



L'ÉRADICATION CADRÉE DE L'HÉPATITE C DANS LES CENTRES D'HÉMODIALYSES : RÉGION FÈS-MEKNÈS

Mémoire présenté par

Docteur RAMI Wiame

Née le 30 Mai 1990 à FÈS

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPÉCIALITÉ EN MÉDECINE

Option: Néphrologie

Sous la direction du Professeur : SQALLI HOUSSAINI Tarik

Session Juin 2023

Dr. Tarik SQALLI HOUSSAINI
Professeur en Néphrologie
CHU Hassan II - Fès
Tél : 34124321

REMERCIEMENTS

À mon Maître

Monsieur le Professeur Tarik SQALLI HOUSSAÏNI

Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude et mon admiration pour votre dévouement inconditionnel et continu pour la cause des malades de notre chère patrie.

Je salue en vous l'Homme, intellectuel et respectueux des valeurs humaines, ainsi que le professionnel, reconnu pour son leadership et pour son expertise indéniable transmise à des générations de confrères.

Votre savoir-faire partagé, vos orientations et vos encouragements ont guidé mes pas tout au long de mon cursus de formation

Travailler à vos côtés a été une expérience précieuse, et je suis honoré d'avoir pu apprendre de vous et de vous côtoyer tout au long de ces années.

Permettez-moi de vous adresser mon profond respect mais aussi un remerciement venant du fond du cœur.

A ma chère Madame Le Professeur Nadia KABBALI

*Je me permets de saluer votre professionnalisme et votre rigueur dont vous avez fait
preuve tout au long de mon cursus de formation.*

*Votre encouragements et votre confiance ont influencé mon parcours et m'ont permis
d'aller vers l'avant.*

*Disponible et attentive face à mes nombreuse questions et interrogations, vous avez
toujours été présente pour partager votre connaissance et votre grande expertise de
notre chère spécialité.*

*L'image que vous véhiculez est un modèle pour l'ensemble du personnel de la
profession en terme de vision et de persévérance.*

Je ne cesserai jamais de vous remercier pour votre accompagnement et soutien.

A Madame Le Professeur CHOUHANI Basmat-Amal

*Bienveillante et constamment à l'écoute, vous avez su me guider et m'orienter à
prendre les meilleurs choix avec une grande gentillesse et une grande humilité
méritant toute mon admiration.*

*Votre savoir-faire que vous ne cessez jamais de partager a constitué un véritable
soutien tout au long de mon cursus professionnel.*

*Mes profonds remerciements pour l'enseignement que vous avez prodigué, et la
patience dont vous faites preuve à mon égard tout au long de ces années.*

A Madame Le Professeur EL BARDAI Ghita

Les mots me manquent pour vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Au-delà de votre expertise et votre indéfectible sens de la responsabilité, vous m'avez toujours apporté un soutien infailible et une tout au long de mon parcours de résidanat.

Attentionnée et Attentive, mais aussi dotée d'une envie de partage sans limite, vous m'avez inculqué votre amour du sérieux, de l'excellence et de l'exigence au quotidien.

Je ne cesserai jamais de vous remercier pour votre confiance ainsi que pour la considération de mon travail que vous m'avez témoigné à plusieurs reprise.

Votre inspiration va bien au-delà de celle d'un simple maître, au point que je vous considère comme un membre de ma famille.

Chers Parents extraordinaires,

Aujourd'hui, je tiens à prendre un moment pour exprimer ma gratitude et mon amour pour vous, car vous êtes tout simplement les meilleurs parents du monde. Votre dévouement, votre soutien inconditionnel et votre amour sans limites ont fait de vous des parents uniques et exceptionnels.

Vous avez toujours été là pour moi, prêts à me soutenir dans tous les aspects de ma vie. Vos encouragements constants et votre confiance en moi m'ont donné la force nécessaire pour relever les défis et poursuivre mes rêves. Vous avez toujours cru en moi, même lorsque j'avais des doutes sur moi-même, et cela a été une source inestimable de motivation.

Votre amour pour moi est sincère, profond et indéfectible.

Vous avez été mes rochers, mes guides et mes plus grands partisans. Votre présence dans ma vie est un cadeau précieux que je chérirai toujours.

Vous m'avez non seulement donné des bases solides et une éducation exceptionnelle, mais vous m'avez également transmis des valeurs importantes telles que l'honnêteté, la générosité et le respect. Vous m'avez appris à être une personne aimante, attentionnée et responsable, et je suis fière de l'individu que je suis devenue grâce à votre influence.

Je veux que vous sachiez que je vous aime de tout mon cœur. Votre amour et votre soutien inconditionnels ont façonné ma vie et ont fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Je suis incroyablement chanceuse de vous avoir comme parents, et je ne pourrais pas rêver de meilleurs guides dans ma vie.

Merci, du fond de mon cœur, pour tout ce que vous avez fait pour moi. Je vous promets de toujours vous honorer et de faire de mon mieux pour vous rendre fiers.

Vous méritez tous les éloges et les remerciements du monde.

À Mes frères et À Ma sœur

Je tenais à prendre un moment pour vous exprimer ma profonde gratitude et vous remercier du fond du cœur pour votre incroyable dévouement, votre compassion et votre amour inconditionnel

À vous, mes chers frères, je suis reconnaissant pour votre expertise médicale et votre engagement à prendre soin des autres.

Vous êtes des modèles inspirants de professionnalisme et d'empathie, et je suis vraiment honoré d'avoir des frères tels que vous.

Et à toi, ma chère sœur, tu es un véritable ange qui illumine nos vies de ta présence.

Ton amour inconditionnel, ta joie contagieuse et ta capacité à voir la beauté dans chaque instant sont une source d'inspiration pour nous tous.

A Mon mari

Je tenais à prendre un moment pour t'exprimer ma gratitude du fond du cœur. Tu es bien plus qu'un mari exceptionnel, tu es mon meilleur ami, mon confident et le pilier de notre famille. Je suis tellement reconnaissante d'avoir la chance de partager ma vie avec toi.

Tu es un mari aimant, attentionné et compréhensif. Tu es toujours là pour moi, peu importe les défis que nous affrontons. Tu me soutiens dans mes rêves et mes ambitions, et tu m'encourages à être la meilleure version de moi-même. Ta présence constante et ton amour inconditionnel me donnent la force nécessaire pour surmonter les difficultés de la vie.

Mais ta générosité et ton amour ne se limitent pas à moi. Tu es également un père extraordinaire pour notre fille RIM. Ta relation avec elle est un exemple de ce qu'est un père aimant et attentionné.

Ta présence dans ma vie et dans celle de notre fille est un cadeau précieux. Je suis tellement chanceuse de t'avoir à mes côtés. Merci d'être un mari exceptionnel et un père aimant.

A Ma fille RIM

Depuis le jour où tu es née, tu as apporté tant de joie et d'émerveillement dans ma vie. Ta personnalité pétillante, ta curiosité sans limites et ta douce innocence illuminent chaque instant que nous passons ensemble. Je suis émerveillée par ta capacité à voir le monde avec des yeux émerveillés, à poser des questions sans fin et à apprendre de nouvelles choses chaque jour.

Je serai toujours là pour te guider, t'encourager et t'aimer inconditionnellement. Je te promets de faire de mon mieux pour être le meilleur parent possible et te soutenir dans la réalisation de tes rêves.

Ma chère fille, je te remercie du fond du cœur d'être toi-même, car tu apportes tant de bonheur à ma vie.

À Mes beaux-parents, ma belle-sœur et beau-frère

Je tiens à prendre un moment pour exprimer ma sincère gratitude pour votre accueil chaleureux, votre générosité et votre soutien depuis que je suis entré dans votre famille

À ma belle-sœur et à mon beau-frère, je voudrais vous remercier spécialement pour votre amitié et votre complicité

Votre amour et votre soutien ont été essentiels pour moi, et je suis vraiment reconnaissante de vous avoir dans ma vie.

À ma meilleure amie GHITA YOUSFI

Je tiens à prendre un moment pour t'exprimer toute ma gratitude et te remercier du fond du cœur pour ta précieuse amitié.

Tu es une sœur véritablement spéciale, toujours prête à m'écouter, à me soutenir et à m'encourager dans mes projets et mes rêves. Ta gentillesse, ta générosité et ta bienveillance sont des qualités qui te distinguent et qui font de toi une personne extraordinaire.

À toute ma famille et à mes amis

Merci d'être là.

Qu'il me soit permis au terme de ma formation de vous rendre hommage et de vous dire combien je vous aime

LISTE DES TABLEAUX ET GRAPHIQUES

Table I. Critères d'inclusion et d'exclusion	26
Table II. Caractéristiques générales de la population étudiée	34
Table III. Réponse virale soutenue à S12 et S24.	37
Table IV. Événements indésirables survenus au cours du traitement des patients	38
Graphique 1. Répartition selon le sexe des patients inclus	31
Graphique 2. Types de néphropathie des patients inclus	32
Graphique 3. Répartition des antécédents pathologiques et comorbidités chez les patients inclus	32

ABREVIATIONS

HVC	: Hépatite virale C
AAD	: Antiviraux à action directe
VHC	: Virus de l'hépatite C
IRC	: Insuffisance rénale chronique
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
GRZ-ELB	: Grazoprévir-Elbasvir
CYP3A	: Cytochrome P450, famille 3, sous-famille A
GT	: Génotype
CHU	: Centre hospitalier universitaire
MSD	: Merck Sharp and Dohme
SOF	: Sofosbuvir
IFN	: Interféron
VEL	: Velpatasvir
IRT	: Insuffisance rénale terminale
OMS	: Organisation mondiale de la santé
IMC	: Indice de masse corporelle
CHC	: Carcinome hépatocellulaire
VHB	: Virus de l'hépatite B
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
INR	: rapport international normalisé
GOT	: Transaminase Glutamo-Oxaloacétate
GPT	: Transaminase Glutamo-Pyruvique
ECG	: Électrocardiogramme
ARN	: Acide Ribonucléique

B-HCG	: Béta-hormone gonadotrope humaine
NFS	: Numération formule sanguine
TP	: Taux de prothrombine
Ag HBs	: Antigène de surface du virus de l'hépatite B
Ac anti-HBs	: Anticorps de surface du virus de l'hépatite B
Ac anti-HBc	: Anticorps de surface du virus de l'hépatite B
HTA	: Hypertension artérielle
AVC	: Accident vasculaire cérébral
AIT	: Accident ischémique transitoire
S4	: 4 semaines
S8	: 8 semaines
S12	: 12 semaines
S24	: 24 semaines
FAV	: Fistule artério-veineuse
ADN	: Acide désoxyribonucléique
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
RVS12	: Réponse virologique soutenue à 12 semaines

PLAN

LISTE DES TABLEAUX ET GRAPHIQUES	11
ABREVIATIONS	12
PLAN	14
INTRODUCTION	17
MATERIELS ET METHODES.....	20
I. Type et objectifs d'étude	21
II. Contexte et justification, importance du sujet choisi	21
III. Déroulement de l'étude	22
1. Phase de cadrage	22
2. Phase de contact des centres d'hémodialyses	22
3. Phase des études d'éligibilité	22
3.1. Population d'étude	23
3.2. Recueil de données	24
4. Phase de traitement et analyse des résultats	28
4.1. Administration du traitement	28
4.2. Suivi des patients et rapport d'effets indésirables	28
4.3. Efficacité et tolérance	29
4.4. Conformité aux médicaments	29
IV. Aspects éthiques et réglementaires.....	29
V. Analyse statistique et justification de la taille de l'échantillon.....	29
RESULTATS	30
I. Caractéristiques générales de la population étudiée.....	31
1. Données démographiques	31
2. Données cliniques	32
2.1. Types de néphropathies initiales	32
2.2. Antécédents et comorbidités	32
2.3. Symptomatologie clinique	33
3. Données de la dialyse	33
3.1. Ancienneté en hémodialyse	33

3.2. Abord vasculaire	33
3.3. Rythme des séances d'hémodialyse	33
4. Données biologiques	33
5. Données radiologiques	33
II. Traitement antiviral	37
1. Protocole utilisé	37
2. Efficacité thérapeutique	37
3. Tolérance au traitement	37
DISCUSSION.....	39
CONCLUSION	44
RESUME	46
ANNEXES	50
BIBLIOGRAPHIE.....	59

INTRODUCTION

L'hépatite virale C (HVC) est une problématique de santé publique prépondérante à l'échelle mondiale mais aussi à l'échelle nationale. Elle affecte 3% de la population mondiale [1].

En outre, la maladie demeure asymptomatique pendant plusieurs décennies et, dans la majorité des cas, le diagnostic et la prise en charge des patients infectés sont fréquemment effectués à un stade tardif de l'infection. La sévérité de la maladie est liée non seulement à sa fréquence mais aussi à son potentiel d'évolution vers une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire [2].

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

L'introduction d'antiviraux oraux à action directe (AAD) hautement efficaces et bien tolérés a permis de traiter les patients atteints du virus de l'hépatite C (VHC) à tous les stades de l'insuffisance rénale chronique (IRC) et a rendu l'interféron et la ribavirine obsolètes. Les schémas AAD actuels intègrent toujours deux médicaments ou plus ayant des mécanismes d'action différents pour perturber la réplication du VHC, dans le but d'améliorer l'efficacité et de prévenir l'émergence d'une résistance virale. Bien que des études récentes indiquent que la plupart des schémas AAD peuvent être utilisés indépendamment de la fonction rénale, les mesures ou estimations du taux de filtration glomérulaire (DFG) peuvent encore être pertinentes en fonction de l'accessibilité à des médicaments spécifiques dans différentes parties du monde et de la manière dont ils peuvent être étiquetés pour être utilisés chez les personnes ayant un DFG réduit [8].

Malgré l'introduction de précautions universelles et de thérapies antivirales, l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) demeure un problème de santé courant chez les patients sous hémodialyse [9,10]. En raison de la transmission nosocomiale potentielle dans les unités d'hémodialyse, les taux de prévalence du VHC chez les patients sous hémodialyse sont généralement supérieur à celui des patients sous dialyse péritonéale. [11]

Dans la perspective de la micro-élimination du VHC, le traitement du VHC chez les patients sous hémodialyse par des schémas thérapeutiques antiviraux efficaces et sûrs est obligatoire pour améliorer les résultats de santé des patients et stopper la transmission virale [12].

Parmi les agents antiviraux à action directe (DAA), l'association Grazoprévir-Elbasvir (GRZ-ELB) est autorisée pour les patients atteints des génotypes(GT) 1 et 4 du VHC, avec des données de sécurité et d'efficacité disponibles chez les patients atteints d'IRC stade 4-5 et dialysés. Les deux agents sont métabolisés par le cytochrome P450, famille 3, sous-famille A (CYP3A) et principalement (>90%) excrétés dans les fèces avec une clairance rénale minimale de moins de 1% [8].

MATERIELS ET METHODES

I. Type et objectifs d'étude

Le centre hospitalier universitaire (CHU) Hassan II de Fès a lancé une étude clinique, la première du genre au Maroc, portant le nom de CADRAGE (Hepatitis C treatment in Adults on Dialysis or advanced Renal failure by the Administration of Grazoprevir/Elbasvir ; Hépatite C de l'Adulte en Dialyse ou en insuffisance Rénale Avancée traitée par Grazoprevir/Elbasvir).

L'étude CADRAGE a été lancée par les services de néphrologie et d'hépatogastro-entérologie en collaboration avec le laboratoire Merck Sharp and Dohme (MSD) Maroc avec pour but l'éradiquer l'hépatite virale C dans les centres d'hémodialyses de la région Fès-Meknès et d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement antiviral à base de Grazoprevir et Elbasvir chez les patients hémodialysés chroniques en analysant la proportion de patients présentant une réponse virale soutenue 12 semaines après la fin de ce traitement.

II. Contexte et justification, importance du sujet choisi

L'introduction d'agents antiviraux à action directe (AAD) sans interféron (IFN) est devenue la norme de soins pour VHC, en particulier pour les patients sous hémodialyse [13].

Parmi les régimes AAD approuvés, la dose optimisée de sofosbuvir (SOF) ne peut pas être recommandée pour les patients sous hémodialyse, bien qu'une étude récente du SOF en association avec le velpatasvir (VEL) sans réduction de dose ait montré une bonne efficacité et une bonne tolérance chez les patients sous dialyse [8,14,15]. En revanche, l'Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) subit un métabolisme hépatique important et les données précliniques révèlent que moins de 1 % de l'EBR et du GZR sont excrétés par les reins. De plus, une étude pharmacocinétique récente a indiqué que la dose

d'EBR/GZR n'avait pas besoin d'être ajustée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT). [16].

Au Maroc, il y a environ 28 000 patients hémodialysés [17]. Le registre de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée au Maroc (Magredial : Maroc Greffe Dialyse) a estimé la prévalence moyenne du VHC chez les patients hémodialysés à 32%. Le génotype 1b représente environ 75% [17]. L'organisation mondiale de la santé (OMS) dispose d'un programme d'élimination du VHC visant à éliminer le virus d'ici à 2025.

III. Déroulement de l'étude

Cette étude observationnelle, prospective et multicentrique porte le nom de CADRAGE. Elle a été réalisée entre Janvier 2021 et Décembre 2022 et s'est déroulée en quatre phases.

1. Phase de cadrage :

La première phase a permis de prendre connaissance du protocole de l'étude à respecter et l'identification claire du périmètre d'intervention des services de Néphrologie et d'Hépto-Gastro Entérologie du CHU de Fès.

2. Phase de contact des centres d'hémodialyses :

La seconde phase a été consacrée au contact des différents centres d'Hémodialyse de la région « Fès-Meknès » et au recueil des informations sur les patients potentiellement éligibles à cette étude, présentant un génotype 1 ou 4 avec une charge virale détectable.

3. Phase des études d'éligibilité :

Une évaluation clinique et des examens biologiques et radiologiques ont été réalisés sur ces patients lors de cette troisième phase pour identifier les patients

répondant aux critères d'inclusion/exclusion de cette étude. (le tableau 1 résume tous les critères d'inclusion/exclusion).

3.1. Population d'étude :

- **Critères d'inclusion :**

Les patients ont été sélectionnés pour être éligibles s'ils étaient âgés ≥ 18 ans, avait un indice de masse corporelle (IMC) entre 18,5 et 35,0 kg/m², avait documenté la présence d'anticorps détectable HCV de génotype 1 ou 4 confirmés par un test génotypique au dépistage ou dans les 6 mois suivant la période de dépistage en hémodialyse chronique et étaient capable de communiquer, à participer et à se conformer aux exigences de l'étude dans son ensemble.

- **Critères d'exclusion :**

Les patients étaient exclus du dépistage s'ils avaient documenté la présence passée ou actuelle d'une cirrhose décompensée (Child-Pugh B ou C), avaient des antécédents de carcinome hépatocellulaire (CHC), avaient des antécédents de tumeurs malignes non hépatique active ou suspectée ou antécédents de malignité (à l'exception du mélanome cutané), avaient reçu une transplantation d'organe (y compris la greffe de cellules souches hématopoïétiques) autre que les reins, la cornée et les cheveux, étaient enceintes, ne souhaitaient pas avoir de contraception pendant la période d'étude, ou a refusé de fournir un consentement éclairé écrit. Les patients n'étaient pas éligibles pour l'étude s'ils étaient séropositifs pour l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (VHB) ou le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les dialysés péritonéaux ont été exclus de l'essai clinique.

Les patients ont également été exclus si la numération plaquettaire $< 75.000/mm^3$, rapport international normalisé (INR) $> 1,30$, taux d'albumine sérique $< 30 g/l$, GOT ou GPT > 10 fois la limite supérieure de la normale.

Tous les patients ont fourni un consentement éclairé écrit avant l'inscription (Annexe 1)

- **Explorations :**

Tous les patients ont bénéficié d'un examen physique (poids, taille, constantes vitales), d'une évaluation cardio-vasculaire avec un électrocardiogramme (ECG) à 12 dérivations et une échographie Trans thoracique ,d'une évaluation de la fibrose hépatique par une échographie abdominale et d'un fibroscan et d'un bilan pré-thérapeutique : Charge virale d'ARN VHC, Génotype du VHC , Beta HCG si femme, NFS, TP-INR, ionogramme sanguin, GOT/GPT, Albumine , bilirubine totale, sérologie HIV, Ag hbs, Ac anti hbs Ac anti hbc.

L'interaction médicamenteuse potentielle entre EBR/GZR et les médicaments concomitants a été vérifiée et si les patients avaient des co-médications contre-indiquées pour une utilisation concomitante, un passage à des co-médications non contre-indiquées a été effectué avant le traitement EBR/GZR.

3.2. Recueil de données :

Le recueil des données a été effectué à l'aide d'une fiche d'exploitation (**annexe 2**) en consultant le dossier médical de chacun des cas, le dossier médical était consulté sur place dans le service de néphrologie du CHU HASSAN II de Fès.

Les informations recueillies sont:

- **Données épidémiologiques :**
 - Numéro de dossier
 - Date et lieu de naissance et le sexe du patient
 - Date présumée de contamination et du diagnostic de l'infection HVC
 - Mode de découverte et facteurs de transmission virale

- Les antécédents : étiologie de la néphropathie, nombre de séance d'hémodialyse par semaine, candidat à une greffe rénale , prise médicamenteuse, cardiopathie, diabète, HTA, AVC ou AIT dans les 3 mois précédents , chirurgie cardio-vasculaire dans les 3 mois précédents, antécédents psychiatriques
- **Données cliniques :**
 - Poids, taille et IMC
 - Examen abdominale, cardio-vasculaire, pleuropulmonaire
- **Données biologiques :**
 - Bilan rénal : urée sanguine, créatinine sérique, kaliémie, natrémie
 - Bilan hépatique (GOT, GPT, bilirubine totale, conjugué, non conjugué).
 - Hémogramme
 - TP, Albuminémie.
- **Données virologiques:**
 - Sérologie virale, la charge virale, génotype.
 - co-infection HVB, HIV
- **Fibroscan**
- **Prise en charge thérapeutique :**
 - Traitement antiviral antérieur : naïf ou rechute (interféron monothérapie ou bithérapie standard)
 - Schéma thérapeutique et durée
 - Date du début
 - Effets secondaires sous traitement.
 - Réponse au traitement.
 - Évolution clinique et biologique.

- Réponse Virale Soutenue (RVS).

L'ensemble de ces données étaient rapportées sur une fiche d'exploitation (annexe 2) appliquée pour chaque cas permettant ainsi d'analyser les différents paramètres.

Table I. Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion		Critères d'exclusion	
1	Patients âgés de 18 ans ou plus	1	Les patients n'ayant pas signé le consentement éclairé ou mineurs
2	VHC génotype 1/4 (confirmés par un test génotypique)	2	Les génotypes du VHC autres que génotype 1 et 4
3	Insuffisance rénale chronique (DFG <30ml / min) ou en hémodialyse chronique	3	Les dialysés péritonéaux
4	Patients naïfs / déjà traités par interféron pégylé et ribavirine	4	Co-infection par le VIH et / ou le VHB (avec Ag HBs positif)
5	Charge virale détectable du VHC (quantitative)	5	Preuve du carcinome hépatocellulaire (CHC)
6	Cirrhose du foie compensée	6	Preuve de décompensation hépatique: présence ou antécédents d'ascite, hémorragie digestive, encéphalopathie hépatique ou autres signes ou symptômes d'une maladie hépatique avancée, ou cirrhotique avec Child-Pugh B ou C, ou ayant un Purgh-Turcotte (CPT) score > 6
7	Les femmes en âge de procréer doivent accepter l'abstinence ou l'utilisation de méthodes contraceptives efficaces (p. Ex. contraceptifs oraux ou injectables, dispositif intra-utérin, dispositif contraceptif transdermique) au moins 2 semaines avant le jour 1 et à 14 jours après la dernière dose du médicament.	7	Tumeur maligne non hépatique active ou suspectée ou antécédents de malignité, à l'exception du cancer de la peau basocellulaire ou squameux guéri.
8	Capacité à communiquer, à participer et à se conformer aux exigences de l'étude dans son ensemble	8	Transplantation d'organe (y compris la greffe de cellules souches hématopoïétiques) autre que les reins, la cornée et les cheveux

9	Consentement éclairé signé et daté obtenu avant de subir toute procédure liée à l'essai	9	Conditions nécessitant ou susceptibles de nécessiter une administration systémique chronique de corticostéroïdes au cours de l'essai
		10	Hypertension non contrôlée ou mal contrôlée
		11	Patientes enceintes, allaitantes, espérant concevoir
		12	Troubles cardiovasculaires importants (p. Ex. Infarctus du myocarde ou angor instable) ou intervention cardiovasculaire dans les trois mois précédant la signature du consentement éclairé
		13	Épisode récent ou récurrent d'un accident vasculaire cérébral, d'un accident ischémique transitoire (AIT) ou d'un trouble neurologique, y compris les crises d'épilepsie (dans les 3 mois précédant la signature du consentement éclairé)
		14	GOT ou GPT > 10 fois la limite supérieure de la normale
		15	Preuve d'une maladie du foie due à des causes autres que l'infection chronique par le VHC
		16	Preuve de diabète mal contrôlé (HbA1c > 8%)
		17	Antécédents d'abus d'alcool ou de drogues au cours des 12 derniers mois
		18	Taux d'albumine sérique <30 g / l
		19	INR > 1,3
		20	Taux de bilirubine > 20 mg / l sauf si expliqué par la maladie de Gilbert
		21	Nombre de plaquettes <75 000 / µL
		22	Nombre de neutrophiles <1500 µL
		23	Fonction thyroïdienne mal contrôlée sur le plan clinique
		24	Indice de masse corporelle <18,5 ou > 35 kg / m ²
		25	Utilisation d'autres médicaments / traitements expérimentaux au cours des 3 derniers mois précédant l'étude
		26	Hypersensibilité connue à l'un des matériaux d'essai ou aux composés apparentés
		27	Maladie auto-immune active

- 28 Antécédents de maladie psychiatrique modérée, grave ou incontrôlée, en particulier de dépression grave et de tentative de suicide antérieure
- 29 Impossibilité de se conformer aux visites d'étude de recherche
- 30 Mauvais accès veineux ne permettant pas la collecte de dépistage en laboratoire
- 31 Toute autre condition qui, de l'avis de l'enquêteur, peut constituer une contre-indication de participer à l'étude ou mettre en péril comportement de l'étude conformément au protocole

4. Phase de traitement et analyse des résultats :

La dernière phase est consacrée à l'administration du traitement après résultats des examens préalablement réalisés, et après avoir répondu aux critères d'inclusion/exclusion et à l'analyse des résultats à 4 semaines (S4) 8 semaines (S8), 12 semaines (S12) et 24 semaines (S24)

4.1. Administration du traitement :

Les patients de notre étude ont tous été traités par une association à dose fixe de Grazoprevir 100 mg et Elbasvir 50 mg à raison d'une prise par jour sur une durée de 12 semaines avec une évaluation clinico- biologique à S4, S8, S12 et S24.

4.2. Suivi des patients et rapport d'effets indésirables :

Le suivi de l'observance thérapeutique s'est fait quotidiennement par téléconsultation avec une recherche approfondie d'éventuels effets secondaires ainsi qu'une surveillance clinique et biologique mensuelle S4, S8, S12, S24.

L'accord de l'étude rapporte les exigences en matière de déclaration d'effets indésirables du début du traitement jusqu'à la fin du suivi, ces événements ont été enregistrés à chaque examen sur les formulaires de rapport de cas.

4.3. Efficacité et tolérance :

L'efficacité a été évaluée en fonction de la proportion de patients présentant une réponse virale soutenue à la 12^e semaine après la fin du traitement et L'innocuité a été évaluée en fonction de l'incidence des effets indésirables cliniques et biologiques.

4.4. Conformité aux médicaments :

L'observance a été présentée comme le nombre total de pilules consommées pendant la période d'étude divisé par les 84 pilules prévues.

IV. Aspects éthiques et réglementaires

Cet essai clinique a obtenu les autorisations des Comité d'éthique hospitalo-universitaire de Fès et comité national et du Ministère de la santé pour la protection des données. Nous avons recensé les données en respectant l'anonymat des patients et des centres, ainsi que la confidentialité de leurs informations après agrément. (annexe 3)

V. Analyse statistique et justification de la taille de l'échantillon

Cette étude observationnelle propose une collecte de données sur 40 patients, de sorte que le calcul de la taille de l'échantillon n'est pas régulier. L'efficacité sera évaluée par l'analyse SVR12 pendant le protocole. Une analyse de sécurité sera réalisée en intention de traiter pour les patients ayant commencé le traitement et ayant reçu au moins une dose de traitement pendant l'étude.

RESULTATS

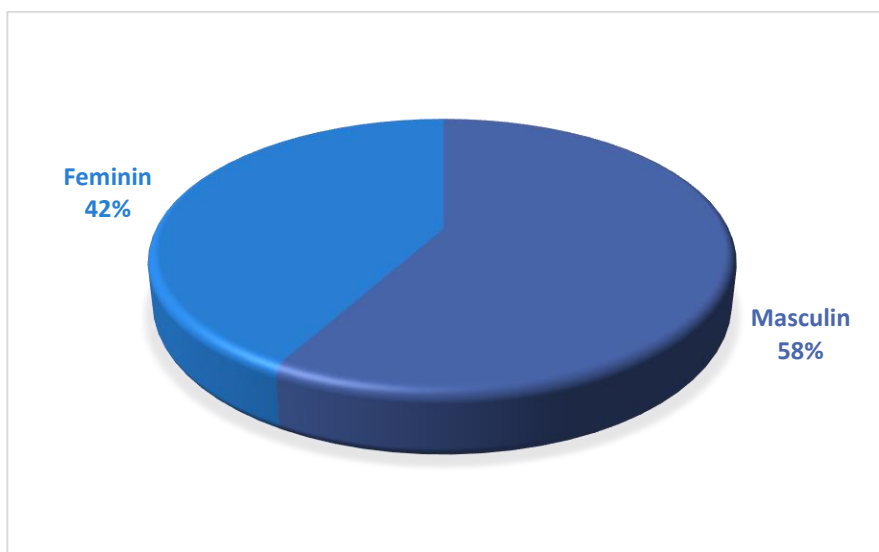
I. Caractéristiques générales de la population étudiée : tableau II

1. Données démographiques :

Notre série comporte 31 cas de patients hémodialysés chroniques porteurs d'hépatite C chronique et répondant à nos critères d'inclusion, recrutés depuis janvier 2021.

Cinq patients figuraient sur la liste d'attente pour une greffe de rein d'un donneur décédé.

L'âge moyen des patients est de 50,52 ans avec des extrêmes qui se situaient entre 23 et 68 ans, avec une légère prédominance masculine (18 hommes soit 58%), le sex-ratio H/F est de 1,38. (figure 1)

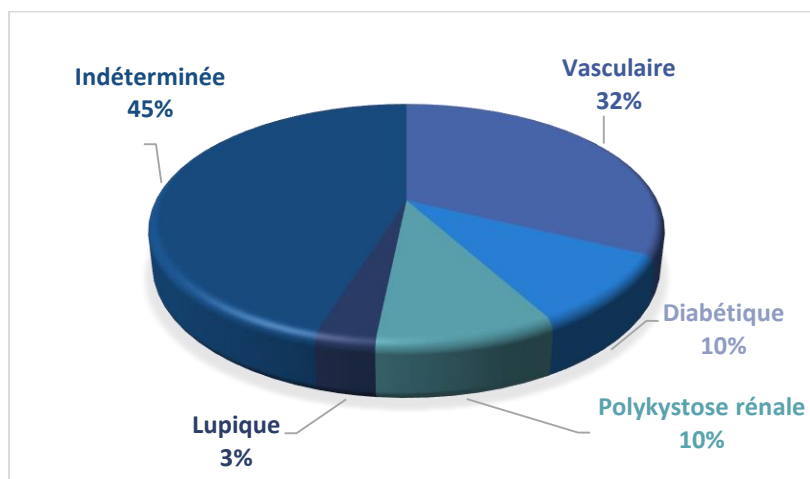


Graphique 1. Répartition selon le sexe des patients inclus

2. Données cliniques :

2.1. Types de néphropathies initiales :

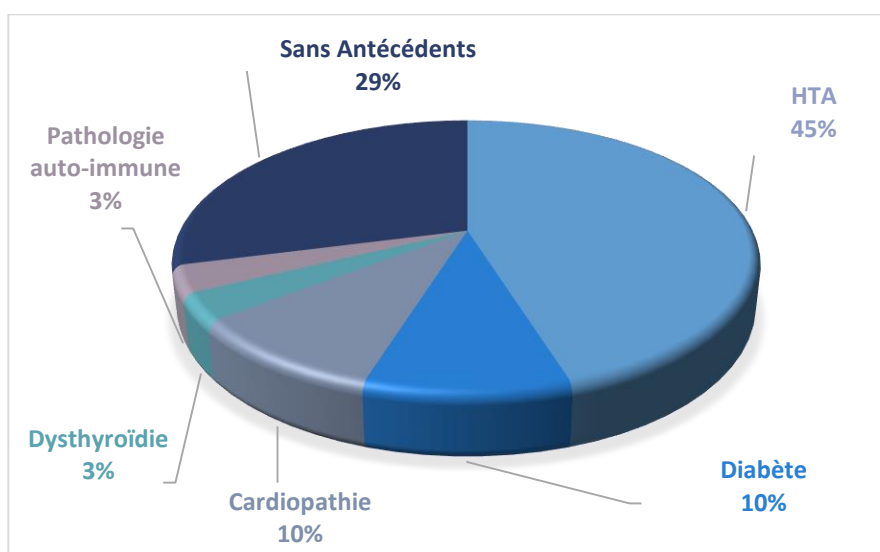
Parmi les 31 patients inclus dans l'étude, le type de néphropathie initiale a été déterminé chez 17 patients (55 %), pour les 14 patients restants, la néphropathie causale a été étiquetée indéterminée.(figure 2)



Graphique 2. Types de néphropathie des patients inclus

2.2. Antécédents et comorbidités :

Les principales comorbidités retrouvées sont dominés par l'hypertension artérielle, le diabète et la cardiopathie : 45%, 9,6%, et 9,6% respectivement.



Graphique 3. Répartition des antécédents pathologiques et comorbidités chez les patients inclus

2.3. Symptomatoologie clinique :

Dans notre étude, aucun patient n'a présenté de symptomatoologie clinique en rapport avec une atteinte hépatique. En fait, la sérologie a été réalisée dans le cadre du bilan systématique de dépistage de routine du VHC.

3. Données de la dialyse :

3.1. Ancienneté en hémodialyse :

L'ancienneté du traitement par hémodialyse chez nos patients varie de 1 an à 26 ans, la durée moyenne du VHC avant prise en charge était de 31,26 mois.

2 patients ont été préalablement traités pour le VHB et l'ADN du VHB est demeuré négatif tout au long de l'étude et 2 autres avaient une expérience antérieure de traitement avec des thérapies à base d'interféron.

3.2. Abord vasculaire :

L'abord vasculaire était une fistule artério-veineuse (FAV) chez 30 patients, soit 97% et une seule patiente est dialysée sur un cathéter veineux central.

3.3. Rythme des séances d'hémodialyse:

Le pourcentage des malades bénéficiant de 2 séances d'hémodialyse par semaine était de 81 %, les 19 % restant bénéficiaient de 3 séances par semaine.

4. Données biologiques :

La charge virale moyenne chez les patients positifs pour l'ARN du VHC était de 3 692 529 UI/ml soit 5,55 log.

Tous nos patients sont porteurs d'un génotype 1 avec une prédominance du sous type 1b à 74,2%.

A l'inclusion, 2 patients avaient une cytolysé hépatique et le bilan de cholestase était correct dans tous les cas.

5. Données radiologiques :

Il existe plusieurs moyens d'évaluer la fibrose hépatique. Dans notre série, elle a été évaluée par fibroscan. La fibrose est classée F0–F1 en cas d'élasticité comprise entre 2 et 7 kPa , F2 entre 8 et 9 kPa , F3 entre 11 et 12 kPa , et F4 si l'élasticité est comprise entre 12 et 14 kPa. Les patients avaient un stade de fibrose F0–F1, F2, F3, F4 dans respectivement 58,1%, 16,1%, 6,5%, et 19,3%.

L'écho-structure hépatique était majoritairement normale (55% des cas), nous avons également relevé des cas de cirrhose non décompensée et de stéatose hépatique : 26%, 19% respectivement.

Table II. Caractéristiques générales de la population étudiée

Données des patients	Résultats
1. Données démographiques	
Nombre des patients inclus	31
Âge moyen(année)	50,52
Sexe masculin (n/%)	18/58%
Sexe féminin (n/%)	13/42%
2. Données cliniques	
Types de néphropathies initiales :	
– Vasculaire	10
– Diabétique	3
– Polykystose rénale	3
– Lupique	1
– Indéterminée	14
Antécédents et comorbidités	
– Hypertension artérielle (HTA)	14
– Diabète	3
– Cardiopathie	3
– Dysthyroïdie	1
– Pathologie auto immune	1
– Sans Antécédents (RAS)	9

3. Données de la dialyse	
Durée moyenne de l'hémodialyse (années)	9,48
Durée moyenne du VHC avant prise en charge (mois)	31,26
Précédemment traité à l'interféron (n/%)	2 / 6,4%
Précédemment traité pour le VHB (n/%)	2 / 6,4%
Co-infection virale (VHB, VIH)	0
Abord Vasculaire	
– FAV	30
– Cathéter	1
Rythme des séances d'hémodialyse	
– 3 séances/semaines	6
– 2 séances/semaines	25
4. Données biologiques	
Charge virale moyenne de l'ARN du VHC (UI/ml)	3 692 529/5,55 log
Génotype:	
– 1, sous types :	
a	3
b	23
non précisé	5
– 4	0
Hémoglobine (g/dl), moyenne	11,58
Plaquettes (G/dl) moyenne	184.967,74
Bilirubine (mg/dL), moyenne	8,37
Albumine (mg/dL), moyenne	40,32
ALAT (UI/L), moyenne	28,35
ASAT (UI/L), moyenne	29,52
5. Données radiologiques	
Échographie hépatique	
– Normal	17
– Cirrhose	8

- HTP	0
- Stéatose	6
Fibrose au Fibroscan (n/%)	
- F0-F1	18/58,1%
- F2	5/16,1%
- F3	2/6,5%
- F4	6/19,3%

II. Traitement antiviral

1. Protocole utilisé:

Tous les patients de notre série sont mis sous une association de l'Elbasvir (50 mg, inhibiteur de la NS5) et Grazoprévir (100 mg, inhibiteur de la protéase NS3/4A) un comprimé par jour pendant 12 semaines.

2. Efficacité thérapeutique :

La réponse virologique soutenue (RVS) à 12 semaines (S12) et 24 semaines (S24) définissant la guérison étaient obtenue chez les 30 patients contrôlés soit 100 % de RVS. (un patient a été perdu de vue avant le contrôle) (tableau III)

Table III. Réponse virale soutenue à S12 et S24.

Niveau d'ARN du VHC après traitement	Patients (n/N-%)
a) RVS mesuré	30/31-97%
SVR à 12 Semaines	30/30-100%
SVR à 24 Semaines	30/30-100%
b) RVS non mesuré	1/31-3%
Patient perdu	1/31-3%

3. Tolérance au traitement :

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

Les effets indésirables du début à la fin du traitement ont été enregistrés et leurs associations possibles avec les médicaments ont été évaluées. Huit patients ont présenté principalement de légers effets secondaires bien tolérés ayant tous disparus à la fin du traitement comme des troubles de sommeil (hypersomnie/insomnie), céphalées, anxiété, polyphagie, et asthénie. Le traitement a été complètement appliqué. Par ailleurs, il y'a eu un cas de décès par colite ischémique 12 semaines après

la fin du traitement dont la cause n'était pas lié à l'Elbasvir-Grazoprévir et un autre patient a été perdu de vue à la fin du 3ème mois du traitement. (Tableau IV)

Table IV. Événements indésirables survenus au cours du traitement des patients.

Événements indésirables	Patients (n/%)	Corrélation avec AAD
Insomnie	2 / 6%	Probable
Hypersomnie	2 / 6%	Probable
Asthénie	1 / 3%	Probable
Céphalée	1 / 3%	Probable
Anxiété	1 / 3%	Probable
Polyphagie	1 / 3%	Probable
b) Événements indésirables graves	1 / 3%	
Décès	1 / 3%	Aucun
c) Interruption à la fin du traitement	1 / 3%	Aucun

DISCUSSION

L'hépatite C chronique représente une maladie transmissible par le sang courante et le taux d'infection par le VHC est plus élevé chez les patients hémodialysés que dans la population générale des patients en raison de facteurs tels que la transfusion sanguine et le traitement par hémodialyse.[18,19] En tant que source supplémentaire d'infection, le VHC chez les patients hémodialysés augmente non seulement le risque d'exposition des autres patients et du personnel médical, mais provoque également une détérioration des reins et des maladies du foie chez les patients eux-mêmes, augmentant considérablement la mortalité toutes causes confondues. En effet, la mortalité liée aux maladies hépatiques, la mortalité cardiovasculaire et la mortalité liée aux infections sont toutes significativement augmentées chez les patients hémodialysés compliqués d'une infection par le VHC [20]. Par conséquent, un traitement antiviral doit être administré en temps opportun aux patients hémodialysés infectés par le VHC [21].

Les Clinical Guidelines for Hepatitis C in CKD Patients publiées par Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) en 2022 recommandaient que tous les patients atteints d'IRC et les transplantés rénaux atteints du VHC soient évalués en vue d'un traitement à base d'antiviraux à action directe (AAD) [8].

Les AAD sont efficaces chez les patients hémodialysés atteints d'hépatite C chronique.[22] La disponibilité d'AAD sûrs et efficaces offre de nouvelles opportunités, notamment la transplantation de reins à partir de donneurs de rein infectés par le VHC, ce qui pourrait affecter de manière significative les soins aux patients avec des résultats favorables à long terme.[23]

Cependant, à notre connaissance, il existe encore un manque de rapports évaluant les AAD chez les patients marocains. Ainsi, notre étude visait à évaluer l'efficacité et les effets indésirables de l'Elbasvir et Grazoprévir chez les patients en

hémodialyse compliqués d'hépatite C chronique au Maroc. Nous avons constaté que l'Elbasvir et Grazoprévir pouvaient être appliqués avec succès pour traiter les patients en hémodialyse compliqués d'hépatite C chronique, avec un taux de réponse virale impressionnant de 100 % et aucun effet indésirable grave manifeste.

Notre essai clinique s'est basé sur l'étude C-SURFER (Hepatitis C Study to Understand Renal Failures Effect and Responses) qui était la première étude randomisée de phase 3, contrôlée par un placebo, visant à évaluer l'Elbasvir et le Grazoprévir chez des patients naïfs de traitement ou ayant déjà reçu un traitement, infectés par le génotype 1 ou 4 du virus de l'hépatite C et souffrant d'une maladie rénale chronique de stade 4–5 avec ou sans dépendance à l'hémodialyse. 81% des patients avaient une IRC G5 et 76% étaient sous hémodialyse. Dans cet essai en double aveugle, les patients ont été randomisés entre un traitement immédiat de 12 semaines et un traitement différé. [8,24]

La majorité avait un génotype 1a (52%) contrairement à notre étude le sous type b était le plus courant (74,2%). Le taux de réponse virologique soutenue à 12 semaines (RVS12) était de 99%, avec une rechute 12 semaines après la fin du traitement, sans différence significative entre les GT 1a et 1b, ni entre les patients sous hémodialyse et ceux avec une IRC avancée non dialysée. La tolérance était excellente et les effets indésirables étaient comparables dans les bras de traitement et de contrôle. Les événements rénaux tels que les lésions rénales aiguës, la diminution du DFG et la nécessité de commencer une hémodialyse étaient comparables dans les deux groupes. [8,24]

Ces résultats ont été confirmés dans une étude de cohorte française en conditions réelles. Pour les patients atteints d'IRC stade 4–5 non dialysé, dans cinq études (n = 857), le taux de RVS12 était de 96,7 % ; toutefois, une seule de ces études

(n = 14) a fait état d'effets indésirables. Pour les patients atteints d'IRCT sous hémodialyse, dans neuf études (n = 936), le taux de RVS12 était de 96,5 % et de 100% dans notre étude. [8,24]

Les résultats définitifs de notre essai clinique confortent substantiellement les réponses virologiques ainsi que la tolérance obtenue dans l'étude C-SURFER. De même, conformément aux dernières recommandations KDIGO, l'ensemble des études portant sur le traitement Elbasvir/Grazoprévir ont permis de conclure de l'efficacité de ce traitement.

En revanche, nos patients ont été sélectionnés de manière prospective selon des critères d'inclusion et d'exclusion bien définis, et toutes les procédures d'étude ont été évaluées selon un protocole pré-spécifié, qui peut fournir une évaluation clinique précise et impartiale de l'EBR/GZR dans ce contexte clinique particulier.

Notre étude a démontré que la réponse virologique soutenue à 12 semaines était excellente (100 %) pour les patients VHC GT1 sous hémodialyse en excluant un patient perdu de vue à la fin du traitement, bien que la taille de l'échantillon soit petit. Nos paramètres d'efficacité étaient conformes aux rapports antérieurs d'essais cliniques mondiaux.

Contrairement aux proportions enlevées d'événement indésirables apparus sous traitement par les thérapies à base d'IFN, la tolérabilité de l'EBR/GZR dans notre étude était excellente. Bien que un décès est survenu (colite ischémique pendant le suivi hors traitement) et quelques symptômes constitutionnels légers (asthénie, trouble de sommeil, céphalée, anxiété, polyphagie) d'ordre de 25%, Aucun n'a été jugé lié à l'EBR/GZR, de plus, ces effets secondaires sont fréquemment observé chez les patients hémodialysés.

En ce qui concerne l'évaluation de la réactivation du VHB, nous avons systématiquement vérifié le taux sérique d'ADN du VHB à chaque contrôle biologique (S4, S8, S12, et S24) pour détecter précocement une infection occulte par le VHB revenant indétectable dans tous les cas.

Nos résultats confirment la nécessité de traiter tous les patients hémodialysés atteints de cette infection, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indications. Cette recommandation est particulièrement importante chez les patients sur liste d'attente pour une transplantation rénale, car l'infection par le VHC est associée à un risque accru de rejet, de protéinurie, d'infections et de développement de diabète, de glomérulopathie associée au VHC ou de complications hépatiques après la transplantation. [25,26]

La courte durée de traitement de 12 semaines par le Grazoprévir et l'Elbasvir pourrait permettre l'inscription sur liste d'attente des patients pour une greffe de rein pendant le traitement de l'infection par le VHC, une pratique qui était auparavant difficile en raison des 24 à 48 semaines de traitement nécessaires avec les schémas thérapeutiques par interféron et ribavirine [24].

L'une des limites les plus importantes du traitement par les AAD est leur coût. Cependant, il est nécessaire d'évaluer le rapport coût-bénéfice à plus long terme, en tenant compte des hospitalisations, de la décompensation ascitique, des traitements complémentaires et de l'effet potentiel sur le développement de la cirrhose et sur la mortalité.

Notre étude présente une limite, telle que le petit nombre de patients inclus, mais elle a les points forts d'être la première série de patients hémodialysés traités avec l'Elbasvir et Grazoprévir au Maroc et de nous permettre de conclure que le résultat obtenu dans le temps de suivi est excellent.

CONCLUSION

Notre étude prospective multicentrique confirme que l'EBR/GZR pendant 12 semaines est efficace pour traiter les hémodialysés chroniques marocains porteurs d'VHC GT1. De plus, la tolérance est également excellente pour ces patients recevant EBR/GZR.

RESUME

INTRODUCTION :

Les nouveaux traitements antiviraux ont révolutionné le traitement de l'hépatite C, néanmoins les thérapies approuvées contre le virus de l'hépatite C (VHC) au Maroc ne sont pas idéales pour les insuffisants rénaux chroniques aux stades 4 et 5, car elles contiennent des métabolites à élimination rénale ou nécessitent l'association à la ribavirine, ayant comme effet secondaire l'anémie.

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement antiviral à base de Grazoprévir et Elbasvir chez les patients hémodialysés chroniques ou avec une insuffisance rénale chronique sévère atteints d'une hépatite C, en analysant la proportion de patients présentant une réponse virale soutenue 12 semaines après la fin de ce traitement.

MATERIELS ET METHODES :

Cette étude observationnelle, prospective et multicentrique porte le nom de CADRAGE et a obtenu l'accord du comité d'éthique hospitalo-universitaire de Fès.

Elle a été réalisée entre Janvier 2021 et Décembre 2022 et s'est déroulée en quatre phases. La première phase a permis de prendre connaissance du protocole de l'étude à respecter et l'identification claire du périmètre d'intervention des services de Néphrologie et d'Hépatogastro-Entérologie du CHU de Fès. La seconde phase a été consacrée au contact des différents centres d'Hémodialyse de la région « Fès-Meknès » et au recueil des informations sur les patients potentiellement éligibles à cette étude, présentant un génotype 1 ou 4 avec une charge virale détectable.

Une évaluation clinique et des examens biologiques et radiologiques ont été réalisés sur ces patients lors de cette troisième phase pour identifier les patients répondant aux critères d'inclusion de cette étude. Ces patients atteints d'une maladie rénale chronique terminale sous hémodialyse et d'une infection par le VHC, non

cirrhotiques ou avec une cirrhose compensée, naïfs ou en échec d'un traitement antiviral ont reçu, lors de la quatrième et dernière phase de cette étude, l'association de Grazoprévir (100 mg, inhibiteur de la protéase NS3/4A) et Elbasvir (50 mg, inhibiteur de la NS5), pendant 12 semaines. La surveillance d'observance thérapeutique était quotidienne par télésuivi et la vérification de la tolérance clinique et biologique était mensuelle (S4, S8, S12 et S24).

RESULTATS :

Sur 100 patients identifiés, 31 répondent à nos critères d'inclusion. Tous ces patients sont sous hémodialyse. Les principales causes de maladies rénales chroniques sont l'hypertension artérielle, le diabète, la maladie génétique type polykystose rénale ou de causes indéterminées.

Ces patients dont l'âge moyen est de 50,52 ans (23-68 ans), un ratio H/F de 1,38 et souffrant en majorité de comorbidités (diabète, hypertension artérielle, cardiopathie), ont été dépistés porteurs de l'hépatite C lors des examens systématiques réalisés dans leurs centres d'hémodialyse.

L'échographie abdominale et l'évaluation de la fibrose hépatique par fibroscan a mis en évidence un foie de cirrhose dans 8 cas.

Par ailleurs, il n'existe aucune interaction médicamenteuse de Grazo+Elba avec les médicaments pris par nos patients. Le profil de tolérance était excellent sans interruption du traitement ni modification de dose. Les effets secondaires rencontrés étaient minimes type troubles de sommeil (hypersomnie (6%) et insomnie (6%), céphalées (3%), asthénie (3%), anxiété (3%) et polyphagie (3%) ayant disparu à la fin du traitement.

Tous les patients ont terminé leur traitement avec une ARN virale indétectable à S12 et S24 (12 semaines de la fin du traitement).

Une patiente, dont la charge virale était indétectable lors des contrôles S12 et S24, est décédée suite à une colite ischémique non liée au traitement.

Un autre patient a présenté une ascite exsudative de cause indéterminée mais sans rapport avec le traitement. Il a été perdu de vue à la fin du troisième mois du traitement.

CONCLUSION :

L'association de grazoprevir et elbasvir pendant 12 semaines est efficace avec un profil de tolérance excellent (100%) chez les patients atteints d'une infection VHC et insuffisance rénale chronique terminale.

Les résultats définitifs de cette étude sont encourageants et permettront l'éradication de l'hépatite C au niveau des centres d'hémodialyse et l'amélioration de la qualité et de l'espérance de vie de cette catégorie de patients.

ANNEXES

Annexe 1 : Consentement éclairé du patient (Français et arabe).

استمارة قبول المشاركة

أنا الموقع أسفله (الاسم العائلي والشخصي):.....

أوافق على المشاركة في البحث (عنوان البحث أو مشروع بحث):.....

أصرح أنني اطّلت و فهمت أهداف و منهجية الدراسة أو مشروع البحث قد تم شرحها بوضوح من طرف الباحثين، كما هو الشأن بالنسبة للفوائد والمضاعفات المحتملة المتعلقة بهذه الدراسة، وقد وضح لي ما يلي:

- المشاركة في هذه الدراسة إرادية وغير مدفوعة الأجر.
- أنا حر في قبول أو رفض المشاركة.
- يمكن أن أسحب موافقتي في أي وقت ممكن بدون أن يؤثر ذلك على مسيرتي العلاجية.
- سأحظى بتحليلات تشخيصية أو بوسيلة علاجية أو تحسين لجودة الحياة أو سأساهم في تطوير البحث العلمي أو أشياء أخرى.
- من المحتمل أن أتعرض لمضاعفات جسدية أو نفسية أو اجتماعية أو اقتصادية أو قانونية أو مضاعفات أخرى .
- موافقتي لا تخلي مسؤولية الباحثين.
- المشاركة في هذه الدراسة طوعية بحتة.
- أود أن أطلع على نتائج هذه الدراسة:

لا
نعم

☐

☐

أوافق على المشاركة في هذا البحث بكل حرية. أقر أن الباحثين أجابوا عن جميع أسئلتني وأني أخذت قراري بكل حرية وعن دراية تامة.

Formulaire de consentement éclairé du Patient

?

?

Je confirme avoir lu et approuvé les informations ci-dessus.

?

La nature et les exigences du projet m'ont été expliquées en langues et termes que je comprends.

?

J'ai également été informé des avantages et des risques possibles liés à ma participation à l'étude. Je comprends et accepte que les données recueillies au cours de cette étude puissent être consultées par des personnes impliquées dans ce projet.

?

Je m'engage à respecter les exigences de cette étude, en terme d'observance thérapeutique et de suivi médical durant la durée du traitement.

?

Je certifie avoir plus de 18 ans.

?

J'accepte librement de participer à cette étude.

?

?

?

Nom du patient ? ? ? Date ? ? ?

?

Signature ?

?

?

?

Nom du médecin ? ? ? Date ? ? ?

?

Signature ?

?

?

Une fois complété, 1 copie pour le patient, 1 copie pour la personne ayant recueilli le consentement et l'originale à conserver dans le dossier médical du patient.

ANNEXE 2 : Fiche de recueil des données.



Service de Néphrologie

Service d'Hépto-gastro-entérologie

Elbasvir et Grazoprevir dans le traitement de l'hépatite virale C chez les insuffisants rénaux chroniques stade 4-5 / hémodialysés chroniques : Fès et régions

Dossier n°

Fiche de recueil des données :

Médecin traitant :

Hépatologue :

- Nom et prénom :
- Tel :
- Email :

Néphrologue :

- Nom et prénom :
- Tel :
- Email :

Identité du patient :

- Numéro de dossier:
- Date de naissance : / /
- Lieu de naissance :
- Homme ☐ Femme ☐
- Situation familiale : célibataire ☐ marié(e) ☐ divorcé(e) ☐ veuf (ve) ☐
- Niveau scolaire :
- Profession :

Données épidémiologiques :

- **Date du diagnostic de l'infection HVC :**
- **Date présumée de contamination :**
- **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 de transmission virale :**
 - Professionnel de santé : Oui Non
 - ✓ Hémodialyse : 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 :

Antécédents :

- ✓ Etiologie de la néphropathie :
- ✓ Hémodialyse : oui ☐ Non ☐
- ✓ 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 oui ☐ Non ☐
- si oui, laquelle :
- ✓ Chirurgie cardiovasculaire dans les 3 mois précédents :
- oui ☐ non ☐
- ✓ Diabète : Oui ☐ Non ☐
- ✓ HTA : Oui ☐ Non ☐
- ✓ AVC ou AIT dans les 3 mois précédents : ou ☐ No ☐
- ✓ ATCD psychiatrique : ou ☐ non ☐
- ✓ Ethylisme : Abstinant Buveur régulier Buveur occasionnel Buveur excessif
- ✓ Autres :

Données cliniques :

- Taille : m Poids :Kg BMI :Kg/m2
- Examen cardiovasculaire :
- Examen pleuro-pulmonaire :
- Examen abdominal :
- Autres examens cliniques :

Données paracliniques :

- ECG :
- Echographie transthoracique :
- Evaluation de la fibrose hépatique :
 - Echographie abdominale :
 - Normale : oui ☐ non ☐
 - Stéatose hépatique : oui ☐ non ☐
 - Foie de cirrhose : oui ☐ non ☐
 - Image suspecte de CHC : oui ☐ non ☐
 - CHC confirmé par angio TDM ou angio IRM : oui ☐ non ☐
 - Fibroscan :
 - Date de l'examen :
 - Evaluation Fibroscan :
 - Stade de la fibrose :

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 antiviral antérieur :

- Traitement naïf : oui ☐ non ☐
- Patient rechuteur : oui ☐ non ☐ si oui :
 - Interféron monothérapie ☐
 - Bithérapie standard ☐

Traitement prescrit :

- Posologie :
 - Elbasvir 50 mg/j
 - Grazoprevir 100 mg/j
- Prise quotidienne
- Date de début de traitement : / /
- Durée de traitement : 12 semaines

Evolution sous traitement à S4, S8, S12, S24 :

- Observance thérapeutique : oui ☐ non ☐
- Evaluation clinique :
 - Effets secondaires : oui ☐ non ☐
 - Si oui, précisez :
 - Céphalées ☐
 - Irritabilité ☐
 - Signes cardiaques ☐ , si oui précisez:
 - Trouble du sommeil ☐
 - Eruption cutanée ☐
 - Signes d'aggravation de la fonction hépatique :
 - Apparition d'un ictère ☐
 - Apparition d'ascite ☐
 - Apparition d'un ralentissement psychomoteur ☐
- Evaluation biologique :
 - Anémie ☐
 - Besoin en érythropoïétine ☐
 - Augmentation des besoins en érythropoïétine ☐
 - Leucopénie ☐
 - Thrombopénie ☐
 - ASAT/ ALAT

ANNEXE 3 : Avis favorable du comité d'éthique hospitalo-universitaire Fès.



FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES
LE CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE HASSAN II
FES
COMITE D'ETHIQUE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE FES

Fès, le 23/11/2018

A

Monsieur le Professeur SQALLI Tarik et Monsieur le Professeur AQODAD Nouredine
Service de Néphrologie et Service d'hépatogastro-entérologie
CHU HASSAN de Fès

AVIS DU COMITE D'ETHIQUE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE FES

Partie I : Titre et référence du protocole

Le comité a été saisi le mois d'**Octobre 2018**

Une demande d'avis pour un projet de recherche intitulé: "**Etude observationnelle ouverte à un seul bras évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association à doses fixes d'ELBASVIR et de GRAZOPREVRIS pendant 12 semaines chez les patients infectés par le génotype 1 ou 4 du virus de l'hépatite C et qui présentent une insuffisance rénale chronique stade 4-5 ou hémodialisés chroniques**", classé sous le N° 28/18.

Dont le promoteur est : Service de Néphrologie et Service d'hépatogastro-entérologie.
Adresse : CHU HASSAN de Fès.

Partie II : Documents

Le comité a examiné les documents relatifs à ce projet en séance :

- | | |
|--|---|
| - Protocole de recherche | ✓ |
| - Formulaire de consentement éclairé des patients, en arabe et en français | ✓ |
| - Curriculum vitae de l'investigateur de l'étude | ✓ |
| - Questionnaire | ✓ |
| - Fiche d'information en arabe et en français | ✓ |

Partie III : Investigateur impliqué dans l'essai

- Pr. SQALLI Tarik: Service de Néphrologie, CHU HASSAN de Fès.
- Pr. AQODAD Nouredine : Service d'hépatogastro-entérologie, CHU HASSAN de Fès.

Secrétariat : Bureau de département, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès BP.1893 ; Km2.200 Route de sidi Harazem-Fès
Tél : 05 35 61 93 18/19/20 Fax : 05 35 61 93 21 Email : comite.ethique.fes@usmba.ac.ma

1/2

BIBLIOGRAPHIE

- [1] World Health Organization. Global alert and response (GAR). Hepatitis C. 2012(<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index 4.html>).
- [2] Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006;45:529–38.
- [3] Jadoul M, Barril G. Hepatitis C in haemodialysis: epidemiology and prevention of hepatitis C virus transmission. *Contrib Nephro*
- [4] Fissell R, Bragg–Gresham J, Woods J, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int*
- [5] Kliem V, Burg M, Haller H, Suwelack B, Abendroth D, Fritsche L, et al. Relationship of hepa–titis B or C virus prevalences, risk factors, and outcomes in renal transplant recipients: analysis of German data. *Transplant Proc*
- [6] Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney*
- [7] Goodkin D, Bragg–Gresham J, Koenig G, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, et al. Association of comorbid conditions and mortality in haemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the dialysis outcomes and practice patterns. *J Am Soc Nephrol*
- [8] KDIGO 2022 clinical practice guideline update for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease.

- [9] Goodkin, DA et al. L'hépatite C est très rarement traitée chez les patients hémodialysés. *Suis. J. Néphrol.* **38**, 405–412 (2013).
- [10] Pol, S. et al. Le virus de l'hépatite C et le rein. *Nat. Rev. Néphrol.* **15**, 73–86 (2019).
- [11] Johnson, DW et al. Fréquences des infections par l'hépatite B et C chez les patients sous hémodialyse et dialyse péritonéale dans les pays d'Asie-Pacifique : analyse des données du registre. *Néphrol. Cadran. Transplantation.* **24**, 1598–1603 (2009).
- [12] Genève : Organisation mondiale de la santé. Lignes directrices pour les soins et le traitement des personnes diagnostiquées avec une infection chronique par le virus de l'hépatite C. Licence 2018 : BY–NC–SA3.0 IGO. Accès à, <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/en/> le 18 décembre 2019.
- [13] Marks, K. & Naggie, S. Prise en charge de l'hépatite C en 2019. *JAMA.* **322**, 355–356 (2019).
- [14] Kirby, BJ et al. Profil pharmacocinétique, pharmacodynamique et d'interaction médicamenteuse du sofosbuvir, inhibiteur de la polymérase du virus de l'hépatite C NS5B. *Clin. Pharmacokinet.* **54**, 677–690 (2015).
- [15] Borgia, SM et al. Sofosbuvir/velpatasvir pendant 12 semaines chez des patients infectés par le virus de l'hépatite C et atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse. *J. Hépatol.* **71**, 660–665 (2019).
- [16] Caro, L. et al. Pharmacocinétique de l'elbasvir et du grazoprevir chez les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale ou d'insuffisance rénale sévère. *EUR. J. Clin. Pharmacol.* **75**, 665–675 (2019)

- [17] CodedelasantépubliqueArticleR1121-2ModifiéparDécretn°2017-884 du 9 mai 2017 – art. 4
- [18] Iwasa Y, Otsubo S, Sugi O, et al. Tendances de la prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C au début de l'hémodialyse au Japon. Clin Exp Nephrol 2008;12:53-7.
- [19] Bergman S, Accortt N, Turner A, et al. L'infection par l'hépatite C est acquise avant l'IRT. Am J Kidney Dis 2005;45:684-9.
- [20] Fabrizi F, Dixit V, Messa P. Impact de l'hépatite C sur la survie des patients dialysés : un lien avec la mortalité cardiovasculaire. J Viral Hepat 2012;19:601-7.
- [21] Recommandations EASL sur le traitement de l'hépatite C 2016. J Hepatol 2017;66:153-94.
- [22] Kikuchi K. Traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C chez les patients dialysés. Contribution Nephrol 2018;196:119-22.
- [23] Roth D, Bloom RD, Molnar MZ, et al. KDOQI US Commentary on the 2018 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnostic, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C. Am J Kidney Dis 2020;75 : 665-83.
- [24] Grazoprévir plus elbasvir chez des patients naïfs et prétraités atteints d'une infection par le virus de l'hépatite C de génotype 1 et d'une maladie rénale chronique de stade 4-5 (l'étude C-SURFER) : une étude de phase 3 combinée David Roth et al, the lancet , octobre 2015
- [25] Morales JM, Bloom R, Roth D. Transplantation rénale chez le patient infecté par le virus de l'hépatite C. Nephrol a inventé. 2012;176:77-86.

- [26] Terrault NA, Adey DB. Le greffé rénal infecté par le virus de l'hépatite C : traitement pré et post-transplantation. Clin J Am Soc Nephrol. 2007 : 563-75.