

Évaluation du traitement de l'hépatite C par l'association sofosbuvir-daclatasvir chez les hémodialysés chroniques : expérience d'un hôpital marocain

Youssef Touibi¹, Mohamed Reda El Farouki², Salah Eddine El Khader³, Ali Zinebi³, Mohammed Karim Moudden³, Taoufik Lamsiah¹

¹ Service de gastro-entérologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, Maroc <jozep1985@gmail.com>

² Service de néphrologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, Maroc

³ Service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, Maroc

L'hépatite virale C (HVC) est 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 directs, qui sont disponibles depuis peu au Maroc. Le but de notre travail est d'analyser l'efficacité et la tolérance de ces antiviraux chez les patients hémodialysés chroniques. Il s'agit d'une étude prospective, conduite depuis octobre 2016, au service de gastroentérologie de l'hôpital militaire Moulay-Ismaïl (Meknès). Douze patients hémodialysés chroniques porteurs d'HVC ont été évalués, puis mis sous traitement (sofosbuvir 400 mg/j et daclatasvir 60 mg/j). Le bilan hépatique, hématologique, et la charge virale étaient les principaux éléments du suivi. La charge virale (initialement de 5,65 Log U/L en moyenne) était rendue négative chez tous les patients à la quatrième semaine du traitement, et la réponse virologique était maintenue douze semaines après arrêt du traitement chez tous les sujets contrôlés (une patiente décédée avant S24). La tolérance était très bonne. Les dernières recommandations privilégient des schémas thérapeutiques sans sofosbuvir chez les hémodialysés chroniques. Pour autant, du fait de la non-disponibilité d'autres molécules dans notre contexte, notre étude plaide en faveur de l'utilisation de l'association sofosbuvir-daclatasvir, efficace et bien tolérée chez les hémodialysés chroniques.

Mots clés : daclatasvir, hépatite virale C, hémodialyse, sofosbuvir

L'hépatite virale C (HVC) est considérée comme un problème majeur de santé publique au Maroc, ainsi qu'à l'échelle mondiale. Elle touche 3 % de la population du globe [1]. Sa gravité découle pour partie de sa fréquence mais essentiellement du risque élevé d'évolution vers la cirrhose ou l'hépatocarcinome [2].

L'HVC est plus fréquente et plus sévère, avec notamment une évolution plus rapide, chez les patients hémodialysés chroniques que dans la population générale [3-7]. Cette

population a été toujours considérée comme « difficile à traiter » [8, 9]. L'arrivée d'une nouvelle génération d'antiviraux d'action directe a bouleversé le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC). Deux d'entre eux sont disponibles au Maroc : le sofosbuvir (depuis le 10 décembre 2015) et le daclatasvir (depuis le 31 mars 2016). Très peu d'études se sont intéressées à l'efficacité et à la tolérance de ces nouveaux médicaments chez les patients hémodialysés chroniques.

mt

Tirés à part : Y. Touibi

doi:10.1684/met.2018.0718

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

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude longitudinale prospective, engagée en octobre 2016 au service de gastroentérologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès. Ont été inclus tous les patients hémodialysés atteints d'HVC naïfs, rechuteurs ou non répondeurs, tous génotypes confondus, cirrhotique ou non. Tous ont reçu l'association sofosbuvir-daclatasvir, à raison d'un comprimé par jour, pendant trois mois, avec un contrôle clinique et biologique (charge virale, bilan hépatique et hématologique) à S4, S12, puis toutes les douze semaines (sauf en cas d'effets indésirables majeurs).

Résultats

Douze patients ont été inclus dans notre étude, six hommes et six femmes, d'âge moyen 49,5 ans (extrêmes : 38 et 80 ans). La recherche des antécédents et des comorbidités trouvait un patient suivi pour diabète sous insuline, un autre hypertendu avec hypothyroïdie et obésité morbide, et un cas de coinfection HVB-HVC. La plupart des patients avaient un génotype 1b ; un seul avait un génotype 2. Un seul patient était cirrhotique ; la moyenne de la charge virale était de 5,65 log. Tous nos patients étaient naïfs. Un patient avait une cytololyse modérée, qui s'est normalisée à S4 du traitement.

Tous les patients ont reçu les douze semaines de traitement, et leur charge virale était indétectable à S4 et à S12, soit 100 % de réponse virologique rapide (RVR). La réponse virologique soutenue à S24 (RVS24), définissant la guérison, étaient obtenue chez les onze patients contrôlés (une patiente diabétique de 68 ans est décédée avant le contrôle). La recherche des effets indésirables n'a pas révélé d'effets majeurs : le principal était la fatigue, observée chez deux patients (17 %).

Discussion

Les hémodialysés constituent une population particulièrement exposée à l'infection par le VHC, d'une part, en raison de l'abord vasculaire régulier, et, d'autre part, du fait de l'altération des défenses immunitaires induites par l'insuffisance rénale chronique [10, 11]. La séroprévalence de l'infection par le VHC dans cette population à risque varie d'un pays à l'autre et même, dans un pays donné, d'une région à une autre, voire d'une unité

d'hémodialyse à une autre. Elle est de 25 % aux États-Unis [12], de 68 % en Arabie Saoudite [13], de 13,5 % en Europe [14] et de 32 % au Maroc selon le registre national Maroc greffe dialyse (Magredial) [15].

Cependant, certaines des études ayant permis d'établir ces valeurs ne concernaient qu'un nombre très réduit de centres de dialyse, et un faible effectif ; elles ne représentent donc pas la séroprévalence de l'HVC chez les hémodialysés d'un pays [16]. Au Maroc, la valeur de 32 % fournie par le registre Magredial est une moyenne globale, et la séroprévalence varie, selon les unités de dialyse, de 11 % jusqu'à plus de 85 % [17, 18].

Dans une étude rétrospective récente, menée auprès de 141 patients hémodialysés chroniques, entre avril 2010 et septembre 2012 à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, la prévalence du VHC chez les hémodialysés chroniques traités, évaluée par PCR, était de 12,1 % [19].

Il existe plusieurs moyens d'évaluer la fibrose. Le plus fiable est la ponction-biopsie du foie (PBF), mais elle est rarement réalisée en pratique, et on lui préfère des examens non invasifs comme le fibroscan et le fibrotest. Dans notre série, aucune PBF n'a été réalisée, et la fibrose a été évaluée par fibroscan et fibrotest, en fonction de la disponibilité et des moyens des patients. Chez les patients dialysés, les transaminases sont souvent normales [20], la charge virale faible [21] et la fibrose hépatique souvent modérée [22, 23], avec 20 % de patients en F2, 6 % en F3, et seulement 4 % en F4 [24]. Alors que l'augmentation des transaminases est observée de façon constante ou fluctuante chez 80 % des patients ayant une fonction rénale normale, elle n'est observée que chez un tiers des patients hémodialysés [25]. Dans notre série, onze patients avaient un taux de transaminases normal au début du traitement (92 %) ; un seul (8 %) présentait une valeur égale à deux fois la limite supérieure de la normale.

L'objectif du traitement est l'obtention d'une éradication virale. Celle-ci est affirmée par la persistance d'une charge virale (ARN du VHC) indétectable douze semaines après la fin du traitement (RVS12). Cette guérison virologique permet d'améliorer le pronostic vital et de minimiser les complications de la maladie hépatique ainsi que les comorbidités et les manifestations extra-hépatiques. Selon les recommandations de l'Association française pour l'étude du foie sur la prise en charge de l'hépatite virale C (mars 2017) [26], trois options sont disponibles pour traiter les patients en insuffisance rénale sévère ou dialysés :

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

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

Une étude, menée par Desnoyer à l'hôpital Bichat-Claude Bernard (Paris, France), a décrit les données

pharmacocinétiques et cliniques de l'utilisation de sofosbuvir dans une série de douze patients hémodialysés atteints d'HVC. Les patients ont reçu du sofosbuvir soit une fois par jour (n = 7), soit trois fois par semaine (n = 5), en combinaison avec un autre agent (ribavirine, siméprévir, daclatasvir ou ledipasvir) après la dialyse. Huit patients ont été mis sous l'association sofosbuvir + daclatasvir, dont quatre sous sofosbuvir quotidien et quatre sous trois doses par semaine après séance de dialyse. La RVS a été obtenue chez dix des douze patients (83 %). La rechute virologique s'est produite chez deux cirrhotiques, qui ont été mis sous sofosbuvir (une dose trois fois par semaine) + daclatasvir [27]. La RVS a été obtenue chez six des huit patients (75 %) sous association daclatasvir + sofosbuvir, et chez 100 % des sujets sous sofosbuvir à dose quotidienne + daclatasvir [28]. Les résultats de notre étude étaient de 100 % de RVR et de 92 % de RVS (incluant le patient cirrhotique, et en raison du décès d'une patiente avant le contrôle à S24).

Les agents antiviraux directs du VHC ont un très bon profil de tolérance. Les effets indésirables n'impliquent pas d'adaptation de posologie ni de règle d'arrêt du traitement. Les effets indésirables cliniques les plus fréquemment décrits (> 5 % des patients) sont la fatigue, les céphalées, l'insomnie, les nausées et la diarrhée. Ils sont le plus souvent de grade 1 et 2, et n'entraînent que rarement un arrêt du traitement [26]. Dans notre série, deux patients ont signalé de la fatigue durant le traitement, gérée par des traitements symptomatiques, sans diminution des doses ou arrêt du traitement. On notait à l'inverse un bien-être rapporté par les patients. Aucune donnée n'est disponible sur les circonstances du décès de la patiente diabétique âgée de 68 ans.

Plusieurs cas de bradycardies sévères ont été décrits chez des patients recevant du sofosbuvir, en particulier chez ceux prenant aussi de l'amiodarone [29] mais pas exclusivement [30, 31].

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

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

Conclusion

Les nouvelles recommandations concernant le traitement de l'HVC chez les hémodialysés chroniques privilégient des schémas thérapeutiques dont le sofosbuvir est absent. Or au Maroc, seules deux molécules

d'antiviraux directs sont actuellement disponibles : le sofosbuvir et le daclatasvir. Notre étude montre une très bonne efficacité chez les douze patients hémodialysés mis sous l'association de sofosbuvir 400 mg/j et de daclatasvir 60 mg/j pour un traitement de douze semaines avec une RVS chez 100 % des patients et surtout une bonne tolérance, avec de très rares effets indésirables. En attendant l'entrée du grazoprévir et de l'elbasvir dans le marché marocain, le traitement du VHC chez les patients hémodialysés par le schéma thérapeutique associant sofosbuvir 400 mg/j et daclatasvir 60 mg/j peut donc être proposé avec une surveillance régulière.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. World Health Organization. *Global alert and response (GAR). Hepatitis C*. 2012. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/inde x4.html>.
2. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006 ; 45 : 529-38.
3. Jadoul M, Barril G. Hepatitis C in haemodialysis: epidemiology and prevention of hepatitis C virus transmission. *Contrib Nephrol* 2012 ; 176 : 35-41.
4. Fissell R, Bragg-Gresham J, Woods J, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2004 ; 65(6) : 2335-42.
5. Kliem V, Burg M, Haller H, et al. Relationship of hepatitis B or C virus prevalences, risk factors and outcomes in renal transplant recipients: analysis of German data. *Transplant Proc* 2008 ; 40(4) : 909-14.
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. *Transplant Proc* 2008 ; 73(109) : S6-99.
7. Goodkin D, Bragg-Gresham J, Koenig G, 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* 2003 ; 14(12) : 3270-7.
8. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) transplant work group. Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009 ; 9(Suppl 3) : S1-155.
9. Dumortier J, Guillaud O, Gagnieu MC, et al. Anti-viral triple therapy with telaprevir in haemodialysed HCV patients: is it feasible? *J Clin Virol* 2007 ; 4(2) : 105-10.
10. Sekkat S, Kamal N, Benali B, et al. Prévalence des anticorps anti-VHC et incidence de séroconversion dans cinq centres d'hémodialyse au Maroc. *Nephrol Therap* 2008 ; 4 : 105-10.
11. Alter MJ, Lyster RL, Tokars JJ, Miller ER, Arduino MJ. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep* 2001 ; 50 : 1-43.

-
12. Kuhns M, de Medina M, McNamara A, et al. Virus RNA in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4(7): 149.
13. Huraib S, al-Rashed R, Aldrees A, Aljefry M, Arif M, al-Faleh FA. High prevalence of and risk factors for hepatitis C in haemodialysis patients in Saudi Arabia: a need for new dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(4): 470-4.
14. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2004; 65(6): 2335-42.
15. Registre Magredial (Maroc greffe et dialyse). <http://www.nephromaroc.org/>.
16. Rahnavardi M, Hosseini Moghaddam SM, Alavian SM. Hepatitis C in hemodialysis patients: current global magnitude, natural history, diagnostic difficulties and preventive measures. *Am J Nephrol* 2008; 28: 628-40.
17. Registre Magredial (Maroc greffe et dialyse). <http://www.nephromaroc.org/>.
18. Sekkat S, Kamal N, Benali B, et al. Prévalence des anticorps anti-VHC et incidence de séroconversion dans cinq centres d'hémodialyse au Maroc. *Nephrol Ther* 2008; 4: 105-10.
19. Doblali T, Bahadi A, El Amrani M, Benyahia M. Prévalence et facteurs de risque de l'hépatite virale C en hémodialyse : résultats d'une étude marocaine. *Med Sante Trop* 2014; 24: 375-8.
20. Fabrizi F, Lunghi G, Andrulli S, et al. Influence of hepatitis C virus (HCV) viraemia upon serum aminotransferase activity in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1394-8.
21. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, et al. Detection of de novo hepatitis C virus infection by polymerase chain reaction in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1999; 19: 383-8.
22. Alric L, Di-Martino V, Selves J, et al. Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1494-9.
23. Roth D, Gaynor JJ, Reddy KR, et al. Effect of kidney transplantation on outcomes among patients with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1152-60.
24. Kamar N, Alric L, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis C virus and kidney disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 328-33.
25. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 51: 981-99.
26. Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C, 2017.
27. Desnoyer A, Pospai D, Le MP, et al. Sofosbuvir-containing regimen for HCV infection in hemodialysis patients: 400 mg daily or only on the day of hemodialysis. *J Hepatol* 2016; 65: 40-7.
28. Desnoyer A, Pospai D, Le MP, et al. Sofosbuvir containing regimen for HCV infection in hemodialysis patients: 400 mg daily or only on the day of hemodialysis. *J Hepatol* 2016; 65: 40-7.
29. Esposito I, Labarga P, Barreiro P, et al. Dual antiviral therapy for HIV and hepatitis C – drug interactions and side effects. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14(9): 1421-34.
30. Fontaine H, Lazarus A, Pol S, et al. Bradycardias associated with sofosbuvir treatment. *N Engl J Med* 2015; 373: 1886-8.
31. Renet S, Chaumais MC, Antonini T, et al. Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a rechallenge. *Gastroenterology* 2015; 149: 1378-1380 e1371.