



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ETUDE DU FOIE

Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C

Juin 2015



Avec le soutien de la SPILF
(Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française)

Présidents

Pr Olivier Chazouillères (APHP Saint-Antoine)

Pr Patrick Hillon (CHU Dijon)

Comité scientifique

Dr Hélène Fontaine (APHP Cochin),

Dr Bertrand Hanslik (Montpellier),

Pr Christophe Hézode (APHP Créteil),

Pr Victor de Lédinghen (CHU Bordeaux),

Pr Georges-Philippe Pageaux (CHU Montpellier),

Dr Christophe Renou (CH Hyères),

Pr Dominique Salmon (APHP Cochin)

Pr Albert Tran (CHU Nice),

Pr Fabien Zoulim (CHU Lyon)

SOMMAIRE

INTRODUCTION

OBJECTIFS DE LA PRISE EN CHARGE

METHODOLOGIE

EVALUATION PRE-THERAPEUTIQUE

4.1. Recherche d'une autre cause de maladie hépatique.....	7
4.2. Evaluation de la sévérité hépatique de l'hépatite C.....	8
4.2.1. Evaluation de la fibrose hépatique.....	8
4.2.2. Facteurs d'aggravation de la fibrose hépatique.....	9
4.3. Evaluation de la sévérité non-hépatique de l'hépatite C.....	10
4.3.1. Manifestations extra-hépatiques.....	10
4.3.2. Etat de santé du patient.....	12
4.4. Evaluation virologique.....	12

INDICATIONS DU TRAITEMENT DE L'INFECTION CHRONIQUE VIRALE C

MEDICAMENTS DE L'HEPATITE C

TRAITEMENT SELON LE GENOTYPE DU VHC

7.1 Traitement des patients de génotype 1.....	25
7.1.1. Patients naïfs de génotype 1.....	25
7.1.2. Patients en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine ± inhibiteur de protéase de 1ère génération (Telaprevir ou Boceprevir) de génotype 1.....	33
7.2. Traitement des patients de génotype 2.....	40
7.3. Traitement des patients de génotype 3.....	42
7.4. Traitement des patients de génotype 4.....	46
7.5. Traitement des patients de génotype 5 ou 6.....	49

RESISTANCE ET TRAITEMENT DES PATIENTS EN ECHEC D'UN TRAITEMENT PAR AGENT ANTI-VIRAL DIRECT

8.1 Résistance aux agents antiviraux directs.....	59
8.2 Patients en échec d'un traitement par Sofosbuvir + ribavirine ± interféron pégylé.....	61
8.3 Patients en échec d'un traitement par Sofosbuvir + inhibiteur de NS5A.....	62
8.4 Patients en échec d'un traitement par Sofosbuvir + Simeprevir.....	62
8.5 Patients en échec d'un traitement par inhibiteur de protéase + inhibiteur de NS5A + inhibiteur de NS5B.....	63

SUIVI DU TRAITEMENT

9.1. Suivi pendant le traitement.....	64
9.2 Règles d'arrêt du traitement.....	65

9.3 Suivi après arrêt du traitement	66
9.3.1. Suivi virologique	66
9.3.2. Situations particulières.....	67
9.4 Gestion des effets indésirables	68
9.5 Gestion des interactions médicamenteuses	69
EDUCATION THERAPEUTIQUE	
10.1. Introduction.....	70
10.2. Pourquoi l'éducation thérapeutique ?	70
10.3. Cadre législatif.....	71
10.4. Déroulement de l'éducation thérapeutique	71
10.5. Equipe d'éducation thérapeutique	72
10.6. Education thérapeutique à l'ère des agents anti-viraux directs	74
SUIVI DE L'OBSERVANCE	
SUIVI DES PATIENTS AVEC REPONSE VIROLOGIQUE SOUTENUE	
TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC MALADIE SEVERE DU FOIE	
13.1. Cirrhose compensée.....	78
13.2. Cirrhose décompensée et patients en attente de transplantation hépatique	78
13.3. Récidive après transplantation hépatique	82
TRAITEMENT DES POPULATIONS PARTICULIERES	
14.1. Patients co-infectés avec le VHB	86
14.2. Patients en insuffisance rénale sévère ou hémodialysés.....	86
14.3. Patients transplantés d'organe	90
14.4. Hémoglobinopathies et hémophilie.....	91
14.5. Personnels soignants.....	92
14.6. Les enfants et les adolescents.....	92
14.7. Usagers de drogues	93
14.8. Personnes détenues	95
TRAITEMENT DES PATIENTS CO-INFECTES VHC-VIH	
15.1. Introduction.....	96
15.2. Options thérapeutiques pour l'hépatite C au cours de la coinfection VHC-VIH	97
15.2.1 Patients naïfs de génotype 1	97
15.2.2. Patients de génotype 1 en échec de traitement antérieur	100
15.2.3. Patients de génotype 2.....	101
15.2.4. Patients de génotype 3.....	102
15.2.5. Patients de génotype 4.....	103

15.3. Gestion du traitement de l'hépatite C au cours de la coinfection VHC-VIH	105
15.3.1. Tolérance et suivi du traitement	105
15.3.2. Echecs virologiques et résistance	105
15.3.3. Interactions médicamenteuses	106

HEPATITES AIGUES

16.1. Histoire naturelle.....	109
16.2. Prise en charge des hépatites aiguës	109

REFERENCES

LIENS D'INTERET

ANNEXES

1. Introduction

Ces recommandations AFEF (Association Française pour l'Etude du Foie) sur la prise en charge des hépatites chroniques virales C ont pour but d'aider les soignants, l'ensemble des acteurs impliqués dans la prise en charge des patients, et les patients eux-mêmes à la meilleure démarche thérapeutique possible en vue de contrôler l'épidémie d'infection virale C en France. Ces recommandations AFEF sont issues de la journée de travail qui s'est déroulée le 29 mai 2015 à Paris (Annexe 1).

2. Objectifs de la prise en charge

L'hépatite chronique virale C est une maladie virale et une maladie hépatique. L'objectif principal du traitement est l'obtention d'une réponse virologique soutenue (ARN du VHC indétectable) 12 semaines après la fin du traitement (RVS12). La « guérison » virologique est généralement associée à une lente régression des lésions hépatiques chez les malades sans cirrhose (1). Cependant, chez les malades avec cirrhose, même si le risque de survenue d'une décompensation de la maladie hépatique (insuffisance hépatocellulaire, hypertension portale) disparaît, le risque de survenue d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) ne disparaît pas complètement.

3. Méthodologie

Ces recommandations AFEF ont été établies par un panel d'experts désignés par le Conseil d'Administration de l'AFEF. Ces recommandations ont été approuvées par le Conseil d'Administration de l'AFEF. Ces recommandations se sont basées sur les publications écrites dans des revues à comité de lecture et sur les publications orales ou affichées des congrès internationaux. Le niveau d'évidence des recommandations est indiqué selon les grades de la Haute Autorité de Santé adaptés à la particularité du développement des nouveaux médicaments de l'hépatite C.

A Preuve scientifique établie

Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées, études de phase 3, études de cohorte multicentriques.

B Présomption scientifique

Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de phase 2, des études de cohorte monocentriques.

C Faible niveau de preuve

Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).

AE Accord d'experts

En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

4. Evaluation pré-thérapeutique

4.1. Recherche d'une autre cause de maladie hépatique

Les autres causes de maladies chroniques du foie ou les facteurs aggravant l'histoire naturelle de l'hépatite C doivent être recherchés. Chez tous les patients, une sérologie du VHB et du VIH doit être effectuée. La consommation d'alcool doit être évaluée et une prise en charge adaptée doit être mise en place en cas de consommation à risque. Les comorbidités (auto immunité, maladie métabolique, diabète, surpoids ou obésité, dyslipidémie...) doivent être évaluées et prises en charge.

Une information complète sur les médicaments pris par le patient doit être obtenue, que ce soit pour les médicaments prescrits par un médecin mais aussi pour les médicaments pris en automédication. En cas de comorbidité sévère nécessitant un traitement spécifique, un avis spécialisé doit être demandé.

4.2. Evaluation de la sévérité hépatique de l'hépatite C

4.2.1. Evaluation de la fibrose hépatique

L'évaluation pré-thérapeutique de la maladie hépatique est essentielle car elle conditionne le pronostic du patient et modifie sa prise en charge thérapeutique.

Le bilan initial doit rechercher toutes les autres causes de maladies chroniques du foie (alcool, syndrome métabolique, VHB, hémochromatose, hépatite auto-immune, maladies cholestatiques chroniques...).

L'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique doit être systématique pour diagnostiquer une cirrhose. Les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique recommandées par la Haute Autorité de Santé (HAS) doivent être utilisées : mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan ou test sanguin (FibroTest, FibroMètre, Hépascore). Même si la cirrhose est cliniquement évidente, les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique ont un intérêt pronostique (2, 3). Du fait de l'efficacité et du peu d'effets indésirables des antiviraux à action directe, il n'est pas recommandé d'effectuer une ponction-biopsie hépatique (PBH) au cours de l'hépatite C sauf si l'indication de la PBH n'est pas directement liée au VHC. En effet, il ne semble pas éthique de faire prendre le risque d'une PBH à un patient chez qui les tests non-invasifs de diagnostic de la fibrose hépatique sont discordants, alors qu'un traitement sans risque est disponible avec une très grande efficacité.

Le pronostic de l'hépatite C peut-être apprécié par les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique. Le pronostic peut guider le choix de traiter ou non un patient. Des avis d'experts AFEF sur l'évaluation non-invasive de la sévérité de la maladie hépatique sont disponibles en ligne sur le site de l'AFEF (www.afef.asso.fr) et sont régulièrement mis à jour en fonction des connaissances.

Lorsqu'un suivi sans traitement est mis en place, les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique doivent être réalisées tous les ans. Chez les patients qui ont une valeur d'élasticité inférieure à 7 kPa, le pronostic est excellent et une surveillance annuelle est suffisante (3). Chez les patients qui ont une valeur d'élasticité hépatique comprise entre 7 et 14 kPa et une variation de l'élasticité hépatique en 3 ans < 1 kPa, le pronostic est excellent, même sans traitement. Par contre, si la variation de l'élasticité hépatique est > 1 kPa en 3ans, alors il convient de traiter rapidement le malade (3). Par extrapolation, une augmentation (confirmée) de plus de 1 kPa sur un an incite fortement à traiter rapidement le patient.

En cas de cirrhose, un dépistage semestriel du carcinome hépatocellulaire par échographie abdominale est indispensable. Un avis d'experts AFEF sur les valeurs seuils des méthodes non-invasives à utiliser pour mettre en place un dépistage du carcinome hépatocellulaire sera mis en ligne prochainement sur le site de l'AFEF (www.afef.asso.fr) et sera régulièrement mis à jour en fonction des connaissances.

RECOMMANDATIONS

1. Le bilan initial doit rechercher toutes les autres causes de maladies chroniques du foie (A)
2. Une information complète et détaillée des médicaments pris par le patient doit être obtenue (A)
3. La présence ou non d'une cirrhose doit être diagnostiquée lors de la prise en charge d'une hépatite chronique C (A)
4. La ponction-biopsie hépatique n'est pas recommandée en cas d'hépatite virale chronique C sans comorbidité, quel que soit le résultat des méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose (AE)
5. En cas de discordance entre les méthodes non-invasives, le résultat le plus sévère doit être pris en compte (AE)
6. En l'absence de traitement, les patients doivent être suivis annuellement par une méthode non-invasive de diagnostic de la fibrose hépatique (AE)
7. En l'absence de traitement, il est recommandé de suivre le patient en consultation une fois par an pour lui faire bénéficier d'un traitement dès qu'indiqué (AE)
8. Le dépistage semestriel du carcinome hépatocellulaire par échographie abdominale est indispensable chez tous les patients avec fibrose sévère et cirrhose (A)
9. Le dépistage endoscopique des varices œsophagiennes est recommandé en cas de cirrhose (A)

4.2.2. Facteurs d'aggravation de la fibrose hépatique

Les facteurs d'aggravation de la fibrose hépatique sont nombreux (Tableau 1). Ils doivent être évalués lors de la prise en charge d'un patient : âge, sexe masculin, consommation d'alcool et/ou de cannabis, syndrome métabolique (surpoids ou obésité, diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie), coïnfection avec le VIH ou le VHB, génotype 3 (4, 5).

Il faut systématiquement évaluer la consommation d'alcool lors de la prise en charge d'un patient (6). Pour cela, les questionnaires adaptés au diagnostic du mésusage peuvent être utilisés (AUDIT, CAGE, DSM-V). La consommation excessive d'alcool est définie selon les critères de l'OMS : plus de 21 verres par semaine chez l'homme et plus de 14 verres par semaine chez la femme ou plus de 6 verres en une seule occasion. Les patients alcoolo-dépendants doivent être adressés en consultation d'addictologie. En cas de syndrome métabolique, il faut définir et proposer un parcours de soins complémentaires (consultation diététique, de diabétologie, de cardiologie...).

Tableau 1. Facteurs associés à la progression de la fibrose hépatique.

Hôte	Virus
Sexe masculin	Génotype 3
Age élevé lors de la contamination	Coïnfection avec le VHB ou le VIH
Inflammation intra-hépatique	
Stade de fibrose	
Transplantation d'organe	
Consommation d'alcool	
Syndrome métabolique	

RECOMMANDATIONS

1. Les comorbidités sont un facteur aggravant la progression de la fibrose hépatique (A)
2. Les comorbidités associées à l'hépatite chronique virale C (consommation d'alcool, surpoids, diabète, dyslipidémie, coïnfections virales) doivent être évaluées et prises en charge (A)

4.3. Evaluation de la sévérité non-hépatique de l'hépatite C

4.3.1. Manifestations extra-hépatiques

Il existe de nombreuses manifestations extra-hépatiques associées à l'infection virale C (7). La production d'une cryoglobulinémie mixte est la plus fréquente des manifestations extra hépatiques associées au VHC. Cependant, il ne faut pas confondre l'anomalie biologique (positivité de la recherche de cryoglobuline) avec les manifestations cliniques de vascularite cryoglobulinémique. La majorité des patients ayant une cryoglobulinémie mixte sont cliniquement asymptomatiques, mais un quart d'entre eux peut présenter des symptômes dont le substratum anatomique est une vascularite des petits vaisseaux. Le syndrome de cryoglobulinémie mixte est caractérisé par la triade clinique purpura-arthralgies-asthénie. De nombreuses autres atteintes viscérales peuvent survenir, touchant en particulier le système nerveux périphérique (polyneuropathie sensitivomotrice et plus rarement mononeuropathie multiple sensitive ou sensitivomotrice), les reins (glomérulonéphrite membrano-proliférative), voir le système nerveux central. Le traitement de l'hépatite C permet souvent de guérir les manifestations cliniques en rapport avec la cryoglobulinémie (8).

Les glomérulonéphrites cryoglobulinémiques sont une néphropathie glomérulaire membrano-proliférative, d'évolution chronique, entrecoupée d'épisodes aigus. A côté des vascularites cryoglobulinémiques touchant préférentiellement les vaisseaux de petit calibre, il existe d'authentiques observations de vascularites touchant les vaisseaux de moyen calibre, de type périartérite noueuse.

Si un syndrome sec buccal et/ou oculaire est fréquemment présent chez les patients chroniquement infectés par le VHC, l'association VHC et syndrome de Gougerot-Sjögren est très rare. De nombreuses études ont montré une augmentation de la prévalence de l'infection par le VHC au cours des hémopathies malignes, en particulier les lymphomes non-hodgkiniens (LNH) de type B. La porphyrie cutanée tardive (PCT) est une pathologie rare caractérisée par une anomalie du métabolisme des porphyrines, liée à un déficit enzymatique en uroporphyrinogène décarboxylase. Plusieurs études de prévalence ont montré la présence d'anticorps anti-VHC dans le sérum de patients présentant des formes sporadiques de PCT.

De nombreux auto-anticorps sont trouvés chez les patients infectés par le VHC. Le facteur rhumatoïde est le plus fréquent trouvé mais d'autres auto-anticorps sont fréquemment trouvés : anticorps antinucléaires, anticorps anti-muscle lisse, anticorps anti-thyroglobuline, anticorps anti-cardiolipine, anticorps anti-cellule endothéliale, anticorps anti-thyroïdiens et anticorps anti-LKM1.

L'infection virale C est souvent associée à des manifestations extra-hépatiques plus ou moins sévères. La guérison de l'hépatite C permet généralement de faire disparaître la symptomatologie si le traitement est débuté précocement. Cependant, l'efficacité des agents antiviraux directs sur la disparition des manifestations extra-hépatiques de l'hépatite C n'est pas encore connue.

La prévalence de la fatigue oscille en fonction des critères retenus, mais certains patients décrivent une fatigue sévère (retentissant sévèrement sur les activités sociales et professionnelles). Les principaux facteurs de risque sont le sexe féminin, l'âge supérieur à 50 ans, la présence d'une cirrhose, d'une dépression, d'arthralgie, de myalgie et de purpura. Par ailleurs, la fatigue est le principal facteur d'altération de la qualité de vie des patients (9).

RECOMMANDATIONS

- 1. Les manifestations extra-hépatiques de l'hépatite C doivent être recherchées et prises en charge (A)**
- 2. L'asthénie invalidante est une manifestation extra-hépatique de l'hépatite C (A)**
- 3. Chez ces patients, le traitement de l'hépatite C est le même que chez les patients sans manifestation extra-hépatique (AE)**
- 4. Pour augmenter les chances que les manifestations extra-hépatiques disparaissent, il est recommandé de traiter précocement l'hépatite C (AE)**

4.3.2. Etat de santé du patient

L'évaluation de la sévérité de la maladie peut être aussi réalisée par l'appréciation de l'état de santé du patient par le patient lui-même (PRO : patient reported outcomes). Cette appréciation de l'état de santé du patient par lui-même prend en compte notamment sa qualité de vie physique et mentale (10). Ce nouveau critère a été étudié au cours des traitements par les nouveaux agents antiviraux directs. Il a été montré que la RVS était associée à une amélioration des « PRO » (11).

4.4. Evaluation virologique

La quantification de l'ARN du VHC est indiquée chez les patients devant recevoir un traitement. Cette quantification doit être effectuée par un test sensible et le résultat doit être exprimé en UI/ml. La détermination du génotype du VHC (et de ses sous-types) est indispensable avant initiation d'un traitement.

RECOMMANDATIONS

1. La détermination du génotype du VHC et la quantification de la charge virale du VHC sont indispensables avant l'initiation d'un traitement (A)
2. En l'absence de traitement, il n'est pas nécessaire de surveiller la charge virale du VHC (A)

5. Indications du traitement de l'infection chronique virale C

Un traitement antiviral doit être proposé à tous les patients ayant une hépatite chronique C, naïfs ou en échec d'un précédent traitement, avec une maladie hépatique compensée ou décompensée, à l'exception de ceux ayant une comorbidité extra-hépatique sévère limitant leur espérance de vie à court terme. Cependant, l'ensemble des patients atteints d'hépatite chronique C ne peut pas accéder à un traitement antiviral dans l'immédiat, en raison de contraintes humaines, organisationnelles et budgétaires, impliquant l'établissement d'une priorisation de l'accès au traitement antiviral (Tableau 2). **L'accès à un traitement universel est un objectif à court terme** dans le but d'une disparition de

l'épidémie d'hépatite C en 2025. Ceci nécessitera une ouverture progressive des indications au traitement selon un échéancier à établir avec les autorités sanitaires.

La première étape a été de prioriser l'accès au traitement antiviral en fonction de la sévérité de la fibrose, le risque de progression vers une maladie plus évoluée et la présence de manifestations extra-hépatiques sévères liées au VHC.

Dans cette logique d'une priorisation, le traitement doit être proposé aux patients qui ont **une fibrose au moins modérée** (F2 ou F3 ou F4 selon le score METAVIR). La réponse virologique soutenue (RVS) est associée à une réduction de la survenue des complications de la maladie du foie, en particulier celle du carcinome hépatocellulaire (CHC), et à une amélioration de la survie. Deux méta-analyses récentes ont ainsi confirmé que l'éradication virale réduisait d'un facteur 3 à 5 le risque de développer un CHC (12, 13). Une étude internationale multicentrique décrivant le suivi à long terme de 530 patients issus de 5 centres européens et canadiens (14) a également objectivé un bénéfice sur la mortalité globale, liée ou non à la maladie du foie, après éradication du VHC. L'incidence cumulée à 10 ans de la mortalité secondaire à la maladie du foie était de 1,9 % chez les patients qui avaient une RVS versus 27,4 % chez ceux qui n'avaient pas obtenu une éradication virale. Après RVS seulement 5,1 % des patients développaient à 10 ans un CHC et 2,1 % une insuffisance hépatique. La réversibilité de la cirrhose, après RVS, a été documentée dans plusieurs études et elle semble associée à l'absence de survenue de complications à moyen terme (15). Le traitement antiviral doit également être proposé aux patients qui ont une cirrhose compensée ou décompensée. L'interféron est contre-indiquée chez ces patients en raison du risque important de survenue de complications sévères, notamment infectieuses, pendant le traitement (16) (17). Ces patients doivent être traités avec des stratégies thérapeutiques sans interféron pégylé. L'éradication du VHC améliore rapidement et significativement les scores de Child Pugh et MELD et diminue l'incidence de complications (18). Toutefois, l'amélioration clinique et biologique chez les patients qui ont des scores de Child Pugh >12 et/ou de MELD >20 reste limitée. Dans ces cas-là, le traitement doit être réalisé en concertation avec une équipe de transplantation hépatique. En effet, une aggravation de la maladie hépatique, attribuée à l'histoire naturelle de la maladie, a été observée chez certains de ces malades mais des données supplémentaires sont nécessaires pour exclure la responsabilité du traitement antiviral. Ainsi, l'instauration d'un traitement antiviral chez les patients atteints de maladie hépatique décompensée relève de centres expérimentés tant que les données d'efficacité et de tolérance resteront limitées.

En résumé, l'éradication virale chez les patients atteints de fibrose hépatique sévère conduit à une stabilisation, voire à une régression, de la fibrose et prévient la cirrhose chez les malades F3. Au stade de cirrhose, elle réduit le risque de complications, en particulier de CHC, et le besoin de

transplantation hépatique. Cela fait du traitement de l'hépatite C un modèle de stratégie thérapeutique coût-efficace à moyen et long terme.

Le traitement est recommandé chez les patients qui ont une fibrose modérée. Les facteurs influençant l'évolution de l'hépatite chronique C ont été largement étudiés et sont principalement liés à l'hôte. L'âge, per se, a un impact important puisque la cirrhose et ses complications sont plus fréquemment observées après 60 ans, indépendamment de l'âge de la contamination. L'indication doit tenir compte de la vitesse de progression de la fibrose, de l'âge physiologique du patient et de son espérance de vie associée aux éventuelles comorbidités non liées au foie (consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique).

L'étape suivante est d'élargir les indications indépendamment du stade de fibrose aux :

- **Patients infectés par un génotype 3**
- **Patients qui ont des facteurs de risque d'aggravation de la maladie hépatique**
- **Patients avec manifestations extra-hépatiques (incluant l'asthénie invalidante)**
- **Patients à risque élevé de transmettre le VHC**

Le génotype 3 est aujourd'hui le VHC le plus difficile à éradiquer. Trois molécules seulement ont une activité antivirale contre ce génotype, mais la puissance antivirale de ces médicaments est moins importante que pour les autres génotypes. Cela se traduit par RVS inférieure à 90 % chez les patients cirrhotiques infectés par un génotype 3 qui reçoivent 24 semaines d'une combinaison Sofobuvir et Daclatasvir avec ou sans ribavirine (19), alors que chez les patients non cirrhotiques, l'administration de cette combinaison pendant 12 semaines sans ribavirine est associée à taux de RVS de 92 à 97 % (20). Chez les patients infectés par un génotype 3 le traitement antiviral devrait donc être instauré sans attendre le stade de fibrose sévère ou de cirrhose, c'est-à-dire dès le stade de fibrose modérée mais aussi le stade de fibrose minime ou d'absence de fibrose hépatique.

Les patients avec comorbidités (consommation excessive d'alcool et syndrome métabolique) ont un risque accru de progression de la maladie. Le rôle délétère d'une consommation excessive, même modérée d'alcool sur la vitesse de progression de la maladie a été établi (21). Plusieurs études ont montré que l'existence d'une insulino-résistance et/ou d'une stéato-hépatite métabolique augmentait la vitesse de la progression de la maladie hépatique (22). L'association d'une stéato-hépatite métabolique à une hépatite chronique C augmente également le risque de CHC (23).

La coïnfection VHC VIH a initialement été associée à une progression plus rapide de la fibrose chez les patients infectés par le VHC (24), majorant le risque de cirrhose et de CHC (25). Cette évolution rapide était en grande partie liée à l'immunodépression induite par l'infection chronique par le VIH (24) (26).

La coïnfection VHC VHB est associée à une progression accélérée de la fibrose (27). Par ailleurs, les études soulignent une augmentation de l'incidence du CHC chez les patients coinfectés VHB-VHC (28).

Les patients en attente d'une transplantation ou transplantés d'organe doivent accéder à un traitement antiviral sans considérer la sévérité de la fibrose hépatique. La réinfection du greffon hépatique par le VHC, quasi constante chez les patients avec répllication virale C avant la transplantation, est responsable d'hépatopathies sévères. Au cours de certaines formes rares de réinfection du greffon hépatique, la charge virale C peut être très élevée et s'associer à une hépatite fibrosante cholestatique de très mauvais pronostic. L'arrivée récente des antiviraux directs a permis de transformer le pronostic de cette forme de réinfection du greffon (29) (30). En dehors de l'hépatite fibrosante cholestatique, l'évolution de l'infection virale C sur le greffon est accélérée par rapport aux patients immunocompétents, avec un risque de cirrhose de 10 à 30 % à 5 ans selon les séries (31). En cas de cirrhose, le risque de décompensation est élevé à court terme, avec un taux de décès de 60% dans l'année suivant le premier épisode de décompensation. Cette évolution nécessite une retransplantation chez environ 10 % des patients. En France, la réinfection du greffon par le VHC est à l'origine d'une réduction significative (environ 10 %) de la survie des greffons et des patients par rapport aux patients greffés pour d'autres indications. L'impact délétère de l'infection par le VHC est également observé chez les transplantés d'autres organes. L'incidence du CHC est environ 7 fois plus fréquente chez les transplantés rénaux infectés par le VHC que chez les non infectés (32).

Dans ce contexte, un traitement antiviral est le plus souvent proposé au stade d'hépatite chronique sur le greffon hépatique. Cette stratégie est probablement obsolète, les traitements antiviraux pouvant être administrés plus précocement, car mieux tolérés (33). La place des antiviraux directs en tant que traitement préemptif doit être étudiée, ainsi que le rapport coût-efficacité de cette approche, comparée à celle d'un traitement chez des patients avec une réinfection chronique avérée du greffon. Des résultats très prometteurs ont été rapportés avec l'association Sofosbuvir et ribavirine donnée jusqu'à la transplantation hépatique (33). Ils indiquent une bonne tolérance du traitement et un taux > 90 % de patients avec un ARN du VHC indétectable pendant le traitement et au moment de la transplantation hépatique associé à l'absence de récidence virale chez environ deux-tiers des malades après la transplantation. Ce taux était encore plus élevé, de l'ordre de 95%, dans le sous-groupe de patients qui avaient une virosuppression complète d'une durée supérieure à un mois avant la transplantation. En pratique, le traitement antiviral doit être proposé avant une transplantation d'organe afin de prévenir la réinfection du greffon hépatique par le VHC ou une aggravation de l'hépatite C après une transplantation d'un autre organe que le foie. La mise en route du traitement antiviral doit être précoce après une greffe, quel que soit l'organe transplanté, pour éviter une évolution rapide de l'hépatite C liée à l'immunosuppression.

De nombreuses manifestations extra-hépatiques ont été rapportées au cours de l'hépatite chronique C et les patients qui en souffrent doivent accéder au traitement. Une relation claire a été démontrée entre l'hépatite chronique C et la vascularite liée à une cryoglobulinémie, responsable d'atteintes

cutanée (purpura), rénale, (glomérulonéphrite), rhumatologique (polyarthrite), ou neurologique (neuropathie périphérique) (1). De nombreuses autres associations à des maladies ont été décrites (atteintes thyroïdiennes, syndrome sec, lichen plan, porphyrie cutanée tardive, sialadénite lymphocytaire, lymphome non hodgkinien B) mais le lien de causalité entre l'infection par le VHC et ces maladies n'est pas toujours clairement établi. Les patients atteints de vascularite associée à une cryoglobulinémie, de néphropathie à complexes immuns, de lymphome non hodgkinien B, de neuropathie doivent recevoir un traitement antiviral sans tenir compte de la sévérité de la maladie hépatique.

L'asthénie invalidante est une manifestation extra-hépatique, comme le diabète, l'insulino-résistance, certaines pathologies cardiovasculaires, et des troubles cognitifs étaient plus fréquemment observées chez les patients ayant une hépatite chronique C que chez les personnes non infectés par le VHC (34). Les mécanismes impliqués dans ces manifestations sont probablement divers et restent peu documentés. Les patients avec fatigue invalidante doivent bénéficier d'un traitement antiviral sans tenir compte de la sévérité de la maladie hépatique. Une nouvelle appréciation de la sévérité de la maladie hépatique est l'appréciation de la santé du patient par le patient lui-même. Cette appréciation d'état de santé prend en compte la qualité de vie physique et mentale. Les patients avec RVS ont une amélioration de leur qualité de vie (35).

Les patients à risque élevé de transmettre le VHC sont les usagers actifs de drogues par voie intraveineuse, les homosexuels masculins ayant des pratiques sexuelles à risque, les femmes qui souhaitent avoir un enfant, les patients hémodialysés, les patients vivant en institution et les détenus. Un des éléments centraux de la prévention de la diffusion du VHC chez les usagers de drogues est de traiter les sujets infectés (1) (36). Dans le contexte des progrès thérapeutiques majeurs actuels, la réduction du nombre de personnes infectées du fait de ces traitements est en effet un important facteur de prévention pour l'avenir comme cela a déjà été le cas avec l'infection à VIH. Les études de modélisation (37) indiquent qu'une réduction sensible de la prévalence de l'hépatite C peut être obtenue en traitant des usagers de drogues infectés (traitement préventif) alors que les résultats de modélisation fondés sur l'impact des traitements de substitution aux opiacés et des programmes d'échange de seringues étaient beaucoup plus limités (38). La transmission sexuelle du VHC est rare, selon une étude récente le taux des transmissions au sein de couples hétérosexuels se déclarant monogames est de 0,7 % par an, équivalent à une transmission pour 190.000 rapport sexuels. Les rapports traumatiques et les rapports sexuels sans préservatifs pendant les règles doivent toutefois être évités. La transmission sexuelle du VHC a principalement été rapportée chez les homosexuels masculins infectés par le VIH. Le traitement antiviral peut être recommandé chez les patients usagers actifs de drogues et homosexuels masculins pour prévenir la transmission du VHC. Cela ne peut se faire sans interventions ciblées de prévention au sein de ces communautés pour les informer des risques de

réinfection après éradication virale et des mesures de prévention indispensables à mettre en œuvre.
C.

La prévalence de l'hépatite C dans les prisons françaises a été estimée en 2010 à 4,8%. Le risque de contamination pendant l'incarcération est probablement élevé du fait de la fréquence des conduites à risque (usage de drogues, partage de matériels, tatouage artisanal, etc...). Dans cette population, les efforts d'éducation sur les facteurs de risque de contamination doivent être largement amplifiés et un traitement être proposé systématiquement, pour le bénéfice individuel du malade, et l'intérêt collectif de la réduction du réservoir de contamination. Certaines personnes doivent aussi bénéficier en priorité du traitement, quel que soit le stade de la maladie, car elles sont à risque de transmettre l'infection. Ce sont les professionnels de santé ou les femmes ayant un désir de grossesse.

La troisième étape est le traitement universel.

Cette étape permettra de traiter l'ensemble des patients qui n'ont pas encore pu bénéficier du traitement antiviral mais aussi les patients nouvellement dépistés.

Le traitement n'est pas recommandé chez des patients qui ont une espérance de vie limitée à court terme, liée à des comorbidités extra-hépatiques.

RECOMMANDATIONS

L'ACCES A UN TRAITEMENT UNIVERSEL EST UN OBJECTIF A COURT TERME

1. Tous les patients doivent être évalués pour un traitement par les agents antiviraux directs (A)
2. Le traitement est recommandé chez les patients qui ont une fibrose modérée, sévère ou une cirrhose (A)
3. Le traitement est recommandé indépendamment du stade de fibrose chez les patients (A) :
 - infectés par un génotype 3
 - avec comorbidités (consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique)
 - coinfectés par le VIH ou le VHB
 - en attente de transplantation ou transplantés d'organe
 - avec une manifestation extra-hépatique significative liée au VHC : vascularite liée à une cryoglobulinémie, néphropathie liée au VHC, lymphome non hodgkinien B
 - avec une fatigue invalidante
4. Le traitement est recommandé indépendamment du stade de fibrose chez les patients à risque de transmettre le VHC (A)
 - usagers de drogues par voie parentérale et nasale
 - hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes avec pratiques sexuelles à risque
 - femmes ayant un désir de grossesse
 - professionnels de santé
 - hémodialysés
 - patients détenus
 - patients vivant en institution
5. A court terme, le traitement universel doit s'intégrer dans une prise en charge globale : dépistage, prise en charge des comorbidités, prévention des recontaminations (A)

RECOMMANDATIONS

1. Le traitement n'est pas recommandé chez les patients qui ont une espérance de vie limitée (A)

Tableau 2. Indications du traitement de l'hépatite chronique C en 2015.

Traitement antiviral		Groupe de patients
Traitement indiqué		Tous les patients ayant une hépatite chronique C
Traitement recommandé en fonction de la fibrose hépatique		Patients ayant une fibrose modérée, sévère ou une cirrhose compensée ou décompensée
Traitement recommandé indépendamment du stade de la fibrose hépatique		Patients avec une coïnfection VIH Patients avec une coïnfection VHB Patients infectés par un génotype 3 Patients avec comorbidités : consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique Patients avec une indication de transplantation d'organe Patients avec un organe transplanté Patients avec une manifestation extra-hépatique Patients avec une fatigue invalidante
Traitement recommandé en raison du risque de transmission du VHC		Usagers actifs de drogue par voie parentérale ou nasale Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes Femmes désirant une grossesse Patients hémodialysés Patients détenus Patients vivant en institution Professionnels de santé
Traitement universel recommandé à court terme		Patients non encore traités Patients nouvellement dépistés
Pas d'accès au traitement		Patients dont l'espérance de vie limitée à court terme

6. Médicaments de l'hépatite C

Les 3 principales classes thérapeutiques de l'hépatite C sont les inhibiteurs de protéase, les inhibiteurs de NS5A et les inhibiteurs de NS5B.

Les médicaments de l'hépatite C sont indiqués dans les tableaux 3 et 4. Les interactions des agents antiviraux directs avec les antirétroviraux sont indiquées dans le chapitre coinfection VHC-VIH.

Tableau 3. Médicaments de l'hépatite C.

Classes thérapeutiques	Molécules
Inhibiteurs de protéase NS3/4A	Simeprevir Asunaprevir Vaniprevir Sovaprevir Vedroprevir Paritaprevir/ritonavir Grazoprevir GS-9857 ABT-493
Inhibiteurs de NS5A	Daclatasvir Ledipasvir Samatasvir Ombitasvir Elbasvir GS-5816 ACH-3102 PPI-668 MK-8408 ABT-530
Inhibiteurs de NS5B	
Nucléosidiques ou nucléotidiques	Sofosbuvir VX-135 IDX20963 ACH-3422 MK-3682
Non-nucléosidiques	Dasabuvir Lomibuvir Setrobuvir Deleobuvir PPI-383 GS-9669 BMS-791325

Tableau 4. Présentation et posologie des médicaments de l'hépatite C.

Médicaments	Présentation	Posologie
Ribavirine	Comprimés à 200 ou 400 mg	1000 mg/j si poids < 75 kg 1200 mg/j si poids ≥ 75 kg
Sofosbuvir (Sovaldi®)	Comprimés à 400 mg	1 comprimé par jour
Simeprevir (Olysio®)	Comprimés à 150 mg	1 gélule par jour
Daclatasvir (Daklinza®)	Comprimés à 30, 60 ou 90 mg	1 comprimé par jour
Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Ledipasvir 90 mg	1 comprimé par jour
Dasabuvir (Exviera®)	Comprimés à 250 mg	1 comprimé matin et soir
Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir (Viekirax®)	Comprimés avec Paritaprevir 75 mg, ritonavir 50 mg et Ombitasvir 12,5 mg	2 comprimés une fois par jour
Grazoprevir + Elbasvir	Comprimés avec Grazoprevir 100 mg et Elbasvir 10 mg	1 comprimé par jour

Le Sofosbuvir a une élimination rénale (80%) et fécale (15%). La majorité du Sofosbuvir urinaire est son métabolite nucléoside GS-331007 (78%). Cela veut dire que la clairance rénale est la voie principale d'élimination du Sofosbuvir GS-331007. A ce jour, aucune recommandation de dose de Sofosbuvir ne peut être émise chez les patients avec insuffisance rénale sévère (filtration glomérulaire < 30 ml/mn/1,73m²). Les principaux effets indésirables du Sofosbuvir en association à la ribavirine (> 20%) sont l'asthénie et les céphalées.

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

Le **Simeprevir** est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99,9%), principalement à l'albumine. Le Simeprevir est métabolisé par le CYP3A hépatique. Son élimination est principalement biliaire. L'AUC de Simeprevir est 2 à 4 fois plus élevé chez les patients avec cirrhose Child B et 5,2 fois plus élevée chez les patients avec cirrhose Child C. Aucune adaptation de dose du Simeprevir n'est nécessaire chez les patients avec insuffisance rénale. La co-administration du Simeprevir avec les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP3A4 n'est pas recommandée. Les médicaments contre-indiqués avec le Simeprevir sont les anti-convulsivants (carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phénytoïne), certains antibiotiques (rifampicine, rifabutine, rifapentine), les anti-fongiques (itraconazole, ketoconazole, posaconazole, fluconazole, voriconazole), la dexaméthasone systémique, le cisapride, et de nombreux antirétroviraux. Des ajustements de doses sont nécessaires avec certains anti-arythmiques, la warfarine, les inhibiteurs des canaux calciques, les inhibiteurs de HMG Co-A réductase et les anxiolytiques. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire avec le tacrolimus ou le sirolimus. Par contre, l'administration de Simeprevir avec la ciclosporine est déconseillée car elle induit une augmentation du taux plasmatique du Simeprevir.

Le **Daclatasvir** est éliminé à 90% dans les selles, et moins de 10% est éliminé dans les urines. L'exposition au Daclatasvir est diminuée chez les patients avec cirrhose (quel que soit le score de Child). Cependant, aucune adaptation de dose n'est nécessaire. Par rapport aux sujets avec fonction rénale normale, l'AUC du Daclatasvir est plus élevée de 18%, 39% et 51% chez les sujets avec clairance de la créatinine respectivement de 60, 30 et 15 ml/min. Chez les patients hémodialysés, l'AUC de Daclatasvir est augmentée de 20%. Aucun ajustement de dose de Daclatasvir n'est nécessaire chez les patients avec insuffisance rénale. Le Daclatasvir est un substrat du CYP3A4 et un substrat et un inhibiteur de P-gp. C'est aussi un inhibiteur de OATP1B1 et de BCRP. La co-administration de Daclatasvir avec les médicaments qui induisent le CYP3A4 et la P-gp (diminuant alors la concentration de Daclatasvir) est contre-indiquée. Ainsi, la dose de Daclatasvir doit être adaptée lors d'une co-administration avec les anti-convulsivants (carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital), certains antibiotiques (rifampicine, rifabutine, rifapentine), ou la dexaméthasone systémique. La dose de Daclatasvir doit être réduite à 30 mg/j en présence de clarithromycine, telithromycine, érythromycine, ketoconazole, itraconazole, posaconazole et voriconazole.

L'élimination du **Ledipasvir** est principalement biliaire sous forme inchangée de Ledipasvir. Les demi-vies médianes de Sofosbuvir et de son métabolite principal (GS-331007) après administration de Sofosbuvir + Ledipasvir sont respectivement de 0,5 et 27 heures. L'exposition plasmatique au

Ledipasvir (AUC) est identique chez les sujets contrôles et chez les sujets avec insuffisance hépatique sévère.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients avec insuffisance rénale minime ou modérée. Par contre, la tolérance de l'association Sofosbuvir + Ledipasvir n'a pas été évaluée chez les patients avec insuffisance rénale sévère ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) et chez les patients hémodialysés. Les principaux effets indésirables de l'association Sofosbuvir + Ledipasvir sont l'asthénie et les céphalées.

Les interactions médicamenteuses décrites avec le Sofosbuvir sont aussi décrites avec l'association Sofosbuvir + Ledipasvir. Les transporteurs de cette association sont la P-gp et la BCRP (Breast Cancer Resistant Protein). La co-administration de médicaments qui inhibent P-gp et/ou BCRP pourrait augmenter l'exposition au Sofosbuvir et au Ledipasvir avec cependant un retentissement clinique peu important. Par contre, il faut être prudent avec les substrats de P-gp comme la digoxine et le dabigatran mais aussi d'autres médicaments transportés par ces protéines (amlodipine, buprenorphine, carvedilol, ciclosporine). La co-administration d'amiodarone est contre-indiquée du fait du risque de bradycardie. L'utilisation de rosuvastatine n'est pas recommandée et des interactions avec d'autres statines ne sont pas exclues. La solubilité du Ledipasvir diminue lorsque le pH augmente. Les médicaments qui augmentent le pH intra-gastrique pourraient donc diminuer les concentrations de Ledipasvir. Les anti-H2 ou les inhibiteurs de la pompe à protons doivent donc être pris soit en même temps que le Ledipasvir soit 12 heures plus tard.

Le **Paritaprevir** est principalement métabolisé par le CYP3A4 et est associé à une faible dose de ritonavir (booster). Il est excrété principalement dans les selles. L'**Ombitasvir** est aussi éliminé dans les selles. Le **Dasabuvir** est métabolisé dans le foie et son principal métabolite est éliminé par voie biliaire et fécale. Chez les patients avec cirrhose Child C, l'AUC de Paritaprevir est augmentée de 9,5 fois, celle de l'Ombitasvir est diminuée de 54%, tandis que celle du Dasabuvir est augmentée de 3,3 fois. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients avec cirrhose Child A ou Child B. Par contre, cette combinaison est contre-indiquée chez les patients avec cirrhose Child C. Chez les patients avec insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $< 30 \text{ ml/min}$), l'AUC du Paritaprevir est augmentée de 45%, celle du ritonavir de 114% et celle du Dasabuvir de 50%. Aucune adaptation de dose n'est cependant nécessaire dans ces cas-là. Le Paritaprevir est principalement métabolisé par le CYP3A4, le Dasabuvir est métabolisé par le CYP2C8, et l'Ombitasvir est hydrolysé. Cependant, l'Ombitasvir et le Dasabuvir peuvent être métabolisés par le CYP3A4. Le Paritaprevir inhibe OATP1B1/B3, P-gp et BCRP. Le Dasabuvir et le ritonavir pourraient inhiber P-gp et BCRP. De ce fait, de nombreuses interactions médicamenteuses potentielles sont possibles. Le ritonavir est un puissant

inhibiteur de CYP3A4. De ce fait, la co-administration avec des médicaments métabolisés par cette enzyme pourrait augmenter leur concentration plasmatique. De nombreux médicaments sont contre-indiqués : alfuzosine, amiodarone, astemizole, terfenadine, cisapride, dérivés des ergots, lovastatine, simvastatine, atorvastatine, midazolam, triazolam, quetiapine, quinidine, salmeterol, sildenafil, carbamazépine, phénytoïne, phenobarbital, rifampicine, enzalutamide, anti-fongiques, et macrolides. En plus de ces contre-indications, de nombreux autres médicaments doivent être utilisés avec prudence notamment en ce qui concerne les antirétroviraux (voir chapitre sur la coïnfection VHC-VIH).

Le **Grazoprevir** (100 mg) est associé à **l'Elbasvir** (50 mg) sous forme d'un comprimé par jour. Le Grazoprevir est un substrat du CYP3A4, de la P-gp et de OATP1B1, et un inhibiteur de CYP2C8, 3A4 et UGT1A1. L'Elbasvir est un substrat du CYP3A4, de la P-gp et de l'OATP. Aucune modification de dose n'est nécessaire chez les patients avec cirrhose Child B ou C.

7. Traitement selon le génotype du VHC

Le principal obstacle des traitements comprenant de l'interféron est le risque d'effets indésirables à une ère où il est possible de traiter par d'autres molécules significativement mieux tolérées et significativement plus efficaces. Les objectifs d'amélioration de l'efficacité thérapeutique d'une part, et d'une réduction des effets indésirables d'autre part, expliquent l'abandon de l'utilisation de l'interféron en 1^{ère} ligne dans les combinaisons anti-virales C. Les options thérapeutiques proposées sont indiquées par ordre chronologique de disponibilité des molécules en France et sont résumées en annexe 2. **A même niveau de preuve, les schémas thérapeutiques avec un taux de réponse virologique soutenue supérieur à 90% ont été privilégiés dans les recommandations. Cependant, les résultats d'études de cohorte ou d'essais thérapeutiques seront publiés prochainement et pris en compte dans l'actualisation 2016 des recommandations AFEF.**

RECOMMANDATIONS

1. **Un traitement contenant de l'interféron pégylé n'est plus recommandé chez les patients de génotype 1, 2, 4, 5 et 6 (A)**

RECOMMANDATIONS

1. Chez les patients de génotype 3, dans certaines situations particulières, l'interféron pégylé peut être recommandé (A)

7.1 Traitement des patients de génotype 1

7.1.1. Patients naïfs de génotype 1

Plusieurs schémas thérapeutiques ont été évalués dont les résultats sont indiqués en tableau 5. Ces schémas sont des traitements généralement de 12 semaines. Dans certains cas particuliers, le traitement peut être de 24 semaines. Par difficulté à définir la population cible, les schémas thérapeutiques de 8 semaines n'ont pas été retenus. Dans d'autres cas, l'adjonction de ribavirine permet d'améliorer le taux de RVS. Huit options sans interféron sont disponibles pour le traitement des patients naïfs infectés par le génotype 1:

- Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines
- Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 semaines.
- Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines
- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir ± ribavirine pendant 12 ou 24 semaines

D'autres associations sont en cours de développement

- Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 à 18 semaines
- Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir pendant 12 semaines.
- Sofosbuvir + GS-5816 pendant 12 semaines

Génotype 1, naïf, option 1

Les patients naïfs infectés par le VHC de génotype 1 peuvent être traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines.

Commentaires

Dans l'étude d'Osinusi et al, chez 10 patients infectés par un génotype 1, naïfs et ayant des lésions de fibrose nulles à modérées, la RVS après 24 semaines de Sofosbuvir + ribavirine était de 90 % (39). Chez 50 patients naïfs ayant des lésions de fibrose sévères (72 % infectés par un sous-type 1a et 26 % des lésions de fibrose F3-4 en score de Knodell), la RVS était de seulement 68 % chez les patients ayant

reçu des doses de ribavirine adaptées au poids et 48 % chez ceux ayant reçu 400 mg/j de ribavirine. Le sous-type n'était pas un facteur prédictif de la RVS12 au contraire des lésions de fibrose nulle à modérée.

Dans l'étude de Gane et al, 25 patients non cirrhotiques infectés par un génotype 1 (88 % par un sous-type 1a) et naïfs ont été traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines avec une RVS de 84 %, sans rôle prédictif du sous-type sur cet effectif restreint (40).

Avec une RVS < 90%, l'option 1 n'est pas recommandée.

Génotype 1, naïf, option 2

Les patients naïfs infectés par le VHC de génotype 1 peuvent être traités par Sofosbuvir + Simeprevir ± ribavirine pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude COSMOS (de phase 2), 39 patients (avec des lésions de fibrose sévère F3-4) ont été traités par 12 semaines de Sofosbuvir + Simeprevir (n = 7), 12 semaines de Sofosbuvir + Simeprevir + ribavirine (n = 12), 24 semaines de Sofosbuvir + Simeprevir (n = 8), ou 24 semaines de Sofosbuvir + Simeprevir + ribavirine (n = 13) (41). La RVS était de 95 %, sans influence de la durée du traitement, de l'association ou non à la ribavirine, du sous-type viral 1a ou 1b (RVS12 non disponible en détail dans l'article). La population globale de l'étude (naïfs et non répondeurs) incluait 130 patients infectés par un sous-type 1a dont 58 avaient une mutation Q80K. Dans ces cas-là, la RVS était de 88 % versus 94 % chez les patients sans mutation.

Dans l'étude TRIO, 822 patients ont été inclus et traités par des combinaisons incluant du Simeprevir. Chez les 301 patients naïfs infectés par un génotype 1, la RVS était de 83 % avec l'association Sofosbuvir + Simeprevir + ribavirine. Dans cette étude, l'absence de cirrhose était un facteur associé à la RVS (88 % chez les patients non cirrhotiques versus 75 % chez les patients cirrhotiques) (42).

Dans l'étude TARGET, chez les 303 patients infectés par un génotype 1 et évaluables pour la RVS4, celle-ci était de 87 % lorsque l'association Sofosbuvir + Simeprevir était utilisée sans ribavirine et 89 % avec ribavirine, confirmant les résultats des études de phase 3. Enfin, il n'y avait pas de différence significative entre les patients cirrhotiques et non cirrhotiques, d'une part, et pas de différence entre les patients traités avec et sans ribavirine (43).

Dans l'étude OPTIMIST-1, 310 patients infectés par un génotype 1 et non cirrhotiques (dont 70 % de patients naïfs) ont été traités soit 12 soit 8 semaines après randomisation avec stratification sur le génotype, le traitement antérieur et le génotype de l'IL28-B. La RVS était de 97% et 83 % dans les bras traités respectivement 12 et 8 semaines, suggérant que la durée minimale nécessaire avec ce

traitement est de 12 semaines (44). Dans l'étude OPTIMIST-2, 103 patients cirrhotiques (49 % patients naïfs et 70 % patients de génotype 1a) ont été traités pendant 12 semaines par Sofosbuvir + Simeprevir. La RVS globale a été de 88 % chez les patients naïfs (45).

Avec une RVS < 90%, l'option 2 n'est pas recommandée chez les patients de génotype 1a ni chez les patients de génotype 1b avec cirrhose.

Génotype 1, naïf, option 3

Les patients naïfs infectés par le VHC de génotype 1 peuvent être traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude ouverte de Sulkowski et al, 126 patients naïfs (dont 17 cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir plus ou moins ribavirine : 15 patients traités par 7 jours de Sofosbuvir suivis de 23 semaines de Daclatasvir + Sofosbuvir, 14 patients traités par 24 semaines de Daclatasvir + Sofosbuvir, 15 patients traités par 24 semaines de Daclatasvir + Sofosbuvir + ribavirine, 41 patients traités par 12 semaines de Daclatasvir + Sofosbuvir et 41 patients traités par 12 semaines de Daclatasvir + Sofosbuvir + ribavirine (46). La RVS était de 100 % chez les patients traités sans ribavirine et 99 % chez ceux traités avec de la ribavirine. Ces résultats reposent sur des effectifs très faibles et nécessitent d'être vérifiés sur des effectifs plus importants.

Dans l'étude de cohorte ANRS CO22 Hepather, 409 patients infectés par un génotype 1 (50% infectés par un génotype 1a, 78 % patients cirrhotiques, 9 % patients Child B et C, 75 % patients en échec d'un précédent traitement, traitement comprenant des inhibiteurs de protéase de 1ère génération chez 56 % des patients) ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir plus ou moins ribavirine pendant 12 à 24 semaines. La RVS était de 100 % chez les patients non cirrhotiques quel que soit le schéma thérapeutique. Chez les patients cirrhotiques, la RVS était de 82%, 97%, 100% et 96% chez les patients traités respectivement 12 semaines sans ribavirine, 12 semaines avec ribavirine, 24 semaines sans ribavirine, 24 semaines avec ribavirine, suggérant un schéma optimal de 12 semaines sans ribavirine chez les patients non cirrhotiques, et un schéma optimal chez les patients cirrhotiques soit de 12 semaines avec de la ribavirine soit de 24 semaines sans ribavirine (47).

Génotype 1, naïf, option 4

Les patients naïfs infectés par le VHC de génotype 1 peuvent être traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude ouverte de phase 2, LONESTAR, 60 patients non cirrhotiques, naïfs, dont 88 % infectés par un sous-type 1a, ont été randomisés, après stratification sur le sous-type, en 3 groupes traités par 8 semaines de Sofosbuvir + Ledipasvir, 8 semaines de Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine, ou 12 semaines de Sofosbuvir + Ledipasvir (48). Les pourcentages de RVS étaient respectivement de 95%, 100% et 95 %, sans rôle prédictif du sous-type.

Dans l'étude ION-1, étude de phase 3, chez des patients naïfs (dont 16 % de cirrhotiques et 67 % infectés par un génotype 1a), 865 patients ont été randomisés avec un ratio 1 :1 :1 :1, dans 4 groupes traités avec cette combinaison : un groupe traité 12 semaines sans ribavirine, un groupe traité 12 semaines avec ribavirine, un groupe traité 24 semaines sans ribavirine et un groupe traité 24 semaines avec ribavirine (49). La RVS était d'au moins 97 % (respectivement 99%, 97%, 98% et 99 %), sans influence de l'existence d'une cirrhose, du sous-type viral, de la durée du traitement ou de l'utilisation de la ribavirine.

Dans l'étude ION-3 de phase 3, 647 patients naïfs et non cirrhotiques (80 % infectés par un génotype 1a, 13 % F3 chez les patients ayant eu une biopsie hépatique) étaient randomisés avec un ratio 1 :1 :1, dans 3 groupes, 2 traités pendant 8 semaines (sans et avec ribavirine) et le 3^e traité pendant 12 semaines sans ribavirine (50). La RVS était comparable dans les 3 groupes, respectivement 94%, 93% et 95 %, sans rôle prédictif de la RVS des variables habituelles (fibrose, durée de traitement, sous-type viral). Cependant, dans le groupe traité 8 semaines, une incertitude persiste chez les patients à charge virale élevée (dont le seuil reste à définir) et sur le risque de mutations NS5A.

Dans l'étude de Reddy KR et al, 513 patients dont 161 naïfs et cirrhotiques ont été traités par 12 ou 24 semaines de Sofosbuvir + Ledipasvir plus ou moins associés à de la ribavirine. Le taux de RVS était de 96 %, sans influence de la durée du traitement ou de l'association de la ribavirine (51).

Dans une étude de vraie vie réalisée en Allemagne, 45 patients (dont 49 % des patients de génotype 1a, 47 % des patients de génotype 1b et 4 % des patients de génotype 4, non cirrhotiques et 4 % de F3, et tous avec une virémie < 6000000 UI/ml), la RVS4 était de 100 % après 8 semaines de traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir, suggérant que chez des patients naïfs, non cirrhotiques et avec une virémie initiale faible, 8 semaines de cette association serait suffisant (52). Ce résultat préliminaire nécessite des études complémentaires pour pouvoir recommander cette durée de traitement.

Génotype 1, naïf, option 5

Les patients naïfs infectés par le VHC de génotype 1 peuvent être traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines.

Commentaires

Dans l'étude SAPPHERE-1, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo (phase 3), 631 patients ont été traités par 12 semaines de Paritaprevir (150 mg), ritonavir (100 mg), Ombitasvir (25 mg), Dasabuvir (250 mg) et de la ribavirine (1000 à 1200 mg/j en fonction du poids) (53). La RVS était de 96,2 % dans le groupe avec de la ribavirine (95% et 98 % chez les patients infectés respectivement par un génotype 1a et 1b), sans influence du score de fibrose ni de la modification de la posologie de ribavirine.

Dans les études PEARL III et IV (phase 3), 419 patients infectés par un génotype 1b (PEARL-III) et 305 patients infectés par un génotype 1a (PEARL-IV), tous non cirrhotiques, ont été traités par 150 mg/j de Paritaprevir, 100 mg/j de ritonavir, 25 mg/j d'Ombitasvir, 250 mg, 2 fois par jour de Dasabuvir et de la ribavirine ou du placebo (54). La RVS était de 99 %, dans PEARL III, sans influence de l'association de la ribavirine. Dans PEARL-IV, la RVS était de 97 % chez les patients traités avec de la ribavirine et 90 % chez les patients traités sans ribavirine, suggérant l'utilité de l'association de la ribavirine chez les patients infectés par un génotype 1a et traités avec cette association, même en l'absence de cirrhose. Dans l'étude TURQUOISE II (phase 3 réalisée chez les patients cirrhotiques) 380 patients (dont 120 patients naïfs) ont été inclus et traités par 12 ou 24 semaines de 150 mg de Paritaprevir, 100 mg de ritonavir, 25 mg d'Ombitasvir, 250 mg, 2 fois par jour de Dasabuvir et de la ribavirine selon le poids (1000 à 1200 mg/j) (55). La RVS était de 94% et de 95 % chez les patients traités respectivement pendant 12 et 24 semaines : 92% et 93 % chez les patients infectés par un génotype 1a et 100 % chez les patients infectés par un génotype 1b, dans les groupes traités respectivement pendant 12 et 24 semaines.

Dans l'étude GIFT-1 (phase 3), 363 patients Japonais infectés par un génotype 1b, ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir pendant 12 semaines. Les 321 patients non cirrhotiques (dont deux tiers de naïfs) ont été randomisés en 2 bras traités 12 semaines à l'inclusion ou après 12 semaines de placebo et les 42 patients cirrhotiques compensés (dont un quart de naïfs) ont été traités en ouvert pendant 12 semaines. La RVS était de 96% chez les patients naïfs et en l'absence de cirrhose et de 90 % en présence d'une cirrhose (56).

Génotype 1, naïf, option 6

Les patients naïfs infectés par le VHC de génotype 1 pourront être traités par Grazoprevir + Elbasvir ± ribavirine pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans la cohorte A de l'étude C-WORTHY de phase 2, 123 patients naïfs et cirrhotiques (dont 64 % infectés par un sous-type 1a) ont été randomisés dans 4 bras (1:1:1:1) et traités par cette combinaison avec ribavirine pendant 12 semaines, sans ribavirine pendant 12 semaines, avec ribavirine pendant 18 semaines, sans ribavirine pendant 18 semaines (57). La RVS était respectivement de 90%, 97%, 97% et 94%, sans influence de l'association à la ribavirine ni du sous-type 1a ou 1b.

Dans une autre publication concernant C-WORTHY, les patients inclus étaient tous naïfs, non cirrhotiques et infectés par un sous-type 1a chez 72% (58). Ils ont été traités par l'association Grazoprevir + Elbasvir pendant 8 à 12 semaines plus ou moins associé à la ribavirine. La RVS était de 80% (24/30) chez les patients infectés par un génotype 1a et traités 8 semaines avec de la ribavirine, de 93% (79/85) chez les patients infectés par un génotype 1a ou 1b et traités pendant 12 semaines avec de la ribavirine, de 98 % (43/44) chez les patients infectés par un sous-type 1a ou 1b et traités pendant 12 semaines sans ribavirine, suggérant que la durée optimale de cette combinaison était de 12 semaines, sans apport de la ribavirine chez ces patients naïfs et non cirrhotiques. Le sous-type 1a ou 1b n'influçait pas la RVS.

Dans l'étude C-EDGE de phase III, 419 patients (91% de patients de génotype 1 dont 50% de patients de génotype 1a et 41% de patients de génotype 1b, 22% de patients cirrhotiques) ont été traités par Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines (316 patients dès l'inclusion et 105 patients après 12 semaines de placebo). Les résultats pour les 316 patients du 1er bras étaient les suivants : RVS globale de 95%, 92% chez les patients de génotype 1a (n = 157) et 99% chez les patients de génotype 1 b (n = 131), sans influence de la présence ou non d'une cirrhose (59).

Dans l'étude C-SWIFT, 61 patients non cirrhotiques (82% de patients de génotype 1a) ont été traités par Grazoprevir + Elbasvir (31 patients pendant 4 semaines et 30 patients pendant 8 semaines) ainsi que 41 patients cirrhotiques (20 patients pendant 6 semaines et 21 patients pendant 8 semaines). La RVS était respectivement de 33%, 87%, 80% et 94%, suggérant une durée minimale de traitement d'au moins 8 semaines (60).

Génotype 1, naïf, option 7

Les patients naïfs infectés par le VHC de génotype 1 pourront être traités par Asunaprevir + Daclatasvir + Beclabuvir pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude ouverte UNITY-1 (phase 3), 312 patients naïfs (dont 73% de patients infectés par un génotype 1a) et non cirrhotiques étaient traités par la combinaison fixe associant 30 mg de Daclatasvir, 200 mg d'Asunaprevir et 75 mg de Beclabuvir, 2 fois par jour pendant 12 semaines (61). La RVS était de 92% (90% si génotype 1a et 98% si génotype 1b).

Dans l'étude UNITY-2 (phase 3), 112 patients naïfs et cirrhotiques étaient traités par cette même combinaison sans ou avec ribavirine (62). La RVS était respectivement de 93% et 98%.

Génotype 1, naïf, option 8

Les patients naïfs infectés par le VHC de génotype 1 pourront être traités par Sofosbuvir + GS-5816 pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans la partie A de l'étude de Tran T et al (phase 2), 55 patients naïfs et infectés par un génotype 1 ont été traités après randomisation par 12 semaines de Sofosbuvir + GS-5816, 25 ou 100 mg/j, avec une RVS respectivement de 96% et 100% (63). Dans la partie B de cette même étude, 120 patients naïfs non cirrhotiques ont été traités par 25 (n = 50) ou 100 mg de GS-5816 (n = 200) avec ou sans ribavirine pendant 8 semaines seulement. La RVS variait de 81% à 90 % suggérant une durée optimale de traitement de 12 semaines et l'absence de bénéfice d'un traitement par 100 mg de GS-5816 vs 25 mg/j et de l'association de la ribavirine.

RECOMMANDATIONS

1. Chez les patients naïfs de génotype 1 non-cirrhotiques, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :

- Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1b (A)
- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines (A)
- Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines (A)
- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1a (A)
- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1b (A)

2. Chez les patients naïfs de génotype 1 non-cirrhotiques, les options thérapeutiques suivantes pourront être recommandées :

- Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines (A)
- Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir + ribavirine pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1a (A)
- Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1b (A)
- Sofosbuvir + GS-5816 pendant 12 semaines (B)

3. Chez les patients naïfs de génotype 1 avec cirrhose compensée, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :

- Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine pendant 12 semaines (C)
- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 24 semaines (A)
- Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 semaines (A)
- Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 24 semaines (A)
- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 semaines (A)

4. Chez les patients naïfs de génotype 1 avec cirrhose compensés, les options thérapeutiques suivantes pourront être recommandées :

- Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine pendant 12 semaines (A)
- Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir + ribavirine pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1a (A)
- Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1b (A)
- Sofosbuvir + GS-5816 pendant 12 semaines (B)

7.1.2. Patients en échec d'un traitement par interféron pégylé et ribavirine ± inhibiteur de protéase de 1ère génération (Telaprevir ou Boceprevir) de génotype 1

Plusieurs schémas thérapeutiques ont été évalués dont les résultats sont indiqués en tableau 6. Ces schémas sont des traitements généralement de 12 semaines. Dans certains cas particuliers, le traitement peut être de 24 semaines. Dans d'autres cas, l'adjonction de ribavirine permet d'améliorer le taux de RVS. Quatre options sans interféron sont disponibles pour le traitement des patients infectés par le génotype 1:

- Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines
- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir ± ribavirine pendant 12 ou 24 semaines

Trois associations sont en cours de développement :

- Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 à 18 semaines
- Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + GS-5816 pendant 12 semaines

Génotype 1, prétraité, option 1

Les patients infectés par le VHC de génotype 1 en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine peuvent être traités par Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude COSMOS (phase 2), 128 patients (dont 80 patients avec une fibrose F0-2 et 47 avec une fibrose sévère F3/4) ont été randomisés dans 4 groupes traités pour 2 d'entre eux par 12 semaines de Sofosbuvir + Simeprevir ± ribavirine et 2 autres par 24 semaines de Sofosbuvir + Simeprevir ± ribavirine (41). La RVS était de 91%, sans influence de la durée du traitement, de l'association ou non à la ribavirine, ni du sous-type 1a ou 1b. La population globale de l'étude incluait 130 patients infectés par un génotype 1a dont 58 avaient une mutation Q80K. La RVS était de 88% chez ces patients et de 94% chez les patients sans cette mutation.

Dans la cohorte TRIO, la RVS était de 81% chez les patients traités par Sofosbuvir + Simeprevir + ribavirine (80 % des patients étaient en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine) (42). Dans la cohorte TARGET, la RVS4 était de 85% avec de la ribavirine et 86% sans ribavirine, sans influence de l'existence ou non d'une cirrhose (43).

Dans l'étude OPTIMIST-1, 30% des 310 patients non cirrhotiques (75% patients de génotype 1a) inclus étaient en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine. Ils ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 et 8 semaines, avec des RVS respectivement de 97% et 83%, suggérant une durée optimale minimale de traitement de 12 semaines (44).

Dans l'étude OPTIMIST-2, 103 patients cirrhotiques (dont 51% de patients non répondeurs à un traitement par interféron pégylé + ribavirine et 70% des patients de génotype 1a) ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines. La RVS a été de 79% (45).

Avec une RVS < 90%, l'option 1 n'est pas recommandée.

Génotype 1, prétraité, option 2

Les patients infectés par le VHC de génotype 1 en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine ± inhibiteur de protéase de 1^{ère} génération peuvent être traités par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude ouverte de Sulkowski et al, 41 patients en échec d'un traitement incluant des inhibiteurs de protéase (Boceprevir et Telaprevir) (dont 43% avec une mutation NS3) ont été traités par 12 à 24 semaines de Sofosbuvir + Daclatasvir sans ribavirine (n = 20) et avec ribavirine (n = 21) (46). La RVS était de 98%.

Dans la cohorte HEPATHER, 306 patients infectés par un génotype 1 et en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine (78% de patients cirrhotiques, 50 % des patients de génotype 1a, 56% des patients en échec d'un traitement incluant un inhibiteur de protéase de 1^o génération) ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines. La RVS a été de 100% chez les patients non cirrhotiques quel que soit le schéma thérapeutique. Chez les patients cirrhotiques, la RVS était de 82%, 97%, 100% et 98% chez les patients traités respectivement pendant 12 semaines sans et avec ribavirine et chez les patients traités 24 semaines sans et avec ribavirine. Les facteurs associés à l'échec étaient une durée brève de traitement, l'absence d'utilisation de la ribavirine, et l'existence d'une cirrhose (47).

Génotype 1, prétraité, option 3

Les patients infectés par le VHC de génotype 1 en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine ± inhibiteur de protéase de 1^{ère} génération peuvent être traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude de phase 3, ION-2, 440 patients en échec d'un précédent traitement (dont 20% de patients cirrhotiques, 79% de patients infectés par un génotype 1a et 52 % de patients en échec d'une combinaison comprenant du Telaprevir ou du Boceprevir) étaient randomisés en 4 groupes (1 :1 :1 :1) traités par 12 semaines de Sofosbuvir + Ledipasvir, 12 semaines de Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine, 24 semaines de Sofosbuvir + Ledipasvir et 24 semaines de Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine (64). La RVS était respectivement de 94%, 96%, 99% et 99 %, sans influence du sous-type, du précédent traitement ni du type d'échec thérapeutique. Chez les patients cirrhotiques, la RVS était significativement plus élevée chez les patients traités 24 semaines (95% et 100% respectivement sans et avec ribavirine) versus 12 semaines (86% et 82% respectivement sans et avec ribavirine, $p = 0,007$). L'absence de cirrhose était le seul facteur prédictif de RVS (92 % versus 98 %), suggérant la supériorité d'un schéma thérapeutique long chez les patients cirrhotiques en échec à un précédent traitement. Au contraire, le sous-type n'influait pas la RVS.

Dans l'étude de Reddy KR et al, les résultats poolés des études de phase 2 et 3 dans lesquelles les patients avaient été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir $\pm$ ribavirine (513 patients dont 352 patients en échec et cirrhotiques), la RVS était de 90%, 96%, 98%, 100% chez les patients traités respectivement pendant 12 semaines sans ribavirine, pendant 12 semaines avec ribavirine, pendant 24 semaines sans ribavirine et 24 semaines avec ribavirine (51). Une durée de traitement de 24 semaines et l'association à la ribavirine étaient des facteurs associés à une RVS chez les patients en échec. Dans un sous-groupe de 28 patients en échec, un taux de plaquettes $< 75000 /\text{mm}^3$ était un facteur prédictif d'échec à cette combinaison.

Dvory-Sobol H et al ont analysé la RVS dans les études ION 1, 2 et 3 en fonction de la présence ou non de mutations à l'inclusion (65). Chez les patients ayant une mutation en NS5A juste avant le traitement, la RVS était de 69% et 100% respectivement si les patients étaient traités 12 semaines ou 24 semaines. Ceci suggère la nécessité du dépistage de ces mutations chez les patients ayant déjà été exposés aux anti-NS5A et un traitement de 24 semaines associant de la ribavirine en cas de dépistage positif.

Dans l'étude ouverte de phase 2, LONESTAR, 40 patients en échec d'une trithérapie incluant un inhibiteur de protéase de 1ère génération (dont 55% de patients cirrhotiques et 85% des patients infectés par génotype 1a), ont été randomisés (1 :1) de façon stratifiée sur le génotype et la présence ou non d'une cirrhose en 2 groupes traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines sans ribavirine ou avec ribavirine (48). La RVS était respectivement de 95% et 100%, sans rôle prédictif de la présence d'une cirrhose ou du sous-type viral.

Dans l'étude ION-2, étude de phase 3, 440 patients (dont 20% de patients cirrhotiques, 79% de patients infectés par un génotype 1a et 52% de patients en échec d'un traitement incluant du Telaprevir ou du Boceprevir) étaient randomisés en 4 groupes traités par 12 semaines de Sofosbuvir + Ledipasvir, 12

semaines de Sofosbuvir + Ledipasvir et ribavirine, 24 semaines de Sofosbuvir + Ledipasvir et 24 semaines de Sofosbuvir + Ledipasvir et ribavirine (64). La RVS était respectivement de 92%, 96%, 99% et 99 %, dans les 4 groupes. La RVS globale (97%) n'était pas influencée par le type de traitement précédent. Chez les patients cirrhotiques, la RVS était significativement plus élevée chez les patients traités 24 semaines (95% et 100 % respectivement sans et avec ribavirine) versus 12 semaines (86% et 82% respectivement sans et avec ribavirine, $p = 0,007$). L'absence de cirrhose était le seul facteur prédictif de RVS (92% versus 98%).

Dans l'étude SIRIUS de phase 3, 155 patients cirrhotiques et en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine + Telaprevir ou Boceprevir (63% de patients infectés par un génotype 1a) ont été randomisés et traités par Sofosbuvir + Ledipasvir 24 semaines ou par Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine 12 semaines (66). La RVS était respectivement de 96% et 97%, sans influence du sous-type viral.

Dans la cohorte TRIO, chez les 184 patients infectés par un génotype 1 en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine + Boceprevir ou Telaprevir, la RVS était de 82%.

Dans la cohorte TARGET, chez 72 patients infectés par un génotype 1 en échec d'une trithérapie incluant un inhibiteur de protéase de 1^o génération, 54 patients étaient analysables pour la RVS4. La RVS globale était de 81%, et de 85% chez les patients non cirrhotiques versus 79% chez les patients cirrhotiques.

Génotype 1, prétraités, option 4

Les patients infectés par le VHC de génotype 1 en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine peuvent être traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 à 24 semaines.

Commentaires

Dans l'étude de phase 3, SAPPHERE, 394 patients non cirrhotiques en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine ont été randomisés en 2 groupes et traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 semaines ou par placebo pendant 12 semaines puis par cette même association pendant 12 semaines (53). La RVS était de 96% (95% chez les patients répondeurs nuls, 100% chez les patients répondeurs partiels et 95% chez les patients rechuteurs), sans influence du sous-type, ni du type d'échec thérapeutique.

Dans l'étude TURQUOISE II (phase 3), 220 patients cirrhotiques (141 infectés par un génotype 1a et 74 par un 1b) en échec d'une combinaison par interféron pégylé + ribavirine ont été randomisés et traités par cette même combinaison associée à la ribavirine 12 ou 24 semaines (55). La RVS était comparable

dans les 2 groupes, respectivement de 92% et 96%. En analyse multivariée, le fait d'être répondeur nul et infecté par un génotype 1a étaient des facteurs prédictifs d'échec thérapeutique. Chez les patients à la fois cirrhotiques, répondeurs nuls et infectés par un génotype 1a, la RVS était de 80% lorsque les patients étaient traités 12 semaines versus 93 % lorsque les patients étaient traités 24 semaines. Cependant, en raison du faible effectif, un traitement de 24 semaines est recommandé chez les patients cirrhotiques de génotype 1a, quel que soit le type d'échec au traitement par interféron pégylé + ribavirine.

Dans l'étude PEARL II (phase 2), 179 patients non cirrhotiques infectés par un génotype 1b et en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine ont été randomisés et traités par la même combinaison sans ou avec ribavirine pendant 12 semaines (67). Les RVS étaient comparables dans les 2 groupes, respectivement de 97% et 100%, suggérant que cette combinaison de 12 semaines sans ribavirine pourrait être suffisante chez ces patients.

Dans l'étude GIFT-I, 363 patients Japonais infectés par un génotype 1b, ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir pendant 12 semaines (35% de patients en échec chez les 321 patients non cirrhotiques et 79% des patients cirrhotiques). La RVS a été de 97% chez les patients non cirrhotiques et 90% chez les patients cirrhotiques (56).

Génotype 1, prétraités, option 5

Les patients infectés par le VHC de génotype 1 en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine ± inhibiteur de protéase de 1^{ère} génération pourront être traités par Grazoprevir + Elbasvir ± ribavirine pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude C-WORTHY de phase 2, 130 patients répondeurs nuls (dont 37% de patients cirrhotiques) ont été randomisés dans 4 bras et traités par cette combinaison plus ou moins associée à de la ribavirine pendant 12 à 18 semaines (57). La RVS était globalement de 95% chez les patients répondeurs nuls, sans influence de l'association ou non à la ribavirine, du sous-type 1a ou 1b ni de l'existence ou non d'une cirrhose.

Dans l'étude C-SALVAGE, 79 patients déjà traités par du Boceprevir, du Telaprevir, ou du Simeprevir (83% des patients en échec et 17% des patients par arrêt prématuré pour intolérance) ont été traités par Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine pendant 12 semaines. La RVS a été de 96% dans la population globale, 95% en cas d'échec et 100% en cas d'intolérance au précédent traitement, 91% après avoir reçu du Boceprevir, 90% après avoir reçu du Telaprevir et 100 % après avoir reçu du Simeprevir (68).

Génotype 1, prétraités, option 6

Les patients infectés par le VHC de génotype 1b en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine pourront être traités avec une combinaison Asunaprevir + Daclatasvir + Beclabuvir pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude UNITY-1, ouverte de phase 3, 103 patients en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine, ont été traités par Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir pendant 12 semaines, avec une RVS de 89 % (85% chez les patients infectés par un génotype 1a et 100% chez les patients infectés par un génotype 1b) (61).

Dans l'étude UNITY-2 (phase 3), 90 patients cirrhotiques, en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine, étaient randomisés en 2 groupes traités par cette combinaison associée à de la ribavirine ou à du placebo. La RVS était respectivement de 87% et 93% (62).

Génotype 1, prétraités, option 7

Les patients infectés par le VHC de génotype 1 en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine ± inhibiteur de protéase de 1^{ère} génération pourront être traités par Sofosbuvir + GS-5816 pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude de Pianko et al, 108 patients de génotype 1, en échec d'un traitement incluant un inhibiteur de protéase de 1^{ère} génération ont été randomisés en 4 groupes et traités par Sofosbuvir + GS-5816 (25 ou 100 mg/j) plus ou moins associés à de la ribavirine pendant 12 semaines (69). La RVS variait de 96% à 100% selon les groupes.

RECOMMANDATIONS

1. Chez les patients prétraités de génotype 1 non-cirrhotiques, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :

- Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines chez les patients infectés par un génotype 1b en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine (B)
- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines (A)
- Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines (A)
- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 semaines chez les patients infectés par un génotype 1a en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine (A).
- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 12 semaines chez les patients infectés par un génotype 1b en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine (A).

2. Chez les patients prétraités de génotype 1 non-cirrhotiques, les options thérapeutiques suivantes pourront être recommandées :

- Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines (A)
- Asunaprevir + Daclatasvir + Beclabuvir pendant 12 semaines chez les patients infectés par un génotype 1b en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine (C)
- Sofosbuvir + GS-5816 pendant 12 semaines (B)

3. Chez les patients prétraités de génotype 1 avec cirrhose compensée, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :

- Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine pendant 12 semaines (C)
- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 24 semaines (A)
- Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 semaines (A)
- Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 24 semaines (A)
- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 24 semaines chez les patients de génotype 1a en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine (A)
- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1b en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine (A)

4. Chez les malades prétraités de génotype 1 avec cirrhose compensée, l'option thérapeutique suivante pourra être recommandée :

- Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine pendant 16 semaines (C)

RECOMMANDATIONS

1. Chez les patients de génotype 1 en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine + Telaprevir ou Boceprevir, une combinaison à base de Simeprevir ou de Paritaprevir n'est pas recommandée (A)

7.2. Traitement des patients de génotype 2

Deux options sont disponibles pour le traitement des patients infectés par le génotype 2. Ces deux options ne contiennent pas d'interféron :

- Sofosbuvir + ribavirine pendant 12 à 16 semaines
- Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 24 semaines

Une autre option contenant de l'interféron pégylé est indiquée en 2ème intention :

- Sofosbuvir + ribavirine + interféron pégylé pendant 12 semaines

Le choix de la stratégie dépend de la présence ou non d'une cirrhose et des traitements antérieurs. Les résultats des principales études sont indiqués dans le tableau 7.

Génotype 2, option 1

Les patients infectés par le VHC de génotype 2 peuvent être traités par Sofosbuvir + ribavirine, pendant 12 ou 16 semaines.

Commentaires

Il existe 4 études de phase 3 qui ont évalué l'association Sofosbuvir + ribavirine. Dans l'étude FISSION, chez les patients naïfs traités pendant 12 semaines, la RVS était de 95% (69/73) (70). La RVS était meilleure chez les patients non cirrhotiques par rapport aux patients ayant une cirrhose (97% versus 83%). Dans l'étude POSITRON qui a inclus les patients non éligibles ou intolérants au traitement par interféron, la RVS obtenue avec cette combinaison pendant 12 semaines était de 93% (101/109) (71). En comparant la durée de traitement de 12 semaines par rapport à celle de 16 semaines dans l'étude FUSION, la RVS était respectivement de 86% (31/36) versus 94% (30/32), et de 60% (6/10) versus 78% (7/9) chez des patients cirrhotiques. Ainsi, les patients ayant une cirrhose pourraient tirer bénéfice d'un traitement plus long que 12 semaines. Dans l'essai VALENCE (72), la RVS après 12 semaines de traitement était de 93% (68/73). La RVS était de 94% (59/63) chez les patients non cirrhotiques et de 82% chez les patients ayant une cirrhose. Enfin la RVS était de 97% (29/30), 100% (2/2), 94% (30/32) et 78% (7/9) chez respectivement les patients naïfs non cirrhotiques, naïfs cirrhotiques, prétraités non cirrhotiques et prétraités cirrhotiques. La combinaison Sofosbuvir + ribavirine était bien tolérée. Il n'y avait pas eu d'échappement virologique chez les patients observants et les rechutes n'étaient pas associées à une sélection de variants de résistance.

Dans une étude ouverte de phase 3 menée au Japon, 90 patients naïfs et 63 patients prétraités infectés par le génotype 2 ont été traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines (73). Parmi eux, 60 % des patients avaient un génotype 2a. Parmi les 90 patients naïfs, la RVS était de 98%. Parmi les 63

patients prétraités, la RVS était de 95%. Le taux de RVS était de 94% chez les patients cirrhotiques. Il n'y avait eu aucun arrêt de traitement lié à des effets indésirables.

Dans TARGET, les patients de génotype 2 ont été traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines. La RVS après 4 semaines de traitement était de 90 % (168/187) dont 91 % chez les patients non cirrhotiques (116/128) et 88% chez les patients cirrhotiques (52/59) (43). Ce schéma thérapeutique a été évalué chez 148 patients asiatiques naïfs (7% de patients cirrhotiques) et 68 patients asiatiques prétraités (24% de patients cirrhotiques). La RVS était de 97% et de 100% respectivement chez les patients naïfs et prétraités (74).

Génotype 2, option 2

Les patients infectés par le VHC de génotype 2 peuvent être traités par Sofosbuvir + Daclatasvir avec ou sans ribavirine pendant 24 semaines.

Commentaires

Dans une étude ouverte, 26 patients naïfs infectés par le génotype 2 ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 24 semaines (46). La RVS était de 92% (24/26). Compte tenu de l'efficacité potentielle de cette association, elle peut être proposée à des patients plus difficiles, par exemple en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine ayant une cirrhose décompensée.

Génotype 2, option 3

Les patients infectés par le VHC de génotype 2 peuvent être traités par Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans une étude non contrôlée de phase 2 (LONESTAR 2), 23 patients dont 14 patients cirrhotiques (2 patients non répondeurs et 21 patients rechuteurs ou échappeurs) prétraités infectés par le génotype 2 ont été traités par Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine pendant 12 semaines (75). La RVS était de 96% (22/23).

Dans une étude randomisée (étude BOSON) de 48 patients cirrhotiques en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine, la RVS était de 94% (15/16) après traitement par interféron pégylé + ribavirine + Sofosbuvir pendant 12 semaines, de 100% (17/17) après un traitement par Sofosbuvir +

ribavirine pendant 24 semaines et de 87% (13/15) après un traitement par Sofosbuvir + ribavirine pendant 16 semaines (76).

RECOMMANDATIONS

1. Chez les patients naïfs de génotype 2, le traitement par Sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines est recommandé (A)

2. Chez les patients de génotype 2 en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine non cirrhotiques, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :

- Sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines (C)
- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines (AE)

3. Chez les patients de génotype 2 en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine avec cirrhose compensée, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :

- Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines (C)
- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines (AE)

7.3. Traitement des patients de génotype 3

Il y a de nombreux arguments concordants qui montrent que le génotype 3 est associé à un risque plus élevé de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire en comparaison avec les autres génotypes (4). D'autre part, l'efficacité du traitement étant moindre chez les patients de génotype 3 cirrhotiques, des schémas thérapeutiques avec une RVS < 90% peuvent être recommandés. Trois options sont disponibles pour le traitement des patients infectés par le génotype 3. Ces 3 options ne contiennent pas d'interféron:

- Sofosbuvir + ribavirine pendant 12, 16, ou 24 semaines
- Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 ou 24 semaines
- Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 semaines.

Une autre option contenant de l'interféron est disponible :

- Sofosbuvir + ribavirine + interféron pégylé pendant 12 semaines

Une autre association est en cours de développement :

- Sofosbuvir + GS-5816 pendant 12 semaines.

Le choix de la stratégie dépend de la présence ou non d'une cirrhose et des traitements antérieurs. Les résultats des principales études sont indiqués dans le tableau 8.

Génotype 3, option 1

Les patients infectés par le VHC de génotype 3 peuvent être traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines.

Commentaires

Cette combinaison s'adresse plutôt aux patients ayant une fibrose minime ou modérée. Les résultats des études de phase 3 vont toutes dans le même sens. Dans les études FISSION (70) et POSITRON (71), cette combinaison durant 12 semaines donnait des résultats décevants, avec une RVS respectivement de 56% et 61%. Dans l'étude FISSION, les résultats étaient encore plus décevants chez les patients cirrhotiques (RVS 34%). Dans l'étude FUSION (71), en augmentant la durée à 16 semaines, la RVS n'était encore que de 62%. Dans l'étude VALENCE, qui proposait une durée de traitement de 24 semaines, le taux de RVS était de 94% chez les patients naïfs non cirrhotiques, 92% chez les patients naïfs cirrhotiques, 87% chez les patients prétraités non cirrhotiques, et 60% chez les patients prétraités cirrhotiques (77).

Génotype 3, option 2

Les patients infectés par le VHC de génotype 3 peuvent être traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines.

Commentaires

La première étude publiée est une étude de phase 2B (46). Avec cette stratégie proposée à 18 patients naïfs non cirrhotiques, la RVS était de 89%, sans impact de la ribavirine. Dans l'étude ALLY-3, 152 patients ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir, sans ribavirine, pendant 12 semaines. La RVS était de 97% chez les patients naïfs non cirrhotiques, 58% chez les patients naïfs cirrhotiques, 94% chez les patients prétraités non cirrhotiques, et 69% chez les patients prétraités cirrhotiques (20).

Dans l'étude préliminaire des données de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation du Daclatasvir, 88 patients cirrhotiques ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 ou 24 semaines. La RVS4 a été de 76% pour les 29 patients traités 12 semaines et 88% pour les 59 patients traités 24 semaines (78).

Génotype 3, option 3

Les patients infectés par le VHC de génotype 3 peuvent être traités par Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 à 24 semaines.

Commentaires

Il n'y a à ce jour aucune étude publiée. Les résultats préliminaires de l'étude ELECTRON-2 portaient sur 51 patients naïfs, dont 8 patients cirrhotiques (79). Tous les patients ont été traités pendant 12 semaines, 25 patients sans ribavirine et 26 patients avec ribavirine. La RVS était respectivement de 64% et 100%.

Une autre étude a évalué 50 patients déjà traités antérieurement et qui ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 semaines (80). La RVS était de 89% chez les patients non cirrhotiques, et 73% chez les patients cirrhotiques. L'activité antivirale du Ledipasvir *in-vitro* n'est pas optimale sur le génotype 3. Dans ces conditions, cette option n'est pas recommandée.

Génotype 3, option 4

Les patients infectés par le VHC de génotype 3 peuvent être traités par interféron pégylé + ribavirine + Sofosbuvir pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude LONESTAR-2, 12 patients répondant à ces critères ont été traités avec cette combinaison (75). La RVS était de 83%, identique à celle des patients non cirrhotiques. Ce résultat est à comparer avec ceux de l'étude VALENCE. Chez 45 patients répondant à ces critères, la RVS n'était que de 60% chez les patients traités par Sofosbuvir + ribavirine sans interféron pendant 24 semaines (72). Il faut bien entendu tenir compte des critères "CUPIC" si cette stratégie avec interféron est choisie puisqu'il s'agit de patients cirrhotiques: plaquettes > 100 000/mm³ et albumine > 35 g/L.

Dans une étude de 544 patients, 181 patients (38% de patients cirrhotiques et 52% de patients en échec de traitement par interféron pégylé + ribavirine), ont été traités par interféron pégylé + ribavirine + Sofosbuvir. La RVS était de 93%, comparée à 71% et 84% chez les patients traités respectivement par Sofosbuvir + ribavirine pendant 16 semaines (181 patients dont 37% de patients cirrhotiques) et 24 semaines (182 patients dont 37% de patients cirrhotiques) (76).

Génotype 3, option 5

Les patients infectés par le VHC de génotype 3 pourront être traités par Sofosbuvir + GS-5816 pendant 12 semaines.

Commentaires

Les premiers résultats de l'association Sofosbuvir + GS-5816 semblent très prometteurs. En effet, sur 210 patients déjà traités antérieurement et qui ont été traités par l'association Sofosbuvir + GS-5816 ± ribavirine pendant 12 semaines, la RVS était de 95% chez les patients non cirrhotiques, et de 81% chez les patients cirrhotiques (90% avec ribavirine) (35).

RECOMMANDATIONS

1. Chez les patients de génotype 3 non cirrhotiques, l'option thérapeutique suivante est recommandée :

- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines (A)

2. Chez les patients de génotype 3 avec cirrhose compensée, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :

- Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine pendant 12 semaines (B)
- Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine pendant 24 semaines (B)

3. Chez les patients de génotype 3 non cirrhotiques, l'option thérapeutique suivante pourra être recommandée :

- Sofosbuvir + GS-5816 pendant 12 semaines (B)

4. Chez les patients de génotype 3 avec cirrhose compensée, l'option thérapeutique suivante pourra être recommandée :

- Sofosbuvir + GS-5816 + ribavirine pendant 12 semaines (B)

RECOMMANDATIONS

1. Chez les patients de génotype 3, le traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir n'est pas recommandée (A)

7.4. Traitement des patients de génotype 4

Les études thérapeutiques chez les malades de génotype 4 sont peu nombreuses et sont le plus souvent des études pilotes avec un effectif réduit. Cinq options sans interféron sont disponibles pour le traitement des patients infectés par le génotype 4:

- Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines
- Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines
- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + ribavirine pendant 12 semaines

Trois autres associations sont en cours de développement:

- Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines
- Asunaprevir + Daclatasvir + Beclabuvir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + GS-5816 ± ribavirine pendant 12 semaines

Le choix de la stratégie dépend de la présence ou non d'une cirrhose et des traitements antérieurs. Les résultats des principales études sont indiqués dans le tableau 9.

Génotype 4, option 1

Les patients infectés par le VHC de génotype 4 peuvent être traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines.

Commentaires

L'association Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines (60 patients d'origine Egyptienne dont 23% de patients cirrhotiques) permettait d'obtenir des RVS comprises entre 100% (patients naïfs) et 87% (patients prétraités) (81). Ces résultats ont été confirmés dans une seconde étude de 103 patients Egyptiens traités pendant 24 semaines, avec une RVS de 92% chez les patients naïfs et de 89% chez les patients prétraités (82). L'existence d'une cirrhose était à l'origine d'une diminution de la RVS (93% versus 78%). Avec une RVS < 90%, l'option 1 n'est pas recommandée.

Génotype 4, option 2

Les patients infectés par le VHC de génotype 4 peuvent être traités par Sofosbuvir + Simeprevir ± ribavirine pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans la cohorte HEPATHER, l'association Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 à 24 semaines a été évaluée chez 34 patients (7 patients ont reçu en plus de la ribavirine) (83). Quel que soit le schéma thérapeutique, la RVS4 était de 100% indépendamment de la présence ou non d'une cirrhose lorsque les patients étaient traités avec de la ribavirine.

Génotype 4, option 3

Les patients infectés par le VHC de génotype 4 peuvent être traités par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans la cohorte HEPATHER, l'association Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine durant 12 à 24 semaines a été évaluée chez 48 patients (15 patients ont reçu en plus de la ribavirine) (83). Quel que soit le schéma thérapeutique, la RVS4 était de 100% indépendamment de la présence ou non d'une cirrhose lorsque les patients étaient traités avec de la ribavirine.

Génotype 4, option 4

Les patients infectés par le VHC de génotype 4 peuvent être traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines.

Commentaires

L'association Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines chez 21 malades naïfs ou prétraités (38%), cirrhotiques (33%) ou non permettait d'obtenir une RVS de 95% (84). Dans une étude Française récente de 44 patients (23% de patients cirrhotiques), la RVS était de 93% (85). En l'absence de données, par analogie avec le génotype 1, l'adjonction de ribavirine est recommandée chez les patients ayant une cirrhose compensée.

Génotype 4, option 5

Les patients infectés par le VHC de génotype 4 peuvent être traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + ribavirine pendant 12 semaines.

Commentaires

L'association Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + ribavirine (135 patients non cirrhotiques) durant 12 semaines permettait d'obtenir une RVS de 91% chez les malades naïfs traités sans ribavirine et de 100% chez les malades naïfs et prétraités avec ribavirine (86). Des variants résistants avec des mutations dans les domaines NS3 et NS5A étaient identifiés chez les 3 patients naïfs traités sans ribavirine en échec virologique.

Génotype 4, option 6

Les patients infectés par le VHC de génotype 4 pourront être traités par Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines.

Commentaires

Chez 26 patients naïfs, l'association Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines a permis d'obtenir une RVS de 100%, quel que soit le stade de fibrose (59).

Génotype 4, option 7

Les patients infectés par le VHC de génotype 4 pourront être traités par Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir pendant 12 semaines.

Commentaires

Chez 21 malades naïfs et non cirrhotiques, l'association Asunaprevir + Daclatasvir + Beclabuvir pendant 12 semaines a permis d'obtenir une RVS de 100% quel que soit le dosage du Beclabuvir (75 et 150 mg) (87).

Génotype 4, option 8

Les patients infectés par le VHC de génotype 4 pourront être traités par Sofosbuvir + GS-5816 pendant 12 semaines.

Commentaires

L'association Sofosbuvir + GS-5816 pendant 12 semaines permettait d'obtenir, chez 14 malades naïfs et non cirrhotiques, une RVS de 86% (GS-5816 dosé à 25 mg) et de 100% (GS-5816 dosé à 100mg) (63).

RECOMMANDATIONS

1. Chez les patients de génotype 4 non cirrhotiques, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :

- Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines (C)
- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines (C)
- Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines (B)
- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + ribavirine pendant 12 semaines (A)

2. Chez les patients de génotype 4 avec cirrhose compensée, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :

- Sofosbuvir + Simeprevir + ribavirine pendant 12 semaines (C)
- Sofosbuvir + Simeprevir pendant 24 semaines (C)
- Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine pendant 12 semaines (C)
- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 24 semaines (C)
- Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 semaines (AE)

3. Chez les patients naïfs de génotype 4 non cirrhotiques, les options thérapeutiques suivantes pourront être recommandées :

- Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines (C)
- Sofosbuvir + GS-5816 pendant 12 semaines (C)

7.5. Traitement des patients de génotype 5 ou 6

Deux options thérapeutiques sans interféron sont disponibles :

- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines

Une autre association est en cours de développement:

- Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines

Le choix de la stratégie dépend de la présence ou non d'une cirrhose et des traitements antérieurs. Les résultats des principales études sont indiqués dans le tableau 10.

Génotype 5 ou 6, option 1

Les patients infectés par le VHC de génotype 5 ou 6 peuvent être traités par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines

Commentaires

Le Daclatasvir a une activité antivirale *in-vitro* contre les génotypes 5 et 6. Aucune donnée n'est disponible *in-vivo* sur son efficacité et sa tolérance en association au Sofosbuvir. En l'absence de données, par analogie avec le génotype 1, l'adjonction de ribavirine est recommandée chez les patients ayant une cirrhose compensée.

Génotype 5 ou 6, Option 2

Les patients infectés par le VHC de génotype 5 ou 6 peuvent être traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines.

Commentaires

Le Ledipasvir a une activité antivirale *in-vitro* envers les génotypes 5 et 6. Chez les patients de génotype 5, l'association Sofosbuvir + Ledipasvir sans ribavirine pendant 12 semaines a été évaluée chez 41 patients. La RVS était de 95% (39/41), 95% chez les patients naïfs (20/21) et prétraités (19/20), 97% (31/32) chez les patients non-cirrhotiques et 89% (8/9) chez les patients cirrhotiques. Les deux cas d'échec étaient liés à une rechute (85).

Cette combinaison a été administrée sans ribavirine pendant 12 semaines chez 25 patients naïfs ou prétraités, infectés par le génotype 6. La RVS a été de 96% (24/25) (80). Aucune donnée n'est disponible chez les patients cirrhotiques. En l'absence de données, par analogie avec le génotype 1, l'adjonction de ribavirine est recommandée chez les patients ayant une cirrhose compensée.

Génotype 5 ou 6, Option 3

Le Grazoprevir et l'Elbasvir ont une activité antivirale sur les génotypes 5 et 6. Cependant, la combinaison Grazoprevir + Elbasvir n'est pas recommandé chez les patients infectés par un génotype 5 ou 6.

Commentaires

La combinaison Grazoprevir + Elbasvir a été évaluée sans ribavirine pendant 12 semaines chez 8 patients naïfs, non cirrhotiques, infectés par le génotype 5. Une RVS n'a été observée que chez 5 des 8 patients (88). L'échec était observé chez 3 patients qui n'avaient pas reçu de ribavirine et était lié à un échappement virologique dans un cas et une rechute dans les deux autres cas.

Vingt-quatre patients infectés par un génotype 6, naïfs ou prétraités, sans information sur le stade de fibrose, ont été inclus dans trois essais. Ils ont reçu l'association Grazoprevir + Elbasvir avec ou sans ribavirine pendant 12 à 16 semaines. La RVS était de 79% (19/24) (89). La RVS était de 78% (14/18) chez les patients qui n'avaient pas reçu de ribavirine et de 83% (5/6) chez les patients traités par ribavirine. Une rechute a été observée chez 3 patients et un échappement virologique chez un patient. Dans un cas, la cause de l'échec restait indéterminée.

En raison de taux de RVS globalement bas et de l'existence d'échappement virologique, cette stratégie Grazoprevir + Elbasvir ne peut pas être recommandée chez les patients infectés par un génotype 5 ou 6.

RECOMMANDATIONS

1. Chez les patients de génotype 5 ou 6 non cirrhotiques, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :

- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines (AE)
- Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines (B)

2. Chez les patients de génotype 5 ou 6 avec cirrhose compensée, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :

- Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine pendant 12 semaines (AE)
- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 24 semaines (AE)
- Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 semaines (C)
- Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 24 semaines (C)

Tableau 5. Résultats du traitement des patients naïfs de génotype 1.

Auteurs	Traitement	Géno type	N	Cirrhose (%)	RVS (%)	Référence
Lait E et al	PR + SOF 12 sem	1	291	17	89	(70)
Dieterich D et al. TRIO	PR + SOF 12 sem	1	169	ND	81	(42)
Jenssen et al (TARGET)	PR SOF 12 sem	1	127	100	70	(43)
Osinusi A et al	SOF RBV 24 sem	1	10	Non	90	(39)
Osinusi A et al	SOF RBV 24 sem	1	50	26% F3F4	68	(39)
Gane EJ et al	SOF RBV 24 sem	1	25	Non	84	(40)
Lawitz E et al COSMOS	SOF SIM ± 12 – 24 sem	1	39	F3F4	95	(41)
Dieterich D et al. TRIO	SOF SIM ± RBV 12 sem	1	140	92	84	(90)
Jenssen D et al. TARGET	SOF SIM 12 sem	1	378	ND	87	(43)
Jenssen D et al. TARGET	SOF SIM RBV 12 sem	1	378	ND	89	(43)
Kwo P et al. OPTIMIST-1	SOF SIM 12 sem SOF SIM 8 sem	1	218	Non	97 85	(44)
Lawitz E et al. OPTIMIST-2	SOF SIM 12 sem	1	103	100	88	(45)
Sulkowski M et al	SOF DCV ± RBV 12 ou 24 sem	1	126	13	99-100	(91)
POL S et al. HEPATHER	SOF DCV ± RBV 12 - 24 sem SOF DCV 12 sem SOF DCV RBV 12 sem SOF DCV 24 sem	1	409	78	Cirrhose 100	(47)
Lawitz E et al	SOF LDV 12 sem	1	19	Non	95	(48)
Afdhal N et al ION-1	SOF LDV 12 sem	1	214	16%	99	(49)
Kowdley KV et al ION-3	SOF LDV 12 sem	1	216	Non	95	(50)

Reddy KR et al	SOF LDV RBV 12 sem	1	161	100	96	(51)
Buggisch P et al.	SOF LDV 8 sem	1	45	0	100	(52)
Feld JJ et al SAPPHIRE-1	3D RBV 12 sem	1	473	Non	96	(53)
Ferenci P et al PEARL-III	3D ± RBV 12 sem	1b	419	Non	99	(5)
Ferenci P et al PEARL-IV	3D RBV 12 sem	1a	305	Non	97	(54)
Fried MW et al TURQUOISE-II	3D RBV 12 sem	1	380	100	92	(92)
Chayama K et al. GIFT-1	2D 12 sem	1b	363	Oui	96	(56)
Poordad F et al UNITY-1	DCV (30 mg/j) ASV BCV 12 sem	1	312	Non	92	(61)
Muir A et al UNITY-2	DCV (30 mg/j) ASV BCV RBV 12 sem	1	112	100	98	(93)
Zeuzem S et al. C-EDGE	GZR EBR 12 sem	1	210	22	95	(59)
Poordad F et al. C-SWIFT	GZR EBR 4 – 8 sem	1	102	0	33 – 87	(60)
	GZR EBR 6 – 8 sem	1		100	80 - 94	
Tran T et al	SOF + GS-5816 25 ou 100 mg/j 12 sem	1	55	0	96 - 100	(63)

ND : non disponible ; TE : échec d'un précédent traitement par interféron pégylé + ribavirine ; PR : interféron pégylé + ribavirine ; SOF : Sofosbuvir ; sem : semaines ; DCV : Daclatasvir ; SIM : Simeprevir ; RBV : ribavirine ; LDV : Ledipasvir ; ASV : Asunaprevir ; 3D : Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir ; 2D : Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir ; BCV : Beclabuvir ; GZR : Grazoprevir ; EBR : Elbasvir

Tableau 6. Résultats du traitement des patients de génotype 1 en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine (avec ou sans Telaprevir ou Boceprevir)

Auteur	Indication	Génotype	N	Cirrhose (%)	RVS (%)	Référence
Gane EJ et al	SOF RBV 12 sem	1	10	non	10	(40)
Lawitz E et al	Cohorte 1	1	80	0	90	(41)
	SOF SMV RBV 24 sem		24		79	
	SOF SMV 24 sem		15		93	
	SOF SMV RBV 12 sem		27		96	
	SOF SMV 12 sem		14		93	
Dieterich D et al. TRIO	PR SOF 12 sem	1	76	ND	70	(42)
Dieterich D et al. TRIO	SOF SMV ± RBV 12 sem	1	166	45	83	(90)
Reddy KR et al. ATTAIN	PR SMV 24 sem	1	379	23	54	(94)
Kwo P et al. OPTIMIST-1	SOF SIM 8-12 sem	1	310	0	97-83	(44)
Lawitz E et al. OPTIMIST-2	SOF SIM 12 sem	1	103	100	79	(45)
Jensen DM et al. TARGET	SOF SIM 12 sem	1	378	ND	86	(43)
	SOF SIM RBV 12 sem				85	
Pol S et al. HEPATHER	SOF DCV ± RBV 12-24 sem	1	306	78	100 si non F4	(47)
Lawitz E et al.	SOF LDV 12 sem	1	19	55	95	(48)
	SOF LDV RBV 12 sem		21		100	
Afdhal N et al	SOF LDV 12 sem	1		20	94	(64)
	SOF LDV RBV 12 sem				96	
	SOF LDV 24 sem				99	
	SOF LDV RBV 24 sem				99	
Reddy KR et al	SOF LDV +/- RBV 12 sem ou 24 sem	1	352	100	95	(51)
Bourlière M et al.	SOF LDV RBV 12 sem	1	155	100	96	(66)

SIRIUS	SOF LDV 24 sem				97	
Chayama K et al.	2D RBV 12 sem	1b	145	12	90	(95)
GIFT-1	2D RBV 24 sem					
Andreone P et al.	3D 12 sem	1b	179	0	97	(95)
PEARL II	3D RBV 12 sem				100	
Zeuzem S et al.	3D RBV 12 sem	1	297	0	96	(72)
SAPPHIRE 2						
Poordad F et al.	3D RBV 12 sem	1	220	100	90	(92)
Turquoise II	3D RBV 24 sem				97	
Poordad F et al.	DCV ASV BCV 12 sem	1	103	Non	89	(61)
UNITY 1						
Muir A et al	DCV ASV BCV 12 sem	1	90	100	87	(62)
UNITY-2	DCV ASV BCV RBV 12 sem				93	
Lawitz et al. C- WORTHY	GZV ELV RBV 12 sem	1	32	37	94	(57)
	GZV ELV 12 sem		33		91	
	GZV ELV RBV 18 sem		33		100	
	GZV ELV 18 sem		32		97	
Pianko S et al	SOF GS-5816 ± RBV 12 sem	1	107	43	85 - 100	(69)

ND : non disponible ; TE : échec d'un précédent traitement par interféron pégylé + ribavirine ; PR : interféron pégylé + ribavirine ; SOF : Sofosbuvir ; sem : semaines ; DCV : Daclatasvir ; SIM : Simeprevir ; RBV : ribavirine ; LDV : Ledipasvir ; ASV : Asunaprevir ; 3D : Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir ; 2D : Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir ; BCV : Beclabuvir ; GZV : Grazoprevir ; ELV : Elbasvir

Tableau 7. Résultats du traitement des patients de génotype 2.

Auteurs	Traitement	Génotype	N	Cirrhose (%)	RVS (%)	Référence
Lawitz E et al. FISSION	SOF RBV 12 sem	2	73 naïfs	Oui	95	(70)
Jacobson IM et al. POSITRON	SOF RBV 12 sem	2	109	Oui	93	(71)
Jacobson IM et al. FUSION	SOF RBV 16 sem	2	32 TE	Oui	94	(71)
Zeuzem S et al. VALENCE	SOF RBV 12 sem	2	73	Oui	93	(77)
Omata M et al.	SOF RBV 12 sem	2	90 naïfs 63 TE	Oui	98 95	(73)
Kao JH et al.	SOF RBV 12 sem	2	148 naïfs 68 TE	Oui	98 100	(74)
TARGET	SOF RBV 12 sem	2	187	Oui	90	(43)
Sulkowki MS et al.	SOF DCV ± RBV 24 sem	2	26 naïfs	-	92	(46)
Lawitz E et al. LONESTAR 2	PR SOF 12 sem	2	23 TE	Oui	96	(75)
Dieterich D et al. TRIO	SOF RBV 12 sem	2	202	25	85	(90)
Foster GR et al. BOSON	SOF RBV 16-24 sem SOF PR 12 sem	2	48 TE	100	87 100	(76)

SOF: Sofosbuvir; RBV: ribavirine; TE: échec d'un précédent traitement par interféron pégylé + ribavirine; DCV: Daclatasvir

Tableau 8. Résultats du traitement des patients de génotype 3.

Auteurs	Traitement	Génotype	N	Cirrhose %)	RVS (%)	Référence
Gane E et al	SOF RBV 12 sem	3 naïfs	6	Non	100	(40)
Gane E et al	PR SOF 12sem	3 naïfs	29	Non	100	(40)
Lawitz E et al	SOF RBV 12sem	3 naïfs	183	20	56	(70)
Jacobson I et al	SOF RBV 12sem	3 naïfs	98	15	61	(71)
Jacobson I et al	SOF RBV 12 sem ou 16 sem	3 TE	127	35	30 62	(71)
Zeuzem S et al	SOF RBV 24 sem	3 naïfs	105	12	95	(77)
Zeuzem S et al	SOF RBV 24 sem	3 TE	145	32	87 < F4 62 F4	(77)
Gane E et al	SOF LDV 12 sem	3 naïfs	25	16	64	(79)
Gane E et al	SOF LDV RBV 12 sem	3 naïfs	26	16	100	(79)
Sulkowski MS et al	SOF DCV RBV 24 sem	3 naïfs	18	ND	89	(7)
Dore GJ et al	PR DCV 12 sem ou 16 sem	3 naïfs	53	73	69 66	(96)
Nelson DR et al	SOF DCV 12sem	3 naïfs	101	19	90	(22)
Nelson DR et al	SOF DCV 12sem	3 TE	51	25	86	(22)
Hézode C. et al.	SOF DCV ± RBV 24 sem	3 naïfs et TE	59	100	88	(19)
Lawitz E et al	PR SOF 12 sem	3 TE	24	50	83	(20)
Gane E et al	SOF LDV RBV 12sem	3 TE	50	44	82	(80)
Foster G et al.	PR SOF 12 sem	3 naïfs et TE	181	38	93T	(76)
Esteban R et al	PR SOF 12sem	3 TE *	28	36	91	(97)
Esteban R et al	SOF RBV 24 sem	3 TE *	68	31	63	(97)
Pianko S et al	SOF GS 5816 ± RBV 12sem	3 TE	107	Non	95%	(69)

Pianko S et al	SOF GS 5816	3 TE	103	100	81	(69)
	12sem				90	
	SOF GS 5816 RBV					
	12sem					

* Dont patients en échec de Sofosbuvir + ribavirine 12 semaines

ND : non disponible ; TE : échec d'un précédent traitement par interféron pégylé + ribavirine ; PR : interféron pégylé + ribavirine ; SOF : Sofosbuvir ; sem : semaines ; DCV : Daclatasvir ; SIM : Simeprevir ; RBV : ribavirine ; LDV : Ledipasvir

Tableau 9. Résultats du traitement des patients de génotype 4.

Auteurs	Traitement	Génotype	N	Cirrhose	RVS (%)	Référence
Lawitz E et al.	PR SOF 12 sem	4	28	Oui	96	(70)
Hézode C et al.	PR DCV 12 sem	4	12*	Oui	100	(98)
Moreno C et al.	PR SMV 12 sem	4	107	Oui	65	(99)
Ruane PJ et al.	SOF RBV 24 sem	4	60	Oui	80	(81)
Esmat GE et al.	SOF RBV 24 sem	4	103	Oui	83	(82)
Hézode C et al.	2D RBV 12 sem	4	135	Non	97	(86)
Kapoor R et al.	SOF LDV 12 sem	4	21	Oui	95	(84)
Abergel A et al.	SOF LDV 12 sem	4	44	Oui	93	(85)
Zeuzem S et al. C-EDGE	GZR EBR 12 sem	4	26	Oui	100	(59)
Hassanein T et al.	ASV DCV BCV 12 sem	4	21	Non	100	(87)
Tran T et al.	SOF GS-5816 12 sem	4	14	Non	93	(63)

*12 patients avec 60 mg de Daclatasvir, 12 patients avec 20 mg de Daclatasvir

PR : interféron pégylé + ribavirine ; SOF : Sofosbuvir ; sem : semaines ; DCV : Daclatasvir ; SIM : Simeprevir ; RBV : ribavirine ; LDV : Ledipasvir ; ASV : Asunaprevir ; 2D : Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir ; GZR : Grazoprevir ; EBR : Elbasvir ; BCV : Beclabuvir.

Tableau 10. Résultats du traitement des patients de génotype 5 ou 6.

Auteurs	Traitement	Génotype	N	Cirrhose	RVS (%)	Référence
Abergel A et al.	SOF LDV 12 sem	5 naïfs et TE	41	Oui	95	(85)
Brown A et al		5 naïfs	8	Non	63 (total)	(88)
	GZR EBR 12 sem				25	
	GZR EBR RBV 12 sem				100	
Gane E et al	SOF LDV 12 sem	6 naïfs et TE	25	Non	96	(80)
Zeuzem S et al	GZR EBR 12 sem	6 naïfs	10	Oui	80	(59)
Kwo P et al		6 TE	6	Oui	83 (total)	(89)
	GZR EBR 16 sem				75	
	GZR EBR RBV 16 sem				100	
Brown A et al		6 naïfs	8	Non	75 (total)	(88)
	GZR EBR 12 sem				75	
	GZR EBR RBV 12 sem				75	

SOF : Sofosbuvir ; LDV : Ledipasvir ; GRZ : Grazoprevir ; EBR : Elbasvir ; RBV : ribavirine

8. Résistance et traitement des patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct

De plus en plus de patients vont être en échec d'un traitement par agent antiviral direct. A ce jour, les études disponibles ont de petits effectifs pour pouvoir évaluer correctement l'efficacité et la tolérance d'un traitement de deuxième ligne. A cela s'ajoute la notion de résistance à l'agent antiviral direct, et notamment l'apparition de variants résistants NS5A (RAVs).

8.1 Résistance aux agents antiviraux directs

Bien que les échecs virologiques soient très peu fréquents avec les agents antiviraux directs, il s'agit d'une problématique sérieuse, notamment chez les patients ayant une fibrose sévère ou une cirrhose et nécessitant un traitement de « sauvetage ».

Le Sofosbuvir a une barrière de résistance élevée. La sélection de variants résistants au Sofosbuvir en cas d'échec a été exceptionnellement rapportée et ses variants disparaissent rapidement après l'arrêt du traitement.

Pour les variants résistants aux inhibiteurs de protéase, il semblerait que ceux-ci ne soient retrouvés que chez une minorité de patients, 48 semaines après l'échec du traitement.

La situation est différente pour les patients exposés à un inhibiteur de NS5A puisque les variants sélectionnés ont une fitness importante et pourraient persister pendant plusieurs années. Une étude récente a montré que les variants de résistance de NS5A persistaient chez environ 80% des patients 48 semaines après l'échec du traitement (54, 100).

Un observatoire des résistances aux agents antiviraux directs a été mis en place en France et il est indispensable d'inclure un grand nombre des patients résistants dans cet observatoire pour progresser dans la connaissance et la prise en charge des patients avec mutations de résistance. Plusieurs schémas thérapeutiques de 12 à 24 semaines peuvent être proposés avec cependant un niveau de preuve très faible. C'est la raison pour laquelle, à ce jour, les dossiers des patients résistants à un traitement par agent antiviral direct doivent être présentés en Réunions de Concertation Pluridisciplinaire de recours en présence d'un virologue expert.

Sur le plan virologique, ces patients doivent être retraités avec un traitement sans interféron, contenant une molécule avec une barrière contre la résistance élevée (Sofosbuvir) plus au minimum une autre molécule, idéalement sans résistance croisée par rapport à la molécule administrée antérieurement.

RECOMMANDATIONS

- 1. En cas d'échec à un traitement par agent antiviral direct, il est recommandé de reprendre précisément l'historique du traitement (observance, interactions médicamenteuses, schéma non optimal, arrêt prématuré...) (AE)**
- 2. En cas d'échec à un traitement par agent antiviral direct, il est recommandé de faire une évaluation des mutations de résistance avant de décider de la nouvelle ligne thérapeutique (AE)**
- 3. Il est recommandé de discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire avec l'avis d'un virologue expert les dossiers des patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct (AE)**
- 4. Si possible, il est recommandé d'inclure les patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct dans des études de cohorte, un observatoire des résistances, ou des essais thérapeutiques (AE)**

8.2 Patients en échec d'un traitement par Sofosbuvir + ribavirine ± interféron pégylé

Selon leur génotype, les patients en échec d'un traitement par Sofosbuvir + ribavirine ± interféron pégylé peuvent être traités par :

- Sofosbuvir + Simeprevir + ribavirine pendant 24 semaines
- Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine pendant 24 semaines
- Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 24 semaines
- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 24 semaines

Commentaires

Patients infectés par le VHC de génotype 1.

Dans l'étude d'Osinusi A et al, 14 patients de génotype 1 en échec d'un traitement par Sofosbuvir et ribavirine durant 24 semaines ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir (39). La RVS a été de 100%.

Dans une étude de 51 patients de génotype 1 (14 patients cirrhotiques), en échec d'un traitement par Sofosbuvir (25 patients en échec d'un traitement par Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine, 20 patients en échec d'un traitement par Sofosbuvir + ribavirine, 5 patients en échec d'un traitement par placebo de Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine, et un patient en échec d'un traitement par GS-0938) ont été traité par Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 semaines (101). La RVS a été de 98%. Le seul patient sans RVS était un patient de génotype 3a (inclus par erreur).

Patients infectés par le VHC de génotype 2.

Chez les patients de génotype 2, deux stratégies de retraitement ont été évaluées chez un petit nombre de patients : Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine pendant 12 semaine ou Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines (97). La RVS était de 100% (4/4) dans le groupe avec interféron pégylé et de 50% (1/2) dans le groupe sans interféron.

Patients infectés par le VHC de génotype 3.

Soixante-huit patients rechuteurs après un traitement par Sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines ont été traités avec la même association pendant 24 semaines (97). Le taux de RVS était de 63%, mais seulement de 47% chez les patients cirrhotiques.

Vingt-huit patients de génotype 3 rechuteurs après un traitement par Sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines ont été traités par Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine pendant 12 semaines (97). La RVS était de 91% (88% chez les patients cirrhotiques).

8.3 Patients en échec d'un traitement par Sofosbuvir + inhibiteur de NS5A

Les patients de génotype 1 ou 4 en échec d'un traitement par Daclatasvir ou Ledipasvir peuvent être traités par :

- Sofosbuvir + Simeprevir + ribavirine pendant 24 semaines.

Les patients de génotype 1 en échec d'un traitement par Daclatasvir ou Ledipasvir, après avoir été aussi en échec d'un traitement par inhibiteur de protéase de 1^{ère} génération, doivent être traités en fonction de l'analyse des mutations de résistance.

Les patients de génotype 3 en échec d'un traitement par Daclatasvir ou Ledipasvir peuvent être traités par :

- Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine pendant 12 semaines.

Commentaires

Une étude a évalué l'efficacité de l'association Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 24 semaines comme stratégie de retraitement de 41 patients (avec cirrhose dans 46% des cas) infectés par un génotype 1 en échec d'un premier traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir (54). Les patients avaient des variants associés à une résistance sur la NS5A dans 79% des cas. Le traitement antérieur était Sofosbuvir + Ledipasvir ± ribavirine (80%) ou Sofosbuvir + Ledipasvir + GS-9669 (20%). La durée du traitement antérieur était de 8 semaines (73%) avec présence de variants de résistance dans 63% des cas ou 12 semaines (27%) avec des variants de résistance chez tous les patients. Quarante patients (98%) ont eu une réponse virologique en fin de traitement (1 cas d'échappement à S16). La RVS4 et la RVS12 étaient respectivement de 73% et 71%. A noter que la RVS12 n'était que de 46% chez les patients en échec d'un traitement précédent de 12 semaines.

8.4 Patients en échec d'un traitement par Sofosbuvir + Simeprevir

Les patients en échec d'un traitement par Sofosbuvir + Simeprevir peuvent être traités par :

- Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine pendant 24 semaines
- Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 24 semaines

Commentaires

A ce jour, il n'y a que quelques cas rapportés de retraitement chez des patients en échec d'un inhibiteur de protéase de 2^{ème} vague de 1^{ère} génération comme le Simeprevir (68).

8.5 Patients en échec d'un traitement par inhibiteur de protéase + inhibiteur de NS5A + inhibiteur de NS5B

A ce jour, il n'y a aucune étude disponible évaluant le retraitement des patients en échec d'un traitement par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir ± Dasabuvir.

RECOMMANDATIONS

1. En cas d'échec à un traitement par combinaison d'agents antiviraux directs, le schéma thérapeutique recommandé combine pendant 24 semaines (AE) :

- du Sofosbuvir
- et au moins un autre agent d'une classe thérapeutique différente de la ligne précédente
- et de la ribavirine

2. Dans le cas particulier des patients de génotype 3 en échec d'un traitement contenant du Daclatasvir ou du Ledipasvir, un traitement par Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine pendant 12 semaines peut être utilisé (AE)

RECOMMANDATION

1. Chez les patients en échec d'un traitement par une combinaison d'agents antiviraux directs, le traitement par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir ± Dasabuvir n'est pas recommandé (AE)

9. Suivi du traitement

9.1. Suivi pendant le traitement

Le suivi du traitement doit comprendre une consultation médicale ou une consultation d'éducation thérapeutique toutes les 4 semaines pour s'assurer de l'observance thérapeutique, pour évaluer les effets indésirables potentiels et les interactions médicamenteuses, et enfin pour évaluer l'efficacité virologique du traitement.

Il est recommandé de réaliser un hémogramme, une créatininémie, une clairance calculée de la créatinine, et les tests de fonctions hépatiques à l'initiation du traitement et après 4 semaines de traitement. Le rythme ultérieur doit être discuté en fonction du stade clinique. En cas de fibrose avancée, une évaluation toutes les 4 semaines pendant toute la durée du traitement est recommandée. En cas d'utilisation de la ribavirine, une attention particulière doit être portée à la surveillance de l'hémogramme.

L'évaluation de l'efficacité thérapeutique est basée sur la mesure répétée de la charge virale utilisant des tests basés sur la PCR en temps réel. Le même test doit être idéalement utilisé pour s'assurer de la cohérence des résultats dans le temps, notamment lorsque la charge virale diminue autour du seuil de quantification/détection. Une évaluation de la charge virale toutes les 4 semaines pendant le traitement permet de s'assurer de l'observance et de l'efficacité thérapeutique. Au minimum, la quantification de la charge virale doit être réalisée à la semaine 4 et à la fin du traitement.

RECOMMANDATIONS

- 1. Une consultation médicale ou d'éducation thérapeutique est nécessaire toutes les 4 semaines pendant le traitement pour s'assurer de l'observance thérapeutique, pour prendre en charge les possibles effets indésirables et pour gérer les interactions médicamenteuses potentielles (AE)**
- 2. Sous traitement, l'évaluation de la charge virale C et des transaminases doit être réalisée au minimum à 4 semaines et à la fin du traitement (B)**
- 3. En cas d'utilisation de la ribavirine, une surveillance régulière de l'hémogramme est nécessaire (A)**

Cas particulier : la grossesse.

L'utilisation de la ribavirine doit s'accompagner d'une information éclairée des patients concernant les risques en cas de grossesse. Les femmes enceintes ne doivent pas recevoir de ribavirine pendant la grossesse et ne doivent pas débuter de grossesse dans les 6 mois suivants l'arrêt de la ribavirine. Un test de grossesse est recommandé chez toutes les femmes en âge de procréer avant de commencer un traitement comportant de la ribavirine. L'usage de méthodes contraceptives est recommandé pendant la période de traitement par ribavirine et les 6 mois suivants pour les femmes recevant le traitement antiviral ou pour les femmes dont le partenaire masculin reçoit un tel traitement.

Très peu de données sont disponibles pour les agents antiviraux directs. Le Sofosbuvir a été classé en catégorie B par la FDA, mais la situation est imprécise pour les autres agents antiviraux directs. La durée du traitement étant courte, dans l'attente d'autres données précliniques et cliniques, il est recommandé d'utiliser les mêmes précautions que pour la ribavirine. De même, aucune donnée n'est disponible concernant l'allaitement. Par prudence, si une grossesse survient en cours de traitement, il est recommandé d'arrêter le traitement par agent antiviral direct. Le traitement antiviral étant de courte durée, il convient de planifier celui-ci en fonction de la gravité de la maladie hépatique et du désir de grossesse de la patiente.

RECOMMANDATIONS

- 1. Les femmes enceintes ne doivent pas recevoir de ribavirine pendant la grossesse et ne doivent pas commencer de grossesse dans les 6 mois suivant l'arrêt de la ribavirine (A)**
- 2. En l'absence de données précliniques, il est recommandé de ne pas utiliser les agents antiviraux directs au cours de la grossesse et de l'allaitement et de les arrêter si une grossesse survient en cours de traitement (AE)**

9.2 Règles d'arrêt du traitement

Le traitement doit être arrêté en cas de suspicion d'effet indésirable hépatique :

- augmentation des transaminases de plus de 10 fois la normale
- augmentation des transaminases de moins de 10 fois la normale mais accompagnée de fatigue, de nausées, de vomissements ou d'ictère ou accompagnée d'une élévation de la

concentration de la bilirubine, des phosphatases alcalines ou d'une baisse du taux de prothrombine.

Les patients ayant une augmentation des transaminases de moins de 10 fois la normale mais asymptomatiques à la 4^{ème} semaine doivent être surveillés de façon rapprochée toutes les semaines.

La persistance d'une charge virale détectable de faible intensité à la 4^{ème} ou 8^{ème} semaine de traitement n'est pas un critère d'arrêt (ou de prolongation) du traitement antiviral.

RECOMMANDATIONS

1. Le traitement antiviral doit être arrêté en cas d'élévation des transaminases à plus de 10 fois la normale (A)

RECOMMANDATIONS

1. La persistance d'une charge virale détectable au cours du traitement n'est pas un critère d'arrêt du traitement, sauf en cas de rebond virologique documenté (augmentation de la charge virale de 1 log) (A)

9.3 Suivi après arrêt du traitement

9.3.1. Suivi virologique

Il est nécessaire d'avoir l'information sur la charge virale de fin de traitement pour pouvoir différencier un échappement virologique d'une rechute virologique post-thérapeutique. Chez les patients qui ont une charge virale indétectable en fin de traitement, le risque de rechute virologique est très faible (< 10%). Pour s'assurer de l'élimination virale complète, il est nécessaire de réaliser une charge virale par PCR quantitative en temps réel 12 et 48 semaines après l'arrêt du traitement. En l'absence de perturbation du bilan hépatique et/ou de facteur de risque d'exposition virale, la recherche d'ARN viral n'est plus nécessaire. Après RVS, l'activité des lésions hépatiques liées au VHC s'interrompt, mais la surveillance doit être maintenue en cas de facteur de risque d'hépatopathie métabolique et/ou alcoolique.

Chez les patients ayant une fibrose F3 ou F4, le risque de développer un carcinome hépatocellulaire diminue significativement par rapport aux patients gardant une réplication virale détectable, mais justifie la poursuite d'une surveillance échographique semestrielle. Des études sont encore nécessaires pour déterminer la durée de ce suivi. Chez les patients qui ont des varices œsophagiennes avant traitement, le traitement et le suivi de l'hypertension portale doivent être adaptés à chaque patient.

Certains patients ont une charge virale détectable mais inquantifiable en fin de traitement (102). Ce résultat ne doit pas conduire à prolonger le traitement antiviral au-delà de la durée initialement prévue et n'est pas prédictif d'un échec. De la même façon, certains patients ont une charge virale faiblement quantifiable en fin de traitement. Dans ce cas là aussi, ce résultat ne doit pas conduire à prolonger le traitement antiviral au-delà de la durée initialement prévue et n'est pas prédictif d'un échec.

9.3.2. Situations particulières

Chez les patients qui gardent un **facteur de risque d'exposition au virus de l'hépatite C**, il est recommandé de s'assurer de l'absence de réinfection virale de façon annuelle ou en cas de perturbation du bilan hépatique par la réalisation d'une charge virale par PCR, notamment chez les usagers de drogues ou les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes.

Chez les patients en **échec de traitement antiviral par antiviraux directs**, la surveillance de la maladie hépatique dépend du stade évolutif de la maladie hépatique avant traitement. Dans tous les cas, une évaluation des tests de fonction hépatique et de l'hémogramme est recommandée tous les 12 mois. En cas de fibrose extensive F3 ou F4, un dépistage du carcinome hépatocellulaire par échographie abdominale est recommandé tous les 6 mois, et une surveillance endoscopique des varices œsophagiennes recommandée en cas de cirrhose.

Une évaluation prospective d'une récurrence de l'infection virale C chez les patients ayant une réponse virologique soutenue et qui reçoivent un **traitement immunosuppresseur** n'est pas recommandée en routine.

RECOMMANDATIONS

1. Une mesure de la charge virale C doit être réalisée 12 et 48 semaines après l'arrêt du traitement (A)
2. Le dépistage du carcinome hépatocellulaire par échographie abdominale semestrielle doit être poursuivi chez les patients avec fibrose sévère ou cirrhose quelle que soit la réponse au traitement (A)
3. Le suivi de l'hypertension portale dépend de la situation pré-thérapeutique et doit être adapté au cas par cas (AE)
4. En cas de réponse virologique soutenue, une surveillance de la charge virale C est recommandée chez les patients qui restent exposés à l'infection virale (A)
5. En cas de réponse virologique soutenue, la surveillance virologique systématique n'est pas nécessaire en routine chez les patients recevant des traitements immunosuppresseurs (AE)

9.4 Gestion des effets indésirables

A l'heure actuelle, les agents antiviraux directs du virus de l'hépatite C ont un très bon profil de tolérance. Les effets indésirables décrits dans les essais cliniques et les premières expériences de la vraie vie n'impliquent pas d'adaptation de posologie ni de règle d'arrêt du traitement. En cas d'insuffisance rénale, d'hémodialyse ou d'interaction médicamenteuse, la posologie de certains médicaments doit être adaptée.

Plusieurs cas de bradycardies sévères ont été décrits chez des patients recevant du Sofosbuvir, en particulier chez ceux recevant de l'amiodarone. Il est donc contre-indiqué d'utiliser des traitements contenant du Sofosbuvir chez les patients qui prennent de l'amiodarone. La demi-vie de l'amiodarone étant de plusieurs semaines et variable selon les sujets, il est prudent de respecter un délai d'au moins 6 mois entre l'arrêt de l'amiodarone et le début du traitement antiviral. Si un traitement antiviral est nécessaire, un traitement sans Sofosbuvir est à privilégier, sous couvert d'un suivi cardiologique. Les alertes pour effets indésirables en provenance de l'EMA/ANSM/FDA sont mises à jour régulièrement sur le site de l'AFEF (www.afef.asso.fr).

En cas de cardiopathie, un avis cardiologique est souhaitable avant de commencer le traitement.

En cas d'utilisation de la ribavirine, si une anémie significative apparaît (hémoglobine < 10 g/dl), la dose de ribavirine doit être ajustée en diminuant par palier de 200 mg. Une réduction plus rapide des doses de ribavirine peut-être nécessaire chez les patients ayant une diminution rapide du taux

d'hémoglobine. L'administration de ribavirine doit être arrêtée si le taux d'hémoglobine chute en dessous de 8.5 g/dl. L'utilisation d'érythropoïétine n'est pas recommandée en cas d'anémie.

RECOMMANDATIONS

1. Il est contre-indiqué d'utiliser les combinaisons Sofosbuvir + Daclatasvir et Sofosbuvir + Ledipasvir chez les patients qui prennent de l'amiodarone (A)

9.5 Gestion des interactions médicamenteuses

Le Sofosbuvir a très peu d'interactions médicamenteuses. L'utilisation des inhibiteurs de NS5A ou des inhibiteurs de protéases, boostés ou non par le ritonavir, expose à des interactions médicamenteuses multiples qui peuvent être retrouvées sur le site <http://www.hep-druginteractions.org/>. Il est nécessaire de faire une évaluation des interactions médicamenteuses potentielles avant de commencer le traitement antiviral afin d'adapter les posologies de chacun des médicaments. Par ailleurs, des dosages médicamenteux peuvent être réalisés afin de gérer ces interactions pendant la durée traitement antiviral et/ou dans les situations d'insuffisance rénale avec ou sans hémodialyse. Néanmoins, cette gestion des interactions est facilitée par la courte durée des traitements antiviraux.

En pratique, il est nécessaire de lister toutes les prises médicamenteuses (sans oublier l'automédication) avant l'initiation du traitement et en cours de traitement. En cas d'interaction médicamenteuse potentielle, il est nécessaire d'évaluer si le médicament en question est réellement nécessaire, ou s'il peut être interrompu pendant le traitement antiviral, ou si sa posologie peut être adaptée pour permettre le traitement antiviral. Ceci souligne l'importance d'une prise en charge pluridisciplinaire notamment avec l'aide d'un pharmacien.

RECOMMANDATIONS

- 1. De multiples interactions entre les agents antiviraux directs et certains médicaments ont été décrites. Il est recommandé d'évaluer toutes les interactions potentielles entre le traitement antiviral C et le traitement habituel du patient sur le site www.hep-druginteractions.org (A)**
- 2. En cas d'introduction d'un nouveau médicament en cours de traitement antiviral, une évaluation des interactions potentielles est nécessaire (A)**
- 3. La fonction rénale doit être surveillée lors du traitement par Sofosbuvir (B)**

10. Education thérapeutique

10.1. Introduction

L'objectif de l'éducation thérapeutique est de placer le patient lui-même au centre de la prise en charge afin d'améliorer son autonomie, son expérience et l'adhésion, non seulement au traitement médicamenteux, mais aussi au projet thérapeutique dans sa globalité en tenant compte des comorbidités, du soutien psycho-social et de la qualité de vie. L'éducation thérapeutique améliore l'adhésion du patient au traitement et peut-être la guérison sans augmenter de façon significative le coût de la prise en charge en raison de la réduction du nombre de retraitements qui en découle (103).

10.2. Pourquoi l'éducation thérapeutique ?

Les différents arguments en faveur des programmes d'éducation au cours de la prise en charge de l'hépatite C sont les suivants :

- l'hépatite chronique C est une pathologie potentiellement mortelle mais curable
- l'éradication virale permet de diminuer considérablement la morbidité et la mortalité de cette infection
- nous disposons de traitements efficaces dont l'observance est un enjeu majeur (le traitement comporte des effets indésirables et des interactions médicamenteuses potentielles susceptibles de limiter l'adhésion au traitement).

En outre, les programmes d'éducation thérapeutique permettent la mise en place de mesures d'hygiène de vie permettant de prévenir la transmission de l'infection virale et l'aggravation de l'hépatopathie en luttant contre les comorbidités avant la négativation de la réplication virale mais aussi après la guérison.

10.3. Cadre législatif

L'éducation thérapeutique figure dans le manuel de la certification des établissements de santé depuis 2008. Depuis la loi HPST du 21 juillet 2009, l'éducation thérapeutique fait partie des droits du patient. Elle doit être :

- accessible à tous les patients, quelles que soit leur localisation ou leurs conditions sociales
- basée sur le principe de la délégation de tâches
- indépendante de l'industrie pharmaceutique
- organisée dans un cadre précis, en suivant un programme agréé par l'Agence Régionale de Santé impliquant une collaboration entre une équipe de professionnels de santé dont le médecin traitant, les patients et des associations de patients. Les acteurs de l'éducation thérapeutique doivent avoir bénéficié d'une formation spécifique (diplôme reconnu). Les programmes doivent faire l'objet d'une auto-évaluation annuelle par l'équipe et d'une évaluation tous les 4 ans par l'ARS afin obtenir un agrément renouvelable. Cet agrément ne fournit cependant pas de financement.

10.4. Déroulement de l'éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique comprend 3 phases :

1. Phase pré-thérapeutique

Après un premier contact entre le soignant et le patient, cette phase doit comprendre une évaluation des connaissances du patient qu'il faudra compléter afin de s'assurer d'une bonne compréhension de la maladie, de la connaissance des moyens permettant de limiter la transmission du virus et des facteurs (alcool, surpoids...) susceptibles d'aggraver les lésions fibrosantes hépatiques. L'éducation thérapeutique doit également envisager les aspects pratiques de la prise en charge : localisation et fonctionnement des équipes, rôle de chacun des acteurs participant à cette prise en charge, possibilités thérapeutiques (traitements disponibles, efficacité et tolérance, contraintes). Elle doit permettre de fixer des objectifs précis avec le patient. Cette étape, d'une importance majeure, permet au patient de mieux accepter sa maladie, et de connaître les différents déterminants qui le motiveront pour accepter la démarche de soins. Elle évalue leurs besoins en prenant en compte les caractéristiques des patients, leur environnement socio-professionnel et familial, les comorbidités pouvant être responsables d'une évolution plus rapide de la fibrose et de la

cirrhose et/ou réduire les chances de RVS (dont les addictions, les coinfections, les facteurs de risque métaboliques pouvant nécessiter une prise en charge diététique), les traitements habituels (pour l'évaluation des interactions médicamenteuses potentielles) et leurs besoins.

2. Phase thérapeutique

Cette phase comprend l'accompagnement tout au long du traitement, l'évaluation de son efficacité et de sa tolérance, de son impact sur l'environnement socio-professionnel et familial et sur la qualité de vie du patient.

3. Phase post-thérapeutique

Cette phase est nécessaire pour s'assurer de la guérison virologique du patient, de la prise en charge d'autres comorbidités (connues ou non, parfois majorées après le traitement), de l'amélioration globale de la qualité de vie du patient. Après RVS, l'accompagnement psychologique ne doit pas être interrompu pour prévenir si besoin le sentiment d'abandon du patient par l'équipe soignante. Chez les patients cirrhotiques, il faut s'assurer de la compréhension du patient de l'intérêt de la poursuite du dépistage systématique des complications, en particulier du carcinome hépatocellulaire et s'assurer de sa motivation. Il est indispensable de souligner, auprès du patient et des correspondants médicaux, que le risque annuel de carcinome hépatocellulaire diminue après éradication virologique sans s'annuler notamment en cas de comorbidité persistante (consommation d'alcool ou anomalies métaboliques liées au surpoids). La phase post-thérapeutique est importante en cas de rechute (dont le risque doit être expliqué au patient de façon régulière avant et pendant le traitement) afin de prendre en charge les conséquences psychologiques et de proposer une nouvelle solution thérapeutique.

10.5. Equipe d'éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique est basée sur la multidisciplinarité. Elle comprend :

- le patient lui-même, les patients participants à l'élaboration du programme d'éducation thérapeutique et les patients-experts
- les professionnels de santé qui sont, en fonction du profil du patient :
 - l'hépto-gastroentérologue en charge du patient

- l'infirmière, qui est souvent le pivot et le premier contact du patient avec l'équipe d'éducation thérapeutique (identification des besoins après entretien avec le patient, diagnostic infirmier, formulation des objectifs de soins, mise en œuvre et adaptation des actions adaptées). Il peut s'agir d'infirmières exerçant dans le milieu hospitalier ou en libéral (en particulier, en cas d'éloignement géographique par rapport au centre hospitalier)
- le médecin traitant dont les fonctions varient en fonction de son investissement et sa disponibilité (1^{er} recours, suivi longitudinal et contact avec les proches, suivi global du patient, demande de prise en charge à 100%, coordination des soins, tenue du dossier et prévention)
- l'assistante sociale (évaluation des besoins sociaux, CMU, AME, aide à domicile si nécessaire, voire appartement thérapeutique pour les personnes les plus vulnérables)
- le pharmacien (information sur les traitements en cours et les interactions médicamenteuses)
- le psychologue ou psychiatre (accompagnement et soutien psychologique, prise en charge de certaines comorbidités dont les addictions ou les pathologies psychiatriques associées)
- la diététicienne en cas de problème nutritionnel (surpoids ou au contraire dénutrition)
- l'addictologue en cas d'addictions
- l'infectiologue chez les patients coinfectés par le VIH
- les associations de patients

La participation à ces programmes nécessite pour l'équipe d'éducation thérapeutique de travailler sur certaines compétences (écoute, communication, aspect relationnel, pédagogique, capacité d'animation, méthodologie, organisation, mise au point d'outils écrits si possible ludiques—questionnaires, brochures, ou de films, capacité d'adaptation des programmes et des outils au fur et à mesure des progrès thérapeutiques, de la mise à disposition des nouvelles molécules et des possibilités de leur remboursement en fonction des caractéristiques de chaque patient).

Enfin, un des obstacles majeurs pour la mise en place large de l'éducation thérapeutique est le manque de financement.

10.6. Education thérapeutique à l'ère des agents antiviraux directs

L'éducation thérapeutique à l'ère des agents antiviraux directs comprend certaines spécificités. Le fait que les nouvelles combinaisons thérapeutiques, très efficaces, soient mieux tolérées et prescrites sur des durées plus courtes que les anciens traitements, pourrait suggérer une moindre utilité de l'éducation thérapeutique. Au contraire, les nouvelles caractéristiques de ces combinaisons et les caractéristiques de patients qui peuvent en bénéficier renforcent l'utilité de l'éducation thérapeutique.

En ce qui concerne les spécificités du traitement, plusieurs points sont à souligner.

- La grande efficacité des traitements font de l'observance un enjeu thérapeutique majeur
- L'existence d'interactions médicamenteuses nécessite de connaître les traitements en cours et de s'assurer que le patient a compris la nécessité de prendre contact avec le service prescripteur en cas de nouvelle médication ou d'automédication
- Il est important d'expliquer au patient l'interdiction de prise concomitante de substances non médicamenteuses comme le jus de pamplemousse ou d'orange sanguine et, dans certains cas, de millepertuis
- La délivrance du traitement, uniquement mensuelle en pharmacie hospitalière publique ou privée, nécessite aussi de prévoir avec le patient un planning afin de s'assurer qu'il pourra obtenir les traitements régulièrement
- Le faible recul dont nous disposons depuis l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des agents antiviraux directs ne permet pas d'affirmer l'absence d'effets indésirables rares et graves non signalés par les études de pré-enregistrement.

L'apport de l'éducation thérapeutique sur l'efficacité des combinaisons par les agents antiviraux directs devra être rapidement évalué.

RECOMMANDATIONS

1. L'éducation thérapeutique doit être proposée à tous les patients, et adaptée à leur profil, y compris ceux en attente d'un traitement et ceux en réponse virologique soutenue (AE)
2. Des budgets spécifiques sont nécessaires pour mener à bien l'éducation thérapeutique dans l'hépatite C (AE)
3. L'apport de l'éducation thérapeutique dans la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C par les agents antiviraux directs doit être évalué (AE)

11. Suivi de l'observance

La réalisation complète du traitement antiviral permet d'obtenir des taux très élevés de RVS. Inversement le déroulement sous optimal du traitement prescrit expose à une diminution de l'efficacité, principalement du fait de rechutes, mais peut aussi favoriser des échappements et l'émergence de variants de résistance (43). De ce fait, des mesures simples visant à optimiser l'adhérence au traitement doivent être mises en place.

Avant de débiter un traitement antiviral, les patients doivent être informés de son déroulement chronologique, et de ses effets indésirables, même pour les schémas courts et sans interféron. Une information visant à prévenir ou traiter ces effets indésirables est nécessaire. Des consultations de suivi et/ou des contacts téléphoniques doivent être programmés pour évaluer le degré d'observance, gérer les effets indésirables. Ces contacts permettent en outre de vérifier le maintien des posologies prescrites, la bonne gestion des prises oubliées, l'absence de risque surajouté d'interactions pharmacologiques etc... Une procédure de rappel des patients est utile en cas d'absence à un rendez-vous. Une quantification de la charge virale après 4 semaines de traitement peut-être utile pour confirmer l'observance au traitement.

La prise en charge et le traitement de l'hépatite C chronique doivent être optimisés de façon multidisciplinaire, en faisant intervenir cliniciens et infirmières, spécialistes des addictions, pharmaciens, acteurs psycho-sociaux, dans un cadre global d'éducation pour la santé. D'autres mesures peuvent accroître l'observance thérapeutique et la qualité de la prise en charge clinique chez certains patients : intervention d'infirmières d'éducation thérapeutique, aide de traducteurs pour les patients étrangers, ou le soutien d'associations de patients.

La consommation d'alcool a un effet négatif sur l'observance au traitement dans les études impliquant l'interféron, mais il n'y a pas de données concernant les agents antiviraux directs. Une consommation d'alcool persistante n'est pas une contre-indication au traitement mais justifie une prise en charge multidisciplinaire, notamment afin de s'assurer de l'observance du traitement, de l'adhésion au suivi, et de favoriser le contrôle d'une éventuelle addiction (104).

RECOMMANDATIONS

1. Le traitement antiviral C doit être prescrit par des praticiens habitués à la prise en charge des hépatites chroniques virales C (AE)
2. Les patients doivent être informés de l'importance d'une observance optimale au traitement afin d'obtenir une éradication virale (AE)
3. Chez les patients en situation socio-économique difficile, un accompagnement spécifique doit faire partie de la prise en charge (AE)
4. Chez les patients usagers de drogues actifs, une prise en charge addictologique est impérative, en particulier vis-à-vis du risque de recontamination et des interactions médicamenteuses (AE)
5. La proposition d'un accompagnement par les associations de patients est pertinente et mériterait une évaluation spécifique (AE)
6. Le traitement est possible chez les patients poursuivant une consommation d'alcool ou de drogues, mais nécessite une évaluation addictologique et psychiatrique préalable, notamment pour déterminer leur motivation et leur capacité à se présenter à des rendez-vous réguliers (AE)

12. Suivi des patients avec réponse virologique soutenue

Une réponse virale soutenue 12 semaines (RVS12) après le traitement est corrélée au maintien de cette réponse à 24 semaines avec des valeurs prédictives positive et négative > 99% (105). Une RVS à 12 semaines est donc le bon critère d'efficacité des traitements.

Les patients non cirrhotiques ayant obtenu une RVS doivent avoir une recherche d'ARN viral 48 semaines après l'arrêt du traitement. Si l'ARN est indétectable, l'éradication peut être considérée comme définitive, sans nécessiter de contrôle ultérieur. Les patients ayant des comorbidités pouvant avoir un impact hépatique (consommation d'alcool, diabète, syndrome métabolique) doivent continuer à bénéficier d'un suivi régulier.

Les patients cirrhotiques avec RVS doivent avoir une recherche d'ARN viral 48 semaines après l'arrêt du traitement et doivent bénéficier de la poursuite du dépistage du CHC, même si le risque de CHC diminue par rapport aux patients sans RVS (13). La durée du dépistage échographique du CHC n'est pas définie, certaines études montrant la persistance d'un risque de CHC plusieurs années après la RVS. Des varices œsophagiennes préexistantes au traitement doivent aussi être surveillées. La

présence de cofacteurs de morbidité hépatique (consommation d'alcool, diabète, syndrome métabolique) justifie également la poursuite d'une prise en charge spécifique.

La persistance de comportements à risque (usagers de drogues actifs, comportements sexuels à risque) expose au risque de réinfection avec une incidence estimée entre 1% et 5 % par an (106, 107). Le dépistage d'une réinfection nécessite la recherche de l'ARN viral du fait de la persistance des anticorps anti-VHC chez la plupart des malades ayant obtenu une RVS après traitement. Une recherche d'ARN viral est aussi recommandée en cas de cytolysé hépatique survenant après RVS.

Le suivi des patients avec RVS doit prendre en compte le PRO (Patient Reported Outcome). L'impact de la RVS chez les patients doit prendre en compte leur qualité de vie (notamment la fatigue et les syndromes anxio-dépressifs) (108). Plusieurs questionnaires peuvent être utilisés: CLDQ-HCV (Chronic Liver Disease Questionnaire-HCV), SF-36 (Short Form-36), FACIT-F (Functionnal Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue), WPAI : SHP (Work Productivity and Activity Index : Specific Health Problem). Ces critères s'améliorent après traitement notamment par Sofosbuvir + Ledipasvir (10).

RECOMMANDATIONS

- 1. Après RVS, les patients sans fibrose sévère ou cirrhose et sans comorbidité hépatique (consommation d'alcool, syndrome métabolique) ne nécessitent plus de surveillance particulière s'ils ont des transaminases normales, une virémie indétectable 48 semaines après l'arrêt du traitement (B)**
- 2. Après RVS, les patients avec fibrose sévère ou cirrhose doivent être surveillés durablement (dépistage du carcinome hépatocellulaire, surveillance d'une hypertension portale) (A)**
- 3. Après RVS, les patients qui ont des pratiques à risque (usagers de drogues actifs, comportements sexuels à risque) doivent être informés du risque de réinfection et bénéficier d'une recherche annuelle d'ARN viral C (A)**

13. Traitement des patients avec maladie sévère du foie

13.1. Cirrhose compensée

De nombreuses études et méta-analyses ont montré que la RVS chez les patients avec cirrhose compensée était associée à une diminution significative de l'incidence de la décompensation cirrhotique et du carcinome hépatocellulaire (14). Cependant, les taux de RVS sont en général plus faibles, y compris avec les nouveaux agents antiviraux directs, chez les patients cirrhotiques que chez les patients avec fibrose minime ou modérée. En cas de stratégie de 12 semaines avec ribavirine, celle-ci est parfois difficile à maintenir chez ces patients. Si la ribavirine est arrêtée, le traitement doit être prolongé 24 semaines. La prise en charge globale des patients atteints d'hépatopathie sévère, souvent âgés et atteints de comorbidités, nécessite un suivi rapproché notamment des effets indésirables potentiels du traitement de l'hépatite C. La stratégie thérapeutique doit être adaptée au génotype du VHC en évitant le recours à l'interféron. La RVS n'annule pas complètement le risque de carcinome hépatocellulaire, ce qui impose de poursuivre un dépistage tel qu'il est recommandé dans les bonnes pratiques cliniques.

RECOMMANDATIONS

1. Tous les patients avec cirrhose compensée doivent être traités sans délai (A)
2. En cas d'arrêt de la ribavirine lors d'une stratégie thérapeutique programmée de 12 semaines, le traitement par agent antiviral direct doit être prolongé jusqu'à 24 semaines (AE)

13.2. Cirrhose décompensée et patients en attente de transplantation hépatique

La transplantation hépatique est le traitement de la cirrhose décompensée et du carcinome hépatocellulaire en relation avec une infection chronique par le VHC. La récurrence de l'infection virale est constante, responsable d'une diminution de la survie du greffon et du patient à moyen terme. Il est donc pertinent d'essayer d'éradiquer l'infection virale avant la transplantation hépatique. Cette stratégie était jusqu'à présent globalement peu efficace et dangereuse (complications infectieuses graves notamment en cas de cirrhose décompensée) avec les combinaisons thérapeutiques utilisant

l'interféron, qu'il s'agisse du traitement par interféron pégylé + ribavirine, ou de la trithérapie avec une anti-protéase de 1ère génération. Avec l'arrivée des nouveaux agents antiviraux directs, cette stratégie devient à nouveau possible. Plusieurs options thérapeutiques sont disponibles et ont été évaluées.

Option 1

Les patients avec cirrhose décompensée et/ou en attente de transplantation hépatique peuvent être traités par Sofosbuvir + ribavirine.

Commentaires

Dans une étude ouverte de phase 2, 61 patients cirrhotiques, sur liste d'attente de transplantation hépatique, ont été traités par Sofosbuvir + ribavirine jusqu'à la greffe. Quarante-six patients ont finalement été transplantés, et parmi eux 43 avaient une charge virale indétectable au moment de la greffe. Parmi ces 43 patients, 70% avaient une réponse virologique persistante 12 semaines après la greffe, 23% avaient une récurrence de l'infection, et 3% sont décédés. Dans cette étude, la durée d'indétectabilité de l'ARN du VHC avant la greffe était le meilleur facteur prédictif de réponse virologique après la greffe (33). Dans cette étude, 73% des patients étaient de génotype 1. Avec une RVS < 90%, l'option 1 n'est pas recommandée.

Option 2

Les patients avec cirrhose décompensée et/ou en attente de transplantation hépatique peuvent être traités par Sofosbuvir + Simeprevir ± ribavirine pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans une étude tricentrique américaine, 147 patients de génotype 1 en attente de transplantation hépatique ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines, avec (20 patients) ou sans ribavirine (127 patients). Chez les patients de Child B, la RVS était de 79% sans influence de la ribavirine (109).

Dans l'étude TARGET, 137 patients de génotype 1 avec cirrhose décompensée (MELD >10) ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines, avec (29 patients) ou sans ribavirine (102 patients). La RVS était respectivement de 66 et 74% (110). Avec une RVS < 90%, l'option 2 n'est pas recommandée.

Option 3

Les patients avec cirrhose décompensée et/ou en attente de transplantation hépatique peuvent être traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude ALLY-1, 60 patients avec cirrhose décompensée (45 patients de génotype 1) ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine pendant 12 semaines. La RVS était de 83% (92% chez les patients Child A, 94% chez les patients Child B, et 56% chez les patients Child C) (111).

Dans une étude britannique, 187 patients avec cirrhose décompensée (Child $\geq$ 7) ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir, avec (172 patients) ou sans ribavirine (15 patients). Chez les patients de génotype 1, la RVS était respectivement de 82% et 60%. Chez les patients de génotype 3, la RVS était respectivement de 70% et 71% (112).

Option 4

Les patients avec cirrhose décompensée et/ou en attente de transplantation hépatique peuvent être traités par Sofosbuvir + Ledipasvir ± ribavirine pendant 12 ou 24 semaines.

Commentaires

Dans une étude britannique, 280 patients avec cirrhose décompensée (Child $\geq$ 7) ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines, avec (252 patients) ou sans ribavirine (28 patients). Chez les patients de génotype 1, la RVS était respectivement de 86% et 81%. Chez les patients de génotype 3, la RVS était respectivement de 59% et 43% (112).

Dans l'étude SOLAR-2, 107 patients avec cirrhose décompensée (Child B7 à C12) ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 ou 24 semaines. Chez les patients de génotype 1, la RVS était respectivement de 88% (12 semaines) et 89% (24 semaines). Chez les patients de génotype 4, la RVS était respectivement de 57% (12 semaines) et 86% (24 semaines) (113).

Option 5

Les patients avec cirrhose décompensée et/ou en attente de transplantation hépatique pourront être traités par Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines.

Commentaires

Chez 30 malades de génotype 1 avec cirrhose décompensée Child B traités par Grazoprevir + Elbasvir durant 12 semaines, la RVS était de 90% (114).

Pour les patients avec cirrhose décompensée, dans l'état actuel des connaissances, le traitement doit être discuté dans des centres experts. En cas de stratégie de 12 semaines avec ribavirine, celle-ci est parfois difficile à maintenir chez ces patients. Si la ribavirine est arrêtée, le traitement doit être prolongé 24 semaines. L'effet de la viro-suppression sur l'évolution de l'insuffisance hépatocellulaire et de l'hypertension portale a déjà été suggéré (115), et doit être confirmé sur des études de plus grande ampleur. L'hypothèse que la viro-suppression pourrait permettre de sortir de liste d'attente des patients avec cirrhose décompensée sans cancer est à valider par des études. Elle n'a été validée à ce jour que dans un cas clinique (116).

RECOMMANDATIONS

1. Chez le patient avec cirrhose décompensée, en cas d'arrêt de la ribavirine lors d'une stratégie thérapeutique programmée de 12 semaines, le traitement par agent antiviral direct doit être prolongé jusqu'à 24 semaines (AE)
2. Chez les patients avec cirrhose Child B, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :
 - Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1 (B) ou de génotype 4 (C)
 - Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 24 semaines chez les patients de génotype 1, 2, et 4 (AE)
 - Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine pendant 24 semaines chez les patients de génotype 3 (AE)
 - Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1 (B)
 - Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 24 semaines chez les patients de génotype 1 (AE) ou de génotype 4 (C)
3. Chez les patients sur liste d'attente de transplantation hépatique, un traitement antiviral doit être discuté car il permet de prévenir la réinfection du greffon, notamment si la charge virale a été indétectable pendant une durée d'au moins un mois avant la greffe (A)
4. Les patients avec fonction hépatique conservée (Child A) doivent pouvoir bénéficier des associations d'agents antiviraux directs utilisés chez les patients cirrhotiques (A)
5. Le traitement est recommandé chez les patients avec carcinome hépatocellulaire et score de MELD < 12 (AE)
6. Le traitement est recommandé chez les patients avec cirrhose de gravité intermédiaire (MELD < 20) sans carcinome hépatocellulaire car la viro-suppression pourrait permettre de suspendre le projet de greffe (AE)
7. Le traitement doit être discuté au cas par cas chez les patients avec cirrhose grave sans carcinome hépatocellulaire dont le score de MELD est > 20 (AE)
8. Chez les patients avec un carcinome hépatocellulaire sur cirrhose décompensée (MELD > 12), le traitement antiviral risque de retarder la greffe par amélioration du score de MELD. Son indication doit être discutée en concertation avec l'équipe de transplantation (AE)

13.3. Récidive après transplantation hépatique

La récurrence de l'infection virale C est constante après transplantation hépatique et la vitesse de progression de la fibrose est accélérée. Environ un tiers des patients ont une fibrose sévère dans les 5 ans qui suivent la transplantation. Il existe par ailleurs des formes graves de récurrence appelées hépatites

cholestatiques fibrosantes qui évoluent à court terme soit vers la retransplantation, soit vers le décès. Pour l'ensemble de ces raisons, les patients transplantés pour maladie du foie liée au VHC doivent être traités en priorité. Plusieurs options thérapeutiques sont disponibles et ont été évaluées (Tableau 12).

Option 1

Après transplantation hépatique, les patients peuvent être traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines.

Commentaires

Dans les 2 principales études qui ont analysé les résultats de l'association Sofosbuvir + ribavirine chez des patients transplantés majoritairement de génotype 1 et prétraités avant ou après la greffe, la RVS était de 59 à 70 %, en fonction de la gravité de la récurrence (117, 118). Avec une RVS < 90%, l'option 1 n'est pas recommandée.

Option 2

Après transplantation hépatique, les patients peuvent être traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines.

Commentaires

Une étude faisant partie de l'essai ALLY-1 a rapporté les résultats de l'association Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine pendant 12 semaines chez 53 patients transplantés dont 41 patients de génotype 1. La RVS était de 94% (111).

Une étude faisant partie de la cohorte ANRS CUPILT a rapporté les résultats de l'association Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 ou 24 semaines chez 130 patients transplantés dont 107 patients de génotype 1. La RVS était de 93% (traitement pendant 12 semaines) et 97% (traitement pendant 24 semaines) (119).

Option 3

Après transplantation hépatique, les patients peuvent être traités par Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 ou 24 semaines.

Commentaires

Une étude faisant partie de l'essai SOLAR-2 a rapporté les résultats de l'association Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 ou 24 semaines chez 168 patients transplantés hépatiques dont 147 patients de génotype 1 et 21 patients de génotype 4, ayant une récurrence F0-F4 compensée. La RVS était de 95% (traitement pendant 12 semaines) et 98% (traitement pendant 24 semaines) (113).

Option 4

Après transplantation hépatique, les patients peuvent être traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 semaines.

Commentaires

Le traitement par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine a été évalué chez 34 patients transplantés hépatiques de génotype 1 ayant une récurrence virale modérée ($\leq$ F2) plus de 1 an après la transplantation (120). La RVS était de 97%. Les doses de tacrolimus ont dû être adaptées en raison des interactions médicamenteuses.

En synthèse, les stratégies utilisées chez les patients non transplantés sont probablement aussi efficaces chez les patients transplantés. Il faut tenir compte des interactions potentielles avec les médicaments immunosuppresseurs, et notamment les inhibiteurs du métabolisme des anticalcineurines. D'autre part, l'utilisation de ribavirine expose à un risque accru d'anémie (fonction rénale altérée, hémoglobine basale basse, mycophénolate). Le moment optimum du traitement reste à déterminer (immédiatement après la greffe ou en fonction de l'apparition de la fibrose hépatique ?).

RECOMMANDATIONS

1. Les patients transplantés hépatiques font partie des populations prioritaires à traiter en raison de la précocité et de la sévérité des lésions induites par la récurrence de l'infection par le VHC (A)
2. Les stratégies utilisées doivent être adaptées au génotype du VHC (A)
3. Le choix d'une stratégie doit intégrer les spécificités des patients transplantés : interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs, risque d'anémie exacerbé en cas d'utilisation de la ribavirine, fonction rénale souvent altérée (B).
4. La stratégie de traitement préemptif de la récurrence du VHC sur le greffon doit être évaluée dans les études cliniques (AE)

RECOMMANDATIONS

1. Le traitement par Sofosbuvir + Simeprevir n'est pas recommandé chez les patients transplantés hépatiques (A)
2. En raison des interactions médicamenteuses, le traitement par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir ± Dasabuvir n'est pas recommandé en 1^{ère} intention chez les patients transplantés hépatiques (A)

Tableau 12. Résultats des études chez les malades transplantés hépatiques

Auteurs	Traitement	Génotype 1 (%)	N	Cirrhose (%)	RVS (%)	Référence
Charlton M et al	SOF RBV 24 sem	82	40	40	70	(118)
Forns X et al	SOF PR 24-48 sem	82	104	50	59	(117)
Kwo PY et al	3D RBV 12 sem	100	34	Non	97	(120)
Pungpapong S et al.	SOF SIM ± RBV 12 sem	100	109	29 (F3F4)	91	(121)
Brown et al. TARGET	SOF SIM ± RBV 12 sem	100	68	54	90	(122)
Reddy KR et al.	SOF LDV RBV 12-24 sem	99	223	50	88	(123)
Coilly A et al. CUPILT	SOF DCV ± RBV 24 sem	82	130	30	96	(119)
Manns M et al.	SOF LDV RBV 12-24 sem	87	168	ND	94-98	(113)
Poordad F et al	SOF DCV RBV 12 sem	77	53	ND	94	(111)

PR : interféron pégylé + ribavirine ; SOF : Sofosbuvir ; sem : semaines ; DCV : Daclatasvir ; SIM : Simeprevir ; RBV : ribavirine ; LDV : Ledipasvir ; 3D : Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir

14. Traitement des populations particulières

14.1. Patients coinfectés avec le VHB

Une coinfection par le VHB ($\pm$ VHD) doit être systématiquement recherchée chez les patients infectés par le VHC. En cas de coinfection VHC-VHB, l'indication de traitement antiviral C doit être discutée indépendamment de la fibrose hépatique, car l'évolution de l'hépatopathie vers des lésions de fibrose sévère ou de cirrhose est plus rapide que chez les patients mono-infectés par le VHC (124). Chez les porteurs inactifs de l'antigène HBs, il faut tenir compte du risque de réactivation virale B au moment ou peu après l'éradication virale C. Chez les patients traités pour hépatite B, il n'y a pas d'interaction entre le tenofovir ou l'entecavir et les agents antiviraux directs. En raison d'une néphrotoxicité potentielle du tenofovir et du Ledipasvir, la surveillance de la fonction rénale au cours de cette association est une précaution d'emploi.

RECOMMANDATIONS

1. La coinfection par le VHB doit être systématiquement recherchée chez tous les patients infectés par le VHC (ainsi que celle par le VHD en cas de coinfection prouvée par le VHB) (A)
2. Le traitement de l'hépatite C doit se faire indépendamment de la fibrose hépatique (A)
3. Chez les porteurs inactifs, la réplication du VHB doit être suivie pendant et après le traitement de l'hépatite C pour dépister et traiter précocement une réactivation virale B parfois associée à l'éradication virale C (A)

14.2. Patients en insuffisance rénale sévère ou hémodialysés

L'infection par le VHC est fréquente chez les patients hémodialysés. Elle est associée à une augmentation du risque de mortalité toutes causes confondues et de mortalité liée à la maladie hépatique. Après transplantation rénale, les lésions hépatiques peuvent être aggravées par l'immunosuppression. Pour cette raison, les patients hémodialysés, et en particulier les candidats à une transplantation rénale, doivent bénéficier d'un traitement antiviral C. L'utilisation de ribavirine peut être problématique dans cette population de patients du fait du risque d'anémie. Une posologie de 200 mg/j ou tous les 2 jours ou 200 mg 3 fois par semaine après la dialyse est recommandée. Plusieurs options sont disponibles pour traiter les patients hémodialysés.

Option 1. Traitement par Sofosbuvir + ribavirine

Le métabolite majeur du Sofosbuvir, le GS 331007, est éliminé par le rein (125). Dix patients infectés par un génotype 1 ou 3 en insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min, formule de Cockcroft-Gault) mais non dialysés ont été traités par Sofosbuvir 200 mg/j et ribavirine 200 mg/j pendant 24 semaines. La RVS était de 40 %. Il n'y a eu aucun échappement virologique. La cinétique virale était similaire à celle observée chez 114 patients à fonction rénale normale. Les concentrations sanguines du GS 331007 et du Sofosbuvir étaient respectivement 4 fois supérieure et légèrement supérieure en cas d'insuffisance rénale que dans un groupe contrôle infecté par le VHC et recevant du Sofosbuvir 400 mg/j. Il n'existait aucune association entre les concentrations de Sofosbuvir ou de GS 331007 et la RVS. En dehors de l'anémie, il n'y a pas eu d'effets indésirables majeurs en particulier cardiaques. Avec une RVS < 90%, l'option 1 n'est pas recommandée.

Option 2. Traitement par Sofosbuvir + Simeprevir

Dans une étude pilote, 4 patients infectés par le génotype 1 (2 cirrheses, 1 hépatite fibrosante cholestatique, 1 rejet aigu sévère rénal chez un greffé foie-rein) avec insuffisance rénale sévère ont été traités par la combinaison Sofosbuvir 400 mg tous les 2 jours + Simeprevir 150 mg par jour (3 patients) ou ribavirine 200 mg tous les 2 jours. Trois patients sur 4 ont eu une RVS. Il n'y a eu aucun échappement virologique et aucun arrêt de traitement pour effets indésirables sévères (126). Le Sofosbuvir pourrait être administré à 400 mg tous les 2 jours chez des patients avec insuffisance rénale sévère.

La pharmacocinétique du Simeprevir a été évalué chez 8 patients avec insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine moyenne MDRD 19,7 ml/min) et comparée à celle de 8 sujets avec fonction rénale normale. Après une prise unique de 150 mg de Simeprevir, l'exposition du médicament était 62 % supérieure à celle des sujets sains. L'insuffisance rénale ne modifiait pas la fraction liée aux protéines. Le Simeprevir était bien toléré en cas d'insuffisance rénale. Aucun ajustement de dose n'a été nécessaire chez les patients avec insuffisance rénale sévère. Ces résultats ont été présentés au 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy (Cambridge, MA, USA June 26 – 27 June, 2013).

Récemment, 17 patients infectés par le génotype 1 en cours de dialyse ou ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min ont été traités par Sofosbuvir 400 mg par jour + Simeprevir 150 mg par jour

pendant 12 semaines (127). Une RVS a été observée chez les 11 patients qui avaient atteint le suivi 12 semaines après l'arrêt du traitement. Il n'y a eu aucun arrêt du traitement.

Dix-neuf patients (11 patients avec cirrhose) infectés par le génotype 1 en insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine MDRD < 15 ml/min ou en dialyse) ont été traités par Sofosbuvir 400 mg tous les 2 jours (3 patients) ou 200 mg par jour (16 patients) + Simeprevir 150 mg par jour pendant 12 ou 24 semaines (128). Le traitement a été bien toléré et la RVS a été de 88%

Dans la cohorte TARGET, 10 patients avec insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min) ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir sans ajustement de dose. La RVS a été de 80%. Par rapport aux patients sans insuffisance rénale, les patients insuffisants rénaux ont eu une anémie plus fréquente, une détérioration de la fonction rénale et plus d'effets indésirables sévères sans augmentation des arrêts prématurés pour effets indésirables. Ces résultats suggèrent que ce traitement est utilisable chez les insuffisants rénaux sous réserve d'une surveillance rapprochée (129).

Option 3. Traitement par Sofosbuvir + Daclatasvir

L'exposition au Daclatasvir est augmentée de 1,3 fois, 1,6 fois et 1,8 fois chez les patients qui ont des clairances de la créatinine (méthode MDRD) respectivement de 60, 30, 15 ml/min par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Il n'existe aucune association entre la concentration maximale du Daclatasvir et la clairance de la créatinine. Le Daclatasvir peut être administré en cas d'insuffisance rénale sans modification de dose. Ces résultats ont été présentés au 15th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy (Washington DC, May 19–21, 2014).

Option 4. Traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir

Le Ledipasvir a une faible élimination rénale (1 %). La pharmacocinétique du Ledipasvir a été évaluée chez dix patients avec insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min, formule de Cockcroft-Gault, extrêmes : 16,8-28,5) comparés à dix sujets contrôles avec fonction rénale normale appariés pour l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle. Ces patients recevaient une dose unique de Ledipasvir 90 mg. L'exposition au Ledipasvir était similaire entre les 2 groupes de patients. Le Ledipasvir peut être administré sans ajustement de dose chez des patients avec insuffisance rénale sévère (130).

Option 5. Traitement par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir ± Dasabuvir

La pharmacocinétique du Paritaprevir boosté par le ritonavir, de l'Ombitasvir et du Dasabuvir a été étudiée chez des patients non infectés par le VHC et avec différents degrés de sévérité d'insuffisance rénale, après une dose unique, prise à jeun. Vingt-quatre patients ont été inclus, répartis en 4 groupes, en fonction de la sévérité de leur insuffisance rénale : clairance de la créatinine (DFG) mesurée par la méthode de Cockcroft-Gault ≥ 90 ml/mn (fonction rénale normale), entre 60 et 89 (insuffisance rénale minime), entre 30 et 59 (insuffisance rénale modérée) et entre 15 et 29 ml/mn (insuffisance rénale sévère). Comparés à des patients avec fonction rénale normale :

- les patients ayant une atteinte rénale minime, n'avaient pas de variation de l'AUC de l'Ombitasvir, mais une augmentation des AUC du Paritaprevir et du Dasabuvir de 20%, et du ritonavir de 42%
- les patients ayant une atteinte rénale modérée, n'avaient pas de variation de l'AUC de l'Ombitasvir, mais une augmentation des AUC du Paritaprevir et du Dasabuvir de 37%, et du ritonavir de 80%
- les patients ayant une atteinte rénale sévère, n'avaient pas de variation de l'AUC de l'Ombitasvir, mais une augmentation des AUC du Paritaprevir et du Dasabuvir de 50%, et du ritonavir de 114%.

Aucune de ces modifications n'avait d'impact sur la tolérance du traitement. L'augmentation des doses de ritonavir (200 mg au lieu de 100 mg par prise et par jour) a déjà été utilisée dans le cadre des traitements de l'infection par le VIH. Les demi-vies des antiviraux directs et du ritonavir étaient comparables dans les 4 groupes, la fraction urinaire des métabolites inchangée $\leq 1,5$ %. Enfin, la fraction non liée aux protéines plasmatiques n'était pas modifiée par l'insuffisance rénale. Ces modifications pharmacocinétiques sont non significatives sur le plan clinique et suggèrent l'absence de nécessité d'adaptation des posologies chez les patients insuffisants rénaux (131).

Récemment 28 patients non cirrhotiques en insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m², dont 13 en dialyse) ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 12 semaines avec (patients de génotype 1a) ou sans (patients de génotype 1b) ribavirine à la dose de 200 mg par jour (132). Dix patients avaient atteint le suivi 4 semaines après l'arrêt du traitement et étaient tous indétectables sur le plan virologique. La ribavirine était arrêtée chez 8/13 patients et 4 patients avaient reçu de l'érythropoïétine. Les données pharmacocinétiques disponibles chez 17 patients étaient similaires à celles des sujets sans insuffisance rénale (groupe historique). Il n'y a pas eu d'effets indésirables sévères.

Option 6. Traitement par Grazoprevir + Elbasvir

L'association Grazoprevir + Elbasvir a été évaluée chez 116 patients de génotype 1 avec insuffisance rénale terminale (dont 77% de patients dialysés). La RVS a été de 99% (133). Une seule rechute a été observée chez un malade de génotype 1b non cirrhotique. Aucun ajustement de dose n'a été nécessaire et aucun arrêt prématuré de traitement n'a été rapporté.

RECOMMANDATIONS

1. Pour les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min/1,73 m²), aucun ajustement de dose n'est nécessaire (A)
2. Pour les patients ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73m², il est recommandé de prendre l'avis d'un centre expert (AE)
3. Le traitement de l'hépatite C est recommandé chez tous les patients hémodialysés sans projet de transplantation rénale (A)
4. Chez les patients hémodialysés, les schémas thérapeutiques sans ribavirine sont à privilégier (A)
5. Chez les patients de génotype 1 ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73m², le traitement par Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines sera le schéma thérapeutique recommandé (A)

14.3. Patients transplantés d'organe

Chez les patients transplantés rénaux, la vitesse de progression de la fibrose hépatique est accélérée chez les malades infectés par le VHC. L'hépatite C est associée à une augmentation de la mortalité toutes causes confondues et à une augmentation de la mortalité liée au foie, même si les maladies cardiovasculaires restent la principale cause de décès chez ces patients (134). La cirrhose étant un facteur majeur de mortalité après une transplantation rénale, il est recommandé d'évaluer la sévérité de la fibrose hépatique chez tous les insuffisants rénaux infectés par le VHC en bilan pour une greffe rénale (135). Pour les patients cirrhotiques et ayant une hypertension portale non répondeurs à un traitement antiviral, une transplantation combinée foie-rein doit être envisagée (136). Après transplantation rénale, l'interféron qui peut provoquer un rejet rénal, est contre-indiqué.

Les données de la littérature concernant l'infection par le VHC et la transplantation cardiaque sont plus rares. Toutefois, des décès liés à l'hépatopathie ont été rapportés après transplantation cardiaque chez des malades infectés par le VHC (137, 138). Très peu d'études ont évalué l'impact du traitement par

interféron pégylé + ribavirine dans cette population (139). Cependant la cardiotoxicité mortelle liée à l'interféron chez un transplanté cardiaque a été rapportée (140). Dans ce contexte, les schémas thérapeutiques sans interféron doivent être utilisés chez les patients transplantés cardiaques.

Il n'y a quasiment aucune donnée sur l'impact de l'infection par le VHC en transplantation pulmonaire, ou intestinale. Le VHC pourrait augmenter le risque de morbidité et de dysfonctionnement du greffon en cas de greffe pancréatique (141).

RECOMMANDATIONS

- 1. Le traitement est recommandé chez tous les malades transplantés d'organe, quel que soit le stade de fibrose hépatique (AE)**
- 2. Le choix du traitement des malades transplantés d'organe doit tenir compte des interactions médicamenteuses potentielles entre les immunosuppresseurs et les agents antiviraux directs avec une surveillance accrue du dosage plasmatique des immunosuppresseurs (A)**
- 3. Le choix du traitement doit être le même que celui des patients non transplantés d'organe (AE)**

RECOMMANDATIONS

- 1. L'interféron pégylé n'est pas recommandé chez les patients transplantés d'organe (A)**

14.4. Hémoglobinopathies et hémophilie

L'hémoglobinopathie la plus souvent associée à l'hépatite C est la thalassémie majeure qui nécessite des transfusions itératives. L'hémophilie est aussi une maladie fréquemment associée à l'hépatite C car elle nécessite des transfusions itératives de facteurs de coagulation. Il n'existe pas d'études thérapeutiques disponibles avec les agents antiviraux directs chez ces patients. Cependant, il n'existe aucune raison de suspecter une efficacité ou une tolérance différentes des agents antiviraux directs dans cette population par rapport aux populations évaluées dans les essais thérapeutiques. En revanche, les associations thérapeutiques comportant de la ribavirine ou de l'interféron sont contre-indiquées du fait du risque d'anémie chez les patients avec hémoglobinopathie.

RECOMMANDATIONS

1. Chez les patients avec hémoglobinopathie ou hémophilie, les indications sont les mêmes que chez les patients sans hémoglobinopathie ou hémophilie (A)
2. Les schémas thérapeutiques sans ribavirine sont recommandés (A)

RECOMMANDATIONS

1. Du fait du risque d'anémie, l'interféron pégylé et la ribavirine sont contre-indiqués chez les patients avec hémoglobinopathie (A)

14.5. Personnels soignants

Le taux de transmission des personnes infectées vers des soignants est estimé à 1,8%. Les piqûres sont les plus à risque de transmission du VHC, essentiellement avec des aiguilles intraveineuses, mais parfois aussi avec des aiguilles creuses ne contenant en principe pas de sang.

RECOMMANDATIONS

1. Le traitement de tout personnel soignant infecté par le virus de l'hépatite C est recommandé quel que soit le stade de la fibrose hépatique pour éviter tout risque de contamination d'un patient (AE)

14.6. Les enfants et les adolescents

L'enfant est essentiellement contaminé par le VHC par sa mère infectée au moment de la naissance (142). Environ 20% à 30% d'entre-eux guérissent spontanément avant l'âge de 3 ans. Certains enfants nés hors de France peuvent avoir été contaminés par voie parentérale. L'évolution est habituellement bénigne avec une guérison spontanée après contamination post-transfusionnelle chez la moitié des enfants et, habituellement l'absence de lésions évoluées et/ou de manifestations extra-hépatiques avant l'âge de 35 ans, en l'absence de comorbidités hépatiques ou de coinfection par le VIH. Le suivi habituel est annuel et comprend notamment un examen clinique et un dosage des transaminases. Les

tests non invasifs d'évaluation de la fibrose ont été évalués mais ne sont pas recommandés par la Haute Autorité de Santé.

Les mesures préventives comprennent la vaccination contre le VHA et le VHB, l'information par rapport au risque de consommation d'alcool et les mesures préventives afin d'éviter les modes de contamination (à expliquer au moment du diagnostic et à répéter à l'adolescence).

Le traitement, dont l'indication est basée sur la clinique, l'existence ou non de facteurs de risque et de l'histologie, n'est jamais urgent.

RECOMMANDATIONS

- 1. En raison d'une évolution bénigne pendant l'enfance en l'absence de comorbidités, il n'y a jamais d'urgence à discuter le traitement d'une hépatite C chez l'enfant (A)**
- 2. En l'absence de fibrose hépatique modérée ou d'évolutivité de l'hépatite C, il est recommandé d'attendre l'adolescence ou l'âge adulte pour initier un traitement de l'hépatite C (AE)**
- 3. Les mesures de prévention doivent comprendre la vaccination contre les virus des hépatites virales A et B, l'information sur le risque lié à la consommation d'alcool, et sur les modes de contamination et les moyens de prévention (AE)**
- 4. Chez l'adolescent ayant une fibrose au moins modérée, le traitement par agent antiviral direct est recommandé (AE)**
- 5. Le traitement doit être prescrit après concertation entre hépatologue ou infectiologue adulte et pédiatre (AE)**

14.7. Usagers de drogues

En France, la majorité des nouveaux cas de contamination survient chez les usagers de drogues (70% des 5000 contaminations annuelles) (143). Plusieurs structures, dont les centres d'accueil et d'aide à la réduction des risques chez les usagers de drogue (CAARUD) et les centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), ont un rôle majeur en matière de réduction des risques de contamination, de dépistage de l'hépatite C et d'accès aux soins.

Les usagers de drogues sont à haut risque de transmission du fait d'une prévalence élevée du VHC. La majorité des contaminations sont secondaires au partage du matériel et se produisent le plus souvent au début du parcours d'injection. Des études de modélisation ont permis d'estimer que les traitements substitutifs aux opiacés ou les échanges de seringues, auraient un impact limité sur la prévention de la diffusion virale C (38). Une prise en charge par des schémas thérapeutiques, sans interféron, d'une

durée de prescription plus courte, mieux tolérés et plus efficaces que ceux comprenant de l'interféron, laissent présager un gain au niveau du taux de réponse virologique prolongé et donc, au niveau de la prévention du risque de transmission du VHC (144). Ainsi dans une modélisation récente, la prise en charge thérapeutique de 1 % par an des usagers de drogue du métro de Chicago par agents antiviraux directs, permettrait une réduction de la prévalence locale du VHC de près de 20% en 20 ans (145). Une des stratégies de la prévention de la transmission du VHC dans la population des usagers de drogue repose donc sur le traitement de cette population. Dans cette population, le taux de réinfection, après éradication virale, est inférieur à celui du taux incident. L'efficacité du traitement par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir, associée ou non à la ribavirine, prescrite chez des usagers de drogue substitués, permet d'obtenir une RVS de 96% (146). La prise en charge thérapeutique des usagers de drogue devrait s'effectuer idéalement au sein de structures multidisciplinaires afin de s'assurer de la bonne observance au traitement et de limiter le risque de nouvelles contaminations principalement retrouvées lors de la poursuite d'une toxicomanie active (147). De plus, ces structures sont tout à fait adaptées à une prise en charge des problèmes sociaux et des comorbidités psychiatriques fréquents. L'intensification de la prise en charge thérapeutique des usagers de drogue y compris des toxicomanes actifs apparaît nécessaire pour réduire le nombre de nouvelles contaminations par le VHC (147).

La méthadone et la buprénorphine ne sont pas directement inducteurs ou inhibiteurs des enzymes CYP (148). Toutefois, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des drogues de substitution, peuvent être affectées par certains médicaments qui interagissant sur les enzymes CYP ou sur le transporteur de médicaments P-gp.

Le Sofosbuvir est une pro-droge qui nécessite une phosphorylation enzymatique pour être active mais qui n'est pas métabolisé par les enzymes CYP. Dans la mesure où le Sofosbuvir n'altère ni la pharmacodynamique ni la pharmacocinétique de la méthadone, sa prescription n'exige aucun ajustement de dose de la méthadone chez les usagers de drogues (149).

Le Simeprevir est métabolisé par l'enzyme CYP3A et possède un effet inhibiteur (modéré) sur les enzymes CYP3A et CYP1A2. Toutefois, le Simeprevir n'affecte ni la pharmacodynamique ni la pharmacocinétique de la méthadone (150).

Le Daclatasvir est un substrat de l'enzyme CYP3A ainsi qu'un substrat et un inhibiteur du transporteur de médicaments P-gp. Toutefois, la coadministration du Daclatasvir à la méthadone ou à la buprénorphine ne modifie ni la concentration du traitement substitutif ni celle de l'antiviral. Ainsi, la prescription de Daclatasvir chez les usagers de drogue sous méthadone ou buprénorphine peut s'effectuer sans ajustement de dose.

Le Ledipasvir est un inhibiteur in vitro du transporteur de médicaments P-gp et pourrait être également un faible inducteur enzymatique des enzymes du métabolisme telles que le CYP4A4 et le CYP2C. La concentration de méthadone et de buprénorphine pourrait être augmentée au niveau plasmatique et cérébral lors de co-administration avec le Ledipasvir.

Le ritonavir est un puissant inhibiteur du CYP3A. L'administration concomitante de Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir avec ou sans Dasabuvir et de médicaments métabolisés principalement par le CYP3A peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments. D'autre part, le Paritaprevir, le ritonavir et le Dasabuvir sont des inhibiteurs in vitro du transporteur de médicaments P-gp. La co-administration de Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir à la buprénorphine augmente la concentration de buprénorphine. Une modification de dose de la buprénorphine n'est pas recommandée mais l'état de sédation ainsi que les fonctions cognitives du malade doivent être surveillés en cas de co-administration. L'administration concomitante de la méthadone et Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir ne nécessite pas d'adaptation de dose.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour l'association Grazoprevir + Elbasvir chez les patients traités par buprénorphine ou méthadone.

RECOMMANDATIONS

- 1. L'usage d'un traitement substitutif ne contre-indique pas le traitement de l'hépatite C (B)**
- 2. Le traitement de tous les patients usagers de drogues par voie parentérale ou nasale est recommandé pour réduire le réservoir viral (B)**
- 3. Le traitement doit s'inscrire dans une démarche globale de prise en charge : réduction de la consommation excessive d'alcool, accompagnement social, etc... (B)**
- 4. Le choix du traitement doit être le même que celui de la population n'utilisant pas de drogues (C)**
- 5. Après RVS, les patients doivent être informés du risque de réinfection et bénéficier d'une recherche annuelle d'ARN viral C (A)**

14.8. Personnes détenues

La prévalence du VHC dans la population carcérale est supérieure à celle de la population générale. En France, la prévalence du VHC varie de 4,8% à 6,5% (151). La prise en charge du VHC en prison est soumise à différentes contraintes, aussi bien au niveau du dépistage que de la prise en charge thérapeutique (notamment en ce qui concerne les modalités de dispensation des médicaments).

Toutefois, les traitements sans interféron, plus simples d'utilisation et de courte durée, devraient faciliter l'accès aux soins des détenus.

RECOMMANDATIONS

- 1. Le dépistage de l'hépatite C est recommandé tous les ans chez toutes les personnes détenues (A)**
- 2. Le traitement de toutes les personnes détenues est recommandé pour réduire le réservoir viral (B)**
- 3. La poursuite du traitement sans aucune interruption doit être maintenue en cas de changement d'établissement pénitentiaire ou de maison d'arrêt ou de sortie (C)**
- 4. Le choix du traitement doit être le même que celui de la population non détenue (C)**

15. Traitement des patients co-infectés VHC-VIH

15.1. Introduction

En raison de facteurs de transmission communs au VIH et au VHC, la coinfection par le VIH est fréquente et doit être systématiquement recherchée chez tous les patients infectés par le VHC. Après une diminution ces dernières années, la prévalence de la coinfection est de l'ordre de 16 à 19%. Tandis que l'incidence du VHC a diminué chez les usagers de drogues, qui représentent actuellement 54% à 63% des personnes co-infectées VHC-VIH, la proportion des homosexuels masculins a augmenté pour atteindre 13% à 23%, du fait de la survenue d'hépatites C transmises par voie sexuelle chez ces personnes depuis 2000 (152). On estime qu'il existe en France en 2015 entre 12000 et 15000 patients porteurs du VIH à traiter (données Dat AIDS) dont 84% de patients de génotype 1 ou 4 et 53% de patients ayant déjà reçu un traitement.

Les personnes co-infectées VHC-VIH ont deux profils différents : l'un, majoritaire, avec une coinfection souvent ancienne et en conséquence une fibrose sévère ou une cirrhose ; l'autre, minoritaire, correspondant aux coinfections VHC-VIH plus récentes, avec une prise en charge de l'infection par le VIH plus précoce, l'utilisation d'antirétroviraux plus efficaces et moins hépatotoxiques et une histoire naturelle de l'hépatite chronique C qui se rapproche de celle des personnes mono-infectées par le VHC

(1). Chez les patients coinfectés VHC-VIH, le risque accru de progression de la fibrose, qui persiste même après contrôle de la charge virale VIH, du fait de l'inflammation chronique et des comorbidités fréquentes sur ce terrain (153, 154), et le risque de transmission, justifient le traitement de tous les patients.

15.2. Options thérapeutiques pour l'hépatite C au cours de la coinfection VHC-VIH

Le taux de RVS est similaire chez les patients coinfectés VHC-VIH et chez les patients mono-infectés VHC. Ce sont les interactions médicamenteuses potentielles entre les combinaisons d'agents antiviraux directs et les traitements antirétroviraux du VIH qui font la principale différence entre patients coinfectés VHC-VIH et patients mono-infectés VHC. Les essais de phase 3 les plus récents ont montré que les échecs étaient, dans un nombre non négligeable de cas, dus à des réinfections par voie sexuelle.

Plusieurs schémas thérapeutiques ont été évalués pour le traitement des patients coinfectés VHC-VIH dont les résultats sont indiqués dans le tableau 13.

15.2.1 Patients naïfs de génotype 1

Les schémas thérapeutiques sont des traitements généralement de 12 semaines. Dans certains cas particuliers, le traitement peut être de 24 semaines. Dans d'autres cas, l'adjonction de ribavirine permet d'améliorer le taux de RVS. Cinq options sans interféron sont disponibles :

- Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines
- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines
- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 semaines
- Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines

Génotype 1, naïf, option 1

Les patients coinfectés VHC-VIH de génotype 1 peuvent être traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines.

Commentaires

Dans les études PHOTON-1 et 2, 226 patients naïfs (84% patients de génotype 1, 10% de patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines (155) (156). La RVS globale était de 81 %. Elle était de 85% pour les patients de génotype 1a et de 67% pour les patients de génotype 1b. Dans l'étude PHOTON-2, la RVS a été de 64% chez 22 patients naïfs cirrhotiques. Avec une RVS < 90%, l'option 1 n'est pas recommandée.

Génotype 1, naïfs, option 2

Les patients coinfectés VHC-VIH de génotype 1 peuvent être traités par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude randomisée ALLY 2, 168 patients, 124 patients naïfs et 44 patients en échec (dont 76% de patients infectés par un génotype 1a, et 14% de patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir. Les patients naïfs ont été randomisés entre 12 et 8 semaines de traitement (46). La RVS était de 96 % chez les patients traités 12 semaines mais seulement de 76% chez les patients traités 8 semaines. Chez ces patients, seul le traitement de 12 semaines peut être recommandé.

Génotype 1, naïfs, option 3

Les patients coinfectés VHC-VIH de génotype 1 peuvent être traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude ouverte de phase 2 Eradicate, 50 patients non cirrhotiques, naïfs, dont 78% de patients de génotype 1a, ont été traités par 12 semaines de Sofosbuvir + Ledipasvir (157). La RVS a été de 98%.

Dans l'étude de phase 3 ION-4, 335 patients naïfs et prétraités, cirrhotiques et non cirrhotiques, ont été traités par 12 semaines de Sofosbuvir + Ledipasvir (158). La RVS a été de 98%. Dans cette étude, 67 patients étaient cirrhotiques. La RVS était de 94% chez les patients naïfs et de 98% chez les 47 patients prétraités.

Génotype 1, naïfs, option 4

Les patients coinfectés VHC-VIH de génotype 1, naïfs, peuvent être traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines.

Commentaires

Dans l'étude TURQUOISE-1, multicentrique, randomisée, 63 patients ont été inclus et traités par 12 semaines ou 24 semaines de Paritaprevir/ritonavir, Ombitasvir, Dasabuvir et de la ribavirine (1000 à 1200 mg/j en fonction du poids) (53). 89% des patients étaient infectés par un génotype 1a et 19% avaient une cirrhose. La RVS était de 94% et de 91% respectivement pour 12 et 24 semaines de traitement.

Génotype 1, naïf, option 5

Les patients coinfectés VHC-VIH de génotype 1 pourront être traités par Grazoprevir+ Elbasvir pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude C-WORTHY (phase 2), 59 patients, naïfs, non cirrhotiques, ont été traités par Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines avec (n=29) ou sans (n=30) ribavirine (41). La RVS était de 97 % en présence de ribavirine et de 87% en l'absence de ribavirine.

Dans l'étude C-EDGE, 218 patients (86% de patients de génotype 1) ont été traités par Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines. La RVS était de 95% (94,5% chez les patients de génotype 1a et 95,5% chez les patients de génotype 1b) (159).

15.2.2. Patients de génotype 1 en échec de traitement antérieur

Les patients de génotype 1 en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine ± inhibiteur de protéase de 1^{ère} génération peuvent être traités par :

- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines
- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 semaines

Génotype 1, prétraité, option 1

Les patients coinfectés VHC-VIH de génotype 1 en échec d'un précédent traitement peuvent être traités par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude randomisée ALLY 2, parmi les 168 patients inclus, 44 étaient en échec d'un précédent traitement par interféron pégylé + ribavirine et ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines (46). La RVS était de 98%. Dans cette étude, la RVS chez 29 patients cirrhotiques était de 92%.

Génotype 1, prétraité, option 2

Les patients coinfectés VHC-VIH de génotype 1 en échec d'un précédent traitement peuvent être traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude ION-4, parmi les 335 patients inclus, 185 étaient prétraités, dont 36% de patients en échec de traitement par un inhibiteur de protéase de 1^{ère} génération, ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines (158). La RVS a été de 98%. Dans cette étude, 67 patients étaient cirrhotiques. La RVS était de 94% chez les patients naïfs et de 98% chez les 47 patients prétraités.

Génotype 1, prétraité, option 3

Les patients coinfectés VHC-VIH de génotype 1 en échec d'un précédent traitement par interféron pégylé + ribavirine peuvent être traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude TURQUOISE-1, multicentrique, randomisée, 21 patients prétraités par interféron pégylé + ribavirine ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 ou 24 semaines (53). 89% des patients étaient infectés par un génotype 1a et 19% avaient une cirrhose. La RVS était de 91% pour 12 semaines et 100% pour 24 semaines.

15.2.3. Patients de génotype 2

Deux options sans interféron sont disponibles pour le traitement des patients coinfectés VHC-VIH de génotype 2:

- Sofosbuvir + ribavirine pendant 12 à 24 semaines
- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines

Génotype 2, option 1

Les patients coinfectés VHC-VIH de génotype 2, peuvent être traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 12 à 24 semaines.

Commentaires

Dans les études PHOTON-1 et 2, 45 patients naïfs, de génotype 2, dont 11% de patients cirrhotiques, ont été traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines. La RVS était de 89% (39). Dans les études PHOTON-1 et 2, 30 patients prétraités de génotype 2, dont 11% de patients cirrhotiques, ont été traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines. La RVS était de 90% (39).

Génotype 2, option 2

Les patients coinfectés VHC-VIH de génotype 2, peuvent être traités par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude randomisée ALLY 2, 19 patients de génotype 2 naïfs ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 8 ou 12 semaines (46). La RVS était de 100%.

15.2.4. Patients de génotype 3

Deux options sans interféron sont disponibles pour le traitement des patients coinfectés VHC-VIH de génotype 3 :

- Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines
- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines

Génotype 3, option 1

Les patients coinfectés VHC-VIH de génotype 3, naïfs peuvent être traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines.

Commentaires

Dans l'étude PHOTON-2, 57 patients naïfs de génotype 3, (dont 3 patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines. La RVS était de 91% (156). L'étude PHOTON-1 a montré qu'une durée de 12 semaines n'était pas suffisante pour les patients de génotype 3 puisque, parmi 42 patients naïfs de génotype 3 traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines, la RVS n'était que de 67% (155).

Dans l'étude PHOTON-1, 17 patients prétraités de génotype 3 ont été traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines. La RVS était de 94 % (155). Les résultats ont été similaires dans l'étude PHOTON-2 (156). Quarante-neuf patients prétraités de génotype 3 ont été traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines. La RVS était de 86%. Avec une RVS < 90%, l'option 1 n'est pas recommandée.

Génotype 3, option 2

Les patients coinfectés VHC-VIH de génotype 3, naïfs peuvent être traités par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 ou 24 semaines.

Commentaires

Dans l'étude ALLY-2, 9 patients coinfectés VHC-VIH, naïfs, de génotype 3, ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 8 à 12 semaines (46). Une RVS a été obtenue chez 9/9 patients (100%).

Dans l'observatoire de l'ATU de Daclatasvir chez les patients coinfectés VHC-VIH, 95 patients de génotype 3 ont reçu un traitement par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 à 24 semaines (160). Une RVS a été obtenue chez 8/8 patients.

15.2.5. Patients de génotype 4

Trois options sans interféron sont disponibles pour le traitement des patients coinfectés VHC-VIH de génotype 4 :

- Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines
- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines

Génotype 4, option 1

Les patients coinfectés VHC-VIH de génotype 4 peuvent être traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines.

Commentaires

Dans les études PHOTON-2, 31 patients naïfs de génotype 4 (25% de patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines. La RVS globale était de 84% (39). Elle était de 83% chez les patients non cirrhotiques (19/23) et de 88% chez les patients cirrhotiques (7/8). Avec une RVS < 90%, l'option 1 n'est pas recommandée.

Génotype 4, option 2

Les patients coinfectés VHC-VIH de génotype 4 peuvent être traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 ou 24 semaines.

Commentaires

Dans l'observatoire ATU de Daclatasvir chez les patients coinfectés VHC-VIH, 11 patients de génotype 4 ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 ou 24 semaines (160). La RVS a été de 91% (88% chez les patients traités sans ribavirine (n=8) et 100% chez les patients traités avec ribavirine (n=3).

Génotype 4, option 3

Les patients coinfectés VHC-VIH de génotype 4 peuvent être traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude ION-4, parmi les 335 patients naïfs et prétraités, cirrhotiques et non cirrhotiques, 8 étaient infectés par un génotype 4, et ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines (48). La RVS était de 100%.

RECOMMANDATIONS

CHEZ LES PATIENTS COINFECTES VHC-VIH, LE TRAITEMENT DE L'HEPATITE C EST RECOMMANDE INDEPENDAMMENT DE LA FIBROSE HEPATIQUE

- 1. Les patients coinfectés VHC-VIH doivent être traités avec les mêmes schémas thérapeutiques (doses, durées, utilisation de la ribavirine) que les personnes mono-infectées VHC (A)**
- 2. En 1^{ère} intention, du fait des interactions médicamenteuses, les schémas thérapeutiques par Sofosbuvir + inhibiteur de NS5A sont à privilégier (A)**

15.3. Gestion du traitement de l'hépatite C au cours de la coinfection VHC-VIH

15.3.1. Tolérance et suivi du traitement

Les taux d'arrêt de traitement, de l'ordre de 0 à 3,8%, sont similaires chez les patients coinfectés VHC-VIH et chez les patients monoinfectés. Le suivi de l'efficacité et de la tolérance du traitement est identique à celui des patients monoinfectés par le VHC. En parallèle, il faut s'assurer du maintien du contrôle de l'infection par le VIH pendant et au décours du traitement en particulier en cas d'interactions attendues entre les agents antiviraux directs et les antirétroviraux. Une prise en charge en éducation thérapeutique par des infirmières formées à la coinfection et investies dans le suivi des résultats virologiques et des dosages, s'ils ont lieu d'être prescrits, est indispensable. Les services référents pour le VIH doivent être capables d'élargir leur offre d'éducation thérapeutique au suivi des traitements de l'hépatite C.

15.3.2. Echecs virologiques et résistance

Une part non négligeable des échecs virologiques sont dus à des réinfections par voie sexuelle chez les patients ayant des pratiques homosexuelles. Le taux de réinfections peut atteindre 23% après 2 ans de suivi dans cette population (10). Cela nécessite de prévoir un suivi au long cours après guérison dans les sous-groupes de patients restant à risque de réinfection par le VHC.

En cas d'échec virologique vrai, et en dehors du Sofosbuvir, les variants de VHC isolés au moment de l'échec sont en règle résistants aux molécules utilisées. Ces virus résistants correspondent souvent à des variants déjà présents en faible quantité avant traitement.

- Dans l'étude Sofosbuvir + Ledipasvir chez les patients coinfectés VHC-VIH, le seul patient en rechute avait des variants porteurs d'une mutation Y93H dans la région NS5A dont la quantité a augmenté entre le début du traitement, J3 et le moment de la rechute de 38%, à respectivement 89% et 99% (157).
- Dans l'étude Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine chez les patients coinfectés VHC-VIH, les deux échecs virologiques observés parmi 50 patients traités correspondaient à des patients cirrhotiques préalablement non répondeurs et tous deux avaient des variants résistants aux 3 classes au moment de l'échec (161).
- Dans l'étude Sofosbuvir + Daclatasvir chez les patients coinfectés VHC-VIH, 16% (32/197) des souches séquencées à l'initiation du traitement avaient des polymorphismes dans la région NS5A

(codon 28, 30, 31, or 93) (162). Les taux de RVS étaient similaires chez ceux avec et sans polymorphisme à l'initiation du traitement. Parmi les 12 rechutes, 2 avaient des variants porteurs d'une nouvelle mutation dans la région NS5A.

15.3.3. Interactions médicamenteuses

Une description détaillée de ces interactions est disponible sur le site <http://www.hep-druginteractions.org>. Les recommandations de coprescriptions et d'adaptation posologique des agents antiviraux directs en présence d'antirétroviraux figurent sur un tableau régulièrement actualisé et disponible sur les sites www.afef.asso.fr et www.infectiologie.com.

RECOMMANDATIONS

1. Il faut s'assurer du maintien du contrôle de l'infection par le VIH pendant et au décours du traitement de l'hépatite C (A)
2. Il est recommandé d'évaluer les interactions entre les agents antiviraux et tous les médicaments pris par le patient en se référant aux sites www.hep-druginteractions.org ou www.afef.asso.fr ou www.infectiologie.com (A)
3. Les modifications antirétrovirales éventuellement nécessaires avant initiation du traitement de l'hépatite C doivent être faites en collaboration avec le médecin référent pour le VIH (AE)
4. Après RVS, le suivi de la charge virale C est recommandé tous les ans chez les patients à risque de réinfection virale C (A)

RECOMMANDATIONS

1. Il n'est pas recommandé d'arrêter le traitement antirétroviral pour introduire un traitement de l'hépatite C (A)

Tableau 13. Résultats du traitement des malades coinfectés VHC-VIH

Auteurs	Traitement	Génotype	N	Cirrhose (%)	RVS (%)	Référence
Sulkowski M et al. PHOTON 1	SOF RBV 24 sem	1 naïfs	114	4	76	(155)
Molina JM et al. PHOTON 2	SOF RBV 24 sem	1 naïfs	112	15	85	(156)
Osinusi A et al. ERADICATE	SOF LDV 12 sem	1 naïfs	50	Non	98	(157)
Sulkowski M et al. C WORTHY	GZV EBR ± RBV 12 sem	1 naïfs	59	Non	93	(58)
Wyles D et al. ALLY 2	SOF DCV 12 sem	1 naïfs	83	14	96	(162)
Wyles D et al. ALLY 2	SOF DCV 8 sem	1 naïfs	41	14	76	(162)
Wyles D et al. ALLY 2	SOF DCV 12 sem	1 TE	44	10	98	(162)
Cooper C et al. ION 4	SOF LDV 12 sem	1	325	20	98	(158)
Sulkowski M et al. TURQUOISE 1	3D RBV 12 sem	1	31	19	93,5	(161)
Sulkowski M et al. TURQUOISE 2	3D RBV 24 sem	1	32		90,6	(161)
Rockstroh JK et al. C- EDGE	GZR EBR 12 sem	1	188	16	95	(159)
Sulkowski M et al. PHOTON 1	SOF RBV 12 sem	2 naïfs	26		88	(155)
Molina JM et al. PHOTON 2	SOF RBV 12 sem	2 naïfs	19		89	(156)
Sulkowski M et al. PHOTON 1	SOF RBV 24 sem	2 TE	24		92	(155)

Molina JM et al. PHOTON 2	SOF RBV 24 sem	2 TE	6		83	(156)
Sulkowski M et al. PHOTON 1	SOF RBV 12 sem	3 naïfs	42		67	(155)
Molina JM et al. PHOTON 2	SOF RBV 24 sem	3 naïfs	57		91	(156)
Sulkowski M et al. PHOTON 1	SOF RBV 24 sem	3 TE	17		94	(155)
Molina JM et al. PHOTON 2	SOF RBV 24 sem	3 TE	49		86	(156)
Molina JM et al. PHOTON 2	SOF RBV 24 sem	3 TE	23	100	78	(156)
Molina JM et al. PHOTON 2	SOF RBV 24 sem	4 naïfs	31	25	84	(156)
Cooper C et al. ION 4	SOF LDV 12 sem	4 naïfs	8	20	96	(158)

SOF : Sofosbuvir ; RBV : ribavirine ; LDV : Ledipasvir ; DCV : Daclatasvir ; GZR : Grazoprevir ; EBR : Elbasvir ; 3D : Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir

16. Hépatites aiguës

La plupart des patients ayant une hépatite C aiguë sont asymptomatiques mais le taux de chronicité attendu est extrêmement important, variant de 60 à 90 % selon les études. Les facteurs associés à une élimination virale spontanée sont les suivants : maladie hépatique symptomatique (ictère), sexe féminin, jeune âge, génotype 1, polymorphisme génétique dans la région en amont du gène de l'IL28B. Cependant, aucun de ces paramètres ne permet de prédire de façon précise les chances de résolution spontanée de l'infection virale à l'échelon individuel.

16.1. Histoire naturelle

En cas de suspicion d'hépatite C aiguë, le diagnostic repose sur la détection des anticorps anti-VHC et de la charge virale. Les anticorps anti-VHC peuvent apparaître de façon retardée (fenêtre sérologique) et peuvent être négatifs dans les 6 premières semaines suivant l'exposition au virus. Les recommandations de suivi clinique d'un patient ayant une hépatite C aiguë reposent sur une évaluation régulière de la biologie hépatique jusqu'à la normalisation des transaminases et l'indélectabilité de l'ARN viral par PCR suggérant une guérison spontanée. La guérison spontanée survient essentiellement au cours des 6 premiers mois. La détermination de la guérison repose sur l'évaluation de la charge virale par PCR toutes les 4 à 8 semaines pendant 6 à 12 mois suivant les premiers symptômes cliniques. La suppression de la virémie peut n'être que transitoire et une seule virémie négative ne permet pas d'affirmer la guérison. En cas d'hépatite aiguë C, des infections virales associées doivent être recherchées (VHB, VIH).

Compte tenu du fort taux de chronicité associé à l'hépatite C aiguë, un traitement antiviral doit être considéré pour chaque cas. Du fait de la très grande efficacité et de la très bonne tolérance des agents viraux à action directe, il est raisonnable d'attendre au moins 12 semaines après la date probable de contamination. Si à la semaine 12 l'ARN viral est négatif, une surveillance doit être mise en place avec un contrôle de l'ARN viral à un an du fait de la possibilité de formes biphasiques. Si l'ARN viral est positif à la semaine 24, un traitement doit être proposé.

En l'absence d'étude, en cas d'exposition au virus, un traitement antiviral préventif n'est pas recommandé, du fait du faible risque de transmission.

16.2. Prise en charge des hépatites aiguës

Pendant l'infection aiguë par le VHC, il est recommandé aux patients d'éviter des médicaments hépatotoxiques et la consommation d'alcool et il est recommandé de prendre des précautions pour réduire les risques de transmission à d'autres personnes. Il est recommandé de référer le patient à une équipe d'addictologie chez les patients qui ont une hépatite C aiguë en lien avec l'usage de drogues.

Les arguments en faveur du traitement d'une hépatite aiguë C (avant son passage à la chronicité) sont les suivants :

- Réponse virologique soutenue élevée par un traitement très efficace avec peu d'effets indésirables

- Diminution du risque de transmission de l'infection virale
- Prévention de l'installation d'une infection chronique et de ses conséquences incluant notamment la fibrose hépatique
- Prévention du retentissement psychologique de l'infection chronique.

Cependant, dans le traitement de l'hépatite virale C aiguë, l'efficacité et la tolérance des traitements sans interféron ne sont pas encore bien connues.

Si une décision d'initier un traitement antiviral pendant la période d'infection aiguë est prise, compte-tenu de l'efficacité anti virale et du profil de tolérance des nouveaux traitements antiviraux, il est recommandé d'utiliser les mêmes traitements que ceux de l'infection virale C chronique. Cependant, à l'avenir, en fonction de l'avancée des connaissances, des traitements de courte durée (4 à 8 semaines) pourraient être utilisés.

Il est recommandé de réaliser une charge virale et un génotypage afin de choisir la combinaison thérapeutique la plus appropriée. Enfin, du fait de leurs effets indésirables, il n'est plus recommandé d'utiliser l'interféron associé à la ribavirine pour traiter une hépatite C aiguë bien que leur efficacité ait été bien démontrée.

L'éducation thérapeutique doit être associée à la prise en charge thérapeutique des hépatites C aiguës. En effet, il est important que le patient connaisse les modes de transmission de l'infection par le VHC et prenne conscience des moyens à mettre en œuvre pour éviter une nouvelle contamination. Le rôle des associations de malades et des structures prenant en charge les usagers de drogues et les sujets à risque est particulièrement important dans cette situation.

RECOMMANDATIONS

1. En cas de suspicion d'hépatite aiguë, la recherche d'ARN viral doit faire partie du bilan initial (A)
2. Une évaluation de la charge virale et du génotype viral est nécessaire en cas de décision de traitement (A)
3. Le traitement des hépatites aiguës C est recommandé chez tous les patients à partir de la 24ème semaine après la date supposée de contamination et peut être discuté à partir de la 12ème semaine (AE)
4. Le traitement de l'hépatite aiguë doit être accompagné d'une sensibilisation à la réduction du risque de contamination (AE)
5. En cas d'hépatite C aiguë, il est recommandé de traiter avec les mêmes combinaisons d'agents antiviraux directs sans interféron que pour les hépatites chroniques C (AE)
6. Des études sont nécessaires pour évaluer la stratégie thérapeutique optimale (AE)

RECOMMANDATIONS

1. Le traitement par interféron pégylé associé à la ribavirine n'est pas indiqué en cas d'hépatite C aiguë (AE)
2. Le traitement préventif de l'hépatite C aiguë n'est pas recommandé (A)

Références

1. Dhumeaux D. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. 2014.<http://bit.ly/1HZvjzJ>.
2. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, Bernard PH, le Bail B, Merrouche W, Couzigou P, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:1970-1979, 1979 e1971-1973.
3. Vergniol J, Boursier J, Coutzac C, Bertrais S, Foucher J, Angel C, Chermak F, et al. Evolution of noninvasive tests of liver fibrosis is associated with prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014;60:65-76.
4. Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology* 2014;60:98-105.
5. Elrief L, Chouinard P, Bendersky N, Hajage D, Larroque B, Babany G, Kutala B, et al. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014;60:823-831.
6. Russell M, Pauly MP, Moore CD, Chia C, Dorrell J, Cunanan RJ, Witt G, et al. The impact of lifetime alcohol use on hepatitis C treatment outcomes in privately insured members of an integrated health care plan. *Hepatology* 2012;56:1223-1230.
7. Cacoub P, Gragnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis* 2014;46 Suppl 5:S165-173.
8. Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *N Engl J Med* 2013;369:1035-1045.
9. Kallman J, O'Neil MM, Larive B, Boparai N, Calabrese L, Younossi ZM. Fatigue and health-related quality of life (HRQL) in chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci* 2007;52:2531-2539.
10. Younossi ZM, Stepanova M, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Henry L, Hunt SL, et al. Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. *J Hepatol* 2015.
11. Younossi ZM, Stepanova M, Marcellin P, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Hunt SL. Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: Results from the ION-1, -2, and -3 clinical trials. *Hepatology* 2015;61:1798-1808.
12. Miyake Y, Takaki A, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis: interferon-alpha prevents the recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2010;17:287-292.
13. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013;158:329-337.
14. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584-2593.
15. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Pol S. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 2008;149:399-403.
16. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, De Ledinghen V, et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology* 2014;147:132-142 e134.
17. Carrion JA, Fernandez-Varo G, Bruguera M, Garcia-Pagan JC, Garcia-Valdecasas JC, Perez-Del-Pulgar S, Forns X, et al. Serum fibrosis markers identify patients with mild and progressive hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology* 2010;138:147-158 e141.

18. Flamm S, Everson G, Charlton M, Denning J, Arterburn S, Brandt-Sarif T, Pang P, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective multicenter study. *Hepatology* 2014;60 (Suppl 1):320A.
19. Hézode C, de Ledinghen V, Fontaine H, Zoulim F, Lebray P, Boyer N, Larrey D, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir with or without ribavirin in patients with HCV genotype 3 infection: interim analysis of a French multicenter compassionate use program. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S265.
20. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, Freilich BF, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015;61:1127-1135.
21. Hezode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, Zafrani ES, Dhumeaux D. Impact of moderate alcohol consumption on histological activity and fibrosis in patients with chronic hepatitis C, and specific influence of steatosis: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1031-1037.
22. Sanyal AJ. Role of insulin resistance and hepatic steatosis in the progression of fibrosis and response to treatment in hepatitis C. *Liver Int* 2011;31 Suppl 1:23-28.
23. Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, Matsumoto K, Saeki A, Yanagi K, Abiru S, et al. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer* 2003;97:3036-3043.
24. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, Vidaud M, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999;30:1054-1058.
25. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Miller R, Scott JD, Boyko EJ. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2013;57:249-257.
26. Limketkai BN, Mehta SH, Sutcliffe CG, Higgins YM, Torbenson MS, Brinkley SC, Moore RD, et al. Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver-related events and death in adults coinfecting with HIV/HCV. *JAMA* 2012;308:370-378.
27. Zarski JP, Bohn B, Bastie A, Pawlotsky JM, Baud M, Bost-Bezeaux F, Tran van Nhieu J, et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 1998;28:27-33.
28. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998;75:347-354.
29. Fontana RJ, Hughes EA, Bifano M, Appelman H, Dimitrova D, Hindes R, Symonds WT. Sofosbuvir and daclatasvir combination therapy in a liver transplant recipient with severe recurrent cholestatic hepatitis C. *Am J Transplant* 2013;13:1601-1605.
30. Leroy V, Dumortier J, Coilly A, Sebag M, Fougerou-Leurent C, Radenne S, Botta D, et al. High rates of virological response and major clinical improvement during Sofosbuvir and Daclatasvir-based regimens for the treatment of fibrosing cholestatic HCV-recurrence after liver transplantation: The ANRS CO23 CUPILT study. *Hepatology* 2014;60 (Suppl 1):207A.
31. Gane EJ. The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this. *Liver Transpl* 2008;14 Suppl 2:S36-44.
32. Hoffmann CJ, Subramanian AK, Cameron AM, Engels EA. Incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma after solid organ transplantation. *Transplantation* 2008;86:784-790.
33. Curry MP, Forns X, Chung RT, Terrault NA, Brown R, Jr., Fenkel JM, Gordon F, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology* 2015;148:100-107 e101.
34. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, Wang CH, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012;206:469-477.
35. John-Baptiste AA, Tomlinson G, Hsu PC, Krajden M, Heathcote EJ, Laporte A, Yoshida EM, et al. Sustained responders have better quality of life and productivity compared with treatment failures long after antiviral therapy for hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2439-2448.

36. Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol* 2011;54:1137-1144.
37. Cheatle MD. Depression, chronic pain, and suicide by overdose: on the edge. *Pain Med* 2011;12 Suppl 2:S43-48.
38. Vickerman P, Martin N, Turner K, Hickman M. Can needle and syringe programmes and opiate substitution therapy achieve substantial reductions in hepatitis C virus prevalence? Model projections for different epidemic settings. *Addiction* 2012;107:1984-1995.
39. Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A, Sneller M, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:804-811.
40. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, Hindes RG, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013;368:34-44.
41. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384:1756-1765.
42. Dieterich D, Bacon B, Flamm S, Kowdley K, Milligan S, Tsai N, Younossi Z, et al. Evaluation of Sofosbuvir and Simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. *Hepatology* 2014;60 (Suppl 1):220A.
43. Jensen D, O'Leary J, Pockros P, Sherman K, Kwo P, Mailliard M, Kowdley K. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: real-world experience in a diverse, longitudinal observational cohort. *Hepatology* 2014;60 (Suppl 1):219A.
44. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Rojter S, Schiff E, Davis M, et al. A phase-3, randomised, open-label study to evaluate the efficacy and safety of 8 and 12 weeks of Simeprevir (SMV) plus Sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve and -experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection without cirrhosis: Optimist-1. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S270.
45. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, Yoshida E, Felizarta F, Ghalib R, Godofsky E, et al. A phase 3, open-label, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of 12 weeks of Simeprevir (SMV) plus Sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve or -experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection and cirrhosis: Optimist-2. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S264.
46. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-221.
47. Pol S, Bourlière M, Lucier S, de Ledinghen V, Zoulim F, Dorival-Mouly C, Métivier S, et al. Safety and efficacy of the combination Daclatasvir sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients from the French Observational cohort ANRS CO22. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S258.
48. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, Symonds WT, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2014;383:515-523.
49. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889-1898.
50. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, Shiffman ML, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879-1888.
51. Reddy KR, Bourlière M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, Lawitz E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir in Patients with Genotype 1 HCV and Compensated Cirrhosis: An Integrated Safety and Efficacy Analysis. *Hepatology* 2015.
52. Buggisch P, Petersen J, Wursthorn K, Atanasov P, Gauthier A. Real world effectiveness of Ledipasvir/Sofosbuvir 8 weeks chronic hepatitis C treatment. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S280.

53. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, Weiland O, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594-1603.
54. Lawitz E, Flamm S, Yang J, Pang P, Zhu Y, Svarovskaia E, McHutchison J, et al. Retreatment of patients who failed 8 or 12 weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir-based regimens with Ledipasvir/sofosbuvir for 24 weeks. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S192.
55. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, Shiffman ML, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973-1982.
56. Chayama K, Suzuki F, Ikeda K, Toyoda H, Sato K, Karino Y, Matsuzaki Y, et al. Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir for treatment of HCV genotype 1b Japanese patients with or without cirrhosis: results from GIFT-I. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S235.
57. Lawitz E, Gane E, Pearlman B, Tam E, Ghesquiere W, Guyader D, Alric L, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet* 2015;385:1075-1086.
58. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, Kugelmas M, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet* 2015;385:1087-1097.
59. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, Brown DD, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naïve Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic HCV Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2015.
60. Poordad F, Lawitz E, Gutierrez J, Evans B, Howe A, Feng H, Li J, et al. C-SWIFT: Grazoprevir/Elbasvir + Sofosbuvir in cirrhotic and noncirrhotic, treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection, for durations of 4, 6 or 8 weeks and genotype 3 infection for durations of 8 or 12 weeks. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S192.
61. Poordad F, Sievert W, Mollison L, Bennett M, Tse E, Brau N, Levin J, et al. Fixed-Dose Combination Therapy With Daclatasvir, Asunaprevir, and Beclabuvir for Noncirrhotic Patients With HCV Genotype 1 Infection. *JAMA* 2015;313:1728-1735.
62. Muir A, Poordad F, Lalezari J. All-oral, fixed-dose combination therapy with daclatasvir/asunaprevir/beclabuvir, +/- ribavirin, for patients with chronic HCV genotype 1 infection and compensated cirrhosis : Unity-2 phase 3. SVR12 results. *Hepatology* 2014;60 (Suppl 1):LB2.
63. Tran T, Morgan T, Thuluvath P, Etz-korn K, Hinestrosa F, Tong M, McNally J, et al. Safety and Efficacy of Treatment with Sofosbuvir+GS-5816±Ribavirin for 8 or 12 Weeks in Treatment Naïve Patients with Genotype 1-6 HCV Infection. *Hepatology* 2014;60 (Suppl 1):237A.
64. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483-1493.
65. Dvory-Sobol H, Doehle B, Svarovskaia E. The prevalence of HCV NS5A, nucleoside and protease inhibitor resistance associated variants and the effects on treatment with ledipasvir/sofosbuvir +/- ribavirin in the phase 3 ION studies. International Workshop on Antiviral Drug Resistance, Berlin, Germany June 2014.
66. Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hezode C, Zoulim F, Mathurin P, Tran A, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis* 2015;15:397-404.
67. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, Mullhaupt B, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014;147:359-365 e351.

68. Forns X, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, Gilbert C, et al. Grazoprevir/Elbasvir plus Ribavirin For Chronic HCV Genotype-1 Infection After Failure of Combination Therapy Containing a Direct-Acting Antiviral Agent. *J Hepatol* 2015.
69. Pianko S, Flamm S, Shiffman M, Kumar S, Strasser S, Dore G, McNally J. High efficacy of treatment with sofosbuvir+GS-5816±ribavirin for 12 weeks in treatment experienced patients with genotype 1 or 3 HCV infection. 2014;60 (Suppl 1):A197.
70. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-1887.
71. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Shiffman ML, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867-1877.
72. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M, Sulkowski MS, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1604-1614.
73. Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat* 2014;21:762-768.
74. Kao J, Ahn S, Chien R, Jeong S, Peng C, Lim Y, Yang J, et al. 98% SVR12 in Korean and Taiwanese patients with chronic genotype 2 HCV infection receiving 12 weeks of Sofosbuvir plus ribavirin: results from an international, multicenter phase 3 study. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S638.
75. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, Symonds WT, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology* 2015;61:769-775.
76. Foster G, Pianko S, Cooper C, Brown A, Forton D, Nahass R, George J, et al. Sofosbuvir + PEGinterferon/ribavirin for 12 weeks vs Sofosbuvir + ribavirin for 16 or 24 weeks in genotype 3 HCV infected patients and treatment-experienced cirrhotic patients with genotype 2 HCV: The BOSON study. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S259.
77. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, Illeperuma A, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370:1993-2001.
78. Hezode C, de Ledinghen V, Fontaine H, Zoulim F, Lebray P, Boyer N, Larrey D, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir with or without ribavirin in patients with HCV genotype 3 infection: interim analysis of a French multicenter compassionate use program. *J Hepatol* 2015;60 (Suppl 2):S265.
79. Gane E, Ryland RA, D., Pang P, Symonds W, McHutchison J, Stedman C. Sofosbuvir/Ledipasvir fixed dose combination is safe and effective in difficult-to-treat populations including genotype-3 patients, decompensated genotype-1 patients, and genotype-1 patients with prior sofosbuvir treatment experience. *J Hepatol* 2014;60 (Suppl 1):S3.
80. Gane E, Hyland R, An D, Svarovskaia E, Pang P, Symonds W. High efficacy of LDV/SOF regimens for 12 weeks for patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Hepatology* 2014;60(Suppl):1274A.
81. Ruane PJ, Ain D, Stryker R, Meshrekey R, Soliman M, Wolfe PR, Riad J, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of chronic genotype 4 hepatitis C virus infection in patients of Egyptian ancestry. *J Hepatol* 2014.
82. Esmat G, Shiha GE, Omar R, Hassany M, Hammad R, Khairy M, Samir W, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in the treatment of Egyptian patients with chronic genotype 4 HCV infection. *Hepatology* 2014;60 (Suppl 1):662A.
83. Fontaine H, Hézode C, Zoulim F, Samuel D, Bourlière M, Haour G, Dorival-Mouly C, et al. Efficacy of the oral Sofosbuvir-based combinations in HCV genotype 4-mono-infected patients from the French observational cohort ANRS CO22 HEPATHER. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S278.
84. Kaapor R, Kohli A, Sidharthan S, Sims Z, Petersen T, Osinusi A, Nelson A, et al. All oral treatment for genotype 4 chronic hepatitis C infection with Sofosbuvir and Ledipasvir: interim results for the NIAID SYNARGY trial. *Hepatology* 2014;60 (Suppl 1):321A.

85. Abergel A, Loustaud-Ratti V, Metivier S, Jiang D, Kersey K, Knox S, Pang P, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir treatment results in high SVR rates in patients with chronic genotype 4 and 5 HCV infection. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S219.
86. Hezode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, Marcellin P, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2015.
87. Hassanein T, Sims KD, Bennett M, Gitlin N, Lawitz E, Nguyen T, Webster L, et al. A randomized trial of daclatasvir in combination with asunaprevir and beclabuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 4 infection. *J Hepatol* 2015.
88. Brown A, Hézode C, Zuckerman E, Foster GR, Zekry A, Roberts S, Howe A, et al. C-SCAPE: efficacy and safety of 12 weeks of Grazoprevir +/- Elbasvir +/- ribavirin in patients with HCV GT2, 4, 5 or 6 infection. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S619.
89. Kwo P, Gane E, Peng C, Pearlman B, Vireling J, Serfaty L, Buti M, et al. Efficacy and safety of Grazoprevir/Elbasvir +/- RBV for 12 weeks in patients with HCV G1 or G4 infection who previously failed PEGinterferon/RBV: C-EDGE treatment-experienced trial. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S675.
90. Dieterich D, Bacon B, Flamm S, Kowdley K, Milligan S, Tsai N, Younossi Z, et al. Final evaluation of 955 HCV patients treated with 12 week regimens containing Sofosbuvir +/- Simeprevir in the TRIO network: Academic and community treatment of a real-world, heterogenous population. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S621.
91. Sulkowski MS, Jacobson IM, Nelson DR. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:1560-1561.
92. Fried M, Forns X. Regimens of ABT-450/r/Ombitasvir and Dasabuvir with ribavirin achieve high SVR12 rates in HCV genotype 1-infected patients with cirrhosis, regardless of baseline characteristics. *Hepatology* 2014;60 (Suppl 1):A81.
93. Muir AJ, Poordad F, Lalezari J, Everson G, Dore GJ, Herring R, Sheikh A, et al. Daclatasvir in Combination With Asunaprevir and Beclabuvir for Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection With Compensated Cirrhosis. *JAMA* 2015;313:1736-1744.
94. Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, Villamil FG, et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:27-35.
95. Chayama K, Notsumata K, Kurosaki M, Sato K, Rodrigues L, Jr., Setze C, Badri P, et al. Randomized trial of interferon- and ribavirin-free ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in treatment-experienced hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology* 2015;61:1523-1532.
96. Dore GJ, Lawitz E, Hezode C, Shafran SD, Ramji A, Tatum HA, Taliani G, et al. Daclatasvir plus peginterferon and ribavirin is noninferior to peginterferon and ribavirin alone, and reduces the duration of treatment for HCV genotype 2 or 3 infection. *Gastroenterology* 2015;148:355-366 e351.
97. Esteban R, Nyberg L, Lalezari J, Ni L, Doehle B, Kanwar B, Brainard D. Successful retreatment with sofosbuvir-containing regimens for HCV genotype 2 or 3 infected patients who failed prior sofosbuvir plus ribavirin therapy. *J Hepatol* 2014;60 (Suppl 1):S4.
98. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, Thuluvath PJ, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut* 2014.
99. Moreno C, Hezode C, Marcellin P, Bourgeois S, Francque S, Samuel D, Zoulim F, et al. Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naïve or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. *J Hepatol* 2015.
100. Krishnan P, Tripathi R, Schnell G, Reisch T, Beyer J, Dekhtyar T, Irvin M, et al. Long-term follow-up of treatment-emergent resistance-associated variants in NS3, NS5A and NS5B with Paritaprevir/R-, Ombitasvir- and Dasabuvir-based regimens. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S220.

101. Wyles D, Pockros P, Morelli G, Younes Z, Svarovskaia E, Yang JC, Pang PS, et al. Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for patients with genotype 1 hepatitis C virus previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens. *Hepatology* 2015;61:1793-1797.
102. Sidharthan S, Kohli A, Sims Z, Nelson A, Osinusi A, Masur H, Kottlil S. Utility of hepatitis C viral load monitoring on direct-acting antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2015;60:1743-1751.
103. Larrey D, Salse A, Ribard D, Boutet O, Hyrilles-Blanc V, Niang B, Pageaux GP, et al. Education by a nurse increases response of patients with chronic hepatitis C to therapy with peginterferon-alpha2a and ribavirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:781-785.
104. Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bini EJ, Shen H, Ho SB, Wright T, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology* 2006;130:1607-1616.
105. Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ, Herring RW, Jr., Ratzliff V, Ding X, Wang J, et al. Concordance of sustained virological response 4, 12, and 24 weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;61:41-45.
106. Grebely J, Pham ST, Matthews GV, Petoumenos K, Bull RA, Yeung B, Rawlinson W, et al. Hepatitis C virus reinfection and superinfection among treated and untreated participants with recent infection. *Hepatology* 2012;55:1058-1069.
107. Hill A, Saleem J, Heath K, Simmons B. Effects of sustained virological response (SVR) on the risk of liver transplant, hepatocellular carcinoma, death and re-infection: meta-analysis of 129 studies in 23,309 patients with hepatitis C infection. *Hepatology* 2014;60 (Suppl 1):218A.
108. Younossi Z, Henry L. Systematic review: patient-reported outcomes in chronic hepatitis C--the impact of liver disease and new treatment regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:497-520.
109. Aql B, Pungpapong S, Werner T, Chervenak A, Rakela J, Watt K. The use of Simeprevir and Sofosbuvir to treat HCV G1 in the liver transplant setting: the experience in 3 US centers. *Hepatology* 2014;60 (Suppl 1):206A.
110. Reddy K, Lim J, Kuo A, Di Bisceglie A, Vargas H, Galati J, Morelli G, et al. All oral HCV therapy is safe and effective in patients with decompensated cirrhosis: report from HCV-TARGET. *J Hepatol* 2015;62 (suppl 2):S193.
111. Poordad F, Schiff E, Vierling J, Landis C, Fontana R, Yang R, McPhee F, et al. Daclatasvir, Sofosbuvir, and ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or posttransplant recurrence: Phase 3 ALLY-1 study. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S261.
112. Foster G, McLauchlan J, Irving W, Cheung M, Hudson B, Verma S, Agarwal K, et al. Treatment of decompensated HCV cirrhosis in patients with diverse genotypes: 12 weeks Sofosbuvir and NS5A inhibitors with/without ribavirin is effective in HCV genotypes 1 and 3. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S190.
113. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, Jr., Fried MW, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients with Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015.
114. Jacobson I, Poordad F, Firpi-Morell R, Everson G, Verna E, Bhanja S, Zhang B, et al. Efficacy and safety of Grazoprevir and Elbasvir in hepatitis C genotype 1-infected patients with Child-Pugh class B cirrhosis (C-SALT part A). *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S193.
115. Afdhal N, Everson G, Calleja J, McCaughan G, Bosch J, Denning J, Brainard D, et al. Effect of long term viral suppression with Sofosbuvir + ribavirin on hepatic venous pressure gradient in HCV-infected patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S269.
116. Ruiz I, Feray C, Pawlotsky JM, Hezode C. Patient with decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis delisted for liver transplantation after successful sofosbuvir-based treatment. *Liver Transpl* 2015;21:408-409.
117. Forns X, Charlton M, Denning J, McHutchison JG, Symonds WT, Brainard D, Brandt-Sarif T, et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2014.

118. Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown RS, Jr., Curry MP, Kwo PY, Fontana RJ, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology* 2015;148:108-117.
119. Coilly A, Fougerou C, de Lédighen V, Houssel-Debry P, Duvoux C, Di Martino V, Radenne S, et al. The association of Sofosbuvir and daclatasvir for treating severe recurrence of HCV infection after liver transplantation: results from a large French prospective multicentric ANRS CO23 CUPILT cohort. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S237.
120. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R, Jr., Gordon F, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med* 2014;371:2375-2382.
121. Pungpapong S, Aqel B, Leise M, Werner T, Murphy J, Henry T, Ryland K, et al. Multicenter experience using Sofosbuvir and simeprevir with/without ribavirin to treat HCV genotype 1 after liver transplant. *Hepatology* 2015;61:1880-1886.
122. Brown R, Reddy K, O'Leary J, Kuo A, Morelli G, Stravitz R, Durant C, et al. Safety and efficacy of new DAA-based therapy for hepatitis C post-transplant: interval results from the HCV-TARGET longitudinal observational study. *Hepatology* 2014;60 (Suppl 1):LB-4.
123. Reddy K, Everson G, Flamm S, Denning J, Arterburn S, Brandt-Sarif T, Pang P, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with post transplant recurrence: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology* 2014;60 (Suppl 1):200A.
124. Pol S, Lucier S, Fontaine H, Dorival C, Petrov-Sanchez V, Bourlière M, Capeau J, et al. Negative impact of HBV/HCV coinfection on HBV or HCV-monoinfection: data from the French cohort - ANRS CO22 HEPATHER. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S488.
125. Gane EJ, Robson RA, Bonacini M, Maliakkal B, Liu L, Sajwani K, Stamm L, M., et al. Safety, antiviral efficacy and pharmacokinetics of sofosbuvir in patients with severe renal impairment. *Hepatology* 2014;60 (Suppl):667A.
126. Bhamidimarri KR, Gutierrez JA, Grigorian A, Peyton L, Levy C, O'Brien C, Martin P. Urgent treatment with sofosbuvir based regimen for hepatitis C genotype 1 patients with severe renal insufficiency (GFR < 30 ml/min). *Hepatology* 2014;60 (Suppl):688A.
127. Nazario H, Ndungu M, Modi A. Safety and efficacy of Sofosbuvir + Simeprevir without ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected patients with end-stage renal disease or GFR < 30 mL/min. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S635.
128. Czul F, Schiff E, Peyton A, Levy C, Hernandez MG, Jeffers L, O'Brien C, et al. First ribavirin-free Sofosbuvir and Simeprevir treatment of hepatitis C genotype 1 patients with severe renal impairment (GFR < 30 mL/min or dialysis). *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S670.
129. Saxena V, Korashy F, Sise M, Lim J, Chung R, Liapakis A, Nelson D, et al. Safety and efficacy of Sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C infected patients with reduced renal function: real-world experience from HCV-TARGET. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S267.
130. Mogalian E, Mathias A, Yang JC, Pang PS, Moorehead L, Hernandez MG, Lasseter KC, et al. The pharmacokinetics of ledipasvir, and HCV specific NS5A inhibitor, in HCV uninfected subjects with severe renal impairment. *Hepatology* 2014;60 (Suppl):1145A.
131. Khatri A, Dutta S, Marbury TC, Preston RA, Rodrigues-Jr L, Wang H, Awni W, et al. The pharmacokinetics and safety of the direct acting antiviral regimen of ABT-450/r, ombitasvir, with/without dasabuvir in subjects with mild, moderate and severe renal impairment compared to subjects with normal renal function. *Hepatology* 2014;60 (Suppl):320A.
132. Pockros P, Reddy K, Mantry P, Cohen EB, Bennett M, Sulkowski M, Bernstein D, et al. Safety of Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir plus Dasabuvir for treating HCV GT1 infection in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease: the RUBY-1 study. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S257.
133. Roth DA, Nelson D, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H, Martin P, et al. C-SURFER: Grazoprevir plus Elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and chronic kidney disease. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S264.

134. Scott DR, Wong JK, Spicer TS, Dent H, Mensah FK, McDonald S, Levy MT. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation* 2010;90:1165-1171.
135. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002;74:427-437.
136. Van Wagner LB, Baker T, Ahya SN, Norvell JP, Wang E, Levitsky J. Outcomes of patients with hepatitis C undergoing simultaneous liver-kidney transplantation. *J Hepatol* 2009;51:874-880.
137. Kroes AC, de Man RA, Niesters HG, Schalm SW, Weimar W, Balk AH. Fatal hepatitis C virus infection in a heart transplant recipient detectable by polymerase chain reaction only. *J Hepatol* 1994;21:1113-1115.
138. Lin MH, Chou NK, Chi NH, Chen YS, Yu HY, Huang SC, Ko WJ, et al. The outcome of heart transplantation in hepatitis C-positive recipients. *Transplant Proc* 2012;44:890-893.
139. Durante-Mangoni E, Ragone E, Pinto D, Iossa D, Covino FE, Maiello C, Utili R. Outcome of treatment with pegylated interferon and ribavirin in heart transplant recipients with chronic hepatitis C. *Transplant Proc* 2011;43:299-303.
140. Wang BY, Chang HH, Chen IM, Shih CC, Yang AH. Peginterferon alpha-2b and acute allograft failure in a heart transplant recipient. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1645-1647.
141. Honaker MR, Stratta RJ, Lo A, Egidi MF, Shokouh-Amiri MH, Grewal HP, Alloway RR, et al. Impact of hepatitis C virus status in pancreas transplantation: a case controlled study. *Clin Transplant* 2002;16:243-251.
142. Bortolotti F, Verucchi G, Camma C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G, Giacchino R, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology* 2008;134:1900-1907.
143. Abravanel F, Mansuy JM, Huynh A, Kamar N, Alric L, Peron JM, Recher C, et al. Low risk of hepatitis E virus reactivation after haematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol* 2012;54:152-155.
144. Martin NK, Vickerman P, Grebely J, Hellard M, Hutchinson SJ, Lima VD, Foster GR, et al. Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: Modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. *Hepatology* 2013;58:1598-1609.
145. Echevarria D, Gutfraind A, Boo-dram B, Major M, Cotler S, Dahari H. Modeling treatment scale up effect on hepatitis C prevalence among persons who inject drugs in metropolitan Chicago. *Hepatology* 2014;60 (suppl S1):974.
146. Puoti M, Cooper C, Sulkowski M, Foster G, Berg T, Villa E, Rodriguez-Perez F, et al. ABT-450/r/Ombitasvir + Dasabuvir with or without ribavirin in HCV genotype 1-infected patients receiving stable opioid substitution treatment: pooled analysis of efficacy and safety in phase 2 and 3 trials. *Hepatology* 2014;60 (Suppl S1):1938.
147. Aspinall EJ, Corson S, Doyle JS, Grebely J, Hutchinson SJ, Dore GJ, Goldberg DJ, et al. Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;57 Suppl 2:S80-89.
148. Gerber JG, Rhodes RJ, Gal J. Stereoselective metabolism of methadone N-demethylation by cytochrome P4502B6 and 2C19. *Chirality* 2004;16:36-44.
149. Denning J. *Hepatology* 2011;54 (Suppl S1).
150. Beumont-Mauviel M. *Hepatology* 2011;54 (Suppl S1).
151. Semaille C, Le Strat Y, Chiron E, Chemlal K, Valantin MA, Serre P, Cate L, et al. Prevalence of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus among French prison inmates in 2010: a challenge for public health policy. *Euro Surveill* 2013;18.
152. Cacoub P, Dabis F, Costagliola D, Almeida K, Lert F, Piroth L, Semaille C. Burden of HIV and hepatitis C co-infection: the changing epidemiology of hepatitis C in HIV-infected patients in France. *Liver Int* 2015;35:65-70.
153. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011;8:12-22.

154. Sanmartin R, Tor J, Sanvisens A, Lopez JJ, Jou A, Muga R, Ojanguren I, et al. Progression of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected individuals on antiretroviral therapy with early stages of liver fibrosis at baseline. *HIV Med* 2014;15:203-212.
155. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, Luetkemeyer AF, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA* 2014;312:353-361.
156. Molina JM, Orkin C, Iser DM, Zamora FX, Nelson M, Stephan C, Massetto B, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet* 2015;385:1098-1106.
157. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, Meissner EG, Bon D, et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *JAMA* 2015;313:1232-1239.
158. Cooper C, Naggie S, Saag M, Yang J, Stamm LM, Pang P, McHutchison J, et al. A single tablet regimen of Ledipasvir/Sofosbuvir for 12 weeks in HCV genotype 1 or 4 infected patients with HIV-1 co-infection: the phase 3 ION-4 study. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S675.
159. Rockstroh J, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, Matthews G, et al. C-EDGE coinfection: Phase 3 study of Grazoprevir/Elbasvir in patients with HCV/HIV. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S675.
160. Fontaine H, Lacombe K, Dhiver C, Rosenthal E, Metivier S, EAntonini-Michelle T, Valantin M, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir with or without ribavirin in patients with HIV-HCV co-infection: interim analysis of a French multicenter compassionate use program. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S275.
161. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, Trinh R, Lalezari J, Wang C, Slim J, et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *JAMA* 2015;313:1223-1231.
162. Wyles D, Ruane O, Sulkowsky M, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan T, Sherman K, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for treatment of HCV genotypes 1–4 in HIV-HCV coinfection: The ALLY-2 study *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S263.

Liens d'intérêt

Pr Olivier Chazouillères. Aucun lien d'intérêt

Dr Hélène Fontaine : AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck

Dr Bertrand Hanslik : Roche, Merck, Bristol Myers Squibb, Gilead, Janssen, Abbvie

Pr Christophe Hézode : AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck

Pr Patrick Hillon. Aucun lien d'intérêt

Pr Victor de Lédinghen : AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck

Pr Georges-Philippe Pageaux : Astellas, Bristol Myers Squibb, Gilead, Merck

Dr Christophe Renou : AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead, Janssen

Pr Dominique Salmon : Bristol Myers Squibb, Gilead, Janssen

Pr Albert Tran : AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck

Pr Fabien Zoulim : AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck

ANNEXE 1

Programme de la journée du 29 mai 2015

Session 1 Modérateurs : **D. Guyader (Rennes)** – **L. Serfaty (AP-HP Saint-Antoine)**

Nouvelles molécules & génotypes 2-3

Classes thérapeutiques	M. Bourlière (Marseille)
Résistance virologique	JM. Pawlotsky (APHP Henri Mondor)
Génotype 2	D. Thabut (APHP Pitié Salpêtrière)
Génotype 3	JP. Bronowicki (Nancy)

Session 2 Modérateurs : **JP. Zarski (Grenoble)** – **T. Fontanges (Bourgoin-Jallieu)**

Génotypes 1 & 4

Génotype 1	V. Leroy (Grenoble)
Génotype 4, 5 et 6	T. Asselah (APHP Clichy)

Session 3 Modérateurs : **S. Pol (APHP Cochin)** – **A. Pauwels (Gonnesse)**

Populations particulières

Populations vulnérables (prisons, CSAPA, hépatites aiguës)	F. Bailly (Lyon)
Co-infection VHC/VIH	L. Piroth (Dijon)
Transplantation hépatique	JC. Duclos-Vallée (APHP Paul Brousse)
Manifestations extra-hépatiques & transplantation rénale	L. Alric (Toulouse)

Session 4 Modérateur : **S. Pol (APHP Cochin)** – **T. Poynard (APHP Pitié Salpêtrière)**

Qui traiter en 2015 ?

Pour traiter tous les malades tout de suite	Ph. Mathurin (Lille)
Pour un traitement échelonné dans le temps	Y. Yazdanpanah (AHP Bichat)

ANNEXE 2

Recommandations de traitement des patients selon leur génotype

Génotype 1	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Génotype 1 non cirrhotique			
Naifs	Sofosbuvir + Simeprevir (G1b)	12	A
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	A
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a)	12	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1b)	12	A
	Grazoprevir + Elbasvir	12	A
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir + ribavirine (G1a)	12	A
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir (G1b)	12	A
	Sofosbuvir + GS-5816	12	B
Pré-traités PEG ribavirine ± Telaprevir ou Boceprevir	Sofosbuvir + Simeprevir (G1b, échec PEG ribavirine)	12	B
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	A
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a échec PEG ribavirine)	12	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1b échec PEG ribavirine)	12	A
	Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine	12	A
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir (G1b échec PEG ribavirine)	12	C
	Sofosbuvir + GS-5816	12	B
Génotype 1 avec cirrhose compensée			
Naifs	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	A
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	A
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine	12	A
	Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine	12	A
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir + ribavirine (G1a)	12	A
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir (G1b)	12	A
	Sofosbuvir + GS-5816	12	B
Pré-traités PEG RBV ± Telaprevir ou Boceprevir	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	A
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	A
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a échec PEG ribavirine)	24	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1b échec PEG ribavirine)	12	A
	Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine	16	C
Génotype 1 avec cirrhose décompensée Child B			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	B
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	AE
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	B
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24	AE

Génotype 2	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Pas de cirrhose			
Naifs	Sofosbuvir + ribavirine	12	A
Pré-traités	Sofosbuvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	AE
Cirrhose compensée			
Naifs	Sofosbuvir + ribavirine	12	A
Pré-traités	Sofosbuvir + ribavirine	24	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	AE
Cirrhose décompensée			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	AE

Génotype 3	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Pas de cirrhose			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	A
	Sofosbuvir + GS-5816	12	B
Cirrhose compensée			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	12	B
	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24	B
	Sofosbuvir + GS-5816 + ribavirine	12	B
Cirrhose décompensée			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24	AE

Génotype 4	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Pas de cirrhose			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Simeprevir	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	B
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + ribavirine	12	A
Naifs	Grazoprevir + Elbasvir	12	C
	Sofosbuvir + GS-5816	12	C
Cirrhose compensée			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Simeprevir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Simeprevir	24	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	AE
Cirrhose décompensée			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	AE
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	24	C

Génotype 5 et 6	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Pas de cirrhose			
Naifs ou pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	AE
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	B
Cirrhose compensée			
Naifs ou pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	AE
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	AE
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24	C

Les propositions sont indiquées par ordre chronologique d'arrivée des médicaments en ATU ou AMM.