

Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C

Mars 2017



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

Présidents

Pr Ariane Mallat (APHP Henri Mondor)

Pr Christophe Bureau (CHU Toulouse)

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)

Dr Pascale Trimoulet (CHU Bordeaux)

SOMMAIRE

INTRODUCTION

OBJECTIFS DE LA PRISE EN CHARGE

METHODOLOGIE

EVALUATION PRE-THERAPEUTIQUE

4.1. Recherche d'une autre cause de maladie hépatique	8
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 virologique	10

MEDICAMENTS DE L'HEPATITE C

TRAITEMENT DES PATIENTS NAÏFS DE TRAITEMENT PAR AGENT ANTIVIRAL DIRECT

6.1. Traitement des patients de génotype 1	16
6.2. Traitement des patients de génotype 2	22
6.3. Traitement des patients de génotype 3	24
6.4. Traitement des patients de génotype 4	26
6.5. Traitement des patients de génotype 5 ou 6	28

TRAITEMENT DES PATIENTS EN ECHEC D'UNE COMBINAISON PAR AGENT ANTIVIRAL DIRECT

7.1 Diagnostic de la résistance	31
7.1.1 Méthodes de recherche des RAS (resistance associated substitutions)	31
7.1.2 Prévalence et évolution des RAS à l'échec	32
7.2. Résistance aux inhibiteurs de NS5B	33
7.3. Résistance aux inhibiteurs de NS3	34
7.4. Résistance aux inhibiteurs de NS5A	34

7.5. Traitement des patients en échec d'un traitement oral sans inhibiteur de NS5A (Sofosbuvir + ribavirine ou Sofosbuvir + Simeprevir)	35
---	----

7.6. Traitement des patients en échec d'un traitement comportant un inhibiteur de NS5A.....	37
---	----

TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC MALADIE SEVERE DU FOIE

8.1. Cirrhose décompensée.....	39
--------------------------------	----

8.2 Transplantation hépatique	41
-------------------------------------	----

8.2.1. Histoire naturelle.....	41
--------------------------------	----

8.2.2. Traitement après transplantation hépatique.....	43
--	----

TRAITEMENT DES POPULATIONS PARTICULIERES

9.1. Patients en insuffisance rénale sévère ou hémodialysés.....	46
--	----

9.2. Patients coinfectés avec le VHB	50
--	----

9.3. Patients transplantés d'organe	51
---	----

9.4. Hémoglobinopathies et hémophilie.....	52
--	----

9.5. Enfants, adolescents et personnes âgées	53
--	----

9.6. Usagers de drogues	54
-------------------------------	----

9.7. Personnes détenues	56
-------------------------------	----

9.8. Personnes migrantes	57
--------------------------------	----

9.9. Personnes en situation de précarité	57
--	----

9.10. Hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH)	58
--	----

HEPATITES AIGUES

10.1. Histoire naturelle.....	58
-------------------------------	----

10.2. Prise en charge des hépatites virales aiguës C.....	59
---	----

SUIVI PENDANT ET APRES TRAITEMENT

11.1. Suivi pendant le traitement.....	60
--	----

11.2 Gestion des effets indésirables	62
--	----

11.3 Gestion des interactions médicamenteuses	64
---	----

11.4 Suivi virologique	65
------------------------------	----

11.5 Suivi de la maladie hépatique	65
--	----

11.6. Situations particulières.....	66
-------------------------------------	----

EDUCATION THERAPEUTIQUE

REFERENCES

LIENS D'INTERET

ANNEXES

Depuis les recommandations AFEF précédemment publiées en 2015 et 2016, le développement de molécules pangénotypiques bouleverse la prise en charge thérapeutique des patients. Il est nécessaire de simplifier la stratégie thérapeutique en privilégiant les traitements pangénotypiques, de courte durée, sans ribavirine, en une prise par jour, avec peu d'interactions médicamenteuses. Cette simplification s'intègre dans le cadre de l'accès universel au traitement de l'hépatite C annoncé en mai 2016 par Madame la Ministre des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des femmes. La simplification des recommandations permettra ainsi un traitement plus facile de l'ensemble des patients, y compris les plus vulnérables.

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 avoir accès à la meilleure démarche thérapeutique possible en vue de contrôler l'épidémie d'infection virale C en France. Ces recommandations AFEF sont une actualisation de celles publiées en février 2016 (soutenues par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française). La prise en charge des patients coinfectés VHC-VIH, identique à celle des patients monoinfectés, n'est plus individualisée dans ces recommandations.

2. Objectifs de la prise en charge

L'hépatite chronique virale C est à la fois une maladie virale et une maladie hépatique et extra-hépatique. L'objectif principal du traitement est la guérison virologique c'est à dire l'obtention d'une réponse virologique soutenue (ARN du VHC indétectable) 12 semaines après la fin du traitement. La « guérison » virologique est généralement associée à une amélioration clinique et une lente régression des lésions hépatiques chez les malades sans cirrhose (1). Cependant, chez les patients 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 (2). La prise en charge globale des patients doit être poursuivie notamment en ce qui concerne les comorbidités hépatiques (consommation d'alcool, syndrome métabolique).

3. Méthodologie

Ces recommandations AFEF ont été établies par un panel d'experts désignés par le Conseil d'Administration de l'AFEF. Ces recommandations se sont fondées 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 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.

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 (diabète, surpoids ou obésité, dyslipidémie, auto immunité, maladie métabolique) 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.

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 (3, 4).

Le dépistage des varices oesophagiennes est à effectuer selon les recommandations internationales de Baveno VI (5). Chez les patients qui ont une valeur d'élasticité hépatique < 20 kPa et un taux de plaquettes > 150 G/L, il n'est pas nécessaire de faire une endoscopie digestive haute pour rechercher des varices oesophagiennes. Il suffit de suivre ces patients par une mesure de l'élasticité hépatique et une Numération Formule Sanguine plaquettes une fois par an. En cas d'élévation de l'élasticité hépatique ou d'aggravation de la thrombopénie, une endoscopie digestive haute doit être réalisée.

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 est disponible en ligne sur le site de l'AFEf (www.afef.asso.fr). Chez les patients cirrhotiques à haut risque de CHC (comorbidités, âge > 50 ans, hypertension portale, score de Child B ou C) une imagerie en coupe doit être discutée, notamment si l'échographie abdominale n'est pas d'excellente qualité.

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 interprétable le plus sévère doit être pris en compte pour le suivi (AE)**
- 6. En l'absence de traitement, les patients doivent être suivis annuellement par une consultation médicale et une méthode non-invasive de diagnostic de la fibrose hépatique (AE)**
- 7. En cas de fibrose sévère ou de cirrhose, il est recommandé de réaliser (A)**
 - un suivi spécialisé par un hépato-gastroentérologue**
 - le dépistage endoscopique des varices œsophagiennes selon les recommandations de Baveno VI**
 - le dépistage semestriel du carcinome hépatocellulaire par échographie abdominale couplée au Doppler**

4.2.2. Facteurs d'aggravation de la fibrose hépatique

Les facteurs d'aggravation de la fibrose hépatique sont nombreux. Ils doivent être évalués lors de la prise en charge d'un patient : âge, sexe masculin, consommation d'alcool et/ou de tabac et/ou de cannabis, syndrome métabolique (surpoids ou obésité, diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie), coinfection avec le VIH (non contrôlée) ou le VHB, infection par un VHC de génotype 3 (6, 7).

Lors de la prise en charge d'un patient, il faut systématiquement évaluer la consommation d'alcool (8). 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 complémentaire (consultation diététique, de diabétologie, de cardiologie...).

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 (consommations d'alcool et de cannabis, surpoids, diabète, dyslipidémie, coinfections virales) doivent être évaluées et prises en charge (A)**
- 3. Chez les patients cirrhotiques à haut risque de CHC (antécédent de carcinome hépatocellulaire, âge > 50 ans, hypertension portale, syndrome métabolique, consommation d'alcool, coinfection virale, score de Child B ou C), une imagerie en coupe avant traitement doit être discutée (AE)**

4.3. Evaluation virologique

La détermination du génotype du VHC (et de ses sous-types) est indispensable avant initiation d'un traitement en utilisant une technique de dernière génération. La quantification de l'ARN du VHC est indiquée chez les patients qui doivent 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 en utilisant une technique de dernière génération.

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. 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 1 et 2.

Tableau 1. Médicaments de l'hépatite C.

Classes thérapeutiques	Molécules
Inhibiteurs de protéase NS3/4A	Paritaprevir/ritonavir Grazoprevir Voxilaprevir Glecaprevir
Inhibiteurs de NS5A	Daclatasvir Ledipasvir Ombitasvir Elbasvir Velpatasvir Pibrentasvir
Inhibiteurs de NS5B Nucléosidiques ou nucléotidiques Non-nucléosidiques	Sofosbuvir Dasabuvir

Tableau 2. 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
Daclatasvir (Daklinza®)	Comprimés à 30 et 60 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 (Zepatier®)	Comprimés avec Grazoprevir 100 mg et Elbasvir 50 mg	1 comprimé par jour
Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®)	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Velpatasvir 100 mg	1 comprimé par jour
Glecaprevir + Pibrentasvir	Comprimés avec Glecaprevir 100 mg et Pibrentasvir 40 mg	3 comprimés une fois par jour
Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Velpatasvir 100 mg et Voxilaprevir 100 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 (débit de 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-glycoprotein). 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 P-gp comme la rifampicine, la carbamazépine, ou la phénytoïne. Il existe aussi des

interactions avec la rifabutine, la rifapentine, et le modafinil. L'administration d'amiodarone (et possiblement aussi la dronedanone) avec le Sofosbuvir est contre-indiquée du fait du risque de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire. Le mécanisme de cette interaction n'est pas connu.

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), certains antirétroviraux (inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase, inhibiteurs de protéase, evitegravir/cobisistat) 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, atazanavir, evitegravir/cobisistat).

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 (débit de filtration glomérulaire estimé $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) 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 en même temps que le Ledipasvir. Le Ledipasvir entraîne une surexposition au Ténofovir. L'association Sofosbuvir + Ledipasvir et Ténofovir est contre indiquée si le débit de filtration glomérulaire estimé est inférieur à 30 ml/min/1,73m².

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. Par contre, cette combinaison est contre-indiquée chez les patients avec cirrhose Child B ou C. Chez les patients avec insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé < 30 ml/min/1,73m²), 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 et plusieurs antirétroviraux de la classe des

inhibiteurs non nucléosidiques de la RT (efavirenz, nevirapine), les inhibiteurs de protéase (lopinavir, fosamprénavir) et l'élvitégavir/cobisistat sont contre indiqués avec le Paritaprevir.

Le **Grazoprevir** (100 mg) est associé à l'**Elbasvir** (50 mg) sous forme d'un comprimé par jour. Le traitement peut être pris avec ou sans nourriture. L'Elbasvir et le Grazoprevir sont partiellement éliminés par métabolisme oxydatif, principalement par le CYP3A. Ils sont éliminés dans les selles. Le Grazoprevir est un substrat du CYP3A4, de la P-gp et de OATP1B1/3, et un inhibiteur de CYP2C8, 3A4 et UGT1A1. L'Elbasvir est un substrat du CYP3A4, de la P-gp et de l'OATP. Les médicaments contre-indiqués avec la prise de Grazoprevir + Elbasvir sont les suivants : phénytoïne, carbamazépine, bosentan, étravirine, modafinil, millepertuis, rifampicine, efavirenz, névirapine, étravirine, atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir, cobicistat, ciclosporine. Dans les essais cliniques, 1 % des sujets ont eu un taux de transaminases supérieur à 5 fois la limite supérieure de la normale, sans conséquence clinique et se normalisant à l'arrêt du traitement. Aucune modification de dose n'est nécessaire chez les sujets âgés, chez les sujets ayant une insuffisance rénale ou une cirrhose Child A. Par contre, l'association Grazoprevir + Elbasvir est contre-indiquée chez les patients qui ont une cirrhose Child B ou C.

Le **Velpatasvir** est un inhibiteur pangénotypique de la protéine NS5A. Le Velpatasvir (100 mg) est associé au Sofosbuvir (400 mg) sous forme d'un comprimé par jour pris avec ou sans nourriture. Le Velpatasvir est rapidement absorbé avec une concentration plasmatique maximale 1,5 à 2,5 heures après l'absorption. Sa demi-vie (selon la dose) varie de 14 à 18 heures. In vitro, le Velpatasvir est métabolisé par les cytochromes CYP2B6, CYP2C8 et CYP3A4. Le Velpatasvir est principalement transporté par les protéines P-gp et BCRP. L'excrétion du Velpatasvir est majoritairement biliaire. Aucune modification de dose n'est nécessaire chez les patients avec insuffisance hépatique même sévère (cirrhose Child C) ou rénale. Les principaux effets secondaires sont des céphalées, de la fatigue et des nausées. Les médicaments contre-indiqués avec la prise de Velpatasvir sont les suivants : rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phenobarbital, phénytoïne, et le millepertuis. La solubilité du velpatasvir diminue avec l'augmentation du pH. La prise d'inhibiteurs de la pompe à protons est fortement déconseillée au cours du traitement par Velpatasvir. En cas de nécessité, le Velpatasvir doit être pris avec de la nourriture et 4 heures avant la prise de l'inhibiteur de la pompe à protons (à une dose maximale équivalente à 20 mg d'oméprazole). L'association Sofosbuvir + Velpatasvir augmente l'exposition au Tenofovir. De ce fait, la fonction rénale doit être surveillée chez les patients traités par Tenofovir.

Le **Glecaprevir** (100 mg) est associé au **Pibrentasvir** (40 mg) et la posologie recommandée est de 3 comprimés par jour en une seule prise (soit Glecaprevir 300 mg/j et Pibrentasvir 120 mg/j). Glecaprevir et Pibrentasvir (G/P) ont un métabolisme faible et sont principalement excrétés par voie biliaire. G/P ont une faible activité inhibitrice des CYP1A2 et CYP3A, n'inhibent pas CYP2D6 et CYP2C19, et n'affectent pas CYP2C9. Une interaction médicamenteuse significative n'est pas attendue avec les substrats de ces enzymes. D'autres études d'interactions médicamenteuses ont montré que G/P pourrait inhiber la glycoprotéine P (P-gp), les transporteurs P-gp et la BCRP et faiblement inhiber l'UDP glucuronosyltransferase (UGT) 1A1.

Le **Voxilaprevir** (100 mg) est associé au Sofosbuvir (400 mg) et au Velpatasvir (100 mg) sous forme d'un comprimé par jour. Le Voxilaprevir est principalement éliminé par excrétion biliaire. *In vitro*, le Voxilaprevir est faiblement métabolisé par le CYP2C8 et le CYP3A4. Le Voxilaprevir est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %). Le Voxilaprevir n'est pas un inducteur ou un inhibiteur des CYP. Le Voxilaprevir n'est pas un inhibiteur de la P-gp et inhibe faiblement la BCRP. Le Voxilaprevir interagit avec le BSEP, OATP1B1 et OATP1B3.

6. Traitement des patients naïfs de traitement par agent antiviral direct

Les options thérapeutiques proposées sont indiquées selon leur niveau de preuve, leur efficacité, leur tolérance et leur simplicité d'utilisation. Elles sont résumées en annexe 1. Elles intègrent les molécules qui devraient être commercialisées en 2017. Les recommandations *en italique* concernent les molécules qui devraient être commercialisées en 2018.

6.1. Traitement des patients de génotype 1

Plusieurs schémas thérapeutiques sont disponibles. Ils sont sans ribavirine, d'une durée maximale de 12 semaines et ne nécessitent pas de réalisation d'un test de résistance.

Quatre options sont disponibles pour le traitement des patients infectés par le génotype 1:

- Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 semaines
- Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines
- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 8 à 12 semaines

Deux autres associations sont en cours de développement :

- Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 à 12 semaines
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 8 semaines

Génotype 1, Option 1

Les patients de génotype 1 peuvent être traités par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude ASTRAL-1, 328 patients (19 % de patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines. La RVS était de 99 % (9). Dans l'étude POLARIS 2, la RVS était de 98 % (228/232), sans influence du sous-type (1a ou 1b) et du statut cirrhotique ou non (10). Dans l'étude de Pianko et al, 108 patients, en échec d'un traitement par inhibiteur de protéase de 1ère génération, ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir ± ribavirine pendant 12 semaines (11). La RVS variait de 86 % à 100 % selon les groupes.

En conclusion, l'association Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines peut être utilisée sans ribavirine chez tous les patients infectés par un génotype 1. La possibilité de raccourcir la durée du traitement de Sofosbuvir + Velpatasvir à 8 semaines chez certains patients n'a pas été évaluée.

Génotype 1, Option 2

Les patients de génotype 1 peuvent être traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 à 12 semaines.

Commentaires

Plusieurs études évaluant l'efficacité et la tolérance de Sofosbuvir + Ledipasvir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines chez un grand nombre de malades ont suggéré que les patients pré-traités par interféron pégylé et ribavirine ± inhibiteur de protéase) devaient être traités pendant 12 semaines avec ribavirine ou pendant 24 semaines sans ribavirine (ION-2, SIRIUS, analyse poolée). De ce fait cette stratégie ne peut plus être recommandée chez ces patients. En revanche, il a été montré que les patients jamais traités pouvaient recevoir Sofosbuvir + Ledipasvir sans ribavirine pendant 12 semaines (ION-1, analyse poolée) (12-14). La RVS variait de 94 % à 99 %. Le seul facteur prédictif d'échec était la présence d'une cirrhose (92 % versus 98 %), suggérant la supériorité d'un schéma thérapeutique long chez ces patients.

Dans l'étude ION-3, 647 patients non cirrhotiques ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 semaines (avec et sans ribavirine) ou 12 semaines sans ribavirine (15). La RVS variait de 93 % à 95 %, sans rôle prédictif de la sévérité de la fibrose, de la durée de traitement ou du sous-type viral.

Dans l'étude SIRIUS, 155 patients cirrhotiques en échec d'un traitement comprenant du Telaprevir ou du Boceprevir ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 24 semaines ou par Sofosbuvir +

Ledipasvir + ribavirine pendant 12 semaines (16). La RVS variait de 96 % à 97 %, sans influence du sous-type viral.

Dans l'analyse poolée des études de phase 2 et 3, 513 patients ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines (14). La RVS variait en fonction du profil du patient. Chez les 161 patients cirrhotiques, jamais traités auparavant, qui ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir ± ribavirine pendant 12 ou 24 semaines, la RVS était de 96 %, sans influence de la durée du traitement ou de l'association avec la ribavirine. Chez les 352 patients en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine qui ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines, la RVS variait de 90 % à 100 %, avec un rôle prédictif de la durée du traitement et de l'association à la ribavirine.

Dans une étude japonaise, 341 patients ont été traités par Sofosbuvir + Ledipavir ± ribavirine (166 patients naïfs et 22 % de patients cirrhotiques) (17). La RVS variait de 89 % à 100 %. Ces résultats ont été confirmés dans une autre étude de phase 3 japonaise (147 patients), avec une RVS à 99 % (18). Dans une cohorte allemande de 2653 patients traités par Sofosbuvir + Ledipasvir ± ribavirine (2485 patients traités sans ribavirine), la RVS était identique chez les patients traités pendant 8 semaines ou 12 semaines, respectivement 98 % (827/841) et 98 % (1289/1314), sans influence de la charge virale, mais avec comme facteur prédictif d'échec, la présence d'une cirrhose (90 % vs 98,5 %, $p = 0,014$) (19). Dans le groupe des patients traités pendant 8 semaines, la RVS était de 100 % chez les 21 patients qui avaient une virémie supérieure à 6 millions d'UI/ml, 96 % chez les 21 patients cirrhotiques, et 96 % chez les 73 patients en échec d'un traitement par interféron pégyé + ribavirine.

Dans l'étude poolée des cohortes HCV-TRIO, IFI, Burmans Pharamcy et Kaiser Permanente, 798 patients non cirrhotiques, jamais traités auparavant, ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 semaines (20). La RVS était supérieure à 95 %. Les patients qui avaient une virémie initiale supérieure à 6 millions d'UI/ml avaient une RVS de 100 % (61/61). L'ensemble de ces résultats suggèrent que la combinaison Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 semaines peut être proposée chez tous les patients infectés par un génotype 1 non cirrhotique.

Génotype 1, Option 3

Les patients infectés par le VHC de génotype 1 peuvent être traités par Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans une analyse poolée, 1070 patients infectés par un VHC de génotype 1b ont été traités par Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines (21). La RVS était de 97%. Dans une autre étude, 60 patients infectés par un VHC de génotype 1b, jamais traités auparavant, non cirrhotiques, ont été

traités par Grazoprevir + Elbasvir ± ribavirine pendant 8 semaines (22). La RVS était de 98%. Cependant, chez les 5 patients avec une fibrose F3, la RVS n'a été observée que chez 2 patients.

Dans une analyse poolée, 416 patients infectés par un VHC de génotype 1a, jamais traités auparavant, ont été traités par Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines (23). La RVS était de 99% chez les patients qui avaient une charge virale initiale ≤ 800000 UI/ml (n=122). En revanche, la RVS était de 94% chez les patients qui avaient une charge virale initiale > 800000 UI/ml (n=294). Chez ces patients, la présence de RAS NS5A était associée à une moins bonne RVS (52 % *versus* 97 %). Dans une autre analyse poolée, 90 patients, infectés par un VHC de génotype 1a, en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine ont été traités par Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines (23). La RVS était de 100 % chez les patients qui avaient une charge virale initiale ≤ 800000 UI/ml sans RAS NS5A (n=14). En revanche, la RVS était de 91 % chez les patients qui avaient une charge virale initiale > 800000 UI/ml (n=76). La présence de RAS NS5A avait un impact négatif sur la RVS : 29 % (n=7) *versus* 97 % (n=69). Enfin, dans une autre analyse poolée de patients infectés par un VHC de génotype 1a, en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine, la RVS était plus élevée chez les patients qui avaient été traités par Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine pendant 16 à 18 semaines (n=101, 96 %) par rapport aux patients traités par Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines (n=519, 93 %), aux patients traités par Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine pendant 12 semaines (n=155, 92 %), ou aux patients traités par Grazoprevir + Elbasvir pendant 16 à 18 semaines (n=93, 93 %) (24).

Tous les patients infectés par un VHC de génotype 1a avec une charge virale initiale ≤ 800000 UI/ml peuvent être traités par Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines. La stratégie Grazoprevir + Elbasvir n'est pas recommandée pour les autres patients infectés par un VHC de génotype 1a en raison de la nécessité de prolonger le traitement à 16 semaines et d'utiliser de la ribavirine, ou d'avoir recours à la pratique d'un test de résistance.

Génotype 1, Option 4

Les patients infectés par le VHC de génotype 1 peuvent être traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 8 à 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude SAPPHERE-1 (n=151), l'étude PEARL-3 (n=419) et l'étude GARNET (n=166), les patients jamais traités auparavant, non cirrhotiques, infectés par un VHC de génotype 1b, ont été traités par :

- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 semaines (SAPPHERE-1) (25),
- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir ± ribavirine pendant 12 semaines (PEARL-3) (26),
- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 8 semaines (GARNET) (27).

La RVS variait de 97 % à 99 % sans influence de la prise de ribavirine. Parmi les 15 patients qui ont été traités pendant 8 semaines alors qu'il avait une fibrose estimée F3, la RVS était de 87 %.

Dans l'étude SAPPHERE-2, 123 patients non cirrhotiques, infectés par un VHC de génotype 1b, ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 semaines (28). La RVS était de 97 %. Dans l'étude PEARL-2, 179 patients ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir ± ribavirine pendant 12 semaines (29). La RVS variait de 97 % à 100 %.

Dans l'étude TURQUOISE-2, 119 patients cirrhotiques infectés par un VHC de génotype 1b ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 ou 24 semaines (30). La RVS était de 99 %.

Dans l'étude TURQUOISE-3, 60 patients cirrhotiques infectés par un VHC de génotype 1b ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 12 semaines (31). La RVS était de 100 %.

Dans l'étude TURQUOISE-1, 63 patients coinfectés VHC-VIH, (19% de patients cirrhotiques) ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 ou 24 semaines (32). La RVS était de 94 % et 91 % après respectivement 12 et 24 semaines de traitement. Les schémas thérapeutiques sans ribavirine n'ont pas été étudiés chez les patients coinfectés VHC-VIH.

Les patients infectés par un VHC de génotype 1b peuvent être traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 12 semaines. Un traitement de 8 semaines peut être proposé chez les patients jamais traités auparavant qui ont une valeur d'élasticité hépatique < 9,5 kPa. En revanche, les patients infectés par un génotype 1a devant recevoir de la ribavirine en association avec Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir, cette option n'est pas recommandée chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a.

Génotype 1, option 5

Les patients infectés par le VHC de génotype 1 pourront être traités par Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 à 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude ENDURANCE-1, 703 patients non cirrhotiques ont été traités par Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 ou 12 semaines (33). La RVS était de 99 % et 99,7 % chez les patients traités respectivement pendant 8 ou 12 semaines (un seul échec virologique).

Dans l'étude SURVEYOR-1, 27 patients cirrhotiques ont été traités par Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines (34). La RVS était de 96 % (un seul échec virologique).

Génotype 1, option 6

Les patients infectés par le VHC de génotype 1 pourront être traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 8 semaines.

Commentaires

Dans une étude de phase 2, 197 patients (48% de patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir ± ribavirine pendant 6 à 8 semaines (35). Chez les patients non cirrhotiques, la RVS était de 71 % (24/34) chez les patients traités pendant 6 semaines et de 100 % (36/36) chez les patients traités pendant 8 semaines. Chez les patients cirrhotiques tous traités pendant 8 semaines, la RVS était de 94 % (31/33) chez les patients traités sans ribavirine et 81 % (25/31) chez les patients traités avec ribavirine.

Dans une autre étude de phase 2, 161 patients ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 4, 6 ou 8 semaines (36). La RVS était de 27 % (4/15) et 93% (14/15) chez les patients non cirrhotiques traités pendant respectivement 4 et 6 semaines. La RVS était de 87 % (13/15) chez les patients cirrhotiques traités pendant 6 semaines et 100% (45/45) chez les patients traités pendant 8 semaines.

Dans l'étude POLARIS-2, 501 patients (18% de patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 8 semaines (10). La RVS était de 93 % : 92 % chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a et 97 % chez les patients infectés par un VHC de génotype 1b.

Cette option thérapeutique, qui n'apporte pas de bénéfice supplémentaire par rapport à l'option thérapeutique Sofosbuvir + Velpatasvir, n'est pas recommandée chez les patients infectés par un VHC de génotype 1.

RECOMMANDATIONS

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

- Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (A)
- Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 semaines chez les patients non cirrhotiques (A)
- Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1b (A)
- Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1a, avec une charge virale < 800 000 UI/ml (5,9 log₁₀ UI/ml) (A)
- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 8 semaines chez les patients jamais traités de génotype 1b sans fibrose sévère (A). Pour les autres patients de génotype 1b, Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 12 semaines (A).

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

- Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 semaines chez les patients non cirrhotiques (A)
- Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines chez les patients cirrhotiques (C)

RECOMMANDATIONS

1. Chez les patients de génotype 1, l'option thérapeutique Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir n'est pas recommandée (A)

6.2. Traitement des patients de génotype 2

Une option est disponible pour le traitement des patients infectés par le génotype 2 :

- Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines

Deux associations sont en cours de développement

- Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 semaines
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 8 semaines

Génotype 2, option 1

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

Commentaires

Dans l'étude ASTRAL-2, 134 patients (14% de patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (37). La RVS était de 99% (aucun échec virologique).

Génotype 2, option 2

Les patients infectés par le VHC de génotype 2 pourront être traités par Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 semaines.

Commentaires

Dans l'étude SURVEYOR-II, 145 patients non cirrhotiques ont été traités par Glecaprevir + Pibrenstavir pendant 8 semaines (38). La RVS était de 98 %. Dans l'étude ENDURANCE-2, 202 patients non cirrhotiques ont été traités par Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines (39). La RVS était de 99 % (un seul échec non virologique).

Génotype 2, option 3

Les patients infectés par le VHC de génotype 2 pourront être traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 8 semaines.

Commentaires

Dans l'étude POLARIS-2, 63 patients ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 8 semaines et 53 patients ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (10). La RVS était de 97 % (61/63, 2 rechute virologiques) chez les patients traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir versus 100 % chez les patients traités par Sofosbuvir + Velpatasvir. L'objectif principal de cette étude (étude de non infériorité) n'ayant pas été atteint, cette option n'est pas recommandée chez les patients infectés par un VHC de génotype 2.

RECOMMANDATIONS

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

2. Chez les patients non cirrhotiques de génotype 2, l'option thérapeutique suivante pourra être recommandée :

- **Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 semaines (A)**

6.3. Traitement des patients de génotype 3

Deux options sont disponibles pour le traitement des patients infectés par le génotype 3 :

- Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines

Deux associations sont en cours de développement

- Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 8 semaines

Génotype 3, option 1

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

Commentaires

Dans l'étude ASTRAL-3, 277 patients (29% de patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (37). La RVS était de 95 %. Dans le groupe des patients naïfs traités par Sofosbuvir + Velpatasvir, la RVS était de 93 % chez les patients avec cirrhose et 98 % chez les patients sans cirrhose. Dans le groupe des patients traités antérieurement par interféron pégylé + ribavirine, la RVS était de 89 % chez les patients avec cirrhose et 91 % chez les patients sans cirrhose. Globalement, la RVS était influencée par la présence de RAS NS5A à l'instauration du traitement : 88 % chez les 38 patients avec RAS *versus* 97 % chez les 227 patients sans RAS.

Dans l'étude POLARIS-2, 89 patients jamais traités auparavant non cirrhotiques ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (10). La RVS était de 97 % (aucun échec virologique).

Dans l'étude POLARIS-3, 109 patients avec cirrhose compensée ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (40). La RVS était de 96 %. La RVS était influencée par le traitement

antérieur (99 % chez les patients jamais traités auparavant et 91 % chez les patients en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine). Par contre, la RVS n'était pas influencée par la présence de RAS NS5A (95 % chez les patients sans RAS et 100 % chez les 19 patients avec RAS).

Dans l'étude ASTRAL-5, 12 patients co-infectés par le VIH ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines. La RVS était de 92 % (41).

Génotype 3, option 2

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

Commentaires

Dans l'étude ALLY-3, 152 patients ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines (42). La RVS était de 97 % chez les patients jamais traités auparavant non cirrhotiques, 58 % chez les patients jamais traités auparavant cirrhotiques, 94% chez les patients non cirrhotiques en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine, et 69 % chez les patients cirrhotiques en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine. La RVS chez les patients cirrhotiques étant insuffisante, cette option n'est pas recommandée chez les patients infectés par un VHC de génotype 3.

Génotype 3, option 3

Les patients infectés par le VHC de génotype 3 pourront être traités par Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude SURVEYOR-II, partie 3, 131 patients ont été traités par Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 (62 patients) ou 16 semaines (69 patients). Tous les patients avec cirrhose avaient un score de Child-Pugh A. La RVS était respectivement de 95 % et 96 % (43).

Génotype 3, option 4

Les patients infectés par le VHC de génotype 3 pourront être traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 8 semaines.

Commentaires

Dans l'étude POLARIS-2, 92 patients jamais traités et non cirrhotiques ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 8 semaines (10). La RVS était de 99 %. Dans l'étude POLARIS-3, 110

patients cirrhotiques compensés ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 8 semaines (40). La RVS était de 96 %. La RVS n'était pas influencée par le traitement antérieur (96 % chez les patients jamais traités auparavant et 97 % chez les patients en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine), ou la présence de RAS NS5A.

RECOMMANDATIONS

1. Chez les patients de génotype 3, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :

- Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (A)

2. Chez les patients de génotype 3, les options thérapeutiques suivantes pourront être recommandées :

- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 8 semaines (A)
- Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines (A)

6.4. Traitement des patients de génotype 4

Trois options sont disponibles pour le traitement des patients infectés par le génotype 4 :

- Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines
- Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines

Deux autres associations sont en cours de développement :

- Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 8 semaines

Génotype 4, option 1

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

Commentaires

Quatorze patients non cirrhotiques ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (44). La RVS était de 86 % (Velpatasvir dosé à 25 mg) et 100 % (Velpatasvir dosé à 100mg). Dans l'étude ASTRAL-1, 116 patients ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (9). La RVS

était de 100 %. Dans l'étude POLARIS-2, 57 patients ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (10). La RVS était de 98 % (une rechute virologique).

Génotype 4, option 2

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

Commentaires

Vingt et un patients (33% de patients cirrhotiques) ont été traité par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines (45). La RVS était de 95 %. Dans une étude Française de 44 patients (23% de patients cirrhotiques), la RVS était de 93 % (41/44) (46). Aucun des 3 patients rechuteurs n'était cirrhotique. Les taux de RVS étant compris entre 93 % et 95 %, cette stratégie n'est pas recommandée.

Génotype 4, option 3

Les patients infectés par le VHC de génotype 4 peuvent être traités par Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 à 16 semaines.

Commentaires

Dans l'étude C-EDGE, 18 patients jamais traités auparavant ont été traités par Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines (47). La RVS était de 100 %. Dans l'étude C-EDGE, 36 patients en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine ont été traités par Grazoprevir + Elbasvir ± ribavirine pendant 12 ou 16 semaines (48). La RVS globale était de 89 %. La RVS était de 87 % (7/8) chez les patients traités sans ribavirine pendant 12 semaines, 93 % (14/15) chez les patients traités avec ribavirine pendant 12 semaines, 60 % (3/5) chez les patients traités sans ribavirine pendant 16 semaines, et 100 % (8/8) chez les patients traités avec ribavirine pendant 16 semaines. Dans l'analyse poolée de la FDA incluant des études de phase 2/3, 65 patients avec ou sans cirrhose ont été traités par Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines (24). La RVS était de 96 % chez les 56 patients jamais traités auparavant et 78 % chez les 9 patients en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine.

Génotype 4, option 4

Les patients infectés par le génotype 4 pourront être traités par Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude ENDURANCE-4, 75 patients non cirrhotiques ont été traités par Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines (49). La RVS était de 99 % (un seul échec non virologique). Dans l'étude SURVEYOR-2, 46 patients non cirrhotiques ont été traités par Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 semaines (38). La RVS était de 93 % (les 3 échecs n'étaient pas virologiques).

Génotype 4, option 5

Les patients infectés par le génotype 4 pourront être traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 8 semaines.

Commentaires

Dans l'étude POLARIS-2, 63 patients ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 8 semaines (10). La RVS était de 92 %. Du fait de ce faible taux de RVS, cette option thérapeutique n'est pas recommandée.

RECOMMANDATIONS

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

- Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (A)
- Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines chez les patients jamais traités (B)

3. Chez les patients non cirrhotiques de génotype 4, l'option thérapeutique suivante pourra être recommandée :

- *Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 semaines (B)*

6.5. Traitement des patients de génotype 5 ou 6

Deux options thérapeutiques sont disponibles pour les patients infectés par un VHC de génotype 5 ou 6 :

- Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines

Deux autres associations sont en cours de développement :

- Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 à 12 semaines
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 8 semaines

Génotype 5 ou 6, option 1

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

Commentaires

Dans l'étude ASTRAL-1, 35 patients infectés par un génotype 5 et 41 malades infectés par un génotype 6 ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines. Le taux de RVS était de 97 % et 100% en cas d'infection respectivement par un génotype 5 et 6 (9). Dans l'étude POLARIS-2, des patients de génotype 1 à 6, jamais traités, ont été randomisés dans deux bras : Sofosbuvir + Velpatavir pendant 12 semaines versus Sofosbuvir + Velpastavir + Voxilaprevir pendant 8 semaines. Pour le génotype 5, 18 patients ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir. La RVS était de 94 % (un cas de rechute) (10). Pour le génotype 6, 9 patients ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir (10). La RVS était de 100 %.

En résumé, il n'y a pas de bénéfice à traiter les patients par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 8 semaines par rapport au traitement par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines. Tous les patients infectés par un génotype 5 ou 6 peuvent être traités par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines.

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, le traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines a été évaluée chez 41 patients. La RVS était de 95 % (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 (50).

Dans une autre étude, 25 patients infectés par le génotype 6 ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines. La RVS était de 96 % (51). En l'absence de données chez les patients cirrhotiques, cette option n'est pas recommandée.

L'association Sofosbuvir + Velpatasvir permet d'obtenir de meilleurs résultats en terme de RVS chez les patients cirrhotiques. Dans un objectif de simplification, l'association Sofosbuvir + Ledipasvir n'est pas recommandée chez les patients infectés par un génotype 5 ou 6 cirrhotiques ou non.

Génotype 5 ou 6, Option 3

Les patients infectés par le VHC de génotype 5 ou 6 pourront être traités par Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 à 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude ENDURANCE-4, 25 patients de génotype 5 et 19 patients de génotype 6, tous non cirrhotiques, ont été traités par Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines. La RVS était de 100 % (49). La même stratégie avait été testée auparavant chez des patients non cirrhotiques de génotype 5 (n=1) et 6 (n=11). La RVS était de 100 % (36). Dans l'étude SURVEYOR-II, 2 patients de génotype 5 et 10 patients de génotype 6, tous non cirrhotiques, ont été traités par Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 semaines. Tous les patients avaient une RVS sauf un patient de génotype 6 en échec pour cause non virologique (38). Cette combinaison n'a pas été évaluée chez des patients infectés par un génotype 5 ou 6 ayant une cirrhose compensée.

En résumé, la combinaison Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 semaines pourra être utilisée chez des patients non cirrhotiques infectés par un génotype 5 ou 6.

Génotype 5 ou 6, Option 4

Les patients infectés par le VHC de génotype 5 ou 6 pourront être traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 8 semaines.

Commentaires

Dans l'étude POLARIS-2, des patients de génotype 1 à 6, jamais traités, ont été randomisés dans deux bras : Sofosbuvir + Velpatavir pendant 12 semaines versus Sofosbuvir + Velpastavir + Voxilaprevir pendant 8 semaines. Pour le génotype 5, 18 patients ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir. La RVS était de 94 % (un cas de rechute) (10). Pour le génotype 6, 30 patients ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir (10). La RVS était de 100 %.

RECOMMANDATIONS

1. Chez les patients de génotype 5 ou 6, l'option thérapeutique suivante est recommandée :

- **Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (B)**

2. Chez les patients non cirrhotiques de génotype 5 ou 6, l'option thérapeutique suivante pourra être recommandée :

- **Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 semaines (C)**

7. Traitement des patients en échec d'une combinaison par agent antiviral direct

Les causes potentielles d'échec au traitement sont une mauvaise observance, des interactions médicamenteuses, un arrêt prématuré, une ré-infection ou une résistance virologique.

7.1 Diagnostic de la résistance

La recherche des mutations de résistance (RAS) doit se faire après une analyse systématique des autres causes potentielles d'échec. Les dossiers des patients résistants à un traitement par agent antiviral direct doivent être présentés en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire de recours en présence d'un virologue expert.

7.1.1 Méthodes de recherche des RAS (resistance associated substitutions)

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de tests commerciaux standardisés permettant d'effectuer la recherche des RAS. Cette recherche peut s'avérer techniquement difficile en particulier pour certains génotypes et sous-types et doit être réalisée dans des laboratoires de référence. Cet examen est hors nomenclature mais n'est pas à la charge du patient en pratique. Les tests de résistance actuellement disponibles sont :

- ✓ *Le séquençage direct ou séquençage de population (population sequencing).* Il permet de détecter les populations virales représentant au moins 15% de la quasiespèce virale. Cette méthode est appliquée à la pratique clinique.
- ✓ *Le séquençage haut débit (deep-sequencing).* Il permet de détecter les populations virales représentant moins de 1% de la quasiespèce virale. Cette méthode est principalement utilisée dans le cadre de la recherche. Seuls les RAS qui sont présents dans plus de 15% des séquences générées doivent être considérés comme significatifs.

Chez les patients qui n'ont jamais été exposés aux agents anti-viraux directs, les recommandations AFEF privilégient les schémas thérapeutiques ne nécessitant pas la recherche de RAS.

RECOMMANDATION

1. Chez les patients qui n'ont jamais été traités par agent antiviral direct, il n'est pas recommandé de réaliser de recherche de mutations de résistance (A)

7.1.2 Prévalence et évolution des RAS à l'échec

Chez les patients qui adhèrent au traitement, les échappements sont rarissimes, la plupart des échecs sont des rechutes. A l'échec, la population virale est constituée en majorité si ce n'est en totalité de variants résistants à une ou plusieurs des molécules administrées. A l'inverse, lorsque le traitement est de trop courte durée pour éradiquer le virus sauvage, celui-ci peut être majoritaire lors de l'échec. Le tableau 3 présente les RAS sélectionnés chez les patients en échec d'antiviraux à action directe en fonction des classes d'antiviraux utilisées (52).

Tableau 3. RAS décrits *in vitro* et/ou sélectionnés chez les patients en échec de traitement par agent antiviral direct.

	Position	Génotype (sous-type)						
	acide aminé	1a	1b	2	3	4	5	6
Sofosbuvir	159	L159F	L159F	L159F	L159F			
	282	S282T/R	S282T	S282T	S282T	S282T	S282T	
	320	L320I/F/V						
	321	V321A			V321A			
Inhibiteurs NS5A	24	K24G/N/R			T24A			Q24H
	26	K26E						
	28	M28A/G/T/S/V	L28M/T	L/F28M/V/S	M28T	L28S/V	L28I	F28L
	29		P29S					
	30	Q30C/D/E/G/H/I/K/L/Q/R/S/T/Y	R30G/H/P/Q/R	L30H/S	A30K/S	L30H		
	31	L31I/F/M/P/V	L31F/I/M/V	L31M/V	L31I/M/V	L31I/M	L31V	L31M/V
	32	P32L/S	P32F/L/S					P32L/S
	38	S38F						
	58	H58D/L/R	P58D/S			T58P/S		T58A/N/S
	62		Q/E62D					
	92	A92K/T	A 92K					
	93	Y93C/F/H/L/N/R/S/T/W	Y93C/H/N/S	Y93H	Y93H	Y93HY93H/R		
Inhibiteurs de protéase	36	V36A/C/G/L/M	V36A/C/G/L/M					
	41	Q41R	Q41R					
	43	F43L	F43I/S/V					
	54	T54A/S	T54A/C/G/S					
	55	V55A/I	V55A					
	56	Y56H	Y56H/L	Y56H		Y56H		Y56H
	80	Q80H/K/L/R	Q80H/K/L/R					L80K/Q
	122	S122G/R	S122D/G/I/N/R/T					S122T
	155	R155G/I/K/M/S/T/W	R155C/G/I/K/Q/M/S/T/W					
	156	A156S/T/V	A156G/F/S/T/V					
	158	V158I	V158I					
	168	D168A/C/E/F/G/H/I/K/L/N/T/V/Y	D168A/C/E/F/G/H/I/K/L/N/T/V/Y		Q168R	D168V		D168E/Y
	170	I/V170F/T/V	I/V170A/L/T					I170V
Dasabuvir	175		M175L					
	314	L314H						
	316	C316Y	C316H/N/Y/W					
	368		S368T					
	411		N411S					
	414	M414I/T/V	M414I/T/V					
	445		C445F/Y					
	446	E446K/Q						
	448	Y448C/H	Y448C/H					
	451	C451R						
	553	A553T	A553V					
	554	G554S	G554S					
	555	Y555H						
	556	S556G/R	S556G/R					
	557	G557R						
	558	G558R	G558R					
	559	D559G/N	D559G/N					
	561	Y561H/N						

7.2. Résistance aux inhibiteurs de NS5B

Le Sofosbuvir a une barrière de résistance élevée. La sélection de variants résistants au Sofosbuvir en cas d'échec a été exceptionnellement rapportée. Ces variants ont une faible capacité répliquative, disparaissent rapidement après l'arrêt du traitement et n'affectent pas un éventuel retraitement à base de Sofosbuvir (52).

Dans une étude de 67 patients de génotype 1a en échec d'un traitement par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir, 75 % et 65 % des patients avaient des RAS NS5B respectivement 24 et 48 semaines après l'échec (53). L'impact de la présence de ces RAS sur un éventuel retraitement contenant du Dasabuvir n'est pas connu.

7.3. Résistance aux inhibiteurs de NS3

Les patients en échec d'inhibiteurs de protéase vont sélectionner des RAS dans la région NS3 dans la grande majorité des cas. Ces variants disparaissent progressivement et deviennent indétectables par séquençage de population quelques mois à 2 ans après l'arrêt du traitement (52). En effet, il existe une décroissance rapide spontanée au cours du temps, de ces RAS du fait d'une faible capacité répliquative par rapport au virus sauvage.

7.4. Résistance aux inhibiteurs de NS5A

Chez les patients traités par association d'antiviraux directs incluant un inhibiteur de NS5A, les RAS NS5A sont présents dans 73 % à 89 % des cas à l'échec (52). Ces RAS NS5A persistent chez environ 90 % des patients 48 semaines après l'échec du traitement. Ils sont encore présents chez 86 % des patients 96 semaines après l'échec, suggérant un fitness très important de ces mutants (53, 54). Chez les patients traités par Grazoprevir + Elbasvir, les RAS NS5A sont trouvés 24 semaines après l'échec par séquençage de population dans les mêmes proportions qu'à l'échec (55).

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) ou d'identifier une ré-infection virale (AE)
2. Il est recommandé de discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire les dossiers des patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct (AE)
3. En cas d'échec à un traitement par agent antiviral direct, il est recommandé de faire une évaluation des mutations de résistance (RAS) au plus près de l'initiation d'un nouveau traitement, s'il est envisagé (AE)

7.5. Traitement des patients en échec d'un traitement oral sans inhibiteur de NS5A (Sofosbuvir + ribavirine ou Sofosbuvir + Simeprevir)

La synthèse des recommandations de traitement de deuxième ligne est indiquée dans l'annexe 2. Une option thérapeutique est disponible :

- Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines

Deux autres associations sont en cours de développement :

- Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 12 semaines

Option 1

Les patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct sans inhibiteur de NS5A peuvent être traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines

Commentaires

Dans l'étude POLARIS-4, 151 patients (46 % de patients avec cirrhose compensée) infectés par un génotype 1 à 6, et prétraités par des agents antiviraux directs mais n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de NS5A ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines. La RVS était de 90 % (56). Tous les échecs étaient virologiques : un échappement et 14 rechutes. Une sélection de RAS Y93H ou Y93C a été observée dans 10 cas. En théorie, l'addition de ribavirine pourrait améliorer le taux de RVS dans cette population.

Option 2

Les patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct sans inhibiteur de NS5A pourront être traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 12 semaines

Commentaires

Dans l'étude POLARIS-4, 182 patients (46% de patients avec cirrhose compensée) infectés par un génotype 1 à 6, prétraités par des agents antiviraux directs mais n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de NS5A, ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 12 semaines (56). La RVS était de 97 %, significativement plus élevée que celle des patients traités par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (90 %). Parmi les 5 cas d'échec, seule une rechute a été observée.

Dans cette même étude, les patients de génotype 2 en échec d'un traitement par agent antiviral direct sans inhibiteur de NS5A ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 12 semaines

(n=31) versus Sofosbuvir + Velpatasvir (n=32) pendant 12 semaines. La RVS était respectivement de 100 % versus 97 %.

Option 3

Les patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct sans inhibiteur de NS5A pourront être traités par Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines

Commentaires

Dans l'étude MAGELLAN-1, 50 patients non cirrhotiques infectés par un génotype 1 en échec d'un traitement contenant différents agents antiviraux directs (Sofosbuvir et/ou inhibiteur de protéase et/ou inhibiteur de NS5A de 1^{ère} génération) ont été traités par Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines (57). La RVS était de 96 % avec 2 cas d'échec virologique (une rechute et un échappement).

RECOMMANDATIONS

1. Chez les patients non cirrhotiques en échec d'un traitement par agent antiviral direct, il est recommandé d'attendre des schémas thérapeutiques sans ribavirine (AE)
2. Chez les patients cirrhotiques en échec d'un traitement par agent antiviral direct sans inhibiteur de NS5A, l'option thérapeutique suivante est recommandée :
 - Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines (AE)
3. Chez les patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct sans inhibiteur de NS5A, les options thérapeutiques suivantes pourront être recommandées :
 - Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 12 semaines (A)
 - Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines (B)

RECOMMANDATION

1. En cas de cirrhose décompensée ou de cirrhose compensée avec un antécédent de décompensation chez les patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct sans inhibiteur de NS5A, les options contenant un inhibiteur de protéase (Voxilaprevir, Glecaprevir) ne sont pas recommandées (AE)

7.6. Traitement des patients en échec d'un traitement comportant un inhibiteur de NS5A

La synthèse des recommandations de traitement de deuxième ligne est indiquée dans l'annexe 2. Une option thérapeutique est disponible :

- Sofosbuvir + Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine pendant 16 semaines

Deux autres associations sont en cours de développement :

- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 12 semaines
- Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines

Option 1

Les patients infectés par un génotype 1 ou 4, en échec d'un traitement par agent antiviral direct contenant un inhibiteur de NS5A peuvent être traités par Sofosbuvir + Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine pendant 16 semaines.

Commentaires

Dans l'étude REVENGE, 26 patients infectés par un génotype 1 ou 4, avec ou sans cirrhose compensée, en échec d'un premier traitement par agents antiviraux directs et ayant des RAS NS3 ou NS5A au moment du retraitement, ont été randomisés et traités par Sofosbuvir + Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine pendant 16 à 24 semaines (58). La RVS4 étaient de 100 % chez les 23 premiers patients.

Option 2

Les patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct contenant un inhibiteur de NS5A pourront être traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir ± ribavirine pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude POLARIS-1, 263 patients infectés par un génotype 1 à 6, avec ou sans cirrhose compensée, en échec d'un traitement par agent antiviral direct contenant un inhibiteur de NS5A ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 12 semaines (59). Globalement, la RVS était de 96 % et les 7 cas d'échec virologique (6 rechutes et un échappement) étaient tous observés chez des patients avec une cirrhose compensée. Ainsi, le taux de RVS était plus élevé chez les patients sans cirrhose par rapport à ceux avec cirrhose, respectivement 99 % *versus* 93 %. Parmi les 6 patients cirrhotiques avec rechute, 4 étaient infectés par un génotype 3, un par un génotype 1a et un par un génotype 4. Aucun impact des RAS initiaux sur la RVS n'a été rapporté.

Le traitement par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 12 semaines est une approche optimale pour tous les patients, à l'exception des patients infectés par un génotype 3 ayant une cirrhose compensée. Chez ces derniers, l'ajout de ribavirine pourrait apporter un bénéfice en termes d'efficacité mais il n'existe pas de donnée de tolérance.

Option 3

Les patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct contenant un inhibiteur de NS5A pourront être traités par Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines.

Commentaires

Dans l'étude MAGELLAN-1, 50 patients non cirrhotiques infectés par un génotype 1 en échec d'un traitement contenant différents agents antiviraux directs (Sofosbuvir et/ou inhibiteur de protéase et/ou inhibiteur de NS5A de 1^{ère} génération) ont été traités par Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines (57). La RVS était de 96 % avec 2 cas d'échec virologique (une rechute et un échappement).

RECOMMANDATIONS

1. Chez les patients non cirrhotiques en échec d'un traitement par agent antiviral direct, il est recommandé d'attendre des schémas thérapeutiques sans ribavirine (AE)
2. Chez les patients cirrhotiques Child A en échec d'un traitement par agent antiviral direct comportant un inhibiteur de NS5A, l'option thérapeutique suivante est recommandée :
 - Sofosbuvir + Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine pendant 16 semaines chez les patients génotype 1 ou 4 (C)
3. Chez les patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct comportant un inhibiteur de NS5A, les options thérapeutiques suivantes pourront être recommandées :
 - Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 12 semaines (A)
 - Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir + ribavirine pendant 12 semaines chez les patients cirrhotiques de génotype 3 (AE)
 - Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines (B)

RECOMMANDATION

1. En cas de cirrhose décompensée ou de cirrhose compensée avec un antécédent de décompensation chez les patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct comportant un inhibiteur de NS5A, les options contenant un inhibiteur de protéase (Voxilaprevir, Glecaprevir) ne sont pas recommandées (AE)

8. Traitement des patients avec maladie sévère du foie

8.1. Cirrhose décompensée

La cirrhose décompensée est définie par un score de Child-Pugh $\geq$ B7. Le score MELD au moment du diagnostic de cirrhose et ses variations à partir du premier évènement clinique de décompensation sont un bon facteur prédictif de décès. Peu d'études évaluant les agents antiviraux directs ont inclus des patients infectés par le VHC au stade de cirrhose décompensée. La RVS est associée à une réduction de l'hypertension portale, une diminution des épisodes de décompensation et une amélioration de la survie. Les taux de RVS sont en général plus faibles chez les patients cirrhotiques décompensés que chez les patients avec fibrose sévère ou cirrhose compensée. Dans la plupart de ces études, on note une diminution du taux de RVS chez les patients Child-Pugh C comparés aux patients Child-Pugh B. La ribavirine présente un intérêt si on opte pour une stratégie à 12 semaines et chez les patients de génotype 3 (60, 61). Les options thérapeutiques utilisant un inhibiteur de protéase sont contre-indiquées chez les patients Child-Pugh B $\geq$ 7.

Trois options sont disponibles pour le traitement des patients avec cirrhose décompensée

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

Option 1

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

Commentaires

Dans l'étude de phase 3 ASTRAL-4, 267 patients cirrhotiques décompensés (Child B) ont été inclus. Le score de Child médian était de 8 [5-10], le score MELD médian était de 10 [6-24], 95 % des patients avaient un score MELD $\leq$ 15, et 78 % des patients étaient infectés par un virus génotype 1. Après randomisation, les patients ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir sans (n=90) ou avec (n=87) ribavirine pendant 12 semaines ou par Sofosbuvir + Velpatasvir (n=90) pendant 24 semaines. La RVS globale était respectivement de 83 %, 94 %, et 86 % (60). Chez les patients de génotype 1, la RVS était respectivement de 88 %, 96 % (65/68) et 92 %. Chez les patients de génotype 3, la RVS était respectivement de 50 %, 85 % (11/13) et 50 %. Une RVS a été observée chez les six patients de

génotype 2 ou 4 qui avaient été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines. Ces résultats suggèrent que cette stratégie donnée pendant 12 semaines avec de la ribavirine est la plus efficace chez les patients ayant une cirrhose décompensée. Une anémie a été observée chez 31% des patients recevant de la ribavirine.

Option 2

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

Commentaires

Dans une étude britannique, 280 patients avec cirrhose décompensée (Child ≥ 7) ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines, avec (252 patients) ou sans (28 patients) ribavirine. Chez les patients de génotype 1, la RVS était de 86 % et 81 % chez les patients traités respectivement avec ou sans ribavirine. Chez les patients de génotype 3, la RVS était de 59 % et 43 % chez les patients traités respectivement avec ou sans ribavirine (62).

Dans l'étude SOLAR-1, 108 patients majoritairement de génotype 1 (99%) avec cirrhose décompensée (Child B7 à C12) ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 ou 24 semaines. La RVS globale était de 87 %. La RVS était de 87 % et 89 % chez les patients avec cirrhose Child B traités respectivement 12 et 24 semaines, 86 % et 87 % chez les patients avec cirrhose Child C traités 12 et 24 semaines (63).

Dans l'étude SOLAR-2, 104 patients majoritairement de génotype 1 (88 %), avec cirrhose décompensée (Child B7 à C12), ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 ou 24 semaines. La RVS était de 87 % et 96 % chez les patients avec cirrhose Child B traités respectivement 12 et 24 semaines, 85 % et 78 % chez les patients avec cirrhose Child C traités 12 et 24 semaines (64).

Globalement, chez les patients de génotype 1 avec cirrhose décompensée, l'efficacité de cette association semble inférieure à celle de Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines, justifiant qu'elle ne soit pas recommandée chez ces patients.

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 qui avaient une cirrhose Child A, 94 % chez les patients qui avaient une cirrhose Child B, et 56 % chez les patients qui avaient une cirrhose Child C) (65). Dans une étude britannique, 187 patients avec cirrhose décompensée (Child ≥ 7) ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir, avec (172 patients) ou sans (15 patients) ribavirine. Chez les patients de génotype 1, la RVS était de 82 % et 60 % chez les patients traités respectivement avec ou sans ribavirine. Chez les patients de génotype 3, la RVS était de 70 % et 71 % chez les patients traités respectivement avec ou sans ribavirine (62).

Globalement, chez les patients de génotype 1 et 3 avec cirrhose décompensée, l'efficacité de cette association semble inférieure à celle de Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines, justifiant qu'elle ne soit pas recommandée chez ces patients.

RECOMMANDATIONS

1. Chez les patients avec cirrhose décompensée, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :

Chez les patients de génotype 1

- **Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines (B)**

Chez les patients de génotype 2, 3 et 4

- **Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines (C)**

Chez les patients de génotype 5 et 6

- **Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines (AE)**

8.2 Transplantation hépatique

8.2.1. Histoire naturelle

La transplantation hépatique est le traitement de référence de la cirrhose décompensée et du CHC. Chez les patients cirrhotiques, le score MELD conditionne l'accès à la greffe, le principe général étant que la priorité est donnée aux patients les plus graves, indépendamment de l'ancienneté sur liste d'attente. L'absence d'adéquation entre le nombre de patients inscrits et le nombre de greffons proposés chaque année fait que les patients avec un score MELD < 25 ont du mal à accéder à la transplantation hépatique. Chez les patients avec CHC, le score AFP est utilisé par l'Agence de la

BioMédecine pour sélectionner les patients avec un faible risque de récurrence post-transplantation hépatique. Ce score combine 3 variables : le taux d'AFP, le nombre de nodules, et la taille du plus gros nodule. Les patients inscrits pour CHC sont généralement greffés dans un délai de 6 à 12 mois, délai qui est d'autant plus court que la cirrhose sous-jacente évaluée par le score MELD est plus sévère.

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 hépatique. 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. Deux questions restent débattues.

Première question. Faut-il traiter l'infection par le VHC avant (résultats virologiques présentés ci-dessus) ou après la transplantation hépatique ?

Après transplantation hépatique, l'association Sofosbuvir + Ledipasvir ou Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 ou 24 semaines est la stratégie de référence (64, 66-68). La RVS varie de 60 à 98 %, en fonction du génotype, de la durée de traitement et de la sévérité de la récurrence. L'association Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine n'a été testée que chez des patients avec récurrence modérée ($\leq F2$) et expose à des interactions médicamenteuses obligeant à adapter la posologie des inhibiteurs de la calcineurine (69). Ces bons résultats obligent à reconsidérer le « dogme » du traitement de l'hépatite C avant transplantation hépatique. Trois situations plaident pour un traitement post-transplantation hépatique :

- patients avec cirrhose décompensée proches de la greffe (MELD ≥ 25),
- patients avec fonction rénale altérée (débit de filtration glomérulaire estimé $< 30\text{ml/mn}$) rendant difficile l'utilisation du Sofosbuvir,
- patients avec CHC et MELD > 10 pour lesquels l'amélioration du score MELD après RVS serait responsable d'un allongement de la durée d'attente.

Dans tous les cas, la décision de traiter avant la greffe doit être prise en concertation étroite avec le centre de transplantation hépatique.

Deuxième question. En cas de traitement efficace avant la transplantation hépatique, l'amélioration clinique souvent observée permet-elle de sortir de liste des patients candidats à la transplantation hépatique ?

Dans la plupart des études de traitement des patients au stade de cirrhose décompensée, la RVS s'accompagne d'une amélioration de la fonction hépatique et donc du score MELD dans environ un

cas sur deux (60, 61, 64, 68). Plusieurs facteurs prédictifs de cette amélioration ont été mis en évidence, avec parfois des résultats contradictoires : score MELD et/ou Child-Pugh initial, taux d'albumine initial, âge du patient, natrémie initiale. Enfin, certains patients s'aggravent malgré la RVS. Un score MELD > 18 pourrait être « un point de non retour ». Dans une cohorte espagnole de 843 patients cirrhotiques traités par agents antiviraux directs, la RVS était de 94 % chez les patients Child A et 78 % chez les patients Child B/C. Le taux de survenue d'effet indésirable grave et de décès était respectivement de 11 % et 0,9 % chez les patients Child A et 50 % et 6,4 % chez les patients Child B/C. Le taux de survie à 36 semaines était de 97 % chez les patients avec MELD < 18 et 68 % chez les patients avec MELD ≥ 18 (70).

Dans l'étude SOLAR-1, chez les patients Child B, le score de MELD était amélioré dans 64 % des cas, inchangé dans 19 % des cas et aggravé dans 17 % des cas (63). Chez les patients Child C, le score de MELD était amélioré dans 71 % des cas, inchangé dans 12 % des cas et aggravé dans 17 % des cas.

Dans une méta-analyse de 5 études, 533 patients avec cirrhose décompensée traités par agents antiviraux directs, la RVS globale était de 84 % (71). Le score de MELD était amélioré dans 56 % des cas, inchangé dans 20 % des cas et aggravé dans 23 % des cas. L'évolution du score MELD était indépendante de la RVS.

La sortie de liste d'attente pour amélioration de la fonction hépatique après RVS est difficile à apprécier aux vues des études thérapeutiques disponibles. Dans une étude rétrospective française de 77 patients avec cirrhose décompensée en attente de transplantation, avec un score MELD moyen de 12 ± 5 , la RVS était de 88 %. Seuls 16 % des patients étaient sortis de liste pour amélioration de la fonction hépatique (72).

Dans une étude rétrospective multicentrique européenne de 103 patients inscrits sur liste d'attente de transplantation hépatique pour cirrhose décompensée sans CHC, 19% des patients ont pu être sortis de liste d'attente après RVS (73). Les facteurs prédictifs de sortie de liste étaient les suivants : MELD initial, delta du MELD et delta de l'albuminémie après 12 semaines de traitement.

8.2.2. Traitement après transplantation hépatique

Deux options sont disponibles pour le traitement des patients après transplantation hépatique

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

Option 1

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

Commentaires

Une étude faisant partie de l'essai ALLY-1 a rapporté les résultats du traitement par Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine pendant 12 semaines chez 53 patients transplantés dont 41 patients de génotype 1. La RVS était de 94 % (65).

Dans l'étude CUPILT, 130 patients (107 patients de génotype 1) ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 ou 24 semaines. La RVS était de 93 % (traitement pendant 12 semaines) et 97 % (traitement pendant 24 semaines) (74). Une autre étude issue de la cohorte CUPILT a évalué la place de la ribavirine et la durée de traitement chez 394 patients traités par Sofosbuvir + inhibiteur de NS5A : 147 patients traités pendant 12 semaines avec (n=40) ou sans (n=107) ribavirine, et 247 patients traités pendant 24 semaines avec (n=65) ou sans (n=182) ribavirine. La RVS était respectivement de 100 %, 96 %, 95 % et 99 % (75).

Option 2

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

Commentaires

Dans l'étude SOLAR-1, 229 patients transplantés hépatiques, dont 225 patients de génotype 1 et 4, ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 ou 24 semaines. La RVS globale était de 93 %, 92 % versus 94 % chez les patients traités respectivement 12 et 24 semaines (63). L'analyse détaillée de la RVS en fonction de la récurrence histologique donnait les résultats suivants chez les patients traités pendant 24 semaines : absence de cirrhose (n=56) 98 %, cirrhose Child A (n=25) 96 %, cirrhose Child B (n=26) 88 %, cirrhose Child C (n=4) 75 %, hépatite cholestatique fibrosante (n=2) 100 %.

Dans l'étude SOLAR-2, 227 patients transplantés hépatiques, dont 225 patients de génotype 1 et 4, ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 ou 24 semaines. La RVS était de 95 % versus 98 % chez les patients traités respectivement 12 et 24 semaines (64). L'analyse détaillée de la RVS en fonction de la récurrence histologique donnait les résultats suivants chez les patients traités pendant 24 semaines : absence de cirrhose (n=44) 100 %, cirrhose Child A (n=28) 96 %, cirrhose Child B (n=20) 100 %, cirrhose Child C (n=5) 80 %, hépatite cholestatique fibrosante (n=2) 100 %.

Les études chez les patients transplantés hépatiques ont été réalisées à l'époque où les patients avaient une récurrence virale grave avec maladie hépatique sévère. A ce jour, ces patients sont très peu nombreux et ont souvent une maladie hépatique peu sévère. Il n'existe aucune raison pour penser que les traitements recommandés chez les patients non transplantés hépatiques sans maladie hépatique sévère ne soient pas aussi efficaces chez les patients transplantés hépatiques. La ribavirine n'est donc probablement pas nécessaire chez ces patients.

RECOMMANDATIONS

- 1. Tous les patients transplantés hépatiques doivent être traités rapidement en raison de la précocité et de la sévérité des lésions induites par la récurrence de l'infection par le VHC (A)**
- 2. 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)**
- 3. Chez les patients sur liste d'attente de transplantation hépatique, le traitement est recommandé chez les patients avec carcinome hépatocellulaire et score de MELD < 10 (AE)**
- 4. Chez les patients sur liste d'attente de transplantation hépatique avec un carcinome hépatocellulaire sur cirrhose décompensée (MELD > 10), 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)**
- 5. Chez les patients sur liste d'attente de transplantation hépatique, le traitement est recommandé chez les patients avec cirrhose de gravité intermédiaire (MELD < 18) sans carcinome hépatocellulaire (B)**
- 6. Chez les patients sur liste d'attente de transplantation hépatique, le traitement doit être discuté au cas par cas chez les patients avec cirrhose grave (MELD ≥ 18) sans carcinome hépatocellulaire (B)**
- 7. Chez les patients transplantés hépatiques, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :**
 - Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines (B)**
 - Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines (AE)**

9. Traitement des populations particulières

9.1. Patients en insuffisance rénale sévère ou hémodialysés

L'infection par le VHC est fréquente chez les patients en insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) ou hémodialysés ou en dialyse péritonéale. Cela correspond aux patients en insuffisance rénale chronique de stade 4 (débit de filtration glomérulaire estimé $15\text{-}29 \text{ mL/min/1,73m}^2$) ou 5 (débit de filtration glomérulaire estimé $<15 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ou en dialyse). 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. Les altérations de la fonction rénale peuvent être observées chez certains patients qui ont une maladie hépatique sévère, notamment avec ascite, chez des malades transplantés hépatiques traités par inhibiteurs de la calcineurine, ou chez des patients avec cryoglobulinémie essentielle. Chez certains de ces patients, la fonction rénale peut s'améliorer ou quelquefois se détériorer pendant le traitement antiviral. L'amélioration de la fonction rénale peut être retardée chez les patients avec cryoglobulinémie. La valeur initiale de la créatinémie ne prédit pas son évolution sous traitement.

Pour les malades avec insuffisance rénale minime ou modérée (débit de filtration glomérulaire estimé $\geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les associations Sofosbuvir + Daclatasvir, Sofosbuvir + Ledipasvir, Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir $\pm$ Dasabuvir, Grazoprevir + Elbasvir et Glecaprevir + Pibrentasvir.

Le métabolite majeur du Sofosbuvir, le GS 331007, est éliminé par le rein (76) et son utilisation chez les patients en insuffisance rénale stade 4 ou 5 ou en dialyse est hors AMM. De fortes concentrations du Sofosbuvir et en particulier de son métabolite GS 331007 (+ 171 % et + 451 % $\text{AUC}_{0\text{-}inf}$ chez les stades 4 et 5 respectivement par rapport aux patients sans atteinte rénale) ont été retrouvées. Chez les patients en insuffisance rénale terminale sous dialyse, les concentrations de GS 331007 étaient 10 fois supérieures une heure avant dialyse et 20 fois supérieures une heure après dialyse par rapport aux patients sans atteinte rénale (www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf).

Récemment, 219 patients traités par des schémas thérapeutiques à base de Sofosbuvir ont bénéficié d'une surveillance rénale (77). Une altération de la fonction rénale était définie par une augmentation de la créatinémie $\geq 0,3 \text{ mg/dl}$ ou $\geq 50 \%$ par rapport au début du traitement. Dans cette étude, 14% des patients qui ont reçu du Sofosbuvir ont eu une altération réversible de la fonction rénale. Il est

donc nécessaire de surveiller la fonction rénale, notamment chez les malades qui ont une cirrhose. Cette détérioration de la fonction rénale a été également rapportée dans l'étude Target 2.0 (étude de cohorte) chez des patients avec insuffisance rénale sévère recevant du sofosbuvir (78).

Ainsi les patients en insuffisance rénale sévère (stade 4 ou 5) ou en dialyse peuvent être traités par les antiviraux directs mais les schémas sans Sofosbuvir doivent être privilégiés. Si le traitement est urgent et que le Sofosbuvir est indispensable, comme pour les génotypes 2, 3, 5 ou 6, la balance bénéfice/risque de l'utilisation des schémas contenant le Sofosbuvir doit être évaluée. Une surveillance étroite de la fonction rénale est requise et le traitement anti-viral doit être arrêté en cas d'aggravation de la fonction rénale. Chez les patients dialysés en projet de greffe rénale, l'initiation du traitement en pré ou post transplantation doit être discutée. En l'absence de transplantation, il est nécessaire d'évaluer la balance bénéfice/risque. Du fait du risque d'anémie, l'utilisation de ribavirine est déconseillée.

Trois options sont disponibles pour traiter les patients en insuffisance rénale sévère ou dialysés :

- Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines
- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir ± Dasabuvir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines

Une association est en cours de développement :

- Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines

Option 1. Traitement par Grazoprevir + Elbasvir

L'association Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines a été évaluée chez des patients de génotype 1 (52% de patients de génotype 1a, 80% de patients naïfs de tout traitement, 6 % de patients avec cirrhose compensée) avec insuffisance rénale terminale : 111 patients en traitement immédiat, 113 patients en traitement décalé après une période de placebo et 11 patients avec une étude intensive de pharmacocinétique (déficit de filtration glomérulaire estimé $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ dont 76% de patients dialysés). La RVS était de 99 % dans le groupe traité immédiatement (79). Une seule rechute a été observée chez un malade de génotype 1b non cirrhotique. Le sous-type du génotype 1 et la charge virale n'influençait pas la RVS. Ce résultat suggère que tous les patients de génotype 1a ayant une insuffisance rénale sévère peuvent recevoir Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines quelle que soit la charge virale initiale. Aucun ajustement de dose n'a été nécessaire et aucun arrêt prématuré de traitement n'a été rapporté dans le groupe de traitement immédiat. Les principaux

effets indésirables étaient les céphalées, les nausées, et la fatigue avec une fréquence identique à celle du groupe placebo.

Option 2. Traitement par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir ± Dasabuvir

Les pharmacocinétiques du Paritaprevir boosté par le ritonavir, de l'Ombitasvir et du Dasabuvir ont été étudiées 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 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 (80).

Dans l'étude RUBY-I, 20 patients non cirrhotiques avec insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé < 30 ml/min/1,73 m², dont 14 patients en dialyse) ont été traités par l'association 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 (81). 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'effet indésirable sévère. La RVS était de 90 % (18/20). Un patient est décédé d'une dysfonction cardiaque non attribuée aux agents antiviraux.

Récemment, des résultats complémentaires de l'étude RUBY-1 ont été présentés (82). Au total, 48 patients (31 % de patients cirrhotiques) avec insuffisance rénale sévère (stade 4 ou 5 dont 69 % de patients en dialyse) ont été étudiés. Vingt-huit patients de génotype 1a, non cirrhotiques, ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (200 mg/j) pendant 12 semaines. La RVS était de 96 % (27/28). Par ailleurs, 9 patients de génotype 1a cirrhotiques ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (200 mg/j) pendant 24 semaines. La RVS était de 89 % (8/9). Enfin, 11 patients de génotype 1b ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir sans ribavirine pendant 12 semaines. La RVS était de 100 %. Les principaux effets indésirables étaient l'anémie (40 %) et la fatigue (27 %). Aucun patient n'a arrêté le traitement pour cause d'anémie. A noter que 13 patients ont eu un effet indésirable sévère, dont 2 possiblement liés aux traitements.

Dans l'étude RUBY-II, 13 patients de génotype 1a ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir sans ribavirine pendant 12 semaines. La RVS était de 100 % (83). Cinq patients de génotype 4 ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir sans ribavirine pendant 12 semaines. La RVS était de 80 % (4/5). Un patient de génotype 4 a bénéficié d'une transplantation rénale et a retiré son consentement. Quatre patients ont eu des effets indésirables sévères mais non liés au traitement. Un patient de génotype 1a a stoppé prématurément le traitement en raison d'une élévation du taux des transaminases (grade 3) mais a toutefois eu une RVS.

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 débits de filtration glomérulaire estimés (méthode MDRD) respectivement de 60, 30, 15 ml/min par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Il n'existe aucune relation entre la concentration maximale du Daclatasvir et le débit de filtration glomérulaire estimé. Le Daclatasvir peut être administré en cas d'insuffisance rénale sans modification de dose.

Option 4. Traitement par Glecaprevir + Pibrentasvir

Les études de phase 1 n'ont pas montré d'augmentation d'exposition au Glecaprevir + Pibrenstavisir chez des patients en insuffisance rénale et l'hémodialyse n'affectait pas la pharmacocinétique de cette combinaison (84). Dans l'étude EXPEDITION IV, 104 patients (tous génotypes, 19 % de patients avec une cirrhose compensée) en insuffisance rénale sévère (stade 4 ou 5), dont 82 % de patients

hémodialisés, ont été traités par l'association Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines. La RVS était de 98 % (un arrêt de traitement et un patient perdu de vue) (85).

RECOMMANDATIONS

1. Chez les patients qui ont une insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire estimé > 30 ml/min/1,73 m²), aucun ajustement de dose n'est nécessaire (A)

2. Chez les patients qui ont un débit de filtration glomérulaire estimé < 30 ml/min/1,73m², il est recommandé de prendre l'avis d'un centre expert (AE)

3. Chez les patients qui ont un débit de filtration glomérulaire estimé < 30 ml/min/1,73m², les schémas thérapeutiques sans ribavirine ni Sofosbuvir sont à privilégier (A)

4. Chez les patients qui ont un débit de filtration glomérulaire estimé < 30 ml/min/1,73m², les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :

Chez les patients de génotype 1

Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines (A)

Chez les patients de génotype 1b

Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 12 semaines (C)

Chez les patients de génotype 2, 5 et 6

Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines (AE)

Chez les patients de génotype 3

Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines (AE)

Chez les patients de génotype 4

Grazoprevir/Elbasvir pendant 12 semaines (C)

5. Chez les patients qui ont un débit de filtration glomérulaire estimé < 30 ml/min/1,73m², l'option thérapeutique suivante pourra être recommandée :

Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines (A)

9.2. Patients coinfectés avec le VHB

Une coinfection par le VHB ($\pm$ VHD) doit être systématiquement recherchée chez les patients infectés par le VHC. Chez les porteurs inactifs, il existe un risque de réactivation virale B au moment de la virosuppression ou peu après (86). La FDA a rapporté 29 cas de réactivation virale B chez des patients coinfectés VHC-VHB. En ce qui concerne l'infection par le VHB, les caractéristiques initiales des patients chez lesquels une réactivation virale B a été observée étaient hétérogènes. Elles incluaient des patients antigène HBs positif avec une charge virale VHB détectable ou non, mais également des

patients avec un antigène HBs négatif et une charge virale indétectable (87). Du fait de ce risque de réactivation virale B (élévation modérée de la charge virale VHB ou cytolyse) pendant le traitement de l'hépatite C, il est recommandé de surveiller l'ADN du VHB et les transaminases pendant le traitement par agent antiviral direct chez tous les patients avec un antigène HBs positif ou avec un anticorps antiHBc isolé.

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 sofosbuvir, la surveillance de la fonction rénale au cours de cette association est une précaution d'emploi.

RECOMMANDATIONS

- 1. La coinfection par le VHB/VHD doit être systématiquement recherchée chez tous les patients infectés par le VHC (A)**
- 2. Chez les patients porteurs inactifs du VHB ou avec anticorps anti-HBc isolé, il est recommandé de doser les transaminases et l'ADN du VHB toutes les 4 semaines à l'initiation puis pendant toute la durée du traitement par agent antiviral direct (B)**
- 3. En cas de suspicion de réactivation virale (élévation de la charge virale du VHB et cytolyse), il est recommandé de prendre un avis spécialisé (AE)**

9.3. Patients transplantés d'organe

Chez les patients transplantés rénaux infectés par le VHC, la vitesse de progression de la fibrose hépatique est accélérée. 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 (88). 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 (89).

Vingt-cinq patients transplantés rénaux infectés par le VHC ont été traités par des schémas thérapeutiques à base de Sofosbuvir pendant 12 (n = 19) ou 24 semaines (n = 6) (90). La RVS était de 100 %. Aucun effet indésirable n'a été observé. Après élimination du VHC, une diminution significative des doses d'inhibiteurs de calcineurine a été observée. Dans une autre étude, 114 patients de génotype 1 et 4 (15% de patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 ou 24 semaines. La RVS était de 100 % (91).

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 (92, 93).

Il n'y a quasiment aucune donnée sur l'impact de l'infection par le VHC en transplantation pulmonaire ou intestinale. Trois cas de patients transplantés pulmonaires traités par du Sofosbuvir ont été rapportés. Une RVS a été observée dans tous les cas et aucun effet indésirable particulier n'a été signalé (94). Le VHC pourrait augmenter le risque de morbidité et de dysfonctionnement du greffon en cas de greffe pancréatique (95).

Ces résultats plaident pour le traitement de l'hépatite chronique virale C chez tous les patients en attente de transplantation d'organe. Si cela n'a pas été le cas, le traitement par agent antiviral direct peut être prescrit après la transplantation, en portant une attention particulière aux interactions médicamenteuses, et notamment aux immunosuppresseurs.

RECOMMANDATIONS

- 1. Le traitement de l'hépatite C est recommandé chez tous les patients en attente de transplantation d'organe (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 de la concentration plasmatique des immunosuppresseurs (A)**
- 3. Le choix du traitement doit être le même que celui des patients non transplantés d'organe (AE)**

9.4. 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. Les patients avec thalassémie, drépanocytose, hémophilie ou maladie de Willebrand ont souvent une maladie hépatique plus sévère du fait de la charge intra-hépatique en fer élevée.

D'un point de vue thérapeutique, les associations thérapeutiques comportant de la ribavirine sont contre-indiquées du fait du risque d'anémie chez les patients avec hémoglobinopathie.

Chez les patients atteints d'hémoglobinopathies infectés par un génotype 1 ou 4, l'association Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines (étude C-EDGE IBLD) a permis d'obtenir une RVS dans 95% (18/19) des cas chez les patients avec drépanocytose et 98 % (40/41) des cas chez les patients avec thalassémie.

RECOMMANDATIONS

- 1. Chez les patients avec hémoglobinopathie ou hémophilie, le choix du traitement doit être le même que pour les autres patients (AE)**

9.5. Enfants, adolescents et personnes âgées

L'enfant est essentiellement contaminé par sa mère au moment de la naissance. 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 la consommation d'alcool et les mesures préventives afin d'éviter la transmission (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 l'histologie, est exceptionnellement urgent.

Le traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir chez 100 adolescents âgés de 12 à 17 ans infectés par un VHC de génotype 1 a permis d'obtenir une RVS dans 100 % des cas chez les enfants avec un suivi 12 semaines après l'arrêt du traitement (3 perdus de vue) (96).

Chez les sujets âgés, il n'y a aucune contre-indication théorique à envisager un traitement par agent antiviral direct. Plusieurs études ont évalué l'efficacité et la tolérance des agents antiviraux directs chez les sujets de plus de 65 ans. L'efficacité et la tolérance sont les mêmes que chez les sujets de moins de 65 ans (97, 98). Par contre, une plus grande vigilance est recommandée en ce qui concerne les

interactions médicamenteuses. La prise en charge doit être discutée en fonction des comorbidités, des comédications, de l'espérance de vie et de la qualité de vie.

RECOMMANDATIONS

- 1. Le traitement de l'hépatite virale C doit être discuté au cas par cas dès l'âge de 12 ans (A)**
- 2. Le traitement chez les enfants et adolescents doit être prescrit après concertation entre hépatologue ou infectiologue adulte et pédiatre (AE)**
- 3. Chez les personnes âgées, le traitement doit être envisagé en tenant compte des comorbidités, des comédications, de l'espérance de vie et de la qualité de vie (AE)**

9.6. Usagers de drogues

En France, la majorité des nouveaux cas de contamination par le VHC survient chez les usagers de drogues (70 % des 5000 contaminations annuelles) (99). 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 contamination, principalement par partage du matériel, se produit 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 (100). Une des stratégies de la prévention de la transmission du VHC dans la population des usagers de drogues 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.

Le traitement des patients de génotype 1 usagers de drogues substitués non cirrhotiques par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 semaines permet d'obtenir une RVS > 97 % (101). L'association Grazoprevir + Elbasvir (C-EDGE CO-STAR) pendant 12 semaines est également efficace chez les usagers de drogues substitués, naïfs de traitement, cirrhotiques ou non, de génotype 1, 4 et 6 avec une RVS > 96 % et un taux élevé d'observance thérapeutique (supérieure à 80% des prises de médicament dans 100 % des cas) (102).

La prise en charge thérapeutique des usagers de drogue doit 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 (103). De plus, ces structures sont tout à fait adaptées à une prise en charge des problèmes sociaux et des comorbidités psychiatriques fréquents.

La méthadone et la buprénorphine ne sont pas directement inducteurs ou inhibiteurs des enzymes CYP (104). 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 prodrogue qui est activée par phosphorylation mais qui n'est pas métabolisée 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. 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 coadministration avec le Ledipasvir. Cependant, les essais thérapeutiques n'ont pas montré de retentissement clinique lors de la coadministration.

Le ritonavir est un puissant inhibiteur du CYP3A4. L'administration concomitante de Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir ± 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 coadministration de Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir à la buprénorphine augmente la concentration de buprénorphine et de son métabolite, la norbuprénorphine de près de 100 % (105). 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 n'augmente pas la concentration de R- ou de S-méthadone et ne nécessite donc pas d'adaptation de dose du traitement substitutif.

Chez les malades traités par buprénorphine ou méthadone, aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour l'association Grazoprevir + Elbasvir ou Sofosbuvir + Velpatasvir. De la même manière, aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour l'association Glecaprevir + Pibrentasvir chez les patients traités par buprénorphine, naloxone ou méthadone (106).

RECOMMANDATIONS

1. Les patients usagers de drogues doivent bénéficier d'un dépistage régulier adapté à leur prise de risque (A)
2. L'usage d'un traitement substitutif ne contre-indique pas le traitement de l'hépatite C (A)
3. Le traitement doit s'inscrire dans une démarche globale de prise en charge : réduction de la consommation excessive d'alcool, accompagnement social, traitement substitutif (A)
4. Le choix du traitement doit être le même que pour celui de la population n'utilisant pas de drogues (A)
5. Après RVS, les patients doivent être informés du risque de réinfection et bénéficier d'une recherche régulière de l'ARN viral C (A)
6. Un traitement antiviral est recommandé en cas de ré-infection par le VHC (A)

9.7. 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 % chez les personnes détenues (107). 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). Les schémas thérapeutiques de courte durée sont à privilégier pour éviter toute rupture de traitement si le patient quitte le centre de détention.

RECOMMANDATIONS

1. Le dépistage de l'hépatite C est recommandé au moins tous les ans chez toutes les personnes détenues (A)
2. Le traitement doit être poursuivi sans aucune interruption en cas de changement d'établissement pénitentiaire ou de sortie (A)
3. Le choix du traitement doit être le même que celui de la population non détenue (A)

9.8. Personnes migrantes

En métropole, la prévalence de l'infection chronique par le VHC chez les personnes étrangères nées à l'étranger est estimée à environ 1 - 1,5 % (soit 36 000 à 70 000 personnes). Par ailleurs, la connaissance du statut sérologique vis-à-vis du VHC est faible chez un grand nombre de personnes migrantes vivant en France, en particulier celles en situation de vulnérabilité (moins de 40% des migrants). La prise en charge de l'hépatite C dans cette population (dépistage et traitement) doit donc s'intégrer dans un parcours global de soins (99).

RECOMMANDATIONS

- 1. Le dépistage de l'hépatite C est recommandé au moins une fois chez toutes les personnes migrantes (A)**
- 2. Le dépistage et la prise en charge de l'hépatite C chez les personnes migrantes doit s'intégrer dans un parcours global de soins (A)**
- 3. Le traitement antiviral doit être envisagé lorsque la prise en charge globale a été organisée (A)**

9.9. Personnes en situation de précarité

La prévalence de l'infection chronique par le VHC chez les personnes en situation de précarité est également élevée. La création d'un réseau entre les équipes en charge des personnes précaires (SAMU social, restos du cœur, etc...) et les équipes prenant en charge les patients infectés par le VHC est nécessaire à l'heure de l'accès universel au traitement de l'hépatite C. La prise en charge de l'hépatite C dans cette population (dépistage et traitement) doit donc s'intégrer dans un parcours global de soins (99).

RECOMMANDATIONS

- 1. Le dépistage de l'hépatite C est recommandé au moins une fois chez toutes les personnes précaires (A)**
- 2. Le dépistage et la prise en charge de l'hépatite C chez les personnes précaires doit s'intégrer dans un parcours global de soins (A)**
- 3. Le traitement antiviral doit être envisagé lorsque la prise en charge globale a été organisée (A)**

9.10. Hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH)

Dans cette population, le taux de réinfection par le VHC varie de 7,6/100 patients-années (25 % à 3 ans) à 19,9/100 personnes-années (108). Les réinfections sont liées à la persistance de conduites à risque soulignant le caractère indispensable de l'approche éducative à associer au traitement de l'hépatite aiguë C et l'importance d'un traitement précoce après la recontamination pour diminuer la diffusion de l'infection dans cette population à risque (109). Cette population est souvent infectée par le VIH et une information sur l'hépatite C (dépistage et traitement) doit être associée aux entretiens de réduction des risques et aux consultations pour la PreP. En effet, pour diminuer l'épidémie dans cette population, il est nécessaire de traiter les personnes infectées mais aussi en même temps les aider à modifier leurs comportements (110).

RECOMMANDATIONS

1. Chez les HSH, le dépistage de l'hépatite C est recommandé au moins tous les 6 mois en fonction des prises de risque (A)
2. L'information sur l'hépatite C doit être fournie lors des consultations de santé sexuelle (A)
3. Un traitement antiviral est recommandé en cas de ré-infection par le VHC (A)

10. Hépatites aiguës

La plupart des patients qui ont une hépatite C aiguë sont asymptomatiques mais le taux de chronicité attendu est important, entre 60 et 90%, en fonction de la présence ou non de facteurs associés à une élimination virale spontanée : 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.

10.1. 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'indéteçtabilité de la charge virale suggérant une guérison spontanée (survenant essentiellement au cours des 6 premiers mois). La détermination de la guérison repose sur l'évaluation de la charge virale toutes les 4 à 8 semaines pendant 6 à 12 mois suivant les premiers symptômes cliniques. En effet, 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, et selon le contexte, des infections virales et bactériennes sexuellement transmissibles associées doivent être recherchées.

Compte tenu du fort taux de chronicité associé à l'hépatite C aiguë, un traitement antiviral doit être considéré pour chaque cas. Du fait du risque de transmission élevé du VHC, de la très grande efficacité et de la très bonne tolérance des agents viraux à action directe, il est recommandé de traiter tous les patients qui ont une hépatite aiguë. En l'absence d'étude, en cas d'exposition au virus, un traitement antiviral préventif n'est pas recommandé.

10.2. Prise en charge des hépatites virales aiguës C

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

Dans le traitement de l'hépatite virale C aiguë, l'efficacité et la tolérance des agents antiviraux directs sont peu connues. Cependant, compte-tenu de l'efficacité antivirale 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.

La durée optimale du traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir n'est pas encore bien connue. Avec une durée de 4 semaines, il a été observé une RVS de 100 % en perprotocole chez 14 patients de génotype 1 (111). Avec une durée de traitement de 6 semaines chez 20 patients monoinfectés du réseau allemand HEPNET, la RVS était de 100% (112). Par contre, avec une durée de 6 semaines chez 26 patients co-infectés VHC-VIH, la RVS n'était que de 77% (113).

Ces études suggèrent d'être prudent avant d'instaurer un traitement de courte durée. Pour l'instant, un traitement de 8 semaines semble raisonnable en cas d'hépatite C aiguë chez des patients de génotype 1 et 4. Cette stratégie doit être discutée au cas par cas. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats préliminaires et évaluer l'efficacité et la tolérance d'autres agents antiviraux directs chez les patients de génotype 2, 3, 5 et 6.

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, très fréquente chez les HSH coinfectés VHC-VIH. 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 C, la recherche d'ARN viral doit faire partie du bilan initial (A)**
- 2. Le traitement des hépatites aiguës C est recommandé chez tous les patients (AE)**
- 3. Le traitement de l'hépatite aiguë C doit être accompagné d'une sensibilisation à la réduction du risque de contamination chez les personnes détenues, les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes et les usagers de drogues par voie intra-veineuse, ainsi que d'une réévaluation de l'accès au matériel à usage unique et au traitement substitutif aux opiacés à dose adaptée chez les usagers de drogues par voie intra-veineuse (AE)**
- 4. En cas d'hépatite C aiguë de génotype 1 & 4, le schéma thérapeutique suivant est recommandé : Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 semaines (B)**
- 5. En cas d'hépatite C aiguë de génotype non 1 & 4, le schéma thérapeutique suivant est recommandé : Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (AE)**

11. Suivi pendant et après traitement

11.1. Suivi pendant le traitement

Le suivi du traitement est variable selon les centres, le profil des patients ou l'expérience des soignants. Il peut 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 repérer d'éventuelles interactions médicamenteuses. Il peut aussi être moins régulier selon le souhait du patient et/ou des soignants. Le rythme du suivi du bilan biologique est lui aussi variable selon les centres et doit être adapté au profil du patient. Les patients avec cirrhose doivent

cependant être surveillés de façon régulière, toutes les 4 semaines. En cas d'utilisation de la ribavirine, l'hémogramme et la fonction rénale doivent être surveillés régulièrement.

L'évolution de la charge virale au cours du traitement n'est pas prédictive de la réponse au traitement. L'évaluation de l'efficacité thérapeutique ne doit pas être fondée sur la mesure répétée de la charge virale. Chez les patients n'ayant jamais été traités par agent antiviral direct, en l'absence de doute sur l'observance et d'éventuelles interactions médicamenteuses, une évaluation de la charge virale est au minimum nécessaire avant de commencer le traitement et 12 semaines après l'arrêt du traitement.

RECOMMANDATIONS

- 1. Le rythme de suivi du patient doit être laissé à l'appréciation du médecin qui prend en charge le patient (AE)**
- 2. En cas d'utilisation de la ribavirine, une surveillance régulière de l'hémogramme et de la fonction rénale est nécessaire (A)**
- 3. La quantification de la charge virale C est recommandée avant de commencer le traitement et 12 semaines après l'arrêt du traitement (AE)**

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 suivant 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-là en fonction de la gravité de la maladie hépatique et du désir de grossesse de la patiente.

RECOMMANDATIONS

1. En l'absence de données précliniques, il est recommandé de ne pas utiliser les agents antiviraux directs au cours de la grossesse ou de l'allaitement et d'arrêter le traitement si une grossesse survient (AE)

11.2 Gestion des effets indésirables

Les agents antiviraux directs du VHC ont un très bon profil de tolérance. Les effets indésirables n'impliquent pas d'adaptation de posologie ni de règle d'arrêt du traitement. Les effets indésirables cliniques les plus fréquemment décrits (> 5 % des patients) sont la fatigue, les céphalées, l'insomnie, les nausées et la diarrhée. Ils sont le plus souvent de grade 1 et 2 et n'entraînent que rarement un arrêt du traitement.

Plusieurs cas de bradycardies sévères ont été décrits chez des patients recevant du Sofosbuvir, en particulier chez ceux recevant de l'amiodarone, probablement en raison de l'augmentation de la concentration en Sofosbuvir en présence de l'amiodarone (114), mais aussi chez des patients ne prenant pas d'amiodarone (115, 116). 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.

En cas de cardiopathie (troubles de conduction ou insuffisance cardiaque), un avis cardiologique est nécessaire avant de commencer le traitement. Chez les patients qui prennent un traitement bradycardisant (béta-bloquants par exemple), une surveillance rapprochée est souhaitable.

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.

Quelques cas d'hypertension artérielle pulmonaire apparaissant sous traitement par agent antiviral direct ont été décrits chez des patients cirrhotiques en attente de transplantation hépatique (117,

118). Récemment, après RVS, des modifications de l'hémodynamique pulmonaire ont été observées avec une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires associée à une augmentation de la pression capillaire bloquée (et à un débit cardiaque inchangé) entraînant ainsi une augmentation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (119). La responsabilité du traitement antiviral dans la survenue de cet effet indésirable n'a pas été établie.

Dans certaines séries rétrospectives, une prévalence élevée de CHC diagnostiqués pendant ou après traitement par agent antiviral direct a été rapportée (120, 121). Les études prospectives n'ont pas montré d'incidence accrue de CHC de novo (122, 123). Plusieurs séries rétrospectives ont rapporté une prévalence accrue de récurrence de CHC pendant ou après traitement par agent antiviral direct (124-127). Des études rétrospectives ou de cohorte n'ont pas confirmé ce risque (128-130). Enfin, une étude récente a suggéré une agressivité accrue des CHC de novo survenant au décours du traitement par agent antiviral direct (131). De plus, une autre étude a suggéré une agressivité accrue des récurrences de CHC (132). La balance globale bénéfice – risque est en faveur du traitement antiviral. Cependant, chez les patients à haut risque de CHC, par prudence, une imagerie injectée, en coupes, avant le traitement et régulièrement ensuite, peut être discutée au cas par cas.

RECOMMANDATIONS

- 1. Chez les patients cirrhotiques candidats à la transplantation hépatique, il est recommandé de surveiller la pression artérielle pulmonaire pendant et après traitement par agent antiviral direct (C)**
- 2. Chez les patients cirrhotiques avec un antécédent de carcinome hépatocellulaire, il est recommandé de réaliser une IRM abdominale trimestrielle durant l'année qui suit l'initiation du traitement par agent antiviral direct (AE)**

RECOMMANDATIONS

- 1. Il est contre-indiqué d'utiliser les combinaisons contenant du Sofosbuvir chez les patients qui prennent de l'amiodarone (A)**

11.3 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, notamment chez les patients infectés par le VIH, qui peuvent être retrouvées sur le site www.hep-druginteractions.org ou www.afef.asso.fr ou www.infectiologie.com pour celles qui concernent les antirétroviraux. 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 du 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 indispensable, s'il peut être interrompu pendant le traitement antiviral, ou si sa posologie peut être adaptée pour permettre le traitement antiviral. Cela souligne l'importance d'une prise en charge pluridisciplinaire notamment avec l'aide d'un pharmacien. Des données contradictoires ont été publiées quant à l'effet potentiellement délétère des inhibiteurs de la pompe à protons sur l'efficacité du traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir. Afin d'éviter toute interaction, il est conseillé de prendre l'inhibiteur de la pompe à protons au même moment que l'agent antiviral direct (133).

RECOMMANDATIONS

1. 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, notamment chez les patients infectés par le VIH (www.afef.asso.fr ou www.infectiologie.com) (A)
2. En cas d'introduction d'un nouveau médicament, ou en cas d'automédication, en cours de traitement antiviral, une évaluation des interactions potentielles est nécessaire (A)
3. En cas de prise d'inhibiteurs de la pompe à protons, il est recommandé de prendre ce traitement au même moment que le Ledipasvir (AE)

11.4 Suivi virologique

Une réponse virale soutenue 12 semaines après le traitement est corrélée au maintien de cette réponse à 24 semaines avec des valeurs prédictives positive et négative > 99 % (134). Une RVS à 12 semaines est donc le bon critère d'efficacité des traitements. Un contrôle à 48 semaines après l'arrêt du traitement permet de confirmer la guérison virologique chez les patients sans facteur de risque de ré-infection. Si l'ARN est indétectable, l'éradication peut être considérée comme définitive, sans nécessiter de contrôle ultérieur.

RECOMMANDATIONS

1. Une mesure de la charge virale C doit être réalisée 12 et 48 semaines après l'arrêt du traitement (A)

11.5 Suivi de la maladie hépatique

Les patients cirrhotiques avec RVS doivent bénéficier de la poursuite du dépistage semestriel du CHC, même si le risque de CHC diminue par rapport aux patients sans RVS (135). 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.

Même en l'absence de cirrhose, les patients ayant des comorbidités pouvant avoir un impact hépatique (consommation d'alcool, diabète, syndrome métabolique) doivent continuer à bénéficier d'un suivi régulier.

RECOMMANDATIONS

1. Le dépistage du carcinome hépatocellulaire par échographie-Doppler abdominale semestrielle doit être poursuivi chez les patients avec fibrose sévère ou cirrhose quelle que soit la réponse au traitement (A)
2. Le suivi de l'hypertension portale dépend de la situation pré-thérapeutique et doit être adapté au cas par cas (AE)
3. En cas de réponse virologique soutenue, la surveillance virologique systématique n'est pas nécessaire en routine chez les patients recevant des traitements immunosuppresseurs (AE)
4. 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 et une virémie indétectable 48 semaines après l'arrêt du traitement (B)
5. Après RVS, les patients sans fibrose sévère ou cirrhose mais **avec comorbidité hépatique** (consommation d'alcool, syndrome métabolique) doivent bénéficier d'un suivi hépatologique à long terme (AE)

RECOMMANDATION

1. Après réponse virologique soutenue, le suivi des patients avec fibrose sévère ou cirrhose avant traitement ne doit pas être modifié, même s'il existe une amélioration du résultat des méthodes non-invasives d'évaluation de la fibrose hépatique (AE)

11.6. Situations particulières

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 (136). 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 cytololyse hépatique survenant après RVS. Si l'ARN viral est positif, une nouvelle détermination du génotype du VHC est recommandée.

RECOMMANDATIONS

- 1. 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 au moins annuelle d'ARN viral C (A)**
- 2. Si l'ARN viral est positif, une nouvelle détermination du génotype du VHC est recommandée (A)**

12. Education thérapeutique

Le traitement antiviral C doit être prescrit par des praticiens habitués à la prise en charge des hépatites chroniques virales C. Il est nécessaire d'informer les patients de l'importance d'une observance optimale au traitement afin d'obtenir une éradication virale. Dans ce sens, l'éducation thérapeutique doit être proposée à tous les patients, et adaptée à leur profil. Chez les patients en situation socio-économique difficile, un accompagnement spécifique doit faire partie de la prise en charge. Le traitement est possible, chez les patients usagers de drogues ou consommateurs excessifs d'alcool, moyennant une prise en charge spécifique addictologique impérative, en particulier vis-à-vis du risque de recontamination et des interactions médicamenteuses. Chez les usagers actifs ou récents, une évaluation psychiatrique préalable aide à déterminer leur motivation et leur capacité à se présenter à des rendez-vous réguliers. L'apport de l'éducation thérapeutique dans la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C par les agents antiviraux directs doit être évalué. La proposition d'un accompagnement par les associations de patients est pertinente et mériterait une évaluation spécifique.

RECOMMANDATIONS

- 1. Il est recommandé de proposer au moins une séance d'éducation thérapeutique chez les patients pris en charge pour hépatite virale 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)**

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. Trinchet JC, Bourcier V, Chaffaut C, Ait Ahmed M, Allam S, Marcellin P, Guyader D, et al. Complications and competing risks of death in compensated viral cirrhosis (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). *Hepatology* 2015;62:737-750.
3. 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.
4. 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.
5. de Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-752.
6. 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.
7. Elkrief 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.
8. 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.
9. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2599-2607.
10. Jacobson I, Asselah T, Nahass R, Bhandari B, Tran A, Hyland R, Stamm L, et al. A Randomized Phase 3 Trial of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for 8 Weeks Compared to Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in DAA-Naïve Genotype 1-6 HCV-Infected Patients: The POLARIS-2 Study. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):1126A.
11. Pianko S, Flamm SL, Shiffman ML, Kumar S, Strasser SI, Dore GJ, McNally J, et al. Sofosbuvir Plus Velpatasvir Combination Therapy for Treatment-Experienced Patients With Genotype 1 or 3 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2015;163:809-817.
12. 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.
13. 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.
14. Reddy KR, Bourliere M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology* 2015;62:79-86.
15. 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.
16. 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.

17. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, Nakane K, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:645-653.
18. Hagiwara S, Nishida N, Watanabe T, Sakurai T, Ida H, Minami Y, Takita M, et al. Outcome of Combination Therapy with Sofosbuvir and Ledipasvir for Chronic Type C Liver Disease. *Oncology* 2016.
19. Ingiliz P, Christensen S, Kimhofer T, Hueppe D, Lutz T, Schewe K, Busch H, et al. Sofosbuvir and Ledipasvir for 8 Weeks for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in HCV-Monoinfected and HIV-HCV-Coinfected Individuals: Results From the German Hepatitis C Cohort (GECCO-01). *Clin Infect Dis* 2016;63:1320-1324.
20. Sundaram V, Jeon C, Qureshi K, Latt N, Sahota A, Curry M, Tsai N, et al. Eight weeks treatment duration with Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) is effective for appropriately selected patients with genotype 1 Hepatitis C virus (HCV) infection: an analysis of multiple real world cohorts totaling >6,500 patients. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):1129A.
21. Zeuzem S, Serfaty L, Vierling J, Cheng W, George J, Sperl J, Strasser S, et al. High Efficacy in Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype (GT)1b Infection Treatment With Elbasvir/Grazoprevir for 12 Weeks: An Integrated Analysis. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):433A.
22. Serfaty L, Zeuzem S, Vierling J, Howe A, Hwang P, Robertson, Butters J, et al. High Efficacy of the Combination HCV Regimen Grazoprevir and Elbasvir for 8 or 12 Weeks With or Without Ribavirin in Treatment-Naïve, Noncirrhotic HCV GT1b-Infected Patients: An Integrated Analysis. *Hepatology* 2015;62(Suppl1):555A.
23. Zeuzem S, Rockstroh J, Kwo P, Roth D, Lawitz E, Sulkowski M, Forns X, et al. Predictors of Response to Grazoprevir/Elbasvir Among HCV Genotype 1 (GT1)-Infected Patients: Integrated Analysis of Phase 2-3 Trials. *Hepatology* 2015;62(Suppl1):554A.
24. Komatsu TE, Boyd S, Sherwat A, Tracy L, Naeger LK, O'Rear JJ, Harrington PR. Regulatory Analysis of Effects of Hepatitis C Virus NS5A Polymorphisms on Efficacy of Elbasvir and Grazoprevir. *Gastroenterology* 2017;152:586-597.
25. 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.
26. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, Tam E, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:1983-1992.
27. Welzel T, Zeuzem S, Dumas E. High SVR rates following eight-week treatment with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir for patients with HCV genotype 1b infection. ; . EASL Special Topic HCV Conference 2016;23-24 septembre 2016; Paris, France.
28. 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.
29. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koxsal 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.
30. 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.
31. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, Elkhatab M, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol* 2016;64:301-307.
32. 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.

33. Zeuzem S, Feld J, Wang S, Bourlière M, Wedemeyer H, Gane E, Flisiak R, et al. ENDURANCE-1: Efficacy and Safety of 8- versus 12-week Treatment with ABT-493/ABT-530 in patients with Chronic HCV Genotype 1 Infection. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):132A.
34. Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, Hassanein T, Aguilar H, Lalezari J, Overcash J, et al. 98%–100% SVR4 in HCV Genotype 1 Non-Cirrhotic Treatment-Naïve or Pegylated Interferon/Ribavirin Null Responders With the Combination of the Next Generation NS3/4A Protease Inhibitor ABT-493 and NS5A Inhibitor ABT-530 (SURVEYOR-1). *Hepatology* 2015;62(Suppl1):228A.
35. Lawitz E, Reau N, Hineostroza F, Rabinovitz M, Schiff E, Sheikh A, Younes Z, et al. Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and GS-9857 in Patients With Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection in an Open-Label, Phase 2 Trial. *Gastroenterology* 2016;151:893-901 e891.
36. Gane E, Lalezari J, Asatryan A, Greenbloom S, Hassanein T, Ng T, Liu R, et al. 100% SVR4 and favorable safety of ABT-493 + ABT-530 administered for 12 weeks in non-cirrhotic patients with genotypes 4, 5, or 6 infection (SURVEYOR-I). *J Hepatol* 2016;64(Suppl2):S757.
37. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, Lawitz E, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2608-2617.
38. Hassanein T, Wyles D, Wang S, Kwo P, Shiffman M, Younes Z, Greenbloom S, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir Demonstrates High SVR Rates in Patients with HCV Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection without Cirrhosis Following an 8-Week Treatment Duration (SURVEYOR-II, Part 4). *Hepatology* 2016;64(Suppl1):1128A.
39. Kowdley K, Colombo M, Zadeikis N, Mantry P, Calinas F, Aguilar H, de Ledingham V, et al. ENDURANCE-2: Safety and Efficacy of ABT-493/ABT-530 in Hepatitis C Virus Genotype 2-infected Patients without Cirrhosis, a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):39A.
40. Foster G, Thompson A, Ruane P, Borgia S, Dore G, Workowski K, Hyland R, et al. A Randomized Phase 3 Trial of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for 8 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks for Patients with Genotype 3 HCV Infection and Cirrhosis: The POLARIS-3 Study. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):135A.
41. Wyles D, Brau N, Kottlil S, Daar E, Workowski K, Luetkemeyer A, Adeyemi O, et al. Sofosbuvir/Velpatasvir fixed dose combination for 12 weeks in patients co-infected with HCV and HIV-1: the phase 3 ASTRAL-5 study. *J Hepatol* 2016;64(Suppl2):S188.
42. 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.
43. Wyles D, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo P, Maliakkal B, et al. SURVEYOR-II, Part 3: Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection with Prior Treatment Experience and/or Cirrhosis. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):62A.
44. Tran T, Morgan T, Thuluvath P, Etz-korn K, Hineostroza 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(Suppl1):237A.
45. Kohli A, Kapoor R, Sims Z, Nelson A, Sidharthan S, Lam B, Silk R, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1049-1054.
46. Abergel A, Metivier S, Samuel D, Jiang D, Kersey K, Pang PS, Svarovskaia E, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection. *Hepatology* 2016;64:1049-1056.
47. 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 Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2015;163:1-13.
48. Kwo P, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, Buti M, et al. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology* 2017;152:164-175 e164.

49. Asselah T, Hezode C, Zadeikis N, Elkhashab M, Colombo M, Marinho R, Agarwal K, et al. ENDURANCE-4: Efficacy and Safety of ABT-493/ABT- 530 Treatment in Patients with Chronic HCV Genotype 4, 5, or 6 Infection. *Hepatology* 2016;64 (Suppl1):63A.
50. Afdhal N, Bacon B, Dieterich D, Flamm S, Kowdley K, Lee S, Younossi Z, et al. Failure with All-oral DAA Regimens: Real-world experience from the TRIO Network. *Hepatology* 2015;62(Suppl1):1390A.
51. 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.
52. Pawlotsky JM. Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens. *Gastroenterology* 2016;151:70-86.
53. 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(Suppl2):S220.
54. Wyles D, Mangia A, Cheng W, Shafran S, Schwabe C, Ouyang W, Chodavarapu K, et al. Long-term persistence of HCV NS5A variants after treatment with NS5A inhibitor ledipasvir. *J Hepatol* 2015;62(Suppl2):S221.
55. Buti M, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, Gilbert C, et al. Grazoprevir, Elbasvir, and Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection After Failure of Pegylated Interferon and Ribavirin With an Earlier-Generation Protease Inhibitor: Final 24-Week Results From C-SALVAGE. *Clin Infect Dis* 2016;62:32-36.
56. Zeuzem S, Flamm S, Tong M, Vierling J, Pianko S, Buggisch P, de Ledinghen V, et al. A Randomized, Controlled, Phase 3 Trial of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir or Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Direct Acting Antiviral-Experienced Patients with Genotype 1-6 HCV Infection: The POLARIS-4 Study. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):59A.
57. Poordad F, Gordon S, Asatryan A, Felizarta F, Reindollar R, Landis C, Fried M, et al. High efficacy of ABT-493 and ABT-530 in HCV genotype 1-infected patients who have failed direct-acting antiviral-containing regimens: the MAGELLAN-1 study. *J Hepatol* 2016;64(Suppl2):S160.
58. de Ledinghen V, Laforest C, Hezode C, Pol S, Renault A, Alric L, Larrey D, et al. Retreatment with sofosbuvir + grazoprevir + elbasvir + ribavirin of patients with Hepatitis C virus Genotype 1 or 4 with RASs at failure of a sofosbuvir + ledipasvir or + daclatasvir or + simeprevir regimen (ANRS HC34 REVENGE study). *Hepatology* 2013;64(Suppl1):1130A.
59. Bourlière M, Gordon S, Ramji A, Ravendhran N, Tran T, Hyland R, Zhang J, et al. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for 12 Weeks as a Salvage Regimen in NS5A Inhibitor-Experienced Patients with Genotype 1-6 Infection: The Phase 3 POLARIS-1 Study. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):102A.
60. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, Reddy KR, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618-2628.
61. Foster GR, Irving WL, Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;64:1224-1231.
62. 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(Suppl2):S190.
63. 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;149:649-659.
64. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, Prieto M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:685-697.

65. Poordad F, Schiff E, Vierling J, Landis C, Fontana R, Yang R, McPhee F. Daclatasvir, Sofosbuvir, and ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or posttransplant recurrence: Phase 3 ALLY-1 study. *J Hepatol* 2015;62(Suppl2):S261.
66. 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.
67. Coilly A, Fougerou-Leurent C, de Ledinghen V, Housset-Debry P, Duvoux C, Di Martino V, Radenne S, et al. Multicentre experience using daclatasvir and sofosbuvir to treat hepatitis C recurrence - The ANRS CUPILT study. *J Hepatol* 2016;65:711-718.
68. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, McPhee F, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology* 2016;63:1493-1505.
69. 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.
70. Fernandez-Carrillo C, Lens S, Llop E, Pascasio J, Fernandez I, Baliellas C, Moreno J, et al. Treatment of hepatitis C virus in patients with advanced cirrhosis: always justified? Analysis of the HEPA-C. *J Hepatol* 2016;64(Suppl2):S133.
71. Munoz S, Reich D, Rothstein K, Xiao G, Patel V, McNulti G, Andres R, et al. Curing decompensated wait listed HCV patients with the new DAAs: The potential significant impact on liver transplant wait list and organ allocation. *Hepatology* 2015;62(Suppl1):311A.
72. Coilly A, Pageaux G, Housset-Debry P, Duvoux C, Radenne S, de Ledinghen V, Botta-Fridlund D, et al. Improving liver function and delisting of patients awaiting liver transplantation for HCV cirrhosis: Do we ask too much to DAA? *Hepatology* 2015;62(Suppl1):257A.
73. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, Martini S, Morelli C, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol* 2016;65:524-531.
74. Adhoute X, Foucher J, Laharie D, Terrebonne E, Vergniol J, Castera L, Lovato B, et al. Diagnosis of liver fibrosis using FibroScan and other noninvasive methods in patients with hemochromatosis: a prospective study. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:180-187.
75. Housset-Debry P, Coilly A, Fougerou-Leurent C, Jezequel C, Duvoux C, de Ledinghen V, Radenne S, et al. Sofosbuvir and NS5A inhibitors without Ribavirin during 12 weeks are efficient to treat hepatitis C recurrence after liver transplantation only in genotype 1. Results from the CO23 ANRS CUPILT study. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):465A.
76. Gane EJ, Robson RA, Bonacini M, Maliakkal B, Liu L, Sajwani K, Stamm L, M., et al. Safety, anti-viral efficacy and pharmacokinetics of sofosbuvir in patients with severe renal impairment. *Hepatology* 2014;60 (Suppl):667A.
77. Almarzooqi S, Klair J, Karkada J, Maan R, Cerocchi O, Kowgier M, Harrell S, et al. Frequency of renal impairment in patients with hepatitis C infection treated with sofosbuvir-based antiviral regimens. *Hepatology* 2015;62(Suppl1):750A.
78. Saxena V, Koraishy FM, Sise ME, Lim JK, Schmidt M, Chung RT, Liapakis A, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int* 2016;36:807-816.
79. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H, Jr., Martin P, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015;386:1537-1545.
80. 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.

81. Pockros P, Reddy K, Mantry P, Cohen EB, Bennett M, Sulkowski M, Bernstein D, et al. RUBY I: Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir +/- ribavirin in non-cirrhotic HCV genotype 1-infected patients with severe renal impairment or end-stage renal disease. *Hepatology* 2015;62(Suppl1):716A.
82. Vierling J, Lawitz E, Reddy K, Cohen E, Kemmer N, Morelli G, Zamor P, et al. RUBY-I: Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir with or without Ribavirin in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection with Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):441A.
83. Gane E, Solà R, Cohen E, Roberts S, George J, Skoien R, Riordan S, et al. RUBY-II: Efficacy and Safety of a Ribavirin-free Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir Regimen in Patients with Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease and HCV Genotypes 1a or 4 Infection. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):470A.
84. Kosloski M, Dutta S, Zhao W, Pugatch D, Mensa F, Kort J, Liu W. Hemodialysis does not affect the pharmacokinetics of ABT-493 or ABT-530. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):421A.
85. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A, Pol S, et al. EXPEDITION-IV: Safety and Efficacy of GLE/PIB in Adults with renal impairment and Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 – 6 Infection. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):1125A.
86. Wang C, Ji D, Chen J, Shao Q, Li B, Liu J, Wu V, et al. Hepatitis due to Reactivation of Hepatitis B Virus in Endemic Areas Among Patients With Hepatitis C Treated With Direct-acting Antiviral Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:132-136.
87. Bersoff-Matcha S, Cao K, Jason M, Ajao A, Jones S, Meyer T, Brinker A. Hepatitis B Reactivation Associated with Direct Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C: A Review of Spontaneous Post-Marketing Cases. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):1129A.
88. 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.
89. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002;74:427-437.
90. Kamar N, Marion O, Rostaing L, Cointault O, Ribes D, Lavayssiere L, Esposito L, et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir-Based Antiviral Therapy to Treat Hepatitis C Virus Infection After Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 2016;16:1474-1479.
91. Colombo M, Aghemo A, Liu H, Zhang J, Dvory-Sobol H, Hyland R, Yun C, et al. Treatment With Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2017;166:109-117.
92. 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.
93. 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.
94. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rossetti V, Carrinola R, Colombo M. Sofosbuvir-based regimens for the treatment of hepatitis C virus in patients who underwent lung transplant: case series and review of the literature. *Liver Int* 2016;36:1585-1589.
95. 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.
96. Schwarz K, Murray K, Rosenthal P, Bansal S, Lin C, Ni L, Kanwar B, et al. High rates of SVR12 in adolescents treated with the combination of ledipasvir/sofosbuvir. *J Hepatol* 2016;64(Suppl2):S184.
97. Vermehren J, Peiffer KH, Welsch C, Grammatikos G, Welker MW, Weiler N, Zeuzem S, et al. The efficacy and safety of direct acting antiviral treatment and clinical significance of drug-drug interactions in elderly patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:856-865.

98. Conti F, Brillanti S, Buonfiglioli F, Vukotic R, Morelli MC, Lalanne C, Massari M, et al. Safety and efficacy of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C in a real-world population aged 65 years and older. *J Viral Hepat* 2016.
99. Dhumeaux D. Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2016.
100. 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.
101. Lalezari J, Sullivan JG, Varunok P, Galen E, Kowdley KV, Rustgi V, Aguilar H, et al. Ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir plus ribavirin in HCV genotype 1-infected patients on methadone or buprenorphine. *J Hepatol* 2015;63:364-369.
102. Dore GJ, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, Shibolet O, Luetkemeyer A, et al. Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2016;165:625-634.
103. 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.
104. Gerber JG, Rhodes RJ, Gal J. Stereoselective metabolism of methadone N-demethylation by cytochrome P4502B6 and 2C19. *Chirality* 2004;16:36-44.
105. Menon RM, Badri PS, Wang T, Polepally AR, Zha J, Khatri A, Wang H, et al. Drug-drug interaction profile of the all-oral anti-hepatitis C virus regimen of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir. *J Hepatol* 2015;63:20-29.
106. Kosloski M, Dutta S, Zhao W, Asatryan A, Kort J, Liu W. Absence of significant drug-drug interactions between next generation direct acting antivirals ABT-493 and ABT-530 and methadone or buprenorphine/naloxone in subjects on opioid maintenance therapy. *Hepatology* 2015;62(Suppl1):569A.
107. 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.
108. Ingiliz P, Martin TC, Rodger A, Stellbrink HJ, Mauss S, Boesecke C, Mandorfer M, et al. HCV reinfection incidence and spontaneous clearance rates in HIV-positive men who have sex with men in Western Europe. *J Hepatol* 2016.
109. Martinello M, Petoumenos K, Grebely J, Gane E, Hellard M, Shaw D, Sasdeusz J, et al. Incidence of HCV reinfection among treated individuals with recently acquired infection. *J Hepatol* 2016;64(Suppl2):S620.
110. Salazar-Vizcaya L, Kouyos RD, Zahnd C, Wandeler G, Battegay M, Darling KE, Bernasconi E, et al. Hepatitis C virus transmission among human immunodeficiency virus-infected men who have sex with men: Modeling the effect of behavioral and treatment interventions. *Hepatology* 2016;64:1856-1869.
111. Basu P, Shah N, John N, Aloysius M, Brown R. Sofosbuvir and ledipasvir versus sofosbuvir and simeprevir combination therapy in the management of acute hepatitis C: a randomized open label prospective clinical pilot study. SLAM C study. Interim data. *Hepatology* 2015;62(Suppl1):736A.
112. Deterding K, Spinner CD, Schott E, Welzel TM, Gerken G, Klinker H, Spengler U, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection (HepNet Acute HCV IV): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis* 2016.
113. Rockstroh J, Bhagani S, Hyland R, Yun C, Zheng W, Brainard D, McHutchison J, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir for 6 Weeks in HIV-Infected Patients with Acute HCV Infection. *CROI* 2016.
114. Esposito I, Labarga P, Barreiro P, Fernandez-Montero JV, de Mendoza C, Benitez-Gutierrez L, Pena JM, et al. Dual antiviral therapy for HIV and hepatitis C - drug interactions and side effects. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:1421-1434.

115. Fontaine H, Lazarus A, Pol S, Pecriaux C, Bagate F, Sultanik P, Boueyre E, et al. Bradyarrhythmias Associated with Sofosbuvir Treatment. *N Engl J Med* 2015;373:1886-1888.
116. Renet S, Chaumais MC, Antonini T, Zhao A, Thomas L, Savoure A, Samuel D, et al. Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a rechallenge. *Gastroenterology* 2015;149:1378-1380 e1371.
117. Renard S, Borentain P, Salaun E, Benhaourech S, Maille B, Darque A, Bregigeeon S, et al. Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Treated for Hepatitis C With Sofosbuvir. *Chest* 2016;149:e69-73.
118. Savale L, Chaumais MC, Montani D, Jais X, Hezode C, Antonini TM, Coilly A, et al. Direct-Acting Antiviral Medications for Hepatitis C Virus Infection and Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2016;150:256-258.
119. Lens S, Alvarado-Tapias E, Mariño Z, Londoño M, Llop E, González J, Ignacio J, et al. Impact of all-oral antiviral therapy on portal pressure and hemodynamics on HCV-infected cirrhotic patients. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):301.
120. Cardoso H, Vale A, Rodrigues S, Gonçalves R, Albuquerque A, Pereira P, Lopes S, et al. High incidence of hepatocellular carcinoma following successful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):663A.
121. Ravi S, Kodali S, Simpson H, Alkurdi B, McGuire B, Singal A. Unusually High HCC Rates Among Patients With HCV Cirrhosis After Treatment With Direct Acting Antivirals. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):663A.
122. Nagaoki Y, Aikata H, Kobayashi T, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, et al. Hepatocellular carcinoma development in hepatitis C virus patients who achieved sustained viral response by interferon therapy and direct anti-viral agents therapy. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):424A.
123. Chokkalingam A, Singer A, Osinusi A, Brainard D, Telep L. Risk of incident liver cancer following HCV treatment with sofosbuvir-containing regimens. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):365A.
124. Cardoso H, Vale AM, Rodrigues S, Goncalves R, Albuquerque A, Pereira P, Lopes S, et al. High incidence of hepatocellular carcinoma following successful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:1070-1071.
125. Yang JD, Aqel BA, Pungpapong S, Gores GJ, Roberts LR, Leise MD. Direct acting antiviral therapy and tumor recurrence after liver transplantation for hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016;65:859-860.
126. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, Foschi FG, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016;65:727-733.
127. Reig M, Marino Z, Perello C, Inarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, Diaz A, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016;65:719-726.
128. Carrat F, Nahon P, Duclos-Vallee JC, Pageaux GP, Fontaine H, Pol S, carcinoma Acsgoh. Reply to "A strong message is needed to address the issue of HCC recurrence after DAA therapy". *J Hepatol* 2016;65:1269-1270.
129. Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, et al. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. *J Med Virol* 2017;89:476-483.
130. Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, Brown A, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:741-747.
131. Romano A, Capra F, Piovesan S, Chemello L, Cavalletto L, Anastassopoulos G, Vincenzi V, et al. Incidence and pattern of "de novo" hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with oral DAAs. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):10A.

132. Tsuda Y, Nishikawa T, Nakamura K, Yokohama K, Ohama H, Sujishi T, Tsuchimoto Y, et al. The effect of interferon-free therapy on tumor recurrence in HCV patients with treatment history of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):666A.
133. Afdhal N, Bacon B, Curry M, Dieterich D, Flamm S, Guest L, Kowdley K, et al. No effect of proton pump inhibitors (PPI) use on SVR with ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF): real world data from 2034 genotype 1 patients in the trio network. *J Hepatol* 2016;64(Suppl2):S222.
134. Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ, Herring RW, Jr., Ratziu 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.
135. 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.
136. 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.

Liens d'intérêt

Pr Christophe Bureau : AbbVie, Gilead

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

Dr Bertrand Hanslik : AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck

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

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

Pr Ariane Mallat : aucun

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

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

Pr Dominique Salmon : AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead, Janssen

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

Dr Pascale Trimoulet : AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead, Merck

Les liens déclarés sont les liens d'intérêts avec les laboratoires commercialisant des molécules anti-virales C et ne concernent pas les invitations aux congrès de sociétés savantes.

ANNEXE 1

Recommandations de traitement des patients jamais traités auparavant par agent antiviral direct

Conditions	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Génotype 1			
	Sofosbuvir + Velpatasvir	12	A
Pas de cirrhose	Sofosbuvir + Ledipasvir	8	A
Génotype 1b	Grazoprevir + Elbasvir	12	A
Génotype 1a et ARN VHC < 800 000 UI/ml	Grazoprevir + Elbasvir	12	A
Génotype 1b sans fibrose sévère jamais traités	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir	8	A
Génotype 1b	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir	12	A
Pas de cirrhose	<i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>	8	A
Cirrhose	<i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>	12	C
Génotype 2			
	Sofosbuvir + Velpatasvir	12	A
Pas de cirrhose	<i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>	8	A
Génotype 3			
	Sofosbuvir + Velpatasvir	12	A
	<i>Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir</i>	8	A
	<i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>	12	A
Génotype 4			
	Sofosbuvir + Velpatasvir	12	A
Jamais traité	Grazoprevir + Elbasvir	12	B
Pas de cirrhose	<i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>	8	B
Génotype 5 & 6			
	Sofosbuvir + Velpatasvir	12	B
Pas de cirrhose	<i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>	8	C

Conditions	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Cas particuliers des cirrhoses décompensées			
Tous génotypes	Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine	12	B C AE

La présentation des recommandations prend en compte de façon globale le niveau de preuve, l'efficacité, la tolérance et la simplicité d'utilisation. Les recommandations en italique correspondent aux médicaments non encore disponibles en 2017

ANNEXE 2

Recommandations de traitement des patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct

Conditions	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Echec d'un traitement sans anti-NS5A			
	Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine	12	AE
	<i>Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir</i>	12	A
	<i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>	12	B
Echec d'un traitement avec anti-NS5A			
Génotype 1 et 4	Sofosbuvir + Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine	16	C
	<i>Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir</i>	12	A
	<i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>	12	B
Génotype 3 cirrhose	<i>Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir + ribavirine</i>	12	AE