



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2021

Thèse N° 003

Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse: Évolution et facteurs pronostiques

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 01/03/2021

PAR

Mlle. Kaoutar ELKASSIMI

Née le 17/02/1994 à Agadir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Hépatite virale C – Hémodialyse – Traitement – Réponse virale soutenue

JURY

Mme. I. LAOUAD

Professeur de Néphrologie

PRESIDENT

Mme. W. FADILI

Professeur de Néphrologie

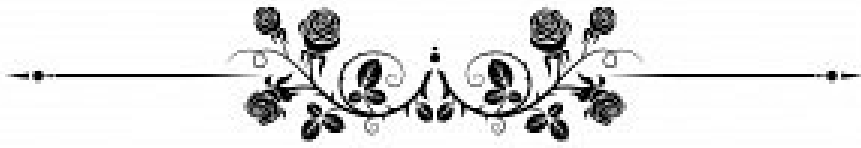
RAPPORTEUR

Mme. F. OUBAHA

Professeur agrégé de Physiologie

JUGE

ربِّهِمُ وَالْحَمْدُ لِلَّهِ



"ربِّهِمُ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدِيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ طَالَمَا تَرْضَاهُ
وَأُطِيعَ لِي فِي ذُرِّيَّتِي
إِنِّي تَوَكَّلْتُ عَلَىكَ وَ إِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ"
صدق الله العظيم

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.

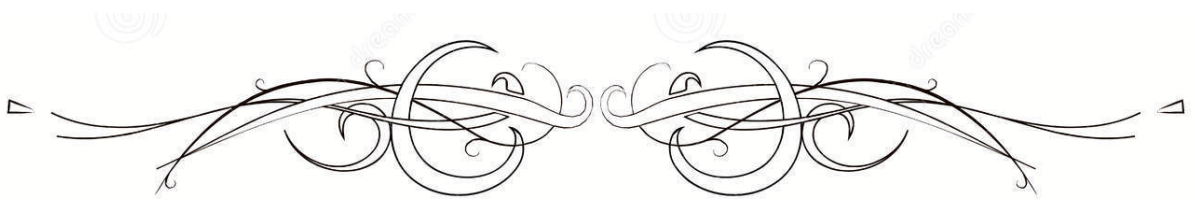
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

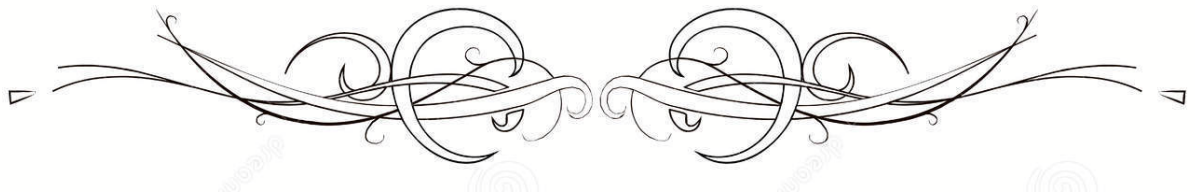
Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillofaciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique

AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie– obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie– réanimation
AIT–SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie– clinique	KISSANI Najib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto–rhino– laryngologie	KRATI Khadija	Gastro– entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo– phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie – Virologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie– obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirumaxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie

BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSI Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillofaciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato-	TASSI Noura	Maladies infectieuses

	orthopédie		
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive,santé publique et hygiène)	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie-	LAKOUICHMI	Stomatologie et

	pathologique	Mohammed	Chirurgiemaxillo faciale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

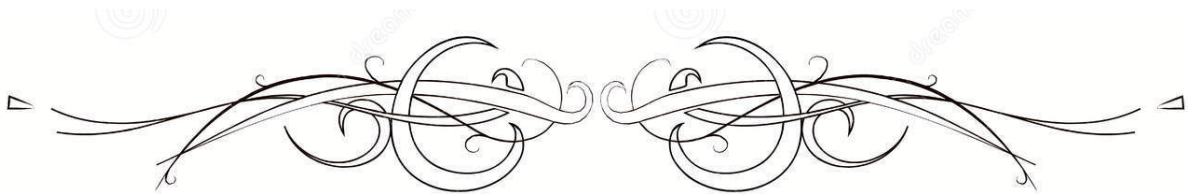
Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie

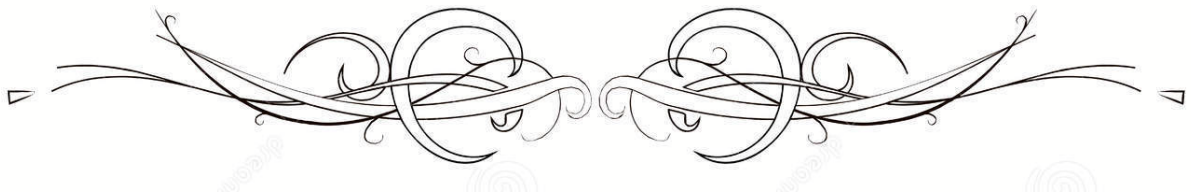
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	HAJJI Fouad	Urologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgieréparatrice etplastique	Hammoune Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie- virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOUR Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIH Houda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAGGABI Amine	Neurologie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation

EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie- patologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordinationbio- organique	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie- mycologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	WARDA Karima	Microbiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie		

LISTE ARRÊTÉE LE 01/02/2021



DEDICACES



Je dédie ce travail à :

ALLAH, le Tout puissant, Clément et Miséricordieux de m'avoir donné la santé, le courage et la force nécessaire de mener à bout ce travail. J'implore Dieu afin qu'il me guide sur le droit chemin tout en m'accordant son aide, du recours et de l'assistance.



الله

A mes très chers parents

Mr EL KASSIMI Mohammed et Mme HANANE Mina

Ce travail est le fruit de vos efforts, des longues années de sacrifices auxquels vous avez consentis, Aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices que vous avez enduré pour mon bien être, Je ne trouverais jamais assez de mots pour vous exprimer toute ma gratitude et mon affection.

Puisse Allah Le Tout Puissant vous préserve du mal, vous comble de santé, de bonheur et vous accorde une longue et heureuse vie.

A ma très chère sœur Nouhaila

Merci pour la joie que tu m'as procurée .Merci énormément pour ton aide et ta générosité Puisse Dieu te combler de bonheur, de santé et te procurer longue vie.

A mon très cher frère Youness

Je te dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection en vous souhaitant beaucoup de réussite dans ta vie personnelle ainsi que professionnelle.

A mes grandes mères, grands pères .A toute la famille EL KASSIMI et HANANE, oncles et tantes, cousins et cousines paternels et maternels

J'ai une chance inestimable d'être née dans une famille si aimante et si généreuse .Je vous remercie toutes et tous pour votre support, tolérance, et patience. Recevez ce travail en signe de mon grand amour et affection.

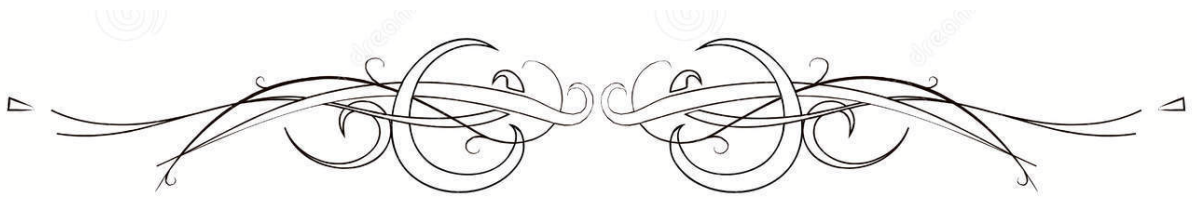
A mes chères copines d'enfance Oumaima Elmiqdadi et Hjar al alali

A tout ce qu'on a passé ensemble, aux sentiments d'amours qui nous unissent. Que Dieu nous apporte de bonheur et de succès

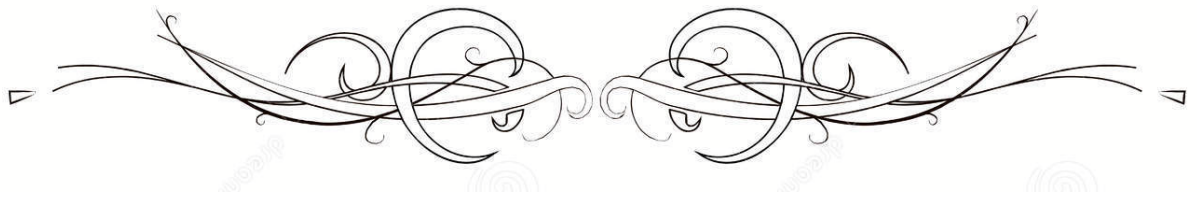
À mes amis et collègues de la FMPPM

*Asmaa Bounkhal , Asma Qaos, Mina Ouhamou , Sanaa Zraibi , Ilham Lmkedmi,
Lamia El fehmi, Fatima zahra El jaafari , Yosra El hilali, Khadija EL hail
,Kaoutar Elmachichi , Fatima zahra Kaddari, Aziza Zozo, Hanna El qannaa ,
Wissal El qannaa*

*A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite
une longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en
témoignage de ma reconnaissance et de mon respect. Merci pour tous les moments
formidables qu'on a partagés.*



REMERCIEMENTS



À MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE:

PROFESSEUR INASS LAOUAD

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous garderons de vous l'image d'un maître dévoué et serviable, et d'une femme dont la présence rassure et la parole apaise. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

À MON MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

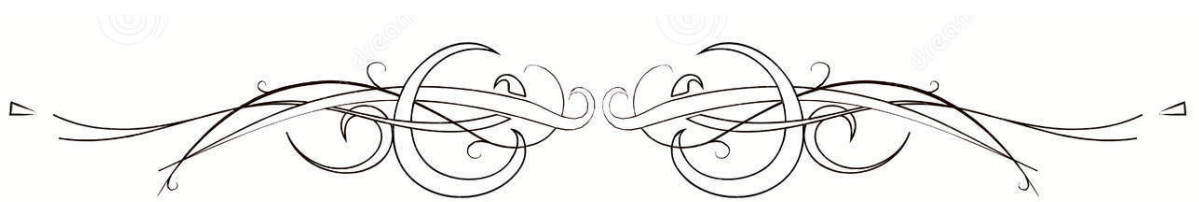
PROFESSEUR WAFIA FADILI

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail. Je vous remercie vivement d'avoir dirigé ce travail sans ne jamais épargner aucun effort pour me guider dans le chemin sinueux de la recherche. Je serais toujours reconnaissante pour votre grande disponibilité, votre simplicité et votre patience. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance, de mon profond respect et de ma vive gratitude.

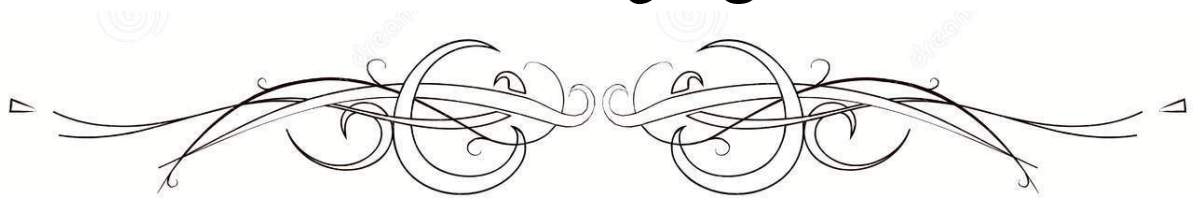
À MON MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

PROFESSEUR SOFIA OUBAHA

C'est pour nous un très grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury. Vos compétences professionnelles et vos qualités humaines seront pour nous un exemple dans l'exercice de la profession. Qu'il soit permis de présenter à travers ce travail, le témoignage de mon grand respect et de ma profonde considération.



LISTE DES FIGURES



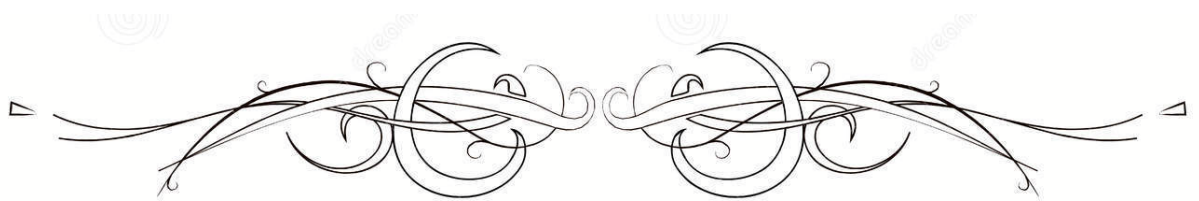
Liste des figures

Figure 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

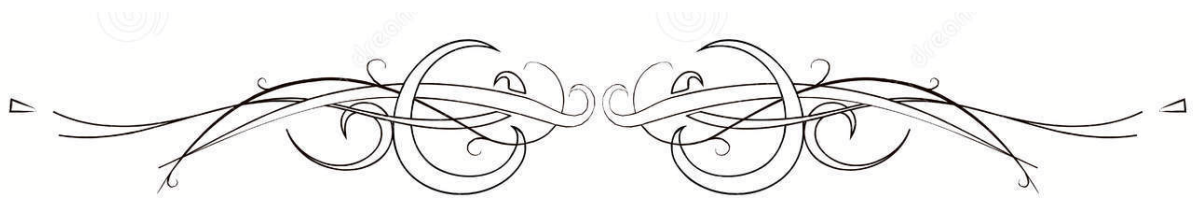
Figure 2 : Répartition de la réponse virale.

Figure 3 : Structure du virus de l'hépatite C.

Figure 4 : Pratiques recommandées pour la prévention des infections dans les centres de dialyse.



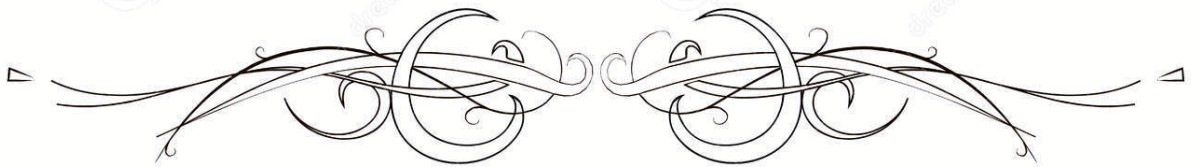
LISTE DES TABLEAUX



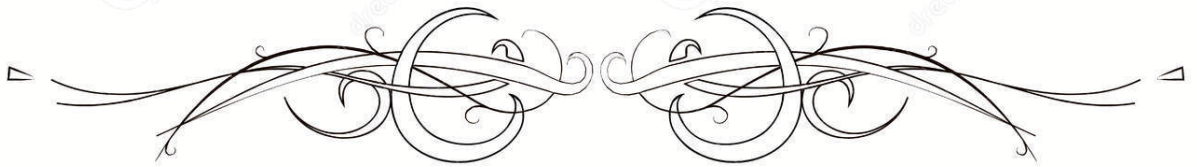
Liste des tableaux

- Tableau I** : Données démographiques des patients.
- Tableau II** : Comorbidités des patients de notre étude.
- Tableau III** : Facteurs de risque de contamination par le virus de l'HVC dans notre population d'étude.
- Tableau IV** : Circonstances de découverte de l'infection par HVC dans notre population d'étude.
- Tableau V** : Les différentes anomalies de l'échographie abdominale dans notre population d'étude.
- Tableau VI** : Les caractéristiques clinico-biologiques et histologiques des patients de notre étude selon le débit de filtration glomérulaire et le recours ou non à la dialyse.
- Tableau VII** : Répartition des protocoles thérapeutiques selon les caractéristiques des patients.
- Tableau VIII** : Répartition de la durée du traitement antiviral selon les caractéristiques virologiques et histologiques des patients.
- Tableau IX** : Effets secondaires du traitement antiviral dans notre population d'étude.
- Tableau X** : Les causes d'arrêt du traitement antiviral.
- Tableau XI** : Fréquence d'arrêt du traitement antiviral selon le protocole thérapeutique et le DFG.
- Tableau XII** : Baisse du DFG de plus de 10 ml/min selon le protocole thérapeutique et le DFG.

- Tableau XIII** : Facteurs associés à la réponse virale soutenue chez nos patients.
- Tableau XIV** : Facteurs associés à la RVS en analyse multivariée.
- Tableau XV** : Catégories de la MRC selon le niveau de DFG.
- Tableau XVI** : Prévalence de l'hépatite virale C chez les hémodialysés chroniques.
- Tableau XVII** : Score de METAVIR.
- Tableau XVIII** : Les effets indésirables du l'interféron.
- Tableau XIX** : Approche de traitement des patients en dialyse (avec ou sans traitement préalable par l'IFN/RBV).



ABBREVIATIONS

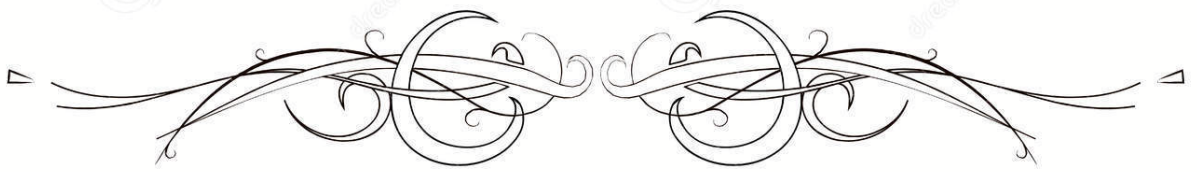


Liste des abréviations

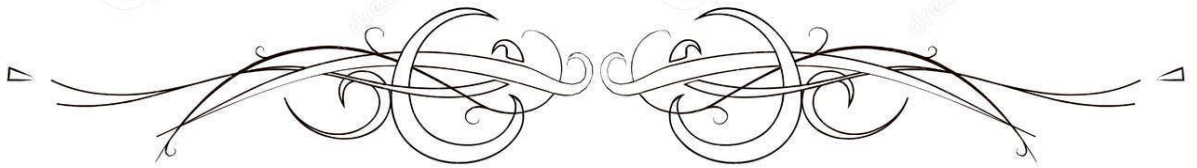
AAD	:	Antiviraux d'action directe
AASLD	:	American Association for the Study of Liver Diseases
Ac	:	Anticorps
ADN	:	Acide désoxyribonucléique
ALAT	:	L'alanine amino transférase
AMM	:	Autorisation de mise sur le marché
ARN	:	Acide ribonucléique
ASAT	:	Asparate amino transférase
AUC	:	Aire sous la courbe
CDC	:	Centers of Disease Control
CHC	:	Carcinome hépatocellulaire
DAA	:	Direct-acting antiviral
DAC	:	Daclatasvir
DAS	:	Dasabuvir
DFG	:	Débit de filtration glomérulaire
ELB	:	Elbasvir
ELISA	:	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FDA	:	Food and Drug Administration
FOGD	:	Fibroscopie œsogastroduodénale
GGT	:	Gamma glutamyl transférases
GLE	:	Glecaprevir
GNMP	:	Glomérulonéphrite membranoproliférative
GRZ	:	Grazoprevir
HTA	:	Hypertension artérielle
HTP	:	Hypertension portale
HV	:	Hépatite virale

HVB	:	Hépatite virale B
HVC	:	Hépatite virale C
IC	:	Intervalle de confiance
IDSA	:	Infections Diseases Society of America
IFN	:	Interféron
IgG	:	Immunoglobuline G
IgM	:	Immunoglobuline M
INF-PEG	:	Interféron pegylé
INF/Riba	:	Interféron /Ribavirine
IMC	:	Indice de masse corporelle
IP1	:	Inhibiteurs de protéase de 1ère génération
IR	:	Insuffisance rénale
IRC	:	Insuffisance rénale chronique
IRCT	:	Insuffisance rénale chronique terminale
KDIGO	:	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LDV	:	Ledipasvir
MRC	:	Maladie rénale chronique
NFS	:	Numération formule sanguine
OMB	:	Ombitasvir
OMS	:	Organisation mondiale de la santé
OR	:	Odds ratio
PAL	:	Les phosphatases alcalines
PAR	:	Pariteprevir
PCR	:	Polymérase chain reaction
PEC	:	Prise en charge
PegINF	:	Peg-inteffereon
PIB	:	Pibrentasvir
Pmh	:	Par million d'habitants
r	:	Ritonaprevir

RBV	:	Ribavirine
RIBA	:	Recombinant Immunoblot Assay
RR	:	Risque relatif
RVL	:	Réponse virologique lente
RVP	:	Réponse virologique prolongée
RVR	:	Réponse virologique rapide
RVS	:	Réponse virologique soutenue
SOF	:	Sofosbuvir
Sofo/dacla	:	Sofosbuvir/Daclatasvir
Sofo/ledip	:	Sofosbuvir/Ledipasvir
Tmax	:	Temps maximal
TP	:	Taux de prothrombine
TROD	:	Test rapide d'orientation diagnostique
VEL	:	Velpatasvir
VHC	:	Virus de l'hépatite C
VIH	:	Virus de l'immuno déficience humaine
VO	:	Varices œsophagiennes



PLAN

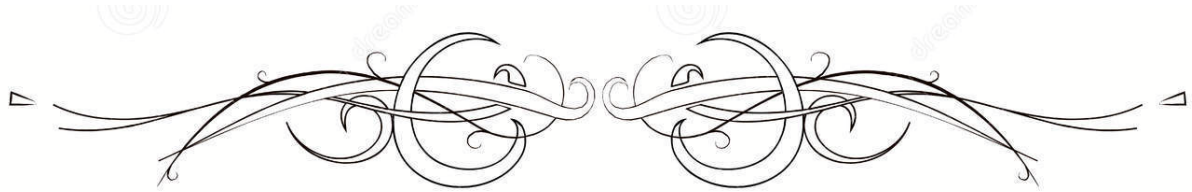


INTRODUCTION :	01
MATÉRIELS ET MÉTHODES:	04
I. Type d'étude :	05
II. Critères d'inclusion et d'exclusion :	05
1. Critères d'inclusion :	05
2. Critères d'exclusion :	05
III. Variables étudiées :	06
IV. Définitions utilisées :	06
V. Analyse statistique :	07
VI. Éthique :	07
RÉSULTATS :	08
I. Données démographiques :	09
1. Age :	09
2. Sexe :	10
II. Caractéristiques cliniques des patients :	10
1. Antécédents et comorbidités :	10
2. Facteurs de risque de contamination virale :	11
3. Circonstances de découverte :	12
4. Signes cliniques :	13
III .Caractéristiques biologiques :	14
1. Profil virologique des patients :	14
1.1. La charge virale	14
1.2. Le génotype :	14
1.3. Le statut sérologique :	14
2. Bilan biologique pré-thérapeutique :	14
2.1. La fonction rénale :	14

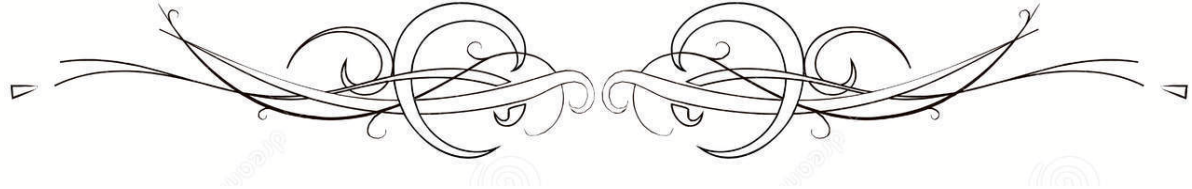
2.2. Le bilan hépatique :	15
2.3. L'hémogramme :	15
2.4. L'albumine sérique :	15
2.5. Le bilan d'hémostase :	15
2.6. L'alpha foetoprotéine:	16
IV. Caractéristiques morphologiques :	16
1. Echographie abdominale :	16
2. Fibroscopie oeso-gastro-duodénale :	17
V. Evaluation de la fibrose hépatique :	17
VI. Traitement :	19
1. Statut thérapeutique :	19
2. Moyens thérapeutiques :	19
3. Durée du traitement :	22
4. Effets indésirables du traitement antiviral :	23
5. Réponse thérapeutique :	26
DISCUSSION :	29
I. Définition :	30
1. Définition de l'insuffisance rénale chronique :	30
2. Définition de l'hépatite virale C :	30
II. Epidémiologie :	31
1. Prévalence et incidence de l'IRC :	31
2. Prévalence et incidence de l'hépatite virale C :	31
III. Virologie :	33
1. Caractéristiques du VHC :	33
2. Génome et protéines virales :	33
3. Cycle viral :	35

4. Variabilité génétique :	35
5. Modes de transmission :	36
IV. Symptomatologie clinique et paraclinique :	38
1. Symptomatologie clinique :	38
1.1 Hépatite aigue :	38
1.2 Hépatite chronique :	38
1.3 Manifestations extra hépatiques :	39
2. Symptomatologie paraclinique :	40
2.1 Les transaminases hépatiques :	41
2.2 Tests sanguins indirects :	41
2.3 Tests sanguins directs :	43
2.4 Bilan pré-thérapeutique :	44
V. Dépistage et prévention de l'HVC :	51
1. Dépistage et prévention de l'HVC au sein de la population générale :	51
1.1. La réduction de la transmission :	51
1.2. Renforcement du dépistage :	52
1.3. Amélioration de la qualité de la prise en charge :	54
2. Dépistage et prévention de l'HVC au sein d'un centre d'hémodialyse :	54
VI. Morbi-Mortalité de l'HVC :	60
VII. Traitement :	61
1. Objectifs thérapeutiques :	61
1.1. Inhibition de la réplication virale et éradication du virus de l'hépatite C :	61
1.2. Régression de la fibrose et de la cirrhose :	62
1.3. Diminution des complications et de la mortalité :	63
1.4. Réduire la morbidité :	63
2. Historique du traitement du VHC	65

2.1. De l'interféron alpha au pegIFN/ ribavirine :	65
2.2. Les inhibiteurs de protéase de 1ère génération (IP1) :	66
2.3. Les thérapies antivirales à action directe :	67
2.4. Inhibiteurs de la cyclophiline :	68
2.5. Les autres cibles thérapeutiques potentielles :	68
2.6. Autres volets thérapeutiques en développement :	69
3. Définition de la réponse au traitement :	69
4. Les antiviraux étudiés chez les patients en IRC :	70
4.1. L'Interféron pégylé et la Ribavirine :	70
4.2. Les antiviraux à action directe :	74
5. Suivi du traitement :	81
5.1. Surveillance clinique :	82
5.2. Surveillance biologique et virologique :	82
5.3. Suivi après le traitement :	83
5.4. Suivi des patients en échec :	83
CONCLUSION	84
RÉSUMÉS	86
ANNEXES	91
BIBLIOGRAPHIE	97



INTRODUCTION



L'hépatite virale C est une infection systémique touchant principalement le foie. Elle demeure la principale infection virale chronique dans la population générale [1], particulièrement chez les patients hémodialysés chroniques dont la prise en charge thérapeutique représente un véritable défi [2].

L'hépatite virale C est une cause importante de morbi-mortalité, du fait essentiellement de ses complications hépatiques qui sont la cirrhose et le carcinome hépato-cellulaire [3]. Chez le patient dialysé, la positivité des anticorps anti-HVC est associée à un plus grand nombre d'hospitalisation, un besoin plus important de transfusion et à une plus faible qualité de vie [4].

Dans le passé, le traitement de l'HVC était extrêmement difficile par Interféron et Ribavirine chez les patients en insuffisance rénale chronique et ceux en dialyse, à cause de leurs nombreux effets secondaires [1].

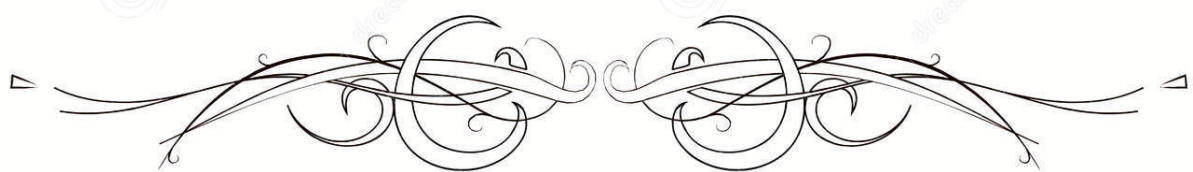
Dans la population générale, le taux de réponse virologique est passé de moins de 20% au moment de la découverte de l'HVC, à 47% sous bithérapie Interféron/Ribavirine et à 61% sous bithérapie pégylée 20 ans plus tard [5].

Depuis quelques années, la mise sur le marché d'antiviraux à action directe (AAD) a constitué une révolution dans le traitement de l'hépatite virale C. En effet, la réponse virologique soutenue (RVS) grâce à ce traitement peut dépasser 90% même chez les patients dialysés [5].

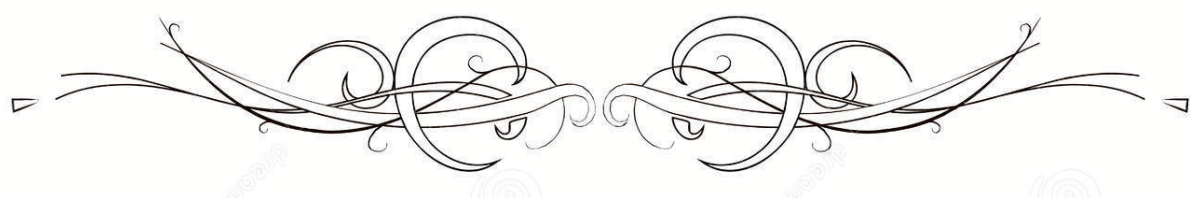
L'année 2014 a connu l'arrivée d'une nouvelle génération d'antiviraux d'action directe dont trois sont disponibles au Maroc, le Sofosbuvir et le Daclatasvir puis le Ledipasvir [6]. Le profil pharmacocinétique de ces médicaments, essentiellement le Sofosbuvir qui est éliminé par le rein, représente un défi pour la prise en charge des infections par le VHC chez les patients en IRC [6].

Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse : Évolution et facteurs pronostiques

L'objectif principal de notre travail est d'évaluer l'évolution thérapeutique et les facteurs pronostiques du traitement de l'HVC chez les patients en IRC et les patients hémodialysés chroniques.



MATÉRIELS ET MÉTHODES



I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique de type descriptive et analytique, réalisée au sein du service de gastroentérologie du centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech, au centre d'hémodialyse de l'hôpital Ibn Tofail et au niveau de 5 centres privés d'hémodialyse à Marrakech, sur une période de 5 ans allant du 1^{er} janvier 2015 au 31 novembre 2020.

II. Critères d'inclusion et d'exclusion :

1. Critères d'inclusion :

- Patients âgés d'au moins 18 ans.
- Les patients atteints d'hépatite virale C avec une charge virale positive.
- Patients ayant bénéficié d'un traitement antiviral d'hépatite virale C.
- Une durée de suivi pot-thérapeutique d'au moins 24 semaines.

2. Critères d'exclusion :

- Patients ayant une hépatite virale C non traitée.
- Présence d'une co-infection par le virus de l'hépatite virale B ou VIH.
- Patients perdus de vue au cours de leur suivi.
- Patients ayant arrêté leur traitement par manque de moyens.

III. Variables étudiées :

Nous avons relevé les données démographiques (âge, sexe et origine géographique) et les données cliniques (les antécédents et comorbidités, la symptomatologie clinique, les facteurs de risque de l'HVC) à partir des dossiers médicaux.

Les données biologiques étudiées étaient le statut sérologique, la charge virale de l'HVC, le génotype du VHC, l'urée et la créatinine, le débit de filtration glomérulaire (DFG) en ml/mn calculé par la formule CKD-EPI, l'hémogramme et le bilan hépatique.

Le bilan radiologique a comporté une échographie abdominale, le fibroscanner et la fibroscopie oeso-gastro-duodénale.

Nous avons évalué le protocole thérapeutique adopté pour chaque patient.

Nous avons analysé la tolérance clinique et biologique du traitement et la réponse sérologique pendant une durée de suivi d'au moins 24 semaines.

IV. Définitions utilisées :

- Réponse virale soutenue : ARN VHC négatif 24 semaines après la fin du traitement [7].
- Réponse virale rapide : ARN VHC négatif à 4 semaines [7].
- Réponse virale précoce : baisse de l'ARN VHC ≥ 2 log à 12 semaines [7].

La RVS 12 semaines après l'arrêt du traitement montre une forte concordance avec les taux de la RVS 24 semaines après l'arrêt du traitement avec les nouveaux régimes d'antiviraux d'action directe, la RVS12 est donc un paramètre d'efficacité d'éradication du VHC si traitement par les AADs [8].

V. Analyse statistique :

L'analyse statistique des données a été réalisée grâce au logiciel SPSS version 23. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne +/- écart-type et ont été comparées à l'aide du test t de Student. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et en pourcentage et ont été comparées par le test Khi 2.

Une analyse factorielle univariée a permis d'évaluer les facteurs pronostiques de bonne réponse thérapeutique. Le seuil de signification a été fixé à $p < 0,05$.

Enfin, une analyse multivariée par régression logistique conditionnelle a été faite pour étudier l'association entre les différentes variables et la réponse virale soutenue.

VI. Éthique :

En ce qui concerne les considérations éthiques, le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.



RESULTATS



Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse : Évolution et facteurs pronostiques

Un total de 61 patients dont 26 patients hémodialysés chroniques répondant aux critères d'inclusion de notre étude, a été rapporté.

Nos patients ont été répartis en fonction du débit de filtration glomérulaire calculé selon la formule CKD-Epi et en fonction du recours ou non à l'hémodialyse chronique.

I. Données démographiques :

1. Age :

L'âge moyen de nos patients était de $56,8 \pm 12,56$ ans avec des extrêmes allant de 32 à 84 ans.

La tranche d'âge la plus touchée était située entre 46 et 65 ans (35 patients soit 57,4% des cas).

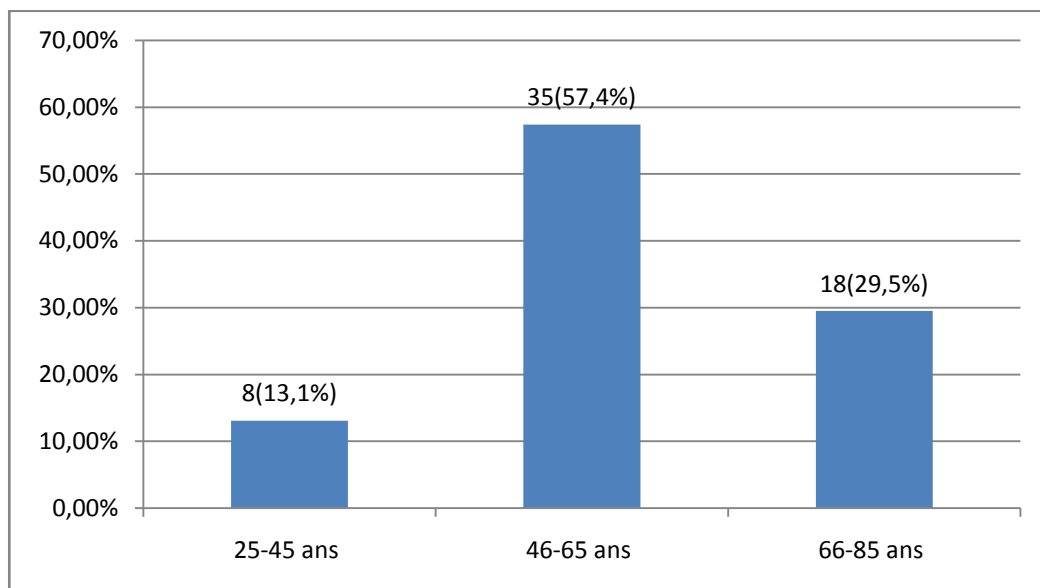


Figure 1: Répartition des patients selon les tranches d'âge.

2. Sexe :

On note une légère prédominance féminine (35 cas soit 57,4%) avec un sexe ratio homme/femme de 0,74.

Les données démographiques sont résumées dans le tableau I.

Tableau I : Données démographiques des patients.

Caractéristiques	Nombres de cas (%)
Sexe :	
• Homme	26 (42,6%)
• Femme	35 (57,4%)
Tranches d'âge :	
• 25-45 ans	8 (13,1%)
• 46-65 ans	35 (57,4%)
• 66-85 ans	18(29,5%)
Origine géographique :	
• Rurale	13 (21,3%)
• Urbaine	48 (78,7%)

II. Caractéristiques cliniques des patients :

1. Antécédents et comorbidités :

Le diabète et l'hypertension artérielle ont été les principales comorbidités retrouvées chez respectivement 14 (23%) et 31(50,8%) de nos patients. Vingt-six patients étaient hémodialysés chroniques (42,6%) et 5 patients (8,2% des cas) étaient suivis pour néphropathie chronique (dont un patient avec une néphropathie diabétique, un patient avec une GNMP, un cas de gammopathie monoclonale et 2 patients avec maladie rénale chronique de cause indéterminée).

Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse : Évolution et facteurs pronostiques

Les comorbidités des patients de notre étude sont résumées dans le tableau II.

Tableau II : Comorbidités des patients de notre étude.

Comorbidités	Nombre de cas (%)
Diabète	14 (23%)
Hypertension artérielle	31(50,8%)
Cardiopathie	11(18%)
Alcoolisme	3(4,9%)
Néoplasie	5(8,2%)
Dysthyroïdie	2(3,3%)
Maladie pulmonaire chronique	3(4,9%)
Pathologie psychiatrique	1(1,6%)
Polymédication	37(60,7%)

2. Facteurs de risque de contamination virale :

Plusieurs facteurs de risque de contamination par le virus de l'hépatite virale c ont été mis en évidence, notamment les transfusions sanguines (n=21 ; 34,4% des cas), les antécédents de chirurgie (n=23 ; 37,7% des cas) et les soins dentaires informels (n=28 ; 45,9% des cas).

Les facteurs de risque de contamination virale sont résumés dans le tableau III.

**Tableau III : facteurs de risque de contamination par le virus de l'HVC dans notre population
d'étude.**

Facteurs de risque	Nombre de cas (%)
Transfusion sanguine	21(34,4%)
Chirurgie	23(37,7%)
Soins dentaires informels	28 (45,9%)
Gestes invasifs	2(3,3%)
Scarification	4(6,6%)
Tatouage	5(8,2%)
Points de feu	6 (9,8%)
Rapports sexuels non protégés	5(8,2%)
Toxicomanie	0(0%)
Accouchement à domicile	6(9,83%)
Acupuncture	1(1,63%)

3. Circonstances de découverte :

L'infection par le virus de l'hépatite virale C a été diagnostiquée à l'occasion d'un bilan de surveillance virologique systématique chez tous les patients hémodialysés chroniques (n=26 ; 42,6% des cas) et suite à un bilan d'asthénie profonde chez 17 patients (27,8% des cas), d'une ascite chez 4 patients (6,54%) et d'un ictère chez 2 patients (3,27%).

Les circonstances de découverte de l'hépatite virale C sont résumées dans le tableau IV.

Tableau IV : Circonstances de découverte de l'infection par HVC dans notre population d'étude.

Circonstances de découverte	Nombre de cas (%)
Dépistage systématique	26(42,62%)
Asthénie profonde	17(27,8%)
Douleur abdominale	6(9,83%)
Ascite	4(6,54%)
Ictère	2(3,27%)
Prurit généralisé	1(1,63%)
Bilan pré-chimiothérapie	1(1,63%)
Découverte fortuite	1(1,63%)

4. Signes cliniques :

L'examen clinique de nos patients a retrouvé :

- L'absence de symptômes chez 25 patients (40,98%).
- Un ictère chez 12 patients (19,67%).
- Une ascite chez 6 patients (9,83%).
- Une hépatomégalie chez 5 patients (8,19%).
- Une splénomégalie chez 7 patients (11,47%).
- Des hématuries chez 2 patients (3,3%).
- Des mélénes chez 1 seul patient (1,6%).

III. Caractéristiques biologiques :

1. Profil virologique des patients :

1.1. La charge virale :

La charge virale moyenne de nos patients était de $842203,47 \pm 1106237$ UI/ml.

Nous avons défini 2 groupes de patients en fonction d'une valeur-seuil de 800000 UI/ml (5,9 log) qui constitue la limite entre une charge virale faible et une charge virale haute [9], selon les données de la littérature.

Selon cette répartition, 15 de nos patients (24,6% des cas) avaient une charge virale ≥ 800000 UI/ml et 46 patients (75,4% des cas) avaient une charge virale < 800000 UI/ml.

1.2. Le génotype :

Les génotypes retrouvés chez nos patients ont été :

- Le génotype 1 : 30 patients (49,2% des cas) dont 3 patients avec un génotype 1a (4,9% des cas) et 27 patients avec un génotype 1b (44,26% des cas).
- Le génotype 2 : 26 patients (42,6% des cas).
- Le génotype 4 : 5 patients (8,2% des cas).

1.3. Le statut sérologique :

Tous les patients de notre étude avaient des anticorps anti-VHC positifs.

2. Bilan biologique pré-thérapeutique :

2.1. La fonction rénale :

Parmi notre population d'étude, 26 patients sont hémodialysés chroniques.

Le taux sérique moyen de l'urée et de la créatinine chez les patients non hémodialysés chroniques étaient de $0,34 \pm 0,22$ g/l et de $8,49 \pm 6,72$ mg/l respectivement.

Le débit de filtration glomérulaire moyen des patients non hémodialysés chroniques était de $91,20 \pm 27,49$ ml/min avec des extrêmes allant de 10,86 à 135,44 ml/min.

La répartition de nos patients selon les stades de la maladie rénale chronique a montré :

- 22 patients avaient un $DFG \geq 90$ ml/min : 36,1% des cas.

Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse : Évolution et facteurs pronostiques

- 7 patients avaient un DFG entre 60 et 89 ml/min : 11,5% des cas.
- 5 patients avaient un DFG entre 59 et 30 ml/min : 8,2% des cas.
- 1 patient avait un DFG <15 ml/min : 16% des cas.
- 26 patients étaient au stade 5D de la MRC.

La répartition de nos patients selon un DFG \geq 60 ml/min et un DFG < 60 ml/min a permis de distinguer 03 groupes :

- Groupe 1 : DFG \geq 60 ml/min avec 29 patients (47,5% des cas).
- Groupe 2 : DFG < 60 ml/min avec 6 patients (9,8% des cas).
- Groupe 3 : hémodialisés chroniques avec 26 patients (42,6% des cas).

2.2. Le bilan hépatique :

Le taux moyen des ALAT était de $43,68 \pm 38,57$ UI/l avec des extrêmes entre 6 et 199 UI/l et le taux moyen des ASAT étaient de $41,95 \pm 29,59$ avec des extrêmes entre 9 et 135 UI/l. Le taux médian des gamma glutamyl transférases était de 35 UI/l avec des extrêmes allant de 11 à 400 UI/l.

2.3. L'hémogramme :

Le taux sérique moyen de l'hémoglobine était de $12,05 \pm 2,32$ avec des extrêmes allant de 6 à 17,5 g/dl.

La valeur moyenne des globules blancs était de $6543,27 \pm 2366,46$ ele/mm³ et des plaquettes était de $182\,591 \pm 89214$ ele/ mm³.

2.4. L'albumine sérique :

L'albumine sérique moyenne était de $35,65 \pm 6,12$ g/l avec des extrêmes entre 21 et 50 g/l. Une hypoalbuminémie <30 g/l a été observée chez 8 patients (13,1% des cas).

2.5. Le bilan d'hémostase :

Le bilan d'hémostase était normal chez 60 patients (98,36% des cas) et bas chez un seul patient (1,6% des cas).

**Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse :
Évolution et facteurs pronostiques**

2.6. L'alpha foetoprotéine:

Le taux de l'alpha foetoprotéine a été dosé chez 19 patients et était élevé chez 02 patients (3,27% des cas).

IV. Caractéristiques morphologiques :

1. Echographie abdominale :

L'échographie abdominale était normale chez 39 patients (63,93% des cas)

Les différentes anomalies retrouvées chez nos patients sont résumées dans le tableau V.

Tableau V : Les différentes anomalies de l'échographie abdominale dans notre population d'étude.

Echographie	Non hémodialysées N (%)	Hémodialysées N (%)
Foie hétérogène	6(9,8%)	3(4,9%)
Foie dysmorphique	4(6,5%)	2(3,2%)
Hépatomégalie	2(3,2%)	1(1,6%)
Foie stéatosique	2(3,2%)	2(3,2%)
Foie atrophique	2(3,2%)	0(0%)
Calcifications	1(1,6%)	0(0%)
Nodule hépatique	2(3,2%)	0(0%)
Ascite	3(4,9%)	2(3,2%)
Splénomégalie	4(6,5%)	3(4,9%)
Tronc porte dilaté	2(3,2%)	1(1,6%)
Circulation collatérale	2(3,2%)	0(0%)
Adénopathies	2(3,2%)	0(0%)
Kyste hydatique a paroi calcifiée	1(1,6%)	0(0%)
Normale	19(31,1%)	20(32,7%)

2. Fibroskopie oeso-gastro-duodénale :

La FOGD a été réalisée chez 30 patients dont 5 hémodialysés chroniques. Elle était normale chez 13 patients (43,33%).

Les anomalies retrouvées ont été :

- Les varices œsophagiennes chez 12 patients (40% des cas).
- La gastroraphie d'HTP chez 5 patients (16,6% des cas).
- Une pangastrite érythémateuse chez 5 patients (16,6% des cas).
- Une hernie hiatale chez 1 patient (3,3% des cas).

V. Evaluation de la fibrose hépatique :

L'évaluation de la fibrose hépatique a été réalisée par :

- La ponction-biopsie hépatique chez 2 patients (4,91%).
- Le fibrotest chez 10 patients (16,39%).
- Le fibroscanner chez 55 patients (90,1%).

Les résultats de ces tests ont montré que :

- 45 patients étaient au stade F0-F1 (73,8% des cas).
- 7 patients étaient au stade F2-F3 (11,5% des cas).
- 9 patients étaient au stade F4 (14,8% des cas).

Le tableau VI résume les caractéristiques clinico-biologiques et histologiques des patients de notre étude selon le débit de filtration glomérulaire et le recours ou non à la dialyse.

Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse :
Évolution et facteurs pronostiques

**Tableau VI : Les caractéristiques clinico-biologiques et histologiques des patients de notre étude
selon le débit de filtration glomérulaire et le recours ou non à la dialyse.**

Caractéristiques	Non hémodialysés		Hémodialysés (N=26)	P
	DFG \geq 60 ml/min (N=29)	DFG<60 ml/min (N=6)		
Age (moy \pm ET)	59 \pm 11,38	57 \pm 12,17	54,31 \pm 13,86	0,390
Sexe masculin (n,%)	10(16,4%)	1(1,6%)	15(24,6%)	0,088
IMC (kg/m²)>30	6(9,8%)	2(3,3%)	0(0%)	0,023
Antécédents :				
• Diabète (n,%)	4(6,6%)	3(4,9%)	7(11,5%)	0,129
• HTA (n,%)	5(8,2%)	5(8,2%)	21(34,4%)	0,000
• Cardiopathie (n,%)	3(4,9%)	1(1,6%)	7(11,5%)	0,278
• Alcoolisme (n,%)	2(3,3%)	0(0%)	1(1,6%)	0,735
• Néoplasie (n,%)	3(4,9%)	1(1,6%)	1(1,6%)	0,496
• Polymédication (n,%)	8(15,1%)	5(8,2%)	24(39,3%)	0,000
Statut viral :				
• Charge virale (UI/ml) moy \pm ET	873191,9 \pm 1043914	707530,17 \pm 1324271	838718,15 \pm 1166311	0,947
• ARN \geq 800000 UI/ml (%)	8(13,1%)	1(1,6%)	6(9,8%)	0,829
• Génotype :				
❖ 1	15(24,6%)	3(4,9%)	12(19,7%)	0,112
❖ 2	14(23%)	3(4,9%)	9(14,8%)	
❖ 4	0(0%)	0(0%)	5(8,2%)	
Fibrose hépatique				
• F0-F1	21(34,4)	4(6,6%)	20(32,3%)	0,413
• F2-F3	3(4,9%)	2(3,3%)	2(3,3%)	
• F4	5(8,2%)	0(0%)	4(6,6%)	
Hémogramme :				
• Hémoglobine	12,94 \pm 2,81	11,1 \pm 1,5	11,29 \pm 1,36	0,015
• Leucocytes	5927,62 \pm 2670,52	7171,66 \pm 2197,48	7084,94 \pm 1909,85	0,154
• Plaquettes	169231,03 \pm 87963,73	227166,67 \pm 156454,29	187207,65 \pm 69440,84	0,335
Bilan hépatique :				
• ALAT (UI/ml)	43,75 \pm 28,82	53,66 \pm 30,15	23 [6-199]	0,784
• ASAT (UI/ml)	43,58 \pm 27,7	52 \pm 35,31	37,8 \pm 30,74	0,531
• GGT (UI/ml)	52,68 \pm 37,55	31 \pm 25,66	33 [15-400]	0,591
Albumine (g/l)	36,07 \pm 6,22	32,16 \pm 2,99	36 \pm 6,45	0,345

VI. Traitement :

1. Statut thérapeutique :

Quarante-huit patients (78,7%) n'avaient jamais reçu de traitement antiviral antérieur et ont été considérés comme naïfs dont 23 patients avaient un DFG \geq 60 ml/min (37,7% des cas), 3 patients avaient un DFG $<$ 60 ml/min (4,9% des cas) et 22 patients étaient en hémodialyse chronique (36,1%).

Tous les patients antérieurement traités (13 patients), avaient reçu le protocole Interféron/Ribavirine avec une non réponse thérapeutique chez 9 patients (69,23%) dont 3 patients en hémodialyse et une réinfection chez 4 patients (30,76% des cas) dont un patient hémodialysé chronique.

2. Moyens thérapeutiques :

Les protocoles utilisés chez notre population d'étude ont été :

- Interféron pegylé (INF-PEG) α -2a/Ribavirine :
 - INF-PEG : 180 μ g/sem
135 μ g/sem si DFG $<$ 30 ml/min.
 - Ribavirine : 800 mg/j si Poids $<$ 65 kg.
1000 mg/j si Poids entre 65 et 85 kg.
1200 mg/j si Poids $>$ 85 kg.
200-400 mg/j si DFG entre 30 à 50 ml/min.
200 mg/j si DFG $<$ 30 ml/min.
- Sofosbuvir / Daclatasvir :
 - Sofosbuvir : 400 mg/j si DFG $>$ 30 ml/min.

Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse : Évolution et facteurs pronostiques

400 mg/j à la fin de la séance d'hémodialyse

- Daclatasvir : 60 mg/j sans adaptation posologique à la fonction rénale.
- Sofosbuvir / Ledipasvir :
 - Sofosbuvir : 400 mg/j si DFG > 30 ml/min.

400 mg/j à la fin de la séance d'hémodialyse

- Ledipasvir : 90 mg/j sans adaptation posologique à la fonction rénale.

Les protocoles thérapeutiques indiqués chez nos patients ont été :

- L'association sofosbuvir–daclatasvir chez 38 patients (62,3% des cas).
- L'association sofosbuvir–ledipasvir chez 4 patients (6,6% des cas).
- L'association interféron –Ribavirine chez 19 patients (31,1% des cas).

Le tableau VII résume la répartition des protocoles thérapeutiques selon les caractéristiques des patients.

Tableau VII : Répartition des protocoles thérapeutiques selon les caractéristiques des patients.

Caractéristiques	Protocoles thérapeutiques			P
	Sofo/dacla	Sofo/ledip	INF/Riba	
Tranche d'âge (%)				
• 25-45 ans	7(11,5%)	-	1(1,6%)	0,192
• 46-65 ans	18(29,5%)	4(6,6%)	13(21,3%)	
• 66-85 ans	13(21,3%)	-	5(8,2%)	
Sexe masculin (%)	16 (26,2%)	2(3,3%)	8(13,1%)	0,953
DFG				
• ≥60 ml/min	14(23%)	2(3,3%)	13(21,3%)	0,192
• <60 ml/min	4(6,6%)	-	2(3,3%)	
• hémodialyse	20(32,8%)	2(3,3%)	4(6,6%)	
Charge virale				
• ≥800000 UI/ml	9(14,8%)	2(3,3%)	4(6,6%)	0,464
• <800000 UI/ml	29(47,5%)	2(3,3%)	15(24,6%)	
Génotype				
• Génotype 1	19(31,1%)	3(4,9%)	8(13,1%)	0,249
• Génotype 2	14(23%)	1(1,6%)	11(18%)	
• Génotype 4	5(8,2%)	-	-	
Fibrose hépatique				
• F0-F1	26(42,6%)	3(4,9%)	16(26,2%)	0,284
• F2-F3	7(11,5%)	-	-	
• F4	5(8,2%)	1(1,6%)	3(4,9%)	

3. Durée du traitement :

La durée du traitement était en fonction du génotype, de la cinétique de la réponse thérapeutique chez les patients traités par le protocole INF/Riba et de la présence ou non de cirrhose chez les patients traités par les AAD.

Le tableau VIII résume la répartition de la durée du traitement selon le statut virologique et histologique des patients.

Tableau VIII : Répartition de la durée du traitement antiviral selon les caractéristiques virologiques et histologiques des patients.

Caractéristiques	Durée du traitement			P
	12 semaines	24 semaines	48 semaines	
Charge virale				
• ≥ 800000 UI/ml	7(11,5%)	4(6,6%)	4(6,6%)	0,519
• < 800000 UI/ml	21(34,4%)	18(29,5%)	7(11,5%)	
Génotype				
• Génotype 1	15(24,6%)	8(13,1%)	7(11,5%)	0,195
• Génotype 2	9(14,8%)	13(21,3%)	4(6,6%)	
• Génotype 4	4(6,6%)	1(1,6%)	-	
Fibrose hépatique				
• F0-F1	20(32,8%)	16(26,2%)	9(14,8%)	0,144
• F2-F3	6(9,8%)	1(1,6%)	-	
• F4	2(3,3%)	5(8,2%)	2(3,3%)	
Protocole thérapeutique				
• Sofo / dacla	26(42,6%)	12(19,7%)	-	0,000
• Sofo / ledip	2(3,3%)	2(3,3%)	-	
• INF / Riba	-	8(13,1%)	11(18%)	

**Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse :
Évolution et facteurs pronostiques**

Dans notre population étudiée, 19 patients ont été traités par RIBA/INF dont la majorité (11 patients soit 57,8% de ce sous-groupe) ont nécessité 48 semaines de traitement (p=0,000).

4. Effets indésirables du traitement antiviral :

Le principal effet secondaire noté dans notre série était l'asthénie.

Le tableau IX résume les effets secondaires observés au cours du traitement par le protocole basé sur la sofosbuvir et le protocole Interféron / ribavirine.

Tableau IX : Effets secondaires du traitement antiviral dans notre population d'étude.

Effets secondaires	Non hémodialysés N(%)		Hémodialysés N(%)	
	Profil thérapeutique		Profil thérapeutique	
	Sofosbuvir/ Daclatasvir	IFN-PEG/ Ribavine	Sofosbuvir/ Daclatasvir	IFN-PEG/ Ribavine
Asthénie	5(8,2%)	13(21,3%)	7(11,5%)	4(6,6%)
Syndrome pseudo-grippal	0(0%)	6(9,8%)	0(0%)	2(3,3%)
Amaigrissement	0(0%)	3(4,9%)	0(0%)	2(3,3%)
Manifestations psychiatriques	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(1,6%)
Manifestations dermatologiques	2(3,3%)	1(1,6%)	2(3,3%)	0(0%)
Anémie	0(0%)	3(4,9%)	1(1,6%)	3(4,9%)
Neutropénie	0(0%)	3(4,9%)	0(0%)	1(1,6%)
Thrombopénie	0(0%)	3(4,9%)	0(0%)	1(1,6%)
Manifestations digestives	3(0%)	1(1,6%)	2(3,3%)	0(0%)
Dysthyroïdie	0(0%)	1(1,6%)	0(0%)	0(0%)
Hyperuricémie	0(0%)	1(1,6%)	0(0%)	2(3,3%)
Élévation des transaminases	0(0%)	1(1,6%)	0(0%)	0(0%)

Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse : Évolution et facteurs pronostiques

Suite à ces effets indésirables, un arrêt du traitement était nécessaire chez 10 patients (16,39%), dont 03 cas d'arrêt définitif et 07 cas d'arrêt temporaire.

Les effets indésirables responsables d'un arrêt définitif ont été :

- Une Anémie : 2 cas (hémodialysés chroniques, 1 patient sous protocole INF/RIBA et 1 patient sous protocole Sofo /Dacla).
- Des Problèmes psychiatriques : 1 cas (hémodialysé chronique, protocole INF /RIBA).

Le tableau X résume les causes d'arrêt du traitement.

Tableau X : Les causes d'arrêt du traitement antiviral.

Causes de l'arrêt du traitement	Non hémodialysés (N)	Hémodialysés (N)	Date de l'arrêt
Anémie	4	2	S5, S6, S8, S24 S6, S12
Neutropénie	1	-	S12
Thrombopénie	1	-	S8
Troubles digestifs	1	-	S8
Troubles psychiatriques	-	1	S6

La fréquence d'arrêt du traitement ne variait pas de manière statistiquement significative entre les groupes de patients recevant le protocole à base de sofosbuvir ou à base d'INF / Riba ($p=0,159$) et entre les groupes ayant un $DFG \geq 60$ ml/min, < 60 ml/min ou en hémodialyse ($p=0,235$) (tableau XI).

Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse :
Évolution et facteurs pronostiques

Tableau XI: Fréquence d'arrêt du traitement antiviral selon le protocole thérapeutique et le DFG.

Groupes de patients	Arrêt du traitement		P
	Non	Oui	
Protocole thérapeutique :			
• à base de sofosbuvir	37(60,7%)	5(8,2%)	0,159
• à base de l'INF/RIBA	14(23%)	5(8,2%)	
DFG :			
• ≥60 ml/min	22(36,1%)	7(11,5%)	0,235
• <60ml/min	6(9,89%)	-	
• Hémodialyse	23(37,7%)	3(4,91%)	

A la fin du traitement, une baisse du DFG de plus de 10 ml/min a été observée chez 6 patients des 35 patients non hémodialysés chroniques soit 17,14% des cas de ce sous-groupe, sans différence statistiquement significative selon le protocole thérapeutique à base ou non de sofosbuvir (p=0,154) et selon le DFG (p=0,973) (Tableau XII).

Tableau XII : Baisse du DFG de plus de 10 ml/min selon le protocole thérapeutique et le DFG.

Groupes de patients	baisse de ≥10ml/min		P
	Non	Oui	
Protocole thérapeutique :			
• à base de sofosbuvir	15(42,9%)	5(14,3%)	0,154
• à base de l'INF/RIBA	14(40%)	1(2,9%)	
DFG :			
• ≥60 ml/min	24(68,6%)	5(14,3%)	0,973
• <60ml/min	5(14,3%)	1(2,9%)	

5. Réponse thérapeutique :

Nous n'avons pas évalué la réponse thérapeutique des patients ayant arrêté définitivement leur traitement suite aux effets secondaires. Donc, un total de 58 patients ont complété leur protocole thérapeutique.

Au cours du traitement, une réponse virale rapide a été observée chez 21 patients (36,2%), une réponse virale précoce chez 15 patients (25,86%) et une réponse virale lente chez 3 patients (5,17%).

Un ARN viral indétectable 6 mois après arrêt du traitement définissant la réponse virale soutenue a été observée chez 41 patients (70,1%). (Figure 2)

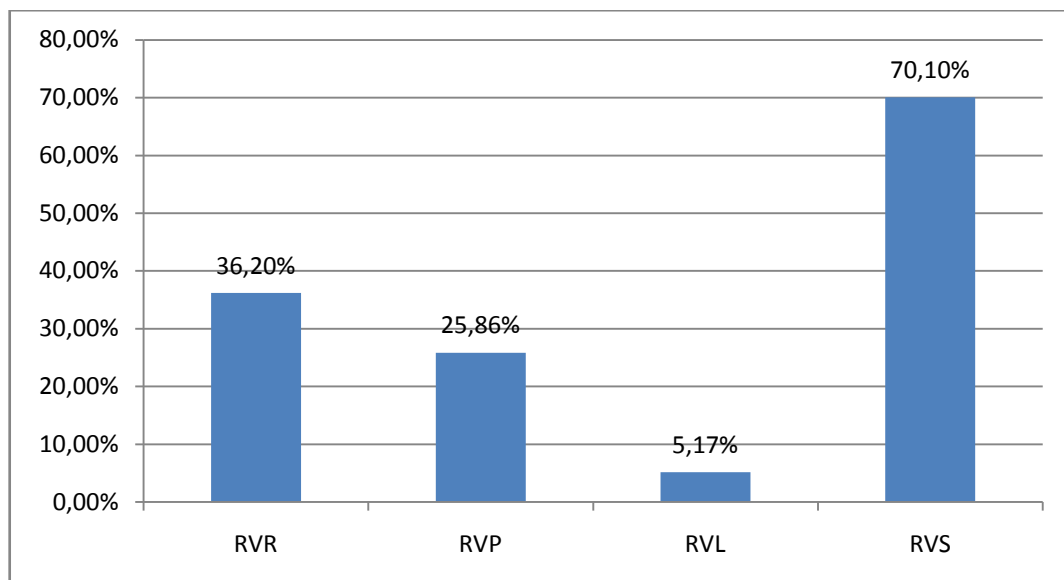


Figure 2 : Répartition de la réponse virale.

L'évaluation des facteurs liés à la réponse virale soutenue chez nos patients a montré que la réponse virale rapide, la charge virale et le génotype étaient significativement associés à la RVS ($p=0,013$, $p=0,002$ et $p=0,000$ respectivement) en analyse univariée. (Tableau XIII).

Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse :
Évolution et facteurs pronostiques

Tableau XIII : Facteurs associés à la réponse virale soutenue chez nos patients.

Caractéristiques des patients	Réponse virale soutenue		P
	Oui N (%)	Non N (%)	
Age :			
• 25-45 ans	5(8,6%)	3(5,2%)	0,709
• 46-65 ans	24(41,4%)	8(13,8%)	
• 66-85 ans	12(20,7)	6(10,3%)	
Sexe :			
Homme	17(29,3%)	6(10,3%)	0,682
IMC \geq30 kg/m²	5(8,6%)	3(5,2%)	0,584
Diabète	8(13,8%)	5(8,6%)	0,411
HTA	19(32,8%)	9(15,5%)	0,647
DFG			
• \geq 60 ml/min	18(31%)	11(19%)	0,343
• <60 ml/min	5(8,6%)	1(1,7%)	
• hémodialyse	18(31%)	5(8,6%)	
Génotype			
• Génotype 1	13(22,4%)	15(25,9%)	0,000
• Génotype 2 ou 4	28(48,3%)	2(3,4%)	
Charge virale			
• \geq 800000 UI/ml	5(8,6%)	9(15,5%)	0,002
• <800000 UI/m	36(62,1%)	8(13,8%)	
RVR			
• OUI	19(32,8%)	2(3,4%)	0,013
• NON	22(37,9%)	15(25,9%)	
Protocole thérapeutique			
• à base de sofosbuvir	31(53,4%)	10(17,2%)	0,201
• à base de l'INF/RIBA	10(17,2%)	7(12,1%)	

**Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse :
Évolution et facteurs pronostiques**

En analyse multivariée, le génotype, la charge virale et la réponse virale rapide étaient des facteurs liés de façon statistiquement significative à la réponse virale soutenue. (Tableau XIV)

Tableau XIV : Facteurs associés à la RVS en analyse multivariée.

Facteurs	OR [IC, 95%]	p
Génotype	0,061[0,01-0,372]	0,002
Charge virale	7,401[1,266-43,282]	0,026
RVR	9,089[1,317-62,728]	0,025



DISCUSSION



I. Définition :

1. Définition de l'insuffisance rénale chronique :

L'insuffisance rénale chronique est définie par une diminution permanente et progressive de la filtration glomérulaire en rapport avec la destruction irréversible d'un nombre significatif de néphrons [10]. La baisse du débit de filtration glomérulaire pendant plus de 3 mois de moins de 60 ml/min/1,73 m², représente le stade 3 de la maladie rénale chronique et correspond à la perte de la moitié du capital néphronique (Tableau XV) [11].

Tableau XV : Catégories de la MRC selon le niveau de DFG.

Catégories	DFG (ml/min/1,73 m ²)	Description
Grade 1	>90	normal ou élevé
Grade 2	60-89	légèrement réduit
Grade 3a	45-59	légèrement à modérément réduit
Grade 3b	30-44	modérément à sévèrement réduit
Grade 4	15-29	sévèrement réduit
Grade 5	<15	défaillance rénale (il faut ajouter D si recours à la dialyse)

2. Définition de l'hépatite virale C :

L'hépatite virale C est une affection hépatique d'origine virale que l'on avait qualifiée d'hépatite « ni A, ni B » à transmission parentérale [12]. L'agent étiologique a été mis en évidence en 1989 [13]. Il s'agit d'une pathologie grave du fait de son potentiel évolutif vers la chronicité avec le risque de développer une cirrhose et/ou un cancer du foie (carcinome hépatocellulaire) [14].

II. Epidémiologie :

1. Prévalence et incidence de l'IRC :

La prévalence de la MRC varie d'un pays à un autre [15]. Selon les différentes études épidémiologiques menées à travers le monde, la prévalence de la MRC de stade 1 à 5 est globalement élevée et varie entre 13% et 4% de la population générale. La prévalence de la MRC de stade 3 à 5 varie entre 10% et 6% [15].

Au Maroc, la plus large étude menée au niveau de continent africain et du monde arabe (MAREMAR) sur la prévalence et les facteurs de risque de la MRC, a montré que la MRC était présente chez 2,9% de la population adulte marocaine, dont 1,6% avaient un DFG < 60 ml/min/1,73 m² [16].

L'incidence de l'IRCT au Maroc se situerait entre 100 et 150 patients par million d'habitants, c'est-à-dire que plus de 3000 marocains arriveraient chaque année au stade terminal de la MRC. En Afrique du Nord, l'incidence rapportée varie selon les pays de 74 à 200 pmh [17].

2. Prévalence et incidence de l'hépatite virale C :

L'hépatite virale C est une maladie relativement fréquente. L'Organisation Mondiale de la Santé estime qu'environ 170 millions d'individus sont infectés par le virus de l'HVC à travers le monde soit 3% de la population mondiale [18]. Environ 150 millions d'entre eux présentent une hépatite virale C chronique et 3 à 4 millions de personnes sont nouvellement infectées chaque année [18].

Le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord semblent présenter les plus grandes prévalences d'HVC à travers le monde [19]. La prévalence la plus élevée est retrouvée en Egypte de l'ordre de 14,7% de la population générale [20,21].

Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse : Évolution et facteurs pronostiques

Au Maroc, la prévalence exacte de l'infection par le VHC n'est pas bien connue faute d'études épidémiologiques récentes concernant la population générale marocaine. On dispose des estimations de l'OMS selon lesquelles la séroprévalence du VHC varierait de 1 à 2,49% sur la base des résultats d'une étude publiée en 1996 et estimant à 1,1% la prévalence des anticorps anti-VHC chez les donneurs de sang marocains [22].

Au Maroc, les études épidémiologiques ont concerné les populations à haut risque avec une prévalence de 79% à Nador et 46% à Tanger parmi les toxicomanes utilisant des drogues intraveineuses [23], entre 2 et 42% chez les hémophiliques [24], 3% chez les patients suivis pour une infection sexuellement transmissible, entre 5 et 20% chez les patients infectés par le VIH [25,26] et entre 35 et 76% dans la population des patients dialysés [27,28].

Quelque soit le pays, la prévalence des anticorps anti-VHC en hémodialyse est plus élevée que dans la population générale. Elle est de l'ordre de 20% en Europe du sud [29], entre 15 et 42% en France [30,31], moins de 5% en Europe du nord [29] et entre 10 et 50% aux Etats-Unis [32]. Il est important de noter qu'à l'intérieur d'un même pays, la prévalence de l'HVC varie d'un centre d'hémodialyse à un autre [32,33]. Au cours de ces dernières années, la prévalence des anticorps anti-VHC chez les hémodialysés tend à diminuer mais elle demeure toujours à des niveaux plus élevés que dans la population générale [34].

Tableau XVI : Prévalence de l'hépatite virale C chez les hémodialysés chroniques.

Maroc	entre 35 et 76% [27,28]
Europe du sud	20% [29]
France	15 et 42% [30,31]
Europe du nord	5% [29]
Etats-Unis	entre 10 et 50% [32]

III. Virologie :

Le virus de l'hépatite C qui, avant son identification était nommé « hépatite non A, non B » est un virus à ARN linéaire simple brin de sens positif de 9600 nucléotides.

1. Caractéristiques du VHC :

Le VHC appartient à la famille des Flaviviridae, caractérisée par la présence d'une enveloppe et d'un génome à acide ribonucléique (ARN) monocaténaire de polarité positive. Il est le principal représentant du genre Hepacivirus[35]. Il s'agit d'un virus de petite taille, la particule virale sphérique étant d'un diamètre compris entre 40 et 80 nm. Cette dernière est composée d'une seule copie du génome viral, d'une capsidie icosaédrique constituée de la protéine de core C et d'une enveloppe phospholipidique d'origine cellulaire dans laquelle sont enchâssées les deux glycoprotéines virales transmembranaires, E1 et E2 (figure 3) [36].

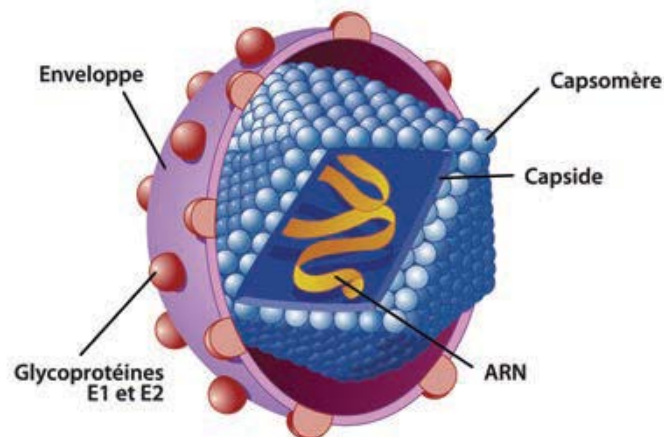


Figure 3 : Structure du virus de l'hépatite C.[36]

2. Génome et protéines virales :

Le génome du VHC est constitué d'un ARN génomique monocaténaire linéaire non segmenté de polarité positive (c'est-à-dire directement codant) d'environ 9 600 bases. Il possède un cadre de lecture ouvert unique qui code une seule polyprotéine immature d'environ

3 000 acides aminés. Celle-ci est ensuite clivée après la traduction par des protéases virales et cellulaires en trois protéines structurales (core, E1 et E2) et sept protéines non structurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS5A, et NS5B). Le cadre ouvert de lecture est flanqué aux extrémités 5' et 3' de deux régions non codantes (5'NC et 3'NC) qui jouent un rôle très important dans la régulation de la traduction et de la réplication du génome viral. La protéase NS3, la polymérase NS5B et la protéine pléiotropique NS5A constituent les principales cibles thérapeutiques des AAD [37].

Une des particularités du VHC est sa grande diversité génétique : il est actuellement classé en sept génotypes et 75 sous-types, des souches de VHC recombinantes inter- et intra-sous-types ayant aussi été identifiées [36]. Cette caractéristique a d'importantes implications pour le diagnostic et le traitement, ainsi que pour le développement d'un vaccin [37]. Les principaux génotypes ont une distribution mondiale, mais il existe des différences au niveau de la répartition géographique [37]. Les génotypes 1 et 3 sont impliqués dans 75% des infections [38]. En Europe, environ 90% d'entre elles sont liées à des génotypes 1, 2 ou 3 [38,39] ; les génotypes 1a et 3 sont principalement associés à la toxicomanie intra veineuse alors que le génotype 1b est essentiellement lié à un antécédent de transfusion sanguine [40].

Au Maroc, les résultats du typage moléculaire des souches VHC ont été publiés en 1997. 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, le sous-type 1b est majoritaire chez les hémodialysés, ce qui plaide en faveur d'une transmission nosocomiale de l'infection chez ce groupe de patients à haut risque [41].

3. Cycle viral :

Le VHC est un virus difficilement cultivable en culture cellulaire, ce qui explique son identification tardive par des outils de biologie moléculaire. Les modèles animaux restent aussi difficiles à mettre en œuvre (chimpanzés ou souris humanisées) [36].

La mise au point du modèle réplicon en lignées cellulaires continues, puis du modèle de pseudoparticules virales et enfin, en 2005, du modèle clone infectieux a néanmoins permis des avancées majeures dans la connaissance du cycle de réplication du VHC et l'étude de la sensibilité aux antiviraux. Ainsi, la cellule cible principale du VHC est l'hépatocyte avec un cycle viral cytoplasmique. Plusieurs récepteurs ont été identifiés (notamment le récepteur CD81) qui interagissent avec les glycoprotéines E1 et E2 ; cette étape d'attachement permet ensuite l'endocytose de la nucléocapside, puis son relargage dans le cytoplasme. Après décapsidation, l'ARN génomique sert à la fois de matrice pour la réplication virale et d'ARN messager pour la synthèse protéique. La traduction, puis le clivage de la polyprotéine se déroulent au niveau du réticulum endoplasmique, formant un réseau membranaire typique du VHC (membranous web). L'ARN polymérase virale ARN dépendante synthétise de nombreux brins d'ARN de polarité positive qui seront les futurs génomes des virions néoformés. Les étapes d'assemblage permettent ensuite la libération de particules virales par exocytose non lytique [42,43].

4. Variabilité génétique :

La diversité génétique qui caractérise le VHC, comme d'autres virus à ARN tels que le virus de l'immuno déficience humaine (VIH) ou les Enterovirus, est liée d'une part, à l'absence d'activité correctrice de l'ARN polymérase ARN dépendante et d'autre part, à un niveau très élevé de réplication virale. Ainsi, l'ARN polymérase virale commettrait une erreur à chaque cycle de réplication. En d'autres termes, le génome néo- synthétisé diffère d'une base du génome mère [36]

Ces mutations ponctuelles, alliées à une forte production de virus (estimée à environ 1012 virions/jour), surviennent au hasard et conduisent à une évolution permanente des génomes viraux. Cette évolution est aussi soumise à une pression de sélection par le système immunitaire ou la présence d'antiviraux. Ces mécanismes expliquent l'existence de génotypes et de sous-types à l'échelle interindividuelle et la présence de sous-populations virales différentes et dérivant de la souche initiale (appelées quasi-espèces) à l'échelle intra-individuelle [36].

Certaines mutations sont susceptibles de conférer un avantage sélectif en présence d'antiviraux (mutations associées à la résistance [RAS] permettant la réplication malgré les antiviraux) ; les populations virales qui en sont porteuses sont à l'origine de la résistance aux AAD. Cette problématique tend à s'amoinrir grâce à la mise sur le marché d'AAD pangénotypiques (actifs sur tous les génotypes), puissants et combinant plusieurs cibles virales, limitant ainsi largement le risque d'émergence de variants résistants. Néanmoins, il reste important de continuer à surveiller l'évolution de cette diversité génétique et l'éventuelle émergence de nouveaux variants ou de souches recombinantes [36,44].

En outre, cette diversité génétique doit être prise en compte lors du choix des outils diagnostiques (dans le domaine de la sérologie) et des suivis thérapeutiques (virologie moléculaire). Il convient de s'assurer que l'ensemble des génotypes sont détectés et correctement quantifiés par les techniques de détermination de la charge virale [36].

Enfin, cette diversité génétique s'avère un frein majeur au développement de vaccins : à ce jour et malgré plusieurs essais encourageants, l'instabilité génétique des cibles telles que les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 ne permet pas d'obtenir une réponse en anticorps neutralisants efficace et stable dans le temps [45].

5. Modes de transmission:

Le virus de l'hépatite virale C est transmis par la voie parentérale, essentiellement suite à la transfusion d'un sang infecté ou l'administration de drogues intraveineuses [46].

Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse : Évolution et facteurs pronostiques

Les facteurs de risques habituels sont l'utilisation de drogues intraveineuses, les transfusions sanguines réalisés avant l'année 1992, une piqûre accidentelle par des aiguilles infectées, la transmission périnatale, l'hémophilie et la contamination nosocomiale au sein d'un centre d'hémodialyse [46].

Contrairement à l'hépatite virale B, le risque de transmission du virus de l'hépatite C par exposition au sang est faible. La séroconversion après une piqûre d'aiguille infectée est estimée à 1,8% [47]. La charge virale des personnes infectées est indicative du risque de contamination d'une personne non infectée [46]. La transmission est improbable si le patient infecté présente un ARN viral indétectable. À l'inverse, si la charge virale du patient source de contamination ne peut être déterminée ou si le test ARN viral est positif, le patient contaminé doit bénéficier d'un bilan d'anticorps anti-VHC et d'ARN viral après 48h puis d'un bilan d'enzymes hépatiques et d'ARN viral toutes les 4 à 6 semaines pendant 6 mois [48].

Dans les centres d'hémodialyse, les causes les plus importantes de contamination sont les mesures défectueuses et inappropriées de désinfection et nettoyage des surfaces, de manipulation du matériel d'hémodialyse par l'équipe soignante et d'administration des médicaments intraveineux [47].

Les facteurs de risque peu fréquents de contamination par le virus de l'HVC sont l'utilisation intranasal de cocaïne, le tatouage, le "body piercing", les rapports sexuels à risque et la transmission au personnel soignant à partir de patients contaminés [46].

L'étude des facteurs de risque potentiels de transmission de VHC chez nos malades montre que la contamination s'est faite essentiellement par les soins dentaires informels chez 45,9% des cas, les antécédents de chirurgie chez 37,7% des cas, la transfusion chez 34,4% des cas, le tatouage chez 8,2% des cas, les rapports sexuels non protégés chez 8,2% des cas et aucun cas de toxicomanie n'a été trouvé.

IV. Symptomatologie clinique et paraclinique :

1. Symptomatologie clinique :

1.1. Hépatite aigue :

Habituellement asymptomatique, la période d'incubation (très variable entre 4 et 12 semaines) et la sévérité sont liés à l'importance de l'inoculum. Lorsque les symptômes apparaissent (20 à 30% des cas), ils peuvent inclure : Fièvre, asthénie, urines foncées, selles couleur d'argile, douleurs abdominales, anorexie, nausées, vomissements, arthralgies et ictère. Ces symptômes bénins sont peu susceptibles de susciter une consultation. La guérison de l'infection aiguë est définie par la disparition spontanée de l'ARN du VHC, il devient indétectable dans un délai médian de 19 mois et le demeure ultérieurement. Néanmoins, dans 80% des cas, le patient ne guérit pas spontanément et l'hépatite devient chronique [49].

1.2. Hépatite chronique :

La persistance de l'infection pendant une période 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 peut distinguer trois formes d'hépatite chronique C : l'hépatite chronique avec transaminases normales, l'hépatite chronique minime et l'hépatite chronique modérée ou sévère [49].

a. Hépatite chronique à transaminases normales :

Elle est définie par la présence d'un ARN viral détectable par PCR mais des transaminases normales. Elle est présente chez environ 25% des patients qui ont une infection chronique par le virus de l'hépatite C. Ces patients n'ont habituellement aucun symptôme clinique mais 80% ont des lésions histologiques sur la biopsie hépatique. Chez ces patients, le pronostic paraît favorable, mais l'évolution à long terme est mal connue et une surveillance des transaminases deux fois par an est recommandée [50,51].

b. Hépatite chronique C minime :

La prévalence des hépatites chroniques minimales a été estimée lors d'une étude italienne à environ 10% [52]. Les transaminases sont très modérément élevées. La biopsie hépatique montre des lésions d'activité et de fibrose minimales. C'est la forme la plus fréquente chez les malades jeunes, et en particulier chez les femmes. Ces patients restent généralement asymptomatiques mais l'asthénie reste le symptôme le plus fréquent. L'hépatite chronique C minime semble évoluer très lentement et le risque de développement d'une cirrhose est très faible à court et moyen terme [50,51].

c. Hépatite chronique modérée ou sévère :

Les patients atteints d'une hépatite chronique modérée ou sévère représente environ 50% des patients atteints d'hépatite chronique C avec des transaminases élevées. Ces patients restent asymptomatiques mais peuvent présenter une asthénie, des douleurs articulaires et musculaires ainsi que la dépression et l'anxiété. La biopsie hépatique montre des lésions plus marquées d'activité et une fibrose plus ou moins importante. Cette forme d'hépatite chronique C est plus fréquente et progresse plus vite chez les patients âgés, chez les hommes et chez les patients ayant un cofacteur tel que l'alcool ou un déficit immunitaire. Le risque d'évolution vers la cirrhose, à court et à long terme, est élevé et justifie l'indication d'un traitement [50,51].

Dans notre étude, l'infection virale était asymptomatique dans 40,98% des cas. Les principaux signes cliniques rapportés étaient l'asthénie profonde dans 27,8% des cas, un ictère dans 19,67%, une ascite dans 9,83% des cas, une splénomégalie dans 11,47% des cas et une hépatomégalie dans 8,19%.

1.3. Manifestations extra- hépatiques :

Le VHC est un virus hépatotrope, mais il a également un tropisme pour d'autres cellules de l'organisme comme les lymphocytes B et T et les cellules de la lignée monocyttaire causant ainsi de nombreuses manifestations extra-hépatiques principalement d'origine immunologique.

La maladie la plus clairement liée au VHC est la cryoglobulinémie mixte [53]. Il s'agit de complexes immuns qui précipitent au froid et se resolubilisent avec la chaleur.

Bien qu'une cryoglobulinémie détectable soit fréquente chez les patients atteints d'hépatite chronique C (30 à 50% des cas), celle-ci est habituellement asymptomatique. Le syndrome clinique de cryoglobulinémie avec arthralgies, syndrome de Raynaud et purpura est rare (1 à 5% des cas).

Par ailleurs, d'autres manifestations extrahépatiques sont décrites : La glomérulonéphrite, la neuropathie périphérique, la porphyrie cutanée, la thyroïdite auto-immune, le syndrome sec, le lichen plan et le diabète type 2 [54].

Au cours de l'infection par le VHC, les néphropathies les plus fréquemment retrouvées sont les glomérulonéphrites cryoglobulinémiques. Ce sont des néphropathies glomérulaires membrano-prolifératives d'évolution chronique, entrecoupées d'épisodes aigus.

Le VHC pourrait également jouer un rôle dans certains lymphomes non hodgkiniens de phénotype B le plus souvent de bas grade, fréquemment de localisation extraganglionnaire en particulier hépato-splénique [55].

Des symptômes neuro-psychiatriques notamment une asthénie, des troubles de la mémoire, des troubles du sommeil et la dépression peuvent également être présents [56].

2. Symptomatologie paraclinique :

Les examens paracliniques permettant le diagnostic d'une infection par le virus de l'hépatite virale C peuvent être divisés en 2 grands groupes :

- Les tests directs qui peuvent identifier directement le virus ou ses séquences partielles et qui consistent en une détermination qualitative et quantitative de l'ARN du virus de l'HVC ou de l'antigène de la capsid du virus de l'hépatite virale C [57].
- Les tests indirects qui identifient les anticorps dirigés contre les protéines virales [57].

2.1. Les transaminases hépatiques :

L'infection par le virus de l'hépatite virale C entraîne habituellement une augmentation du taux sérique de l'alanine aminotransférase (ALAT) qui est souvent utilisé comme bilan préliminaire de dépistage d'une maladie hépatique dans la population générale [58].

Cette élévation survient dès la période pré-ictérique, où elle est souvent maximale. Cependant, l'importance de l'hypertransaminémie n'a aucune valeur pronostique et elle n'est pas systématique puisque 25% des patients ayant une hépatite virale C chronique ont des ALAT normales [59,60].

Chez les patients en insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), les transaminases ont une faible valeur diagnostique car leur élévation sérique tend à être plus faible que dans la population générale [58]. Ceci peut être expliqué par un déficit en vitamine B6 et la présence des toxines urémiques [61]. Afin de détecter la virémie chez les patients hémodialysés chroniques, de nouveaux seuils d'ALAT sériques ont été proposés et qui sont un peu moins de la moitié des valeurs habituelles (approximativement 0,5 à 0,45 fois) [62].

Le taux moyen des transaminases chez les patients dans notre série étaient de 43,68 UI/L pour les ALAT et de 41,95 UI/L pour les ASAT.

2.2. Tests sanguins indirects :

a. Test rapide d'orientation diagnostique (TROD) :

Un test de dépistage rapide du VHC (TROD) est possible, c'est un test immunochromatographique utilisant comme matrice biologique la salive, le liquide craviculaire (liquide sécrété entre le sillon antérieur de la gencive et les lèvres) ou le sang total capillaire prélevé au bout du doigt [63]. Il permet la mise en évidence d'antigènes ou d'anticorps spécifiques sur carte ou bandelettes [63], mais ses performances analytiques, ses avantages et ses limites doivent être encore évalués [63].

b. Test ELISA :

La détection des anticorps anti-VHC dans le sérum ou le plasma repose sur l'utilisation de tests ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) de troisième génération. Ces tests permettent la détection d'anticorps dirigés contre un mélange de peptides synthétiques ou de protéines recombinantes correspondant aux protéines du VHC : capsid, NS3, NS4 et NS5. La spécificité et la sensibilité de ces tests sont comprises entre 97 et 100% [64].

Le dépistage des anticorps anti-VHC par ELISA est une méthode simple adaptée à la population générale. Cependant, ce type de test ne permet pas d'éliminer une infection par le virus de l'hépatite virale C chez les patients insuffisants rénaux chroniques terminaux que dans les situations où le centre de dialyse présente une faible prévalence de l'HVC [58]. Dans ce groupe de patients, un dépistage par recherche d'anticorps anti-HVC tous les 6 à 12 mois est proposé [65].

La possibilité de faux-négatifs sérologiques représente l'un des principaux défauts du test ELISA et il ne permet pas la distinction entre une infection HVC aiguë et chronique [66].

De ce fait, il est important de recourir directement à la technique polymérase chain reaction (PCR) pour rechercher l'ARN du virus de l'hépatite C au niveau sanguin lorsqu'une infection par virus de l'HVC est fortement suspectée avec des anticorps anti-VHC négatifs [67].

Dans notre série, tous les patients avaient des anticorps anti-VHC positifs.

c. Test de validation :

Ces tests permettent de préciser le profil des anticorps anti-VHC dirigés contre différents antigènes du VHC par une technique d'immunoblot. Les tests RIBA (Recombinant Immunoblot Assay) sont actuellement de troisième génération et testent 4 protéines (en général protéine de capsid ou du core et 3 protéines non structurales). Ces tests ont une meilleure spécificité que les tests ELISA [64].

2.3. Les tests sanguins directs :

a. Détection de l'antigène de capsid du VHC:

Il s'agit d'un nouveau test ELISA qui permet une quantification de l'antigénémie du VHC. Ce test est simple, peu coûteux et rapide (5 heures). L'antigénémie est très bien corrélée à la virémie du VHC, quelque soit le génotype mais a un seuil de détection plus élevé (8 à 10 000 UI/mL). Un test positif permet de confirmer la présence du virus C. Par contre, un test négatif ne permet pas d'éliminer une hépatite C avec un faible niveau de virémie. La place de ce nouveau test dans le dépistage de masse est à préciser [63].

b. Détection qualitative de l'ARN du VHC :

La technique la plus employée est la PCR avec amplification de la région 5'noncodante. Ce test est plus sensible que le test quantitatif (environ 10 fois). Le seuil est de l'ordre de 100 copies de génome par mL soit environ 50 UI/ml. Les inconvénients de cette méthode sont la possibilité de faux positifs (contamination soit de l'échantillon soit lors de la réalisation du test) ou de faux négatifs (présence d'inhibiteurs de PCR) qui imposent un contrôle interne pour chaque échantillon analysé. Un test positif confirme l'existence d'une infection virale C [63].

Dans les populations à haut risque d'infection par le virus de l'HVC, un test ELISA négatif ne permet pas d'éliminer le diagnostic, et le test ARN du VHC devient indispensable pour dépister tous les cas positifs [65]. La détection de l'ARN du VHC indique la présence d'une réplication virale [58].

Chez les patients hémodialysés, il est important que le sang testé pour l'ARN du VHC soit prélevé avant la séance de dialyse pour deux principales raisons : (1) la présence de l'héparine dans le prélèvement sanguin peut conduire à de faux-positifs et (2) le taux sérique de l'ARN viral peut diminuer au cours de la séance de dialyse (avec un retour à sa valeur de base après 48h).

L'adsorption du virus de l'hépatite C au niveau de la membrane de dialyse, la destruction des particules virales durant la séance de dialyse et le passage du virus au sein du dialysat peuvent être responsables de la fausse baisse de l'ARN viral [68].

2.4. Bilan pré-thérapeutique :

Lorsque le diagnostic d'infection par le VHC est établi, d'autres examens sont requis pour préciser les caractéristiques de la maladie .Cela permet ensuite d'adapter la prise en charge médicale.

a. Le génotypage du VHC :

Le virus de l'hépatite C est un virus à ARN dont le génome est hautement variable [69]. Si la variabilité génétique est observée sur l'ensemble du génome, elle est prédominante au niveau des régions codant des protéines d'enveloppe [69]. Une nomenclature internationale a établi une classification des virus en génotypes et sous-types viraux. Les génotypes sont exprimés en chiffres (génotypes 1, 2, 3...), les sous-types par une lettre minuscule (génotype 1a, 1b,...) [69]. Fin 2010, la classification recense 11 génotypes et plus de 70 sous-types [69]. La détermination du génotype fait appel à une amplification des régions cibles du génome viral (région 5' non codante, région NS5B)[69]. Enfin, si le génotype ne semble pas conditionner la sévérité de la maladie hépatique, il conditionne la bonne réponse au traitement [69]. Les génotypes 1a, 1b, 2a, 2c sont les plus fréquents au Maroc [41,70].

Selon une étude Turque comprenant des patients en hémodialyse et en dialyse péritonéale, le génotype 1b était le plus fréquent [71]. Dans l'étude de Perez et al, le génotype 1a était le sous-type le plus prévalent au sein des patients hémodialysés chroniques suivi par le génotype 1b puis par le génotype 3, les autres génotypes 2,4 et 5 étaient plus rares [72].

Dans notre série, c'est le génotype 1 qui a été le plus fréquemment rencontré chez nos malades (49,2%) avec le sous type 1b chez la majorité des cas (44,26%) et le sous type 1a chez 4,9% des cas. Le génotype 2 était présent chez 42,6% des cas et le génotype 4 a été retrouvé chez 8,2% des cas qui étaient tous des hémodialysés chroniques.

b. La charge virale :

La quantification de la virémie est demandée dans le cadre du bilan pré-thérapeutique et du suivi sous traitement [69].Les techniques de quantification de l'ARN viral ou la charge virale

permettent d'évaluer le degré de réplication virale et d'évaluer l'efficacité thérapeutique par l'obtention d'une diminution et d'une négativation rapide de la charge virale sous traitement [69].

Dans notre série, la PCR quantitative a été effectuée chez tous les malades. La valeur moyenne de la charge virale était de 842203,47 UI/ml avec une forte charge virale chez 24,6% des patients testés et une faible charge virale chez la majorité des patients 75,4%.

c. Evaluation de la fibrose hépatique :

L'estimation du degré de la fibrose hépatique est importante non seulement pour stratifier le risque mais également pour choisir le traitement et le suivi le plus adapté au patient [1].

c.1. Ponction-biopsie hépatique :

La biopsie hépatique représente le gold-standard pour déterminer la sévérité de l'agression hépatique [1].

Dans le but d'obtenir une classification simple, validée et reproductible, le groupe METAVIR a élaboré une grille permettant le classement histopathologique de toute hépatite chronique selon deux items [73,74] : l'activité nécrotico-inflammatoire (cotée de "AO" à "A3") et le retentissement fibreux (coté de "FO" à "F4"). (Tableau XVII)

Tableau XVII : Score de METAVIR [75]

Score de METAVIR	Lésion histologique	Score
Activité (A)	Sans activité	A0
	Activité minimale	A1
	Activité modérée	A2
	Activité sévère	A3
Fibrose (F)	Sans fibrose	F0
	Fibrose portale sans septum	F1
	Fibrose portale et quelques septa	F2
	Fibrose septale sans cirrhose	F3
	Cirrhose	F4

Malgré le risque hémorragique élevé chez les patients hémodialysés, la biopsie hépatique peut être réalisée sans incidents [76]. Cependant, les praticiens ont de plus en plus tendance à recourir aux techniques non invasives pour estimer la fibrose hépatique [1].

c.2. Fibrotest /Actitest :

Le Fibrotest® est fondé sur un calcul effectué à partir des résultats de 5 marqueurs biologiques ($\alpha 2$ macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale, γ glutamyltranspeptidase (GGT)), avec un ajustement selon l'âge et le sexe. Quand la combinaison associe en plus les résultats de l'ALAT, un deuxième algorithme de calcul permet de déterminer un score d'activité (Actitest®) qui évalue les lésions nécrotico-inflammatoires du foie. Les équations permettant de calculer ces scores sont brevetées et les calculs sont commercialisés. Le fibrotest peut fluctuer entre 0.00 et 1.00 avec une prédiction des stades et des grades en METAVIR [77,78].

La valeur diagnostique de ces tests est faible chez l'hémodialysé car plusieurs de ces biomarqueurs sanguins sont perturbés en cas d'insuffisance rénale chronique et le taux des aminotransférases est plus bas chez les patients dialysés [1].

c.3. Fibroscanner :

Le Fibroscan utilise le principe de l'élastométrie impulsionnelle et donc mesure l'élasticité des tissus. Le principe repose sur la création d'une petite vibration à la surface de la peau qui va se propager jusque dans le foie. Plus cette vibration se déplace rapidement, plus le foie est dur et plus la fibrose est importante [79].

Ses limitations sont l'ascite et la graisse thoracique, et il ne doit pas être réalisé chez les femmes enceintes. Il permet le diagnostic de la fibrose significative au cours de l'hépatite C avec une bonne performance diagnostique [79].

Chez les patients dialysés, il est recommandé de réaliser le fibroscanner après la séance de dialyse afin que le poids du patient soit aussi proche que possible de son poids sec puisque la pression veineuse centrale peut perturber les mesures de l'élasticité du foie [80].

La performance du fibroscanner chez les patients dialysés a été démontrée par plusieurs études. Dans l'étude de Liu et al comprenant 284 patients dialysés évalués par fibroscanner, l'aire sous la courbe (AUC) du fibroscanner était de 0,99 chez les patients cirrhotiques [81].

Le fibroscanner représente actuellement la méthode préférée pour déterminer la fibrose avancée et la cirrhose du foie, et la ponction -biopsie hépatique est réservée aux situations d'incertitude quant à l'étiologie sous-jacente à l'atteinte hépatique [1].

Dans notre série, la majorité des patients (73,8% des cas) ont présenté un stade de fibrose F0-F1, 11,5% des cas ont présenté une fibrose modérée à sévère (F2-F3) et 14,8% étaient au stade F4 de Métavir.

d. Les autres examens :

d.1. Le bilan biologique :

Ce bilan repose sur différents examens sanguins qui permettent d'évaluer l'état du foie.

- Les phosphatases alcalines (PAL) : Il s'agit d'enzymes qui sont excrétés par la bile produite par le foie. Leur mesure est donc un indicateur de la fonction d'élimination assurée par le foie. Leur niveau peut être normal à élevé (jusqu'à trois fois la valeur normale) au cours d'une hépatite C chronique [59].
- Les gamma glutamyl transférases (gamma GT) : Le taux de ces enzymes augmente en cas de maladie du foie. Cet examen complète la mesure des PAL pour évaluer les capacités d'élimination du foie [59].
- La bilirubine : La concentration de ce pigment jaune orangée, présent dans la bile et issu de la dégradation naturelle de l'hémoglobine, augmente au cours des maladies du foie. Elle varie évidemment en fonction de l'ictère, mais ne dépasse que rarement 200 mol/L et porte essentiellement sur la fraction conjuguée. Elle reste élevée dans les formes choléstatiques [59].
- Le taux de prothrombine (TP) ou temps de Quick : La prothrombine est une protéine sanguine intervenant dans la coagulation. Sa mesure est une indication de la capacité du foie à produire certains facteurs impliqués dans la coagulation. Chez les personnes atteintes d'hépatite C chronique, le taux de TP est discrètement perturbé dans les formes communes. Dans les formes avec insuffisance hépatocellulaire grave, des taux inférieurs à 10% sont habituels [59,60].
- L'Albumine : Est normale ou légèrement abaissée [60].
- Les Gammaglobulines : les IgG et IgM sont normales ou peu augmentées [60].

Différents examens complémentaires peuvent être prescrits afin de rechercher d'autres maladies ou des complications de l'hépatite.

- La numération formule sanguine (NFS ou hémogramme) : Il s'agit d'examen usuels qui renseignent sur l'état général. Une leucopénie avec neutropénie est parfois observée, le fer sérique est assez fréquemment élevé : cette hypersidérémie est attribuée à la nécrose des hépatocytes qui libèrent dans le plasma le fer qu'ils contiennent [60].
- L'alpha fœtoprotéine : L'augmentation du taux de l'alpha fœtoprotéine est liée à la gravité des lésions du tissu hépatique. Chez les patients porteurs d'hépatite virale B ou C, des séries de mesures de ce marqueur semblent être utiles pour identifier les personnes à un stade avancé de fibrose et d'aider à déterminer ceux qui ont besoin d'un dépistage périodique de l'hépatocarcinome par échographie hépatique. La mesure de la fœtoprotéine alpha sérique peut être donc un indice pronostic supplémentaire utile pour les sujets positifs pour un antigène de surface du virus de l'hépatite B ou C [82].

Dans notre étude, 2 patients avaient un taux d'alpha fœtoprotéine élevé.

d.2.L'échographie abdominale :

L'échographie hépatique, au stade d'hépatite chronique, est normale [83].

Au stade de cirrhose, il y a deux catégories de signes évocateurs : les signes directs des anomalies morphologiques hépatiques (l'hypertrophie du lobe caudé (segment I), l'hétérogénéité diffuse du parenchyme et la surface nodulaire diffuse) et les signes d'HTP (ascite, splénomégalie, circulation collatérale et dilatation de la veine porte) [84].

L'étude doppler concomitante de l'artère hépatique et de la veine porte améliore également les performances de l'échographie-doppler pour le diagnostic de cirrhose avec une sensibilité de 97% et une spécificité de 93% [84].

L'échographie est l'examen de référence pour le dépistage de CHC, sa sensibilité et sa spécificité pour dépister le CHC sont satisfaisantes lorsqu'on l'utilise dans une population de malades atteints de cirrhose [85].

Dans notre étude, l'échographie abdominale était normale chez 39 patients (63,8%). Un foie hétérogène a été retrouvé chez 9 patients (14,7%), une splénomégalie chez 7 patients (11,4%) et une HTP chez 3 patients (4,8%).

d.3.Fibroscopie œsogastroduodénale :

La FOGD participe à la fois au diagnostic précoce de la cirrhose et au traitement préventif [84].

La présence de signes endoscopiques d'HTP, en particulier les VO et gastriques, est un signe très spécifique (98%) de l'existence d'une cirrhose [86].

Dans notre série, les VO ont été diagnostiquées chez 12/30 patients (40% des cas).

d.4.Recherche de comorbidités :

Une coinfection par le virus de l'hépatite virale B et du VIH doit être recherchée avant tout traitement de l'hépatite virale C du fait du risque d'interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux [1].

Les patients présentant un AgHbs positif doivent être évalués afin de déterminer la nécessité de traiter l'hépatite virale B en premier avant d'instaurer un traitement pour l'hépatite virale C. Si le traitement de l'HVB n'est pas indiqué, les taux d'ADN du virus de l'HVB doivent être monitorés tous les mois jusqu'à 3mois après la fin du traitement antiviral direct de l'HVC à cause du risque de réactivation de l'HVB [1].Ce risque est faible en cas de positivité isolée des Ac anti-Hbc mais toute augmentation des ALAT doit motiver l'évaluation de l'Ag Hbs et des taux d'ADN du VHB [1].

V. Dépistage et prévention de l'HVC :

1. Dépistage et prévention de l'HVC au sein de la population générale :

En 2016, la 69ème Assemblée mondiale de la Santé a approuvé la stratégie mondiale du secteur de la santé pour éliminer l'infection de l'hépatite d'ici 2030, et l'OMS a introduit des objectifs mondiaux pour la prise en charge du VHC, y compris une réduction de 90% des nouveaux cas d'hépatite C chronique, une réduction de 65% des décès de l'hépatite C et un traitement de 80% des personnes admissibles souffrant d'hépatite C chronique [18].

Au Maroc, un plan stratégique national de lutte contre les hépatites virales 2017–2021 a été instauré. Son but principal est d'éliminer les hépatites virales en tant que menace de santé publique à l'horizon 2030. Ce plan comprend trois objectifs généraux : Réduire les nouvelles infections par les HV de 30% d'ici 2021; réduire la prévalence des infections chroniques par le VHC de 35% en 2021; réduire la mortalité liée aux HV de 10% d'ici 2021. En outre, ce plan comprend plusieurs axes stratégiques comme : Renforcement de la prévention de la transmission des HV dans la population générale et à risque, Amélioration de l'accès au dépistage de l'HVB/HVC chez les populations à risque et renforcer le diagnostic de l'infection chronique à l'HVB/HVC et Amélioration de la qualité de la prise en charge et l'accès aux soins de l'HVB/HVC [87].

1.1. La réduction de la transmission :

La réduction de la transmission passe tout d'abord par la mise en œuvre des moyens d'information et de communication aussi bien à l'usage de la population que des professionnels de la 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 car l'évolution de l'hépatite C est insidieuse.

Parmi les interventions de prévention primaire recommandées par l'OMS [88] sont :

- Hygiène des mains : y compris la préparation des mains avant une intervention chirurgicale, le lavage des mains et l'utilisation des gants.
- Usage sûr et approprié des injections dans le milieu des soins.
- Manipulation et élimination sans risque des objets tranchants ou piquants et des déchets.
- Proposition aux personnes toxicomanes des services complets visant à réduire les effets nocifs de ces injections, notamment de matériel d'injection stérile.
- Promotion de l'utilisation régulière et correcte des préservatifs.

1.2. Renforcement du dépistage :

La méconnaissance des patients de leur statut sérologique pour l'HVC, 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 morbidité liée à l'infection [89].

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 risque. Ainsi un dépistage systématique doit être proposé [89] :

- Aux sujets exposés à des actes médicaux ou ayant des comportements à risque de contamination quantifié et élevé. Il s'agit :
 - Des personnes qui ont eu avant 1992 :
 - ❖ Une transfusion.
 - ❖ Une greffe de tissus, cellules ou organes.

Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse : Évolution et facteurs pronostiques

- ❖ 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 .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 et 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).

- Aux patients présentant une asthénie importante prolongée et inexpliquée ou devant un antécédent d'ictère inexpliqué.

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 [89].

1.3. Amélioration de la qualité de 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. Ceci pourrait réduire les délais de consultation et faciliter la prise en charge des nouveaux cas dépistés et des formes compliquées de l'infection [89].

2. Dépistage et prévention de l'HVC au sein d'un centre d'hémodialyse :

Selon les données du CDC (Centers of Disease Control), plus de 50% des nouveaux cas d'hépatite virale C aux Etats-Unis observés entre 2008 et 2015 sont liés aux centres d'hémodialyse [90].

La transmission nosocomiale de l'HVC représente la principale source de contamination au sein des unités de dialyse [91].

Plusieurs facteurs de risque ont été objectivés, essentiellement le non respect des protocoles universels de contrôle de l'infection tels que la préparation des médicaments au niveau d'espaces contaminés, l'utilisation de matériel réutilisé pour plusieurs malades, une désinfection inadéquate des surfaces de soin, le non changement des gants entre patients [91], le lavage inadéquat des mains , un intervalle court entre la fin et le début du traitement de deux patients différents et le nombre réduit de personnels infirmiers par patients [92,93].Plusieurs

Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse : Évolution et facteurs pronostiques

études ont objectivé que la survenue de séroconversions au sein d'un centre de dialyse était observée chez des patients partageant le même environnement et non pas la même machine d'hémodialyse , ce qui met l'accent sur la possibilité de transmission par les professionnels de la santé [94]. Il est important de savoir que même en l'absence de gouttes de sang visibles sur les surfaces de soins ,le virus de l'hépatite virale C peut persister sur les surfaces pendant au moins 16 heures avec risque de contamination [95]. Les études analysant la présence de sang non visible et d'ARN du VHC montrent une incidence élevée à la surface de plusieurs matériels au sein d'une unité de dialyse tels que les générateurs de dialyse, le connecteurs, les lits des patients, les lavabos communs aux patients[94].

Plusieurs études ont démontré que le respect des mesures universelles de contrôle de l'infection par le virus de l'HVC permettait un déclin significatif de la transmission horizontale du VHC (figure 4) [96].

Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse : Évolution et facteurs pronostiques

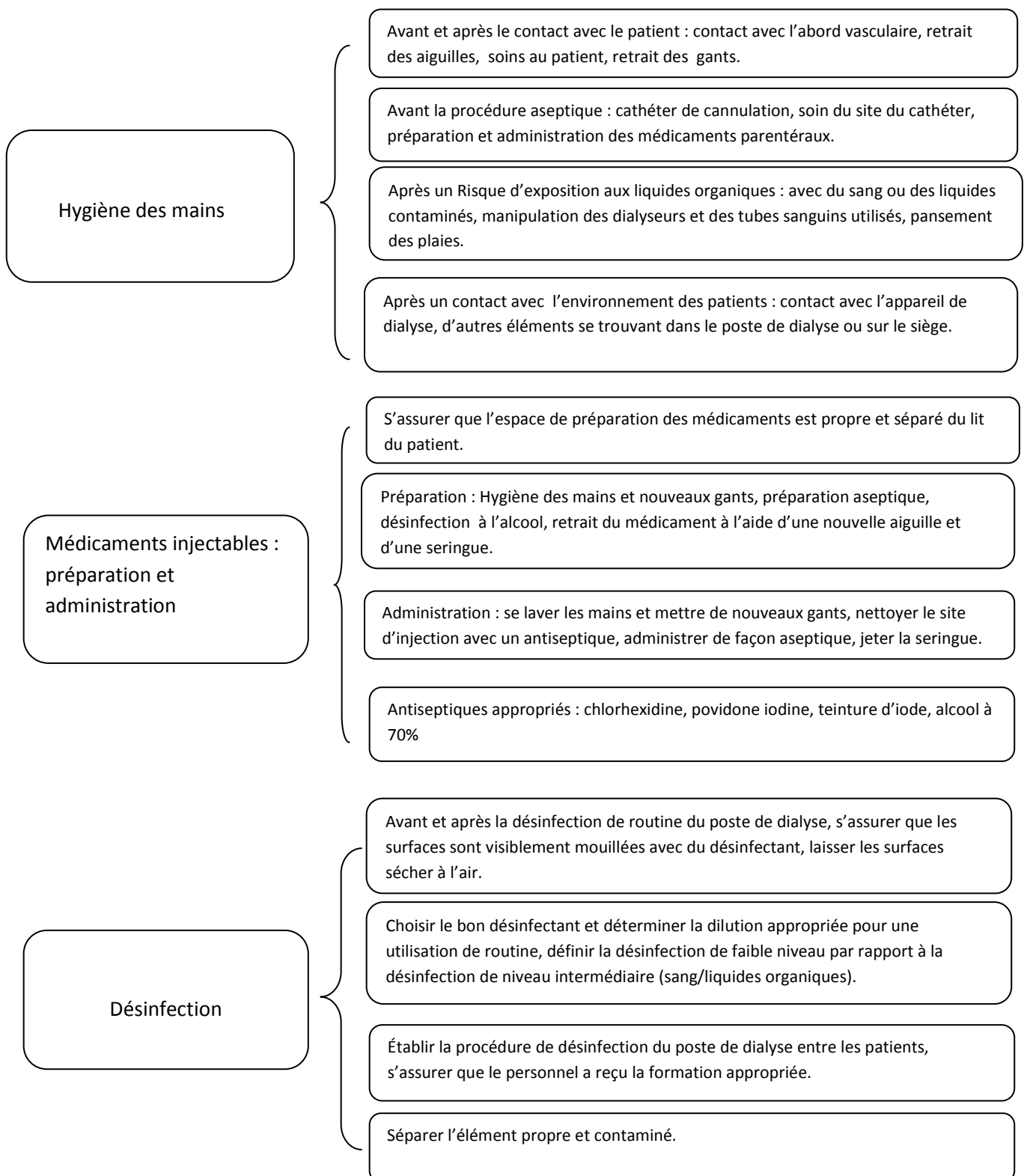


Figure 4: Pratiques recommandées pour la prévention des infections dans les centres de dialyse. [96]

Il est donc important de renforcer les actions de formation et d'entraînement aux mesures préventives de l'infection par le VHC du personnel soignant [97].

La prévention de l'infection par le virus de l'hépatite virale C impose le respect de plusieurs précautions au sein d'une unité de dialyse :

- **Optimiser l'espace individuel de traitement au sein du centre de dialyse :**

Une compartimentalisation optimale de l'espace individuel dédié à chaque patient permet de limiter le risque de contamination transversale [98]. Cet " espace-patient " comprend le lit ou la chaise-longue du patient, le générateur de dialyse et un espace tout autour suffisant et qui doit être considéré comme contaminé [99]. Plusieurs règles d'hygiène doivent être respectées dans cet espace : le nettoyage et la désinfection doivent être systématiquement réalisés après que chaque patient ait quitté cet espace, le matériel stérile de dialyse du prochain patient ne doit être placé qu'après la désinfection de l'espace, et l'échange de matériel stérile entre deux "espaces-patients " est totalement interdit[99].

- **Isolement des patients infectés par le VHC et des machines de dialyse dédiées à ces patients :**

L'idée de l'isolement des patients présentant une HVC a émergé des mesures adoptées pour les patients atteints d'hépatite virale B, sans preuves cliniques [95]. Les recommandations KDIGO 2018 ne préconisent plus l'isolation des patients suspects d'HVC. Une compliance stricte aux mesures de contrôle de l'infection est la meilleure mesure préventive de la contamination nosocomiale des autres patients [100]. Les recommandations reposent sur les résultats de plusieurs études qui ont prouvé l'inutilité de l'isolement des patients HVC positifs dans la prévention de la transmission de l'infection [101, 102,103].

- **Hygiène des mains :**

Dans les centres d'hémodialyse, l'hygiène des mains est primordiale dans la prévention de la transmission de l'infection par HVC [99]. L'hygiène des mains doit être assurée par le

personnel soignent avant chaque contact avec un patient et après toute manipulation ou tout contact avec un liquide biologique potentiellement infecté ou avec une machine de dialyse [100]. Le lavage des mains à l'arrivée et au départ du centre de dialyse et au sein de la salle de dialyse est recommandé aussi bien pour le staff médical que pour les patients [100]. Les patients doivent également laver avec du savon le bras où est situé l'abord vasculaire (fistule native ou prothétique) [100].

- **Désinfection des surfaces, des générateurs de dialyse et de tout matériel réutilisable :**

La désinfection des machines de dialyse, en interne et en externe, doit être réalisée à la fin de chaque séance de dialyse, dans le respect des recommandations internationales de bonne pratique médicale [100]. La désinfection du circuit interne du générateur de dialyse doit être faite avec des produits spécifiques durant un temps bien défini [100].

A la fin de chaque séance de dialyse, la désinfection des surfaces externes doit être assurée grâce à des désinfectants de bas-grade en l'absence de signes de contamination par des fluides biologiques (tel que le sang), et par l'hypochlorite en cas de contamination notable. Cette procédure doit être entamée après que le patient dialysé ait quitté l'espace du traitement [100].

- **Réutilisation des dialyseurs :**

La réutilisation des dialyseurs était une méthode fréquemment incriminée dans l'augmentation du risque de transmission de l'HVC dans les centres de dialyse [100]. Actuellement, la majorité des centres utilisent un matériel à usage unique [100].

- **Administration d'un traitement parentéral :**

Une des pratiques incriminées dans la transmission de l'HVC est l'utilisation d'ampoules de traitement parentéral à multiples doses et le monitoring de la glycémie de plusieurs patients par un seul glucomètre [100].

Dans les centres de dialyse, les médicaments sous forme d'ampoule à multiples doses (telle que l'héparine) doivent être préparés dans un espace propre spécialement dédié à la préparation des produits pharmaceutiques loin du lit du patient avec utilisation de seringues individuelles stériles [104]. Le lavage des mains avant et après la préparation et l'administration des médicaments, le changement des gants stériles avant et après ces manœuvres et l'application d'antiseptiques tels que la chlorexidine, l'alcool 70%, la povidone-iodine doivent être respectés [104].

- **Audit clinique :**

Un contrôle périodique des procédures cliniques adoptées pour prévenir la transmission des infections notamment l'HVC au sein des unités de dialyse, est important pour évaluer le respect des recommandations et établir des programmes de formation [100].

Cet audit clinique doit être réalisé par un observateur impartial, avec des critères précis et sur une période d'un ou plusieurs jours. Un délai de six mois entre deux évaluations consécutives est recommandé [100].

- **Monitoring du statut viral :**

La connaissance du statut immunologique des patients hémodialysés est importante aussi bien pour le traitement des patients infectés que pour la prévention de la transmission de l'infection [47].

Le dépistage de l'hépatite virale C doit être réalisé chez tous les patients en IRCT au moment de l'initiation à la dialyse ou d'un transfert d'un centre de dialyse à un autre. Ce dépistage repose sur la recherche des anticorps anti-HVC puis si ces derniers sont positifs par la recherche de l'ARN de l'HVC par PCR. Cependant, dans le cas d'un pays à forte prévalence d'HVC, un dépistage initial par la recherche d'ARN de l'HVC peut être réalisé [105,92].

Le taux sérique des ALAT doit être évalué à l'admission du patient dans l'unité de dialyse puis mensuellement. Les patients récemment infectés peuvent présenter une élévation des taux

sériques des ALAT avant la survenue de la séroconversion, ce qui rend important le monitoring de ces enzymes hépatiques afin de dépister précocement les nouvelles infections [100].

Les recommandations KDIGO 2018 préconisent de monitorer tous les 06 mois le profil sérologique de tous les patients hémodialysés non infectés par le virus de l'HVC par la recherche des AC anti-HVC, alors que les patients ayant des Ac anti-HVC mais un ARN-HVC négatif doivent être monitoré par le test PCR tous les 6 mois ou devant toute élévation des ALAT [100].

La constatation d'un nouveau cas de séroconversion dans une unité de dialyse doit faire rechercher l'apparition d'autres cas en réalisant des tests sérologiques à tous les patients non infectés. La fréquence du dépistage dans cette unité doit être renforcée avec la réalisation des tests sérologiques (recherche d'anticorps anti-HVC) tous les mois pendant 3 mois ou de tests PCR en cas d'élévation du taux des ALAT. En l'absence de cas de séroconversion, il faut refaire les tests sérologiques après 03 mois avant de reprendre la fréquence habituelle de la surveillance [106,107].

VI. Morbidité et mortalité de l'HVC :

L'infection par l'HVC est associée à un risque élevé de morbidité et de mortalité chez les patients dialysés. Une récente analyse a montré que l'hépatite virale C, définie par la positivité des anticorps anti-HVC, est liée à un risque élevé d'hospitalisation, un besoin plus important de transfusion sanguine et des scores plus bas de qualité de vie [4]. Les patients infectés par l'hépatite virale C ont souvent un index élevé de comorbidité et présente fréquemment d'autres pathologies associées tels que l'infection VIH et hépatite virale B ,la cirrhose ,l'anémie, l'hypertension artérielle , le syndrome de cachexie-malnutrition-inflammation et des troubles psychiatriques [108,109].

Selon une méta-analyse de patients en IRCT, l'infection par HVC était associée à un risque relatif de mortalité de 1,34 (95% IC, 1,25-1,47) avec comme cause principale de décès la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire [110].

Selon une autre méta-analyse, les patients en IRCT et infectés par l'HVC présentent un risque plus élevé de mortalité par hépatopathie ou maladie cardiovasculaire que les patients non infectés [111].

Les patients en IRCT et présentant une hépatite virale C chronique avec une charge virale $>2 \times 10^6$ UI/ml présentent une forte prévalence de surcharge calcique des coronaires et de plaques athéromateuses [112]. L'athérosclérose accélérée chez les patients HVC-positifs est attribuée à l'activation de la réponse inflammatoire systémique [113].

Les principales comorbidités retrouvées chez les patients dans notre série étaient les maladies cardiovasculaires (l'hypertension artérielle retrouvée chez 50,8% des cas, une cardiopathie chez 18% des cas) et le diabète chez 23% des cas.

Plus rarement, on a objectivé une néoplasie chez 8,2% des cas, l'alcoolisme chez 4,9% des cas, une dysthyroïdie chez 3,3% des patients et 1 cas de pathologie psychiatrique.

VII. Traitement :

1. Objectifs thérapeutiques :

L'objectif principal du traitement antiviral est l'éradication de l'infection par le VHC afin de prévenir les complications liées au VHC, hépatiques ou extra-hépatiques, incluant les lésions nécro-inflammatoires du foie, la fibrose, la cirrhose, la décompensation de la cirrhose, le carcinome hépatocellulaire, les manifestations extra-hépatiques sévères et le décès [114].

1.1. Inhibition de la réplication virale et éradication du virus de l'hépatite C :

Le VHC n'est pas capable de synthétiser de l'ADN pouvant s'intégrer au génome humain ce qui en fait une infection curable. Le traitement est facilité par l'accessibilité de tous les sites de réplication du virus. La réplication est rapide de l'ordre de 5h et en 3 jours la totalité de la charge virale est renouvelée. La demi-vie courte de la réplication virale du VHC permet

Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse : Évolution et facteurs pronostiques

d'observer rapidement l'efficacité du traitement antiviral et elle est également responsable de l'émergence rapide d'éventuelles souches virales résistantes [115].

L'objectif du traitement est d'obtenir une diminution rapide et sur le long terme de la réplication virale. L'inhibition de la réplication virale devra être suffisamment longue pour permettre l'éradication du virus de l'hépatite C sans rechute.

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

L'élimination progressive lors des premières semaines de traitement des virus contenus dans les cellules hépatocytaires doit aboutir à l'indéteçtabilité de la charge virale.

1.2. Régression de la fibrose et de la cirrhose :

On observe après le traitement une diminution de la fibrose et dans certains cas une diminution de la cirrhose. Le traitement antiviral permet de ralentir voire stopper ou diminuer la fibrose du patient. Chez les patients traités par Interféron pegylé et Ribavirine et ayant obtenu une réponse virologique soutenue, on observe une amélioration de l'activité histologique dans 90% des cas contre seulement 44% chez les patients n'ayant pas de RVS. Concernant la diminution du score de fibrose, on l'observe dans 26% des cas chez les patients ayant une réponse virologique soutenue contre 14% des cas chez les autres patients traités [116].

La régression de la fibrose est lente sur une période de 10 ans, observée chez 50% des patients ayant présenté une RVS.

En résumé, l'éradication virale conduit à une stabilisation, voire à une régression de la fibrose chez les patients atteints de fibrose hépatique sévère avec des scores de Child Pugh et MELD significativement et durablement améliorés.

La réversibilité de la cirrhose après RVS a été observée dans plusieurs études et semble être associée à l'absence de survenue de complications à moyen terme.

1.3. Diminution des complications et de la mortalité :

Une étude réalisée par Cardoso et al réalisée en 2010 a mis en évidence que les patients ayant une RVS avaient une nette diminution des complications, de décompensation et de CHC, ainsi qu'une amélioration de la survie [117].

Deux méta-analyses réalisées respectivement en 2010 et 2013 ont permis d'affirmer que l'éradication virale permettait de diminuer d'un facteur 3 à 5 le risque de développer un CHC.

De même concernant la mortalité à 10 ans secondaire à la maladie du foie, elle est de 1.9% chez les patients ayant éradiqué le virus contre 27.4% chez les autres patients [5].

De plus, seulement 5.1% des patients ayant eu une RVS développeraient à 10 ans un CHC [5].

En conclusion, le traitement antiviral permet de diminuer de manière significative les complications dues au virus de l'hépatite C et d'augmenter de manière considérable le taux de survie des patients traités [118].

1.4. Réduire la morbidité :

a. Risques cardiovasculaire et rénal :

Les patients ayant une hépatite virale C ont un risque relatif (RR) deux fois plus élevé de maladie cardiovasculaire par rapport à la population générale calculé par le score de Framingham. Ainsi, le traitement des malades VHC permettrait de diviser par deux le RR de maladies cardio-vasculaires [119].

b. Risque de cancers :

L'hépatite C est significativement associée à un taux plus élevé de cancers [120].

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 chez les sujets âgés de moins de 50 ans était associée à deux fois plus de cancer du sein. (OR = 2.03, 95% CI = 1.23- 3.34)[121].

c. Fatigue et dépression :

La prévalence de la fatigue chez les patients HVC est de 50 à 67%. Il s'agit d'un facteur indépendant d'altération de la qualité de vie [122].

La dépression est retrouvée chez 28% des patients VHC avant le traitement. Elle est prédictive d'altération de la qualité de vie chez les patients VHC traités par Interféron pégylé et Ribavirine [123]

Le virus de l'hépatite C semble affecter directement le système nerveux central par l'altération de la neurotransmission sérotoninergique et dopaminergique avec comme conséquence la dépression [123].

d. 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 [124]. Il a été montré que l'éradication du virus conduisait à l'amélioration des troubles cognitifs.

e. Qualité de vie :

Une méta-analyse de 11 études 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 [125,126].

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 [102].

2. Historique du traitement du VHC :

2.1. De l'interféron alpha au pegIFN/ ribavirine :

Au cours de ces dernières années, la prise en charge de l'hépatite C chronique a été marquée par une optimisation progressive des traitements disponibles permettant progressivement l'amélioration des taux d'éradication du virus de l'hépatite C.

En 1991, le premier traitement par Interféron alpha a été 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 et de 30% pour les génotypes 2 et 3.

En 1998, la thérapie combinée interféron/ ribavirine (800 à 1200 mg/j) a été introduite.

La ribavirine est un analogue nucléosidique synthétique avec un large spectre d'activité antivirale. En combinaison avec l'interféron, elle résulte en une synergie qui s'est avérée être à l'époque un avancement majeur pour le traitement anti-VHC. Le taux de RVS était de 29 à 62% pour les génotypes 1 ou 2-3 respectivement. L'anémie hémolytique périphérique induite par la ribavirine est aggravée par l'action myélosuppressive de l'interféron.

En 2001, l'Interféron pegylé alpha 2b (Peg -Intron) a été 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 de 82% pour les autres génotypes [127].

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 de 82% pour les génotypes 2 et 3[128].

2.2. 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 sont le bocéprévir et le télaprévir (inhibiteurs de la protéase NS3/4A du VHC) et 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 de 80% en cas de traitement antérieur avec rechute mais ce taux baissait de 30 à 50% en cas de non réponse antérieure à la bithérapie [129, 130,131].

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 dans le 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.

2.3. Les thérapies antivirales à action directe :

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 les 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[132]. Les réponses étaient plus faibles en cas de cirrhose ou de non-réponse à un traitement préalable [133,134].

2.4. Inhibiteurs de la cyclophiline :

Ces agents ont une activité antivirale pangénotypique et une barrière élevée à la résistance. Les inhibiteurs de la cyclophiline inhibent la réplication du VHC en bloquant l'activité peptidyl-prolyl cis-transisomérase de la cyclophiline A, nécessaire à une réplication efficace du VHC. Les médicaments en cours de développement clinique comprennent l'alisporivir et le SCY-635[135,136].

2.5. Les autres cibles thérapeutiques potentielles :

Théoriquement, chaque étape du cycle de réplication du VHC pourrait constituer une cible thérapeutique [137].

a. Inhibiteurs d'entrée virale

Actuellement, seule l'utilisation d'anticorps spécifiques antiVHC, polyclonaux et monoclonaux a été testée dans des essais cliniques. Ces anticorps ont pour vocation de neutraliser les particules virales et d'empêcher leur attachement aux récepteurs cellulaires. Une autre voie d'action pourrait être envisagée pour bloquer l'entrée cellulaire du VHC : l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques, tels que des inhibiteurs compétitifs du récepteur cellulaire du VHC [138].

b. Inhibiteurs de la traduction

Une inhibition de la traduction virale pourrait être obtenue avec des oligonucléotides antisens (certains ont déjà été étudiés dans des essais cliniques, mais les résultats n'ont pas encouragé la poursuite de leur développement) ou des inhibiteurs ribosomiaux du complexe traductionnel du VHC [138].

c. Inhibiteurs d'assemblage des virions :

Les iminosucres possèdent des propriétés inhibitrices de l'aglycosidase qui pourraient être mises à profit pour altérer la glycosylation des protéines d'enveloppe du VHC et interférer avec l'assemblage des particules virales. Des dérivés d'iminosucres pourraient donc constituer des inhibiteurs potentiels de l'assemblage des virions [138].

2.6. Autres volets thérapeutiques en développement :

a. Nouveaux interférons pegylés :

Différents types d'interféron alpha sont actuellement en cours de développement, à la recherche de molécules avec une plus grande efficacité antivirale et une meilleure tolérance clinique [139,140].

b. Alternatives à la Ribavirine :

Son utilisation est limitée par l'apparition fréquente d'une anémie hémolytique nécessitant la réduction de la posologie ou l'arrêt total du médicament. Deux molécules alternatives à la Ribavirine sont actuellement en cours de développement, la viramidine et la lévovirine[139].

c. Immunothérapie :

L'intensification de la réponse immune dirigée contre le virus C représente un champ de recherche important dans le traitement de l'hépatite chronique C. Les premières études utilisant des inducteurs de l'interféron endogène (agonistes des toll-like récepteurs) ont montré des résultats prometteurs. D'autres molécules spécifiques telles que la thymosine alpha-1 (thymalfasine) restent en cours d'évaluation. Plusieurs stratégies de vaccins pré thérapeutiques sont actuellement à l'étude. Ils reposent sur l'administration de protéines recombinantes associées à divers adjuvants, qui pourraient modifier la réponse immune chez le patient porteur du virus [141].

3. Définition de la réponse au traitement :

Le principal critère de jugement de l'efficacité du traitement est virologique [142].

Les différents profils de réponse au traitement sont :

- La réponse est définie par un ARN du VHC non détectable par PCR en fin de traitement [142].

- La non détection d'un ARN du VHC à la quatrième semaine définit la réponse virologique rapide [143].
- La non détection d'un ARN viral à la douzième semaine définit la réponse précoce [143].
- La non détection d'un ARN viral entre la semaine 12 et 24 définit la réponse lente [143].
- La réponse virologique prolongée (RVP) ou soutenue (RVS) est définie par une charge virale négative 6 mois après l'arrêt du traitement [143,144] et 3 mois après l'arrêt du traitement si traitement par les AADs [8].
- La rechute est définie par un ARN du VHC indétectable en fin de traitement, qui se repositivise dans les 6 mois suivant la fin de la thérapie [145].

4. Les antiviraux étudiés chez les patients en IRC :

4.1. L'Interféron pégylé et la Ribavirine :

a. L'Interféron pégylé :

Les interférons sont des cytokines endogènes, elles sont produites par les cellules en réponse à des stimuli, notamment des infections. Ces cytokines sont des petites molécules protéiques d'un poids moléculaire d'environ 15 000 à 21 000 daltons ayant une action régulatrice et stimulatrice du système immunitaire. Elles sont produites et sécrétées par les leucocytes suite à une infection virale. Il existe 3 classes d'interférons alpha, bêta et gamma.

Dans le cadre de l'hépatite C les plus utilisés sont les IFN de sous type α -2a et α -2b.

L'Interféron α (2a et 2b) : sont des interférons produits par génie génétique, leurs propriétés sont multiples et leur mécanisme d'action reste encore mal déterminé.

Ils sont responsables de l'inhibition de la réplication du virus et entraînent également une augmentation de l'activité des macrophages pendant la phagocytose ainsi qu'une augmentation de la cytotoxicité des lymphocytes pour les cellules cibles. Ils inhibent la multiplication cellulaire ainsi que la fibrogénèse hépatique et induisent l'apoptose des cellules infectées et permettent

Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse : Évolution et facteurs pronostiques

l'induction d'un état antiviral dans les cellules non infectées. Les interférons exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire, ces récepteurs de l'interféron font preuve de sélectivité pour les interférons humains ce qui laisse suggérer une spécificité d'espèce [146]. Une fois fixé sur son récepteur, l'IFN stimule une cascade de voies de signalisation aboutissant à l'induction de l'activité de nombreuses protéines.

L'interféron pegylé est constitué d'un interféron standard conjugué avec un polyéthylène glycol. Ce processus de pegylation est utilisé afin de diminuer la clairance des protéines, la pegylation diminue la clairance rénale et aboutit ainsi à l'augmentation de la demi-vie de l'interféron. Cette augmentation de la demi-vie permet d'obtenir une concentration plasmatique d'interféron plus stable et prolongée couvrant toute la semaine. La pegylation permet également de diminuer l'immunogénicité de la protéine. Le nombre d'injections est ainsi réduit à une injection par semaine au lieu de trois ce qui augmente le confort de vie du malade. De plus, la concentration plasmatique reste plus basse avec l'interféron pegylé ce qui permet de diminuer l'intensité des effets secondaires en particulier le syndrome pseudo grippal [147,148].

L'interféron est responsable d'un certain nombre d'effets indésirables. Les plus fréquents sont résumés dans le tableau XVIII :

Tableau XVIII : Les effets indésirables du l'interféron.

Les effets indésirables du l'interféron
<ul style="list-style-type: none">• Syndrome pseudo grippal• Pharyngite, infection virale• Leucopénie• Hypothyroïdie et hyperthyroïdie• Anorexie• Dépression, insomnie, anxiété• Céphalées, étourdissements, vision trouble, conjonctivite...• Vertiges, acouphènes• Palpitations, tachycardie• Hypertension• Hépatomégalie• Dyspnée, toux• Nausées• Douleurs abdominales, diarrhées• Arthralgie, myalgie, arthrite• Douleurs au point d'injection• Mictions fréquentes• Aménorrhée• Perte de poids importante

b. Ribavirine :

La Ribavirine est un analogue nucléosidique de synthèse de la guanosine découvert en 1972 qui a montré une activité à l'égard de certains virus à ADN et à ARN.

Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse : Évolution et facteurs pronostiques

Le mécanisme d'action de la Ribavirine seule reste encore incertain, il semblerait qu'étant un analogue de nucléoside de guanosine, elle agirait comme un *inhibiteur de la polymérase virale* affectant ainsi la synthèse des protéines virales.

Elle augmente également la fréquence des mutations via son incorporation dans les génomes nouvellement synthétisés. Elle induirait également un défaut dans l'appariement des bases nucléotidiques. La diminution du pouvoir infectieux du virus est due à cette *mutagenèse dirigée mortelle*. Ce mécanisme d'action reste encore controversé, certains chercheurs ayant publié des études contradictoires [59,149]. Les autres mécanismes décrits retrouvés sont :

* *Un effet immunomodulateur*, la ribavirine favoriserait la réponse immunitaire cellulaire T de type « Th1 » en stimulant la sécrétion de cytokines (IL-12, IL-2...).

* Une réduction du GTP via *l'inhibition compétitive de l'inosine monophosphate déshydrogénase* [150].

Après l'administration d'une dose unique de Ribavirine par voie orale, l'absorption est rapide entre 1 et 2 heures pour obtenir le Tmax et la demi vie varie entre 140-160h. La biodisponibilité de la Ribavirine est augmentée par la prise simultanée d'un repas riche en graisses. Les principaux effets indésirables retrouvés sont les mêmes que ceux retrouvés avec l'interféron seul: anémie, anorexie, insomnie, dépression, céphalée, toux, nausées, douleurs abdominales... Bien que moins utilisé de nos jours, l'association peg-interféron/ribavirine avait montré de meilleurs résultats que l'association interféron standard/ribavirine.

Chez les malades infectés par le VHC de génotype 1, le taux de réponse était plus important chez les malades recevant l'association peg-interféron/ribavirine pendant 48 semaines et une dose forte de ribavirine (1000-1200mg/j). Chez les malades infectés par le VHC de génotype 2 ou 3, la réponse virologique était similaire après 24 ou 48 semaines de traitement. De plus, chez ces patients la RVS était du même ordre chez les groupes de malades recevant une faible dose de ribavirine (800mg/j) ou une forte dose (1000-1200mg/j) [146].

Par conséquent, les malades de génotype 1 devaient être traités pendant 48 semaines avec une dose forte de ribavirine (1000 ou 1200mg/j en fonction du poids du malade). Les malades de génotype 2 ou 3 recevaient quant à eux 800mg de ribavirine par jour pendant seulement 24 semaines. Quel que soit le génotype, les malades recevaient une injection par semaine d'interféron pégylé tout au long du traitement. La dose est de 180µg/sem pour le pegIFN alpha-2a et de 1.5µg/kg/sem pour le pegIFN alpha-2b [148].

L'interféron et la Ribavirine sont tous les deux à élimination rénale, ce qui nécessite une réduction significative des doses chez les patients en IRC ou dialysés [151,152].

En plus, l'efficacité de l'INF était faible chez la majorité des patients dialysés, avec un taux moyen de guérison de 32% allant de 13 à 63% [153,154].

En cas d'insuffisance rénale, Les posologies usuelles de ribavirine entraînent une augmentation importante de ses concentrations plasmatiques .Les données concernant la tolérance et l'efficacité de la ribavirine sont insuffisants chez les patients présentant une créatinine sérique > 2 mg/dl ou une clairance de la créatinine < 50 ml/min. Par conséquent, la ribavirine ne doit être utilisée chez de tels patients que lorsqu'elle est considérée indispensable [155].

Les thérapies basées sur l'INF sont très mal tolérées chez les patients dialysés. En moyenne, un tiers des patients interrompent précocement le traitement du fait de ses effets secondaires [156].

4.2. Les antiviraux à action directe :

Les thérapies antivirales à action directe (DAA) ont révolutionné le traitement de l'HVC, la transformant en une infection curable. Les DAA ciblent les protéines virales associées à la réplication, incluant la protéase NS3-4A, la protéine NS5A et la polymérase NS5B [1].

L'approche générale du traitement curatif est de cibler plusieurs composants du système de réplication virale par des agents appartenant à une ou plusieurs classes thérapeutiques. L'objectif étant d'inhiber ce système de réplication pendant 8 à 24 semaines, durée suffisante

Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse : Évolution et facteurs pronostiques

pour obtenir la guérison dans la grande majorité des cas (>90%) [1]. La durée du traitement est généralement déterminée par le potentiel d'efficacité de la classe thérapeutique, le génotype viral, le statut cirrhotique ou non du patient et l'antécédent d'un traitement anti-HVC antérieur [1]. Actuellement, une thérapie « pan-génotypique » pouvant traiter tous les génotypes viraux 1-6 majeurs est approuvée par la FDA [157,158].

Les traitements actuellement recommandés chez les patients en dialyse incluent une des trois combinaisons thérapeutiques approuvées chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire <30 ml /mn 1,73 m² (tableau XIX).

Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse :
Évolution et facteurs pronostiques

Tableau XIX : Approche de traitement des patients en dialyse (avec ou sans traitement préalable par l'IFN/RBV) [1]

Degré de la fibrose hépatique / Génotype	Pas de fibrose / fibrose débutante	Fibrose avancée/cirrhose compensée	Cirrhose décompensée
1A	ELB/GRZ ×12 semaines ou GLE/PIB × 8 semaines	ELB/GRZ ×12 semaines ou GLE/PIB × 12 semaines	SOF/VEL ×24 semaines, SOF/DAC×24 semaines ou SOF/LDV×24 semaine (hors AMM)
1B	ELB/GRZ ×12 semaines, GLE/PIB × 8 semaines ou PAR/r/OMB/DAS×12 semaines	ELB/GRZ ×12 semaines, GLE/PIB × 12 semaines ou PAR/r/OMB/DAS×12 semaines	SOF/VEL×24 semaines, SOF/DAC×24 semaine, ou SOF/LDV×24 semaines (hors AMM, PEC par un hépatologue)
2	GLE/PIB × 8 semaines	GLE/PIB × 12 semaines	SOF/VEL×24 semaines, ou SOF/DAC×24 semaines (hors AMM, PEC par un hépatologue)
3	GLE/PIB × 8 semaines si naïf de traitement ou 16 semaines si traitement préalable par l'IFN/RBV	GLE/PIB × 12 semaines si naïf de traitement ou 16 semaines si traitement préalable par l'IFN/RBV	SOF/VEL×24 semaines, ou SOF/DAC×24 semaines (hors AMM, PEC par un hépatologue)
4	GLE/PIB × 8 semaines ou ELB/GRZ ×12 semaines	GLE/PIB × 12 semaines ou ELB/GRZ ×12 semaines	SOF/VEL×24 semaines, SOF/DAC×24 semaine, ou SOF/LDV×24 semaines (hors AMM, PEC par un hépatologue)
5	GLE/PIB × 8 semaines	GLE/PIB × 12 semaines	SOF/VEL×24 semaines, ou SOF/LDV×24 semaines (hors AMM, PEC par un hépatologue)
6	GLE/PIB × 8 semaines	GLE/PIB × 12 semaines	SOF/VEL×24 semaines, ou SOF/LDV×24 semaines (hors AMM, PEC par un hépatologue)
Notes	Les patients en échec d'un traitement de première ligne doivent être référés au spécialiste	Référer à l'hépatologue pour le dépistage des varices et du CHC Nécessite un dépistage du CHC à vie, même après guérison	Prise en charge par un hépatologue Prioriser la double transplantation d'organe Nécessite un dépistage de CHC à vie, même après guérison

IFN: interféron; RBV: ribavirine ; ELB: elbasvir; GRZ: grazoprevir; GLE: glecaprevir;
PIB: pibrentasvir; PAR: paritaprevir; r: ritonavir; OMB :ombitasvir; DAS :dasabuvir;
SOF: sofosbuvir; VEL: velpatasvir; LDV: ledipasvir ; DAC: daclatasvir.

a. Les protocoles thérapeutiques basés sur le Sofosbuvir :

- Le sofosbuvir (Sovaldi[®]) est un analogue nucléotidique, inhibiteur de la polymérase qui cible la protéine non structurale NS5B. Il s'agit d'une prodrogue qui est phosphorylée en un métabolite actif GS-461203[159].

Le sofosbuvir et le GS-461203 s'accumulent chez les patients insuffisants rénaux du fait de leur élimination rénale [160].

Le sofosbuvir est donc non recommandé chez les patients avec une clairance de la créatinine $<30 \text{ ml/mn/1,73 m}^2$ [160].

L'étude HCV-TARGET est une étude longitudinale observationnelle de 1893 patients incluant 82 cas avec un DFG $<45 \text{ ml/mn/1,73 m}^2$, 18 cas avec un DFG $<30 \text{ ml/mn/1,73 m}^2$ et 5 patients en hémodialyse. Les traitements utilisés dans cette étude ont compris plusieurs protocoles basés sur le sofosbuvir : sofosbuvir/interféron Pégylé /ribavirine, sofosbuvir /ribavirine, sofosbuvir / simeprevir et sofosbuvir/simeprevir /ribavirine. Le taux de rémission virale soutenue à 12 semaines (RVS) était de 89–90% dans tous les groupes de patients et les effets secondaires étaient significativement plus importants chez les patients avec un DFG $<45 \text{ ml/mn/1,73 m}^2$ à type d'anémie et d'altération de la fonction rénale [161].

Dans une autre étude, Nazario et al ont rapporté une réponse virale soutenue à 12 semaines de 100% avec des effets secondaires mineurs (insomnie, céphalée, nausée et anémie) chez 17 patients dont 15 hémodialysés chroniques traités par des protocoles basés sur le sofosbuvir [162].

L'utilisation du sofosbuvir est actuellement non recommandée par les sociétés savantes chez les patients avec un DFG $<30 \text{ ml/mn}$ ou en hémodialyse [163].Cependant le sofosbuvir a été parfois utilisé hors-AMM chez des patients avec une insuffisance rénale avancée et une récente méta-analyse de l'utilisation des DAA en cas d'IR avancée a démontré une excellente

Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse : Évolution et facteurs pronostiques

réponse virologique par des protocoles à base de sofosbuvir (89% de guérison) avec un profil de sécurité raisonnable [164].

- Le simeprevir (Olysio®) est un inhibiteur de la sérine protéase NS 3/4A (protéine non structurale 3/4 A) qui est essentiellement métabolisée dans le foie (>90%) avec une clairance rénale minime (<1%). Il est toujours prescrit en association au sofosbuvir pour le traitement de l'HVC [165].

Il existe des données limitées sur l'innocuité et l'efficacité du simeprevir en cas de maladie rénale chronique et d'IRCT [159].

Dans l'étude de Bhamidimarri et al où 12 patients dialysés (hémodialyse, n=11 et dialyse péritonéale, n=1) ont reçu un traitement associant simeprevir (150 mg/j) et sofosbuvir (200 mg/j). Peu d'effets secondaires ont été notés [166].

- Le Ledipasvir est un inhibiteur d'une protéine non structurale 5A (NS5A) qui est métabolisé dans le foie et ne nécessite pas d'ajustement posologique chez les patients avec une IR avancée. Il est coformulé avec le sofosbuvir (Harvoni®) en pratique clinique [159].

Dans une étude de 4 patients hémodialysés chroniques, l'association sofosbuvir et ledipasvir a permis une réponse virale soutenue à 12 semaines de 100% avec peu d'effets secondaires [167].

Dans une autre étude comportant 9837 patients traités par sofosbuvir / ledipasvir avec un taux de réponse virale soutenue >94%, il a été noté une altération de la fonction rénale avec une baisse du DFG de plus de 10 ml/mn/1,73 m² chez 33% des patients ayant une MRC de stade 1-2 et chez 15,9% des patients ayant une MRC de stade 3 [168].

- Le velpatasvir est un inhibiteur NS5A qui est essentiellement métabolisé par la voie hépatique.

Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse : Évolution et facteurs pronostiques

Il est coformulé avec le sofosbuvir sous le nom Eplusa[®]. L'IRC avancée a un impact modeste sur sa pharmacocinétique avec une augmentation de l'aire sous la courbe (AUC) d'environ 50% [169].

Peu d'études ont évalué cette combinaison chez les patients en IRC ou en dialyse [159].

- Le daclatasvir (Daklinza[®]) est un inhibiteur NS5A, métabolisé au niveau du foie et ne nécessite pas d'ajustement de la dose chez les patients en IRC [159]. Il est habituellement utilisé en combinaison au sofosbuvir.

Dans l'étude de Taneja et al, 54 patients hémodialysés chroniques ont été traités par l'association sofosbuvir à faible dose (200mg/j) et daclatasvir (60mg/j) avec une réponse virale soutenue à 12 semaines de 100% et peu d'effets secondaires [170].

Dans notre série, 38 patients ont reçu un traitement antiviral à base du protocole sofosbuvir/daclatasvir, 4 patients ont reçu le protocole sofosbuvir/ledipasvir et 19 patients à base de la bithérapie pegylée. Une RVS a été obtenue chez 41 patients (70,1%). Les effets indésirables cliniques observés chez les patients sous bithérapie pegylée étaient l'asthénie, le syndrome pseudo grippal, l'anémie responsable d'un arrêt définitif du traitement chez 1 patient hémodialysé chronique, la neutropénie, la thrombopénie et une manifestation psychiatrique chez 1 patient hémodialysé chronique qui a entraîné un arrêt définitif du traitement chez lui. Les patients sous protocole sofosbuvir/daclatasvir ont présenté moins d'effets indésirables dont l'asthénie, des manifestations dermatologiques, des manifestations digestives et une anémie qui a entraîné un arrêt définitif du traitement chez un patient hémodialysé chronique. Les patients traités par sofosbuvir/ledipasvir n'ont pas présenté d'effets indésirables.

Une baisse du DFG de plus de 10 ml/min à la fin du traitement a été observée chez 6 patients non hémodialysés dont 5 étaient traités par le protocole thérapeutique à base du sofosbuvir et 1 patient sous bithérapie pegylée.

b. Régime 3D : Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir et dasabuvir :

L'ombitasvir est un inhibiteur NS5A, le paritaprevir est un inhibiteur de la protéase NS 3/4 A qui est utilisé avec une faible dose de ritonavir pour amplifier les taux sériques du paritaprevir et le dasabuvir est un inhibiteur NS5B. Le régime 3D est commercialisé sous le nom de Viekira Pak[®] [159].

L'essai clinique RUBY-I est une étude multicentrique de ce protocole thérapeutique chez des patients ayant une HVC de génotype 1 et une MRC de stade 4 et 5 et en dialyse. Vingt-deux patients ont été traités pendant 12 semaines dans cette étude et 14 patients étaient en dialyse. Le taux de RVS à 12 semaines a été de 90% avec une bonne tolérance et une seule rechute [171].

L'essai RUBY-II étudiant 18 patients hémodialysés chroniques avec une HVC de génotype 1a et 4 a rapporté une bonne efficacité et tolérance du traitement sans nécessité d'ajustement thérapeutique [172].

c. Grazoprevir et elbasvir :

L'elbasvir est un inhibiteur NS5A qui est combiné au grazoprevir, un inhibiteur de protéase NS 3/4 A. Cette association a été approuvée par la FDA (Food and Drug Administration) depuis 2016 pour le traitement de l'infection par l'hépatite virale C de génotypes 1 et 4 [159]. Moins de 1% du grazoprevir /elbasvir est excrété par le rein et l'hémodialyse n'affecte pas la pharmacocinétique de ces médicaments [159]. Ils peuvent donc être prescrits sans adaptation posologique en cas d'IR avancée.

Dans l'étude C-SUFFER, 235 patients avec une HVC de génotype 1 avec une MRC de stade 4 et 5 dont 179 patients en hémodialyse ont été randomisés au traitement combiné grazoprevir /elbasvir avec une réponse virale soutenue à 12 semaines de 94% et peu d'effets secondaires [173, 174].

d. Glecaprevir / pibrentasvir :

Le Glecaprevir est un inhibiteur NS 3/4 A et le pibrentasvir est un inhibiteur NS5A. Ces produits sont utilisés en association (Maviret[®]) et permettent le traitement pan-génotypique des patients ayant une hépatite virale C [159].

Plusieurs études évaluant le traitement par l'association Glecaprevir / pibrentasvir chez des patients ayant une MRC stade 4,5 et 5D ont démontré l'efficacité de ce protocole thérapeutique (RVS à 12 semaines entre 98 et 100%) avec peu d'effets secondaires (prurit, fatigue, nausées) [175,176].

Les associations Grazoprevir et elbasvir et Glecaprevir / pibrentasvir sont actuellement approuvées dans le traitement de l'HVC chez les patients avec une MRC et/ou IRCT, par la FDA (Food and Drug Administration), l'AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) et l'IDSA (Infection Diseases Society of America) [177,178].

5. Suivi du traitement :

Le suivi du traitement doit se faire à l'initiation du traitement puis mensuellement. La consultation médicale aura pour but de s'assurer de la bonne observance du traitement et d'évaluer les effets indésirables et les éventuelles interactions médicamenteuses. Une prise en charge pluridisciplinaire sera souvent nécessaire afin de gérer au mieux les effets indésirables. Le patient devra être sensibilisé à l'importance d'arrêter toute consommation d'alcool et de produits stupéfiants. Chez ces patients un suivi addictologique et psychologique pourra être conseillé. L'éducation thérapeutique peut être intégrée au suivi du traitement et permet de repérer les difficultés rencontrées par le patient lors de son traitement et l'aide à devenir autonome [5].

Une collaboration étroite devra être mise en place entre les professionnels de santé hospitaliers et ceux de villes (médecins généralistes, pharmaciens, infirmiers, psychologues...).

Les nouveaux antiviraux ont depuis quelques années simplifié le suivi et la surveillance des patients sous traitement, leurs effets indésirables étant nettement diminués. Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont : la fatigue, les céphalées, l'insomnie, les diarrhées, et les nausées qui entraînent rarement l'arrêt du traitement [5].

5.1. Surveillance clinique :

Le médecin et le pharmacien devront être particulièrement vigilants et attentifs aux troubles de l'humeur du patient afin de pouvoir orienter rapidement le patient vers un professionnel de santé adapté (psychiatre, psychologue...) .Dans certains cas, une psychothérapie seule suffira à améliorer l'humeur, dans d'autres cas lorsque des signes de gravité sont présents (idées suicidaires, altération de l'état général...), le traitement par anxiolytiques ou antidépresseurs sera nécessaire[5] .

La présence de troubles visuels devra amener le patient à effectuer un examen ophtalmologique complet. Les patients diabétiques ou ayant des antécédents de troubles cardiovasculaires devront être surveillés et suivis par des professionnels de santé adaptés [5].

5.2. Surveillance biologique et virologique :

La réalisation d'une numération formule sanguine, du dosage de la créatinine, du calcul de la clairance et le dosage des différentes enzymes hépatiques devra être fait à l'initiation du traitement et après 2 et 4 semaines et ce mensuellement tout au long du traitement. La charge virale devra être dosée à l'initiation et 12 semaines après la fin du traitement, son suivi pendant le traitement par agents antiviraux directs n'est pas nécessaire. La neutropénie n'est retrouvée que chez les patients traités par interféron, le dosage de la TSH est recommandé trimestriellement pendant le traitement puis un an après la fin du traitement chez les patients traités par interféron en raison du risque tardif d'apparition d'une dysthyroïdie [5].

En cas d'augmentation des transaminases hépatiques de plus de 10 fois la valeur normale ou en cas d'élévation des transaminases associée à des nausées, vomissements, ictère,

augmentation de la bilirubine ou des phosphatases alcalines, il sera recommandé d'arrêter le traitement [5].

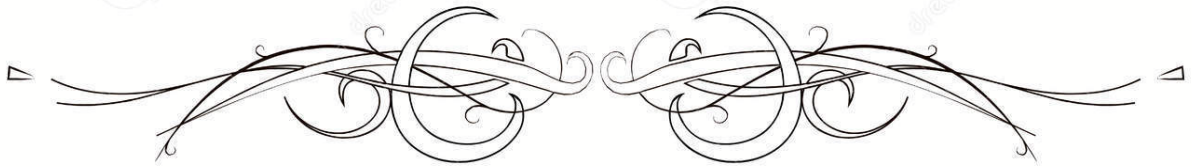
5.3. Suivi après le traitement :

Un suivi virologique sera nécessaire après la fin du traitement afin de s'assurer de l'obtention d'une réponse virologique soutenue. Chez les patients alcooliques ou atteints d'une maladie du foie, la surveillance hépatique devra être maintenue même après l'obtention de la RVS, les patients avec un stade de fibrose avancé ont un risque moindre de développer un carcinome hépatocellulaire après l'obtention de la RVS mais ce risque reste quand même présent ce qui justifie une surveillance échographique semestrielle [5].

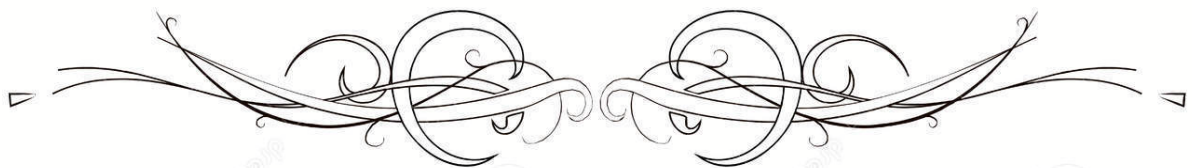
Chez les usagers de drogue et les sujets avec un comportement sexuel à risque, le risque de réinfection impose une surveillance annuelle [5].

5.4. Suivi des patients en échec :

Depuis l'utilisation des antiviraux directs dans le traitement de l'hépatite C, moins de 5% des patients traités sont en échec. La cause de l'échec peut être une mauvaise observance, l'apparition de mutations de résistance, un arrêt précoce du traitement par le patient... Chez ces patients la recherche de mutation devra impérativement être réalisée afin d'identifier la cause de l'échec et d'établir au mieux un nouveau traitement [5].



CONCLUSION



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

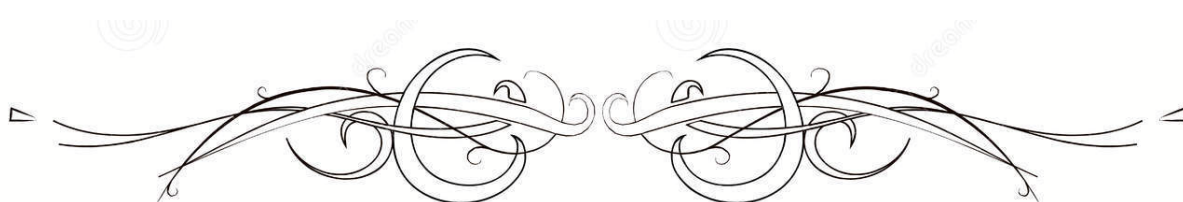
Elle demeure la principale infection virale chez l'hémodialysé, les taux d'infection par le VHC sont plus élevés chez les patients hémodialysés que dans la population générale.

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

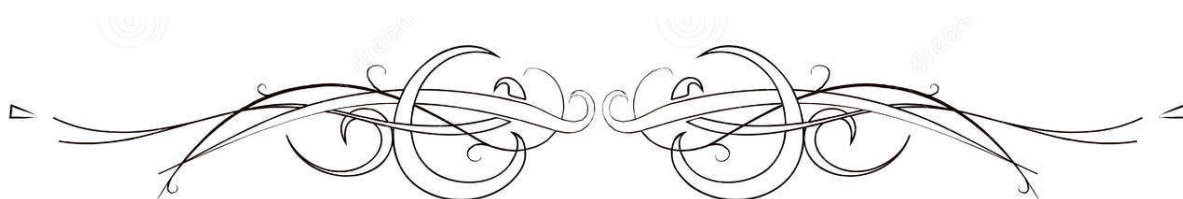
Au Maroc, les agents antiviraux directs du VHC disponibles sont le sofosbuvir, le daclatasvir et le ledipasvir.

La réponse virale soutenue dans notre étude était de 70,1% avec une bonne tolérance clinique et biologique chez les patients traités par le protocole basé sur le sofosbuvir par rapport à ceux traités par la bithérapie pegylée. En analyse multivariée, la réponse virologique soutenue a été significativement associée à trois facteurs : la charge virale ($p=0,026$), le génotype ($p=0,002$) et la réponse virale rapide ($p=0,025$).

En attendant l'entrée du grazoprévir et de l'elbasvir dans le marché marocain, le traitement du VHC chez les patients insuffisants rénaux chroniques et hémodialysés par le schéma thérapeutique associant sofosbuvir 400 mg/j et daclatasvir 60 mg/j ou ledipasvir 90mg/j peut être proposé avec une surveillance régulière.



RESUMES



Résumé

L'hépatite virale C (HVC) demeure la principale infection virale chez les hémodialysés chroniques, dont la prise en charge thérapeutique représente un véritable défi.

Son traitement a beaucoup progressé ces dernières années, avec l'apparition d'antiviraux directs.

Nous avons mené une étude rétrospective incluant 61 patients au niveau du service de gastroentérologie du centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech, au centre d'hémodialyse de l'hôpital Ibn Tofail et au niveau de 5 centres privés d'hémodialyse à Marrakech, sur une période de 5 ans allant du 1^{er} janvier 2015 au 31 novembre 2020.

Dans notre série, 29 patients avec fonction rénale normale, 6 patients avec une insuffisance rénale chronique et 26 patients hémodialysés chroniques ont été évalués.

Trent-huit patients ont été mis sous sofosbuvir–daclatasvir ,4 patients sous sofosbuvir–ledipasvir et 19 patients sous interféron –Ribavirine. Le génotype 1 était prédominant représentant 49,2% des cas et la charge virale moyenne était de $842203,47 \pm 1106237$ UI/ml.

Une réponse virologique soutenue à 12 semaines après arrêt du traitement a été obtenue chez 70,10% des cas. Une bonne tolérance clinique et biologique chez les patients traités par le protocole basé sur le sofosbuvir par rapport à ceux traités par la bithérapie pegylée a été observée. En analyse multivariée, la réponse virologique soutenue a été significativement associée à trois facteurs : la charge virale ($p=0,026$), le génotype ($p=0,002$) et la réponse virale rapide ($p=0,025$).

Les dernières recommandations privilégient des schémas thérapeutiques sans sofosbuvir chez les hémodialysés chroniques. Du fait de la non-disponibilité d'autres molécules dans notre contexte, l'utilisation de l'association sofosbuvir–daclatasvir ou ledipasvir avec une surveillance clinique et biologique régulière pourrait être efficace et bien tolérée chez les hémodialysés chroniques.

Abstract:

Hepatitis C remains the main viral infection in chronic hemodialysis, whose therapeutic management is a real challenge.

Its treatment has progressed considerably in recent years, with the appearance of direct action antivirals.

We conducted a retrospective study including 61 patients at the Gastroenterology Department of the Mohammed VI University Hospital in Marrakesh, at Ibn Tofail Hemodialysis Center and at 5 private hemodialysis centers in Marrakesh, over a five-year period from 1 January 2015 to 31 November 2020.

In our series, 29 patients with normal kidney function, 6 patients with chronic kidney failure and 26 patients with chronic hemodialysis were evaluated.

Thirty-eight patients were given sofosbuvir–daclatasvir, 4 patients on sofosbuvir–ledipasvir and 19 patients on interferon–ribavirin. Genotype 1 was predominant representing 49.2% of cases and the mean viral load was 842203.47 1106237 IU/ml.

Sustained virological response at 12 weeks after discontinuation was achieved in 70.10% of cases. A Good clinical and biological tolerance in patients treated with the sofosbuvir–based protocol compared to those treated with pegylated dual therapy was observed. In multivariate analysis, the sustained virological response was significantly associated with three factors: viral load ($p=0.026$), the genotype ($p=0,002$) and rapid viral response ($p=0.025$).

The latest recommendations focus on treatment regimens without sofosbuvir in chronic hemodialysis. Due to the unavailability of other molecules in our context, the use of sofosbuvir–daclatasvir or ledipasvir with regular clinical and biological monitoring may be effective and well tolerated in chronic hemodialysis patients.

ملخص

يعد التهاب الكبد الفيروسي من نوع س العدوى الفيروسية الرئيسية لدى مرضى الفشل الكلوي في مرحلة غسيل الكلى، والذي تشكل إدارته العلاجية تحدياً حقيقياً. وقد تطور علاجه بشكل كبير في السنوات الأخيرة، مع ظهور مضادات الفيروسات المباشرة.

أجرينا دراسة بأثر رجعي شملت 61 مريضاً في قسم أمراض الجهاز الهضمي بمستشفى جامعة محمد السادس في مراكش، في مركز ابن طفيل لغسيل الكلى وعلى مستوى 5 مراكز خاصة لغسيل الكلى في مراكش، على مدى فترة خمس سنوات من 1 يناير 2015 إلى 31 نونبر 2020.

في سلسلتنا، تم تقييم 29 مريضاً ذوي وظائف كلى طبيعية، و 6 مرضى يعانون من فشل كلوي مزمن، و 26 مريضاً في مرحلة غسيل الكلى .

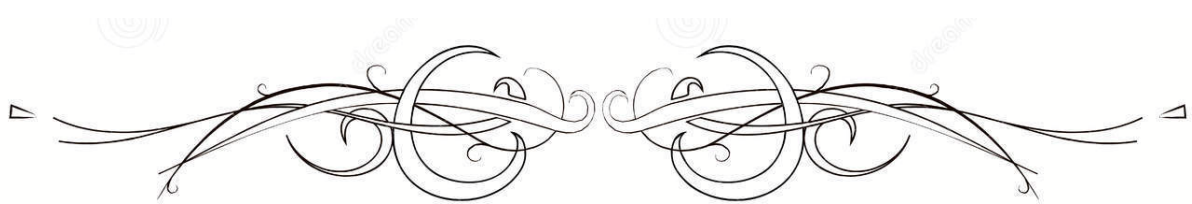
تم وضع ثمانية وثلاثون مريضاً تحت علاج بواسطة سوفوسفير مع داكلاتسفير، 4 مرضى تحت علاج بواسطة سوفوسفير مع لدبفير و 19 مريضاً بالانثيرفيرون مع الريبافيرين. النمط الجيني الذي كان سائداً هو 1 و الذي يمثل 49.2% من الحالات وكان متوسط الحمل الفيروسي كان 842203.47 ± 1106237 وحدة دولية/مليتر.

حصلت الاستجابة الفيروسية المتواصلة 12 أسبوعاً بعد انتهاء العلاج لدى 70.10% من الحالات. لوحظ أن السلامة الدوائية السريرية و البيولوجية كانت جيدة لدى المرضى الذين يعالجون باستخدام البروتوكول القائم على سوفوسفير مقارنة بالمرضى الذين يعالجون باستخدام العلاج بالانثيرفيرون مع الريبافيرين. في التحليل متعدد المتغيرات، كانت الاستجابة الفيروسية المتواصلة مرتبطة بشكل كبير بثلاثة عوامل: الحمل الفيروسي ($p = 0.026$)، النمط الجيني ($p = 0.002$) والاستجابة الفيروسية السريعة ($p = 0.025$).

أحدث التوصيات تنصح بإستخدام انظمة دوائية بدون سوفوسفبير عند مرضى الفشل الكلوي المزمن وغسيل الكلى. نظراً لعدم توفر باقي الأدوية في سياقنا، قد يكون استخدام سوفوسفبير مع داكلاتسفير او لدبسفير مع المراقبة السريرية والبيولوجية المنتظمة فعالاً و يمكن لمرضى غسيل الكلى المزمن تحمله.



ANNEXES



ANNEXE 1 : Fiche d'exploitation

Nom et prénom :

Date de Naissance :

Age :

Sexe : Homme / Femme

Adresse :

Téléphone :

Mutuelle: oui /non

Poids :

taille :

1. Antécédents et Co morbidités :

- Diabète : Non/Oui

- Hypertension artérielle : Non/Oui

- Cardiopathie : Non/Oui laquelle :

-Alcool : Non/Oui

- Pathologie auto immune : Non/Oui laquelle :

- Pathologie hépatique : Non/Oui

- Néoplasie : Non/Oui laquelle :

- Accident vasculaire cérébral : Non/Oui

- Suivi psychiatrique : Non/Oui laquelle : traitement :

- Maladie chronique pulmonaire : Non/Oui

- Co-infection hépatique virale B : Non/Oui

- Co-infection HIV : Non/Oui

-Médicaments : Non/Oui lesquels :

2 .Histoire de l'insuffisance rénale chronique :

Durée de suivi :

ou découverte au moment de l'HVC :

Néphropathie causale :

Urée :

créatinine :

DFG selon la formule MDRD (ml/mon/1.73m²) :

Stade de l'IRC : Stade 3

Stade 4

Stade 5

Patient dialysé : Oui/Non (dialyse péritonéale ?)

**Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse :
Évolution et facteurs pronostiques**

Rythme de dialyse : * 2 fois /semaine 3 fois /semaine

*Prise des médicaments anti-HVC par rapport à la séance de dialyse :

Avant la séance : Après la séance :

Facteur de risque pour l'hépatite :

- Transfusion : Non/Oui
- toxicomanie (drogue IV) : Non/Oui
- geste chirurgicale : Non/Oui
- Examens invasifs : Non/Oui lequel :
- Soins dentaires : Non/Oui
- Autre :

Diagnostic de l'HVC :

- Dépistage systématique : quelle occasion ? : au centre de dialyse ? :
- ictère : Oui /Non
- syndrome pseudo grippal : Oui /Non
- hématémèse : Oui /Non
- méléna : Oui /Non
- ascites : Oui /Non
- Circulation collatérale abdominale : Oui /Non
- manifestation extra-hépatique : Oui /Non lesquelles :
Cryoglobulinémie : Oui Non
- atteinte rénale secondaire à l'HVC : Oui /Non laquelle

Morbidité associée à l'HVC :

- nombre d'hospitalisation (et jours d'hospitalisation) :
- nécessite de transfusion sanguine pour anémie : Oui /Non combien de fois ?
- cirrhose : Oui /Non
Compensée Décompensée
- syndrome de malnutrition /cachexie : Oui /Non

2.Maladie Virale :

**Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse :
Évolution et facteurs pronostiques**

-Génotype du VHC :

-sérologie HVC : Ac anti HVC positif négatifs

-ARN du VHC : (copies/ml) (Log)

3. Maladie hépatique :

-Fibroscanner: activité A chronicité F élasticité :

-Echographie hépatique : aspect du foie

Hypertension portale : Oui /Non

Taille TP(tronc porte) :

SPM :

-ActiTest :

- FibroTest :

- Score de Métavir : A : F :

-Cirrhose : Non/ Oui (Score de Child :)

- Endoscopie : (date :) / Varices œsophagiennes : non /oui (grade)

-Ascite : Non/ Oui réfractaire : Non/ Oui

-Ponction biopsie hépatique : Non/Oui si oui indication :

Résultats :

- alpha-fœto-protéine : positive négative

-Carcinome hépato-cellulaire :

4. Bilan biologique prè-thérapeutique :

Urée :	PNN :	ALAT :	BC :	Ferritinémie :	Cholestérol total :
Creat :	Lymphocytes :	ASAT :	LDH :	VS :	Cholestérol HDL :
GAJ :	Pq :	PAL :	TP :	CRP :	Cholestérol LDL :
HB :	Natrémie :	GGT :	TCA :	Calcémie :	Triglycérides :
Hte :	Kaliémie :	BT :	Protides :	Phosphatémie :	AlphaFP :
GB :	Réserve alcaline :	BL :	Albumine :	Parathormone :	Ac anti HVC :
					PCR HVC : Copies ui/ml log

**Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse :
Évolution et facteurs pronostiques**

5. Statut thérapeutique de la maladie :

-Naïf

-Traitement antérieure : Oui date de traitement :

Protocole reçu :

durée de traitement :

Réponse au traitement : Résistant :

Rechute :

Réinfection :

Mauvaise compliance :

Arrêt suite aux effets II lesquels :

6. Protocole thérapeutique actuel :

- Patient candidat à la greffe rénale : Non/Oui

Donneur vivant

donneur cadavérique

- Patient candidat à la greffe hépatique : Non/Oui

- Schéma thérapeutique proposé :

Dose :

durée de traitement en semaines :

Sofosbuvir

interféron pégylé

Ribavirine

Siméprévir

Ledipasvir

Velpatasvir

Daclatasvir

Grazoprevir

Elbasvir

**Traitement de l'hépatite virale C chez les patients en insuffisance rénale chronique et en hémodialyse :
Évolution et facteurs pronostiques**

Ombitasvir

Paritaprevir-ritonavir

Dasabuvir

Glecaprevir

Pibrentasvir

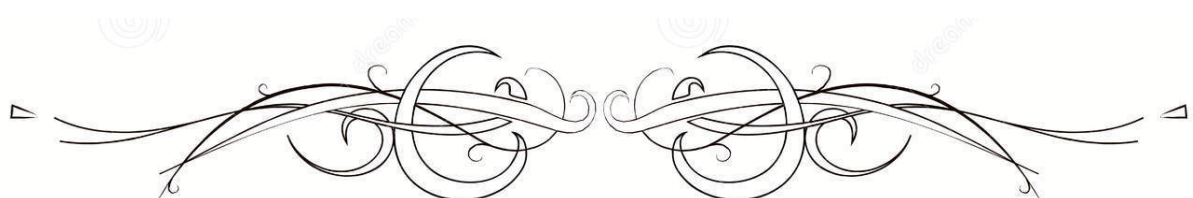
7. Surveillance :

	S4	S8	S12	S16	S124
Charge virale					
HB					
GB					
Pq					
ALAT					
ASAT					
GGT					
AlphaFP :					
UREE					
CREAT					
DFG					
Kaliémie					
phosphorémie					
Ac anti HVC					
Effet indésirables					
Arrêt du traitement et cause de l'arrêt					
Décès					

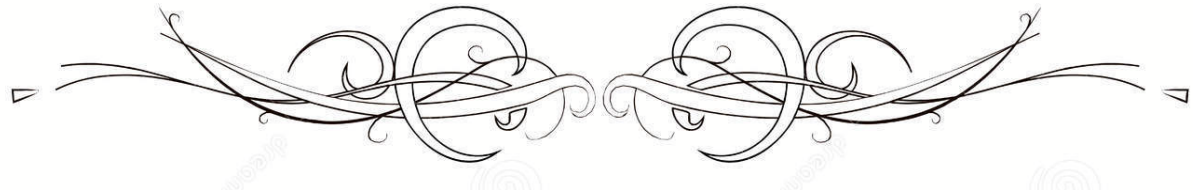
8. Type de réponse : - Guérison

- Résistance

- Rechute



BIBLIOGRAPHIE



1. **Davis MA, Chute DF , Chung RT , Sise ME.**
When and how can nephrologists treat hepatitis C virus infection in dialysis patients?
Seminars in Dialysis. 2017;1-11.
2. **Khadija Krati , Hind Cherquaoui, Sofia Oubaha, Zouhour Samlani.**
Les hémodialysés HVC sont-ils vraiment des patients difficiles à traiter ?
The Pan African Medical Journal.2015 ;22 :373
3. **Henson JB, Sise ME.**
The Association of Hepatitis C Infection with the Onset of CKD and Progression into ESRD.
Seminars in Dialysis. 2018;1-11.
4. **Goodkin DA , Bieber B , Jadoul M , Martin P , Kanda E , Pisoni RL.**
Mortality, Hospitalization, and Quality of Life among Patients with Hepatitis C Infection on Hemodialysis .
Clin J Am Soc Nephrol . 2017 ;12:287-297 .
5. **Florence Belaygue.**
L'hépatite C Les nouveaux traitements & Les recommandations.
Thèse Pharmacie, Université de Toulouse III – Paul Sabatier, 2017.
6. **Ababou Mounir.**
Traitement de l'hépatite virale C par les antiviraux directs chez les insuffisants rénaux chroniques et les hémodialyses chroniques.
L'Université Mohammed V, faculte de medecine et de pharmacie rabat,2017 .
7. **Bihl F, Pache I, Hess J, Moradpour D.**
Le point sur le traitement de l'hepatite C chronique.
Rev Med Suisse 2010 ; 6 :174-179.
8. **Burgess SV, Hussaini T, Yoshida EM.**
Concordance of sustained virologic response at weeks 4, 12 and 24 post-treatment of hepatitis c in the era of new oral direct-acting antivirals: A concise review.
Ann Hepatol. 2016 Mar-Apr;15(2):154-9.

9. **Cassoobhoy A.**
Hepatitis C and Viral Load.
WebMD Medical Reference 2019.
Disponible sur <https://www.webmd.com/hepatitis/hepatitis-c-viral-load>
10. **Haute Autorité de Santé.**
Guide du parcours de soin : maladie rénale chronique de l'adulte. [En ligne].Has ;
2012 .56p.
http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201204/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf
11. **The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report.**
Kidney Int. 2011;80(1):17–28.
12. **Organisation mondiale de la santé, OMS, Genève, Aide mémoire n° 164 relatif à l'hépatite C, octobre 2000.**
13. **Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV.**
Transfusion associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B.
N Engl J Med 1975;292:767–770.
14. **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.
15. **Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS et al.**
Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis.
PLoS ONE 2016 ;11 (7): e0158765.
16. **Benghanem Gharbi M , Elseviers M , Zamd M , Belghiti Alaoui A , Benahadi N , Trabelssi EH et al.**
Chronic kidney disease, hypertension, diabetes, and obesity in the adult population of Morocco: how to avoid “over”- and “under”-diagnosis of CKD.
Kidney International 2016 ; 89(6) :1363–1371.

17. **Benghanem Gharbi M.**
Renal replacement therapies for end-stage renal disease in North Africa.
Clinical Nephrology 2010 ; 74(1):S17-S19.

18. **OMS.**
GLOBAL HEPATITIS REPORT, 2017.
Disponible sur :
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng>.

19. **Mohd Hanafiah K , Groeger J , Flaxman AD, Wiersma ST.**
Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence.
Hepatology 2013 ; 57(4) : 1333-42.

20. **El-Zanaty F,Way A .**
Egypt demographic and health survey 2008.
Egyptian: Ministry of Health.Cairo. El-Zanaty and Associates, and Macro International,2009.

21. **Mohamoud YA, Mumtaz GR, Riome S, Miller D, Abu-Raddad LJ.**
The epidemiology of hepatitis C virus in Egypt: a systematic review and data synthesis.
BMC Infect Diseases 2013 ; 13 :288.

22. **Organisation Mondiale de la Santé.**
Hépatite c. Brochure N° 164, Genève : OMS, 2004.

23. **HIV Integrated Behavioral and Biological Surveillance Surveys Morocco 2011-2012.**
Injecting drug users in Tanger and Nador ,Morocco 2012 .

24. **El Khorassani M, Kababri M, Hessissen L, Khattab M, Kili A.**
Hemophilia in Morocco: Current state and prospects.
Haemophilia 2010;16:61.

25. **Benjelloun S, Bahbouhi B, Sekkat S, Bennani A, Hda N, Benslimane A.**
Anti-HCV seroprevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in Moroccan population groups.
Research in virology. 1996;147(4):247-55.
26. **Rebbani K, Ouladlahsen A, Bensghir A, Akil A, Lamdini H, Issouf H, et al.**
Co-infections with hepatitis B and C viruses in human immunodeficiency virus-infected patients in Morocco.
Clinical Microbiology and Infection. 2013;19(10):E454-E7.
27. **Boulaajaj K, Elomari Y, Elmaliki B, Madkouri B, Zaid D, Benchemsi N.**
Prevalence of hepatitis C, hepatitis B and HIV infection among haemodialysis patients in Ibn-Rochd university hospital, Casablanca.
Nephrologie & thérapeutique. 2005;1(5):274-84.
28. **Amar Y, Benamar L, Laouad I, Ezaitouni F, Ouzeddoun N, Balafrej L.**
Hepatitis C virus infection in a Moroccan hemodialysis unit: prevalence and risk factors.
Gastroenterologie clinique et biologique. 2005;29(6-7):746-7.
29. **Courouce AM, Bouchardeau F, Chauveau. P.**
Hepatitis C virus infection in hemodialyse patients: HCV-RNA and anti-HVC antibodies.
Nephrol Dial Transplant. 1995; 10:234-9.
30. **Dussol B, Berthezen P, Bruret P, Mobicek and Berland Y.**
Hepatitis C virus infection among chronic dialysis patient in the South of France: collaborative study.
Am J Kidney Disease 1995; 25: 399-404.
31. **Scheneebeger PM, Keuri I, Van Loon AM, Mortier D, Van Der Heijden TG, Van Den Hoven H et al.**
The prevalence and incidence of hepatitis C virus infections among dialysis patients in the Netherland.
J Infect Dis. 2000; 182: 1291-9.

32. **Salama G, Rostaing S, Izopet J.**
Hepatitis C virus infection in French hemodialysis units: Etude multicentrique.
J Med Virol. 2000; 61: 44-51.
33. **Jadoul M, Cornu C , Hypersele de strihouc C.**
Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in hemodialysis: a prospective study.
The UCL collaborative group.
Kidney Int 1993; 44: 1322-26.
34. **Forns X, Fernandez-Llama P, Pons M, Costa J, Ampurdanés S, López-Labrador FX Pons M et al.**
Incidence and risk factors of hepatitis C virus infection in a haemodialysis unit nephrol.
Dis Transplant. 1997; 12: 736-40.
35. **Simmonds P, Becher P, Bukh J, Gould EA, Meyers G, Monath T et al.**
ICTV Report Consortium. ICTV Virus Taxonomy Profile: Flaviviridae .
J Gen Virol. 2017;98(1):2-3.
36. **Le Guillou-Guillemette H , Apaire-Marchais V.**
Virus de l'hépatite C, aspects virologiques.
Actualités pharmaceutiques .2019 ; 58(582) : 23-26.
37. **Bukh J.**
The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control.
*J Hepatol.*2016;65:52-21.
38. **Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al.**
Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes.
Hepatology 2015;61:77-87.
39. **Esteban JI, Sauleda S, Quer J.**
The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe.
J Hepatol 2008;48:148-162

40. **Simmonds P.**
The origin of hepatitis C virus.
Curr Top Microbiol Immunol 2013;369:1-15.
41. **Benani A, El-Turk J, Benjelloun S, Sekkat S, Nadifi S, Hda N et al.**
HCV Genotypes in Morocco.
Journal of Medical Virology. 1997 ; 52:396-398 .
42. **Dustin LB, Bartolini B, Capobianchi MR, Pistello M.**
Hepatitis C virus: life cycle in cells, infection and host response, and analysis of molecular markers influencing the outcome of infection and response to therapy.
Clin Microbiol Infect. 2016;22(10):826-832.
43. **Manns MP, Buti M, Gane E, Pawlotsky JM, Razavi H, Terrault N et al.**
Hepatitis C virus infection.
Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17006.
44. **Bartlett SR, Grebely J, Eltahla AA, Reeves JD, Howe AYM, Miller V et al.**
Sequencing of hepatitis C virus for detection of resistance to direct-acting antiviral therapy: A systematic review.
Hepatol Commun. 2017;1(5):379-90.
45. **Keck ML, Wrensch F, Pierce BG, Baumert TF, Fong S.**
Mapping Determinants of Virus Neutralization and Viral Escape for Rational Design of a Hepatitis C Virus Vaccine.
Front Immunol. 2018;9:1194.
46. **Villena EZ.**
Transmission routes of hepatitis C virus infection.
Annals of Hepatology 5(Suppl. 1) 2006: S12-S14 .
47. **Centers for Disease Control and Prevention.**
Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients.
MMWR Recomm Rep 2001;50 :1-43.

48. **Lin HH, Kao JH, Hsu HY, Ni YH, Chang MH, Huang SC et al.**
Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers .
J Pediatr 1995;126(4):589-91.

49. **Centers for Diseases Control and Prevention.**
Hepatitis C Information for Health Professionals.
Atlanta : CDC ; January 28, 2015.

50. **Marcellin P, Asselah T, Boyer N.**
Histoire naturelle de l'hépatite C.
In : PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 69-94.

51. **Lejeune O.**
La maladie. *In : TREPO C, MERLE P, ZOULIM F. Hépatites virales B et C.*
Editions John Libbey Eurotext. *Paris, 2006 : 149-161.*

52. **Bellentani S, Pozzato G, Saccocio G, Crovatto M, Croce LS, Mazzoran L et al.**
Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study.
Gut 1999; 44: 874-880.

53. **Pawlotsky JM, Ben Yahia M, Andre C, Voisin MC, Intrator L, RoudotThoraval F et al.**
Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994;19(4):841-8.

54. **Gianfranco L, Sabino R, Vincenza C, and Sansonno L.**
Hepatitis C Virus Infection and Mixed Cryoglobulinemia.
*J of Immunol Resear*2012 ; 2012 (2012) :11 p.

55. **Besson C, Pialoux G, Mariette X, Lefrère F, Brechot C, Hermine O.**
Virus de l'hépatite C et lymphome non hodgkinien.
Hématol 2000 ; 6(2) : 156-63.

56. **Fletcher NF, Mc Keating JA.**
Hepatitis C virus and the brain.
J Viral Hepat 2012; 19(5): 301–6.
57. **Pawlotsky JM.**
Use and interpretation of virological tests for hepatitis C.
Hepatology 2002;36:S65–S73.
58. **Etik DO, Ocal S, Boyacioglu AS.**
Hepatitis C infection in hemodialysis patients: A review.
World J Hepatol 2015; 7(6): 885–895.
59. **Asselah T et Marcellin P.**
hépatite virales. Paris : doin, 2008
60. **Chalopin S, Hadjoudja M.**
L'hépatite C chronique : état des connaissances en 2009.
Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie.
Université Joseph Fourier 2009.
61. **Tang S, Lai KN.**
Chronic viral hepatitis in hemodialysis patients.
Hemodial Int 2005;9:169–179.
62. **Lopes EP, Gouveia EC, Albuquerque AC, Sette LH, Mello LA, Moreira RC et al .**
Determination of the cut-off value of serum alanine aminotransferase in patients undergoing hemodialysis, to identify biochemical activity in patients with hepatitis C viremia.
J Clin Virol 2006 ;35:298–302.
63. **Chevaliez S.**
Nouveaux outils pour le diagnostic et le suivi des hépatites virales chroniques.
Revue Francophone des Laboratoires.
Elsevier Masson SAS 2011. Supplément au n° 429.

64. **Pawlotsky JM.**
Marqueurs virologiques de l'hépatite C et utilisation des tests.
In : PAWLOTSKY JM, DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 143–157.
65. **Liu CH, Kao JH.**
Treatment of hepatitis C virus infection in patients with end-stage renal disease.
J Gastroenterol Hepatol 2011;26:228–239.
66. **Mangia A, Burra P, Ciancio A, Fagioli S, Guido M, Picciotto A et al.**
Hepatitis C infection in patients with chronic kidney disease.
Int J Artif Organs 2008 ; 31:15–33.
67. **European Association for The Study of The Liver.**
EASL Clinical Practice Guidelines : management of hepatitis C virus infection.
J Hepatol 2011;55 :245–246.
68. **Kaiser T, Damerow HC, Tenckhoff S, Finger A, Böttcher I, Hafer C et al .**
Kinetics of hepatitis C viral RNA and HCV-antigen during dialysis sessions: evidence for differential viral load reduction on dialysis.
J Med Virol 2008;80:1195–1201.
69. **Précis de Biopathologie Analyses Médicales Spécialisées .**
Hépatite C.
Biomnis2016:2.
https://www.euofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HEPATITE_C.
70. **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.
71. **Selcuk M, Kanbay M , Korkmaz M, Gur G, Akcay A, Arslan H et al.**
Distribution of HCV genotypes in patients with end-stage renal disease according to type of dialysis treatment.
Dig Dis Sci 2006;5(18):1420–1425.

72. **Perez RM, Ferraz MG, Figueiredo MS, Contado D, Koide S, Ferreira AP et al.**
Unexpected distribution of hepatitis C virus genotypes in patients on hemodialysis and kidney transplant recipients.
J Med Virol 2003;6:489-494.
73. **Huang RH, Hu K-Q.**
A practical approach to managing patients with HCV infection.
Int J Med Sci. 2006 ; 3:63-8.
74. **Buffet C.**
Hépatite chronique virale B.
Française des Lab. 2003 ; 2003:31-7.
75. **Bedossa P, Poynard T.**
An Algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group.
Hepatology 1996; 24(2): 289-93.
76. **Pawa S, Ehrinpreis M, Mutchnick M, Janisse J, Dhar R, Siddiqui FA.**
Percutaneous liver biopsy is safe in chronic hepatitis C patients with end-stage renal disease.
Clin Gastroenterol Hepatol . 2007;5:1316-1320.
77. **Oberti F, Valsesia E, Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Aube C, et al.**
Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis.
Gastroenterology. 1997 ; 113:1609-16.
78. **Shangraw RE, Jahoor F.**
Effect of liver disease and transplantation on urea synthesis in humans: relationship to acid-base status. Am.
J. Physiol. 1999 ; 276:G1145-52.
79. **MALLAT A, DHUMEAUX D.**
Les marqueurs non invasifs de fibrose hépatique.
In : PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004: 179-190.

80. **Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A et al.**
Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure.
J Hepatol . 2010;52:206-210.
81. **Liu CH, Liang CC, Huang KW, Liu CJ, Chen SI, Lin JW et al.**
Transient Elastography to Assess Hepatic Fibrosis in Hemodialysis Chronic Hepatitis C Patients.
Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6: 1057-1065.
82. **Guerrouj H , Benrais N.**
Utilité de l'alfafœtoprotéine dans les hépatites virales sans hépatocarcinome.
Maroc Médical 2009;31(2) :135-139.
83. **Buffet C. Hépatite chronique virale C.**
Revue Française des Laboratoires 2003;358:25-30.
84. **Cales P, Pilette C, Croquet V, Vuillemin E, Oberti F.**
Diagnostic de la cirrhose du foie.
EMC Hépatologie 2000;7-034-B-10.
85. **Trinchet Jc, Ganne-Carrié N.**
Faut-il dépister le carcinome hépatocellulaire ?
Gastroenterol Clin Biol 2006;30:880-886.
86. **Trinchet Jc, Grando-Lemaire V.**
Diagnostic de cirrhose.
Gastroenterol Clin Biol 2004;28:121-128.
87. **Khoudri I.**
Lutte contre les hépatites virales au Maroc progrès, défis et perspectives.
40^{ème} congrès de la SMMAD .Tanger 8-10 décembre 2016.
88. **Organisation mondiale de la Santé.**
Hépatite C. Brochure N 164, Genève: OMS, avril 2017.

89. Guirlet FX.

L'hépatite a virus C : Les stratégies thérapeutiques actuelles et en essais cliniques place du pharmacien d'officine dans le conseil et la prise en charge des patients.

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie pour l'obtention du titre de docteur en Pharmacie. Université de Lorraine 2012.

90. Prevention CfDCa.

Healthcare-Associated Hepatitis B and C outbreaks reported to the Center of Disease Control and Prevention 2017 ; Atlanta : CDC, 2018.

91. Leão JR, Pace FHL, Chebli JMF.

Hepatitis viral C infection in patients on hemodialysis: prevalence of risk factors.

Arq Gastroenterol 2010;47:28-34.

92. Mbaeyi C,Thompson ND.

Hepatitis C Virus Screening and Management of Seroconversions in Hemodialysis Facilities.

Seminars Dial. 2013; 26: 439-446.

93. Allander T , Medin C, Jacobson SH,Grillner L,Persson MA.

Hepatitis C transmission in a hemodialysis unit: molecular evidence for spread of virus among patients not sharing equipment.

J Med Virol 1994;43:415-9

94. Sauné K ,Kamar N, Miédougé M, Weclawiak H, Dubois M, Izopet J, et al .

Decreased prevalence and incidence of HCV markers in haemodialysis units: a multicentric French survey.

Nephrol Dial Transplant 2010;26:2309-16.

95. Constancio NS,Ferraz MLG, Martins CTB,Kraychete AC,Bitencourt PL, do Nascimento MM.

Hepatitis C in Hemodialysis Units: diagnosis and therapeutic approach.Braz.

J. Nephrol.2019;41(4):539-549.

96. Control CfD, Prevention.

Dialysis Safety: audit tools, protocols & checklists. 2013.

97. The Centers for Disease Control and Prevention:

CDC Urging Dialysis Providers and Facilities to Assess and Improve Infection Control Practices to Stop Hepatitis C Virus Transmission in Patients Undergoing Hemodialysis.

Am J Transplant 16:1633–1634,2016.

98. Su Y, Norris JL, Zang C, Peng Z, Wang N.

Incidence of hepatitis C virus infection in patients on hemodialysis: A systematic review and meta-analysis.

Hemodial Int 2013;17:532–541.

99. Timofte D, Dragos D, Balcangiu–Stroescu AE, Tanasescu MD, Gabriela Balan D, Avino A et al .

Infection with hepatitis C virus in hemodialysis patients: An overview of the diagnosis and prevention rules within a hemodialysis center .

Experimental and therapeutic medicine 20 : 109–116,2020.

100. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group.

KDIGO 2018 clinical practice guideline for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in Chronic Kidney Disease.

Kidney Int Suppl. 2018;8:91–165.

101. 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;65:2335–2342.

102. Jadoul M, Cornu C, van Ypersele 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.

Kid Int 1998;53:1022–1998.

103. European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis.

European Renal Association : Section VI. Haemodialysis-associated infection.

Nephrol Dial Transplant. 2002;17(Suppl 7):72–87.

104. Nguyen DB, Bixler D and Patel PR .

Transmission of hepatitis C virus in the dialysis setting and strategies for its prevention.
Semin Dial 2019;32:127–134.

https://www.asn-online.org/ntds/ressources/20190509-NCHHSTP_NTDS-HCV_subcommitte_algorithm.pdf. accessed décembre 17, 2019.

105. Bastos DO, Perez RM, Silva IS, Lemos LB, Simonetti JP, Medina-Pestana JO et al.

Transcription-mediated amplification (TMA) for the assessment of viremia in hemodialysis patients with hepatitis C.

J Med Virol 2012 ;84:596–600

106. Midgard H, Weir A, Palmateer N , Lo Re V, Pineda JA, Macías J et al.

HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection.

J Hepatol 2016;65:S33–S45.

107. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB.

American Association for the Study of Liver Diseases: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update.

Hepatology 2009 Apr;49:1335–74.

108. Butt AA, Evans R, Skanderson M, Shakil AO.

Comorbid medical and psychiatric conditions and substance abuse in HCV infected persons on dialysis.

J Hepatol 2006;44:864–868.

109. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Miller LG.

Clinical characteristics and mortality in hepatitis C-positive haemodialysis patients: a population based study.

Nephrol Dial Transplant 2005;20:1662–1669.

110. Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, Dixit V, Messa P, Martin P.

The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies.

J Viral Hepat. 2007;14:697–703.

111. Fabrizi F, Dixit V, Messa P.

Impact of hepatitis C on survival in dialysis patients: a link with cardiovascular mortality?
J Viral Hepat . 2012 *S*;19:601–607.

112. McKibben RA, Haberlen SA, Post WS, Brown TT, Budoff M, Witt MD et al.

A Cross-sectional Study of the Association Between Chronic Hepatitis C Virus Infection and Subclinical Coronary Atherosclerosis Among Participants in the Multicenter AIDS Cohort Study.
J Infect Dis. 2016 ; 213(2): 257-265.

113. Adinolfi LE, Zampino R, Restivo L, Lonardo A, Guerrera B, Marrone A et al.

Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms.
World J Gastroenterol . 2014 Apr 7;20(13):3410–3417.

114. European Association for the Study of the Liver(EASL).

Recommandations de l'EASL sur le traitement de l'hépatite C 2015.
Journal of Hepatology 2015 vol. 63 /199–236

115. Pawlotsky JM.

New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges.
Gastroenterology, 2014.

116. Younossi ZM, Stepanova M, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Henry L et al.

« Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir ».
J Hepatol, 2015 ; 63 :337–345.

117. Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, Ripault MP, Giuily N, Castelnaud C et al.

Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis.
J Hepatol. 2010 May;52(5):652–7.

118. Kanval F, Kramer Jr, Ilyas J, Duan Z, El-Serag Hb.

«Hcv genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of US». Veterans with HCV.

Hepatology 2014; 60:823-831.

119. 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.

120. Nyberg AH.

Etats-Unis, EASL 2015, Abs.O058 actualisé.

121. 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.

122. Yates WR, Gleason O.

Hepatitis C and depression.

Depress Anxiety 1998;7:188-93

123. chaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaeys G, Neri S et al.

Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement.

J Hepatol 2012;57:1379-90.

124. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J et al.

Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease.

Hepatol Baltim Md 2002;35:433-9.

125. 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.

126. 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.

127. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK et al.

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.

128. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J et al.

Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection.

N Engl J Med 2009;361:580-93.

129. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW et al.

Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection.

N Engl J Med 2011;365:1014-24.

130. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S et al.

Telaprevir for retreatment of HCV infection.

N Engl J Med 2011;364:2417-28.

131. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al.

Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection.

N Engl J Med 2011;364:1195-206.

132. 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.

133. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV et al.

Simeprevir with pegylated Interferon alfa2a plus ribavirin in treatment-naïve patients C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014 ;384(9941): 403-13.

- 134. Moreno C, Hezode C, Marcellin P, Bourgeois S, Francque S, Samuel D et al.**
Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naive or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4.
J Hepatol 2015; 62 (5): 1047-55.
- 135. Coelmont L, Kaptein S, Paeshuyse J, Vliegen I, Dumont JM, Vuagniaux G et al.**
Debio 025, a cyclophilin binding molecule, is highly efficient in clearing hepatitis C virus (HCV) replicon-containing cells when used alone or in combination with specifically targeted antiviral therapy for HCV (STAT-C) inhibitors.
Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 967-976.
- 136. Hopkins S, Scorneaux B, Huang Z, Murray MG, Wring S, Smitley C et al.**
SCY-635, a novel nonimmunosuppressive analog of cyclosporine that exhibits potent inhibition of hepatitis C virus RNA replication in vitro.
Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 660-672.
- 137. Pawlotsky JM.**
New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges.
Gastroenterology. 2014; 146(5): 1176-92.
- 138. Fontaine H, SOGNI P, POL S.**
Nouveaux traitements de l'hépatite C chronique.
Presse Med 2011.
- 139. Bourliere M.**
Les nouvelles molécules anti-VHC : quand seront-elles disponibles et comment ?
Journées en Hépatologie du Centre Hépatobiliaire, Paris, juin 2008, 14 p.
Disponible sur : <http://hepatoweb.com/congres/chb2008/BOURLIERE.pdf>
- 140. L'Henaff M.**
Congrès de l'EASL : Les hépatites au pied du mur.
Journal du Sida n°220. Juillet-Août-Septembre 2011.
- 141. Corouge M, POL S.**
New treatments for chronic hepatitis C virus infection.
Med Mal Infect (2011).

142. Pol S, Fontaine H, Vallet-Pichard A.

Traitements des infections par le virus de l'hépatite C.

Gastroenterol Clin Biol 2001;25:289-301.

143. Halfon P, Ouzan O.

Monitoring virologique optimal de l'hépatite C en 2009 : la durée du traitement dépend de la rapidité de la réponse virologique et de la durée de négativation.

Presse Med 2009.

144. Chaillon A, Lecoq AL, Schnepf N, Faure S.

Le traitement de l'hépatite C chronique.

Actualités Pharmaceutiques 2008;47(480):16-20.

145. Fournier C, Souvignet C, Merle P, Mialhes P, Lack P, Trepo C.

Traitement de l'hépatite C.

EMC hépatologie 2008 [7-015-B-50].

146. Pawlotsky J.M.

hépatite C, 2004 : 1-479.

147. Mammette A .

Virologie médicale, Lyon : presses universitaires de lyon, 2002, 798p (329-352p).

148. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P et al.

«Peg interferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of treatment duration and ribavirin dose».

Add Intern Med, 2004; 140: 346-55.

149. Tam RC, Lau JY, Hong Z.

«Mecanismes of action of ribavirin in anti-viral therapies.».

antivir chem chemoter, 2001, 12 :261-272.

150. AFEF, « Recommandation AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C », 2016

151. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH.
Hepatitis C and renal disease: an update.
Am J Kidney Dis. 2003 Oct;42 :631–657.
152. Rostaing L, Chatelut E, Payen JL, Izopet J, Thalamas C, Ton-That H et al.
Pharmacokinetics of alphaIFN-2b in chronic hepatitis C virus patients undergoing chronic hemodialysis or with normal renal function: clinical implications.
J Am Soc Nephrol. 1998 ;9:2344–2348.
153. König P, Vogel W, Umlauf F.
Interferon treatment for chronic hepatitis C virus infection in uremic patients .
Kidney Int 1994;45:1507–1509.
154. Fernández JL, Rendo P, del Pino N, Viola L.
A double-blind controlled trial of recombinant interferon-alpha 2b in haemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection and abnormal aminotransferase levels.
J Viral Hepat 1997 ;4:113–119.
155. Résumé des caractéristiques du produit.
ANSM – Mis à jour le : 08/08/2013.
DISONIBLE SUR
<http://agenceprd.anism.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60700320&typedoc=R&ef=R0226998.htm>.
156. Raptopoulou-Gigi M, Spaia S, Garifallos A, Xenou P, Orphanou H, Zarafidou E et al.
Interferon-alpha 2b treatment of chronic hepatitis C in haemodialysis patients.
Nephrol Dial Transplant. 1995 ;10:1834–1837.
157. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N et al.
Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection.
N Engl J Med. 2015;373:2599–2607.
158. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A.
EXPEDITION-4: efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir (ABT-493/ABT-530) in patients with renal impairment and chronic hepatitis c virus genotype 1 – 6 infection.
Hepatology 2016 ; 64(spl1) :1125A.

159. Pagan J, Ladino M, Roth D.

Treating hepatitis C virus in dialysis patients: How, when, and why?
Seminars in Dialysis. 2018 ;1-7.

160. Ladino M, Pedraza F, Roth D.

Hepatitis C virus infection in chronic kidney disease.
J Am Nephrol. 2016;27:2238-2246.

161. Saxena V, Korashy F, Sise M.

HCV-TARGET Study Group: safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in HCV infected patients with reduced renal function.
Liver Int. 2016;36:807-816.

162. Nazario HE, Ndungu M, Modi AA.

Sofosbuvir and simeprevir in hepatitis C genotype 1-patients with end-stage renal disease on haemodialysis or GFR < 30 ml/min.
Liver Int. 2016;36(6):798-801.

163. HCV guidance: unique populations.

Patients with renal impairment.
<https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/renal-impairment> Accessed August 28, 2018.

164. Li T, Qu Y, Guo Y, Wang Y, Wang L.

Efficacy and safety of directacting antivirals-based antiviral therapies for hepatitis C virus patients with stage 4-5 chronic kidney disease: a meta-analysis.
Liver Int. 2017;37:974-981.

165. Ladino M, Pedraza F, Roth D.

Opportunities for treatment of the hepatitis C virus-infected patient with chronic kidney disease.
World J Hepatol 2017;19:833-839.

- 166. 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.
- 167. Singh T, Guirguis J, Anthony S, Rivas J, Hanouneh IA, Alkhouri N.**
Sofosbuvir-based treatment is safe and effective in patients with chronic hepatitis C infection and end stage renal disease: a case series.
Liver Int. 2016;36(6):802-806.
- 168. Butt AA, Ren Y, Puenpatom A, Arduino JM, Kumar R, Abou-Samra AB.**
Effectiveness, treatment completion and safety of sofosbuvir/ ledipasvir and paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir in patients with chronic kidney disease: an ERCHIVES study.
Aliment Pharmacol Ther. 2018;48(1):35-43.
- 169. Mogalian E, Mathias A, Brainard D.**
The pharmacokinetics of GS-5816, a pan- genotype HCV NS5A inhibitor, in HCV-uninfected subject with moderate and severe hepatic impairment [abstract no. P742].
J Hepatol. 2014;60(Suppl. 1):S317.
- 170. Taneja S, Duseja A, De A, Mehta M, Ramachandran R, Kumar V et al.**
Low-dose sofosbuvir is safe and effective in treating chronic hepatitis C in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease.
Dig Dis Sci. 2018;63(5):1334-1340.
- 171. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS et al.**
Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease.
Gastroenterology. 2016;150:1590-1598.

172. Gane E, Sola R, Cohen E, Roberts S.

RUBY-II Efficacy and safety of a ribavirin-free ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir regimen in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease and HCV genotype 1a or 4 infection .

Hepatology AASLD The Liver Meeting 2016;64:1 (suppl).

173. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H Jr 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.

174. Chan HL, Li PK.

Chronic kidney disease: treatment of hepatitis C virus infection in patients with CKD.

Nat Rev Nephrol 2016;12:5-6.

175. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A et al.

Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment.

N Engl J Med. 2017;377:1448-1455.

176. Kumada H, Watanabe T, Suzuki F, Ikeda K, Sato K, Toyoda H et al.

Efficacy and safety of glecaprevir/ pibrentasvir in HCV-infected Japanese patients with prior DAA experience, severe renal impairment, or genotype 3 infection.

J Gastroenterol. 2018;53(4):566-575.

177. Mavyret™ (glecaprevir and pibrentasvir) tablets, for oral use Initial U.S. Approval:

2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209394s000lbl.pdf.

Accessed November 14, 2018.

178. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C.

[https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/fullguidance-](https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/fullguidance-pdf/HCVGuidance_May_24_2018a.pdf)

[pdf/HCVGuidance_May_24_2018a.pdf](https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/fullguidance-pdf/HCVGuidance_May_24_2018a.pdf) Updated May 24, 2018. Accessed June 6, 2018.

قسم الطب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

و الألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب

والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

أطروحة رقم 003

سنة 2021

علاج التهاب الكبد الفيروسي س لدى مرضى الفشل الكلوي المزمن وغسيل الكلى: التطور و عوامل التنبؤ

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/03/01
من طرف

الآنسة كوثر القاسمي

المزداة في 17 فبراير 1994 بأكادير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

إلتهاب الكبد الفيروسي س - غسيل الكلى - علاج - استجابة فيروسية متواصلة

اللجنة

الرئيسة

إ. العواد

السيدة

أستاذة في طب الكلى

المشرفة

و. فضيلي

السيدة

أستاذة في طب الكلى

الحكم

ص. أوباها

السيدة

أستاذة مبرزة في علم وظائف الأعضاء