

UNIVERSITE MOHAMMED V – RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

ANNEE: 2017

THESE N°:296

TRAITEMENT DE L'HÉPATITE VIRALE C PAR
LES ANTIVIRAUX DIRECTS CHEZ LES
INSUFFISANTS RÉNAUX CHRONIQUES ET LES
HÉMODIALYSÉS CHRONIQUES.

THÈSE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :...../..... / 2017
PAR

Mr ABABOU MOUNIR

Né le 04 juillet 1991 à Marrakech

De l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire- Rabat

Pour l'Obtention du doctorat en médecine

MOTS CLES :hépatite virale C, hémodialysés, antiviraux directs, Réponse, effets indésirables.

JURY :

Mr. A.AOURARH

Professeur de Gastro-entérologie

Mme F.ROUIBAA

Professeur de Gastro-entérologie

Mr .D.EL KABBAJ

Professeur de Néphrologie

Mr. M. RABHI

Professeur de Médecine Interne

Mme. L.AMRANI

Professeur de Gastro-entérologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا

عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ (البقرة: من الآية 32)

اللَّهُمَّ إِذَا نَسَأَلُكَ عِلْمًا زَانِعًا وَقَلْبًا

خَاشِعًا وَيَقِينًا حَادِقًا وَشِفَاءً مِنْ

كُلِّ دَاءٍ وَسَقَمٍ.





UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – *Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC*

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Anesthésie Réanimation
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - Directeur HMI Med V



Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charaki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – ***Doyen de la FMP Abulcassis***
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale



Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek

Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie Directeur. Hop.d'Enfants
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale



Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOULE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale



Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique



Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique



Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussein*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie



Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAÏN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAÏTY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam

Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie ***Directeur Hôpital My Ismail***
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-physiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation

Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahti
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie



Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique



Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique



*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humain*

A
FEU SA MAJESTE LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

A
SA MAJESTE LE ROI
MOHAMED VI
Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces
Armées Royales.
Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume

A
***SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HERITIER
MOULAY EL HASSAN***



Que Dieu le garde

A
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège

A
TOUTE LA FAMILLE ROYALE

A

Monsieur le Général de Corps d'Armée ABDELATAH EL OUARRAK

Inspecteur général des Forces Armées Royales

En témoignage de mes plus hautes considérations.

A

Monsieur le Médecin Général de brigade M. ABDELKRIM MAHMOUDI

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Inspecteur du service de santé des Forces Armées Royales

En témoignage de mes sentiments les plus distingués.

A

Monsieur le Médecin Colonel- Major HDA ABDELHAMID

Professeur de cardiologie

Médecin chef de l'HMIMV-Rabat

C'était un grand honneur que d'être Elève Officier Médecin dans l'école que vous dirigiez.

Mes mots ne sauraient dire ma fierté.

Je vous prie, Monsieur, de croire à ma profonde gratitude, et en mes sentiments les plus distingués.

A

Monsieur le Médecin Colonel Major MOHAMMED ABBAR

Professeur d'urologie

Médecin chef de l'HMMI-Meknès

En témoignage de mes sentiments les plus distingués.

A

Monsieur le Médecin Colonel Major KHALID SAIR

Professeur de chirurgie viscérale

Médecin chef de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

En témoignage de mes sentiments les plus distingués.

A

Monsieur le Médecin Colonel BAITE ABDELOUAHED

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Directeur de l'E.R.S.S.M

C'était un honneur et une chance inouïe que d'apprendre dans votre service. Je vous prie, Monsieur de croire en mes sentiments les plus distingués.

Dédicaces

:



*Louange à Dieu tout puissant,
qui m'a permis de voir ce jour tant
attendu.*

*Toutes les lettres
ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
tous les mots ne sauraient exprimer ma
gratitude, mon respect, mon amour,
ma reconnaissance...
C'est, ainsi, tout simplement que...*

Je dédie cette thèse à ... □

A Mes Très Chers Parents
Layachi ABABOU
et
Latifa ELASSMAOUI

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer
l'immense amour que je vous porte ni la profonde
gratitude que je vous témoigne pour tous les
efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais
cessé de consentir pour mon instruction et mon
bien-être.*



A toi maman,

Sans toi, je ne serais ce que je suis devenue aujourd'hui. Ce travail est le fruit de tes acharnements et de longues années de sacrifices que tu as consenti afin que je puisse parvenir à ce résultat. Je te demande maman en plus de ta bénédiction et de tes conseils de continuer à prier pour moi afin que je puisse être un modèle à suivre.

Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes espoirs et j'espère avoir réalisé aujourd'hui l'un de vos rêves.



A toi papa,

*Aucune dédicace, aucun mot ne saurait exprimer
tout le respect, toute l'affection et tout l'amour
que je te porte*

*C'est à travers tes encouragements que j'ai opté
pour cette noble profession et c'est à travers tes
critiques que je me suis forgée. Papa ton rêve est
en train de devenir réalité ; voir tes enfants
épanouis et réussir dans leur vie professionnelle.
Je sais que tu ne cesse de prier pour nous, moi et
mes frères je te demande de continue à le faire
parce que j'ai besoin de ta bénédiction*

*Maman, papa, Ce travail est votre œuvre, vous
qui m'avez donné tant de choses et vous
continuez à le faire... J'aimerais pouvoir vous
rendre tout l'amour que vous m'avez offert, mais
une vie entière n'y suffirait pas. J'espère au moins
que ce mémoire y contribuera en partie.*

*Je prie Dieu, le tout puissant, de vous protéger et
de vous procurer santé, bonheur et longue vie...
Sans vous, je ne suis rien, je vous dois tout.*



A mon très cher frère Mourad

*En plus d'être mon frère jumeau, tu es aussi un
ami éternel, mon confident.*

*Nous n'avons pas seulement partagé notre
enfance où nous avons vécu les meilleurs et les
plus agréables moments, mais toute notre vie.*

*Pour toute la complicité et l'entente qui nous
unissent,*

*Ce travail est un témoignage de mon attachement
et de mon amour.*

*Je te souhaite la réussite dans ta vie privée et
professionnelle.*

A mon très cher petit frère Youssef

*Le 13 juin 2001 restera une date gravée dans mon
cœur, la date où j'étais très heureux d'avoir un
nouveau membre de notre petite famille.*

*Je te souhaite tout ce qu'il ya de meilleur au
monde et je serais toujours là pour t'épauler dans
tout ce que tu entreprends.*

*Je te souhaite la réussite dans ton parcours
scolaire.*



A mes grands parents maternels

Je sais que vous êtes fiers de voir cet accomplissement se concrétiser. Puisse dieu vous accorder santé et longue vie pour être témoins du reste et de vous en réjouir.

A La mémoire de mes grands parents paternels

Je vous dédie aujourd'hui ma réussite. Que vos âmes reposent en paix. Puisse dieu le tout puissant vous couvrir de sa sainte miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.

A mes chers oncles et tantes et leur époux

Je vous dédie ce travail en gage de mon amour et de mon respect, et en souvenir aux bons moments de famille.



A mes cousins et cousines

Que vous trouviez dans ce travail l'expression de mon amour et mon attachement. Je vous souhaite bonheur, amour et beaucoup de succès.

*A toute la famille ABABOU
A toute la famille EL ASSMAOUI*

En témoignage de mon attachement et de ma grande considération.

J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux.

*Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'aie depuis toujours pour vous honorer.
Tous mes vœux de bonheur et de santé*



A mes chers amis et collègues

*A ceux qui me sont cher et que j'ai omis de citer
De ma promotion de médecine militaire 2010 .*

De ma promotion de médecine 2010

De ma promotion d'internat 2015

De ma promotion CRPTA 2008

De l'AMIR

Mes anciens et jeunes

*A E. kamal, N.jaouad, L.noureddine, A.mouad,
A .mohamed amine, H.ali, S.youssef,
H.anas,N.amr, A.youssef H.oualid, E.elhaj ,
F. benamer, J.achraf, C.morad ,B.ayoub, C.moad,
E.hamza, O.othman, E.mouhssine,
A.abdelkerim,Z.hamza, M.amine, F.ahmed,
B.simo, T.hamza, A.abdelilah ,C.khalil, A.tarik,
O.salma, M.zineb,B. saad, T.reda, L.karima*

*Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments
de considération et de reconnaissance envers
votre soutien et vos encouragements le long de
mes études. Vous avez toujours donné l'exemple
des amis attentifs et fidèles, et des camarades
serviables et marrant.*

*Pour toute l'amitié, les moments de joie et de
souffrance passés ensemble ainsi qu'à la solidarité
qui nous a lié. Je vous souhaite santé, bonheur et
prospérité. Je prie Dieu pour que notre amitié et
fraternité soient éternelles.*



*A tous le personnel des services avec qui j'ai passé
mes stages d'internat :*

Ceux de la réanimation médicale de l'HMIMV

Ceux de la pédiatrie de l'HMIMV

Ceux de la gastro-entérologie de l'HMIMV

*A tous les professeurs qui ont participé à ma
formation*

A tous ceux qui m'ont appris des choses

*A tous ceux qui ont pour mission de soulager les
souffrances et d'aider les personnes nécessiteuses
de soins,*

Seul Dieu saura vous récompenser ...

*Pour tous vos efforts, pour avoir transmis votre
savoir et avoir donné vos précieux conseils aux
plus jeunes.*



Remerciements



A notre Maître et Président du jury

*Monsieur le Professeur A. AOURARH
Professeur de gastro-entérologie
Chef du service de gastro-entérologie I Hôpital
militaire d'instruction Mohammed V*

*Votre culture scientifique, votre compétence et
vos qualités humaines ont suscité en moi une
grande admiration, et sont pour vos élèves un
exemple à suivre.*

*C'était un honneur et une chance inouïe que
d'apprendre dans votre service.*

*Nous vous remercions vivement de l'honneur
que vous nous faites en acceptant de présider
le jury de notre thèse. Nous vous prions de
croire en notre sincère reconnaissance et nos
infinis remerciements. Veuillez trouver dans
ce travail, le témoignage de notre profond
respect et de notre grande estime.*



A notre Maître et Rapporteur de thèse

*Madame le Professeur F.ROUIBAA
Professeur de gastro-entérologie
Service de gastro-entérologie 1
Hôpital militaire d'instruction Mohammed V*

*J'ai eu le privilège de travailler parmi votre
équipe et d'apprécier vos qualités et vos
valeurs.*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens
du devoir m'ont énormément marqués.*

*Je vous remercie du grand honneur que vous
m'avez fait en acceptant de m'encadrer dans
ce travail.*

*Nous voudrions être dignes de la confiance que
vous nous avez accordée et vous prions, chère
Maître, de trouver ici le témoignage de notre
sincère reconnaissance et profonde gratitude.*



A notre maître et juge de thèse

*Monsieur le Professeur D.EL KABBAJ
Professeur de Néphrologie
Chef du service de Néphrologie
Dialyse et Transplantation Rénale
Hôpital militaire d'instruction Mohammed V*

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec
une très grande amabilité de siéger parmi
notre jury de thèse.*

*Veillez accepter ce travail, maître, en
gage de notre grand respect et notre
profonde reconnaissance.*



A notre maître et juge de thèse

*Monsieur le Professeur M.RABHI
Professeur de Médecine Interne Service des
maladies infectieuses et tropicales
Hôpital militaire d'instruction Mohammed V*

*Nous sommes profondément reconnaissants de
l'honneur que vous nous faites en acceptant de
juger ce travail.*

*Nous avons apprécié votre accueil
bienveillant, votre gentillesse ainsi que votre
compréhension.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression
de notre grande attention et notre profond
respect.*



A notre maître et juge de thèse

*Madame le Professeur L.AMRANI
Professeur de gastro-entérologie
Institut National d'Oncologie
CHU Ibn Sina-Rabat*

*Vous nous avez honorés d'accepter avec
grande sympathie de siéger parmi notre
jury de thèse. Veuillez trouver ici
l'expression de notre grand respect et nos
vifs remerciements.*



LISTE DES ABREVIATIONS

AA : acides aminés

AASLD :The American Association for the Study of Liver Disease

AAD: antiviraux à action directs .

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AES : Accident d'Exposition au Sang

AFF : 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

ARFP : Alternative Reading Frame Protein

ARN : Acide Ribonucléique

ARV : antirétroviral

ASAT : Aspartate Amino Transférase

ASC : Aire sous la courbe

ASV : ASUNAPREVIR

ATCD : Antécédent

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

AUC : Area under the curve

AVC : Accidents vasculaires cérébraux

AVD:Antiviraux directs

CatA : cathepsine A

CCAA : Centre de Cure Ambulatoire en Alcoologie

CCLIN : Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections nosocomiales

CES1 : carboxyl estérase 1

CIDAG : Centre d'Information et de Dépistage Anonyme et Gratuit

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

EF: L'excrétion fractionnelle

eGFR : estimated Glomerular Filtration Rate

EFAU : excrétion fractionnelle d'acide urique

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent

EPO : érythropoïétine

ESRD : End stage renal disease

FactorGp : Glycoprotéine

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
GTP : Guanosine TriPhosphate
HAS : Haute Autorité de Santé
HCC : hépatite C chronique
Hb : Hémoglobine
HDL : High Density Lipoprotein
HINT1 : *histidine triad nucleotide-binding protein*
HLA : Human Leucocyte Antigen
HMIMV : Hopital militaire d'instruction Mohammed V
hnRNPI : Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein I
HOMA : Homeostasis Model Assessment
HR : hazard ratio
HTA : hypertension artérielle
HTP : HyperTension Portale
HVC : Hépatite Virale C
HVR : Hyper Variable
IEC : Inibiteur de l'enzyme de conversion
IFN : Interferon
Ig : Immunoglobulines
IL : Interleukine
IP1:Inibiteurs de protéase de première génération
IRC : insuffisance rénale chronique

IRT:Insuffisance rénale terminale

IFN : Interféron

Ig : Immunoglobuline

IRES : Internal Ribosomal Entry Site

ISDR : Interferon Sensibility Determing Region

ITPA : Inosine Triphosphatase

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

NC : Non Codante

NFS : Numération de Formule sanguine

NTZ : Nitazoxanide

NS : Non Structurale

OCT2 : Organic Cation Transporter 2

OMS : Organisation mondiale de la santé **OR** : Odds ratio

p1NS1 : protéine 1 associée à NS1

Pb : Paire de bases

PBH : Ponction Biopsie Hépatique

PCR : Polymerase Chain Reaction

PEG : Polyéthylène Glycol

PIRR : PEG IFN/Ribavirine+RITUXIMAB

PKA : Protéine Kinase A

PKR : Protéine Kinase R

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

SGLT 1 et 2 = sodium glucose cotransporter 1 et 2

SIM : Siméprevir

SOF : Sofosbuvir

SR-B1 : Scavenger Receptor B de type

STAT-C : Specifically Targeted Antiviral Therapy for Hepatitis C

TCP : tubule contourné proximal T_m : Transport maximal

TGF : Transforming Growth Factor

TNF : Tumor Necrosis Factor

TP : Taux de Prothrombine

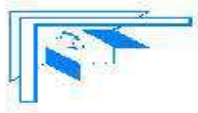
TPV : Télaprevir

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine



SOMMAIRE

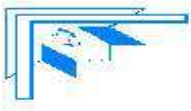


I-INTRODUCTION	1
II- MATERIELSET METHODES.....	4
1. cadre d'étude :	5
2.type et période de l'étude :	5
3. population d'étude :.....	5
4. Recueil de données :.....	6
5.Molécules et posologies :	8
6. schémas thérapeutiques selon les recommandations AFEF 02/2016 chez les insuffisants rénaux et hémodialysés chroniques genotype 1 et 2 avec les médicaments disponible au Maroc :.....	8
7. Analyse statistique :.....	9
8.Considérations éthiques.....	9
III-RESULTATS	10
1. Caractéristiques de la série :.....	11
1.1. Les caractéristiques démographiques	11
1.2. Les caractéristiques virologiques :	13
1.3 Statut thérapeutique de la maladie.....	16
1.4 Répartition selon les moyens d'étude :.....	17
2. : Traitement antiviral :.....	20
2.1. Les moyens thérapeutiques et les protocoles utilisés :.....	20
2.2. Efficacité thérapeutique.....	20
2.2.1. La Réponse Virologique à S4 (RVS4) :.....	20
2.2.2. Evaluation de la Réponse Virologique au cours du traitement à S8, S12, S24 :.....	21
2.2.2. La réponse virologique soutenue :.....	23
3. Tolérance aux traitements :	24
IV-DISCUSSION	27
1 - VIROLOGIE	28
1.1. Caractéristiques du virus	28

1.1.1. Classification taxinomique	28
1.1.2. Structure des particules virales	29
1.1.4 Structure et fonction des protéines virales.....	30
1.1.4.1 Protéines structurales du virus	30
1.1.4.2 Protéines non structurales du virus	33
2. Le cycle de réplication du VHC	36
2.1. Etapes précoces du cycle cellulaire	37
2.2. Traduction et apprêtement de la polyprotéine.....	40
2.3. Réplication de l'ARN génomique	41
2.4. Assemblage et excréctions des virions.....	41
1.3. Variabilité génétique.....	43
2- EPIDEMIOLOGIE DE L'HEPATITE VIRALE C	46
2.1 Prévalence de l'infection virale.....	46
2.1.1 Dans le monde	46
2.1.2 La situation au Maroc	47
2.1.3. Chez les hémodialysés chroniques.....	50
2.2 Modes de transmission	51
3- HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION PAR L'HVC	55
3.1 Chez la population générale	55
3.2 Particularités chez les insuffisants rénaux chroniques et hémodialysés.	58
4-DIAGNOSTIC	58
4.1 clinique :	58
4.1.1 Circonstances de découverte :	58
4.1.2 Sgnes cliniques :	59
4.1.2.1 manifestations hépatiques :.....	59
4.1.2.2 manifestations extra- hépatiques :	59
4.1.3 Examen clinique :	62
4.2.Paraclinique :	62
4.2.1. Biologie :	62

4.2.2. L'échographie abdominale	65
4.2.3 L'endoscopie oeso-gastro-duodénale :	65
4.2.4 Ponction Biopsie du foie(PBF) :	65
4.2.5 Marqueurs biologiques de fibrose	65
4.2.6. Fibroscan :	66
4.2.7 Elastométrie-IRM	66
4.3 Diagnostic différentiel	67
4.4 Particularités chez les insuffisants rénaux chroniques et hémodialysés .	68
5-TRAITEMENT DE L'HEPATITE VIRALE C EN 2017 :	69
5.1 Traitement préventif :	69
5.1.1 Réduction de la transmission	70
5.1.2 Renforcer le dépistage	71
5.1.3 Amélioration de la prise en charge	73
5.2- Traitement curatif :	74
5.2. 1.But du traitement de l'Hépatite Virale C :	74
5.2.1.1 Impact sur la mortalité globale	74
5.2.1.2.. Impact sur la fibrose	76
5.2.1.3. Impact sur les greffes hépatiques.....	76
5.2.1.4. Impact sur les comorbidités	77
5.2. 2. Historique du traitement du VHC.....	80
5.2.3 Moyens :	86
5.2.3.1 Nouveaux traitements pour l'HVC chronique disponible en 2017	86
5.2.3.1 Nouveaux traitements pour l'HVC chronique disponible au Maroc en 2017	86
5.2.3.2.1. Sofosbuvir	95
5.2.3.2.2 Daclatasvir :	98
5.2.3.2.3 Lédipasvir + Sofosbuvir "Ledvir " :	99
5.2.4. Indications thérapeutiques	100
5.2.5 Stratégie thérapeutique	101

5.2.5.1. Évaluation pré-thérapeutique.....	101
5.2.5.2. Schémas thérapeutiques.....	102
5.2.5.3 Suivi du traitement.....	107
5.2.6. Particularités thérapeutiques chez les insuffisants rénaux chroniques et hémodialysés.....	109
5.2.7. Efficacité et tolérance	109
V-CONCLUSION :.....	125
VI- RESUMES:	129
VII- ANNEXES	133
VIII- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	136



I-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 a adapter [8][9] ,cette population a été toujours considérée « difficile à traiter »,

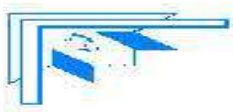
En 2011, l'avènement des premiers antiviraux directs de première génération : Boceprevir et le Telaprevir et leur utilisation en association à l'interféron alpha pégylé et à la Ribavirine avait permis d'augmenter le taux de réponse virologique soutenue (RVS) de 20 à 25 % pour le génotype1[10][11], mais 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 insuffisants rénaux chronique et les patients hémodialysés porteurs d'HVC.



II- MATERIELSET METHODES



1. cadre d'étude :

Notre étude a été réalisée dans le service de gastroentérologie I de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat.

2.type et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective longitudinale depuis Décembre 2015 au service de gastroentérologie I de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat.

3. population d'étude :

Elle est constituée des patients insuffisants rénaux chroniques et des patients hémodialysés atteints d'hépatite virale C chronique ayant consultés ou hospitalisés au sein du service.

Tous les malades ont été recruté à partir :

- De la consultation des malades externes.
- Référés par un autre service.
- Critères d'inclusion :

Ont été inclus tous les patients insuffisant rénaux chroniques et hémodialysés atteints d'hépatite virale C chronique naïfs, rechuteurs ou non répondeurs, tous génotypes confondus, cirrhotique ou non, mis sous traitement par les antiviraux directs seuls (sofosbuvir,daclatasvir)

- Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de notre étude :

- Les patients atteints d'hépatite virale chronique ayant un $DFG \geq 60 \text{ml/min/1.73m}^2$.
- 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 du stade de l'insuffisance rénale.
- 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).
- une fibroscopie oeso-gastro-duodénale pour dépistage VO
- Recherche d'une co-infection par VHB et/ou VIH.
- une cryoglobulinémie
- 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 I de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat.

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).

□ Données endoscopiques:

- FOGD : présence de varices et stade

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

6. schémas thérapeutiques selon les recommandations AFEF 02/2016 chez les insuffisants rénaux et hémodialysés 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 .

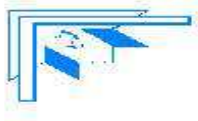
7. Analyse statistique :

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.



III-RESULTATS



1. Caractéristiques de la série :

1.1. Les caractéristiques démographiques

Notre série comporte 06 cas de patients hémodialysés chroniques porteurs d'hépatite C chronique et répondant à nos critères d'inclusion, recrutés depuis décembre 2015.

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 55ans avec des extrêmes qui se situaient entre 30 et 61 ans

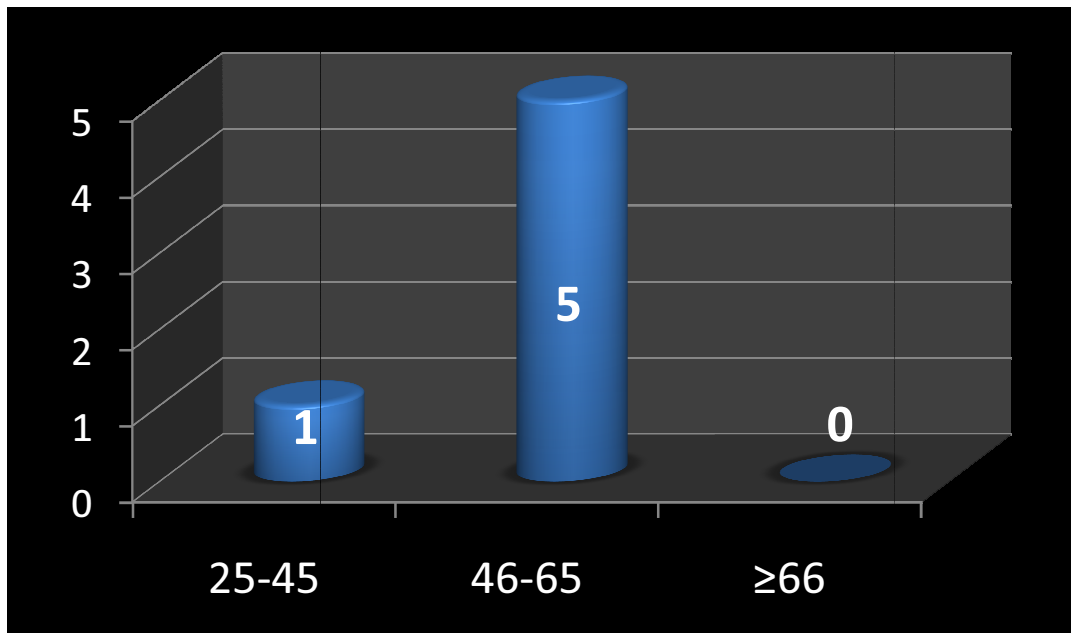


Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge

Notre série comporte 06 malades dont 05 femme et 03 homme.

✓ □ 3 femmes soit 50%

✓ □ 3 hommes soit 50 %

□ Sex- ratio (Homme/Femme) = 1

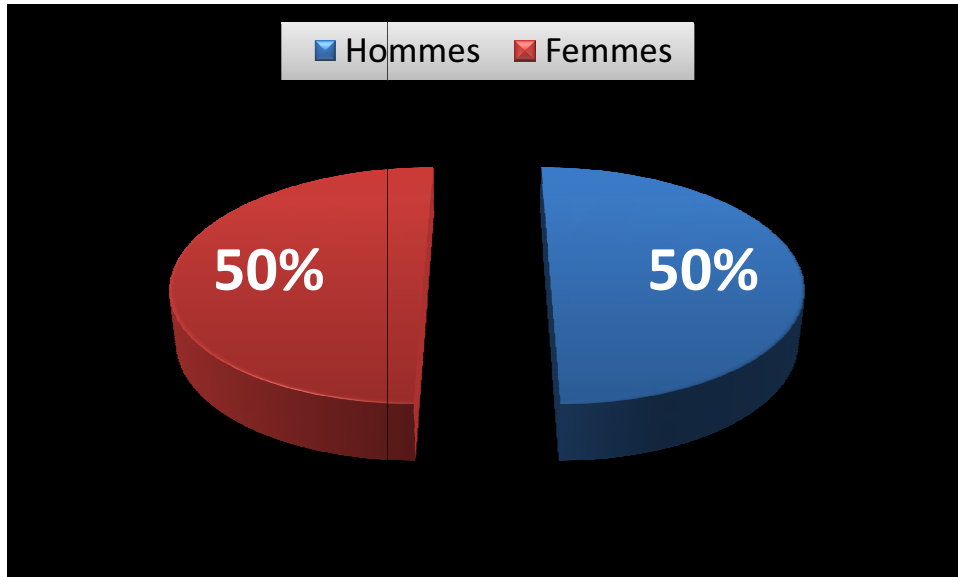


Figure 2 : répartition selon le sexe

Les antécédents que nous nous sommes acharnés à relever dans notre série, sont ceux susceptibles d'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.

Dans notre série 01patient est suivi pour une cardiopathie ischémique sous traitement, 01patiente suivie pour une cardiopathie dilatée sous traitement et 01patient suivi pour HTA, aucun despatient n'est diabétique et aucun ni co-infecté par HVB ou HIV .

Nous avons aussi classés nos patients selon leurs stades d'Insuffisance rénale chronique .

L'insuffisance rénale est définie par une diminution progressive, irréversible et permanente, depuis plus de 3 mois, du débit de filtration glomérulaire en dessous de 60 ml/min/1,73m²

Etape avancée de la maladie rénale chronique

Tableau 1 : Classification de l'insuffisance rénale chronique (*National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease, 2003*)

Stades	DFG estimé (ml/min/1,73 m ²)	Définition
1	>90	Maladie rénale sans insuffisance rénale chronique
2	de 60 à 89	Insuffisance rénale chronique légère
3	de 30 à 59	Insuffisance rénale chronique modérée
4	de 15 à 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	<15	Insuffisance rénale chronique terminale

Nos patients sont tous au stade d'IRC terminale avec DFG<15ml/min/1.73m² .
Tous nos patients sont des hémodialysés chroniques

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 génotypage.

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

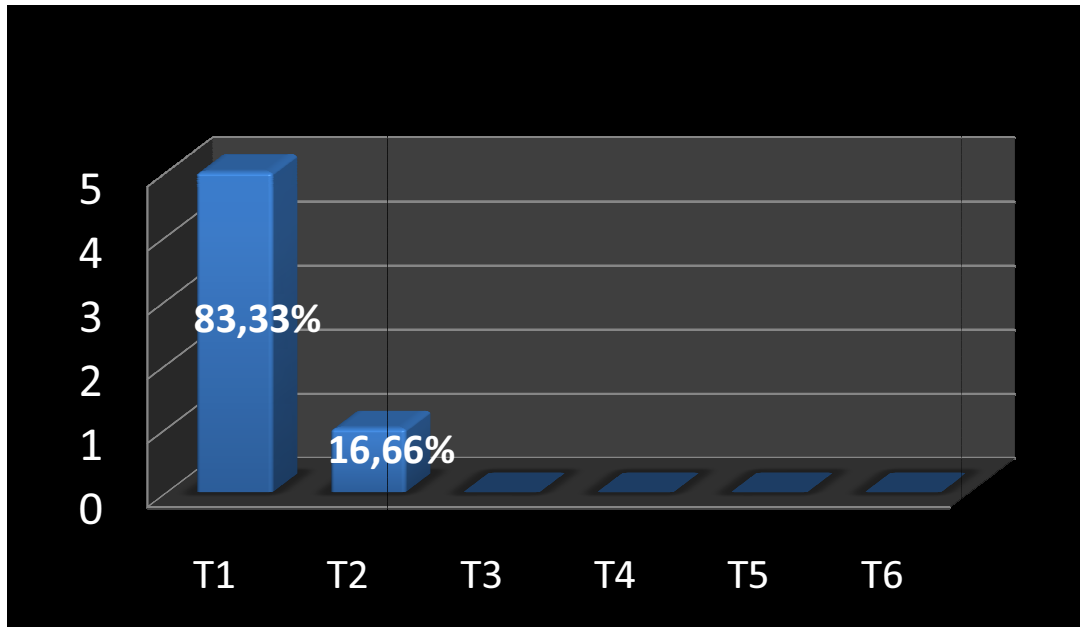


Figure 3: Répartition selon le génotype viral

Dans notre série le génotype 1 était largement plus fréquent avec une fréquence de 83,33 % (n=5) suivi par le génotype 2 :16,66 % (n=1)

On note une absence des génotypes 3, 4,5 et 6

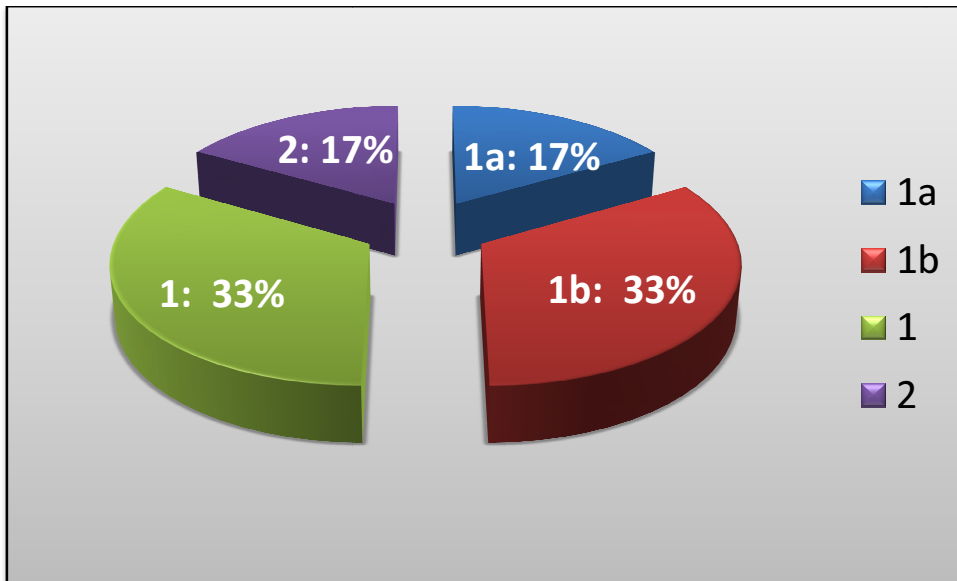


Figure 4 : Répartition selon le génotype viral type et sous type

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 5.31log.

La répartition selon ce paramètre est représentée dans la figure 5 .

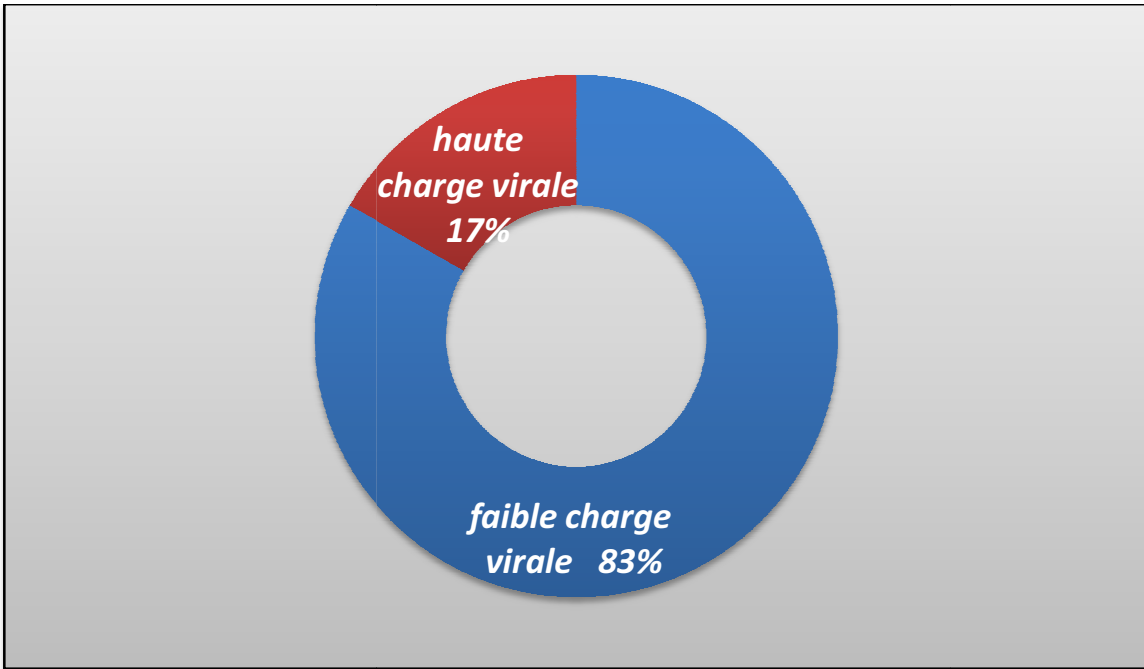


Figure 5 : répartition selon la charge virale

1.3 Statut thérapeutique de la maladie

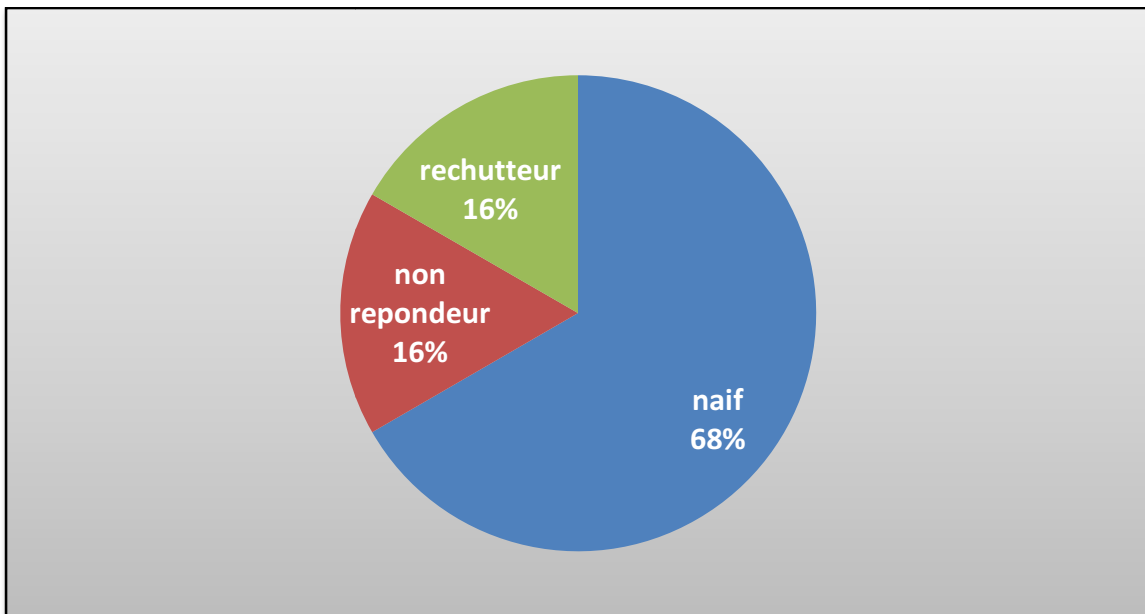


Figure 6: répartition selon statut thérapeutique de la maladie

1.4 Répartition selon les moyens d'étude :

Dans le but d'évaluer le degré d'activité et le stade de fibrose de l'hépatite virale C au sein de notre série, tous nos patient ont bénéficié d'un Fibroscan ,04patient ont bénéficiés d'un Acti-test et 04pateint ont fais un Fibrotest .

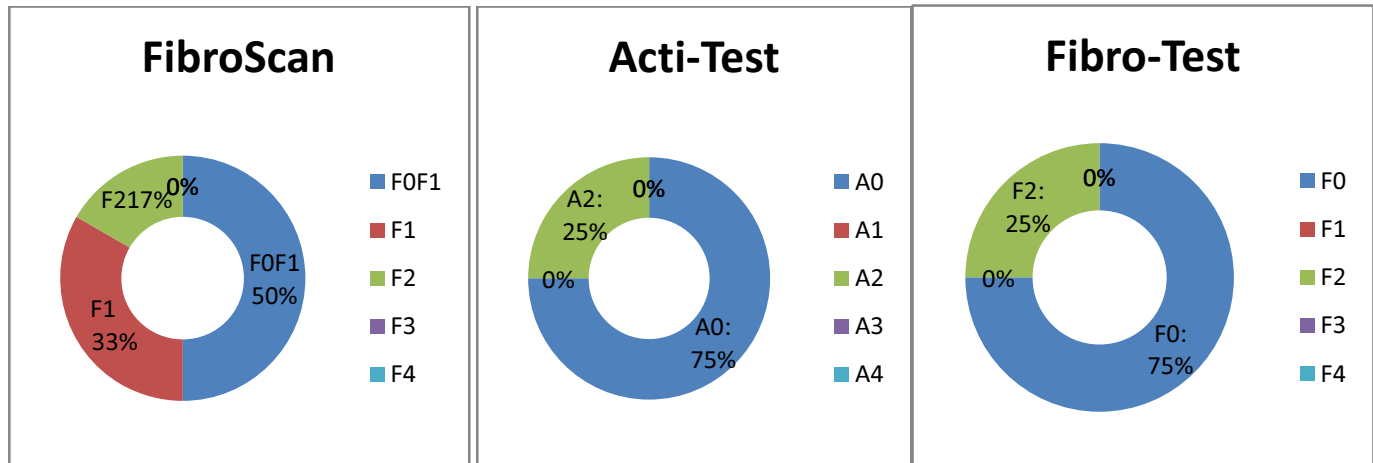


Figure 7 : répartition selon le stade de fibrose évalué par Fibroscan , Acti-test et Fibro-test.

Ainsi tous les patients de notre série sont non cirrhotique

Tableau 2 : caractéristiques des patients de notre série

Pateint	#1	#2	#3	#4	#5	#6
sexe	F	H	H	F	H	F
âge	61	60	30	61	58	60
poids (kg)	62	50	72	75	68	76
IMC (kg/m ²)	25,5	16,9	26,2	27,6	24,28	27,14
génotype	1b	1a	1	1b	1	2
Charge Virale (log)	4,2	5,17	5,73	6,75	5,53	4,5
cirrhose	non	non	non	non	non	non
Réponse à un Traitement Ultérieur	naïf	non repondeur	naïf	naïf	naïf	rechute riba+INFpeg

Traitement		sof+dcv	sof+dcv	Sof+dcv	sof+dcv	sof+dcv
	sof+dcv					
Durée	12sem	12sem	12sem	12sem	12sem	12sem
co-morbidités	/	cardiopathie	/	cardiopathie dilatée	HTA	/
stade d'IRC	hémodialysé	hémodialysé	hémodialysé	hémodialysé	hémodialysé	hémodialysé

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) .

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

C'est ainsi que les protocoles utilisés dans notre série sont :

04 patients naïfs de génotype 1 non-cirrhotiques :

Protocol suivi : Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines

01 un patient prétraités de génotype 1 non-cirrhotiques non répondeur :

Protocol suivi : Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines

01 patients naïfs ou en échec de génotype 2 non cirrhotiques

Protocol suivi : Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines

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 04semaines (S4,S8) jusqu'à la fin du traitement S12 ou S24 puis 03mois après arrêt du traitement 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 04semaine de traitement.

Dans notre série tous les patients 6/6 ont obtenu une RVR soit 100%.

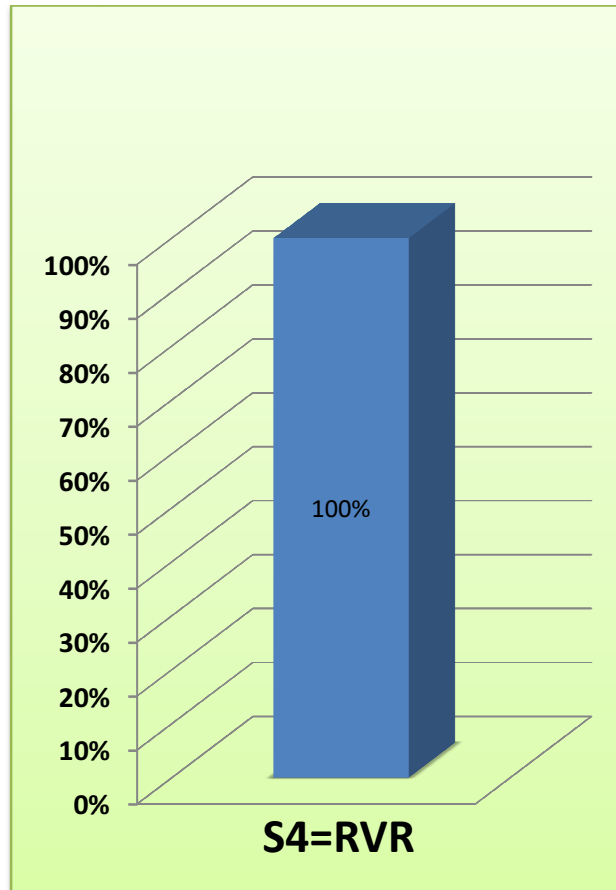


Figure 8 : réponse virale à S4 du traitement dans notre série

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

Les 06 patients de notre série ont été mis sous traitement sofosbuvir +daclatasvir pour une durée de **12sem.** Tous les patients ont terminé leur traitement .

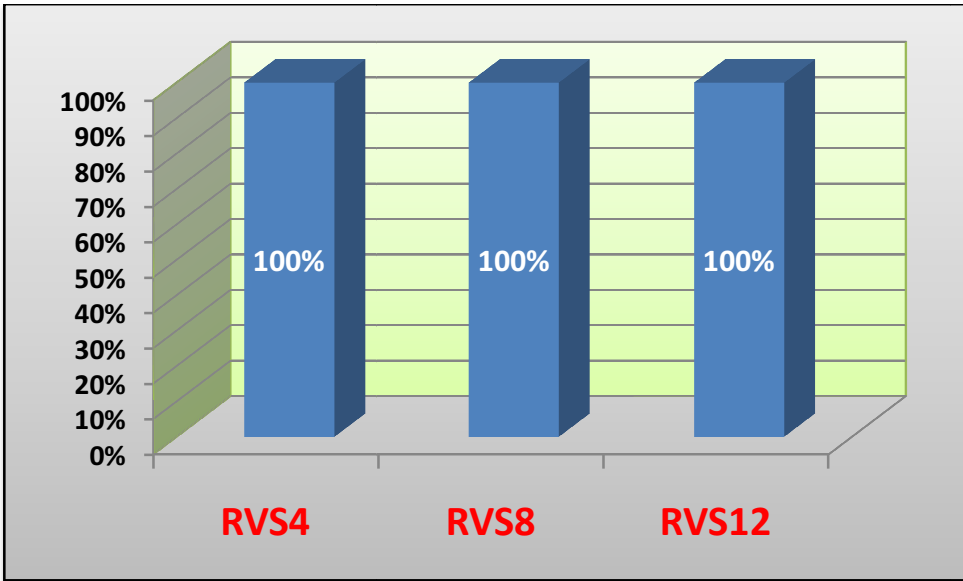


Figure 9 : réponse virologique de nos patients a S4, S8, S12

❖ Evaluation de la Réponse Virologique au cours du traitement selon le génotype :

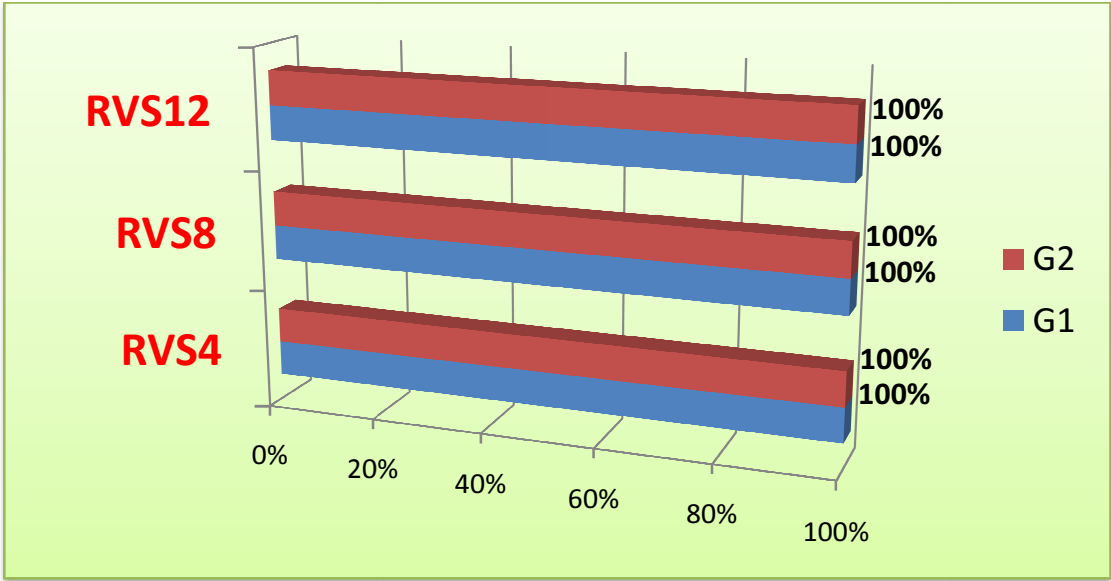


Figure 10 : réponse virologique de nos patients au cours du traitement selon le génotype

2.2.2. La réponse virologique soutenue :

La Réponse Virologique Soutenue (RVS ou Sustain Virologic Response) est synonyme de « guérison de l'infection par le VHC ». Elle est définie par le maintien de la CV VHC indétectable 12 semaines après l'arrêt du traitement.

Dans notre étude tous les patients (6/6) ont obtenue une **RVS** et aucun patient n'a fait de rechute après arrêt du traitement.

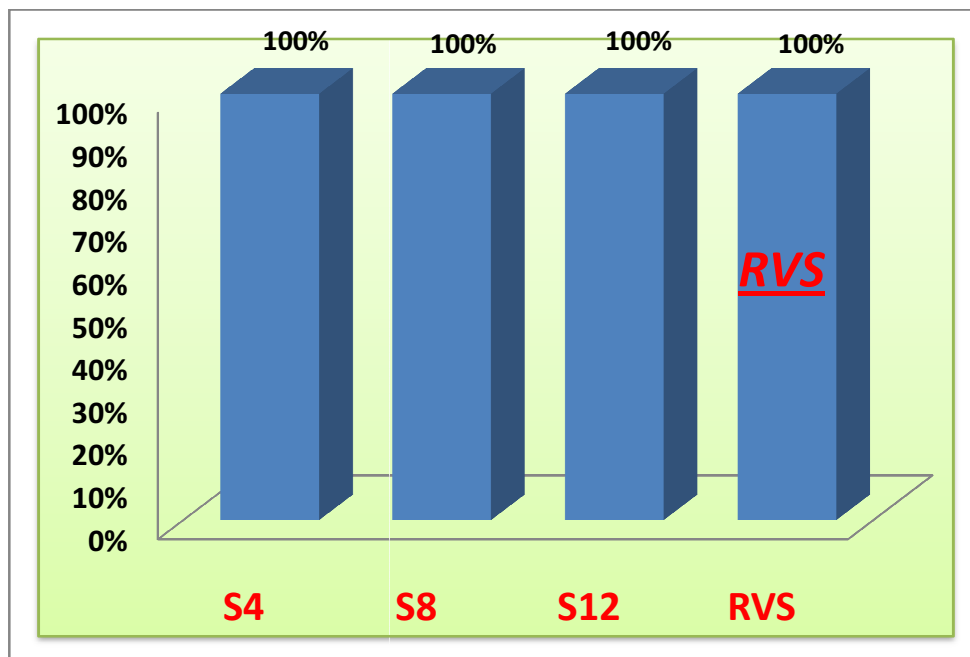


Figure11: réponse virologique de nos patients à S4,S8 ;S12 et la RVS

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[13].

Dans notre série on a cherché ces effets indésirables les résultats sont présentés dans le tableau 3 .

Tableau 3 : Les effets indésirables recherchés chez nos patients

	Effectif	Pourcentage
Fatigue	1	16,66%
céphalées	0	0%
Insomnie	0	0%
Nausées	0	0%
Diarrhées	0	0%

Nous avons aussi évalué l'impact de ces antiviraux directs sur certains paramètres biologiques (ASAT ,ALAT,GGT ,Bilirubine, taux de plaquette, DFG) en comparant les valeurs avant de démarrer le traitement avec ceux obtenus à la fin du traitement .

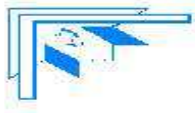
Le tableau 4 rassemble les résultats obtenus.

Tableau 4 : efficacité et tolérance des antiviraux directs chez nos patients

P A T I E N T	ASAT au début du TTT/ ASAT à la fin du TTT (UI/L)	ALAT au début du TTT/ ALAT à la fin du TTT (UI/L)	GGT au début du TTT/ GGT à la fin du TTT (UI/L)	Bilirubine totale au début du TTT/ bilirubine totale à la fin du TTT (mg/l)	Taux de PLT au début du TTT/ taux de PLT à la fin du TTT (10 ³ /μl)	Effets secondaires (grade et type)	Réponse Virale au TTT
21	17/10	13/8	15/11	3,7/3,5	266/286	Asthénie profonde	RVS
22	15/7	33/6	41/31	8/6,5	143/166	Pas d'effets indésirables	RVS
23	12/9	8/7	20/16	3,8	277/282	Pas d'effets indésirables	RVS
24	34/18	28/15	82/38	5,2/4,5	229/250	Pas d'effets indésirables	RVS
25	7/7	6/8	26/22	3,5/3,2	190/210	Pas d'effets indésirables	RVS
26	65/28	84/30	54/22	12/5,3	222/285	Pas d'effets indésirables	RVS

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 [14] mais aussi chez des patients ne prenant pas d'amiodarone [15][16]. 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.



IV-DISCUSSION



1 - VIROLOGIE

1.1. Caractéristiques du virus

1.1.1. Classification taxinomique

Le virus de l'hépatite C (VHC) est classé au sein de la famille des *Flaviviridae* dans un nouveau genre créé pour lui nommé *Hepacivirus*, constitué exclusivement de l'ensemble de ses variants. Cette famille regroupe les *Flavivirus* (virus de la fièvre jaune, de la dengue ou de l'encéphalite japonaise), les *Pestivirus*, responsables de pathologies animales et les virus des hépatites G (GBV) (figure 12). Tous les virus appartenant à cette famille sont de petits virus enveloppés possédant un génome à ARN simple brin de polarité positive (Gordien, 2003).

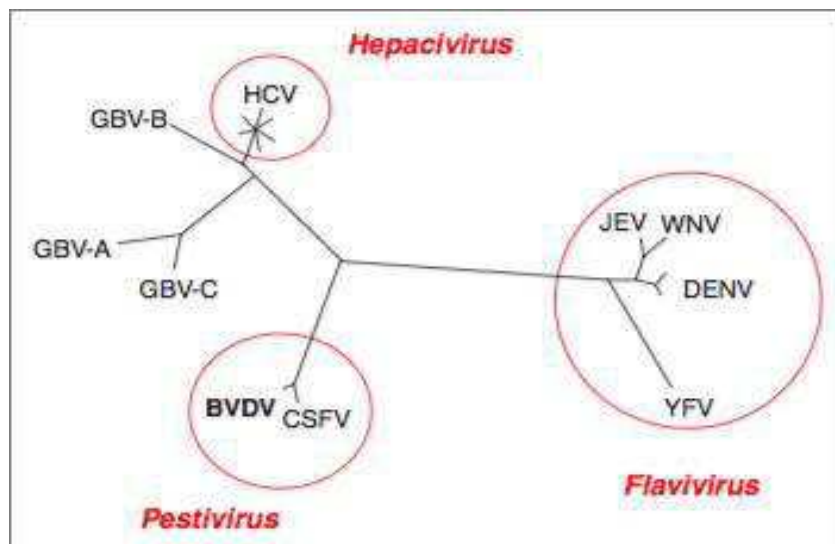


Figure 12 : Arbre phylogénétique schématisé des genres et des principaux virus de la famille des *Flaviviridae*. BVDV : virus de la diarrhée bovine virale, CSFV : virus de la fièvre classique porcine, JEV : virus de l'encéphalite japonaise, DENV : virus de la dengue, YFV : virus de la fièvre jaune, GBV : virus des hépatites G ; HCV : virus de l'hépatite C (Legrand-Abravanel, 2008).

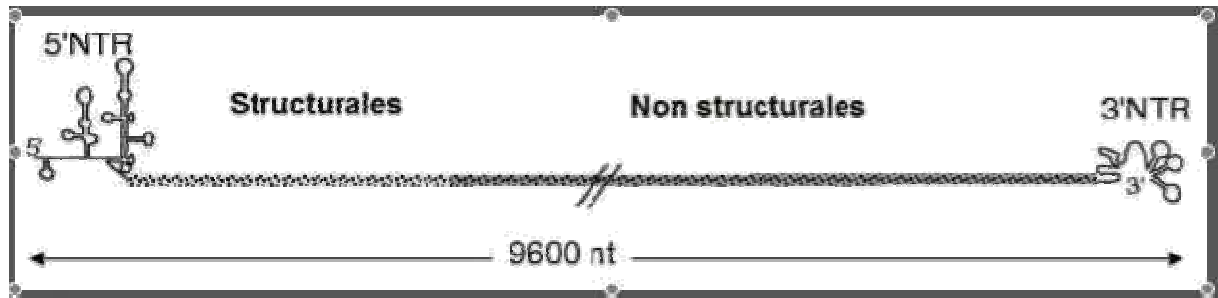


Figure 13 :Structure schématique de la particule virale VHC(Gordien, 2003).

1.1.2. Structure des particules virales

Le VHC est un petit virus enveloppé de 55 à 65 nm de diamètre, très difficilement visualisé en microscopie électronique. Le génome viral, constitué d'une molécule d'ARN simple brin de polarité positive, est contenu dans une capside protéique à symétrie icosaédrique qui est elle-même entourée d'une enveloppe lipidique d'origine cellulaire au sein de laquelle sont ancrées deux glycoprotéines d'enveloppe virales, E1 et E2, organisées en complexes hétérodimériques non covalents (figure13), (Pawlotsky, 2004).

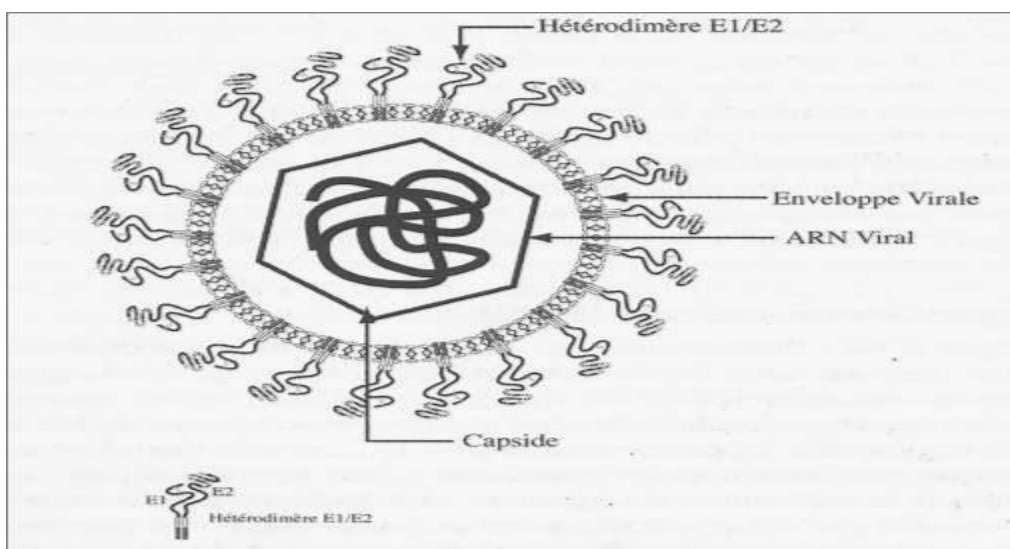


Figure 14 : Structure du génome du VHC (Imbertet *al.*, 2004).

1.1.3. Structure du génome

Le génome du VHC est constitué d'un ARN simple brin de polarité positive, d'environ 9600 paires de bases (pb) comportant trois régions : deux régions non codantes très conservées aux extrémités 5' et 3' encadrant une région codant les protéines virales (figure 14).

1.1.4 Structure et fonction des protéines virales

1.1.4.1 Protéines structurales du virus

Protéine de capsid

La protéine de capsid est une phosphoprotéine fortement basique de 21 kDa (p21), avec des régions très hydrophobes. Elle est issue du clivage de l'extrémité N-terminale de la polyprotéine virale au niveau de l'acide aminé 191 sous l'action de protéases cellulaires. Sa localisation est cytoplasmique et semble associée à des gouttelettes lipidiques.

D'autres formes de cette protéine ont été décrites dans des modèles cellulaires expérimentaux : une protéine de 19 kDa (p19) générée par un clivage secondaire, localisée dans le réticulum endoplasmique et une protéine de 16 kDa (p16) localisée dans le noyau (au niveau des nucléoles) des cellules infectées.

Protéine F

La protéine F, dont la masse moléculaire est de l'ordre de 17 kDa, est issue d'une phase ouverte de lecture alternative à la séquence codant pour la capsid, appelée aussi ARFP pour

Alternative Reading Frame Protein, ou protéine F pour *Frameshift*. Sa fonction dans le cycle viral et sa localisation subcellulaire restent à ce jour peu connues

(Soussan *et al.*, 2010), mais elle ne semble pas nécessaire à la réplication virale en culture cellulaire ainsi qu'*in vivo* chez le chimpanzé (McMullan *et al.*, 2007). Une étude suggère que la protéine F pourrait avoir des fonctions immunomodulatrices (Fiorucci *et al.*, 2007).

Protéines d'enveloppe E1 et E2

Les protéines E1 et E2 sont des constituants majeurs de l'enveloppe virale. Elles résultent du clivage de la polyprotéine par des signal-peptidases respectivement en position 383 et 746. Parfois, une forme E2/p7 (qui peut être stable chez certaines souches) est retrouvée, mais le plus souvent elle est rapidement clivée à son tour.

La protéine E2 représente la partie la plus variable du génome du VHC. Elle possède deux

régions hypervariables HVR1 et 2 (*hyper variable region 1 et 2*), qui seraient à la base de la diversité génétique du virus (quasi-espèces), mais également impliquées dans la sélection de variants d'échappement à la réponse immunologique de l'hôte infectieux (figure15), (Pawlotsky, 2004).

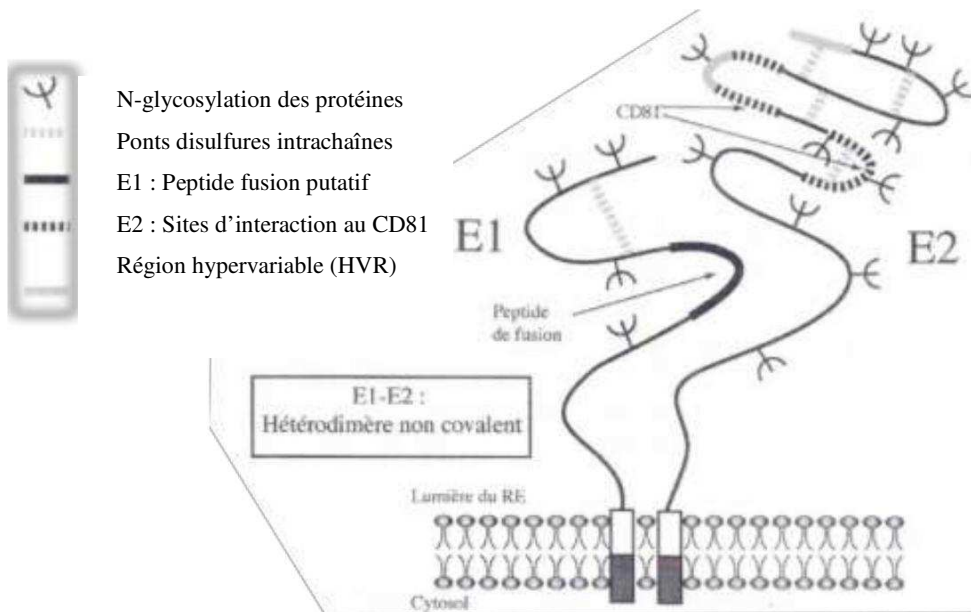


Figure 15 : Les glycoprotéines (gp) d'enveloppe E1 et E2 du VHC. Sur le virion, les deux glycoprotéines E1 et E2 sont associées de façon non covalente en hétérodimères. Les repliements sont dépendants de la coexpression de E1 et E2 dans la lumière du réticulum endoplasmique (RE), E2 remplissant le rôle de protéine chaperon pour E1 (Gordien, 2003).

Protéine p7

La protéine p7 (7 kDa), localisée au niveau de l'extrémité C-terminale de la protéine E2, est une petite protéine très hydrophobe exclusivement membranaire du réticulum endoplasmique. Sa fonction semble être, après polymérisation, la formation de canaux ioniques potentiellement impliqués dans la morphogénèse et la sécrétion du VHC (Soussan, 2010).

1.1.4.2 Protéines non structurales du virus

Protéine NS2

La protéine NS2 est une protéine transmembranaire de 23 kDa, insérée dans la membrane du réticulum endoplasmique. Cette protéine forme avec le domaine N-terminal de la protéine

NS3, une métallo-protéase zinc-dépendante responsable du clivage autocatalytique de la jonction NS2/NS3.

Protéine NS3

La protéine NS3 est une protéine hydrophile de 70 kDa avec deux domaines fonctionnels. Elle possède une activité sérine protéase dans sa région N-terminale et une activité NTPase et hélicase pour l'ARN dans sa région C-terminale.

L'activité sérine protéase de NS3 assure le clivage des protéines situées en aval : clivage en cis de la jonction NS3/NS4A et clivage en trans des jonctions NS4A/NS4B, NS4B/NS5A et NS5A/NS5B. Cette activité nécessite la liaison de NS3 avec son cofacteur NS4A.

L'activité hélicase couplée à une activité NTPase est essentielle pour la traduction et la réplication du génome viral. L'hydrolyse de nucléosides triphosphates fournirait l'énergie nécessaire à l'hélicase pour « casser » les structures secondaires et séparer les brins positifs et négatifs de l'ARN du VHC, permettant ainsi l'accès du génome viral aux enzymes virales et cellulaires.

Enfin, la portion hélicase de NS3 est également impliquée dans la régulation de la transduction du signal par la protéine kinase dépendante de l'AMP cyclique

(PKA) et semble pouvoir influencer la survie et la prolifération de la cellule hôte.

Protéine NS4A

La protéine NS4A est une protéine transmembranaire de 54 acides aminés et de 8 kDa. Sa principale fonction est celle de cofacteur de la sérine protéase NS3 avec laquelle elle forme un complexe avec sa région centrale. Elle permet également l'ancrage de NS3 et d'autres protéines du complexe de réplication du VHC aux membranes cellulaires grâce à son domaine hydrophobe et interagit avec la protéine NS5A dont elle régule la phosphorylation. De plus, des études récentes suggèrent qu'elle pourrait inhiber la synthèse protéique cellulaire, favorisant ainsi la traduction des protéines virales.

Protéine NS4B

La protéine NS4B est une protéine hydrophobe de 27 kDa et longue de 260 acides aminés, fortement associée à la membrane du réticulum endoplasmique. Sa fonction pourrait être de modifier la nature de la membrane du réticulum endoplasmique afin de faciliter la formation du complexe de réplication au sein duquel elle est associée à l'ARN polymérase dépendante de l'ARN et autres protéines virales non structurales. De plus, cette protéine semble bloquer la synthèse de certaines protéines de l'hôte et coopérer avec des oncogènes (H-Ras) dans la transformation cellulaire.

Protéine NS5A

La protéine NS5A est une protéine hydrophile longue de 446 acides aminés qui existe sous deux isoformes distinctes de masse moléculaire de 56 et 58 kDa correspondant à des degrés différents de phosphorylation sur résidus sérine, phosphorylations médiées par des sérine-thréonine kinases cellulaires. La phosphorylation de NS5A semble nécessaire à son activité et les différences de

phosphorylation, qui dépendent notamment du génotype viral, l'influencent probablement. NS5A est localisée à proximité des membranes du réticulum endoplasmique où elle est associée aux autres protéines non structurales au sein du complexe de réplication. Sa fonction au sein de ce complexe reste inconnue, mais elle participe probablement à la régulation de l'activité de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN. De plus, la protéine NS5A possède de nombreuses propriétés qui pourraient jouer un rôle dans la résistance aux traitements par interféron alpha. En effet, elle possède une région hypervariable appelée ISDR (*Interferon Sensibility Determining Region*) capable de fixer la PKR (protéine kinase associée aux ARN double brin) bloquant ainsi son action antivirale et il a été montré que NS5A pouvait aussi induire l'interleukine 8 (IL-8) qui, à son tour, inhibe les effets de l'interféron.

Protéine NS5B

La protéine NS5B est une protéine cytosolique longue de 592 acides aminés et de masse moléculaire apparente de 68 kDa. Elle est ancrée à la membrane du réticulum endoplasmique par sa partie C-terminale. Sa séquence nucléotidique est extrêmement conservée, non seulement dans les différents isolats du VHC, mais aussi chez les Pestivirus, les Flavivirus et d'autres virus à ARN. Elle possède en particulier un motif en acides aminés G-D-D totalement conservé, caractéristique des ARN polymérases dépendantes de l'ARN. Ainsi, NS5B serait donc l'ARN polymérase du VHC. Elle exerce très probablement son action au sein d'un complexe multimoléculaire de réplication, du fait d'interaction directe avec les protéines NS3, NS4 et, par l'intermédiaire de celles-ci, avec NS4B et NS5A. La résolution de sa structure tridimensionnelle par cristallographie aux rayons X a révélé une structure en main droite, avec des sous-domaines « doigts », « paume » et « pouce » caractéristiques constituant le

domaine catalytique, ce qui a permis de mieux comprendre le mécanisme de réplication de l'ARN viral et le développement d'inhibiteurs spécifiques à visée thérapeutique (Gordien, 2003 ; Durantel *et al.*,2006 ; Pawlotsky, 2004).

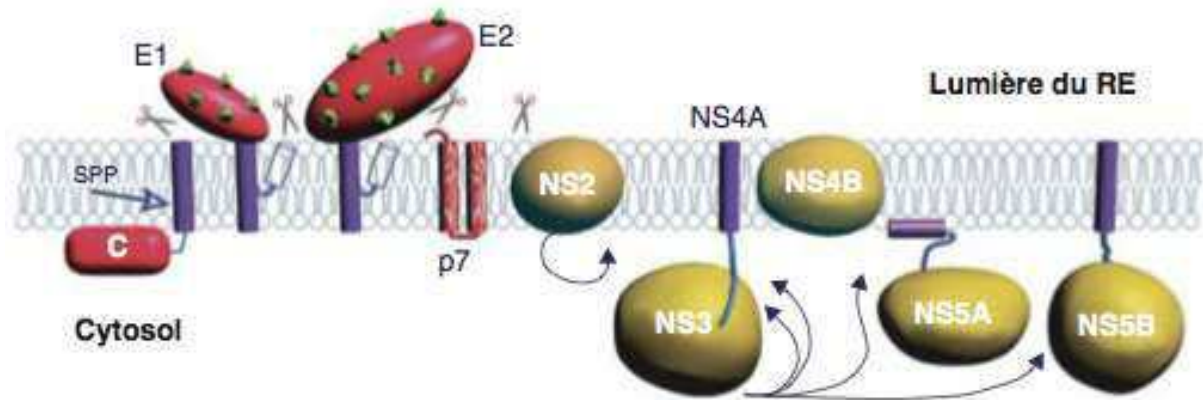


Figure 16 : Représentation schématique des protéines virales structurales et non structurales du virus de l'hépatite C (Cahour, 2006).

2. Le cycle de réplication du VHC

L'étude du cycle cellulaire du virus de l'hépatite C a longtemps été freinée du fait de l'absence d'un système cellulaire permettant une réplication complète du VHC. Cependant, de nombreux modèles d'études ont permis de progresser sur la connaissance des différentes étapes du cycle viral.

C'est en 2005, 16 ans après la découverte du virus de l'hépatite C, qu'un système cellulaire permettant de reproduire un cycle infectieux complet du virus a enfin été obtenu grâce à l'utilisation d'une souche particulière de VHC (souche JFH-1 de génotype 2a) isolée d'un patient atteint d'une hépatite C fulminante, forme clinique exceptionnelle dans les hépatites C (Kato *et*

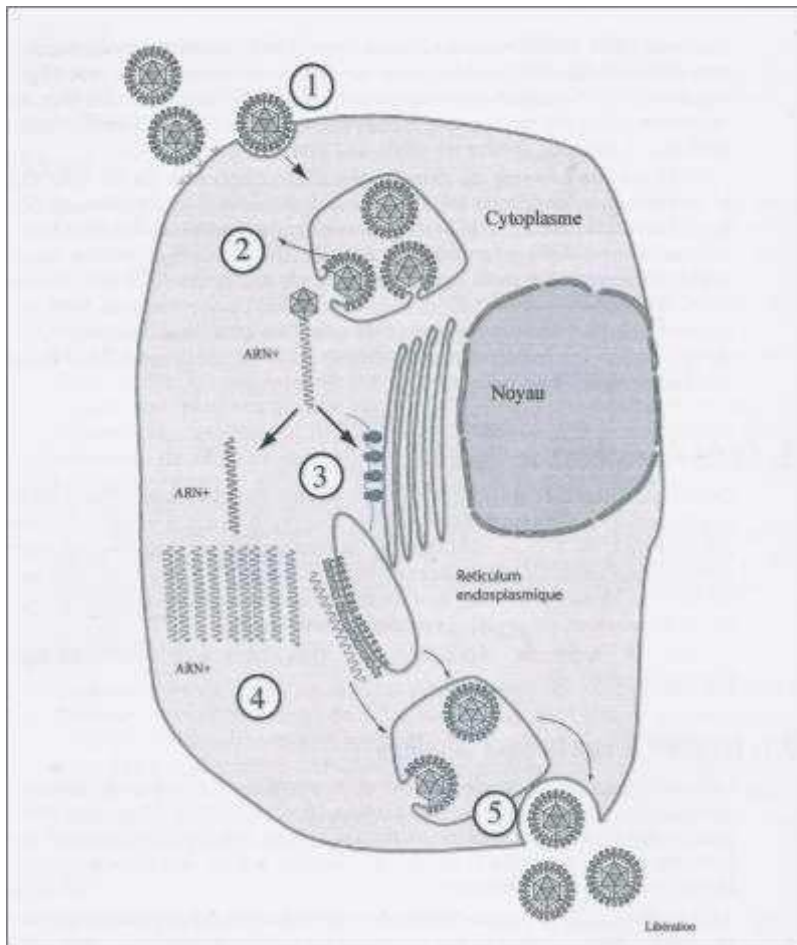
al.,2003). En effet, cette souche possède des propriétés biologiques particulières, la rendant très compétente pour la réplication et la production de virions en système cellulaire. La transfection du génome complet de JFH-1 dans les cellules Huh7 a permis d'obtenir un fort niveau de réplication du génome et une forte production de particules virales infectieuses *in vitro*, mais aussi *in vivo* chez le chimpanzé (Wakita *et al.*, 2005).

Le modèle de culture cellulaire du VHC avec la souche JFH-1 a donc permis l'étude des étapes du cycle viral encore mal connues et la confirmation des données précédemment établies à partir d'autres modèles.

Ainsi, le cycle de réplication du VHC peut être décrit en cinq étapes (figure 17)

2.1. Etapes précoces du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire du VHC est cytoplasmique et concerne essentiellement les hépatocytes.



1. Fixation du virus.
2. Entrée du virus dans la cellule cible et libération de l'ARN génomique.
3. Traduction de l'ARN génomique, apprêtement de la polyprotéine produite et formation du complexe de réplication associé aux membranes intracellulaires.
4. Réplication de l'ARN génomique en brins négatifs intermédiaires et synthèse *de novo* d'ARN génomique positif.
5. Assemblage et libération des virions.

Figure 17 : Cycle de réplication du VHC (Gordien, 2003).

La fixation et l'entrée du virus dans la cellule cible nécessitent des protéines de surface du virus et des molécules de surface cellulaire impliquées dans le complexe du récepteur.

Les deux glycoprotéines d'enveloppe du VHC, E1 et E2, localisées à la surface cellulaire du virus et organisées en complexes hétérodimériques non covalents, jouent un rôle important dans l'entrée virale et la fusion qui libère le génome viral dans le cytoplasme cellulaire. En effet, la mise en évidence d'anticorps anti-E2 capables de bloquer ce processus a révélé qu'une région hypervariable 1 (HRV1), située à l'extrémité N-terminale de la glycoprotéine d'enveloppe E2, participerait à la fixation de la particule virale à sa cellule cible. Le rôle de la glycoprotéine d'enveloppe E1 reste peu connu, elle serait impliquée dans le processus de fusion des membranes qui suit la pénétration du virus dans le cytoplasme cellulaire.

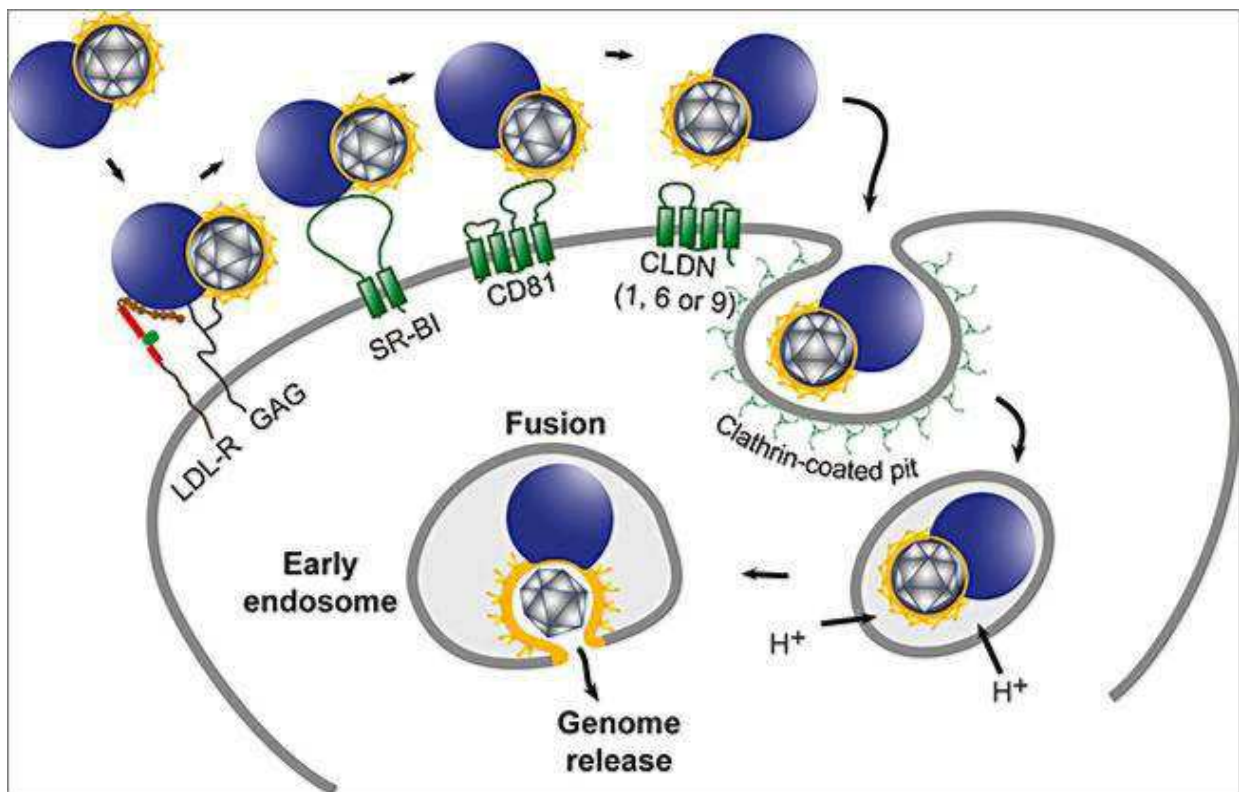


Figure 18 : Les étapes précoces du cycle cellulaire du VHC(Dubuissonet *al.*, 2008).

2.2. Traduction et apprêtement de la polyprotéine

Une fois dans le cytoplasme, le génome viral est mis à la disposition de la machinerie cellulaire. La traduction du cadre de lecture ouvert du VHC est initiée grâce au site interne d'entrée du ribosome (IRES), localisé dans la région 5'NC du génome viral, où se fixent les sous-unités 40S des ribosomes directement au contact du codon initiateur inclus dans sa structure. Différentes protéines cellulaires, capables d'interagir spécifiquement avec l'IRES du VHC, pourraient jouer un rôle dans l'initiation de la traduction. C'est le cas de la *polypyrimidine tract-binding protein* (PTB) ou *heterogeneous nuclear ribonucleoprotein I*

(hnRNPI), de l'auto-antigène La qui protégerait les ARN viraux de la dégradation par les ARNases cellulaires et de la protéine hnRNP L. La région X conservée de la région 3'NC du génome viral semblerait également jouer un rôle régulateur dans la traduction du cadre de lecture ouvert, par l'intermédiaire de la fixation de la PTB qui faciliterait l'interaction avec la région 5'NC.

Le cadre de lecture ouvert contient 9024 à 9111 nucléotides en fonction du génotype viral. Sa traduction aboutit à la production d'une polyprotéine virale unique qui est ensuite clivée pour donner naissance aux différentes protéines virales : structurales (protéine de capsid, glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2) et non structurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B).

La polyprotéine virale est ensuite adressée à la membrane du réticulum endoplasmique, où des peptidases cellulaires assurent le clivage de la protéine de capsid et des deux glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2, ainsi que celui de la protéine p7.

Les protéines non structurales sont clivées par deux protéases virales. La protéase auto-catalytique NS2-NS3 assure le clivage en *cis* entre les protéines

NS2 et NS3. La sérine protéase NS3 s'associe à son cofacteur NS4A pour assurer le clivage de l'ensemble des jonctions situées en aval : NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A et NS5A/NS5B.

Il existe des protéines virales supplémentaires synthétisées par le biais d'un glissement (*frameshift*) ribosomique au cours de la traduction. C'est le cas de la protéine F qui est issue d'une phase ouverte de lecture alternative à la séquence codante pour la protéine de capsid.

2.3. Réplication de l'ARN génomique

La synthèse des ARN viraux génomiques est assurée par l'ARN polymérase dépendante de l'ARN viral (protéine NS5B) qui s'assemble avec les autres protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A) et des protéines cellulaires de l'hôte pour former le complexe de réplication. Cette ARN polymérase synthétise un brin d'ARN de polarité négative à partir du génome viral, qui servira à son tour de matrice pour la synthèse de nouveaux brins d'ARN de polarité positive. Ces derniers seront encapsidés et serviront à la formation de nouveaux virions ou seront utilisés comme ARNm pour la synthèse des protéines virales

2.4. Assemblage et excréctions des virions

Les connaissances des modalités de l'assemblage et l'excrétion des virions sont encore partielles, du fait des limites des modèles d'étude. L'assemblage est déclenché par l'interaction de la protéine de capsid avec l'ARN génomique, aboutissant à la formation des particules virales. Cette étape semble se dérouler à l'intérieur du réticulum endoplasmique. Par analogie avec les Flavivirus, les nucléocapsides nouvellement formées pourraient ensuite s'envelopper par bourgeonnement dans les membranes du réticulum endoplasmique et de

l'appareil de Golgi. Les mécanismes d'excrétion des virions ne sont pas connus et font sans doute appel à l'appareil sécrétoire cellulaire (Gordien, 2003, Pawlotsky, 2004).

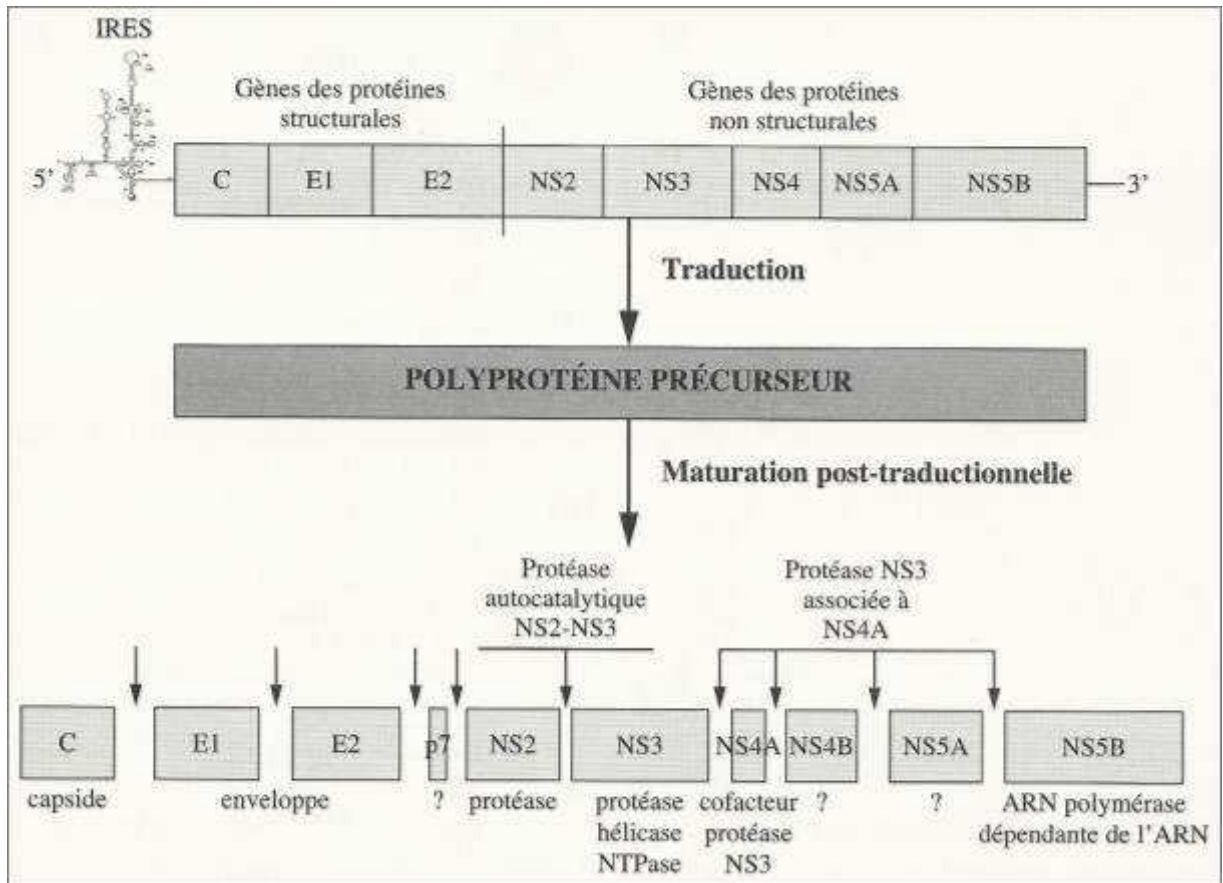


Figure 19 :Structure du génome du VHC, traduction du cadre de lecture ouvert et maturation post-traductionnelle conduisant à la libération des protéines virales structurales (capside, E1 et E2) et non structurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B) (Pawlotsky, 2004).

1.3. Variabilité génétique

Le génome du virus de l'hépatite C présente une grande variabilité. Cette hétérogénéité virale s'explique par l'abondance de la production virale, de l'ordre de 10^{12} virions par jour en moyenne, au cours de l'infection humaine et par le manque de fidélité de l'ARN polymérase virale au cours de cette réplication. En effet, l'ARN polymérase fait en moyenne 10^{-4} à 10^{-5} erreurs par nucléotide copié, soit environ une erreur par copie du génome qu'elle ne peut corriger, car elle est dépourvue d'activité correctrice 3'-5' exonucléase. Une accumulation des mutations s'observe donc au cours des différents cycles de réplication successifs (Neumann *et al.*, 1998).

On a pu constater que les erreurs portent le plus souvent sur les régions du génome qui codent les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2, protéines directement soumises aux pressions immunitaires de l'hôte, alors que la région 5'NC et l'extrémité terminale de la région 3'NC, jouant un rôle essentiel dans la réplication et la traduction, sont relativement conservées (Morice *et al.*, 2003).

Cette variabilité génétique due à des mutations ponctuelles s'observe à deux niveaux différents : le génotype et la quasi-espèce.

Les génotypes

L'analyse phylogénique de séquences nucléotidiques de souches virales isolées dans différentes régions du monde a permis de classer ces souches en six principaux groupes appelés génotypes, numérotés de 1 à 6. On distingue également, au sein de ces génotypes, plus d'une centaine de sous-types, identifiés par une lettre minuscule a, b, c etc. (figure 20).

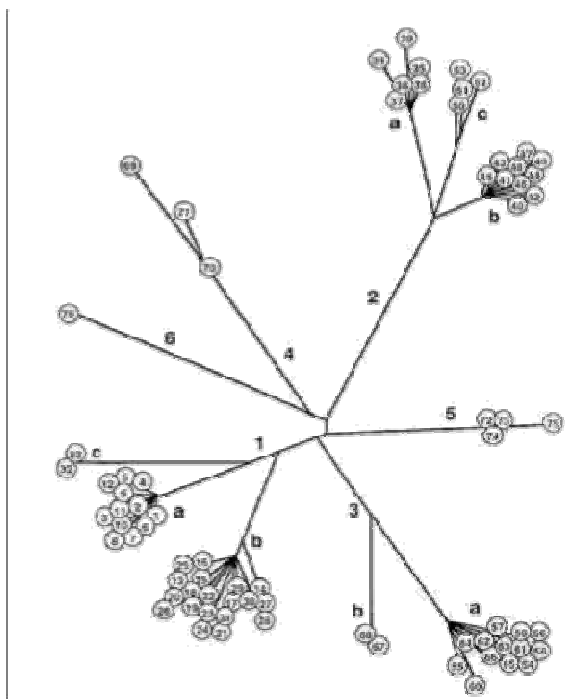


Figure 20 : Arbre phylogénique (Asselahet *al.*,2000).

Il a été admis que les virus appartiennent au même génotype et au même sous-type s'ils présentent une homologie de séquences d'au moins 90 %. Par contre, des virus de même génotype seraient de sous-types différents si la similarité de leur génome avoisine les 80 %. Enfin, si les virus présentent une homologie de séquences de moins de 70 %, alors ils sont de deux génotypes différents (tableau 5), (Simmonds *et al.*, 2005).

Tableau 5 : Classification des variants du VHC basée sur les similarités des séquences nucléotidiques(en %) d'une région de 329 pb du gène NS5B (Morice *et al.*, 2003).

	Niveau de similarité en excluant les isolats asiatiques (en %)	Niveau de similarité en incluant les isolats asiatiques (en %)
Isolats	90-97	90-97
Sous-types	74-88	64-88
Types	58-66	58-75

La répartition géographique du virus n'est pas uniforme et reflète l'histoire épidémiologique du virus. Il apparaît, en effet, que cette distribution inégale des génotypes est déterminée par l'ancienneté de l'apparition de chaque génotype, les mouvements des populations et les différents modes de contamination.

C'est ainsi que l'on retrouve les génotypes 1, 2 et 3 sur l'ensemble des continents avec cependant des prévalences différentes selon les régions. A l'inverse, les autres génotypes ne sont retrouvés que dans des régions spécifiques du monde : le génotype 4 est principalement observé en Egypte et au Moyen-Orient, le génotype 5 se retrouve presque exclusivement en Afrique du Sud et le génotype 6 infecte principalement les populations d'Asie.

Au Maroc Les résultats de typage moléculaire des souches VHC ont été publiés en 1997 dans une revue internationale (J Med Virol). Ces résultats ont montré l'existence de deux génotypes majeurs VHC (génotypes 1 et 2) avec une prédominance des sous-types 1b et 2a/2c .Chez les patients présentant une cirrhose du foie, le sous-type 1b prédomine, ces résultats montrent l'association

du sous-type 1b avec la sévérité de la maladie. Par ailleurs, chez les hémodialysés, le sous-type 1b est majoritaire, ce qui plaide en faveur d'une transmission nosocomiale de l'infection chez ce groupe de patient à haut risque [17]

2- EPIDEMIOLOGIE DE L'HEPATITE VIRALE C

2.1 Prévalence de l'infection virale

2.1.1 Dans le monde

L'infection par le virus de l'hépatite C est un problème majeur de santé publique. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'actuellement plus de 170 millions de sujets seraient porteurs du virus dans le monde, soit environ 3% de la population mondiale. On distingue trois zones schématiques de séroprévalence :

- Une zone de basse endémicité avec moins de 0,5% de séroprévalence : pays scandinaves, Australie, Canada, Suisse, Espagne, Portugal, Allemagne et Italie ;
- Une zone de prévalence intermédiaire autour de 1% : Europe de l'Ouest et Etats-Unis ;
- Une zone de forte endémicité avec une séroprévalence supérieure à 2% : Europe de l'Est, Asie, Afrique et Amérique du Sud (figure 21), (Soussan *et al.*, 2010).

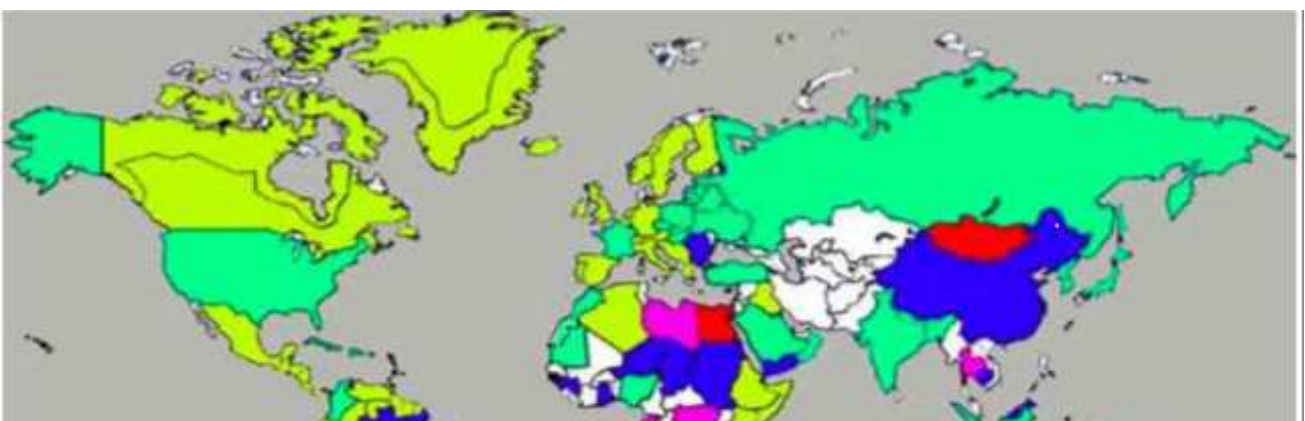


Figure 21 : Prévalence de l'hépatite C (Soussan, 2010)

2.1.2 La situation au Maroc

Au Maroc, la prévalence exacte de l'infection par le VHC n'est pas bien connue. Pays du pourtour méditerranéen, il aurait, d'après l'OMS, une prévalence moyenne le situant dans une zone où la prévalence varie de 1 à 2.49% .

Ce classement est basé sur les résultats d'une étude préliminaire publiée en 1996 et estimant à 1.1% la prévalence des anti-VHC chez les donneurs de sang marocains [18]

Le tableau 6 résume les différentes études réalisées au Maroc concernant la prévalence des Ac anti-VHC chez les donneurs de sang marocains.

La pertinence clinique de ces prévalences est discutable car la plupart de ces

données sont le résultat d'études réalisées sur des populations très sélectionnées de donneurs de sang. Malgré la sélection des donneurs, la prévalence du VHC reste encore importante.

Tableau 6 : Prévalence de l'hépatite C chez les donneurs de sang marocains

Lieu d'étude	Nombre de donneurs	Période d'étude	VHC (%)
Casablanca 1996 [4]	1000	-	1.1
Rabat 1997 [103]	72 174	1995-1996	0.75
H.M.I.M.-V Rabat 1999 [104]	8997	Janvier 1995- Décembre 1998	0.51
H.M.I.M.-V Rabat [105]	12 715	Janvier 1997- Décembre 2000	0.3
Casablanca 2002 [106]	47272	-	0.56
H.M.M.I. Meknès [107]	3600	Janvier 2002- Décembre 2005	0.33
Guelmim 2007 [108]	776	Février 2006- Juillet 2007	0.8

H.M.I.M.-V : Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed-V Rabat

H.M.M.I. : Hôpital Militaire Moulay-Ismaïl ; Meknès

Benjelloun et al ont également rapporté que dans une population générale représentée par les femmes parturientes et la population militaire, la séroprévalence du VHC était de 1% et 0.5% respectivement (Tableau 7) [19].

Tableau 7 : Prévalence des Ac anti –VHC chez la population générale marocaine

Groupes	Nombre	Age moyen (années)	VHC +
Donneurs de sang	1000	29,8 (18–50)	1.1%
Femmes parturientes	676	28 (20–45)	1.0%
Population militaire	2007	32(18–64)	0.5%

Dans une étude réalisée chez des malades marocains vus en consultation de dispensaire urbain ou en milieu hospitalier, la prévalence de l'infection par le VHC était de 7.7% [20]. Cette prévalence peut paraître élevée par rapport à celles retrouvées dans les populations très sélectionnées des donneurs du sang. Pourtant, ces résultats ne peuvent pas être généralisés puisque la taille d'échantillon d'étude n'était pas représentative et la population étudiée a été limitée aux patients de l'Hôpital Militaire.

Dans une étude réalisée au service d'hépatogastroentérologie au CHU Hassan II de Fès en 2004, 5% des malades hospitalisés au service pour une autre pathologie que le foie avaient des Ac anti-VHC positifs [21].

Dans une étude plus récente [22], où la population générale est représentée par des personnes assurées par les différentes Caisses nationales d'assurance, la prévalence du VHC varie de 0.9 à 1.2%. Ce taux reste proche de celui rapporté par Benjelloun et al chez les donneurs de sang marocains et qui est de 1.1% [23].

un travail a été effectué à l'Hôpital Universitaire de Rabat sur une population hospitalisée bien définie recrutée pendant une période d'étude s'étalant de 1990

à 2004. Les 12000 individus recrutés ont été répartis sur trois groupes. La séroprévalence du VHC parmi les patients hospitalisés était de 31.8 %. Le taux le plus haut (43.8 %) a été détecté dans le groupe des maladies chroniques du foie, le plus bas (15.8 %) a été trouvé dans le groupe des patients avec des symptômes autres qu'hépatiques, tandis que les patients hémodialysés avaient une prévalence intermédiaire de 38 % [24].

Enfin une étude récente a été effectuée sur la Prévalence et facteurs de risque des infections à virus de l'hépatite B et C chez la population générale et les donneurs de sang au Maroc en 2013 avec 41269 participants, la prévalence de l'hépatite C était de 1.58% , 0.62% chez les donneurs de sang[25].

Bien que ces résultats ne peuvent pas refléter la situation dans la population générale marocaine, ceux-ci peuvent contribuer à la cartographie de la fréquence de l'hépatite C et peuvent être utiles en matière de santé publique.

2.1.3. Chez les hémodialysés chroniques.

Les hémodialysés constituent une population particulièrement exposée à cette infection, d'une part, en raison de l'abord vasculaire régulier et d'autre part ; à cause de l'altération des défenses immunitaires induites par l'insuffisance rénale chronique[26],[27]

La séroprévalence de l'infection par le VHC dans cette population à risque a été étudiée dès le début des années 1990, elle varie d'un pays à l'autre et dans le même pays d'une région à une autre, ou même d'une unité d'hémodialyse à une autre. Elle est de 25 % aux États-Unis [28], de 68 % en Arabie Saoudite [29], de 13,5 % en Europe[30] et de 32 % au Maroc selon le registre national Maroc-greffe-dialyse (Magredial)[31] Au niveau mondial, Une méta-analyse publiée en 2008 dans « l'American Journal of Nephrology »

regroupant toutes les études effectuées sur la séroprévalence de l'HVC chez les HDC, depuis 1999, jusqu'à 2007, a montré que les séroprévalences les plus élevées (>40%) ont été observées au Brésil, au Pérou, au Sénégal, en Syrie, en Tunisie, au Pakistan, en Arabie Saoudite, et en Iran [32][33]

Cependant, certaines de ces études n'ont concerné qu'un nombre très réduit de centres de dialyse avec un faible effectif, et sont donc non représentatives de la séroprévalence de l'HVC chez les hémodialysés d'un pays [34].c'est ainsi que le taux est très variable selon les centres allant de 11 % jusqu'à plus de 85 % [35][36]

Au Maroc, cette séroprévalence est de 32 % selon le registre marocain Magredial. Cependant, il s'agit d'une moyenne globale car la séroprévalence varie, dans le même pays, selon les unités de dialyse.

Dans une étude récente rétrospective, menée auprès de 141 patients hémodialysés chroniques, entre avril 2010 et septembre 2012 à l'HMIMV, la prévalence du virus de l'hépatite C par PCR chez les hémodialysés chroniques traités était de 12,1 % [37]

2.1 Modes de transmission

La transmission du VHC est exclusivement parentérale, elle se fait par le contact direct ou indirect du sang d'un sujet indemne avec celui d'un sujet infecté.

❖ Transfusion de produits sanguins

Jusqu'en 1990, ce mode de transmission a joué un rôle majeur dans la dissémination de l'infection virale C. On estime entre 100 000 et 400 000 le nombre de sujets infectés en France par voie transfusionnelle. En 2004, ce mode

de contamination était suspecté chez 37 % des femmes et 22 % des hommes (Delarocque-Astagneau *et al.*, 2006).

❖ Usage de drogue par voie veineuse

L'utilisation de drogue par voie intraveineuse est actuellement le principal mode de transmission du virus de l'hépatite C. Ainsi, en 2004, dans les pôles de référence volontaires (services d'hépatologie en CHU), on suspecte l'usage de drogue par voie intraveineuse comme mode de contamination chez 46 % des hommes et 19 % des femmes (Delarocque-Astagneau *et al.*, 2006)

❖ Transmission nosocomiale ou iatrogène

La transmission nosocomiale non transfusionnelle est très difficile à évaluer. Elle a sans doute été très fréquente dans les années 1950-1970 lorsque le matériel à usage unique n'existait pas et que les mesures de désinfection étaient inappropriées pour éliminer le VHC. Aujourd'hui, la transmission nosocomiale non transfusionnelle relèverait principalement de l'utilisation de matériel mal désinfecté. En effet, des cas de transmission nosocomiale non transfusionnelle de malade à malade par l'intermédiaire d'objets souillés ont été démontrés dans les centres d'hémodialyse, au cours de procédures chirurgicales invasives (endoscopies avec biopsies, cathétérisme, coloscopie), de procédures anesthésiques (même flacon d'anesthésique utilisé pour plusieurs malades), de soins dentaires, d'acupuncture ou encore avec l'utilisation d'auto-piqueurs pour le dosage de la glycémie.

Les modes de contamination à l'intérieur des centres de dialyse restent inconnus, mais l'efficacité des mesures d'hygiène [38] et la fréquence plus élevée de l'infection virale C en hémodialyse par rapport à la dialyse péritonéale suggèrent plus une transmission interhumaine manuportée par le personnel qu'une transmission par l'équipement de dialyse lui-même[39][40].

❖ Exposition professionnelles :

L'exposition professionnelle après une blessure accidentelle avec du matériel souillé est estimée à environ 3 %, mais elle est susceptible d'atteindre 10 % lorsque le patient source présente une virémie très élevée.

❖ Transmission sexuelle

La transmission sexuelle est très faible, variant de 0 à 5 %. En effet, l'ARN du VHC est absent ou à de très faibles concentrations dans les sécrétions vaginales ou le sperme, mais il est présent dans le sang menstruel des femmes infectées, c'est pourquoi la transmission sexuelle dépend essentiellement du risque de saignement pendant un rapport.

❖ Transmission mère-enfant

La transmission materno-fœtale est d'environ 3 %, mais elle concerne surtout les mères co-infectées par le VIH chez qui le risque est plus élevé avec une estimation de l'ordre de 20 %, cela s'expliquerait par l'influence néfaste de l'infection VIH sur l'infection VHC qui augmenterait la réplication du VHC et donc par la même occasion la charge virale.

❖ Transmission intra-familiale

La transmission intra-familiale est très rare, elle pourrait être favorisée par une forte promiscuité et des conditions d'hygiène défectueuses.

❖ Modes de transmission non identifiés

La dissimulation d'un comportement à risque par le malade comme l'usage de drogue, ou un facteur de risque méconnu ou oublié comme un épisode transfusionnel suite à une chirurgie lourde, ou encore la méconnaissance d'une transmission lors de soins médicaux, de vaccinations de masse, de tatouages et de piercings, font que dans environ 20 % des cas, l'origine de l'infection virale n'est pas retrouvée (Roudot-Thoraval, 2008)

Pour conclure, les trois principaux modes de contamination rencontrés au cours de l'histoire de l'infection par le VHC sont la transfusion de produits sanguins, la transmission nosocomiale et l'usage de drogue par voie veineuse. Ces différents modes de contamination ont fortement évolué depuis l'introduction des tests de dépistage devenus de plus en plus performants au fil du temps et l'établissement des différentes mesures de prévention primaire. Aujourd'hui, le risque d'hépatite post-transfusionnelle est devenu exceptionnel grâce à l'ensemble des mesures de prévention prises par les autorités de santé. Le risque de transmission nosocomiale, quant à lui, a fortement diminué depuis l'amélioration des techniques de désinfection et le développement de matériel à usage unique, mais c'est encore un mode résiduel de contamination en rapport avec des brèches dans le respect des précautions universelles. Enfin, la contamination liée à l'usage de drogue par voie intraveineuse a diminué, mais de façon insuffisante. En effet, malgré les mesures permettant de faciliter l'accès au matériel stérile et aux produits de substitution, la toxicomanie par voie veineuse reste le principal mode de contamination. Il apparaît donc indispensable de renforcer la politique de réduction des risques vis à vis des usagers de drogues (tableau 8).

Tableau 8 : Evolution des principaux modes de contaminations (INSERM, 2003).

Avant 1970	Transfusion de produits sanguins Soins médicaux et chirurgicaux
1970-1990	Transfusion de produits sanguins ++ Actes invasifs Toxicomanie
Après 1990	Toxicomanie +++

3- HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION PAR L'HVC

3.1 Chez la population générale

Après la contamination par le virus de l'hépatite C et une phase d'incubation qui dure en moyenne 4 à 12 semaines, survient la phase aiguë de l'infection. Au cours de cette phase, le plus souvent asymptomatique, environ 15 à 20 % des patients infectés éliminent spontanément le virus et dans 80 à 85 % des cas, on observe un passage à la chronicité. Il existe différentes formes d'atteintes chroniques : dans 10 à 50 % des cas, il s'agit d'une hépatite chronique à transaminases normales ; dans 10 à 40 % des cas c'est une hépatite chronique minime et enfin, on observe chez 50 à 80 % des patients, une hépatite chronique modérée ou sévère. Dans les deux premières formes d'atteintes chroniques, le risque de développer une cirrhose est faible ou nul, alors que l'on estime que 20 % des malades présentant une hépatite chronique modérée ou sévère en développeront une en 20 ans.

En cas de cirrhose, l'incidence annuelle du carcinome hépatocellulaire (CHC) est de 1 à 4% (figure22), (Ledinghen, 2002).

La persistance de l'ARN viral détectable dans le sérum pendant plus de 6 mois après le début de l'infection traduit le passage à la chronicité. Ce risque de passage à la chronicité est plus élevé chez les sujets masculins, âgés ou présentant un déficit immunitaire. L'hépatite chronique C est généralement asymptomatique malgré l'activité de la maladie et la progression de la fibrose hépatique.

On estime qu'environ 20 % des malades atteints d'hépatite chronique C modérée ou sévère développeront une cirrhose en 20 ans. La cirrhose, définie par un

score Metavir de A3F4 est le stade ultime de développement de la fibrose hépatique.

Une cirrhose compensée peut rester silencieuse pendant de nombreuses années. L'examen clinique, l'échographie et les tests hépatiques peuvent suggérer l'existence d'une cirrhose, mais le plus souvent elle est découverte lors de la biopsie hépatique.

Dans d'autres cas, la cirrhose est diagnostiquée lorsqu'elle se décompense, c'est-à-dire à l'apparition de signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire et/ou d'hypertension portale (hémorragie par rupture de varices œsophagiennes, ascite, ictère, encéphalopathie hépatique). L'incidence annuelle du CHC des patients ayant une cirrhose est de 1 à 4 % par an. De plus, il survient habituellement sur une cirrhose compensée et reste asymptomatique longtemps, ce qui justifie un dépistage systématique par échographie et dosage de l'alpha-fœtoprotéine tous les 6 mois

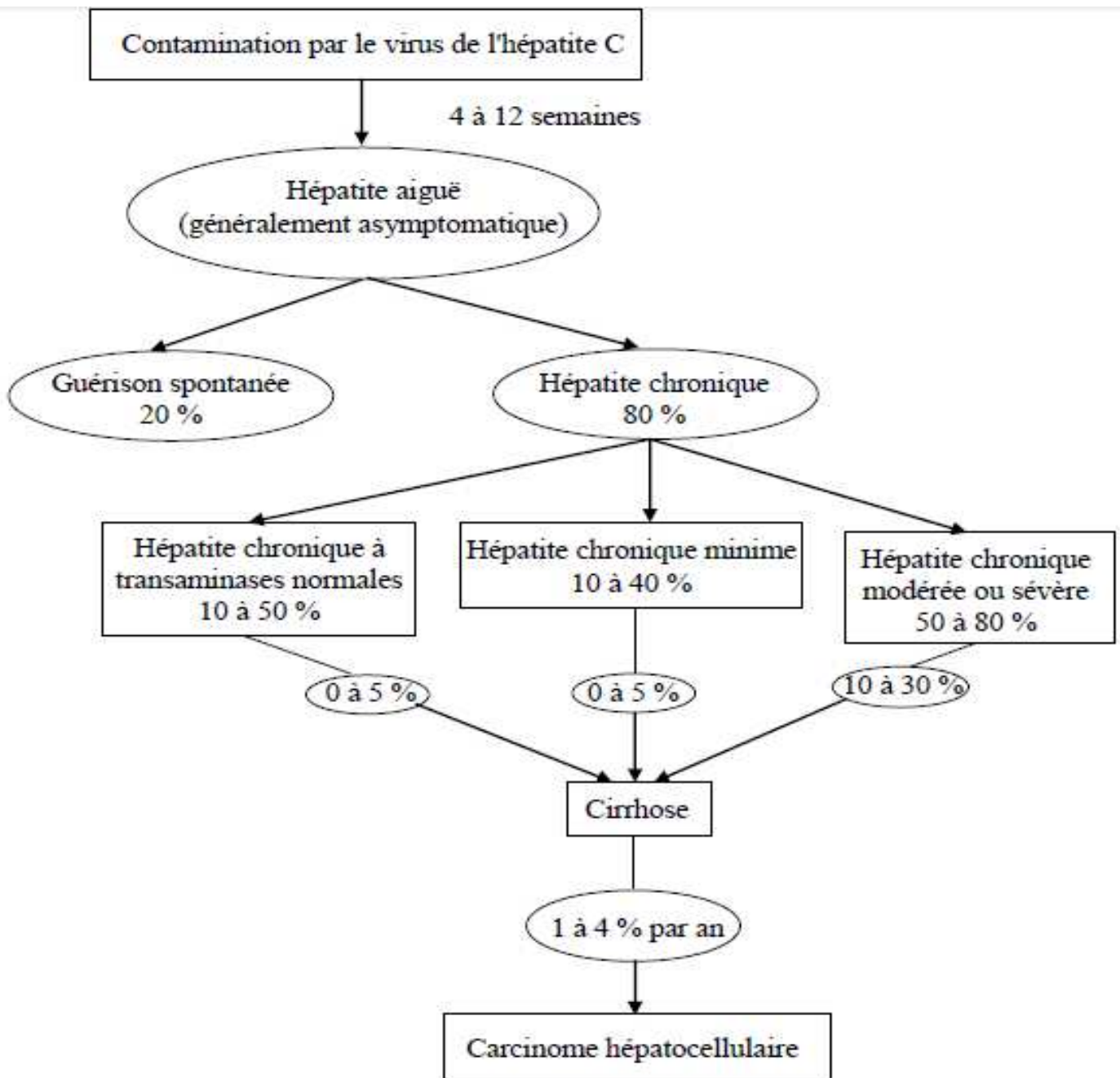


Figure 22 : Histoire naturelle de l'infection virale C (Ledighen, 20

3.2 Particularités chez les insuffisants rénaux chroniques et hémodialysés.

L'histoire naturelle de l'hépatite virale C chez l'hémodialysé est, par contre, caractérisée par une évolution à bas bruit. En effet, et comme l'ont démontré Fabrizi et al. depuis 10 ans, le taux des transaminases est bas au cours de l'insuffisance rénale chronique (IRC) [41]. Cette diminution a été attribuée à la carence en vitamine B6 et à la présence de toxines urémiques dans le sang qui pourrait altérer la détection des transaminases [42][43]. Gouveia et al. ont comparé le taux d'ALAT (alanine aminotransférase) chez 202 hémodialysés dont 15 anti-VHC positifs [44]. Les auteurs ont constaté que le rapport des ALAT sur la limite supérieure de la normale est de 0,7 chez les patients infectés par le virus. Ils ont conclu qu'un taux dépassant 70 % de la limite supérieure normale du laboratoire est fortement prédictif d'hépatite virale C avec une sensibilité de 67 % et une spécificité de 75 %.

4-DIAGNOSTIC

4.1 clinique :

4.1.1 Circonstances de découverte :

L'HVC chronique est asymptomatique dans 90% des cas, découverte le plus souvent de façon fortuite de cytolysé, 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 aigüe reconnue
- Symptômes cliniques : en particulier l'asthénie

➤ Complications (Cirrhose, CHC, IHC)

4.1.2 Signes cliniques :

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

4.1.2.1 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

4.1.2.2 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, sensitives, 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

Thyroidite autoimmune

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 9 : 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

4.1.3 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

4.2. Paraclinique :

4.2.1. Biologie :

❖ Tests hépatiques :

Transaminases d'évolution fluctuante peuvent être normales ou augmentées 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

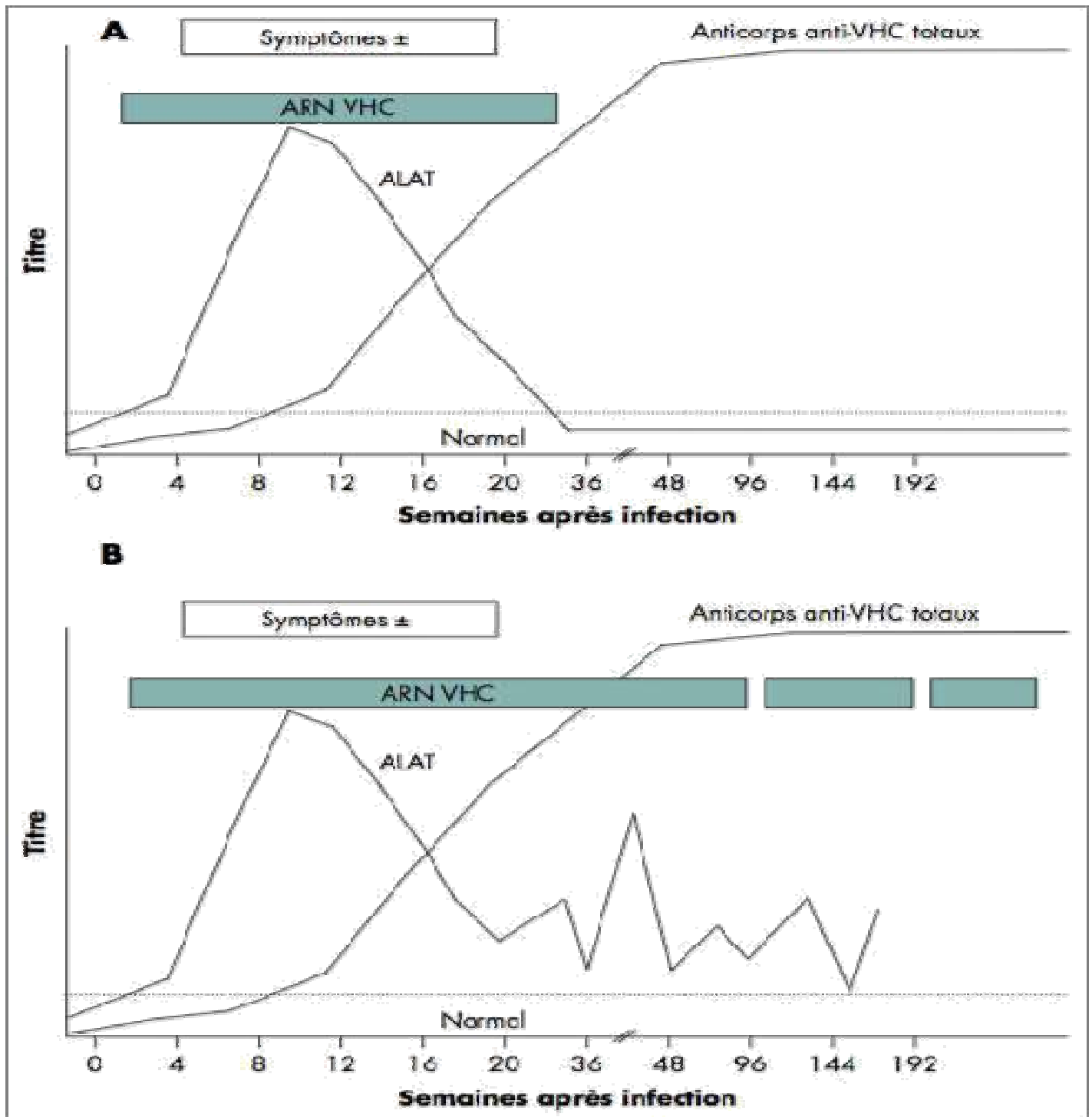


Figure 23 : Cinétiques des marqueurs virologiques au cours des infections par le VHC : A) infection aiguë C ; B) infection chronique C (Chevaliez, 2008).

4.2.2. 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

4.2.3 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

4.2.4 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.

4.2.5 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 < 60 ug /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

score < 0,1 : élimine une fibrose \geq F2

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

4.2.6. 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.

4.2.7 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.

4.3 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 I (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

4.4 Particularités chez les insuffisants rénaux chroniques et hémodialysés

Chez les patients dialysés, les transaminases sont souvent normales [45], la charge virale faible [46], la fibrose hépatique souvent modérée.[47][48] avec 80% des patients F0/1 selon METAVIR, 20 % de patients F2, 6 % F3, et seulement 4 % F4 .[49]

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 [50].

Dans notre série 05 patients avaient un taux de transaminases normales au début du traitement soit 83% et seul un patient avait un taux de transaminase $\geq 2N$ soit 17% au début du traitement.

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[51] .

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[52] .

Sur le plan pratique, l'apport du test ELISA 4ème génération a été étudié récemment en Inde chez 250 HDC [53]. 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 [54] 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.

5-TRAITEMENT DE L'HEPATITE VIRALE C EN 2017 :

5.1 Traitement préventif :

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 de risque que l'HVB/HVC:

- *Programme de réduction de risque (RdR) auprès des usagers de drogues,

- *Prévention combinée du VIH auprès des populations clés.

5.1.1 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

5.1.2 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'hépatite C.
 - Des membres de l'entourage familial des personnes contaminées par le VHC.
 - 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 inexplicée 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.

5.1.3 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[55] . 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 [56] . Il n'y a actuellement pas de vaccin contre le VHC.

5.2- Traitement curatif :

5.2. 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

5.2.1.1 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 Taïwanaise 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

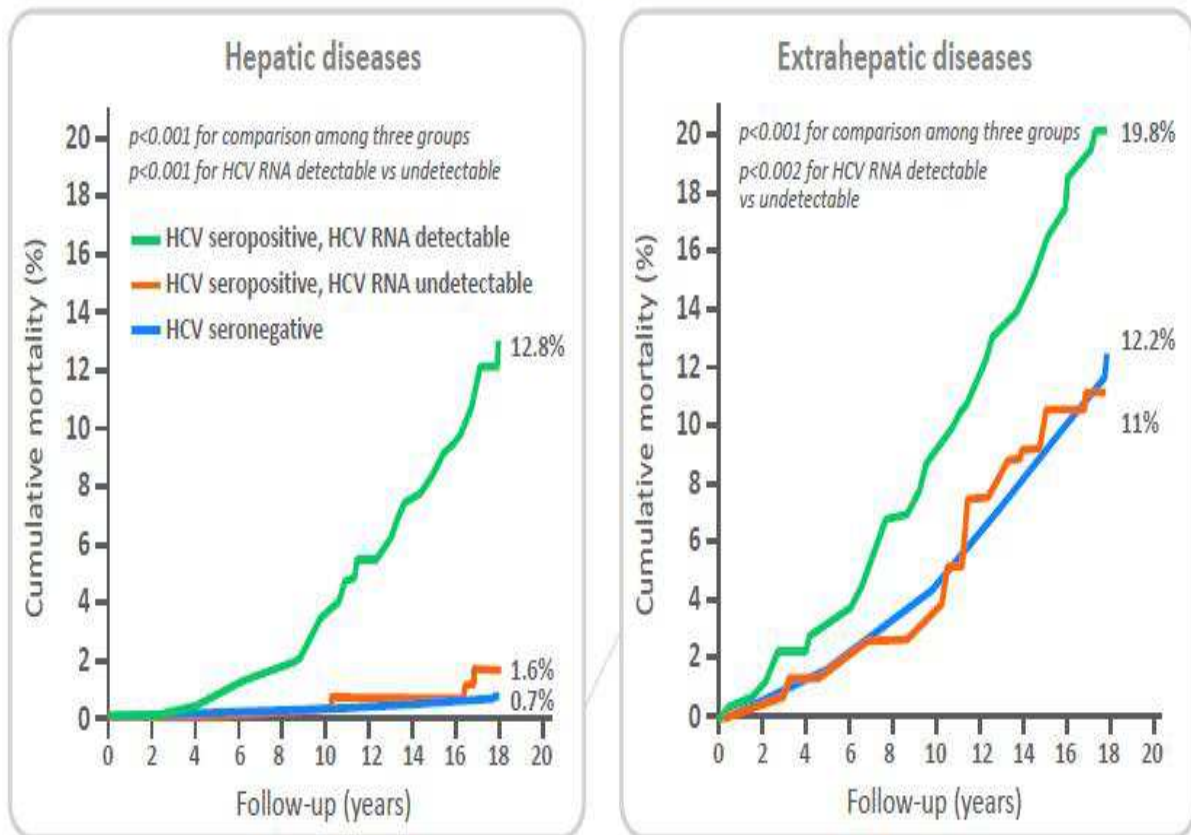


Figure 24 : Risque cumulatif de mortalité hépatique et extra-hépatique chez les patients VHC positif ayant un ARN détectable par rapport aux patients ayant un ARN indétectable et aux patients VHC négatif [57]

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; génotype-2 hazard ratio, 0.64 ; *P* = 0.006 ; génotype-3 hazard ratio, 0.51 ; *P* = 0.0002).[58]

5.2.1.2.. 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).[59]

5.2.1.3. 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.[60]

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[61]

5.2.1.4. 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.[62]

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.[63]

L'incidence cumulative de l'ESRD diminue avec le traitement du VHC comme le montre l'étude de Hsu [64]

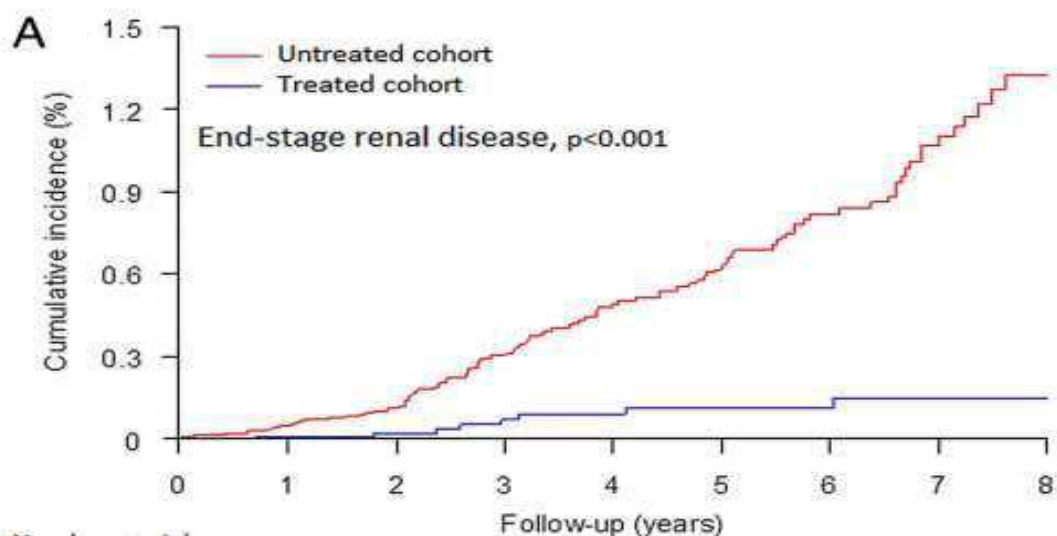


Figure 25 : Risques cumulatifs d'incidence (%) sur 8 ans de maladie rénale au stade terminal comparativement dans le groupe traité et non traité. [65]

➤ 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. [66]

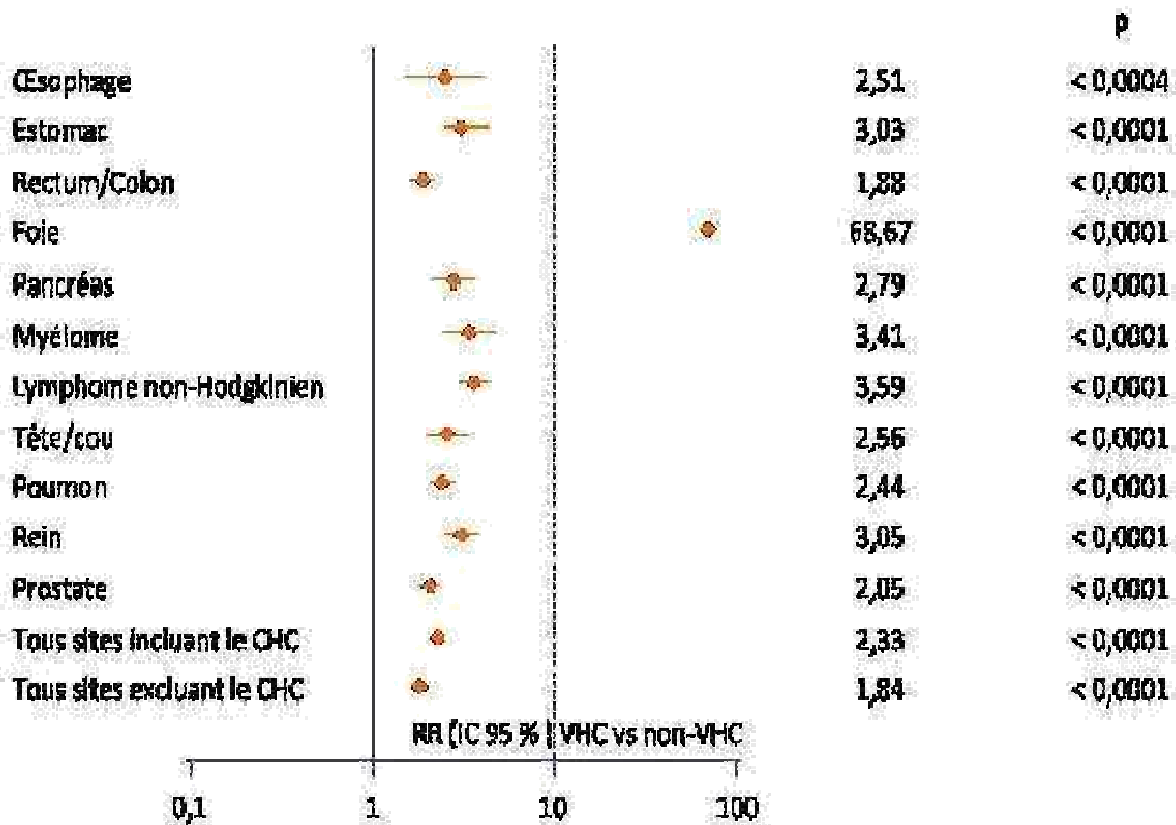


Figure 26 : Prévalence des cancers dans la population VHC comparativement à la population non VHC. [67]

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). [68]

➤ Fatigue et dépression

La prévalence de la fatigue est de 50 à 67 %. [69] 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 [70]

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 [71]

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 [72][73]

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 meilleure adhésion aux traitements.[38]

5.2. 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 du VHC.

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. [74]

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 génotype 1 et 82 % pour les génotypes 2 et 3 [75] .

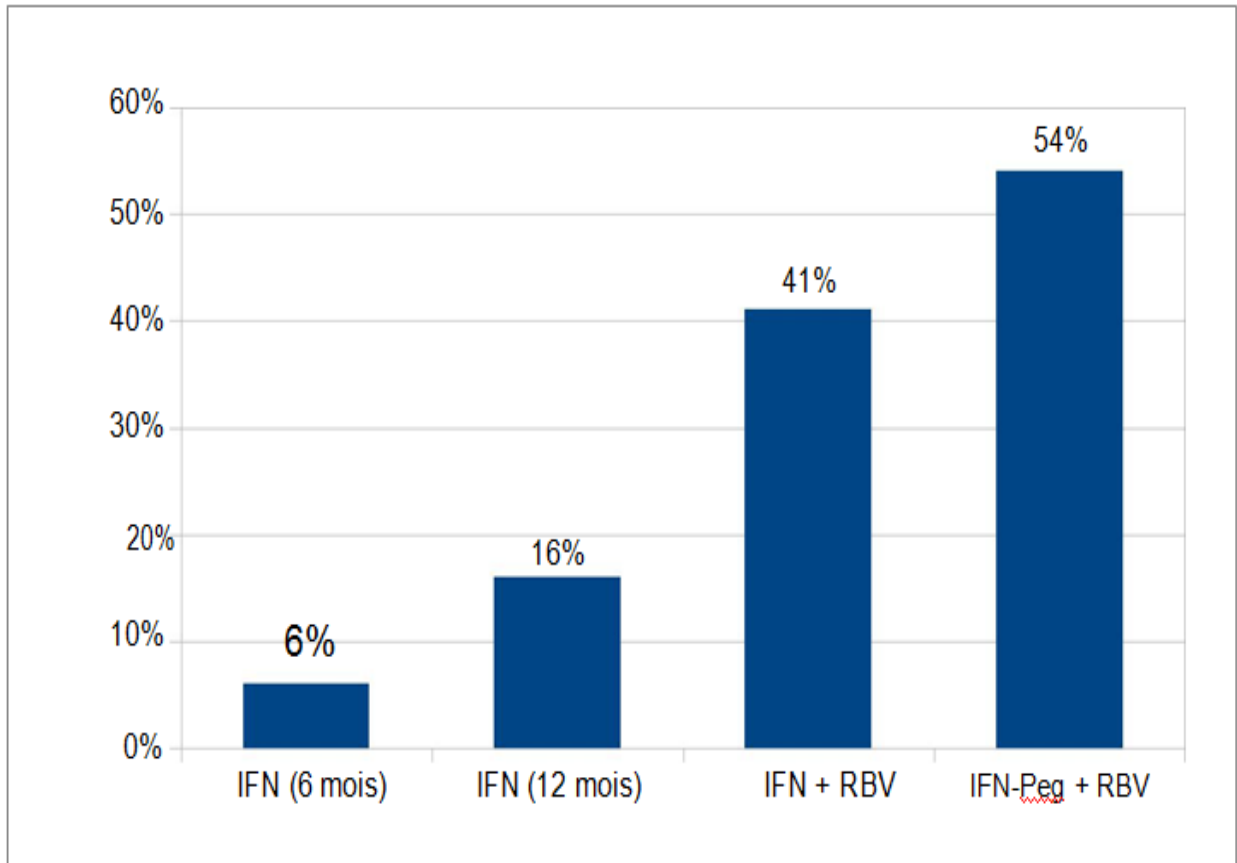


Figure : Taux de réponse virologique soutenue (RVS) obtenue entre 1989 et 2000 avec successivement 6 mois puis 12 mois d'interféron standard (IFN), puis 12 mois de bithérapie IFN + ribavirine (RBV), puis 12 mois de bithérapie interféron pégylé (IFN-Peg) + RBV (Marcellin, 2009).

❖ Les inhibiteurs de protéase de 1ère 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. [76][77][78]

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.

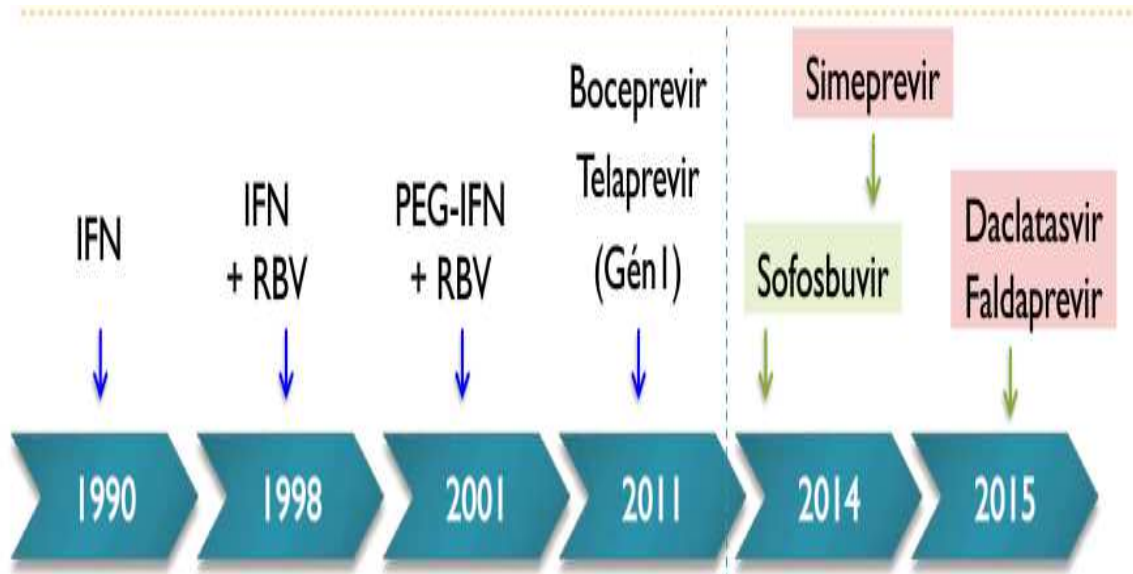
❖ **Nouveaux traitements pour l'hépatite C chronique**

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/A4, 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 pégylé 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[79]. Les réponses étaient plus faibles en cas de cirrhose ou de non-réponse à un traitement préalable [80][81].



Traitements par IFN, RBV et antiprotéases :

- Disparition de la virémie dans environ 50% des cas seulement
- Traitement prolongé de 6 à 12 mois
- Mauvaise tolérance
- Mauvais résultats en cas de cirrhose et de non réponse à une bithérapie

Antiviraux d'action directe de nouvelle génération

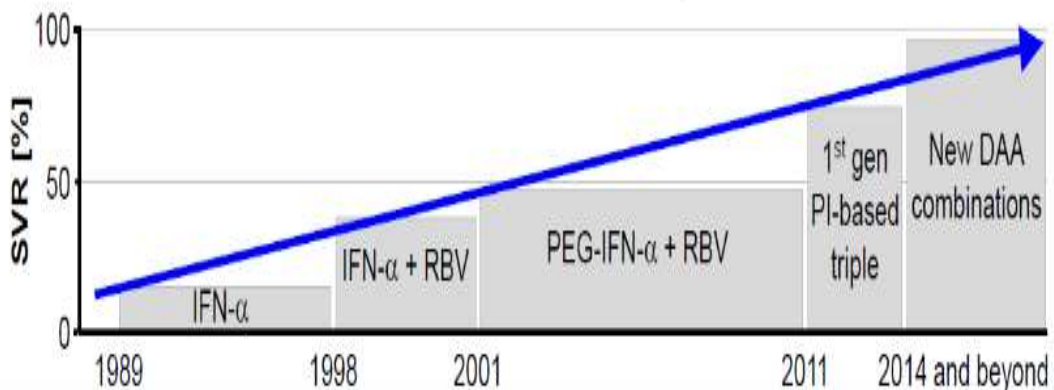


Figure 28 : histoire du traitement de l'hépatite virale c chronique

5.2.3 Moyens :

5.2.3.1 Nouveaux traitements pour l'HVC chronique disponible en 2017

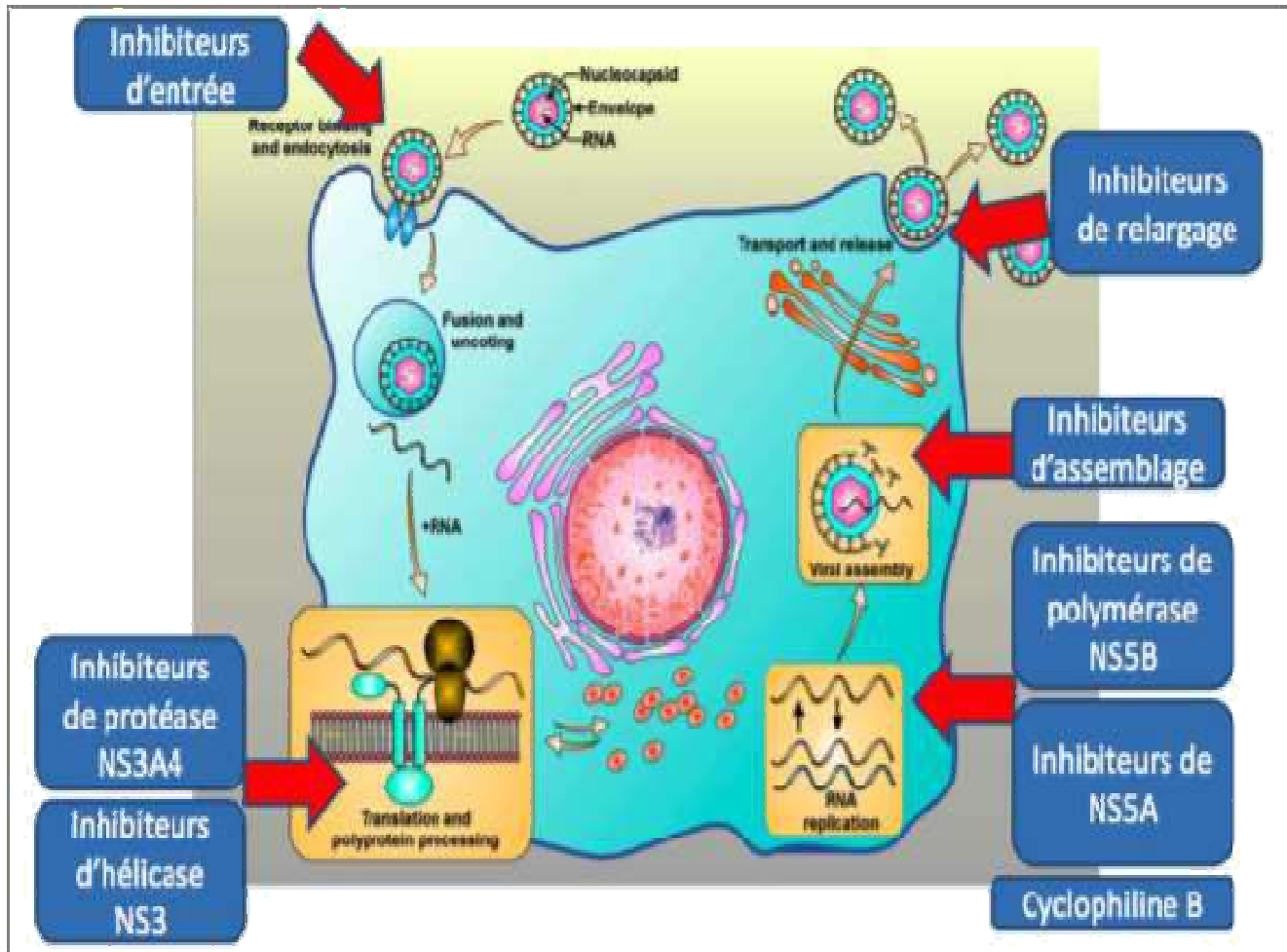


Figure 29: Les cibles potentielles des agents antiviraux directs (Bourlière *et al.*, 2011).

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 10 et 11.

Tableau 10: Médicaments de l'hépatite C

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 11 : Présentation et posologie des médicaments de l'hépatite C.

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

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 substrat 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, eviltegravir/cobisistat) ou la dexaméthasone systémique. La dose de Daclatasvir doit être réduite à 30 mg/j 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 ml/min/1,73m²) 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, phénytoïne, 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 (P-gp), les transporteurs P-gp 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 et inhibe faiblement la BCRP. Le Voxilaprevir interagit avec le BSEP, OATP1B1 et OATP1B3.

5.2.3.2 Nouveaux traitements pour l'HVC chronique disponible au Maroc en 2017

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.

5.2.3.2.1. Sofosbuvir

➤ 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 mono-phosphorylé 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 12: 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 + pendant 12 semaines <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.

5.2.3.2.2 Daclatasvir :

➤ 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.

5.2.3.2.3 Lédipasvir + Sofosbuvir "Ledvir ":

Dans les prochains jours un nouveau médicament générique sera disponible au Maroc sous forme d'une combinaison de deux produits : Lédipasvir 90mg et sofosbuvir400mg .

➤ 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.

5.2.4. 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 [82]. 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 [83]

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.

5.2.5 Stratégie thérapeutique

5.2.5.1. 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 [84]. 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 [85].

5.2.5.2. 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

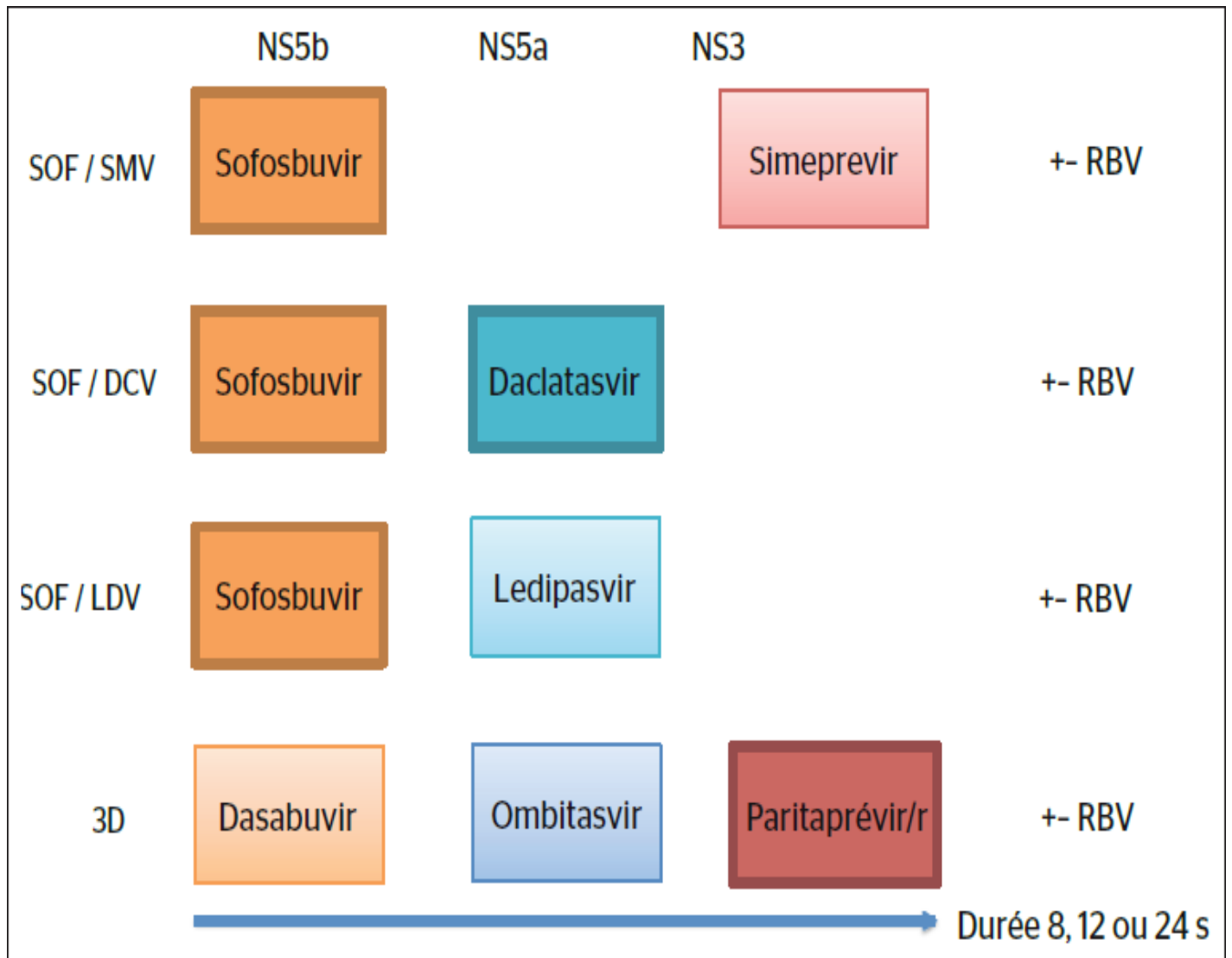


Figure 30 . Combinaisons thérapeutiques disponibles en 2016

➤ **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 [86]. 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 [87]. 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 [88]. 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 %) [89]. 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 [90]. 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 13 : 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
Simeprevir	Olysio* caps 150 mg	1 matin
<i>Interféron</i>	caps 200 et 400 mg	< 75 kg - 3000 > 75 kg - 3000

Claude EUGENE

10

Tableau 14 : 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

11

5.2.5.3 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 d'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 [91]. 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 [92])

5.2.6. 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 %.[93].

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[94]

5.2.7. 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 [95][96].

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[97][98]. Mais le taux de réponse en l'absence de ribavirine est moindre que chez les patients non dialysés[99] .

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. [100][101], 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 15: 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. [102]	Interféron + ribavirine	20 génotypes 1 et 4		n = 924 semaines n = 1148 semaines	66 55	NS
Rivera et al. [103]	Interféron (n=20) Interféron pégylé (n=7)	27 génotypes 1b	24/27	48 semaines	40,7	3/27 (12 %) pancytopénies
Sikole et al. [104]	Interféron pégylé	14	9/14	48 semaines	36	3/14 pneumonies, péricardite, 1 décès lié à une hémorragie cérébrale
Van Leusen et al. [105]	Interféron pégylé + ribavirine	5 génotypes 1	7/7	48 semaines	60	Réduction de dose de l'interféron 4 transfusions sanguines
Carriero et al. [106]	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. [107]	Interféron pégylé Étude prospective contrôlée	22 génotypes 1	17/22	48 semaines	64,7	5/22 Fatigue, anémie, saignement
Akhan et al. [108]	Interféron pégylé	12	12/12	48 semaines	50	Thrombopénie
Kose et al. [109]	Interféron pégylé	33	26/33		78,8	Anémie thrombopénie
Dzekova et al. [110]	Interféron pégylé	14	14/14	48 semaines	37,5	
Alsaran et al. [111]	interféron pégylé (+ ribavirine chez 3 patients)	13	13/13	48 semaines	69	Réduction de dose
Peck-Radosavljevic et al. [112]	Interféron pégylé 135	29 génotypes 1	28/38	48 semaines	31	3 décès, 6 effets secondaires sévères
[102]	Interféron pégylé 90	9 non-génotypes 1 32 génotypes 1 11 non-génotypes 1			66,7 37,5 27,3	5 effets secondaires sévères
Total						

NS : non significatif.

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 [113].

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.

Dans la 17ème 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-enterologie, centre hospitalier Le Mans France ont rapporté dans un article leurs 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 resultat 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 [114].

dans notre étude un seul patient était génotype 2 mais non cirrotique, il recevait sofosbuvir 400mg/j avec daclatasvir 60mg/j pendant 12 semaines , notre patient a négativé sa charge virale à S4 et il a obtenue sa RVS 12 semaines après arrêt traitement sans présenter d'effet indésirable.

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. [115]

GREGORY L. de l'université Harvard Medical School, Boston auxUSA 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.[116]

Tous les patients ont reçu un régime antiviral qui Inclus 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 12 semaines à base de sofosbuvir et simeprevir [117].

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 03 patients mis sous Sofosbuvir 400 mg/j avec simeprevir 150mg/j n'ont présentés aucun effet indésirables [118].

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).

Cette étude a suivi 1789 patient dont **05 étaient des hémodialysée chroniques** **04 patient ont reçu sofosbuvir (400mg/j) avec simiprevir et un patient a été mis sous sofosbuvir et ribavirine.**

La réponse virologique soutenue a été obtenue chez 83% des patients avec DFG ≤ 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 [119].

Les cinq patients hémodialysés chroniques ont tous obtenue une RVS [120], ces résultats sont similaire à notre étude, par contre nos patients n'ont pas présenté d'effets indésirables sévères

Cette étude a montré que chez les patients infectés par le VHC traités avec des régimes contenant du Sofosbuvir, les taux de RVS ne sont pas significativement influencés par une insuffisance rénale au début du traitement. Mais plus d'effets indésirables et plus graves sont ceux observés chez cette population [121].

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 [122].

La RVS a été obtenue chez 06 des 08 patients (75%) mis sous association DCV + SOF, 100% chez les patients mis sous SOF à dose quotidienne +DCV [123].

Ces résultats sont très proches de ceux trouvés dans notre étude.

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 3ème grade (sepsis à Streptococcus sp) qui a été signalé à la 12^{ème} semaine

du traitement et qui a été considéré comme n'ayant aucun rapport avec le traitement avec SOF (1dose 3 fois/sem) et DCV [124].

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 que les rechutes observées dans la cohorte sont probablement liées à la baisse de la dose de sofosbuvir .

Une autre étude s'est intéressée 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 étaient en dialyse chronique dont une sur la dialyse péritonéale, 60% des patients étaient de cirrhotiques et 60% étaient en 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 [125]

D'après ces études on peut remarquer que le traitement de l'HVC par des régimes associant sofosbuvir avec un autre agent antiviral direct notamment daclatasvir chez les patients insuffisants rénaux chroniques et hémodialysés chroniques a donné de bons résultats avec une RVS allant de 75 à 100%, (100% dans notre étude), la tolérance de ces anti-viraux directs était aussi très meilleure par rapport aux protocoles associant la ribavirine ou l'interféron 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[126] ,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 [127]. 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 [128].

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 [129].

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 [130].

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 [131].

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 [132].

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 [133] .

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[134].

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 rénale (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 conclu 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 31 : 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)[136]

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 32 : 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 [137].

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 .

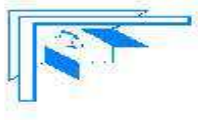
Notre étude a pu montrer une très bonne efficacité chez les 6 patients hémodialysés mis sous l'association de sofosbuvir 400mg/j et daclatavir 60mg/j pour un traitement de 12semaine avec une RVS obtenue chez 100 % des patients et surtout une bonne tolérance avec de très rares effets indésirables , asthénie profonde chez une seule patiente, sans aucune aggravation de la fonction rénale chez aucun des patients.

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 sofosbuvir400mg/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



V-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 .

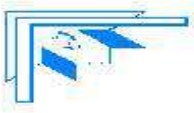
Notre étude avait comme objective d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'associations des génériques disponible au Maroc pour Sofosbuvir 400mg/j et daclatasvir 60mg/j chez 6 patients hémodialysés chroniques , les résultats étaient étonnantes et rassurantes avec une négativation de la charge virale à 4 semaines chez tous les patients et une réponse virologique soutenue (RVS) 12 semaines après arrêt du traitement chez 100% des patients , la tolérance était aussi très bonne et seule une patiente avait présenté une asthénie profonde, sans aucune aggravation de la fonction rénale chez aucun des patients. Dans notre série aucun patient n'a présenté d'effet indésirable sévère et aucun n'a arrêté le traitement.

Dans notre contexte, en attendant l'entrée d'autres molécules d'antiviraux directes notamment Grazoprevir et l'elbasvir au marché Marocain. Le traitement du VHC chez les patients insuffisants rénaux chroniques et hémodialysés par le schéma thérapeutique associant sofosbuvir400mg/j et daclatasvir 60mg/j s'avère intéressant, efficace et bien toléré.

Donc notre étude appuie l'utilisation de ce traitement avec une surveillance étroite de la fonction rénale a fin de l'arrêter en cas d'aggravation de la fonction rénale.

La grande efficacité et la bonne tolérance de ces nouveaux antiviraux directs nous donnent l'espoir de rêver d'un futur sans hépatite virale C, les projets thérapeutiques doivent viser de plus en plus les hémodialysés étant une

population ou la prévalence de l'HVC est élevé et une source de transmission du virus , les études chez cette populations n'ont pas montrées de grande difficultés notamment la notre, ce qui pourra consolider le rêve d'un monde ou le virus de l'hépatite virale C ne sera qu'un historique .



VI- RESUMES:



RESUME

Titre : Traitement de l'hépatite virale C par les antiviraux directs chez les insuffisants rénaux chroniques et les hémodialysés chroniques.

Mots clés : hépatite virale C, hémodialysés, antiviraux directs, Réponse, effets indésirables

Auteur : ABABOU Mounir.

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 directs 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 insuffisants rénaux chronique et hémodialysés.

Patients et méthodes:

Notre travail consiste à une étude prospective depuis Décembre 2015 au service de gastroentérologie I de l'HMIMV de Rabat recrutant des patients insuffisants rénaux chroniques. 06 patients ont été évalués par des données clinico-biologiques et virologiques puis mis sous traitement par sofosbuvir 400mg/j en association avec daclatasvir 60mg/j. La charge virale du VHC, le bilan hépatique et la fonction rénale étaient les principaux points de suivi. La tolérance clinique et biologique a été également évaluée.

Résultats:

Notre série compte actuellement 06 cas. Tous les patients sont des hémodialysés chroniques. Le génotype 1 est prédominant représentant 83,3% des cas. La charge virale moyenne est de 5,3 Log UI/l. Les résultats de notre étude sont très satisfaisants, 100% de nos patients ont eu une charge virale négative à la 4ème semaine du traitement. La RVS 12 semaines après arrêt du traitement a été obtenue chez 100% des cas. La tolérance était très bonne, une seule patiente a présentée une asthénie profonde.

Conclusion :

Les dernières recommandations privilégient des schémas thérapeutiques sans sofosbuvir chez les insuffisants rénaux chroniques. Dans la non disponibilité d'autres molécules au Maroc, notre étude appuie l'utilisation du schéma associant sofosbuvir 400mg/j et daclatasvir 60mg/j qui s'avère efficace et bien toléré. La grande efficacité et la bonne tolérance de ces nouveaux antiviraux directs nous donnent l'espoir de rêver d'un futur sans hépatite virale C.

ABSTRACT :

Title: Treatment of viral hepatitis C by direct antivirals in patients with chronic renal failure and chronic hemodialysis.

Keywords: viral hepatitis C, hemodialysis, direct antivirals, response, adverse effects.

Author: ABABOU Mounir

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 renal failure and hemodialysis.

Patients and methods:

Our work consists of a prospective study since December 2015 in the department of gastroenterology I of the HMIMV of Rabat recruiting patients with chronic renal failure. 06 patients were evaluated by clinical-biological and virological data and then treated with sofosbuvir 400mg / 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 6 cases in our series. All patients are chronic hemodialysis. Genotype 1 is predominant representing 83.3% of cases. The mean viral load is 5.3 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. SVR 12 weeks after discontinuation of treatment was obtained in 100% of cases. The tolerance was very good, only one patient presented a deep asthenia.

Conclusion:

The latest recommendations focus on treatment regimens 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. The high efficacy and tolerance of these new direct antivirals give us hope to dream of a future without viral hepatitis C.

ملخص:

العنوان: علاج التهاب الكبد الوبائي سي بالعوامل المباشرة المضادة للفيروسات لدى مرضى الفشل الكلوي المزمن وغسيل الكلى.

الكلمات الأساسية: التهاب الكبد الفيروسي سي، غسيل الكلى، العوامل المباشرة المضادة للفيروسات، الاستجابة، الأعراض الجانبية .

المؤلف : عبابو منير.

المقدمة:

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

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

المرضى والطرق:

نحن نعمل على دراسة استطلاعية من شهر دجنبر 2015 بقسم أمراض الجهاز الهضمي بالمستشفى العسكري التدريسي محمد الخامس بالرباط، تم تقييم 06 مرضى بجمع بياناتهم السريرية، البيولوجية والفيروسية ومن ثم وضعهم تحت العلاج بواسطة : سوفوسفبير 400مغ مع داكلاتسفير 60مغ تم متابعة المرضى عن طريق تحديد الحمل الفيروسي ، تحاليل وظائف الكبد والوظيفة الكلوية، وتم كذلك تقييم السلامة الدوائية عن طريق البحث عن الأعراض الجانبية السريرية والبيولوجية .

النتائج:

في سلسلتنا لدينا حاليا 06 مرضى، جميع المرضى يعانون من الفشل الكلوي المزمن في مرحلة غسيل الكلى. النمط الجيني 1 هو السائد بنسبة 83.3% من الحالات، متوسط الحمل الفيروسي كان 5.3 لوغارثم. 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 إذ أنهم حصلوا على ما يسمى بالاستجابة الفيروسية المتواصلة 12 أسبوع بعد انتهاء العلاج. السلامة الدوائية كانت جيدة جدا حيث أن مريض واحد فقط من ظهر عليه الوهن الشديد، لم تتفاقم وظيفة الكلى لدى أي مريض.

الخلاصة:

أحدث التوصيات تنصح باستخدام أنظمة دوائية بدون سوفوسفبير عند مرضى الفشل الكلوي المزمن ومرضى غسيل الكلى. في السياق المغربي حيث باقي الأدوية لتزال غير متوفرة، دراستنا تشجع على استخدام نظام دوائي يجمع : سوفوسفبير 400مغ مع داكلاتسفير 60مغ في اليوم والذي يبدو فعال وجيد التحمل، الفعالية العالية والسلامة الجيدة لهذه العوامل المباشرة المضادة للفيروسات الجديدة تعطينا الأمل في أن نحلم بمستقبل من دون التهاب الكبد الفيروسي سي



VII- ANNEXES



**ANNEXE 1 : Fiche de Suivi des patients atteints de l'hépatite virale C chroniques sous traitement
Service de Gastroentérologie I, Hôpital militaire d'Instruction Mohamed V**

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 :

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Fibroscan(Kpa) : • ActiTest : • FibroTest : • Score de Métavir : A : F : • Cirrhose : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui (Score de Child :) • Cryoglobulinémie : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui • Endoscopie : (date :)
/ Varices œsophagiennes : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui (grade) • Ascite : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <p>Médicaments : non oui</p> | <p>Taille(m) : Poids(kg)</p> <p>IMC (kg/m²) :</p> <p>Diabète : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui</p> <p>Cardiopathie : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui</p> <p>Insuffisance rénale chronique : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>
(si oui : DFG : ml/mon/1.73m²)
(Hémodialysé : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui)</p> <p>Alcool : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui</p> <p>Co-infection VHB,VIH : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> |
|---|---|

4. Bilan biologique prè-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

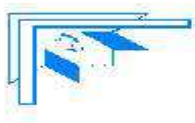
SOF+DCV

➤ **Date du début du traitement :**

➤ **Surveillance**

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

➤ **Effets indésirables**



VIII-

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES



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 Nephrol*
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 hepatitis 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. Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C. mars 2017
14. 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.
15. 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.
16. Renet S, Chaumais MC, Antonini T, Zhao A, Thomas L, Savoure A, Samuel D, 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.
17. HCV genotypes in Morocco *J. Med. Virol.* 52:396–398, 1997.
18. : Benjelloun S, Bahbouhi B, Sekkat S, Bennani A, Had N, Benslimane A. Anti-HCV seroprevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in Moroccan population groups. *Res Virol* 1996; 147: 247-255.
19. Benjelloun S, Bennani A, Sekkat S, Benslimane A. Les hépatites virales au Maroc : aspects épidémiologique et moléculaire. *Médecine et Armées* 2003 ; 31 :352-356

20. Cacoub P, Ohayon V, Sekkat S, Dumont B, Sbai A, Lunel F et al. Epidemiologic and virologic study of hepatitis C virus infection in Morocco. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24: 169-73.
21. Aqodad N. Le traitement de l'hépatite chronique virale C : Expérience du service d'hépatogastroentérologie au CHU Hassan II de Fès. Mémoire d'obtention du diplôme de spécialité 2006. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès. [<http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/index.html>]
22. Benouda A, Boujdia Z, Ahid S, Abouqal R, Adnaoui M. Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite-C au Maroc et évaluation des tests sérologiques de dépistage pour la prédiction de la virémie. *Pathologie Biologie* 2009 ; 57 : 368-372.
23. Benjelloun S, Bahbouhi B, Sekkat S, Bennani A, Had N, Benslimane A. Anti-HCV seroprevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in Moroccan population groups. *Res Virol* 1996; 147: 247-255.
24. Rouibaa F, Acharki M, Amrani L, Serraj I, Bennani M, Kanouni N et al. Prevalence of Hepatitis B and C Markers in High Risk Hospitalized Patients in Morocco. *Arab J Gastroenterol* 2008; 9 (3): 70-74.
25. Prevalence and risk factors of hepatitis B and C virus infections among the general population and blood donors in Morocco. Baha W1, Foullous A, Dersi N, They-they TP, El alaoui K, Nourichafi N, Oukkache B, Lazar F, Benjelloun S, Ennaji MM, Elmalki A, Mifdal H, Bennani A. *BMC Public Health*. 2013 Jan 18;13:50
26. Sekkat S, Kamal N, Benali B, Fellah H, Amazian K, Bourquia A, et al. Prévalence des anticorps anti-VHC et incidence de séroconversion dans cinq centres d'hémodialyse au Maroc. *Néphrologie & thérapeutique*. 2008 ; 4:105–10.
27. Alter MJ, Lyster RL, Tokars JI, Miller ER, Arduino MJ. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *Morb. Mortal. Wkly. Rep. Recomm. Reports*. 2001;i – 43.

28. Kuhns M, de Medina M, McNamara A, Jeffers LJ, Reddy KR, Silva M et al. Virus RNA in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1994;4(7):149.
29. 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.
30. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2004;65(6):2335-42.
31. Registre Magredial (Maroc greffe et Dialyse) [.http://www.nephro-maroc.org/](http://www.nephro-maroc.org/).
32. Carneiro MA, Martins RM, Teles SA, Silva SA, Lopes CL, Cardoso DD, et al. Hepatitis C prevalence and risk factors in hemodialysis patients in Central Brazil: a survey by polymerase chain reaction and serological methods. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2001;96:765–9.
33. 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.
34. 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.
35. Registre Magredial (Maroc greffe et Dialyse) [.http://www.nephro-maroc.org/](http://www.nephro-maroc.org/).

36. 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
37. Doblali T.1, Bahadi A.2, El Amrani M.2, Benyahia M.2 1 Laboratoire de biologie hôpital militaire d'instruction Mohamed-V, Rabat, Maroc 2 Service de néphrologie, dialyse et transplantation rénale, hôpital militaire d'instruction Mohamed-V, Hay Ryad CP 1000, Rabat, Maroc
38. Jadoul M, Cornu C, van Ypersele de Strihou C. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: a 54 month follow-up of the Belgian Multicenter Study. *Kidney Int* 1998;53(4):1022-5.
39. Sampietro M, Badalamenti S, Salvadori S, Corbetta N, Graziani G, Como G et al. High prevalence of a rare hepatitis C virus in patients treated in the same hemodialysis unit: evidence for nosocomial transmission of HCV. *Kidney Int* 1995;47(3):911-7.
40. Leung N, Chu C, Tam JS. Viral hepatitis in Hong Kong. *Intervirology* 2006;49(1-2): 23-7.
41. Fabrizi F et al. Decreased serum aminotransferase activity in patients with chronic renal failure: Impact on the detection of viral hepatitis. *American Journal of Kidney Diseases*, 2001, 38(5):1009-1015.
42. Perico N et al. Infection and Chronic Renal Diseases. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*; CJASN, 2009, 4:207-220.
43. Furuysyo N et al. Liver damage in hemodialysis patients with hepatitis C virus viremia: A prospective 10-year study. *Digestive Diseases and Sciences*, 2000, 45:2221-2228.
44. Cavalcanti Gouveia E et al. Identificação de ponto de corte no nível sérico da alanina aminotransferase para rastreamento da hepatite C em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise [Identification of the cutoff value for serum alanine aminotransferase in hepatitis C screening of patients with chronic renal failure on hemodialysis]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2004, 37:18-21

45. 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
46. 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
47. 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
48. 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
49. Kamar N, Alric L, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis C virus and kidney disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:328–33
50. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal trans-plantation. *Kidney Int* 1997;51:981–99.
51. 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
52. 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

53. 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.
54. 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
55. 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.
56. 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.
57. Lee M-H, Yang H-I, Lu S-N, Jen C-L, You S-L, Wang L-Y, Wang C-H, ChenWJ, 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
58. 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.
59. Van der Meer AJ, Pays bas, AASLD 2013, Abs.1425, actualisé.

60. 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
61. 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
62. 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
63. 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
64. Hsu Y-C, Ho HJ, Huang Y-T, Wang H-H, Wu M-S, Lin J-T, Wu C-Y. Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection. *Gut* 2015;64:495–503
65. Hsu Y-C, Ho HJ, Huang Y-T, Wang H-H, Wu M-S, Lin J-T, Wu C-Y. Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection. *Gut* 2015;64:495–503
66. Nyberg AH, Etats-Unis, EASL 2015, Abs.O058 actualisé.
67. Nyberg AH, Etats-Unis, EASL 2015, Abs.O058 actualisé.

68. 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
69. . Yates WR, Gleason O. Hepatitis C and depression. *Depress Anxiety* 1998;7:188–93
70. chaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaeys G, Neri S, Foster GR, Kautz A, Forton D, Pariante CM. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol* 2012;57:1379–90
71. 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. *Hepatol Baltim Md* 2002;35:433–9
72. Daltro-Oliveira R, Morais-de-Jesus M, Pettersen KM, Paraná R, Quarantini LC. Impact of sustained virologic response on quality of life in chronic HVC carriers. *Ann Hepatol* 2013;12:399–407
73. . 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]
74. 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
75. 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

76. 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
77. 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
78. 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
79. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368(20):1878–87.
80. 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.
81. Moreno C, Hezode C, Marcellin P, Bourgeois S, Francque S, Samuel D, et al. Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naïve or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. *J Hepatol* 2015;62 (5):1047–55.

82. 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.
83. 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.
84. 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>.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015;61:1127-35.
89. 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: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015;61:1127-35.
90. 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-

Infected Patients With Advanced Fibrosis or Cirrhosis: The ALLY-3+ Phase 3 Study. *Hepatology* 2016, in press.

91. 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
92. 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.
93. 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
94. 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
95. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo 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.
96. 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
97. 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.

98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. Carriero D, Fabrizi F, Uriel AJ, Park J, Martin P, Dieterich DT. Treatment of dialysis patients with chronic hepatitis C using pegylated interferon and low dose ribavirin. *Int J Artif Organs* 2008;31:295–302.

107. 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
108. 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,
109. Kelesoglu M, Uner U. Treatment of hepatitis C in hemodialysis patients using pegylated interferon alpha-2a in Turkey. *J Gastroenterol* 2009;44:353–8.
110. Dzekova P, Asani A, Selim G, Gelev S, Trajceska L, Amitov V. Long-term 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.
111. 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.
112. -Radosavljevic M, Boletis J, Besisik F, Ferraz ML, Alric L, Samuel D. Lowdose peginterferon alfa-2a is safe and produces a sustained virologicresponse in patients with chronic hepatitis
113. 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.
114. G. Seret 1, C. Pilette 2, L. Martin³, S. Lanoiselée¹, F. Babinet¹, J.B. Pain⁴, G. Peytavin⁴, A. Laradi 1,*¹ Néphrologie-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
115. Mourad Hachicha a,*^a, Danielle Botta-Fridlund b ^a Association pour le traitement de l'insuffisance rénale chronique, 350, chemin de Baigne-Pieds, 84000 Avignon, France ^b Service d'hépatologie et de

gastroentérologie, CHU La Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13005
Marseille, France

116. Gregory L. Hundemer, Meghan E. Sise, Jessica Wisocky, Nneka Ufere, Lawrence S. Friedman, Kathleen E. Corey & Raymond T. Chung (2015) Use of sofosbuvir-based direct-acting antiviral therapy for hepatitis C viral infection in patients with severe renal insufficiency, *Infectious Diseases*, 47:12, 924-929
117. Gregory L. Hundemer, Meghan E. Sise, Jessica Wisocky, Nneka Ufere, Lawrence S. Friedman, Kathleen E. Corey & Raymond T. Chung (2015) Use of sofosbuvir-based direct-acting antiviral therapy for hepatitis C viral infection in patients with severe renal insufficiency, *Infectious Diseases*, 47:12, 924-929
118. Gregory L. Hundemer, Meghan E. Sise, Jessica Wisocky, Nneka Ufere, Lawrence S. Friedman, Kathleen E. Corey & Raymond T. Chung (2015) Use of sofosbuvir-based direct-acting antiviral therapy for hepatitis C viral infection in patients with severe renal insufficiency, *Infectious Diseases*, 47:12, 924-929
119. 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
120. 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
121. 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

122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C. mars 2017

130. 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].
131. 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].
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C. mars 2017

137. KDIGO 2017 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE ON THE PREVENTION, DIAGNOSIS, EVALUATION AND TREATMENT OF HEPATITIS C IN CKD

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلاً لصحة مريض هدي في الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسماً بالله.
- والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط
سنة: 2017 أطروحة رقم: 296

علاج التهاب الكبد الوبائي سي بالعوامل المباشرة المضادة
للفيروسات لدى مرضى الفشل الكلوي
المزمن وغسيل الكلى.

أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرفه

السيد : عباومنين

المزداد في 04 يوليوز 1991 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التهاب الكبد الفيروسي سي، غسيل الكلى، العوامل المباشرة المضادة للفيروسات،
الاستجابة، الأعراض الجانبية .

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس	السيد: عزيز أوراغ أستاذ في طب الجهاز الهضمي
مشرف	السيدة: فدوى رويبة أستاذة في طب الجهاز الهضمي
أعضاء	السيد: ادريس القباج أستاذ في طب الجهاز الكلوي
	السيد: منصف الراحي أستاذ في الطب الباطني
	السيدة: ليلى العمراني أستاذة في طب الجهاز الهضمي