



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+ⵝⴷⵉⵏⴰⵢⴰⵢⵓⵏⴰⵢⵉⵙⴰ ⵏ ⴰⵛⵉⵎⵉⵙⵉⵏⴰⵢⵉⵙⴰ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N° 039/21

**TRAITEMENT DE L'HEPATITE C PAR L'ASSOCIATION DES ANTIVIRAUX DIRECTS
(SOFOSBUVIR-DACLATASVIR) CHEZ LES HÉMODIALYSES CHRONIQUES**
Expérience Du Service De Gastro-Entérologie De L'hôpital Militaire Moulay Ismail Meknes
(à propos de 12 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/01/2021

PAR

Mr. LAMZOURI NIZARE

Né le 18 JUIN 1994

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Hépatite virale C - Hémodialyse - Daclatasvir - Sofosbuvir - Réponse - Effets indésirables

JURY

M. EL KARTOUTI ABDESLAM	PRÉSIDENT
Professeur de Pharmacie clinique	
M. LAMSIH TAOUFIK	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Gastro-entérologie	
M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM	} JUGES
Professeur de Médecine interne	
M. ER-RAMI MOHAMMED	
Professeur de Parasitologie	

SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	1
LISTE DES ABREVIATIONS.....	6
INTRODUCTION	10
PARTIE THEORIQUE	13
I. VIROLOGIE.....	14
II. Pathogénie	17
III. Histoire naturelle de l'infection par le VHC	19
1. Hépatite aiguë	19
2. Hépatite chronique	21
2.1. Hépatite à « transaminases normales »	21
2.2. Hépatite chronique minime	21
2.3. Hépatite chronique modérée ou sévère	22
3. Fibrose et Cirrhose	22
3.1. Fibrose	22
3.2. Cirrhose	24
3.3. Cirrhose décompensée	24
4. Carcinome hépatocellulaire (CHC)	25
IV. Particularités de l'hépatite virale C chez les hémodialysés chroniques	26
1. Transmission et Prévalence de l'HVC chez HDC	26
2. Histoire naturelle de l' HVC chez les hémodialysés	28
V. DIAGNOSTIC.....	31
1. Clinique	31
1.1. Circonstances de découverte :	31
1.2. Signes cliniques.....	31
1.2.1. Manifestations hépatiques	31
1.2.2. Manifestations extra- hépatiques	31
1.3. Examen clinique	35
2. Paraclinique	35
2.1. Biologie	35

2.2. L'échographie abdominale.....	37
2.3. L'endoscopie oeso-gastro-duodénale	37
2.4. Ponction Biopsie du foie(PBF)	37
2.5. Marqueurs biologiques de fibrose.....	37
2.6. Fibroscan	38
2.7. Elastométrie-IRM.....	39
3. Diagnostic différentiel	39
4. Particularités chez les insuffisants rénaux chroniques et hémodialysés.....	40
VI. TRAITEMENT DE L'HEPATITE VIRALE C	42
1. Traitement préventif	42
1.1. Réduction de la transmission.....	42
1.2. Renforcer le dépistage.....	43
1.3. Amélioration de la prise en charge	46
2. Traitement curatif :.....	47
2.1. But du traitement de l'Hépatite Virale C	47
2.1.1. Impact sur la mortalité globale	47
2.1.2. Impact sur la fibrose.....	49
2.1.3. Impact sur les greffes hépatiques	49
2.1.4. Impact sur les comorbidités.....	50
2.2. Historique du traitement du VHC.....	53
2.3. Moyens.....	58
2.3.1. Nouveaux traitements pour l'HVC disponibles	58
2.3.2. Nouveaux traitements pour l'HVC chronique disponibles au Maroc.....	67
2.3.2.1. Sofosbuvir	67
2.3.2.2. Daclatasvir	70
2.3.2.3.Lédipasvir + Sofosbuvir "Ledvir ".....	71
2.4. Indications thérapeutiques	72
2.5. Stratégie thérapeutique	73
2.5.1. Évaluation pré-thérapeutique	73

2.5.2. Schémas thérapeutiques.....	74
2.5.3. Suivi du traitement	78
2.6. Particularités thérapeutiques chez les insuffisants rénaux chroniques et hémodialysés	80
2.7. Efficacité et tolérance	80
VII. Conclusion	96
PARTIE PRATIQUE.....	98
I. EXPOSÉ DU PROBLÈME	99
II. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	99
1. OBJECTIF PRINCIPAL	99
2. OBJECTIFS SPECIFIQUES	99
III. MATERIELSET METHODES	100
1. Cadre d'étude	100
2. Type et période de l'étude	100
3. Population d'étude :	100
4. Recueil de données.....	102
5. Molécules et posologies	103
6. schémas thérapeutiques selon les recommandations AFEF 02/2016 chez les insuffisants rénaux et hémodialysé chroniques genotype 1 et 2 avec les médicaments disponible au Maroc	103
7. Analyse statistique	104
8. Considérations éthiques	104
IV. RESULTATS :	105
1. Caractéristiques de la série.....	105
1.1. Les caractéristiques démographiques	105
1.2. Les caractéristiques virologiques :	107
1.3. Statut thérapeutique de la maladie	108
1.4. Répartition selon les moyens d'étude	108
2. Traitement antiviral	110

2.1. Les moyens thérapeutiques et les protocoles utilisés	110
2.2. Efficacité thérapeutique.....	111
2.2.1. La Réponse Virologique à S4 (RVS4)	111
2.2.2. Evaluation de la Réponse Virologique au cours traitement à S8, S12, S24	112
2.2.3. La réponse virologique soutenue	113
3. Tolérance aux traitements	113
V. DISCUSSION.....	115
VI. CONCLUSION.....	119
RESUME	120
ANNEXES	126
BIBLIOGRAPHIE.....	127

LISTE DES ABREVIATIONS

AA	: acides aminés
AAD	: antiviraux à action directs .
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AES	: Accident d'Exposition au Sang
AFEF	: Association française pour l'étude du foie
AG	: Anesthésie Générale
ALAT	: Alanine Aminotransférase
AMM	: autorisation de mise sur le marché
AMP	: Adénosine Monophosphate
ANAES	: Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ANSM	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ApAd	: l'ARN-polymérase ARN- dépendante
ARA2	: Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2
ARN	: Acide Ribonucléique
ARV	: antirétroviral
ASAT	: Aspartate Amino Transférase
ASC	: Aire sous la courbe
ATCD	: Antécédent
ATU	: Autorisation temporaire d'utilisation
AUC	: Area under the curve
AVC	: Accidents vasculaires cérébraux
AVD	: Antiviraux directs
CHC	: carcinome hépatocellulaire
CM	: cryoglobulinémie mixte

Cmax	: concentration maximale
DAA	: antiviraux à action directe
DCV	: Daclatasvir
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
DRVr	: darunavir + ritonavir
DM	: Dispositif Médical
EASL	: European Association for the Study of the Liver
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent
EPO	: érythropoïétine
ESRD	: End stage renal disease
FDA	: Food and Drug Administration
FDR	: Facteur De Risque
FR	: Facteur rhumatoïde
GAGs	: Glycosaminoglycanes
G-CSF	: Granulocyte-Colony Stimulating
GN	: glomeruonephritis
GNMP	: glomérulonéphrite membranoproliférative
γGT	: Gamma Glutamyl Transpeptidase
HAS	: Haute Autorité de Santé
HCC	: hépatite C chronique
Hb	: Hémoglobine
HDL	: High Density Lipoprotein
HLA	: Human Leucocyte Antigen
HMIMV	: Hopital militaire d'instruction Mohammed V
HMMI	: Hopital militaire moulay ismail

HTA	: hypertension artérielle
http	: HyperTension Portale
HVC	: Hépatite Virale C
IEC	: Inibiteur de l'enzyme de conversion
IFN	: Interferon
Ig	: Immunoglobulines
IL	: Interleukine
IPI	: Inibiteurs de protéase de première génération
IRC	: insuffisance rénale chroniq
IRT	: Insuffisance rénale terminale
IFN	: Interféron
Ig	: Immunoglobuline
IV	: Intraveineuse
KDIGO	: Kidney Disease: Improving Global Outcomes LEDI : lédipasvir
LDL	: Low Density Lipoprotein
MEC	: Matrice Extra Cellulaire
MST	: Maladie Sexuellement Transmissible
MUI	: Millions d'Unité Internationale
NFS	: Numération de Formule sanguine
NS	: Non Structurale
OMS	: Organisation mondiale de la santé OR : Odds ratio
Pb	: Paire de bases
PBH	: Ponction Biopsie Hépatique
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PEG	: Polyéthylène Glycol

RBV	: Ribavirine
RCP	: réunion de concertation pluri-disciplinaire
RE	: Réticulum Endoplasmique
RR	: risque relatif
RT-PCR	: Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction
RVR	: Réponse Virologique Rapide
RVP	: Réponse Virologique Prolongée
RVS	: réponse virologique soutenue
SC	: Sous Cutané
SIM	: Siméprevir
SOF	: Sofosbuvir
TCP	: tubule contourné proximal T _m : Transport maximal
TGF	: Transforming Growth Factor
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TP	: Taux de Prothrombine
TPV	: Télaprevir
TSH	: Thyroid Stimulating Hormone
VHB	: Virus de l'hépatite B
VHC	: Virus de l'hépatite C
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

L'hépatite virale C (HVC) est considérée comme un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale mais aussi à l'échelle nationale. Elle touche 3% de la population mondiale [1]

En effet, l'affection reste pauci symptomatique durant plusieurs décennies et dans la majorité des cas, le diagnostic et la prise en charge des patients infectés sont souvent fait à un stade tardif de l'infection. Sa gravité découle non seulement de sa fréquence mais essentiellement de son potentiel évolutif avec un risque élevé d'évolution vers la cirrhose ou l'hépatocarcinome [2].

L'hépatite virale chronique C est plus fréquente et plus sévère chez les patients hémodialysés chroniques et les patients transplantés rénaux que dans la population générale[3][4][5], ainsi l'évolution vers la cirrhose est plus rapide et la survie chez cette population est plus courte que celle des patients de mêmes catégories non infectés par le VHC [6][7]

Pendant 15 ans, nous ne disposions que de la bithérapie pégylée pour le traitement de l'hépatite virale chronique C ,or chez les patients insuffisants rénaux chroniques et hémodialysés, L'interféron est mal toléré alors que la ribavirine est responsable d'une anémie sévère et sa dose est difficile à adapter [8][9]

En 2011, l'avènement des premiers antiviraux directs de première génération: Boceprevir et le Telaprevir et leur utilisation en association à l'interféron alpha pégylé et à la Ribavirine avait permis d'augmenter le taux de réponse virologique soutenue (RVS) de 20 à 25 % pour le génotype1 [10][11], mais au prix d'une iatrogénie non négligeable et d'un risque significatif d'interactions médicamenteuses [12].

Une meilleure compréhension des mécanismes de réplication du VHC a permis de développer de nouveaux antiviraux d'action directe, c'est ainsi que l'année 2014 a connu l'arrivée d'une nouvelle génération d'antiviraux d'action directe dont deux disponible au Maroc : le SOFOSBUVIR depuis le 10 décembre 2015 et le DACLATASVIR mis sur le marché marocain le 31 mars 2016, ce qui a bouleversé le traitement de l'infection par le VHC dans notre contexte aussi. Parmi les agents antiviraux à action directe (DAA), le sofosbuvir (SOF), c'est un inhibiteur nucléotidique de la protéine NS5B du VHC qui est la pierre angulaire de la plupart des anti-HCV, il a une haute génétique Barrière à la résistance et bonne tolérance et potentiel limité pour les interactions médicamenteuses. Or, le sofosbuvir est éliminé principalement par le rein sous forme de son métabolite principal alors que les autres DAAs sont éliminés par voie digestive. Ce profil pharmacocinétique entraîne des défis pour la prise en charge des infections par le VHC chez les patients atteints de maladie rénale .

A l'heure actuelle, trop rares sont les études qui se sont intéressé à l'évaluation de l'efficacité et la tolérance de ces nouveaux médicaments chez les patients insuffisants rénaux chroniques et les hémodialysés chroniques.

L'objectif principal de notre travail est d'analyser l'efficacité et la tolérance de ces nouveaux antiviraux génériques chez les patients hémodialysés porteurs d'HVC.

PARTIE THEORIQUE

I. VIROLOGIE

Le virus de l'hépatite C a été identifié en 1989 et a permis d'expliquer de nombreux cas d'hépatites que l'on qualifiait de non A non B. Il appartient à la famille des Flaviviridae, dont il est le représentant unique du genre Hepacivirus entièrement constitué des variants du VHC [13]. C'est un virus enveloppé à ARN monocaténaire linéaire de polarité positive .

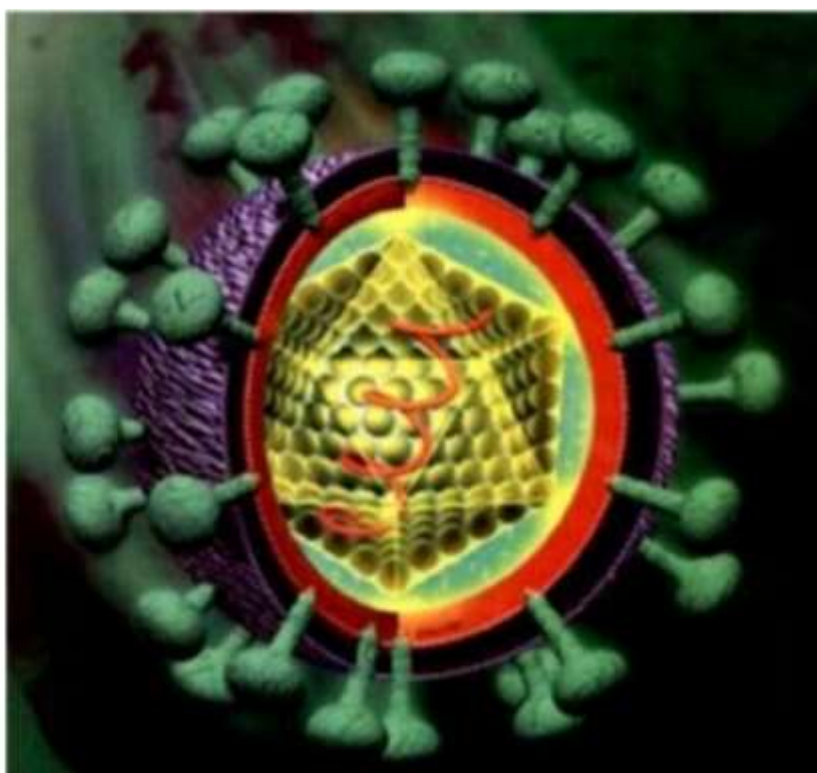


Figure 1. Représentation schématique de VHC

Le génome du VHC (figure 2) est constitué de 9600 nucléotides, la région 5' est non-traduite (NTR), elle est composée de 342 nucléotides qui forment une structure secondaire et tertiaire complexe impliquée dans la réplication virale.

Le segment d'ARN génomique qui est traduit, code pour une polyprotéine de 3010 acides aminés [13] contenus dans un seul cadre de lecture ouvert. Après sa traduction, cette polyprotéine est clivée en dix protéines virales [13,14,15] par des protéases virales et cellulaires:

- Les protéines structurales : Protéine de la capside « C » (a.a 1 à 191), les glycoprotéines d'enveloppe E1 (a.a. 192 à 383) et E2 (a.a 384 à 746) ainsi qu'une petite protéine associée aux membranes, la p7 [16].
- Les protéines non-structurales : NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a et NS5b qui seront impliquées dans le clivage, la réplication et la résistance à l'interféron du VHC.
- Une protéine supplémentaire : nommée F, a récemment été découverte[17] .

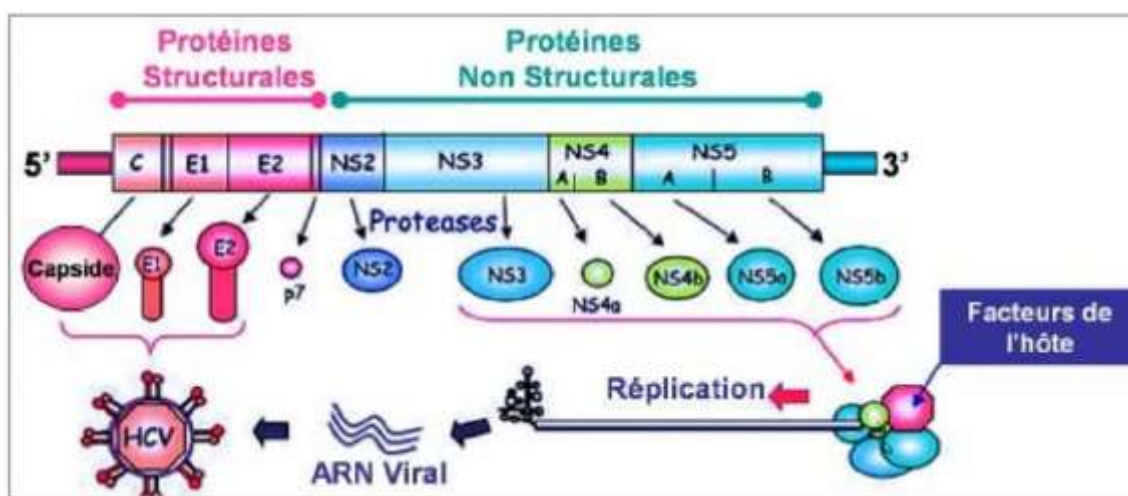


Figure 2. Organisation génomique du virus de l'hépatite C (VHC)

La partie en 3' du génome est une région non-traduite d'environ 240 nucléotides. Elle se compose d'une région riche en pyrimidine (poly U/C) peu conservée entre les génotypes et d'une région extrêmement bien conservée de 98 nucléotides nommée 3'X. Cette dernière forme une structure en boucle et joue un rôle essentiel dans la synthèse du brin de polarité négative du virus.

Le VHC est caractérisé par une variabilité génétique liée à un taux d'erreur élevé, commis par l'ARN polymérase au cours de la réplication et à l'absence de correction de ces erreurs, ce qui permet l'apparition de mutations à une fréquence de 10^{-2} à 10^{-3} substitutions de nucléotides par année. Cette extrême variabilité du génome explique :

- D'une part, l'émergence au cours du temps de génotypes différents : Actuellement Il existe 6 génotypes par ordre chronologique de découverte, et plusieurs sous-types, distingués en fonction du degré d'homologie des séquences nucléotidiques entre les isolats.

Les génotypes 1, 2 et 3 sont responsables de la majorité des hépatites virales C, et certains prédominent nettement dans quelques régions du monde [18,19] ils sont retrouvés dans les pays industrialisés comme l'Europe de l'ouest, l'Amérique du nord et le Japon. Quant au génotype 4 il a été identifié avec une forte prévalence en Afrique Centrale et du Nord et dans le Moyen Orient surtout l'Égypte. Le type 5 est essentiellement limité aux populations d'Afrique du Sud et asiatique. Le génotype 6 est surtout trouvé dans les pays du sud ; Mais dans la majorité des pays on note un mélange des génotypes [20].

Au Maroc, les génotypes qui prédominent sont le 1 et le 2a/2c, par ailleurs, les génotypes des souches circulantes dans notre pays ont été retrouvés en Italie, en France, et aux USA, ceci amène à explorer l'hypothèse d'une possible importation du virus de l'Europe vers le Maroc, puisqu'en Afrique prédominent les génotypes 4 et 5 [20].

Le génotype 1 est majoritaire chez les transfusés et les hémodialysés et dans les cas sporadiques [19], alors que les génotypes 2 et 3 prédominent chez les toxicomanes, et sont généralement associés à une bonne réponse thérapeutique [20 ,21].

- D'autre part, la distribution du VHC en " quasi-espèces " : En effet, le virus existe, chez le même patient, sous la forme d'un mélange en équilibre instable de variants distincts mais apparentés. La quasi-espèce est l'ensemble de ces variants dont La distribution joue un rôle important dans la persistance de l'infection et la résistance aux antiviraux[21].

II. Pathogénie :

La réponse immunitaire, cellulaire et humorale à l'infection par le VHC est assez complexe. Plusieurs études ont montré que le VHC n'est pas directement cytopathogène, les modifications cliniques, biologiques et histologiques de l'infection sont en fait dues à la réaction immunitaire qu'il suscite et qui en est à l'origine [22] .

La persistance virale apparaît comme l'élément clé de l'installation du processus de destruction tissulaire. Les mécanismes de la dite « persistance virale » liés à l'hépatite chronique reposent d'une part sur la cinétique de réplication et d'autre part sur la forte variabilité génétique du VHC. L'infection par le VHC est caractérisée par une interaction entre le virus et la réponse immune de l'hôte infectée, cette dernière joue un rôle majeur au cours de la phase aiguë pour assurer la clairance du virus et la guérison spontanée dans 20 à 25% des cas [23], Cependant elle ne protège pas d'une éventuelle réinfection malgré une réponse humorale adéquate [24].

La clairance virale est obtenue grâce à une réponse lymphocytaire, à condition qu'elle soit de diversité épitopique suffisante et associée à un profil cytokinique de type Th1 [23]. En effet la reconnaissance des épitopes protéiques du VHC, exposés à la surface des hépatocytes grâce aux molécules du CMH de classe I [25], par les cellules T CD4+, permet de stimuler les cellules CD8+ cytotoxiques et les cellules (NK) qui sont responsables de la lyse des cellules infectées [22]. Les protéines virales peuvent également être exposées à la surface des macrophages et des cellules dendritiques par le biais du CMH classe II [22 ,24]. Leur reconnaissance induit la production par les lymphocytes Th de composés protéiques et glucoprotéiques, aux propriétés antivirales et immunomodulatrices : les cytokines (représentés essentiellement par les Interférons gamma, les interleukines 2, 10... 18 par le TNFa) qui agiront directement, sur le virus en inhibant sa réplication, ou indirectement en déterminant la voie prédominante de la réponse immunologique de l'hôte : immunité à médiation humorale ou cellulaire [23,24].

III. Histoire naturelle de l'infection par le VHC :

L'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C est de plus en plus maîtrisée, malgré la persistance de nombreuses incertitudes.

La contamination par le VHC entraîne une hépatite aiguë, le plus souvent inapparente, et la plupart des malades infectés, restent porteurs chroniques du virus, la persistance de l'infection entraîne l'apparition de lésions d'hépatite chronique, et le développement d'une fibrose, conséquence de l'inflammation chronique, cette fibrose peut aboutir à la cirrhose, généralement plusieurs décennies après la contamination. Les complications cliniques, notamment le carcinome hépatocellulaire (CHC), surviennent presque exclusivement au stade de cirrhose et sont responsables de la mortalité de l'affection [26].

1. Hépatite aigue

Par assimilation à l'hépatite virale B, on définit une hépatite aigue C comme étant une « Inflammation du foie, survenant dans les 6 mois suivant une première contamination par le VHC ». En pratique, on peut retenir le diagnostic d'hépatite aiguë liée au VHC lors d'une augmentation de l'activité sérique des transaminases, associée à une séroconversion [27].

Cliniquement l'infection aiguë par le VHC est inapparente dans la plupart des cas, la phase d'incubation varie de 15 à 150j, avant l'apparition des signes cliniques [28]. Son histoire naturelle est donc surtout connue dans les cas symptomatiques, ou en cas de suivi systématique après exposition au sang.

- ◆ L'ARN du VHC est le 1^{er} marqueur détectable dans le sérum, 7 à 21jr après contamination [28].
- ◆ L'augmentation des ALAT, souvent supérieure à 10 fois la normale, survient au delà du 15^{ème} jr, et s'accompagne souvent d'une augmentation importante des Gamma-GT, plus que dans les autres hépatites aiguës.
- ◆ Les symptômes cliniques, en particulier l'ictère, ne sont observés que dans 10% des cas, 2 à 12 semaines après contamination (moyenne = 7 semaines) et disparaissent rapidement [29].
- ◆ Les Ac anti-VHC apparaissent dans le sérum 20 à 150 jr après contamination. L'hépatite aiguë C est rarement sévère, et n'est jamais fulminante en l'absence de cofacteurs. Quand elle est cliniquement parlante, les signes les plus fréquents sont l'ictère, l'asthénie, les myalgies, les nausées et/ou vomissements et une fièvre souvent modérée et parfois une gêne au niveau de l'hypochondre droit [28,30].

Plusieurs auteurs ont suggéré que les formes symptomatiques, étaient liées à une réaction immunitaire particulièrement importante de l'hôte, et s'associaient souvent à une évolution favorable. On considère habituellement que le pourcentage de guérison ne dépasse pas 15 à 20% des malades infectés [31].

Les facteurs associés à une élimination spontanée du virus sont : le sexe féminin, la race blanche, l'absence de co-infection VIH, l'hépatite aiguë ictérique, et un faible pic de virémie [27].

2. Hépatite chronique

La persistance de l'infection pendant plus de 6 mois définit l'hépatite chronique, cependant en pratique les malades infectés sont identifiés longtemps après l'infection aiguë [32]. L'infection chronique est alors attestée par la présence 20 constante de l'ARN du VHC dans le sérum, La charge virale paraît globalement stable, mais pourrait diminuer fortement en cas de cirrhose décompensée. L'on distingue 3 tableaux d'hépatite chronique :

2.1 Hépatite à « transaminases normales » :

Elle se caractérise par un taux de transaminases normal (3 à 4 résultats normaux sur 3 prélèvements distincts effectués durant une période de 6 à 12 mois) malgré la présence d'une multiplication virale (ARN-VHC détectable) et une sérologie positive [33]. Les mécanismes responsables de l'hépatite virale C chronique (HCC) à transaminases normales, seraient essentiellement liés à une faible réponse immunitaire de l'hôte vis-à-vis de l'infection virale. La plupart des malades virémiques de ce groupe, ont des lésions minimales et leur évolution clinique est le plus souvent bénigne [34]. Cependant dans les rares fois où les lésions sont sévères, il convient de chercher la coexistence d'autres causes d'atteinte hépatique (Alcoolisme chronique, surpoids, co-infections virales...) [26].

2.2 Hépatite chronique minime :

L'hépatite chronique minime est asymptomatique cliniquement, elle a une définition histologique caractérisée par un infiltrat inflammatoire exclusivement situé dans l'espace porte, sans envahissement de la lame bordante et sans fibrose. [35]. L'activité ne dépasse par le stade A1 et la fibrose est absente ou égale à F1 selon le score de METAVIR. Cette entité est peu étudiée, probablement du fait de sa faible prévalence.

2.3 Hépatite chronique modérée ou sévère :

Elle concerne 25% des patients atteints d'hépatite C, la plupart du temps, elle est asymptomatique, ou avec certaines manifestations extra-hépatiques.

Le bilan hépatique met en évidence une élévation de l'activité sérique des ALAT, l'échographie est le plus souvent normale, et c'est la ponction biopsie hépatique qui permet d'évaluer la gravité de la maladie. Les lésions histologiques sont plus marquées, associant : Inflammation portale, nécrose parcellaire, follicules lymphoïdes et fibrose. Diverses classifications sont utilisées telles les classifications d'Ishak et de Scheuer, les classifications de Knodell mais la plus utilisée est celle du groupe METAVIR [31].

3. Fibrose et Cirrhose

3.1 Fibrose

La sévérité des lésions hépatiques dues à l'infection virale est liée à la progression de la fibrose, qui aboutit à la perturbation majeure de l'architecture hépatique définissant la cirrhose. Le foie réagit à l'agression par une réaction inflammatoire dont une des composantes est la fibrogenèse. Il s'agit d'un mécanisme non spécifique d'organe qui se pérennise tant que l'agent agresseur persiste dans le foie, et qui vise à limiter l'extension de la réaction inflammatoire ; il s'agit donc au début, d'un mécanisme physiologique bénéfique pour l'organisme, et qui devient pathologique, suite à une fibrogenèse prolongée, liée à la persistance du virus dans le foie. La fibrose est caractérisée par le dépôt anarchique des molécules de la Matrice Extracellulaire, et de leur organisation en polymères [35].

Dans l'hépatite C, la fibrose débute autour de l'espace porte (fibrose périportale) pour s'étendre aux espaces voisins et aux veines centrolobulaires réalisant des septa ou ponts fibreux [35].

Les facteurs de risque de progression de la fibrose sont nombreux, et modifient de façon majeure l'histoire naturelle de l'hépatite chronique (figure3) :

- L'âge au moment de la contamination : après 40 à 50 ans, la progression est beaucoup plus rapide, et l'on invoque le vieillissement des différents mécanismes de défense [36].
- Sexe masculin : les femmes ont, dans l'ensemble, une progression plus lente, et des travaux rapportent l'effet inhibiteur des œstrogènes sur la fibrogenèse [36].
- La consommation d'alcool : rôle aggravant bien établi pour une consommation quotidienne $\geq 40-50g$ [35,37]. – Certains facteurs ne sont rapportés que dans quelques études comme le diabète type II, la stéatose [35], tabagisme et cannabisme [40].

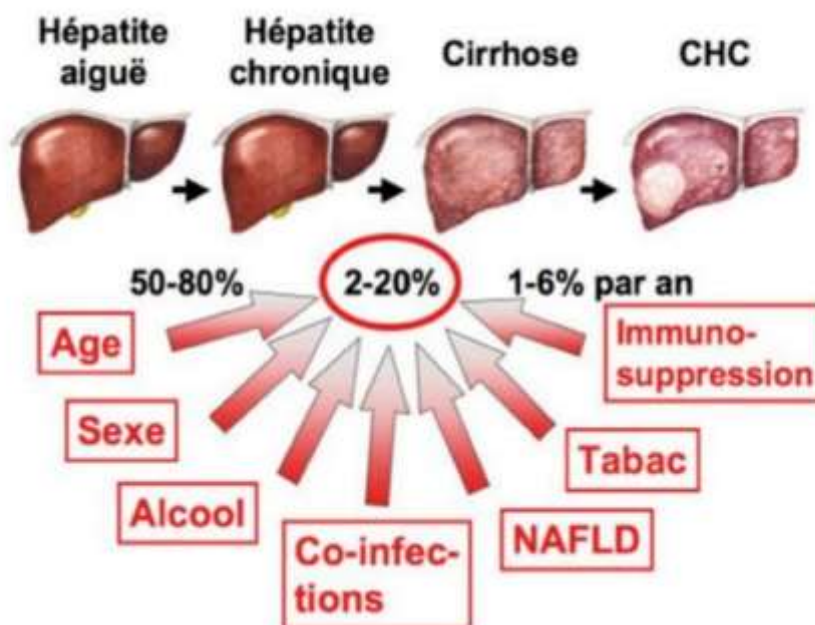


Figure 3. Histoire naturelle et cofacteurs de progression de l'hépatite C

3.2 Cirrhose

C'est le stade ultime du développement de la fibrose hépatique, elle est caractérisée par des lésions mutilantes et irréversibles, faites de bandes de tissu fibreux, reliant entre elles, la majorité des structures mésenchymateuses portales et centrolobulaires et isolant des nodules hépatocytaires, une régénération hépatique peut s'associer ou survenir après l'installation de cette fibrose annulaire [38]. C'est 23 presque exclusivement à ce stade que surviennent les complications responsables de la morbidité et de la mortalité.

Lors du diagnostic de l'infection par le VHC, la prévalence de la cirrhose varie de 14 à 56% [38].

Il n'est pas surprenant que les principaux facteurs associés à la cirrhose soient les mêmes que ceux associés à la progression de la fibrose ; en plus d'autres facteurs qui sont rapportés dans quelques études à savoir élévation des ALAT, génotype 1b, activité inflammatoire importante sur la première PBH, présence de l'Ag HBs, co-infection VIH...[38].

3.3 Cirrhose décompensée :

Comme pour les cirrhoses d'autres étiologies, le risque de la cirrhose virale est la décompensation, c'est à dire, l'apparition de signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire et/ou d'hypertension portale. Le délai de survenue d'une décompensation par rapport à la contamination varie de 20 à 27,5 ans. L'espérance de vie à 5 ans d'une cirrhose décompensée est inférieure à 50% en l'absence de transplantation, La cirrhose C est actuellement la première indication de la transplantation hépatique dans les pays industrialisés [38].

4. Carcinome hépatocellulaire (CHC) :

Le CHC est un des cancers les plus fréquents au monde, et son incidence est en pleine expansion à cause de l'infection par le VHC. Les autres causes sont essentiellement : l'hépatite B, la maladie alcoolique du foie et l'hémochromatose. Cette tumeur se développe la plupart du temps sur un foie cirrhotique, qui est un état précancéreux. Les mécanismes de l'oncogénèse sont mal connus, néanmoins certaines voies sont souvent altérées : l'altération du gène suppresseur de tumeur p53 et pRb, réactivation de La télomerase conférant l'immortalité cellulaire. Enfin le 24 VHC peut avoir un rôle oncogénique indirect par l'inflammation chronique, et la régénération [39].

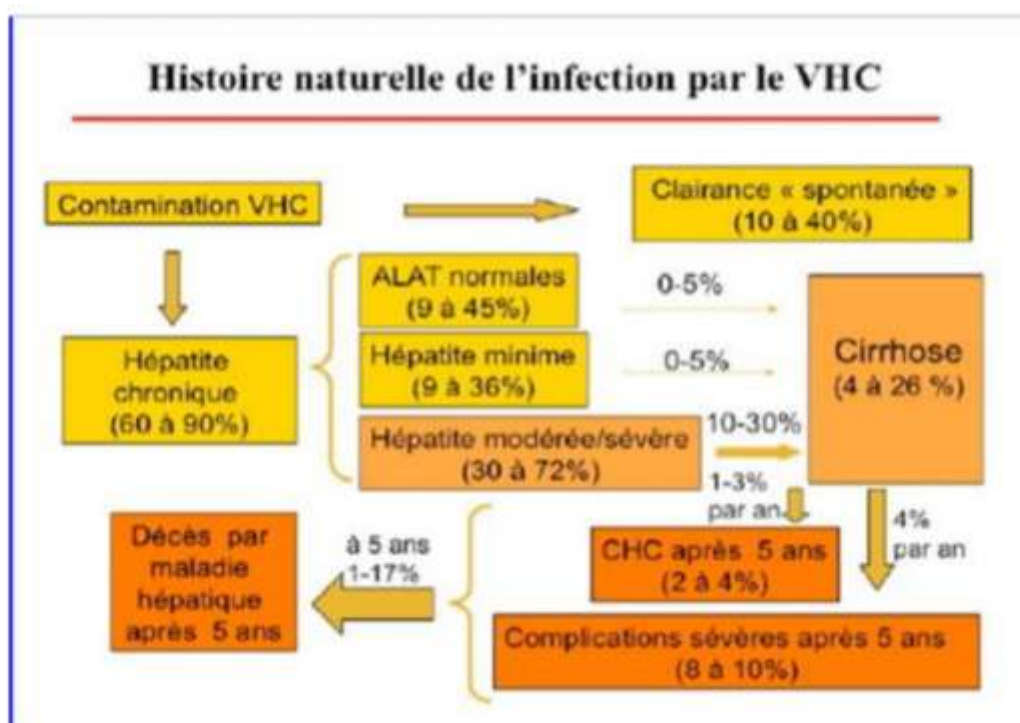


Figure 4. Histoire naturelle de l'infection par le VHC

IV. Particularités de l'hépatite virale C chez les hémodialysés chroniques :

1. Transmission et Prévalence de l'HVC chez HDC :

Les patients hémodialysés constituent une population à haut risque d'infection par le VHC. Historiquement, ils ont été généralement infectés à l'occasion de transfusions sanguines ou de produits sanguins ou lors de transplantations [41].

Ces modes de transmission sont aujourd'hui contrôlés par le dépistage sérologique des anticorps anti-VHC chez les donneurs de sang et d'organes, 25 instauré depuis 1990. L'introduction du dépistage génomique en 2001 chez les donneurs de sang et l'utilisation d'érythropoïétine pour traiter l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale ont encore réduit le risque de transmission du virus par transfusion [42].

Ainsi, le mode essentiel de transmission du VHC en hémodialyse est la transmission nosocomiale non transfusionnelle, probablement liée aux accès vasculaires répétés, constituant à la fois une porte d'entrée et une source de dissémination lors de saignement [43].

Malgré les mesures de dépistage et le respect des précautions standards, qui ont permis de réduire significativement les chiffres de prévalence et d'incidence du VHC chez les hémodialysés lors de la dernière décennie, cette infection reste beaucoup plus répandue chez ce groupe de patients en comparaison avec la population générale et elle est associée à un taux de mortalité très important comparativement aux dialysés VHC négatifs [43,44].

La prévalence de l'infection à VHC est très variable chez les patients dialysés d'un centre à l'autre ou d'un pays à l'autre et elle est beaucoup plus importante par rapport à la population générale. L'étude prospective, observationnelle DOPPS, effectuée chez des patients hémodialysés adultes, pris de façon aléatoire parmi 308 centres de dialyse de France, Allemagne, Italie, Japon, Espagne, Royaume-Uni et États-Unis a montré une prévalence moyenne de l'infection à VHC de 13 % [45], avec des extrêmes allant de 3 % au Royaume-Uni et en Allemagne à 23 % en Italie et en Espagne. Néanmoins, dans les pays émergents, la prévalence de l'infection à VHC chez les patients dialysés est beaucoup plus élevée. Sekkat et al. rapportent la prévalence des anticorps anti-VHC et l'incidence de séroconversion à VHC dans cinq centres d'hémodialyse au Maroc [46], en utilisant des tests ELISA de quatrième génération, ils retrouvent une prévalence très élevée de 68,3 %, Cependant, on ne connaît pas le pourcentage de ces patients hémodialysés VHC positifs qui présentent une répllication virale puisque la recherche de l'ARN du VHC n'a pas été réalisée.

La prévalence retrouvée au Maroc dans l'étude de Sekkat et al est dramatiquement élevée par rapport à celles rapportées dans les pays de l'Europe occidentale et aux États Unis. Dans ces pays, la prévalence la plus élevée n'excède pas les 33 %, il en est de même pour les prévalences rapportées dans certains pays (Turquie, Mexico, Kenya, Puerto Rico). Le taux d'infection par le VHC dans notre pays est voisin de celui rapporté au Pakistan, en Pérou, en Iran et en Arabie Saoudite.

En outre, dans le même pays, la prévalence du VHC n'est pas uniformément distribuée et elle peut varier considérablement d'un centre à l'autre. Dans le centre d'hémodialyse CHU HASSAN II de Fès la prévalence est de 35,5 % [47] par rapport à une prévalence de 54,1 % au CHU AVICENNE Rabat [48] et 76% au CHU IBN ROCHD à Casablanca [49] et 39,58% à la WILAYA de Marrakech [50].

Finalement, quelque soit le pays, la prévalence des anticorps anti-VHC chez les patients hémodialysés est plus élevée que dans la population générale. Elle est influencée par de nombreux facteurs tels que les modalités de dialyse, ainsi, les patients les plus à risque sont les patients hémodialysés en centre, suivis des patients hémodialysés à domicile, suivis des patients traités par dialyse péritonéale. Par ailleurs, plus la durée de traitement par dialyse est longue, plus le risque d'être infecté par le VHC est élevé. Un troisième facteur de risque important est la prévalence de l'infection à VHC dans l'unité d'hémodialyse (transmission inter patient). Enfin, si le patient a bénéficié de transfusions sanguines ou d'une transplantation rénale avant 1992, il est également à risque accru d'infection à VHC.

2. Histoire naturelle de l' HVC chez les hémodialysés

L'évaluation de L'histoire naturelle de l'infection par Le VHC chez les patients hémodialysés infectés par le VHC, est un sujet à controverse, en effet l'infection par le VHC est indolente et s'étend sur des décennies plutôt que sur des années, alors que les patients hémodialysés peuvent décéder de différentes comorbidités, avant que les conséquences à long terme de l'infection par le VHC ne soient établies.

En fait plusieurs études [51,52] rapportent qu'il n'y a pas de relation entre la sévérité de l'atteinte histologique du foie et le taux d'ARN du VHC . De même un taux d'ALAT normal n'exclue pas la présence de lésions hépatique même sévère chez cette population [51,53]. Ainsi la PBH reste le seul moyen fiable pour évaluer la fibrose chez les HDC vu la discordance entre biologie et le degré réel d'atteinte hépatique ; néanmoins comme il y a une réticence à réaliser la PBH transparietale vu les anomalies d'hémostase que peut présenter ce groupe de malades la PBH transjugulaire reste la meilleur alternative.

Plusieurs études ont rapportés que l'activité de la fibrose chez les patients hémodialysés infectés par le VHC est légère à modérée, et elle est habituellement plus légère que les patients non HD [55], ceci peut être expliqué par :

- L'altération de l'état immunologique des patients HD. · une charge virale relativement basse chez les patients HD infectés par le VHC [40], probablement due à la présence de l'ARN du VHC dans le dialysat et ou l'absorption des particules d'ARN du VHC sur la surface membranaire du dialyseur.
- La libération marquée et prolongée du facteur de croissance de l'hépatocyte chez les patients infectés par le VHC.
- L'augmentation de la libération de l'interféron endogène provoquée par les membranes synthétiques et celluloses du dialyseur réduisant ainsi la virémie du VHC [54].

Ceci dit les mécanismes décrits ci-dessus peuvent contribuer au rôle «préventif» de l'HD sur foie d'hépatite. Mais cela mérite d'avantage d'études sur une cohorte comportant plus de patients avant que le rôle réel de la dialyse dans la « protection» du foie ne soit confirmé [54].

Plusieurs études prospectives ont eu pour objectif de traiter l'histoire naturelle de l'infection par l'HVC chez les patients HD. Une étude réalisée au Japon [44] sur 1470 patients HD (276 HVC positifs et 1194 HVC négatifs) suivis dans 16 centres de dialyse sur une période de 6 ans a montré que la mortalité était significativement plus élevée chez les patients HD anti HVC positifs que négatifs (33% contre 23%, $p=0,01$). Il en a de même pour Le carcinome hépato cellulaire ainsi que la cirrhose chez les porteurs d'HVC (5,5 % contre 0% ; 8,8 % contre 0,4% respectivement).en conclusion la positivité de l'AC anti HCV est un facteur de risque de mortalité avec un risque relatif

RR = 1,57 (intervalle de confiance de 95% de 1,23–2,00).

Sur une base de donnée nationale américaine de 13664 patients HD infectés par le VHC Kalantar zadeh et al [56] a rapporté un RR DE 1,25 (intervalle de confiance 95% de 1,12 à 1,39).

L'étude DOPPS portant sur 16720 patients HD à l'USA, Europe, Japon sur 5ans rapporte un RR significatif sur l'association entre anti HCV positif et la mortalité [57].

Fabrizi et al 2004 a fait une méta analyse des données publiées sur l'effet de l'HVC sur la mortalité chez les patients HD. Il a incorporé 2 études prospectives [44] et une rétrospective [37] avec assez de données sur la survie, basé sur les résultats de plusieurs études, la présence d'AC anti HCV était un facteur de risque indépendant et significatif du décès des patients HD avec un RR de 1,57.

Les fréquences du carcinome hépato cellulaire et de la cirrhose comme cause de décès étaient augmenté de manière significative chez les patients HD anti HCV positifs que négatifs.

Dans toutes les études précédentes, on conclut que le taux de mortalité élevé chez les patients HD infectés par le HCV, est particulièrement rattaché à la maladie chronique du foie et ses complications associées.

V. DIAGNOSTIC : [151]

1. Clinique :

1.1. Circonstances de découverte :

L'HVC chronique est asymptomatique dans 90% des cas, découverte le plus souvent de façon fortuite de cytolyse, d'une sérologie positive lors d'un don de sang, ou encore des examens de dépistage lors d'un bilan réalisé pour d'autres fins.

Dans les autres cas le diagnostic de HVC peut être évoqué devant :

- Un épisode d'hépatite aigue reconnue
- Symptômes cliniques : en particulier l'asthénie
- Complications (Cirrhose, CHC, IHC)

1.2. Signes cliniques :

Souvent inaperçue : syndrome grippal (Asthénie +++, myalgies)

1.2.1. Manifestations hépatiques :

Les signes cliniques rencontrés au cours de l'HVC sont polymorphes et non spécifiques quand ils existent, il peut s'agir de :

- Ictère modéré
- Prurit, douleur de l'HCD
- Signes de cirrhose: HTP, IHC

1.2.2. manifestations extra- hépatiques :

- Cryoglobulinémie mixte (CM) :

De type II ou III, elles sont associées à une VHC dans 30 à 90% des cas. Elles sont découvertes à l'occasion d'arthralgies, d'un purpura, d'un Sd de Raynaud ou d'une glomérulonéphrite membranoproliférative, ou d'une neuropathie sensitive ou centrale, thrombose. A l'inverse on trouve une CM asymptomatique chez 20 à 50% des porteurs de VHC

- Glomérulonéphrites membranoprolifératives :

due à un dépôt de complexes immuns au niveau des glomérules .

Porphyries cutanées tardives PCT : maladie métabolique caractérisée par des anomalies de synthèse de l'hème

- Manifestations cutanées :

Lichen plan : chez 5% des sujets atteints d'HVC, caractérisé par des papules violacées ombiliquées polygonales au niveau des poignets et de la bouche Erythème noueux, urticaire

- Manifestations neurologiques :

Les neuropathies périphériques avec cryoglobulinémie mixte, les neuropathies périphériques en l'absence de cryoglobulinémie mixte, les périartérites noueuses, les polyradiculonévrites et les neuropathies périphériques aggravées par l'interféron.

- HVC+cryoglobulinémie : mononeuropathies multiples, sensibles, axonales démyélinisantes , invalidantes par leur caractère douloureux, pouvant évoluer des mois, voire des années avant qu'un déficit moteur n'apparaisse. Il ne s'agit jamais de neuropathies périphériques motrices pures
- PAN + HVC: La neuropathie périphérique entre dans le cadre d'une véritable périartérite noueuse systémique

- Maladies auto-immunes :

- Syndrome Sec oculo-buccal ressemblant au sd Gougerot Sjogren
- Thyroïdite auto-immune
- Thrombopénie auto-immune
- Auto anticorps : la présence d'autoAc sériques est relativement fréquente et ne semble pas avoir de signification pathologique particulière. En particulier: Ac Anti-nucléaires, Ac Anti-muscle lisse trouvés dans 20% des cas

- Autres :
 - Lymphoproliférations malignes
 - Vascularites systémiques : Périarterite noueuse
 - Arthralgie, myalgie
 - Fibrose pulmonaire

Tableau 1 : Manifestations extrahépatiques (Cacoubet al., 2008).

Atteintes extrahépatiques liées au VHC

Cryoglobulinémies mixtes (36–55 %)

Neuropathies périphériques (9–45 %)

Néphropathies glomérulaires membranoprolifératives (4–6 %)

Fatigue (35–67 %)

Arthralgies–myalgies (23–35 %)

Syndromes secs (9–67 %)

Production d'autoanticorps : antinucléaires (17–41 %), anticardiolipine (3–44 %), anti-muscle lisse (9–40 %),

Antithyroglobuline (8–13 %), anti-LKM1 (3–6 %)

Vascularites systémiques de type périartérite noueuse (1–2 %)

Lymphoproliférations malignes (0–39 %)

Prurit (15–20 %)

Thrombopénies auto-immunes (10 %)

Porphyries cutanées tardives (1–5 %)

Diabète sucré (14–33 %)

Atteintes extrahépatiques dont l'association au VHC paraît fortuite

Leucoencéphalite multifocale progressive

Ulcère cornéen de Mooren

Polyradiculonévrite chronique

Erythème noueux

Fibrose pulmonaire

Atteintes extrahépatiques induites par l'interféron

Sarcoïdose

Lichen

Psoriasis

Vascularite cutanée

Dysthyroïdie.

1.3. Examen clinique :

Pauvre car souvent normal. Rarement on trouve une légère HMG, sauf au stade de cirrhose où l'examen clinique objective des signes de : HTP et IHC

2. Paraclinique :

2.1. Biologie :

➤ Tests hépatiques :

Transaminases d'évolution fluctuante peuvent être normales ou augmentés avec un rapport ALAT > ASAT au stade d'hépatite chronique avant le stade de cirrhose.

- GGT, PAL, Bilirubine : Normal ou ↑ modérément.
- TP, Albumine, facteur V
- NFS + taux de plaquettes
- EPP

➤ Marqueurs sérologiques :

Basés sur la détection d'Ac dirigés contre les Ag structuraux et non structuraux du VHC : recherche d'Ac par technique Elisa 3ème génération.

➤ Marqueurs virologiques :

- PCR qualitative : permet la détection qualitative de l'ARN du VHC (+/-), avec un seuil de détection de 50 UI/ml pour démontrer la réplication virale
- PCR quantitative = charge virale : avec un seuil de 15 UI/ml. Il a surtout un intérêt dans le bilan pré-thérapeutique et la surveillance sous ttt.
- Test de génotypage (biologie moléculaire) afin de déterminer le génotype du VHC, facteur déterminant dans la prise en charge thérapeutique.
- Les génotypes 2 et 3 sont de bons répondeurs.
- Les génotypes 1a, 1b, 2a, 2c sont les plus fréquents au Maroc.

- Recherche de comorbidités :
 - Sérologies HVB, HIV, HVA.
 - Bilan métabolique (lipidique+glycémie)
 - Recherche d'une cryoglobulinémie : si symptomatique
 - Anticorps antinucléaires, anti LKM1, anti muscle lisse.
 - anti thyropéroxydases.

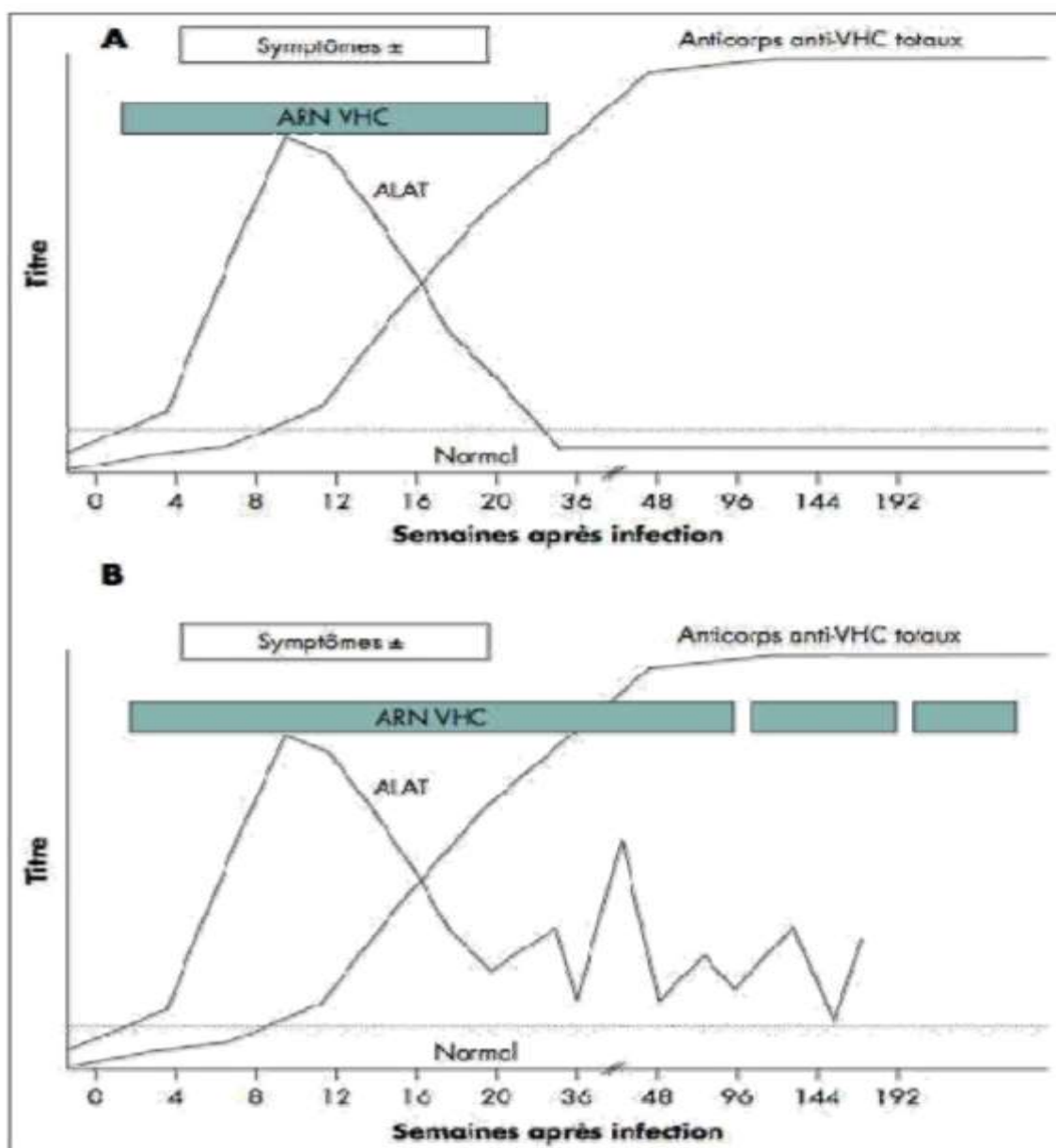


Figure 5 : Cinétiques des marqueurs virologiques au cours des infections par le VHC

A) infection aiguë C ; B) infection chronique C (Chevaliez, 2008).

2.2. L'échographie abdominale

Souvent normale, peut montrer parfois une « stéatose hépatique » associée (génotype 3).

- Adénopathies hilaires
- Signes de cirrhose : foie dysmorphique
- Signes de complications : signes d'HTP, ascite, CHC

2.3. L'endoscopie oeso-gastro-duodénale :

A la recherche de varices œsophagiennes VO et de gastropathie hypertensive ou des signes associés : ulcère

Elle n'est pas systématique sauf s'il ya des signes d' HTP ou fibrose sévère

2.4. Ponction Biopsie du foie(PBF) :

La ponction biopsie hépatique (PBH) est un examen essentiel pour poser le diagnostic de certitude de l'hépatite chronique. Elle permet d'évaluer le degré de l'activité inflammatoire de l'hépatite ainsi que le stade de la fibrose.

2.5. Marqueurs biologiques de fibrose

➤ Marqueurs indirects :

- **TP = taux de prothrombine** : très bonne performance diagnostique, c'est plus un marqueur de fibrose que d'insuffisance hépatocellulaire .
- Taux de plaquettes
- Rapport ASAT/ALAT

➤ Marqueurs directs :

- **L'acide hyaluronique** : le plus fiable des marqueurs directs, un taux < 60ug/l élimine une cirrhose
- Le pro-peptide N terminal du procollagène type III
- Laminine et collagène I

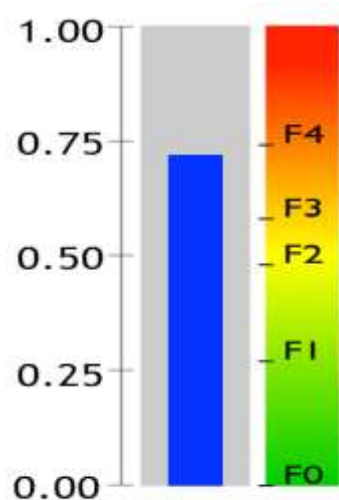
➤ Scores de fibrose :

Plusieurs scores ont été proposés :

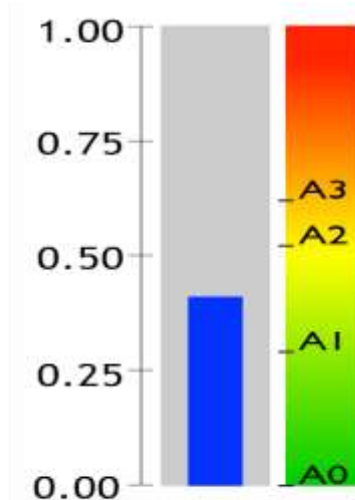
Le plus connu = fibrotest : test de l'équipe de Poynard

Il combine 6 paramètres sériques : α 2-macroglobuline, Haptoglobine, bilirubine, l'apolipoprotéine A1, ALAT et la GGT

Résultats : le score varie de 0 à 1



FibroTest



ActiTest

score < 0,1 : élimine une fibrose.

score > 0,6 : prédictif d'une fibrose \geq F2

Limite : ces facteurs peuvent être augmentés si inflammation au niveau d'un autre site que le foie ou en cas d'hémolyse

2.6. Fibroscan :

C'est l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore hépatique qui est une nouvelle méthode diagnostique non invasive de la fibrose. Elle permet d'estimer la dureté du foie (l'élasticité), exprimée en kilo Pascal (kPa).

Elle consiste à engendrer une petite vibration à la surface de la peau qui va se propager jusque dans le foie. Avec des ultrasons on en mesure la vitesse de propagation. Plus cette vibration se déplace rapidement plus le foie est dur.

Plus le foie est dur plus il est fibrosé.

Surtout fiable pour les fibroses avancées (F3–F4)

Limites : obésité.

2.7. Elastométrie-IRM

L'élastométrie IRM est assez proche des techniques d'élastométrie ultrasonore.

Le foie est excité mécaniquement via un transducteur et la phase de signal IRM est utilisée pour calculer le champ de déformation induit dans le tissu.

3. Diagnostic différentiel

Il pose peu de problèmes, les marqueurs viraux permettant d'affirmer le portage chronique des virus C (Ac anti HVC, ARN viral).

D'autres causes d'hépatopathies peuvent néanmoins coexister avec l'infection virale chronique et doivent être systématiquement recherchées.

- Les autres Hépatites virales
- Les hépatites médicamenteuses

L'interrogatoire recherchera systématiquement la prise de médicaments. Les médicaments susceptibles d'induire des hépatites chroniques sont très nombreux. La suppression des médicaments reconnus comme étant hépatotoxiques paraît justifiée.

- Hépatopathies alcooliques

La consommation d'alcool doit être évaluée. En cas d'hépatite chronique virale, la toxicité de l'alcool s'ajoute à celle de l'infection virale. Et doit être évitée tant que possible.

- Hépatites auto-immunes

Plus fréquentes chez la femme. Souvent associées à d'autres manifestations auto-immunes (dysthyroïdies, polyarthrites,..).

Les hépatites auto-immunes de type 1 (AAN, AAML)

Les hépatites auto-immunes de type 2. (Anticorps antimicrosomes de foie et de rein de type 1 (anti-LKM 1)

- Hémochromatose

Un bilan martial comprenant la ferritinémie et le coefficient de saturation de la transferrine (CST) doit être fait de façon systématique, dans le cadre du bilan d'hépatopathie chronique car il présente un facteur de mauvaise réponse au traitement. En cas de surcharge en fer, il faut rechercher une mutation du gène responsable de l'hémochromatose génétique (gène HFE).

- Maladie de Wilson et déficit en alpha1 -antitrypsine

Les dosages de cuprémie cuprurie, et de la céruloplasminémie (Wilson), Dosage alpha1 -antitrypsine.

4. Particularités chez les insuffisants rénaux chroniques et hémodialysés

Chez les patients dialysés, les transaminases sont souvent normales [58], la charge virale faible [59], la fibrose hépatique souvent modérée.[60][61] avec 80% des patients F0/1 selon METAVIR, 20 % de patients F2, 6 % F3, et seulement 4 % F4 .[62]

Alors que l'augmentation des transaminases est observée de façon constante ou fluctuante chez 80 % des patients ayant une fonction rénale normale, elle n'est observée que chez un tiers des patients hémodialysés et chez la moitié des patients transplantés rénaux [63].

Comme dans la population générale, le diagnostic de l'HVC par les anti-VHC est confronté aux faux positifs et aux faux négatifs avec un taux à 4% et 9%respectivement[64] .

On peut donc confirmer que la PCR reste le moyen idéal pour détecter précocement une HVC. Cependant, la recherche de l'ARN viral n'est pas toujours disponible aux laboratoires surtout en périphérie et a un impact économique considérable. Fabrizi a constaté aussi dans la population des hémodialysés une corrélation linéaire entre l'antigène core et l'ARN viral[65] .

Sur le plan pratique, l'apport du test ELISA 4ème génération a été étudié récemment en Inde chez 250 HDC [66]. Dans ce travail on a remarqué que 13 patients négatifs pour l'Ac-HVC ont été détectés par le core Ag malgré la faible charge virale. Les auteurs ont suivi ces patients pendant 6 mois et ont constaté que ce test a permis le diagnostic précoce de 4 patients (six mois avant).

Malgré tous ces moyens, de plus en plus pertinents, l'HVC est peut être sous estimée en hémodialyse. Barril [67] a recherché l'HVC occulte chez 109 patients ayant une élévation des enzymes hépatiques inexplicée. L'ARN viral a été recherché dans les cellules mononuclées sanguines périphériques. Cette recherche était positive chez 45 patients et seulement 26 patients étaient positifs par PCR real time.

VI. TRAITEMENT DE L'HEPATITE VIRALE C :

1. Traitement préventif :[151]

La prévention passe par l'établissement de véritables programmes au niveau national. C'est ainsi que le Maroc depuis les années 1980–1990 (avènement du SIDA) a mis en place et a renforcé plusieurs programmes de lutte contre les facteurs de risque (sécurité transfusionnelle, santé sexuelle et de la reproduction...)

En matière de prévention de l'Hépatites virale C le Maroc a passé par plusieurs étapes :

- Sécurité transfusionnelle (1995 300.000dons de sang/an)
- Recours systématique au matériel d'injection à usage unique (2002)
- Mise en place de programmes préexistants ciblant les mêmes facteurs derisque que l'HVB/HVC:
 - Programme de réduction de risque (RdR) auprès des usagers de drogues,
 - Prévention combinée du VIH auprès des populations clés.

1.1. Réduction de la transmission

La réduction de la transmission passe tout d'abord par la mise en œuvre de moyens d'information et de communication aussi bien à l'usage de la population que des professionnels de santé afin de sensibiliser la population sur les facteurs de risque de transmission de l'infection virale, sur l'efficacité des traitements actuels et l'intérêt d'un dépistage précoce dans les populations à risque comme les usagers de drogues et les migrants, car l'évolution de l'hépatite C est insidieuse.

Par ailleurs, nous avons vu précédemment dans le chapitre épidémiologie que les deux principaux modes résiduels de transmission de l'infection virale C étaient l'usage de drogues par voie veineuse et, loin derrière, la transmission nosocomiale.

En effet, les usagers de drogues représentent la population la plus touchée par l'hépatite C et celle où l'épidémiologie à VHC n'est pas maîtrisée. C'est pourquoi il est nécessaire de renforcer la politique de réduction des risques de transmission chez les usagers de drogues.

Concernant la transmission nosocomiale ou iatrogène du virus de l'hépatite C lors des actes à risque comportant une effraction cutanée, une piqûre, un contact des muqueuses avec un matériel ou un liquide biologique contaminé (que ce soit lors des soins et chez les soignants ou lors de tatouages et perçages avec effraction cutanée), de nombreuses recommandations ont déjà été prises.

Cependant, un défaut du respect des précautions universelles persiste malgré une obligation de formation aux règles d'hygiène, c'est pourquoi il est nécessaire de répéter les informations et de faire un effort permanent pour respecter les règles générales d'hygiène et de salubrité. De plus, une recherche visant à améliorer les techniques de désinfection et les rendre plus compatibles avec l'exercice médical quotidien doit être menée

1.2. Renforcer le dépistage

Trop de patients méconnaissent encore leur statut sérologique pour l'hépatite C, de plus l'évolution silencieuse de l'infection virale C vers une hépatite chronique, puis une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire, nécessite un dépistage précoce afin de réduire la morbi-mortalité liée à l'infection.

Il n'est pas recommandé de pratiquer un dépistage systématique dans la population générale, car les populations à risque élevé de contamination sont connues et il a été montré que l'efficacité d'un dépistage généralisé est à peine supérieure à celle d'un dépistage ciblé, mais qu'en revanche son coût était bien supérieur. C'est pourquoi le principe d'un dépistage ciblé est maintenu à l'égard des groupes à risques déjà définis. Ainsi un dépistage systématique doit être proposé :

- Aux sujets exposés à des actes médicaux ou ayant des comportements à risque de contamination quantifié et élevé (prévalence > 2 %). Il s'agit :
 - Des personnes qui ont eu avant 1992 :
 - Une transfusion ;
 - Une greffe de tissus, cellules ou organes ;
 - Une intervention chirurgicale lourde (cardiaque, vasculaire, cérébrale, digestive, pulmonaire, gynéco-obstétricale, rachidienne, prothèse de hanche ou genou...) ;
 - Un séjour en réanimation ;
 - Un accouchement difficile ;
 - Une hémorragie digestive ;
 - Des soins à la naissance en néonatalogie ou en pédiatrie (grand prématuré, pathologie néonatale grave, exsanguino-transfusion).
 - Des patients hémodialysés.
 - Des sujets découverts séropositifs pour le VIH.
 - Des enfants nés de mère séropositive pour le VHC.
 - Des personnes ayant utilisé une fois dans leur vie, une drogue par voie intraveineuse ou pernasale.

- Aux sujets ayant un facteur d'exposition avec un risque non quantifié ou faible (prévalence < 2 %). Il s'agit :
 - Des partenaires sexuels des personnes atteintes d'hépatiteC.
 - Des membres de l'entourage familial des personnes contaminées par leVHC.
 - Des personnes incarcérées ou ayant été incarcérées (du fait de partage d'objets coupants, de pratiques addictives).
 - Des personnes ayant eu un tatouage, piercing, de la mésothérapie ou de l'acupuncture, sans utilisation de matériel à usage unique ou personnel.
 - Des sujets originaires ou ayant reçu des soins dans des pays à forte prévalence du VHC (Asie du Sud-Est, Moyen-Orient, Afrique, Amérique du Sud) (ANAES, 2001).
- Aux patients présentant une asthénie importante prolongée et inexpliquée ou devant un antécédent d'ictère non expliqué.

Pour renforcer le dépistage, il est indispensable de créer des conditions d'un recours accru au dépistage. Pour cela, les professionnels de santé doivent proposer systématiquement un dépistage en cas de détection d'un facteur de risque et des campagnes d'information grand public doivent inciter les patients au dépistage.

1.3. Amélioration de la prise en charge

La prise en charge des malades infectés par le VHC reste aujourd'hui principalement hospitalière. L'intervention du secteur libéral reste limitée, c'est pourquoi il faut renforcer l'accès aux soins par une meilleure coordination entre les différents acteurs de santé afin de mieux répartir la prise en charge entre le secteur libéral et le secteur hospitalier. Une augmentation de la proportion de patients pris en charge en médecine de ville pourrait réduire les délais de consultation et faciliter la prise en charge des nouveaux cas dépistés et des formes compliquées de l'infection (Doffoel et al., 2008).

La prévalence de l'infection virale C a significativement diminué depuis la mise en place de différentes mesures préventives[68] . Néanmoins, malgré l'efficacité du dépistage systématique des dons du sang et l'utilisation large de l'érythropoïétine, la contamination par le VHC persiste, avec une incidence actuelle de 0 à 2,4 % par an selon les centres, principalement par transmission nosocomiale. Dans une étude prospective belge, l'incidence de la séroconversion a diminué de 0,65 à 0 % après l'amélioration du respect des règles d'hygiène universelles, et cela bien que le nombre de produits sanguins et les techniques de désinfection du matériel après chaque séance de dialyse n'aient pas changé [69] . Il n'y a actuellement pas de vaccin contre le VHC.

2. Traitement curatif :

2.1. But du traitement de l'Hépatite Virale C :

L'objectif du traitement est l'obtention d'une éradication virale. Celle-ci est affirmée par la persistance d'un ARN du VHC indétectable 12 semaines après la fin du traitement RVS12.

La guérison virologique permet d'améliorer le pronostic vital et les complications de la maladie hépatique mais aussi des comorbidités et des manifestations extra-hépatiques.

C'est ainsi que le traitement de l'hépatite C vise à :

- Arrêter la réplication virale
- Eradiquer le virus

Réduire l'activité de la maladie

- Diminuer la progression de la fibrose
- Eviter la survenue d'une cirrhose et d'un carcinome hépatocellulaire.
- Diminuer la mortalité liée au VHC

2.1.1. Impact sur la mortalité globale

L'infection active par le VHC est un facteur de mortalité hépatique et extra-hépatique comme le montre une étude Taiwanaise menée sur 23820 adultes dont 1095 ayant des anticorps anti-VHC positifs, suivis pendant 20 ans .

Le risque cumulatif de mortalité hépatique et extra-hépatique était significativement plus élevé chez les patients VHC positif ayant un ARN détectable par rapport aux patients ayant un ARN indétectable et aux patients VHC négatif.

- 23820 adults, Taiwan
- 1095 anti-HCV positive ; 69.4 % with detectable HCV RNA

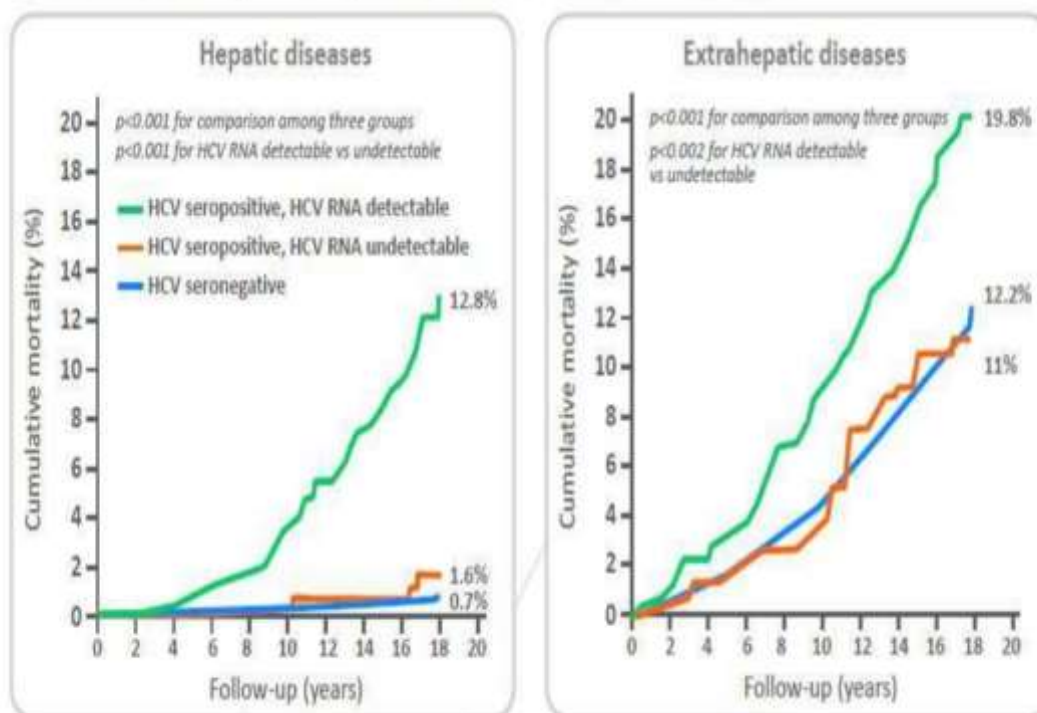


Figure 6 : Risque cumulatif de mortalité hépatique et extra-hépatique chez les patients VHC positif ayant un ARN détectable par rapport aux patients ayant un ARN indétectable et aux patients VHC négatif [70].

Une étude rétrospective menée chez les anciens vétérans Américains atteints du VHC de génotype 1, 2 ou 3 sans VIH ni CHC de 2001 à 2007 traités par Interféron et Ribavirine a montré que l'obtention de la réponse virologique soutenue (RVS) était associée de façon significative à la réduction de la mortalité pour tous les génotypes. (génotype-1 hazard ratio, 0.70; $P < 0.0001$; genotype-2 hazard ratio, 0.64 ; $P = 0.006$; genotype-3 hazard ratio, 0.51 ; $P = 0.0002$).[71]

2.1.2. Impact sur la fibrose

Une étude menée chez 530 malades VHC avec fibrose extensive traités par Peg Interféron avec un suivi médian de 8,4 ans entre 1990 et 2003 a montré qu'après éradication virale la survie des patients ayant une fibrose extensive rejoint celle de la population générale. 30 % des malades étant F3 selon la classification Métavir et 20 % F4, le bénéfice de survie pourrait être lié principalement à l'absence de cirrhose (régression ou absence de progression).[72]

2.1.3. Impact sur les greffes hépatiques

Une étude Américaine a montré que près de la moitié (41%) des malades nouvellement inscrits sur la liste d'attente d'une greffe de foie étaient diagnostiqués avec une infection à VHC.[73]

En France, les données de l'agence de la biomédecine montrent que la pénurie de greffons s'est aggravée en 2013 avec une hausse du nombre total de candidats (+ 10 %), plus importante que l'augmentation du nombre de greffes avec des besoins qui restent supérieurs aux possibilités de greffe. (2,4 candidats pour un greffon utilisable dans l'année contre 1,8 en 2007).

On peut penser que l'éradication du virus permettrait ainsi de diminuer la demande de greffons en période de pénurie.

Pendant la période 2013–2022, les DAAs bien conduits devraient épargner 4425 (4183–4684) transplantations hépatiques (40 %) avec une réduction de 88% des patients non transplantés pour CHC et 42 % pour les cirrhoses décompensées [74]

2.1.4. Impact sur les comorbidités

➤ Risques cardiovasculaire et rénal

Les patients VHC ont un RR deux fois plus élevé de maladie cardiovasculaire par rapport à la population générale calculé par le score de Framingham.

Ainsi traiter les malades VHC permettrait de diviser par deux le RR de maladies cardio-vasculaires.[75]

L'étude taïwanaise de Lee retrouve les mêmes résultats et insiste sur l'impact rénal du VHC. Ils montrent que la présence d'une virémie augmente la mortalité hépatique et extra-hépatique.[76]

L'incidence cumulative de l'ESRD diminue avec le traitement du VHC comme le montre l'étude de Hsu [65].

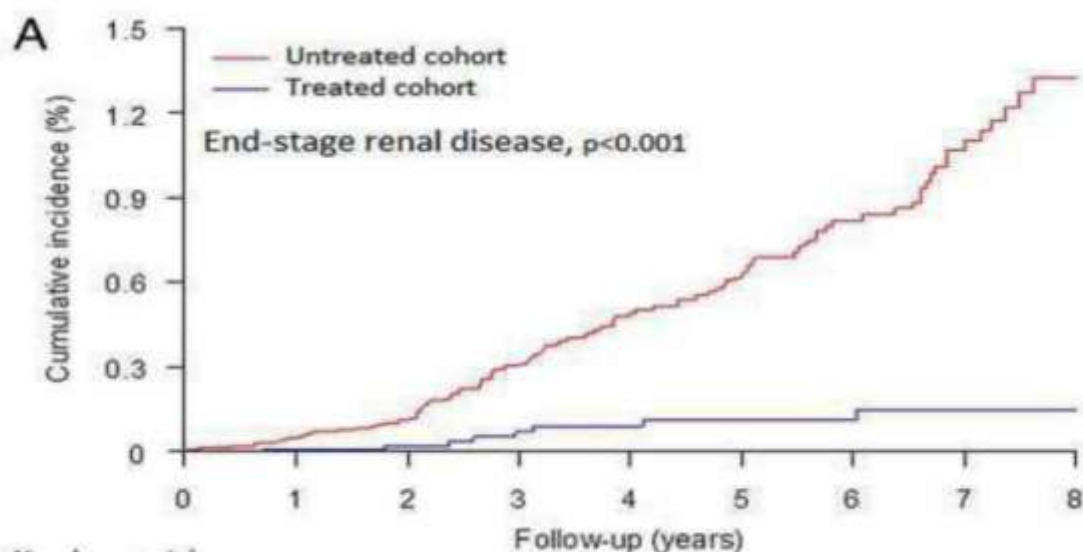


Figure 7 : Risques cumulatifs d'incidence (%) sur 8 ans de maladie rénale au stade terminal comparativement dans le groupe traité et non traité. [78]

➤ Risque de cancers

L'hépatite C est significativement associée à un taux plus élevé de cancers. Cette augmentation de la prévalence est significativement plus élevée chez les patients ne consommant pas d'alcool, ou sans diabète ou chez les non fumeurs ou chez les patients sans surpoids. [79].

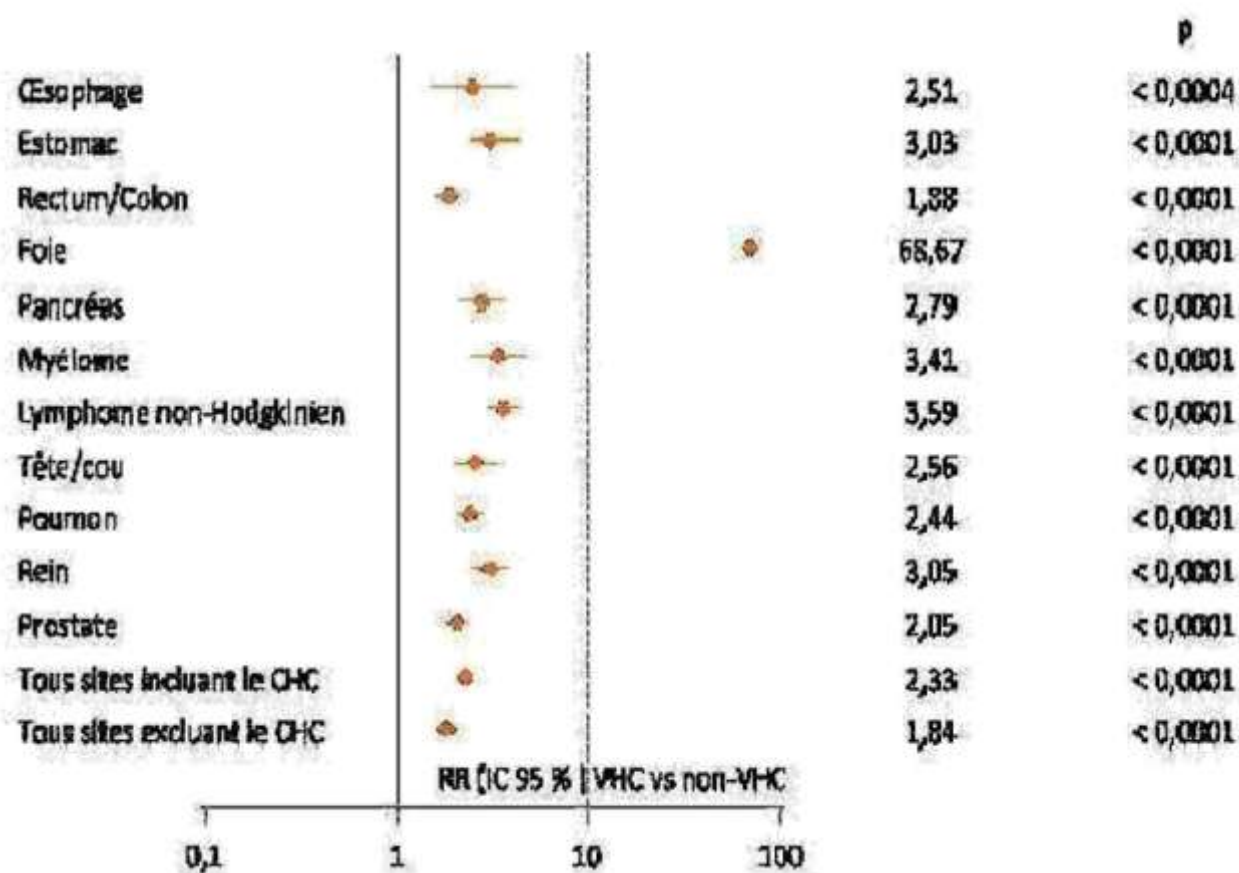


Figure 8 : Prévalence des cancers dans la population VHC comparativement à la population non VHC.[80]

Une étude menée à Taiwan entre 2000 et 2008 a comparé 1958 patients atteints de cancers du sein à la population générale.

Cette étude a montré que l'infection par le VHC lorsque l'âge est inférieur à 50 ans est associée à deux fois plus de cancer du sein. (OR = 2.03, 95 % CI = 1.23- 3.34).

[81]

➤ Fatigue et dépression

La prévalence de la fatigue est de 50 à 67 %. [82] C'est un facteur indépendant d'altération de la qualité de vie.

La dépression est retrouvée chez 28% des patients VHC avant traitement.

Elle est prédictive d'altération de la qualité de vie chez les patients VHC traités par Peg Interferon et Ribavirine [83]

Le virus de l'hépatite C semble affecter directement le système nerveux central par l'altération de la neurotransmission sérotoninergique et dopaminergique ; il en résulte une dépression.

➤ Troubles cognitifs

Les troubles cognitifs sont fréquents au cours de l'infection à VHC et en particulier au stade terminal de la maladie.

Plus de 33 % des patients avec une fibrose avancée ont des troubles cognitifs modérés. Ces troubles ne semblent pas liés à des comorbidités [84]

Il a été montré que l'éradication du virus conduisait à l'amélioration des troubles cognitifs.

➤ Qualité de vie

Une méta-analyse de 11 études en aveugle de la réponse au traitement a été menée. Dans 9 études on retrouve une amélioration de la qualité de vie y compris pour les cirrhotiques (traités antérieurement ou non). Dans 4 études , on note une amélioration de l'état général et des domaines de vitalité chez les répondeurs [85][86].

Les nouveaux traitements DAAs ont non seulement une efficacité plus importante mais permettent aussi une amélioration des scores de qualité de vie dès la deuxième semaine de traitement permettant une meilleur adhésion aux traitements.[51]

2.2. Historique du traitement du VHC

➤ De l'interféron alpha au pegIFN / ribavirine

Le traitement de l'hépatite chronique C a fait d'énormes progrès depuis que Jay Hoofnagle a démontré en 1986 l'efficacité de l'interféron alpha dans le traitement de l'hépatite chronique non-A non-B, avant même la découverte duVHC.

En 1991, le premier traitement par Interféron alpha est approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) pour le traitement de l'hépatite C.

L'activité antivirale de l'Interféron consiste en la réduction de la production du VHC dans l'hépatocyte grâce à l'activation intracellulaire de gènes qui codent pour des protéines qui ont des propriétés antivirales. Son action varie d'un individu à l'autre et est liée au terrain génétique comme le génotype de l'IL28B.

Les premiers schémas proposés étaient de 48 semaines d'interféron alfa à raison de 3MUI 3 fois par semaine. La RVS était seulement de 9 % pour le génotype 1 à 30 % pour les génotypes 2 et 3.

En effet, jusqu'en 1998, l'interféron alpha utilisé en monothérapie, était le seul traitement disponible, il permettait d'obtenir une réponse virologique soutenue dans environ 6 % des cas pour une durée de traitement de 6 mois et 16 % des cas pour une durée de traitement de 12 mois. Puis en 1998, une étude confirma les travaux de Stephano Brillanti qui le premier avait montré l'efficacité de l'association de l'interféron avec la ribavirine chez les patients qui n'avaient pas répondu à l'interféron seul, cette association a permis d'augmenter le taux de réponse virologique aux alentours de 40 %. C'est ainsi qu'en 1999, la première conférence de consensus de l'European Association for the Study of the Liver (EASL), organisée à Paris, préconisa la bithérapie IFN-Ribavirine comme traitement de référence.

En 2001, l'Interféron pegylé alpha 2b (Peg –Intron) était approuvé par la FDA.

La pégylation est un processus qui fixe un polyéthylène glycol sur un brin de la molécule d'Interféron augmentant ainsi sa durée de vie. L'avantage est l'augmentation des concentrations d'Interféron sur une période de temps prolongée et donc la suppression constante du virus avec une probabilité majorée de RVS.

Les taux de RVS en association avec la ribavirine étaient de 41% pour le génotype 1 et 82 % pour les autres génotypes. [87]

En 2002, le peg interféron alpha 2a (pegasys) a été approuvé dans le traitement de l'hépatite C à une dose fixe de 180 microgrammes quelque soit le poids.

Les taux de RVS étaient de 44 à 51 % pour le génotype1 et 82 % pour les génotypes 2 et 3 [88] .

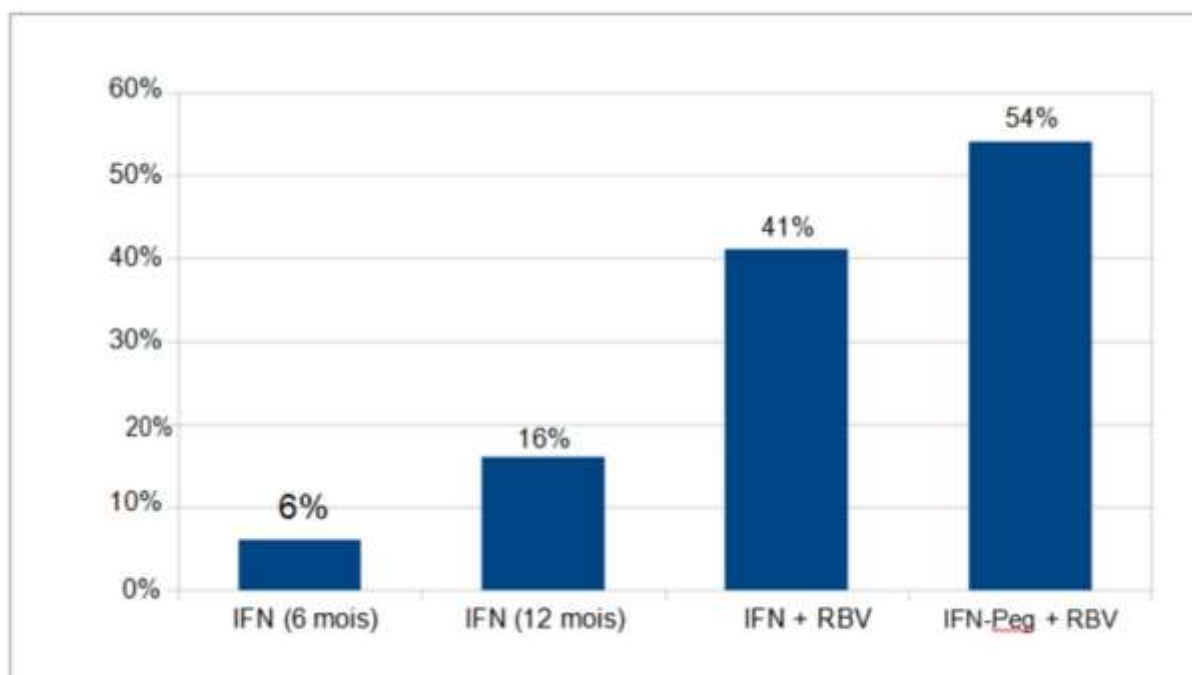


Figure 9 . Taux de réponse virologique soutenue (RVS) obtenue entre 1989 et 2000 avec successivement 6 mois d'interféron standard (IFN), puis 12 mois de bithérapie IFN + ribavirine (RBV), puis 12 mois bithérapie interféron pégylé (IFN–Peg) + RBV (Marcellin , 2009)

➤ Les inhibiteurs de protéase de 1^{ère} génération (IP1)

Depuis 2011, le traitement s'est modifié avec l'association du peginterféron et de la ribavirine à un inhibiteur de protéase de première génération mais uniquement chez les patients infectés par le génotype 1.

Les inhibiteurs de la protéase bocéprévir et le télaprévir (inhibiteurs de la protéase NS3/4A du VHC), bloquent la maturation des protéines virales après la synthèse de la polyprotéine précurseur.

Les taux de RVS étaient de 71 % pour les patients n'ayant jamais reçu un traitement et 80% en cas de traitement antérieur avec rechute mais tombaient de 30 à 50 % en cas de non réponse antérieure à la bithérapie. [89][90][91]

La durée de traitement était de 48 semaines chez les patients ayant une maladie sévère du foie ou une cirrhose. Elle pouvait en revanche varier en fonction des réponses précoces sous traitement (24 semaines si le virus n'était plus détecté après 4 semaines de traitement et 48 semaines en cas contraire).

Cette augmentation d'efficacité se faisait au prix de nombreux effets indésirables, tels que l'anémie chez près de 40 % des patients, d'une fatigue et de complications dermatologiques.

L'utilisation de ces deux IP a été limitée par de nombreuses interactions médicamenteuses notamment chez les patients ayant des comorbidités.

Les inhibiteurs de protéase sont très spécifiques car la séquence amino-acidique du domaine de la protéase NS3 diffère significativement entre les génotypes du VHC. L'activité antivirale est très variable d'un génotype à l'autre.

D'autre part la barrière génétique à la résistance est faible.

➤ Nouveaux traitements pour l'hépatite C chronique

Depuis 2014, de nouveaux antiviraux d'action directe (AAD), inhibant spécifiquement la protéase NS3/4A, la polymérase NS5A ou la polymérase NS5B, sont disponibles. Le sofosbuvir, analogue nucléosidique spécifique du VHC, inhibiteur de la polymérase NS5B, est la première molécule à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la prise en charge du VHC de tous génotypes. Cette molécule a d'abord été développée, selon le génotype viral, en association à la ribavirine avec ou sans interféron pégylé.

Le siméprévir, inhibiteur de la protéase NS3/4A, et le daclatasvir, inhibiteur de la protéine NS5A, ont également obtenu une AMM en 2014. Ces deux molécules ont également été développées initialement en association à l'interféron pégylé et à la ribavirine mais les premiers résultats disponibles mettent en évidence leur efficacité en association au sofosbuvir, sans interféron, avec ou sans ribavirine. Deux associations d'AAD sans interféron, sont aussi disponibles depuis 2015 : le lédipasvir, inhibiteur de la polymérase NS5A, en association fixe avec le sofosbuvir ; et le paritaprévir, inhibiteur de la protéase NS3/4A, boosté par le ritonavir disponible en association fixe avec l'ombitasvir, inhibiteur de la polymérase NS5A, éventuellement associé au dasabuvir, inhibiteur de la polymérase NS5B.

Ces nouveaux AAD sont utilisés sans interféron pégylé, voire sans ribavirine.

Ils ont une efficacité supérieure à 90 %, y compris chez les patients auparavant difficiles à traiter (patients atteints de cirrhose, co-infectés par le VIH, transplantés hépatiques. . .) avec des durées de traitement réduites, à 8 à 24 semaines, en fonction des molécules et des populations de patients .

Les premières molécules (sofosbuvir, siméprévir et daclatasvir) ont d'abord été développées en association à l'interféron pegylé et à la ribavirine. Les pourcentages de réponse étaient au maximum de 90 % avec l'association au sofosbuvir pendant 12 semaines pour les patients de génotypes 1, 4, 5 et 6 naïfs de traitement[80]. Les réponses étaient plus faibles en cas de cirrhose ou de non-réponse à un traitement préalable [93][94].

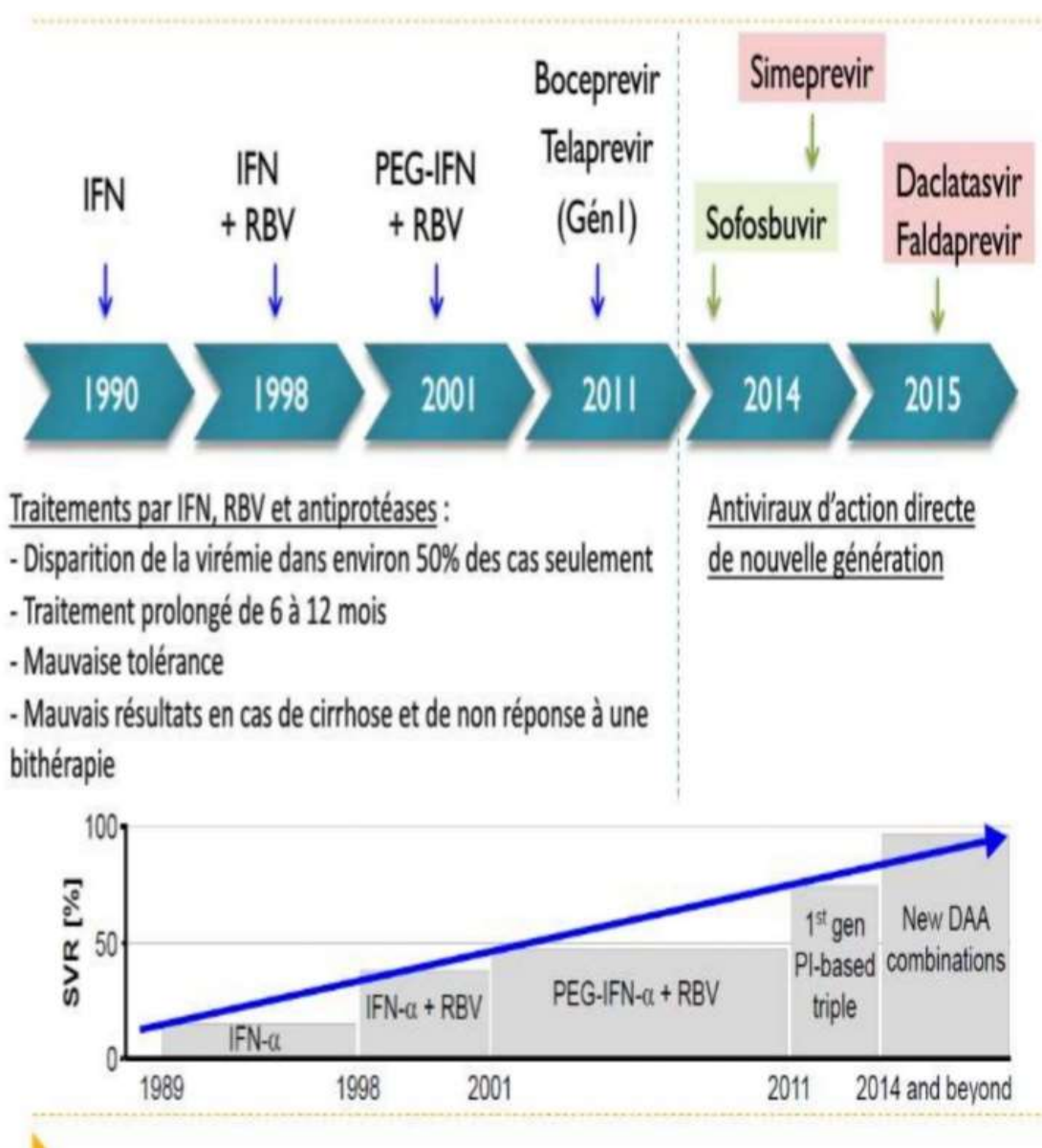


Figure 10 : histoire du traitement de l'hépatite virale c chronique

2.3. Moyens

2.3.1. Nouveaux traitements pour l'HVC disponibles

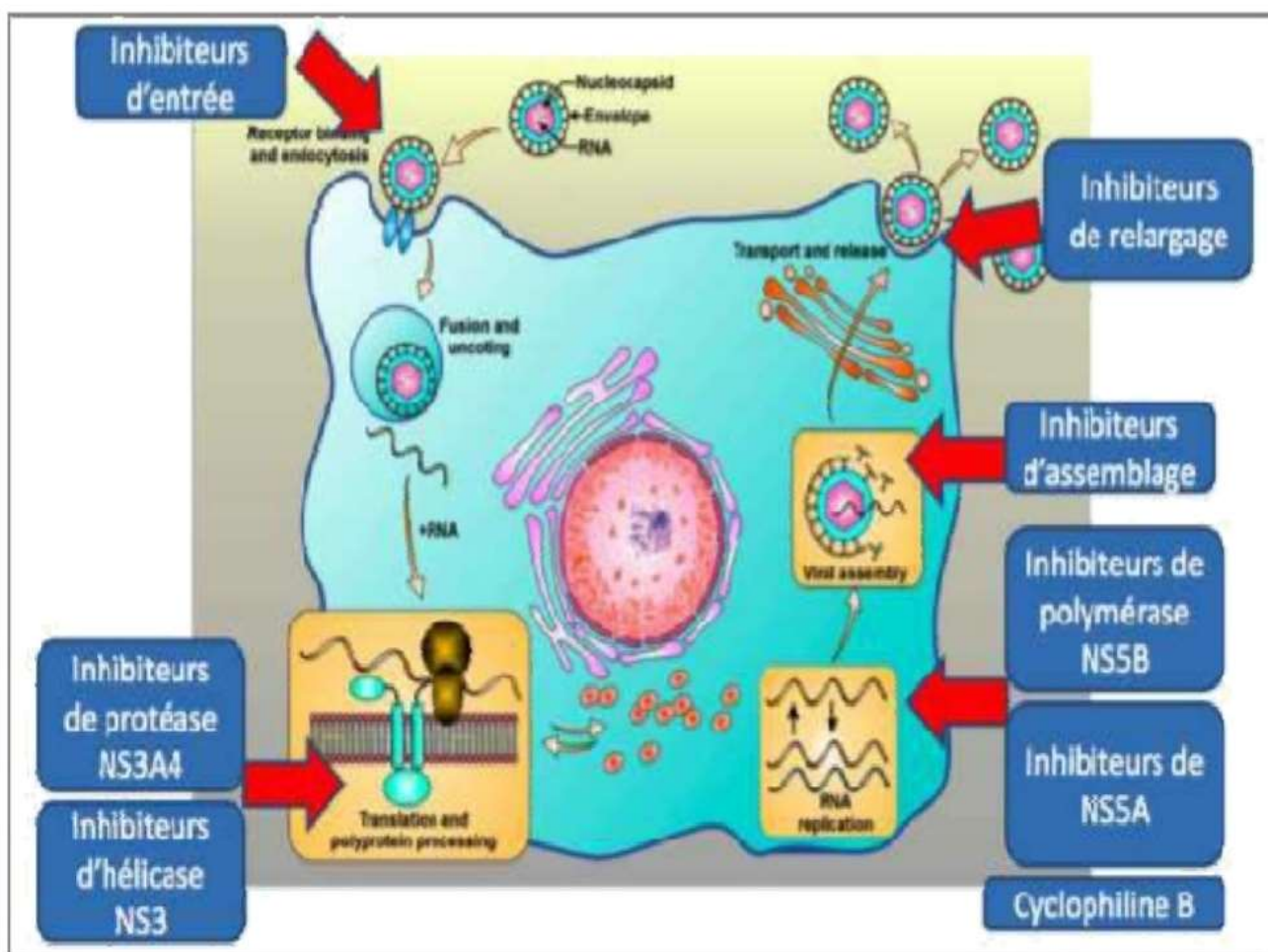


Figure 11: Les cibles potentielles des agents antiviraux directs (Bourlière et al., 2011)

Ces molécules ciblent directement le VHC en inhibant une des étapes du cycle viral et en empêchant la production de particules virales par les hépatocytes infectés, contrairement au traitement standard qui vise à augmenter les réponses immunes à l'encontre du virus.

Les 3 principales classes thérapeutiques de l'hépatite C sont les inhibiteurs de protéase, les inhibiteurs de NS5A et les inhibiteurs de NS5B.

Les médicaments de l'hépatite C sont indiqués dans les tableaux 2 et 3 .

Tableau 2: Médicaments de l'hépatite C [149]

Classes thérapeutiques	Molécules
Inhibiteurs de protéase NS3/4A	Paritaprevir/ritonavir Grazoprevir Voxilaprevir Glecaprevir
Inhibiteurs de NS5A	Daclatasvir Ledipasvir Ombitasvir Elbasvir Velpatasvir Pibrentasvir
Inhibiteurs de NS5B	
Nucléosidiques ou nucléotidiques	Sofosbuvir
Non-nucléosidiques	Dasabuvir

Tableau 3 : Présentation et posologie des médicaments de l'hépatite C.[149]

Médicaments	Présentation	Posologie
Ribavirine	Comprimés à 200 ou 400 mg	1000 mg/j si poids < 75 kg 1200 mg/j si poids ≥ 75 kg
Sofosbuvir (Sovaldi®)	Comprimés à 400 mg	1 comprimé par jour
Daclatasvir (Daklinza®)	Comprimés à 30 et 60 mg	1 comprimé par jour
Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Ledipasvir 90 mg	1 comprimé par jour
Dasabuvir (Exviera®)	Comprimés à 250 mg	1 comprimé matin et soir
Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir (Viekirax®)	Comprimés avec Paritaprevir 75 mg, ritonavir 50 mg et Ombitasvir 12,5 mg	2 comprimés une fois par jour
Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier®)	Comprimés avec Grazoprevir 100 mg et Elbasvir 50 mg	1 comprimé par jour
Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®)	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Velpatasvir 100 mg	1 comprimé par jour
Glecaprevir + Pibrentasvir	Comprimés avec Glecaprevir 100 mg et Pibrentasvir 40 mg	3 comprimés une fois par jour
Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Velpatasvir 100 mg et Voxilaprevir 100 mg	1 comprimé par jour

Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C, 2017 :

Le **Sofosbuvir** a une élimination rénale (80 %) et fécale (15 %). La majorité du Sofosbuvir urinaire est son métabolite nucléoside GS-331007 (78 %). Cela veut dire que la clairance rénale est la voie principale d'élimination du Sofosbuvir GS-331007. A ce jour, aucune recommandation de dose de Sofosbuvir ne peut être émise chez les patients avec insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire < 30 ml/mn/1,73m²). Les principaux effets indésirables du Sofosbuvir en association à la ribavirine (> 20 %) sont l'asthénie et les céphalées.

Le Sofosbuvir n'est pas métabolisé par le cytochrome P450, mais est transporté par la protéine P-gp (P-glycoprotein). Les médicaments qui sont de puissants inducteurs de P-gp diminuent significativement les concentrations plasmatiques de Sofosbuvir et pourraient donc diminuer l'efficacité du Sofosbuvir. De ce fait, le Sofosbuvir ne doit pas être administré avec les médicaments inducteurs de P-gp comme la rifampicine, la carbamazépine, ou la phénytoïne. Il existe aussi des interactions avec la rifabutine, la rifapentine, et le modafinil.

L'administration d'amiodarone (et possiblement aussi la dronedanone) avec le Sofosbuvir est contre-indiquée du fait du risque de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire. Le mécanisme de cette interaction n'est pas connu.

Le **Daclatasvir** est éliminé à 90 % dans les selles, et moins de 10 % est éliminé dans les urines. L'exposition au Daclatasvir est diminuée chez les patients avec cirrhose (quel que soit le score de Child). Cependant, aucune adaptation de dose n'est nécessaire. Par rapport aux sujets avec fonction rénale normale, l'AUC du Daclatasvir est plus élevée de 18 %, 39 % et 51 % chez les sujets avec clairance de la créatinine respectivement de 60, 30 et 15 ml/min. Chez les patients hémodialysés, l'AUC de Daclatasvir est augmentée de 20 %. Aucun ajustement de dose de Daclatasvir n'est

nécessaire chez les patients avec insuffisance rénale. Le Daclatasvir est un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur de P-gp. C'est aussi un inhibiteur de OATP1B1 et de BCRP.

La co-administration de Daclatasvir avec les médicaments qui induisent le CYP3A4 et la P-gp (diminuant alors la concentration de Daclatasvir) est contre indiquée.

Ainsi, la dose de Daclatasvir doit être adaptée lors d'une Co administration avec les anti-convulsivants (carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital), certains antibiotiques (rifampicine, rifabutine, rifapentine), certains antirétroviraux (inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase, inhibiteurs de protéase, evitegravir/cobisistat) ou la dexaméthasone systémique. La dose de Daclatasvir doit être réduite à 30 mg/ en présence de clarithromycine, telithromycine, érythromycine, ketoconazole, itraconazole, posaconazole et voriconazole, atazanavir, eviltégravir/cobisistat).

L'élimination du **Ledipasvir** est principalement biliaire sous forme inchangée de Ledipasvir. Les demi-vies médianes de Sofosbuvir et de son métabolite principal (GS-331007) après administration de Sofosbuvir + Ledipasvir sont respectivement de 0,5 et 27 heures. L'exposition plasmatique au Ledipasvir (AUC) est identique chez les sujets contrôles et chez les sujets avec insuffisance hépatique sévère.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients avec insuffisance rénale minime ou modérée. Par contre, la tolérance de l'association Sofosbuvir + Ledipasvir n'a pas été évaluée chez les patients avec insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) et chez les patients hémodialysés. Les principaux effets indésirables de l'association Sofosbuvir + Ledipasvir sont l'asthénie et les céphalées.

Les interactions médicamenteuses décrites avec le Sofosbuvir sont aussi décrites avec l'association Sofosbuvir + Ledipasvir. Les transporteurs de cette association sont la P-gp et la BCRP (Breast Cancer Resistant Protein). La Co-administration de médicaments qui inhibent P-gp et/ou BCRP pourrait augmenter l'exposition au Sofosbuvir et au Ledipasvir avec cependant un retentissement clinique peu important. Par contre, il faut être prudent avec les substrats de P-gp comme la digoxine et le dabigatran mais aussi d'autres médicaments transportés par ces protéines (amlodipine, buprenorphine, carvedilol, ciclosporine). La co-administration d'amiodarone est contre indiquée du fait du risque de bradycardie. L'utilisation de rosuvastatine n'est pas recommandée et des interactions avec d'autres statines ne sont pas exclues.

La solubilité du Ledipasvir diminue lorsque le pH augmente. Les médicaments qui augmentent le pH intra-gastrique pourraient donc diminuer les concentrations de Ledipasvir. Les anti-H2 ou les inhibiteurs de la pompe à protons doivent donc être pris en même temps que le Ledipasvir. Le Ledipasvir entraîne une surexposition au **Ténofovir**.

L'association Sofosbuvir + Ledipasvir et Ténofovir est contre indiquée si le débit de filtration glomérulaire estimé est inférieur à 30 ml/min/1,73m².

Le **Paritaprevir** est principalement métabolisé par le CYP3A4 et est associé à une faible dose de ritonavir (booster). Il est excrété principalement dans les selles. L'**Ombitasvir** est aussi éliminé dans les selles. Le **Dasabuvir** est métabolisé dans le foie et son principal métabolite est éliminé par voie biliaire et fécale. Chez les patients avec cirrhose Child C, l'AUC de **Paritaprevir** est augmentée de 9,5 fois, celle de l'**Ombitasvir** est diminuée de 54 %, tandis que celle du **Dasabuvir** est augmentée de 3,3 fois. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients avec cirrhose

Child A. Par contre, cette combinaison est contre-indiquée chez les patients avec cirrhose Child B ou C.

Chez les patients avec insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$), l'AUC du Paritaprevir est augmentée de 45 %, celle du ritonavir de 114 % et celle du Dasabuvir de 50 %. Aucune adaptation de dose n'est cependant nécessaire dans ces cas-là. Le Paritaprevir est principalement métabolisé par le CYP3A4, le Dasabuvir est métabolisé par le CYP2C8, et l'Ombitasvir est hydrolysé. Cependant, l'Ombitasvir et le Dasabuvir peuvent être métabolisés par le CYP3A4. Le Paritaprevir inhibe OATP1B1/B3, P-gp et BCRP. Le Dasabuvir et le ritonavir pourraient inhiber P-gp et BCRP. De ce fait, de nombreuses interactions médicamenteuses potentielles sont possibles. Le ritonavir est un puissant inhibiteur de CYP3A4. De ce fait, la co-administration avec des médicaments métabolisés par cette enzyme pourrait augmenter leur concentration plasmatique. De nombreux médicaments sont contre-indiqués : alfuzosine, amiodarone, astemizole, terfenadine, cisapride, dérivés des ergots, lovastatine, simvastatine, atorvastatine, midazolam, triazolam, quetiapine, quinidine, salmeterol, sildenafil, carbamazépine, phénytoïne, phenobarbital, rifampicine, enzalutamide, anti-fongiques, et macrolides. En plus de ces contre-indications, de nombreux autres médicaments doivent être utilisés avec prudence et plusieurs antirétroviraux de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la RT (efavirenz, nevirapine), les inhibiteurs de protéase (lopinavir, fosamprénavir) et l'elvitégravir/cobisistat sont contre indiqués avec le Paritaprevir.

Le **Grazoprevir** (100 mg) est associé à l'**Elbasvir** (50 mg) sous forme d'un comprimé par jour. Le traitement peut être pris avec ou sans nourriture.

L'Elbasvir et le Grazoprevir sont partiellement éliminés par métabolisme oxydatif, principalement par le CYP3A. Ils sont éliminés dans les selles. Le Grazoprevir est un substrat du CYP3A4, de la P-gp et de OATP1B1/3, et un inhibiteur de CYP2C8, 3A4 et UGT1A1. L'Elbasvir est un substrat du CYP3A4, de la P-gp et de l'OATP. Les médicaments contre-indiqués avec la prise de Grazoprevir + Elbasvir sont les suivants: phénytoïne, carbamazépine, bosentan, étravirine, modafinil, millepertuis, rifampicine, efavirenz, névirapine, étravirine, atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir, cobicistat, ciclosporine. Dans les essais cliniques, 1 % des sujets ont eu un taux de transaminases supérieur à 5 fois la limite supérieure de la normale, sans conséquence clinique et se normalisant à l'arrêt du traitement. Aucune modification de dose n'est nécessaire chez les sujets âgés, chez les sujets ayant une insuffisance rénale ou une cirrhose Child A. Par contre, l'association Grazoprevir + Elbasvir est contre-indiquée chez les patients qui ont une cirrhose Child B ou C. Le Velpatasvir est un inhibiteur pangénotypique de la protéine NS5A. Le Velpatasvir (100 mg) est associé au Sofosbuvir (400 mg) sous forme d'un comprimé par jour pris avec ou sans nourriture. Le Velpatasvir est rapidement absorbé avec une concentration plasmatique maximale 1,5 à 2,5 heures après l'absorption. Sa demi-vie (selon la dose) varie de 14 à 18 heures. In vitro, le Velpatasvir est métabolisé par les cytochromes CYP2B6, CYP2C8 et CYP3A4.

Le **Velpatasvir** est principalement transporté par les protéines P-gp et BCRP.

L'excrétion du Velpatasvir est majoritairement biliaire. Aucune modification de dose n'est nécessaire chez les patients avec insuffisance hépatique même sévère (cirrhose Child C) ou rénale. Les principaux effets secondaires sont des céphalées, de la fatigue et des nausées. Les médicaments contre-indiqués avec la prise de Velpatasvir sont les suivants : rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phenobarbital,

phenytoïne, et le millepertuis. La solubilité du velpatasvir diminue avec l'augmentation du pH. La prise d'inhibiteurs de la pompe à protons est fortement déconseillée au cours du traitement par Velpatasvir. En cas de nécessité, le Velpatasvir doit être pris avec de la nourriture et 4 heures avant la prise de l'inhibiteur de la pompe à protons (à une dose maximale équivalente à 20 mg d'oméprazole). L'association Sofosbuvir + Velpatasvir augmente l'exposition au Tenofovir. De ce fait, la fonction rénale doit être surveillée chez les patients traités par Tenofovir.

Le **Glecaprevir** (100 mg) est associé au **Pibrentasvir** (40 mg) et la posologie recommandée est de 3 comprimés par jour en une seule prise (soit Glecaprevir 300 mg/j et Pibrentasvir 120 mg/j). Glecaprevir et Pibrentasvir (G/P) ont un métabolisme faible et sont principalement excrétés par voie biliaire. G/P ont une faible activité inhibitrice des CYP1A2 et CYP3A, n'inhibent pas CYP2D6 et CYP2C19, et n'affectent pas CYP2C9. Une interaction médicamenteuse significative n'est pas attendue avec les substrats de ces enzymes. D'autres études d'interactions médicamenteuses ont montré que G/P pourrait inhiber la glycoprotéine P (Pgp), les transporteurs Pgp et la BCRP et faiblement inhiber l'UDP glucuronosyltransferase (UGT) 1A1.

Le **Voxilaprevir** (100 mg) est associé au Sofosbuvir (400 mg) et au Velpatasvir (100 mg) sous forme d'un comprimé par jour. Le Voxilaprevir est principalement éliminé par excrétion biliaire. In vitro, le Voxilaprevir est faiblement métabolisé par le CYP2C8 et le CYP3A4. Le Voxilaprevir est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %). Le Voxilaprevir n'est pas un inducteur ou un inhibiteur des CYP.

Le Voxilaprevir n'est pas un inhibiteur de la P-gp et inhibe faiblement la BCRP. Le Voxilaprevir interagit avec le BSEP, OATP1B1 et OATP1B3.

2.3.2. Nouveaux traitements pour l'HVC chronique disponibles au Maroc

Le Maroc a réussi dernièrement à obtenir l'autorisation pour produire des génériques de deux antiviraux directs (le Sofosbuvir et le Daclatasvir) et il devient ainsi le quatrième pays au monde (après l'Égypte, l'Inde et le Bangladesh) à produire son propre générique de ces molécules désormais essentielles pour le traitement l'infection par le virus de l'hépatite virale C (VHC).

Le SOFOSBUVIR mis sur le marché marocain depuis le 10 décembre 2015, alors que le DACLATASVIR le 31 mars 2016, ce qui a bouleversé le traitement de l'infection par le VHC dans notre pays aussi. Le traitement avec les génériques marocains coûte 9000 DH au lieu de 800 000 DH pour la molécule originale.

2.3.2.1. Sofosbuvir [152]

➤ Pharmacologie

Le sofosbuvir est un analogue nucléotidique, inhibiteur de la polymérase NS5B du VHC. Le sofosbuvir est un agent antiviral à action directe (inhibiteur pan-génotypique de la polymérase). La réplication de l'ARN du VHC est médiée par un complexe de réplication multi-protéique membranaire. La polymérase (protéine NS5B) est l'ARN-polymérase ARN-dépendante (ApAd) du VHC.

Il s'agit de la sous-unité initiatrice et catalytique de ce complexe de réplication, essentielle au cycle répliatif viral.

Le sofosbuvir est le pro-médicament d'un nucléotide pyrimidique monophosphorylé qui subit une métabolisation intracellulaire pour former un analogue de l'uridine triphosphate (GS-461203) actif au plan pharmacologique.

Le sofosbuvir est complètement métabolisé dans le foie, pour former l'analogue de nucléoside triphosphate GS-461203 actif au plan pharmacologique.

L'élimination est principalement rénale par excrétion à 72 % surtout sous forme de GS-331007, une partie est éliminée par les fèces 14% et l'air 2,5%. Cette élimination rénale (contrairement aux autres DAAs qui sont principalement à élimination biliaire) et quelques cas particuliers d'IRA rapportés aux agences du médicaments, ainsi que les potentiels phénomènes de compétition au niveau du tubule rénal avec d'autres analogues antiviraux (VIH, VHB) ou d'autres molécules à excrétion tubulaire est probablement à l'origine, des recommandations d'experts de surveiller étroitement la fonction rénale chez les patients sous sofosbuvir.

Les mécanismes d'élimination rénale du sofosbuvir restent ce jour inconnus. On peut raisonnablement évoquer une excrétion tubulaire par analogie avec d'autres analogues anti-viraux. Ces mécanismes cependant restent à étudier.

La demi-vie terminale médiane du sofosbuvir et du GS-331007 sont de 0,4 et 27 heures, respectivement.

➤ Population particulière : insuffisants rénaux

L'AUC 0-inf du sofosbuvir était supérieure de 61 %, 107 % et 171% chez l'insuffisant rénal léger, modéré et sévère, tandis que l'AUC 0-inf du GS-331007 était supérieure de 55%, 88% et 451%, respectivement.

Chez l'IRT (Insuffisance rénale terminale) : l'AUC_{0-inf} du sofosbuvir était supérieure de 28% lorsque le sofosbuvir était administré une heure avant l'hémodialyse, vs supérieure de 60% lorsque le sofosbuvir était administré 1 heure après l'hémodialyse.

L'AUC 0-inf du GS- 331007 chez les sujets au stade d'IRT n'a pas pu être déterminée de façon fiable. Néanmoins, les données indiquent que l'exposition au GS-331007 était augmentée d'au moins 10 et 20 fois chez les patients au stade d'IRT par rapport aux sujets avec fonction rénale normale quand le sofosbuvir était administré, respectivement, une heure avant ou une heure après l'hémodialyse.

Tableau 4: Principales études de phase 3 concernant le sofosbuvir

Etude	Population	Groupe de traitement	Taux RVS 12
NEUTRION	Porteurs des génotypes 1/4/5/6 naïfs de traitement	Sofosbuvir + RBV + Peg IFN pendant 12 semaines	90 % (295/327)
FISSION	Porteurs des génotypes 2/3 naïfs de traitement	Sofosbuvir + RBV + <u>ou</u> Peg IFN + RBV pendant 24 semaines	67 % (107/253) 67 % (162/243)
POSITRON	Porteurs des génotypes 2/3 patients intolérants IFN ou résistants/inéligibles à l'IFN ou réticents	Sofosbuvir + RBV pendant 12 semaines <u>ou</u> Placebo pendant 12 semaines	78 % (161/207) 0 % (0/71)
FUSION	Porteurs des génotypes 2/3 ayant déjà reçu un traitement	Sofosbuvir + RBV pendant 12 semaines <u>ou</u> Sofosbuvir + RBV pendant 16 semaines	50 % (50/100) 73 % (69/95)

➤ Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$) d'une thérapie associée sofosbuvir + peginterféron alfa + ribavirine étaient la fatigue, l'anémie, la neutropénie, l'insomnie, les céphalées et les nausées. Aucun effet indésirable spécifique au sofosbuvir n'a été décrit.

La proportion de sujets qui ont mis définitivement fin au traitement en raison d'effets indésirables était de 4 % chez les sujets recevant un placebo, de 1 % chez les sujets recevant du SOFOSBUVIR + de la ribavirine pendant 12 semaines, inférieure à 1 % chez les sujets recevant du SOFOSBUVIR + ribavirine pendant 24 semaines, de 11 % chez les sujets recevant peginterféron alfa + ribavirine pendant 24 semaines et de 2 % chez les sujets recevant sofosbuvir + peginterféron alfa + ribavirine pendant 12 semaines.

2.3.2.2. Daclatasvir : [152]

➤ Pharmacologie

Le daclatasvir est un inhibiteur de la protéine non structurale 5A (NS5A), une protéine multifonctionnelle constituant un composant essentiel du complexe de réplication du VHC. Le daclatasvir inhibe la réplication de l'ARN viral et l'assemblage des virions.

La fixation aux protéines est de 99%.

Le métabolisme du daclatasvir est hépatique, l'élimination se fait essentiellement au niveau digestif en effet 88 % du médicament total sont récupérés dans les fèces (53 % sous forme de médicament inchangé) et 6,6 % sont éliminés dans l'urine (principalement sous forme de médicament inchangé).

- Population particulière : insuffisants rénaux

L'exposition au daclatasvir (ASC) est supérieure de 26 % chez les sujets ayant une insuffisance rénale terminale comparativement aux sujets en bonne santé, alors que la Cmax est similaire.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

- Effets indésirables

- En association au sofosbuvir :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : fatigue, céphalées et nausées. Aucun effet indésirable de grade 3 ou 4 n'a été rapporté.

- En association au peg-interféron alfa et à la ribavirine

Les effets indésirables se résument à ceux de l'association peg/ribavirine.

2.3.2.3. Lédipasvir + Sofosbuvir "Ledvir ": [152]

Un nouveau médicament générique est disponible au Maroc sous forme d'une combinaison de deux produits: Lédipasvir 90mg et sofosbuvir 400mg .

- pharmacologie

Lédipasvir un inhibiteur de la NS5A, enzyme virale intervenant dans la réplication et l'assemblage du virus de l'hépatite C.

Le lédipasvir inchangé est la principale molécule présente dans les fèces. L'excrétion biliaire du lédipasvir inchangé est une voie d'élimination principale et l'excrétion rénale est une voie d'élimination mineure (environ 1 %).

➤ Population particulière : insuffisants rénaux

Aucun ajustement de la dose de lédipasvir/sofosbuvir (Ledvir) 90mg/400mg, comprimé pelliculé n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité d'emploi du Lédipasvir/sofosbuvir (Ledvir) 90 mg/400 mg, comprimé pelliculé n'a pas été établie chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (filtration glomérulaire estimée [FGe] <30 mL/min/1,73 m²) ou d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse.

➤ Effets indésirables

La fatigue et les maux de tête ont été plus fréquents chez les patients traités par lédipasvir/sofosbuvir que chez ceux ayant reçu le placebo. Lorsque le traitement par lédipasvir/sofosbuvir a été étudié en association avec la ribavirine, les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement combiné par lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine étaient ceux correspondants au profil de sécurité d'emploi connu de la ribavirine, sans augmentation de la fréquence ou de la sévérité des effets indésirables attendus.

2.4. Indications thérapeutiques

Un traitement antiviral doit être proposé à tous les patients qui ont une hépatite chronique C, naïfs ou en échec d'un précédent traitement, avec une maladie hépatique compensée ou décompensée, à l'exception de ceux qui ont une comorbidité limitant leur espérance de vie à court terme. L'hépatite chronique virale C n'est pas une maladie uniquement hépatique mais une maladie générale [95]. Les critères d'indication de traitement uniquement liés à la sévérité de la fibrose hépatique sont obsolètes.

L'accès universel au traitement est un objectif clair, recommandé par les différentes sociétés savantes européennes et françaises et l'objectif est d'éradiquer l'hépatite C avant 2025. L'impact sur la morbi-mortalité serait alors maximal [96]

Il n'y a aucun argument médical pour refuser à un patient un traitement efficace et sans effet indésirable majeur. Ceci nécessite une ouverture des indications au traitement pour tous dès 2016.

Le traitement n'est pas recommandé chez des patients qui ont une espérance de vie limitée à court terme, liée à des comorbidités extra-hépatiques.

2.5. Stratégie thérapeutique

2.5.1. Évaluation pré-thérapeutique

L'évaluation pré-thérapeutique doit s'attacher à recenser les co-morbidités qui peuvent avoir un impact sur la progression de l'histoire naturelle de l'hépatite C ou limiter l'espérance de vie, ainsi que les co-médications. Sur le plan virologique, il faut demander systématiquement des sérologies VIH et hépatite B, une charge virale VHC ainsi qu'un génotype viral. La détermination du sous-type viral (en particulier génotype 1a versus 1b) est importante car il influence le choix des schémas thérapeutiques. Il ne faut pas hésiter à contrôler le génotype quand celui-ci est très ancien (souvent avant 2005) car les erreurs de sous-typage étaient fréquentes avec les anciennes techniques de génotypage. L'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique est primordiale. Le score de fibrose va déterminer l'accès au traitement d'une part, et conditionner le type de surveillance d'autre part. Elle repose sur l'utilisation des tests non invasifs de fibrose, principalement le Fibrotest®, le Fibromètre® et le Fibroscan®. Un avis d'expert sur l'utilisation des tests de fibrose est disponible sur le site de l'AFEF.

Un test (soit sanguin, soit élastométrique) doit au départ être utilisé. Si celui-ci est fiable (les critères de fiabilité doivent absolument être respectés) et en faveur d'un score de fibrose F3 ou F4, il faut retenir le diagnostic d'hépatite C sévère et poser l'indication de traitement antiviral. La réalisation d'un deuxième test non invasif (pour avoir un test sanguin et un test élastographique) est utile pour les valeurs intermédiaires. En cas de discordance entre deux tests, le test le plus sévère est pris en compte au bénéfice du patient. S'il existe une cirrhose la réalisation d'une échographie-doppler hépatique tous les 6 mois doit être réalisée pour le dépistage du carcinome hépato-cellulaire selon les recommandations européennes et françaises [96]. Une gastroscopie à la recherche de signes d'hypertension portale doit également être effectuée. Récemment, la conférence BAVENO VI a recommandé de ne pas effectuer de gastroscopie chez les malades ayant des plaquettes > 150 G/L et une élasticité hépatique < 20 kPa), car la probabilité de détecter des varices de stade $> I$ est dans ce cas nulle [98].

2.5.2. Schémas thérapeutiques

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, avec ou sans ribavirine selon les schémas thérapeutiques et les profils des patients (Fig.). 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 NS5A (daclatasvir ou ledipasvir) ou à un inhibiteur de protéase (simeprevir). Lorsque l'inhibiteur de NS5A 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.

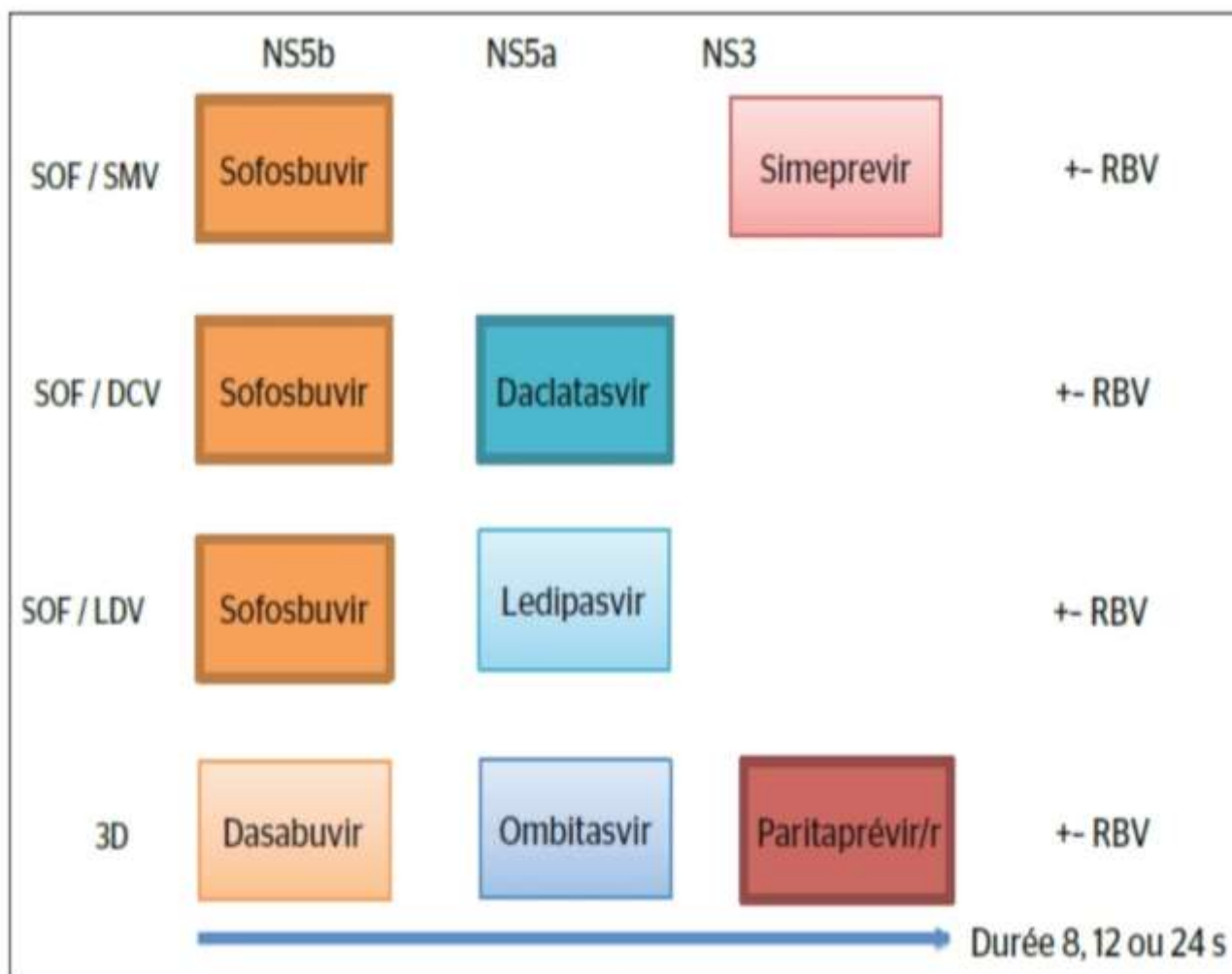


Figure 12 : Combinaisons thérapeutiques disponibles en 2016

➤ Sofosbuvir + ribavirine

La seule indication de cette combinaison est le génotype 2. Dans l'étude de phase III VALENCE les chances de RVS12 étaient de 94 % chez les non cirrhotiques et 82 % chez les cirrhotiques avec une durée de traitement de 12 semaines [99]. Une durée de traitement plus longue de 24 semaines a donc été retenue dans les recommandations de l'AFEF de février 2016 . Il faut noter que des résultats inférieurs ont été rapportés dans des études de vraie vie (TARGET) et que cette combinaison devrait prochainement être abandonnée, en particulier lorsque le velpatasvir (anti-NS5a de deuxième génération) sera disponible.

➤ Sofosbuvir + Daclatasvir

Chez les malades de génotype 1, les résultats de la combinaison sofosbuvir +daclatasvir proviennent essentiellement de la cohorte de vraie vie HEPATHER [100]. Dans cette étude, les taux de RVS étaient de 100 % chez les non cirrhotiques, de 97 % chez les cirrhotiques traités 12 semaines avec ribavirine (toutefois sur un faible effectif) et de 100 % chez les cirrhotiques traités 24 semaines sans ribavirine. Dans ses dernières recommandations de février 2016, l'AFEF a retenu les schémas de 12 semaines sans ribavirine chez les non cirrhotiques et de 24 semaines sans ribavirine chez les cirrhotiques.

Un atout majeur du daclatasvir est son efficacité sur le génotype 3. L'étude de phase III ALLY-3 a montré que les taux de RVS 12 de la combinaison sofosbuvir + daclatasvir pendant 12 semaines étaient de 96 % chez les malades non cirrhotiques [101]. Il s'agit donc aujourd'hui du schéma de référence chez ces malades. En revanche, les résultats étaient très inférieurs chez les malades cirrhotiques, avec un taux de RVS de 63 %. Les données de l'ATU de cohorte française très récemment présentées ont confirmé que la combinaison sofosbuvir + daclatasvir pendant 12 semaines donnaient des résultats insuffisants chez les cirrhotiques (taux de RVS12 de 70 %) [102]. Les résultats étaient supérieurs lorsque la durée du traitement était de 24 semaines, sans différence selon que les malades aient reçu ou non de la ribavirine (RVS12 de 81 % et 86 %, respectivement). Le nombre de malades ayant reçu 12 semaines de traitement avec ribavirine était trop faible dans cette cohorte pour tirer des conclusions.

L'étude randomisée ALLY-3+ a testé cette combinaison avec ribavirine pendant 12 ou 16 semaines chez des malades F3 et F4 naïfs ou pré-traités [102]. Chez les cirrhotiques, le taux de RVS12 était globalement de 89 %, sans différence entre les durées de 12 et 16 semaines. Même s'ils doivent être pris avec précaution, ces résultats suggèrent qu'il est possible d'appliquer chez les malades cirrhotiques de génotype 3 la même stratégie qu'avec le génotype 1 : 12 semaines de traitement avec ribavirine ou 24 semaines sans ribavirine. Les dernières recommandations de l'AFEF ont toutefois estimé que le niveau de preuve était insuffisant et n'ont retenu que le schéma 24 semaines sans ribavirine.

Il faut enfin noter que cette combinaison est efficace sur le génotype 2 et peut être utilisée chez les malades ayant une contre-indication à la ribavirine et ne pouvant pas recevoir le schéma de référence sofosbuvir+ribavirine.

Tableau 5 : médicaments de l'HVC disponible en 2016

VIRUS C
Quels médicaments disponibles ?
(En Europe, en 2016; Interféron pegylé est actuellement peu utilisé)

Produits	Presentation <small>cp = comprimé caps = capsule</small>	Posologie
Inhibiteur de protéase NS3/NS4	Inhibiteur de NS5A	Inhibiteur de NS5B
<i>Sofosbuvir</i>	Sovaldi* c 400 mg	1 matin
<i>Sofosbuvir/Ledipasvir</i>	Harvoni* c 400 mg/90mg	1 matin
<i>Sofosbuvir/Velpatasvir</i>	Hepclusa* c 400 mg/100 mg	1 matin
Paritaprevir/Ombistavir/Ritonavir	Viekirax* c 75 mg/12,5 mg/50 mg	2 matin
<i>Dasabuvir</i>	Exviera* c 250 mg	1 matin et soir
Grazoprevir/Elbasvir	Zepatier* c 100 mg/50 mg	1 matin
Daclatasvir	Daklinza* c 30 ou 60 mg	1 matin
Simprevir	Olysio* caps 150 mg	1 matin
Interféron pegylé	caps 200 ou 400 mg	1 matin, 3 fois par semaine

**Tableau 6: stratégies thérapeutique utilisés pour traitement de l'hépatite virale C
selon le génotype**

VIRUS C
Quelles options sans interféron ?
(En Europe, en 2016)

Traitement	G1	G2	G3	G4	G5-G6
<i>Sofosbuvir</i> + Ribavirine	non	+/-	+/-	non	non
<i>Sofosbuvir</i> / <i>Ledipasvir</i> +/- Riba	oui	non	non	oui	oui
<i>Sofosbuvir</i> / <i>Velpatasvir</i> +/- Riba	oui	oui	oui	oui	oui
<i>Paritaprevir</i> / <i>Ombistavir</i> / <i>Ritonavir</i> + <i>Dasabuvir</i> +/- Riba	oui	non	non	non	non
<i>Paritaprevir</i> / <i>Ombistavir</i> / <i>Ritonavir</i> +/- Riba	non	non	non	oui	non
<i>Grazoprevir</i> / <i>Elbasvir</i> +/- Riba	oui	non	non	oui	non
<i>Sofosbuvir</i> + <i>Daclatasvir</i> +/- Riba	oui	oui	oui	oui	oui
<i>Sofosbuvir</i> + <i>Simeprevir</i> +/- Riba	+/-	non	non	oui	non

Claude EUGENE

2.5.3. Suivi du traitement

Une fois le traitement débuté, une consultation médicale est nécessaire au minimum toutes les 4 semaines jusqu'à la fin du traitement. Elle a pour but de vérifier la tolérance du traitement, la prise éventuelle de co-médications ayant des interactions médicamenteuses, ainsi que l'observance thérapeutique. Sur le plan biologique un bilan comprenant tests hépatiques, NFS-plaquettes et créatininémie doit systématiquement être fait 4 semaines après le début du traitement, et répété toutes les 4 semaines pendant toute la durée du traitement chez les malades cirrhotiques. Si la ribavirine est utilisée, l'hémogramme devra être contrôlé toutes les 4 semaines. En cas d'anémie (hémoglobine > 10 g/dL) la dose de ribavirine doit être diminuée par paliers de 200 mg. L'efficacité virologique du traitement doit être vérifiée au minimum par la réalisation d'une charge virale à S4 et à la fin du traitement.

Le principal intérêt de la charge virale à S4 est de vérifier l'observance thérapeutique.

L'éradication virale peut être affirmée par l'absence ARN viral détectable 12 semaines après la fin du traitement. La réalisation d'un contrôle 4 semaines après la fin du traitement est trop précoce car des rechutes (bien que rares) sont possibles entre 4 et 12 semaines post-traitement [104]. Bien que le risque de rechute soit exceptionnel au-delà de la semaine 12 post-traitement (il s'agit alors plutôt de recontamination chez des sujets ayant des conduites à risque), la réalisation d'une dernière recherche de l'ARN du VHC 48 semaines après la fin du traitement reste recommandée. Chez les malades cirrhotiques et chez ceux ayant une fibrose F3 il est nécessaire de poursuivre une surveillance périodique semestrielle échographique pour le dépistage du carcinome hépato-cellulaire (CHC). L'éradication virale s'accompagne en effet d'une réduction du risque de CHC mais celui-ci n'est pas annulé. Le contrôle des tests non-invasifs de fibrose en particulier par Fibroscan® est souvent effectué. Néanmoins, ce contrôle n'est aujourd'hui pas informatif car aucune étude n'a démontré que l'amélioration de l'élasticité du foie post-traitement était réellement associée à une amélioration de la fibrose, et que l'obtention de valeurs en-dessous du seul F3 était associée à une annulation du risque de cancer. La surveillance des varices endoscopiques des varices œsophagiennes peut enfin être espacée (tous les 2 ans si varices de stade I et tous les 3 ans en l'absence de varice d'après les recommandations BAVENO VI [105])

2.6. Particularités thérapeutiques chez les insuffisants rénaux chroniques et hémodialysés

Dans les essais cliniques pré AMM, aucune alarme rénale n'a été enregistrée. La majorité intéressait des patients avec un DFG supérieur à 60 ml/min/1,73m² et présentant peu de comorbidités. Cependant, l'élimination rénale du produit, l'analogie de structure avec des analogues nucléotidiques du VHB, les risques compétitifs avec d'autres drogues à élimination tubulaire ont amené à rester prudents. La prescription du sofosbuvir n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale avec DFG inférieure à 30 ml/min/1,73m².

En pratique cependant, une utilisation prudente en a été faite en réduisant la dose de moitié de façon quotidienne (sofosbuvir 200 mg/j). Dans une étude récente, comparant 200mg/j et 400 mg 1 jour sur 2, la RVS était de 91 % vs 75 %.[106].

Les expériences dans les populations à risque rénal de l'association sofosbuvir anti-NS5a incitent à la prudence. Les études s'intéressant aux patients infectés par le VHC avec différents stades d'insuffisance rénale suggèrent que les traitements à base de sofosbuvir sont utilisables chez les patients insuffisants rénaux sous réserve d'une surveillance rapprochée[107]

2.7. Efficacité et tolérance

Depuis plus de 15 ans, Le traitement de référence dans la population générale infectée par HVC était basé sur la bithérapie par interféron α et ribavirine qui nécessitait des injections hebdomadaires pendant 24 à 48 semaines permettant une réponse virologique prolongée dans 40-80 % des cas [108][109].

Chez les patients dialysés, la tolérance était souvent mauvaise, conduisant à une interruption thérapeutique dans 6-38 % des cas. En plus des effets secondaires classiquement associés à l'interféron- α chez les patients sans insuffisance rénale

chronique, on observe parfois chez les dialysés déjà fragiles des effets secondaires sévères, notamment cardiovasculaires (cardiomyopathies symptomatiques, angor, hémorragies cérébrales, etc.)

La réponse virologique varie entre 20 et 100 % selon les séries en fonction de la dose et de la durée du traitement[98][99]. Mais le taux de réponse en l'absence de ribavirine est moindre que chez les patients non dialysés[112] .

La ribavirine a été longtemps contre-indiquée chez les patients Insuffisants rénaux à partir d'une créatinénémie > 200 mmol/L en raison du risque d'anémie hémolytique sévère. la constatation de bons résultats en associant l'interféron à la ribavirine chez des patients insuffisants rénaux infectés par le VHC a remis sa indication chez les hémodialysés chroniques, ceci en ajustant la dose de ribavirine selon la fonction rénale. [113][114], mais une anémie majeure nécessitant de fortes doses d'érythropoïétine, une supplémentation ferrique et des transfusions sanguines ont été observées.

On peut comprendre ainsi pourquoi les insuffisants rénaux chroniques et les hémodialysés infectés par HVC ont été toujours considérés comme une population difficile à traiter.

L'interféron Pegylé(IFN-PEG) en monothérapie a été le traitement standard chez ces patients. Cependant, les taux de réponse virologique soutenue (RVS) étaient assez faibles et l'arrêt du traitement suite à des effets indésirables était relativement fréquent dans cette population. La bithérapie était proposée à des patients sélectionnés avec une gestion étroite des effets indésirables et une surveillance par des cliniciens entraînés.

Tableau 7: principales études de traitement antiviral C chez les patients dialysés par

l'Interferon et la ribavirine

Référence	Traitement	Nombre de patients/génotype	Traitement complet	Durée du traitement	Réponse virologique soutenue (%)	Effets secondaires
Mousa et al.	Interféron + ribavirine	20 génotypes 1 et 4		n=924 semaines n=1148 semaines	66 55	NS
Rivera et al.	Interféron (n=20) Interféron pégylé (n=7)	27 génotypes 1b	24/27	48 semaines	40,7	3/27 (12 %) pancytopenies
Sikole et al.	Interféron pégylé	14	9/14	48 semaines	36	3/14 pneumonies, péricardite, 1 décès lié à une hémorragie cérébrale
Van Leusen et al.	Interféron pégylé+ribavirine	5 génotypes 1	7/7	48 semaines	60	Réduction de dose de l'interféron 4 transfusions sanguines
Carriero et al.	Interféron pégylé+ribavirine Étude prospective	2 génotypes 2 14 12 génotypes 1	7/14	24 semaines	100 28,6	2 décès liés à des maladies cardiovasculaires Anémie
Ayaz et al.	Interféron pégylé Étude prospective contrôlée	22 génotypes 1	17/22	48 semaines	64,7	5/22 Fatigue, anémie, saignement
Akhan et al.	Interféron pégylé	12	12/12	48 semaines	50	Thrombopénie
Kose et al.	Interféron pégylé	33	26/33		78,8	Anémie thrombopénie
Dzekova et al.	Interféron pégylé	14	14/14	48 semaines	37,5	
Alsaran et al.	interféron pégylé (+ ribavirine chez 3 patients)	13	13/13	48 semaines	69	Réduction de dose
Peck-Radosavljevic et al.	Interféron pégylé 135	29 génotypes 1	28/38	48 semaines	31	3 décès, 6 effets secondaires sévères
	Interféron pégylé 90	9 non-génotypes 1 32 génotypes 1 11 non-génotypes 1	32/43	48 semaines	66,7 37,5 27,3	5 effets secondaires sévères
Total						

NS : non significatif.

Mousa et al. [115] / Rivera et al. [116] / Sikole et al.[117] / Van leusen et al.[118]
Carriero et al. [119] / Ayaz et al. [120] / Akhan et al. [121] / Kose et al.[122] / Dzekova et al.[123] / Alsaran et al. [124] / Peck–Radosavljevic et al. [125][115]

La mise à disposition de cette nouvelle génération d'antiviraux d'action directe annonce une révolution dans les traitements des personnes porteuses d'infection chronique par le virus de l'hépatite C, 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 [126].

A l'heure actuelle, trop rares sont les études qui se sont intéressées à l'évaluation de l'efficacité et la tolérance de ces nouveaux médicaments chez les patients insuffisants rénaux chroniques et les hémodialysés chroniques.

Dans la 17^{ème} Réunion commune de la Société de néphrologie (SN) et de la Société francophone de dialyse (SFD) Lyon - 29 septembre au 2 octobre 2015, le centre de Néphrologie-dialyse, ECHO, pôle Santé Sud avec le service Hépatogastro-entérologie, centre hospitalier Le Mans France ont rapporté dans un article leur première expérience de traitement d'une hépatite virale C chez un patient hémodialysé chronique de génotype 2 au stade de cirrhose par sofosbuvir et ribavirine. Ce patient était traité par sofosbuvir 400mg 1 j/2 après la séance de dialyse et ribavirine 200 mg/j pendant 12 semaines. Le résultat était satisfaisant avec négativation de la sérologie a été rapide après 3 semaines de traitement antiviral avec, après 2 mois depuis la fin du traitement de 12 semaines, une charge virale HCV négative. Une baisse de l'hémoglobine à 8,9 g/100mL a été notée [127].

Un autre cas a été rapporté par Mourad Hachicha ,service d'hépatologie et de gastroentérologie, CHU La Timone de France publiée dans le journal Néphrologie &Thérapeutique décembre 2016. Il s'agit d'une rémission virale soutenue, avec l'association de sofosbuvir 400 mg administré après chaque séance d'hémodialyse et daclatasvir 60 mg par jour, pendant 3 mois, chez un patient infecté par le virus de l'hépatite C (VHC) génotype 1, transplanté hépatique et traité par hémodialyse. le patient n'a présenté aucun des effets secondaires décrits pour ces deux médicaments. Les paramètres biologiques sont restés stables et aucune interaction médicamenteuse n'a été notée. [128]

GREGORY L. de l'université Harvard Medical School, Boston aux USA a rapporté dans le journal infectious diseases août 2015 l'expérience du service de gastroentérologie et de néphrologie dans le traitement par thérapie antivirale à base de sofosbuvir chez 6 patients souffrant d'insuffisance rénale sévère infectés par le virus de l'hépatite C.C'était la première série publiée de patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou ESRD traité avec un traitement antiviral à base de sofosbuvir pour une infection chronique par le VHC.[129]

Tous les patients ont reçu un régime antiviral qui Inklus sofosbuvir à une dose de 400 mg une fois par jour. Trois patients ont reçu sofsobuvir et simeprevir, Deux patients ont reçu sofosbuvir et ribavirine, et Un patient a reçu sofosbuvir, ribavirine et Interféron pégylé. Quatre patients ont été traités pour 12 semaines et deux patients ont été traités pendant 24 semaines.

La RVS4 à S4 était de 100% tous les patients ont gardés une charge virale négatif aux cous du traitement. La RVS 12 semaines après le traitement était de 67%. Deux rechutes ont eu lieu après l'interruption de traitement. Le premier patient (cirrhotique génotype 1b) a reçu 24 semaines de traitement par sofosbuvir avec la ribavirine. Le deuxième patient (cirrhotique genotype1) Il a récidivé après un traitement de 12semaines a base de sofosbuvir et simeprevir [130].

L'anémie s'est développée chez les trois patients traités par la ribavirine. Le seul patient qui a reçu de l'interféron pégylé a également développé une leucopénie, Chez un patient traité par Sofosbuvir et ribavirine, le DFG s'est aggravé pendant traitement antiviral . les 03pateints mis sous Sofosbuvir 400 mg/j avec simeprevir 150mg/j n'ont présentés aucun effet indésirables[131].

Dans l'étude TARGET qui représente la plus grande cohorte prospective des patients traités pour VHC aux États-Unis , l'efficacité et la tolérance des associations thérapeutiques contenant du sofosbuvir (sofosbuvir/siméprévir avec ou sans ribavirine, avec ou sans peginterféron) chez les patients infectés par le VHC avec différents stades d'insuffisance rénale ont été observées. Les patients étaient répartis selon leur débit de filtration glomérulaire (dialyse et ≤ 30 ml/min/1,73m², 30 à 45 ml/min/1,73m², 46 à 60 ml/min/1,73m², et plus de 60 ml/min/1,73m²).

La réponse virologique soutenue a été obtenue chez 83% des patients avec DFG \leq 45 ml/min/1.73 m² traités par des régimes contenant du Sofosbuvir . Cependant, ces patients avaient des taux d'Anémie, une aggravation de la fonction rénal et des effets indésirables graves indépendamment de l'utilisation de la ribavirine [132] .

Les cinq patients hémodialysés chroniques ont tous obtenue une RVS [133], ces résultats sont similaire à notre étude.

Cette étude à montrée que chez les patients infectés par le VHC traités avec des régimes contenant du Sofosbuvir, les taux de RVS ne sont pas significativement influencé par une insuffisance rénale au début du traitement. Mais plus d'effets indésirables et plus graves sont ceux observés chez cette population [134] .

Une étude a été faite par Desnoyer au niveau de l'Hôpital Bichat–Claude Bernard de France publiée dans Journal of hepatology du 02/2016. Cette étude a décrit les données pharmacocinétiques et cliniques avec l'utilisation de sofosbuvir dans une série de 12 français hémodialysés atteints d'hépatite virale C. les patients ont reçu sofosbuvir soit une fois par jour (n = 7) ou trois fois par semaine (n = 5) en combinaison avec un autre agent (ribavirine, simeprevir, daclatasvir ou ledipasvir) après la dialyse. 08 patients ont été mis sous l'association sofosbuvir+daclatasvir dont 04 sous dose journalière de Sofosbuvir et 04 sous 3dose /semaine de sofosbuvir après séance de dialyse.

La RVS a été obtenue chez 10 des 12 patients (83%). La rechute virologique s'est produite chez deux cirrhotiques, les deux ont été mis sous SOF (une dose 3 fois par sem)+ DCV [135].

La RVS a été obtenue chez 06 des 08 patients (75%) mis sous association DCV + SOF , 100% chez les patients mis sous SOF a dose quotidienne +DCV [124].

La tolérance biologique et clinique était bonne pour tous les patients. Aucun événement indésirable grave n'a été noté au cours du traitement, Neuf effets indésirables de grade 1 ont été signalés chez 7 patients: 3 anémies, 2 maux de tête, 1 démangeaisons cutanées, 1 faiblesse musculaire, 1 toux et 1 angoisse.

Asthénie de 2ème grade a été signalé dans un patient et, un effet indésirable de 3eme grade (sepsis à Streptococcus sp) qui a été signalé à la 12ème semaine du traitement et qui a été considéré comme n'ayant aucun rapport avec le traitement avec SOF (1 dose 3 fois/sem) et DCV [137].

Cette étude appuie davantage la sécurité du sofosbuvir dans la population de dialyse. Cette expérience Suggère également que le sofosbuvir 400 mg trois fois par semaine pourrait être moins efficace et les auteurs appuient l'utilisation de 400 mg par jour, ce qui a été bien toléré dans leur étude. Surtout queles rechutes observées dans la cohorte sont probablement liée à la baisse de la dose de sofosbuvir .

Une autre étude s'est intéressé à l'évaluation de l'efficacité et la tolérance de l'association Sofosbuvir plus simeprevir chez 15 patients insuffisants rénaux infectés par le VHC génotype 1, douze été en dialyse chronique dont une sur la dialyse péritonéale, 60%des patients étaient de cirrhotiques et 60% étaient en et échec de traitement antérieurs. Simeprevir 150 mg /jour ont été combinés avec sofosbuvir 200 mg /jour (11 patients) ou 400 mg trois fois par semaine (4 patients) pour 12 semaines (14 patients) ou 24 semaines (1 patient). une RVS a été obtenue chez 87% des patients sans toxicité majeure[138]

D'après ces études on peut remarquer que le traitement de l'HVC par des régimes associant sofosbubir avec un autre agent antiviral direct notamment daclatasvir chez les patients insuffisants rénaux chroniques et hémodialysés chroniques a donné de bonnes résultats avec une RVS allant de 75 à 100%, (100% dans notre étude), la tolérance de ces anti-viaux directs était aussi très meilleure par rapport aux protocoles associant la ribavirine ou l'interferon pegylé.

Or, il existe des données pharmacocinétiques et cliniques limitées concernant l'utilisation de sofosbuvir chez les insuffisants rénaux et hémodialysés chroniques.

Le métabolite majeur du Sofosbuvir, le GS 331007, est éliminé par le rein[139] ,et son utilisation chez les patients en insuffisance rénale stade 4 ou 5 ou en dialyse est hors AMM .

Récemment, 219 patients traités par des schémas thérapeutiques à base de Sofosbuvir ont bénéficié d'une surveillance rénale [140]. Une altération de la fonction rénale était définie par une augmentation de la créatinémie $\geq 0,3$ mg/dl ou ≥ 50 % par rapport au début du traitement. Dans cette étude, 14% des patients qui ont reçu du Sofosbuvir ont eu une altération réversible de la fonction rénale. Il est donc nécessaire de surveiller la fonction rénale, notamment chez les malades qui ont une cirrhose. Cette détérioration de la fonction rénale a été également rapportée dans l'étude Target 2.0 (étude de cohorte) chez des patients avec insuffisance rénale sévère recevant du sofosbuvir [141].

Ainsi selon les dernières recommandations AFEF mars 2017 les patients en insuffisance rénale sévère (stade 4 ou 5) ou en dialyse peuvent être traités par les antiviraux directs mais les schémas sans Sofosbuvir doivent être privilégiés. Sinon l'utilisation des schémas contenant le Sofosbuvir doit être évaluée, une surveillance étroite de la fonction rénale est requise et le traitement anti-viral doit être arrêté en cas d'aggravation de la fonction rénale [142].

Nous rapportons ainsi quelques études de traitement des patients en insuffisance rénale chronique et des hémodialysés chroniques avec des schémas thérapeutiques par des antiviraux directs sans sofosbuvir.

Paritaprevir / ritonavir / ombitasvir / dasabuvir (PROD):

ce schéma a été utilisé dans l'essai RUBY-1 pour traiter 20 patients infectés par le VHC genotype1, tous les patient ont été des hémodialysés chroniques non cirrhotiques, naïf traités pendant 12 semaines [143].

La ribavirine 200 mg/jour a été ajoutée au régime de PROD pour les patients atteints de génotype 1a (13 patients) alors que les patients du génotype 1b (7patients) ne nécessitaient pas de ribavirine. Le taux de RVS-12 a été de 90%

L'anémie liée à la ribavirine était fréquente ce qui a conduit à son interruption chez 9 patients et à l'utilisation de l'érythropoïétine chez 4 patients sans besoin de transfusion sanguine [144].

David Roth a fait une étude au niveau de l'Université of Miami Miller School of Medicine à Florida,USA. Cette étude a évalué l'association de Grazoprevir avec elbasvir dans le traitement de 224 patients infectés par le virus de l'hépatite C génotype 1 chez des patients atteints d'une maladie rénale chronique à un stade avancé 4-5 (Étude C-SURFER). L'essai C-SURFER reste le plus grand essai à ce jour dans la population d'insuffisants rénaux au stade terminal [145] .

Dans l'ensemble, 179 (76%) étaient hémodialysés chroniques, 122 (52%) avaient une infection par le génotype1a du VHC, 189 (80%) naïf , 14 (6%) étaient cirrhotiques et 108 (46%) étaient afro-américains. Sur les 122 patients recevant Grazoprevir et Elbasvir, six ont été exclus de l'analyse de l'efficacité primaire pour des raisons non-virologiques (décès, Perte de suivi (n = 2), non-conformité, retrait du patient et retrait par médecin pour comportement violent).

Dans l'ensemble d'analyse intégral modifié, 99 % (115/116) des patients recevant l'association grazoprévir/elbasvir ont obtenu une RVS12. Sur l'ensemble des 122 patients des groupes du traitement immédiat qui ont reçu au moins une dose de l'association grazoprévir/elbasvir, en incluant les patients qui n'ont pas terminé l'essai pour des raisons non liées au médicament à l'étude, 94 % (115/122) ont obtenu une RVS12. Les effets indésirables les plus fréquents ont été Les maux de tête, la nausée et la fatigue, se produisant à des fréquences similaires chez les patients recevant des médicaments actifs et placebo. L'étude a donc signalé une très bonne efficacité et une tolérance élevée avec un faible taux d'effets indésirables [146].

Nous rapportons également une étude évaluant le traitement de l'HCV chez des patients atteints d'une maladie rénale chronique à un stade avancé 4-5 par l'association SIMEPREVIR et DACLATASVIR faite par C. Baliellas au niveau de l'Hôpital universitaire de Bellvitge-IDIBELL, Barcelone (Espagne)

Cette étude a inclus 21 patients mono-infectés, 11 hommes, avec une moyenne d'âge de 57 ans. 11 étaient cirrhotiques dont 4 sont compensés et 7 décompensés.

Génotype : 2 patients 1a, 17 1b, une était 4 et une était infectée par 1a + 1b. Sur les 21 patients, 10 étaient en dialyse. Neuf patients ont été traités pendant 12 semaines, 6 avec SIM + DAC + RBV et 3 avec SIM + DAC. Dix patients ont été traités pendant 24 semaines avec SIM + DAC. En termes d'efficacité, une réponse virale soutenue (RVS) a été obtenue chez 13/15 des patients, soit 86,6%.

L'effet secondaire le plus fréquent était l'anémie ce qui a conduit à une transfusion chez 7 patients et à l'utilisation de l'érythropoïétine dans 11 (bien que 9 patients recevaient déjà de l'érythropoïétine avant le début du traitement); Dans 2 cas, la RBV a été retirée et a prolongé le traitement à 24 semaines. Les antiviraux n'ont pas été retirés en raison d'effets secondaires.

Une étude japonaise a évalué ses tour l'efficacité et la tolérance de l'association de DACLATASVIR et D'ASUNAPREVIR dans le traitement de patients infectés par le Virus de l'hépatite C souffrant d'une insuffisance rénale chronique publiée dans Clinical Gastroenterology and Hepatology le 15 Décembre 2016[147].

Il s'agit d'une étude multicentrique utilisant l'association DCV + ASV en pratique clinique à L'hôpital universitaire de Nagoya et 50 hôpitaux affiliés.

Parmi les 924 patients au total, 897 patients ont été étudiés pour l'efficacité et la sécurité après exclusion des patients dont la fonction rénale de base était manquante. Au total, 110 patients avaient une DFG < 50 ml / min/1,73m², et 43 patients avaient une DFG < 30 ml / min/1,73m².

Le taux de RVS était de 89,3% (592/663) chez les patients avec un DFG \geq 50 ml / min, 93,0% (53/57) chez les patients avec un DFG 30–49 ml / min, et 97,0% (32/33) chez les patients avec un DFG < 30 ml/min .).

Il n'y avait pas de différences significatives dans les taux d'arrêt entre les patients avec et sans insuffisance rénal (DFG \geq 50 ml /min 8,5% (67/787), DFG 30–49 ml / min 11,9% (8/67), DFG < 30 ml / min 4,7% (2/43) .

Un total de 6,1%(48/787) des patients ont subi une lésion hépatique de grade 3 ou supérieure (définie comme ALAT \geq 5N chez les patients avec un DFG \geq 50 ml / min. alors que 3.0% (2/67) des patients avec DFG de 30–49ml / min et aucun des patients avec DFG < 30 ml / min n'a subi une lésion hépatique (0/43).

Seulement 1,8% (2/110) de patients avec DFG < 50 ml / min ont développé une lésion hépatique, comparé Avec 6,1% (48/787) de patients avec un DFG \geq 50 ml /min [135].cette étude a conclue a une efficacité égale chez les patient avec ou sans insuffisance rénale et une meilleur tolérance pour les patient insuffisants rénaux et hémodialysés chroniques.

La meilleure efficacité et la bonne tolérance des autres associations d'antiviraux directs sans sofosbuvir a influencé les nouvelles recommandations sur la prise en charge de l'hépatite virale C chez les insuffisants rénaux chroniques et les hémodialysés.

RECOMMANDATIONS

1. Chez les patients qui ont une insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire estimé > 30 ml/min/1,73 m²), aucun ajustement de dose n'est nécessaire (A)
2. Chez les patients qui ont un débit de filtration glomérulaire estimé < 30 ml/min/1,73m², il est recommandé de prendre l'avis d'un centre expert (AE)
3. Chez les patients qui ont un débit de filtration glomérulaire estimé < 30 ml/min/1,73m², les schémas thérapeutiques sans ribavirine ni Sofosbuvir sont à privilégier (A)
4. Chez les patients qui ont un débit de filtration glomérulaire estimé < 30 ml/min/1,73m², les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :
Chez les patients de génotype 1
Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines (A)
Chez les patients de génotype 1b
Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 12 semaines (C)
Chez les patients de génotype 2, 5 et 6
Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines (AE)
Chez les patients de génotype 3
Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines (AE)
Chez les patients de génotype 4
Grazoprevir/Elbasvir pendant 12 semaines (C)
5. Chez les patients qui ont un débit de filtration glomérulaire estimé < 30 ml/min/1,73m², l'option thérapeutique suivante pourra être recommandée :
Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines (A)

Figure 13 : Recommandation AFEF mars 2017 prise en charge de l'HVC chez les patients en insuffisance rénale sévère ou hémodialysés, (A Preuve scientifique établie, AE Accord d'experts, C Faible niveau de preuve)[149]

- 2.1: Nous recommandons que tous les patients atteints d'IRC infectés par le VHC soient évalués pour la thérapie à base d'antiviraux. (1A)
- 2.1.1: Nous recommandons un régime sans interféron. (1A)
- 2.1.2: Nous recommandons que le choix du régime spécifique soit basé sur le génotype du VHC (et Sous-type), la charge virale, les interactions médicamenteuses, le stade d'IRC, le stade hépatique de la fibrose, la candidature aux transplantations du rein et du foie et les comorbidités. (1A)
- 2.1.3: Traiter les candidats transplantés rénaux en collaboration avec le centre de transplantation pour optimiser le moment de la thérapie. (Non coté).
- 2.2: Nous recommandons que les patients qui ont un DFG > 30 ml / min / 1.73 m² soient traités avec n'importe quel schéma d'AAD sous licence. (1A)
- 2.3: Nous recommandons que les patients qui ont un DFG < 30 ml / min / 1,73 m² soient traités par les schémas d'AAD préférentiellement sans ribavirine (1B), comme suit:
- 2.3.1: Nous recommandons pour le génotype 1 du VHC, sous-type A, l'utilisation de Grazoprevir / elbasvir (1A) et pour le génotype 1 du VHC sous-type B Grazoprevir / elbasvir (1A) ou le schéma "PROD" (la combinaison de Paritaprevir renforcé par ritonavir, ombitasvir et dasabuvir) (1B) pendant 12 semaines.
- 2.3.2: Nous suggérons pour le génotype 4 du VHC l'utilisation de grazoprevir / elbasvir ou le schéma "2D" (combinaison de paritaprevir renforcé par ritonavir, ombitasvir Régime) pendant 12 semaines. (2D)
- 2.3.3: Traiter les patients avec les génotypes 2, 3, 5 et 6 du VHC au cas par cas. (Ne pas Diplômé)
- 2.4: Nous recommandons que tous les receveurs de greffe de rein infectés par le VHC soient évalués pour un traitement. (1B)**
- 2.4.1: Nous recommandons un traitement avec un schéma à base d'AAD. (1A)
- 2.4.2: Nous recommandons que le choix du schéma soit basé sur le génotype du VHC (et Sous-type), la charge virale, les interactions médicamenteuses, le stade d'IRC, le stade hépatique de fibrose, la candidature à la transplantation du foie et les comorbidités. (1A)
- 2.4.3: Nous recommandons que le traitement avec l'interféron soit évité. (1A)
- 2.5: Nous recommandons une évaluation pré-traitement pour les interactions médicamenteuses entre les Schémas à base d'AAD et autres médicaments concomitants, y compris les immunosuppresseurs chez les transplantés rénaux. (1A)
- 2.5.1: Nous recommandons que les niveaux d'inhibiteurs de la calcineurine soient surveillés pendant et après le traitement par AAD. (1B)

Figure 14 : Guide de pratique clinique KDIGO 2017 sur la prévention, diagnostic, évaluation et traitement de l'hépatite C dans l'IRC/ chapitre 2: traitement de l'infection par HVC chez les patients avec IRC [150].

Actuellement, plusieurs options sont disponibles pour traiter les patients hémodialysés : un traitement par Sofosbuvir + Simeprevir, un traitement par Sofosbuvir + Daclatasvir, un traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir, un traitement par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir ± Dasabuvir. Chez les patients de génotype 1 ayant une clairance de créatinine <30 ml/min/1,73m², le traitement par Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines sera le schéma thérapeutique recommandé. Chez les patients hémodialysés, les schémas thérapeutiques sans ribavirine sont à privilégier..

C'est clair que les nouvelles recommandations concernant le traitement de l'HVC chez les insuffisants rénaux chroniques et hémodialysés chroniques privilégient des schémas thérapeutiques sans sofosbuvir .Or au Maroc, seules 2 molécules d'antiviraux directes sont actuellement disponible, notamment sofosbuvir et daclatasvir .

Notre étude a pu montrer une très bonne efficacité chez les 12 patients hémodialysés mis sous l'association de sofosbuvir 400mg/j et daclatavir 60mg/j pour un traitement de 12semaine avec une RVS obtenue chez 92 % des patients (une patiente diabétique de 68 ans est décédée avant le contrôle) et surtout une bonne tolérance , La recherche des effets indésirables n'a pas révélé d'effets majeurs : le principal était la fatigue, observée chez deux patients (17%).

Les autres études internationales associant sofosbuvir et daclatasvir étaient rassurantes, avec de bons résultats en termes d'efficacité et de tolérance.

En attendant l'entrée du Grazoprevir et de l'elbasvir au marché Marocain.

Le traitement du VHC chez les patients insuffisants rénaux chroniques et hémodialysés par le schéma thérapeutique associant sofosbuvir 400mg/j et daclatasvir 60mg/j peut être proposé avec une surveillance étroite de la fonction rénale et le traitement antiviral doit être arrêté en cas d'aggravation de la fonction rénale .

VII. 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 le carcinome hépatocellulaire. Elle est plus fréquente et plus sévère chez les patients hémodialysés chroniques et les patients transplantés rénaux que dans la population générale.

Depuis plus de 15 ans, le traitement de référence dans la population générale infectée par HVC était basé sur la bithérapie par interféron α et ribavirine qui nécessitait des injections hebdomadaires pendant 24 à 48 semaines, chez les patients dialysés, l'efficacité était variable 20 à 100 % et la tolérance était souvent mauvaise, ainsi les insuffisants rénaux chroniques et les hémodialysés infectés par HVC ont été toujours considérés comme une population difficile à traiter.

Dernièrement, le traitement de l'hépatite C a beaucoup progressé avec l'apparition de nouvelles molécules antivirales ciblant spécifiquement les protéines virales : les antiviraux à action directe (AAD). Le Maroc a réussi récemment à obtenir l'autorisation pour produire des génériques de deux antiviraux directs (le Sofosbuvir et le Daclatasvir).

Le profil pharmacocinétique du Sofosbuvir qui a une élimination rénale d'environ 80 %, ce entraîne des défis pour la prise en charge des patients atteints de maladie rénale chronique.

Les études s'intéressant à ce sujet sont encore rares, ceux disponibles montrent une bonne efficacité et une bonne tolérance de ces antiviraux directs mais certaines études soulignent une altération réversible de la fonction rénale chez les patients insuffisants rénaux chroniques et les hémodialysés chroniques qui ont reçu du Sofosbuvir, ce qui a motivé d'autres études utilisant l'association des autres antiviraux directs, ces études ont montrées une bonne efficacité et surtout une bonne tolérance.

C'est ainsi que les nouvelles recommandations concernant le traitement de l'HVC chez les insuffisants rénaux chroniques et hémodialysés chroniques privilégient des schémas thérapeutiques sans sofosbuvir .

Or au Maroc, seules deux molécules d'antiviraux directs sont actuellement disponibles : le sofosbuvir et le daclatasvir.

Notre étude avait comme objective d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'associations des génériques disponible au Maroc pour Sofosbuvir 400mg/j et daclatasvir 60mg/j chez les patients hémodialysés chroniques .

PARTIE PRATIQUE

I. EXPOSÉ DU PROBLÈME :

L'hépatite virale C (HVC) est un problème majeur de santé publique. . L'HVC est plus fréquente et plus sévère, avec notamment une évolution plus rapide, chez les patients hémodialysés chroniques que dans la population générale . Cette population a été toujours considérée comme « difficile à traiter » . L'arrivée d'une nouvelle génération d'antiviraux d'action directe a bouleversé le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC). Deux d'entre eux sont disponibles au Maroc : le sofosbuvir (depuis le 10 décembre 2015) et le daclatasvir (depuis le 31 mars 2016). Très peu d'études se sont intéressées à l'efficacité et à la tolérance de ces nouveaux médicaments chez les patients hémodialysés chroniques.

II. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE :

1. OBJECTIF PRINCIPAL :

Évaluation du traitement de l'hépatite C par l'association sofosbuvir–daclatasvir chez les hémodialysés chroniques

2. OBJECTIFS SPECIFIQUES :

- Analyser l'efficacité et la tolérance de ces antiviraux chez les patients hémodialysés chroniques .
- Evaluation du schéma associant sofosbuvir400mg/j et daclatasvir 60mg/j.

III. MATERIELSET METHODES

1. Cadre d'étude :

Notre étude a été réalisée dans le Service de gastro-entérologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès .

2. Type et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective , conduite depuis octobre 2016, au service de gastroentérologie de l'hôpital militaire Moulay-Ismaïl (Meknès).

3. Population d'étude :

Notre étude porte sur tous les malades hémodialysés chroniques adultes infectés par le virus d'hépatite C. naïfs , rechuteurs ou non répondeurs, tous génotypes confondus, cirrhotique ou non. Tous ont reçu l'association sofosbuvir- daclatasvir .

Tous les malades ont été recruté à partir :

- De la consultation des malades externes.
- Référés par un autre service.

- *Critères d'inclusion :*

Notre série concerne **tous les malades hémodialysés chroniques** dont le diagnostic d'hépatite virale C a été retenu au service par la recherche d'Ac HVC par test ELISA 3ème génération et par la détection de l'ARN viral par PCR .

- *Critères d'exclusion :*

Nous avons exclu de notre étude :

- Les patients ayant été perdus de vue au cours de leur suivi.

- *Explorations :*

Tous les patients ont bénéficié :

- D'une évaluation des co-morbidités (obésité ,diabète, cardiopathie) et des médicaments en cours de prise .
- D'une évaluation de la consommation d'alcool.
- La recherche des anticorps anti-HVC a été réalisée par un test ELISA troisième génération.
- Le génotypage du VHC.
- Mesure de la charge virale par PCR en temps réel.
- Echographie abdominale.
- Evaluation du degré de fibrose et d'activité par méthodes non Invasif(fibroscan, fibrotest-acti-test).
- Recherche d'une co-infection par VHB et/ou VIH.
- Bilan pré thérapeutique : NFS, urée, créatinine, dosage des transaminases, bilan de cholèstase, TP,Albumine , glycémie, TSH-T3-T4.
- une consultation toute le 04semaines jusqu'à la fin du traitement S12 ou S24 puis 03mois après arrêt du traitement sauf en cas d'effets indésirables majeurs avec comme bilan :une charge virale, NFS, urée créatinine, bilan hépatique. Cette consultation a comme objectif de s'assurer de l'observance thérapeutique, évaluer les effets indésirables potentiels et repérer d'éventuelles interactions médicamenteuses.

4. Recueil de données :

Le recueil des données a été effectué à l'aide d'une fiche d'exploitation en consultant Le dossier médical de chacun des cas, le dossier médical était consulté sur place dans le service de gastroentérologie de l'Hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Les informations recueillies sont:

- Données épidémiologiques :
 - L'âge et le sexe du patient.
 - Les antécédents : alcool, diabète, cardiopathie, médicaments
 - Statut thérapeutique de la maladie : naïf, répondeur, rechuteur, non répondeur date du début de traitement par les antiviraux directs.
- Données cliniques :
 - Poids, taille et IMC
 - Présence d'ascite :
- Données biologiques :
 - Bilan rénal : urée , créatinine, DFG, cryoglobulinémie.
 - Bilan hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine totale, conjugué, non conjugué).
 - hémogramme ,TP ,Albumine, TSH.
- Données virologiques:
 - Sérologie virale, la charge virale, génotype.
 - co-infection HVB,HIV
- Données histologiques:
 - Ponction biopsie hépatique et marqueurs non invasifs (score de Metavir Fibroscan,Fibrotest- Actitest).

- Prise en charge thérapeutique :
 - schéma thérapeutique et durée
 - date du début
 - Effets secondaires sous traitement.
 - Réponse au traitement.
 - Evolution clinique et biologique.
 - RVS.
 - Rechute.

L'ensemble de ces données était rapporté sur une fiche d'exploitation annexe1) appliquée pour chaque cas permettant ainsi d'analyser les différents paramètres .

5. Molécules et posologies :

- Sofosbuvir : comprimé à 400mg (1 cp/j)
- daclatasvir : comprimé à 60mg (1 cp/j)

6. schémas thérapeutiques selon les recommandations AFEF 02/2016 chez les insuffisants rénaux et hémodialysé chroniques genotype 1 et 2 avec les médicaments disponible au Maroc :

- Chez les patients naïfs de génotype 1 non-cirrhotiques :
 - Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines
- Chez les patients naïfs de génotype 1 avec cirrhose compensée
Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 24 semaines

Chez les patients prétraités de génotype 1 non-cirrhotiques Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines

- Chez les patients prétraités de génotype 1 avec cirrhose compensée
Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 24 semaines
- Chez les patients naïfs ou en échec de génotype 2 non cirrhotiques

Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines

- Chez les patients de génotype 2 avec cirrhose compensée

Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines .

7. 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, épidémiologiques, cliniques paraclinique et thérapeutique.

8. Considérations éthiques

L'anonymat et la confidentialité des données ont été respectés.

IV. RESULTATS :

1. Caractéristiques de la série

1.1. Les caractéristiques démographiques

Notre série comporte 12 cas de patients hémodialysés chroniques porteurs d'hépatite C chronique et répondant à nos critères d'inclusion, recrutés depuis octobre 2016 .

Nous avons réparti les patients de notre série par classes d'âge à l'aide du diagramme suivant. L'âge retenu chez nos patients est celui au moment du début du traitement antiviral.

L'âge moyen de nos patients est de 49,5 ans avec des extrêmes qui se situaient entre 38 et 80 ans.

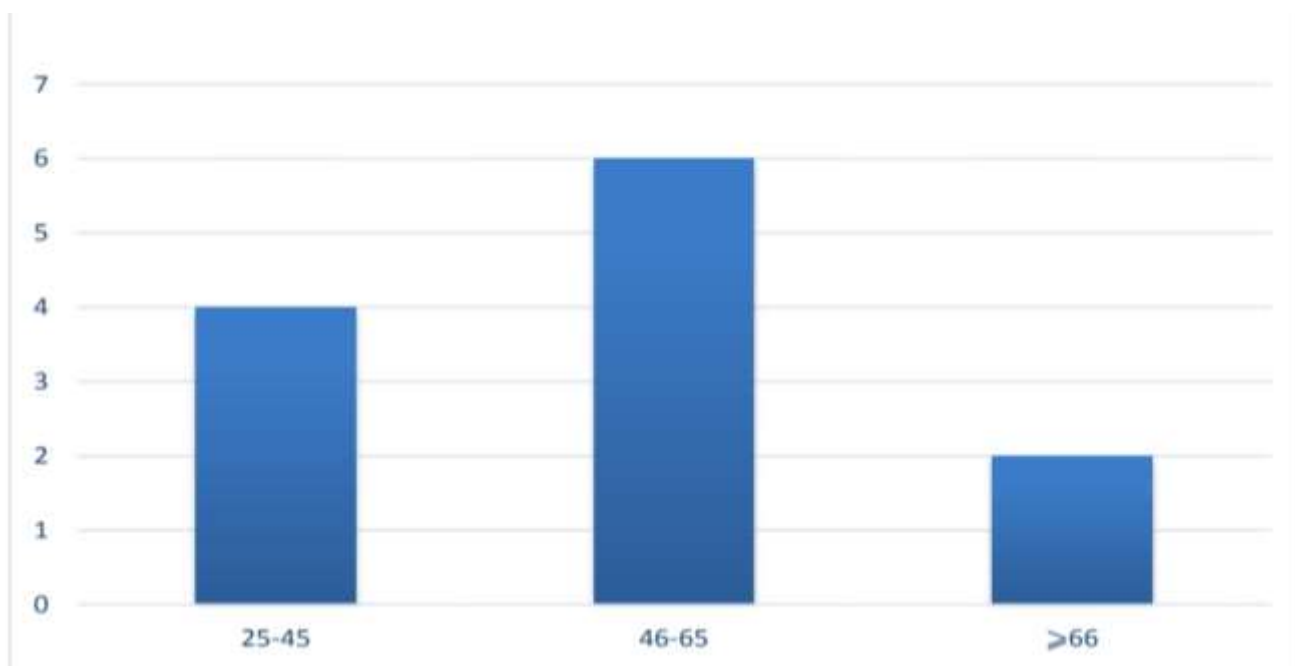


Figure 14. Répartition des patientes selon l'âge

Notre série comporte 12 malades dont 06 femmes et 06 hommes.

- 6 femmes soit 50%
- 6 hommes soit 50 %

Sex-ratio (Homme/Femme) = 1

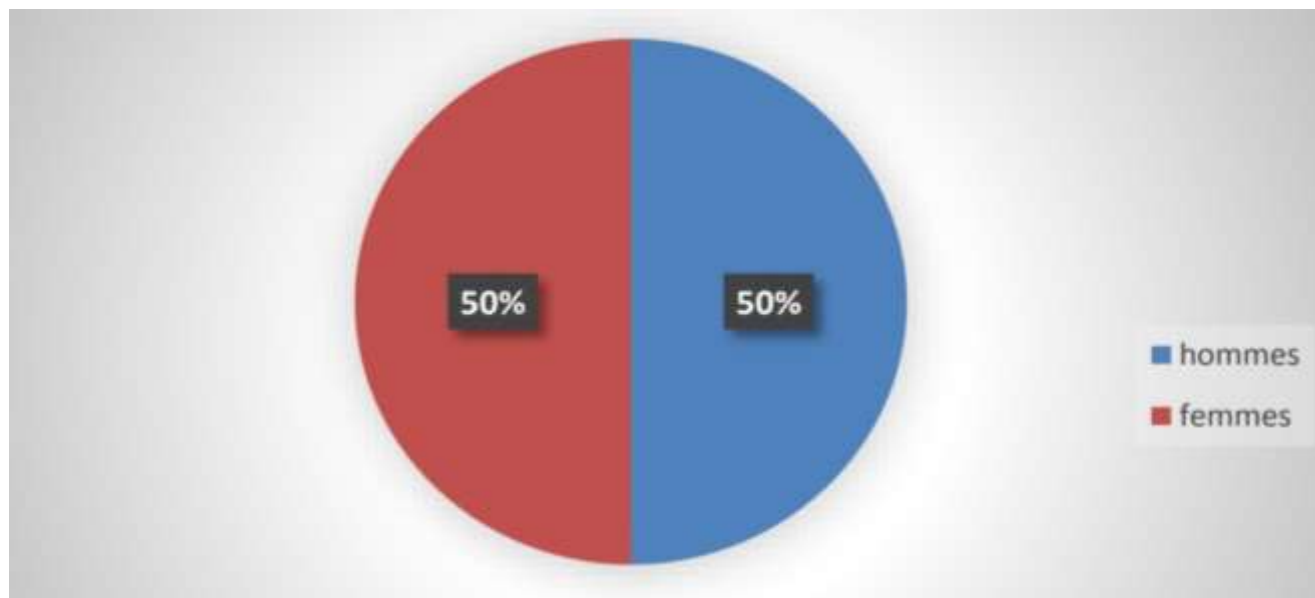


Figure 15. Répartition selon le sexe

On a cherché les antécédents qui peuvent avoir un impact pronostic sur le cours évolutif de l'infection et la réponse au traitement antiviral. Aussi, ceux susceptibles d'être décompensés ou d'induire un effet indésirable au cours du traitement.

La recherche des antécédents et des comorbidités trouvait un patient suivi pour diabète sous insuline, un autre hypertendu avec hypothyroïdie et obésité morbide, et un cas de coïnfection HVB-HVC

1.2. Les caractéristiques virologiques :

La découverte d'une sérologie HVC positive (Ac anti-HVC) impose de réaliser une quantification de l'ARN viral par Polymerase Chain Reaction (charge virale) ainsi qu'un géotypage.

Nous avons trié, nos patients, selon leur géotype viral, les résultats sont résumés sur le graphique ci-dessous .

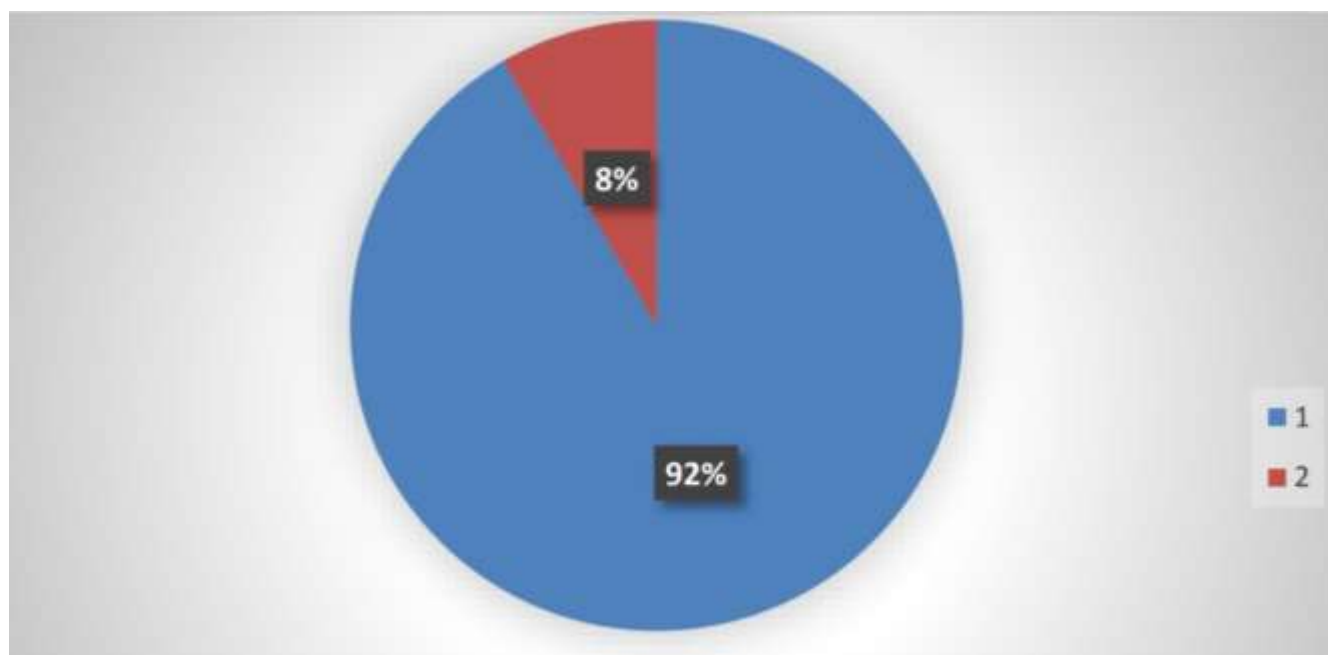


Figure 16. Répartition selon le géotype viral

Dans notre série le géotype 1 (1b) était largement plus fréquent avec une fréquence de 92% (n=11) suivi par le géotype 2 : 08% (n=1)

On note une absence des géotypes 3, 4,5 et 6 .

La charge virale est déterminée à l'aide de la Polymerase Chain reaction. Dans notre série, nous avons pris la valeur de 800.000 UI/ml (5.9 Log) pour définir deux tranches de charge virale. Cette valeur constitue, dans de récentes études, une limite-seuil entre une charge virale initiale dite faible et une charge virale initiale dite haute.

La moyenne de la charge virale dans notre série est de 5,65 log. 9 patients (75%) avaient une charge virale initiale basse inférieure à 5,9 et 3 patients (25%) avaient une charge virale initiale haute supérieure à 5,9 .

Était rendue négative chez tous les patients à la quatrième semaine du traitement.

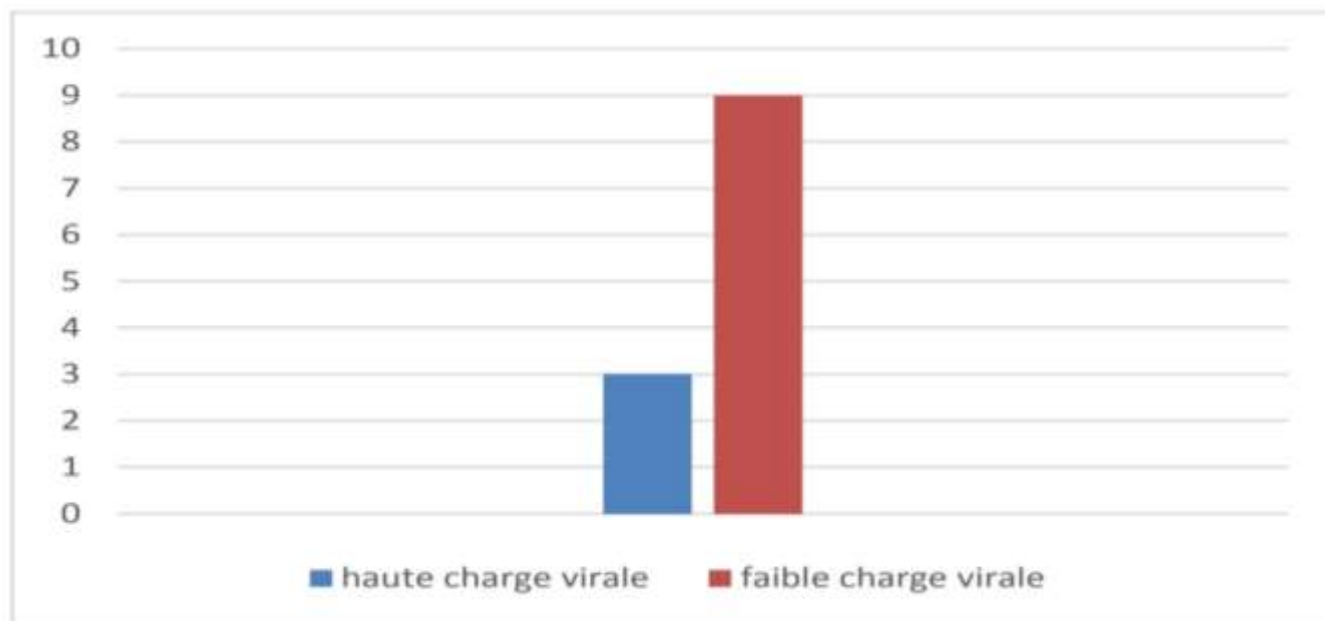


Figure 17 : répartition selon la charge virale

1.3. Statut thérapeutique de la maladie :

Tous nos patients étaient naïfs.

1.4. Répartition selon les moyens d'étude :

- Il existe plusieurs moyens d'évaluer la fibrose. Le plus fiable est la ponction-biopsie du foie (PBF), mais elle est rarement réalisée en pratique, et on lui préfère des examens non invasifs comme le fibroscan et le fibrotest.

La PBF est recommandée lorsqu'on suspecte une autre hépatopathie associée à l'hépatite C .

Dans notre série, aucune PBF n'a été réalisée, et la fibrose a été évaluée par fibroscan et fibrotest, en fonction de la disponibilité et des moyens des patients.

- Un seul patient était cirrhotique .

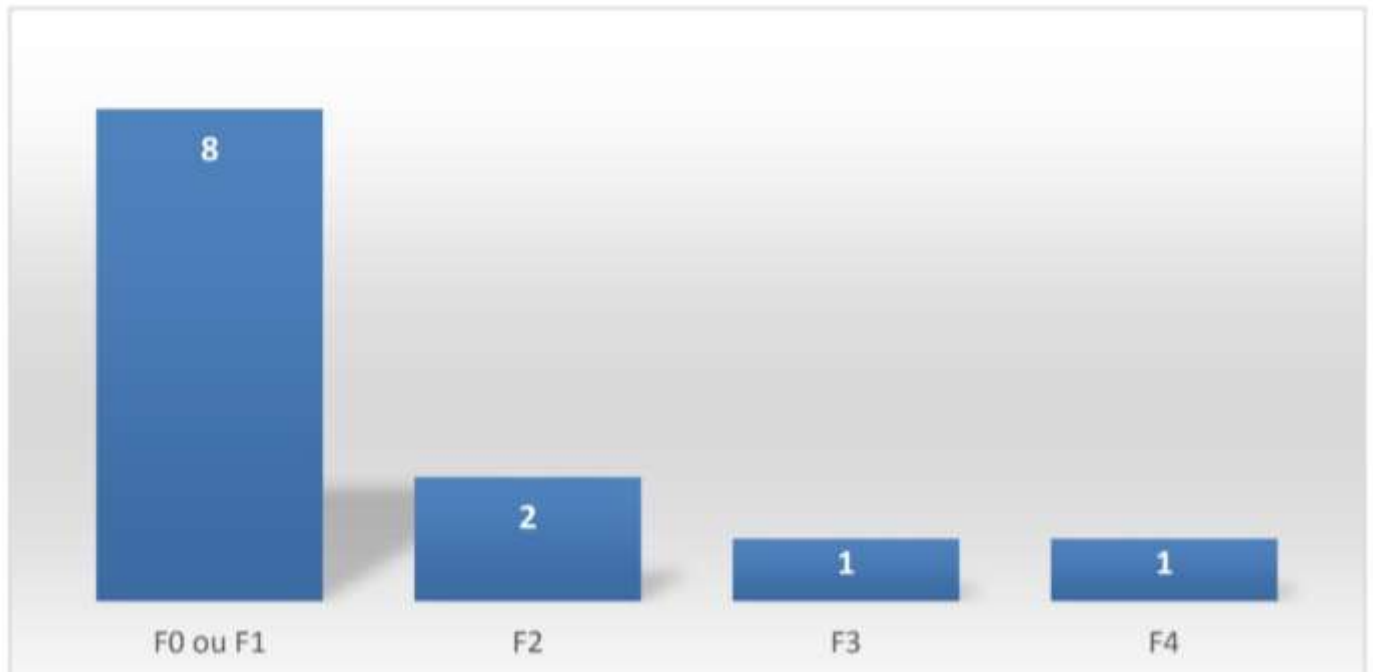


Figure 18 : répartition selon le stade de fibrose évalué par Fibroscan ou Fibro-test et acti-test .

- Un patient avait une cytolyse modérée, qui s'est normalisée à S4 du traitement.

TABLEAU 8 : caractéristiques des patients de notre série

PATIENT	Colonne1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
SEXE		F	F	H	F	H	H	H	F	H	F	F	H
AGE		38.	40.	47.	68.	50.	50.	49.	46.	80.	39.	40.	47.
GENOTYPE		1b	1b	1b	1b	1b	2.	1b	1b	1b	1b	1b	1b
Cirhose		NON	NON	NON	NON	OUI	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON
charge virale initiale		5.2	5.5	4.73	5.8	5.42	6.2	4.8	5.7	5.45	7.1	6.8	5.1
reponse à ttt ultérieur		NAIF	NAIF	NAIF	NAIF	NAIF	NAIF	NAIF	NAIF	NAIF	NAIF	NAIF	NAIF
TTT		DAC+SOF	DAC+SOF	DAC+SOF	DAC+SOF	DAC+SOF	DAC+SOF	DAC+SOF	DAC+SOF	DAC+SOF	DAC+SOF	DAC+SOF	DAC+SOF
DUREE		12S	12S	12S	12S	12S	12S	12S	12S	12S	12S	12S	12S
CO-morbidités		NON	NON	NON	Diab sous	NON	HTA+Obst	NON	CO-infec	NON	NON	NON	NON
					insuline		hypotyr		HVB				
Stade IRC		HDC	HDC	HDC	HDC	HDC	HDC	HDC	HDC	HDC	HDC	HDC	HDC

Un patient avait une cytolysse modérée, qui s'est normalisée à S4 du traitement.

2. Traitement antiviral :

2.1. Les moyens thérapeutiques et les protocoles utilisés :

Tous les patients de notre série sont mis sous une association de :

Sofosbuvir 400mg (1cp/j) + Daclatasvir 60mg (1cp/j) pendant 12 semaines .

Avec respect des recommandations AFEF 02/2016 dans notre contexte avec les molécules disponible au Maroc.

2.2. Efficacité thérapeutique

Un suivi régulier des charges virales VHC est régulièrement réalisé chez nos patients au cours de leur traitement par les antiviraux directs. Les valeurs des charges virales sont notamment mesurées à J0 de l'initiation du traitement puis tous les 04 semaines (S4,S8) jusqu'à la fin du traitement S12 puis à S24 pour avoir la RVS (sauf en cas d'effets indésirables majeurs) .

2.2.1. La Réponse Virologique à S4 (RVS4) :

La réponse à S4 du début du traitement antiviral est définie comme une indétectabilité de la charge virale après 04 semaines de traitement.

Dans notre série tous les patients 12/12 ont obtenu une RVR soit 100%.

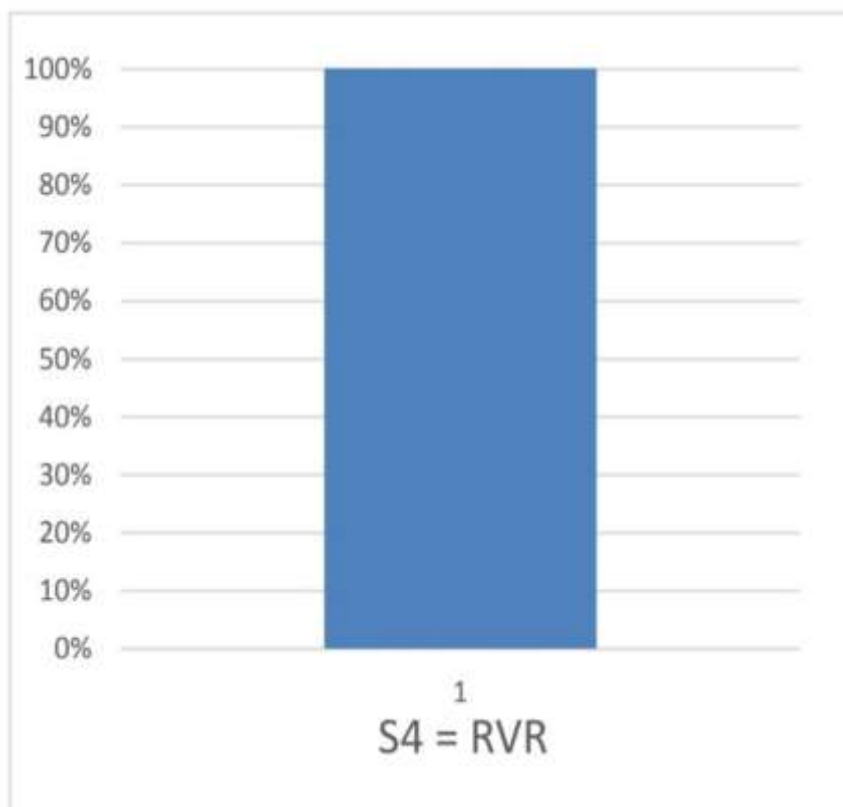


Figure 19: réponse virale à S4 du traitement dans notre série

2.2.2. Evaluation de la Réponse Virologique au cours traitement à S8, S12, S24

Les 12 patients de notre série ont été mis sous traitement sofosbuvir +daclatasvir pour une durée de 12sem. Et leur charge virale était indétectable à S4 et à S12, soit 100 % de réponse virologique rapide (RVR).

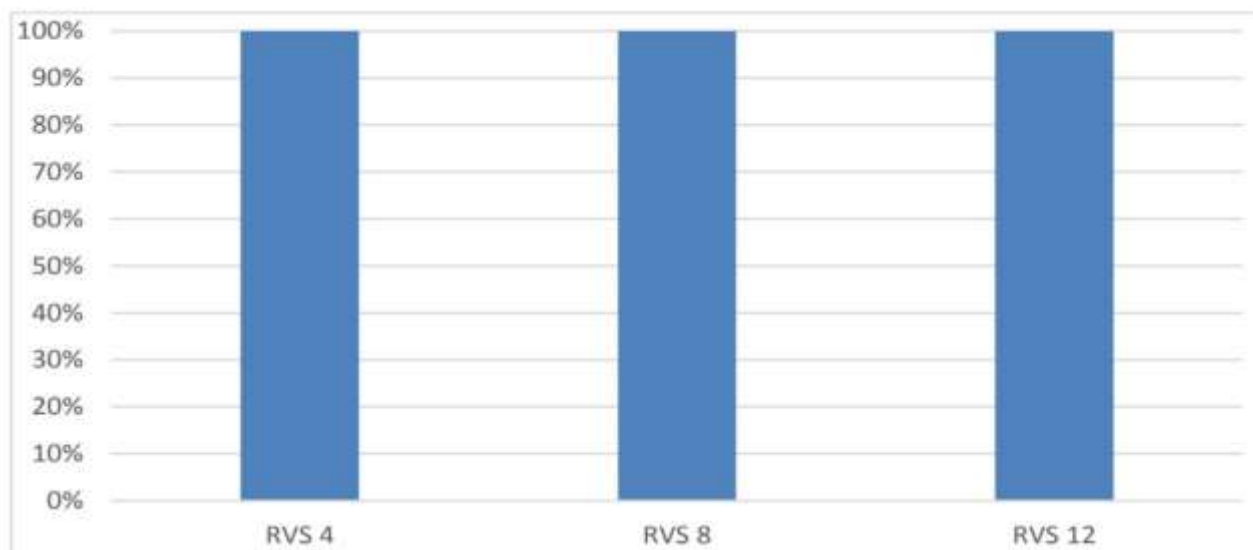


Figure 20 : réponse virologique de nos patients à S4, S8, S12

2.2.3. La réponse virologique soutenue :

La réponse virologique soutenue à S24 (RVS24), définissant la guérison, étaient obtenue chez les onze patients contrôlés soit 92% de RVS (une patiente diabétique de 68 ans est décédée avant le contrôle)

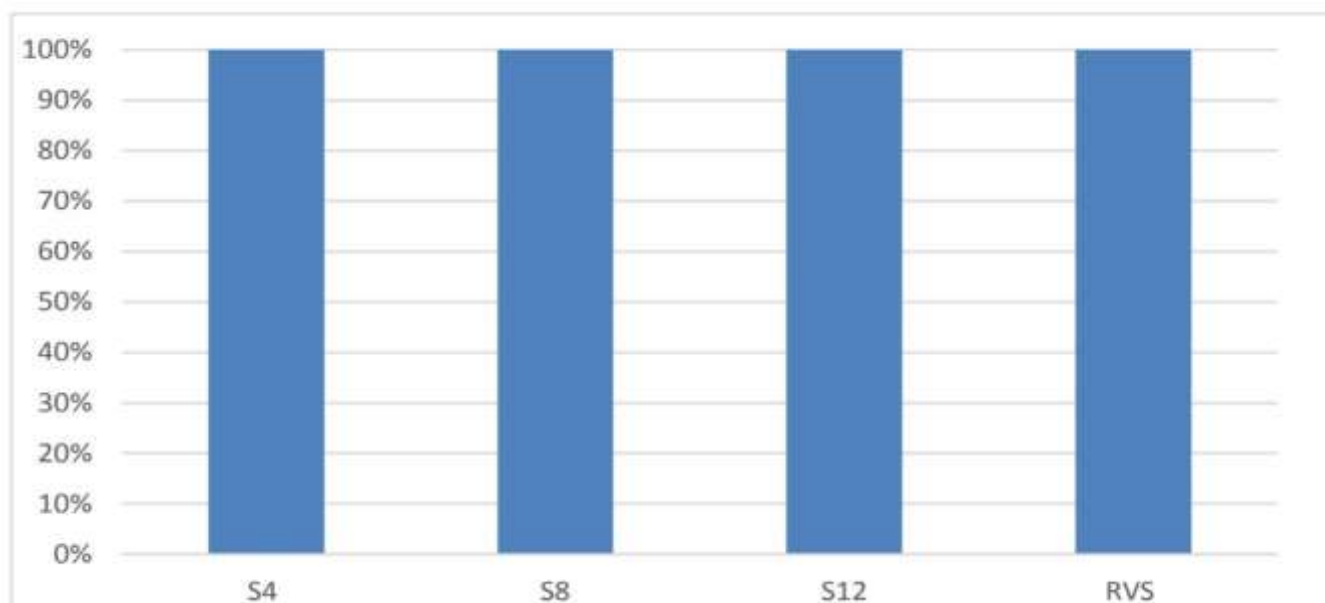


Figure 21 : Réponse virologique de nos patients à S4 ,S8 ,S12 et la RVS.

3. Tolérance aux traitements :

Les agents antiviraux directs du VHC ont un très bon profil de tolérance. Les effets indésirables n'impliquent pas d'adaptation de posologie ni de règle d'arrêt du traitement. Les effets indésirables cliniques les plus fréquemment décrits (> 5 % des patients) sont la fatigue, les céphalées, l'insomnie, les nausées et la diarrhée. Ils sont le plus souvent de grade 1 et 2 et n'entraînent que rarement un arrêt du traitement [153].

Dans notre série on a cherché ces effets indésirables les résultats sont présentés dans le tableau 9 .

Tableau 9 : Les effets indésirables recherchés chez nos patients .

	EFFECTIF	POURCENTAGE
FATIGUE	2	17%
CEPHALEES	0	0%
INSOMNIE	0	0%
NAUSEES	0	0%
DIARHEE	0	0%

Dans notre série, onze patients avaient un taux de transaminases normal au début du traitement (92 %) ; un seul (8 %) présentait une valeur égale à deux fois la limite supérieure de la normale.

Plusieurs cas de bradycardies sévères ont été décrits chez des patients recevant du Sofosbuvir, en particulier chez ceux recevant de l'amiodarone, probablement en raison de l'augmentation de la concentration en Sofosbuvir en présence de l'amiodarone [154] mais aussi chez des patients ne prenant pas d'amiodarone [155][156]. Il est donc contre-indiqué d'utiliser des traitements contenant du Sofosbuvir chez les patients qui prennent de l'amiodarone.

Dans notre série aucun patient n'a présenté de bradycardie sévère.

V. DISCUSSION

Les hémodialysés constituent une population particulièrement exposée à l'infection par le VHC, d'une part, en raison de l'abord vasculaire régulier, et, d'autre part, du fait de l'altération des défenses immunitaires induites par l'insuffisance rénale chronique [157, 158].

La séroprévalence de l'infection par le VHC dans cette population à risque varie d'un pays à l'autre et même, dans un pays donné, d'une région à une autre, voire d'une unité d'hémodialyse à une autre. Elle est de 25 % aux États Unis [159], de 68 % en Arabie Saoudite [160], de 13,5 % en Europe [161] et de 32 % au Maroc selon le registre national Maroc greffe dialyse (Magredial) [162].

Cependant, certaines des études ayant permis d'établir ces valeurs ne concernaient qu'un nombre très réduit de centres de dialyse, et un faible effectif ; elles ne représentent donc pas la séroprévalence de l'HVC chez les hémodialysés d'un pays [163]. Au Maroc, la valeur de 32 % fournie par le registre Magredial est une moyenne globale, et la séroprévalence varie, selon les unités de dialyse, de 11 % jusqu'à plus de 85 % [164, 165].

Dans une étude rétrospective récente, menée auprès de 141 patients hémodialysés chroniques, entre avril 2010 et septembre 2012 à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, la prévalence du VHC chez les hémodialysés chroniques traités, évaluée par PCR, était de 12,1 % [166].

Il existe plusieurs moyens d'évaluer la fibrose. Le plus fiable est la ponction-biopsie du foie (PBF), mais elle est rarement réalisée en pratique, et on lui préfère des examens non invasifs comme le fibroscan et le fibrotest. Dans notre série, aucune PBF n'a été réalisée, et la fibrose a été évaluée par fibroscan et fibrotest, en fonction de la disponibilité et des moyens des patients.

Chez les patients dialysés, les transaminases sont souvent normales [167], la charge virale faible [168] et la fibrose hépatique souvent modérée [169, 170], avec 20 % de patients en F2, 6 % en F3, et seulement 4 % en F4 [171].

Alors que l'augmentation des transaminases est observée de façon constante ou fluctuante chez 80 % des patients ayant une fonction rénale normale, elle n'est observée que chez un tiers des patients hémodialysés [172]. Dans notre série, onze patients avaient un taux de transaminases normal au début du traitement (92 %) ; un seul (8 %) présentait une valeur égale à deux fois la limite supérieure de la normale.

L'objectif du traitement est l'obtention d'une éradication virale. Celle-ci est affirmée par la persistance d'une charge virale (ARN du VHC) indétectable douze semaines après la fin du traitement (RVS12). Cette guérison virologique permet d'améliorer le pronostic vital et de minimiser les complications de la maladie hépatique ainsi que les comorbidités et les manifestations extra hépatiques.

Selon les recommandations de l'Association française pour l'étude du foie sur la prise en charge de l'hépatite virale C (mars 2017) [173], trois options sont disponibles pour traiter les patients en insuffisance rénale sévère ou dialysés :

- grazoprévir + elbasvir pendant douze semaines,
- paritaprévir/ritonavir + ombitasvir ± dasabuvir pendant douze semaines,
- sofosbuvir + daclatasvir pendant douze semaines.

Une autre association est en cours de développement : glécaprévir + pibrentasvir pendant douze semaines.

Une étude, menée par Desnoyer à l'hôpital Bichat Claude Bernard (Paris, France), a décrit les données pharmacocinétiques et cliniques de l'utilisation de sofosbuvir dans une série de douze patients hémodialysés atteints d'HVC. Les patients ont reçu du sofosbuvir soit une fois par jour ($n = 7$), soit trois fois par semaine ($n = 5$), en combinaison avec un autre agent (ribavirine, siméprévir, daclatasvir ou ledipasvir) après la dialyse.

Huit patients ont été mis sous l'association sofosbuvir + daclatasvir, dont quatre sous sofosbuvir quotidien et quatre sous trois doses par semaine après séance de dialyse.

La RVS a été obtenue chez dix des douze patients (83 %). La rechute virologique s'est produite chez deux cirrhotiques, qui ont été mis sous sofosbuvir (une dose trois fois par semaine) + daclatasvir [174]. La RVS a été obtenue chez six des huit patients (75 %) sous association daclatasvir + sofosbuvir, et chez 100 % des sujets sous sofosbuvir à dose quotidienne + daclatasvir [175].

Une autre étude était faite à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat . elle avait comme objectif l'évaluation du traitement de l'hépatite virale C par les antiviraux directs chez les insuffisants rénaux chroniques et les hémodialysés chroniques . 06 patients on été évalués par des données clinico biologiques et virologiques puis mis sous traitement par sofosbuvir400mg/j en association avec daclatasvir 60mg/j . la RVS 12 semaines après arrêt du traitement a été obtenue chez 100% des cas [151].

Les résultats de notre étude étaient de 100 % de RVR et de 92 % de RVS (incluant le patient cirrhotique, et en raison du décès d'une patiente avant le contrôle à S24).

Les agents antiviraux directs du VHC ont un très bon profil de tolérance. Les effets indésirables n'impliquent pas d'adaptation de posologie ni de règle d'arrêt du traitement. Les effets indésirables cliniques les plus fréquemment décrits (> 5 % des patients) sont la fatigue, les céphalées, l'insomnie, les nausées et la diarrhée. Ils sont le plus souvent de grade 1 et 2, et n'entraînent que rarement un arrêt du traitement [173].

Dans l'étude faite à HMIMV de Rabat , la tolérance était très bonne, une seule patiente a présenté une asthénie profonde.[151]

Dans notre série, deux patients ont signalé de la fatigue durant le traitement, gérée par des traitements symptomatiques, sans diminution des doses ou arrêt du traitement. On notait à l'inverse un bien-être rapporté par les patients. Aucune donnée n'est disponible sur les circonstances du décès de la patiente diabétique âgée de 68 ans.

Plusieurs cas de bradycardies sévères ont été décrits chez des patients recevant du sofosbuvir, en particulier chez ceux prenant aussi de l'amiodarone [176] mais pas exclusivement [177, 178].

Plusieurs études montrent que le traitement de l'HVC par des schémas associant sofosbuvir à un autre agent antiviral direct, notamment daclatasvir, chez les patients hémodialysés chroniques, donne de bons résultats avec une RVS allant de 75 à 100 % (100 % dans notre étude, en excluant la patiente perdue de vue). La tolérance de ces antiviraux directs était aussi bien meilleure que les traitements associant la ribavirine ou l'interféron pégylé.

Les données pharmacocinétiques et cliniques concernant l'utilisation de sofosbuvir chez les hémodialysés chroniques sont limitées.

VI. CONCLUSION

Les nouvelles recommandations concernant le traitement de l'HVC chez les hémodialysés chroniques privilégient des schémas thérapeutiques dont le sofosbuvir est absent. Or au Maroc, seules deux molécules d'antiviraux directs sont actuellement disponibles : le sofosbuvir et le daclatasvir.

Notre étude montre une très bonne efficacité chez les douze patients hémodialysés mis sous l'association de sofosbuvir 400 mg/j et de daclatasvir 60 mg/j pour un traitement de douze semaines avec une RVS chez 92 % des patients et surtout une bonne tolérance, avec de très rares effets indésirables. En attendant l'entrée du grazoprévir et de l'elbasvir dans le marché marocain, le traitement du VHC chez les patients hémodialysés par le schéma thérapeutique associant sofosbuvir 400 mg/j et daclatasvir 60 mg/j peut donc être proposé avec une surveillance régulière.

RESUME

RESUME

TITRE : Traitement de l'hépatite C par l'association des antiviraux directs (sofosbuvir–daclatasvir) chez les hémodialysés chroniques .

AUTEUR : Lamzouri Nizare

MOTS CLES : hépatite virale C, hémodialyse ,daclatasvir, sofosbuvir , Réponse, effets indésirables.

INTRODUCTION : L'hépatite virale C pose un problème majeur de santé publique. Elle est plus fréquente et plus sévère chez les patients hémodialysés chroniques. Son traitement a beaucoup progressé ces dernières années avec l'apparition d'antiviraux à action directe désormais disponible au Maroc récemment. Le but principal de notre travail est d'analyser l'efficacité et la tolérance de ces antiviraux chez les patients hémodialysés chroniques.

PATIENTS ET METHODES Il s'agit d'une étude rétrospective, conduite depuis octobre 2016, au service de gastroentérologie de l'hôpital militaire Moulay–Ismail (Meknès). Douze patients hémodialysés chroniques porteurs d'HVC ont été évalués, puis mis sous traitement (sofosbuvir 400 mg/j et daclatasvir 60 mg/j). Le bilan hépatique, hématologique, et la charge virale étaient les principaux éléments du suivi.

RESULTATS : Notre série compte actuellement 12 cas. Tous les patients sont des hémodialysés chroniques . La plupart des patients avaient un génotype 1b ; un seul avait un génotype 2. La charge virale moyenne est de 5,65 Log UI/l. Les résultats de notre étude sont très satisfaisante, 100% de nos patients ont eu une charge virale négative à la 4ème semaine du traitement. la réponse virologique 12semaine après arrê du traitement a été obtenue chez 100% des cas.la tolérance était très bonne, une seule patiente décédée avant S24.

CONCLUSION : Les dernières recommandations privilégient des schémas thérapeutiques sans sofosbuvir chez les insuffisants rénaux chroniques. Pour autant, du fait de la non-disponibilité d'autres molécules dans notre contexte, notre étude plaide en faveur de l'utilisation de l'association sofosbuvir400mg/j et daclatasvir 60mg/j qui s'avère efficace et bien toléré chez les hémodialysés chroniques.

ABSTRACT

TITLE : Treatment of viral hepatitis C by direct antivirals(sofosbuvir–daclatasvir) in patients with chronic hemodialysis.

KEYWORDS: viral hepatitis C, hemodialysis, sofosbuvir,daclatasvir, response, adverse effects.

INTRODUCTION: Viral hepatitis C poses a major public health problem. It is more common and more severe in chronic hemodialysis patients. Its treatment has progressed much in recent years with the appearance of antivirals with direct action now available in Morocco recently. The main objective of our work is to analyze the efficacy and tolerance of these antivirals in patients with chronic hemodialysis.

PATIENTS AND METHODS: Our work consists of a retrospective study since october 2016 to November 2019 the department of gastroenterology of the military hospital Moulay–Ismail (MEKNES) . 12 patients with chronic hemodialysis and with viral hepatitis c were evaluated and then treated with sofosbuvir400mg / day in combination with daclatasvir 60mg / day. HCV viral load, liver function and kidney function were the main points of follow–up. Clinical and biological tolerance was also evaluated.

RESULTS: There are currently 12 cases in our series. All patients are chronic hemodialysis. most patients have Genotype 1 , only one had a genotype 2. The mean viral load is 5,65 Log IU / l. The results of our study are very satisfactory, 100% of our patients had a negative viral load at the 4th week of treatment. Virological response 12 weeks after discontinuation of treatment was obtained in 100% of cases. The tolerance was very good, only one patient who died before week 24.

COCLUSION : The latest recommendations focus on treatment regimes without sofosbuvir in patients with chronic renal insufficiency. In the absence of other molecules in Morocco, our study supports the use of the combination of sofosbuvir 400mg /d and daclatasvir 60mg /d which is effective and well tolerated in chronic hemodialysis patients.

ملخص

المقدمة:

يعتبر فيروس التهاب الكبد الفيروسي سي مشكلة صحية رئيسية، وهو أكثر شيوعا وخطورة عند مرضى الفشل الكلوي المزمن في مرحلة غسيل الكلي، وقد شهد علاجه تقدما مهما وذلك باستحداث أدوية جديدة تسمى العوامل المباشرة المضادة للفيروسات والمتوفرة مؤخرا بالمغرب.

الغرض الرئيسي من عملنا هو تحليل فعالية وسلامة هذه الادوية الجديدة المضادة للفيروسات.

المرضى والطرق:

نحن نعمل على دراسة استطلاعية منذ شهر أكتوبر 2016 بقسم أمراض الجهاز الهضمي بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس، تم تقييم 12 مريضا بجمع بياناتهم السريرية، البيولوجية، والفيروسية، ومن ثم وضعهم تحت العلاج بواسطة: سوفوسيفير 400 مع مع داكلاتسفير 60 مغ، تم متابعة المرضى عن طريق تحديد الحمل الفيروسي، تحاليل وظائف الكبد والوظيفة الكلوية، وتم كذلك تقويم السلامة الدوائية عن طريق البحث عن الاعراض الجانبية السريرية والبيولوجية.

النتائج:

في دراستنا لدينا 12 مريضا، جميع المرضى يعانون من الفشل الكلوي المزمن في مرحلة غسيل الكلي، النمط الجيني 1 هو السائد، حالة واحدة نمط جيني 2، متوسط الحمل الفيروسي 5,65 لوغاريتم. نتائج دراستنا هي مرضية للغاية، حيث أن 100% من مرضانا حصلوا على حمل فيروسي سلبي في الأسبوع الرابع من العلاج، وتم القضاء على الفيروس لدى 100% من المرضى بعد الأسبوع 12 من العلاج، أو ما يسمى بالاستجابة الفيروسية المتواصلة.

السلامة الدوائية كانت جيدة جدا حيث أن مريضة واحدة ماتت قبل الأسبوع 24.

الخلاصة:

أحدث التوصيات تنصح باستخدام أنظمة دوائية بدون سوفيسبيفير عند مرضى الفشل الكلوي المزمن والغسيل الكلوي، في السياق المغربي حيث باقي الادوية لا تزال غير متوفرة، دراستنا تشجع على استخدام نظام دوائي سوفيسبيفير 400 مغ مع داكلاتسفير 60 مغ في اليوم والذي يبدو فعالا وجيد التحمل، الفعالية العالية والسلامة الجيدة لهذه العوامل المباشرة المضادة للفيروسات الجديدة تعطينا الامل في أن نحلم بمستقبل دون التهاب الكبد الفيروسي سي.

ANNEXES

Annexe 1: Fiche de Suivi des patients atteints de l'hépatite virale C chroniques sous traitement Service de Gastroentérologie , Hôpital militaire Moulay Ismail ,Meknès .

Nom et prénom :			
Date de Naissance :			
Sexe :	<input type="checkbox"/> Homme	<input type="checkbox"/> Femme	
Adresse :	Téléphone :	Mutuelle :	

1. Maladie Virale :

Génotype du VHC :
ARN du VHC : (U/ml) (Log)

2. Maladie hépatique : 3. Co-Morbidités :

- Fibroscan(Kpa) :
- ActiTest :
- FibroTest :
- Score de Métavir : A : F :
- Cirrhose : non oui (Score de Child :)
- Cryoglobulinémie : non oui
- Endoscopie : (date :)
- / Varices œsophagiennes : non oui (grade)
- Ascite : non oui

- Taille(m) :
- Poids(kg)
- IMC (kg/m²) :
- Diabète : non oui
- Cardiopathie : non oui
- Insuffisance rénale chronique : non oui
- (si oui : DFG : ml/mon/1.73m²)
- (Hémodialysé : non oui)
- Alcool : non oui
- Co-infection VHB,VIH : non oui

Médicaments : non oui

4. Bilan biologique pré-thérapeutique :

GB :	ALAT :	BIL :
PNN :	ASAT :	TP :
Hb :	GGT :	Albumine
PLT :	PAL :	

5. Statut thérapeutique de la maladie :

if pondeur, Rechutteur*

* Traitements déjà réalisés	Durée (semaines)	Réponse

6. Traitement actuel :

➤ Schéma thérapeutique proposé

- SOF+PEG+ RBV
- SOF+RBV
- SOF+DCV

➤ Date du début du traitement :

➤ Surveillance

	S0	S4	S8	S12	S16	S24
Charge virale						
GB						
HB						
PLT						
ALAT						
Créat						
DFG						

➤ Effets indésirables

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. World Health Organization. Global alert and response (GAR). Hepatitis C. 2012(<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index4.html>).
- [2]. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006;45:529–38.
- [3]. Jadoul M, Barril G. Hepatitis C in haemodialysis: epidemiology and prevention of hepatitis C virus transmission. *Contrib Nephro*
- [4]. Fissell R, Bragg–Gresham J, Woods J, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int*
- [5]. Kliem V, Burg M, Haller H, Suwelack B, Abendroth D, Fritsche L, et al. Relationship of hepa–titis B or C virus prevalences, risk factors, and outcomes in renal transplant recipients: analysis of German data. *Transplant Proc*
- [6]. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney*
- [7]. Goodkin D, Bragg–Gresham J, Koenig G, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, et al. Association of comorbid conditions and mortality in haemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the dialysis outcomes and practice patterns. *J Am Soc Nephrol*
- [8]. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) transplant work group. Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*
- [9]. Dumortier J, Guillaud O, Gagnieu MC, Janbon B, Juillard L, Morelon E, et al.

Anti-viral triple therapy with telaprevir in haemodialysed HCV patients: is it feasible? *J Clin Virol*

- [10]. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405–16.
- [11]. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1195–206
- [12]. Bronowicki JP, Davis M, Flamm S, et al. Sustained virologic response (SVR) in prior peginterferon/ribavirin (PR) treatment failures after retreatment with boceprevir (BOC) + PR: the PROVIDE study interim results. *J Hepatol* 2012;56:Suppl2:S6. Abstract
- [13]. Choo QL, Richman KH, Han JH, Berger K, Lee C, Dong C et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991; 88:2451–2455.
- [14]. Major ME, Feinstone SM. The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology*. 1997 ; 25:1527–1538.
- [15]. Grakoui A, Wychowski C, Lin C, Feinstone SM, Rice CM. Expression and identification of hepatitis C virus polyprotein cleavage products. *J Virol*. 1993; 67:1385–1395.
- [16]. Carrere-Kremer S, Montpellier-Pala C, Cocquerel L, Wychowski C, Penin F, Dubuisson J. Subcellular localization and topology of the p7 polypeptide of hepatitis C virus. *J Virol*. 2002 ;76:3720–3730
- [17]. Xu Z, Choi J, Lu W, Ou JH. Hepatitis C virus f protein is a short-lived protein associated with the endoplasmic reticulum. *J Virol*. 2003 ; 77:1578–1583.
- [18]. Van Soest H, Boland GJ et al . Hepatitis C: Changing genotype distribution with important implications for patient management. *Neth. J. Med* 2006; 64 (4): 96–

9

- [19]. Hollander A, Glaumann H et al Histological findings Genotype distribution and percentage of patients with chronic hepatitis C virus infection Scand. J. Gastroenterol 2004, 39: 164–167
- [20]. Bennani A. Institut Pasteur Casablanca Epidemiologie moléculaire de l'Hépatite virale C au Maroc Thèse de Doctorat es-science 2002
- [21]. Guy Vernet Molecular diagnosis in virology J. Clin. Virology 2004, 31 (4): 239–247
- [22]. Cabrera R, Tu Z. Xu Y et al An Immunomodulatory role for CD4+ Regulatory T cell in hepatitis C Hepatology 2004, 40: 1062–1071
- [23]. Vergani D et Mielli-Vergani GViral Hepatitis:Virus/Host Interaction J.Gastroenterol. Hepatol. 2004, 19 : s307–s310 103
- [24]. Pandery JP, Astemborski J et al. Re-examining the role of the humoral immune response in control of hepatitis C viral infection. J Virol 2004; 78: 4561–4565
- [25]. Brass V, Moradpur et al. Molecular virology of hepatitis C : 2006 Update Int. J.Med. Sci. 2006; 3 (2) : 29–34
- [26]. Huang RH, Hu HQ et al. A practical approach to managing patients with HCV infection Int. J Med Sci. 2006; 3 (2) : 63–8
- [27]. Kamal S , Ismail A et al. Pegylated Interferon a therapy in acute hepatitis C. Hepatology 2004; 39: 1721–1731
- [28]. Leone N, Rizzetto M. Natural history of chronic hepatitis C . Minerva Gastroenterology Dietol. 2005 Mar;51(1):31–46
- [29]. Vijaya V. Mysorekar, Saraswathi G.Rao, K.C.liver histology in patients on hemodialysis with hepatitis C viral infection. Indien journal of pathology and microbiology.2008; 51 (2).

- [30]. Hung KY, Tsai TJ, Yen CJ, Yen TS. Infection associated with double lumen catheterization for temporary haemodialysis : experience of 168 cases. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10 : 247–251
- [31]. Hoofnagle JH .Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002, 36 : s21–s29
- [32]. Buffet C. Hépatite chronique virale C. *Revue Francaise Des Laboratoires* 2003, 358 :25–30
- [33]. Alberti A, Bocrato S et al. Therapy of acute hepatitis C .*Hepatology* 2002; 36: s195–s200
- [34]. Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal ALT levels. *Hepatology* 2002; 36: s179–s18
- [35]. Bedossa P. Fibrosis in chronic hepatitis C: mechanisms and cofactors *Gastroenterol. Clin. Biol* 2002; 26: B163–B167 104
- [36]. Qian KP, Natov SN, Pereira BJ, Lau JY. Hepatitis C virus mixed genotype infection in patients on hemodialysis. *J Viral Hepatol* 2000; 7: 153–160
- [37]. Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA, Murthy BV, Ruthazer R. Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end–stage renal disease. *Kidney Int* 1998; 53 : 1374–1381
- [38]. Bahr M, Manns M. Treatment of chronic HCV infections in compensated and decompensated cirrhosis .*J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: s94–s98
- [39]. E Maillard. Epidemiology, natural history and pathogenesis of hepatocellular carcinoma *Cancer. Radiotherapy* 2011; 15 : 3–6
- [40]. C. Hezode, A. Mallat. Comorbidité et hépatotoxicité du tabac et des substances récréatives .*Gastro entérologie clinique et biologique* .Dec 2009 ; vol 33 N 12 : 1131 –1135.

- [41]. Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA, Murthy BV, Ruthazer R, Schmid CH, Levey AS. Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in endstage renal disease. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int* 1998, 53 : 1374–1381.
- [42]. Pillonel J, Laperche S, Saura C, Desenclos JC, Courouce AM. Trends in residual risk of transfusion–transmitted viral infections in France between 1992 and 2000. *Transfusion* 2002, 42 : 980–988.
- [43]. Kalantar–Zadeh K, Miller LG, Daar ES. Diagnostic discordance for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 290–300.
- [44]. Nakayama E, Akiba T, Marumo F, Sato C. Prognosis of anti–hepatitis C virus antibody–positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2000, 11 : 1896–1902.
- [45]. Fissell RB, Bragg–Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, Rayner HC, Greenwood RN, Akiba T, Young EW. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2004; 65: 2335–2342
- [46]. S Sekkat, N Kamal, B Benali, H Fellah, K Amazian, A Bourquia, Aj El Kholti. Prévalence des anticorps anti–VHC et incidence de séroconversion dans cinq centres d'hémodialyse au Maroc. *Néphrologie & Thérapeutique*, Volume 4, Issue 2, April 2008, Pages 105–110
- [47]. R. El Youbi, C. Maaroufi, K. Benzakour, Z.B. Fatim, H. Mbarki, M. Arrayhani, T. Sqalli Service de néphrologie–dialyse, CHU Hassan II, Fès, Maroc. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* Volume 57, numéro S1 page 25 (mai 2009)

- [48]. Y Amar, L Benamar, I Laouad, F Ezaitouni, N Ouzeddoun, L Balafrej. L'hépatite virale C dans un centre d'hémodialyse marocain : prévalence et facteurs de risque (Centre d'hémodialyse, Hôpital Ibn Sina, Rabat, Maroc). *Gastroenterol Clin Biol* 2005 ; 29:746–753
- [49]. K Boulaajaj ,Y Elomari ,B Elmaliki ,B Madkouri ,D Zaid ,N Benchemsi. Infections virales:VHC,VHB et VIH chez les hémodialyses,CHU Ibn-Rochd,Casablanca. *Néphrologie&Thérapeutique*1.2005 ; 2 :74–284
- [50]. J Iram .prévalence de l'hépatite virale C chez les hémodialysés chronique Wilaya de marrakech. Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech. Thèse.
- [51]. martin P ,carter P ,fabrizi G, dixir V, artia L et al .histopathological features of hepatitis c renal transplant candidates .*transplantation* 2000,69,14, 79–84
- [52]. boyacioglu S ,cur G , yitmaz u , korkmaz M , demirha B , bilezikci B ,et al . investigation of possible clinical and laboratory predictors of liver fibrosis in haemodialysis patients infected with hepatitis c virus transplant *proc* 2004;36;50–2
- [53]. Furusyo N, Hayashi J, Kakuda K, Ariyama I, Kanamoto–Tanaka Y, Shimizu C, Etoh Y, Shigematsu M, Kashiwagi S. Acute hepatitis C among Japanese hemodialysis patients: a prospective 9–year study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1592–1600.
- [54]. S Sekkat, N Kamal, B Benali, H Fellah, K Amazian, A Bourquia, Aj El Kholti. Prévalence des anticorps anti–VHC et incidence de séroconversion dans cinq centres d'hémodialyse au Maroc. *Néphrologie & Thérapeutique*, Volume 4, Issue 2, April 2008, Pages 105–110

- [55]. R. El Youbi, C. Maaroufi, K. Benzakour, Z.B. Fatim, H. Mbarki, M. Arrayhani, T. Sqalli Service de néphrologie–dialyse, CHU Hassan II, Fès, Maroc. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* Volume 57, numéro S1 page 25 (mai 2009)
- [56]. Y Amar, L Benamar, I Laouad, F Ezaïtouni, N Ouzeddoun, L Balafrej. L'hépatite virale C dans un centre d'hémodialyse marocain : prévalence et facteurs de risque (Centre d'hémodialyse, Hôpital Ibn Sina, Rabat, Maroc). *Gastroenterol Clin Biol* 2005 ; 29:746–753
- [57]. K Boulaajaj ,Y Elomari ,B Elmaliki ,B Madkouri ,D Zaid ,N Benchemsi. Infections virales:VHC,VHB et VIH chez les hémodialyses,CHU Ibn–Rochd,Casablanca. *Néphrologie&Thérapeutique*1.2005 ; 2 :74–284 .MMOI
- [58]. Fabrizi F, Lunghi G, Andrulli S, Pagliari B, Mangano S, Faranna P, Pagano A, Locatelli F. Influence of hepatitis C virus (HCV) viraemia upon serum aminotransferase activity in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc* 1997;12:1394–8 .
- [59]. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Brezina M, Russell J, Conrad A, Schmid P, Gerosa S, Gitnick G. Detection of de novo hepatitis C virus infection by polymerase chain reaction in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1999;19:383–8
- [60]. Alric L, Di–Martino V, Selves J, Cacoub P, Charlotte F, Reynaud D, Piette J–C, Péron J–M, Vinel J–P, Durand D, Izopet J, Poynard T, Duffaut M, Rostaing L. Long–term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2002;123:1494–9
- [61]. Roth D, Gaynor JJ, Reddy KR, Ciancio G, Sageshima J, Kupin W, Guerra G, Chen L, Burke GW. Effect of kidney transplantation on outcomes among patients with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol JASN* 2011;22:1152– 60

- [62]. Kamar N, Alric L, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis C virus and kidney disease. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2013;37:328-33
- [63]. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. Kidney Int 1997;51:981-99.
- [64]. N. Hanuka , E. Sikuler , D. Tovbin , M. Mostoslavsky , M. Hausman , M. Orgel, A. Yaari & Y. Shemer-Avni. Hepatitis C virus infection in renal failure patients in the absence of anti-hepatitis C virus antibodies. Journal of Viral Hepatitis. (2002) Volume 9 Issue 2, Pages 141 - 145
- [65]. F. Fabrizi, G. Lunghi, F. Aucella, S. Mangano, F. Barbisoni, S. Bisegna, D. Vigilante, Aurelio Limido and P. Martin. Novel Assay Using Total Hepatitis C Virus (HVC) Core Antigen quantification for Diagnosis of HVC Infection in Dialysis Patients. JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Jan. 2005, p. 414-420
- [66]. S. Medhi, Sai K. Potukuchi, S. K. Polipalli, S S. Swargiary, P. Deka, A. Choudhary, N. Begum, Z. Hussain, R.S. Ahlawat, P. Kar a. Diagnostic utility of hepatitis C virus core antigen in hemodialysis patients. Clinical Biochemistry 41 (2008) 447-452G.
- [67]. Barril, I. Castillo, M. Dolores Arenas, M. Espinosa, J. Garcia-Valdecasas, N. Garcia-Fernandez, E. Gonzalez-Parra, J. Maria Alcazar, C. Sanchez, J. Carlos Diez-Baylon, P. Martinez, J. Bartolome and V. Carreno. Occult Hepatitis C Virus Infection among Hemodialysis Patients. J Am Soc Nephrol 19: 2288-2292, 2008 L'hépatite virale C en hémodialyse : étude multicentrique ambispective de séroconversion et de prévalence

- [68]. Jadoul M, Cornu C, van Y, persele de Strihou C. The Universitaires Cliniques St-Luc (UCL) Collaborative Group Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: a 54 month follow-up of the Belgian Multicenter Study. *Kidney Int* 1998;53:1022-5.
- [69]. Jadoul M, Cornu C, van Y, persele de Strihou C. The Universitaires Cliniques St-Luc (UCL) Collaborative Group Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: a 54 month follow-up of the Belgian Multicenter Study. *Kidney Int* 1998;53:1022-5.
- [70]. Lee M-H, Yang H-I, Lu S-N, Jen C-L, You S-L, Wang L-Y, Wang C-H, Chen WJ, Chen C-J, R.E.V.E.A.L.-HCV Study Group. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012;206:469-77
- [71]. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2011;9:509-16.
- [72]. Van der Meer AJ, Pays bas, AASLD 2013, Abs. 1425, actualisé.
- [73]. Biggins SW, Bambha KM, Terrault NA, Inadomi J, Shiboski S, Dodge JL, Gralla J, Rosen HR, Roberts JP. Projected future increase in aging hepatitis C virus infected liver transplant candidates: a potential effect of hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2012;18:1471-8

- [74]. Deuffic-Burban S, Mathurin P, Rosa I, Bouvier A-M, Cannesson A, Mourad A, Canva V, Louvet A, Deltenre P, Boleslawski E, Truant S, Pruvot F-R, Dharancy S. Impact of emerging hepatitis C virus treatments on future needs for liver transplantation in France: a modelling approach. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2014;46:157-63
- [75]. Kakinami L, Block RC, Adams MJ, Cohn SE, Maliakkal B, Fisher SG. Risk of cardiovascular disease in HIV, hepatitis C, or HIV/hepatitis C patients compared to the general population. *Int J Clin Pract* 2013;67:6-13
- [76]. Lee M-H, Yang H-I, Lu S-N, Jen C-L, You S-L, Wang L-Y, Wang C-H, Chen WJ, Chen C-J, R.E.V.E.A.L.-HCV Study Group. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012;206:469-77
- [77]. Hsu Y-C, Ho HJ, Huang Y-T, Wang H-H, Wu M-S, Lin J-T, Wu CY. Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection. *Gut* 2015;64:495-503
- [78]. Hsu Y-C, Ho HJ, Huang Y-T, Wang H-H, Wu M-S, Lin J-T, Wu CY. Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection. *Gut* 2015;64:495-503
- [79]. Nyberg AH, Etats-Unis, EASL 2015, Abs.O058 actualisé.
- [80]. Nyberg AH, Etats-Unis, EASL 2015, Abs.O058 actualisé.
- [81]. Su F-H, Chang S-N, Chen P-C, Sung F-C, Su C-T, Yeh C-C. Association between chronic viral hepatitis infection and breast cancer risk: a nationwide population-based case-control study. *BMC Cancer* 2011;11:495
- [82]. Yates WR, Gleason O. Hepatitis C and depression. *Depress Anxiety* 1998;7:188-93

- [83]. chaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaey G, Neri S, Foster GR, Kautz A, Forton D, Pariente CM. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol* 2012;57:1379-90
- [84]. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, Wesnes KA, Taylor-Robinson SD. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002;35:433-9
- [85]. Daltro-Oliveira R, Morais-de-Jesus M, Pettersen KM, Paraná R, Quarantini LC. Impact of sustained virologic response on quality of life in chronic HCV carriers. *Ann Hepatol* 2013;12:399-407
- [86]. Younossi Z, Henry L. Systematic review: patient-reported outcomes in chronic hepatitis C--the impact of liver disease and new treatment regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:497-520]
- [87]. Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92
- [88]. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS, IDEAL Study Team. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580-93

- [89]. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, Adler M, Reesink HW, Martin M, Sankoh AJ, Adda N, Kauffman RS, George S, Wright CI, Poordad F, ILLUMINATE Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;365:1014-24
- [90]. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Müllhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M, REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-28
- [91]. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki J-P, SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206
- [92]. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previous lyuntreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368 (20):1878-87.
- [93]. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alpha 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384(9941):403-13.
- [94]. Moreno C, Hezode C, Marcellin P, Bourgeois S, Francque S, Samuel D, et al. Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naive or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. *J Hepatol* 2015;62 (5):1047-55.

- [95]. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2015;149:1345–1360.
- [96]. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584–93.
- [97]. Dhumeaux D. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. 2014.<http://bit.ly/1HZvjzJ>.
- [98]. De Franchis R et al. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI consensus workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015.
- [99]. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370:1604–14.
- [100]. Pol S, Bourlière M, Lucier S, de Lédighen V, Zoulim F, Dorival-Mouly C, Métivier S, et al. Safety and efficacy of the combination Daclatasvir sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients from the French Observational cohort ANRS CO22. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S258.
- [101]. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, Freilich BF, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY3 phase III study. *Hepatology* 2015;61:1127–35.

- [102]. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, Freilich BF, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY3 phase III study. *Hepatology* 2015;61:1127-35.
- [103]. 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 (GT) 3- 148 Infected Patients With Advanced Fibrosis or Cirrhosis: The ALLY-3+ Phase 3 Study. *Hepatology* 2016, in press.
- [104]. Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ, Herring RW, Jr., Ratziu V, Ding X, Wang J, et al. Concordance of sustained virological response₄, 12, and 24 weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;61:41-5
- [105]. De Franchis R et al. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI consensus workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015.
- [106]. Kalyan Ram B, Frank C, Adam P, Cynthia L, Maria H, Lennox J, David R, Eugene S, Christopher O, Paul M. Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of Hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J Hepatol* 2015;63:763-5
- [107]. Saxena V, Korashy F, Sise M, Lim J, Chung R, Liapakis A, Nelson D, et al. Safety and efficacy of Sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C infected patients with reduced renal function: real-world experience from HCV-TARGET. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S267

- [108].Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ido G et al. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352(9138):1426–32.
- [109].Davis GL, Esteban–Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C et al. International Hepatitis Interventional Therapy Group. Interferon alfa–2b alone or in combination
- [110].Koenig P, Vogel W, Umlauf F, Weyrer K, Prommegger R, Lhotta K et al. Interferon treatment for chronic hepatitis C virus infection in uremic patients. *Kidney Int* 1994;45(5):1507–9.
- [111].Rivera M, Gentil MA, Sayago M, Gonzalez Roncero F, Trigo C, Algarra G et al. Treatment of hepatitis C virus with interferon in hemodialysis patients awaiting kidney transplant. *Transplant Proc* 2005;37(3):1424–5.
- [112].Dalekos GN, Boumba DS, Katopodis K, Zervou E, Sferopoulos G, Elisaf M. Absence of HCV viraemia in anti–HCV–negative haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1804–6.
- [113].Rivera M, Gentil MA, Sayago M, Gonzalez Roncero F, Trigo C, Algarra G et al. Treatment of hepatitis C virus with interferon in hemodialysis patients awaiting kidney transplant. *Transplant Proc* 2005;37(3):1424–5.
- [114].Jain AB, Eghtesad B, Venkataramanan R, Fontes PA, Kashyap R, Dvorchik I et al. Ribavirin dose modification based on renal function is necessary to reduce hemolysis in liver transplant patients with hepatitis C virus infection. *Liver Transpl* 2002; 8(11):1007–13.

- [115].Rivera M, Gentil MA, Sayago M, Gonzalez Roncero F, Trigo C, Algarra G. Treatment of hepatitis C virus with interferon in hemodialysis patients awaiting kidney transplant. *Transplant Proc* 2005;37:1424-5.
- [116].Rivera M, Gentil MA, Sayago M, Gonzalez Roncero F, Trigo C, Algarra G et al. Treatment of hepatitis C virus with interferon in hemodialysis patients awaiting kidney transplant. *Transplant Proc* 2005;37(3):1424-5.
- [117].Sikole A, Dzekova P, Selja N, Gaseva M, Nikolov IG, Zabzun M. Treatment of hepatitis C in hemodialysis patients with pegylated interferon alpha-2a as monotherapy. *Ren Fail* 2007;29:961-6.
- [118].Van Leusen R, Adang RP, de Vries RA, Cnossen TT, Konings CJ, Schalm SW, Tan AC. Pegylated interferon alfa-2a (40 kD) and ribavirin in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23: 721-5.
- [119].Carriero D, Fabrizi F, Uriel AJ, Park J, Martin P, Dieterich DT. Treatment of dialysis patients with chronic hepatitis C using pegylated interferon and lowdose ribavirin. *Int J Artif Organs* 2008;31:295-302.
- [120].Ayaz C, Celen MK, Yuce UN, Geyik MF. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2008;14:255-9
- [121].Akhan SC, Kalender B, Ruzgar M. The response to pegylated interferon alfa 2a in haemodialysis patients with hepatitis C virus infection. *Infection* 2008;36:341-4. [136] Kose S, Gurkan A, Akman F,
- [122].Kelesoglu M, Uner U. Treatment of hepatitis C in hemodialysis patients using pegylated interferon alpha-2a in Turkey. *J Gastroenterol* 2009;44:353-8.

- [123]. Dzekova P, Asani A, Selim G, Gelev S, Trajceska L, Amitov V. Longterm followup of sustained viral response after treatment of hepatitis C with pegylated interferon alpha-2a in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 2009;32: 180-4.
- [124]. Alsaran K, Sabry A, Shaheen N. Pegylated interferon alfa-2a for treatment of chronic HCV infection in hemodialysis patients: a single Saudi center experience. *Int Urol Nephrol* 2011;43:865-73.
- [125]. Radosavljevic M, Boletis J, Besisik F, Ferraz ML, Alric L, Samuel D. Lowdose peginterferon alfa-2a is safe and produces a sustained virologic response in patients with chronic hepatitis
- [126]. Mark S. Sulkowski, M.D., David F. Gardiner, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-21. 10.1056/NEJMoa1306218.
- [127]. G. Seret¹, C. Pilette², L. Martin³, S. Lanoiselée¹, F. Babinet¹, J.B. Pain⁴, G. Peytavin⁴, A. Laradi^{1,*} ¹Néphrologie-dialyse, ECHO, pôle Santé Sud, Le Mans, France² Hépto-gastro-enterologie, centre hospitalier Le Mans, Le Mans, France³ Biologie, Labomaine, pôle Santé Sud, Le Mans, France⁴ Uf 301 laboratoire de pharmaco-toxicologie, hôpital Bichat-Claude-Bernard, Paris, France
- [128]. Mourad Hachicha a,* , Danielle Botta-Fridlund b a Association pour le traitement de l'insuffisance rénale chronique, 350, chemin de BaignePieds, 84000 Avignon, France b Service d'hépatologie et de gastroentérologie, CHU La Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France

- [129].Gregory L. Hundemer, Meghan E. Sise, Jessica Wisocky, Nneka Ufere, Lawrence S. Friedman, Kathleen E. Corey & Raymond T. Chung (2015) Use of sofosbuvirbased direct-acting antiviral therapy for hepatitis C viral infection in patients with severe renal insufficiency, *Infectious Diseases*, 47:12, 924-929
- [130].Gregory L. Hundemer, Meghan E. Sise, Jessica Wisocky, Nneka Ufere, Lawrence S. Friedman, Kathleen E. Corey & Raymond T. Chung (2015) Use of sofosbuvirbased direct-acting antiviral therapy for hepatitis C viral infection in patients with severe renal insufficiency, *Infectious Diseases*, 47:12, 924-929
- [131].Gregory L. Hundemer, Meghan E. Sise, Jessica Wisocky, Nneka Ufere, Lawrence S. Friedman, Kathleen E. Corey & Raymond T. Chung (2015) Use of sofosbuvirbased direct-acting antiviral therapy for hepatitis C viral infection in patients with severe renal insufficiency, *Infectious Diseases*, 47:12, 924-929
- [132].Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis Cinfected patients with impaired renal function Varun Saxena¹, Farrukh M. Koraishy², MeghanE. Sise³, Joseph K. Lim⁴, Monica Schmidt⁵, Raymond T. Chung³, Annmarie Liapakis⁴, David R. Nelson⁶, Michael W. Fried⁵, Norah A. Terrault¹ and HCV-TARGET
- [133].Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis Cinfected patients with impaired renal function Varun Saxena¹, Farrukh M. Koraishy², Meghan E. Sise³, Joseph K. Lim⁴, Monica Schmidt⁵, Raymond T. Chung³, Annmarie Liapakis⁴, David R. Nelson⁶, Michael W. Fried⁵, Norah A. Terrault¹ and HCV-TARGET

- [134]. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C infected patients with impaired renal function Varun Saxena¹, Farrukh M. Koraishy², Meghan E. Sise³, Joseph K. Lim⁴, Monica Schmidt⁵, Raymond T. Chung³, Annmarie Liapakis⁴, David R. Nelson⁶, Michael W. Fried⁵, Norah A. Terrault¹ and HCV-TARGET
- [135]. Desnoyer A, Pospai D, Le MP, Gervais A, Heurgue-Berlot A, Laradi A, et al. Sofosbuvir-containing regimen for HCV infection in hemodialysis patients: 400 mg daily or only on the day of hemodialysis. *J Hepatol* 2016;65:40-47.
- [136]. Desnoyer A, Pospai D, Le MP, Gervais A, Heurgue-Berlot A, Laradi A, et al. Sofosbuvir-containing regimen for HCV infection in hemodialysis patients: 400 mg daily or only on the day of hemodialysis. *J Hepatol* 2016;65:40-47.
- [137]. Desnoyer A, Pospai D, Le MP, Gervais A, Heurgue-Berlot A, Laradi A, et al. Sofosbuvir-containing regimen for HCV infection in hemodialysis patients: 400 mg daily or only on the day of hemodialysis. *J Hepatol* 2016;65:40-47.
- [138]. Bhamidimarri KR, Czul F, Peyton A, Levy C, Hernandez M, Jeffers L, et al. Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of Hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J Hepatol* 2015;63:763-765.
- [139]. Gane EJ, Robson RA, Bonacini M, Maliakkal B, Liu L, Sajwani K, Stamm L, M., et al. Safety, antiviral efficacy and pharmacokinetics of sofosbuvir in patients with severe renal impairment. *Hepatology* 2014;60 (Suppl):667A.

- [140]. Almarzooqi S, Klair J, Karkada J, Maan R, Cerocchi O, Kowgier M, Harrell S, et al. Frequency of renal impairment in patients with hepatitis C infection treated with sofosbuvir-based antiviral regimens. *Hepatology* 2015;62(Suppl1):750A.
- [141]. Saxena V, Korashy FM, Sise ME, Lim JK, Schmidt M, Chung RT, Liapakis A, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int* 2016;36:807–816.
- [142]. Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C. mars 2017
- [143]. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with HCV genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology* 2016, in press, [Epub ahead of print].
- [144]. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with HCV genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology* 2016, in press, [Epub ahead of print].
- [145]. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour Jr H, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015;386:1537–1545.
- [146]. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour Jr H, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015;386:1537–1545.

- [147].Urano F, Kumada T, Yoshioka K, Goto H, Hirooka Y, Real world data of daclatasvir and asunaprevir combination therapy for HCV genotype 1b infection in patients with renal dysfunction, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (2017), doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.009.
- [148].Urano F, Kumada T, Yoshioka K, Goto H, Hirooka Y, Real world data of daclatasvir and asunaprevir combination therapy for HCV genotype 1b infection in patients with renal dysfunction, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (2017), doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.009.
- [149].Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C.mars 2017
- [150].KDIGO 2017 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE ON THE PREVENTION, DIAGNOSIS, EVALUATION AND TREATMENT OF HEPATITIS C IN CKD.
- [151].thèse n°:296 /2017 ao.um5.ac.ma
- [152].université de Limoges, faculté de médecine, thèse 2015 , les nouvelles drogues à action antivirale directe du vhc sont-elles responsables des dysfonctions tubulaires proximales ?
- [153].Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C.mars 2017
- [154].Esposito, I., et al., Dual antiviral therapy for HIV and hepatitis C – drug interactions and side effects. *Expert Opin Drug Saf*, 2015. 14(9): p. 1421– 34.
- [155].Fontaine H, Lazarus A, Pol S, Pecriaux C, Bagate F, Sultanik P, Boueyre E, et al. Bradyarrhythmias Associated with Sofosbuvir Treatment. *N Engl J Med* 2015;373:1886–1888.
- [156].Renet S, Chaumais MC, Antonini T, Zhao A, Thomas L, Savoure A, Samuel D, et al. Extremebradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a rechallenge. *Gastroenterology* 2015;149:1378–1380 e1371.

- [157].Sekkat S, Kamal N, Benali B, et al. Prévalence des anticorps anti-VHC et incidence de séroconversion dans cinq centres d'hémodialyse au Maroc. *Nephrol Therap* 2008 ; 4 : 105–10.
- [158].Alter MJ, Lyerla RL, Tokars JI, Miller ER, Arduino MJ. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep* 2001 ; 50 : 1–43.
- [159].Kuhns M, de Medina M, McNamara A, et al. Virus RNA in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1994 ; 4(7) : 149.
- [160].Huraib S, al-Rashed R, Aldrees A, Aljefry M, Arif M, al-Faleh FA. High prevalence of and risk factors for hepatitis C in haemodialysis patients in Saudi Arabia: a need for new dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10(4) : 470–4.
- [161].Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2004 ; 65(6) : 2335–42.
- [162].Registre Magredial (Maroc greffe et dialyse). <http://www.nephromaroc.org/>.
- [163].Rahnavardi M, Hosseini Moghaddam SM, Alavian SM. Hepatitis C in hemodialysis patients: current global magnitude, natural history, diagnostic difficulties and preventive measures. *Am J Nephrol* 2008 ; 28 : 628–40.
- [164].Registre Magredial (Maroc greffe et dialyse). <http://www.nephromaroc.org/>.
- [165].Sekkat S, Kamal N, Benali B, et al. Prévalence des anticorps anti-VHC et incidence de séroconversion dans cinq centres d'hémodialyse au Maroc. *Nephrol Ther* 2008 ; 4 : 105–10.

- [166]. Doblali T, Bahadi A, El Amrani M, Benyahia M. Prévalence et facteurs de risque de l'hépatite virale C en hémodialyse : résultats d'une étude marocaine. *Med Sante Trop* 2014 ; 24 : 375–8.
- [167]. Fabrizi F, Lunghi G, Andrulli S, et al. Influence of hepatitis C virus (HCV) viraemia upon serum aminotransferase activity in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 1394–8.
- [168]. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, et al. Detection of de novo hepatitis C virus infection by polymerase chain reaction in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1999 ; 19 : 383–8.
- [169]. Alric L, Di-Martino V, Selves J, et al. Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 1494–9.
- [170]. Roth D, Gaynor JJ, Reddy KR, et al. Effect of kidney transplantation on outcomes among patients with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol JASN* 2011 ; 22 : 1152–60.
- [171]. Kamar N, Alric L, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis C virus and kidney disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013 ; 37 : 328–33.
- [172]. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997 ; 51 : 981–99.
- [173]. Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C, 2017.
- [174]. Desnoyer A, Pospai D, Le MP, et al. Sofosbuvir-containing regimen for HCV infection in hemodialysis patients: 400 mg daily or only on the day of hemodialysis. *J Hepatol* 2016 ; 65 : 40–7.
- [175]. Desnoyer A, Pospai D, Le MP, et al. Sofosbuvir containing regimen for HCV infection in hemodialysis patients: 400 mg daily or only on the day of hemodialysis. *J Hepatol* 2016 ; 65 : 40–7.

- [176].Esposito I, Labarga P, Barreiro P, et al. Dual antiviral therapy for HIV and hepatitis C – drug interactions and side effects. *Expert Opin Drug Saf* 2015 ; 14(9) : 1421–34.
- [177].Fontaine H, Lazarus A, Pol S, et al. Bradyarrhythmias associated with sofosbuvir treatment. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 1886–8.
- [178].Renet S, Chaumais MC, Antonini T, et al. Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a rechallenge. *Gastroenterology* 2015 ; 149 : 1378–1380 e1371.

أطروحة رقم 21/039

سنة 2021

علاج التهاب الكبد الفيروسي سي بالعوامل المباشرة المضادة للفيروس

(داكلاتاسفير - سوفوسبوفير) لدى مرضى الفشل الكلوي المزمن في مرحلة غسل الكلي

تجربة بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس

(بصدد 12 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/01/19

من طرف

السيد لمزوري نزار

المزداد في 18 يونيو 1994

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

التهاب الكبد الفيروسي سي - غسيل الكلي - داكلاتاسفير - سوفوسبوفير - الاستجابة
الأعراض الجانبية

اللجنة

الرئيس السيد الكرطوطي عبد السلام أستاذ في الصيدلة السريرية
المشرف السيد لمسيح توفيق أستاذ مبرز في علم المعدة والأمعاء
أعضاء السيد مودن محمد عبد الكريم أستاذ في الطب الداخلي
 السيد الرامي محمد أستاذ في علم الطفيليات و علم الفطريات