



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



FES

**TRAITEMENT DE L'HEPATITE CHRONIQUE VIRALE C  
A L'ERE DES NOUVEAUX ANTIVIRAUX DIRECTS :  
EXPERIENCE DU SERVICE D'HEPTO-GASTROENTEROLOGIE  
AU CHU HASSN II DE FES (Maroc)**

**Docteur SYLLA Balandougou**

Mémoire présenté par

**Docteur SYLLA Balandougou**

**Né le 26 juin 1982**

**Mémoire d'obtention du diplôme de spécialité**

**Option : Hépto-Gastroentérologie**

**Directeur du mémoire :**

**Professeur Nourdin AQODAD**

**Session Juin 2017**

## SOMMAIRE

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| LISTE DES ABREVIATIONS .....       | 3  |
| RESUME .....                       | 4  |
| INTRODUCTION .....                 | 6  |
| MATERIELS ET METHODES .....        | 10 |
| 1. cadre d'étude .....             | 11 |
| 2. Type et période d'étude .....   | 11 |
| 3. Population d'étude .....        | 11 |
| 4. Recueil de données .....        | 13 |
| 5. Analyse statistique .....       | 14 |
| RESULTATS .....                    | 15 |
| 1. Profil épidémiologique .....    | 16 |
| 2. Caractéristiques de l'HVC ..... | 18 |
| 3. Aspects thérapeutiques : .....  | 23 |
| DISCUSSION .....                   | 28 |
| 1. Aspect épidémiologique .....    | 30 |
| 2. Caractéristiques de l'HVC ..... | 32 |
| 3. Aspects thérapeutiques : .....  | 35 |
| CONCLUSION .....                   | 40 |
| REFERENCES .....                   | 43 |

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

|                 |                                            |
|-----------------|--------------------------------------------|
| <b>AMM</b>      | : Autorisation de Mise sur le Marché       |
| <b>AFEF</b>     | : Association Française de L'Etude du Foie |
| <b>ARN</b>      | : Acide Ribo Nucléique                     |
| <b>HVC</b>      | : Hépatite Virale C                        |
| <b>IFN– PEG</b> | : Interféron pegylé                        |
| <b>IRC</b>      | : insuffisance rénale chronique            |
| <b>ORF</b>      | : Open Reading Frame                       |
| <b>PBH</b>      | : Ponction Biopsie Hépatique               |
| <b>RVS</b>      | : Réponse Virologique Soutenue             |
| <b>VHC</b>      | : Virus de l'Hépatite C                    |

## RESUME

**Objectifs :** Evaluer la réponse virologique et la tolérance aux nouveaux antiviraux directs, chez des malades suivis au service d'hépto-gastroentérologie du CHU Hassan II de Fès, et traités pour une hépatite virale C chronique. Comparer les résultats de notre travail avec les données de la littérature nationale et internationale.

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude prospective descriptive menée au sein de service d'hépto-gastroentérologie de CHU Hassan II de Fès à partir janvier 2016 à janvier 2017. Nous avons inclus les patients ayant une hépatite virale chronique C, cirrhotiques (compensés ou décompensés) ou non cirrhotiques, naïfs ou en échec d'un traitement antérieur par la bithérapie IFN- PEG et Ribavirine ou trithérapie (IFN- PEG + Ribavirine + Boceprévir ou IFN- PEG + Ribavirine + Télaprévir) et ayant reçu le traitement antiviral à base des antiviraux directs.

**Résultats :** Nous avons inclus 46 patients. L'âge moyen de nos patients était de 60 ans avec des extrêmes allant de 29 à 82 ans. Le pic de fréquence se situe entre 60 et 79 ans. Cette tranche représente 47.8% des cas. Les tranches d'âge 20-39 et  $\geq$  à 80 ans sont les moins touchées, représentant respectivement 6.52% et 4.36% des cas. Aucun cas n'a été découvert avant 19 ans. Notre série comportait 19 patients, soit 41.3 %

ayant déjà bénéficiés d'un traitement antiviral par bithérapie IFN- PEG et Ribavirine ou trithérapie (IFN- PEG + Ribavirine + Boceprévir ou IFN- PEG + Ribavirine + Télaprévir) soldé par un échec. Une cirrhose a été retrouvée chez 29 patients soit 63%. Une insuffisance rénale chronique au stade d'hémodialyse (IRC) chez 2 malades, soit 4,34 % de total de nos patients. Les patients infectés par le VHC de génotype 1 représentaient 32 patients soit 69.5 % dont 24 de sous type 1b, 8 de sous type 1a. Le génotype 2 a été retrouvé chez 12 patients soit 26 % de la population. Les autres génotypes n'ont été retrouvés chez aucun patient. Pour des effets secondaires, 9 patients ont présentés des céphalées avec vertiges et asthénie sous SOFOSBUVIR + DACLATASVIR, 1 patient a présenté une pneumopathie sévère sous SOFOSBUVIR+ RIBAVIRINE et 1 patient a présenté un hydrothorax sous SOFOSBUVIR + RIBAVIRINE. Le traitement antiviral a été prescrit suivant les recommandations AFEF Février 2016.

**Conclusions :** Le traitement de l'hépatite C par les nouveaux antiviraux directs disponibles au Maroc s'avère plus efficace et très bien toléré, dans l'attente de confirmer cette efficacité et la bonne tolérance en incluant plus des malades avec une durée de suivi plus longue.

# **INTRODUCTION**

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) constitue un problème mondial de santé publique. Environ 130 à 210.000.000 d'individus infectés par le virus de l'hépatite C (VHC), soit environ 3% de la population mondiale. Au Maroc, 200 000 – 400 000 cas de HVC chronique avec une prévalence de 1.2 % [1]. Toutes les régions du monde sont touchées mais avec des variations géographiques entre Afrique (5.3%), Amérique (1.7%), Méditerranée Orientale (4.6%), Europe (1%), Asie du Sud-est (2.2%) et Pacifique Occidentale (3,9%). L'identification de ce virus (VHC) est assez récente puisqu'elle date de 1989 [2]. Il appartient à la famille des Flaviviridae, c'est un ARN simple brin de polarité positive codant pour un seul cadre de lecture (ORF), seulement pour 11 protéines. Le VHC est transmis essentiellement par voie parentérale, principalement via la transfusion de produits sanguins avant 1990, et l'utilisation de drogues par voie intraveineuse. Il est reconnu comme l'agent responsable de la majorité des hépatites post transfusionnelles [3].

Le virus C présente une grande hétérogénéité génétique. Il peut être classé en 6 génotypes majeurs, eux-mêmes subdivisés en plus de 70 de sous types. La connaissance de cette variabilité est importante sur le plan épidémiologique et thérapeutique. Leur distribution varie selon les régions du monde, le génotype 1 étant le plus fréquemment rencontré dans nos régions, suivi par les génotypes 2. Le génotype 4 est le

génotype le plus rencontré en Afrique Centrale et au Moyen Orient. Les génotypes 5 et 6 sont plus marginaux et prédominent en Afrique du Sud pour le premier, en Asie du Sud Est pour le second [4].

De la bithérapie "classique" associant la ribavirine et l'interféron Pegylé à l'avènement des inhibiteurs de la protéase du VHC première génération (telaprevir et le boceprevir), utilisés sous forme de trithérapie avec l'interféron pégylé et la ribavirine, le traitement de l'hépatite virale chronique C a considérablement progressé au cours des dernières années. La mise à disposition d'une nouvelle génération d'antiviraux d'action directe annonce une révolution dans le traitement du VHC: mieux tolérés, plus efficaces, avec des données disponibles aujourd'hui qui permettent d'espérer la guérison virologique de plus de 90% des malades après une cure de 12 ou 24 semaines seulement.

## **OBJECTIFS DU TRAVAIL**

Evaluer la réponse virologique et la tolérance aux nouveaux antiviraux directs, chez des malades suivis au service d'hépatogastroentérologie du CHU Hassan II de Fès, et traités pour une hépatite virale C chronique. Nous allons aussi comparer les résultats de notre travail avec les données de la littérature nationale et internationale.

# **MATERIELS ET METHODES**

## **1. cadre d'étude**

Notre étude a été réalisée dans le service d'hépatogastroentérologie du CHU Hassan II de Fès.

## **2. Type et période d'étude**

Il s'agit d'une étude prospective descriptive menée au sein de service d'hépatogastroentérologie de CHU Hassan II de Fès à partir de janvier 2016 à janvier 2017.

## **3. Population d'étude**

Nous avons inclus les patients ayant une hépatite virale chronique C, cirrhotiques (compensés ou décompensés) ou non, naïfs ou en échec d'un traitement antérieur par bithérapie IFN- PEG et Ribavirine ou trithérapie (IFN- PEG + Ribavirine + Boceprévir ou IFN- PEG + Ribavirine + Télaprévir) et ayant reçu le traitement antiviral à base des nouveaux antiviraux directs. Tous les malades ont été recruté à partir :

- De la consultation des malades externes.
- Référés par un autre service.
- Centres de transfusions.
- Centres d'hémodialyses

### **• Critères d'inclusion :**

Notre série concerne tous les patients ayant une hépatite virale chronique C confirmé (virémie positive), cirrhotiques (compensés ou décompensés) ou non cirrhotique, naïfs ou en échec d'un traitement

antérieur par bithérapie IFN- PEG et Ribavirine ou trithérapie (IFN- PEG + Ribavirine + Boceprévir ou IFN- PEG + Ribavirine + Télaprévir) et ayant reçu le traitement antiviral à base des nouveaux antiviraux directs durant notre période d'étude.

- **Critères d'exclusion :**

Nous avons exclu de notre étude :

- Patients traités pour VHC par bithérapie IFN- PEG et Ribavirine ou trithérapie (IFN- PEG + Ribavirine + Boceprévir ou IFN- PEG + Ribavirine + Télaprévir) guéris avec RVS.
- Patients ayant une HVC avec une espérance de vie limitée < a 5 ans

- **Explorations :**

Tous les patients ont bénéficié de :

- Recherche des anticorps anti-HVC (test ELISA troisième génération).
- Recherche du génotype du VHC.
- Recherche d'une co-infection par VHB et/ou VIH.
- Mesure de la charge virale par PCR en temps réel.
- Evaluation du degré de fibrose et d'activité du foie par méthode invasif et/ou non invasif.
- Echographie abdominale d'évaluation ou de dépistage de CHC.
- Recherche des comorbidités et leurs prises en charge

- Recherche d'une contre indication au traitement.
- Consultation en cours de traitement à J15 puis tous les mois jusqu'à la fin du traitement avec NFS, créatininémie.
- Charge virale à l'arrêt du traitement et 12 semaines après la fin du traitement.

#### **4. Recueil de données**

Le recueil des données a été effectué en consultant le dossier médical informatisé (Hosix) de chacun des cas.

Les informations recueillies sont:

- **Données épidémiologiques :**
  - Age et le sexe du patient.
  - Antécédents et facteur de risque de contamination
  - Date de diagnostic et date de la prise en charge.
- **Données biologiques :**
  - Bilan hépatique (Transaminases, bilirubine).
  - Bilan rénal (Urée, créatininémie, clairance de la créatinine)
  - Test sanguins (Fibrotest- Actitest)
- **Données virologiques:**
  - Sérologie virale, la charge virale, génotype du VHC.
- **Données histologiques:**
  - Ponction biopsie hépatique

- **Test fonctionnel :**
  - Marqueurs non invasifs (Fibroscan,
- **Prise en charge thérapeutique :**
  - ✓ **Molécules utilisées :**
    - Les 3 principales classes thérapeutiques de l'hépatite C : les inhibiteurs de protéase, les inhibiteurs de NS5A et les inhibiteurs de NS5B commercialisé au Maroc.
    - Ribavirine
  - ✓ **Evaluation et suivi thérapeutique :**
    - Effets secondaires sous traitement.
    - Réponse au traitement.
    - Evolution clinique et biologique.
    - RVS.
    - Résistance au traitement.
    - Rechute.

## **5. Analyse statistique**

Les données ont été saisies, codées et analysées sur un fichier Excel

L'analyse s'est déroulée par la description de l'échantillon étudié selon les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, para clinique, et thérapeutique.

# RESULTATS

Nous avons colligé 46 cas de VHC chronique.

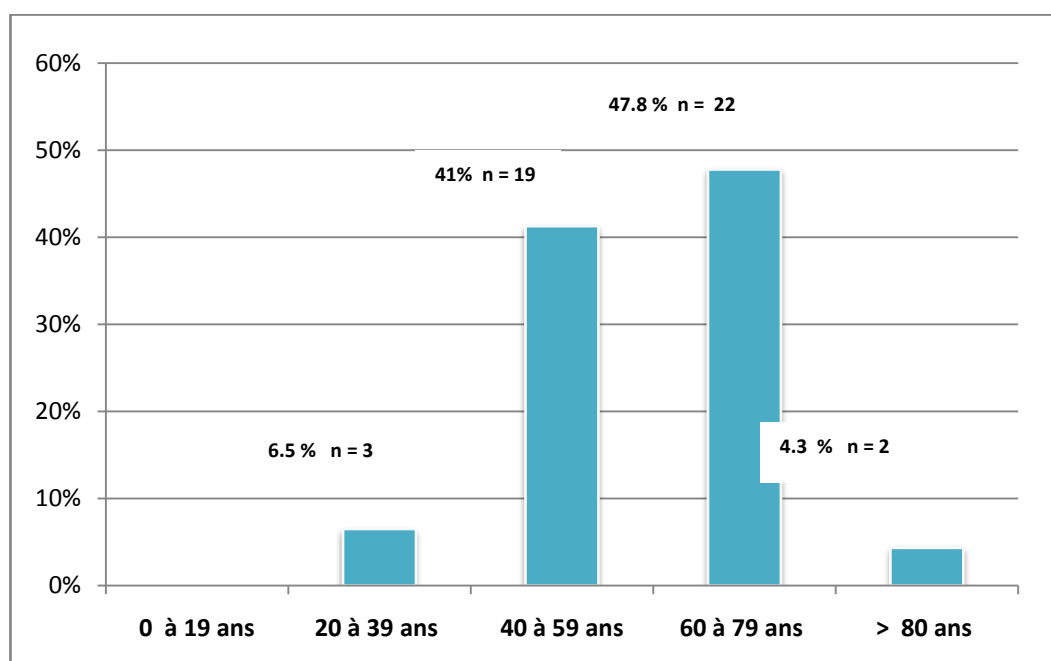
## 1. Profil épidémiologique

### a. L'âge :

L'âge moyen de nos patients était de 60 ans avec des extrêmes allant de 29 à 82 ans.

Le pic de fréquence se situe entre 60 et 79 ans.

Cette tranche représente 47.8% des cas. Les tranches d'âge 20–39 et  $\geq$  à 80 ans sont les moins touchées, représentant respectivement 6.52% et 4.36% des cas. Aucun cas n'a été découvert avant 19 ans.



**Figure 1** : répartition des patients selon la tranche d'âge

## b. Le sexe :

La répartition selon le sexe est de 20 hommes (43.4 %) et 26 femmes (56.6%), avec un sexe ratio (homme / femme) de 1,3.

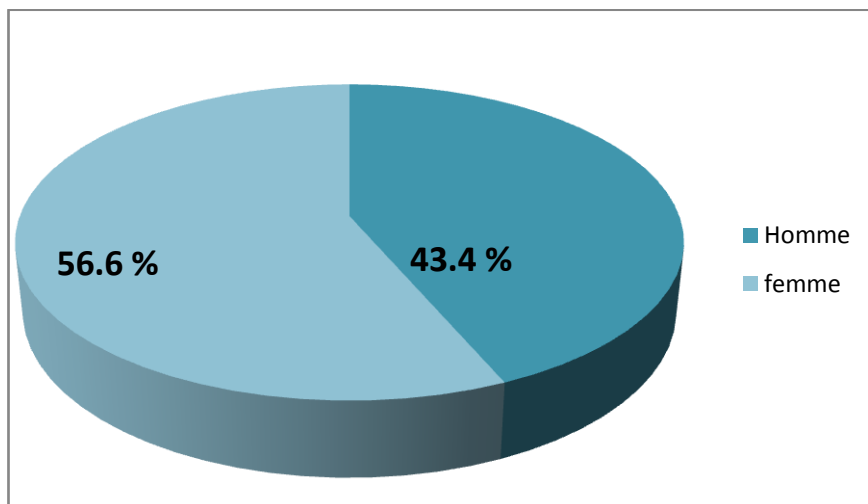


Figure 2 : répartition des patients selon le sexe

## c. Les antécédents :

Tableau 1 : Répartition des patients selon les antécédents médicaux et facteurs de risque.

| Antécédents              | Nombre de cas | Pourcentage |
|--------------------------|---------------|-------------|
| ATCD (facteur de risque) | 10            | 21.7        |
| Autres ATCD              | 9             | 19.5        |
| Sans ATCD                | 27            | 58.6 %      |

On note 19 cas, présentant des antécédents dont les facteurs de risques ont été notés 10 patients, soit 21,7% dominés par la chirurgie et les soins dentaires.

- Diabète : Il a été retrouvé chez 5 malades soit 10,9 % de total de notre patients tous des diabètes non insulino-dépendants.
- Insuffisance rénale chronique au stade d'hémodialyse (IRC) : 2 malades présentaient une IRC, soit 4,34 % de total de nos patients.
- consommation d'alcool : 1 patient, soit 2.17 %, déclare avoir des antécédents de consommation d'alcool.
- Pas de cas de Toxicomanie.

## 2. Caractéristiques de l'HVC

### a. Date de découverte de l'infection par le VHC :

Tableau 2 : Répartition des patients selon la date de découverte de l'infection par le VHC.

| Date        | Nombre de cas | Pourcentage |
|-------------|---------------|-------------|
| 2007 à 2010 | 9             | 18.36 %     |
| 2011 à 2013 | 18            | 39.13 %     |
| 2014 à 2016 | 19            | 41.30 %     |

L'infection par le VCH a été découverte au cours de ces trois dernières années 19 patients, soit 41.3 % des patients.

### b. Patients déjà traités par bi / trithérapie (Boceprévir/Télaprévir)

Notre série comportait 19 patients, soit 41.3 % ayant déjà bénéficiés d'un traitement antiviral soldé par un échec.

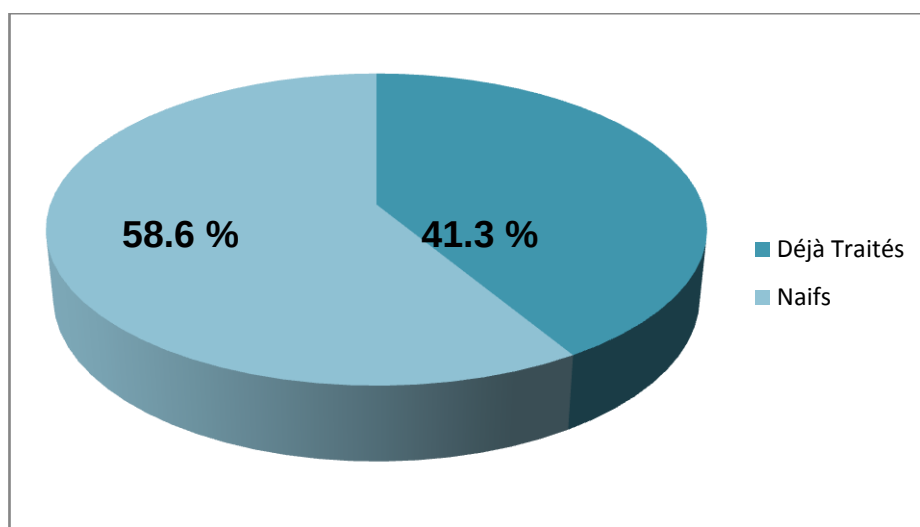


Figure 3 : Répartition selon la notion d'un Traitement antérieur

### c. Type et résultats de traitement antérieur

Tableau 3 : Répartition selon le Type et résultats du traitement antérieur.

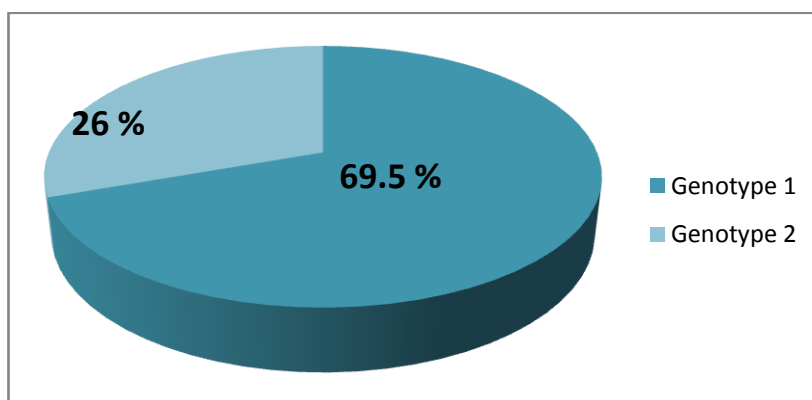
| Type de traitement antérieur | Nombre de cas | Pourcentage | Résultats          |
|------------------------------|---------------|-------------|--------------------|
| Bithérapie                   | 9             | 47 %        | Rechute            |
| Bithérapie                   | 5             | 26.3 %      | non répondeur      |
| Bithérapie                   | 3             | 15 %        | Effets secondaires |
| Trithérapie (Télaprevir)     | 2             | 10.52 %     | Rechute            |

Notre étude a révélé que, 17 de nos patients déjà traités soit 88.3 %, ont présentés une rechute après un traitement par bithérapie. Deux

patient, soit 10.52 % avait été traité par Trithérapie (Télaprevir) mais soldé par une rechute.

#### **d. Le génotype**

Dans notre série, Les patients infectés par le VHC de génotype 1 représentaient 32 patients soit 69.5 % dont 24 de sous type 1b et 8 de sous type 1a. Le génotype 2 a été retrouvé chez 12 patients soit 26 % de la population. Les autres génotypes n'ont été retrouvés chez aucun patient.



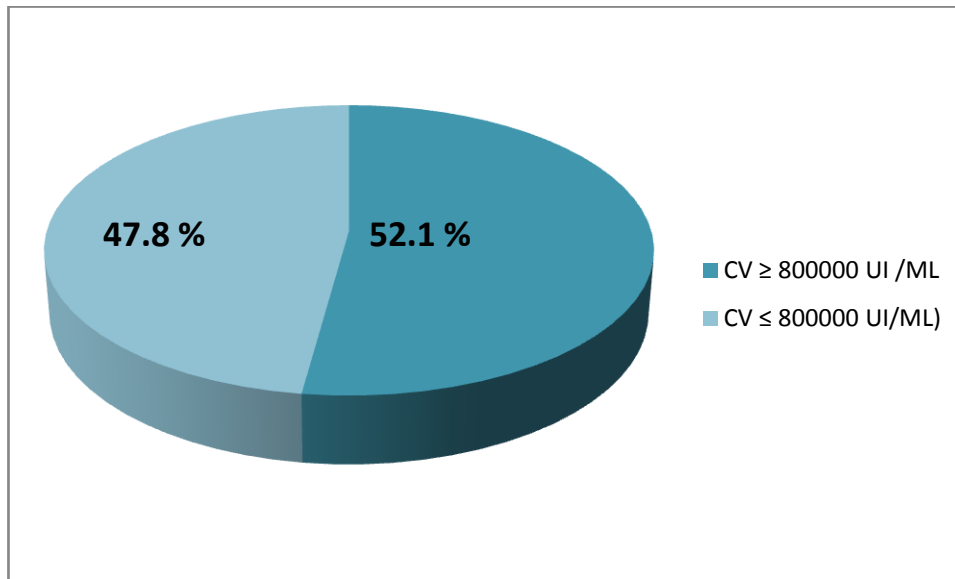
**Figure 4 : Répartition des génotypes viraux dans la population étudiée**

#### **e. La charge virale avant le début du traitement :**

La recherche de la charge virale (tous génotypes confondus) a été faite chez tous patients inclus dans notre étude.

Une forte charge virale ( $CV \geq 800000$  UI /ML) a été retrouvée chez 24 cas soit 52.1 % des patients.

Une faible charge virale ( $CV \leq 800000$  UI/ML) a été retrouvée chez 22 patient soit 47.8 % des patients.



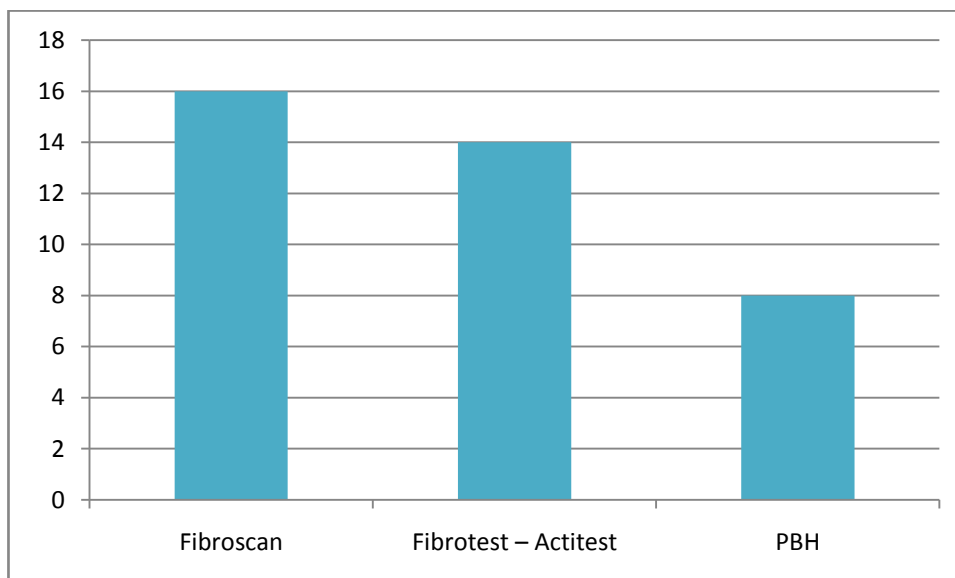
**Figure 5 : répartition des malades selon la charge virale**

**f. Méthode d'évaluation du degré de fibrose et d'activité du foie :**

Une évaluation du degré de fibrose et d'activité effectuée chez 38 patients, soit 82 % de nos Patients.

Cette évaluation a été faite à l'aide de plusieurs moyens :

- Fibroscan réalisé chez 16 patients, soit 39.4%.
- Fibrotest – Actitest réalisé chez 14 patients, soit 36.8 %.
- Ponction biopsie hépatique réalisée chez 8 patients, soit 21%.



**Figure 6 :** répartition selon la méthode d'évaluation du degré de fibrose et d'activité du foie

**g. L'existence d'une cirrhose :**

**Tableau 4 :** Répartition selon l'existence d'une cirrhose, le score de Meld et Child pugh.

| Patients                        | Nombre                                                                |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Cirrhotiques compensées</b>  | 18                                                                    |
|                                 | 6                                                                     |
| <b>Cirrhotiques décompensée</b> | (Meld < 20 = 4), (Meld > 20 = 2)<br>(CHILD < B9 = 5), (CHILD C10 = 1) |
| <b>Non cirrhotique</b>          | 22                                                                    |

Une cirrhose (fibrose significative) a été retrouvée chez 24 patients, soit 52 % des patients dont 6 patients en décompensés. Chez les cirrhotiques décompensés, le score de Meld était inférieur 20 chez 4 patients. Seul 1 patient avait un score de Child pugh atteignant C.

### 3. Aspects thérapeutiques :

#### a. Stratégie thérapeutique et résultats

**Tableau 5 : Répartition selon la stratégie thérapeutique et résultats**

| Protocoles thérapeutiques | Patients | Génotype (G)/ naïfs ou en échec de traitement ( ttt)                  | Cirrhotique ou non                 | ARN fin du traitement           | ARN S 12 après traitement       |
|---------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| SOFOBUVIR+ DACLATASVIR    | N=35     | G1 =28 (16 naïfs, 12 échec de ttt)<br>G2 =7 (5 naïfs, 2 échec de ttt) | Cirrhose = 14<br>Sans cirrhose= 21 | Indétectable= 33<br>En cours= 2 | Indétectable =27<br>En cours =8 |
| SOFOBUVIR+ RIBAVIRINE     | N=7      | G2 = 7 (4 naïfs, 3 échec de ttt)                                      | Cirrhose= 7                        | Indétectable= 7                 | Indétectable= 6<br>En cours= 1  |
| SOFOSBUVIR+RIBA+ INF-PEG  | N= 1     | G1b = 1 (en échec de ttt)                                             | Cirrhose                           | Indétectable                    | indétectable                    |
| SOFOSBUVIR+ LEDIPASVIR    | N=1      | G1b =1 naïf                                                           | Cirrhose                           | Indétectable                    | Indétectable                    |
| SOFOBUVIR+ SIMEPREVIR     | N=1      | G1a =1 (en échec de ttt)                                              | Sans cirrhose                      | Indétectable                    | Indétectable                    |
| 3D                        | N=1      | G1b =1 naïf                                                           | Cirrhotique                        | Indétectable                    | Indétectable                    |

Nous avons évaluée la réponse au traitement en fonction détectabilité de l'ARN virale indétectable en fin de traitement. A noté qu'une majeure partie de nos patients ont bénéficiés d'un dosage de l'ARN à S4 sous exigence de leur mutuelles d'assurance maladie.

- Bonne réponse à terme : ARN virale indétectable en fin de traitement.
- RVS: charge virale indétectable 12 semaines après l'arrêt du traitement.
- Echec de traitement ou non répondeur au traitement : Absence de guérison virologique en fin de traitement.

Le traitement antiviral a été prescrit comme le montre le **tableau 5**.

Le protocole thérapeutique SOFOSBUVIR+DACLATASVIR a été instauré chez 35 Patient, soit 76 %, dont 28 patients de génotype 1 (16 patients naïfs, 12 en échec de traitement antérieur) et 7 patients de génotype 2 (5 patients naïfs, 2 échec de traitement antérieur). Une cirrhose était connue chez 14 patients soit 40 % de ce groupe. Une insuffisance rénale chronique au stade d'hémodialyse (IRC) chez 2 malades, soit 4,34 % de total de nos patients, qui ont été traité par une dose thérapeutique 1 jour sur deux. Une réponse thérapeutique avec ARN virale indétectable en fin de traitement a été obtenue chez 33 patients soit 95%.

Le protocole thérapeutique SOFOSBUVIR+RIBAVIRINE a été instauré chez 7 Patients, soit 15.2 %, tous de génotype 2 (4 patients naïfs, 3 patients échec de traitement antérieur). Une cirrhose était connue chez tous les patients de ce groupe. Une réponse thérapeutique avec ARN virale indétectable en fin de traitement a été obtenue chez tous chez

patients ainsi qu'une RVS (ARN 12 mois après traitement indétectable) à 90%.

Le protocole thérapeutique SOFOSBUVIR+RIBAVIRINE+INF PEG a été instauré chez 1 Patient, soit 2.17 %, de génotype 1b en échec de traitement antérieur, cirrhotique. Une réponse thérapeutique avec ARN virale indétectable en fin de traitement a été obtenue chez tous ces patients ainsi qu'une RVS (ARN 12 semaines après le traitement indétectable).

Le protocole thérapeutique SOFO+LEDIPASVIR a été instauré chez 1 Patient, soit 2.17 %, de génotype 1b, naïf, cirrhotique. Une réponse thérapeutique avec ARN virale indétectable en fin de traitement a été obtenue chez tous ces patients ainsi qu'une RVS (ARN 12 semaines après le traitement indétectable).

Le protocole thérapeutique SOFO+SIMEPREVIR a été instauré chez 1 patient, soit 2.17 %, de génotype 1a en échec de traitement antérieur, non cirrhotique. Une réponse thérapeutique avec ARN virale indétectable en fin de traitement a été obtenue chez tous ces patients ainsi qu'une RVS 99%.

Le protocole thérapeutique 3D a été instauré chez 1 patient, soit 2.17 %, de génotype 1b naïf, cirrhotique. Une réponse thérapeutique avec

ARN virale indétectable en fin de traitement a été obtenue chez tous ces patients et une RVS 99%

## b. Durée du traitement

**Tableau 6 : Répartition selon la durée du traitement**

| Durée       | Nombre patient | pourcentage | Génotype G    | SOFO+ DACLA | SOFO+ RIBA | SOFO+ LEDIP | SOFO+ SIMEP | 3 D |
|-------------|----------------|-------------|---------------|-------------|------------|-------------|-------------|-----|
| 12 semaines | 21             | 45.6 %      | 15 G1<br>6 G2 | 16          | 3          | 1           | 0           | 1   |
| 24 semaines | 23             | 50%         | 17 G1<br>6 G2 | 20          | 2          | 0           | 1           | 0   |
| 16 semaines | 2              | 4.4%        | 2 G2          | 0           | 2          | 0           | 0           | 0   |

La moitié de notre population a été traité durant une période 24 semaines dont 20 patients, soit 89 % de ce groupe étaient sous SOFOSBUVIR+

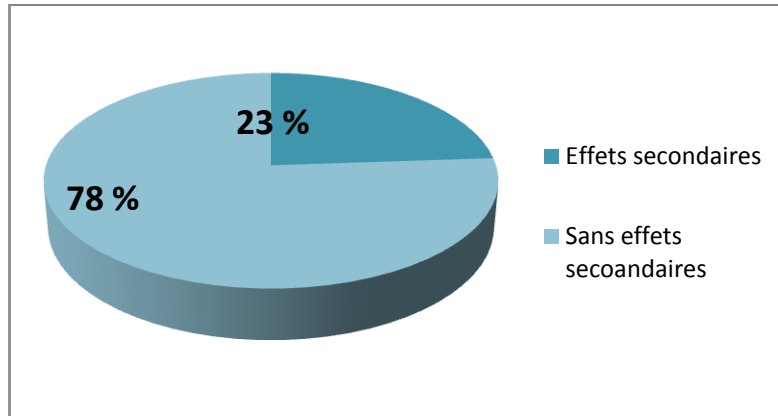
DACLAYASVIR.

Deux patients, soit 4.4 % de notre série, ont été traités durant 16 semaines tous sous SOFOSBUVIR + RIBAVIRINE.

## c. Tolérance au traitement

Onze Patients, soit 23 % ont présentés des effets secondaires mineurs. Sous SOFOSBUVIR + DACLATASVIR, 9 patients ont présentés des

céphalées avec vertiges et asthénie. Sous SOFO+ RIBA, 1 patient a présenté une pneumopathie sévère et 1 patient a présenté un hydrothorax.



**Figure 7 :** répartition la présence des effets secondaire

# **DISCUSSION**

Cette étude rétrospective mono centrique réalisée dans le service d'hépto-gastroentérologie de CHU Hassan II de Fès a permis de regrouper 46 dossiers de patients ayant une hépatite chronique virale C. Elle comporte des points faibles et des points forts.

Les points faibles de l'étude, c'est qu'il s'agit d'une étude rétrospective, comportant un nombre réduit de malades et probablement des biais de sélection. En effet, le traitement antiviral est coûteux, et compte tenu de l'absence d'un système d'assurance maladie pour tous les citoyens au Maroc, seuls les patients mutualistes ou appartenant à une classe sociale de haut ou moyen niveau socio-économique ont pu avoir accès au traitement.

Les points forts de l'étude, c'est qu'il s'agit de la première étude réalisée au CHU du Fès concernant le traitement du VHC par les antiviraux directs. Elle va nous permettre, en plus de l'évaluation de la réponse virologique et la tolérance au traitement antivirale, d'avoir une idée sur les caractéristiques épidémiologiques, clinique, para clinique et thérapeutique de nos malades. L'expérience du service dans la prise en charge du VHC à l'ère des antiviraux directs peut être évaluée à travers ce travail.

## **1. Aspect épidémiologique**

L'âge moyen de nos patients est 60, ans. Il s'agit donc d'une population âgée, contrairement à ce qui est rapporté dans les différentes séries randomisées [5] et non randomisée [6] qui ont retrouvé un âge jeune dans leur population d'étude. En Algérie [7] l'âge moyen des patients suivi pour l'HVC est de 49 ans, et de 56 ans en Tunisie [8]. Une série nationale non randomisée [9] a trouvé un âge relativement jeune 53 ans, alors que d'autres études nationales [9,10] ont rapportés un âge avancé tout comme ceux de notre étude. Dans notre étude l'âge avancé de nos malades pourrait être expliqué par le retard de diagnostic de l'infection par le VHC vu le manque de symptômes dans cette affection d'une part et l'absence d'une politique de dépistage même chez la population à risque dans notre pays d'autre part. L'atteinte des sujets adultes reste une caractéristique mais toutes les tranches d'âge peuvent être touchées.

Le sexe ratio (femme/homme) de 1,3 contrairement aux séries nationales cités ci-dessus qui rapportent une répartition de sexe (sex-ratio=1,03 et 1,05) en faveur des hommes. Cependant une prédominance masculine a été rapportée dans d'autres études avec des pourcentages allant jusqu'à 67% [5,6].

Aucun antécédent médicaux et/ou chirurgicaux n'à été retrouvé chez 58.7 % de nos patient chez lesquels aucun facteur de risque de

transmission n'a pu être suspectés. Cette absence d'antécédents pouvant faire suspecter un facteur de risque de contamination a été rapporté chez 39,2 % de nos patients dans une étude nationale [11]. Pour différents auteurs, le mode de contamination n'a pu être identifié dans 8 à 20 % des cas [12, 13, 14,15].

Ce pendant, l'insuffisance rénale chronique au stade d'hémodialyse (IRC) a été retrouvé chez 2 patients, soit 4,34 % de total de nos patients. Il s'agit d'une situation particulière rapportée, comme dans notre série, en faible prévalence dans presque toutes les séries nationales et internationales qui pose un problème thérapeutique vu la forte élimination rénale de certains médicaments. Cette difficulté thérapeutique s'est posée au cours de notre étude par faute de disponibilité au Maroc des molécules adaptées à cette situation. Par ailleurs la toxicomanie surtout intraveineuse constitue un mode de contamination majeur avec des fréquences allant jusqu'à 46%, 77 %,81% selon nombreuse études réalisées dans différents pays (France, Canada, USA) [14,15]. Dans notre étude, aucun cas de toxicomanie intra veineuse n'a été relevé, ce qui pourrait s'expliquer par le fait que la toxicomanie constitue par un tabou difficilement avouable , et aussi par le fait que cette pratique heureusement n'est pas bien répandue dans notre pays.

## **2. Caractéristiques de l'HVC**

L'infection par le VCH a été découverte au cours de ces trois dernières années chez 19 patients, soit 41.3 % des patents. Cet aspect n'est presque pas étudié dans les différentes séries nationales que nous avons consultées. Il pourra être un bon reflet du délai qu'attendu les patients avant l'arrivée des antiviraux directs au Maroc en 2016.

Notre série comportait 19 patients, soit 41.3 % ayant déjà bénéficiés d'un traitement antiviral soldé par un échec dont 17 patients soit 88.3 %, traités par bithérapie qui ont présentés une rechute et 2 patients, soit 10.52 % avait été traités par Trithérapie (Télaprevir) mais soldé par une rechute. Cette prédominance de la bithérapie pegylé classique chez nos patients déjà traités est due au fait que c'était le schéma thérapeutique de choix à l'époque comme le montre deux séries de Meknès et Rabat avec une réponse virologique à terme respectivement de 78 % en 2015 [11], 72 % en 2005 et la réponse virologique prolongée 59%, 36%.

Le génotype 1 est le plus fréquemment (69.5%) rencontré et le génotype 2 (30.4 %) chez nos malades. Ce qui rejoint les données Marocaine rapporté par Messina JP et al [16]. Ceci peut être en rapport probablement avec la fréquence de ces génotypes au Maroc. Les autres génotypes n'ont été retrouvés chez aucun patient. Cette même fréquence du génotype 1 par rapport aux autres génotypes est constatée dans les séries occidentales. Contrairement à ce qui est retrouvé dans les séries

occidentales ou le génotype 3 est assez fréquent parmi les malades traités. Ceci est du, probablement, à l'absence de la toxicomanie dans notre contexte. On sait, en effet, le lien entre le génotype et le mode de contamination [17] [18]. Ce lien est confirmé dans d'autres études [19] [20] qui ont démontré que le génotype 1b est en diminution selon l'année de contamination pour être progressivement remplacé dans le temps par le génotype 3 et 1a, du fait de la diminution de la proportion de patients contaminés par transfusion sanguine en faveur de l'augmentation de ceux contaminés par toxicomanie. En effet, Messina JP et al. [16] ont rapporté une prédominance du dans au Maroc, Algérie, Tunisie et Libye respectivement à 74.3 %, 84.2 %, 40.6 % et 43.9.

Dans d'autre pays d'Europe comme le Portugal, l'Allemagne, l'Espagne, et le japon le génotype 1demeurent prédominant avec des fréquences allant de 41 à 60%. Il y a une forte prévalence du génotype 1a aux Etats-Unis d'Amérique, au royaume uni et au Japon (70% des cas au Japon sont de type 1b) [95] [96].

**Tableau 7 : étude comparative par rapport au typage génotypique dans certains pays du Maghreb.**

|                   | Notre étude | Maroc  | Algérie | Tunisie | Libye  |
|-------------------|-------------|--------|---------|---------|--------|
| <i>Génotype 1</i> | 69.5 %      | 74.3 % | 84.2 %  | 40.6 %  | 43.9 % |
| <i>Génotype 2</i> | 30.4 %      | 24.3 % | 11.4 %  | 27.8 %  | 8.1 %  |
| <i>Génotype 3</i> | 0 %         | 0.5 %  | 3.5 %   | 4.4 %   | 38.9   |
| <i>Génotype 4</i> | 0 %         | 0.9 %  | 2.4     | 27.2 %  | 9.1    |
| <i>Génotype 5</i> | 0 %         | 0 %    | 0.3     | 0 %     | 0 %    |
| <i>Génotype 6</i> | 0 %         | 0 %    | 0 %     | 0 %     | 0 %    |

La détermination de la charge virale du VHC n'a pas d'intérêt dans le diagnostic des infections par le VHC. En revanche, elle prend toute son importance à la fois dans le bilan pré thérapeutique et dans le suivi thérapeutique des patients atteints d'hépatites C chroniques.

Dans notre série la PCR quantitative a été effectué chez tous les malades, elle a révélé: Une forte charge virale ( $CV \geq 800000$  UI /ML) chez 52,1 % des patients testés et une faible charge virale ( $CV \leq 800000$  UI/ML) chez

47.8 %. Le même constat a été rapporté dans des séries nationales on a trouvé, une forte charge virale chez 49 % des patients (Fès, Rabat) [20,21].

Une évaluation du degré de fibrose et d'activité effectuée chez 38 patients, soit 82 % de nos Patients. Le fibroscan réalisé chez 16 patients, soit 39.4%, le fibrotest – Actitest réalisé chez 14 patients, soit 36.8 % et la ponction biopsie hépatique réalisée chez 8 patients, soit 21%. Une cirrhose (fibrose significative) a été retrouvé chez 24 patients, soit 52 % des patients dont 6 patients en décompensés. Chez les cirrhotiques décompensés, le score de Meld était inférieur 20 chez 4 patients. Seul 1 patient avait un score de Child pugh atteignant C.

### **3. Aspects thérapeutiques :**

Nous avons évaluée la réponse au traitement en fonction détectabilité de l'ARN virale indétectable en fin de traitement. A noté qu'une majeure partie de nos patients ont bénéficiés d'un dosage de l'ARN à S4 sous exigence de leur mutuelles d'assurance maladie.

- Bonne réponse à terme : ARN virale indétectable en fin de traitement.
- RVS: charge virale indétectable 12 semaines après l'arrêt du traitement.
- Echec de traitement ou non répondeur au traitement : Absence de guérison virologique en fin de traitement.

Le traitement antiviral a été prescrit comme le montre le **tableau 5**.

Le protocole thérapeutique SOFOSBUVIR+DACLATASVIR a été instauré chez 35 Patient, soit 76 %, dont 28 patients de génotype 1 (16 patients naïfs, 12 en échec de traitement antérieur) et 7 patients de génotype 2 (5 patients naïfs, 2 échec de traitement antérieur). Une cirrhose était connue chez 21 patients soit 60 % de ce groupe. Une insuffisance rénale chronique au stade d'hémodialyse (IRC) chez 2 malades, soit 4,34 % de total de nos patients, qui ont été traité par une dose thérapeutique 1 jour sur deux. Une RVS à été à 95%. Cette bonne réponse thérapeutique sous SOFOSBUVIR+DACLATASVIR a été rapportée par POL S et al. HEPATHER [22] à 89 % pour des patients génotype 1.

Le protocole thérapeutique SOFOSBUVIR+RIBAVIRINE a été instauré chez 7 Patients, soit 15.2 %, tous de génotype 2 (4 patients naïfs, 3 patients échec de traitement antérieur). Une cirrhose était connue chez 5 patients soit 71.4 % de ce groupe. Une RVS a été obtenue chez tous chez 6 patients à 95 %. Cette bonne réponse thérapeutique sous SOFOSBUVIR+RIBAVIRINE a été rapportée par Osinusi A et al. [23] à 68 % pour des patients génotype 1.

Notre étude comportait 1 seul patient SOFOSBUVIR+LEDIPASVIR, génotype 1b, naïf, cirrhotique chez qui on trouvé une RVS à 100 %. Cette

bonne réponse thérapeutique sous SOFOSBUVIR+LEDIPASVIR a été rapportée par Lawitz E et al. [24] à 95 % pour des patients génotype 1.

Une RVS 99% sous SOFOSBUVIR+SIMEPREVIR a été retrouvé dans notre pour 1 patient génotype 1b. Cette bonne réponse thérapeutique sous SOFOSBUVIR+SIMEPREVIR a été rapportée par Lawitz E et al. [24] à 93 % pour des patients génotype 1.

Une RVS 100 % sous 3D a été retrouvé dans notre pour 1 patient génotype 1b. Cette bonne réponse thérapeutique sous 3 D a été rapportée par Feld JJ et al TURQUOISE-III [25] à 100 % pour des patients génotype 1b.

Des effets secondaires mineurs SOFOSBUVIR + DACLATASVIR à type de céphalées avec vertiges et asthénie à été retrouvé chez 23 % de nos patients. Sous SOFOSBUVIR+ RIBAVIRINE, 1 patient a présenté une pneumopathie sévère et 1 patient a présenté un hydrothorax. Cette bonne tolérance des antiviraux directs du VHC rapportée dans notre étude rejoint celle de littérature [28] [29] [27] [26].

**Tableau 8 : Analyse globale comparative avec données nationales et internationales.**

|                                             |                            |                                        |                                              |
|---------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Etudes</b>                               | <b>Notre série</b><br>N=46 | <b>Maroc (Rabat 2016)</b><br>N=63 [27] | <b>France (Point a pitre)</b><br>N= 144 [26] |
| <b>Type d'étude</b>                         | <b>prospective</b>         | <b>prospective</b>                     | <b>Rétrospective</b>                         |
| <b>Période</b>                              | <b>2016–2017</b>           | <b>2015–2016</b>                       | <b>2014–2016</b>                             |
| <b>Sexe Homme</b>                           | 43 %                       | 48 %                                   | 44.4 %                                       |
| <b>Age médian ou moyen (extrêmes)</b>       | 60 ans (28–82)             | 63 ans (27–80)                         | 60 ans (28–81)                               |
| <b>Génotype plus fréquent</b>               | G 1 (69.5)                 | G1 (75.4 %)                            | G1 (70.1%)                                   |
| <b>Naïfs</b>                                | 58.7 %                     | 41.5 %                                 | 43.1 %                                       |
| <b>Charge virale &lt;800000 UI/ml</b>       | 47.8 %                     | 49 %                                   | Non étudiée                                  |
| <b>Schéma thérapeutique le plus utilisé</b> | SOFO/DACLA<br>76 %         | SOFO/DACLA ??                          | SOFO/DACLA +/-<br>Riba 40.3 %                |
| <b>RVS avec SOFO/DACLA</b>                  | RVS 95 %                   | RVR 97 %<br>RVS en cours               | RVS 97 %                                     |
| <b>Effets secondaire</b>                    | 23 %                       | Non étudié                             | 10.41 %                                      |

**Tableau 9 : Analyse comparative RVS avec les résultats des  
Recommandations AFEF 2016.**

| Protocoles thérapeutiques    | RVS<br>Notre étude | RVS<br>(Résultats des<br>Recommandations AFEF 2016) |
|------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------|
| SOFOBUVIR+ DACLATSVIR        | 95 %               | 89 % POL S et al. HEPATHER [22]                     |
| SOFOBUVIR+ RIBAVIRINE        | 95 %               | 68 % Osinusi A et al. [23]                          |
| SOFOBUVIR+RIBAVIRINE+INF-PEG | 90 %               | Non étudiée                                         |
| SOFOBUVIR+LEDIPASVIR         | 100 %              | 95 % Lawitz E et al. [24]                           |
| SOFOBUVIR+SIMEPREVIR         | 100 %              | 93 % Lawitz E et al. [24]                           |
| 3D                           | 100 %              | 100 % Feld JJ et al TURQUOISE-III [25]              |

# CONCLUSION

L'hépatite virale C pose un problème majeur de santé publique, d'une part vu sa fréquence et d'autre part vu ses complications avec le risque d'évolution vers la cirrhose et de carcinome hépatocellulaire.

Notre étude confirme une donnée épidémiologique déjà connu, à savoir la fréquence de génotype 1 dans notre pays. En plus, les malades qui sont traités sont âgés (médiane de 60 ans), avec une maladie souvent au stade évolué. Plus de 80 % des malades ont l'ARN du VHC indétectable 12 semaines après la fin du traitement, avec une meilleure tolérance au traitement par rapport à ce qui est rapporté dans la littérature internationale. Nous avons 9 patients en cours d'évaluation de l'ARN S12.

Ces résultats sont à analyser avec précaution, compte tenu du nombre réduit de malades dans notre étude d'une part, d'autre part l'évaluation de ces malades a long terme.

Nous espérons, dans les prochaines années, la généralisation de l'assurance maladie obligatoire dans notre pays, qui prend en charge à 100% les patients atteints d'hépatite C, afin d'augmenter le nombre de malades traités et par conséquent augmenté les chances de guérir plus de malades.

Finalement, il ne faut pas oublier que la prévention, notamment en respectant les recommandations universelle d'utilisation du matériel médical et paramédical ainsi que l'éducation et la sensibilisation de nos citoyens et le seul garant pour mettre fin à la propagation de ce virus.

Ces résultats sont très encourageants pour envisager l'éradication de l'hépatite virale C chronique dans nos territoires.

# **REFERENCES**

1. M. Youbi, MD-MPH, Hépatite virale C au Maroc Modélisation de la charge de morbidité. <http://www.smmad-ma.com/2/25.pdf>
2. Honda M, Beard MR, Ping LH, Lemon SM. A phylogenetically conserved stem-loop structure at the 5' border of the internal ribosome entry site of hepatitis C virus is required for cap-independent viral translation. J Virol 1999; 73 : 1165-74.
3. Kholykalov AA, Feinstone SM, Rice CM. Identification of a highly conserved sequence element at the 3' terminus of hepatitis C virus genome RNA. J Virol 1996; 70 : 336-71.
4. Agnello V, Abel G, Elfahal M, Knight GB, Zhang QX. Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96 : 12766-71.
5. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr, Morgan TR, Ban V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H, Jr, Bernstein D, Rizzeto M : a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med 2004;140:346-355.
6. Hatem C, Jooste V, Milleno A, Evard P, Obert B, Bresson Hadni S, Miguet JP, Faivre J, Bonithon C, Hillon P. Gastroenterol Clin Bio 2003;27:732-737.

7. Grakoui A, Wychowski C, Lin C, Feinstone SM, Rice CM. Expression and identification of hepatitis C virus polyprotein cleavage products. *J Virol* 1993; 67 : 1385–95.
8. Ben Alaya Bouafif N, Triki H, Mejri S, et al. A case control study to assess risk factors for hepatitis C among a general population in a highly endemic area of northwest Tunisia. *Arch Inst Pasteur Tunis* 2007 ; 84:21–7.
9. DR Noudrine Akoudad, le traitement de l'hépatite chronique virale C expérience de service d'hépatogastroentérologie au CHU Hassan 2 Fès 2006, disponible dans la bibliothèque de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès.
10. M. Youbi, MD-MPH, Hépatite virale C au Maroc Modélisation de la charge de morbidité. <http://www.smmad-ma.com/2/25.pdf>
11. M. Fdil mohamed, thèse de médecine : aspects épidémiologique et thérapeutique de l'hépatite chronique virale c expérience de service de médecine interne hôpital militaire moulay ismail-meknes (à propos de 97 cas).
12. Etude épidémiologique et virologique des infections par le virus de l'hépatite C Au Maroc : Patrice Cacoub, Souad Sekkat 2000. Disponible sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).

13. Épidémiologie et prise en charge des patients mono-infectés par le virus de l'hépatite C en 2010(EPIC 2010), et comparaison aux enquêtes 1995 et 2001 G. Geria, M. Maynard, E. Rosenthal, H. Fontaine, P.M. Girard L. Slama, C. Goujard, D. Sautereau, P. Morla, D. Vittecocq, L. Alric, P. Cacoub.
14. Dr Dariel Dhumeau, surveillance et prévention des populations contre les Hépatites virales B et C en France. [www. Santé-sports ;  
gouv.fr/pdf/planc — hépatite -2007](http://www.Santé-sports.gouv.fr/pdf/planc—hepatite-2007).
15. Facteurs de risque pour l'hépatite C : analyse des enquêtes épidémiologiques faites lors de la déclaration des cas d'infection par le VHC au Québec : avril 2002 à mars 2004.
16. Messina JP. Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology* 2015;61:77–87
17. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D: Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6,664 patients. The Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus. *Hepatology* 1997;26:485–490.

18. Martinot-Peignoux M, Roudot-Thoraval F, Mendel I, Coste J, Izopet J, Duverlie G, Payan C, Pawlotsky JM, Defer C, Bogard M, Gerolami V, Halfon P, Buisson Y, Fouqueray B, Loiseau P, Lamoril J, Lefrere JJ, Marcellin P: Hepatitis C virus genotypes in France: relationship with epidemiology, pathogenicity and response to interferon therapy. The GEMHEP. J Viral Hepat 1999;6:435–443
19. Ross RS, Viazov S, Renzing-Kohler K, Roggendorf M: Changes in the epidemiology of hepatitis C infection in Germany: shift in the predominance of hepatitis C subtypes. J Med Virol 2000;60:122–125.
20. Aqodad N, D Guyader. évolution des caractéristiques épidémiologiques de l'inféction virale C dans une cohorte de 2882 malades.  
  
Mémoire pour l'obtention de l'AFS en hépato-gastroentérologie. Universté de Rennes 1.France 2005.
21. Bousseta Y. benaissa.la bithérapie pegylée et sa performances thérapeutique chez les patients atteints d'hépatite C naïfs, non répondeurs et rechuteurs. Thèse de médecine Rabat.

22. Pol S, Bourlière M, Lucier S, de Ledinghen V, Zoulim F, Dorival-Mouly C, Métivier S, et al. Safety and efficacy of the combination of Daclatasvir and sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients from the French Observational cohort ANRS CO22. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S258.
23. Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A, Sneller M, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:804–811.
24. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, Yoshida E, Felizarta F, Ghalib R, Godofsky E, et al. A phase 3, open-label, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of 12 weeks of Simeprevir (SMV) plus Sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve or -experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection and cirrhosis: Optimist-2. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S264.
25. Leroy V, Angus P, Bronowicki J, Dore G, Hezode C, Pianko S, Pol S, et al. All-Oral Treatment With Daclatasvir (DCV) Plus Sofosbuvir (SOF) Plus Ribavirin (RBV) for 12 or 16 Weeks in HCV genotype 1-Infected Patients With Advanced Fibrosis or Cirrhosis: The ALLY-3+ Phase 3 Study. *Hepatology* 2015;62 (Suppl 1):1860–1875.

26. M. Gelu-Simeon et al. Efficacité et tolérance des antiviraux directs en population afro-caribéenne. (1) Pointe-à-Pitre ; (2) Saint-Martin. CA JFHOD 2017
27. F Bouhamou et al. CO.04– Les nouveaux antiviraux directes anti-vhc : quelle efficacite ? Resultats preliminaires a propos d'une serie de 63 cas, Expérience du service de gastroentérologie I. SMMAD 2016
28. Center for Disease Control and Prevention. Hepatitis C information for health professionals [en ligne].  
<http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/index.htm> consulté le 26 décembre 2012.
29. Gilead. Data relating to the HCV prevalence and its genotype in the world – Documents internes. Disponible en ligne sur <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1478-3231.2011.02537.x/pdf>