



# GRAZOPRÉVIR ET ELBASVIR CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'UNE HÉPATITE C ET D'UNE INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE DE STADE 4 À 5 OU HÉMODIALYSÉS CHRONIQUES : RÉSULTATS DÉFINITIFS D'UNE ETUDE PROSPECTIVE



W.RAMI<sup>1</sup>, B.A.CHOUHANI<sup>1,2</sup>, G.YOUSFI<sup>1</sup>, G.EL BARDAI<sup>1,2</sup>, N.KABBALI<sup>1,2</sup>, K.EZZOUAK<sup>3</sup>, H.ABID<sup>3,2</sup>, A.IBRAHIMI<sup>3,2</sup>, T.SQALLI HOUSSAINI<sup>1,2</sup>

1/Service de Néphrologie, Hémodialyse et transplantation, CHU Hassan II, Fès. Maroc.  
2/Laboratoire d'Epidémiologie et de Recherche en science de la santé, Faculté de Médecine, de Pharmacie et de Médecine Dentaire, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès. Maroc.  
3/Service d'hépatogastro-entérologie, CHU Hassan II, Fès. Maroc.

## 1 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 stade 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 chronique 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.

## 2 Matériels et Méthodes

Cette étude observationnelle, prospective et monocentrique 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 (stade 4 à 5 avec ou sans dépendance à l'hémodialyse) et d'une infection par le VHC, non cirrhotique 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 téléconsultation et la tolérance clinique et biologique était mensuelle (S4, S8, S12 et S24).

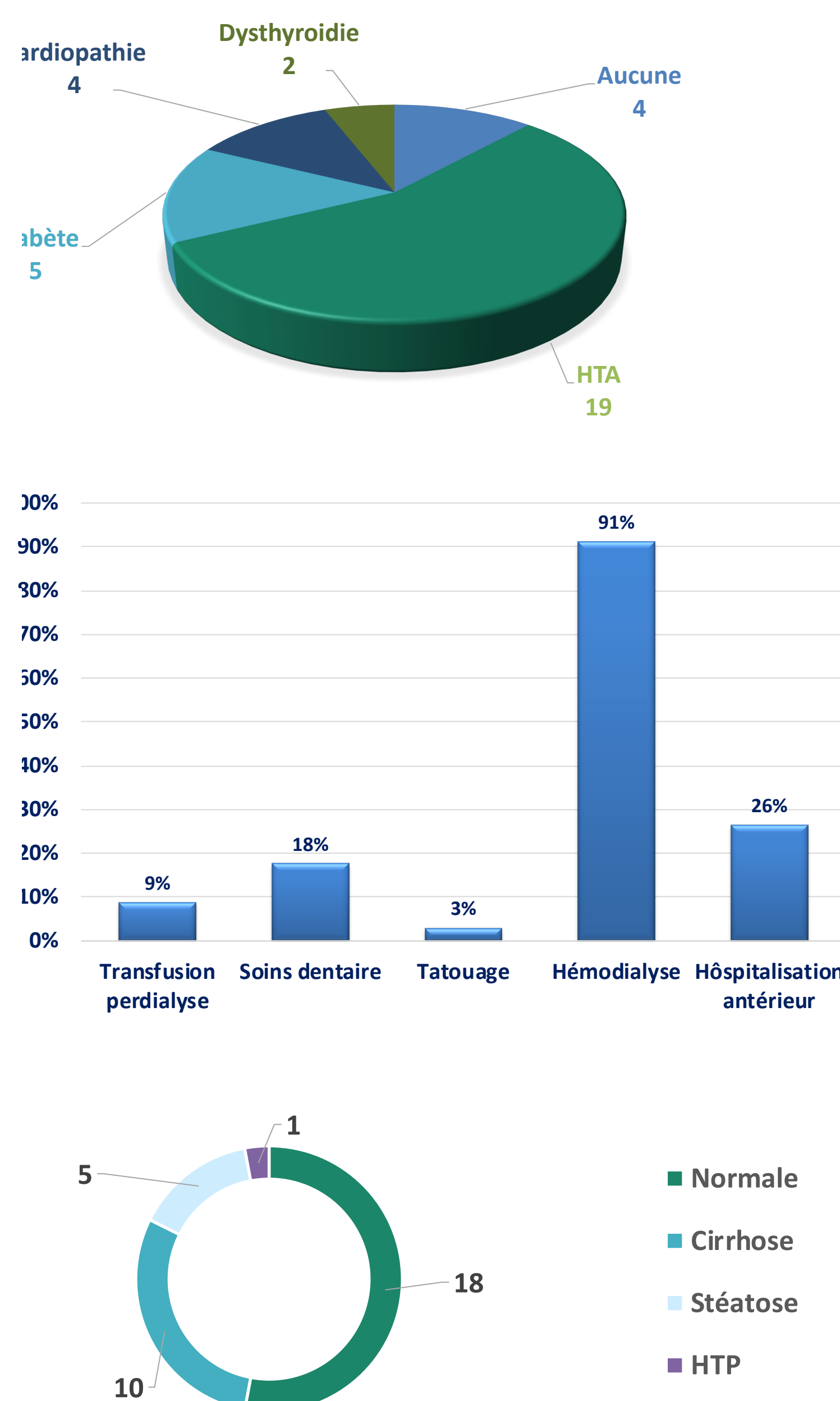
## 3 Résultats

Sur 100 patients identifiés, 34 répondent à nos critères d'inclusion. Ces patients sont sous hémodialyse à 92% et au stade 5 de la maladie rénale chronique à 8% . 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 52 ans (23/75 ans), un ratio H/F de 1,43 et souffrant en majorité de comorbidités (diabète, hypertension artérielle, cardiopathie, épilepsie), ont été dépistés porteurs de l'hépatite C lors des examens systématiques réalisés dans leurs centres d'hémodialyse.

Outre l'hémodialyse qui demeure le principal facteur de risque de transmission, l'hospitalisation antérieure ainsi que les soins dentaires demeurent également des facteurs ayant pu générer la transmission de l'hépatite C chez nos patients.

L'échographie abdominale et l'évaluation de la fibrose hépatique par fibroscan a mis en évidence un foie de cirrhose chez 10 cas.



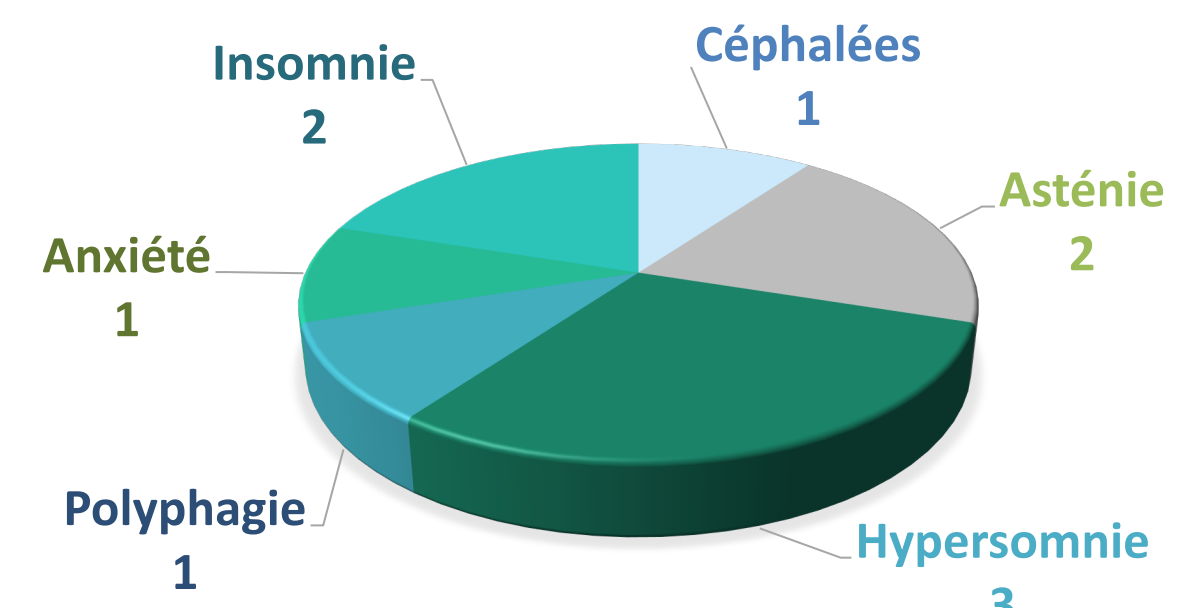
### Références:

- 1- David Roth et al. Lancet. 2015. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study.
- 2- KDIGO 2022 clinical practice guideline update for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease

Sur le plan virologique, tout nos patients sont porteurs d'un génotype 1 avec prédominance du sous type 1b (32 patients du sous type 1b contre 2 patients du sous type 1a)

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, disparus à la fin du traitement, sont présentés au niveau du graphique suivant:



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 indétectable lors des contrôles S12 et S24, est décédée suite à une colite ischémique dont la cause n'est pas corrélée au traitement.

Un patient a installé une ascite exsudative qui n'est pas en rapport avec le traitement dont la cause n'a pas pu être déterminée car le patient a été perdu de vue à la fin du troisième mois du traitement.

## 4 Discussion & Conclusion

Dans l'étude C-SUFER, 224 patients infectés par le VHC de génotype 1 ont été randomisés pour recevoir un traitement immédiat (n: 111) par GZR 100 mg/EBR 50 mg une fois par jour pendant 12 semaines ou différé (n: 113) (placebo puis traitement actif). Une cohorte supplémentaire de patients (n: 11) non randomisés a reçu le même traitement et a subi un échantillonnage pharmacocinétique intensif. Une RVS12 était obtenue chez 115 des 116 patients, soit 99% des patients ayant reçu le traitement.

La tolérance était excellente et les événements indésirables étaient comparables dans les bras de traitement et de contrôle[1]

Les résultats définitifs de notre essai clinique confortent substantiellement les réponses virologiques ainsi que la tolérance obtenue dans l'étude C-SUFER.

De même, conformément aux dernières recommandations KDIGO, l'ensemble des études portant sur le traitement Elbasvir/Grazoprevir ont permis de conclure de l'efficacité de ce traitement[2]

Par ailleurs et comme précisé sur KDIGO 2022, il existe un certain nombre d'études publiées qui ont établi l'innocuité et l'efficacité de la thérapie antivirale orales à action directe (AAD) dans l'IRC. Certains schémas thérapeutiques sont efficaces contre tous les génotypes du VHC (« pangénotypiques ») tandis que d'autres sont limités par un génotype spécifique (GT), nécessitant ainsi la détermination du GT avant le traitement par AAD[2]

Au Maroc, les associations SOFOSBUVIR+DACLATASVIR et SOFOSBUVIR+VELPATASVIR se trouvent déjà sur le marché.

L'association ELBASVIR+GRAZOPREVR, malgré le fait qu'elle soit destinée uniquement aux patients dont le génotype est de 1a, 1b ou 4, représente une alternative sérieuse et efficace dans le traitement de l'hépatite C chez les IRC stade 4 et 5 y compris les HDC[2].

L'association de grazoprevir et elbasvir pendant 12 semaines a un profil d'efficacité et de tolérance acceptable et peut atteindre des taux élevés de RVS chez les patients atteints d'une infection VHC et insuffisance rénale chronique et hémodialysés.

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 l'espérance de vie de cette catégorie de patients à l'échelle régionale dans un premier temps et nationale dans un second temps en attendant l'accord de la mise sur le marché marocain.