AFEF
SOCIETÉ FRANÇAISE D'HÉPATOLOGIE

Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C

Février 2016

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

Présidents

Pr Olivier Chazouillères (APHP Saint-Antoine)

Pr Patrick Hillon (CHU Dijon)

Comité scientifique

Dr Hélène Fontaine (APHP Cochin)

Dr Bertrand Hanslik (Montpellier)

Pr Christophe Hézode (APHP Créteil)

Pr Victor de Lédinghen (CHU Bordeaux)

Pr Georges-Philippe Pageaux (CHU Montpellier)

Dr Christophe Renou (CH Hyères)

Pr Dominique Salmon (APHP Cochin)

Pr Albert Tran (CHU Nice)

Pr Fabien Zoulim (CHU Lyon)

SOMMAIRE

INTRODUCTION

OBJECTIFS DE LA PRISE EN CHARGE

METHODOLOGIE

EVALUATION PRE-THERAPEUTIQUE

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

4.2. Evaluation de la sévérité hépatique de l'hépatite C 9

4.2.1. Evaluation de la fibrose hépatique 9

4.2.2. Facteurs d'aggravation de la fibrose hépatique 10

4.3. Evaluation de la sévérité non-hépatique de l'hépatite C 11

4.3.1. Manifestations extra-hépatiques 11

4.3.2. Etat de santé du patient 14

4.4. Evaluation virologique 14

INDICATIONS DU TRAITEMENT DE l4INFECTION CHroNIQUE VIRALE C

MEDICAMENTS DE L'HEPATITE C

tRAITEMENT SELON LE GENOTYPE DU VHC

7.1 Traitement des patients de génotype 1 25

7.1.1. Patients naïfs de génotype 1 25

7.1.2. Patients en échec d'un traitement par interféron pégylé et ribavirine ± inhibiteur de protéase de 1ère génération (Telaprevir ou Boceprevir) de génotype 1 35

7.2. Traitement des patients de génotype 2 43

7.3. Traitement des patients de génotype 3 46

7.4. Traitement des patients de génotype 4 50

7.5. Traitement des patients de génotype 5 ou 6 54

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

8.1 Mutations de résistance (RAVs) 69

8.2 Méthodes de recherche des RAVs 69

8.3 Prévalence des RAVs avant traitement 70

8.3.1 Résistance aux inhibiteurs de NS5B 70

8.3.2 Résistance aux inhibiteurs de NS3..... 70

8.3.3 Résistance aux inhibiteurs de NS5A 70

8.4 Prévalence des RAVs après traitement 71

8.4.1 Résistance aux inhibiteurs de NS5B 71

8.4.2 Résistance aux inhibiteurs de NS3..... 71

8.4.3 Résistance aux inhibiteurs de NS5A 71

8.5 Traitement des patients de génotype 1 en échec d'un traitement par agent antiviral direct ... 72

8.6 Traitement des patients de génotype 3 en échec d'un traitement par agent antiviral direct ... 73

8.7 Traitement des patients d'un autre génotype 73

TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS EXTRA-HEPATIQUES

9.1. Patients en insuffisance rénale sévère ou hémodialysés..... 75

9.2. Patients avec cryoglobulinémie 80

9.3. Patients avec lymphome 80

9.4. Patients avec asthénie invalidante..... 80

9.5. Patients avec manifestations cardio- ou cérébro-vasculaires..... 81

9.6 Diabète 82

SUIVI DU TRAITEMENT

10.1. Suivi pendant le traitement..... 82

10.2 Règles d'arrêt du traitement 84

10.3 Suivi après arrêt du traitement 85

10.3.1. Suivi virologique 85

10.3.2. Situations particulières..... 85

10.4 Gestion des effets indésirables 86

10.5 Gestion des interactions médicamenteuses 88

SUIVI DES PATIENTS AVEC REPONSE VIROLOGIQUE SOUTENUE

EDUCATION THERAPEUTIQUE

12.1. Introduction 91

12.2. Pourquoi l'éducation thérapeutique ? 91

12.3. Cadre législatif 92

12.4. Déroulement de l'éducation thérapeutique 92

12.5. Equipe d'éducation thérapeutique 93

12.6. Education thérapeutique à l'ère des agents antiviraux directs 95

TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC MALADIE SEVERE DU FOIE

13.1. Cirrhose compensée 97

13.2. Cirrhose décompensée et patients en attente de transplantation hépatique 98

13.2.1 Stratégies thérapeutiques 98

13.2.2 Impact de la RVS sur l'indication de transplantation hépatique 102

13.3. Récidive après transplantation hépatique 104

TRAITEMENT DES POPULATIONS PARTICULIERES

14.1. Patients coinfectés avec le VHB 108

14.2. Patients transplantés d'organe 109

14.3. Hémoglobinopathies et hémophilie 110

14.4. Personnels soignants 111

14.5. Les enfants et les adolescents 111

14.6. Usagers de drogues 112

14.7. Personnes détenues 115

TRAITEMENT DES PATIENTS COINFECTES VHC-VIH

15.1. Introduction 116

15.2. Options thérapeutiques pour l'hépatite C au cours de la coinfection VHC-VIH 116

15.2.1 Patients naïfs de génotype 1 117

15.2.2. Patients de génotype 1 en échec de traitement antérieur 120

15.2.3. Patients de génotype 2 122

15.2.4. Patients de génotype 3 122

15.2.5. Patients de génotype 4 124

15.3. Gestion du traitement de l'hépatite C au cours de la coinfection VHC-VIH 126

15.3.1. Tolérance et suivi du traitement 126

15.3.2. Echecs virologiques et résistance 126

15.3.3. Interactions médicamenteuses 127

HEPATITES AIGUES

16.1. Histoire naturelle 132

16.2. Prise en charge des hépatites aiguës 132

REFERENCES

LIENS D'INTERET

ANNEXE

1. Introduction

Ces recommandations AFEF (Association Française pour l'Etude du Foie) sur la prise en charge des hépatites chroniques virales C ont pour but d'aider les soignants, l'ensemble des acteurs impliqués dans la prise en charge des patients, et les patients eux-mêmes à la meilleure démarche thérapeutique possible en vue de contrôler l'épidémie d'infection virale C en France. Ces recommandations AFEF sont une actualisation des recommandations AFEF publiées le 1 juin 2015.

2. Objectifs de la prise en charge

L'hépatite chronique virale C est une maladie virale et une maladie hépatique. L'objectif principal du traitement est 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) disparait, le risque de survenue d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) ne disparait 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 ont été approuvées par le Conseil d'Administration de l'AFEF. Ces recommandations se sont basées sur les publications écrites dans des revues à comité de lecture et sur les publications orales ou affichées des congrès internationaux. Le niveau d'évidence des recommandations est indiqué selon les grades de de la Haute Autorité de Santé adaptés à la particularité du développement des nouveaux médicaments de l'hépatite C.

A Preuve scientifique établie

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

B Présomption scientifique

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

C Faible niveau de preuve

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

AE Accord d'experts

En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail.

4. Evaluation pré-thérapeutique

4.1. Recherche d'une autre cause de maladie hépatique

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

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

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

4.2.1. Evaluation de la fibrose hépatique

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

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). Du fait de l'efficacité et du peu d'effets indésirables des antiviraux à action directe, il n'est pas recommandé d'effectuer une ponction-biopsie hépatique (PBH) au cours de l'hépatite C sauf si l'indication de la PBH n'est pas directement liée au VHC. En effet, il ne semble pas éthique de faire prendre le risque d'une PBH à un patient chez qui les tests non-invasifs de diagnostic de la fibrose hépatique sont discordants, alors qu'un traitement sans risque est disponible avec une très grande efficacité.

Actuellement, les patients qui peuvent bénéficier du traitement sont ceux qui ont une élasticité hépatique > 7 kPa, valeur qui correspond à la valeur seuil du diagnostic de la fibrose F2 (5). Il en est de même pour les marqueurs sanguins comme le Fibrotest où la valeur seuil de > 0,48 ou le Fibromètre où la valeur seuil de > 0,41 doivent être retenus (6).

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).

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 (AE)**
6. **En l'absence de traitement, les patients doivent être suivis annuellement par une méthode non-invasive de diagnostic de la fibrose hépatique (AE)**
7. **En l'absence de traitement, il est recommandé de suivre le patient en consultation une fois par an pour lui faire bénéficier d'un traitement dès qu'indiqué (AE)**
8. **Le dépistage semestriel du carcinome hépatocellulaire par échographie abdominale est indispensable chez tous les patients avec fibrose sévère et cirrhose (A)**
9. **En cas de cirrhose, le dépistage endoscopique des varices œsophagiennes est recommandé (A)**
10. **Pour définir la fibrose F2, les valeurs seuils suivantes doivent être utilisées (AE) :**
    - ✓ **Elasticité hépatique par FibroScan > 7 kPa**
    - ✓ **Fibrotest > 0,48**
    - ✓ **Fibromètre > 0,41**

4.2.2. Facteurs d'aggravation de la fibrose hépatique

Les facteurs d'aggravation de la fibrose hépatique sont nombreux (Tableau 1). Ils doivent être évalués lors de la prise en charge d'un patient : âge, sexe masculin, consommation d'alcool et/ou de cannabis, syndrome métabolique (surpoids ou obésité, diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie), coinfection avec le VIH ou le VHB, génotype 3 (7, 8).

Lors de la prise en charge d'un patient, il faut systématiquement évaluer la consommation d'alcool (9). Pour cela, les questionnaires adaptés au diagnostic du mésusage peuvent être utilisés (AUDIT, CAGE, DSM-V). La consommation excessive d'alcool est définie selon les critères de l'OMS : plus de 21 verres par semaine chez l'homme et plus de 14 verres par semaine chez la femme ou plus de 6 verres en une seule occasion. Les patients alcoolo-dépendants doivent être adressés en consultation

d'addictologie. En cas de syndrome métabolique, il faut définir et proposer un parcours de soins complémentaires (consultation diététique, de diabétologie, de cardiologie…).

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

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

RECOMMANDATIONS

1. Les comorbidités sont un facteur aggravant la progression de la fibrose hépatique (A)

2. Les comorbidités associées à l'hépatite chronique virale C (consommation d'alcool, surpoids, diabète, dyslipidémie, coinfections virales) doivent être évaluées et prises en charge (A)

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

4.3.1. Manifestations extra-hépatiques

Il existe de nombreuses manifestations extra-hépatiques associées à l'infection virale C (10, 11). La guérison de l'hépatite C permet généralement de faire disparaitre la symptomatologie si le traitement est débuté précocement. Cependant, l'efficacité des agents antiviraux directs sur la disparition des manifestations extra-hépatiques de l'hépatite C n'est pas encore connue.

CRYOGLOBULINEMIE

La production d'une cryoglobulinémie mixte est la plus fréquente des manifestations extra hépatiques associées au VHC. Cependant, il ne faut pas confondre l'anomalie biologique (positivité de la recherche de cryoglobuline) avec les manifestations cliniques de vascularite cryoglobulinémique. La majorité des patients qui ont une cryoglobulinémie mixte est cliniquement asymptomatiques, mais un quart des patients peut présenter des symptômes dont le substratum anatomique est une vascularite des petits vaisseaux. Le syndrome de cryoglobulinémie mixte est caractérisé par la triade clinique purpura-arthralgies-asthénie. De nombreuses autres atteintes viscérales peuvent survenir, touchant en particulier le système nerveux périphérique (polyneuropathie sensitivomotrice et plus rarement mononeuropathie multiple sensitive ou sensitivomotrice), les reins (glomérulonéphrite membrano-proliférative), voire le système nerveux central. Le traitement de l'hépatite C permet souvent de guérir les manifestations cliniques en rapport avec la cryoglobulinémie (12).

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

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

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

ASTHENIE

La prévalence de l'asthénie oscille en fonction des critères retenus, mais certains patients décrivent une fatigue sévère (retentissant sévèrement sur les activités sociales et professionnelles). Les

principaux facteurs de risque sont le sexe féminin, l'âge supérieur à 50 ans, la présence d'une cirrhose, d'une dépression, d'arthralgie, de myalgie et de purpura. Par ailleurs, la fatigue est le principal facteur d'altération de la qualité de vie des patients (13).

MANIFESTATIONS PSYCHIATRIQUES

L'hépatite chronique virale C est associée à des manifestations psychiatriques comme la dépression, l'anxiété, les troubles bipolaires ou la schizophrénie, et de façon indépendante à des comportements à risque comme la consommation excessive d'alcool par exemple (14).

DIABETE

Les patients infectés par le VHC ont un risque accru de diabète, principalement de type 2. Ce risque est lié à une augmentation de l'insulino-résistance. Par ailleurs, l'insulino-résistance et le diabète de type 2 sont des facteurs prédictifs indépendants de risque de progression de la fibrose hépatique ou de carcinome hépatocellulaire (15).

MALADIE CARDIO-VASCULAIRE OU CEREBRO-VASCULAIRE

L'hépatite chronique virale C est associée à un risque accru de maladie cardio-vasculaire, préférentiellement chez les patients diabétiques ou hypertendus (16). Chez les patients diabétiques traités pour hépatite chronique virale C, l'incidence d'insuffisance rénale terminale, d'accident vasculaire cérébral et de syndrome coronarien aigu diminue par rapport aux patients non traités (17). Le traitement de l'hépatite C pourrait donc prévenir l'apparition d'un diabète et de ses complications chez les patients infectés par le VHC.

RECOMMANDATIONS

1. Les manifestations extra-hépatiques de l'hépatite C doivent être recherchées et prises en charge (A)

2. Chez ces patients, le traitement de l'hépatite C est le même que chez les patients sans manifestation extra-hépatique (AE)

3. Pour augmenter les chances que les manifestations extra-hépatiques disparaissent, il est recommandé de traiter précocement l'hépatite C (AE)

4.3.2. Etat de santé du patient

L'hépatite chronique virale C est associée à une altération de la qualité de vie physique et mentale, indépendamment de la sévérité de la maladie hépatique ou du mode de contamination par le VHC (10). L'évaluation de la sévérité de la maladie peut être aussi réalisée par l'appréciation de l'état de santé du patient par le patient lui-même (PRO : patient reported outcomes). Cette appréciation de l'état de santé du patient par lui-même prend en compte notamment sa qualité de vie physique et mentale (18). Ce nouveau critère a été étudié chez les patients suivis pour hépatite chronique virale C. Chez ces patients non traités, la productivité au travail est altérée, principalement du fait d'une altération de la qualité de la vie (19). Au cours des traitements par les agents antiviraux directs, la réponse virologique soutenue est associée à une amélioration des « PRO » (18, 20).

4.4. Evaluation virologique

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.

RECOMMANDATIONS

1. La détermination du génotype du VHC et la quantification de la charge virale du VHC sont indispensables avant l'initiation d'un traitement (A)

2. En l'absence de traitement, il n'est pas nécessaire de surveiller la charge virale du VHC (A)

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

Un traitement antiviral doit être proposé à tous les patients qui ont une hépatite chronique C, naïfs ou en échec d'un précédent traitement, avec une maladie hépatique compensée ou décompensée, à l'exception de ceux qui ont une comorbidité limitant leur espérance de vie à court terme. L'hépatite chronique virale C n'est pas une maladie uniquement hépatique mais une maladie

générale (10). Les critères d'indication de traitement uniquement liés à la sévérité de la fibrose hépatique sont obsolètes. L'accès à un traitement universel est un objectif à court terme dans le but d'une disparition de l'épidémie d'hépatite C avant 2025. Il n'y aucun argument médical pour refuser à un patient un traitement efficace et sans effet indésirable majeur. Ceci nécessite une ouverture des indications au traitement pour tous dès 2016.

La première étape a été de prioriser l'accès au traitement antiviral en fonction de la sévérité de la fibrose, le risque de progression vers une maladie plus évoluée et la présence de manifestations extra-hépatiques sévères liées au VHC. Dans cette logique d'une priorisation, le traitement a été proposé aux patients qui ont **une fibrose au moins modérée** (F2 ou F3 ou F4 selon le score METAVIR). La réponse virologique soutenue est associée à une réduction de la survenue des complications de la maladie du foie, en particulier celle du carcinome hépatocellulaire, et à une amélioration de la survie. Deux méta-analyses ont ainsi confirmé que l'éradication virale réduisait d'un facteur 3 à 5 le risque de développer un CHC (21, 22). Une étude internationale multicentrique décrivant le suivi à long terme de 530 patients issus de 5 centres européens et canadiens (23) a également objectivé un bénéfice sur la mortalité globale, liée ou non à la maladie du foie, après éradication du VHC. L'incidence cumulée à 10 ans de la mortalité secondaire à la maladie du foie était de 1,9% chez les patients qui avaient une réponse virologique soutenue versus 27,4% chez ceux qui n'avaient pas obtenu une éradication virale. Après réponse virologique soutenue, seulement 5,1% des patients développaient à 10 ans un CHC et 2,1% une insuffisance hépatique. La réversibilité de la cirrhose, après réponse virologique soutenue, a été documentée dans plusieurs études et elle semble associée à l'absence de survenue de complications à moyen terme (24). Le traitement antiviral doit également être proposé aux patients qui ont une cirrhose compensée ou décompensée. L'éradication du VHC améliore rapidement et significativement les scores de Child Pugh et MELD et diminue l'incidence de complications (25). En résumé, l'éradication virale chez les patients atteints de fibrose hépatique sévère conduit à une stabilisation, voire à une régression, de la fibrose et prévient la cirrhose chez les malades F3. Au stade de cirrhose, elle réduit le risque de complications, en particulier de CHC, et le besoin de transplantation hépatique. Cela fait du traitement de l'hépatite C un modèle de stratégie thérapeutique coût-efficace à moyen et long terme.

Le traitement est recommandé chez les patients qui ont une fibrose modérée. Les facteurs influençant l'évolution de l'hépatite chronique C ont été largement étudiés et sont principalement liés à l'hôte. L'âge, per se, a un impact important puisque la cirrhose et ses complications sont plus fréquemment observées après 60 ans, indépendamment de l'âge de la contamination. L'indication doit tenir compte de la vitesse de progression de la fibrose, de l'âge physiologique du patient et de

son espérance de vie associée aux éventuelles comorbidités non liées au foie (consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique).

L'étape suivante est d'élargir les indications indépendamment du stade de fibrose à tous les patients. L'hépatite C est une maladie chronique, indépendante de la fibrose, qui doit être traitée comme toute autre maladie.

Si dans certaines unités ou situations particulières des contraintes organisationnelles limitent la prise en charge de l'ensemble des patients, certains patients doivent bénéficier en priorité du traitement :

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

Le génotype 3 est aujourd'hui le VHC le plus difficile à éradiquer. Trois molécules seulement ont une activité antivirale contre ce génotype, mais la puissance antivirale de ces médicaments est moins importante que pour les autres génotypes. Cela se traduit par RVS inférieure à 90 % chez les patients cirrhotiques infectés par un génotype 3 qui reçoivent 24 semaines d'une combinaison par Sofosbuvir + Daclatasvir avec ou sans ribavirine (26), alors que chez les patients non cirrhotiques, l'administration de cette combinaison pendant 12 semaines sans ribavirine est associée à taux de RVS de 92% à 97% (27). Chez les patients infectés par un génotype 3, le traitement antiviral doit donc être instauré sans attendre le stade de fibrose sévère ou de cirrhose, c'est-à-dire dès le stade de fibrose modérée mais aussi le stade de fibrose minime ou d'absence de fibrose hépatique.

Les patients avec comorbidités (consommation excessive d'alcool et syndrome métabolique) ont un risque accru de progression de la maladie. Le rôle délétère d'une consommation excessive, même modérée d'alcool sur la vitesse de progression de la maladie a été établi (28). Plusieurs études ont montré que l'existence d'une insulino-résistance et/ou d'une stéato-hépatite métabolique augmentait la vitesse de la progression de la maladie hépatique (29). L'association d'une stéato-hépatite métabolique à une hépatite chronique C augmente également le risque de CHC (30).

La coinfection VHC-VIH a initialement été associée à une progression plus rapide de la fibrose chez les patients infectés par le VHC (31), majorant le risque de cirrhose et de CHC (32). Cette évolution rapide était en grande partie liée à l'immunodépression induite par l'infection chronique par le VIH (31, 33).

La coinfection VHC-VHB est associée à une progression accélérée de la fibrose (34). Par ailleurs, les études soulignent une augmentation de l'incidence du CHC chez les patients coinfectés VHB-VHC (35).

Les patients en attente d'une transplantation ou transplantés d'organe doivent accéder à un traitement antiviral sans considérer la sévérité de la fibrose hépatique. La réinfection du greffon hépatique par le VHC, quasi constante chez les patients avec réplication virale C avant la transplantation, est responsable d'hépatopathies sévères. Au cours de certaines formes rares de réinfection du greffon hépatique, la charge virale C peut être très élevée et s'associer à une hépatite fibrosante cholestatique de très mauvais pronostic. L'arrivée récente des antiviraux directs a permis de transformer le pronostic de cette forme de réinfection du greffon (36) (37). En dehors de l'hépatite fibrosante cholestatique, l'évolution de l'infection virale C sur le greffon est accélérée par rapport aux patients immunocompétents, avec un risque de cirrhose de 10% à 30% à 5 ans selon les séries (38). En cas de cirrhose, le risque de décompensation est élevé à court terme, avec un taux de décès de 60% dans l'année suivant le premier épisode de décompensation. Cette évolution nécessite une retransplantation chez environ 10% des patients. En France, la réinfection du greffon par le VHC est à l'origine d'une réduction significative (environ 10%) de la survie des greffons et des patients par rapport aux patients greffés pour d'autres indications. L'impact délétère de l'infection par le VHC est également observé chez les transplantés d'autres organes. L'incidence du CHC est environ 7 fois plus fréquente chez les transplantés rénaux infectés par le VHC que chez les non infectés (39).

Dans ce contexte, un traitement antiviral est le plus souvent proposé au stade d'hépatite chronique sur le greffon hépatique. Cette stratégie est probablement obsolète, les traitements antiviraux pouvant être administrés plus précocement, car mieux tolérés (40). En pratique, le traitement antiviral doit être proposé avant une transplantation d'organe afin de prévenir la réinfection du greffon hépatique par le VHC ou une aggravation de l'hépatite C après une transplantation d'un autre organe que le foie. La mise en route du traitement antiviral doit être précoce après une greffe, quel que soit l'organe transplanté, pour éviter une évolution rapide de l'hépatite C liée à l'immunosuppression.

De nombreuses manifestations extra-hépatiques ont été rapportées au cours de l'hépatite chronique C et les patients qui en souffrent doivent accéder au traitement. Une relation claire a été montrée entre l'hépatite chronique C et la vascularite liée à une cryoglobulinémie, responsable d'atteintes cutanées (purpura), rénales, (glomérulonéphrite), rhumatologiques (polyarthrite), ou neurologiques (neuropathie périphérique) (1). De nombreuses autres associations à des maladies ont été décrites (atteintes thyroïdiennes, syndrome sec, lichen plan, porphyrie cutanée tardive, sialadénite lymphocytaire, lymphome non hodgkinien B) mais le lien de causalité entre l'infection par le VHC et ces maladies n'est pas toujours clairement établi. Les patients atteints de vascularite associée à une cryoglobulinémie, de néphropathie à complexes immuns, de lymphome non hodgkinien B, de neuropathie doivent recevoir un traitement antiviral sans tenir compte de la sévérité de la maladie hépatique.

L'asthénie est une manifestation extra-hépatique, comme le diabète ou l'insulino-résistance. Certaines pathologies cardiovasculaires ou des troubles cognitifs ont été plus fréquemment observées chez les patients ayant une hépatite chronique C que chez les personnes non infectés par le VHC (41). Les mécanismes impliqués dans ces manifestations sont probablement divers et restent peu documentés. Les patients avec fatigue invalidante doivent bénéficier d'un traitement antiviral sans tenir compte de la sévérité de la maladie hépatique. Une nouvelle appréciation de la sévérité de la maladie hépatique est l'appréciation de la santé du patient par le patient lui-même. Cette appréciation d'état de santé prend en compte la qualité de vie physique et mentale.

Les patients à risque élevé de transmettre le VHC sont les usagers actifs de drogues par voie intraveineuse, les homosexuels masculins ayant des pratiques sexuelles à risque, les femmes qui souhaitent avoir un enfant, les patients hémodialysés, les patients vivant en institution, les migrants et les détenus. Un des éléments centraux de la prévention de la diffusion du VHC chez les usagers de drogues est de traiter les sujets infectés (1, 42). Dans le contexte des progrès thérapeutiques actuels, la réduction du nombre de personnes infectées du fait de ces traitements est en effet un important facteur de prévention pour l'avenir comme cela a déjà été le cas avec l'infection à VIH. Les études de modélisation (43) indiquent qu'une réduction sensible de la prévalence de l'hépatite C peut être obtenue en traitant des usagers de drogues infectés (traitement préventif) alors que les résultats de modélisation fondés sur l'impact des traitements de substitution aux opiacés et des programmes d'échange de seringues étaient beaucoup plus limités (44). La transmission sexuelle du VHC est rare. Selon une étude récente, le taux de transmission au sein de couples hétérosexuels se déclarant monogames est de 0,7 % par an, équivalent à une transmission pour 190.000 rapport sexuels. Les rapports traumatiques et les rapports sexuels sans préservatifs pendant les règles doivent toutefois être évités. La transmission sexuelle du VHC a principalement été rapportée chez les homosexuels masculins infectés par le VIH. Le traitement antiviral peut être recommandé chez les patients usagers actifs de drogues et homosexuels masculins pour prévenir la transmission du VHC. Cela ne peut se faire sans interventions ciblées de prévention au sein de ces communautés pour les informer des risques de réinfection après éradication virale et des mesures de prévention indispensables à mettre en œuvre. C.

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

transmettre l'infection. Ce sont les professionnels de santé ou les femmes ayant un désir de grossesse.

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

RECOMMANDATIONS

LE TRAITEMENT DE L'HEPATITE C EST RECOMMANDE POUR TOUS LES PATIENTS

RECOMMANDATIONS

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

6. Médicaments de l'hépatite C

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

Les médicaments de l'hépatite C sont indiqués dans les tableaux 3 et 4.

Tableau 3. Médicaments de l'hépatite C.

Classes thérapeutiques	Molécules
Inhibiteurs de protéase NS3/4A	Simeprevir Sovaprevir Vedroprevir Paritaprevir/ritonavir Grazoprevir ABT-493
Inhibiteurs de NS5A	Daclatasvir Ledipasvir Samatasvir Ombitasvir Elbasvir Velpatasvir Odalasvir MK-8408 ABT-530
Inhibiteurs de NS5B **Nucléosidiques ou nucléotidiques** **Non-nucléosidiques**	 Sofosbuvir IDX20963 ACH-3422 MK-3682 Dasabuvir

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

Médicaments	Présentation	Posologie
Ribavirine	Comprimés à 200 ou 400 mg	1000 mg/j si poids < 75 kg 1200 mg/j si poids ≥ 75 kg
Sofosbuvir (Sovaldi®)	Comprimés à 400 mg	1 comprimé par jour
Simeprevir (Olysio®)	Comprimés à 150 mg	1 gélule par jour
Daclatasvir (Daklinza®)	Comprimés à 30, 60 ou 90 mg	1 comprimé par jour
Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Ledipasvir 90 mg	1 comprimé par jour
Dasabuvir (Exviera®)	Comprimés à 250 mg	1 comprimé matin et soir
Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir (Viekirax®)	Comprimés avec Paritaprevir 75 mg, ritonavir 50 mg et Ombitasvir 12,5 mg	2 comprimés une fois par jour
Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier®)	Comprimés avec Grazoprevir 100 mg et Elbasvir 10 mg	1 comprimé par jour
Sofosbuvir + Velpatasvir	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Velpatasvir 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 (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 G-gp comme la rifampicine, la carbamazepine, ou la phénytoine. Il existe aussi des interactions avec la rifabutine, la rifpentine, et le modafinil. L'administration d'amiodarone (et possiblement aussi la dronedanone) avec le Sofosbuvir associé au Daclatasvir, au Simeprevir ou au

Ledipasvir est contre-indiquée du fait du risque de bradycardie sévère. Le mécanisme de cette interaction n'est pas connu.

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

Le **Daclatasvir** est éliminé à 90% dans les selles, et moins de 10% est éliminé dans les urines. L'exposition au Daclatasvir est diminué 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 de P-gp. C'est aussi un inhibiteur de OATP1B1 et de BCRP. La co-administration de Daclatasvir avec les médicaments qui induisent le CYP3A4 et la P-gp (diminuant alors la concentration de Daclatasvir) est contre-indiquée. Ainsi, la dose de Daclatasvir doit être adaptée lors d'une co-administration avec les anti-convulsivants (carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital), certains antibiotiques (rifampicine, rifabutine, rifapentine), ou la dexamethasone systémique. La dose de Daclatasvir doit être réduite à 30 mg/j en présence de clarithromycine, telithromycine, érythromycine, ketoconazole, itraconazole, posaconazole et voriconazole.

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

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients avec insuffisance rénale minime ou modérée. Par contre, la tolérance de l'association Sofosbuvir + Ledipasvir n'a pas été évaluée chez les patients avec insuffisance rénale sévère (eGFR < 30 ml/min/1,73m²) 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 **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 (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'AUC du Paritaprevir est augmentée de 45%, celle du ritonavir de 114% et celle du Dasabuvir de 50%. Aucune adaptation de dose n'est cependant nécessaire dans ces cas-là. Le Paritaprevir est principalement métabolisé par le CYP3A4, le Dasabuvir est métabolisé par le CYP2C8, et l'Ombitasvir est hydrolysé. Cependant,

l'Ombitasvir et le Dasabuvir peuvent être métabolisés par le CYP3A4. Le Paritaprevir inhibe OATP1B1/B3, P-gp et BCRP. Le Dasabuvir et le ritonavir pourraient inhiber P-gp et BCRP. De ce fait, de nombreuses interactions médicamenteuses potentielles sont possibles. Le ritonavir est un puissant inhibiteur de CYP3A4. De ce fait, la co-administration avec des médicaments métabolisés par cette enzyme pourrait augmenter leur concentration plasmatique. De nombreux médicaments sont contre-indiqués : alfuzosine, amiodarone, astemizole, terfenadine, cisapride, dérivés des ergots, lovastatine, simvastatine, atorvastatine, midazolam, triazolam, quetiapine, quinidine, salmeterol, sildenafil, carbamazepine, phenytoine, phenobarbital, rifampicine, enzalutamide, anti-fongiques, et macrolides. En plus de ces contre-indications, de nombreux autres médicaments doivent être utilisés avec prudence notamment en ce qui concerne les antirétroviraux (voir chapitre sur la coïnfection VHC-VIH).

Le **Grazoprevir** (100 mg) est associé à **l'Elbasvir** (50 mg) sous forme d'un comprimé par jour**.** 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 : phénytoines, carbamazepine, rifampicine, efavirenz, Atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir, 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 patients avec 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. 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.

7. Traitement selon le génotype du VHC

Le principal obstacle des traitements comprenant de l'interféron est le risque d'effets indésirables à une ère où il est possible de traiter par d'autres molécules significativement mieux tolérées et significativement plus efficaces. Les objectifs d'amélioration de l'efficacité thérapeutique d'une part, et d'une réduction des effets indésirables d'autre part, expliquent l'abandon de l'utilisation de l'interféron, sauf cas exceptionnel. Les options thérapeutiques proposées sont indiquées par ordre chronologique de disponibilité des molécules en France et sont résumées en annexe 1**. A même niveau de preuve, les schémas thérapeutiques avec un taux de réponse virologique soutenue supérieur à 90% ont été privilégiés dans les recommandations.** Les recommandations *en italique* concernent des molécules non encore commercialisées en France en février 2016.

RECOMMANDATIONS

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

RECOMMANDATIONS

1. Chez les patients de génotype 3 en échec d'un traitement par agent antiviral direct, l'interféron pégylé peut être utilisé (A)

7.1 Traitement des patients de génotype 1

7.1.1. Patients naïfs de génotype 1

Plusieurs schémas thérapeutiques ont été évalués dont les résultats sont indiqués en tableau 5. Ces schémas sont des traitements généralement de 12 semaines. Dans certains cas particuliers, le traitement peut être de 24 semaines. Dans certains cas, l'adjonction de ribavirine permet d'améliorer le taux de RVS.

Cinq options sans interféron sont disponibles pour le traitement des patients naïfs infectés par le génotype 1:

- Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines

- Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 à 24 semaines
- Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 à 12 semaines
- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines

D'autres associations sont en cours de développement

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

Génotype 1, naïf, option 1

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

Commentaires

Dans l'étude d'Osinusi et al, chez 10 patients infectés par un génotype 1, naïfs et ayant des lésions de fibrose nulles à modérées, la RVS après 24 semaines de Sofosbuvir + ribavirine était de 90% (45). Chez 50 patients naïfs ayant des lésions de fibrose sévères (72% infectés par un sous-type 1a et 26% des lésions de fibrose F3-4 en score de Knodell), la RVS était de seulement 68% chez les patients ayant reçu des doses de ribavirine adaptées au poids et 48% chez ceux ayant reçu 400 mg/j de ribavirine. Le sous-type n'était pas un facteur prédictif de la RVS12 au contraire des lésions de fibrose nulle à modérée.

Dans l'étude de Gane et al, 25 patients non cirrhotiques infectés par un génotype 1 (88% par un sous-type 1a) et naïfs ont été traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines avec une RVS de 84%, sans rôle prédictif du sous-type sur cet effectif restreint (46).

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

Génotype 1, naïf, option 2

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

Commentaires

Dans l'étude COSMOS (de phase 2), 39 patients (avec des lésions de fibrose sévère F3-4) ont été traités par 12 semaines de Sofosbuvir + Simeprevir (n = 7), 12 semaines de Sofosbuvir + Simeprevir + ribavirine (n = 12), 24 semaines de Sofosbuvir + Simeprevir (n = 8), ou 24 semaines de Sofosbuvir +

Simeprevir + ribavirine (n = 13) (47). La RVS était de 95%, sans influence de la durée du traitement, de l'association ou non à la ribavirine, du sous-type viral 1a ou 1b (RVS non disponible en détail dans l'article). La population globale de l'étude (naïfs et non répondeurs) incluait 130 patients infectés par un sous-type 1a dont 58 avaient une mutation Q80K. Dans ces cas-là, la RVS était de 88% versus 94% chez les patients sans mutation.

Dans l'étude TRIO, 822 patients ont été traités par des combinaisons incluant du Simeprevir. Chez les 301 patients naïfs infectés par un génotype 1, la RVS était de 83% avec l'association Sofosbuvir + Simeprevir + ribavirine. Dans cette étude, l'absence de cirrhose était un facteur associé à la RVS (88% chez les patients non cirrhotiques versus 75% chez les patients cirrhotiques) (48).

Dans l'étude TARGET, chez les 378 patients infectés par un génotype 1 et évaluables pour la RVS4, celle-ci était de 87% lorsque l'association Sofosbuvir + Simeprevir était utilisée sans ribavirine et 89% avec ribavirine, confirmant les résultats des études de phase 3. Enfin, il n'y avait pas de différence significative entre les patients cirrhotiques et non cirrhotiques, d'une part, et pas de différence entre les patients traités avec et sans ribavirine d'autre part (49).

Dans l'étude OPTIMIST-1, 310 patients infectés par un génotype 1 et non cirrhotiques (dont 70% de patients naïfs) ont été traités soit 12 soit 8 semaines après randomisation avec stratification sur le génotype, le traitement antérieur et le génotype de l'IL28-B. La RVS était de 97% et 85 % dans les bras traités respectivement 12 et 8 semaines, suggérant que la durée minimale nécessaire avec ce traitement est de 12 semaines (50). Dans l'étude OPTIMIST-2, 103 patients cirrhotiques (49% patients naïfs et 70% patients de génotype 1a) ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines. La RVS était de 88 % chez les patients naïfs (51).

Dans la cohorte observationnelle Hepather, 423 patients ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines (93% de patients en échec et 71% de patients cirrhotiques). La RVS était de 85%, 95%, 88% et 91% chez les patients traités respectivement par Sofosbuvir + Simeprevir 12 semaines ou 24 semaines, avec ribavirine 12 semaines ou 24 semaines. Aucun facteur prédictif de RVS n'était mis en évidence, notamment en ce qui concerne le statut cirrhotique ou non, l'utilisation de ribavirine ou la prolongation du traitement pendant 24 semaines (52).

Dans l'étude de cohorte TRIO, 41 patients (44% de patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir ± ribavirine. La RVS chez les 26 patients naïfs était de 77% sans influence de la cirrhose (53).

Dans l'étude de Aqel BA et al, 119 patients infectés par un génotype 1 et cirrhotiques (70% de patients avec cirrhose Child A) dont 21 patients naïfs ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir ± ribavirine pendant une durée médiane de 38 semaines. La RVS globale était de 78% et de 83% chez les patients avec cirrhose Child A (54).

Dans l'étude de Backus LI et al, 1033 patients naïfs (63% de patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines. La RVS était de 78%. Chez les 212 patients (68% de patients cirrhotiques) traités par Sofosbuvir + Simeprevir + ribavirine, la RVS était de 75%. La RVS était toujours inférieure ou égale à 77% que les patients soient cirrhotiques ou non et traités avec ou sans ribavirine (55).

Dans l'étude de Saxena et al, 160 patients cirrhotiques (5% de patients en échec) ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir ± ribavirine. La RVS était de 91% chez les 102 patients cirrhotiques Child A. Le statut naïf ou non répondeur, ainsi que l'association à la ribavirine n'avaient pas d'impact sur la RVS (56).

Dans l'étude de Shiffman ML et al, 120 patients cirrhotiques (49% de patients naïfs) avec une contre-indication à l'interféron et/ou ribavirine ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines. Chez les 80 patients cirrhotiques Child A, la RVS était de 87%, sans influence du statut naïf ou non répondeur (57).

Dans la cohorte TARGET, 326 patients naïfs, dont 59% de patients cirrhotiques (près de la moitié ayant déjà eu un épisode de décompensation), ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir (+ ribavirine chez 63 patients). Les RVS étaient de 87% et 84% chez les patients traités respectivement sans et avec ribavirine. Les facteurs de risque d'échec étaient le fait d'avoir une cirrhose, les antécédents de décompensation de cirrhose et l'échec à un inhibiteur de protéase de 1ère génération. Les sous-groupes avec une RVS > 90% étaient les suivants : les patients infectés par un sous-type 1b, en échec et non cirrhotiques ou les patients infectés par un génotype 1b et naïfs (cirrhotiques ou non) (58).

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

Génotype 1, naïf, option 3

Les patients naïfs infectés par le VHC de génotype 1 peuvent être traités par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 à 24 semaines.

Commentaires

Dans l'étude ouverte de Sulkowski M et al, 126 patients naïfs (dont 17 patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine : 15 patients traités par 7 jours de Sofosbuvir suivis de 23 semaines de Daclatasvir + Sofosbuvir, 14 patients traités par 24 semaines de Daclatasvir +

Sofosbuvir, 15 patients traités par 24 semaines de Daclatasvir + Sofosbuvir + ribavirine, 41 patients traités par 12 semaines de Daclatasvir + Sofosbuvir et 41 patients traités par 12 semaines de Daclatasvir + Sofosbuvir + ribavirine (59). La RVS était de 100% chez les patients traités sans ribavirine et 99% chez ceux traités avec de la ribavirine.

Dans l'étude de cohorte ANRS CO22 Hepather, 409 patients infectés par un génotype 1 (50% patients infectés par un génotype 1a, 78 % de patients cirrhotiques, 9% de patients Child B et C, 75% de patients en échec d'un précédent traitement, traitement comprenant des inhibiteurs de protéase de 1ère génération chez 56% des patients) ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines. La RVS était de 100% chez les patients non cirrhotiques quel que soit le schéma thérapeutique. Chez les patients cirrhotiques, la RVS était de 82%, 97%, 100% et 96% chez les patients traités respectivement 12 semaines sans ribavirine, 12 semaines avec ribavirine, 24 semaines sans ribavirine, 24 semaines avec ribavirine (60). Cependant, ces résultats sont difficiles d'interprétation car les effectifs par sous-groupe sont limités.

Ces résultats suggèrent de traiter par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines les patients non cirrhotiques et 24 semaines les patients cirrhotiques.

Génotype 1, naïf, option 4

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

Commentaires

Dans l'étude ouverte de phase 2, LONESTAR, 60 patients non cirrhotiques, naïfs, dont 88% infectés par un sous-type 1a, ont été randomisés, après stratification sur le sous-type, en 3 groupes traités par 8 semaines de Sofosbuvir + Ledipasvir, 8 semaines de Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine, ou 12 semaines de Sofosbuvir + Ledipasvir (61). Les pourcentages de RVS étaient respectivement de 95%, 100% et 95%, sans rôle prédictif du sous-type.

Dans l'étude ION-1, étude de phase 3, chez des patients naïfs (16% de patients cirrhotiques, 67% de patients infectés par un génotype 1a), 865 patients ont été randomisés avec un ratio 1 :1 :1 :1, dans 4 groupes traités avec cette combinaison : un groupe traité 12 semaines sans ribavirine, un groupe traité 12 semaines avec ribavirine, un groupe traité 24 semaines sans ribavirine et un groupe traité 24 semaines avec ribavirine (62). La RVS était d'au moins 97% (respectivement 99%, 97%, 98% et 99%), sans influence de l'existence d'une cirrhose, du sous-type viral, de la durée du traitement ou de l'utilisation de la ribavirine.

Dans l'étude ION-3 de phase 3, 647 patients naïfs et non cirrhotiques (80% de patients infectés par un génotype 1a, 13 % de patients F3 chez les patients ayant eu une biopsie hépatique) étaient randomisés avec un ratio 1 :1 :1, dans 3 groupes, 2 traités pendant 8 semaines (sans et avec ribavirine) et le 3° traité pendant 12 semaines sans ribavirine (63). La RVS était comparable dans les 3 groupes, respectivement 94%, 93% et 95%, sans rôle prédictif des variables habituelles (fibrose, durée de traitement, sous-type viral) sur la RVS.
Dans l'étude de Reddy KR et al, 513 patients (161 patients naïfs et cirrhotiques) ont été traités par 12 ou 24 semaines de Sofosbuvir + Ledipasvir ± ribavirine. Le taux de RVS était de 96%, sans influence de la durée du traitement ou de l'association avec la ribavirine (64).
Dans l'étude de cohorte TRIO, 977 patients infectés par un génotype 1 ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines (949 patients traités sans ribavirine et 28 patients traités avec ribavirine, avec respectivement 29% et 41% de patients cirrhotiques). Le taux de RVS était de 94% dans le groupe traité sans ribavirine et 96% dans le groupe traité avec ribavirine (53).

Dans une étude de vraie vie Allemande, 144 patients (16 patients prétraités, 5 patients cirrhotiques, 134 patients avec une charge virale < 6000000 UI/ml) ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 semaines. Chez les 70 premiers patients analysables, la RVS était de 98% (65).

Dans l'étude TRIO, 263 et 632 patients naïfs non cirrhotiques avec faible charge virale ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 ou 12 semaines. La RVS a été respectivement de 95% et 96% (66).
Dans la cohorte des Vétérans Américains, 1014 patients naïfs non cirrhotiques, avec une charge virale faible, ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 semaines. La RVS était de 93% comparable à celle observée chez les 808 patients traités pendant 12 semaines (96%) (67).
Dans l'étude de Mizokami M et al, 341 patients Japonais ont été randomisés en 2 bras traités par Sofosbuvir + Ledipavir ± ribavirine de façon stratifiée sur le statut naïf ou en échec d'une part et en fonction de l'existence ou non d'une cirrhose d'autre part. Chez les 166 patients naïfs, la RVS était de 100% et 98% respectivement chez les patients traités sans et avec ribavirine (comportant respectivement 24% et 21% de patients cirrhotiques) (68).

Dans l'étude TARGET, 674 patients naïfs (38% patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 à 24 semaines (40 patients ont reçu en plus de la ribavirine). La RVS était de 96%. Chez les 323 patients naïfs non cirrhotiques avec une charge virale < 6000000 UI/ml, 131 patients et 192 patients ont été traités respectivement pendant 8 et 12 semaines. La RVS était de 97% dans les 2 groupes. Une charge virale encore quantifiable à la semaine 4 de traitement n'était pas associée à la rechute (69).

Ces résultats sont en faveur d'un traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 semaines chez les patients naïfs sans cirrhose qui ont une charge virale < 6000000 UI/ml et pendant 12 semaines chez les autres patients.

Génotype 1, naïf, option 5

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

Commentaires

Dans l'étude SAPPHIRE-1, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo (phase 3), 631 patients ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 semaines (70). La RVS était de 96% dans le groupe avec de la ribavirine (95% et 98 % chez les patients infectés respectivement par un génotype 1a et 1b), sans influence du score de fibrose ni de la modification de la posologie de ribavirine.

Dans les études PEARL III et IV (phase 3), 419 patients infectés par un génotype 1b (PEARL-III) et 305 patients infectés par un génotype 1a (PEARL-IV), tous non cirrhotiques, ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine ou du placebo pendant 12 semaines (71). La RVS était de 99%, dans PEARL III, sans influence de l'association de la ribavirine. Dans PEARL-IV, la RVS était de 97% chez les patients traités avec de la ribavirine et 90% chez les patients traités sans ribavirine, suggérant l'utilité de l'association de la ribavirine chez les patients infectés par un génotype 1a et traités avec cette association, même en l'absence de cirrhose.

Dans l'étude TURQUOISE II (phase 3 réalisée chez les patients cirrhotiques) 380 patients (dont 160 patients naïfs) ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 à 24 semaines (72). La RVS était de 94% et de 95% chez les patients traités respectivement pendant 12 et 24 semaines : 92% et 93% chez les patients infectés par un génotype 1a et 100% chez les patients infectés par un génotype 1b, dans les groupes traités respectivement pendant 12 et 24 semaines.

Dans l'étude TURQUOISE III, 60 patients avec cirrhose compensée (27 patients naïfs) infectés par un génotype 1b ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 12 semaines. La RVS était de 100% (73).

Dans l'étude GIFT-1 (phase 3), 363 patients Japonais infectés par un génotype 1b, ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir pendant 12 semaines. Les 321 patients non cirrhotiques (dont deux tiers de naïfs) ont été randomisés en 2 bras traités 12 semaines à l'inclusion ou après 12

semaines de placebo et les 42 patients cirrhotiques compensés (dont un quart de naïfs) ont été traités en ouvert pendant 12 semaines. La RVS était de 96% chez les patients naïfs et en l'absence de cirrhose et de 90% en présence d'une cirrhose (74).

Dans l'étude PEARL-I, 89 patients naïfs infectés par un génotype 1b ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir. Parmi eux, 42 patients non cirrhotiques ont été traités pendant 12 semaines. La RVS était de 95%. Parmi eux, 47 patients ayant une cirrhose compensée ont été traités pendant 24 semaines. La RVS était de 98% (75). Ces résultats sont inférieurs à ceux observés avec cette combinaison associée au Dasabuvir.

Génotype 1, naïf, option 6

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

Commentaires

Dans la cohorte A de l'étude C-WORTHY de phase 2, 123 patients naïfs et cirrhotiques (dont 64% de patients infectés par un sous-type 1a) ont été randomisés dans 4 bras (1 :1 :1 :1) et traités par cette combinaison avec ribavirine pendant 12 semaines, sans ribavirine pendant 12 semaines, avec ribavirine pendant 18 semaines, sans ribavirine pendant 18 semaines (76). La RVS était respectivement de 90%, 97%, 97% et 94%, sans influence de l'association à la ribavirine ni du sous-type 1a ou 1b.

Dans une autre publication concernant C-WORTHY, les patients inclus étaient tous naïfs, non cirrhotiques et infectés par un sous-type 1a dans 72% des cas (77). Ils ont été traités par l'association Grazoprevir + Elbasvir pendant 8 à 12 semaines ± ribavirine. La RVS était de 80% (24/30) chez les patients infectés par un génotype 1a traités 8 semaines avec de la ribavirine, de 93% (79/85) chez les patients infectés par un génotype 1a ou 1b traités pendant 12 semaines avec de la ribavirine, de 98% (43/44) chez les patients infectés par un sous-type 1a ou 1b traités pendant 12 semaines sans ribavirine, suggérant que la durée optimale de cette combinaison est de 12 semaines, sans apport de la ribavirine chez ces patients naïfs et non cirrhotiques. Le sous-type 1a ou 1b n'influençait pas la RVS.

Dans l'étude C-EDGE de phase III, 421 patients (91% de patients de génotype 1 dont 50% de patients de génotype 1a et 41% de patients de génotype 1b, 22% de patients cirrhotiques) ont été traités par Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines (316 patients dès l'inclusion et 105 patients après 12

semaines de placebo). Les résultats pour les 316 patients du 1er bras étaient les suivants : RVS globale de 95%, 92% chez les patients de génotype 1a (n = 157) et 99% chez les patients de génotype 1b (n = 131), sans influence de la cirrhose (97% en cas de cirrhose *versus* 94% en l'absence de cirrhose) (78). Cette étude suggère que les patients naïfs de génotype 1 pourront être traités par Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines quel que soit le stade de fibrose.

Une analyse poolée des résultats de l'association Grazoprevir + Elbasvir chez 376 patients cirrhotiques compensés de génotype 1 a montré que chez les patients naïfs qui recevaient 12 semaines sans ribavirine, le taux de RVS était de 96% et 100% respectivement chez les patients de génotype 1a et 1b. Cette analyse confirme que cette stratégie (12 semaines sans ribavirine) pourra être proposée à l'ensemble des patients de génotype 1 naïfs (79).

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

La FDA (Food and Drug Administration) a émis un avis favorable à l'utilisation de l'association Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1b. Pour les patients de génotype 1a, la FDA recommande la recherche de RAVs anti-NS5A avant utilisation de l'association Grazoprevir + Elbasvir. S'il n'existe pas de RAVs, la FDA recommande le même schéma thérapeutique que pour les patients de génotype 1b. En cas de RAV anti-NS5A, la FDA recommande l'association Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine pendant 16 semaines. La recherche de RAVs n'étant pas encore une technique de routine, il parait raisonnable de traiter tous les patients de génotype 1a par l'association Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine pendant 16 semaines.

Génotype 1, naïf, option 7

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

Commentaires

Dans la partie A de l'étude de Tran T et al (phase 2), 55 patients naïfs et infectés par un génotype 1 ont été traités après randomisation par 12 semaines de Sofosbuvir + Velpatasvir, 25 ou 100 mg/j,

avec une RVS respectivement de 96% et 100% (81). Dans la partie B de cette même étude, 120 patients naïfs non cirrhotiques ont été traités par 25 (n = 50) ou 100 mg de Velpatasvir (n = 200) avec ou sans ribavirine pendant 8 semaines seulement. La RVS variait de 81% à 90 % suggérant une durée optimale de traitement de 12 semaines et l'absence de bénéfice d'un traitement par 100 mg de Velpatasvir versus 25 mg/j et de l'association de la ribavirine.

Dans l'étude de phase 3 ASTRAL-1, 328 patients infectés par un génotype 1 dont 218 patients naïfs (19% de patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines. La RVS était de 99% (82).

RECOMMANDATIONS

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

- **Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1b (A)**
- **Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines (A)**
- **Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 semaines chez les patients avec une charge virale < 6000000 UI/ml (A)**
- **Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines chez les patients avec une charge virale > 6000000 UI/ml (A)**
- **Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1a (A)**
- **Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1b (A)**

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

- **Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 24 semaines (A)**
- **Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines (A)**
- **Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1a (A)**
- **Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1b (B)**

3. Chez les patients naïfs de génotype 1 avec ou sans cirrhose compensée, les options thérapeutiques suivantes pourront être recommandées :

- ***Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine pendant 16 semaines chez les patients de génotype 1a (A)***
- ***Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1b (A)***
- ***Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (A)***

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

Plusieurs schémas thérapeutiques ont été évalués dont les résultats sont indiqués dans le tableau 6. Ces schémas sont des traitements généralement de 12 semaines. Dans certains cas particuliers, le traitement peut être de 24 semaines. Dans d'autres cas, l'adjonction de ribavirine permet d'améliorer le taux de RVS.

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

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

Deux associations sont en cours de développement :

- Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 à 16 semaines
- Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines

Génotype 1, prétraité, option 1

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

Commentaires

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

Dans la cohorte TRIO, la RVS était de 81% chez les patients traités par Sofosbuvir + Simeprevir + ribavirine (80 % des patients étaient en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine) (48).

Dans la cohorte TARGET, la RVS4 était de 85% avec de la ribavirine et 86% sans ribavirine, sans influence de l'existence ou non d'une cirrhose (49).
Dans l'étude OPTIMIST-1, 30% des 310 patients non cirrhotiques (75% patients de génotype 1a) inclus étaient en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine. Ils ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 et 8 semaines, avec des RVS respectivement de 97% et 83% (50).
Dans l'étude OPTIMIST-2, 103 patients cirrhotiques (dont 51% de patients non répondeurs à un traitement par interféron pégylé + ribavirine et 70% des patients de génotype 1a) ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines. La RVS était de 79% (51).
Dans l'étude de cohorte TRIO, 19 patients infectés par un génotype 1 et en échec (44% de patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir ± ribavirine pendant 12 semaines. La RVS était de 79% *(53)*.

Dans l'étude de Aqel BA et al, 80 patients infectés par un génotype 1, tous cirrhotiques (70% de patients cirrhotiques Child A) en échec ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir ± ribavirine pendant une durée médiane de 38 semaines. La RVS globale était de 78% et de 83% chez les patients cirrhotiques Child A (54).
Dans l'étude de Backus LI et al, 566 patients en échec dont 63% de patients cirrhotiques ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines. La RVS était de 71%. Chez 130 patients (68% de patients cirrhotiques) traités par la même combinaison associée à de la ribavirine, la RVS était de 73% (55).
Dans la cohorte observationnelle Hepather, 405 patients en échec (56% des patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines. La RVS était de 88%, 94%, 87% et 93% chez respectivement les 315, 43, 31, 16 patients traités par Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines, 24 semaines, avec ribavirine pendant 12 semaines et 24 semaines, sans influence du statut cirrhotique ou non, et du statut naïf ou en échec (52).
Dans l'étude de Saxena et al, 160 patients cirrhotiques ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir ± ribavirine pendant 12 semaines. La RVS était de 91% chez les 52 patients cirrhotiques Child A, sans influence de l'association à la ribavirine (56).
Dans l'étude de Shiffman ML et al, 120 patients cirrhotiques (dont 51% de patients en échec et 67% de patients cirrhotiques Child A) avec une contre-indication à l'interféron et/ou ribavirine ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines. La RVS était de 87% (57).
Dans la cohorte TARGET, 836 patients, dont 59% de patients cirrhotiques (près de la moitié d'entre-eux avaient déjà eu une décompensation de la cirrhose) et 58% de patients en échec, ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir (+ ribavirine chez 169 patients) pendant 12 semaines. Chez les 433 patients en échec, la RVS était de 83% et 79% chez les patients traités respectivement sans et avec

ribavirine. Les facteurs de risque d'échec étaient le fait d'avoir une cirrhose, les antécédents de décompensation de cirrhose et l'échec à un traitement par inhibiteur de protéase de 1° génération (58).

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

Génotype 1, prétraité, option 2

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

Commentaires

Dans l'étude ouverte de Sulkowski et al, 41 patients en échec d'un traitement incluant des inhibiteurs de protéase (Boceprevir et Telaprevir) (dont 43% avec une mutation NS3) ont été traités par 12 à 24 semaines de Sofosbuvir + Daclatasvir sans ribavirine (n = 20) et avec ribavirine (n = 21) (59). La RVS était de 98%.

Dans la cohorte HEPATHER, 640 patients infectés par un génotype 1 et en échec (73% de patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines. La RVS était comparable avec ou sans ribavirine que les patients soient cirrhotiques ou non mais la durée de traitement de 24 semaines permettait d'augmenter la RVS chez les patients cirrhotiques naïfs ou en échec : 96% versus 90% (60).

Génotype 1, prétraité, option 3

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

Commentaires

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

+ ribavirine, 24 semaines de Sofosbuvir + Ledipasvir et 24 semaines de Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine (83). La RVS était respectivement de 94%, 96%, 99% et 99%, sans influence du sous-type, du précédent traitement ni du type d'échec thérapeutique. Chez les patients cirrhotiques, la RVS était significativement plus élevée chez les patients traités 24 semaines (95% et 100% respectivement sans et avec ribavirine) versus 12 semaines (86% et 82% respectivement sans et avec ribavirine, p = 0,007). L'absence de cirrhose était le seul facteur prédictif de RVS (92% versus 98%), suggérant la supériorité d'un schéma thérapeutique long chez les patients cirrhotiques en échec à un précédent traitement. Au contraire, le sous-type n'influençait pas la RVS.

Dans l'étude de Reddy KR et al, les résultats poolés des études de phase 2 et 3 dans lesquelles les patients avaient été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir ± ribavirine (513 patients dont 352 patients en échec et cirrhotiques), la RVS était de 90%, 96%, 98%, 100% chez les patients traités respectivement pendant 12 semaines sans ribavirine, pendant 12 semaines avec ribavirine, pendant 24 semaines sans ribavirine et 24 semaines avec ribavirine (64). Une durée de traitement de 24 semaines et l'association à la ribavirine étaient des facteurs associés à une RVS chez les patients en échec. Dans un sous-groupe de 28 patients en échec, un taux de plaquettes < 75000 /mm^3 était un facteur prédictif d'échec à cette combinaison.

Dvory-Sobol H et al ont analysé la RVS dans les études ION 1, 2 et 3 en fonction de la présence ou non de mutations à l'inclusion (84). Chez les patients qui avaient une mutation NS5A juste avant le traitement, la RVS était de 69% et 100% respectivement si les patients étaient traités 12 semaines ou 24 semaines.

Dans l'étude ouverte de phase 2, LONESTAR, 40 patients en échec d'une trithérapie incluant un inhibiteur de protéase de 1ère génération (dont 55% de patients cirrhotiques et 85% des patients infectés par génotype 1a), ont été randomisés (1 :1) de façon stratifiée sur le génotype et la présence ou non d'une cirrhose en 2 groupes traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines sans ribavirine ou avec ribavirine (61). La RVS était respectivement de 95% et 100%, sans rôle prédictif de la présence d'une cirrhose ou du sous-type viral.

Dans l'étude SIRIUS de phase 3, 155 patients cirrhotiques en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine + Telaprevir ou Boceprevir (63% de patients infectés par un génotype 1a) ont été randomisés et traités par Sofosbuvir + Ledipasvir 24 semaines ou par Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine 12 semaines (85). La RVS était respectivement de 96% et 97%, sans influence du sous-type viral.

Dans l'étude de cohorte TRIO, 604 patients infectés par un génotype 1 en échec (30% de patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines (48 patients ont reçu en plus de la ribavirine). La RVS était de 94% (groupe sans ribavirine) et 98% (groupe avec ribavirine) (53).

Dans la cohorte TRIO, 432 patients cirrhotiques prétraités ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir ± ribavirine pendant 12 semaines. La RVS était de 84% (patients traités sans ribavirine) et 96% (patients traités avec ribavirine), et 92% chez les patients traités sans ribavirine pendant 24 semaines (86).

Dans l'étude de Mizokami M et al, chez 341 patients, 88 et 87 patients Japonais prétraités (22% de patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + Ledipavir ± ribavirine (randomisation de façon stratifiée sur le statut naïf ou en échec d'une part et en fonction de l'existence ou non d'une cirrhose d'autre part). La RVS était de 100% (68).

Dans l'étude TARGET, 1270 patients dont 961 patients prétraités (38 % de patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir (+ ribavirine chez 40 patients) pendant 8 à 24 semaines. La RVS était de 98% (69).

Génotype 1, prétraités, option 4

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

Commentaires

Dans l'étude SAPPHIRE (phase 3), 394 patients non cirrhotiques en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine ont été randomisés en 2 groupes et traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 semaines ou par placebo pendant 12 semaines puis par cette même association pendant 12 semaines (70). La RVS était de 96% (95% chez les patients répondeurs nuls, 100% chez les patients répondeurs partiels et 95% chez les patients rechuteurs), sans influence du sous-type, ni du type d'échec thérapeutique.

Dans l'étude TURQUOISE II (phase 3), 220 patients cirrhotiques (141 infectés par un génotype 1a et 74 par un 1b) en échec d'une combinaison par interféron pégylé + ribavirine ont été randomisés et traités par cette même combinaison associée à la ribavirine 12 ou 24 semaines (72). La RVS était comparable dans les 2 groupes, respectivement de 92% et 96%. En analyse multivariée, le fait d'être répondeur nul et infecté par un génotype 1a étaient des facteurs prédictifs d'échec thérapeutique. Chez les patients à la fois cirrhotiques, répondeurs nuls et infectés par un génotype 1a, la RVS était de 80% lorsque les patients étaient traités 12 semaines versus 93% lorsque les patients étaient traités 24 semaines.

Dans l'étude PEARL II (phase 2), 179 patients non cirrhotiques infectés par un génotype 1b et en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine ont été randomisés et traités par la même combinaison sans ou avec ribavirine pendant 12 semaines (87). Les RVS étaient comparables dans les 2 groupes, respectivement de 97% et 100%.

Dans l'étude GIFT-I, 363 patients Japonais infectés par un génotype 1b, ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir pendant 12 semaines (35% de patients en échec chez les 321 patients non cirrhotiques et 79% des patients cirrhotiques). La RVS était de 97% chez les patients non cirrhotiques et 90% chez les patients cirrhotiques (74).

Dans l'étude PEARL-I, 92 patients en échec, infectés par un génotype 1b, ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir pendant 12 semaines. Parmi eux, 40 patients répondeurs nuls, non-cirrhotiques, ont reçu cette combinaison pendant 12 semaines. La RVS était de 90%. Les autres 52 patients en échec (rechute, réponse partielle, réponse nulle) ayant une cirrhose compensée ont été traités avec cette combinaison pendant 24 semaines. La RVS était de 96% (75). Ces résultats sont inférieurs à ceux observés avec cette combinaison associée au Dasabuvir.

Génotype 1, prétraités, option 5

Les patients infectés par le VHC de génotype 1 en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine ± inhibiteur de protéase de 1ère génération pourront être traités par Grazoprevir + Elbasvir ± ribavirine pendant 12 semaines à 16 semaines.

Commentaires

Dans l'étude C-WORTHY de phase 2, 130 patients répondeurs nuls (dont 37% de patients cirrhotiques) ont été randomisés dans 4 bras et traités par cette combinaison ± ribavirine pendant 12 à 18 semaines (76). La RVS était globalement de 95% chez les patients répondeurs nuls, avec la distribution suivante : 91% (12 semaines sans ribavirine), 94% (12 semaines avec ribavirine), 97% (18 semaines sans ribavirine) et 100% (18 semaines sans ribavirine). Chez les patients répondeurs nuls avec cirrhose, la RVS était de 92% chez les patients traités 12 semaines contre 100% chez ceux traités 18 semaines et de 94% chez les patients infectés par un génotype 1a contre 100% chez ceux infectés par un génotype 1b. Cependant, La RVS n'était pas influencée significativement par la prise ou non de ribavirine, du sous-type 1a ou 1b, et de l'existence ou non d'une cirrhose.

Dans l'étude C-SALVAGE, 79 patients déjà traités par du Boceprevir, du Telaprevir, ou du Simeprevir (83% des patients en échec et 17% des patients par arrêt prématuré pour intolérance) ont été traités

par Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine pendant 12 semaines. Globalement, la RVS était de 96%. Elle était de 95% en cas d'échec, de 100% en cas d'intolérance au précédent traitement, de 93% en cas de génotype 1a, 98% en cas de génotype 1b, 98% en l'absence de cirrhose, 94% en cas de cirrhose, et de 91% en cas de présence de variants resistants dans le domaine NS3 à l'instauration du traitement (88).

Dans l'étude C-EDGE, 377 patients infectés par un génotype 1 (35% de patients cirrhotiques), en échec (rechuteurs 36%, répondeurs partiels 21% et répondeurs nuls 43%) ont été traités par Grazoprevir + Elbasvir ± ribavirine pendant 12 à 16 semaines. La RVS était de 97% chez les patients qui recevaient 16 semaines avec ribavirine. Aucun échec virologique n'a été observé chez ces patients. Les taux de RVS étaient de 94% à 95% pour les autres combinaisons. Cependant, chez les patients de génotype 1b traités pendant 12 semaines sans ribavirine, la RVS était de 100%. En cas de cirrhose, 100% des patients qui recevaient 16 semaines avec ribavirine avaient une RVS. Cette étude suggère qu'une stratégie de 12 semaines sans ribavirine semble adaptée chez les patients en échec de génotype 1b quel que soit le stade de fibrose. En revanche, pour les patients en échec de génotype 1a, la prolongation du traitement à 16 semaines avec de la ribavirine pourrait être associée à un bénéfice en cas de cirrhose (89).

L'analyse poolée des résultats de l'association Grazoprevir + Elbasvir chez 376 patients cirrhotiques compensés de génotype 1 a montré que chez les patients rechuteurs, la RVS était de 100% avec 12 semaines de traitement sans ribavirine (10 patients). En revanche, si l'échec n'était pas une rechute, la RVS était de 100% (33 patients) lorsque les patients recevaient 16 ou 18 semaines de traitement avec de la ribavirine (79).

La FDA (Food and Drug Administration) a émis un avis favorable à l'utilisation de l'association Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1b. Pour les patients de génotype 1a, la FDA recommande la recherche de RAVs anti-NS5A avant utilisation de l'association Grazoprevir + Elbasvir. S'il n'existe pas de RAVs, la FDA recommande le même schéma thérapeutique que pour les patients de génotype 1b. En cas de RAV anti-NS5A, la FDA recommande l'association Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine pendant 16 semaines. La recherche de RAVs n'étant pas encore une technique de routine, il parait raisonnable de traiter tous les patients de génotype 1a par l'association Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine pendant 16 semaines.

Génotype 1, prétraités, option 6

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

Commentaires

Dans l'étude de Pianko et al, 108 patients de génotype 1, en échec d'un traitement incluant un inhibiteur de protéase de 1ère génération, ont été randomisés en 4 groupes et traités par Sofosbuvir + Velpatasvir (25 ou 100 mg/j) ± ribavirine pendant 12 semaines (90). La RVS variait de 86% à 100% selon les groupes.

Dans l'étude de phase 3 ASTRAL-1, 201 patients en échec (dont 19% de patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines. La RVS était de 99%, de façon indépendante du statut cirrhotique (82).

RECOMMANDATIONS

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

RECOMMANDATIONS

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

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

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

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

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

- ***Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine pendant 16 semaines chez les patients infectés par un génotype 1a (A)***
- ***Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines chez les patients infectés par un génotype 1b en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine (A)***
- ***Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (A)***

7.2. Traitement des patients de génotype 2

Deux options sont disponibles pour le traitement des patients infectés par le génotype 2 :

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

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

- Sofosbuvir + ribavirine + interféron pégylé pendant 12 semaines

Une association est en cours de développement :

- Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines

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

Génotype 2, option 1

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

Commentaires

Dans l'étude FISSION, chez les patients naïfs traités pendant 12 semaines, la RVS était de 95% (69/73) (91). La RVS était meilleure chez les patients non cirrhotiques par rapport aux patients ayant une cirrhose (97% versus 83%).

Dans l'étude POSITRON, qui a inclus les patients non éligibles ou intolérants au traitement par interféron, la RVS obtenue avec cette combinaison pendant 12 semaines était de 93% (101/109) (92). En comparant la durée de traitement de 12 semaines par rapport à celle de 16 semaines dans l'étude FUSION, la RVS était respectivement de 86% (31/36) versus 94% (30/32), et de 60% (6/10) versus 78% (7/9) chez des patients cirrhotiques.

Dans l'essai VALENCE (93), la RVS après 12 semaines de traitement était de 93% (68/73). La RVS était de 94% (59/63) chez les patients non cirrhotiques et de 82% chez les patients qui avaient une cirrhose. Enfin la RVS était de 97% (29/30), 100% (2/2), 94% (30/32) et 78% (7/9) chez respectivement les patients naïfs non cirrhotiques, naïfs cirrhotiques, prétraités non cirrhotiques et prétraités cirrhotiques. Il n'y avait pas eu d'échappement virologique chez les patients observants et les rechutes n'étaient pas associées à une sélection de variants de résistance.

Dans une étude ouverte de phase 3 menée au Japon, 90 patients naïfs et 63 patients prétraités infectés par le génotype 2 ont été traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines (94). Parmi eux, 60% des patients avaient un génotype 2a. Parmi les 90 patients naïfs, la RVS était de 98%. Parmi les 63 patients prétraités, la RVS était de 95%. Le taux de RVS était de 94% chez les patients cirrhotiques.

Dans la cohorte TARGET, 256 patients ont été traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines (et 39 patients pendant 16 semaines). Dans le groupe 12 semaines, 29% étaient prétraités et dans le groupe 16 semaines, 59% étaient prétraités. La RVS était de 88% dans le groupe 12 semaines et de 85% dans le groupe 16 semaines. La RVS était similaire à celle observée dans les études d'enregistrement pour les patients naïfs non cirrhotiques (92%). En revanche, cette stratégie

thérapeutique n'est pas complètement satisfaisante chez les patients prétraités non cirrhotiques (85%) et chez les patients cirrhotiques naïfs (77%) ou prétraités (82%) (95).

Ce schéma thérapeutique a été évalué chez 148 patients Asiatiques naïfs (7% de patients cirrhotiques) et 68 patients Asiatiques prétraités (24% de patients cirrhotiques). La RVS était de 97% et de 100% respectivement chez les patients naïfs et prétraités (96).

Génotype 2, option 2

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

Commentaires

Dans une étude ouverte, 26 patients naïfs infectés par le génotype 2 ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 24 semaines (59). La RVS était de 92% (24/26). Compte tenu de l'efficacité potentielle de cette association, elle peut être proposée à des patients plus difficiles, par exemple en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine ayant une cirrhose décompensée.

Génotype 2, option 3

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

Commentaires

Dans une étude non contrôlée de phase 2 (LONESTAR 2), 23 patients dont 14 patients cirrhotiques (2 patients non répondeurs et 21 patients rechuteurs ou échappeurs) prétraités infectés par le génotype 2 ont été traités par Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine pendant 12 semaines (97). La RVS était de 96% (22/23).

Dans une étude randomisée (BOSON) de 48 patients cirrhotiques en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine, la RVS était de 94% (15/16) après traitement par interféron pégylé + ribavirine + Sofosbuvir pendant 12 semaines, de 100% (17/17) après un traitement par Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines et de 87% (13/15) après un traitement par Sofosbuvir + ribavirine pendant 16 semaines (98).

Génotype 2, option 4

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

Commentaires

Dans l'étude de phase 3 ASTRAL-2, 134 patients ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines versus le traitement de référence par Sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines (132 patients). Dans cette étude, 14% des patients avaient une cirrhose et 14-15% des patients étaient prétraités. La RVS était respectivement de 99% et 94% (p = 0,018). Aucune rechute n'était observée dans le bras Sofosbuvir + Velpatasvir. Chez les 60% de patients qui avaient des variants de résistance NS5A au début du traitement, la RVS était de 100% (99).

RECOMMANDATIONS

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

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

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

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

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

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

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

7.3. Traitement des patients de génotype 3

Le génotype 3 est associé à un risque plus élevé de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire en comparaison avec les autres génotypes (7). De plus, l'efficacité du traitement étant moindre chez les patients de génotype 3 cirrhotiques, des schémas thérapeutiques avec une RVS < 90% peuvent être

recommandés. Trois options sont disponibles pour le traitement des patients infectés par le génotype 3 :

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

Une autre option contenant de l'interféron est disponible :

- Sofosbuvir + ribavirine + interféron pégylé pendant 12 semaines

Une autre association est en cours de développement :

- Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines.

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

Génotype 3, option 1

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

Commentaires

Cette combinaison s'adresse plutôt aux patients ayant une fibrose minime ou modérée. Les résultats des études de phase 3 vont toutes dans le même sens. Dans les études FISSION (91) et POSITRON (92), cette combinaison durant 12 semaines donnait des résultats décevants, avec une RVS respectivement de 56% et 61%. Dans l'étude FISSION, les résultats étaient encore plus décevants chez les patients cirrhotiques (RVS de 34%). Dans l'étude FUSION (92), en augmentant la durée à 16 semaines, la RVS n'était encore que de 62%. Dans l'étude VALENCE, qui proposait une durée de traitement de 24 semaines, le taux de RVS était de 94% chez les patients naïfs non cirrhotiques, 92% chez les patients naïfs cirrhotiques, 87% chez les patients prétraités non cirrhotiques, et 60% chez les patients prétraités cirrhotiques (100).

Dans l'étude ASTRAL-3, 275 patients ont été traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines (groupe contrôle de l'étude de phase 3 étudiant l'association Sofosbuvir + Velpatasvir). La RVS était de 90% chez les patients naïfs non cirrhotiques, 73% chez les patients naïfs cirrhotiques, 71% chez les patients prétraités non cirrhotiques, et 58% chez les patients prétraités cirrhotiques (99).

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

Génotype 3, option 2

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

Commentaires

La première étude publiée est une étude de phase 2B (59). Avec cette stratégie proposée à 18 patients naïfs non cirrhotiques, la RVS était de 89%, sans impact de la ribavirine.

Dans l'étude ALLY-3, 152 patients ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir, sans ribavirine, pendant 12 semaines. La RVS était de 97% chez les patients naïfs non cirrhotiques, 58% chez les patients naïfs cirrhotiques, 94% chez les patients prétraités non cirrhotiques, et 69% chez les patients prétraités cirrhotiques (27).

L'étude ALLY-3+ a évalué 50 patients avec fibrose sévère traités par Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine pendant 12 (24 patients) ou 16 (26 patients) semaines (101). En intention de traiter, la RVS était respectivement de 88% et 92%. Chez les patients cirrhotiques prétraités, la RVS était respectivement de 88% et 86%.

Dans l'étude préliminaire des données de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation du Daclatasvir, 284 patients, dont 220 patients cirrhotiques, ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 ou 24 semaines. Chez les patients cirrhotiques traités par Sofosbuvir + Daclatasvir, la RVS était de 69% pour un traitement de 12 semaines et 86% pour un traitement de 24 semaines. Chez les patients cirrhotiques traités par Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine, la RVS était de 100% pour un traitement de 12 semaines (4 patients) et 81% pour un traitement de 24 semaines. (102).

Génotype 3, option 3

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

Commentaires

Cinquante et un patients naïfs ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines, 25 patients sans ribavirine et 26 patients avec ribavirine. La RVS était respectivement de 64% et 100% (103).

Cinquante patients déjà traités antérieurement ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 semaines (104). La RVS était de 89% chez les patients non cirrhotiques, et 73% chez les patients cirrhotiques.

L'activité antivirale du Ledipasvir *in-vitro* n'est pas optimale sur le génotype 3. Dans ces conditions, cette option n'est pas recommandée.

Génotype 3, option 4

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

Commentaires

Dans l'étude LONESTAR-2, 12 patients ont été traités par Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine pendant 12 semaines (97). La RVS était de 83%, identique à celle des patients non cirrhotiques. Ce résultat est à comparer à celui de l'étude VALENCE. Chez 45 patients répondant à ces critères, la RVS n'était que de 60% chez les patients traités par Sofosbuvir + ribavirine sans interféron pendant 24 semaines (93). Il faut bien entendu tenir compte des critères "CUPIC" si cette stratégie avec interféron est choisie puisqu'il s'agit de patients cirrhotiques: plaquettes > 100 000/mm3 et albumine > 35 g/L.

Dans une étude de 544 patients, 181 patients (38% de patients cirrhotiques et 52% de patients en échec de traitement par interféron pégylé + ribavirine), ont été traités par interféron pégylé + ribavirine + Sofosbuvir. La RVS était de 93%, comparée à 71% et 84% chez les patients traités respectivement par Sofosbuvir + ribavirine pendant 16 semaines (181 patients dont 37% de patients cirrhotiques) et 24 semaines (182 patients dont 37% de patients cirrhotiques) (98).

Génotype 3, option 5

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

Commentaires

Chez 210 patients en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine, le traitement par Sofosbuvir + Velpatasvir ± ribavirine pendant 12 semaines permet d'obtenir une RVS de 95% chez les patients non cirrhotiques, et de 81% chez les patients cirrhotiques (90% avec ribavirine) (35).

Dans l'étude randomisée de phase 3 ASTRAL-3, 277 patients (29% de patients avec cirrhose compensée) ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines, et comparés à 275 patients traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines (99). La RVS était respectivement de 95% et 80%. 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, la RVS était de 89% chez les patients avec cirrhose et 91% chez les patients sans cirrhose.

RECOMMANDATIONS

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

- **Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines (A)**

2. Chez les patients de génotype 3 avec cirrhose compensée, l'option thérapeutique suivante est recommandée :

- **Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 24 semaines (A)**

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

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

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

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

RECOMMANDATIONS

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

7.4. Traitement des patients de génotype 4

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

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

Deux autres associations sont en cours de développement:

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

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

Génotype 4, option 1

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

Commentaires

Dans la cohorte HEPATHER, l'association Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 à 24 semaines, avec ou sans ribavirine, a été évaluée chez 119 patients (105). La RVS était comprise entre 84% et 100% et était indépendante de la présence ou non d'une cirrhose, de la durée du traitement et de la prescription ou non de ribavirine.

Dans l'étude OSIRIS, 63 patients (cirrhotiques ou non) ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines. La RVS4 était respectivement de 100% et 95% (106).

Dans une étude de la vraie vie chez 75 patients Belges dont 58% étaient cirrhotiques, la RVS avec ou sans ribavirine était respectivement de 94% et 93%. La RVS était de 100% chez les patients non cirrhotiques et de 88% chez les patients cirrhotiques (107).

Génotype 4, option 2

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

Commentaires

Dans la cohorte HEPATHER, l'association Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 à 24 semaines a été évaluée chez 48 patients (15 patients ont reçu en plus de la ribavirine). La RVS était de 89% dans le groupe traité par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines (n=18), et de 100% dans les autres groupes (105).

Génotype 4, option 3

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

Commentaires

L'association Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines chez 21 malades naïfs ou prétraités (38%), cirrhotiques (33%) ou non permettait d'obtenir une RVS de 95% (108). Dans une étude Française de 44 patients (23% de patients cirrhotiques), la RVS était de 93% (53). En l'absence de données, par analogie avec le génotype 1, l'adjonction de ribavirine est recommandée chez les patients ayant une cirrhose compensée.

Génotype 4, option 4

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

Commentaires

L'association Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + ribavirine (135 patients non cirrhotiques) pendant 12 semaines permettait d'obtenir une RVS de 91% chez les malades naïfs traités sans ribavirine et de 100% chez les malades naïfs et prétraités avec ribavirine (109). Des variants résistants avec des mutations dans les domaines NS3 et NS5A étaient identifiés chez les 3 patients naïfs traités sans ribavirine en échec virologique.

Dans l'étude AGATE-I, 120 patients cirrhotiques ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + ribavirine pendant 12 ou 16 semaines. La RVS était respectivement de 96% et 100% (110). Dans l'étude AGATE-II, 160 patients ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + ribavirine pendant 12 ou 24 semaines. La RVS était de 97% dans les deux groupes (111).

Génotype 4, option 5

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

Commentaires

La RVS était de 100% chez 18 patients naïfs traités pendant 12 semaines et ce, quel que soit le stade de fibrose (78). La RVS chez 9 patients rechuteurs, dont 3 patients cirrhotiques, était de 100% que le traitement soit de 12 ou 16 semaines avec ou sans ribavirine (78). Dans cette étude, la RVS des patients non répondeurs était de 67% (8/12) après 12/16 semaines sans ribavirine, de 91% (10/11) après 12 semaines avec ribavirine et de 100% (5/5) après 16 semaines avec ribavirine. Enfin, la RVS des patients cirrhotiques, non-répondeurs était de 71% (10/14) avec une RVS de 100% chez quatre patients traités par Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine 16 semaines (112).

Génotype 4, option 6

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

Commentaires

L'association Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines permettait d'obtenir, chez 14 malades naïfs et non cirrhotiques, une RVS de 86% (Velpatasvir dosé à 25 mg) et de 100% (Velpatasvir dosé à 100mg) (81). Le taux de RVS de 100% était confirmé dans une étude randomisée chez 116 patients (27 patients cirrhotiques, 52 patients en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine), traités pendant 12 semaines sans ribavirine (82).

RECOMMANDATIONS

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

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

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

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

3. Chez les patients de génotype 4 naïfs, quel que soit le stade de la fibrose, l'option thérapeutique suivante pourra être recommandée :

- ***Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines (C)***

7.5. Traitement des patients de génotype 5 ou 6

Deux options thérapeutiques sans interféron sont disponibles :

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

Deux autres associations sont en cours de développement :

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

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

Génotype 5 ou 6, option 1

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

Commentaires

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

Génotype 5 ou 6, Option 2

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

Commentaires

Le Ledipasvir a une activité antivirale *in-vitro* envers les génotypes 5 et 6. Chez les patients de génotype 5, l'association Sofosbuvir + Ledipasvir sans ribavirine pendant 12 semaines a été évaluée chez 41 patients. La RVS était de 95% (39/41), 95% chez les patients naïfs (20/21) et prétraités (19/20), 97% (31/32) chez les patients non-cirrhotiques et 89% (8/9) chez les patients cirrhotiques. Les deux cas d'échec étaient liés à une rechute (53).

Cette combinaison a été administrée sans ribavirine pendant 12 semaines chez 25 patients naïfs ou prétraités, infectés par le génotype 6. La RVS a été de 96% (24/25) (104). Aucune donnée n'est disponible chez les patients cirrhotiques. En l'absence de données, par analogie avec le génotype 1, l'adjonction de ribavirine est recommandée chez les patients ayant une cirrhose compensée.

Génotype 5 ou 6, Option 3

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

Commentaires

La combinaison Grazoprevir + Elbasvir a été évaluée sans ribavirine pendant 12 semaines chez 8 patients naïfs, non cirrhotiques, infectés par le génotype 5. Une RVS n'a été observée que chez 5 des 8 patients (113). L'échec était observé chez 3 patients qui n'avaient pas reçu de ribavirine et était lié à un échappement virologique dans un cas et une rechute dans les deux autres cas.

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

Génotype 5 ou 6, Option 4

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

Commentaires

La combinaison Sofosbuvir + Velpatasvir a été évaluée sans ribavirine pendant 12 semaines dans un essai de phase 3 chez 35 malades infectés par un génotype 5 et 41 malades infectés par un génotype 6. Le statut des patients (naïfs ou en échec) et l'existence ou non d'une cirrhose n'étaient connus que pour la population globale qui incluait également des patients infectés par un génotype 1, 2 et 4.
Le taux de RVS était de 97% et 100% en cas d'infection respectivement par un génotype 5 ou 6 (82).

RECOMMANDATIONS

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

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

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

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

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

Auteurs	Traitement	Génotype	N	Cirrhose (%)	RVS (%)	Référence
Lait E et al	PR + SOF 12 sem	1	291	17	89	(91)
Dieterich D et al. TRIO	PR + SOF 12 sem	1	169	ND	81	(48)
Jenssen et al (TARGET)	PR SOF 12 sem	1	127	100	70	(49)
Osinusi A et al	SOF RBV 24 sem	1	10	Non	90	(45)
Osinusi A et al	SOF RBV 24 sem	1	50	26% F3F4	68	(45)
Gane EJ et al	SOF RBV 24 sem	1	25	Non	84	(46)
Lawitz E et al COSMOS	SOF SIM ± 12 – 24 sem	1	39	F3F4	95	(47)
Dieterich D et al. TRIO	SOF SIM ± RBV 12 sem	1	140	92	84	(114)
Jenssen D et al. TARGET	SOF SIM 12 sem	1	378	ND	87	(49)
Jenssen D et al. TARGET	SOF SIM RBV 12 sem	1	378	ND	89	(49)
Kwo P et al. OPTIMIST-1	SOF SIM 12 sem SOF SIM 8 sem	1	218	Non	97 85	(50)
Lawitz E et al. OPTIMIST-2	SOF SIM 12 sem	1	51	100	88	(51)
Afdhal NH et al TRIO	SOF SIM 12 sem	1	26	44	77	(53)
Aqel BA et al	SOF SIM ± RBV 38 sem (12-58)	1	21	100 70 % Child A	83	(54)
Backus LI et al	SOF SIM 12 sem	1	103 3	63	78	(55)

Backus LI et al	SOF SIM RBV 12 sem	1	212	68	75	(55)
ANRS/AFEF study group **Hepather**	SOF SIM 12 sem SOF SIM 24 sem SOF SIM RBV 12 sem SOF SIM RBV 24 sem	1	118 13 11 4	52 66 67 85	85 95 88 91	(52)
Saxena V et al	SOF SIM ± RBV 12 sem	1	52	100	91	(56)
Shiffman ML et al	SOF SIM 12 sem	1	60	100	87	(57)
Sulkowski M et al **TARGET**	SOF SIM 12 sem SOF SIM RBV 12 sem	1	263 63	57 65	87 84	(58)
Sulkowski M et al	SOF DCV ± RBV 12 ou 24 sem	1	126	13	99-100	(115)
POL S et al. **HEPATHER**	SOF DCV 12 sem SOF DCV 24 sem SOF DCV RBV 12 sem SOF DCV RBV 24 sem	1	63 48 3 11	58 77 74 76	89 88 100 91	(60)
Lawitz E et al	SOF LDV 12 sem	1	19	Non	95	(61)
Afdhal N et al **ION-1**	SOF LDV 12 sem	1	214	16%	99	(62)
Kowdley KV et al **ION-3**	SOF LDV 12 sem SOF LDV ± RBV 8 sem	1	216 431	Non Non	95 94	(63)
Reddy KR et al	SOF LDV RBV 12 sem	1	161	100	96	(64)
Afdhal NH et al **TRIO**	SOF LDV 12 sem SOF LDV RBV 12 sem	1	949 28	29 41	94 96	(53)
Curry G et al	SOF LDV 8 sem SOF LDV 12 sem	1	263 632	0	95 96	(66)
Backus LJ et al	SOF LDV 8 sem SOF LDV 12 sem	1 1	101 4	0 0	93 96	(67)

			808			
Buggisch P et al.	SOF LDV 8 sem	1	45	0	100	(65)
Mizokami M et al	SOF LDV 12 sem SOF LDV RBV 12 sem	1	83 83	24 21	100 98	(68)
Terrault N et al **TARGET**	SOF LDV ± RBV 12 sem	1	674	38	96	(69)
Terrault N et al **TARGET**	SOF LDV 8 sem SOF LDV 12 sem	1	131 192	0 0	97 97	(69)
Feld JJ et al **SAPPHIRE-1**	3D RBV 12 sem	1	473	Non	96	(70)
Ferenci P et al **PEARL-III**	3D ± RBV 12 sem	1b	419	Non	99	(5)
Ferenci P et al **PEARL-IV**	3D RBV 12 sem	1a	305	Non	97	(71)
Fried MW et al **TURQUOISE-II**	3D RBV 12 sem	1	380	100	92	(116)
Feld JJ et al **TURQUOISE-III**	3D 12 sem	1b	27	100	100	(73)
Lawitz E et al **PEARL-1**	2D 12 sem 2D 24 sem	1b	42 47	0 100	95.2 97.9	(75)
Chayama K et al. **GIFT-1**	2D 12 sem	1b	363	Oui	96	(74)
Zeuzem S et al. C-EDGE	GZR EBR 12 sem	1	210	22	95	(78)
Poordad F et al. C-SWIFT	GZR EBR 4 – 8 sem GZR EBR 6 – 8 sem	1 1	102	0 100	33 – 87 80 - 94	(80)
Lawitz et al. C-WORTHY	GZR EBR RBV 12 sem GZR EBR 12 sem GZR EBR RBV 18 sem	1	123	100	94	(76)

	GZR EBR 18 sem					
Tran T et al	SOF VEL 25 ou 100 mg/j 12 sem	1	55	0	96 - 100	(81)
Feld JJ et al **ASTRAL 1**	SOF VEL 12 sem	1	218	19	99	(82)

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

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

Auteur	Indication	Génotype	N	Cirrhose (%)	RVS (%)	Référence
Gane EJ et al	SOF RBV 12 sem	1	10	non	10	(46)
Lawitz E et al	Cohorte 1 SOF SMV RBV 24 sem SOF SMV 24 sem SOF SMV RBV 12 sem SOF SMV 12 sem	1	80 24 15 27 14	0	90 79 93 96 93	(47)
Dieterich D et al. TRIO	PR SOF 12 sem	1	76	ND	70	(48)
Afdhal NH et al TRIO	SOF SIM ± RBV 12 sem	1	19	44	79	(53)
Dieterich D et al. TRIO	SOF SMV ± RBV 12 sem	1	166	45	83	(114)
Reddy KR et al. ATTAIN	PR SMV 24 sem	1	379	23	54	(117)
Kwo P et al. OPTIMIST-1	SOF SIM 8-12 sem	1	310	0	97-83	(50)
Lawitz E et al. OPTIMIST-2	SOF SIM 12 sem	1	103	100	79	(51)
Jensen DM et al. TARGET	SOF SIM 12 sem SOF SIM RBV 12 sem	1	378	ND	86 85	(49)
Aqel BA et al	SOF SIM ± RBV 38 sem (12-58)	1	80	100	83	(54)
Backus LI et al	SOF SIM 12 sem	1	566	63	71	*(55)*

	SOF SIM RBV 12 sem		130	68	73	
ANRS/AFEF study group **Hepather**	SOF SIM 12 sem SOF SIM 24 sem SOF SIM RBV 12 sem SOF SIM RBV 24 sem	1	315 43 31 16	56	85 95 88 91	(52)
Saxena V et al	SOF SIM ± RBV 12 sem	1	52	100	91	(56)
Shiffman ML et al	SOF SIM 12 sem	1	641	100	87	(57)
Sulkowski M et al **TARGET**	SOF SIM 12 sem SOF SIM RBV 12 sem	1	387 99	60 67	83 79	(58)
SulKowski M et al	SOF DCV ± RBV 12-24 sem	1	41	ND	98	(59)
Pol S et al. **HEPATHER**	SOF DCV 12 sem SOF DCV 24 sem SOF DCV RBV 12 sem SOF DCV RBV 24 sem	1	94 205 31 124	58 77 74 76	95 97 94 98	(60)
Lawitz E et al.	SOF LDV 12 sem SOF LDV RBV 12 sem	1	19 21	55	95 100	(61)
Afdhal N et al	SOF LDV 12 sem SOF LDV RBV 12 sem SOF LDV 24 sem SOF LDV RBV 24 sem	1	440	20	94 96 99 99	(83)
Reddy KR et al	SOF LDV ± RBV 12 - 24 sem	1	352	100	95	(64)
Bourlière M et al. **SIRIUS**	SOF LDV RBV 12 sem SOF LDV 24 sem	1	155	100	96 97	(85)
Afdhal NH et al **TRIO**	SOF LDV 12 sem SOF LDV RBV 12 sem	1	556 48	29 41	94 98	(53)

Curry G et al **TRIO**	SOF LDV 12 sem SOF LDV RBV 12 sem SOF LDV 24 sem	1	432	100	84 96 92	(86)
Mizokami M et al	SOF LDV 12 sem SOF LDV RBV 12 sem	1	88 87	22	100 100	(68)
Terrault N et al **TARGET**	SOF LDV ± RBV 8 - 24 sem	1	961	38	98	(69)
Chayama K et al. **GIFT-1**	2D RBV 12 sem 2D RBV 24 sem	1b	145	12	90	(118)
Andreone P et al. **PEARL II**	3D 12 sem 3D RBV 12 sem	1b	179	0	97 100	(118)
Zeuzem S et al. **SAPPHIRE 2**	3D RBV 12 sem	1	297	0	96	(93)
Poordad F et al. **TURQUOISE II**	3D RBV 12 sem 3D RBV 24 sem	1	220	100	90 97	(116)
Feld JJ et al. **TURQUOISE III**	3D 12 sem	1b	33	100	100	(73)
Lawitz E et al **PEARL-1**	2D 12 sem 2D 24 sem	1b	40 52	0 100	90,0 96,2	(75)
Lawitz et al. **C-WORTHY**	 GZR EBR RBV 12 sem GZR EBR 12 sem GZR EBR RBV 18 sem GZR EBR 18 sem	1	 32 33 33 32	37	 94 91 100 97	(76)
Kwo P et al **C-EDGE**	 GZR EBR RBV 12 sem GZR EBR 12 sem GZR EBR RBV 16 sem GZR EBR 16 sem	1	 89 96 94 96	35	 94 94 97 95	(89)
Forns X et al	GRZ EBR RBV 12 sem	1	79	43	96	(73)

C-SALVAGE						
Pianko S et al	SOF VEL ± RBV 12 sem	1	108	43	85 - 100	(90)
Feld JJ et al **ASTRAL 1**	SOF VEL 12 sem	1	201	19	99	(82)

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

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

Auteurs	Traitement	Génotype	N	Cirrhose (%)	RVS (%)	Référence
Lawitz E et al. FISSION	SOF RBV 12 sem	2	73 naïfs	Oui	95	(91)
Jacobson IM et al. **POSITRON**	SOF RBV 12 sem	2	109	Oui	93	(92)
Jacobson IM et al. FUSION	SOF RBV 16 sem	2	32 TE	Oui	94	(92)
Zeuzem S et al. VALENCE	SOF RBV 12 sem	2	73	Oui	93	(100)
Omata M et al.	SOF RBV 12 sem	2	90 naïfs 63 TE	Oui	98 95	(94)
Kao JH et al.	SOF RBV 12 sem	2	148 naïfs 68 TE	Oui	98 100	(96)
TARGET	SOF RBV 12 sem	2	187	Oui	90	(49)
Sulkowki MS et al.	SOF DCV ± RBV 24 sem	2	26 naïfs	-	92	(59)
Lawitz E et al. LONESTAR 2	PR SOF 12 sem	2	23 TE	Oui	96	(97)
Dieterich D et al. **TRIO**	SOF RBV 12 sem	2	202	25	85	(114)
Foster GR et al. BOSON	SOF RBV 16-24 sem SOF PR 12 sem	2	48 TE	100	87 100	(98)
Foster G et al **ASTRAL 2**	SOF VEL 12 sem	2	134	14	99	(99)

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

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

Auteurs	Traitement	Génotype	N	Cirrhose %)	RVS (%)	Référence
Gane E et al	SOF RBV 12 sem	3 naïfs	6	Non	100	(46)
Gane E et al	PR SOF 12sem	3 naïfs	29	Non	100	(46)
Lawitz E et al	SOF RBV 12sem	3 naïfs	183	20	56	(91)
Jacobson I et al	SOF RBV 12sem	3 naïfs	98	15	61	(92)
Jacobson I et al	SOF RBV 12 - 16 sem	3 TE	127	35	30 62	(92)
Zeuzem S et al	SOF RBV 24 sem	3 naïfs	105	12	95	(100)
Zeuzem S et al	SOF RBV 24 sem	3 TE	145	32	87 < F4 62 F4	(100)
Gane E et al	SOF LDV 12 sem	3 naïfs	25	16	64	(103)
Gane E et al	SOF LDV RBV 12 sem	3 naïfs	26	23	100	(103)
Sulkowski MS et al	SOF DCV RBV 24 sem	3 naïfs	18	ND	89	(7)
Dore GJ et al	PR DCV 12 - 16 sem	3 naïfs	53	73	69 66	(119)
Nelson DR et al	SOF DCV 12sem	3 naïfs	101	19	90	(27)
Nelson DR et al	SOF DCV 12sem	3 TE	51	25	86	(27)
Hézode C. et al.	SOF DCV ± RBV 12 ou 24 sem	3 naïfs et TE	284	79	97 <F4 82 F4	(26)
Lawitz E et al	PR SOF 12 sem	3 TE	24	50	83	(20)
Gane E et al	SOF LDV RBV 12sem	3 TE	50	44	82	(104)
Foster G et al.	PR SOF 12 sem	3 naïfs et TE	181	38	93	(120)
Esteban R et al	PR SOF 12sem	3 TE *	28	36	91	(121)
Esteban R et al	SOF RBV 24 sem	3 TE *	68	31	63	(121)
Pianko S et al	SOF VEL ± RBV 12sem	3 TE	107	Non	95	(90)
Pianko S et al	SOF VEL 12sem SOF VEL RBV 12sem	3 TE	103	100	81 90	(90)
Foster GR et al	SOF VEL 12 sem	3 naïfs et TE	277	29	95	(99)

* Dont patients en échec de Sofosbuvir + ribavirine 12 semaines

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

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

Auteurs	Traitement	Génotype	N	Cirrhose	RVS (%)	Référence
AFEF/ANRS	SOF SIM 12 sem	4	119	Oui	84	(52)
AFEF/ANRS	SOF DCV 12 sem	4	48	Oui	89	(83)
Kapoor R et al.	SOF LDV 12 sem	4	21	Oui	95	(108)
Abergel A et al.	SOF LDV 12 sem	4	44	Oui	93	(53)
Hézode C et al.	2D ± RBV 12 sem	4	135	Non	97	(109)
Asselah T et al.	2D RBV 12 sem	4	120	Oui	96	(110)
Asselah T et al.	GZR EBR ± RBV 12/16 sem	4	103	Oui	93	(112)
Feld JJ et al.	SOF VEL 12 sem	4	116	Oui	100	(82)

SOF : Sofosbuvir ; sem : semaines ; DCV : Daclatasvir ; SIM : Simeprevir ; RBV : ribavirine ; LDV : Ledipasvir ; 2D : Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir; GZR : Grazoprevir ; EBR : Elbasvir ; VEL : Velpatasvir ;

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

Auteurs	Traitement	Génotype	N	Cirrhose	RVS (%)	Référence
Abergel A et al.	SOF LDV 12 sem	5 naïfs et TE	41	Oui	95	(53)
Brown A et al	GZR EBR 12 sem GZR EBR RBV 12 sem	5 naïfs	8	Non	63 (total) 25 100	(113)
Gane E et al	SOF LDV 12 sem	6 naïfs et TE	25	Non	96	(104)
Zeuzem S et al	GZR EBR 12 sem	6 naïfs	10	Oui	80	(78)
Kwo P et al	GZR EBR 16 sem GZR EBR RBV 16 sem	6 TE	6	Oui	83 (total) 75 100	(89)
Brown A et al	GZR EBR 12 sem GZR EBR RBV 12 sem	6 naïfs	8	Non	75 (total) 75 75	(113)
Feld JJ et al ASTRAL-1	SOF VEL 12 sem	5	35	ND	97	(82)
Feld JJ et al ASTRAL-1	SOF VEL 12 sem	6	41	ND	100	(82)

SOF : Sofosbuvir ; LDV : Ledipasvir ; GRZ : Grazoprevir ; EBR : Elbasvir ; RBV : ribavirine ; VEL : Velpatasvir ; ND : non disponible

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

L'évaluation des résistances doit se faire après une analyse systématique des autres causes potentielles d'échec au traitement :

- ✓ Mauvaise observance
- ✓ Interactions médicamenteuses
- ✓ Arrêt prématuré
- ✓ Ré-infection

Un observatoire des résistances aux agents antiviraux directs a été mis en place en France et il est indispensable d'inclure un grand nombre des patients résistants dans cet observatoire pour progresser dans la connaissance et la prise en charge des patients avec mutations de résistance.

Plusieurs schémas thérapeutiques de 24 semaines peuvent être proposés avec cependant un niveau de preuve très faible. C'est la raison pour laquelle, à ce jour, les dossiers des patients résistants à un traitement par agent antiviral direct doivent être présentés en Réunions de Concertation Pluridisciplinaire de recours en présence d'un virologue expert.

8.1 Mutations de résistance (RAVs)

Les mutations de résistance (RAV : Resistance Associated variants) surviennent spontanément du fait du taux d'erreurs spontanées de la polymerase virale. Ces mutations peuvent survenir sur l'ensemble du génome viral incluant les domaines NS3, NS5A et NS5B (122).

Elles ont deux caractéristiques qui peuvent avoir un impact sur la sensibilité au traitement :

1. un « Fitness » qui correspond à la capacité de réplication du virus mutant

2. un « niveau de résistance » qui affecte la sensibilité à la molécule antivirale

8.2 Méthodes de recherche des RAVs

Pour rechercher les RAVs, il existe plusieurs méthodes ni standardisées ni commercialisées. Elles doivent être réalisées dans les laboratoires de référence. Cette recherche est hors nomenclature mais, en pratique, n'est pas à la charge du patient. Les méthodes actuellement disponibles reposent sur :

- ✓ Le séquençage direct (population sequencing) qui 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) qui 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.

8.3 Prévalence des RAVs avant traitement

8.3.1 Résistance aux inhibiteurs de NS5B

La résistance aux inhibiteurs de NS5B est rare et n'a pas d'impact clinique majeur.

8.3.2 Résistance aux inhibiteurs de NS3

Pour les inhibiteurs de protéase, à l'état basal, la fréquence des RAVs (excepté le variant Q80K) est trouvée chez 0,1 à 3,1% des patients de génotype 1 (122). Le variant Q80K est principalement détecté chez les patients de génotype 1a. La prévalence de ce variant chez les patients Européens est estimée à 19%.

8.3.3 Résistance aux inhibiteurs de NS5A

La situation est différente pour les patients exposés à un inhibiteur de NS5A puisque les variants sélectionnés ont un « fitness » importante et pourraient persister pendant plusieurs années.

Chez les patients de génotype 1, des RAVs sont fréquemment trouvés chez les patients naïfs de tout traitement (environ 15% des cas). La présence de RAVs avant l'initiation du traitement n'augmente pas significativement le risque d'échec thérapeutique (123).

Lors du traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir, la présence de RAV NS5A (détectées en deep sequencing) impacte la RVS principalement chez les patients de génotype 1a et chez les patients cirrhotiques en échec de traitement antérieur (124).

Lors du traitement par Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines, la présence de RAV NS5A n'impacte pas la RVS chez les patients de génotype 1b, mais la RVS est moindre chez les patients de génotype 1a (125). Par contre, la prolongation du traitement à 16 semaines + ribavirine prévient l'impact de ces RAVs.

Des résultats préliminaires incluant des agents antiviraux de 2ème génération ont montré une absence d'impact des RAVs NS3 et NS5A pré-thérapeutiques sur la RVS (126, 127).

L'ensemble de ces résultats suggère qu'il n'est pas nécessaire de rechercher avant traitement la présence de RAVs quel que soit la stratégie thérapeutique thérapeutique, mais qu'il est nécessaire d'optimiser le traitement soit dans sa durée soit en associant la ribavirine.

8.4 Prévalence des RAVs après traitement

8.4.1 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 et ses variants disparaissent rapidement après l'arrêt du traitement du fait d'un fitness faible. Ces RAV ont été retrouvés chez seulement 10 patients en échec de traitement à base de Sofosbuvir (sur 12000 patients analysés, dont 1025 en échec thérapeutique) (128).

8.4.2 Résistance aux inhibiteurs de NS3

Pour les variants résistants aux inhibiteurs de protéase, il semblerait que ceux-ci ne soient retrouvés que chez une minorité de patients, 48 semaines après l'échec du traitement. En effet, il existe une décroissance rapide spontanée au cours du temps de ces RAVs du fait d'un faible fitness.

8.4.3 Résistance aux inhibiteurs de NS5A

Les RAVs NS5A persistent chez environ 80% des patients 48 semaines après l'échec du traitement (71, 129). Chez 25 patients en échec d'un traitement par Sofosbuvir + Grazoprevir + Elbasvir pendant 4, 6 ou 8 semaines, le re-traitement par Sofosbuvir + Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine pendant 12 semaines a permis une RVS de 100%, sans influence de la présence d'une cirrhose ou de RAV NS3 ou NS5A (130).

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. En cas d'échec à un traitement par agent antiviral direct, il est recommandé de faire une évaluation des mutations de résistance avant de décider de la nouvelle ligne thérapeutique (AE)

3. En cas de re-traitement, il est recommandé de rechercher les mutations de résistance au plus près de son initiation (AE)

4. Il est recommandé de discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire avec l'avis d'un virologue expert les dossiers des patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct (AE)

RECOMMANDATION

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

8.5 Traitement des patients de génotype 1 en échec d'un traitement par agent antiviral direct

La plupart des études publiées sont avec un petit nombre de patients qui n'ont généralement pas reçu un premier traitement optimal.

Dans l'étude d'Osinusi A et al, 14 patients de génotype 1 en échec d'un traitement par Sofosbuvir + ribavirine durant 24 semaines ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir (45). La RVS était de 100%.

Dans une étude de 51 patients de génotype 1 (14 patients cirrhotiques), en échec d'un traitement par Sofosbuvir (25 patients en échec d'un traitement par Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine, 20 patients en échec d'un traitement par Sofosbuvir + ribavirine, 5 patients en échec d'un traitement par placebo de Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine, et un patient en échec d'un traitement par GS-0938) ont été traité par Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 semaines (131). La RVS était de 98%. Le seul patient sans RVS était un patient de génotype 3a (inclus par erreur).

Chez les patients en échec d'un traitement par inhibiteur de NS5A, le traitement par Sofosbuvir + Simeprevir permet d'obtenir une RVS dans 87% des cas, malgré la présence de RAV NS5A (81%) ou NS3 (57%) avant la deuxième ligne thérapeutique (132).

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

Dans l'étude de Wilson E et al, 34 patients de génotype 1 en échec d'un traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir + GS9451 ou Sofosbuvir + Ledipasvir + GS-9669 pendant 4 semaines ont été re-traités par

Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines (133). Dans 85% des cas il existait des RAVs NS5A. En intention de traiter, la RVS était de 91%, et 96% des patients avec RAVs NS5a ont eu une RVS.

Soixante-huit patients rechuteurs après un traitement par Sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines ont été traités avec la même association pendant 24 semaines (121). La RVS était de 63% (47% chez les patients cirrhotiques).

Dans une étude multicentrique, 34 patients de génotype 1 en échec d'un traitement par Sofosbuvir + Simeprevir ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines. La RVS était de 96% avec un seul échec dans le groupe traité par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines chez un patient transplanté hépatique avec cirrhose Child B et score de MELD à 16 (134).

Dans l'étude de Gonzales G et al, 31 patients en échec d'un traitement par Sofosbuvir + Simeprevir ± ribavirine pendant 12 semaines ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir ± ribavirine pendant 12 ou 24 semaines. Chez les 13 premiers patients, la RVS était de 85% (135).

Dans l'étude QUARTZ 1, 22 patients de génotype 1 en échecs de différentes combinaisons d'agents antiviraux directs ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine + Sofosbuvir pendant 12 ou 24 semaines (136). La RVS était de 93% chez les quinze premiers patients.

8.6 Traitement des patients de génotype 3 en échec d'un traitement par agent antiviral direct

Vingt-huit patients de génotype 3 rechuteurs après un traitement par Sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines ont été traités par Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine pendant 12 semaines (121). La RVS était de 91% (88% chez les patients cirrhotiques).

8.7 Traitement des patients d'un autre génotype

Chez les patients de génotype 2, deux stratégies de retraitement ont été évaluées chez un petit nombre de patients : Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine pendant 12 semaine ou Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines (121). La RVS était de 100% (4/4) dans le groupe avec interféron pégylé et de 50% (1/2) dans le groupe sans interféron.

Au cours du retraitement de patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct, la surveillance de la charge virale du VHC doit être faite à la semaine 4 et la semaine 12 de traitement, en fin de traitement et 12 semaines après l'arrêt du traitement.

RECOMMANDATIONS

1. Chez les patients de génotype non-3, en cas d'échec à un traitement par une combinaison d'agents antiviraux directs, il est recommandé un schéma thérapeutique qui combine avec la ribavirine pendant 24 semaines deux antiviraux actifs sans résistance croisée sur chaque RAV (AE)

2. Chez les patients de génotype non-3, en cas de présence de RAV NS5A, il est recommandé un schéma thérapeutique qui combine Sofosbuvir (anti-NS5B) + agent anti-NS3 + ribavirine pendant 24 semaines (AE)

3. Chez les patients de génotype non-3, en cas de présence de RAV NS3, il est recommandé un schéma thérapeutique qui combine Sofosbuvir (anti-NS5B) + agent anti-NS5A + ribavirine pendant 24 semaines (AE)

4. Chez les patients de génotype non-3, en cas de présence de RAV NS5B, il est recommandé un schéma thérapeutique qui combine Sofosbuvir (anti-NS5B) + agent anti-NS5A + agent anti-NS3 + ribavirine pendant 24 semaines (AE)

5. Chez les patients de génotype non-3, en cas de présence d'une combinaison de RAV NS3 + NS5A, il est recommandé un schéma thérapeutique qui combine Sofosbuvir (anti-NS5B) + agent anti-NS5A + agent anti-NS3 + ribavirine pendant 24 semaines (AE)

6. Chez les patients non cirrhotiques de génotype 3, en échec d'un traitement par agent antiviral direct, il est recommandé leur inclusion dans un essai thérapeutique ou une surveillance en attente de nouvelles options thérapeutiques (AE)

7. Chez les patients avec cirrhose compensée de génotype 3, en cas de présence de RAVs NS5A, il est recommandé un schéma thérapeutique par Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine pendant 12 semaines (AE)

8. Dans les autres situations, un avis d'expert est recommandé (AE)

9. Si possible, il est recommandé d'inclure les patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct dans des études de cohorte, un observatoire des résistances, ou des essais thérapeutiques (AE)

10. Dans le cadre d'un retraitement, une mesure de la charge virale est recommandée aux semaines 4 et 12, à la fin du traitement et 12 semaines après l'arrêt du traitement (AE)

RECOMMANDATION

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

9. Traitement des manifestations extra-hépatiques

9.1. Patients en insuffisance rénale sévère ou hémodialysés

L'infection par le VHC est fréquente chez les patients hémodialysés. Elle est associée à une augmentation du risque de mortalité toutes causes confondues et de mortalité liée à la maladie hépatique. Après transplantation rénale, les lésions hépatiques peuvent être aggravées par l'immunosuppression. Pour cette raison, les patients hémodialysés, et en particulier les candidats à une transplantation rénale, doivent bénéficier d'un traitement antiviral C. Les altérations de la fonction rénale peuvent être observées chez certains patients qui ont une maladie hépatique sévère notamment avec ascite. La valeur initiale de la créatinémie ne prédit pas son évolution sous traitement.

Récemment, 219 patients traités par des schémas thérapeutiques à base de Sofosbuvir ont bénéficié d'une surveillance rénale (137). Une altération de la fonction rénale était définie par une augmentation de la créatinémie ≥ 0,3 mg/dl ou ≥ 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 des lésions hépatiques sévères.

L'utilisation de ribavirine peut être problématique dans cette population de patients du fait du risque d'anémie. Une posologie de 200 mg par jour ou tous les 2 jours ou 200 mg 3 fois par semaine après la dialyse est recommandée.

Six options sont disponibles pour traiter les patients hémodialysés :

- Sofosbuvir + ribavirine
- Sofosbuvir + Simeprevir
- Sofosbuvir + Daclatasvir
- Sofosbuvir + Ledipasvir
- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir ± Dasabuvir
- Grazoprevir + Elbasvir

Option 1. Traitement par Sofosbuvir + ribavirine

Le métabolite majeur du Sofosbuvir, le GS 331007, est éliminé par le rein (138). Dix patients infectés par un génotype 1 ou 3 en insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min, formule de Cockcroft-Gault) mais non dialysés ont été traités par Sofosbuvir 200 mg/j + ribavirine 200 mg/j pendant 24 semaines. La RVS était de 40%. Il n'y a eu aucun échappement virologique. La cinétique virale était similaire à celle observée chez 114 patients à fonction rénale normale. Les concentrations sanguines du GS 331007 et du Sofosbuvir étaient respectivement 4 fois supérieure et légèrement supérieure en cas d'insuffisance rénale que dans un groupe contrôle infecté par le VHC et recevant du Sofosbuvir 400 mg/j. Il n'existait aucune association entre les concentrations de Sofosbuvir ou de GS 331007 et la RVS. En dehors de l'anémie, il n'y a pas eu d'effets indésirables majeurs en particulier cardiaques. Avec une RVS < 90%, l'option 1 n'est pas recommandée.

Option 2. Traitement par Sofosbuvir + Simeprevir

Dans une étude pilote, 4 patients infectés par le génotype 1 (2 cirrhoses, 1 hépatite fibrosante cholestatique, 1 rejet aigu sévère rénal chez un greffé foie-rein) avec insuffisance rénale sévère ont été traités par la combinaison Sofosbuvir 400 mg tous les 2 jours + Simeprevir 150 mg par jour (3 patients) ou ribavirine 200 mg tous les 2 jours. Trois patients sur 4 ont eu une RVS. Il n'y a eu aucun échappement virologique et aucun arrêt de traitement pour effets indésirables sévères (139). Le Sofosbuvir pourrait être administré à 400 mg tous les 2 jours chez des patients avec insuffisance rénale sévère.

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

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

pendant 12 semaines (140). Une RVS a été observée chez les 11 patients qui avaient atteint le suivi 12 semaines après l'arrêt du traitement. Il n'y a eu aucun arrêt du traitement.

Dix-neuf patients (11 patients avec cirrhose) infectés par le génotype 1 en insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine MDRD < 15 ml/min ou en dialyse) ont été traités par Sofosbuvir 400 mg tous les 2 jours (3 patients) ou 200 mg par jour (16 patients) + Simeprevir 150 mg par jour pendant 12 ou 24 semaines (141). Le traitement a été bien toléré et la RVS a été de 88%

Dans la cohorte TARGET, 10 patients avec insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min) ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir sans ajustement de dose. La RVS était de 80%. Par rapport aux patients sans insuffisance rénale, les patients insuffisants rénaux ont eu une anémie plus fréquente, une détérioration de la fonction rénale et plus d'effets indésirables sévères sans augmentation des arrêts prématurés pour effets indésirables. Ces résultats suggèrent que ce traitement est utilisable chez les insuffisants rénaux sous réserve d'une surveillance rapprochée (142).

Option 3. Traitement par Sofosbuvir + Daclatasvir

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

Option 4. Traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir

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

Ledipasvir peut être administré sans ajustement de dose chez des patients avec insuffisance rénale sévère (143).

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

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

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

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

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

Aucune de ces modifications n'avait d'impact sur la tolérance du traitement. L'augmentation des doses de ritonavir (200 mg au lieu de 100 mg par prise et par jour) a déjà été utilisée dans le cadre des traitements de l'infection par le VIH. Les demi-vies des antiviraux directs et du ritonavir étaient comparables dans les 4 groupes, la fraction urinaire des métabolites inchangée ≤ 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 (144).

Dans l'étude RUBY-I, 20 patients non cirrhotiques avec insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m², dont 14 patients en dialyse) ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 12 semaines avec (patients de génotype 1a) ou sans (patients de génotype 1b) ribavirine à la dose de 200 mg par jour (145). La ribavirine était arrêtée chez 8/13 patients et 4 patients avaient reçu de l'érythropoïétine. Les données pharmacocinétiques disponibles chez 17 patients étaient similaires à celles des sujets sans insuffisance rénale (groupe historique). Il

n'y a pas eu d'effets indésirables sévères. La RVS était de 90% (18 patients sur 20). Un patient est décédé d'une dysfonction cardiaque non attribuée aux agents antiviraux.

Option 6. Traitement par Grazoprevir + Elbasvir

L'association Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines a été évaluée chez des patients infectés par le génotype 1 avec insuffisance rénale terminale, 111 en traitement immédiat, 113 en traitement décalé après une période de placebo (ce groupe servant pour l'analyse de la tolérance) et 11 patients avec une étude intensive de pharmacocinétique (Clairance créatinine MDRD < 30 mL/min dont 76% de patients dialysés). Parmi ces patients, 52% étaient infectés par un VHC de génotype 1a. 80% étaient naïfs de traitement, 20% étaient prétraités et 6% étaient cirrhotiques. La RVS était de 99% dans le groupe de traitement immédiat (146). Une seule rechute a été observée chez un malade de génotype 1b non cirrhotique. Aucun ajustement de dose n'a été nécessaire et aucun arrêt prématuré de traitement n'a été rapporté 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. Ce traitement est disponible en France par Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative.

RECOMMANDATIONS

1. Chez les patients qui ont une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min/1,73 m^2), aucun ajustement de dose n'est nécessaire (A)

2. Chez les patients qui ont une clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73m^2, il est recommandé de prendre l'avis d'un centre expert (AE)

3. Le traitement de l'hépatite C est recommandé chez tous les patients hémodialysés sans projet de transplantation rénale (A)

4. Chez les patients hémodialysés, les schémas thérapeutiques sans ribavirine sont à privilégier (A)

5. Chez les patients de génotype 1b, le schéma thérapeutique par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 12 semaines peut être recommandé (C)

6. Chez les patients de génotype 1 ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73m^2, le traitement par Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines est le schéma thérapeutique recommandé (A)

9.2. Patients avec cryoglobulinémie

La production d'une cryoglobulinémie mixte est la plus fréquente des manifestations extra-hépatiques liées au VHC, trouvée chez 50 à 90% des patients. Elle peut être responsable d'atteintes cutanées, articulaires, neurologiques ou rénales, parfois graves. Plusieurs études ont déjà montré l'intérêt d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine, l'obtention d'une RVS permettant dans la majorité des cas de faire disparaitre la cryoglobuline et les manifestations de la vascularite associées. Chez les patients de génotype 1, le même résultat a été obtenu grâce à un traitement associant interféron pégylé + ribavirine + Telaprevir ou Boceprevir (147). Une étude a montré, chez 24 patients ayant une vascularite cryoglobulinémique, que l'association Sofosbuvir + ribavirine permettait l'obtention d'une RVS chez 75% des patients et la disparition complète des symptômes chez 87% d'entre eux (148). En cas de manifestations cliniques graves, notamment rénales ou neurologiques (ou en cas d'échec du traitement antiviral), un traitement par rituximab est débuté parallèlement à l'instauration du traitement de l'infection virale C. La place respective de ces différents traitements immunosuppresseurs dans la stratégie globale reste encore à préciser.

9.3. Patients avec lymphome

En cas de cryoglobulinémie, le risque de lymphome non hodgkinien, en particulier de lymphome B à grandes cellules, est plus important que dans la population générale. Plusieurs études avec des traitements à base d'interféron ont montré que ce risque diminuait après RVS, permettant ainsi la réversion des mécanismes favorisant l'évolution lymphomateuse, et l'amélioration de la survie. Le traitement repose sur le traitement antiviral C, sauf en cas de lymphome de haut grade, où une chimiothérapie première est proposée. Une approche multidisciplinaire est nécessaire pour une prise en charge adéquate des lymphomes. Une étude française a rapporté l'efficacité des antiviraux directs chez 5 patients avec lymphome B et hépatite C (parfois traités avec du rituximab ou après chimiothérapie). Une RVS a été observée dans 100% des cas, de même qu'une rémission complète du lymphome pour 4 patients, et incomplète pour le cinquième patient (149).

9.4. Patients avec asthénie invalidante

L'asthénie est une manifestation extrahépatique fréquente de l'hépatite C (150). La prévalence de la fatigue varie en fonction des critères retenus, et certains patients décrivent une fatigue sévère

(retentissant sur les activités sociales et professionnelles). Par ailleurs, la fatigue est le principal facteur d'altération de la qualité de vie des patients (13).

De nombreuses études ont montré une amélioration des fonctions cognitives, de la fatigue, et de la qualité de vie chez les patients ayant obtenu une RVS après traitement par interféron pégylé + ribavirine, notamment en l'absence de cirrhose. Bien que les études soient encore peu nombreuses avec les traitements sans interféron, on doit logiquement attendre des résultats comparables avec les agents antiviraux directs. L'avis du patient sur son état de santé constitue un critère plus récent d'évaluation de l'efficacité du traitement. Une étude a mesuré la qualité de vie et la productivité au travail de plus de 1000 patients inclus dans 3 études prospectives, avant, pendant et après traitement Sofosbuvir + Ledipasvir, à l'aide de 4 questionnaires validés. Quel que soit le stade de fibrose, l'obtention d'une RVS était associée à l'amélioration de la qualité de vie et de la productivité au travail, amélioration constatée dès le début du traitement chez les patients qui avaient une fibrose modérée (18). Ce résultat a aussi été rapporté chez des patients Français cirrhotiques inclus dans l'essai thérapeutique SIRIUS (151).

9.5. Patients avec manifestations cardio- ou cérébro-vasculaires

Plusieurs études ont montré une association significative entre l'infection par le VHC et l'augmentation du risque athéromateux. Les plaques d'athérome au niveau des carotides sont plus fréquentes chez les patients infectés par le VHC, en particulier chez les patients de moins de 55 ans qui ont une fibrose sévère (152). Sur le plan coronarien, une étude a montré une corrélation étroite entre l'amélioration de l'ischémie myocardique et le type de réponse au traitement par interféron pégylé + ribavirine (153). Des études de cohorte Asiatiques ont montré une diminution de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux et coronariens chez les patients traités par interféron pégylé + ribavirine (154). Il n'existe pas de données permettant d'évaluer l'effet des agents antiviraux directs sur le risque athéromateux après RVS. Il en est de même dans la grande cohorte française CirVir (cohorte prospective française ANRS CO12) qui a inclus des patients atteints de cirrhose prouvée histologiquement : La mortalité extra-hépatique, notamment cardio-vasculaire, était diminuée chez les cirrhotiques guéris de l'infection virale C chronique (155). Il n'existe pas de données permettant d'évaluer l'effet des agents antiviraux directs sur le risque athéromateux après guérison virologique.

9.6 Diabète

De nombreux travaux sont en faveur d'une association significative entre infection par le VHC et diabète de type 2 ou insulino-résistance (156). De même, plusieurs travaux suggèrent que la présence d'un diabète ou d'une insulino-résistance augmenterait le risque de fibrose sévère et de carcinome hépatocellulaire. De plus, l'obtention d'une RVS diminue le risque de voir apparaitre une insulino-résistance ou un diabète (157).

RECOMMANDATIONS

1. Le traitement est recommandé quel que soit le degré de fibrose chez les patients qui ont des symptômes liés à une vascularite cryoglobulinémique (A)

2. Le choix du traitement est le même que chez les patients sans manifestations extra-hépatiques (A)

3. En cas d'atteinte organique grave, la place de certains traitements comme le rituximab, et leur combinaison avec les agents antiviraux directs, doit être défini de façon pluridisciplinaire (AE)

4. Les patients ayant un lymphome associé au VHC doivent être traités pour leur infection virale C, après concertation pluridisciplinaire et quel que soit le stade de fibrose (A)

5. L'asthénie est une indication à traiter l'infection virale C. La stratégie de traitement est la même que chez les autres patients (A)

6. La guérison virologique étant associée à une diminution de la morbi-mortalité extra-hépatique (notamment métabolique, cardio- et cérébro-vasculaire), il est recommandé de traiter précocement tous les patients (A)

10. Suivi du traitement

10.1. Suivi pendant le traitement

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

Il est recommandé de réaliser un hémogramme, une créatininémie, une clairance calculée de la créatinine, et les tests de fonctions hépatiques à l'initiation du traitement et après 4 semaines de

traitement. Le rythme ultérieur doit être discuté en fonction du stade clinique. En cas de fibrose avancée, une évaluation toutes les 4 semaines pendant toute la durée du traitement est recommandée. En cas d'utilisation de la ribavirine, une attention particulière doit être portée à la surveillance de l'hémogramme.

L'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 basée 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 simplement nécessaire avant de commencer le traitement et 12 semaines après l'arrêt du traitement.

RECOMMANDATIONS

1. Une consultation médicale ou d'éducation thérapeutique est nécessaire toutes les 4 semaines pendant le traitement pour s'assurer de l'observance thérapeutique, pour prendre en charge les possibles effets indésirables et pour gérer les interactions médicamenteuses potentielles (AE)

2. En cas d'utilisation de la ribavirine, une surveillance régulière de l'hémogramme 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)

RECOMMANDATION

1. Pendant un premier traitement par agent antiviral direct, il n'est pas recommandé de surveiller la charge virale C (C)

Cas particulier : la grossesse.

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

recommandé pendant la période de traitement par ribavirine et les 6 mois suivants pour les femmes recevant le traitement antiviral ou pour les femmes dont le partenaire masculin reçoit un tel traitement.

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

RECOMMANDATIONS

1. Les femmes enceintes ne doivent pas recevoir de ribavirine pendant la grossesse et ne doivent pas commencer de grossesse dans les 6 mois suivant l'arrêt de la ribavirine (A)

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

10.2 Règles d'arrêt du traitement

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

- augmentation des transaminases de plus de 10 fois la normale
- augmentation des transaminases de moins de 10 fois la normale mais accompagnée de fatigue, de nausées, de vomissements ou d'ictère ou accompagnée d'une élévation de la concentration de la bilirubine, des phosphatases alcalines ou d'une baisse du taux de prothrombine.

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

RECOMMANDATIONS

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

10.3 Suivi après arrêt du traitement

10.3.1. Suivi virologique

Pour s'assurer de la guérison virologique, il est nécessaire de réaliser une charge virale par PCR quantitative en temps réel 12 semaines après l'arrêt du traitement. 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.

En l'absence de perturbation du bilan hépatique et/ou de facteur de risque d'exposition virale, la recherche d'ARN viral n'est alors plus nécessaire. Après RVS, l'activité des lésions hépatiques liées au VHC s'interrompt, mais la surveillance doit être maintenue en cas de facteur de risque d'hépatopathie métabolique et/ou alcoolique.

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

10.3.2. Situations particulières

Chez les patients qui gardent un facteur de risque d'exposition au virus de l'hépatite C, il est recommandé de s'assurer de l'absence de réinfection virale de façon au moins annuelle ou en cas de perturbation du bilan hépatique par la réalisation d'une charge virale par PCR, notamment chez les usagers de drogues ou les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes. Dans une méta-analyse récente de 23309 patients (23,6% de patients infectés par le VIH), après un suivi moyen de 3 ans, le risque était estimé à 8,2% à 5 ans (158). Dans une étude Scandinave, avec un suivi médian de

7 ans, l'incidence de réinfection chez les patients qui avaient recommencé à utiliser de la drogue après RVS était de 4,7/100 patients-année (159).

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

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

RECOMMANDATIONS

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

2. Le dépistage du carcinome hépatocellulaire par échographie abdominale semestrielle doit être poursuivi chez les patients avec fibrose sévère ou cirrhose quelle que soit la réponse au traitement (A)

3. Le suivi de l'hypertension portale dépend de la situation pré-thérapeutique et doit être adapté au cas par cas (AE)

4. En cas de réponse virologique soutenue, une surveillance de la charge virale C est recommandée chez les patients qui restent exposés à l'infection virale (A)

5. En cas de réponse virologique soutenue, la surveillance virologique systématique n'est pas nécessaire en routine chez les patients recevant des traitements immunosuppresseurs (AE)

10.4 Gestion des effets indésirables

A l'heure actuelle, les agents antiviraux directs du VHC ont un très bon profil de tolérance. Les effets indésirables décrits dans les essais cliniques et les premières expériences de la vraie vie n'impliquent pas d'adaptation de posologie ni de règle d'arrêt du traitement. 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'entrainent que rarement un arrêt du

traitement. En cas d'insuffisance rénale, d'hémodialyse ou d'interaction médicamenteuse, la posologie de certains médicaments doit être adaptée.

Plusieurs cas de bradycardies sévères ont été décrits chez des patients recevant du Sofosbuvir, en particulier chez ceux recevant de l'amiodarone (160, 161) probablement en raison de l'augmentation de la concentration en Sofosbuvir en présence de l'amiodarone (162). Il est donc contre-indiqué d'utiliser des traitements contenant du Sofosbuvir chez les patients qui prennent de l'amiodarone. La demi-vie de l'amiodarone étant de plusieurs semaines et variable selon les sujets, il est prudent de respecter un délai d'au moins 6 mois entre l'arrêt de l'amiodarone et le début du traitement antiviral. Si un traitement antiviral est nécessaire, un traitement sans Sofosbuvir est à privilégier, sous couvert d'un suivi cardiologique. Les alertes pour effets indésirables en provenance de l'EMEA/ANSM/FDA sont mises à jour régulièrement sur le site de l'AFEF (www.afef.asso.fr).

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 (bétabloquants par exemple), une surveillance rapprochée est souhaitable.

En cas d'utilisation de la ribavirine, si une anémie significative apparait (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'érythropoiétine n'est pas recommandée en cas d'anémie.

Une alerte a été signalée par la FDA le 22 octobre 2015, après la notification de 26 cas d'effets indésirables sévères à type de décompensation de cirrhose, survenant le plus souvent dans le premier mois de traitement, chez des patients traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir et évoluant vers le décès ou nécessitant une transplantation hépatique. Avant le traitement, la plupart des patients avaient une cirrhose sévère. Ces observations confirment la contre-indication à utiliser cette combinaison chez les patients qui ont une cirrhose Child B ou C. Il est également recommandé d'effectuer une surveillance clinique et biologique avec un dosage des transaminases et de la bilirubine pendant le premier mois de traitement et d'arrêter le traitement si le taux des transaminases augmente au-delà de 10 fois la valeur normale supérieure.

RECOMMANDATIONS

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

2. Il est contre-indiqué d'utiliser la combinaison Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir ± Dasabuvir chez les patients qui ont une cirrhose Child B ou C (A)

10.5 Gestion des interactions médicamenteuses

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

En pratique, il est nécessaire de lister toutes les prises médicamenteuses (sans oublier l'automédication) avant l'initiation du traitement et en cours de traitement. En cas d'interaction médicamenteuse potentielle, il est nécessaire d'évaluer si le médicament en question est réellement nécessaire, ou s'il peut être interrompu pendant le traitement antiviral, ou si sa posologie peut être adaptée pour permettre le traitement antiviral. Ceci souligne l'importance d'une prise en charge pluridisciplinaire notamment avec l'aide d'un pharmacien. Dans l'analyse de la cohorte Target, la RVS après un traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir ± ribavirine était plus faible chez les patients recevant un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons par rapport aux autres : 93% versus 98%. Une prise d'inhibiteurs de la pompe à protons avant la prise de Sofosbuvir diminue la concentration plasmatique de Sofosbuvir diminuant son efficacité. Les horaires de prise d'inhibiteurs de la pompe à protons dans la cohorte Target n'étaient pas précisés. En l'absence de cette donnée, il semble justifié d'éviter la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons pendant un traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir, et il est conseillé la prise de l'inhibiteur de la pompe à protons au même moment que la prise du traitement par agent antiviral direct (69).

RECOMMANDATIONS

1. De multiples interactions entre les agents antiviraux directs et certains médicaments ont été décrites. Il est recommandé d'évaluer toutes les interactions potentielles entre le traitement antiviral C et le traitement habituel du patient sur le site www.hep-druginteractions.org (A)

2. En cas d'introduction d'un nouveau médicament en cours de traitement antiviral, une évaluation des interactions potentielles est nécessaire (A)

3. La fonction rénale doit être surveillée lors du traitement par Sofosbuvir (B)

4. La prise d'inhibiteurs de la pompe à protons est déconseillée pendant un traitement par Ledipasvir (B)

5. 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. Suivi des patients avec réponse virologique soutenue

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% (163). Une RVS à 12 semaines est donc le bon critère d'efficacité des traitements.

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

Les patients cirrhotiques avec RVS doivent avoir une recherche d'ARN viral 48 semaines après l'arrêt du traitement et doivent bénéficier de la poursuite du dépistage du CHC, même si le risque de CHC diminue par rapport aux patients sans RVS (22). La durée du dépistage échographique du CHC n'est pas définie, certaines études montrant la persistance d'un risque de CHC plusieurs années après la RVS. Des varices œsophagiennes préexistantes au traitement doivent aussi être surveillées. La présence de cofacteurs de morbidité hépatique (consommation d'alcool, diabète, syndrome métabolique) justifie également la poursuite d'une prise en charge spécifique.

La persistance de comportements à risque (usagers de drogues actifs, comportements sexuels à risque) expose au risque de réinfection avec une incidence estimée entre 1% et 5% par an (158, 164). 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 cytolyse hépatique survenant après RVS.

Le suivi des patients avec RVS doit prendre en compte le PRO (Patient Reported Outcome). L'impact de la RVS chez les patients doit prendre en compte leur qualité de vie (notamment la fatigue et les syndromes anxio-dépressifs) (165). Plusieurs questionnaires peuvent être utilisés: CLDQ-HCV (Chronic Liver Disease Questionnaire-HCV), SF-36 (Short Form-36), FACIT-F (Functionnal Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue), WPAI : SHP (Work Productivity and Activity Index : Specific Health Problem). Ces critères s'améliorent après traitement notamment par Sofosbuvir + Ledipasvir (18).

RECOMMANDATIONS

1. Après RVS, les patients sans fibrose sévère ou cirrhose et sans comorbidité hépatique (consommation d'alcool, syndrome métabolique) ne nécessitent plus de surveillance particulière s'ils ont des transaminases normales et une virémie indétectable 48 semaines après l'arrêt du traitement (B)

2. 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)

3. Après RVS, les patients avec fibrose sévère ou cirrhose doivent être surveillés durablement (dépistage du carcinome hépatocellulaire, surveillance d'une hypertension portale) (A)

4. 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)

12. Education thérapeutique

12.1. Introduction

L'objectif de l'éducation thérapeutique est de placer le patient lui-même au centre de la prise en charge afin d'améliorer son autonomie, son expérience et l'adhésion, non seulement au traitement médicamenteux, mais aussi au projet thérapeutique dans sa globalité en tenant compte des comorbidités, du soutien psycho-social et de la qualité de vie. L'éducation thérapeutique améliore l'adhésion du patient au traitement et peut-être la guérison sans augmenter de façon significative le coût de la prise en charge en raison de la réduction du nombre de retraitements qui en découle (166).

12.2. Pourquoi l'éducation thérapeutique ?

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

- l'hépatite chronique C est une pathologie potentiellement mortelle mais curable

- l'éradication virale permet de diminuer considérablement la morbidité et la mortalité de cette infection

- nous disposons de traitements efficaces dont l'observance est un enjeu majeur (le traitement comporte des effets indésirables et des interactions médicamenteuses potentielles susceptibles de limiter l'adhésion au traitement).

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

12.3. Cadre législatif

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

- accessible à tous les patients, quelles que soit leur localisation ou leurs conditions sociales

- basée sur le principe de la délégation de tâches

- indépendante de l'industrie pharmaceutique

- organisée dans un cadre précis, en suivant un programme agréé par l'Agence Régionale de Santé impliquant une collaboration entre une équipe de professionnels de santé dont le médecin traitant, les patients et des associations de patients. Les acteurs de l'éducation thérapeutique doivent avoir bénéficié d'une formation spécifique (diplôme reconnu). Les programmes doivent faire l'objet d'une auto-évaluation annuelle par l'équipe et d'une évaluation tous les 4 ans par l'ARS afin obtenir un agrément renouvelable. Cet agrément ne fournit cependant pas de financement.

12.4. Déroulement de l'éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique comprend 3 phases :

1. Phase pré-thérapeutique

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

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

2. Phase thérapeutique

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

3. Phase post-thérapeutique

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

12.5. Equipe d'éducation thérapeutique

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

- le patient lui–même, les patients participants à l'élaboration du programme d'éducation thérapeutique et les patients-experts

- les professionnels de santé qui sont, en fonction du profil du patient :

    -l'hépato-gastroentérologue en charge du patient

-l'infirmière, qui est souvent le pivot et le premier contact du patient avec l'équipe d'éducation thérapeutique (identification des besoins après entretien avec le patient, diagnostic infirmier, formulation des objectifs de soins, mise en œuvre et adaptation des actions adaptées). Il peut s'agir d'infirmières exerçant dans le milieu hospitalier ou en libéral (en particulier, en cas d'éloignement géographique par rapport au centre hospitalier)

- le médecin traitant dont les fonctions varient en fonction de son investissement et sa disponibilité (1° recours, suivi longitudinal et contact avec les proches, suivi global du patient, demande de prise en charge à 100%, coordination des soins, tenue du dossier et prévention)

- l'assistante sociale (évaluation des besoins sociaux, CMU, AME, aide à domicile si nécessaire, voire appartement thérapeutique pour les personnes les plus vulnérables)

- le pharmacien (information sur les traitements en cours et les interactions médicamenteuses)

- le psychologue ou psychiatre (accompagnement et soutien psychologique, prise en charge de certaines comorbidités dont les addictions ou les pathologies psychiatriques associées)

- la diététicienne en cas de problème nutritionnel (surpoids ou au contraire dénutrition)

- l'addictologue en cas d'addictions

- l'infectiologue chez les patients coinfectés par le VIH

- les associations de patients

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

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

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

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

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

- La grande efficacité des traitements font de l'observance un enjeu thérapeutique majeur.
- La réalisation complète du traitement antiviral permet d'obtenir des taux très élevés de RVS. Inversement le déroulement sous optimal du traitement prescrit expose à une diminution de l'efficacité, principalement du fait de rechutes, mais peut aussi favoriser des échappements et l'émergence de variants de résistance (49). De ce fait, des mesures simples visant à optimiser l'adhérence au traitement doivent être mises en place.
- Avant de débuter un traitement antiviral, les patients doivent être informés de son déroulement chronologique, et de ses effets indésirables, même pour les schémas courts et sans interféron. Une information visant à prévenir ou traiter ces effets indésirables est nécessaire. Des consultations de suivi et/ou des contacts téléphoniques doivent être programmés pour évaluer le degré d'observance, gérer les effets indésirables. Ces contacts permettent en outre de vérifier le maintien des posologies prescrites, la bonne gestion des prises oubliées, l'absence de risque surajouté d'interactions pharmacologiques etc… Une procédure de rappel des patients est utile en cas d'absence à un rendez-vous.
- La prise en charge et le traitement de l'hépatite C chronique doivent être optimisés de façon multidisciplinaire, en faisant intervenir cliniciens et infirmières, spécialistes des addictions, pharmaciens, acteurs psycho-sociaux, dans un cadre global d'éducation pour la santé. D'autres mesures peuvent accroitre l'observance thérapeutique et la qualité de la prise en charge clinique chez certains patients : intervention d'infirmières d'éducation thérapeutique, aide de traducteurs pour les patients étrangers, ou le soutien d'associations de patients.
- La consommation d'alcool a un effet négatif sur l'observance au traitement dans les études impliquant l'interféron, mais il n'y a pas de données concernant les agents antiviraux directs. Une consommation d'alcool persistante n'est pas une contre-indication au traitement mais justifie une prise en charge multidisciplinaire, notamment afin de s'assurer de l'observance

du traitement, de l'adhésion au suivi, et de favoriser le contrôle d'une éventuelle addiction (167).

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

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

L'étude I-CAN, chez 54 patients qui avaient une addiction récente ou en cours, à l'alcool ou à d'autres substances, et dont le traitement par agents antiviraux directs était associé à un programme d'éducation thérapeutique, a montré que l'adhérence au traitement était de 96% et l'adhérence au suivi de 94%, suggérant la faisabilité du traitement dans ces populations considérées comme « fragiles » grâce à ce programme d'éducation thérapeutique (168).

RECOMMANDATIONS

1. L'éducation thérapeutique doit être proposée à tous les patients, et adaptée à leur profil, y compris ceux en attente d'un traitement et ceux en réponse virologique soutenue (AE)

2. Des budgets spécifiques sont nécessaires pour mener à bien l'éducation thérapeutique dans l'hépatite C (AE)

3. L'apport de l'éducation thérapeutique dans la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C par les agents antiviraux directs doit être évalué (AE)

4. Le traitement antiviral C doit être prescrit par des praticiens habitués à la prise en charge des hépatites chroniques virales C (AE)

5. Les patients doivent être informés de l'importance d'une observance optimale au traitement afin d'obtenir une éradication virale (AE)

6. Chez les patients en situation socio-économique difficile, un accompagnement spécifique doit faire partie de la prise en charge (AE)

7. Chez les patients usagers de drogues actifs, une prise en charge addictologique est impérative, en particulier vis-à-vis du risque de recontamination et des interactions médicamenteuses (AE)

8. La proposition d'un accompagnement par les associations de patients est pertinente et mériterait une évaluation spécifique (AE)

9. Le traitement est possible chez les patients poursuivant une consommation d'alcool ou de drogues, mais nécessite une évaluation addictologique et psychiatrique préalable, notamment pour déterminer leur motivation et leur capacité à se présenter à des rendez-vous réguliers (AE)

13. Traitement des patients avec maladie sévère du foie

13.1. Cirrhose compensée

De nombreuses études et méta-analyses ont montré que la RVS chez les patients avec cirrhose compensée était associée à une diminution significative de l'incidence de la décompensation cirrhotique et du carcinome hépatocellulaire (23). Cependant, les taux de RVS sont en général plus faibles, y compris avec les nouveaux agents antiviraux directs, chez les patients cirrhotiques que chez

les patients avec fibrose minime ou modérée. En cas de stratégie de 12 semaines avec ribavirine, celle-ci est parfois difficile à maintenir chez ces patients. Si la ribavirine est arrêtée, le traitement doit être prolongé 24 semaines. La prise en charge globale des patients atteints d'hépatopathie sévère, souvent âgés et atteints de comorbidités, nécessite un suivi rapproché notamment des effets indésirables potentiels du traitement de l'hépatite C. La stratégie thérapeutique doit être adaptée au génotype du VHC. La RVS n'annule pas complètement le risque de carcinome hépatocellulaire, ce qui impose de poursuivre un dépistage tel qu'il est recommandé dans les bonnes pratiques cliniques.

RECOMMANDATIONS

1. Tous les patients avec cirrhose compensée doivent être traités sans délai (A)

2. En cas d'arrêt de la ribavirine lors d'une stratégie thérapeutique programmée de 12 semaines, le traitement par agent antiviral direct doit être prolongé jusqu'à 24 semaines (AE)

13.2. Cirrhose décompensée et patients en attente de transplantation hépatique

13.2.1 Stratégies thérapeutiques

La transplantation hépatique est le traitement de la cirrhose décompensée et du carcinome hépatocellulaire en relation avec une infection chronique par le VHC. La récidive de l'infection virale est constante, responsable d'une diminution de la survie du greffon et du patient à moyen terme. Il est donc pertinent d'essayer d'éradiquer l'infection virale avant la transplantation hépatique. Cette stratégie était jusqu'à présent globalement peu efficace et dangereuse (complications infectieuses graves notamment en cas de cirrhose décompensée) avec les combinaisons thérapeutiques utilisant l'interféron, qu'il s'agisse du traitement par interféron pégylé + ribavirine, ou de la trithérapie avec une anti-protéase de 1ère génération. Avec l'arrivée des nouveaux agents antiviraux directs, cette stratégie devient à nouveau possible. Quatre options thérapeutiques sont disponibles :

- Sofosbuvir + ribavirine
- Sofosbuvir + Simeprevir ± ribavirine
- Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine
- Sofosbuvir + Ledipasvir ± ribavirine

Deux autres associations sont en cours de développement:

- Grazoprevir + Elbasvir
- Sofosbuvir + Velpatasvir

Le choix de la stratégie dépend de la présence ou non d'une cirrhose et des traitements antérieurs.

Option 1

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

Commentaires

Dans une étude ouverte de phase 2, 61 patients cirrhotiques, sur liste d'attente de transplantation hépatique, ont été traités par Sofosbuvir + ribavirine jusqu'à la greffe. Quarante-six patients ont finalement été transplantés, et parmi eux 43 avaient une charge virale indétectable au moment de la greffe. Parmi ces 43 patients, 70% avaient une réponse virologique persistante 12 semaines après la greffe, 23% avaient une récidive de l'infection, et 3% sont décédés. Dans cette étude, la durée d'indétectabilité de l'ARN du VHC avant la greffe était le meilleur facteur prédictif de réponse virologique après la greffe (40). Dans cette étude, 73% des patients étaient de génotype 1. Avec une RVS < 90%, l'option 1 n'est pas recommandée.

Option 2

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

Commentaires

Dans une étude tricentrique américaine, 147 patients de génotype 1 en attente de transplantation hépatique ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines, avec (20 patients) ou sans (127 patients) ribavirine. Chez les patients qui avaient une cirrhose Child B, la RVS était de 79% sans influence de la ribavirine (169).

Dans l'étude TARGET, 137 patients de génotype 1 avec cirrhose décompensée (MELD >10) ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines, avec (29 patients) ou sans (102 patients)

ribavirine. La RVS était respectivement de 66% et 74% (170). Avec une RVS < 90%, l'option 2 n'est pas recommandée.

Option 3

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

Commentaires

Dans l'étude ALLY-1, 60 patients avec cirrhose décompensée (45 patients de génotype 1) ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine pendant 12 semaines. La RVS était de 83% (92% chez les patients 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) (171).

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 (172).

Option 4

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

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 (172).

Dans l'étude SOLAR-1, 108 patients majoritairement de génotype 1, 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 (173).

Option 5

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

Commentaires

Chez 30 malades de génotype 1 avec cirrhose décompensée Child B traités par Grazoprevir + Elbasvir durant 12 semaines, la RVS était de 90% (174).

Option 6

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

Commentaires

Dans l'étude de phase 3 ASTRAL-4, 267 patients cirrhotiques décompensés (Child B) ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir sans (90 patients) ou avec (87 patients) ribavirine pendant 12 semaines ou par Sofosbuvir + Velpatasvir (90 patients) pendant 24 semaines. Le score de Child médian était de 8 (5-10), le score de MELD médian était de 10 (6-24), 95% des patients avaient un score de MELD ≤15, et 78% des patients étaient de génotype 1. La RVS était respectivement de 83%, 94%, et 86% (175). Une anémie a été observée chez 31% des patients recevant de la ribavirine.

RECOMMANDATIONS

1. Chez le patient avec cirrhose décompensée, en cas d'arrêt de la ribavirine lors d'une stratégie thérapeutique programmée de 12 semaines, le traitement par agent antiviral direct doit être prolongé jusqu'à 24 semaines (AE)

2. Chez les patients avec cirrhose Child B, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :

- **Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1 (B) ou de génotype 4 (C)**
- **Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 24 semaines chez les patients de génotype 1, 2, et 4 (AE)**
- **Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine pendant 24 semaines chez les patients de génotype 3 (C)**
- **Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1 (B) ou de génotype 4 (AE)**
- **Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 24 semaines chez les patients de génotype 1 (AE) ou de génotype 4 (C)**

3. Chez les patients de génotype 1 avec cirrhose Child B, les options thérapeutiques suivantes pourront être recommandées :

- ***Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines (B)***
- ***Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 24 semaines (B)***

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

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

RECOMMANDATIONS

1. Chez les patients cirrhotiques Child B et C, le traitement par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir ± Dasabuvir est contre-indiqué (A)

13.2.2 Impact de la RVS sur l'indication de transplantation hépatique

Pour les patients avec cirrhose décompensée, dans l'état actuel des connaissances, le traitement doit être discuté dans des centres experts. En cas de stratégie de 12 semaines avec ribavirine, celle-ci est parfois difficile à maintenir chez ces patients. Si la ribavirine est arrêtée, le traitement doit être prolongé 24 semaines. L'effet de la viro-suppression sur l'évolution de l'insuffisance hépatocellulaire

et de l'hypertension portale a été suggéré (176). L'hypothèse que la viro-suppression pourrait permettre de sortir de liste d'attente des patients avec cirrhose décompensée sans cancer est à valider par des études. Elle a été rapportée dans un cas clinique (177). L'impact de la RVS sur le score de MELD et le score de Child est de plus en plus rapporté dans les études qui s'adressent à des patients cirrhotiques décompensés.

Dans une étude de 119 patients cirrhotiques de génotype 1 traités par Sofosbuvir + Simeprevir ± ribavirine pendant 12 semaines, la RVS était de 78% (54). Chez les patients avec RVS, le score de MELD était amélioré dans 29% des cas, inchangé dans 66% des cas et aggravé dans 5% des cas. Chez les patients rechuteurs, le score de MELD était amélioré dans 38% des cas, inchangé dans 54% des cas et aggravé dans 8% des cas.

Dans l'étude SOLAR-1 (122), 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. 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% (178). 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 de MELD était indépendante de la RVS.

Dans une étude rétrospective Française de 77 patients avec cirrhose décompensée en attente de transplantation, avec un score de MELD moyen de 12±5, la RVS était de 88%. Seuls 16% des patients ont été sortis de liste pour amélioration (179).

RECOMMANDATIONS

1. Chez les patients sur liste d'attente de transplantation hépatique, un traitement antiviral doit être discuté car il permet de prévenir la réinfection du greffon, notamment si la charge virale a été indétectable pendant une durée d'au moins un mois avant la greffe (B)

2. Chez les patients sur liste d'attente de transplantation hépatique, le traitement est recommandé chez les patients avec carcinome hépatocellulaire et score de MELD < 12 (AE)

3. Chez les patients sur liste d'attente de transplantation hépatique, le traitement est recommandé chez les patients avec cirrhose de gravité intermédiaire (MELD < 20) sans carcinome hépatocellulaire (AE)

4. 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 ≥ 20) sans carcinome hépatocellulaire (AE)

5. Chez les patients sur liste d'attente de transplantation hépatique avec un carcinome hépatocellulaire sur cirrhose décompensée (MELD > 12), le traitement antiviral risque de retarder la greffe par amélioration du score de MELD. Son indication doit être discutée en concertation avec l'équipe de transplantation (AE)

13.3. Récidive après transplantation hépatique

La récidive de l'infection virale C est constante après transplantation hépatique et la vitesse de progression de la fibrose est accélérée. Environ un tiers des patients ont une fibrose sévère dans les 5 ans qui suivent la transplantation. Il existe par ailleurs des formes graves de récidive appelées hépatites cholestatiques fibrosantes qui évoluent à court terme soit vers la retransplantation, soit vers le décès. Pour l'ensemble de ces raisons, les patients transplantés pour maladie du foie liée au VHC doivent être traités en priorité. Cinq options thérapeutiques sont disponibles et ont été évaluées (Tableau 12) :

- Sofosbuvir + ribavirine
- Sofosbuvir + Simeprevir ± ribavirine
- Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine
- Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine
- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine

Option 1

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

Commentaires

Dans les 2 principales études qui ont analysé les résultats de l'association Sofosbuvir + ribavirine chez des patients transplantés majoritairement de génotype 1 et prétraités avant ou après la greffe, la RVS était de 59 à 70 %, en fonction de la gravité de la récidive (180, 181). Avec une RVS < 90%, l'option 1 n'est pas recommandée.

Option 2

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

Commentaires

Dans une étude muticentrique Américaine, 123 patients de génotype 1 ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines (25 patients ont reçu en plus de la ribavirine) (130). Il y avait 60% de patients de génotype 1a, et 30% des patients avaient une fibrose sévère F3F4. La RVS globale était de 90%. Chez les patients de génotype 1a, la fibrose influençait la RVS : 91% chez les patients F0F2 et 71% chez les patients F3F4. La ribavirine n'influençait pas la RVS, mais était responsable d'anémie chez 72% des patients.

Dans la cohorte TARGET, 151 patients de génotype 1 ont été traités par Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines (sauf 15 patients qui ont été traités pendant 24 semaines). Parmi eux, 32 ont reçu en plus de la ribavirine (131). Il y avait 57% de patients de génotype 1a, et 64% des patients avaient une cirrhose. La RVS globale était de 88%. Bien que non significative, une diminution de la RVS était observée chez les patients de génotype 1a, 85% versus 93%, et chez les patients cirrhotiques, 86% versus 93%. La ribavirine n'influençait pas la RVS, mais était responsable d'anémie chez 38% des patients.

Option 3

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

Commentaires

Une étude faisant partie de l'essai ALLY-1 a rapporté les résultats du traitement par Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine pendant 12 semaines chez 53 patients transplantés dont 41 patients de génotype 1. La RVS était de 94% (171).

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) (182).

Une autre étude issue de la cohorte CUPILT a évalué l'influence de la réponse virologique per-thérapeutique sur la RVS chez 188 patients transplantés hépatiques. L'absence de réponse virologique à S4 n'avait pas d'influence sur la RVS (183).

Option 4

Après transplantation hépatique, les patients peuvent être traités par Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 ou 24 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 était de 93%, 92% versus 94% chez les patients traités respectivement 12 et 24 semaines (173). L'analyse détaillée de la RVS en fonction de la récidive histologique donnait les résultats suivants chez les patients traités pendant 24 semaines : absence de cirrhose (56 patients) 98%, cirrhose Child A (25 patients) 96%, cirrhose Child B (26 patients) 88%, cirrhose Child C (4 patients) 75%, hépatite cholestatique fibrosante (2 patients) 100%.

Option 5

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

Commentaires

Le traitement par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine a été évalué chez 34 patients transplantés hépatiques de génotype 1 ayant une récidive virale modérée (≤ F2) plus de 1 an après la transplantation (184). La RVS était de 97%. Les doses de tacrolimus ont dues être adaptées en raison des interactions médicamenteuses.

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

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 récidive de l'infection par le VHC (A)

2. Les stratégies utilisées doivent être adaptées au génotype du VHC (A)

3. Le choix d'une stratégie doit intégrer les spécificités des patients transplantés : interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs, risque d'anémie exacerbé en cas d'utilisation de la ribavirine, fonction rénale souvent altérée (B).

RECOMMANDATIONS

1. Le traitement par Sofosbuvir + Simeprevir n'est pas recommandé chez les patients transplantés hépatiques de génotype 1a (A)

2. En raison des interactions médicamenteuses, le traitement par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir ± Dasabuvir n'est pas recommandé en première intention chez les patients transplantés hépatiques (A)

Tableau 12. Résultats des études chez les malades transplantés hépatiques

Auteurs	Traitement	Génotype 1 (%)	N	Cirrhose (%)	RVS (%)	Référence
Charlton M et al	SOF RBV 24 sem	82	40	40	70	(181)
Forns X et al	SOF PR 24-48 sem	82	104	50	59	(180)
Kwo PY et al	3D RBV 12 sem	100	34	Non	97	(184)
Pungpapong S et al.	SOF SIM ± RBV 12 sem	100	123	30 (F3F4)	90	(185)
Brown et al. TARGET	SOF SIM ± RBV 12 sem	100	151	64	88	(186)
Charlton M et al.	SOF LDV RBV 12-24 sem	99	229	49	93	(187)
Coilly A et al. CUPILT	SOF DCV ± RBV 24 sem	82	130	30	96	(182)
Manns M et al.	SOF LDV RBV 12-24 sem	87	168	ND	94-98	(173)
Poordad F et al	SOF DCV RBV 12 sem	77	53	ND	94	(171)

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

14. Traitement des populations particulières

14.1. Patients coinfectés avec le VHB

Une coinfection par le VHB (± VHD) doit être systématiquement recherchée chez les patients infectés par le VHC. En cas de coinfection VHC-VHB, l'indication de traitement antiviral C doit être discuté indépendamment de la fibrose hépatique, car l'évolution de l'hépatopathie vers des lésions de fibrose sévère ou de cirrhose est plus rapide que chez les patients mono-infectés par le VHC (188). Chez les porteurs inactifs de l'antigène HBs, il faut tenir compte du risque de réactivation virale B au moment ou peu après l'éradication virale C (189). Chez les patients traités pour hépatite B, il n'y a pas d'interaction entre le tenofovir ou l'entecavir et les agents antiviraux directs. En raison d'une néphrotoxicité potentielle du tenofovir et du Ledipasvir, la surveillance de la fonction rénale au cours de cette association est une précaution d'emploi.

RECOMMANDATIONS

1. La coinfection par le VHB doit être systématiquement recherchée chez tous les patients infectés par le VHC (ainsi que celle par le VHD en cas de coinfection prouvée par le VHB) (A)

2. Le traitement de l'hépatite C doit se faire indépendamment de la fibrose hépatique (A)

3. Chez les porteurs inactifs, la réplication du VHB doit être suivie pendant et après le traitement de l'hépatite C pour dépister et traiter précocement une réactivation virale B parfois associée à l'éradication virale C (A)

14.2. Patients 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 (190). 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 (191). Pour les patients cirrhotiques et ayant une hypertension portale non répondeurs à un traitement antiviral, une transplantation combinée foie-rein doit être envisagée (192). Toutefois les patients listés pour une greffe combinée foie-rein en raison d'une cirrhose C associée à une insuffisance rénale peuvent parfois être retirés de la liste de transplantation hépatique après guérison de l'hépatite C (193, 194).

Après transplantation rénale, l'interféron, qui peut provoquer un rejet rénal, est contre-indiqué. 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) (Sofosbuvir + ribavirine (n = 3); Sofosbuvir + Daclatasvir (n = 4); Sofosbuvir + Simeprevir, avec (n = 1) ou sans ribavirine (n = 6); Sofosbuvir + Ledipasvir, avec (n = 1) ou sans ribavirine (n = 9); et Sofosbuvir + interféron pégylé et ribavirine (n = 1)) (195). 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.

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 (196, 197). Très peu d'études ont évalué l'impact du traitement par interféron pégylé + ribavirine dans cette population (198). Cependant la cardiotoxicité mortelle liée à l'interféron chez un transplanté cardiaque a été rapportée (199). Dans ce contexte, les

schémas thérapeutiques sans interféron doivent être utilisés chez les patients transplantés cardiaques.

Il n'y a quasiment aucune donnée sur l'impact de l'infection par le VHC en transplantation pulmonaire, ou intestinale. Le VHC pourrait augmenter le risque de morbidité et de dysfonctionnement du greffon en cas de greffe pancréatique (200).

RECOMMANDATIONS

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

14.3. Hémoglobinopathies et hémophilie

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

RECOMMANDATIONS

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

14.4. Personnels soignants

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

RECOMMANDATIONS

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

14.5. Les enfants et les adolescents

L'enfant est essentiellement contaminé par le VHC par sa mère infectée au moment de la naissance (201). Environ 20% à 30% d'entre-eux guérissent spontanément avant l'âge de 3 ans. Certains enfants nés hors de France peuvent avoir été contaminés par voie parentérale. L'évolution est habituellement bénigne avec une guérison spontanée après contamination post-transfusionnelle chez la moitié des enfants et, habituellement l'absence de lésions évoluées et/ou de manifestations extra-hépatiques avant l'âge de 35 ans, en l'absence de comorbidités hépatiques ou de coinfection par le VIH. Le suivi habituel est annuel et comprend notamment un examen clinique et un dosage des transaminases. Les tests non invasifs d'évaluation de la fibrose ont été évalués mais ne sont pas recommandés par la Haute Autorité de Santé.

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

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

RECOMMANDATIONS

1. En raison d'une évolution bénigne pendant l'enfance en l'absence de comorbidités, il n'y a jamais d'urgence à discuter le traitement d'une hépatite C chez l'enfant (A)

2. En l'absence de fibrose hépatique modérée ou d'évolutivité de l'hépatite C, il est recommandé d'attendre l'adolescence ou l'âge adulte pour initier un traitement de l'hépatite C (AE)

3. Les mesures de prévention doivent comprendre la vaccination contre les virus des hépatites virales A et B, l'information sur le risque lié à la consommation d'alcool, et sur les modes de contamination et les moyens de prévention (AE)

4. Chez l'adolescent ayant une fibrose au moins modérée, le traitement par agent antiviral direct est recommandé (AE)

5. Le traitement doit être prescrit après concertation entre hépatologue ou infectiologue adulte et pédiatre (AE)

14.6. 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) (202). Plusieurs structures, dont les centres d'accueil et d'aide à la réduction des risques chez les usagers de drogue (CAARUD) et les centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), ont un rôle majeur en matière de réduction des risques de contamination, de dépistage de l'hépatite C et d'accès aux soins.

Les usagers de drogues sont à haut risque de transmission du fait d'une prévalence élevée du VHC. La majorité des contaminations sont secondaires au partage du matériel et se produisent le plus souvent au début du parcours d'injection. Des études de modélisation ont permis d'estimer que les traitements substitutifs aux opiacés ou les échanges de seringues, auraient un impact limité sur la prévention de la diffusion virale C (44). Une prise en charge par des schémas thérapeutiques, sans interféron, d'une durée de prescription plus courte, mieux tolérés et plus efficaces que ceux comprenant de l'interféron, laissent présager un gain au niveau du taux de réponse virologique prolongé et donc, au niveau de la prévention du risque de transmission du VHC (203). Ainsi dans une modélisation récente, la prise en charge thérapeutique de 1% par an des usagers de drogue du métro de Chicago par agents antiviraux directs, permettrait une réduction de la prévalence locale du VHC

de près de 20% en 20 ans (204). Une des stratégies de la prévention de la transmission du VHC dans la population des usagers de drogue repose donc sur le traitement de cette population. Dans cette population, le taux de réinfection, après éradication virale, est inférieur à celui du taux incident.

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% (205).

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) (206).

La prise en charge thérapeutique des usagers de drogue devrait s'effectuer idéalement au sein de structures multidisciplinaires afin de s'assurer de la bonne observance au traitement et de limiter le risque de nouvelles contaminations principalement retrouvées lors de la poursuite d'une toxicomanie active (207). De plus, ces structures sont tout à fait adaptées à une prise en charge des problèmes sociaux et des comorbidités psychiatriques fréquents. L'intensification de la prise en charge thérapeutique des usagers de drogue y compris des toxicomanes actifs est nécessaire pour réduire le nombre de nouvelles contaminations par le VHC (207).

La méthadone et la buprénorphine ne sont pas directement inducteurs ou inhibiteurs des enzymes CYP (208). 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 nécessite une phosphorylation enzymatique pour être active mais qui n'est pas métabolisé par les enzymes CYP. Dans la mesure où le Sofosbuvir n'altère ni la pharmacodynamique ni la pharmacocinétique de la méthadone, sa prescription n'exige aucun ajustement de dose de la méthadone chez les usagers de drogues (209).

Le Simeprevir est métabolisé par l'enzyme CYP3A et possède un effet inhibiteur (modéré) sur les enzymes CYP1A2 et CYP3A intestinal. Toutefois, le Simeprevir n'affecte ni la pharmacodynamique ni la pharmacocinétique de la méthadone (210). Néanmoins, un cas de syndrome de manque clinique a été récemment rapporté chez un patient toxicomane substitué par méthadone et co-infecté par le VIH (HAART) dans les suites de l'introduction d'un traitement associant Sofosbuvir + Simeprevir + ribavirine (211).

Le Daclatasvir est un substrat et un faible inducteur de l'enzyme CYP3A ainsi qu'un substrat et un inhibiteur du transporteur de médicaments P-gp. Toutefois, la coadministration du Daclatasvir à la méthadone ou à la buprénorphine ne modifie ni la concentration du traitement substitutif ni celle de l'antiviral de manière significative (212). Ainsi, la prescription de Daclatasvir chez les usagers de drogue sous méthadone ou buprénorphine peut s'effectuer sans ajustement de dose.

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

Le ritonavir est un puissant inhibiteur du 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 co-administration de Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir à la buprénorphine augmente la concentration de buprénorphine et de son métabolite, la norbuprenorphine de près de 100% (213). 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 (213).

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

RECOMMANDATIONS

1. Les patients usagers de drogues doivent bénéficier d'un dépistage annuel de l'infection par le VHC (A)

2. Le traitement de tous les patients usagers de drogues par voie parentérale ou nasale est recommandé pour réduire le réservoir viral (B)

3. L'usage d'un traitement substitutif ne contre-indique pas le traitement de l'hépatite C (A)

4. Le traitement doit s'inscrire dans une démarche globale de prise en charge : réduction de la consommation excessive d'alcool, accompagnement social, traitement substitutif (B)

5. Le choix du traitement doit être le même que celui de la population n'utilisant pas de drogues (C)

6. Après RVS, les patients doivent être informés du risque de réinfection et bénéficier d'une recherche au moins annuelle d'ARN viral C (A)

14.7. 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% (214). La prise en charge du VHC en prison est soumise à différentes contraintes, aussi bien au niveau du dépistage que de la prise en charge thérapeutique (notamment en ce qui concerne les modalités de dispensation des médicaments). Toutefois, les traitements sans interféron, plus simples d'utilisation et de courte durée, devraient faciliter l'accès aux soins des détenus.

RECOMMANDATIONS

1. Le dépistage de l'hépatite C est recommandé tous les ans chez toutes les personnes détenues (A)

2. Le traitement de toutes les personnes détenues est recommandé pour réduire le réservoir viral (B)

3. La poursuite du traitement sans aucune interruption doit être maintenue en cas de changement d'établissement pénitentiaire ou de maison d'arrêt ou de sortie (C)

4. Le choix du traitement doit être le même que celui de la population non détenue (C)

15. Traitement des patients co-infectés VHC-VIH

15.1. Introduction

En raison de facteurs de transmission communs au VIH et au VHC, la coinfection par le VIH est fréquente et doit être systématiquement recherchée chez tous les patients infectés par le VHC. Après une diminution ces dernières années, la prévalence de la coinfection VHC-VIH est de l'ordre de 16% à 19%. Tandis que l'incidence du VHC a diminué chez les usagers de drogues, qui représentent actuellement 54% à 63% des personnes coinfectées VHC-VIH, la proportion des homosexuels masculins a augmenté pour atteindre 13% à 23%, du fait de la survenue d'hépatites C transmises par voie sexuelle chez ces personnes depuis 2000 (215). On estime qu'il existe en France en 2015 entre 12000 et 15000 patients porteurs du VIH à traiter (données Dat AIDS) dont 84% de patients de génotype 1 ou 4 et 53% de patients ayant déjà reçu un traitement.

Les personnes coinfectées VHC-VIH ont deux profils différents : l'un, majoritaire, avec une coinfection souvent ancienne et en conséquence une fibrose sévère ou une cirrhose ; l'autre, minoritaire, correspondant aux coinfections VHC-VIH plus récentes, avec une prise en charge de l'infection par le VIH plus précoce, l'utilisation d'antirétroviraux plus efficaces et moins hépatotoxiques et une histoire naturelle de l'hépatite chronique C qui se rapproche de celle des personnes mono-infectées par le VHC (1). Chez les patients coinfectés VHC-VIH, le risque accru de progression de la fibrose, qui persiste même après contrôle de la charge virale VIH, du fait de l'inflammation chronique et des comorbidités fréquentes sur ce terrain (216, 217), et le risque de transmission, justifient le traitement de tous les patients.

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

Le taux de RVS est similaire chez les patients coinfectés VHC-VIH et chez les patients mono-infectés VHC. Ce sont les interactions médicamenteuses potentielles entre les combinaisons d'agents antiviraux directs et les traitements antirétroviraux du VIH qui font la principale différence entre patients coinfectés VHC-VIH et patients mono-infectés VHC. Les essais de phase 3 les plus récents ont

montré que les échecs étaient, dans un nombre non négligeable de cas, dus à des réinfections par voie sexuelle mais aussi des problèmes de non observance.

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

15.2.1 Patients naïfs de génotype 1

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

- Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines
- Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines
- Sofosbuvir + Ledipasvir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines
- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 semaines
- Grazoprevir + Elbasvir ± ribavirine pendant 12 à 16 semaines

Génotype 1, naïf, option 1

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

Commentaires

Dans les études PHOTON-1 et 2, 226 patients naïfs (84% patients de génotype 1, 10% de patients cirrhotiques) ont été traités par *S*ofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines (218) (219). La RVS globale était de 81 % (76% dans PHOTON-1 et 85% dans PHOTON-2). Elle était de 85% pour les patients de génotype 1a et de 67% pour les patients de génotype 1b. Dans l'étude PHOTON-2, la RVS était de 64% chez 22 patients naïfs cirrhotiques. Avec une RVS < 90%, l'option 1 n'est pas recommandée.

Génotype 1, naïfs, option 2

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

Commentaires

Dans l'étude randomisée ALLY 2, 203 patients, 151 patients naïfs et 52 patients en échec (dont 83 % de patients infectés par un génotype 1, et 14% de patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 8 ou 12 semaines (220). La RVS était de 96 % chez les patients naïfs traités pendant 12 semaines, et 76% chez les patients traités pendant 8 semaines.

Dans l'étude de vraie vie de Rockstroh JK et al, 55 patients dont 95 % de patients cirrhotiques (48 % de patients cirrhotiques Child A, 44 % de patients cirrhotiques Chid B et 5 % de patients cirrhotiques Child C), 20 % de patients naïfs, 62 % de patients infectés par un génotype 1 et 27 % de patients infectés par un génotype 3, ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines. La RVS était de 95 % (221). La RVS était de 92 % chez les patients cirrhotiques (100 % chez les patients cirrhotiques Child A). En analyse multivariée, il n'y avait pas d'influence de la durée du traitement, ni de l'association à la ribavirine sur la RVS, suggérant que le schéma optimal chez ces patients est l'association Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines, y compris chez les patients cirrhotiques.

Dans l'observatoire Français de l'ATU de Daclatasvir, 155 patients de génotype 1 (24 patients naïfs et 125 patients prétraités, 6 données manquantes sur la présence ou non d'un traitement antérieur) dont 69% de patients cirrhotiques ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 ou 24 semaines (222). Chez les patients de génotype 1 naïfs, la RVS était de 93% ; 87% chez les patients traités pendant 12 semaines et 95% chez les patients traités pendant 24 semaines (n=10). L'ajout de la ribavirine jusqu'à 24 semaines n'augmentait pas le taux de RVS.

Génotype 1, naïfs, option 3

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

Commentaires

Dans l'étude ouverte de phase 2 Eradicate, 50 patients non cirrhotiques naïfs, dont 78% de patients de génotype 1a, ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines (223). La RVS était de 98%.

Dans l'étude de phase 3 ION-4, 327 patients infectés par un génotype 1, dont 20% de patients cirrhotiques et 55% de patients prétraités, ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines. La RVS était de 96% (quel que soit le sous-type 1, le statut naïf ou pré-traité, et le statut cirrhotique).

Dans une étude de vraie vie Allemande, 28 patients ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 semaines. La RVS était de 100% (224).

Génotype 1, naïfs, option 4

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

Commentaires

Dans l'étude TURQUOISE-1, multicentrique, randomisée, 63 patients (89% de patients de génotype 1a, 19% de patients cirrhotiques) ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 ou 24 semaines (70). La RVS était de 94% et 91% respectivement pour 12 et 24 semaines de traitement.

Génotype 1, naïf, option 5

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

Commentaires

Dans l'étude C-WORTHY (phase 2), 59 patients, naïfs, non cirrhotiques, ont été traités par Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines avec (n=29) ou sans (n=30) ribavirine (77). La RVS était de 97% en présence de ribavirine et de 87% en l'absence de ribavirine.

Dans l'étude C-EDGE, 218 patients (86% de patients de génotype 1) ont été traités par Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines. La RVS était de 95% (94,5% chez les patients de génotype 1a et 95,5% chez les patients de génotype 1b) (225).

15.2.2. Patients de génotype 1 en échec de traitement antérieur

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

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

Génotype 1, prétraité, option 1

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

Commentaires

Dans l'étude randomisée ALLY 2, 203 patients (52 patients en échec) dont 83% de patients infectés par un génotype 1, et 14% de patients cirrhotiques, ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 8 ou 12 semaines (220). La RVS était de 98% chez les patients en échec tous traités 12 semaines. Chez ces patients, seul le traitement de 12 semaines peut être recommandé.

Dans l'étude de vraie vie Allemande, 55 patients dont 95 % de patients cirrhotiques (48% de patients cirrhotiques Child A, 44% de patients cirrhotiques Chid B et 5% de patients cirrhotiques Child C), 20% de patients naïfs, 62% de patients infectés par un génotype 1 et 27% de patients infectés par un génotype 3, ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines. La RVS était de 95 % (221). La RVS était de 92% chez les patients cirrhotiques, (100% chez les patients cirrhotiques Child A). En analyse multivariée, il n'y avait pas d'influence de la durée du traitement, ni de l'association à la ribavirine sur la RVS.

Dans l'observatoire Français de l'ATU de Daclatasvir, 155 patients de génotype 1 (24 patients naïfs et 125 patients prétraités, 6 données manquantes sur la présence ou non d'un traitement antérieur) dont 69% de patients cirrhotiques ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 ou 24 semaines (222). Chez les patients de génotype 1 prétraités, la RVS était de 87% avec 12 semaines de traitement (n=23) et de 94% avec 24 semaines de traitement (n=102).

Génotype 1, prétraité, option 2

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

Commentaires

Dans l'étude ION-4, parmi les 335 patients inclus, 185 étaient prétraités, dont 36% de patients en échec de traitement par un inhibiteur de protéase de 1ère génération, ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines (226). La RVS était de 98%. Dans cette étude, 67 patients étaient cirrhotiques. La RVS était de 94% chez les patients naïfs et de 98% chez les 47 patients prétraités.

Génotype 1, prétraité, option 3

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

Commentaires

Dans l'étude TURQUOISE-1, multicentrique, randomisée, 21 patients prétraités par interféron pégylé + ribavirine (89% des patients de génotype 1a, 19% de patients cirrhotiques) ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 ou 24 semaines (227). La RVS était de 91% chez les patients traités 12 semaines et 100% chez les patients traités 24 semaines.

15.2.3. Patients de génotype 2

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

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

Génotype 2, option 1

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

Commentaires

Dans les études PHOTON-1 et 2, 45 patients naïfs, de génotype 2, dont 11% de patients cirrhotiques, ont été traités par *S*ofosbuvir + ribavirine pendant12 semaines. La RVS était de 89% (45). Dans les études PHOTON-1 et 2, 30 patients prétraités de génotype 2, dont 11% de patients cirrhotiques, ont été traités par *S*ofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines. La RVS était de 90% (45).

Génotype 2, option 2

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

Commentaires

Dans l'étude randomisée ALLY 2, 19 patients de génotype 2 naïfs ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 8 ou 12 semaines (220). La RVS était de 100%.

15.2.4. Patients de génotype 3

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

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

Génotype 3, option 1

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

Commentaires

Dans l'étude PHOTON-2, 57 patients naïfs de génotype 3, (dont 3 patients cirrhotiques) ont été traités par *S*ofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines. La RVS était de 91% (219). L'étude PHOTON-1 a montré qu'une durée de 12 semaines n'était pas suffisante pour les patients de génotype 3 puisque, parmi 42 patients naïfs de génotype 3 traités par *S*ofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines, la RVS n'était que de 67% (218).

Dans l'étude PHOTON-1, 17 patients prétraités de génotype 3 ont été traités par *S*ofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines. La RVS était de 94 % (218). Les résultats ont été similaires dans l'étude PHOTON-2 (219). Quarante-neuf patients prétraités de génotype 3 ont été traités par *S*ofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines. La RVS était de 86%. Avec une RVS < 90%, l'option 1 n'est pas recommandée.

Génotype 3, option 2

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

Commentaires

Dans l'étude randomisée ALLY 2, 203 patients, 151 patients naïfs et 52 patients en échec (dont 20 de patients infectés par un génotype 3, et 14% de patients cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 8 ou 12 semaines (220). La RVS était de 100% chez les patients traités pendant 12 semaines, 78% chez les patients traités pendant 8 semaines. La RVS était de 98% chez les patients en échec traités pendant 12 semaines. Chez ces patients, seul le traitement de 12 semaines peut être recommandé.

Dans l'observatoire Français de l'ATU de Daclatasvir, 20 patients de génotype 3 ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 ou 24 semaines (222). La RVS était de 90%.

Dans l'étude de vraie vie Allemande, 15 patients infectés par un génotype 3, dont 95% de patients cirrhotiques (48% de patients cirrhotiques Child A, 44% de patients cirrhotiques Chid B et 5% de patients cirrhotiques Child C), dont 36% de patients naïfs, ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines. La RVS était de 95 % chez les 55 patients initiaux de la cohorte (62 % de patients infectés par un génotype 1) (221). La RVS était de 92% chez les patients cirrhotiques, (100% chez les patients cirrhotiques Child A), sans qu'il soit possible de mettre en évidence l'influence de la durée du traitement, ni de l'association à la ribavirine sur la RVS.

15.2.5. Patients de génotype 4

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

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

Génotype 4, option 1

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

Commentaires

Dans les études PHOTON-2, 31 patients naïfs de génotype 4 (25% de patients cirrhotiques) ont été traités par *S*ofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines. La RVS globale était de 84% (45). Elle était de 83% chez les patients non cirrhotiques (19/23) et de 88% chez les patients cirrhotiques (7/8). Avec une RVS < 90%, l'option 1 n'est pas recommandée.

Génotype 4, option 2

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

Commentaires

Dans l'observatoire Français de l'ATU de Daclatasvir, 41 patients de génotype 4 ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 ou 24 semaines (222). La RVS était de 88%.

Génotype 4, option 3

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

Commentaires

Dans l'étude ION-4, parmi les 335 patients naïfs et prétraités, cirrhotiques et non cirrhotiques, 8 étaient infectés par un génotype 4, et ont été traités par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines (225). La RVS était de 100%.

Génotype 4, option 4

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

Commentaires

Dans l'étude C. EDGE, parmi les 218 patients naïfs et prétraités, 28 étaient infectés par un génotype 4, et ont été traités par Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines (225). La RVS était de 96%.

RECOMMANDATIONS

1. Les patients coinfectés VHC-VIH doivent être traités avec les mêmes schémas thérapeutiques (doses, durées, utilisation de la ribavirine) que les personnes mono-infectées VHC (A)

2. Les schémas thérapeutiques ayant le moins d'interactions médicamenteuses sont à privilégier (A)

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

15.3.1. Tolérance et suivi du traitement

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

15.3.2. Echecs virologiques et résistance

Taux de réinfection

Une part non négligeable des échecs virologiques sont dus à des réinfections par voie sexuelle chez les patients ayant des pratiques homosexuelles. Les taux de réinfections sont très élevés dans cette population atteignant 24% à 5 ans dans une étude (158) et même 30% après 2 ans de suivi (228). Cela nécessite de prévoir un suivi au long cours après guérison dans les sous-groupes de patients restant à risque de réinfection par le VHC.

Dans l'étude C-EDGE coinfection, parmi les 8 échecs chez 218 participants, 2 patients se sont ré-infectés par un génotype différent de celui présent à l'initiation du traitement: génotype 1a et 1b à baseline, génotype 3 au cours du suivi des deux patients (225).

Données de résistance dans les essais de phase 3 chez les coinfectés VHC-VIH

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

Dans l'étude Eradicate, Sofosbuvir + Ledipasvir chez les patients coinfectés VHC-VIH, le seul patient en rechute avait des variants porteurs d'une mutation Y93H dans la région NS5A dont la quantité a augmenté entre le début du traitement, J3 et le moment de la rechute de 38%, à respectivement 89% et 99% (223).

Dans l'étude ION 4, 59/325 (18%) patients avaient des RAVs NS5A en « deep sequencing » avant de débuter le traitement. Parmi eux, la RVS a été de 93% versus 97% chez les patients sans RAVs NS5A (223). Parmi les patients en échec, 2 patients avec échappement ont eu une émergence de RAVs NS5A qui n'existaient pas avant le début du traitement et 8/10 patients avec rechute ont eu une émergence de RAVs NS5A.

Dans l'étude ALLY-2, 17% (33/198) des souches séquencées à l'initiation du traitement avaient des polymorphismes dans la région NS5A (codon 28, 30, 31, or 93) (220). Un seul patient sur 39 testés avait un polymorphisme dans la région NS5B (C316H+V321I). La RVS était similaire chez les patients avec et sans polymorphisme à l'initiation du traitement. Parmi les 12 rechutes, 2 avaient des variants porteurs d'une nouvelle mutation dans la région NS5A.

Dans l'étude Turquoise 1, les deux échecs virologiques observés parmi 50 patients traités correspondaient à des patients cirrhotiques préalablement non répondeurs, et tous deux avaient des variants résistants aux 3 classes au moment de l'échec (227).

15.3.3. Interactions médicamenteuses

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

RECOMMANDATIONS

1. Il faut s'assurer du maintien du contrôle de l'infection par le VIH pendant et au décours du traitement de l'hépatite C (A)

2. Il est recommandé d'évaluer les interactions entre les agents antiviraux et tous les médicaments pris par le patient en se référant aux sites www.hep-druginteractions.org **ou** www.afef.asso.fr **ou www.infectiologie.com ou l'application smartphone** HEP ichart **(A)**

3. Les modifications antirétrovirales éventuellement nécessaires avant initiation du traitement de l'hépatite C doivent être faites en collaboration avec le médecin référent pour le VIH (AE)

4. 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 (AE)

5. En cas d'échec à un traitement par agent antiviral direct, il est recommandé de faire une évaluation des mutations de résistance avant de décider de la nouvelle ligne thérapeutique (AE)

6. Après RVS, le suivi de la charge virale C est recommandé au moins tous les ans chez les patients à risque de réinfection virale C (A)

RECOMMANDATIONS

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

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

			Génotype 1			
Auteurs	**Traitement**	**Génotype**	**N**	**Cirrhose (%)**	**RVS (%)**	**Référence**
Sulkowski M et al. PHOTON 1	SOF RBV 24 sem	1 naïfs	114	4	76	(218)
Molina JM et al. PHOTON 2	SOF RBV 24 sem	1 naïfs	112	15	85	(219)
Osinusi A et al. ERADICATE	SOF LDV 12 sem	1 naïfs	50	0	98	(223)
Sulkowski M et al. C WORTHY	GZV EBR ± RBV 12 sem	1 naïfs	59	0	93	(77)
Wyles D et al. ALLY 2	SOF DCV 12 sem	1 naïfs	101	9	96	(220)
Wyles D et al. ALLY 2	SOF DCV 8 sem	1 naïfs	50	10	76	(220)
Lacombe K et al. ATU Daclatasvir	SOF DCV ± RBV 12 sem	1 naïfs TE	22	ND	87	(222)
Lacombe K et al. ATU Daclatasvir	SOF DCV ± RBV 24 sem	1 naïfs TE	84	ND	95	(222)
Mandorfer M et al	SOF DCV 12 - 24 sem	1	21	ND	100	(229)
Wyles D et al. ALLY 2	SOF DCV 12 sem	1 TE	52	29	98	(220)
Rockstroh JK et al.	SOF DCV ± RBV 12 sem	34 G1 et 15 G3	55	95	97	(221)
Naggie S et al. ION 4	SOF LDV 12 sem	1	327	20	96	(226)
Christensen S et al	SOF LDV 8 sem	1 (ou 4)	28	19	100	(224)

Sulkowski M et al. TURQUOISE 1	3D RBV 12 sem	1	31	19	94	(227)
Sulkowski M et al. TURQUOISE 2	3D RBV 24 sem	1	32	ND	91	(227)
Rockstroh JK et al. C-EDGE	GZR EBR 12 sem	1	188	16	95	(225)
			Génotype 2			
Auteurs	**Traitement**	**Génotype**	**N**	**Cirrhose (%)**	**RVS (%)**	**Référence**
Sulkowski M et al. PHOTON 1	SOF RBV 12 sem	2 naïfs	26	ND	88	(218)
Molina JM et al. PHOTON 2	SOF RBV 12 sem	2 naïfs	19	ND	89	(219)
Wyles D et al. ALLY 2	SOF DCV 12 sem	2 naïfs	19	ND	100	(220)
Sulkowski M et al. PHOTON 1	SOF RBV 24 sem	2 TE	24	ND	92	(218)
Molina JM et al. PHOTON 2	SOF RBV 24 sem	2 TE	6	ND	83	(219)
			Génotype 3			
Auteurs	**Traitement**	**Génotype**	**N**	**Cirrhose (%)**	**RVS (%)**	**Référence**
Sulkowski M et al. PHOTON 1	SOF RBV 12 sem	3 naïfs	42	ND	67	(218)
Molina JM et al. PHOTON 2	SOF RBV 24 sem	3 naïfs	57	5	91	(219)
Wyles D et al. ALLY 2	SOF DCV 12 sem	3	20	14	98	(220)

Lacombe K et al. ATU Daclatasvir	SOF DCV ± RBV 12 - 24 sem	3 naïfs TE	20	90	90	(222)
Sulkowski M et al. PHOTON 1	SOF RBV 24 sem	3 TE	17	ND	94	(218)
Molina JM et al. PHOTON 2	SOF RBV 24 sem	3 TE	49	ND	86	(219)
Molina JM et al. PHOTON 2	SOF RBV 24 sem	3 TE	23	100	78	(219)
Rockstroh JK et al	SOF DCV ± RBV 12 -24 sem	3 naïfs et TE	15	95	95	(220)
			Génotype 4			
Auteurs	**Traitement**	**Génotype**	**N**	**Cirrhose (%)**	**RVS (%)**	**Référence**
Molina JM et al. PHOTON 2	SOF RBV 24 sem	4 naïfs	31	25	84	(219)
Naggie et al. ION 4	SOF LDV 12 sem	4 naïfs	8	20	100	(226)
Lacombe K et al. ATU Daclatasvir	SOF DCV ± RBV 12 - 24 sem	4 naïfs TE	41	66	88	(222)
Rockstroh J et al, C-EDGE	GRZ EBR 12 sem	4 naïfs	28	ND	96	(225)

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

16. Hépatites aiguës

La plupart des patients ayant une hépatite C aiguë sont asymptomatiques mais le taux de chronicité attendu est extrêmement important, variant de 60 à 90% selon les études. Les facteurs associés à une élimination virale spontanée sont les suivants : maladie hépatique symptomatique (ictère), sexe féminin, jeune âge, génotype 1, polymorphisme génétique dans la région en amont du gène de

l'IL28B. Cependant, aucun de ces paramètres ne permet de prédire de façon précise les chances de résolution spontanée de l'infection virale à l'échelon individuel.

16.1. Histoire naturelle

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

16.2. Prise en charge des hépatites aiguës

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

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

- Réponse virologique soutenue élevée par un traitement très efficace avec peu d'effets indésirables
- Diminution du risque de transmission de l'infection virale
- Prévention de l'installation d'une infection chronique et de ses conséquences incluant notamment la fibrose hépatique
- Prévention du retentissement psychologique de l'infection chronique.

Dans le traitement de l'hépatite virale C aiguë, l'efficacité et la tolérance des traitements sans interféron sont peu connues. Cependant, compte-tenu de l'efficacité anti virale et du profil de tolérance des nouveaux traitements antiviraux, il est recommandé d'utiliser les mêmes traitements que ceux de l'infection virale C chronique.

Dans l'étude SWIFT-C, 17 patients VIH ont été traités pour hépatite aiguë C par Sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines. La RVS était de 59% (230). Dans l'étude DARE-C, 19 patients (dont 14 patients infectés par le VIH) ont été traités pour hépatite aiguë C par Sofosbuvir + ribavirine pendant 6 semaines. La RVS était de 32% (231). Le traitement par Sofosbuvir + ribavirine n'est donc pas recommandé au cours des hépatites aiguës C.

Dans l'étude SLAM C, 29 patients usagers de drogue en post-cure ayant une hépatite C aiguë (antécédent de sérologie virale C négative) de génotype 1 ont été traités soit par Sofosbuvir + Ledipasvir (n=14) pendant 4 semaines, soit par Sofosbuvir + Simeprevir (n=15) pendant 8 semaines. Les patients usagers actifs de drogue ou d'alcool (> 50 g/j) étaient initialement exclus. En per-protocole, le taux de RVS était de 100% dans les deux groupes (un patient injecteur de drogues et un perdu de vue ne sont pas inclus dans l'analyse) (232). Cette étude suggère qu'un traitement court de 4 ou 8 semaines est possible en cas d'hépatite C aiguë chez des patients de génotype 1. Ces stratégies pourraient être discutées et proposées au cas par cas mais plaident en faveur du traitement des hépatites C aiguës. Cependant, des essais à plus grand échelle sont nécessaires pour confirmer ce nouveau paradigme et d'autres stratégies doivent être évaluées, notamment chez les patients de génotype 3.

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

RECOMMANDATIONS

1. En cas de suspicion d'hépatite aiguë, la recherche d'ARN viral doit faire partie du bilan initial (A)

2. Le traitement des hépatites aiguës C est recommandé chez tous les patients (AE)

3. Le traitement de l'hépatite aiguë doit être accompagné d'une sensibilisation à la réduction du risque de contamination (AE)

4. En cas d'hépatite C aiguë de génotype 1, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être recommandés (C)

Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 4 semaines

Sofosbuvir + Simeprevir pendant 8 semaines

5. Des études sont nécessaires pour évaluer la stratégie thérapeutique optimale (AE)

RECOMMANDATIONS

1. Le traitement par Sofosbuvir + ribavirine n'est pas indiqué en cas d'hépatite C aigüe (C)

2. Le traitement préventif de l'hépatite C aigüe n'est pas recommandé (A)

Références

1. Dhumeaux D. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. 2014.http://bit.ly/1HZvjzJ.
2. 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. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005;128:343-350.
6. Cales P, de Ledinghen V, Halfon P, Bacq Y, Leroy V, Boursier J, Foucher J, et al. Evaluating the accuracy and increasing the reliable diagnosis rate of blood tests for liver fibrosis in chronic hepatitis C. Liver Int 2008;28:1352-1362.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C. Gastroenterology 2015;149:1345-1360.
11. Cacoub P, Gragnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. Dig Liver Dis 2014;46 Suppl 5:S165-173.
12. Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. N Engl J Med 2013;369:1035-1045.
13. Kallman J, O'Neil MM, Larive B, Boparai N, Calabrese L, Younossi ZM. Fatigue and health-related quality of life (HRQL) in chronic hepatitis C virus infection. Dig Dis Sci 2007;52:2531-2539.
14. Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaeys G, Neri S, Foster GR, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. J Hepatol 2012;57:1379-1390.
15. Petta S, Camma C, Di Marco V, Alessi N, Cabibi D, Caldarella R, Licata A, et al. Insulin resistance and diabetes increase fibrosis in the liver of patients with genotype 1 HCV infection. Am J Gastroenterol 2008;103:1136-1144.
16. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Barbara M, Licata A, Craxi A, Camma C. Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies. Gastroenterology 2015.
17. Hsu YC, Lin JT, Ho HJ, Kao YH, Huang YT, Hsiao NW, Wu MS, et al. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. Hepatology 2014;59:1293-1302.

18. Younossi ZM, Stepanova M, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Henry L, Hunt SL, et al. Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. J Hepatol 2015;63:337-345.
19. Younossi Z, Stepanova M, Henry L, Younossi I, Weinstein A, Nader F, Hunt S. Reduced work productivity (WP), absenteeism and presenteeism of patients infected with hepatitis C virus (HCV) are independently predicted by physical component of Patients-Reported Outcomes (PROs). Hepatology 2015;62 (S1):216A.
20. Younossi ZM, Stepanova M, Marcellin P, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Hunt SL. Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: Results from the ION-1, -2, and -3 clinical trials. Hepatology 2015;61:1798-1808.
21. Miyake Y, Takaki A, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis: interferon-alpha prevents the recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. J Viral Hepat 2010;17:287-292.
22. 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.
23. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA 2012;308:2584-2593.
24. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Pol S. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. Ann Intern Med 2008;149:399-403.
25. Flamm S, Everson G, Charlton M, Denning J, Arterburn S, Brandt-Sarif T, Pang P, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective multicenter study. Hepatology 2014;60 (Suppl 1):320A.
26. Hézode C, de Lédinghen V, Fontaine H, Zoulim F, Lebray P, Boyer N, Larrey D, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir with or without ribavirin in patients with HCV genotype 3 infection: interim analysis of a French multicenter compassionate use program. J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S265.
27. 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.
28. Hezode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, Zafrani ES, Dhumeaux D. Impact of moderate alcohol consumption on histological activity and fibrosis in patients with chronic hepatitis C, and specific influence of steatosis: a prospective study. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1031-1037.
29. Sanyal AJ. Role of insulin resistance and hepatic steatosis in the progression of fibrosis and response to treatment in hepatitis C. Liver Int 2011;31 Suppl 1:23-28.
30. Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, Matsumoto K, Saeki A, Yanagi K, Abiru S, et al. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. Cancer 2003;97:3036-3043.
31. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, Vidaud M, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfected patients. The Multivirc Group. Hepatology 1999;30:1054-1058.
32. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Miller R, Scott JD, Boyko EJ. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. Hepatology 2013;57:249-257.
33. Limketkai BN, Mehta SH, Sutcliffe CG, Higgins YM, Torbenson MS, Brinkley SC, Moore RD, et al. Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver-related events and death in adults coinfected with HIV/HCV. JAMA 2012;308:370-378.
34. Zarski JP, Bohn B, Bastie A, Pawlotsky JM, Baud M, Bost-Bezeaux F, Tran van Nhieu J, et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. J Hepatol 1998;28:27-33.

35. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. Int J Cancer 1998;75:347-354.
36. Fontana RJ, Hughes EA, Bifano M, Appelman H, Dimitrova D, Hindes R, Symonds WT. Sofosbuvir and daclatasvir combination therapy in a liver transplant recipient with severe recurrent cholestatic hepatitis C. Am J Transplant 2013;13:1601-1605.
37. Leroy V, Dumortier J, Coilly A, Sebagh M, Fougerou-Leurent C, Radenne S, Botta D, et al. High rates of virological response and major clinical improvement during Sofosbuvir and Daclatasvir-based regimens for the treatment of fibrosing cholestatic HCV-recurrence after liver transplantation: The ANRS CO23 CUPILT study. Hepatology 2014;60 (Suppl 1):207A.
38. Gane EJ. The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this. Liver Transpl 2008;14 Suppl 2:S36-44.
39. Hoffmann CJ, Subramanian AK, Cameron AM, Engels EA. Incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma after solid organ transplantation. Transplantation 2008;86:784-790.
40. Curry MP, Forns X, Chung RT, Terrault NA, Brown R, Jr., Fenkel JM, Gordon F, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. Gastroenterology 2015;148:100-107 e101.
41. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, Wang CH, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. J Infect Dis 2012;206:469-477.
42. Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. J Hepatol 2011;54:1137-1144.
43. Cheatle MD. Depression, chronic pain, and suicide by overdose: on the edge. Pain Med 2011;12 Suppl 2:S43-48.
44. 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.
45. Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A, Sneller M, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. JAMA 2013;310:804-811.
46. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, Hindes RG, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. N Engl J Med 2013;368:34-44.
47. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. Lancet 2014;384:1756-1765.
48. Dieterich D, Bacon B, Flamm S, Kowdley K, Milligan S, Tsai N, Younossi Z, et al. Evaluation of Sofosbuvir and Simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. Hepatology 2014;60 (Suppl 1):220A.
49. Jensen D, O'Leary J, Pockros P, Sherman K, Kwo P, Mailliard M, Kowdley K. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: real-world experience in a diverse, longitudinal observational cohort. Hepatology 2014;60 (Suppl 1):219A.
50. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Rojter S, Schiff E, Davis M, et al. A phase-3, randomised, open-label study to evaluate the efficacy and safety of 8 and 12 weeks of Simeprevir (SMV) plus Sofosbuvir (SOF) in treatment-naive and -experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection without cirrhosis: Optimist-1. J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S270.
51. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, Yoshida E, Felizarta F, Ghalib R, Godofsky E, et al. A phase 3, open-label, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of 12 weeks of Simeprevir (SMV) plus Sofosbuvir (SOF) in treatment-naive or -experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection and cirrhosis: Optimist-2. J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S264.

52. ANRS/AFEF Hepather Csg. Safety and efficacy of the combination Simeprevir-Sofosbuvir in HCV genotype 1- and 4-monoinfected patients from the French observational cohort ANRS CO22 Hepather. Hepatology 2015;62 (Suppl1):763A.
53. 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 (Suppl 1):1390A.
54. Aqel BA, Pungpapong S, Leise M, Werner KT, Chervenak AE, Watt KD, Murphy JL, et al. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 in patients with cirrhosis. Hepatology 2015;62:1004-1012.
55. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA. Effectiveness of sofosbuvir-based regimens in genotype 1 and 2 hepatitis C virus infection in 4026 U.S. Veterans. Aliment Pharmacol Ther 2015;42:559-573.
56. Saxena V, Nyberg L, Pauly M, Dasgupta A, Nyberg A, Piasecki B, Winston B, et al. Safety and Efficacy of Simeprevir/Sofosbuvir in Hepatitis C-Infected Patients With Compensated and Decompensated Cirrhosis. Hepatology 2015;62:715-725.
57. Shiffman ML, James AM, Long AG, Alexander PC. Treatment of chronic HCV with sofosbuvir and simeprevir in patients with cirrhosis and contraindications to interferon and/or ribavirin. Am J Gastroenterol 2015;110:1179-1185.
58. Sulkowski MS, Vargas HE, Di Bisceglie AM, Kuo A, Reddy KR, Lim JK, Morelli G, et al. Effectiveness of Simeprevir Plus Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in Real-World Patients With HCV Genotype 1 Infection. Gastroenterology 2015.
59. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med 2014;370:211-221.
60. Pol S, Bourlière M, Lucier S, de Lédinghen V, Zoulim F, Dorival-Mouly C, Métivier S, et al. Safety and efficacy of the combinatio Daclatasvir sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients from the French Observational cohort ANRS CO22. J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S258.
61. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, Symonds WT, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2014;383:515-523.
62. 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.
63. 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.
64. Reddy KR, Bourliere M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, Lawitz E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir in Patients with Genotype 1 HCV and Compensated Cirrhosis: An Integrated Safety and Efficacy Analysis. Hepatology 2015;62:79-86.
65. Buggisch P, Petersen J, Wursthorn K, Atanasov P, Gauthier A. Real world effectiveness of Ledipasvir/Sofosbuvir 8 weeks chronic hepatitis C treatment. J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S280.
66. Curry M, Bacon B, Flamm S, Tsai N, Dieterich D, Milligan S, Kowdley K. Effectiveness of 8 or 12 weeks LDV/SOF in treatment –naïve with non-cirrhotic, genotype 1 hepatitis C : real-world experience from the TRIO Network. Hepatology 2015;62 (Suppl 1):721A.
67. Backus L, Belperio P, Shahoumian TA, Loomis T, Mole L. Effectiveness of Ledipasvir/Sofosbuvir in Treatment Naïve Genotype 1 Patients Treated in Routine Medical Practice. Hepatology 2015;62 (Suppl 1):255A.
68. 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-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2015;15:645-653.

69. Terrault N, Zeuzem S, di Bisceglie AM, Lim J, Pockros P, Frazier L, Kuo A, et al. Treatment outcomes with 8, 12 and 24 weeks regimens of ledipasvir/sofosbuvir for the treatment of hepatitis C infection : analysis of a multicenter prospective, observational study. Hepatology 2015;62 (Suppl 1):256A.
70. 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.
71. Lawitz E, Flamm S, Yang J, Pang P, Zhu Y, Svarovskaia E, McHutchison J, et al. Retreatment of patients who failed 8 or 12 weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir-based regimens with Ledipasvir/sofosbuvir for 24 weeks. J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S192.
72. 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.
73. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, Elkhashab M, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12weeks. J Hepatol 2015.
74. Chayama K, Suzuki F, Ikeda K, Toyoda H, Sato K, Karino Y, Matsuzaki Y, et al. Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir for treatment of HCV genotype 1b Japanese patients with or without cirrhosis: results from GIFT-I. J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S235.
75. Lawitz E, Makara M, Akarca US, Thuluvath PJ, Preotescu LL, Varunok P, Morillas RM, et al. Efficacy and Safety of Ombitasvir, Paritaprevir, and Ritonavir in an Open-Label Study of Patients With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus Infection With and Without Cirrhosis. Gastroenterology 2015;149:971-980 e971.
76. Lawitz E, Gane E, Pearlman B, Tam E, Ghesquiere W, Guyader D, Alric L, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet 2015;385:1075-1086.
77. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, Kugelmas M, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet 2015;385:1087-1097.
78. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, Brown DD, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic HCV Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. Ann Intern Med 2015.
79. Jacobson I, Lawitz E, Kwo P, Hézode C, Peng C, Howe A, Hwang P, et al. An integrated analysis of 402 compensated cirrhotic patients with HCV genotype (GT) 1, 4 or 6 infection treated with Grazoprevir/Elbasvir. Hepatology 2015;62 (Suppl 1):229A.
80. Poordad F, Lawitz E, Gutierrez J, Evans B, Howe A, Feng H, Li J, et al. C-SWIFT: Grazoprevir/Elbasvir + Sofosbuvir in cirrhotic and noncirrhotic, treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 infection, for durations of 4, 6 or 8 weeks and genotype 3 infection for durations of 8 or 12 weeks. J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S192.
81. Tran T, Morgan T, Thuluvath P, Etz-korn K, Hinestrosa F, Tong M, McNally J, et al. Safety and Efficacy of Treatment with Sofosbu-vir+GS-5816±Ribavirin for 8 or 12 Weeks in Treatment Naïve Patients with Genotype 1-6 HCV Infection. Hepatology 2014;60 (Suppl 1):237A.
82. 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.
83. 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.
84. Dvory-Sobol H, Doehle B, Svarovskaia E. The prevalence of HCV NS5A, nucleoside and protease inhibitor resistance associated variants and the effects on treatment with

ledipasvir/sofosbuvir +/- ribavirin in the phase 3 ION studies. International Workshop on Antiviral Drug Resistance, Berlin, Germany June 2014.
85. 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.
86. Curry M, Bacon B, Flamm S, Kowdley K, dieterich D, Milligan S, Tsai N. Effectiveness of 12 or 24 week LDV/SOF + RBV in treatment –experienced patients with cirrhotic, genotype 1 hepatitis C : real-world experience from the TRIO Network. Hepatology 2015;62 (Suppl 1):755A.
87. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksal 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.
88. Forns X, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, Gilbert C, et al. Grazoprevir/Elbasvir plus Ribavirin For Chronic HCV Genotype-1 Infection After Failure of Combination Therapy Containing a Direct-Acting Antiviral Agent. J Hepatol 2015.
89. Kwo P, Gane E, Peng C, Pearlman B, Vireling J, Serfaty L, Buti M, et al. Efficacy and safety of Grazoprevir/Elbasvir +/- RBV for 12 weeks in patients with HCV G1 or G4 infection who previously failed PEGinterferon/RBV: C-EDGE treatment-experienced trial. J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S675.
90. Pianko S, Flamm S, Shiffman M, Kumar S, Strasser S, Dore G, McNally J. High efficacy pf tretment with sofosbuvir+GS-5816±ribavirin for 12 weeks in treatment experienced patients with genotype 1 or 3 HCV infection. 2014;60 (Suppl 1):A197.
91. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013;368:1878-1887.
92. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Shiffman ML, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med 2013;368:1867-1877.
93. 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.
94. Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. J Viral Hepat 2014;21:762-768.
95. Welzel T, Nelson D, Morelli G, di Bisceglie AM, Reddy KR, Kuo A, Lim J, et al. Safety and efficacy of Sofosbuvir and ribavirin for the treatment of HCV genotype 2 and 3: Results of the HCV-TARGET study. Hepatology 2015;62 (Suppl 1):727A.
96. Kao J, Ahn S, Chien R, Jeong S, Peng C, Lim Y, Yang J, et al. 98% SVR12 in Korean and Taiwanese patients with chronic genotype 2 HCV infection receiving 12 weeks of Sofosbuvir plus ribavirin: results from an international, multicenter phase 3 study. J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S638.
97. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, Symonds WT, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. Hepatology 2015;61:769-775.
98. Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, Barnes E, et al. Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin With or Without Peginterferon-Alfa in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Treatment-Experienced Patients With Cirrhosis and Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection. Gastroenterology 2015;149:1462-1470.
99. 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.
100. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, Illeperuma A, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. N Engl J Med 2014;370:1993-2001.
101. Leroy V, Angus P, Bronowicki J, Dore G, Hezode C, Pianko S, Pol S, et al. All-Oral Treatment With Daclatasvir (DCV) Plus Sofosbuvir (SOF) Plus Ribavirin (RBV) for 12 or 16 Weeks in HCV

Genotype (GT) 3-Infected Patients With Advanced Fibrosis or Cirrhosis: The ALLY-3+ Phase 3 Study. Hepatology 2015;62 (Suppl 1):1860-1875.
102. Hezode C, de Ledinghen V, Fontaine H, Zoulim F, Lebray P, Boyer N, Larrey D, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir with or without ribavirin in patients with HCV genotype 3 infection: interim analysis of a French multicenter compassionate use program. J Hepatol 2015;60 (Suppl 2):S265.
103. Gane E, Ryland RA, D., Pang P, Symonds W, McHutchison J, Stedman C. Sofosbuvir/Ledipasvir fixed dose combination is safe and effective in diificult-to-treat populations including genotype-3 patients, decompensated genotype-1 patients, and genotype-1 patients withprior sofosbuvir tretment experience. J Hepatol 2014;60 (Suppl1):S3.
104. 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.
105. Fontaine H, Hézode C, Zoulim F, Samuel D, Bourlière M, Haour G, Dorival-Mouly C, et al. Efficacy of the oral Sofosbuvir-based combinations in HCV genotype 4-mono-infected patients from the French observational cohort ANRS CO22 HEPATHER. J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S278.
106. Raziky M, Gamil M, Hammad R, Saad Hashem M, Khairy M, Elsharkawy A, Gomaa A, et al. Treatment of hepatitis C genotype 4 patients with simeprevir and sofosbuvir: preliminary results from a phase IIa, partially randomised, open-label trial conducted in Egypt (OSIRIS). Hepatology 2015;62 (Suppl 1):784A.
107. Moreno C, Lasser L, Delwaide J, Starkel P, Laleman W, Langlet P, Reynaert H, et al. Sofosbuvir in combination with simeprevir +/- ribavirin in genotype 4 hepatitis C patients with advanced fibrosis or cirrhosis: real-life experience from Belgium. Hepatology 2015;62 (suppl 1):746A.
108. Kaapor R, Kohli A, Sidharthan S, Sims Z, Petersen T, Osinusi A, Nelson A, et al. All oral treatment for genotype 4 chronic hepatitis C infection with Sofosbuvir and Ledipasvir: interim results for the NIAID SYNARGY trial. Hepatology 2014;60 (Suppl 1):321A.
109. Hezode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, Marcellin P, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naive and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. Lancet 2015.
110. Asselah T, Hassanein T, qaqish R, Feld J, Hézode C, Zeuzem S, Ferenci P, et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir co-administered with ribavirin in adults with genotype 4 chronic hepatitis C infection and cirrhosis. Hepatology 2015;62 (Suppl 1):563A.
111. Esmat G, Doss W, Qaqish R, Waked I, Shiha G, Yosry A, Hassany M, et al. Efficacy and safety of co-formulated ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with ribavirin in adults with chronic HCV genotype 4 infection in Egypt (AGATE-II). Hepatology 2015;62 (Suppl 1):560A.
112. Asselah T, Reesink HW, Gerstoft J, de Lédinghen V, Pockros P, Robertson M, Hwang P, et al. High efficacy of grazoprevir and elbasvir with or without ribavirin in 103 treatment-naive and experienced patients with HCV genotype 4 infection: a pooled analysis. Hepatology 2015;62 (Suppl 1):340A.
113. Brown A, Hézode C, Zuckerman E, Foster GR, Zekry A, Roberts S, Howe A, et al. C-SCAPE: efficacy and safety of 12 weeks of Grazoprevir +/- Elbasvir +/- ribavirin in patients with HCV GT2, 4, 5 or 6 infection. J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S619.
114. Dieterich D, Bacon B, Flamm S, Kowdley K, Milligan S, Tsai N, Younossi Z, et al. Final evaluation of 955 HCV patients treated with 12 week regimens containing Sofosbuvir +/- Simeprevir in the TRIO network: Academic and community treatment of a real-world, heterogenous population. J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S621.
115. Sulkowski MS, Jacobson IM, Nelson DR. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV infection. N Engl J Med 2014;370:1560-1561.
116. Fried M, Forns X. Regimens of ABT-450/r/Ombitasvir and Dasabuvir with ribavirin achieve high SVR12 rates in HCV genotype 1-infected patients with cirrhosis, regardless of baseline characteristics. Hepatology 2014;60 (Suppl 1):A81.

117. Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, Villamil FG, et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2015;15:27-35.
118. Chayama K, Notsumata K, Kurosaki M, Sato K, Rodrigues L, Jr., Setze C, Badri P, et al. Randomized trial of interferon- and ribavirin-free ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in treatment-experienced hepatitis C virus-infected patients. Hepatology 2015;61:1523-1532.
119. Dore GJ, Lawitz E, Hezode C, Shafran SD, Ramji A, Tatum HA, Taliani G, et al. Daclatasvir plus peginterferon and ribavirin is noninferior to peginterferon and ribavirin alone, and reduces the duration of treatment for HCV genotype 2 or 3 infection. Gastroenterology 2015;148:355-366 e351.
120. oster G, Pianko S, Cooper C, Brown A, Forton D, Nahass R, George J, et al. Sofosbuvir + PEGinterferon/ribavirin for 12 weeks vs Sofosbuvir + ribavirin for 16 or 24 weeks in genotype 3 HCV infected patients and treatment-experienced cirrhotic patients with genotype 2 HCV: The BOSON study. J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S259.
121. Esteban R, Nyberg L, Lalezari J, Ni L, Doehle B, Kanwar B, Brainard D. Successful retreatment with sofosbuvir-containing regimens fof HCV genotype 2 or 3 infected patients who failed prior sofosbuvir plus ribavirin therapy. J Hepatol 2014;60 (Suppl 1):S4.
122. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. J Hepatol 2015.
123. Adler H, Lambert JS. Daclatasvir for the treatment of hepatitis C virus infection. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2014;8:725-738.
124. Zeuzem S, Mizokami M, Pianko S, Mangia A, Han K, Martin R, Svarovskaia E, et al. Prevalence of pre-treatment NS5A resistance associated variants in genotype 1 patients across different regions using deep sequencing and effect on treatment outcome with LDV/SOF. Hepatology 2015;62 (Suppl 1):254A.
125. Jacobson I, Asante-Appiah E, Wong P, Black T, Howe A, Wahl J, Robertson M, et al. Prevalence and Impact of Baseline NSA Resistance Associated Variants (RAVs) on the Efficacy of Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) Against GT1a Infection. Hepatology 2015;62 (Suppl 1):1393A.
126. Gane E, Svarovskaia E, Hyland R, Stamm L, M., Osinusi A, Brainard D, Chadavarapu K, et al. Resistance analysis of treatment-naive and DAA-experienced genotype 1 patients with and without cirrhosis who received short-duration treatment with sofosbuvir/GS-5816 + GS-9857. Hepatology 2015;62 (Suppl1):563A.
127. Ng T, Pilot-Matias T, Tripathi R, Schnell G, Reisch T, Beyer J, Dekhtyar T, et al. Analysis of HCV genotype 1 variants detected during monotherapy and combination therapy with next generation HCV direct-Acting Antiviral Agents ABT-493 and ABT-530. Hepatology 2015;62 (Suppl 1):558A.
128. Gane E, Abergel A, Metivier S, Nahass R, Ryan M, Stedman CA, Svarovskaia E, et al. The emergence of NS5B resistant associated-variant S282T after sofobuvir-based treatment. J Hepatol 2015;62:8-10.
129. Krishnan P, Tripathi R, Schnell G, Reisch T, Beyer J, Dekhtyar T, Irvin M, et al. Long-term follow-up of treatment-emergent resistance-associated variants in NS3, NS5A and NS5B with Paritaprevir/R-, Ombitasvir- and Dasabuvir-based regimens. J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S220.
130. Lawitz E, Poordad F, Guttierez J, Wells J, Landaverde C, Reiling J, Li J, et al. C-SWIFT Retreatment (Part B): 12 weeks of Elbasvir/Grazoprevir with Sofosbuvir and Ribavirin Successfully Treated GT1-infected Subjects who Failed Short-Duration All-Oral Therapy. Hepatology 2015;62 (Suppl 1):1386A.
131. Wyles D, Pockros P, Morelli G, Younes Z, Svarovskaia E, Yang JC, Pang PS, et al. Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for patients with genotype 1 hepatitis C virus previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens. Hepatology 2015;61:1793-1797.
132. Hézode C, Chevaliez S, Scoazec G, Soulier A, Varaut A, Bouviers-Alias M, Ruiz I, et al. Retreatment with sofosbuvir and simeprevir of patients who previously failed on an HCV NS5A inhibito-containing regimen. Hepatology 2015;62 (Suppl 1):763A.

133. Wilson EM, Kattakuzhy S, Sidharthan S, Sims Z, Tang L, McLaughlin M, Price A, et al. Successful Retreatment of Chronic HCV Genotype-1 Infection With Ledipasvir and Sofosbuvir After Initial Short Course Therapy With Direct-Acting Antiviral Regimens. Clin Infect Dis 2016;62:280-288.
134. Pungpapong S, Leise M, Watt KD, Vargas HE, Keaveny AP, Aqel B. Multicenter experience using sofosbuvir/ledipasvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 relapsers after simeprevir and sofosbuvir treatment. Hepatology 2015;62 (Suppl 1):716A.
135. Gonzales G, Gonzalez S, Nazario H, Gautam M, Barnes M, Mantry P, Weinstein J, et al. Efficacy of ledipasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in hepatitis C genotype 1 patients who failed previous treatment with simeprevir plus sofosbuvir. Hepatology 2015;62 (Suppl 1):775A.
136. Poordad F, Bennett M, Sepe T, Cohen E, Reindollar R, Everson G, Phillips R, et al. Retreatment of HCV Genotype 1 DAA-failures with Ombitasvir/Paritaprevir/r, Dasabuvir, and Sofosbuvir. Hepatology 2015;62 (Suppl 1):1392A.
137. 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 (Suppl 1):750A.
138. 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.
139. Bhamidimarri KR, Gutierrez JA, Grigorian A, Peyton L, Levy C, 0'Brien C, Martin P. Urgent treatment with sofosbuvir based regimen for hepatitis C genotype 1 patients with severe renal insufficiency (GFR < 30 ml/min). Hepatology 2014;60 (Suppl):688A.
140. Nazario H, Ndungu M, Modi A. Safety and efficacy of Sofosbuvir + Simeprevir without ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected patients with end-stage renal disease or GFR < 30 mL/min. J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S635.
141. Czul F, Schiff E, Peyton A, Levy C, Hernandez MG, Jeffers L, O'Brien C, et al. First ribavirin-free Sofosbuvir and Simeprevir treatment of hepatitis C genotype 1 patients with severe renal impairment (GFR < 30 mL/min or dialysis). J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S670.
142. Saxena V, Koraishy F, Sise M, Lim J, Chung R, Liapakis A, Nelson D, et al. Safety and efficacy of Sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C infected patients with reduced renal function: real-world experience from HCV-TARGET. J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S267.
143. Mogalian E, Mathias A, Yang JC, Pang PS, Moorehead L, Hernandez MG, Lasseter KC, et al. The pharmacokinetics of ledipasvir, and HCV specific NS5A inhibitor, in HCV uninfected subjects with severe renal impairment. Hepatology 2014;60 (Suppl):1145A.
144. 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.
145. Pockros P, Reddy KR, Mantry P, Cohen E, 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 (Suppl 1):716A.
146. Roth DA, Nelson D, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H, Martin P, et al. C-SURFER: Grazoprevir plus Elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and chronic kidney disease. J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S264.
147. Saadoun D, Resche Rigon M, Pol S, Thibault V, Blanc F, Pialoux G, Karras A, et al. PegIFNalpha/ribavirin/protease inhibitor combination in severe hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. J Hepatol 2015;62:24-30.
148. Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, Alric L, Mallet M, Guillaud C, Izzedine H, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. Ann Rheum Dis 2015.

149. Carrier P, Jaccard A, Jacques J, Tabouret T, Debette-Gratien M, Abraham J, Mesturoux L, et al. HCV-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas and new direct antiviral agents. Liver Int 2015;35:2222-2227.
150. Poynard T, Cacoub P, Ratziu V, Myers RP, Dezailles MH, Mercadier A, Ghillani P, et al. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepat 2002;9:295-303.
151. Younossi ZM, Stepanova M, Pol S, Bronowicki JP, Carrieri MP, Bourliere M. The impact of ledipasvir/sofosbuvir on patient-reported outcomes in cirrhotic patients with chronic hepatitis C: the SIRIUS study. Liver Int 2016;36:42-48.
152. Petta S, Torres D, Fazio G, Camma C, Cabibi D, Di Marco V, Licata A, et al. Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C: a prospective study of risk associations. Hepatology 2012;55:1317-1323.
153. Maruyama S, Koda M, Oyake N, Sato H, Fujii Y, Horie Y, Murawaki Y. Myocardial injury in patients with chronic hepatitis C infection. J Hepatol 2013;58:11-15.
154. Hsu YC, Ho HJ, Huang YT, Wang HH, Wu MS, Lin JT, Wu CY. Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection. Gut 2015;64:495-503.
155. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Petrov-Sanchez V, Guyader D, Dharancy S, Fontaine H, et al. Benefits of HCV eradication in compensated cirrhotic patients extend beyong liver-related complications: results from the ANRS CO12 CirVir prospective cohort. Hepatology 2015;62 (Suppl 1):1090A.
156. Naing C, Mak JW, Ahmed SI, Maung M. Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: meta-analysis. World J Gastroenterol 2012;18:1642-1651.
157. Aghemo A, Colombo M. Insulin resistance and response to telaprevir plus pegylated interferon and ribavirin: a requiem for the HOMA score? Gastroenterology 2012;143:1685-1687.
158. Hill A, Saleem J, Heath K, Simmons B. Effects of sustained virological response (SVR) on the risk of liver transplant, hepatocellular carcinoma, death and re-infection: meta-analysis of 129 studies in 23,309 patients with hepatitis C infection. Hepatology 2014;60 (Suppl 1):218A.
159. Midgard H, Bjoro B, Dalgard O. Incidence of hepatitis C reinfection following sustained virological response - A seven year follow-up of Scandinavian patients infected through injecting drug use. J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S221.
160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. Younossi Z, Henry L. Systematic review: patient-reported outcomes in chronic hepatitis C--the impact of liver disease and new treatment regimens. Aliment Pharmacol Ther 2015;41:497-520.
166. Larrey D, Salse A, Ribard D, Boutet O, Hyrailles-Blanc V, Niang B, Pageaux GP, et al. Education by a nurse increases response of patients with chronic hepatitis C to therapy with peginterferon-alpha2a and ribavirin. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:781-785.
167. Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bini EJ, Shen H, Ho SB, Wright T, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. Gastroenterology 2006;130:1607-1616.

168. Evon D, Edwards A, straub B, Hurt C, Thirumurthy H, Wohl D. Adherence to all-oral HCV treatment in patients with substance and alcohol use disorders. Hepatology 2015;62 (Suppl 1):731A.
169. Aqel B, Pungpapong S, Werner T, Chervenak A, Rakela J, Watt K. The use of Simeprevir and Sofosbuvir to treat HCV G1 in the liver transplant setting: the experience in 3 US centers. Hepatology 2014;60 (Suppl 1):206A.
170. Reddy K, Lim J, Kuo A, Di Bisceglie A, Vargas H, Galati J, Morelli G, et al. All oral HCV therapy is safe and effective in patients with decompensated cirrhosis: report from HCV-TARGET. J Hepatol 2015;62 (suppl 2):S193.
171. Poordad F, Schiff E, Vierling J, Landis C, Fontana R, Yang R, McPhee F, et al. Daclatasvir, Sofosbuvir, and ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or posttransplant recurrence: Phase 3 ALLY-1 study. J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S261.
172. Foster G, McLauchlan J, Irving W, Cheung M, Hudson B, Verma S, Agarwal K, et al. Treatment of decompensated HCV cirrhosis in patients with divers genotypes: 12 weeks Sofosbuvir and NS5A inhibitors with/without ribavirine is effective in HCV genotypes 1 and 3. J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S190.
173. 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.
174. Jacobson I, Poordad F, Firpi-Morell R, Everson G, Verna E, Bhanja S, Zhang B, et al. Efficacy and safety of Grazoprevir and Elbasvir in hepatitis C genotype 1-infected patients with Child-Pugh class B cirrhosis (C-SALT part A). J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S193.
175. 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.
176. Afdhal N, Everson G, Calleja J, McCaughan G, Bosch J, Denning J, Brainard D, et al. Effect of long term viral suppression with Sofosbuvir + ribavirin on hepatic venous pressure gradient in HCV-infected patients with cirrhosis and portal hypertension. J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S269.
177. Ruiz I, Feray C, Pawlotsky JM, Hezode C. Patient with decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis delisted for liver transplantation after successful sofosbuvir-based treatment. Liver Transpl 2015;21:408-409.
178. 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 (Suppl 1):311A.
179. Coilly A, Pageaux G, Houssel-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 (Suppl 1):257A.
180. Forns X, Charlton M, Denning J, McHutchison JG, Symonds WT, Brainard D, Brandt-Sarif T, et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. Hepatology 2014.
181. 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.
182. Coilly A, Fougerou C, de Lédinghen V, Houssel-Debry P, Duvoux C, Di Martino V, Radenne S, et al. The association of Sofosbuvir and daclatasvir for treating severe recurrence of HCV infection after liver transplantation: results from a large French prospective multicentric ANRS CO23 CUPILT cohort. J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S237.
183. Hervé C, Coilly A, Fougerou-Leurent C, de Ledinghen V, Pageaux G, Houssel-Debry P, Radenne S, et al. Determinants and impact of early viral kinetics in patients with HCV-recurrence after liver transplantation treated by sofosbuvir + daclatasvir: results from the ANRS CO22 CUPILT study. Hepatology 2015;62 (Suppl 1):209A.
184. 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.

185. Pungpapong S, Aqel B, Leise M, Werner T, Murphy J, Henry T, Ryland K, et al. Multicenter experience using Sofosbuvir and simeprevir with/without ribavirin to treat HCV genotype 1 after liver transplant. Hepatology 2015;61:1880-1886.
186. Brown R, Reddy K, O'Leary J, Kuo A, Morelli G, Stravitz R, Durant C, et al. Safety and efficacy of new DAA-based therapy for hepatitis C post-transplant: interval results from the HCV-TARGET longitudinal observational study. Hepatology 2014;60 (Suppl 1):LB-4.
187. Reddy K, Everson G, Flamm S, Denning J, Arterburn S, Brandt-Sarif T, Pang P, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with post transplant recurrence: preliminary results of a prospective, multicenter study. Hepatology 2014;60 (Suppl 1):200A.
188. Pol S, Lucier S, Fontaine H, Dorival C, Petrov-Sanchez V, Bourlière M, Capeau J, et al. Negative impact of HBV/HCV coinfection on HBV or HCV-monoinfection: data from the French cohort - ANRS CO22 HEPATHER. J Hepatol 2015;62 (Suppl 2):S488.
189. Takayama H, Sato T, Ikeda F, Fujiki S. Reactivation of hepatitis B virus during interferon-free therapy with daclatasvir and asunaprevir in patient with hepatitis B virus/hepatitis C virus co-infection. Hepatol Res 2015.
190. 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.
191. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. Transplantation 2002;74:427-437.
192. Van Wagner LB, Baker T, Ahya SN, Norvell JP, Wang E, Levitsky J. Outcomes of patients with hepatitis C undergoing simultaneous liver-kidney transplantation. J Hepatol 2009;51:874-880.
193. Czul F, Roth DA, Vianna R, Levy C, Martin P, Bhamidimarri K. Hepatitis C cure could avoid liver transplant in some cirrhotic patients on dialysis listed for simultaneous liver kidney transplantation. Hepatology 2015;62 (Suppl 1):726A.
194. Bonacci M, Londono MC, Esforzado N, Forns X, Sotoca JM, Campistol JM. Antiviral treatment with sofosbuvir and simeprevir in a kidney transplant recipient with HCV-decompensated cirrhosis: viral eradication and removal from the liver transplant waiting list. Transpl Int 2015;28:1345-1349.
195. 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 2015.
196. 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.
197. 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.
198. Durante-Mangoni E, Ragone E, Pinto D, Iossa D, Covino FE, Maiello C, Utili R. Outcome of treatment with pegylated interferon and ribavirin in heart transplant recipients with chronic hepatitis C. Transplant Proc 2011;43:299-303.
199. Wang BY, Chang HH, Chen IM, Shih CC, Yang AH. Peginterferon alpha-2b and acute allograft failure in a heart transplant recipient. Ann Thorac Surg 2010;89:1645-1647.
200. 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.
201. Bortolotti F, Verucchi G, Camma C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G, Giacchino R, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. Gastroenterology 2008;134:1900-1907.
202. Abravanel F, Mansuy JM, Huynh A, Kamar N, Alric L, Peron JM, Recher C, et al. Low risk of hepatitis E virus reactivation after haematopoietic stem cell transplantation. J Clin Virol 2012;54:152-155.

203. Martin NK, Vickerman P, Grebely J, Hellard M, Hutchinson SJ, Lima VD, Foster GR, et al. Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: Modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. Hepatology 2013;58:1598-1609.
204. Echevarria D, Gutfraind A, Boo-dram B, Major M, Cotler S, Dahari H. Modeling treatment scale up effect on hepatitis C prevalence among persons who inject drugs in metropolitan Chicago. Hepatology 2014;60 (suppl S1):974.
205. 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.
206. Dore G, Altice F, Litwin A, Dalgard O, Gane E, Shibolet O, LuetKemeyer A, et al. C-EDGE CO-STAR: Efficacy of grazoprevir and elbasvir in persons who inject drugs (PWID) receiving opioid agonist therapy. Hepatology 2015;62 (Suppl 1):227A.
207. 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.
208. Gerber JG, Rhodes RJ, Gal J. Stereoselective metabolism of methadone N-demethylation by cytochrome P4502B6 and 2C19. Chirality 2004;16:36-44.
209. Denning J. Hepatology 2011;54 (Suppl S1).
210. Beumont-Mauviel M. Hepatology 2011;54 (Suppl S1).
211. Gervasoni C, Peri AM, Cattaneo D, Baldelli S, Rizzardini G, Milazzo L. Simeprevir-induced severe withdrawal syndrome in an HIV/HCV coinfected patient on long-term maintenance methadone therapy. Eur J Clin Pharmacol 2015;71:1027-1028.
212. Garimella T, Wang R, Luo WL, Wastall P, Kandoussi H, DeMicco M, Bruce RD, et al. Assessment of drug-drug interactions between daclatasvir and methadone or buprenorphine-naloxone. Antimicrob Agents Chemother 2015;59:5503-5510.
213. 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.
214. 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.
215. Cacoub P, Dabis F, Costagliola D, Almeida K, Lert F, Piroth L, Semaille C. Burden of HIV and hepatitis C co-infection: the changing epidemiology of hepatitis C in HIV-infected patients in France. Liver Int 2015;35:65-70.
216. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. Curr HIV/AIDS Rep 2011;8:12-22.
217. Sanmartin R, Tor J, Sanvisens A, Lopez JJ, Jou A, Muga R, Ojanguren I, et al. Progression of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected individuals on antiretroviral therapy with early stages of liver fibrosis at baseline. HIV Med 2014;15:203-212.
218. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, Luetkemeyer AF, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. JAMA 2014;312:353-361.
219. Molina JM, Orkin C, Iser DM, Zamora FX, Nelson M, Stephan C, Massetto B, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. Lancet 2015;385:1098-1106.
220. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, Sherman KE, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. N Engl J Med 2015;373:714-725.
221. Rockstroh J, Welzel t, Ingiliz P, Petersen J, van der Valk M, Herzer K, Ferenci P, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of chronic HCV in patients coinfected with HIV: Interim results of a multicenter compassionate use program. Hepatology 2015;62 (Suppl 1):728A.

222. Lacombe K, Fontaine H, Dhiver C, Rosenthal E, Metivier S, Antonini-Michelle T, Valantin M. Daclatasvir plus Sofosbuvir with or without ribavirin in patients with HIV-HCV co-infection: interim analysis of a French multicenter compassionate use program. 77èmes Journées AFEF 2015.
223. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, Meissner EG, Bon D, et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. JAMA 2015;313:1232-1239.
224. Christensen S, Mauss S, Hueppe D, Schewe K, Lutz T, Rockstroh J, Schuetze M, et al. Sofosbuvir and ledipasvir for 8 weeks in patients with hepatitis C virus (HCV) mono-infection and human immunodeficiency virus (HIV)-HCV co-infection with genotype 1 and 4 in clinical practice – Results from the GErman hepatitis C COhort (GECCO). Hepatology 2015;62 (Suppl 1):740A.
225. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, Matthews GV, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. Lancet HIV 2015;2:e319-327.
226. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, Marks K, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. N Engl J Med 2015;373:705-713.
227. 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.
228. Lambers FA, Brinkman K, Schinkel J, Spijkerman IJ, Molenkamp R, Coutinho RA, Prins M, et al. Treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected MSM: the effect of treatment duration. AIDS 2011;25:1333-1336.
229. Mandorfer M, Schwabl P, Steiner S, Scheiner B, Chromy D, Bucsics T, Stattermayer AF, et al. Interferon-free treatment with sofosbuvir/daclatasvir achieves sustained virologic response in 100% of HIV/HCV-coinfected patients with advanced liver disease. AIDS 2016.
230. Naggie S, Marks K, Hughes M, Fierer D, Kim A, Hollabaugh K, Kiser J, et al. Sofosbuvir plus ribavirin without interferon for treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV-1 infected individuals (SWIFT-C). Hepatology 2015;62 (Suppl 1):748A.
231. Martinello M, Gane E, Hellard M, Sasadeusz J, Shaw D, Petoumenos K, Applegate T, et al. Sofosbuvir and ribavirin for six weeks is not effective among people with acute and recently acquired HCV infection: The DARE-C II study. Hepatology 2010;62 (Suppl 1):741A.
232. 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 (Suppl 1):736A.

Liens d’intérêt

Pr Olivier Chazouillères. Aucun lien d’intérêt

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

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

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

Pr Patrick Hillon. AbbVie, Gilead, Merck

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

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

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

Pr Dominique Salmon : Bristol Myers Squibb, Gilead, Janssen

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

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

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

Recommandations de traitement des patients selon leur génotype

Génotype 1	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Génotype 1 non cirrhotique			
Naifs	Sofosbuvir + Simeprevir (G1b)	12	A
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	A
	Sofsobuvir + Ledipasvir (ARN VHC < 6 millions UI/ml)	8	A
	Sofosbuvir + Ledipasvir (ARN VHC ≥ 6 millions UI/ml)	12	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a)	12	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1b)	12	A
	Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine (G1a)	*16*	*A*
	Grazoprevir + Elbasvir (G1b)	*12*	*A*
	Sofosbuvir + Velpatasvir	*12*	*A*
Pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	A
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a échec PEG ribavirine)	12	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1b échec PEG ribavirine)	12	A
	Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine (G1a)	*16*	*A*
	Grazoprevir + Elbasvir (G1b échec PEG ribavirine)	*12*	*A*
	Sofosbuvir + Velpatasvir	*12*	*A*
Génotype 1 avec cirrhose compensée			
Naifs & Pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	A
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	A
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a)*	24	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1b)*	12	B
	*Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine (G1a)**	*16*	*A*
	*Grazoprevir + Elbasvir (G1b)**	*12*	*A*
	Sofosbuvir + Velpatasvir	*12*	*A*
Génotype 1 avec cirrhose décompensée Child B			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	B
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	AE
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	B
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24	AE
	Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine	*12*	*B*
	Sofosbuvir + Velpatasvir	*24*	*B*

* Chez les patients pré-traités, uniquement lorsqu'il s'agit d'un échec à un traitement par interféron pégylé + ribavirine

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

Génotype 3	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Pas de cirrhose			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	A
	Sofosbuvir + Velpatasvir	*12*	*A*
Cirrhose compensée			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	A
	Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine	*12*	*AE*
Cirrhose décompensée			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24	C
	Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine	*12*	*C*

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

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

Les propositions sont indiquées par ordre chronologique d'arrivée des médicaments en ATU ou AMM.
Les recommandations en italique correspondent aux médicaments non encore disponibles en février 2016