infirmiers et 1 pour les aides-soignants.
- Le centre d'explorations digestives : situé en face de la salle d'accouchement de la Clinique Universitaire de Gynécologie et d'Obstétrique (CUGO). Il est érigé dans un bâtiment à 2 étages. Il comporte :
  - Une salle de consultation
  - Une salle d'endoscopie
  - Une salle d'échographie
  - Une salle de soins et de mise en observation
  - Une salle de rangement
  - 4 bureaux

- Un secrétariat
- Une salle de cours

2.1.1.2 Ressources humaines

Le personnel du service est composé de :

- 01 professeur titulaire d'Hépato-Gastroentérologie ;
- 01 maître-assistant ;
- 01 assistant ;
- 01 praticien hospitalier Hépato-Gastroentérologue ;
- 01 surveillant ;
- 01 secrétaire ;
- 04 infirmiers ;
- 04 aides-soignants.

La CUHGE comme toute unité de soins universitaire est chargée du traitement, de la promotion des soins, de la formation, de la prévention et de la recherche en Hépato-Gastroentérologie. Elle reçoit en consultation et en hospitalisation les patients atteints de maladies du tube digestif, du foie et du pancréas. Les activités de prise en charge des patients hospitalisés concernent essentiellement les patients présentant une cirrhose décompensée, un cancer du foie et des hémorragies digestives. Au niveau du centre d'explorations, des activités de consultation et de traitement ambulatoire des hépatites, des chimiothérapies ambulatoires et des endoscopies digestives sont réalisées.

2.2 Méthodes d'étude

2.2.1 Type et période d'étude.

Il s'agissait d'une étude transversale à visée descriptive et analytique qui s'est déroulée du 1er décembre 2015 au 1er septembre 2020 soit 4 ans 9 mois. Le

recueil des données a été rétrospectif (de décembre 2015 à décembre 2019) et prospectif (de janvier 2020 à septembre 2020).

2.2.1.1 Population source et population cible

La population source était composée de l'ensemble des patients admis pour une consultation ou hospitalisés dans la CUHGE durant la période d'étude.

La population cible était composée de l'ensemble des patients admis durant la période d'étude pour une consultation ou hospitalisés dans la CUHGE et chez qui une hépatite virale C a été documentée, sous traitement par AAD ou non.

2.2.1.2 Critère d'inclusion et de non inclusion

- **Critères d'inclusion**

Ont été inclus tous les patients admis dans la CUHGE durant la période d'étude, et remplissant toutes les conditions suivantes :

- avoir une sérologie de l'hépatite virale C positive,
- avoir une PCR de l'ARN du VHC détectable
- avoir été mis sous traitement par AAD
- avoir donné leur consentement éclairé pour l'étude (concernant la phase prospective).

- **Critères de non inclusion**

N'ont pas été inclus dans l'étude, les sujets :

- qui avaient un dossier incomplet et qui n'ont pas pu être vus pour compléter le recueil d'informations ;
- et les patients qui n'ont pas été suivis au CNHU-HKM.

- **Critères d'exclusion**

Ont été exclus de l'étude, les sujets :

- qui ne sont pas revenus après l'instauration du traitement et donc n'ont pas pu être vus pour compléter le recueil d'informations.

2.2.2 Échantillonnage

Il a été procédé à un recrutement systématique de tous les patients suivis dans la CUHGE du CNHU-HKM pendant la période d'étude pour hépatite virale C et traités par AAD.

2.2.3 Collecte de données

2.2.3.1 Variables

- **Variable dépendante**
  - Réponse virologique soutenue
- **Variables indépendantes**
  - Variables sociodémographiques :
    - âge, sexe, ethnie, statut matrimonial, religión, profession, niveau d'instruction et revenu mensuel.
  - Variables cliniques :
    - habitudes de vie (consommation d'alcool, de tabac et de drogues)
    - antécédents (HVB, infection au VIH, cirrhose, diabète, HTA, dyslipidémie, obésité, de transfusions, de soins dentaires) ;
    - traitement anti-VHC antérieur ;
    - autres traitements éventuels en cours
      - médicamenteux, traitements traditionnels
      - alicaments et compléments alimentaires
    - état général (indice de performance de l'OMS,) ;
    - manifestations digestives et extradigestives
  - Variables biologiques :
    - fonction hépatique (ASAT ; ALAT) ;

- fibrose hépatique : FIBROTEST® ; FIBROSCAN® ; PBH (score METAVIR) ; score APRI ;
- sérologie VHC, virologies (VHB, VIH) ;
- biologie moléculaire (charge virale du VHC, génotype du VHC).

- Variables échographiques :
  - taille du foie (hépatomégalie, atrophie hépatique ou foie de taille normale) ;
  - parenchyme hépatique (normal – stéatose – cirrhose – nodulaire)
  - échogénéicité (homogène ou hétérogène) ;
  - ascite ;
  - signes d'hypertension portale (splénomégalie, dilatation de la veine porte).
- Variables thérapeutiques :
  - type d'AAD et durée du traitement
- Coût de la prise en charge
- Evolution sous traitement et après traitement
  - efficacité (réponse biochimique, RVS) ;
  - tolérance (effets secondaires),
  - qualité de vie (score SF-36).

2.2.3.2 Critères diagnostiques

➢ **Critères d'efficacité du traitement**

Le traitement est efficace lorsqu'on obtient la guérison virologique c'est-à-dire la réponse virologique soutenue.

- La RVS est définie par l'ARN du VHC indétectable 12 semaines après la fin du traitement.

- La réponse biochimique est définie comme une normalisation des aminotransférases après traitement.

➢ **Critère d'échec**

On parlera d'échec du traitement lorsque l'ARN du VHC persiste (reste détectable) 12 semaines après la fin du traitement.

➢ **Critère d'évaluation de la qualité de vie [87]**

La qualité de vie des patients a été évaluée par l'un des questionnaires de référence de mesure de qualité de vie : le Medical Outcome Study Short Form-36 (MOS SF-36). Il s'agit d'un questionnaire de 36 questions portant sur 8 domaines que sont : l'activité physique, les limitations dues à l'activité physique, les douleurs physiques, la vitalité, la santé perçue, la vie relationnelle, la santé psychique et les limitations dues à l'état psychique.

2.2.3.3 Techniques et outils de Collecte de données

➢ Sources et outils de collecte des données

- Registres des patients admis en consultations et des patients hospitalisés
- Dossiers médicaux des patients ayant une hépatite C et traités ;
- Une fiche de collecte de données a été créée pour chaque patient et a permis de renseigner sur les différentes variables.

➢ Technique de collectes de données

- Interview directe et examen clinique des patients ;
- Exploitation des dossiers médicaux.

2.2.4 Traitement et analyse des données

Les données ont été enregistrées et analysées avec le logiciel EPI Info 7.2.1.0. Le logiciel Word 2013 a été utilisé pour la saisie de la thèse et Excel 2013 pour l'organisation des données sous forme de tableaux et de graphiques. Pour la

comparaison des fréquences, nous avons utilisé le test de Khi2 (x^2). Un $p \leq 0,05$ a été considéré comme statistiquement significatif. Une analyse multivariée a été faite pour l'étude des facteurs associés à l'efficacité du traitement AAD.

2.3 Considérations éthiques

La réalisation de cette enquête a nécessité l'autorisation des médecins traitants. Un consentement verbal éclairé a été obtenu chez tous les patients inclus durant la phase prospective après leur avoir expliqué le but de l'étude et présenté les avantages futurs liés à leur participation à cette étude.

L'exploitation dans la confidentialité des données recueillies sur l'identité des sujets participants a été garantie par l'équipe de recherche.

Cette étude a reçu l'avis favorable du comité local d'éthique pour la recherche biomédicale (CLERB-UP) ; (REF : 0341/CLERB-UP/P/SP/R/SA).

2.4 Limites et difficultés

Certains patients n'avaient pu être interrogés pour des raisons diverses : habitation très éloignée de Cotonou, numéro de téléphone injoignable, non présentation au rendez-vous de suivi. Certains renseignements n'ont pu être obtenus parce que les dossiers n'étaient pas tous à jour et certains bilans n'étaient pas retrouvés.

3. RESULTATS

Sur une période de 4 ans 9 mois, 334 patients atteints d'hépatite C ont été répertoriés dans le service d'Hépato-Gastroentérologie du CNHU-HKM. Ont été inclus dans l'étude 215 patients dont 169 durant la phase rétrospective et 46 durant la phase prospective. Neuf (09) ont été exclus. Au total, 206 patients ont été colligés pour l'étude.

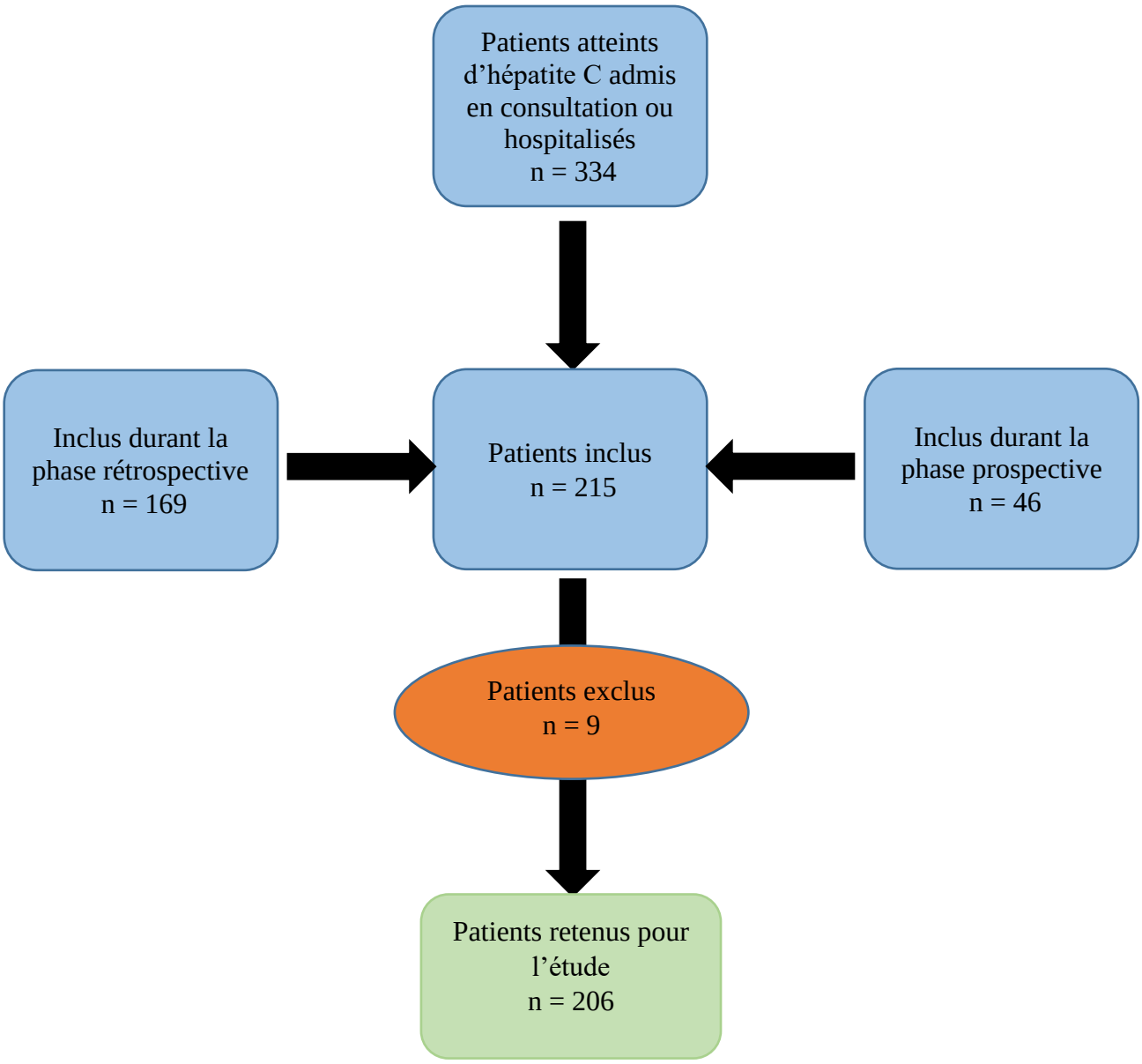


Figure 6 : Diagramme de flux de l'étude

3.1 Description de la population d'étude

3.1.1 Caractéristiques sociodémographiques

- **Age**

La classe d'âge modale était celle de ≥ 55 ans (77,2%). L'âge moyen des patients était de 62,0 ± 1,7 ans. L'âge médian était de 65 ans et les extrêmes de 18 et 87 ans.

La Figure 6 fait la répartition des patients selon la tranche d'âge.

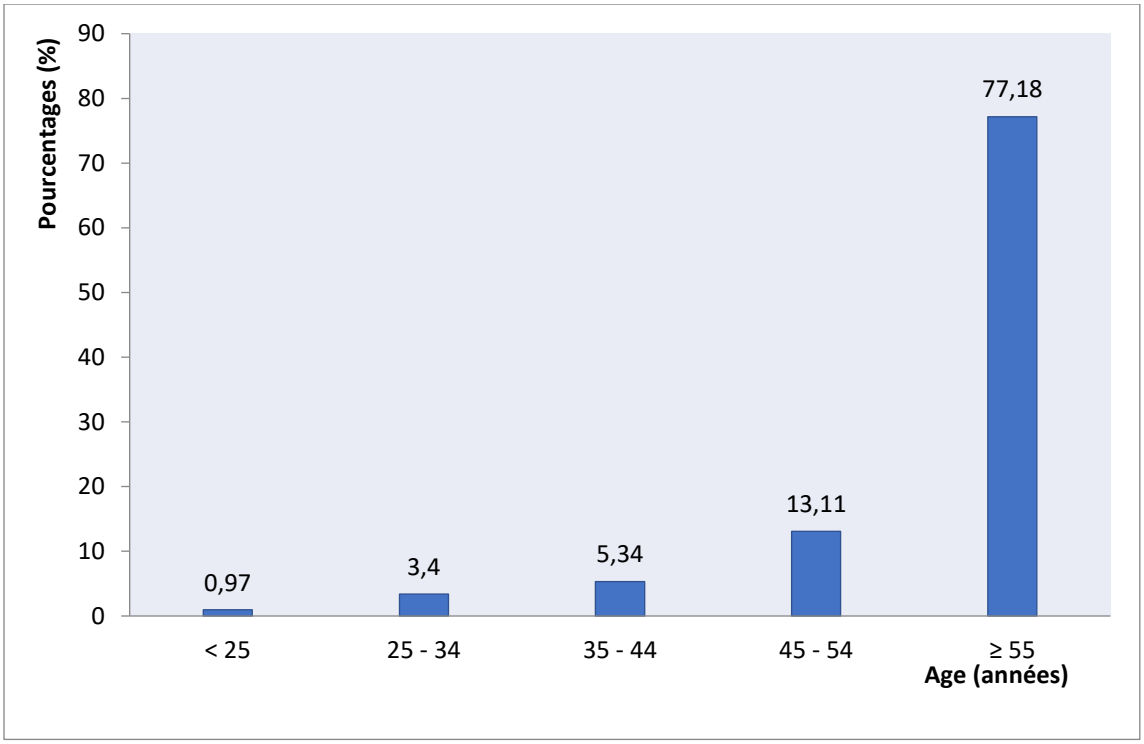


Figure 7 : Répartition selon l'âge des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020.

- **Sexe**

La population d'étude était constituée de 69 hommes (33,5%) et de 137 femmes (66,5%) soit un sex-ratio de : 0,5 (1:2).

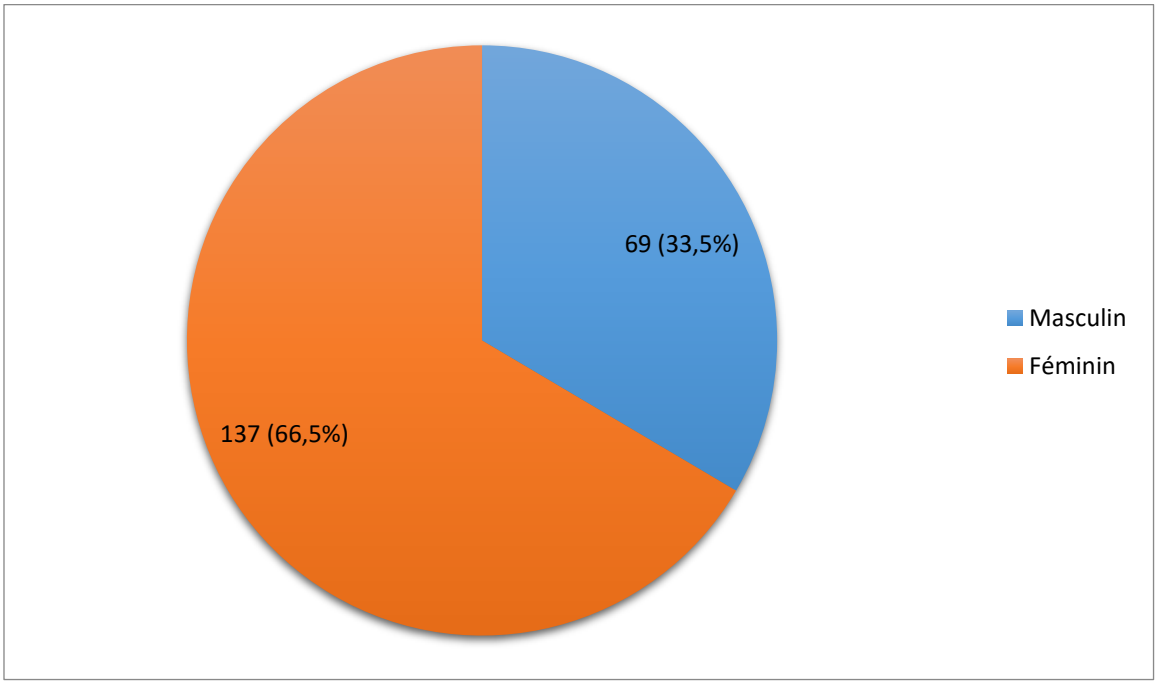


Figure 8 : Répartition selon le sexe des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020

- **Situation matrimoniale**

La majorité des patients (71,4%) de notre étude était en couple.

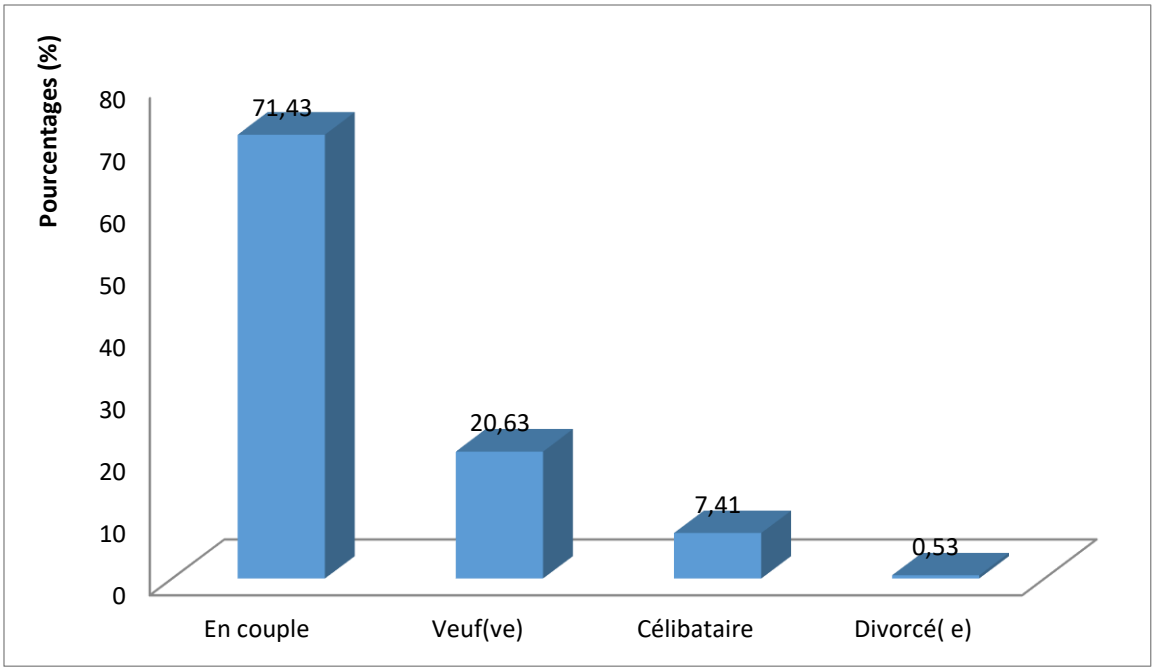


Figure 9 : Répartition selon la situation matrimoniale des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020

- **Nationalité**

La majorité des patients de cette étude (203 patients soit 98,5%) était de nationalité béninoise et 3 patients (soit 1,5%) des étrangers d'origine ivoirienne et rwandaise.

- **Profession**

Les professions les plus représentées étaient : les enseignants (17,0%), les ménagères (15,5%) et les comptables (15,5%).

Tableau V : Répartition selon la profession des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020

	Effectifs	Pourcentages (%)
Enseignant	35	17,0
Ménagère	32	15,5
Comptable	32	15,5
Commerçant(e)	26	12,6
Secrétaire	18	08,7
Agent de santé	17	08,3
Ingénieur	12	05,8
Ouvrier(ère)	09	04,4
Militaire	08	03,9
Artisan(e)	07	03,4
retraité(e)	05	02,4
Elève	03	01,5
Stagiaire	02	01,0
Total	206	100,0

➢ **Niveau d'étude**

Parmi les patients enregistrés, 87 soit 38,8% avaient fait des études supérieures.

La figure ci-dessous montre la répartition selon le niveau d'étude des patients souffrant d'hépatite C.

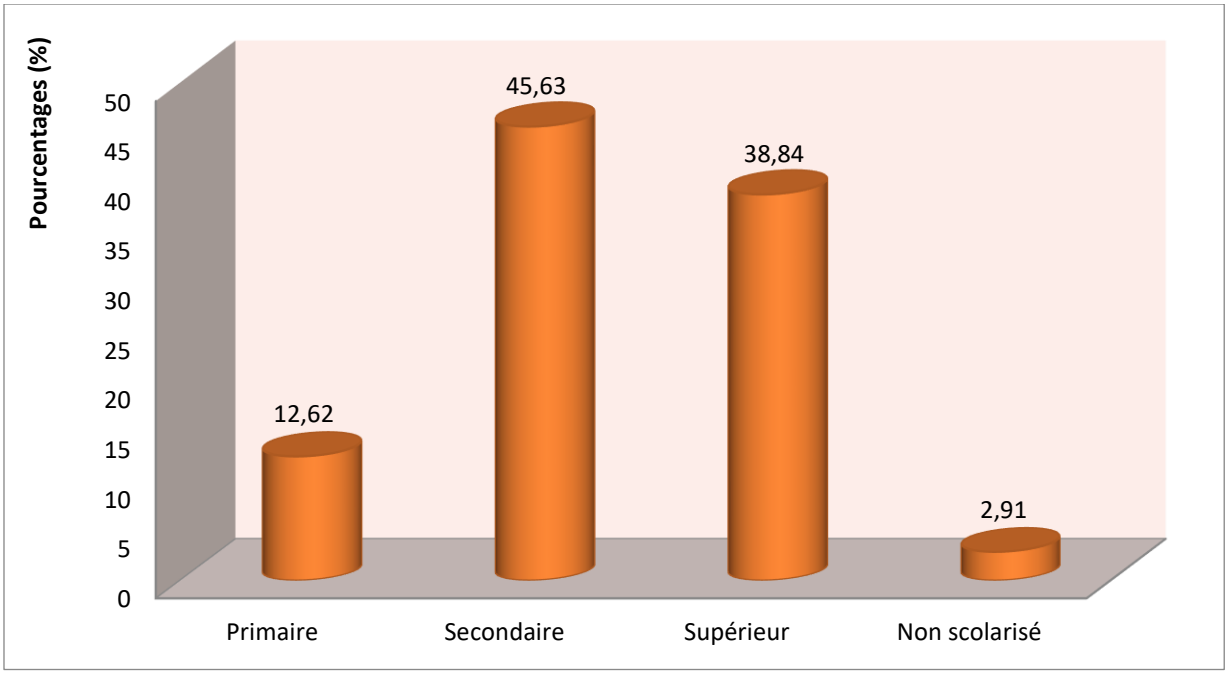


Figure 10 : Répartition selon le niveau d'étude des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020

- **Ethnie**

La majorité des patients appartenait à l'ethnie fon (50,5%).

Tableau VI : Répartition selon l'ethnie des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020

	Effectifs	Pourcentages (%)
Fon	104	50,5
Goun	40	19,4
Bariba	14	06,8
Mina	13	06,3
Dendi	07	03,4
Ditamari	04	01,9
Yoruba	04	01,9
Adja	03	01,4
Idatcha	02	01,0
Popo	02	01,0
IPE	01	00,5
Mahi	01	00,5
Ouedah	01	00,5
Tutsi	01	00,5
Non précisée	09	04,4
Total	206	100,0

- **Revenu mensuel**

Le revenu mensuel moyen était de 163.481 ± 29.095 FCFA. Le revenu médian était de 144.000 FCFA et les extrêmes 0 FCFA et 800.000 FCFA.

Le tableau VII regroupe en catégorie, le revenu mensuel des patients.

Tableau VII : Répartition selon le revenu mensuel des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020.

	Effectifs	Pourcentages (%)
< 150.000	44	21,3
150.000 – 300.000	35	17,0
300.000 – 450.000	03	01,5
450.000 – 600.000	03	01,5
> 750.000	01	00,5
Non précisé	120	58,2
Total	206	100

L'analyse de ce tableau montre que 21,35% des patients dont le revenu mensuel était connu, étaient à moins de 150.000 FCFA par mois.

3.1.2 Données cliniques

- **Circonstances de découverte**

En majorité, l'hépatite C avait été découverte lors d'un dépistage volontaire (38,3%).

Le tableau VIII montre la répartition des patients selon les circonstances de découverte de l'hépatite C.

Tableau VIII : Répartition selon les circonstances de découverte de l'hépatite C des patients traités à la CUHGE de 2015 à 2020

	Effectifs	Pourcentages (%)
Dépistage systématique	**79**	**38,3**
Bilan d'une autre maladie	67	32,5
Cytolyse	28	13,7
Bilan d'asthénie	24	11,6
Don de sang	06	02,9
Cirrhose	01	00,5
Douleur hypochondre droit	01	00,5
Total	206	100,0

- **Antécédents et comorbidité**

Le tableau IX montre la répartition des patients traités selon leurs antécédents et comorbidités.

Tableau IX : Répartition selon leurs ATCD et comorbidités des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020

	Effectifs	Pourcentages (%)
HTA	114	55,3
Obésité	44	21,5
Diabète	39	18,9
Cirrhose	19	09,4
Consommation chronique d'alcool	13	06,3
Hépatite B	11	05,4
Traitement antérieur par AAD*	11	05,3
Appendicectomie	11	05,3
Traitement antérieur par Interféron-ribavirine**	07	03,4
Tabagisme	04	01,9
Césarienne	04	01,9
Grossesse extra-utérine	04	01,9
Dyslipidémie	03	01,5
Hystérectomie	03	01,5
Asthme	02	01,0
Cholécystectomie	02	01,0
Curetage utérin	02	01,0
Drépanocytose	02	01,0
Hernie inguinale	02	01,0
Laminectomie	02	01,0
Thyroïdectomie	02	01,0
Infection HIV	01	00,5
Cataracte	01	00,5

**Parmi les 11 patients ayant reçu un traitement antérieur par AAD : 6 patients étaient de génotype 2 et prétraités par l'association sofosbuvir + ribavirine ; 5 patients étaient de génotype 1 prétraités par l'association sofosbuvir + ledipasvir.*

***Parmi les 7 patients ayant reçu un traitement antérieur par interféron + ribavirine : 4 patients étaient de génotype 1 et 3 de génotype 2.*

L'HTA était l'ATCD le plus retrouvé (114 patients soit 55,3%) suivie de l'ATCD d'obésité retrouvée chez 44 patients soit 21,5% et du diabète (18,9%).

- **Facteurs de risques d'hépatite C**

Tableau X : Répartition selon les facteurs de risques de contamination d'hépatite C des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020

	Effectifs	Pourcentages (%)
Scarification	155	75,2
ATCD de transfusion	56	27,2
ATCD soins dentaires	49	23,8
Tatouage	04	01,9
Circoncision non médicalisée	04	01,9

La scarification était le facteur de risque de contamination d'hépatite C le plus retrouvé (75,2% des patients), suivie de l'ATCD de transfusion (27,2% des patients).

- **Prise de médicaments en cours**

Tableau XI : Répartition selon les co-prescriptions médicamenteuses en cours des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020

	Effectifs	Pourcentages (%)
Antihypertenseurs	**70**	**34,0**
Antidiabétiques oraux	21	10,2
Complément alimentaire	12	05,8
Acide acétylsalicylique (Aspirine®)	05	02,4
Levothyroxine	02	01,0
Tenofovir Disoproxil Fumarate	02	01,0
Phytothérapie	02	01,0
Benzodiazépine	02	01.0
Antiacide	01	00,5
Anticonvulsivant	01	00,5
Antibiotique	01	00,5
Insuline	01	00,5
Aldactone	01	00,5
Inhibiteur de la pompe à protons	01	00,5
Propanolol	01	00,5
Lorazépam	01	00,5
Trimétazidine (Vastarel®)	01	00,5
Atorvastatine (Vastator®)	01	00,5

L'analyse de ce tableau montre que 34% des patients étaient sous antihypertenseurs.

- **Données cliniques initiales**

Dans la population étudiée, 114 patients (soit 55,3%) étaient asymptomatiques initialement.

L'état général était bon (IPS selon l'OMS à 0) chez 170 patients sur 206 soit 85,5%.

Tableau XII : Répartition selon l'état général (évalué grâce à l'indice de performance status de l'OMS) des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020.

	Effectifs	Pourcentages (%)
0	178	86,5
1	17	08,5
2	04	02,0
3	04	02,0
4	00	00
Total	206	100,0

Concernant les signes cliniques, 41 patients (19,9%) présentaient des manifestations digestives dominées par la constipation et les douleurs abdominales et 71 patients (34,5%) avaient des manifestations extradigestives dominées par l'asthénie.

Le tableau XIII donne des détails sur ces manifestations présentées par les patients.

Tableau XIII : Répartition selon les manifestations digestives et extradigestives des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020

	Effectifs	Pourcentages (%)
Manifestations digestives		
Constipation	**22**	**10,7**
Douleurs abdominales	12	05,8
Dyspnée	04	01,9
Flatulence	03	01,5
Nausée	03	01,5
Ascite	03	01,5
Hépatomégalie	02	01,0
Diarrhée	01	00,5
Anorexie	01	00,5
Ictère	01	00,5
Manifestations extradigestives		
Asthénie	**57**	**27,7**
Amaigrissement	07	27,7
Céphalée	04	01,9
Myalgie	03	01,5
Arthralgie	02	01,0
OMI	02	01,0
Douleurs diffuses	01	00,5
Insomnie	01	00,5
Lombalgie	01	00,5
Prurit	01	00,5
Vertige	01	00,5

3.1.3 Données biologiques initiales et exploration de la fibrose avant traitement

➢ **Génotype du VHC**

Cent cinquante-et-un (151 soit 73,3%) avaient réalisé le génotypage du VHC.

Le tableau ci-dessous montre la répartition des patients traités selon le type et le sous type de génotype.

Tableau XIV : Répartition selon le génotype et le sous-type des patients traités pour hépatite C dans la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020

	Effectifs	Pourcentages (%)
Génotype (n= 151)		
1	69	45,7
2	**80**	**53,0**
4	2	01,3
Sous-type		
1a	33	21,8
1b	26	17,2
1k	1	00,7
2a	1	00,7
2a/c	17	11,2
2d	5	03,3
4e	1	00,7
Non déterminé	67	46,9

Sur 151 patients, le génotype 2 était le plus fréquent, chez 80 patients (53,0%).

- **Charge virale**

La charge virale moyenne en UI/ml était de **3.507.336,9 ± 1.156.443,98**. Les extrêmes étaient 3422 et 75.674.348 UI/ml.

La charge virale moyenne en log UI/ml était de **6,0**, les extrêmes 3,53 et 7,88.

- **Aminotransférases**

Il existait une cytolyse hépatique (aminotransférases supérieures à la normale) chez la majorité des patients 58,7% (121 patients sur 206).

Tableau XV : Répartition selon les données des aminotransférases des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020

	Effectifs	Pourcentages (%)
ASAT (UI/l)		
< 45	83	40,5
45 - 100	91	44,4
> 100	29	14,1
ALAT (UI/l)		
< 45	85	41,2
45 - 100	87	42,3
> 100	34	16,5

- **Co-infections**

Dans la population d'étude, 11 patients co-infectés par le VHB (05,4%) et 1 cas de co-infection avec le VIH (00,5%) avaient été retrouvés.

- **Modalités d'évaluation de la fibrose**

Le Fibrotest® était la méthode d'évaluation de la fibrose la plus utilisée (61,1% soit 126 patients sur 206).

Le tableau XVI monte la répartition des patients selon les différentes modalités d'évaluation de la fibrose.

Tableau XVI : Répartition selon les modalités d'évaluation de la fibrose des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020

	Effectifs	Pourcentages (%)
Fibrotest®	126	61,1
Score APRI	15	07,3
Fibroscan®	14	06,8
Non précisé	51	24,8
Total	206	100,0

- **Stades de fibrose au score de METAVIR**

Tableau XVII : Répartition selon le stade de fibrose (score de METAVIR) des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020

	Effectifs	Pourcentages (%)
A0F0	14	9,8
A0F1	12	8,4
A0F2	8	5,6
A0F3	2	1,5
A1F1	3	2,2
A1F2	12	8,4
A1F3	5	3,5
A1F4	9	6,3
A2F1	2	1,5
A2F2	7	5,1
A2F3	4	2,8
A2F4	9	6,3
A3F1	2	1,5
A3F2	4	2,9
A3F3	5	3,5
A3F4	**21**	**14,7**
A4F3	1	0,7
F0	1	0,7
F0F1	3	2,2
F1F2	2	1,5
F2	2	1,5
F3	2	1,5
F4	7	5,1
Total	137	100,0

3.1.4 Données échographiques

Chez 162 patients sur 206 soit 78,6%, l'échographie ne révélait aucune anomalie. Dans les cas où il y en avait, les anomalies hépatiques à l'échographie étaient dominées par l'hépatomégalie chez 24 patients soit 11,7%.

Tableau XVIII : Répartition selon les données échographiques des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020

	Effectifs	Pourcentages (%)
Foie normal	162	78,6
Hépatomégalie homogène	24	11,7
Stéatose hépatique	08	03,9
Kyste hépatique	06	02,9
Splénomégalie	05	02,4
Ascite	03	01,5
Signes échographiques de cirrhose hépatique	03	01,5
Lithiase vésiculaire	02	01,0
Nodule hépatique	02	01,0
Kyste biliaire	01	00,5
Kyste rénaux	01	00,5
Hypertrophie hétéronodulaire de la prostate	01	00,5
Hypertension portale	01	00,5
Aérocolie	01	00,5
Dysmorphie	01	00,5

3.2 Traitement spécifique anti-VHC actuel

3.2.1 Type de traitement

Durant cette étude, 07 associations d'AAD étaient utilisées. L'association sofosbuvir + velpatasvir était la plus utilisée chez 75 patients soit 36,4%. L'association sofosbuvir + ribavirine était utilisée chez 59 patients (28,6).

Le tableau XIX résume la répartition selon les différentes associations prescrites.

Tableau XIX : Répartition selon le traitement spécifique anti-VHC des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020

	Effectifs	Pourcentages (%)
Sofosbuvir + velpatasvir	75	36,4
Sofosbuvir + ribavirine	58	28,1
Sofosbuvir + ledipasvir	36	17,5
Sofosbuvir + velpatasvir + ribavirine	16	07,8
Sofosbuvir + ledipasvir + ribavirine	12	05,8
Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirine	06	02,9
Sofosbuvir + daclatasvir	03	01,5

3.2.2 Durée du traitement

Le traitement prescrit avait duré 12 semaines pour 200 patients (soit 97,1%) et 24 semaines pour 6 patients (soit 2,9%).

3.3 Réponse au traitement, évènements indésirables et effets sur la qualité de vie

3.3.1 Réponse au traitement

- **Réponse virologique soutenue (RVS) et réponse biochimique (tous génotypes et tous stades de fibrose confondus)**

Le tableau ci-dessous montre la répartition des patients selon les réponses virologiques soutenues et biochimiques.

Tableau XX : Répartition selon les réponses virologiques soutenues et biochimiques des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020

	Effectifs	Pourcentages (%)
Réponse virologique soutenue	**N=206**	
Oui	197	95,5
Non	09	04,9
Réponse biochimique	**N=121**	
Oui	115	95,0
Non	06	5,0

La RVS était obtenue chez 197 patients sur 206 soit 95,5%. Une réponse biochimique était retrouvée chez 115 patients sur 121 soit 95,0%.

➢ **Réponse virologique soutenue en fonction des génotypes**

La figure ci-dessous montre la répartition de la réponse virologique selon le type de génotype.

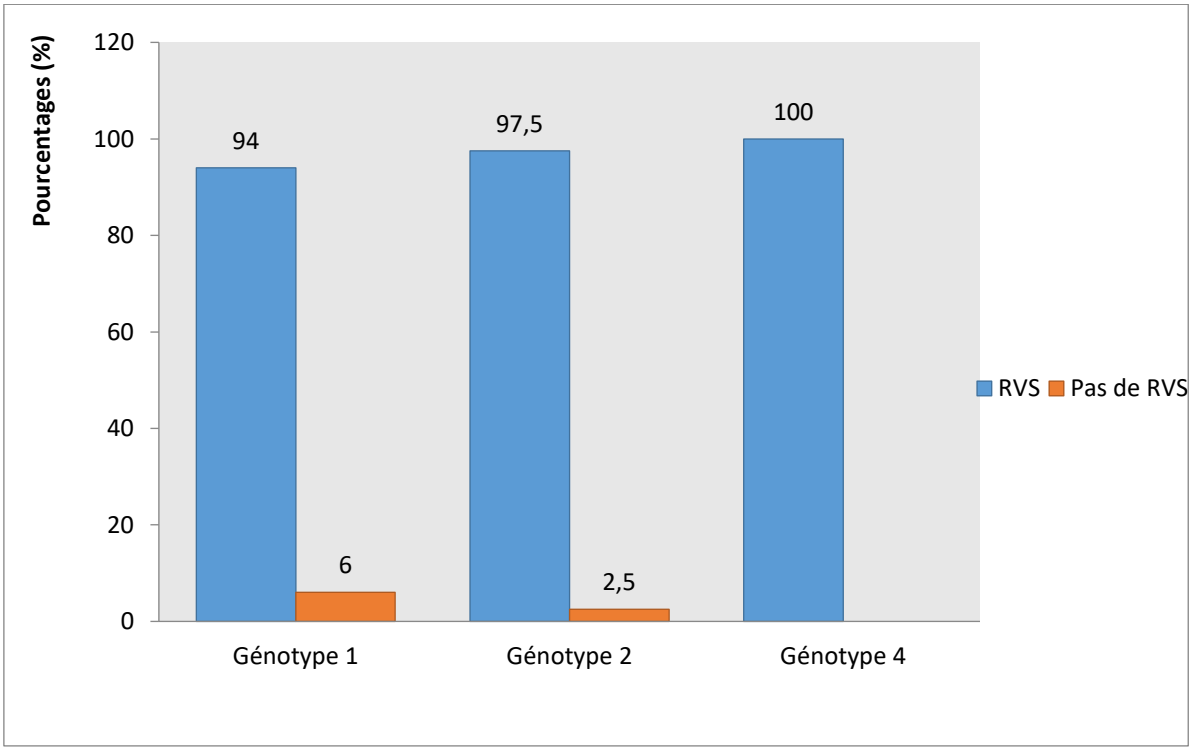


Figure 11 : Réponse virologique soutenue selon le génotype chez les patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020.

A l'issue de l'étude, 64 (94%) sur 68 patients de génotype 1 avaient obtenu une RVS. Cette dernière était obtenue chez 78 (97,5%) sur 80 patients de génotype 2. On avait enregistré 2 patients de génotype 4 tous guéris.

➢ **RVS selon la présence ou non de cirrhose**

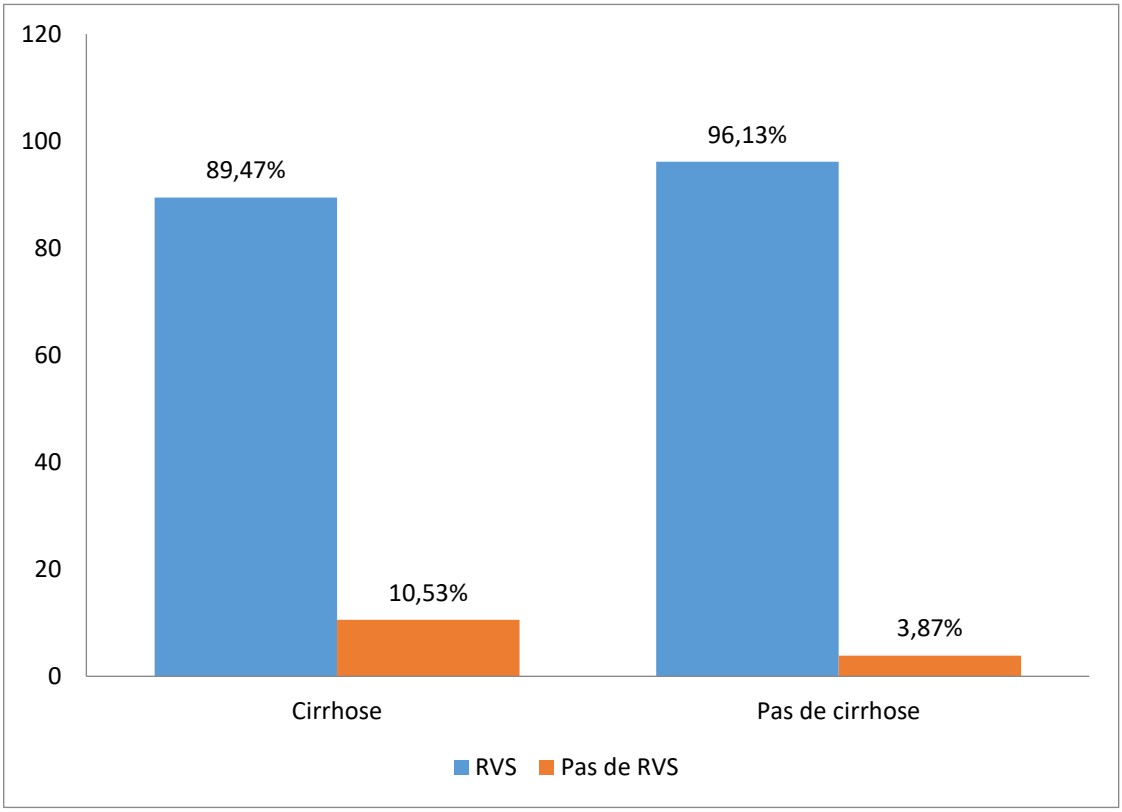


Figure 12 :Réponse virologique soutenue selon la présence ou non de cirrhose chez les patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020.

L'analyse des données révèle que la RVS était plus élevée chez les patients non cirrhotiques (96,1%) comparativement au patients cirrhotiques (89,5%).

➢ **RVS selon le type de traitement**

Le Tableau XXII révèle les RVS selon chaque type de traitement utilisé.

Tableau XXI : Réponse virologique soutenue selon le type de traitement chez les patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020

	Effectifs	Pourcentages (%)
Sofosbuvir + ribavirine	56	96,5
Sofosbuvir + velpatasvir	73	96,0
Sofosbuvir + velpatasvir + ribavirine	15	93,7
Sofosbuvir + ledipasvir	35	97,2
Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	11	91,7
Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	05	83,3
Sofosbuvir + Daclatasvir	02	66,7

- **Caractéristiques des patients ayant eu un échec virologique**

Neuf (09) patients soit 4,5% de la population d'étude avait connu un échec virologique. Le tableau XXII donne des détails sur leurs caractéristiques.

Tableau XXII : Caractéristiques des patients ayant eu un échec virologique.

Age (ans)	**Sexe**	**génotype**	**Présence ou non de cirrhose**	**Statut**	**Type de traitement reçu**	**comorbidités**
52	M	2	oui	naïf	sofosbuvir+daclatasvir+ribavirine	obésité
65	M	non fait	non	naïf	sofosbuvir+ daclatasvir	obésité
66	F	non fait	non	naïf	sofosbuvir+ velpatasvir	-

Tableau XXIII : Caractéristiques des patients ayant eu un échec virologique (Suite et fin).

Age (ans)	Sexe	génotype	Présence ou non de cirrhose	Statut	Type de traitement reçu	Comorbidités
59	F*	1	non	naïf	sofosbuvir+ ribavirine	-
46	M**	2	non	naïf	sofosbuvir+ ribavirine	-
69	F	1	oui	naïf	sofosbuvir+ledipasvir+ribavirine	-
72	M	non fait	non	Naïf	Sofosbuvir+ velpatasvir	-
68	F	1	non	naïf	Sofosbuvir+ ledipasvir	obésité
68	F	1	non	Pré-traité***	Sofosbuvir+ velpatasvir+ ribavirine	-

**F : Féminin*
***M : Masculin*
****Ce patient était prétraité par l'association sofosbuvir + ledipasvir.*

Notons qu'aucun de ces patients n'avait déclaré la prise d'autres médicaments ou alicaments concomitamment au traitement administré.

3.3.2 Evènements indésirables

- **Répartition des évènements indésirables selon la semaine de suivi**

Le tableau XXIV montre la répartition des patients en fonction des différents évènements indésirables développés.

Tableau XXIV : Répartition selon les évènements indésirables développés à S4, S8 et S12 chez les patients traités pour hépatite C a la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020

	Effectifs	Pourcentages (%)
Evènements indésirables S4		
Asthénie importante*	20	09,7
Anémie**	13	03,3
Amaigrissement	06	02,9
Troubles digestifs	06	02,9
Céphalées importantes	03	01,5
Prurit	02	01,0
Thrombopénie	02	01,0
Eruption cutanée	02	01,0
Neutropénie	01	00,5
Douleurs lombaires	01	00,5
Insomnie	01	00,5
Irritabilité	01	00,5
Evènements indésirables S8		
Asthénie importante	15	07,3
Anémie	14	06,8
Amaigrissement	04	01,9
Troubles digestifs	03	01,5
Céphalées importantes	03	01,5
Thrombopénie	03	01,5
Neutropénie	01	00,5
Evènements indésirables S12		
Anémie	14	06,8
Asthénie importante	13	06,3
Thrombopénie	03	01,5
Amaigrissement	04	01,9
Troubles digestifs	04	01,9
Céphalées importantes	03	01,5
Neutropénie	01	00,5

**Parmi ces patients, 3 avaient développé une asthénie de grade 2, 17 avaient développé une asthénie de grade 1.*

***Parmi ces patients, 8 avaient développé une anémie de grade 2 et 6 patients une anémie de grade 1.*

Le reste des évènements indésirables développés étaient de grade 1.

Les évènements indésirables les plus retrouvés étaient l'asthénie chez 20 patients soit 9,7%, l'anémie chez 14 patients soit 6,8%, l'amaigrissement et les troubles digestifs chez 6 patients (2,9%).

Notons qu'aucun évènement indésirable grave ayant conduit à l'arrêt du traitement n'était observé.

- **Répartition des évènements indésirables selon le type de traitement**

Tableau XXV : Répartition des nombres de cas d'évènements indésirables par type de traitement chez les patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020.

	Evènements indésirables	
	Effectifs	Pourcentages (%)
Sofosbuvir + ribavirine	24	55,8
Sofosbuvir + velpatasvir	08	18,6
Sofosbuvir + velpatasvir + ribavirine	05	11,6
Sofosbuvir + ledipasvir	03	07,0
Sofosbuvir + ledipasvir + ribavirine	02	04,6
Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirine	01	02,3
Sofosbuvir + daclatasvir	00	00,0

L'analyse du tableau XXV permet de dire que le traitement associant le sofosbuvir à la ribavirine était le traitement ayant généré le plus de cas d'évènements indésirables.

Tableau XXVI : Type d'évènements indésirables selon le type de traitement chez les patients traités pour l'hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020.

	Sofosbuvir + ribavirine N(%)	Sofosbuvir + velpatasvir N(%)	Sofosbuvir+ velpatasvir+ Ribavirine N(%)	Sofosbuvir + ledipasvir N(%)	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine N(%)	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine N(%)
Amaigrissement	2(3,4)	1(1,3)	0	1(2,8)	0	0
Asthénie importante	7(11,9)	4(5,3)	1(6,2)	1(2,8)	1(8,3)	1(16,6)
Troubles digestifs	2(3,4)	0	1(6,3)	0	0	0
Céphalées importantes	2(3,4)	0	0	1(2,8)	0	0
Prurit	0	0	0	0	0	0
Anémie	10(16,9)	0	3(18,8)	0	1(8,3)	0
Neutropénie	0	1(1,3)	0	0	0	0
Thrombopénie	1(1,7)	2(2,67)	0	0	0	0

Aucun évènement indésirable n'avait été décelé chez les patients traités par l'association sofosbuvir et daclatasvir.

L'analyse du tableau XXVI montre que l'anémie était engendrée essentiellement par les associations sofosbuvir + ribavirine et sofosbuvir + velpatasvir + ribavirine. L'asthénie était provoquée majoritairement par les associations sofosbuvir + ribavirine et sofosbuvir + velpatasvir.

- **Gestion des évènements indésirables**

Le tableau ci-dessous montre la répartition des patients selon les moyens de gestion des évènements indésirables.

Tableau XXVII : Répartition des patients selon les moyens de gestion des évènements indésirables

	Effectifs	Pourcentages (%)
Prescription d'antihistaminiques	02	01,0
Acide folique	19	09,5
Prescription d'autres médicaments	02	01,0
Diminution de la dose de ribavirine	01	00,4

On déduit de ce tableau que peu de moyens thérapeutiques étaient utilisés pour pallier les évènements indésirables.

3.3.3 Evolution

Un patient avait abandonné le traitement et deux (02) avaient arrêté pour des difficultés financières. Nous avions noté 01 cas de rechute lors de notre étude.

Cinq (05) cas de décès avaient été enregistrés dont un (01) dans les suites opératoires immédiates d'une thyroïdectomie pour tumeur maligne de la thyroïde, un (01) cas de décès pour un hépatocarcinome, et les trois autres décès n'ont pu être renseignés.

Le tableau XXVIII donne des détails sur des paramètres liés à l'évolution de l'état de santé des patients.

Tableau XXVIII : Répartition selon l'évolution de l'état de santé des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020

	Effectifs	Pourcentages (%)
Suivi après guérison	170	82,5
Décès	05	02,6
Découverte d'hépatocarcinome	04	01,9
Rechute	01	00,5

3.3.4 Effet du traitement sur la qualité de vie (Appréciation du score SF-36 avant et après traitement)

Les scores SF-36 avaient été appréciés chez 92 patients sur les 206.

Ces scores après traitement étaient statistiquement plus élevés que ceux d'avant traitement ; cela traduit une nette amélioration de la qualité de vie de ces patients traités.

Tableau XXIX : Score SF-36 avant et après traitement

	Avant traitement	Après traitement	Valeur p
Activité Physique	61,26	75,24	**0,02**
Limitations dues à l'activité physique	55,42	77,1	**0,036**
Douleur physique	61,66	76,57	**0,008**
Santé perçue	50,08	63,44	**0,01**
Vitalité	46,98	58,49	**0,026**
Vie et relation avec les autres	64,98	83,28	**0,003**
Santé psychique	59,04	67,55	**0,02**
Limitations dues à l'état psychique	59,82	75,87	**0,003**
Evolution de la santé perçue	47,59	73,49	**0,004**

3.4 Coût et financement de la prise en charge (PEC)

Le coût du bilan pré-thérapeutique avait été évalué à **498 176 FCFA** soit **851,88 USD**, selon les coûts standards en vigueur au Bénin.

Pour les patients suivis sous antiviraux d'action directe, le coût du traitement et du suivi dépend lui aussi du génotype mais aussi de l'existence ou non d'une cirrhose. Il est de **2 023 844 FCFA** soit **3 460,77 USD** pour les patients de génotype 1 et 4 avec ou sans cirrhose. Chez les patients de génotype 2, il est de **1 653 908 FCFA** soit **2 828,18 USD** en ce qui concerne les patients non cirrhotiques et de **2 819 892 FCFA** soit **4 822,02 USD** concernant les patients cirrhotiques.

Une prise en charge octroyée par l'Etat, avait permis à 88 patients (42,7%) de bénéficier gratuitement du traitement par les AAD. Cependant, elle ne couvre pas le bilan pré-thérapeutique.

Tableau XXX : Répartition selon les modalités de financement de la PEC des patients traités pour hépatite C à la CUHGE du CNHU-HKM de 2015 à 2020

	Effectifs	Pourcentages (%)
Financement du bilan pré-thérapeutique		
Patient	**96**	**46,6**
PEC administrative	30	14,6
Famille	23	11,2
Assurance privée	03	01,5
Financement traitement médicamenteux		
Etat	**88**	**42,7**
Patient	37	18,0
Famille	13	06,3
Laboratoire pharmaceutique	12	05,8
Assurance privée	02	01,0
Financement du bilan de suivi thérapeutique		
Patient	**61**	**29,6**
PEC administrative	55	26,7
Famille	15	07,3
Assurance privée	02	01,0

3.5 Facteurs associés à la réponse au traitement (RVS)

3.5.1 Relation entre ATCD ou comorbidités et réponse au traitement

Tableau XXXI : Association entre RVS et les ATCD ou comorbidités

	RVS		p-value	OR	IC95% [OR]
	Oui	Non			
Transfusion sanguine					
Non	142	8	0,27	1	
Oui	54	1		3,04	0,37 - 24,9
ATCD soins dentaires					
Non	150	6	0,44	1	
Oui	46	3		0,61	0,14 - 2,54
Scarification					
Non	50	1	0,45	1	
Oui	146	8		0,36	0,04 - 2,99
Hépatite B					
Non	182	7	0,08	1	
Oui	9	2		0,17	0,6 - 1,12
Cirrhose				1	
Non	174	7	0,20	0,34	0,06 - 1,7
Oui	17	2			
Diabète					
Non	156	8	0,21	1	
Oui	39	0		1,17	0,47 - 2,88
Obésité					
Non	132	2	**0,03**	1	
Oui	40	4		0,15	0,02 - 0,85
HTA					
Non	82	6	0,18	1	
Oui	111	3		2,7	0,65 - 11,14
Phytothérapie					
Non	124	5	0,71	1	
Oui	58	3		0,77	0,18 - 3,37
Consommation chronique d'alcool					
Non	183	9	0,54	1	
Oui	13	0		1,12	0,36 - 2,5
Tabagisme					
Non	191	9	0,88	1	
Oui	4	0		1,04	1,01 - 1,07
Traitement antérieur par AAD					
Non	185	8	0,39	1	
Oui	10	1		0,43	0,04 - 3,8
Traitement antérieur par interféron-ribavirine					
Non	189	9	0,72	1	
Oui	7	0		1,04	0,10 - 34,16

Le traitement est statistiquement moins efficace chez les patients obèses (RVS de 90,9% chez les sujets obèses et de 98,5% chez les non obèses ; p=0,03).

3.5.2 Relation entre RVS et manifestations cliniques

Tableau XXXII : Association entre RVS et manifestations cliniques

	RVS		p-value	OR	IC95% [OR]
	Oui	Non			
Asymptomatique					
Non	89	3	0,36	1	
Oui	107	6		0,6	0,14 - 2,47
Etat général					
0	162	7		1	
1	12	1	0,8	0,51	0,05 - 4,56
2	1	0		1,04	0,01 - 1,07
3	4	0		1,04	1,01 - 1,07
Manifestations digestives					
Non	147	9	0,11	1	
Oui	41	0		1,06	1,02 - 1,10
Manifestations extradigestives					
Non	120	6	0,59	1	
Oui	67	3		1,11	0,27 - 4,6

Il n'y a pas d'association statistiquement significative entre les manifestations cliniques et la RVS.

3.5.3 Relation entre RVS et facteurs biologiques

Tableau XXXIII : Association entre RVS et facteurs biologiques

	RVS		p-value	OR	IC95% [OR]
	Oui	Non			
ALAT					
< 45	85	0		1	
45 - 100	81	6	0,2	0,9	0,84 - 0,97
> 100	33	1		0,97	0,91 - 1,02
ASAT					
< 45	67	1		1	
45 - 100	85	6	0,2	0,2	0,02 - 1,79
> 100	27	2		0,2	0,01 - 2,3
Charge virale					
≤ 1000000	94	2	0,1	1	
> 1000000	101	7		3,25	0,66 - 16,0
Génotype					
1	64	4		1	
2	78	2	0,55	2,43	0,43 - 13,7
4	2	0		1,06	1,0 - 1,12
Stade de fibrose					
F4	27	1	0.64	1	
Autres stades que F4	104	25		1.29	0,14 –11,5

On ne note pas d'association entre la RVS et les facteurs biologiques

3.5.4 Relation entre RVS et type de traitement

Tableau XXXIV : Association RVS et type de traitement

	RVS		p-value	OR	IC95% [OR]
	Oui	Non			
Sofosbuvir + ribavirine (N= 56)					
Non	140	8	0,5	1	
Oui	56	2		1,6	0,32 - 7,7
Sofosbuvir + velpatasvir (N= 73)					
Non	122	9	0,1	1	
Oui	73	2		2,69	0,5 - 12,8
Sofosbuvir + velpatasvir + ribavirine (N= 15)					
Non	181	9	0,36	1	
Oui	15	1		0,74	0,08 - 6,2
Sofosbuvir + ledipasvir (N= 35)					
Non	161	9	0,52	1	
Oui	35	1		1,9	0,2 - 15,9
Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine (N= 11)					
Non	185	9	0,45	1	
Oui	11	1		0,53	0,06 - 4,6
Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine (N=05)					
Non	191	9	0,26	1	
Oui	5	1		0,23	0,02 - 2,2
Sofosbuvir + Daclatasvir (N=02)					
Non	194	9	0,1	1	
Oui	2	1		0,09	0,007 - 1,1

Le type de traitement n'est pas statistiquement associé à la réponse virologique soutenue.

3.5.5 Relation entre RVS et effets secondaires

Tableau XXXV : Association entre RVS et effets secondaires

	RVS		p-value	OR	IC95% [OR]
	Oui	Non			
Amaigrissement					
Non	194	8	0,16	1	
Oui	3	1		0,12	0,01 - 1,3
Asthénie importante					
Non	183	8	0,5	1	
Oui	14	1		0,61	0,07 - 5,2
Troubles digestifs (nausée constipation)					
Non	194	9	0,87	1	
Oui	3	0		1,04	1,6 - 7,26
Céphalées importantes					
Non	195	8	0,12	0,08	0,006 – 1
Oui	2	1			
Anémie					
Non	183	9	0,52	1	
Oui	14	0		1,04	1,01 - 1,08
Neutropénie					
Non	196	9	0,95	1	
Oui	1	0		1,04	1,01 - 1,07
Thrombopénie					
Non	194	9	0,87	1	
Oui	3	0		1,04	1,01 - 1,07

Aucun effet secondaire n'était significativement associé à la RVS.

4. DISCUSSION

4.1 Atteinte des objectifs de l'étude

Au terme de l'étude, les objectifs définis ont été atteints. En effet, l'efficacité globale du traitement par les AAD au CNHU-HKM a été évaluée à 95,5%. Cette étude a permis de déterminer la tolérance des patients sous ce traitement. Egalement, nous avons pu évaluer de manière objective l'effet du traitement sur la qualité de vie des patients. Enfin elle a permis d'évaluer le coût de la prise en charge thérapeutique des patients traités par AAD au CNHU-HKM.

4.2 Qualité et validité des résultats

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'hépatite C par les AAD au CNHU-HKM de Cotonou. Dans l'atteinte de cet objectif, une étude transversale, descriptive et analytique a été réalisée. Les sujets inclus dans l'étude ont tous rempli les critères d'inclusion. L'organisation de la collecte, telle que décrite précédemment, a été respectée.

La qualité de vie des patients était évaluée par un questionnaire de score SF-36, qui était administré lors de l'interview avant le traitement et ensuite après le traitement.

4.3 Commentaire et discussion des résultats

4.3.1 Caractéristiques principales de la population étudiée

- **Age de la population étudiée**

Dans cette étude, l'âge moyen des patients était de 62 ans. La majorité des patients (77,2%) était d'âge supérieur à 55 ans. Ces résultats se rapprochent de ceux de Kpossou et al. en 2017 **[8]** qui avaient rapporté dans une étude sur les aspects épidémiologiques des hépatites B et C au CNHU-HKM de Cotonou, un âge moyen de 59,3 ans avec une prédominance de la tranche des plus de 60 ans

(22,7%) chez les porteurs de VHC. Kodjoh et al. **[55]** en 2014 avaient rapporté un âge moyen de 54,6 ans. De même, Nsanzimana et al. **[56]** en 2017, avaient retrouvé dans une étude portant sur le traitement de l'hépatite C par l'association sofosbuvir + ledipasvir au Rwanda, un âge moyen de 64 ans. En Tunisie, Mrabet et al. **[57]**, dans une étude portant sur l'efficacité et la tolérance des antiviraux à action directe, avaient trouvé un âge moyen de 52 ans. Eloumou et al. **[58]** en 2018 avaient retrouvé un âge moyen de 58 ans. Dans une étude menée au Japon par Omata et al. **[59]** en 2014 sur le traitement des patients par l'association sofosbuvir + ribavrine, l'âge moyen était de 57 ans. Ces résultats confirment le fait que l'hépatite C est majoritairement retrouvée chez les sujets de plus de la cinquantaine. Ceci pourrait se justifier par le mode de contamination essentiellement parentéral du VHC. Les sujets âgés avaient été plus confrontés à de moins bon niveau d'hygiène : aiguilles réutilisées, soins par des personnes non professionnelles, produits sanguins moins sécurisés.

- **Sexe de la population étudiée**

Nous avons noté une prédominance féminine (66,5%) avec un sex-ratio de 0,5. Ce résultat est conforme à celui de Kpossou et al. **[8]** qui avaient noté également une prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,8. Nsanzimana et al. **[56]** avaient noté un résultat similaire avec une prédominance féminine (62%) et un sex-ratio de 0,6. Les résultats de Mrabet et al. **[57]** confortent également les nôtres. En effet, ils avaient trouvé une prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,6. De même, Eloumou et al. **[58]** au Cameroun en 2018 dans une étude portant sur le traitement de l'hépatite C par l'association sofosbuvir + ledipasvir +/- ribavirine, avaient noté une prédominance féminine de ces patients (58,6%) avec un sex-ratio de 0,7. Cependant Ananissoh-Lawson et al. au Togo **[60]** avaient retrouvé une prédominance masculine de ces patients traités par AAD. Ce résultat

contraire aux nôtres pourrait s'expliquer par le faible effectif des patients de leur étude (89 patients).

La prédominance féminine pourrait s'expliquer par le fait que les femmes ont un plus grand besoin en soins : grossesses, accouchements et autres problèmes gynécologiques.

- **Génotype de la population étudiée**

Dans notre étude, le génotype 2 était le génotype le plus fréquent (53%). Ce résultat corrobore celui de Kpossou et al. **[61]** en 2015 qui avaient révélé la prédominance du génotype 2 dans une étude menée sur 44 patients au Bénin (56,6%). Ce résultat est conforme à ceux de Ananissoh-Lawson et al. **[60]** au Togo qui avaient trouvé que 71,43% de ses patients étaient de génotype 2. Cependant, nos résultats sont différents de ceux de Gupta et al. en 2017 **[62]**. En effet, dans cette étude portant sur les patients atteints d'hépatite C en attente de traitement par les AAD, le génotype 4 était le génotype le plus retrouvé (96,7%). En Tunisie, Mrabet et al. **[57]** avaient trouvé lors de leur étude que le génotype 1b était dominant avec une fréquence de 76%. Dans une étude POLARIS en 2015 **[63]** portant sur la prévalence mondiale et distribution génotypique de l'hépatite virale C, le génotype 2 était le plus fréquent au Burkina-Faso, le génotype 4 était le plus retrouvé en Egypte, le génotype 5 était celui prédominant en Afrique du sud. Dans les pays européens, le génotype 1b était celui dominant en France ainsi qu'en Allemagne.

Ces résultats témoignent de la diversité de génotype variant d'un pays à un autre avec une prédominance du génotype 2 en Afrique de l'ouest.

- **Proportion de patients ayant une cirrhose dans la population étudiée**

Vingt-huit (28) patients cirrhotiques étaient retrouvés soit 14% de la population d'étude. Ce taux est inférieur à celui trouvé par Kodjoh et al. **[55]** en 2017. En effet, dans une étude portant sur les premiers patients traités par AAD au Bénin, 19 patients sur 44 étaient cirrhotiques soit 41,2%. Cette différence pourrait s'expliquer par le faible effectif de leur étude. Elle pourrait également s'expliquer par le fait que le traitement par AAD était priorisé aux patients ayant déjà développé des complications ou un stade avancé de fibrose hépatique, en raison de la faible disponibilité des AAD.

En Tunisie, Mrabet et al. **[57]**, avaient noté que 28% (15/54) de leurs patients traités par les AAD étaient cirrhotiques. Eloumou et al. **[58]** au Cameroun avaient révélé 6,7% (7/111) de patients cirrhotiques dans leur population d'étude.

- **Proportion de patients prétraités dans la population étudiée**

Dans la population d'étude, 18 patients étaient prétraités : 11 patients avaient reçu un traitement antérieur par AAD et 7 patients un traitement antérieur par interféron-ribavirine. Il s'agissait des patients qui avaient eu un échec à un traitement par AAD (les premiers patients traités par AAD au Bénin) ou par interféron – ribavirine. Parmi les patients prétraités par les AAD, 6 patients étaient de génotype 2 et prétraités par l'association sofosbuvir + ribavirine. Les 5 autres patients étaient de génotype 1 prétraités par l'association sofosbuvir + ledipasvir. Ces premiers traitements étaient conformes aux recommandations internationales en matière de traitement de l'hépatite C d'alors. Cependant les combinaisons thérapeutiques avec la ribavirine ne sont plus recommandées en première intention **[53]**.

4.3.2 Présentation des différentes associations d'AAD utilisées dans le traitement de l'hépatite C au CNHU-HKM de 2015 à 2020

Au terme de l'étude dans le service d'hépato-gastro-entérologie du CNHU-HKM, nous retenons que 07 associations d'AAD sont utilisées, selon le génotype, la présence ou non de cirrhose, chez des patients naïfs et prétraités. Il s'agit des associations :

- Sofosbuvir - velpatasvir (chez 36,4% des patients),
- sofosbuvir - ribavirine (28,6%),
- sofosbuvir - ledipasvir (17,5%),
- sofosbuvir - daclatasvir (01,5%),
- sofosbuvir - velpatasvir - ribavirine (07,8%),
- sofosbuvir - ledipasvir - ribavirine (05,8%),
- sofosbuvir - daclatasvir - ribavirine (02,9%).

Toutes ces associations d'AAD utilisées au Bénin ont obtenu leurs AMM dans les pays européens **[51]**.

Le traitement a duré 12 semaines pour la majorité des patients (200 soit 97,1%) et 24 semaines pour 6 patients.

Pour les patients de génotype 1, l'association sofosbuvir + ledipasvir était le traitement le plus utilisé 43,5% (30/69) suivie de l'association sofosbuvir + velpatasvir chez 8,9% des patients (13/69).

Chez les patients de génotype 2, l'association sofosbuvir + ribavirine était la plus utilisée 62,5% (50/80) suivie de l'association sofosbuvir + velpatasvir 22,5% (18/80).

Parmi les 2 patients de génotype 4, l'un était traité par l'association sofosbuvir + velpatasvir et l'autre par l'association sofosbuvir + ledipasvir.

Les prescriptions chez les patients de génotype 1 et 4 étaient faites conformément aux recommandations internationales en matière de traitement de l'hépatite C **[12,53]**. Les trithérapies associant la ribavirine étaient donc utilisées chez les patients présentant une cirrhose et/ou les cas de retraitement.

L'utilisation de l'association sofosbuvir + ribavirine dans le traitement des patients de génotype 2 n'est plus d'actualité. Cependant, des pays à revenus limités comme le Bénin ne disposent que des génériques d'AAD ; compte tenu du coût élevé des formes de spécialités rendant leur accessibilité et disponibilité difficiles. Cette association de génériques (moins chers) avait été donc utilisée en absence de contre-indication. De même, les molécules comme le glécaprévir, le voxilaprévir, le siméprévir préconisées dans le traitement de l'hépatite C selon les recommandations internationales n'étaient pas utilisées parce que ces dernières ne sont pas disponibles au Bénin.

4.3.3 Réponse sous traitement

4.3.3.1 Efficacité du traitement

Pour la population d'étude, la RVS globale était de 95,5% (197 sur 206 patients). Ce résultat corrobore à celui de Kodjoh et al. **[55]** en 2017 au Bénin. En effet, dans cette étude qui avait porté sur 36 patients (les premiers patients traités par AAD dans notre pays), la RVS était observée à 91,7%. Au Togo en 2018, Lawson-Ananissoh et al. **[60]** avaient trouvé des taux de RVS supérieurs à 90 % sur 84 patients traités. De même, une étude rétrospective sur 590 patients au Rwanda en 2017 par Nsanzimana et al. **[56]** avait noté une RVS de 91,5%. Plusieurs autres travaux avaient retrouvé des résultats similaires. C'est le cas d'une étude au Cameroun réalisée en 2017 par Eloumou et al. **[58]** où la RVS chez des patients de génotpe 1 ou 4 traités par l'association sofosbuvir + ledipasvir avec ou sans ribavirine était retrouvée à 93,7%. Une RVS de 100% avait été

rapportée par Mrabet et al. **[57]** en 2018 en Tunisie d'après une étude rétrospective sur 54 patients.

Nos résultats sont aussi similaires à ceux rapportés dans les pays à revenus élevés où des RVS supérieures à 90% étaient retrouvées **[12]**.

Quant à la réponse biochimique, elle était de 95,0% (115 patients sur 121). Ce résultat est similaire à celui de Kodjoh et al. **[55]** qui avaient trouvé une réponse biochimique de 93,3% sur l'ensemble des patients étudiés.

- Association sofosbuvir + velpatasvir

Parmi les patients traités par l'association sofosbuvir + velpatasvir dont 94,7% naïfs et 90,7% non cirrhotiques, 96% (73/75) ont obtenu une réponse virologique soutenue. Ce résultat est conforme à celui rapporté dans une étude des essais thérapeutiques de phase III aux Etats Unis d'Amérique (USA), ASTRAL-1 **[64]**. En effet, dans cette étude, chez les patients traités par l'association sofosbuvir + velpatasvir, la RVS était observée à 98%. Ces résultats sont confirmés par une étude de Mangia et al. **[65]** en 2019 portant sur 12 cohortes provenant de 7 pays de l'Europe et de l'Amérique du nord. La RVS trouvée était donc de 98,9%.

- Association sofosbuvir + ribavirine

Sur 58 patients tous naïfs, 93,1% non cirrhotiques traités par sofosbuvir + ribavirine, 56 soit 96,5% avaient obtenu une RVS. Ce résultat est similaire à celui de Lawson-Ananisoh et al. **[60]** au Togo qui avaient mentionné un taux de 91,7% chez ses patients de génotype 2 traités par l'association sofosbuvir + ribavirine. Ces résultats sont également conformes à ceux d'Omata et al. **[59]** en 2014 au Japon. En effet dans cette étude, 132 patients, dont 90 patients naïfs et 63 patients prétraités de génotype 2 ont été traités par l'association sofosbuvir + ribavirine, la RVS était de 98%. Dans une étude nord-américaine prospective de 2013 à 2015 menée par Welzel et al. **[66]**, 321 patients de génotype 2 ont été traités par l'association sofosbuvir + ribavirine. La RVS était de 91% chez les patients non

cirrhotiques et de 79% chez les patients cirrhotiques. Dans l'essai VALENCE **[67]**, la RVS avec l'association sofosbuvir + ribavirine était de 93%.

- Association sofosbuvir + ledipasvir

Sur 36 patients dont 94,4% naïfs et 91,7% non cirrhotiques, traités par l'association sofosbuvir + ledipasvir, 35 soit 97,2% avaient obtenu une RVS. Ce taux se rapproche de celui trouvé par Eloumou et al. **[58]** en 2017 au Cameroun. La RVS évaluée chez 111 patients traités par l'association sofosbuvir + ledipasvir était de 93,7%. Dans une étude de Nsanzimana et al. **[56]** en 2017 au Rwanda, sur 300 patients traités par la même association, 87% avaient obtenu une RVS. Ces résultats sont conformes à ceux de l'étude ION-1 **[68]**, un essai thérapeutique de phase III fait aux USA en 2014. En effet, les patients tous naïfs dont 16% avec une cirrhose compensée, avaient obtenu une RVS de 99%. Dans l'étude TRIO HEALTH **[69]** en 2015, une évaluation sur une large population de patients dont 30% cirrhotiques avait révélé une RVS de 94,1%. Dans une étude de Reddy et al. **[70]** en 2015, 513 patients de génotype 1 dont 161 patients naïfs et cirrhotiques ont été traités par l'association sofosbuvir + ledipasvir avec ou sans ribavirine. Le taux de RVS était de 96%. Chez 44 patients présentant une grande diversité phylogénétique, Abergel et al. **[71]** ont rapporté une RVS de 93% avec l'association sofosbuvir + ledipasvir. Nos résultats sont également similaires à ceux de Yonoussi et al. en 2016 au Japon **[72]**, qui avaient trouvé une RVS de 97% chez des patients de génotype 4 traités par la même association.

- Association sofosbuvir + daclatasvir

Durant l'étude, 3 patients avaient bénéficié de l'association sofosbuvir + daclatasvir. La RVS était observée chez 2 patients soit 66,7%. L'échec était observé chez un patient cirrhotique de génotype 1. Ce résultat est relativement inférieur à celui trouvé par Sulkowski et al. **[73]** en 2014 aux USA. En effet, cette étude portant sur 211 patients de génotype 1, 2 et 3 traités par l'association

sofosbuvir + daclatasvir, avait révélé un taux de RVS de 91%. Dans une étude de Ahmed et al. **[74]** en 2016 en Egypte, 183 patients de génotype 4 avaient été traité par l'association sofosbuvir + daclatasvir. La RVS était observée à 96% (176/183).

Le faible taux de RVS observé dans notre étude serait lié à l'effectif très réduit de patients traités par cette association.

- Association sofobuvir + velpatasvir + ribavirine

Les patients traités par l'association sofosbuvir + velpatasvir + ribavirine dont 43,8% (7/16) patients prétraités et 31,3% cirrhotiques (5/16), avaient obtenu une RVS dans 93,7 % des cas (15 sur 16 patients). Dans une étude menée par Izumi et al. **[75]** au japon, 82% des patients de génotype 1 et 2 traités par l'association sofosbuvir + velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines, ont eu une RVS.

- Association sofosbuvir + ledipasvir + ribavirine

Sur 12 patients dont 8,3% (1/12) patients prétraités et cirrhotiques, traités par l'association sofosbuvir + ledipasvir + ribavirine, 11 soit 91,7 % avaient obtenu une réponse virologique soutenue. Dans l'essai SIRUIS **[76]** conduit par les laboratoires GILEAD qui avait porté sur les patients de génotype 1, cirrhotiques ; les patients traités par l'association sofosbuvir + ledipasvir + ribavirine avaient obtenu une RVS de 96%. Ces résultats sont conformes à ceux de Misokami et al. **[77]** en 2015 qui avaient retrouvé une RVS de 98% chez des patients de génotype 1 traités par la même association. Dans une étude de Calleja et al. en 2017 **[78]**, chez des patients espagnols, dont 56,8% prétraités et 57,4% cirrhotiques, la RVS liée à l'association sofosbuvir + ledipasvir + ribavirine était de 95,8%.

- Association sofobuvir + daclatasvir + ribavirine

Dans l'étude, 5 (83,3%) sur 6 patients traités par l'association sofosbuvir + daclatasvir + ribavirine avaient obtenu une RVS. Ce résultat se rapproche de celui de l'étude ALLY-3C **[79]**, un essai thérapeutique de phase III. En effet, Sur 67 patients de génotype 3 et cirrhotiques, la RVS était observée à 88%. Dans une étude de Shiha et al. **[80]** en 2018 en Egypte, un taux de RVS de 95,7% était retrouvé pour la même association.

4.3.3.2 Facteurs prédictifs de bonne réponse virologique

L'un des principaux facteurs de bonne réponse virologique retrouvé dans la littérature existante est l'absence de cirrhose **[81,82]**. Au Cameroun, dans l'étude de Eloumou et al. **[58]**, les patients non cirrhotiques ont eu une RVS de 95,2% contre 71,4% pour les patients cirrhotiques (p = 0,004). Dans l'essai VALENCE **[67]**, la RVS était de 94% chez les patients non cirrhotiques et de 82% chez les patients cirrhotiques. Terrault et al. en 2016 **[83]**, dans une étude portant sur l'efficacité de l'association sofosbuvir + lédipasvir et les facteurs de bonne réponse virologique avaient trouvé l'absence de cirrhose comme prédicteur de bonne réponse au traitement. Dans la présente étude, nous avons eu un taux de réponse virologique soutenue plus élevé chez les patients non cirrhotiques (96,1%) que chez les patients cirrhotiques (89,5%). Cependant cette différence n'est pas statistiquement significative (p=0,20). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que dans notre étude, le traitement chez les patients cirrhotiques a été plus renforcé par l'adjonction de la ribavirine et un prolongement de la durée du traitement à 24 semaines pour améliorer le taux de RVS.

La faible réponse des patients cirrhotiques au traitement par les AAD pourrait être expliquée par la fibrose cicatricielle installée et la fonction déficitaire des hépatocytes induite par la cirrhose.

Dans nos travaux, la bonne réponse virologique était plus notée chez les sujets non obèses (98,5%) que chez les sujets obèses (90,9%) (p=0,03). Aucune étude antérieure sur les antiviraux à action directe n'avait retrouvé l'absence d'obésité comme facteur de bonne réponse virologique.

La faible réponse virologique observée chez nos patients obèses pourrait être expliquée par la stéatose hépatique aggravée par l'obésité. Cette dernière accélère la progression de la fibrose hépatique rendant ainsi ces patients moins répondant au traitement. Cette situation pourrait aussi être expliquée par les propriétés pharmacologiques notamment une augmentation du volume de distribution et une altération de la biodisponibilité des médicaments chez ces sujets. Il serait donc préférable d'obtenir une perte de poids chez ces sujets obèses avant d'initier le traitement antiviral pour une meilleure réponse thérapeutique.

4.3.3.3 Facteurs d'échec virologique

Les facteurs d'échec virologique retrouvés dans la littérature étaient essentiellement la cirrhose, l'échec à un traitement antiviral antérieur contre l'hépatite C, le génotype 3, la présence de mutations résistantes du virus **[81,82]**. Dans notre étude, 9 patients soit 4,5% de la population d'étude ont connu un échec virologique. Parmi ces derniers, 2 patients étaient cirrhotiques et 1 patient était prétraité avec l'association sofosbuvir + ledipasvir. L'obésité était la comorbidité retrouvée chez 3 patients. Aucun des patients n'était de génotype 3. La présence de mutations résistantes du VHC n'a pu être évaluée en raison de la non disponibilité des tests de résistance dans notre pays.

Les échecs au traitement enrégistrés, indépendamment de ces facteurs identifiés, pourraient être liés à une mauvaise observance de ces patients au traitement. Des interactions avec certains médicaments ou alicaments pris par ces patients concomitamment au traitement mais dissimulés lors de l'interview, pourraient également l'expliquer. Une réinfection virale surtout chez les

personnes à risque (les toxicomanes, les professionnels de santé, les polytransfusés…) est aussi à exclure.

4.3.3.4 Tolérance du traitement

Les effets indésirables développés par les patients au cours de l'étude étaient essentiellement l'asthénie 9,7% (20 patients), l'anémie 6,8% (14 patients), l'amaigrissement et les troubles digestifs (nausée, constipation) chez 6 patients. L'asthénie, l'effet indésirable le plus fréquent, était plus liée aux associations sofosbuvir + velpatasvir et sofosbuvir + ribavirine. Dans l'essai thérapeutique de phase III, ASTRAL-1 **[64]**, portant sur des patients traités par l'association sofosbuvir + velpatasvir, les effets indésirables les plus retrouvés étaient les céphalées, l'asthénie et les nausées. Au Cameroun, Eloumou et al. **[58]** dans une étude portant sur l'efficacité et la tolérance de l'association sofosbuvir + ledipasvir avec ou sans ribavirine, avaient identifié l'asthénie comme l'effet secondaire le plus fréquent (10,6%). Ces résultats sont conformes à ceux de Zeng et al. **[84]** en 2017 en Chine, qui avaient trouvé l'asthénie dans 27% des cas. Les effets indésirables étaient rapportés chez 28,7% de la population d'étude. Dans une étude colombienne sur les AAD en 2019 **[85]**, l'asthénie (5,6%) était le plus fréquent des effets indésirables. Au Mexique, d'après une étude de Chirino-Sprung et al. **[86]** sur les AAD, l'asthénie était l'effet indésirable le plus retrouvé dans une proportion de 12,3%, suivie de céphalées et de prurit.

L'anémie retrouvée dans l'étude était principalement provoquée par les associations sofosbuvir + ribavirine et sofosbuvir + velpatasvir + ribavirine (les associations contenant la ribavirine). Ces résultats sont conformes aux données de littérature liée à la toxicité de la ribavirine **[51]**. Dans une étude de Werzel et al. en 2016 **[66]**, les effets indésirables développés par les patients traités par l'association sofosbuvir + ribavirine étaient essentiellement l'asthénie, l'anémie, les céphalées et la nausée. De même, d'après une étude de Misokami et al. **[77]**,

sur des patients traités par l'association sofosbuvir + ledipasvir + ribavirine, les effets secondaires les plus retrouvés étaient la rhinopharyngite, l'anémie et les céphalées.

Notons que les effets indésirables observés étaient de grade 1 ou 2 et ne nécessitaient pas une interruption du traitement.

4.3.3.5 Effet du traitement sur la qualité de vie des patients

En termes de qualité de vie, l'hépatite C peut favoriser des manifestations extra-hépatiques (dépression, déficit cognitif, arthralgie…) qui ont un impact négatif sur les aspects physiques et mentaux des patients. En conséquence, les patients peuvent présenter une perte de la productivité au travail, des difficultés à l'exécution des activités de la vie quotidienne. Ceci a un impact socio-économique majeur sur la vie des patients et leurs proches. Par conséquent l'évaluation de la qualité de vie des patients traités par les AAD s'avère très pertinente.

Pour évaluer l'impact du traitement sur la qualité de vie des patients, le score SF-36 qui est l'un des instruments de mesure de référence de la qualité de vie, a été utilisé **[87]**.

Les scores SF-36 après traitement étaient statistiquement plus élevés que ceux avant traitement (p de tous les items du SF36 inférieur à 0,05) chez 92 patients évalués. Ces résultats sont conformes à ceux de Siquiera et al. **[88]** au Brésil en 2017. En effet, dans cette étude observationnelle menée pour mesurer la qualité de vie de 56 patients traités par les AAD, une augmentation de plusieurs items de SF-36 après traitement était relevée. De même, Yonoussi et al. **[89]** en 2016 avaient noté l'impact positif des AAD sur la qualité de vie des patients à travers le score SF-36. Kesen et al. **[90]** en 2019 en Turquie avaient trouvé les mêmes résultats.

Nos résultats pourraient s'expliquer par le fait que 95,5% des patients ont été guéris avec beaucoup moins d'effets indésirables ; ce qui augmente leur qualité de vie. L'augmentation des scores SF-36 observée serait également due à une amélioration du bien-être émotionnel et psychologique lié à la guérison.

Ces résultats témoignent de l'efficacité des antiviraux à action directe dans le traitement de l'hépatite C, non seulement en termes de RVS, mais aussi en termes d'amélioration de la qualité de vie.

4.3.4 Coût de la prise en charge thérapeutiques des patients atteints de l'hépatite C

Le coût du bilan pré-thérapeutique avait été évalué à **498 176 FCFA** soit **851,88 USD**, selon les coûts standards en vigueur au Bénin dans la période d'étude.

Le coût du traitement (constitué de génériques) et du suivi dépendait du génotype mais aussi de l'existence ou non d'une cirrhose. Il était de **2 023 844 FCFA** soit **3 460,77 USD** pour les patients de génotype 1 et 4 avec ou sans cirrhose. Chez les patients de génotype 2, il était de **1 653 908 FCFA** soit **2 828,18 USD** chez les patients non cirrhotiques et de **2 819 892 FCFA** soit **4 822,02 USD** chez les patients présentant une cirrhose. Ce coût est très inférieur comparé à celui des formes de spécialités utilisées dans les pays occidentaux. En effet, aux USA le coût des AAD varie entre **77 000 USD** (**41 613 880 FCFA**) et **150.000 USD** (**81 066 000 FCFA**) pour un traitement de 12 semaines selon le statut du patient en ce qui concerne le génotype, la présence ou non de cirrhose **[91]**. Dans les pays européens, il varie entre **20 000 USD** (**10 808 800 FCFA**) et **100 000 USD (54 044 000 FCFA) [92]** selon le type d'association d'AAD utilisées.

Grace aux stratégies de l'OMS, à la contribution des sociétés pharmaceutiques et partenaires visant l'accès soutenus aux AAD, certains pays à

revenus faibles comme le Bénin, arrivent à disposer des génériques d'AAD revenant beaucoup moins couteux.

Cependant ce coût de la prise en charge thérapeutique dans notre étude reste très élevé comparé au Salaire Minimum Interprofessionnel Garanti (SMIG) qui est de **40 000 FCFA** soit **68,40 USD.** Il reste également très élevé par rapport au revenu moyen de nos patients qui était de **163 481 FCFA** soit **301,69 USD** en moyenne avec des extrêmes de 0 et 800 000 FCFA. Ceci témoigne des difficultés financières auxquelles sont confrontées les patients à avoir accès au traitement.

Grâce à la prise en charge octroyée par l'Etat béninois pour le traitement de l'hépatite C, 88 patients (42,7%) avaient pu bénéficier gratuitement du traitement par les antiviraux à action directe. Cela constitue une grande avancée dans la lutte contre l'hépatite C dans notre pays. Mais la lenteur administrative constatée dans la gestion des dossiers, et surtout le caractère intermittent de cette subvention, constituent des facteurs qui limitent encore la prise en charge rapide des patients.

CONCLUSION ET SUGGESTIONS

CONCLUSION

A travers cette étude transversale réalisée dans le service d'hépato-gastroentérologie du CNHU-HKM, nous avons pu évaluer la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'hépatite C par les AAD de 2015 à 2020. Il en ressort que :

- ✓ la RVS globale était de 95,5% et la réponse biochimique de 95,0%
- ✓ l'absence d'obésité était un facteur prédictif de bonne réponse virologique ;
- ✓ les effets secondaires développés par nos patients étaient essentiellement l'asthénie, l'anémie, l'amaigrissement et les troubles digestifs, tous de grade 1 ou 2 ;
- ✓ les AAD ont permis une amélioration notable de la qualité de vie des patients, mesurée par le score SF-36 ;
- ✓ le coût du bilan pré-thérapeutique est de **498 176 FCFA** soit **851, 88 USD.** Le cout du traitement par les AAD de **2 023 844 FCFA** soit **3 460,77 USD** pour les patients de génotype 1 et 4 avec ou sans cirrhose, de **1 653 908 FCFA** soit **2 828,18 USD** chez les patients de génotype 2 non cirrhotiques et de **2 819 892 FCFA** soit **4 822,02 USD** chez les cirrhotiques. Il est le plus souvent pris en charge par l'Etat.

Ainsi les traitements par les AAD sont très efficaces et très bien tolérés. Cette révolution thérapeutique devra s'accompagner d'un dépistage large de la population, d'un meilleur suivi et d'une plus grande accessibilité au traitement pour que l'épidémie de l'hépatite C puisse être éradiquée à l'échelle de la population béninoise dans un futur proche, à l'horizon 2030 tel que souhaité par l'OMS.

SUGGESTIONS

- **A l'endroit des autorités politiques et administratives du ministère de la santé**
  - ✓ Rendre opérationnel, visible et efficient le programme de lutte contre l'hépatite C.
  - ✓ Rendre systématique et gratuit le dépistage de l'hépatite C pour toute la population en général et surtout pour les personnes à risque (professionnels de santé, sujets de plus de 55 ans, polytransfusés, toxicomanes...).
  - ✓ Investir dans la formation des spécialistes hépato-gastroentérologues.
  - ✓ Equiper davantage le centre d'explorations digestives du CNHU (en échographe, Fibroscan, …).
  - ✓ Créer et équiper d'autres centres dans chaque département du pays pour la prise en charge efficace des patients atteints d'hépatite C.
  - ✓ Rendre permanente et mieux organisée la prise en charge subventionnée des cas d'hépatites C au Bénin.

- **A l'endroit de la Clinique Universitaire d'Hépato-Gastroentérologie et de la Direction générale du CNHU-HKM**
  - ✓ Œuvrer pour la digitalisation des dossiers médicaux afin d'en permettre une meilleure exploitation.
  - ✓ Rendre gratuite la charge virale pour tous les patients dépistés positifs à l'hépatite C.

- **A l'endroit des médecins généralistes**
  - ✓ Participer activement aux journées scientifiques de formation continue notamment sur les hépatites virales.

- ✓ Encourager les patients lors des consultations (et plus particulièrement ceux à risque) à se faire dépister pour l'hépatite C.

- **A l'endroit des professionnels de santé**
  - ✓ Se faire dépister systématiquement à l'embauche puis périodiquement pour l'hépatite C.
  - ✓ Respecter les règles d'hygiène pour éviter les accidents d'exposition au sang.

- **A l'endroit de la population**
  - ✓ Se faire dépister pour les hépatites B et C et encourager son entourage aussi à se faire dépister pour ces infections silencieuses afin de contribuer à leur élimination.
  - ✓ Se faire consulter par un hépato-gastroentérologue le plutôt possible en cas de positivité des tests de dépistage d'hépatite.
  - ✓ Respecter les règles d'hygiène à domicile, notamment en réservant à un usage personnel les objets de toilette et les objets coupants.

REFERENCES

1. **Marcellin P**. Hépatite C : la guérison. Gastroenterol Clin Biol. 2009;33(8–9):819–29.

2. **Micoud M**. Epidémiologie de l'hépatite C en 1997 en France. Rev Med Intern. 1997;18(SUPPL. 2):s60-2.

3. **World Health Organization (WHO)**. Global Hepatitis Report 2017. Geneva : WHO ; 2017. 83p.

4. **Petruzziello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C**. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. World J Gastroenterol. 2016;22(34):7824–40.

5. **Karoney MJ, Siika AM**. Hepatitis C virus (HCV) infection in Africa : A review. Pan Afr Med J. 2013;14(44):1–8.

6. **Kodjoh N**. Situation de la lutte contre les hépatites virales B et C en Afrique. Med Sante Trop. 2015;25(2):141–4.

7. **Collégiale des Universitaires en Hépato-gastro-entérologie (CDU-HGE)**. Hépato-gastro-entérologie Chirurgie digestive. 3e éd. Paris : Elsevier-Masson; 2015. Item 163 – UE6 - Hépatites virales. pp. 15-32.

8. **Kpossou AR, Séhonou J, Sokpon CNM, Mouzouvi CRA, Vignon KR.** Hépatite C en République du Bénin : Revue actualisée sur les aspects épidémiologiques, clinco-biologiques et thérapeutiques. Journal de la société de Biologie Clinique du Bénin. 2019;32:27-30.

9. **Shepard CW, Finelli L, Alter MJ**. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. The Lancet Infectious Diseases. 2005;5(9):558-67.

10. **Njoya O, Djoukam T, Mawaguiawoguia JP, Tagni SM, Essi MJ,**

Ombotto et al. Safety of the association of pegylated interferon and ribavirin in the treatment of chronic viral hepatitis C in the blacks: a ten year observation. Gastrenterol Hepatol Open Access. 2015;2(5):00053.

11. **Yee BE, Nguyen NH, Zhang B, Lin D, Vutien P, Wong CR et al**. Sustained virological response and its treatment predictors in hepatitis C virus genotype 4 compared to genotypes 1, 2, and 3: A meta-Analysis. BMJ Open Gastroenterol. 2015;2(1):e00049.

12. **Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G et al**. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol. 2020;73(5):1170–218.

13. **Moradpour D, Müllhaupt B**. Hépatite C : traitement actuel. Rev Med Suisse. 2015;11(471):902–6.

14. **Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H et al.** Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): An open-label, randomised, phase 2 trial. The Lancet. 2014;383(9916):515–23.

15. **Leroy V**. le traitement de l'hepatite C en 2016 [En ligne]. Paris: POST'U; 2016 [Cité le 03/11/2020]. Disponible: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/le-traitement-de-lhepatite-c-en-2016/

16. **Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV**. Transfusion-Associated Hepatitis Not Due to Viral Hepatitis Type A or B. N Engl J Med. 1975;292(15):767–70.

17. **Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M**. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science. 1989;244(4902):359–62.

18. **Roudot-thoraval F**. Epidémiologie de l'hépatite C. Med Sci. 2002;18(3):315-24.

19. **Le Guillou-Guillemette H, Apaire-Marchais V**. Hepatitis C, virological aspects. Actual Pharm. 2019;58(582):23–6.

20. **Imbert I, Dimitrova M, Wolf M, Schuster C.** Hepatitis C virus replication: Model systems, advantages and limits. Virol. 2004;*8*(4):281–95.

21. **Helle F, Cocquerel L.** L'entrée du virus de l'hépatite C dans ses cellules cibles. Virol. 2008;12(2):105-16.

22. **Brechot C.** Virus de l'hépatite C : Structure et variabilité génétique. Med et mal inf. 1995;25(2):1056-66.

23. **Trépo C, Merle P, Zoulim F**. Hépatites virales B et C. [En ligne]. 1ère éd. Paris: John Libbey Eurotext; 2006. 246p. Disponible: https://www.eyrolles.com/Sciences/Livre/hepatites-virales-b-et-c-9782742006045/

24. **Payan C**. Du virus à l'histoire naturelle de l'hépatite C. Hépato-Gastro. 2012;19(8):641-8.

25. **Grebely J, Dore G**. What Is Killing People with Hepatitis C Virus Infection?. Semin Liver Dis. 2011;31(04):331-9.

26. **El-Serag HB**. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2012;142(6):1264-73.

27. **Greenaway C, Ma AT, Kloda LA, Klein M, Cnossen S, Schwarzer G et al.** The Seroprevalence of Hepatitis C Antibodies in Immigrants and Refugees from Intermediate and High Endemic Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. Plos One. 2015;10(11):e0141715.

28. **Bagny A, Bouglouga O, Djibril M, Lawson A, Kaaga YL, Sama Hamza**

D et al. Connaissances, attitudes et pratiques du personnel soignant sur le risque de transmission des hépatites virales B et C en milieu hospitalier au Togo. Med Sante Trop. 2013;23(3):300–3.

29. **Agyeman AA, Ofori-Asenso R, Mprah A, Ashiagbor G**. Epidemiology of hepatitis C virus in Ghana: A systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2016;16(1):391-405.

30. **Mohamoud YA, Mumtaz GR, Riome S, Miller D, Abu-raddad LJ**. The epidemiology of hepatitis C virus in Egypt : a systematic review and data synthesis. 2013;13(1):288-309.

31. **Strickland T, El-Kamary S, Klenerman P, Nicosia A**. Hepatitis C vaccine: supply and demand. The Lancet Infectious Diseases. 2002;8(6):379-86**.**

32. **Sattae A, Tetro J, Springthorpe S, Giulivi A**. Preventing the spread of hepatitis B and C viruses: where are germicides relevant? American Journal of Infection Control. 2001;29(3):187-97.

33. **Kamili S, Krawczynski K, McCaustland K, Li X, Alter J.** Infectivity of hepatitis C virus in plasma after drying and storing at room temperature. Infection Control and Hospital Epidemiology. 2007;28(5):519-24.

34. **Dalibon P**. L'infection par le virus de l'hépatite C. Actu pharma. 2016; 55(552):18-20.

35. **Pawlotsky J**. Physiopathologie de l 'hépatite C : des progrès et des attentes. Transcriptase. 2003;1410(100):2-7.

36. **Orland JR, Wright TL, Cooper S**. Acute hepatitis C. hepatology. 2001;33(2):321-7.

37. **Bravo AA, Sheth SG, Chopra S**. Liver Biopsy. N Engl J Med.

2001;344(7):495-500.

38. **Chou R, Wasson N**. Blood Tests to Diagnose Fibrosis or Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2013;158(11):807-20.

39. **Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F** et al. Transient elastography: A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound Med Biol. 2003;29(12):1705–13.

40. **Zoundjihekpon MR**. Manifestations extra-hépatiques de l'hépatite C au CNHU-HKM et au CHUD Borgou-Alibori [Thèse]. Cotonou : Université d'Abomey-Calavi; 2020. 108p.

41. **Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C et al**. Interferon Alfa-2b Alone or in Combination with Ribavirin for the Treatment of Relapse of Chronic Hepatitis C. N Engl J Med. 1998;339(21):1493–9.

42. **Boyer N, Marcellin P**. Traitement de l'hépatite C. Med Sci. 2002;18(3):343-52. DOI: https://doi.org/10.1051/medsci/2002183343

43. **Zarski JP, Leroy V.** Marqueurs sériques de fibrose. Wolters Kluwer France SAS. 2008;16(2):255-65.

44. **Petta S, Maida M, Craxi A, Macaluso FS, Barbara M, Licata A et al.** Hepatitis C virus infection is associated with increased cardiovascular mortality : a Meta-Analysis of observational studies. gastroenterology. 2015 ;150(1):145-55. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.007

45. **Pawlotsky JM**. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. Gastroenterology. 2014 ;146(5):1176-92.

46. **Janjua NZ, Chong M, Kuo M, Woods R, Wong J, Yoshida EM et al.**

Long-term effect of virological response on hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C in Canada. J hepatol. 2017;66(3):504-13.

47. **Bang CS, Song IH**. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2017;17(1):46.

48. **Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag B.** Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. Gastroenterology. 2017;153(4):996-1005e1.

49. **Younossi ZM, Stepanova M, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Henry L et al**. Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. J Hepatol. 2015;63(2):337–45. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.014

50. **Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T et al**. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. J Med Virol. 2017;89(3):476–83.

51. **Dalibon P.** Traitements médicamenteux de l'hépatite C. Actu pharma. 2016;55(552):25-9.

52. **Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC et al**. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med. 2013;368(20):1878–87.

53. **Association Francaise pour l'Etude du Foie**. Recommandations AFEF sur la prise en charge de l hepatite virale C [En ligne]. Paris: Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française; 2017 [Cité le 9 Avril 2018]. Disponible:https://afef.asso.fr/wp-

content/uploads/2018/06/RecommandationsAFEFMars2017.pdf

54. **Agence Nationale de Recherche en Santé (ANRS), Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF).** Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Paris: ANRS, AFEF. Chap 5, prévention des hépatites virales B et C en dehors de l'usage de drogues. 2014 ; pp.95-106.

55. Kodjoh N, Kpossou AR, Vignon R, Saké K, Sehonou J, Adjigbé M. Treatment of hepatitis C by DAA in Benin-our experience. Gastroent Hepatol. 2017;71 (suppl2):255.

56. **Nsanzimana S, Penkunas MJ, Liu CY, Sebuhoro D, Ngwije A, Remera E et al.** Effectiveness of Direct-Acting Antivirals for the treatment of chronic hepatitis C in Rwanda: A retrospective study. Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. 2020;22(05):1–19.

57. **Mrabet S, Jemni I, Akkari I, Ben Jazia E.** Les agents antiviraux directs au cours de l'hépatite C chronique : efficacité et tolérance. La Rev Médecine Interne. 2019;40(01):A190. DOI: 10.1016/j.revmed.2019.03.263

58. **Eloumou SAFB, Mouto AIN, Bekolo WN, Kenfack G, Noah DN, Babagna IDT et al**. Treatment of Viral Hepatitis C by the Sofosbuvir and Ledipasvir With or Without Ribavirin Combination in Cameroon: Efficiency, Tolerance and Significant Predictors of SVR12. Clin Infect Immun. 2018;3(2):52–9.

59. **Omata M., Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F et al.** Sofosbuvir Plus Ribavirin in Japanese Patients with Chronic Genotype 2 HCV Infection: An Open-Label, Phase 3 Trial. Journal of Viral Hepatitis. 2014; 21(11):762-768. DOI : https:10.1111/jvh.12312

60. **Lawson-Ananissoh LM, Bagny A, Bouglouga O, Kaaga L, Yakoubou RE, Kogoe L et al**. Effectiveness of Treatment of Chronic Viral Hepatitis C by Direct-Acting Antivirals in Togo. Open J Gastroenterol. 2019;09(07):125–33.

61. **Kpossou AR, Séhonou J, Wanvoegbe FA, Abattan C, Sokpon CNM, Vignon RK**. Hépatite virale B et C : aspects épidémiologiques et cliniques au Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou. Médecine d'Afrique Noire. 2019;66(1):5-12.

62. **Gupta N, Kabahizi J, Mukabatsinda C, Walker TD, Musabeyezu E, Kiromera A et al**. "Waiting for DAAs": A retrospective chart review of patients with untreated hepatitis C in Rwanda. PLoS One. 2017;12(3):1–9.

63. **Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg AS, Muljono DH et al**. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: A modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2(3):161–76.

64. **Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N et al.** Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. N Engl J Med. 2015;373(27):2599–607.

65. **Mangia A, Milligan S, Khalili M, Fagiuoli S, Shafran S, Carrat F et al.** Global real-world evidence of sofosbuvir/velpatasvir as a simple, effective regimen for the treatment of chronic hepatitis C patients: integrated analysis of 12 clinical practice cohorts. J Hepatol. 2019;70(Suppl.):e2–e3.

66. **Welzel TM, Nelson DR, Morelli G, Bisceglie A Di, Reddy RK, Kuo A et al**. Effectiveness and safety of sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotype 2 infection : results of the real-world, clinical practice HCV-TARGET study. Hepatology Open Acess. 2017;66(10):1844–52.

67. **Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH et al.** Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. The New England Journal of Medicine. 2014;370(21):1993-2001. DOI: 10.1056/NEJMoa1316145

68. **Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M et al.** Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. N ENGL J MED. 2014;370(20):1889–98.

69. **Bacon BR, Dieterich DT, Kowdley KV, Tsai NC, Afdhal NH, Tapper EB et al**. world effectiveness for 12 weeks of ledipasvir – sofosbuvir for genotype 1 hepatitis C : the Trio Health study. J Viral Hepat. 2016;24(1):22–7.

70. **Reddy K, Bourliere M., Sulkowski M., Omata M., Zeuzem S, Feld JJ et al.** Ledipasvir and Sofosbuvir in Patients with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection and Compensated Cirrhosis: An Integrated Safety and Efficacy Analysis. Hepatology. 2015;62(1):79-86. DOI: 10.1002/hep.27826

71. **Abergel A, Metivier S, Samuel D, Jiang D, Kersey K, Pang PS et al.** Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection. Hepatology. 2016;64(4):1049–56. DOI: 10.1002/hep.28706

72. **Younossi ZM, Stepanova M, Omata M, Mizokami M, Walters M, Hunt S**. Quality of life of Japanese patients with chronic hepatitis C treated with ledipasvir and sofosbuvir. Med (United States). 2016;95(33):1–7.

73. **Sulkowski MS, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Hindes R et al**. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated

Chronic HCV Infection. N ENGL J MED. 2014;370(3):211-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1306218

74. **Ahmed OA, Safwat E, Khalifa MO, Elshafie AI, Hassan M, Fouad A, et al.** Sofosbuvir Plus Daclatasvir in Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 4 Infection in a Cohort of Egyptian Patients : An Experiment the Size of Egyptian Village. International Journal of Hepatology. 2018;2018(5):1-5. DOI: 10.1155/2018/9616234

75. **Izumi N, Takehara T, Chayama K, Yatsuhashi H, Takaguchi K, Takaguchi K et al.** Sofosbuvir – velpatasvir plus ribavirin in Japanese patients with genotype 1 or 2 hepatitis C who failed direct-acting antivirals. Hepatol Int. 2018;12(4):356-67. DOI: 10.1007/s12072-018-9878-6

76. **Bourlière M, Bronowicki J, Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P et al.** Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy : a randomised , double-blind , phase 2 trial (SIRIUS). The Lancet Infectious Diseases. 2015;15(4):397–404. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)70050-2

77. **Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H et al.** Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C : an open-label , randomised , phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 2015;15(6):645-53. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)70099-X

78. **Calleja JL, Crespo J, Rincón D, Ruiz-Antorán B, Fernandez I, Perelló C et al**. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish

real-world cohort. J Hepatol. 2017;66(6):1138–48.DOI: 10.1016/j.jhep.2017.01.028.

79. **Poordad F, Shiffman ML, Ghesquiere W, Wong A, Huhn GD, Wong F et al.** Daclatasvir and sofosbuvir with ribavirin for 24 weeks in chronic hepatitis C genotype-3-infected patients with cirrhosis : a Phase III study (ALLY-3C) Original article Daclatasvir and sofosbuvir with ribavirin for 24 weeks in chronic hepatitis C genotype-3- infected patients with cirrhosis : a Phase III. Antivir Ther. 2019;24(1):35-44. DOI: 10.3851/IMP3278

80. **Shiha G, Soliman R, ElBasiony M, Hassan AA, Mikhail NNH.** Sofosbuvir plus Daclatasvir with or without ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 4 patients: real-life experience. Hepatol Int. 2018;12(4):339–347. DOI: 10.1007/s12072-018-9861-2.

81. **Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Amy Nelson A et al.** Efficacy of Sofosbuvir and Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Genotype-1 in an Inner City Population: Virus and Host Factors that Predict Relapse. The Journal of the American Medical Association. 2013;310(8):804-11. DOI: 10.1001/jama.2013.109309

82. **Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E et al.** Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. The New England Journal of Medicine. 2014;370(16):1483-93. DOI: 10.1056/NEJMoa1316366

83. **Terrault NA, Zeuzem S, Bisceglie AM, Lim JK, Paul J, Frazier LM et al**. Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir Combination in Patients With Hepatitis C Virus Infection and Factors Associated of Sustained Virologic Response. Gastroenterology. 2016;151(6):1131-40. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.004

84. **Zeng Q, Xu G, Zhang J, Li W, Zhang D, Li Z et al.** Generic ledipasvir-sofosbuvir for patients with chronic hepatitis C: a real-life observational study. J Hepatol. 2017;66(6):1123-9. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.01.025

85. **Varón A, Santos L, Tapias M, Cáez C, Marín Ji, Santos O et al.** Colombian experience in the treatment of hepatitis C with direct-acting antiviral agents. Medicina. 2019;79(40):29–36.

86. **Chirino-sprung RA, Dehesa M, Wolpert E, Corona-lau C, García-juarez I, Sánchez-ávila JF et al**. with Direct-Acting Antiviral Agents in a Real-Life Setting. Rev Invest Clin. 2016;68(4):201-9.

87. **Leplège A, Coste J**. Mesure de la santé perceptuelle et de la qualité de vie : méthodes et applications. 2è éd. Paris: ESTEM; 2002. 333p.

88. **Siqueira FM, Ferreira VL, Lobo HH, Pontarolo R.** Quality of life of Brazilian chronic hepatitis C patients treated with interferon-free therapies. Rev Inst Med Trop São Paulo. 2018;60(e72):1–7.

89. **Younossi ZM, Stepanova M, Chan HLY, Lee MH, Yu M, Dan YY et al.** Patient-reported Outcomes in Asian Patients With Chronic Hepatitis C Treated With Ledipasvir and Sofosbuvir. Medicine. 2016;95(9):1–8.

90. **Kesen O, Kani HT, Yanartas O, Aykut UE, Gok B, Gündüz F et al**. Evaluation of depression, anxiety and quality of life in hepatitis C patients who treated with direct acting antiviral agents. Turk J Gastroenterolog. 2019;30(9):801-6.

91. **Konerman MA, Lok ASF**. Hepatitis C Treatment and Barriers to Eradication. Clinical and Translational Gastroenterology. 2016;7(9):e193-6. DOI: 10.1038/ctg.2016.50

92. **He T, Lopez-Olivo A, Hur C, Chhatwal J**. Systematic review : cost-effectiveness of direct-acting antivirals for treatment of hepatitis C genotypes 2-6. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2017;46(8):71-21.

ANNEXES

Annexe A : Questionnaire

QUESTIONNAIRE : Traitement du VHC par AAD

Date d'inclusion j ⌊__⌋⌊__⌋ m ⌊__⌋⌊__⌋ a ⌊__⌋⌊__⌋⌊__⌋⌊__⌋ N° du patient : ⌊__⌋⌊__⌋⌊__⌋⌊__⌋⌊__⌋⌊__⌋

Nom et Prénoms (2premièreslettres) : ⌊_____⌋ ville: ⌊_____⌋ **Téléphone**: ⌊_____⌋

Données sociodémographiques

Age a ⌊__⌋⌊__⌋⌊__⌋ **Sexe** : □ M □ F.

Nationalité : Béninoise □ Autre nationalité □ Préciser : ⌊_____⌋ **Ethnie** : ⌊_____⌋

Situation matrimoniale : Célibataire □ ; En couple □ ; Divorcé(e) □ ; Veuf □

Niveau d'étude : Primaire □ ; Secondaire □ ; Supérieur □ ; non scolarisé □ ; autres : ⌊_____⌋

Profession : ⌊_____⌋ Ménagère =1 ; Artisan(e) =2 ; Ouvrier(ère) =3 ; militaire = 4 ; Agent de santé = 5

Etudiant(e) ou élève=5 ; Ingénieur = 6 ; Comptable = 7 ; Secrétaire = 8 ; Commerçant(e) =9 ; Enseignant =10

Autres (Préciser) =

Revenu mensuel approximatif (FCFA) : ⌊_____⌋

Religion : Islam □ ; Christianisme □ ; Animisme □ ; Aucune □ ; Autre

Circonstances de découverte du VHC

Circonstances de découverte ⌊_____⌋ dépistage systématique[1], cytolyse[2], cirrhose[3], bilan d'asthénie[4], don de sang[5,] bilan d'une autre maladie[6], autre[7] **Préciser** ⌊_____⌋

ATCD, comorbidités et traitement anti-VHC antérieur

ATCD de Transfusions □ Oui ; □ non

ATCD de soins dentaires □ Oui ; □ non

Tatouages □ Oui ; □ non **Scarifications □ Oui ; □ non**

Hépatite B □ Oui ; □ non ; □ non recherchée

Infection HIV □ Oui ; □ non ; □ non recherchée

Cirrhose □ Oui ; □ non ; Si oui connue depuis combien de temps (en mois) ⌊_____⌋ **,**

Diabète □ Oui ; □ non ; □ non recherché

Dyslipidémie □ Oui ; □ non ; □ non recherchée

Obésité : oui□ non □ ; □ non recherchée Préciser IMC ⌊_____⌋ ou poids/taille ⌊_____⌋

HTA □ Oui ; □ non ; □ non recherchée

Insuffisance rénale chronique □ Oui ; □ non ; □ non recherchée

Alcoolisme □ Oui ; □ non ; □ non recherché Si oui, actif □, sevré □

Tabagisme □ Oui ; □ non, □ non recherché Si oui actif □, sevré □

Toxicomanie □ Oui ; □ non, Si oui Préciser mode ⌊_____⌋

Antécédent psychiatrique □ Oui ; □ non ; □ non recherché

Autres ATCD ou terrain □ Oui ; □ non Préciser ⌊_____⌋

Phytothérapie □ Oui ; □ non ; Si oui Préciser ⌊_____⌋

Traitement antérieur par Interféron-ribavirine □ Oui ; □ non ; □ non recherché ; Si oui, Préciser année ⌊_____⌋

Traitement antérieur par AAD □ Oui ; □ non ; □ non recherché Si oui, Préciser type d'AAD ⌊_____⌋

Prise médicamenteuse en cours

Antihypertenseurs □ **oui ;** □ **non ; si oui Préciser** ⌊_____⌋

Anti arythmiques □ **oui ;** □ **non ; si oui Préciser** ⌊_____⌋

Inhibiteurs de la pompe à protons □ **oui ;** □ **non ; si oui Préciser** ⌊_____⌋

Antiacides □ **oui ;** □ **non ; si oui Préciser** ⌊_____⌋

Anticonvulsivants □ **oui ;** □ **non ; si oui Préciser** ⌊_____⌋

Antibiotiques □ **oui ;** □ **non ; si oui Préciser** ⌊_____⌋

Antifongiques □ **oui ;** □ **non ; si oui Préciser** ⌊_____⌋

Compléments alimentaires □ **oui ;** □ **non ; si oui Préciser** ⌊_____⌋

Si Autres ; Préciser ⌊_____⌋

Données cliniques initiales

Asymptomatique □ **Oui ;** □ **non**

Etat général (IPS OMS) ⌊_____⌋

Manifestations digestives □ **Oui ;** □ **non si oui préciser type** ⌊_____⌋ ⌊_____⌋ ⌊_____⌋

⌊_____⌋ ⌊_____⌋ ⌊_____⌋ ⌊_____⌋ ⌊_____⌋

Manifestations extradigestives □ **Oui ;** □ **non si oui préciser type** ⌊_____⌋ ⌊_____⌋ ⌊_____⌋

└_____┘ └_____┘ └_____┘ └_____┘

Retentissement sur la qualité de vie □ Oui ; □ non ; □ non recherché. Si oui préciser └_____┘ rét mineur =1 ; rét modéré =2 ; rét majeur =3

Score SF-36 avant traitement PF= RP= BP= GH=

VT= SF= MH= RE= HT=

Données biologiques initiales et exploration de la fibrose avant traitement

Génotypage : □ fait ; □ non fait □ indéterminé

Préciser Génotype si disponible └_____┘ **Préciser sous-type Génotype si disponible** └_____┘

Charge virale └_____┘ en UI/ml └_____┘ en log

Transaminases : ALAT └_____┘ **ASAT** └_____┘

Score METAVIR └_____┘

Score APRI └_____┘

Modalité d'évaluation de la fibrose : PBH □ ; Fibrotest □ ; Fibroscan □ ; autre □ Préciser └_____┘

Données échographiques

Foie normal □ Oui ; □ non ;

Stéatose hépatique □ Oui ; □ non ;

Cirrhose □ Oui ; □ non ;

Autre lésion □ Oui ; □ non si oui préciser └_____

Traitement spécifique anti-VHC actuel

Sofosbuvir+ Ribavirine □ Oui ; □ non

Sofosbuvir+ Ledispavir □ Oui ; □ non

Sofosbuvir+ Ledispavir + ribavirine □ Oui ; □ non

Sofosbuvir + Daclatasvir □ Oui ; □ non,

Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirine □ Oui ; □ non

Sofosbuvir + Velpatasvir □ Oui ; □ non

Sofosbuvir + Velpatasvir + Ribavirine □ Oui ; □ non

Si Autres Préciser ⌊_____⌋

Durée du traitement prescrit ⌊_____⌋ 12 semaines[1], 24 semaines[2], autre[3]

Coût et financement de la prise en charge

Coût du bilan pré-thérapeutique en FCFA ⌊_____⌋

Coût du traitement médicamenteux en FCFA ⌊_____⌋

Coût du bilan de suivi pendant et après traitement en FCFA ⌊_____⌋

Coût global du traitement ⌊_____⌋

Financement du bilan pré-thérapeutique : **□ patient ; □ famille ; □ Etat ; □ Assurance privée**

Financement traitement médicamenteux : **□ patient ; □ famille ; □ Etat ; □ Assurance privée ; □ Labo pharmaceutique**

Financement du bilan de suivi thérapeutique : **□ patient ; □ famille ; □ Etat ; □ Assurance privée**.

Données biologiques à 12 semaines après fin du traitement

Disponible □ Oui ; □ non Charge virale (UI) ⌊_____⌋ **ALAT** ⌊_____⌋ **ASAT** ⌊_____⌋

Données biologiques à 48 semaines (1 an) après fin traitement

Disponible □ Oui ; □ non Charge virale ⌊_____⌋ **ALAT** ⌊_____⌋ **ASAT** ⌊_____⌋

Effets secondaires

	S4	S8	S12
Amaigrissement □ Oui ; □ non ; Si oui préciser pourcentage de poids perdu ⌊_____⌋			
Asthénie importante □ Oui ; □ non ; Si oui Préciser Grade ⌊_____⌋			
Troubles digestifs ; Si oui préciser type ⌊_____⌋			
Céphalées importantes □ Oui ; □ non ; Si oui Préciser Grade ⌊_____⌋			
Prurit □ Oui ; □ non ; Si oui Préciser grade ⌊_____⌋			
Anémie □ Oui ; □ non ; Si oui préciser grade ⌊_____⌋			
Neutropénie □ Oui ; □ non ; Si oui préciser grade ⌊_____⌋			

Thrombopénie □ Oui ; □ non ; Si oui préciser grade ⌊_____⌋

Dysthyroïdie □ Oui ; □ non ; Si oui préciser type ⌊_____⌋

Insuffisance rénale □ Oui ; □ non ; Si oui préciser stade ⌊_____⌋

Autres □ Oui ; □ non ; Si oui préciser ⌊_____⌋ ⌊_____⌋ ⌊_____⌋

Gestion des effets secondaires

Prescription d'antihistaminique □ Oui ; □ non ;

Prescription d'autre médicament □ Oui ; □ non ; Si oui préciser ⌊_____⌋ ⌊_____⌋ ⌊_____⌋

Arrêt de l'AAD □ Oui ; □ non ; Si oui Type ⌊_____⌋ ; de quel pourcentage ⌊_____⌋

Evolution

Abandon du traitement □ Oui ; □ non ; Si oui après combien de semaine ⌊_____⌋

Arrêt du traitement □ Oui ; □ non ; Si oui à combien de semaine ⌊_____⌋ Si oui raison ⌊_____⌋

Réponse virologique à S12 □ Oui ; □ non ; □ non évaluée

Réponse biochimique à S12 □ Oui ; □ non ; □ non évaluée

Réponse virologique soutenue □ Oui ; □ non ;

Réponse biochimique à 12 semaines après traitement □ Oui ; □ non ;

Réponse virologique à 48 après traitement □ Oui ; □ non ; □ non évaluée

Score SF-36 après traitement PF= RP= BP= GH= VT= SF= MH= RE= HT=

Amélioration de la qualité de vie après le traitement □ Oui ; □ non ; □ non recherchée ⌊_____⌋

Lutte contre facteurs de risque □ Oui ; □ non ;

Suivi après guérison □ Oui ; □ non ; si oui Préciser ⌊_____⌋

Rechute □ Oui ; □ non ; Si oui à combien de semaine ⌊_____⌋

Découverte d'hépatocarcinome après traitement □ Oui ; □ non ; Si oui à combien de mois après la fin du traitement ⌊_____⌋

Décès □ Oui ; □ non ; Si oui à combien de semaine ⌊_____⌋ ; Si oui cause ⌊_____⌋

Annexe B : Questionnaire de SF-36 (version normale), adressé au patient

QUESTIONNAIRE D'ETAT DE SANTE SF-36

COMMENT REPONDRE : Les questions, qui suivent, portent sur votre état de santé telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans la vie de tous les jours.

Veuillez répondre à toutes les questions en cochant la case correspondante à la réponse choisie. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus adaptée à votre situation.

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

• Excellente ----------□

• Très bonne----------□

• Bonne ---------- □

• Médiocre ---------- □

• Mauvaise---------- □

2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment?

• Bien meilleur que l'an dernier ----------□

• Plutôt meilleur que l'an dernier ----------□

• A peu près pareil ----------□

• Plutôt moins bon----------□

• Beaucoup moins bon----------□

3. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes Iimité(e) en raison de votre état de santé actuel.

Liste d'activités	Oui,Beaucoup Iimité(e)	Oui, un peu Iimité(e)	Non, Pas du tout Iimité(e)
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	☐	☐	☐
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	☐	☐	☐
c. Soulever et porter les courses	☐	☐	☐
d. Monter plusieurs étages par l'escalier	☐	☐	☐
e. Monter un étage par l'escalier	☐	☐	☐

f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	☐	☐	☐
g. Marcher plus d'un km à pied	☐	☐	☐
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	☐	☐	☐
i, Marcher une centaine de mètres	☐	☐	☐
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	☐	☐	☐

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique

	OUI	NON
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	☐	☐
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité	☐	☐
c. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses	☐	☐
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	☐	☐

5. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e))

	OUI	NON
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	□	□
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité	□	□
c. Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude	□	□

6. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous at-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances?

• Pas du tout ----------□

• Un petit peu----------□

• Moyennement----------□

• Beaucoup----------□

• Enormément ----------□

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs physiques?

• Nulle ----------□

• Très faible ----------□

• Faible----------□

• Moyenne ----------□

• Grande ----------□

• Très grande----------□

8. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques?

• Pas du tout ----------□

• Un petit peu ----------□

• Moyennement----------□

• Beaucoup----------□

• Enormément ----------□

9. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où:

	En Permanence	**Très souvent**	**Souvent**	**Quelquefois**	**Rarement**	**Jamais**
a. Vous-vous êtes sentie(e) dynamique?	□	□	□	□	□	□
b. Vous-vous êtes sentie(e) très nerveux(se) ?	□	□	□	□	□	□
c. Vous-vous êtes sentie(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral ?	□	□	□	□	□	□

d. Vous-vous êtes sentie(e) calme et détendue(e) ?	□	□	□	□	□	□
e. Vous-vous êtes sentie(e) débordante(e) d'énergie?	□	□	□	□	□	□
f. Vous-vous êtes senti(e) triste et abattu?	□	□	□	□	□	□
g. Vous-vous êtes sentie(e) épuisée(e) ?	□	□	□	□	□	□
h. Vous-vous êtes senti(e) heureux(se) ?	□	□	□	□	□	□
i. Vous-vous êtes sentie(e) fatiguée(e) ?	□	□	□	□	□	□

10. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances?

• En permanence ----------□

• Une bonne partie du temps----------□

• De temps en temps----------□

• Rarement ----------□

• Jamais ----------□

11. Indiquez, pour chacune des phrases suivantes, dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas:

	Totalement vraie	Plutôt vraie	Je ne sais pas	Plutôt faux	Totalement faux
a. Je tombe plus facilement malade que les autres	☐	☐	☐	☐	☐
b. Je me porte aussi bien que n'importe qui	☐	☐	☐	☐	☐
c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	☐	☐	☐	☐	☐
d. Je suis en excellente santé	☐	☐	☐	☐	☐

Veuillez vérifier que vous avez bien fourni une réponse pour chacune des questions.

Merci de votre collaboration.

Annexe C : Procédure à suivre pour le calcul des scores du SF-36

Le questionnaire SF-36 est ci-dessous reproduit, avec, pour chacune des réponses, le score final entre parenthèse.

Les questions s'intègrent dans le calcul des scores de chaque dimension : il faut additionner les scores finals des questions qui constitue une dimension donnée.

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est:

• Excellente ----------□ (5)

• Très bonne----------□ (4,4)

• Bonne ---------- □ (3,4)

• Médiocre ---------- □ (2)

• Mauvaise---------- □ (1)

2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment?

• Bien meilleur que l'an dernier ----------□ (5)

• Plutôt meilleur que l'an dernier ----------□ (4)

• A peu près pareil ----------□ (3)

• Plutôt moins bon----------□ (2)

• Beaucoup moins bon----------□ (1)

3. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes Iimité(e) en raison de votre état de santé actuel.

Liste d'activités	Oui,Beaucoup Iimité(e)	Oui, un peu Iimité(e)	Non, Pas du tout Iimité(e)
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	□ (1)	□ (2)	□ (3)
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	□ (1)	□ (2)	□ (3)
c. Soulever et porter les courses	□ (1)	□ (2)	□ (3)
d. Monter plusieurs étages par l'escalier	□ (1)	□ (2)	□ (3)
e. Monter un étage par l'escalier	□ (1)	□ (2)	□ (3)

f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	□ (1)	□ (2)	□ (3)
g. Marcher plus d'un km à pied	□ (1)	□ (2)	□ (3)
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	□ (1)	□ (2)	□ (3)
i, Marcher une centaine de mètres	□ (1)	□ (2)	□ (3)
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	□ (1)	□ (2)	□ (3)

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique

	OUI	NON
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	□ (1)	□ (2)
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité	□ (1)	□ (2)
c. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses	□ (1)	□ (2)
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	□ (1)	□ (2)

5. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e))

	OUI	NON
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	□ (1)	□ (2)
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité	□ (1)	□ (2)
c. Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude	□ (1)	□ (2)

6. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous at-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances?

• Pas du tout ----------□ (5)

• Un petit peu----------□ (4)

• Moyennement----------□ (3)

• Beaucoup----------□ (2)

• Enormément ----------□ (1)

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs physiques?

• Nulle ----------□ (6)

• Très faible ----------□ (5,4)

• Faible----------□ (4,2)

• Moyenne ----------□ (3,1)

• Grande ----------□ (2,2)

• Très grande----------□ (1)

8. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques?

• Pas du tout ----------□ (6 si question 7 = nulle ; sinon 5)

• Un petit peu ----------□ (4)

• Moyennement----------□ (3)

• Beaucoup----------□ (2)

• Enormément ----------□ (1)

9. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où:

	En Permanence	**Très souvent**	**Souvent**	**Quelquefois**	**Rarement**	**Jamais**
a. Vous-vous êtes sentie(e) dynamique?	□ (6)	□ (5)	□ (4)	□ (3)	□ (2)	□ (1)
b. Vous-vous êtes sentie(e) très nerveux(se) ?	□ (1)	□ (2)	□ (3)	□ (4)	□ (5)	□ (6)
c. Vous-vous êtes sentie(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral ?	□ (1)	□ (2)	□ (3)	□ (4)	□ (5)	□ (6)

d. Vous-vous êtes sentie(e) calme et détendue(e) ?	□ (6)	□ (5)	□ (4)	□ (3)	□ (2)	□ (1)
e. Vous-vous êtes sentie(e) débordante(e) d'énergie?	□ (6)	□ (5)	□ (4)	□ (6)	□ (2)	□ (1)
f. Vous-vous êtes senti(e) triste et abattu?	□ (1)	□ (2)	□ (3)	□ (4)	□ (5)	□ (6)
g. Vous-vous êtes sentie(e) épuisée(e) ?	□ (1)	□ (2)	□ (3)	□ (4)	□ (5)	□ (6)
h. Vous-vous êtes senti(e) heureux(se) ?	□ (6)	□ (5)	□ (4)	□ (3)	□ (2)	□ (1)
i. Vous-vous êtes sentie(e) fatiguée(e) ?	□ (1)	□ (2)	□ (3)	□ (4)	□ (5)	□ (6)

10. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances?

• En permanence ----------□ (1)

• Une bonne partie du temps----------□ (2)

• De temps en temps----------□ (3)

• Rarement ----------□ (4)

• Jamais ----------□ (5)

11. Indiquez, pour chacune des phrases suivantes, dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas:

	Totalement vraie	Plutôt vraie	Je ne sais pas	Plutôt faux	Totalement faux
a. Je tombe plus facilement malade que les autres	□ (1)	□ (2)	□ (3)	□ (4)	□ (5)
b. Je me porte aussi bien que n'importe qui	□ (5)	□ (4)	□ (3)	□ (2)	□ (1)
c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	□ (1)	□ (2)	□ (3)	□ (4)	□ (5)
d. Je suis en excellente santé	□ (5)	□ (4)	□ (3)	□ (2)	□ (1)

Pour chacune des dimensions, un algorithme permet le calcul des scores pour obtenir un nombre compris entre 0 (qualité nulle) et 100 (qualité maximale).

Score transformé pour chaque dimension = [(score d'origine de l'échelle - plus petit score d'origine possible) / (étendue possible des scores d'origine pour cette échelle)] x 100

PF = 3a + 3b + 3c + 3d + 3 e + 3f + 3g + 3h + 3i + 3j → PFtransformé = [(PF - 10) /20] x 100

RP = 4a + 4b + 4c + 4d → RPtransformé = [(RP - 4) /4] x 100

BP = 7 + 8 → BPtransformé = [(BP - 2) / 10] x 100

GH = 1 + lla + 11b + 11c + lld → GHtransformé = [(GH - 5) / 20] x 100

VT = 9a + 9 e + 9g + 9i → VTtransformé = [(VT - 4) / 20] x 100

SF = 6 + 10 → SFtransformé = [(SF - 2) / 3] x 100

RE = 5a + 5b+ 5c → REtransformé = [(RE - 3) / 3] x 100

MH = 9b + 9c + 9d + 9f + 9h → MHtransformé = [(MH - 5) /25] x 100

HT = 2 → HTtransformé = [(HT - 1) /4] x 100

Annexe D : COÛT DU BILAN PRE THERAPEUTIQUE POUR L'HEPATITE C

PARAMETRES	PRIX (FCFA)
TRANSAMINASES (ASAT/ALAT)	9 000
GAMMA GT	5 000
PHOSPHATASES ALCALINES	5 000
TAUX DE PROTHROMBINE	5 000
BILIRUBINE TOTALE ET CONJUGUE	5 000
ELECTROPHORESE DES PROTEINES	12 000
GLYCEMIE	2 000
AZOTEMIE	2 000
CREATININEMIE	2 000
NUMERATION GLOBULAIRE FORMULE SANGUINE (NFS) + PLAQUETTES+ RETICULOCYTES	13 000
Ac anti VHC	12 000
GENOTYPAGE	70 192
PCR QUANTITATIVE DU VHC	44 068
TRANSPORT	70 000
EVALUATION DE LA FIBROSE : FIBROTEST/ACTITEST	200 000
ECHOGRAPHIE ABDOMINALE	10 000
TSH	36 000
URICEMIE	2 000
SEROLOGIE HIV	12 000
Ac anti HBs	24 000
AgHBs	6 000
Ac anti HBc	16 000
ALPHA FOETOPROTEINE	12 000
TOTAL	**574 260**

Annexe E: DEVIS ESTIMATIF POUR TRAITEMENT DE L'HEPATITE C DE GENOTYPE 1 OU 4 SANS CIRRHOSE PAR SOFOSBUVIR + LÉDISPAVIR

SOURCE DE FINANCEMENT	DESIGNATION	COÛT (FCFA)
	Bilan pré-thérapeutique	A la charge du patient
Budget national	Bilan pendant le traitement	166 216
	Bilan après le traitement	54 508
	Sofosbuvir + Lédispavir (3 boites) :	1 653 120
	Consultations externes	50 000
	Charges diverses	100 000
TOTAL=2 023 844		

Arrêté le présent devis à la somme de deux millions vingt-trois mille huit cent quarante-quatre francs CFA

Annexe F : DEVIS ESTIMATIF POUR TRAITEMENT DE L'HEPATITE C DE GENOTYPE 1 OU 4 AVEC CIRRHOSE PAR SOFOSBUVIR + LÉDISPAVIR SANS CONTRE INDICATION A LA RIBAVIRINE

SOURCE DE FINANCEMENT	DESIGNATION	COÛT (FCFA)
	Bilan pré-thérapeutique	A la charge du patient
Budget national	Bilan pendant le traitement	166 216
	Bilan après le traitement	54 508
	Sofosbuvir + Lédispavir (3 boites) : 1 653 120 Ribavirine PM	
	Consultations externes	50 000
	Charges diverses	100 000
TOTAL=2 023 844		

Arrêté le présent devis à la somme de deux millions vingt-trois mille huit cent quarante-quatre francs CFA.

Annexe G: DEVIS ESTIMATIF POUR TRAITEMENT DE L'HEPATITE C DE GENOTYPE 2 SANS CIRRHOSE PAR SOFOSBUVIR + RIBAVIRINE

SOURCE DE FINANCEMENT	DESIGNATION	COÛT (FCFA)
	Bilan pré-thérapeutique	A la charge du patient
Budget national	Bilan pendant le traitement	166 216
	Bilan après le traitement	54 508
	Sofosbuvir (3 boites) Ribavirine	1 157 184 PM
	Consultations externes	50 000
	Charges diverses	100 000
TOTAL=1 653 908		

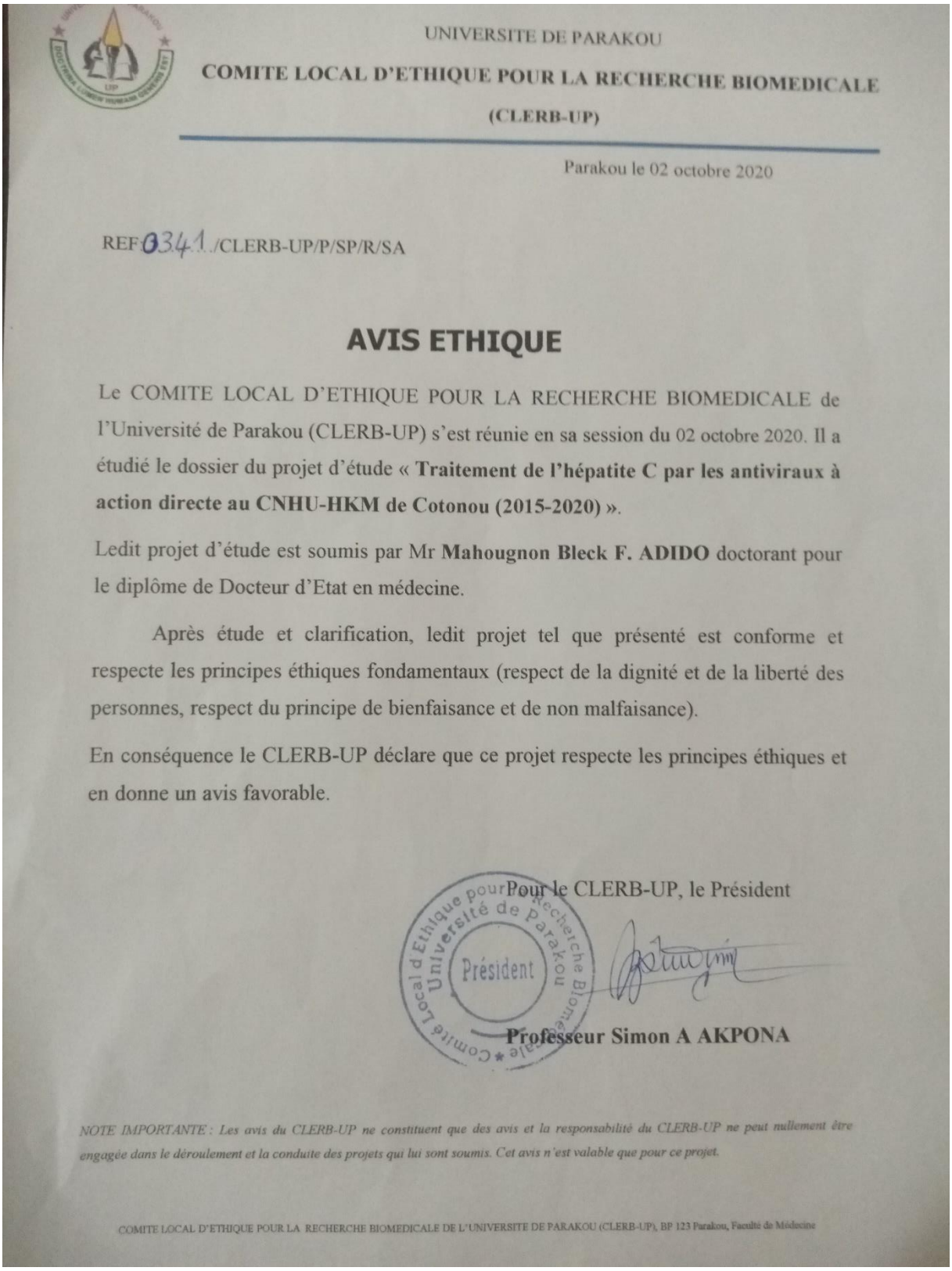
Arrêté le présent devis à la somme d'un million six cents cinquante-trois mille neuf cents huit francs CFA.

Annexe H : DEVIS ESTIMATIF POUR TRAITEMENT DE L'HEPATITE C DE GENOTYPE 2 AVEC CIRRHOSE PAR SOFOSBUVIR + RIBAVIRINE

SOURCE DE FINANCEMENT	DESIGNATION	COÛT (FCFA)
	Bilan pré-thérapeutique	A la charge du patient
Budget national	Bilan pendant le traitement	251 016
	Bilan après le traitement	54 508
	Sofosbuvir (3 boites) Ribavirine	2 314 368 PM
	Consultations externes	100 000
	Charges diverses	100 000
TOTAL= 2 819 892		

Arrêté le présent devis à la somme de deux millions huit cents dix-neuf mille huit cent quatre-vingt-douze francs CFA.

Annexe I : Avis éthique



UNIVERSITE DE PARAKOU

COMITE LOCAL D'ETHIQUE POUR LA RECHERCHE BIOMEDICALE

(CLERB-UP)

Parakou le 02 octobre 2020

REF 0341 /CLERB-UP/P/SP/R/SA

AVIS ETHIQUE

Le COMITE LOCAL D'ETHIQUE POUR LA RECHERCHE BIOMEDICALE de l'Université de Parakou (CLERB-UP) s'est réunie en sa session du 02 octobre 2020. Il a étudié le dossier du projet d'étude « **Traitement de l'hépatite C par les antiviraux à action directe au CNHU-HKM de Cotonou (2015-2020)** ».

Ledit projet d'étude est soumis par Mr **Mahougnon Bleck F. ADIDO** doctorant pour le diplôme de Docteur d'Etat en médecine.

Après étude et clarification, ledit projet tel que présenté est conforme et respecte les principes éthiques fondamentaux (respect de la dignité et de la liberté des personnes, respect du principe de bienfaisance et de non malfaisance).

En conséquence le CLERB-UP déclare que ce projet respecte les principes éthiques et en donne un avis favorable.

Pour le CLERB-UP, le Président

Comité Local d'Ethique pour la Recherche Biomédicale Université de Parakou Président

Professeur Simon A AKPONA

NOTE IMPORTANTE : Les avis du CLERB-UP ne constituent que des avis et la responsabilité du CLERB-UP ne peut nullement être engagée dans le déroulement et la conduite des projets qui lui sont soumis. Cet avis n'est valable que pour ce projet.

COMITE LOCAL D'ETHIQUE POUR LA RECHERCHE BIOMEDICALE DE L'UNIVERSITE DE PARAKOU (CLERB-UP), BP 123 Parakou, Faculté de Médecine

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

DEDICACES XIV
REMERCIEMENTS XVIII
HOMMAGES XX
LISTES DES SIGLES ET ABREVIATIONS XXIII
LISTES DES TABLEAUX ET FIGURES XXVI
INTRODUCTION 1
1. GENERALITES 5
1.1 HISTORIQUE DU VHC 6
1.2 CARACTERISTIQUES VIROLOGIQUES 6
1.2.1 Description du Virus 6
1.2.2 Organisation génomique et structure du VHC 7
1.2.3 Cycle de réplication virale 10
1.2.4 Variabilités et génotypes du VHC 13
1.3 Prévalence et répartition géographique 14
1.3.1 Prévalence de l'ARN du VHC dans le monde : nouvelles estimations 14
1.3.2 Prévalence du VHC en Afrique 16
1.4 Réservoir et vecteur 16
1.5 Viabilité et infectiosité 17
1.6 Modes de transmission 17
1.7 Physiopathologie de l'hépatite C 18
1.8 Histoire naturelle de la maladie 22
1.8.1 Phase aiguë de l'infection par le virus de l'hépatite C 22
1.8.2 Phase chronique de l'infection par le VHC 23
1.8.3 Manifestations extra-hépatiques [40] 26
1.8.4 Les complications 26
1.9 Traitement de l'hépatite C 27
1.9.1 Traitement de l'hépatite C chronique 27
1.9.2 Traitement de l'hépatite C aiguë [12] 45
1.9.3 Surveillance [12] 45
1.10 Prévention 47

1.10.1 Les mesures générales 47
1.10.2 La séroprophylaxie spécifique 48
1.10.3 La vaccination 48
2. CADRE ET METHODES D'ETUDE 49
2.1 Cadre d'étude 50
2.1.1 Présentation de la clinique universitaire d'hépato-gastroentérologie (CUHGE) du CNHU-HKM 50
2.2 Méthodes d'étude 51
2.2.1 Type et période d'étude. 51
2.2.2 Échantillonnage 53
2.2.3 Collecte de données 53
2.2.4 Traitement et analyse des données 55
2.3 Considérations éthiques 56
2.4 Limites et difficultés 56
3. RESULTATS 57
3.1 Description de la population d'étude 59
3.1.1 Caractéristiques sociodémographiques 59
3.1.2 Données cliniques 65
3.1.3 Données biologiques initiales et exploration de la fibrose avant traitement 72
3.1.4 Données échographiques 76
3.2 Traitement spécifique anti-VHC actuel 77
3.2.1 Type de traitement 77
3.2.2 Durée du traitement 77
3.3 Coût et financement de la prise en charge (PEC) 89
3.4 Réponse au traitement, effets secondaires et effets sur la qualité de vie 78
3.4.1 Réponse au traitement 78
3.4.2 Effets secondaires 82
3.4.3 Evolution 86
3.4.4 Effet du traitement sur la qualité de vie (Appréciation du score SF-36 avant et après traitement) 87
3.5 Facteurs associés à la réponse au traitement (RVS) 91

3.5.1 Relation entre ATCD ou comorbidités et réponse au traitement 91
3.5.2 Relation entre RVS et manifestations cliniques 92
3.5.3 Relation entre RVS et facteurs biologiques 93
3.5.4 Relation entre RVS et type de traitement 94
3.5.5 Relation entre RVS et effets secondaires 95
4. DISCUSSION 96
4.1 Atteinte des objectifs de l'étude 97
4.2 Qualité et validité des résultats 97
4.3 Commentaire et discussion des résultats 97
4.3.1 Caractéristiques principales de la population étudiée 97
4.3.2 Présentation des différentes associations d'AAD utilisées dans le traitement de l'hépatite C au CNHU-HKM de 2015 à 2020 101
4.3.3 Réponse sous traitement 102
4.3.4 Coût de la prise en charge thérapeutiques des patients atteints de l'hépatite C 110
CONCLUSION ET SUGGESTIONS 112
REFERENCES 116
ANNEXE ..... A
TABLE DES MATIERES i

RESUME

Objectif : Etudier la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'hépatite C par les AAD dans le plus grand centre hospitalier du Bénin, le CNHU-HKM.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude transversale descriptive et analytique, avec un recueil de données à la fois rétrospectif et prospectif sur une période de 5 ans allant du 1er décembre 2015 au 1er septembre 2020. Nous avons inclus tous les patients atteints d'hépatite C traités par les AAD dans le service d'hépato-gastroentérologie du CNHU-HKM. La qualité de vie des patients a été mesurée par le score SF-36. L'analyse des données a été effectuée avec le logiciel Epi info 7.

Résultats : Pendant la période d'étude, 206 patients ont été colligés. La RVS globale était de 95,5% (197/206). Elle était de 94% (64/68) chez les patients de génotype 1, 97,5% chez ceux de génotype 2 et 100% chez ceux de génotype 4. La RVS était de 89,5% chez les cirrhotiques (17/19) et de 96,1% chez les non cirrhotiques. La réponse biochimique était de 95,0% (115/121). L'absence d'obésité était un facteur de bonne réponse virologique. Les effets secondaires développés par nos patients étaient essentiellement l'asthénie 9,7% (20 patients), l'anémie 6,8% (14 patients), l'amaigrissement et les troubles digestifs chez 6 patients. Les AAD ont permis une amélioration notable de la qualité de vie des patients. Le coût du bilan pré-thérapeutique est de 498 176 FCA soit 851,88 USD. Le coût du traitement par les AAD est de 2 023 844 FCFA soit 3 460,77 USD pour les patients de génotypes 1 et 4 avec ou sans cirrhose, de 1 653 908 soit 2 828,18 USD chez les patients de génotype 2 non cirrhotique et de 2 819 892 FCFA soit 4 822,02 chez les cirrhotiques. Il est le plus souvent pris en charge par l'Etat.

Conclusion : Les antiviraux à action directe constituent une véritable révolution dans la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C. Ils sont très efficaces, bien tolérés et permettent une amélioration de la qualité de vie des sujets traités. Ils constituent un traitement de courte durée dont devraient bénéficier à tous les sujets atteints d'hépatite C au Bénin.

Mots clés : traitement, AAD, hépatite C, efficacité, coût, score SF-36, Bénin.

ABSTRACT

Objective : To study the therapeutic management of hepatitis C patients by AADs in Benin's largest hospital, the CNHU-HKM.

Methods : This was a descriptive and analytical cross-sectional study, with both retrospective and prospective data collection over a 5-year period from 1 December 2015 to 1 September 2020. We included all hepatitis C patients treated with AADs in the hepato-gastroenterology department of the CNHU-HKM. Patients' quality of life was measured by the SF-36 score. Data analysis was carried out with the Epi info 7 software.

Results : During the study period, 206 patients were collected. The overall SVR was 95.5% (197/206). It was 94% (64/68) for genotype 1 patients, 97.5% for genotype 2 patients and 100% for genotype 4 patients. The SVR was 89.5% in cirrhotics (17/19) and 96.1% in non-cirrhotics. The biochemical response was 95.0% (115/121). The absence of obesity was a factor in the good virological response. The side effects developed by our patients were mainly asthenia 9.7% (20 patients), anaemia 6.8% (14 patients), weight loss and digestive disorders in 6 patients. AADs have led to a significant improvement in patients' quality of life. The cost of the pre-therapeutic check-up is 498,176 FCA or 851.88 USD. The cost of AAD treatment is 2,023,844 FCFA or 3,460.77 USD for patients of genotypes 1 and 4 with or without cirrhosis, 1,653,908 or 2,828.18 USD for patients of non-cirrhotic genotype 2 and 2,819,892 FCFA or 4,822.02 USD for patients with cirrhosis. It is most often paid for by the Benin government.

Conclusion : Direct acting antiviral drugs constitute a real revolution in the therapeutic management of hepatitis C. They are very effective, well tolerated and allow an improvement in the quality of life of the treated subjects. They constitute a short-term treatment which should be made available to all subjects affected in Benin.

Key words: treatment, AAD, hepatitis C, effectiveness, cost, SF-36 score, Benin.