

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



Traitement de l'hépatite virale C chez l'hémodialysé chronique à
l'ère des anti viraux directes : Efficacité et Tolérance

Mémoire présenté par Docteur LAALJ OMAR

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE Option :
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

Sous la direction de Professeurs
Pr. AQODAD NOUREDDINE
Pr. ABID HAKIMA

Session JUILLET 2020

LISTE DES ABREVIATIONS

AASLD :The American Association for the Study of Liver Disease

AAD: antiviraux à action directs

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AES : Accident d'Exposition au Sang

AFEF : Association française pour l'étude du foie

ALAT : Alanine Aminotransférase

ASAT : Aspartate Amino Transférase

AMM: autorisation de mise sur le marché

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARN : Acide Ribonucléique

AUC : Area under the curve

AVC : Accidents vasculaires cérébraux

AVD: Antiviraux directs

CHC : carcinome hépatocellulaire

CM : cryoglobulinémie mixte

DAA : antiviraux à action directe

DCV : Daclatasvir

DFG : Débit de filtration glomérulaire

EASL: European Association for the Study of the Liver

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent

EPO : érythropoïétine

ESRD : End stage renal disease

FDA : Food and Drug Administration

G-CSF : Granulocyte–Colony Stimulating

HAS : Haute Autorité de Santé

HCC : hépatite C chronique

HLA : Human Leucocyte Antigen

HVR : Hyper Variable

IEC : Inibiteur de l'enzyme de conversion

IFN : Interferon

IP1:Inibiteurs de protéase de première génération

IRC : insuffisance rénale chronique

IRT:Insuffisance rénale terminale

IFN : Interféron

KDIGO : Kidney Disease: Improving Global Outcomes LEDI : lédipasvir

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR : Odds ratio

PBH : Ponction Biopsie Hépatique

PCR : Polymerase Chain Reaction

RBV : Ribavirine

RVS : réponse virologique soutenue

SIM : Siméprevir

SOF : Sofosbuvir

TGF : Transforming Growth Factor

TNF : Tumor Necrosis Factor

SOMMAIRE

I	INTRODUCTION :	9
II	PATIENTS ET METHODES :	11
A	Méthodes :	Error! Bookmark not defined.
B	Patients :	Error! Bookmark not defined.
1	Type et période de l'étude :	Error! Bookmark not defined.
2	Population d'étude :	11
3	Critères d'inclusion :	11
4	Critères d'exclusion :	12
5	Recueil des données épidémiologiques :	12
6	Evaluation clinique :	12
7	Evaluation biologique	13
8	Evaluation virologique	13
9	Evaluation de la fibrose hépatique :	13
10	Protocole thérapeutique :	13
11	Surveillance :	14
12	Considérations éthiques :	14
III	RESULTATS :	15
A	Caractéristiques de la série	15
1	Les caractéristiques épidémiologiques :	15

a	Age :	15
b	Sexe :	16
c	Couverture sociale :	16
d	Facteur de Risque :	17
2	Caractéristiques cliniques :	17
a	Antécédents :	17
b	Etiologie de la néphropathie :	18
c	Indice de la masse corporelle IMC :	19
3	Caractéristiques biologiques :	19
4	Caractéristiques Virologiques :	20
5	Evaluation de la fibrose :	21
B	Traitement antiviral :	22
1	Statut thérapeutique des patients :	22
2	Efficacité thérapeutique :	22
3	Tolérance du traitement :	23
IV	Discussion :	25
A	Diagnostic :	25
1	clinique :	25
a	Circonstances de découverte :	25
b	Signes cliniques :	25
c	Manifestations hépatiques :	25

d	manifestations extra- hépatiques :(14) (TABLEAU 4)	25
e	Examen clinique :	27
1	Particularités chez les insuffisants rénaux chroniques et hémodialysés	27
2	Paraclinique :	29
a	Biologie :	29
b	L'échographie abdominale.....	30
c	L'endoscopie oeso-gastro-duodénale :	30
d	4.2.4 Ponction Biopsie du foie (PBF) :	31
e	Les tests non invasifs :	31
f	Fibroscan :	33
B	Traitement :	34
1	Buts du traitement de l'Hépatite Virale C :	34
2	Traitements pour l'HVC chronique disponibles en 2019.....	34
		37
3	Indications :	41
4	Efficacité et tolérance du traitement chez les insuffisantes rénales chroniques et les hémodialysés :	45
V	Conclusion :	55

Liste des Tableaux

Tableau 1: Facteurs de risque de l'infection HVC	17
Tableau 2: Antécédants	18
Tableau 3: Effets Secondaires du traitement.....	24
Tableau 4: MANIFESTATIONS EXTRA-HÉPATIQUES ASSOCIÉES À L'HVC	27
Tableau 5 : correspondance entre la valeur du score Fibrotest et le stade de Fibrose	32
Tableau 6: correspondance entre la valeur de l'Actitest et l'activité nécrotico- inflammatoire	32
Tableau 7: Présentation et posologie des médicaments de l'hépatite C(13) ..	37
Tableau 8: Caractéristiques des patients	52

Listes des Figures

Figure 1: REPARTITION SELON L'AGE	15
Figure 2: Repartition selon le sexe	16
Figure 3: Repartition selon le regime de couverture sociale	17
Figure 4: Etiologie de la néphropathie	18
Figure 5: Répartition selon l'IMC.....	19
Figure 6: Répartition selon le génotype et les sous types	20
Figure 7: Répartition selon le statut thérapeutique des patients	22
Figure 8: Réponse virologique soutenue(RVS)	23
Figure 9: Equivalence de fibrose en stade de Métavir généré par Fibromètre	33
Figure 10: Les cibles potentielles des agents antiviraux directs.....	35
Figure 11: Algorithme de prise en charge (13)	Error! Bookmark not defined.

I INTRODUCTION :

L'hépatite virale C (HVC) est considérée comme un problème majeur de santé à l'échelle mondiale mais aussi à l'échelle nationale. Elle touche environs 71 millions individus .(1)

En effet, l'affection reste pauci symptomatique durant plusieurs décennies et dans la majorité des cas, le diagnostic et la prise en charge des patients infectés sont souvent fait à un stade tardif de l'infection.

Sa gravité découle non seulement de sa fréquence mais essentiellement de son potentiel évolutif avec un risque élevé d'évolution vers la cirrhose ou l'hépatocarcinome(2)

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

Pendant 15 ans, nous ne disposions que de la bithérapie pégylée pour le traitement de l'hépatite virale chronique C ,or chez les patients insuffisants rénaux chroniques et hémodialysés, L'interféron est mal toléré alors que la Ribavirine est responsable d'une anémie sévère et sa dose est difficile à adapter(8) ,(9) ,cette population a été toujours considérée « difficile à traiter »,

En 2011, l'avènement des premiers antiviraux directs de première génération :

Boceprevir et le Telaprevir et leur utilisation en association à l'interféron alpha pégylé et à la Ribavirine avait permis d'augmenter le taux de réponse virologique soutenue (RVS) de 20 à 25 % pour le génotype1(10),(11) mais au Prix d'une iatrogénie non négligeable et d'un risque significatif d'interactions médicamenteuses(12).

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

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

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

II PATIENTS ET METHODES :

Le recueil des données a été fait de façon prospective en utilisant une fiche d'exploitation établie après revue de la littérature (Voir Annexe1).

Il s'agit d'une étude prospective longitudinale depuis Janvier 2017 au Juin 2018 au service de gastroentérologie au CHU Hassan II de FES

1 Population d'étude :

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

Tous les malades ont été recruté à partir :

- _ De la consultation des malades externes.
- _ Référés par les services de gastro-entérologie ou de Néphrologie de la Région Fes-Meknes.

2 Critères d'inclusion :

- Les patients âgés de plus de 18 ans en Insuffisance rénale chronique terminale au stade d'Hémodialyse ayant une hépatite virale C chronique (naïfs, rechuteurs ou non répondeurs) tous génotypes confondus, cirrhotique ou non
- Bénéficiant de 03 séances d'hémodialyse par semaine

3 Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de notre étude :

- Les Patients ayant une espérance de vie de moins de 5 ans
- Contre-indication absolue du traitement
- Age de moins de 18 ans
- Bénéficiant de moins de 03 séances par semaine

4 Recueil des données épidémiologiques :

- Identité du patient : Age, sexe, date et lieu de Naissance, Situation familiale, profession, niveau socio-économique et scolaire , couverture sociale
- Renseignements sur son hépatologue ainsi que son Néphrologue traitant
- Date de Diagnostic de l'HVC, date de PEC
- Mode de découverte : dépistage, don de sang, bilan systématique, bilan d'une autre affection, symptômes, anomalies biologiques
- Présence de Facteurs de Risque autre que l'hémodialyse : hospitalisation médicale, geste obstétrical,chirurgie,Toxicomanie IV, Pratiques sexuelles à risque, soins dentaires

5 Evaluation clinique :

comorbidités (obésité, diabète, cardiopathie, HTA..) ,étiologie de la Néphropathie ainsi que la date de début de l'hémodialyse, la consommation d'alcool ,les médicaments en cours ,IMC ,recherche des manifestations extra hépatiques

6 Evaluation biologique

Pré thérapeutique :

- NFS, bilan Rénal(urée, créatinine), dosage des transaminases, bilan de cholestase, TP,Albumine , glycémie.

7 Evaluation virologique

- La recherche des anticorps anti-HVC a été réalisée par un test ELISA troisième génération.
- Le génotypage du VHC.
- Mesure de la charge virale par PCR en temps réel.
- Recherche d'une co-infection par VHB et/ou VIH.

8 Evaluation de la fibrose hépatique :

- Evaluation du degré de fibrose par Fibroscan
- Réalisation systématique d'une Echographie abdominale.
- une fibroscopie oeso-gastro-duodénale pour dépistage VO selon les recommandations de Baveno VI .

9 Protocole thérapeutique :

-Sofosbuvir400 mg/j

-Daclatasvir60 mg/j

>>Prise quotidienne après la séance d'hémodialyse le jour de la dialyse à horaire fixe ,avec évaluation obligatoire des interactions médicamenteuses possibles en consultant le site www.hep-druginteractions.org ou l'utilisation de l'application smartphone HEP iChart sans oublier l'éducation sur

l'importance de l'observance au traitement ,d'éviter l'automédication, la naturopathie, l'interdiction de la consommation de pamplemousse, d'orange sanguine, ou de millepertuis .

10 Surveillance :

- Surveillance clinique régulière par le néphrologue traitant à chaque séance d'hémodialyse
- Consultation toutes les semaines pendant le 1^{er} mois puis tous les 04 semaines jusqu'à la fin du traitement S12 ou S24 puis 03mois après arrêt du traitement sauf en cas d'effets indésirables majeurs avec comme bilan : une charge virale, NFS, urée créatinine, bilan hépatique (ASAT,ALAT,GGT,PALBilirubine totale, Bilirubine conjuguée). Cette consultation a comme objectif de s'assurer de l'observance thérapeutique, d'évaluer les effets indésirables potentiels et repérer d'éventuelles interactions médicamenteuses.

11 Considérations éthiques :

L'anonymat et la confidentialité des données ont été respectés

III RESULTATS :

A Caractéristiques de la série

1 Les caractéristiques épidémiologiques :

a Age :

Notre série comporte 11 patients hémodialysés chroniques porteurs d'hépatite C chronique et répondant à nos critères d'inclusion, recrutés depuis Janvier 2017 au Juin 2018.

Nous avons réparti les patients de notre série par classes d'âge(Figure1)

. L'âge retenu chez nos patients est celui au moment du début du traitement antiviral. L'âge moyen de nos patients est de 45 ans avec des extrêmes qui se situaient entre 36 et 64 ans

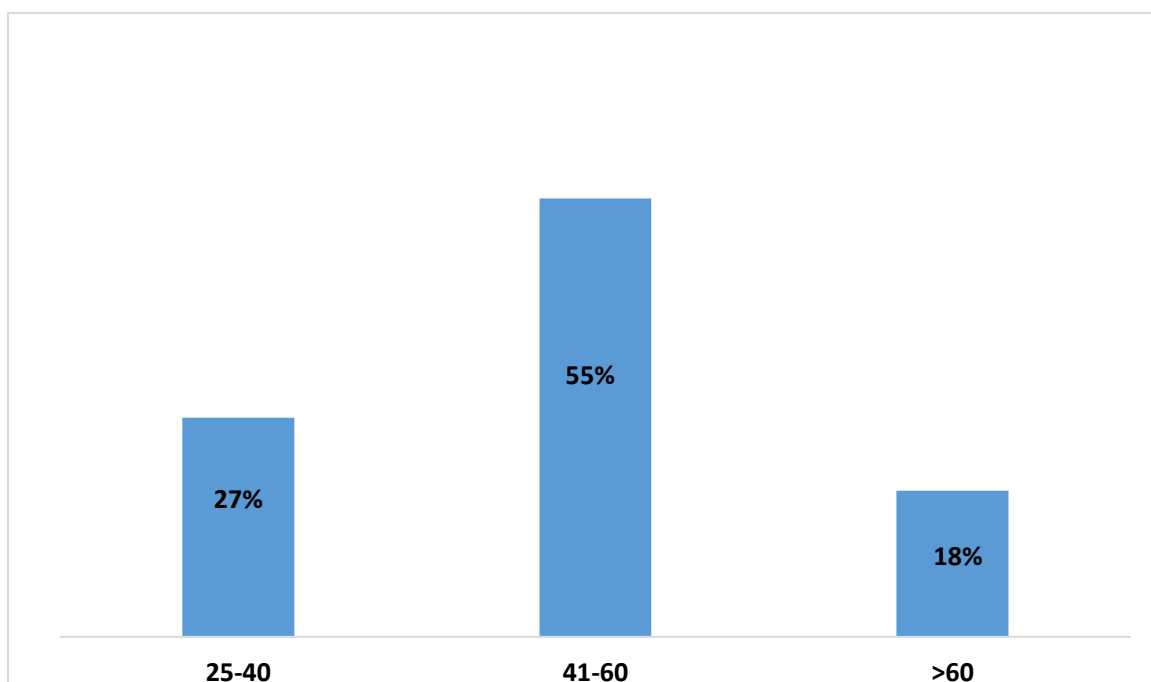


Figure 1: REPARTITION SELON L'AGE

b Sexe :

Notre série comporte 11 patients dont 7 Hommes (64%) et 4 femmes (37%). Soit une prédominance masculine avec un sexe ratio H /F de 1.75

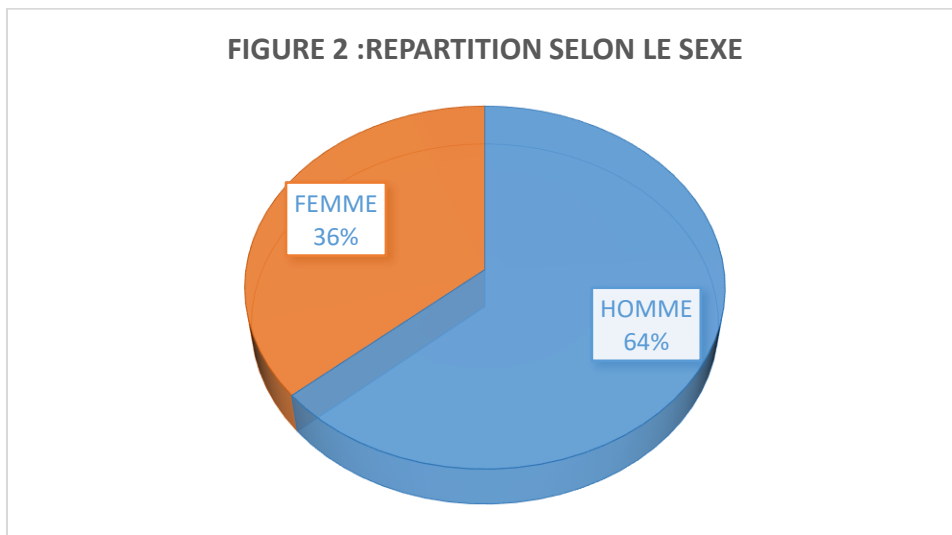


Figure 2:Repartition selon le sexe

c Couverture sociale :

73% de nos patients avaient le Régime d'Assistance Médicale (RAMED) (n :8), 18% avaient la CNOPS (n :2) ,alors que un seul patient avait la CNSS comme couverture sociale.

FIGURE 3: REPARTITION SELON LE REGIME DE COUVERTURE SOCIALE

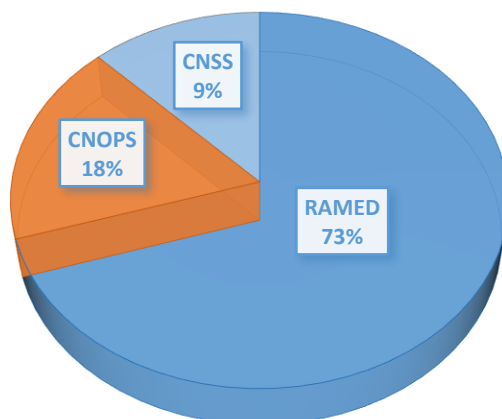


Figure 3: REPARTITION SELON LE REGIME DE COUVERTURE SOCIALE

d Facteur de Risque :

Dans notre série, on a recherché systématiquement les facteurs de risques autres que l'hémodialyse pouvant être responsables de la contamination par le virus de l'hépatite C.(Tableau 1)

Facteurs de Risque	Nombre(n)	Pourcentage %
Professionnel de santé	0	0%
Tatouage	1	9%
Endoscopie digestive	0	0 %
Hospitalisation médicale	3	28%
Chirurgie	3	28%
Toxicomanie	0	0%
Pratique sexuelle à risque	1	9%
Soins dentaires	4	37%

Tableau 1:Facteurs de risque de l'infection HVC

2 Caractéristiques cliniques :

a Antécédents :

Les antécédents que nous nous sommes acharnés à relever dans notre série, sont ceux susceptibles d'avoir un impact pronostic sur le cours évolutif de

l'infection et la réponse au traitement antiviral. Aussi, ceux susceptibles d'être décompensés ou d'induire un effet indésirable au cours du traitement. Dans notre série 05 patients étaient hypertendus, un patient diabétique et aucun patient n'est suivi pour un problème cardiaque (Tableau 2)

Antécédents	Nombre (n)	Pourcentage %
HTA	5	45%
Diabète	1	9%
cardiopathie	0	0%
Alcool	0	0%

Tableau 2:Antécédants

b Etiologie de la néphropathie :

Dans notre étude ,45% de nos patients (n :5) avaient une origine hypertensive comme cause de la néphropathie , un patient avait une origine diabétique(n :1) et un autre patient avait une origine Auto-immune (n :1). Par contre les 4 cas (36%) restants avaient une néphropathie d'origine indéterminée (Figure 4)

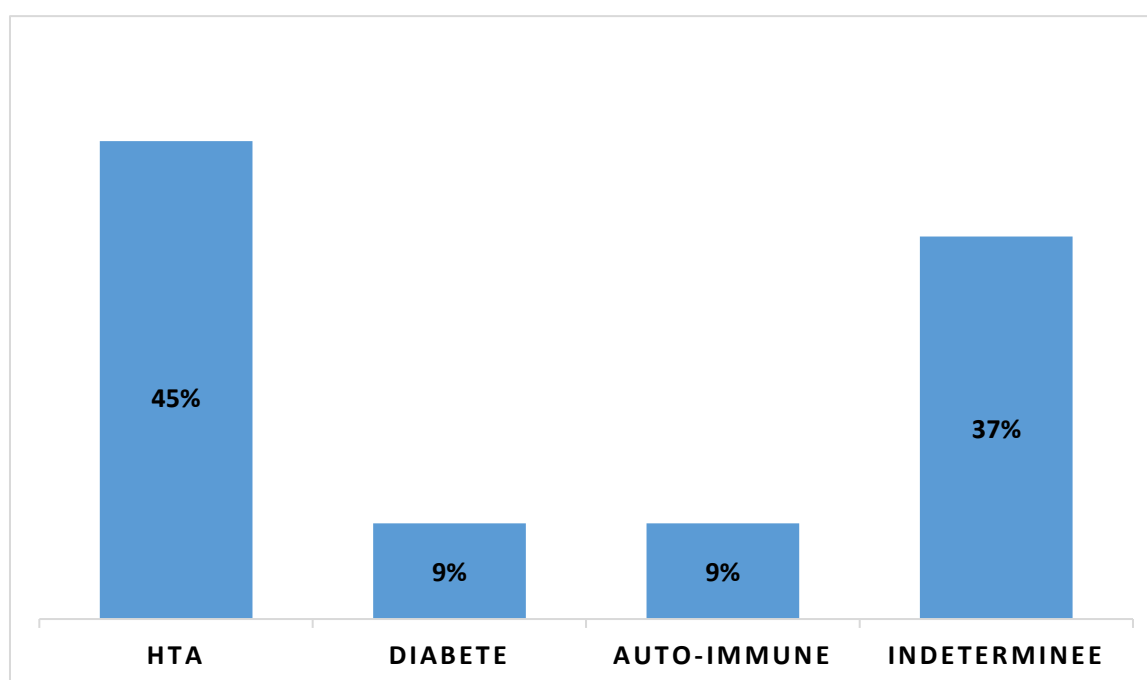


Figure 4:Etiologie de la néphropathie

c Indice de la masse corporelle IMC :

Nous avons aussi répartis nos patients en fonction de leur indice de la masse corporelle (IMC) selon la classification de l'OMS. 08 de nos patients avaient un poids normal soit 73% de notre série alors que 03 patients avaient un surpoids (soit 27%) par contre aucun de nos cas n'avait une maigreur ou une obésité.(Figure 5)

L'IMC moyen de nos patients est de 23.95 kg/m² avec des extrêmes qui varient de 20 et 29.7 kg/m².

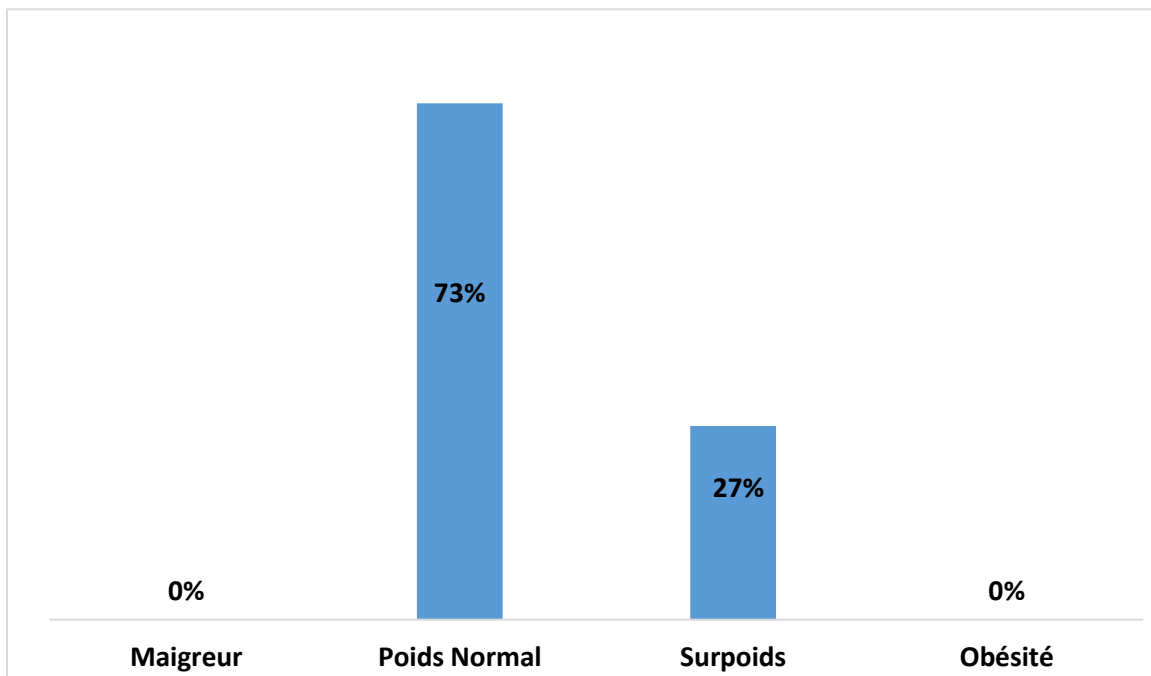


Figure 5: Répartition selon l'IMC

3 Caractéristiques biologiques :

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan biologique standard avant le début du traitement comportant une NFS, bilan rénal (urée, créatinine), bilan hépatique complet (ASAT, ALAT, GGT, PAL, Bilirubine totale, Bilirubine conjuguée), TP, Albuminémie. Le bilan pré thérapeutique est revenu normal chez tous nos patients

4 Caractéristiques Virologiques :

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

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

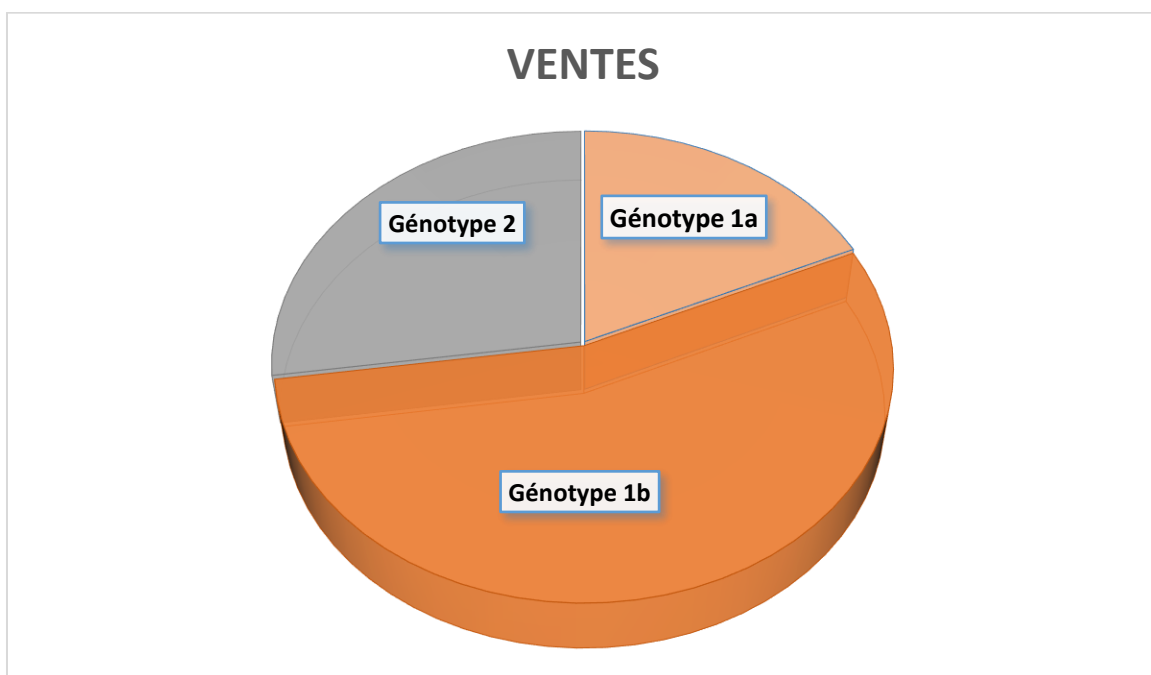


Figure 6: Répartition selon le génotype et les sous types

Dans notre série le génotype 1 était largement plus fréquent avec une fréquence de 73% (n=8) suivi par le génotype 2 à 27% (n=3).

On note aussi une prédominance du sous type 1b avec 75% (n : 6) par rapport au sous type 1a à 25%(n :2) .Par contre on a noté l'absence des autres génotypes 3, 4,5 et 6.

Dans notre série ,la moyenne de la charge virale est de 5.84log.

On a recherché systématiquement les coïnfections par le virus de l'hépatite B et aussi le VIH. Une seule coïnfection par l'HVB chez une patiente cirrhotique avec un profil d'hépatite chronique Ag Hbe + , alors qu'aucune coïnfection par le VIH n'a été notée.

5 Evaluation de la fibrose :

L'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique doit être systématique pour diagnostiquer une cirrhose. Les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique recommandées par la Haute Autorité de Santé (HAS) doivent être utilisées : mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan ou test sanguin (FibroTest, FibroMètre, Hépascore). Même si la cirrhose est cliniquement évidente, les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique ont un intérêt pronostique(13)

Tous nos patients ont bénéficié d'une évaluation de la fibrose par couplage échographie et Fibroscan. La moyenne d'élasticité hépatique est de 7.62Kpa avec des extrêmes variant de 3.3 à 16 Kpa, ainsi une seule patiente de notre série était cirrhotique compensée(Child A6).

B Traitement antiviral :

1 Statut thérapeutique des patients :

Dans notre série, 82% des patients sont naïfs de tout traitement antiviral (n :9) alors que 18% sont des non répondeurs à la bithérapie pégylée (n :2)(figure 7)

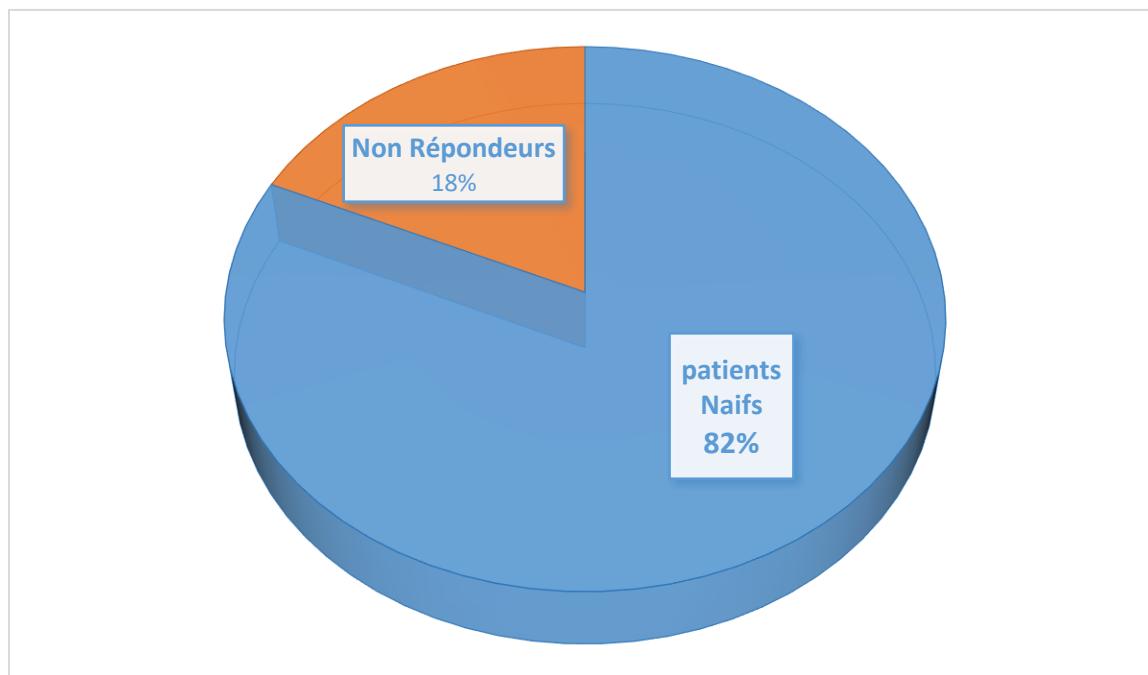


Figure 7: Répartition selon le statut thérapeutique des patients

2 Efficacité thérapeutique :

Tous nos patients ont été mis sous l'association de :

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

Prise quotidienne après la séance d'hémodialyse le jour de la dialyse à horaire fixe .Une seule patiente a été mise sous Ténofovir 300mg/semaine en plus de l'association Sofosbuvir–Daclatasvir en vue de la coïnfection VHC–VHB.

Un suivi clinique et biologique régulier est réalisé chez nos patients au cours du traitement par les antiviraux directs.

Les valeurs des charges virales sont notamment mesurées avant l'initiation du traitement, puis 03mois après arrêt du traitement à la recherche de la Réponse virologique soutenue (RVS).

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

Dans notre étude, tous les patients ayant fini le traitement ont obtenu une RVS (10/10) quel que soit leur génotype (Figure8) alors qu'un seul patient est décédé à la 8^{ème} semaine après traitement suite à la découverte fortuite d'une tumeur pulmonaire métastatique lors d'un épisode de pneumonie aigue.

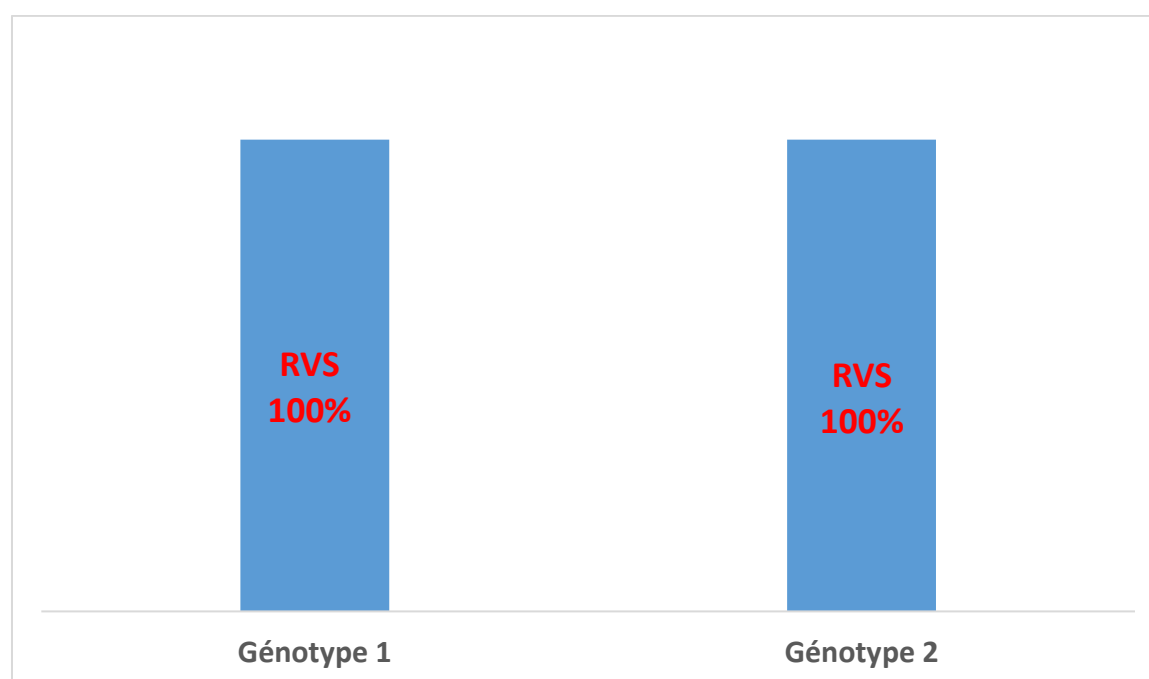


Figure 8: Réponse virologique soutenue(RVS)

3 Tolérance du traitement :

Les agents antiviraux directs du VHC ont un très bon profil de tolérance.

Les effets indésirables cliniques les plus fréquemment décrits sont la fatigue, les céphalées, l'insomnie, l'irritabilité, et rarement l'éruption cutanée et les

signes cardiaques. Ils sont le plus souvent banales et n'entraînent que rarement un arrêt du traitement.(13)

Dans notre série on a cherché ces effets indésirables, et les résultats sont présentés dans le tableau3.

Effets Secondaires	Nombre(n)	Pourcentage(%)
Fatigue	2	18%
Céphalées	0	0%
Irritabilité	0	0%
Insomnie	0	0%
Eruption cutanée	0	0%
Signes cardiaques	0	0%
Aggravation de la Fonction hépatique	0	0%

Tableau 3:Effets Secondaires du traitement

Nous avons aussi évalué l'impact de ces antiviraux directes sur certains paramètres biologiques (ASAT ,ALAT,GGT ,Bilirubine, taux de plaquette, DFG) en comparant les valeurs avant de démarrer le traitement avec ceux obtenues à la fin du traitement. Aucune aggravation du bilan biologique n'a été notée chez nos patients.

IV DISCUSSION :

A Diagnostic :

1 clinique :

a Circonstances de découverte :

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

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

_ Un épisode d'hépatite aigue reconnue, symptômes cliniques : en particulier l'asthénie, complications (Cirrhose, CHC, IHC)

Dans notre série, l'infection par l'hépatite C a été découverte chez tous nos patients lors d'un dépistage systématique fait par le néphrologue traitant.

b Signes cliniques :

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

c Manifestations hépatiques :

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

Ictère modéré, prurit, douleur de l'HCD, signes de cirrhose: HTP, IHC

d manifestations extra- hépatiques :(14) (TABLEAU 4)

*** Cryoglobulinémie mixte (CM) :**

type II ou III, elles sont associées à une VHC dans 30 à 90% des cas. Elles sont découvertes à l'occasion d'arthralgies, d'un purpura, d'un Sd de Raynaud ou d'une glomérulonéphrite membranoproliférative, ou d'une neuropathie

sensitive ou centrale, thrombose. A l'inverse on trouve une CM asymptomatique chez 20 à 50% des porteurs de VHC

* Glomérulonéphrites Membrano-prolifératives :

Due à un dépôt de complexes immuns au niveau des glomérules

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

* Manifestations cutanées :

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

Erythème noueux, urticaire

* Manifestations neurologiques :

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

* Maladies auto-immunes :

– Syndrome Sec oculo-buccal ressemblant au sd Gougerot Sjogren

– Thyroïdite auto-immune, Thrombopénie auto-immune

– Auto anticorps : la présence d'autoAc sériques est relativement fréquente et ne semble pas avoir de signification pathologique particulière. En particulier :

Ac Anti-nucléaires, Ac Anti-muscle lisse trouvés dans 20% des cas

* Autres :

Lymphoproliférations malignes

Vascularites systémiques : Périarthrite noueuse

Arthralgie, myalgie, fibrose pulmonaire

Tableau 4: MANIFESTATIONS EXTRA-HÉPATIQUES ASSOCIÉES À L'HVC

1. <i>Atteintes extra-hépatiques liées au VHC</i> • Cryoglobulinémies mixtes [36-55 %] • Neuropathie périphériques [9-45 %] • Néphropathies glomérulaires membrano-prolifératives [4-6 %] • Fatigue [35-67 %] • Arthralgies-myalgies [23-35 %] • Syndromes secs [9-67 %] • Production d'auto-anticorps : antinucléaires [17-41 %], anti-cardiolipine [3-44 %], anti-muscle lisse [9-40 %], anti-thyroglobuline [8-13 %], anti-LKM1 [3-6 %] • Vascularites systémiques de type périartérite noueuse [1-2 %] • Lymphoproliférations malignes [0-39 %] • Prurit [15-20 %] • Thrombopénies auto-immunes [10 %] • Porphyries cutanées tardives [1-5 %] • Diabète sucré [14-33 %]
2. <i>Atteintes extra-hépatiques dont l'association au VHC paraît fortuite</i> • Leucoencéphalite multifocale progressive • Ulcère cornéen de Mooren • Polyradiculonévrite chronique • Erythème noueux • Fibrose pulmonaire
1. <i>Atteintes extra-hépatiques induites par l'Interféron</i> • Sarcoidose • Lichen • Psoriasis • Vascularite cutanée • Dysthyroïdie • Thrombopénie auto-immune

e Examen clinique :

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

Tous nos patients avaient un examen clinique quasi-normal, aucun signe d'HTP ou d'insuffisance hépatocellulaire n'a été noté.

1 Particularités chez les insuffisants rénaux chroniques et hémodialysés . (15),(16),(17),(18),(26)

L'histoire naturelle de l'hépatite virale C chez l'hémodialysé est, par contre, caractérisée par une évolution à bas bruit. En effet, et comme l'ont démontré Fabrizi et al. Depuis 10 ans, le taux des transaminases est bas au cours de l'insuffisance rénale chronique (IRC). Cette diminution a été attribuée à la carence en vitamine B6 et à la présence de toxines urémiques dans le sang qui

pourrait altérer la détection des transaminases. Cependant malgré cette baisse, le taux des transaminases est élevé chez les patients IRC porteurs d'une hépatite C en comparaison avec les anti-VHC négatifs même dans la fourchette normale du laboratoire.

Gouveia et al. ont comparé le taux d'ALAT (alanine aminotransférase) chez 202 hémodialysés dont 15 anti-VHC positifs . Les auteurs ont constaté que le rapport des ALAT sur la limite supérieure de la normale est de 0,7 chez les patients infectés par le virus. Ils ont conclu qu'un taux dépassant 70 % de la limite supérieure normale du laboratoire est fortement prédictif d'hépatite virale C avec une sensibilité de 67 % et une spécificité de 75 %.(17)

Dans notre série ,tous nos patients avaient un taux de transaminases normales au début du traitement

Comme dans la population générale, le diagnostic de l'hépatite virale C par les anticorps anti-VHC est confronté à de faux positifs et de faux négatifs, avec un taux de 4 % et 9 % respectivement. On peut donc conclure que la PCR est le moyen idéal pour détecter précocement une hépatite C. Cependant, la recherche d'ARN viral n'est pas toujours disponible aux laboratoires, surtout au niveau des hôpitaux périphériques , et a un impact économique considérable. Fabrizi et al. ont voulu savoir si l'antigène du virus de l'hépatite C peut améliorer la situation. Ils ont constaté que dans la population des hémodialysés aussi, il y avait une corrélation linéaire entre l'antigène core et l'ARN viral . Ce travail confirme la fiabilité et la forte sensibilité du test ELISA de 4e génération chez les hémodialysés.

Sur le plan pratique, l'apport de ce test a été étudié récemment en Inde chez 250 hémodialysés chroniques(HDC) . Dans ce travail, ils ont remarqué que 13

patients négatifs pour l'anticorps contre le virus de l'hépatite C (Ac anti-VHC) ont été détectés par l'antigène core malgré la faible charge virale. Les auteurs ont suivi ces patients pendant six mois et ont constaté que ce test a permis le diagnostic précoce de quatre patients (six mois avant).

Malgré tous ces moyens, de plus en plus pertinents, l'hépatite virale C est peut être sous-estimée en hémodialyse. Barril et al. ont recherché l'infection par le virus de l'hépatite C occulte chez 109 patients ayant une élévation des enzymes hépatiques inexpliquée. L'ARN viral a été recherché dans les cellules mononucléées sanguines périphériques. Cette recherche était positive chez 45 patients et 26 patients seulement étaient positifs par PCR en temps réel.

2 Paraclinique :

a Biologie :

***Tests hépatiques :**

Les Transaminases ont une évolution fluctuante peuvent être normales ou augmentées avec un rapport ALAT > ASAT au stade d'hépatite chronique avant le stade de cirrhose. Le bilan de cholestase (GGT, PAL, Bilirubine) est en général normal ou modérément élevé.

*** Marqueurs sérologiques :**

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

*** Marqueurs virologiques :**

_ PCR qualitative : permet la détection qualitative de l'ARN du VHC (+/-), avec un seuil de détection de 50 UI/ml pour démontrer la réplication virale

_ PCR quantitative= charge virale : avec un seuil de 15 UI/ml. Il a surtout un intérêt dans le bilan pré-thérapeutique et la surveillance.

_ Test de génotypage (biologie moléculaire) afin de déterminer le génotype du VHC, facteur déterminant dans la prise en charge thérapeutique.

Les génotypes 1 et 2 sont les plus fréquents au Maroc. Dans notre série le génotype 1 était largement plus fréquent avec une fréquence de 73% (n=8) suivi par le génotype 2 à 27% (n=3). On note aussi une prédominance du sous type 1b avec 75% (n : 6) par rapport au sous type 1a à 25%(n :2) .Par contre on a noté l'absence des autres génotypes 3, 4,5 et 6.

*** Recherche de comorbidités :**

*Recherche systématique des coinfections(HVB, HIV, HVA).Éliminer un syndrome métabolique (bilan lipidique+glycémie), puis la Recherche d'une cryoglobulinémie si le patient est symptomatique

b L'échographie abdominale

L'échographie est , dans la majorité des cas ,normale. peut montrer parfois une «stéatose hépatique», adénopathies hilaires, signes de cirrhose avec un aspect de foie dysmorphique et des signes de complications : signes d'HTP, ascite, CHC .

Tous les patients de notre série avaient une échographie abdominale sans particularités, sauf une patiente dont l'échographie a montré des signes de cirrhose.

c L'endoscopie oeso-gastro-duodénale :

A la recherche de varices œsophagiennes VO et de gastropathie hypertensive (selon les recommandations de BAVENO VI),ou des signes associés : ulcère

Une seule patiente cirrhotique de notre étude a bénéficié d'une FOGD ayant montré des varicosités œsophagiennes.

d 4.2.4 Ponction Biopsie du foie (PBF) :

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

e Les tests non invasifs :

Ces tests permettent d'avoir des résultats indirects sur le niveau de fibrose ,et ils ont l'avantage de n'être pas traumatisants et de pouvoir être répétés aussi souvent que nécessaire.

*** Le Fibrotest : (19)**

C'est un index estimatif de fibrose hépatique établi d'après les valeurs de dosage de 5 paramètres, et en fonction de l'âge et du sexe du patient.

Les marqueurs du Fibrotest sont les suivants : alpha-2 macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine-A1, bilirubine totale, g-glutamyl-transpeptidase.

Fibrotest	Estimation du stade de fibrose
0,75 – 1,00	F4
0,73 – 0,74	F3 - F4
0,59 – 0,72	F3
0,49 – 0,58	F2
0,32 – 0,48	F1 – F2
0,28 – 0,31	F1
0,22 – 0,27	F0 – F1
0,00 – 0,21	F0

Tableau 5 :correspondance entre la valeur du score Fibrotest et le stade de Fibrose

*L'ActiTest : (20)

L'estimation est établie d'après les valeurs de dosages de 6 paramètres(alpha-2macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine-A1, bilirubine totale, gglutamyl-transpeptidase, ALAT) et en fonction de l'âge et du sexe. L'ActiTest donne une estimation de l'intensité de l'inflammation, et de l'activité de destruction des cellules hépatiques.

Actitest	Estimation du grade d'activité
0,64 – 1,00	A3
0,61 – 0,63	A2 – A3
0,53 – 0,60	A2
0,37 – 0,52	A1 – A2
0,30 – 0,36	A1
0,18 – 0,29	A0 - A1
0,00 – 0,17	A0

Tableau 6:correspondance entre la valeur de l'Actitest et l'activité nécrotico-inflammatoire

*Le FibroMètre (21) :

Le FibroMètre est un score non invasif de fibrose basé sur la mesure de 9 marqueurs sanguins (alpha2-macroglobuline, acide hyaluronique, numération plaquettaire, taux de prothrombine, aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, urée, bilirubine totale et gamma-glutamyltranspeptidase) avec un ajustement sur l'âge et le sexe. Le FibroMètre est adapté à chaque étiologie et précise le score de fibrose et le pourcentage de fibrose dans le foie qui est appelé aire de fibrose. Il existe un FibroMètre spécifique pour les hépatopathies d'origine virale, alcoolique et métabolique (stéatose). Ce test génère un score de fibrose avec une équivalence en stade Métavir F.

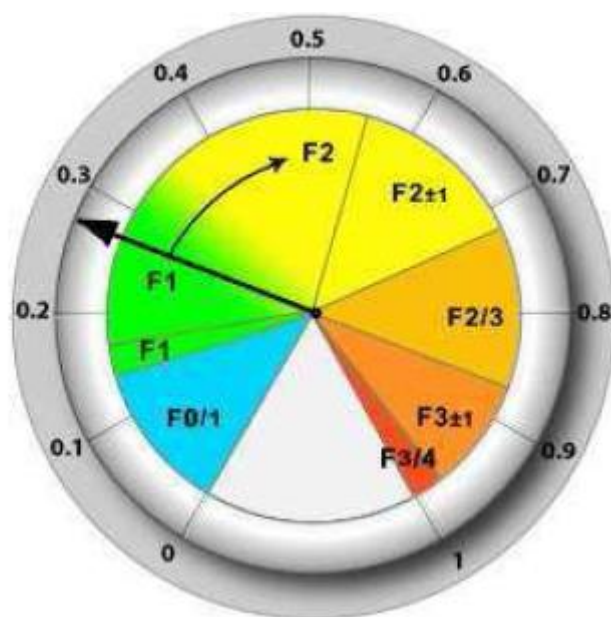


Figure 9: équivalence de fibrose en stade de Métavir généré par Fibromètre

f Fibroscan :

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

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

L'utilité d'associer les scores ou les marqueurs chez un même patient a été évaluée dans plusieurs études présentées récemment (22),(23). L'association Fibroscan et Fibrotest améliore la performance diagnostique par rapport à chacun des tests pris isolément. Pour les scores de fibrose, le bénéfice de

l'association semble modeste mais reste à être précisé sur de grandes études . (22),(23)

B Traitement :

1 Buts du traitement de l'Hépatite Virale C :

L'objectif du traitement est l'obtention d'une éradication virale. Celle-ci est affirmée par la persistance d'un ARN du VHC indétectable 12 semaines après la fin du traitement RVS12. La guérison virologique permet d'améliorer le pronostic vital et les complications de la maladie hépatique mais aussi des comorbidités et des manifestations extra-hépatiques.

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

- Arrêter la réplication virale
- Eradiquer le virus
- Réduire l'activité de la maladie
- Diminuer la progression de la fibrose
- Eviter la survenue d'une cirrhose et d'un carcinome hépatocellulaire.
- Diminuer la mortalité liée au VHC

2 Traitements pour l'HVC chronique disponibles en 2019

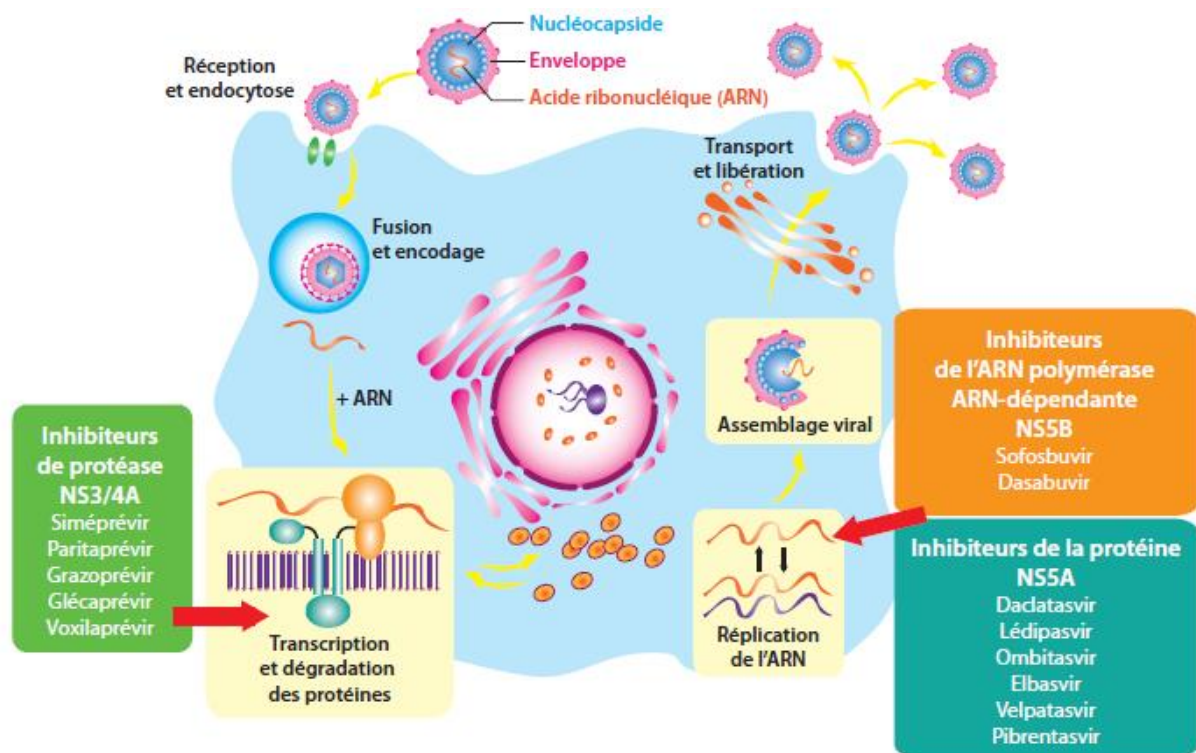


Figure 10: Les cibles potentielles des agents antiviraux directs

L'identification et la caractérisation des différentes protéines du cycle de réplication du VHC et de leurs unités fonctionnelles (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B) ont constitué une avancée majeure (24),(25),(26) (figure 10). Leur reconnaissance en tant que potentielles cibles thérapeutiques a permis le développement des AAD, avec l'avènement de trois groupes de molécules : (Tableau 7)

*Inhibiteurs de protéase NS3/4A :

La protéase virale NS3 associée à son cofacteur NS4 joue un rôle majeur dans la réplication du virus de l'hépatite C .

Les Inhibiteurs de protéase NS3/4A : (13)

1^{ère} génération : Telaprevir, Boceprevir, Simeprevir

2^{ème} génération : Paritaprevir, Grazoprevir, Voxilaprevir, Glecaprevir

* Les inhibiteurs de l'ARN polymérase NS5B :

En se liant à l'ARN polymérase NS5B, ces molécules inhibent l'initiation de la transcription de l'ARN et l'élongation de la chaîne d'ARN naissante, perturbant ainsi la réplication du VHC.

On distingue deux groupes de molécules qui ciblent l'ARN polymérase NS5B :

- Les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques qui miment les substrats naturels et ciblent le site catalytique de l'enzyme. Ils présentent l'avantage de ne pas être spécifiques de génotypes et d'avoir une barrière génétique à la résistance élevée.
- Les inhibiteurs non nucléosidiques ciblent un des cinq sites allostériques (A à E) situés à la surface de l'enzyme, empêchant la transition conformationnelle de l'enzyme, nécessaire à l'initiation de la synthèse d'ARN. Ils sont efficaces exclusivement sur les VHC de génotype 1 et sont exposés à un risque plus élevé de résistance.

–Inhibiteurs de NS5B :

Nucléosidiques ou nucléotidiques : Sofosbuvir

Non-nucléosidiques : Dasabuvir

*Les inhibiteurs de NS5A :(27)

La protéine NS5A est une protéine virale indispensable à la formation des complexes de réplication. Les inhibiteurs de NS5A perturberaient le fonctionnement des complexes de réplication en provoquant une redistribution de la protéine NS5A du réticulum endoplasmique vers les gouttelettes lipidiques et en bloquant l'expression de la forme hyperphosphorylée de la protéine NS5A.

Les principales caractéristiques des inhibiteurs de la NS5A sont leur importante puissance virologique et leur barrière de résistance faible.

Les inhibiteurs de NS5A : Daclatasvir, Ledipasvir, Ombitasvir, Elbasvir, Velpatasvir, Pibrentasvir.

Médicaments	Présentation	Posologie
Ribavirine	Comprimés à 200 ou 400 mg	1000 mg/j si poids < 75 kg 1200 mg/j si poids ≥ 75 kg
Sofosbuvir	Comprimés à 400 mg	1 comprimé par jour
Simeprevir	Comprimés à 150 mg	1 gélule par jour
Daclatasvir	Comprimés à 30, 60 ou 90 mg	1 comprimé par jour
Sofosbuvir + Ledipasvir	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Ledipasvir 90 mg	1 comprimé par jour
Dasabuvir	Comprimés à 250 mg	1 comprimé matin et soir
Paritaprevir/Ritonavir + Ombitasvir	Comprimés avec Paritaprevir 75 mg, ritonavir 50 mg et Ombitasvir 12,5 mg	2 comprimés une fois par jour
Grazoprevir + Elbasvir	Comprimés avec Grazoprevir 100 mg et Elbasvir 10 mg	1 comprimé par jour
Sofosbuvir + Velpatasvir	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Velpatasvir 100 mg	1 comprimé par jour
Glecaprevir + Pibrentasvir	Comprimés avec Glecaprevir 100mg et Pibrentasvir 40 mg	3 comprimés une fois par jour
Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Velpatasvir 100 mg et Voxilaprevir 100 mg	1 comprimé par jour

Tableau 7:Présentation et posologie des médicaments de l'hépatite C(13)

Le Maroc a réussi à obtenir l'autorisation pour produire des génériques des antiviraux directes et devient ainsi le quatrième pays au monde (après l'Égypte, l'Inde et le Bangladesh)(28) à produire ses propres médicaments génériques pour le traitement l'infection par le virus de l'hépatite virale C (VHC).

le SOFOSBUVIR mis sur le marché marocain depuis le 10 décembre 2015, alors

que le DACLATASVIR ,le 31 mars 2016, ce qui a bouleversé le traitement de l'Hépatite C dans notre pays .Puis par la suite un autre médicament générique a été mis sur le marché sous forme d'une combinaison de deux produits : Lédipasvir 90mg et sofosbuvir400mg .

Récemment en 2019,le ministère de santé a autorisé la commercialisation d'un nouveau générique associant le sofosbuvir 400mg et le VELPATASVIR 100mg ,sans oublier l'association Grazoprevir 100 mg et Elbasvir 50 mg disponible en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).

Les Caractéristiques des Médicaments utilisés dans notre étude :

***Sofosbuvir :**

Le sofosbuvir est un analogue nucléotidique, inhibiteur de la polymérase NS5B du VHC. Le sofosbuvir est un agent antiviral à action directe (inhibiteur pan-génotypique de la polymérase).

La réplication de l'ARN du VHC est médiée par un complexe de réplication multi-protéique membranaire. La polymérase (protéine NS5B) est l'ARN-polymérase ARN- dépendante (ApAd) du VHC. Il s'agit de la sous-unité initiatrice et catalytique de ce complexe de réplication, essentielle au cycle réplcatif viral.

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

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

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

Les mécanismes d'élimination rénale du sofosbuvir restent à ce jour inconnus. On peut raisonnablement évoquer une excrétion tubulaire par analogie avec d'autres analogues anti-viraux. Ces mécanismes cependant restent à étudier. La demi-vie terminale médiane du sofosbuvir et du GS-331007 sont de 0,4 et 27 heures, respectivement.

Le Sofosbuvir n'est pas métabolisé par le cytochrome P450, mais est transporté par la protéine P-gp (P-glycoprotein). Les médicaments qui sont de puissants inducteurs de P-gp diminuent significativement les concentrations plasmatiques de Sofosbuvir et pourraient donc diminuer l'efficacité du Sofosbuvir. De ce fait, le Sofosbuvir ne doit pas être administré avec les médicaments inducteurs de P-gp comme la rifampicine, la carbamazépine, ou la phénytoïne. Il existe aussi des interactions avec la rifabutine, la rifapentine, et le modafinil. L'administration d'amiodarone (et possiblement aussi la dronedanone) avec le Sofosbuvir est contre-indiquée du fait du risque de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire. Le mécanisme de cette interaction n'est pas connu.

***Daclatasvir :**

Le Daclatasvir est un inhibiteur de la protéine non structurale 5A (NS5A), une protéine multifonctionnelle constituant un composant essentiel du complexe de réplication du VHC. Le Daclatasvir inhibe la réplication de l'ARN viral et l'assemblage des virions. La fixation aux protéines est de 99%.

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

L'exposition au Daclatasvir est diminuée chez les patients avec cirrhose (quel que soit le score de Child). Cependant, aucune adaptation de dose n'est nécessaire. Par rapport aux sujets avec fonction rénale normale, l'AUC du Daclatasvir est plus élevée de 18 %, 39 % et 51 % chez les sujets avec clairance de la créatinine respectivement de 60, 30 et 15 ml/min. Chez les patients hémodialysés, l'AUC de Daclatasvir est augmentée de 20 %. Aucun ajustement de dose de Daclatasvir n'est nécessaire chez les patients avec insuffisance rénale. Le Daclatasvir est un substrat du CYP3A4 et un substrat et un inhibiteur de P-gp. C'est aussi un inhibiteur de OATP1B1 et de BCRP. La coadministration de Daclatasvir avec les médicaments qui induisent le CYP3A4 et la P-gp (diminuant alors la concentration de Daclatasvir) est contre-indiquée. Ainsi, la dose de Daclatasvir doit être adaptée lors d'une co-administration avec les anti-convulsivants (carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital), certains antibiotiques (rifampicine, rifabutine, rifapentine), certains antirétroviraux (inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase, inhibiteurs de

protéase, evitegravir/cobisistat) ou la dexaméthasone systémique. La dose de Daclatasvir doit être réduite à 30 mg/j en présence de clarithromycine, telithromycine, érythromycine, ketoconazole, itraconazole, posaconazole et voriconazole, atazanavir, evitégravir/cobisistat).

3 Indications :

Un traitement antiviral doit être proposé à tous les patients qui ont une hépatite chronique C, naïfs ou en échec d'un précédent traitement, avec une maladie hépatique compensée ou décompensée, à l'exception de ceux qui ont une comorbidité limitant leur espérance de vie à court terme.

L'hépatite chronique virale C n'est pas une maladie uniquement hépatique mais une maladie générale(29). Les critères d'indication de traitement uniquement liés à la sévérité de la fibrose hépatique sont obsolètes. L'accès universel au traitement est un objectif clair, recommandé par les différentes sociétés savantes européennes et françaises.

L'impact sur la morbi-mortalité serait alors maximal (30). Il n'y a aucun argument médical pour refuser à un patient un traitement efficace et sans effet indésirable majeur. Le traitement n'est pas recommandé chez des patients qui ont une espérance de vie limitée à court terme, liée à des comorbidités extra-hépatiques.

a Recommandations pour le Traitement de l'hépatite C chronique chez les patients en insuffisance rénale chronique et les hémodialysés

- **Recommandations Européennes pour le traitement de l'hépatite C chez les patients atteints de l'insuffisance Rénale :EASL 2018 (31)**

Chez les patients qui ont une insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire estimé ≥ 30 ml/min/1,73 m²), aucun ajustement de dose n'est nécessaire , mais ces patients doivent être soigneusement surveillé .

Chez les patients qui ont un débit de filtration glomérulaire estimé < 30 ml/min/1,73m², doivent être traités dans des centres experts, sous étroite surveillance par une équipe multidisciplinaire.

Le sofosbuvir doit être utilisé avec prudence chez les patients avec un DFG <30 ml / min / 1,73 m² ou avec une insuffisance rénale terminale, uniquement si aucun autre traitement n'est disponible, car aucune recommandation posologique ne peut actuellement être donnée pour ces patients.

Les patients infectés par l'HVC et ayant une insuffisance rénale sévère (DFG <30 ml / min / 1,73 m²) ou présentant une insuffisance rénale terminale sous hémodialyse, sans indication de transplantation rénale, doivent être traités avec l'association à dose fixe de Glécaprévir et de Pibrentasvir pour 8 ou 12 semaines, selon les recommandations générales.

Les patients infectés par le génotype 1a et les patients prétraités infectés par le génotype 4 avec une insuffisance rénale sévère (DFG <30 ml / min / 1,73 m²), ou avec une insuffisance rénale terminale au stade de l'hémodialyse, sans indication de transplantation rénale et avec un ARN du VHC $\leq 800\,000$ UI / ml

(5,9 Log₁₀ UI / ml), peuvent être traités par l'association Grazoprévir +Elbasvir pendant 12 semaines.

Les patients infectés par le génotype 1b avec insuffisance rénale (DFG<30 ml / min / 1,73 m²), ou avec une insuffisance rénale terminale au stade de l'hémodialyse , sans indication de transplantation rénale, peut être traitée avec l'association Grazoprevir et de l'Elbasvir pendant 12 semaines, ou avec l'association de Paritaprevir, Ombitasvir et Dasabuvir boostés par le Ritonavir pendant 12 semaines.

Chez les patients dialysés en projet de greffe rénale, l'initiation du traitement en pré ou post transplantation doit être discutée au cas par cas.

- **Recommandations Américaines pour le traitement de l'hépatite C chez les patients atteints de l'insuffisance Rénale :AASLD 2019**

Les patients infectés par le génotype 1b avec insuffisance rénale (DFG<30 ml / min / 1,73 m²), ou avec une insuffisance rénale terminale au stade de l'hémodialyse, sans indication de transplantation rénale, peut être traitée avec l'association Grazoprevir et de l'Elbasvir pendant 12 semaines.

Les patients infectés par l'HVC et ayant une insuffisance rénale sévère (DFG<30 ml / min / 1,73 m²) ou présentant une insuffisance rénale terminale sous hémodialyse,doivent être traités avec l'association à dose fixe de Glécaprévir et de Pibrentasvir pour 12 semaines.

Schémas thérapeutiques à base de Sofosbuvir : Malgré des concentrations plus élevées du métabolite du GS-331007 sofosbuvir, chez les patients atteints

d'insuffisance rénale, plusieurs études démontrent l'innocuité des schémas à base de sofosbuvir chez cette population.

En novembre 2019, la FDA a modifié les recommandations pour les schémas contenant du Sofosbuvir afin de permettre son utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale, y compris ceux avec un DFG ≤ 30 ml / min et ceux sous dialyse.

Métabolisme de l'Elbasvir, du Grazoprévir et du Lédipasvir : ces molécules sont principalement métabolisées au niveau hépatique et subissent une élimination rénale minimale. aucun ajustement des doses n'est nécessaire en cas d'utilisation de ces molécules pour le traitement de l'HVC quel que soit le stade de l'insuffisance rénale.

Génotypes mixtes

Rarement, les tests de génotypage peuvent indiquer la présence d'une infection mixte (par exemple, les génotypes 1a et 2). Les données de traitement pour les génotypes mixtes avec des antiviraux à action directe sont rares, mais l'utilisation d'un schéma pangénotypique doit être envisagée. Lorsque la combinaison correcte ou la durée du traitement n'est pas claire, un avis d'un centre expert est recommandé

4 Efficacité et tolérance du traitement chez les insuffisantes rénales chroniques et les hémodialysés :

Depuis plus de 15 ans, le traitement de référence dans la population générale infectée par HVC était basé sur la bithérapie par interféron et ribavirine qui nécessitait des injections hebdomadaires pendant 24 à 48 semaines permettant une réponse virologique prolongée dans 40–80 % des cas (32),(33).

Chez les patients dialysés, la tolérance était souvent mauvaise, conduisant à une interruption thérapeutique dans 6–38 % des cas. En plus des effets secondaires classiquement associés à l'interféron chez les patients sans insuffisance rénale chronique, on observe parfois chez les dialysés déjà fragiles des effets secondaires sévères, notamment cardiovasculaires (cardiomyopathies symptomatiques, angor, hémorragies cérébrales, etc.)

La réponse virologique varie entre 20 et 100 % selon les séries en fonction de la dose et de la durée du traitement (34),(35). Mais le taux de réponse en l'absence de ribavirine est moindre que chez les patients non dialysés.

La ribavirine a été longtemps contre-indiquée chez les patients Insuffisants rénaux à partir d'une créatinénémie > 200 mmol/L en raison du risque d'anémie hémolytique sévère. La constatation de bons résultats en associant l'interféron à la ribavirine chez des patients insuffisants rénaux infectés par le VHC a remis sa indication chez les hémodialysés chroniques, ceci en ajustant la dose de ribavirine selon la fonction rénale. (35),(36) mais une anémie majeure nécessitant de fortes doses d'érythropoïétine, une supplémentation ferrique et des transfusions sanguines ont été observées.

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

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

La mise à disposition de cette nouvelle génération d'antiviraux d'action directe a annoncé une révolution dans les traitements des personnes porteuses d'infection chronique par le virus de l'hépatite C, mieux tolérés, plus efficaces, avec des données disponibles aujourd'hui qui permettent d'espérer la guérison virologique de plus de 90% des malades après une cure de 12 ou 24 semaines seulement (37).

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

GREGORY L.(38) de l'université Harvard aux USA a rapporté en août 2015 l'expérience du service de gastroentérologie et de néphrologie dans le traitement à base de sofosbuvir chez 6 patients souffrant d'insuffisance rénale sévère infectés par le virus de l'hépatite C. C'était la première série publiée de patients atteints d'insuffisance rénale sévère traités avec un traitement antiviral à base de sofosbuvir pour une infection chronique par le VHC.

Tous les patients ont reçu un traitement à base de sofosbuvir à une dose de 400 mg une fois par jour. Trois patients ont reçu sofosbuvir et simeprevir, deux patients ont reçu sofosbuvir et ribavirine, et un patient a reçu sofosbuvir, ribavirine et Interféron pégylé. Quatre patients ont été traités pour 12 semaines et deux patients ont été traités pendant 24 semaines.

La RVS4 à S4 était de 100%, tous les patients ont gardés une charge virale Négative aux cours du traitement. La RVS 12 semaines après le traitement était de 67%. Deux rechutes ont eu lieu après l'interruption de traitement. Le premier patient (cirrhotique génotype 1b) a reçu 24 semaines de traitement par sofosbuvir avec la ribavirine. Le deuxième patient (cirrhotique génotype1) Il a récidivé après un traitement de 12 semaines à base de sofosbuvir et simeprevir . L'anémie s'est développée chez les trois patients traités par la ribavirine. Le seul patient qui a reçu de l'interféron pégylé a également développé une leucopénie. Un patient traité par Sofosbuvir et ribavirine, a aggravé le DFG pendant traitement antiviral. Les 03 patients mis sous Sofosbuvir 400 mg/j avec simeprevir 150mg/j n'ont présenté aucun effet indésirables.

L'étude TARGET(39) qui représente la plus grande cohorte prospective des patients traités pour VHC aux États-Unis ,a évalué l'efficacité et la tolérance des associations thérapeutiques contenant du sofosbuvir (sofosbuvir/siméprévir avec ou sans ribavirine, avec ou sans peg interféron) chez les patients infectés par le VHC avec différents stades d'insuffisance rénale.

Les patients étaient répartis selon leur débit de filtration glomérulaire (dialyse et ≤ 30 ml/min/1,73m², 30 à 45 ml/min/1,73m², 46 à 60 ml/min/1,73m², et plus de 60 ml/min/1,73m²). Cette étude a suivi 1789 patients dont 05 étaient des hémodialysés chroniques

04 patients ont reçu sofosbuvir(400mg/j) avec simiprevir et un patient a été mis sous sofosbuvir et ribavirine .

La réponse virologique soutenue(RVS) a été obtenue chez 83% des patients avec une moyenne de DFG₄₅ ml/min/1.73 m² traités par des régimes contenant du Sofosbuvir. Cependant, ces patients avaient des taux d'Anémie, une aggravation de la fonction rénale et des effets indésirables graves indépendamment de l'utilisation de la ribavirine .Les cinq patients hémodialysés chroniques ont tous obtenue la RVS.

Ces résultats restent similaires à notre étude, par contre nos patients n'ont pas présenté d'effets indésirables sévères, seulement deux de nos patients (soit 18%) ont présenté une fatigue profonde lors du traitement.

Ces études ont montré que chez les patients infectés par le VHC et traités par des protocoles contenant du Sofosbuvir, les taux de RVS ne sont pas significativement influencés par l'insuffisance rénale au début du traitement. Mais par contre cette population présente plus d'effets indésirables graves par rapport à la population générale.

Une étude a été faite par Desnoyer et al en 2016 (40) a décrit les données pharmacocinétiques et cliniques avec l'utilisation de sofosbuvir dans une série de 12 hémodialysés atteints d'hépatite virale C. Les patients ont reçu le sofosbuvir soit une fois par jour (n = 7) ou trois fois par semaine (n = 5) en

combinaison avec un autre agent (ribavirine, simeprevir, daclatasvir ou ledipasvir) après la dialyse.

08 patients ont été mis sous l'association sofosbuvir+daclatasvir dont 04 sous dose journalière de Sofosbuvir et 04 sous 3 dose /semaine de sofosbuvir après la séance de dialyse. La RVS a été obtenue chez 10 des 12 patients (83%). La rechute virologique s'est produite chez deux cirrhotiques, les deux ont été mis sous SOF (une dose 3 fois par sem) avec Daclatasvir .

Tous les patients qui ont été mis sous l'association Sofosbuvir +Daclatasvir à dose journalière ont obtenus la RVS ce qui rejoint les résultats trouvés dans notre étude.

La tolérance biologique et clinique était bonne pour tous les patients. Aucun événement indésirable grave n'a été noté au cours du traitement, Neuf effets indésirables de grade 1 ont été signalés chez 7 patients: 03 anémies, 02 maux de tête, 01 démangeaisons cutanées, 01 faiblesse musculaire, 01 toux et 01 angoisse, asthénie de 2ème grade a été signalé chez un patient et, un effet indésirable de 3eme grade (sepsis à Streptococcus) qui a été signalé à la 12ème semaine du traitement et qui a été considéré comme n'ayant aucun rapport avec le traitement avec SOF (1dose 3 fois/sem) et DCV [124].

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

Borgia et al.(41) a publié une étude en 2019 JOURNAL OF HEPATOLOGY évaluant l'efficacité et la tolérance du sofosbuvir / velpatasvir(400 mg / 100 mg) une fois par jour pendant 12 semaines chez les patients atteints d'HVC sous dialyse.59 patients ont été inclus dans l'étude . Dans l'ensemble, 56 des 59 patients ont atteint la RVS12 (95%; IC à 95% 86–99%). Sur les 3 patients qui n'ont pas atteint la RVS12, 2 patients ont présenté une rechute virologique déterminée après la 4e semaine de traitement et un patient est décédé par suicide après avoir atteint la RVS.

Ces résultats restent proches de celles de notre série , tous nos patients ayant finis le traitement ont obtenu une RVS (10/10) quel que soit leur génotype alors qu'un seul patient est décédé à la 8^{ème} semaine après traitement suite à la découverte fortuite d'une tumeur pulmonaire métastatique lors d'un épisode de pneumonie aigue.

Les effets indésirables étaient principalement des maux de tête (17%), de la fatigue (14%), des nausées (14%) et vomissements (14%). Des événements indésirables graves ont été signalés pour 11 patients (19%), et tous étaient considérés comme non liés au sofosbuvir /velpatasvir.Dans notre étude, les effets indésirables étaient mineurs (2 cas d'asthénie profonde), aucun évènement majeur n'a été noté.

Li et al (42);a réalisé en 2019 une revue systématique avec méta analyse de 21 études évaluant l'efficacité et la tolérance des protocoles thérapeutiques incluant le Sofosbuvir chez les patients atteints de l'hépatite C en insuffisance rénale terminale(stade 4–5).717 patients au total dont 419 hémodialysés soit(58.4%). Les protocoles à base de Sofosbuvir comprenaient:

Sofosbuvir + Simeprevir ± Ribvirine ;

Sofosbuvir + Paritaprevir ;

Sofosbuvir + Ribvirine

Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribvirine

Sofosbuvir + Ledipasvir ± Ribvirine, avec une administration variée de Sofosbuvir: 400 mg /jour, 200 mg/jour, 400 mg/48 h, 400 mg trois fois par semaine . La dose de Sofosbuvir a été rarement ajustée pendant le traitement : augmentée chez 02 patients de 200 mg à 400 mg/après 4 à 6 semaines et réduite chez 03 autres patients en raison de septicémie, d'inconfort digestif ou maux de tête intenses.

La moyenne de RVS 12 / 24 était à 97,1% (93,9–99,3%), ce qui rejoint nos résultats.

Les résultats des différentes études ainsi que les caractéristiques des patients ont été regroupés sur le tableau 8. (42)

Studies	Geographical origin	No. of patients	No. of dialysis recipients	History of Cirrhosis (%)	mean/median baseline RNA	Genotype	SOF-based regimen	Dose of SOF	SVR12/ 24 (FP)	NOS score
Aggarwal (2017) [19]	USA	14	14	20% (7/34)	8,375,388.6 IU/mL	GT1-60%, GT2-6.7%, GT3-20%, GT4-13.3%	SOF+SMV, SOF+RBV, SOF/LDV±RBV, SOF+PR, SOF+DCV 12-24 W	200 mg QD	92.8% 13/14	4
Akhi (2018) [26]	India	22	22	NA	2,642,495 IU/mL	GT1-63.6%, GT3-27.2%, GT4-9%	SOF+RBV 12 W	400 mg QD	80% 16/20	4
Beinhardt (2016) [27]	Austria	10	10	40% (30% decompensation)	6.1 ± 0.8 log IU/mL	GT1a-20%, GT1b-40%, GT3a-20%, GT4-20%	SOF+PR, SOF+SMV, SOF+DCV, SOF+RBV 12-24 W	400 mg QD	90% 9/10	4
Bera (2017) [20]	India	25	25	20%	6.4 ± 0.57 log IU/mL	GT3-72%, GT1-24%, GT4-4%	SOF+DCV 12-24 W	400 mg/48 h	100% 16/16	4
Bhamidimarri (2015) [31]	USA	15	12	60%	9.7 × 10 ⁶ IU/mL	GT1a-67%, GT1b-33%	SOF+SMV 12-24 W	200 mg QD or 400 mg/48 h	87% 13/15	4
Butt (2018) [45]	USA	137	NA	NA	NA	NA	SOF/LDV±RBV 12-16 W	400 mg QD	99% 103/108	3
Choudhary (2017) [21]	India	16	16	12.50%	7 (5-8) log IU/mL	GT1-69%, GT3-29%, GT-6%	SOF+PR, SOF+DCV±RBV 12 W	400 mg/48 h	80% 8/10	4
Desnoyer (2016) [32]	France	12	12	83%	6.99 (6.13-6.86) log IU/mL	GT1-92%, GT2-8%	SOF+SMV, SOF+DCV, SOF/LDV, SOF+RBV 12-24 W	400 mg QD or 400 mg TIW	83% 10/12	5
Dumortier (2017) [18]	France	90	35	54%	2,603,063 IU/mL	GT1-56%, GT2-12%, GT3-10%, GT4-18%, GT5-4%	SOF+RBV, SOF+PR, SOF+DCV±RBV, SOF+SMV±RBV 12-24 W	400 mg QD or 400 mg/48 h or 400 mg TIW	91% 43/47	5
Taneja (2018) [22]	India	65	54	32.3% (9% decompensation)	1.65 × 10 ⁶ (1.2 × 10 ⁵ -1.73 × 10 ⁶) IU/mL	GT1-69%, GT2-1%, GT3-34%	SOF+DCV 12-24w	200 mg QD	100% 65/65	5
Goei (2018) [23]	India	41	31	12%	5.9 (4.12-9.9) log IU/mL	GT3-54%, GT1-42%, GT4-5%	SOF+DCV 12-24 W	200 mg QD	100% 36/36	4
Yingli (2017) [24]	China	33	33	NA	1.7-7.8 log IU/mL	GT1b-21%, GT2a-73%, GT2a+1b-6%	SOF+DCV	200 mg QD	100% 33/33	4
Lawitz (2017) [33]	USA and New Zealand	18	0	11%	NA	GT1a-78%, GT1b-22%	SOF/LDV 12 W	400 mg QD	100% 18/18	4
Manoj (2018) [28]	India	64	11	NA	NA	NA	SOF+RBV, SOF/LDV, SOF+DCV 12-24 W	400 mg QD	100% 64/64	5
Mehra (2018) [46]	India	38	38	NA	5.75 (5.05-6.36) log IU/mL	GT1a-40%, GT1b-58%	SOF+DCV, SOF/LDV 12 W	400 mg QD or 400 mg/48 h	86.8% 33/38	5
Nazario (2017) [29]	USA	41	38	49%	NA	GT1a-66%, GT2-2%, GT3-2%	SOF+SMV, SOF/LDV, SOF+DCV 12-24 W	400 mg QD	100% 41/41	3
Saib (2017) [30]	USA	12	12	NA	30,499,500 ± 29,655,754 IU/mL	GT1a-40%, GT1b-25%, GT2-17%, GT3-17%	SOF+RBV, SOF/LDV±RBV	400 mg QD	70% 7/10	4
Saxena (2015) [47]	USA	18	5	75%	NA	NA	SOF+PR, SOF+RBV, SOF+SMV±RBV	400 mg QD	89% 11/13	5
Singh (2017) [34]	USA	36	30	27.8% (16.7% decompensation)	9.9 × 10 ⁵ IU/mL	G1-72%, G3-22%, G4-9%	SOF/LDV, SOF+DCV 12 W-24 W	400 mg QD	97.2% 35/36	4
Surendra (2018) [25]	India	21	21	0	NA (6.3% > 800,000 IU/mL)	GT1a-63%, GT1b-37%	SOF/LDV 12 W	400 mg/48 h	100% 19/19	5
Cox-North (2017) [35]	USA	29	NA	44% (14% decompensation)	NA	GT1-72%, GT2-7%, GT3-17%, GT6-4%	SOF/LDV±RBV, SOF+DCV±RBV 8-24 W	400 mg QD	100% 28/28	4

Tableau 8: Caractéristiques des patients

Ababou et al. (28) a réalisé , en 2017 à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat ,une étude similaire à notre travail évaluant ainsi l'efficacité et la tolérance des Antiviraux chez les insuffisants rénaux chroniques et les hémodialysés mais avec un échantillon plus petit. 06 patients ont été mis sous traitement par sofosbuvir 400mg/j en association avec daclatasvir 60mg/j. 100% des patients ont eu une charge virale négative à la 4^{ème} Semaine du traitement. La RVS 12semaine après arrêt du traitement a été obtenue chez 100% des cas. La tolérance était très bonne, une seule patiente a présenté une asthénie profonde. Ces résultats sont presque similaires à notre étude.

Touibi et al.(43),a publié sur la revue de médecine thérapeutique en 2018 ,un travail similaire à le nôtre évaluant le traitement de l'hépatite C par l'association sofosbuvir–daclatasvir chez les hémodialysés chroniques. Douze patients hémodialysés chroniques porteurs d'HVC ont été évalués, puis mis sous traitement (sofosbuvir 400 mg/j et daclatasvir 60 mg/j). La RVS était obtenue chez 100% des patients contrôlés, alors que une patiente est décédée avant l'évaluation de la charge virale de control. Aucune donnée n'est disponible sur les circonstances du décès de cette patiente. Ces résultats restent similaires aux résultats de notre étude, tous nos patients ayant fini le traitement ont obtenu une RVS (10/10) alors qu'un seul patient est décédé à la 8^{ème} semaine après traitement suite à la découverte fortuite d'une tumeur pulmonaire métastatique lors d'un épisode de pneumonie aigue.

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

Or, il existe des données pharmacocinétiques et cliniques limitées concernant l'utilisation de sofosbuvir chez les insuffisants rénaux et hémodialysés chroniques. Le métabolite majeur du Sofosbuvir, le GS 331007, est éliminé par le rein (44), et son utilisation chez les patients en insuffisance rénale stade 4 ou 5 ou en dialyse reste toujours hors AMM .

Notre étude a pu montrer une très bonne efficacité chez nos patients hémodialysés mis sous l'association de sofosbuvir 400mg/j et daclatasvir 60mg/j pour un traitement de 12 semaines avec une RVS obtenue chez 100 % des patients et surtout une bonne tolérance avec de très rares effets indésirables.

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

En attendant l'autorisation de mise sur le marché(AMM) du Grazoprevir et de l'elbasvir. Notre étude appuie l'utilisation du schéma associant sofosbuvir et daclatasvir qui s'avère efficace et bien toléré

La grande efficacité et la bonne tolérance de ces nouveaux antiviraux directs nous donnent l'espoir de rêver d'un futur proche sans hépatite virale C.

V CONCLUSION :

L'hépatite virale C pose un problème majeur de santé publique sur l'échelle mondiale ainsi que nationale, d'une part vu sa fréquence et d'autre part vu ses complications avec le risque d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Elle est plus fréquente et plus sévère chez les patients hémodialysés chroniques et les patients transplantés rénaux que dans la population générale.

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

Dernièrement, le traitement de l'hépatite C a beaucoup progressé avec l'apparition des nouveaux antiviraux à action directs (AAD).Le Maroc a réussi récemment à obtenir l'autorisation pour produire des génériques de deux antiviraux directs (le Sofosbuvir et le Daclatasvir).

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

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

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

Notre étude avait comme objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'associations des génériques disponible au Maroc pour Sofosbuvir 400mg/j et daclatasvir 60mg/j chez les patients hémodialysés chroniques , les résultats étaient rassurantes avec une négativation de la charge virale chez tous les patients avec une réponse virologique soutenue (RVS) 12 semaines après arrêt du traitement chez 100% des patients, la tolérance était aussi très bonne. Dans notre série aucun patient n'a présenté d'effet indésirable sévère et aucun n'a arrêté le traitement, un seul patient est décédé à la 8^{ème} semaine après traitement suite à la découverte fortuite d'une tumeur pulmonaire métastatique lors d'un épisode de pneumonie aigue.

Dans notre contexte, en attendant l'autorisation de mise sur le marché marocain d'autres molécules d'antiviraux directes notamment Grazoprevir et

l'elbasvir au marché Marocain. Le traitement du VHC chez les patients insuffisants rénaux chroniques et hémodialysés par le schéma thérapeutique associant sofosbuvir 400mg/j et daclatasvir 60mg/j s'avère intéressant, efficace et bien toléré.

Donc notre étude appuie l'utilisation de ce traitement avec une surveillance étroite. La grande efficacité et la bonne tolérance de ces nouveaux antiviraux directs nous donnent l'espoir de rêver d'un futur sans hépatite virale C.

les projets thérapeutiques doivent viser de plus en plus les hémodialysés étant une population où la prévalence de l'HVC est élevée et une source de transmission du virus, les études chez cette population n'ont pas montrées de grandes difficultés notamment la nôtre, ce qui pourra consolider le rêve d'un monde où le virus de l'hépatite virale C ne sera qu'un historique.

VI RESUME :

Introduction:

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

Patients et méthodes:

Il s'agit d'une étude prospective longitudinale depuis Janvier 2017 au Juin 2018 au service de gastroentérologie au CHU Hassan II de FES incluant les patients hémodialysés chroniques. 11 patients ont été évalués par des données clinicobiologiques et virologiques puis mis sous traitement par sofosbuvir 400mg/j en association avec daclatasvir 60mg/j. La charge virale du VHC, le bilan hépatique et la fonction rénale étaient les principaux points de suivi. La tolérance clinique et biologique a été également évaluée.

Résultats:

Notre série compte 11 cas. Tous les patients sont des hémodialysés chroniques. Le génotype 1 était largement plus fréquent avec une fréquence de 73% (n=8) suivi par le génotype 2 à 27% (n=3). La moyenne de la charge virale est de 5.84log. Les résultats de notre étude sont très satisfaisants, la Réponse virologique soutenue (RVS) 12 semaines après arrêt du traitement a été obtenue chez 100% des cas. La tolérance était très bonne, un seul patient est décédé à la 8^{ème} semaine après traitement suite à la découverte fortuite d'une tumeur pulmonaire métastatique lors d'un épisode de pneumonie aiguë.

Conclusion :

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

ANNEXE 1



Service d'hépto–gastro–entérologie

CRF de l'étude : traitement de l'hépatite virale
C chez l'hémodialysé chronique au Maroc à
l'ère des anti viraux directes

Dossier N° :

Médecin traitant

Hépatologue :

Nom :

Prénom :

Tel : Email :

Néphrologue :

Nom :

Prénom :

Lieu et établissement d'exercice :

Tel : Email :

Identité du malade

Nom :

Prénom :

Dossier N°:

Date de naissance : / /

Lieu de naissance :

Sexe : Femme ☐ Homme ☐

Situation familiale : ☐ marié(e) ☐ célibataire ☐ veuf (ve) ☐ Divorcé(e) ☐

Milieu : Urbain ☐ Rural ☐

Niveau scolaire : Analphabète ☐ Primaire ☐ secondaire ☐ Etudes supérieures ☐

Profession :

Inclusion

Critères d'inclusion

- Malade en insuffisance rénale chronique terminale au stade d'hémodialyse
- Bénéficiaire de 3 séances d'hémodialyse par semaine
- Age supérieur à 18 ans
- Ayant une hépatite C chronique

Critères d'exclusion

- Espérance de vie de moins de < 5 ans
- Contre-indication absolue au traitement
- Age < 18 ans
- Bénéficiaire < ou = 2 séances d'hémodialyse par semaine

Evaluation pré-thérapeutique

Données épidémiologiques

Date du diagnostic de l'infection HVC:

.....

Date de la prise en charge :

.....

Mode de découverte :

✓ Dépistage : Oui ☐ Non ☐

Si oui, précisez :

✓ Don de sang : Oui ☐ Non ☐

✓ Bilan systématique : Oui ☐ Non ☐

✓ Bilan d'une autre affection : Oui ☐ Non ☐

Si oui, Précisez :

✓ Symptômes : Oui ☐ Non ☐

Si oui, Précisez :

Asthénie ☐ Ictère ☐ Autres :

✓ Anomalies biologiques : Oui ☐ Non ☐

Si oui, Précisez :

Cytolyse ☐ Thrombopénie ☐ Autres :

Facteurs de risque autre que l'hémodialyse :

✓ Professionnel de santé : Oui ☐ Non ☐

✓ Tatouage : Oui ☐ Non ☐

✓ Endoscopie digestive : Oui ☐ Non ☐

✓ Hospitalisation médicale : Oui ☐ Non ☐

✓ Geste obstétrical : Oui ☐ Non ☐

✓ Chirurgie : Oui ☐ Non ☐

✓ Toxicomanie IV: Oui ☐ Non ☐

✓ pratiques sexuelles à risque : Oui ☐ Non ☐

✓ soins dentaires : Oui ☐ Non ☐

✓ Autres, précisez :

.....

Date présumée de contamination :

.....

Données cliniques

Antécédents :

- ✓ Etiologie de la néphropathie :
- ✓ Date de début de l'hémodialyse :
- ✓ Nombre de séance d'hémodialyse par semaine :
- ✓ Candidat à une greffe rénale : oui ☐ Non ☐
- ✓ Délai d'attente de la greffe :
- ✓ Prise médicamenteuse oui ☐ Non ☐
 - Si oui laquelle :
 - Présence d'interactions avec le traitement anti viral : oui ☐ Non ☐
 - Type d'interaction :
 - Contre-indication d'association médicamenteuse : Absolue ☐ Relative ☐
- ✓ Cardiopathie arythmogène oui ☐ Non ☐
- ✓ Diabète : Oui ☐ Non ☐
- ✓ HTA : Oui ☐ Non ☐
- ✓ Ethylisme : Abstinant ☐ Buveur régulier ☐ Buveur occasionnel ☐
Buveur excessif ☐ Indéterminée ☐
- ✓ Autres :

Clinique :

- ✓ Taille: [m] Poids : [kg] BMI : [Kg/m2]
- ✓ Asthénie : Oui ☐ Non ☐
- ✓ Manifestations extra-hépatiques : Oui ☐ Non ☐

Si oui, précisez :

- Lichen : Oui ☐ Non ☐
- Psoriasis : Oui ☐ Non ☐
- thyroïdite : Oui ☐ Non ☐
- purpura : Oui ☐ Non ☐
- syndrome de Raynaud : Oui ☐ Non ☐
- Arthralgies : Oui ☐ Non ☐
- Syndrome sec : Oui ☐ Non ☐
- Autres, précisez :

Données para-cliniques

➤ Bilan biologique standard

ALT (SGPT)	_____ UI/L	(X) fois la limite supérieure de la normale _____
AST (SGOT)	_____ UI/L	(X) fois la limite supérieure de la normale _____
Gamma-GT	_____ UI/L	(X) fois la limite supérieure de la normale _____
Bili T	_____ UI/L	X fois la limite supérieure de la normale _____
Cholestérolémie*	_____	_____ g/dl
HDL cholestérol*	_____	_____ g/dl
Triglycérides*	_____	_____ g/dl
Acide urique*	_____ mg/l	
Glycémie*	_____	_____ g/dl
Albumine	_____	_____ g/l
Taux de Prothrombine	_____	_____ %
Bilan rénal	Urée : _____ g/l Créatinine : _____ mg/l Clairance :	

NFS	Hémoglobine		g/dl
	Plaquettes		x 1000
	Globules blancs		/ mm ³
	Polynucléaires neutrophiles		/ mm ³

* : bilan optionnel

➤ Bilan virologique :

- ✓ Génotype VHC :
- Type : 1 ☐ 2 ☐ Autre , précisez
 - sous type : a ☐ b ☐ c ☐ Autres , précisez
- ✓ Charge virale : UI/ml Log UI
- ✓ Co-infection B (Ag Hbs +) : Oui ☐ Non ☐
- Ac anti HBc : Ac anti Hbs :
- ✓ Co-infection HIV : oui ☐ non ☐

Evaluation de la fibrose hépatique

FibroScan : ☐

Autres, précisez :

FibroScan:

- ✓ Date de l'examen :
- ✓ Evaluation FibroScan : Valeur kPa
- IQR :
- TdR(taux de réussite) :
- ✓ Stade de la fibrose :

Échographie hépatique :

Normale ☐ Stéatose ☐ foie de cirrhose ☐ image suspecte de CHC ☐

CHC confirmé par Angio TDM ou angio IRM : oui ☐ non ☐

FOGD faite : Oui ☐ Non ☐

Si oui : Pas de VO ☐ Présence de VO ☐ stade des VO :

Gastropathie hypertensive ☐

Traitement antérieur

- ✓ Patient naïf : Oui ☐ Non ☐
- ☐ ☐

- ✓ Patient rechuteur : Oui ☐ Non ☐
 Si oui : Interféron monothérapie ☐ Bithérapie standard ☐

Prière de préciser : Date de début du traitement:

Date de fin du traitement:

Evaluation de la fonction hépatique

- Hépatite C chronique sans cirrhose : oui ☐ non ☐
 Cirrhose : oui ☐ non ☐
 Compensée : oui ☐ non ☐
 Décompensée oui ☐ non ☐
 Type de décompensation :
 Child : MELD :

Traitement prescrit

Association : sofosbuvir+ daclatasvir

- ✓ Posologie :
 • Sofosbuvir : 400 mg/j
 • Daclatasvir : 60 mg/j
 ✓ Prise quotidienne après la séance d'hémodialyse le jour de la dialyse à horaire fixe
 ✓ Date de début du traitement:
 ✓ Durée prévue du traitement : 12 Semaines ☐ 24 Semaines ☐

Autre association anti virale :

- ✓ Laquelle :
 ✓ Posologie : ;
 ✓ Durée :

Évolution sous traitement

Consultation à S1. Date :/...../.....

Observance thérapeutique : ☐ Oui ☐ Non

Evaluation clinique :

- Effets secondaires : Oui ☐ Non ☐

Si oui, précisez :

- Céphalées : Oui ☐ Non ☐
- Irritabilité : Oui ☐ Non ☐
- Signes cardiaques : Oui ☐ Non ☐

Précisez :

.....

Pouls : rythme :..... Fréquence:.....

- Trouble de sommeil : Oui ☐ Non ☐
- Eruption cutanée : Oui ☐ Non ☐
- Autres : Précisez :

.....

- Signes d'aggravation de la fonction hépatique :
 - Apparition d'ictère :.....
 - Apparition d'ascite :.....
 - Apparition d'un ralentissement psychomoteur :.....

Evaluation biologique

✓ Bilan biologique standard :

- Anémie : Oui ☐ Non ☐
Si oui, précisez :
 - la valeur de l'Hb : g/dl
- Leucopénie : Oui ☐ Non ☐
Si oui, précisez :

- la valeur des PNN :/mm3 , Lymphocytes : ;/mm3
- Thrombopénie : Oui ☐ Non ☐
Si oui, précisez :
▪ la valeur des plaquettes : /mm3
- ASAT : UI/l (.....N) ALAT : UI/l (.....N)

Évolution sous traitement

Consultation à (S2) *. Date :/...../.....

Observance thérapeutique : ☐ Oui ☐ Non

Evaluation clinique :

- Effets secondaires : Oui ☐ Non ☐
Si oui, précisez :
 - Céphalées : Oui ☐ Non ☐
 - Irritabilité : Oui ☐ Non ☐
 - Signes cardiaques : Oui ☐ Non ☐
Précisez :
.....
 - Pouls : rythme : Fréquence:.....
 - Trouble de sommeil : Oui ☐ Non ☐
 - Eruption cutanée : Oui ☐ Non ☐
 - Autres : Précisez :
.....
- Signes d'aggravation de la fonction hépatique :
 - Apparition d'ictère :
 - Apparition d'ascite :
 - Apparition d'un ralentissement psychomoteur :

Evaluation biologique

✓ Bilan biologique standard :

- Anémie : Oui ☐ Non ☐
Si oui, précisez :
▪ la valeur de l'Hb : g/dl
- Leucopénie : Oui ☐ Non ☐
Si oui, précisez :
▪ la valeur des PNN :/mm3 , Lymphocytes : ;/mm3
- Thrombopénie : Oui ☐ Non ☐
Si oui, précisez :
▪ la valeur des plaquettes : /mm3
- ASAT : UI/l (.....N) ALAT : UI/l (.....N)

Évolution sous traitement

Consultation à S 3*. . Date :/...../.....

Observance thérapeutique : ☐ Oui ☐ Non

Evaluation clinique :

- Effets secondaires : Oui ☐ Non ☐

Si oui, précisez :

- Céphalées : Oui ☐ Non ☐
- Irritabilité : Oui ☐ Non ☐
- Signes cardiaques : Oui ☐ Non ☐

Précisez :

.....

Pouls : rythme : Fréquence:.....

- Trouble de sommeil : Oui ☐ Non ☐
- Eruption cutanée : Oui ☐ Non ☐
- Autres : Précisez :

.....

- Signes d'aggravation de la fonction hépatique :
 - Apparition d'ictère :
 - Apparition d'ascite :
 - Apparition d'un ralentissement psychomoteur :

Evaluation biologique

✓ Bilan biologique standard :

- Anémie : Oui ☐ Non ☐

Si oui, précisez :

▪ la valeur de l'Hb : g/dl

- Leucopénie : Oui ☐ Non ☐

Si oui, précisez :

▪ la valeur des PNN :/mm3 , Lymphocytes :/mm3

- Thrombopénie : Oui ☐ Non ☐

Si oui, précisez :

▪ la valeur des plaquettes : /mm3

- ASAT : UI/l (.....N) ALAT : UI/l (.....N)

Évolution sous traitement

Consultation à S 4* . . Date :/...../.....

Observance thérapeutique : ☐ Oui ☐ Non

Evaluation clinique :

- Effets secondaires : Oui ☐ Non ☐

Si oui, précisez :

- Céphalées : Oui ☐ Non ☐
- Irritabilité : Oui ☐ Non ☐
- Signes cardiaques : Oui ☐ Non ☐

Précisez :

.....

Pouls : rythme : Fréquence:.....

- Trouble de sommeil : Oui ☐ Non ☐
- Eruption cutanée : Oui ☐ Non ☐
- Autres : Précisez :

.....

- Signes d'aggravation de la fonction hépatique :
 - Apparition d'ictère :
 - Apparition d'ascite :
 - Apparition d'un ralentissement psychomoteur :

Evaluation biologique

✓ Bilan biologique standard :

- Anémie : Oui ☐ Non ☐

Si oui, précisez :

▪ la valeur de l'Hb : g/dl

- Leucopénie : Oui ☐ Non ☐

Si oui, précisez :

▪ la valeur des PNN :/mm3 , Lymphocytes :;/mm3

- Thrombopénie : Oui ☐ Non ☐

Si oui, précisez :

▪ la valeur des plaquettes : /mm3

- ASAT : UI/l (.....N) ALAT : UI/l (.....N)

Évolution sous traitement

Consultation à S 8*. Date :/...../.....

Observance thérapeutique : ☐ Oui ☐ Non

Evaluation clinique :

- Effets secondaires : Oui ☐ Non ☐

Si oui, précisez :

- Céphalées : Oui ☐ Non ☐
- Irritabilité : Oui ☐ Non ☐
- Signes cardiaques : Oui ☐ Non ☐

Précisez :

.....

Pouls : rythme : Fréquence:.....

- Trouble de sommeil : Oui ☐ Non ☐
- Eruption cutanée : Oui ☐ Non ☐
- Autres : Précisez :

.....

- Signes d'aggravation de la fonction hépatique :
 - Apparition d'ictère :
 - Apparition d'ascite :
 - Apparition d'un ralentissement psychomoteur :

Evaluation biologique

✓ Bilan biologique standard :

- Anémie : Oui ☐ Non ☐

Si oui, précisez :

la valeur de l'Hb : g/dl

- Leucopénie : Oui ☐ Non ☐

Si oui, précisez :

la valeur des PNN :/mm³ , Lymphocytes :/mm³

- Thrombopénie : Oui ☐ Non ☐

Si oui, précisez :

la valeur des plaquettes : /mm³

- ASAT : UI/l (.....N) ALAT : UI/l (.....N)

Évolution sous traitement

Consultation S 12*. Date :/...../.....

Observance thérapeutique : ☐ Oui ☐ Non

Evaluation clinique :

- Effets secondaires : Oui ☐ Non ☐

Si oui, précisez :

- Céphalées : Oui ☐ Non ☐
- Irritabilité : Oui ☐ Non ☐
- Signes cardiaques : Oui ☐ Non ☐

Précisez :

.....

Pouls : rythme : Fréquence:.....

- Trouble de sommeil : Oui ☐ Non ☐
- Eruption cutanée : Oui ☐ Non ☐
- Autres : Précisez :

.....

- Signes d'aggravation de la fonction hépatique :
 - Apparition d'ictère :
 - Apparition d'ascite :
 - Apparition d'un ralentissement psychomoteur :

Evaluation biologique

✓ Bilan biologique standard :

- Anémie : Oui ☐ Non ☐

Si oui, précisez :

▪ la valeur de l'Hb : g/dl

- Leucopénie : Oui ☐ Non ☐

Si oui, précisez :

▪ la valeur des PNN :/mm3 , Lymphocytes :/mm3

- Thrombopénie : Oui ☐ Non ☐

Si oui, précisez :

▪ la valeur des plaquettes : /mm3

- ASAT : UI/l (.....N) ALAT : UI/l (.....N)

Évolution sous traitement

Consultation à S 24 *. Date :/...../.....

Observance thérapeutique : ☐ Oui ☐ Non

Evaluation clinique :

- Effets secondaires : Oui ☐ Non ☐

Si oui, précisez :

- Céphalées : Oui ☐ Non ☐
- Irritabilité : Oui ☐ Non ☐
- Signes cardiaques : Oui ☐ Non ☐

Précisez :

.....

Pouls : rythme : Fréquence:.....

- Trouble de sommeil : Oui ☐ Non ☐
- Eruption cutanée : Oui ☐ Non ☐
- Autres : Précisez :

.....

Evaluation biologique

✓ Bilan biologique standard :

- Anémie : Oui ☐ Non ☐

Si oui, précisez :

la valeur de l'Hb : g/dl

- Leucopénie : Oui ☐ Non ☐

Si oui, précisez :

la valeur des PNN :/mm³ , Lymphocytes :/mm³

- Thrombopénie : Oui ☐ Non ☐

Si oui, précisez :

la valeur des plaquettes : /mm³

- ASAT : UI/l (.....N) ALAT : UI/l (.....N)

Évolution post thérapeutique

Consultation à 3 mois post cure.

Date :/...../.....

- Examen clinique :
- Charge virale : UI/ml Log UI
- Rechute (ARN HVC détectable) ☐
- Perdu de vue ☐

VII BIBLIOGRAPHIE :

1. WHO | World Health Organization [Internet]. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/hepatitis/en/>
2. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* oct 2006;45(4):529-38.
3. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. – PubMed – NCBI [Internet]. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15149347>
4. Kliem V, Burg M, Haller H, Suwelack B, Abendroth D, Fritsche L, et al. Relationship of hepatitis B or C virus prevalences, risk factors, and outcomes in renal transplant recipients: analysis of German data. *Transplant Proc.* mai 2008;40(4):909-14.
5. Hepatitis C in hemodialysis: epidemiology and prevention of hepatitis C virus transmission. – PubMed – NCBI [Internet]. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22310779>
6. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. – PubMed – NCBI [Internet]. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18382440>
7. pubmeddev, al GD et. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practi... – PubMed – NCBI [Internet]. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14638926>
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* nov 2009;9 Suppl 3:S1–155.

9. Anti-viral triple therapy with telaprevir in haemodialysed HCV patients: is it feasible? – PubMed – NCBI [Internet]. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23149155>
10. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 23 juin 2011;364(25):2405-16.
11. 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*. 31 mars 2011;364(13):1195-206.
12. Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourlière M, Hezode C, Vierling JM, et al. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. janv 2013;11(1):81–87.e4; quiz e5.
13. Recommandations AFEF [Internet]. AFEF – Société Française d'Hépatologie. [cité 9 déc 2019]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/recommandations/recommandations-afef/>
14. Sène D, Limal N, Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. *Metab Brain Dis*. déc 2004;19(3-4):357-81.
15. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. févr 2005;128(2):343-50.
16. Effect of kidney transplantation on outcomes among patients with hepatitis C. – PubMed – NCBI [Internet]. [cité 16 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21546575>
17. Hepatitis C virus infection in renal failure patients in the absence of anti-hepatitis C virus antibodies – Hanuka – 2002 – Journal of Viral Hepatitis – Wiley Online Library [Internet]. [cité 16 déc 2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2893.2002.00332.x>

18. Novel Assay Using Total Hepatitis C Virus (HCV) Core Antigen quantification for Diagnosis of HCV Infection in Dialysis Patients | Journal of Clinical Microbiology [Internet]. [cité 16 déc 2019]. Disponible sur: <https://jcm.asm.org/content/43/1/414>
19. Hezode C, Castera L, Chouteau P, Dhumeaux D, Pawlotsky J-M. Stéatose et hépatite C. /data/revues/03998320/00270012/1091/ [Internet]. 29 févr 2008 [cité 19 déc 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/99395>
20. Évaluation non-invasive de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite C – EM|consulte [Internet]. [cité 19 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/180009>
21. Boursier J, Dib N, Oberti F, Calès P. Caractéristiques et interprétation des tests sanguins de fibrose hépatique. /data/revues/03998320/00310005/511/ [Internet]. 26 mars 2008 [cité 19 déc 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/130205>
22. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C [Internet]. [cité 16 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3090550/>
23. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology. févr 2005;128(2):343-50.
24. VIDAL – Hépatite C – Prise en charge [Internet]. [cité 20 déc 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1746/hepatite_c/prise_en_charge/
25. Thériaque [Internet]. [cité 20 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
26. direct-acting-antivirals-hepatitis-c-article-20-procedure-review-started-updated-communication_en.pdf [Internet]. [cité 20 déc 2019]. Disponible sur:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/direct-acting-antivirals-hepatitis-c-article-20-procedure-review-started-updated-communication_en.pdf

27. The effects of NS5A inhibitors on NS5A phosphorylation, polyprotein processing and localization. – PubMed – NCBI [Internet]. [cité 20 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21795470>
28. Ababou et al. TRAITEMENT DE L'HÉPATITE VIRALE C PAR LES ANTIVIRAUX DIRECTS CHEZ LES INSUFFISANTS RÉNAUX CHRONIQUES ET LES HÉMODIALYSÉS CHRONIQUES. THESE N°:296. 2017;
29. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. – PubMed – NCBI [Internet]. [cité 21 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26319013>
30. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. – PubMed – NCBI [Internet]. [cité 21 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23268517>
31. Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol. août 2018;69(2):461-511.
32. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment... – PubMed – NCBI [Internet]. [cité 21 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9807989>
33. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Intervention... – PubMed – NCBI [Internet]. [cité 21 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9819447>
34. Hépatite chronique C – EM|consulte [Internet]. [cité 21 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/99298>
35. Treatment of hepatitis C virus with interferon in hemodialysis patients awaiting kidney transplant. – PubMed – NCBI [Internet]. [cité 21 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15866624>

36. pubmeddev, al JA et. Ribavirin dose modification based on renal function is necessary to reduce hemolysis in liver transplant patients with hepatitis C virus infection. – PubMed – NCBI [Internet]. [cité 21 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12424713>
37. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. – PubMed – NCBI [Internet]. [cité 21 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24428467>
38. Hundemer GL, Sise ME, Wisocky J, Ufere N, Friedman LS, Corey KE, et al. Use of Sofosbuvir–Based Direct–Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Viral Infection in Patients with Severe Renal Insufficiency. *Infect Dis Lond Engl*. 2015;47(12):924-9.
39. Safety and efficacy of sofosbuvir–containing regimens in hepatitis C–infected patients with impaired renal function [Internet]. [cité 21 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6453817/>
40. Desnoyer A, Pospai D, Lê MP, Gervais A, Heurgué–Berlot A, Laradi A, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir–based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2016;65(1):40-7.
41. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in hepatitis C virus–infected patients with end–stage renal disease undergoing dialysis. – PubMed – NCBI [Internet]. [cité 22 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31195062>
42. Li M, Chen J, Fang Z, Li Y, Lin Q. Sofosbuvir–based regimen is safe and effective for hepatitis C infected patients with stage 4–5 chronic kidney disease: a systematic review and meta–analysis. *Virology*. 14 2019;16(1):34.
43. John Libbey Eurotext – Médecine thérapeutique – Évaluation du traitement de l'hépatite C par l'association sofosbuvir–daclatasvir chez les hémodialysés chroniques : expérience d'un hôpital marocain [Internet]. [cité 23 déc 2019]. Disponible sur: https://www.jle.com/fr/revues/met/e-docs/evaluation_du_traitement_de_lhepatite_c_par_lassociation_sofosbu

vir_daclatasvir_chez_les_hemodialyses_chroniques_experience_dun_hopital_marocain_312901/article.phtml

44. Cheema SUR, Rehman MS, Hussain G, Cheema SS, Gilani N. Efficacy and tolerability of sofosbuvir and daclatasvir for treatment of hepatitis C genotype 1 & 3 in patients undergoing hemodialysis– a prospective interventional clinical trial. BMC Nephrol [Internet]. 28 nov 2019 [cité 21 déc 2019];20. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6883698/>