

Addictions et problèmes somatiques courants

L. Clivaz Mariotti
Médecine interne FMH
RFSM



Réseau fribourgeois de santé mentale
Freiburger Netzwerk für psychische Gesundheit

Conflits d'intérêts

Pas de conflit d'intérêt

Première partie : problèmes somatiques courants

- Problèmes cutanés
- Problèmes nutritionnels
- Problèmes dentaires
- Problèmes ORL
- Problèmes cardiovasculaires
- Problèmes pulmonaires
- Problèmes des maladies infectieuses
- Prise en charge générale du patient toxicomane

Deuxième partie : Hépatite C chronique

- Introduction
- Dépistage
- Traitements actuels et futurs

Problèmes somatiques



Problèmes cutanés

- Abscès : injection septique (germes anaérobies)





Problèmes cutanés

- Thrombophlébites



Problèmes cutanés

- Dermo-hypodermite



Problèmes cutanés

Sans oublier :

Mycoses, engelures, parasitoses (gale, poux), impétigo



Malnutrition

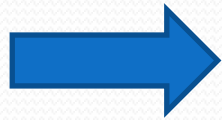
- Malnutrition visible surtout chez les cocaïnomanes, peu chez les héroïnomanes

Problèmes dentaires



Problèmes dentaires

- Par manque d'hygiène
- Diminution de la sécrétion salivaire par les opiacés
- Alimentation basée sur sucres rapides



infections bucco-dentaires, stomatites,
abcès (sinusites, ostéites)

Problèmes ORL

Cocaïne sniffée :



rhinite chronique, épistaxis, perforation du septum, sinusites



Problèmes cardio-vasculaires



Problèmes cardio-vasculaires-1

- **Problèmes infectieux : l'endocardite**

75% sur valve saine, majoritairement cœur droit

Germes :

60% staph doré

20% streptocoques

15% Gram négatif (pseudomonas)

< 5% candida

Problèmes cardio-vasculaires-2

- **Sur effet toxique** de la drogue consommée
 - **Overdose** : dépression respiratoire centrale avec oedème pulmonaire, arythmie et collapsus
 - **HTA** (cocaïne)
 - **Infarctus du myocarde** (cocaïne)
 - **Troubles du rythme** (cocaïne, méthadone)

Problèmes cardiovasculaires - 3

- Héroïne : bradycardie, hypotension
- GHB, benzodiazépines : bradycardie, hypotension
- Cocaïne : tachycardie, hypertension, infarctus, torsades de pointes
- Ecstasy, amphétamines: tachycardies et arythmies
- Méthadone : QTc long

Problèmes pulmonaires



Problèmes pulmonaires infectieux

- Bronchoaspiration
- Effet dépresseur des opiacés
- Effet irritatif local avec diminution de la motricité ciliaire et diminution locale des défenses immunitaires (Rohypnol inhalé)
- Tbc (plutôt patients d'origine balkanique)
- Aspergillus ou candida par contamination des drogues inhalées ou injectées (chez immunosupprimés)
- Infections par embolisation de foyer d'endocardite

Problèmes pulmonaires non infectieux

- Embolie pulmonaire
- Dyspnée sur décompensation cardiaque (endocardite), sur anémie
- Traumatique (pneumothorax, trauma de la paroi)
- Asthme (drogues inhalées)
- Tabagisme

Maladies infectieuses transmissibles

Par le partage du matériel d'injection



HIV

Diminution progressive de la prévalence chez les toxicomanes en Suisse :

1985 : 65% des nouveaux cas de HIV

2000 : 15%

2013 : < 3% (15 diagnostics : 12 hommes, 3 femmes)

Hépatites virales

- Hépatite C : prévalence très élevée chez les toxicomanes (40-98% selon les études)
- Hépatite B : prévalence plus faible grâce aux mesures de prévention du HIV



En pratique

Anamnèse

- Plaintes actuelles et attentes du patient
- Mode de consommation (avec évaluation de prise de risque)
- Antécédents : abcès cutanés, dépistages hépatites et HIV
- Vaccinations
- Traitement actuel (prescrit et non-prescrit)
- Contraception

Examen clinique de départ

- Examen complet
- BMI
- Etat dentaire
- Examen cutané
- Auscultation cardiaque

Examens sanguins

- FSS
- Tests hépatiques
- Electrolytes (en particulier si anomalie à l'ECG)
- Eventuellement ferritine
- HIV, HAV, HBV, HCV, syphilis
- Mantoux selon provenance du patient

ECG

- A pratiquer chez tout nouveau patient avant la mise en place d'un traitement de substitution
- Recherche QTc long
- Recherche signe d'ischémie cardiaque ancienne (cocaïne)

Vaccinations

- Vaccination hépatite B (Engérix-B)
- Discuter vaccination hépatite A+B (Twinrix) en cas d'hépatite C chronique (remboursement!)
- Rappel Di-Te si nécessaire
- Vaccin anti-pneumocoque en cas de HIV+

Prévention infections transmissibles -1

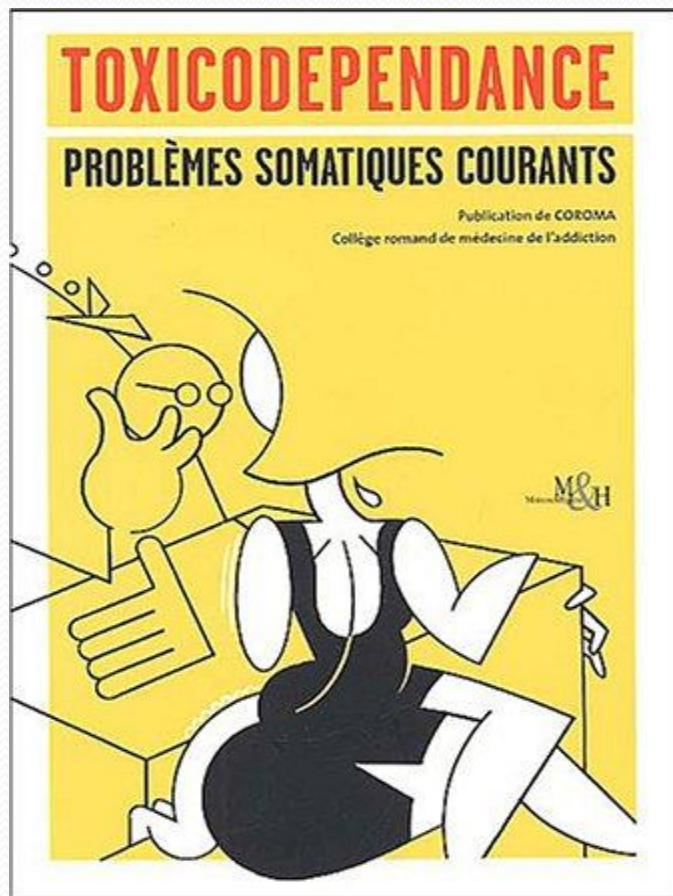
Injection de drogues iv propre :

- Matériel stérile (et sa provenance)
- Lavage des mains
- Désinfection de la peau avant et après chaque injection
- Pas de partage de cuillère, seringue, coton, garrot, paille.
- Elimination du matériel usagé

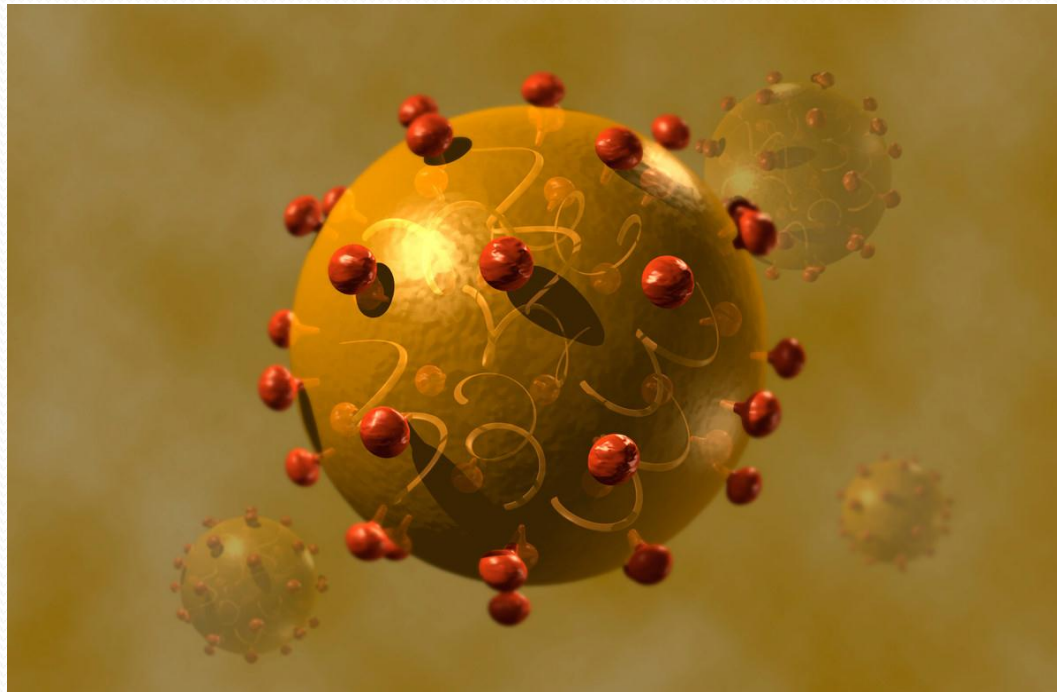
Prévention infections transmissibles-2

- Ne jamais partager son matériel d'hygiène corporelle : brosse-à-dent, rasoir, ciseaux à ongles et instruments de manucure
- En cas de blessure : nettoyage et désinfection des surfaces concernées
- Nettoyer tous les restes de sang sur les doigts suite au grattage

Littérature



Hépatite C



Hépatite C en Suisse

- Hépatite C : entre 300 et 1000 nouvelles infections/an
- Environ 37'000 cas d'hépatites chroniques déclarées et environ autant non diagnostiquées → env. 1% de la population suisse infectée
- Environ 40-60 cas d'hépatites aiguës/an
- Environ 25% des patients HIV sont HCV + (env. 80% en cas de consommation de drogues iv)

Hépatite C et consommation de drogues

- Toxicomanes par voie intraveineuse représentent le principal groupe à risque (en moyenne 80% infectés)
- Toxicomanes sous-traités (env. 9%) comparés au non-toxicomanes (env. 45%)

Hépatite C : dépistage

- Chez tous les patients toxicomanes
- Dosage des anticorps anti-HCV : si anticorps positifs, doser ensuite la virémie HCV pour confirmer l'infection chronique

Hépatite C

- Transmission : sang, périnatal (5%) (sexe <1% si partenaire stable)
- Incubation : 2 semaines-6 mois
- Infection chronique : 80%
- Vaccin : aucun
- Traitement : possible
- Différents sous-types : les génotypes 1-6
- Réinfection et surinfection possibles

Hépatite C

- Environ 80% des infections par HCV deviennent chroniques
- De ces 80%, env. 20% développeront une cirrhose hépatique après 20 à 30 ans.
- Des patients avec une cirrhose, 10-30% développeront un hépatocarcinome

Hépatite C chronique : manifestations extra-hépatiques

Tableau I. Manifestations cliniques extrahépatiques

Organes et systèmes	Manifestations cliniques
Endocrine	Résistance à l'insuline, diabète de type 2
Cardiovasculaire	Maladie coronarienne, athérosclérose carotidienne, accidents vasculaires cérébraux
Immunitaire	Cryoglobulinémie mixte, lymphome non hodgkinien
Système nerveux central	Fatigue, déficit d'attention, syndrome dépressif, troubles cognitifs

Hépatite C chronique : facteurs d'accélération vers une fibrose

- Age
- Sexe masculin
- Abus d'**alcool**
- Excès pondéral et stéatose hépatique
- Co-infection HIV ou HBV
- **Tabac, cannabis**
- Surcharge hépatique en fer

Hépatite C et consommation de substances

- **Alcool** : effet toxique sur le foie (dose-dépendant).
Risque de manque de compliance au traitement du HCV
- **Tabac** : accélère la fibrose en cas d'hépatite C chronique
- **Benzodiazépines** : risque de manque de compliance au traitement en automédication

Hépatite C et consommation de substances

- **Cannabis** : effets anti-nauséeux, augmente l'appétit. Mais accélère développement de la fibrose hépatique : déconseiller usage régulier
- **Cocaïne** : effet toxique hépatique dose-dépendant. Risque de manque de compliance
- **Opiacés** : héroïne et Méthadone : pas de toxicité directe, Subutex peut perturber les tests hépatiques

Hépatite C chez le patient HIV

- Moins de chance de guérison spontanée après une infection aiguë à HCV
- Evolution plus rapide vers une cirrhose hépatique
- Moins bonne réponse au traitement classique d'INF-RBV et svt traitement de durée prolongée
- Si $CD4 > 500/mm^3$: traiter le HCV en priorité
- Si $CD4 < 500/mm^3$: traiter le HIV en priorité

En résumé si hépatite C chronique

- Vaccin pour hépatite A et B
- Stop/limitation OH
- Stop/limitation tabac et cannabis
- Eviter infection HIV ou autre hépatite
- Eviter prise de poids (stéatose)
- Bilan sanguin 1x/an
- Adresser le patient à un spécialiste pour le traitement



Hépatite C

Traitements

Hépatite C : indication au traitement

- **Si virémie positive et**
 1. Fibrose hépatique à la PBF pour les génotypes 1, 4, 5, 6 (score Métavir F2 pour traitement conventionnel, score Métavir F3-F4 pour nouveaux traitements)
 2. Génotype 2 ou 3 et transaminases augmentées à 1.5x la norme
 3. Désir du patient
 4. Consentement éclairé du patient : interruption de traitement toujours possible, expliquer effets secondaires, risques en cas de consommation, suivi prolongé durant 6 mois après la fin du traitement
 5. Absence de problème de compliance

Score Métavir

Activité

- AO = sans activité
- A1 = activité minime
- A2 = activité modérée
- A3 = activité sévère

Fibrose

F0 = sans fibrose
F1 = minime
F2 = modérée
F3 = sévère
F4 = cirrhose

Hépatite C : contre-indications au traitement

- Dépression ou psychose non équilibrées
- Maladies cardio-pulmonaires, rénales ou neurologiques avancées
- Cirrhose hépatique avancée ou décompensée
- Anémie grave
- Maladie auto-immune
- Cancer
- Grossesse, allaitement, désir de grossesse (pas de grossesse pendant le traitement et durant 6 mois après la fin)
- Problèmes de compliance

Hépatite C : traitement standard

- Une injection d'Interféron sous-cutanée par semaine
- Ribavirine per os matin et soir (entre 4 et 7 comprimés/jour)
- Durées habituelles de traitement :
 - Génotypes 2 et 3 : 24 semaines
 - Génotypes 1, 4, 5 et 6 : 48 semaines

Hépatite C : traitement et suivi

- Contrôles sanguins : 1x/semaine les 2 premières semaines, puis 1x/mois ou plus souvent selon effets secondaires
- Contrôles virémie : à 1 mois, 3 mois, à la fin du traitement et 6 mois après. Guérison si absence de virémie 6 mois après la fin du traitement. Une virémie restant élevée à 3 mois peut motiver un arrêt de traitement.

Hépatite C : traitement et effets secondaires (Interféron + Ribavirine)

- Symptômes grippaux fréquents : malaise, nausées, fièvre, céphalées, myalgies, douleurs articulaires : surtout le jour de l'injection, surtout durant le premier mois
- Fatigue : souvent toute la durée du traitement
- Angoisse, dépression, irritabilité : éventuellement prescription d'anti-dépresseurs à titre préventif. Apparaît souvent à partir de la fin du premier mois de traitement
- Peau : sécheresse, démangeaisons, éruption cutanée
- Chute des cheveux
- Perte de poids, inappétence

Hépatite C : traitement et effets secondaires (suite)

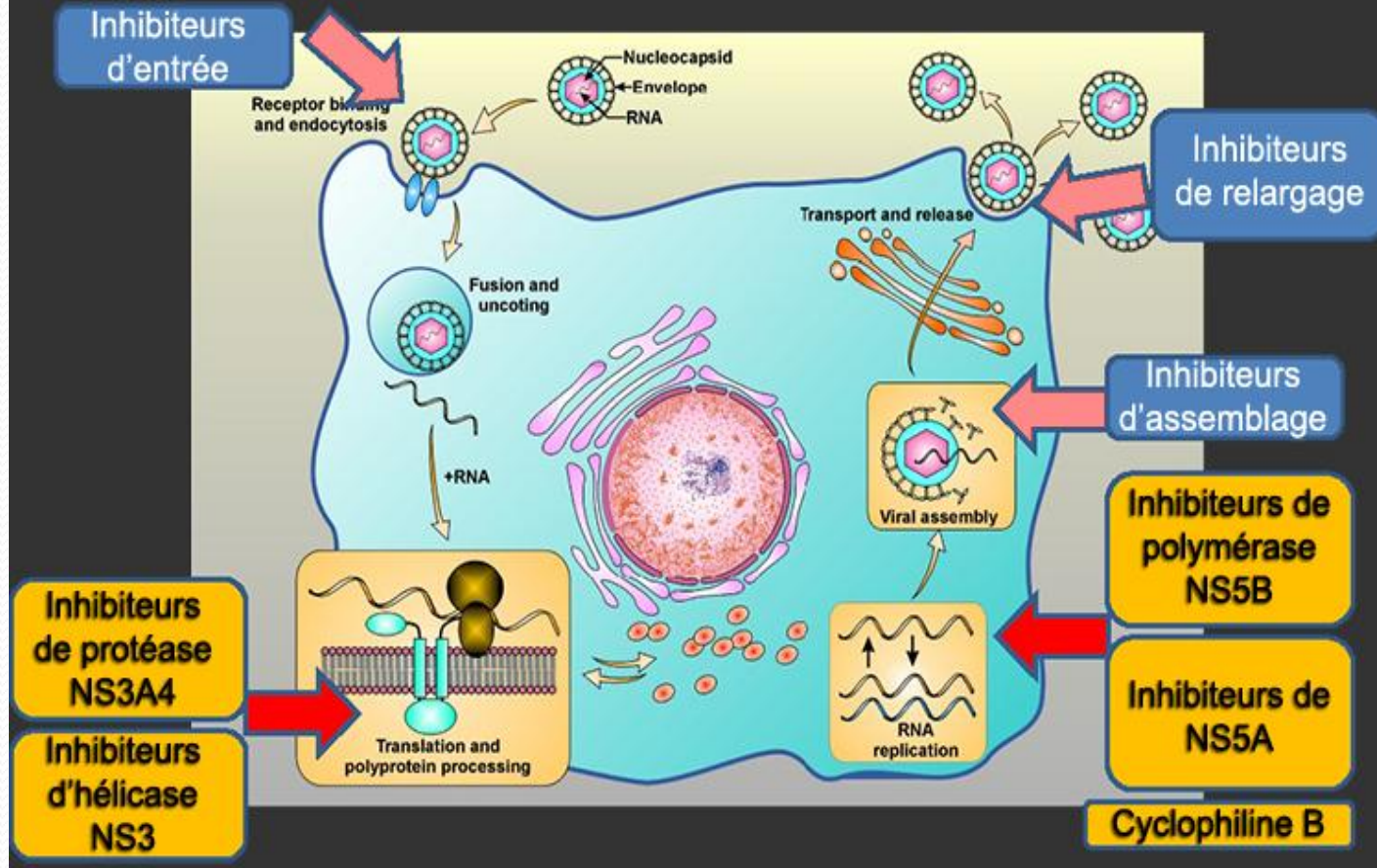
- Troubles du sommeil
- Atteintes thyroïdiennes
- Modification de la formule sanguine : baisse des globules rouges et blancs, baisse des plaquettes
- Réaction au site d'injection : rougeur, douleur
- Tératogénicité : contraception obligatoire!

Hépatite C : nouveaux traitements

- Agents antiviraux à action directe (DAA) : stoppent la réplication virale et/ou inhibent l'assemblage des particules virales
 - -prévir
 - -buvir
 - -asvir
- Agents ciblant l'hôte (HTA) : bloquent les cibles cellulaires de l'hôte susceptibles de contribuer à la réplication virale
 - alisporivir
 - miravirsén

Cibles potentielles des agents antiviraux directs

Asselah T et al. *Liver International* 2009



Inhibiteurs de protéase de la 1ère génération

- Telaprevir per os : Doit être pris avec un repas très riche en graisses. ES : rash, prurit, anémie
- Boceprevir per os : administration relativement stricte (entre 7-9 heures) sinon résistances. Doit être pris avec de la nourriture. ES : fatigue, anémie, dysgueusie, nausées, céphalées.

Tableau 2. Voies métaboliques et de transports des anti-VHC

(Adapté de réf. 5,8).

	Substrats		Effets pharmacocinétiques		Elimination
	Voies métaboliques	Transporteurs	Voies métaboliques	Transporteurs	
Inhibiteurs de la protéase NS3-4A					
Siméprévir	CYP3A4 (possiblement CYP2C8 et 2C19)	P-gp, MRP2, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1	Inhibition CYP3A4 intestinal (et non hépatique), CYP1A2 (modérée)	Inhibition OATP1B1, NTCP, P-gp, MRP2, BSEP	Biliaire
Faldaprévir	CYP3A4	P-gp, MRP2, OATP1B1	Inhibition CYP3A4 (modérée), CYP2C9 (faible), UGT1A1 (faible)	Inhibition OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, MRP2 (?)	–
ABT-450/ritonavir	CYP3A4	P-gp, OATP1B1	Inhibition CYP3A4 (ritonavir)	Inhibition OATP1B1, OATP1B3	–
Asunaprévir	CYP3A4	OATP1B1, OATP2B1, P-gp	Inhibition CYP2D6 (modérée); induction CYP3A4 (faible)	Inhibition OATP1B1, OATP1B3, P-gp (faible)	–
Danoprévir/ritonavir	CYP3A	P-gp, OATP1B1, OATP1B3	Inhibition CYP3A4 (ritonavir), 2C9 (faible)	ND	–
Inhibiteurs NSSA					
Daclatasvir	CYP3A4	P-gp		Inhibition modérée P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3	Biliaire (2/3 sous forme inchangée)
Ombitasvir	CYP3A4	P-gp	Inhibition CYP2C8, UGT1A1		–
Lédipasvir	ND	P-gp	–	Inhibition faible P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3	–
Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la polymérase					
Sofosbuvir	CatA, CES1, Hint1 UMP-CMP-kinase, NDP-kinase	P-gp, BCRP	Pas d'inhibition, pas d'induction		Rénale (80%), biliaire (14%)
Inhibiteurs non nucléosidiques de la polymérase					
Dasabuvir	CYP2C8 60%, CYP3A4 30%, CYP2D6 10%	P-gp	Inhibition UGT1A1	Inhibition OATP1B1	ND

BCRP: breast cancer resistance protein; BSEP: bile salt export pump; CatA: cathepsine A humaine; CES1: carboxylestérase I; CYP: système des cytochromes P450; Hint1: histidine triad nucleotide binding protein; NTCP: sodium/taurocholate cotransporting polypeptide; P-gp: P-glycoprotéine; UGT: UDP-glucuronosyltransférase; ND: donnée non disponible; OATP: organic anion transporting polypeptide; NDP-kinase: nucleoside diphosphate kinase; UMP-CMP-kinase: uridine monophosphate-cytidine monophosphate kinase.

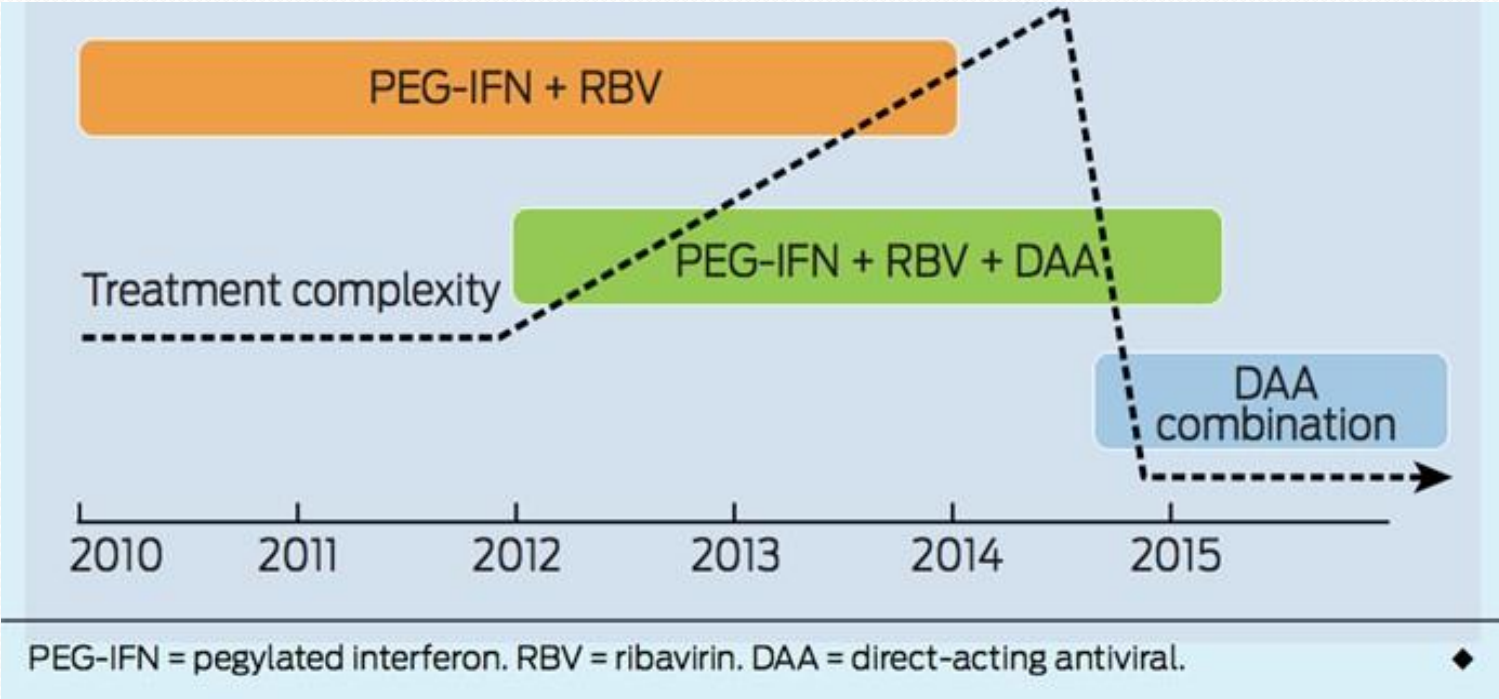


Tableau I. Propriétés des antiviraux à action directe

(Adapté de réf.⁴).

	Inhibiteurs de la protéase NS3-4A (ex: siméprévir)	Inhibiteurs NS5A (ex: daclatasvir)	Inhibiteurs de la polymérase NS5B nucléos(t)idiques (ex: sofosbuvir)	Inhibiteurs NS5B non nucléosidiques
Efficacité	Elevée	Elevée	Elevée	Faible/intermédiaire
Spectre (génotypes viraux)	Etroit (plus large pour la deuxième génération)	Intermédiaire (plus large pour la deuxième génération)	Large	Etroit
Probabilité de résistance	Elevée	Intermédiaire	Faible	Elevée
Risque d'effets indésirables	Substantiel (intermédiaire pour la deuxième vague)	Faible-intermédiaire	Faible-intermédiaire	Faible-intermédiaire
Potentiel d'interactions	Substantiel	Intermédiaire	Faible	Intermédiaire

Hépatite C : nouveaux traitements

- **Sofosbuvir (Sovaldi®): inhibiteur nucléotidique de la polymérase virale NS5B**
 - 1cp de 400mg/j pendant le repas
 - Tri-thérapie durant 12 semaines ou seul avec Ribavirine durant 24 semaines (génotype 1, 3 et 4)
 - Seul avec Ribavirine durant 12 semaines pour génotype 2
 - Peu de résistances
 - Valable contre tous les génotypes de l'HCV
 - ES: fatigue, céphalées, insomnie, nausées
 - Coûts : 20'000.- /28 cp



Hépatite C : nouveaux traitements

- **Siméprévir : inhibiteur de la protéase virale NS3-4A**

- 1cp de 150mg/j pendant le repas
- Contre les génotypes 1 et 4
- En combinaison avec l'INF et la Ribavirine
- Pour génotype 1a : recherche préalable de la mutation en position 80 de la séquence de la protéase NS3
- Effets secondaires : rash cutané, photosensibilité, nausées, prurit, hyperbilirubinémie temporaire



Hépatite C : nouveaux traitements

- **Daclatasvir : inhibiteur NS5A**

- 1cp de 60mg/j
- ES : fatigue, céphalées, nausées
- utilisé en association avec le sofosbuvir dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel dans l'UE (étude ION)



Hépatite C : nouveaux traitements

- Facteurs prédictifs négatifs : traitement précédent, sexe masculin, charge virale du VHC > 800'000UI/ml, poids > 75 kg, cirrhose établie, génotype avec mutation IL28B :
=> si ≥ 5 facteurs, réponse significativement inférieure au traitement.

Hépatite C : nouveaux traitements

- Adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique sévères
- Interactions médicamenteuses

Tableau 3. Variations de l'exposition lors d'interactions du SOF, du SMV et du DCV 8,9,11,13,18

↑ : augmentation; ↓ : diminution; ↔ : pas de variation significative (au vu de l'intervalle de confiance et de la définition d'équivalence); AUC : aire sous la courbe; ND : donnée non disponible.

	Sofosbuvir (SOF)	Siméprévir (SMV)	Daclatasvir (DCV)
Immunosuppresseurs			
Ciclosporine	↑ SOF (AUC 4,53) ↔ GS-331007 (AUC 1,04) ↔ ciclosporine (AUC 0,98)	Théorique: ↑ ou ↔ SMV ↑ ciclosporine (AUC 1,19)	↔ DCV (AUC 1,40) ↔ ciclosporine (AUC 1,03)
Tacrolimus	↑ SOF (AUC 1,13) ↔ GS-331007 (AUC 1,00) ↔ tacrolimus (AUC 1,09)	Théorique: ↑ ou ↔ SMV ↓ tacrolimus (AUC 0,83)	↔ DCV (AUC 1,05) ↔ tacrolimus (AUC 1,00)
Inhibiteurs de la transcriptase inverse			
Efavirenz	↔ SOF (AUC 0,94) ↔ GS-331007 (AUC 0,84) ↔ éfavirenz (AUC 0,96)	↓ SMV (AUC 0,29) ↔ éfavirenz (AUC 0,90)	↓ DCV (AUC 0,68)
Emtricitabine	↔ SOF (AUC 0,94) ↔ GS-331007 (AUC 0,84) ↔ emtricitabine (AUC 0,99)	ND (pas d'interaction significative attendue)	ND
Fumarate de ténofovir	↔ SOF (AUC 0,94) ↔ GS-331007 (AUC 0,84) ↔ ténofovir (AUC 0,98)	↓ SMV (AUC 0,86) ↔ ténofovir (AUC 1,18)	↔ DCV (AUC 1,10) ↔ ténofovir (AUC 1,10)
Rilpivirine	↔ SOF (AUC 1,09) ↔ GS-331007 (AUC 1,01) ↔ rilpivirine (AUC 1,06)	↔ SMV (AUC 1,06) ↔ rilpivirine (AUC 1,12)	ND
Inhibiteurs de la protéase			
Darunavir (boosté par ritonavir 100 mg/jour)	↑ SOF (AUC 1,34) ↔ GS-331007 (AUC 1,24) ↔ darunavir (AUC 0,97)	↑ SMV (AUC 2,59) ↑ ritonavir (AUC 1,32) ↑ darunavir (AUC 1,18)	ND
Raltégravir	↔ SOF (AUC 0,95) ↔ GS-331007 (AUC 1,03) ↓ raltégravir (AUC 0,73)	↔ SMV (AUC 0,89) ↑ raltégravir (AUC 1,08)	ND
Atazanavir (boosté par ritonavir 100 mg/jour)	ND	ND (théorique: interaction sur SMV attendue)	↑ DCV (AUC 2,10)
Ritonavir 100 mg 2 x/jour	ND	↑ SMV (AUC 7,18)	Théorique: ↑ DCV
Autres			
Midazolam	ND	↑ midazolam (orale: AUC 1,45, IV: AUC 1,10)	↔ midazolam (AUC 0,87)
Rosuvastatine	ND	↑ rosuvastatine (AUC 2,81)	↑ rosuvastatine (AUC 1,58)
Rifampicine (concerne probablement aussi d'autres inducteurs, par exemple: antiépileptiques)	Théorique: ↓ SOF probable Théorique: ↓ GS-331007	↓ SMV (AUC 0,52) ↔ rifampicine (AUC 1,00)	↓ DCV (AUC 0,21)
Kétoconazole (concerne probablement aussi le voriconazole et autres antifongiques)	ND	Théorique: ↑ SMV probable	↑ DCV (AUC 3,00)
Erythromycine (concerne probablement aussi la clarithromycine)	ND	↑ SMV (AUC 7,47) ↑ érythromycine (AUC 1,90)	Théorique: ↑ DCV
Digoxine	ND	↑ digoxine (AUC 1,39)	↑ digoxine (AUC 1,27)



Hépatite C : nouveaux traitements

www.hep-druginteractions.org

Hépatite C : taux de réussite

- Taux de réussite du **traitement standard INF/Rib**
 - Génotype 1 : 40-50%
 - Génotypes 2 : 80%
 - Génotype 3 : 63%
 - Génotype 4 : 65%

Hépatite C : taux de réussite

SOF+INF+RBV 12 semaines (étude Neutrino)

- ***Génotype***
 - Génotype 1 90%
 - Génotype 4 96%
 - Génotype 5 100%
 - Génotype 6 100%
- ***Cirrhose***
 - Génotype 1 80%

Hépatite C : taux de réussite

SOF+RBV 12 semaines (étude Fission)

- ***Génotype***

- Génotype 2 95%
- Génotype 3 56%

- ***Cirrhose***

- Génotype 2 83%
- Génotype 3 34%

Traitements futurs -1 (2015)

- ABT-450/r (inhibiteur de la protéase NS3/4A + ritonavir)+ Ombitasvir (inhibiteur de la réplication virale)+ Dasabuvir (inhibiteur non nucléosidique) +/- ribavirine (Etudes TURQUOISE et SAPHIRE)
 - Génotype 1a (Amérique du Nord) : ABT-450 + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine
 - Génotype 1b (Europe- Asie) : ABT-450 + Ombitasvir + Dasabuvir

Traitements futurs -2 (2015)

- Traitement de 12 (24) semaines
- Taux de succès à 12 semaines post-traitement chez les patients non cirrhotiques :
 - Génotype 1a avec ribavirine : 97%
 - Génotype 1a sans ribavirine : 90.2%
 - Génotype 1b avec ribavirine : 99.5%
 - Génotype 1b sans ribavirine : 99%

NEJM- 22 mai 2014

Traitements futurs -3 (2015)

- Effets secondaires dans les 2 groupes:
 - fatigue
 - céphalées
 - augmentation de la bilirubine non conjuguée
- Effets secondaires dans le groupe avec ribavirine:
 - prurit
 - nausées
 - insomnies
 - anémie

Traitements futurs -4 (2015)

- Taux de succès à 12 semaines post-traitement chez les patients cirrhotiques (CHILD-A):

traitement de 12 semaines : 91.8%

traitement de 24 semaines : 95.9%

Traitements futurs -5 (2015)

- Génotype 3 : mauvais répondeurs aux nouveaux traitements (37% à 12 semaines et 63% à 24 semaines chez patients pré-traités) (SOF + RBV)

Site internet
www.hepCH.ch