



## HEPATITE C EN REPUBLIQUE DU BENIN : REVUE ACTUALISEE SUR LES ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES, CLINICO-BIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES.

Kpoussou AR<sup>1,2</sup>, Séhonou J<sup>1,2</sup>, Sokpon CNM<sup>1,2</sup>, Mouzouvi CRA<sup>2,3</sup>, Vignon KR<sup>1,2</sup>.

- 1- Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie, Centre National Hospitalier Universitaire-Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM) de Cotonou
- 2- Faculté des Sciences de la Santé, Université d'Abomey-Calavi, Bénin
- 3- Laboratoire de Pharmacie Galénique et de technologie pharmaceutique, UFR Pharmacie, Faculté des Sciences de la Santé.

Auteur correspondant : Dr Aboudou Raïmi KPOUSSOU, e-mail : [kpoussou.raimi@yahoo.fr](mailto:kpoussou.raimi@yahoo.fr). 02 BP 2784 Cotonou. Tél : 0022966181939.

### RESUME

L'hépatite virale C (HVC) est un problème majeur de santé publique avec actuellement près de 71 millions de porteurs chroniques dans le monde. Au Bénin, sa prévalence nationale n'est pas connue, elle est estimée à 4,12% d'après une enquête en 2013 chez les nouveaux donneurs de sang. Des prévalences plus élevées ont été rapportées dans certaines populations : 20% chez des drépanocytaires et 7,6% chez des recrues de l'armée. D'après une étude dans notre service, l'hépatite C touche plus les personnes d'âge supérieur à 60 ans (62,7%), avec une légère prédominance féminine (54,2%). Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus à ARN qui comprend 7 génotypes dont les plus fréquents au Bénin sont les génotypes 2 (56,6%) et 1 (39,6%). Il se transmet principalement via l'exposition au sang contaminé. L'infection aiguë est le plus souvent asymptomatique (dans environ 80% des cas). Lorsqu'il existe des symptômes, il s'agit le plus souvent de l'asthénie et de l'ictère, parfois de manifestations extra-hépatiques (MEH). Les MEH principalement notées dans notre service étaient générales (73,3%), rhumatologiques (47,1%) et dermatologiques (41,2%). Le diagnostic repose sur la recherche des anticorps anti-VHC dans le sérum et la PCR de l'ARN du VHC. L'infection aiguë devient chronique dans environ 85% des cas. En 20 ans, 10 à 20% des infections chroniques évoluent vers la cirrhose, et 1 à 4% par an des cas de cirrhose vont développer un cancer primitif du foie. Ces deux complications sont d'importantes causes de décès dans nos pays. Le traitement reposait classiquement sur la bithérapie interféron pégylé alpha + ribavirine d'efficacité modeste. Actuellement, il repose sur les antiviraux d'action directe (AAD) du VHC plus efficaces et disponibles dans notre pays, mais non encore accessibles à la majorité. D'après une étude dans le service, sur une période de 14 mois, 108 patients étaient suivis pour hépatite C mais seulement 44 avaient pu être traités par AAD. Parmi ces derniers, 91,7% étaient guéris. Le coût global du traitement par patient allait de 1 653 908 FCFA à 2 819 892 FCFA.

**Mots clés :** Hépatite C, épidémiologie, aspects cliniques et biologiques, traitement.

### SUMMARY

#### HEPATITIS C IN THE BENIN REPUBLIC: EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL-BIOLOGICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS

Viral hepatitis C (HCV) is a major public health problem with currently nearly 71 million chronic carriers worldwide. In Benin, its national prevalence is not known, it is estimated at 4.12% according to a survey in 2013 among new blood donors. Higher prevalences have been reported in some populations: 20% among sickle cell patients and 7.6% among army recruits. According to a study in our department, hepatitis C affects more people over 60 years of age (62.7%), with a slight female prevalence (54.2%). The hepatitis C virus (HCV) is an RNA virus that includes 7 genotypes, the most frequent in Benin being genotypes 2 (56.6%) and 1 (39.6%). It is mainly transmitted through exposure to contaminated blood. Acute infection is most often asymptomatic (in about 80% of cases). When symptoms exist, they are most often asthenia and jaundice, sometimes extrahepatic manifestations (EHM). The MEHs mainly rated in our service were general (73.3%), rheumatological (47.1%) and dermatological (41.2%). Diagnosis is based on the detection of anti-HCV antibodies in serum and HCV RNA PCR. Acute infection becomes chronic in about 85% of cases. In 20 years, 10 to 20% of chronic infections progress to cirrhosis, and 1 to 4% per year of cirrhosis cases will develop primary liver cancer. These two complications are important causes of death in our countries. The treatment was traditionally based on pegylated alpha interferon + ribavirin combination therapy of modest efficacy. Currently, it is based on the more effective and available direct-action antivirals (DAVs) of HCV in our country, but not yet available to the majority. According to a study in the ward, over a 14-month period, 108 patients were followed for hepatitis C but only 44 were treated with AAD. Of these, 91.7% were healed. The overall cost of treatment per patient ranged from CFAF 1,653,908 to CFAF 2,819,892.

**Keywords:** Hepatitis C, epidemiology, clinical and biological aspects, treatment.

### INTRODUCTION

L'hépatite virale se définit comme étant une atteinte inflammatoire du foie due à des virus

ayant un tropisme hépatique dominant [1]. On distingue cinq types de virus : A, B, C, D et E. Tous ces virus peuvent déterminer une hépatite

aiguë, mais les virus de l'hépatite B, C et D peuvent de plus entraîner des hépatites chroniques. Dans le monde, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait en 2015 à 71 millions, le nombre de porteurs chroniques du virus de l'hépatite C (VHC) [2]. L'infection par le VHC est un problème majeur de santé publique dans les pays du Sud. Au Bénin la prévalence de l'HVC dans la population générale n'est pas connue. Elle serait de l'ordre de 4,12 % d'après une étude réalisée en 2013 chez les nouveaux donneurs de sang [3]. Près de 85% des personnes infectées progressent vers une infection chronique avec une incidence de cirrhose de 10 à 20% en 20 ans ; et une incidence annuelle de 1 à 4% d'hépatocarcinome au stade de cirrhose [4, 5]. Les formes chroniques d'hépatite C sont le plus souvent à l'origine de décès par leurs complications que sont la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. En 2015, le VHC avait causé 400 000 décès dans le monde par ces complications [2]. Si des traitements efficaces existent pour guérir cette affection, le coût élevé des bilans et des médicaments a longtemps constitué un frein à leur application dans les pays en voie de développement comme le Bénin. Actuellement, grâce à la mise à disposition de nos pays de génériques des nouveaux antiviraux d'action directe (AAD), et à une subvention accordée par l'Etat, l'accès à ces traitements s'est amélioré. L'objectif de ce travail est de présenter les aspects épidémiologiques, clinico-biologiques, et thérapeutiques de l'hépatite C au Bénin.

### Quelques rappels sur le VHC

#### **Taxonomie**

C'est un virus à ARN qui appartient à la famille des *Flaviviridae* et au genre *Hepacivirus*. Il possède 7 principaux génotypes (de 1 à 7) et plus de 100 sous-types [6].

#### **Pathogénie du VHC**

Les mécanismes de persistance / pathogénèse du VHC restent encore mal connus. Malgré tout, plusieurs modèles *in vivo* et *in vitro* ont récemment vu le jour. Ils permettent d'améliorer la compréhension des mécanismes immunitaires, des interactions hôte / virus ou de la pathogénèse associée aux différents stades induite par l'infection par le VHC [7]. Cette pathogénèse fait intervenir à la fois l'immunité à médiation humorale (production d'anticorps neutralisants) et de l'immunité à médiation cellulaire (lymphocyte TCD8).

### Epidémiologie de l'hépatite C

#### **Prévalence**

Selon l'OMS, En 2015, environ 71 millions d'individus (1% de la population mondiale) étaient

porteurs chroniques du VHC à l'échelle mondiale [2]. Au Bénin, il n'existe pas d'étude de prévalence à l'échelle nationale. La prévalence serait de l'ordre de 4,12 % d'après une enquête chez les nouveaux donneurs de sang en 2013 [3]. Des données sont disponibles dans notre pays pour certaines populations : 20% chez les drépanocytaires polytransfusés en 1991 [8], 7,6% chez les recrues de l'armée en 2002 [9] et 8,9% chez les donneurs de sang [10]. Une étude dans notre service en 2017 avait relevé que l'hépatite C touchait plus les personnes âgées de plus de 60 ans (62,7%) avec une légère prédominance féminine (54,2%) [11].

La distribution des génotypes varie selon les régions [6]. Au Bénin, une étude en 2015 sur 56 patients avait noté une prédominance du génotype 2 (30 cas soit 56,6%) suivi du génotype 1 (21 cas soit 39,6%) ; les génotypes 3 et 4 étant trouvés dans un cas chacun [12]. Une autre étude en 2008 chez les hémodialysés avait trouvé parmi 19 patients, 17 cas de génotype 1, un cas de génotype 2 et un cas de génotype 3 ; un nouveau sous-type (1m) a été identifié dans cette étude [13].

#### **Modes de transmission**

Le VHC se transmet surtout par exposition percutanée ou muqueuse à du sang infecté : transfusion de sang ou de produits sanguins, injections parentérales avec des aiguilles souillées, utilisation de matériel médical contaminé lors des soins, usage de drogue par voie intraveineuse, actes entraînant une effraction cutanée à l'aide de matériel souillé (scarifications, tatouage, piercing, acupuncture, excision, circoncision non médicalisée. . .) [14]. Le risque de transmission de la mère à l'enfant est de l'ordre de 5% mais est multiplié par 4 en cas de co-infection par le VIH. Le risque de transmission sexuelle est considéré comme faible (0 à 6%). La transmission intrafamiliale est extrêmement faible (<3%). Dans près de 20% des cas, le mode de contamination n'est pas trouvé [15]. Le VHC ne se transmet pas par les éternuements, les accolades, la toux, l'eau et les aliments, l'utilisation commune de la vaisselle, ou lors des contacts sociaux ordinaires.

### Aspects clinico-biologiques de l'hépatite C

#### **Signes cliniques**

L'infection aiguë survient après une incubation moyenne de 7 à 8 semaines (de 2 à 26 semaines) [16]. Dans la plupart des cas (80%), l'hépatite C est asymptomatique. Rarement, une phase prodromique est observée faite de signes non spécifiques : fièvre, céphalées, asthénie, nausées, douleurs abdominales, urticaire et arthralgies. Dans une minorité de cas

(20%), cette phase prodromique est suivie d'apparition d'ictère avec urines foncées. Les signes sont semblables à ceux observés au cours d'autres hépatites virales et durent généralement 2 à 12 semaines [6].

L'hépatite chronique C est asymptomatique avant la survenue d'une complication, hormis la constatation d'une asthénie chronique aspécifique. Au stade de complication on peut noter des signes de cirrhose (hépatomégalie à bord inférieur tranchant ; insuffisance hépatocellulaire avec érythrose palmaire, angiomes stellaires, ongles blancs ; hypertension portale avec circulation veineuse collatérale, splénomégalie, ascite) ou d'hépatocarcinome (amaigrissement, inappétence, dyspepsie, ictère, hépatomégalie dure et nodulaire) [6, 7].

A tous les stades des manifestations extra-hépatiques peuvent se voir : purpura, néphropathie ou neuropathie (en rapport avec une cryoglobulinémie mixte), asthénie, arthralgie, myalgies, thyroïdite auto-immune, syndrome de Sjögren, porphyrie cutanée tardive, lichen plan [16, 17]. Dans une thèse réalisée dans notre service en 2017, les manifestations extra-hépatiques les plus fréquentes étaient : des manifestations générales (73,3%), rhumatologiques (47,1%), dermatologiques (41,2%) et des manifestations neurologiques (35,3%) [18].

### **Signes biologiques**

A la phase d'hépatite C aiguë : le premier marqueur de l'infection par le VHC est l'apparition de l'ARN du VHC détectable dans le sérum par la PCR dès la 1<sup>ère</sup> semaine après la contamination. Les anticorps anti-VHC sont détectés (par sérologie ELISA, Enzyme-linked Immunosorbent assay) en général 12 semaines après le contage. Des tests rapides d'orientation diagnostique peuvent aussi servir à détecter ces anticorps. Les aminotransférases s'élèvent avant l'apparition des symptômes. Le pic des transaminases est le plus souvent supérieur à 10 fois la normale, avec une prédominance sur les Alanine aminotransférases (ALAT). Le taux de prothrombine (TP) est mesuré pour évaluer la gravité ; il est en général normal. La baisse en deçà de 50 % atteste d'une gravité de la maladie [7, 16].

A la phase d'hépatite C chronique : elle est affirmée sur la persistance des anticorps anti-VHC et de l'ARN du VHC dans le sérum pendant plus de 6 mois. Les aminotransférases sont normales ou élevées ou fluctuent. Le TP est bas au stade de cirrhose. Les lésions histologiques hépatiques notées à la ponction biopsie hépatique (PBH) associent inflammation et

fibrose ; elles peuvent être quantifiées par le score Métavir. Les biomarqueurs non invasifs de fibrose (FibroTest®, FibroMètre®) et la mesure de l'élasticité hépatique (FibroScan®) peuvent être utilisés à la place de la PBH pour le diagnostic initial de la fibrose hépatique chez les patients sans comorbidité [7, 16]. La détection d'antigène capsidique du VHC (par ELISA) peut permettre la confirmation de l'hépatite C lorsque la PCR de l'ARN n'est pas disponible [16].

### **Evolution (Histoire naturelle de l'infection par le VHC)**

Après la phase d'hépatite aiguë, la maladie devient chronique chez environ 85% des individus [7, 16]. Chez moins de 1% des patients, on peut observer une forme aiguë sévère dite hépatite fulminante conduisant à la mort du patient. Dans 10 à 20% des cas en 20 ans l'infection chronique peut amener à des complications graves comme la cirrhose [7] qui peut conduire dans 1 à 4% des cas tous les ans à un carcinome hépatocellulaire.

### **Traitement de l'hépatite C**

#### **Objectifs du traitement**

L'objectif principal du traitement est la guérison virologique ou réponse virologique soutenue (RVS) définie par l'ARN du VHC indétectable 12 semaines après la fin du traitement. Les autres objectifs sont : la prévention, stabilisation ou régression des lésions hépatiques, et la réduction de l'incidence des complications (cirrhose et hépatocarcinome) [19]. L'OMS s'est fixé comme objectif, l'élimination du VHC dans le monde à l'horizon 2030.

#### **Médicaments de l'hépatite C**

La bithérapie classique interféron pégylé alpha et ribavirine a pendant longtemps constitué le traitement de l'hépatite C. Mais son efficacité était modeste, surtout pour le génotype 1, ses effets secondaires nombreux et son coût élevé. Dans l'expérience de notre service, 26 patients avaient été traités par cette bithérapie classique. La RVS était de 33,3% pour le génotype 1 (4/12) et de 76,9% (10/13 pour le génotype 2). Le coût global par patient était de 11.800.624 FCFA pour le génotype 1 et 7.835.048 FCFA pour le génotype 2 [20]. Actuellement, le traitement de l'HVC repose sur les antiviraux d'action directe (AAD). Ils sont efficaces avec des taux de guérison supérieurs à 90%. Ils comprennent trois principales classes thérapeutiques dont les deux premières sont disponibles au Bénin : les inhibiteurs de NS5A (lédipasvir, daclatasvir, velpatasvir, pibrentasvir), les inhibiteurs de NS5B (sofosbuvir, dasabuvir) et les inhibiteurs de la

protéase (paritaprévir/ritonavir, glecaprevir) [21].

Le traitement par AAD dans notre service avait fait l'objet d'une étude en 2017. Des 108 patients suivis pour hépatite C entre le 1<sup>er</sup> décembre 2015 et le 31 janvier 2017, 44 cas dont 19 au stade de cirrhose avaient pu être traités par AAD (50% respectivement de génotype 1 et 2). La réponse virologique soutenue était de 91,7% (33/36) pour l'ensemble, 89,5% (17/19) pour le génotype 1 et 94% (16/17) pour le génotype 2. Très peu d'effets secondaires étaient notés, surtout l'anémie dans 7 cas. Le coût par patient allait de 1.653.908 FCFA à 2.819.892 FCFA [22]. Notons qu'actuellement ce coût est en baisse (à moins de 1.000.000 de FCFA), ce qui devrait permettre de traiter un plus grand nombre de patient.

### CONCLUSION

L'hépatite C est fréquente au Bénin. Elle est souvent asymptomatique, d'où la nécessité d'un dépistage. Le traitement de l'HVC par AAD est disponible chez nous. Cependant, l'accès au traitement reste limité. Il importe de mettre en place un programme de lutte contre les hépatites virales dans notre pays avec un volet de traitement accessible à tous.

### REFERENCES

- 1- Trépo C. Historique : saga virologique et médicale de la découverte des virus qui ont révolutionné nos connaissances. In : Trépo C, Merle P, Zoulim F, éditeurs. Hépatites virales B et C. Paris : John Libbey Eurotext ; 2006. pp. 1-7.
- 2- World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017. Geneva : WHO ; 2017. 83p.
- 3- Kodjoh N. Situation de la lutte contre les hépatites B et C en Afrique. Med Sante Trop. 2015 ; 22 (2):141-4.
- 4- Lejeune O. La maladie. In : Trépo C, Merle P, Zoulim F, éditeurs. Hépatites virales B et C. Paris : John Libbey Eurotext ; 2006. pp. 149-61.
- 5- Shepard W, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect Dis. 2005 ; 5:558-67.
- 6- Moosavy SH, Davoodian P, Nazarneshan MA, Nejatizadeh A, Eftekhari E, Mahboobi H. Epidemiology, transmission, diagnosis, and outcome of Hepatitis C virus infection. Electronic Physician. 2017 ; 9 (10):5646-56.
- 7- Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. World J Hepatol. 2018;10(2):186-212.
- 8- Kodjoh N, Bigot A, Avode G, et al. Prévalence des anticorps anti-VHC chez des malades drépanocytaires polytransfusés à Cotonou (Bénin). Med Afr Noire. 1996 ; 43:466-7.
- 9- Séhonou J, Atadokpede F, Abdoulaye I, Kodjoh N, Zohoun I. Séroprévalence des anticorps antiviral de l'hépatite C dans une population de jeunes recrues au Bénin. J Afr Hepato Gastroenterol. 2007 ; 1:103-105.
- 10- Adé G, Bigot A, Séhonou J, et al. Prévalence des marqueurs sérologiques des virus des hépatites B et C chez les donneurs de sang à Cotonou. Le Bénin Médical. 2005 ; 29:74-76.
- 11- 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.
- 12- Kpossou AR, Vignon KR, Saké Alassan K, Séhonou J, Kodjoh N. Profil génotypique du virus de l'hépatite C au Bénin. Journées francophones d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive, 17-20 mars 2016, Paris. Paris : société nationale française de Gastroentérologie; 2016. [visité le 18/03/2018]. En ligne : <https://www.snfge.org/content/profil-geotypique-du-virus-de-lhepatite-c-au>.
- 13- Chevaliez S, Brillet R, Séhonou J, Barbotte L, Pawlotsky JM. Outbreak of a new hepatitis C virus subtype (subtype 1m) in a hemodialysis unit: how new hcv genotypes start their spread. Journal of Hepatology. 2008 ; 48 (suppl2) :S270-1. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(08\)60726-6](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(08)60726-6).
- 14- Ansaldo F, Orsi A, Sticchi L, Bruzzone B, Icardi G. Hepatitis C virus in the new era: Perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. World J Gastroenterol. 2014 ; 20(29):9633-9652.
- 15- Pradat P. Epidémiologie et santé publique : une pandémie émergente. In : Trépo C, Merle P, Zoulim F, éditeurs. Hépatites virales B et C. Paris : John Libbey Eurotext ; 2006. pp. 115-23.
- 16- Collégiale des Universitaires en Hépatogastro-entérologie (CDU-HGE). Hépatogastro-entérologie Chirurgie digestive. 3e éd. Paris : Elsevier-Masson ; 2015. Item 163 - UE 6 - Hépatites virales. pp.15-32.
- 17- Tang L, Marcell L, Kottitil S. Systemic manifestations of hepatitis C infection. Tang et al. Infectious Agents and Cancer. 2016 ; 11(29) :1-8.
- 18- Olou AP. Manifestations extrahépatiques des hépatites virales B et C au Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou [Thèse de médecine]. Cotonou : Université d'Abomey-Calavi ; 2017.122p.
- 19- World Health Organization (WHO). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Geneva : WHO;2016.140p.
- 20- Adjigbé GMG. Prise en charge thérapeutique des hépatites chroniques B et C en République du Bénin : cas des premiers patients traités [Thèse de médecine]. Cotonou : Université d'Abomey-Calavi ; 2016.162p.
- 21- Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF). Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C. France : AFEF;2017.126 p.
- 22- Kodjoh N, Kpossou AR, Vignon R, Saké K, Séhonou J, Adjigbé M. Treatment of hepatitis C by DAA in Benin-our experience. Gastroent Hepatol 2017 ; 71 (suppl2) : 255.