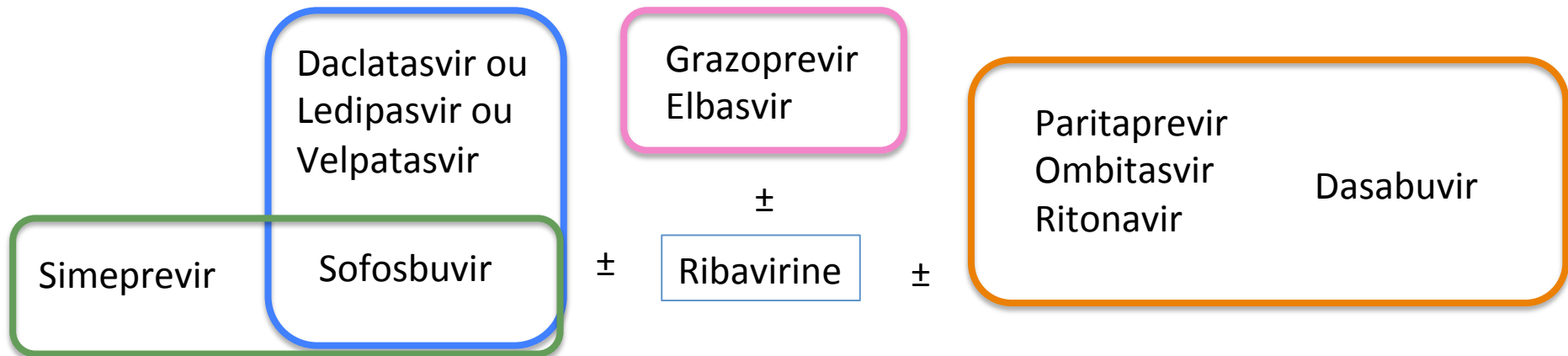
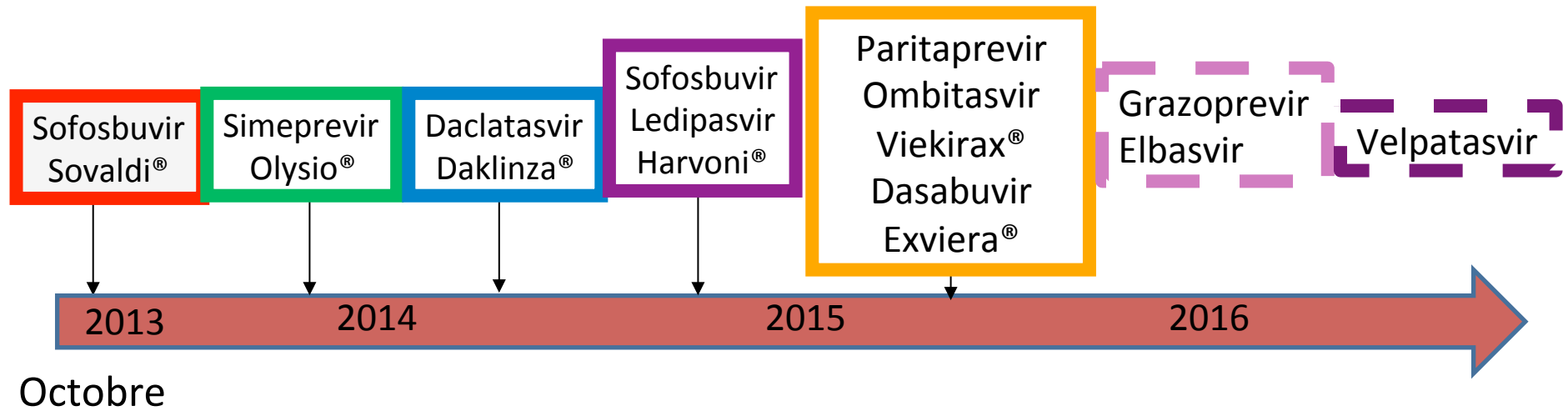


# Traitements de l'hépatite C en 2016 : recommandations de l'AFEF et perspectives

H. Fontaine, Unité d'Hépatologie (Pr S. Pol), Hôpital Cochin

# Introduction



➔ **RVS12 ≥ 90 %**

# Evaluation pré-thérapeutique (1)

- A rechercher systématiquement :
  - toutes les autres causes de maladies chroniques du foie (A)
  - information complète et détaillée des médicaments (A)
  - co-morbidités à prendre en charge car pro-fibrosantes : consommation d'alcool, surpoids, diabète, dyslipidémie, co-infections virales) (A)
  - manifestations extra-hépatiques (A) à traiter comme chez les patients sans manifestations extra-hépatiques (AE), mais précocément pour augmenter leur régression (AE)
- Evaluation virologique : génotype et virémie quantitative avant traitement (A)

# Evaluation pré-thérapeutique (2)

- Evaluation de la fibrose :
  - présence ou non d'une cirrhose (A) : si cirrhose ou fibrose sévère, dépistage des varices oesophagiennes et semestriel du carcinome hépato-cellulaire (A)
  - évaluation de la fibrose par TNIF interprétable : en cas de discordance, prendre en compte le résultat le plus sévère (AE); pas de biopsie en l'absence de co-morbidité (AE)
  - Pour définir la fibrose F2, les valeurs seuils à utiliser (AE) :
    - Elasticité hépatique par FibroScan > 7 kPa
    - Fibrotest > 0,48
    - Fibromètre > 0,41
- En l'absence de traitement, consultation et TNIF annuels patients afin de traiter dès que possible (AE); suivi de la virémie non nécessaire (A)

# Indications du traitement de l'infection chronique virale C

**LE TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C EST RECOMMANDÉ POUR TOUS LES PATIENTS.**

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



Choix du traitement selon :

- le génotype,
- la présence ou non d'une cirrhose
- le statut naïf ou en échec

# Traitement des patients infectés par un génotype 1, sans cirrhose et naïfs

Traitement	Durée (sem.)	Preuve
<b>Génotype 1, non cirrhotique, naïf</b>		
Sofosbuvir + Simeprevir (G1b)	12	A
Sofosbuvir + Daclatasvir	12	A
Sofosbuvir + Ledipasvir (ARN < 6 millions UI/ml)	8	A
(ARN ≥ 6 millions UI/ml)	12	A
Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + RBV (G1a)	12	A
Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1b)	12	A
Grazoprevir* + Elbasvir* (G1b)	12	A
Grazoprevir* + Elbasvir* + Ribavirine (G1a)	16	A
Sofosbuvir + Velpatasvir*	12	A

\* Pas d'AMM actuellement en France

# Traitement des patients infectés par un génotype 1, sans cirrhose et en échec

Traitement	Durée (sem.)	Preuve
<b>Génotype 1, sans cirrhose, en échec de PEG-RBV ± IP 1° génération</b>		
<b>Sofosbuvir + Daclatasvir</b>	<b>12</b>	<b>A</b>
<b>Sofosbuvir + Ledipasvir</b>	<b>12</b>	<b>A</b>
<b>Paritaprevir/r + Ombi. + Dasa. + RBV(G1a échec PEG RBV)</b>	<b>12</b>	<b>A</b>
<b>Paritaprevir/r + Ombi. + Dasa.(G1b échec PEG RBV)</b>	<b>12</b>	<b>A</b>
Grazoprevir* + Elbasvir* + RBV (G1a)	16	A
Grazoprevir* + Elbasvir* (G1b échec PEG RBV)	12	A
Sofosbuvir + <b>Velpatasvir*</b>	12	<b>A</b>

\* Pas d'AMM actuellement en France

# Traitement des patients infectés par un génotype 1, avec cirrhose Child A

Traitement	Durée (sem.)	Preuve
<b>Génotype 1, avec cirrhose Child A, naïfs</b>		
Sofosbuvir + Daclatasvir	24	A
Sofosbuvir + Ledipasvir	12	A
Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + RBV (G1a)	24	A
<b>Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1b)</b>	<b>12</b>	<b>B</b>
Grazoprevir* + Elbasvir *(G1b)	12	A
Grazoprevir* + Elbasvir* + Ribavirine (G1a)	16	A
Sofosbuvir + <b>Velpatasvir*</b>	12	A

\* Pas d'AMM actuellement en France



# Traitement des patients infectés par un génotype 1, avec cirrhose Child A

Traitement	Durée (sem.)	Preuve
<b>Génotype 1, avec cirrhose Child A, en échec</b>		
Sofosbuvir + Daclatasvir	24	A
Sofosbuvir + Ledipasvir + RBV	12	A
Sofosbuvir + Ledipasvir	24	A
Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + RBV (G1a)	24	A
<b>Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1b)</b>	<b>12</b>	<b>B</b>
Grazoprevir* + Elbasvir *(G1b)	12	A
Grazoprevir* + Elbasvir* + Ribavirine (G1a)	16	A
Sofosbuvir + <b>Velpatasvir*</b>	12	A

\* Pas d'AMM actuellement en France

# Traitement des patients infectés par un génotype 1, avec cirrhose Child B

Traitement	Durée (sem.)	Preuve
<b>Génotype 1, avec cirrhose Child B, naïfs ou en échec</b>		
Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV	12	B
Sofosbuvir + Daclatasvir	24	AE
Sofosbuvir + Ledipasvir + RBV	12	B
Sofosbuvir + Ledipasvir	24	AE
<i>Sofosbuvir + Velpatasvir *+ ribavirine</i>	<i>12</i>	<i>B</i>
<i>Sofosbuvir + Velpatasvir*</i>	<i>24</i>	<i>B</i>

\* Pas d'AMM actuellement en France

# Traitement de l'infection par un génotype 2

	Traitement	Durée (sem)	Preuve
<b>Pas de cirrhose</b>			
<b>Naïfs</b>	Sofosbuvir + RBV	12	A
<b>Pré-traités</b>	Sofosbuvir + RBV	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	AE
<b>Naïfs et pré-traités</b>	<i>Sofosbuvir + Velpatasvir*</i>	<i>12</i>	<i>A</i>
<b>Cirrhose compensée</b>			
<b>Naïfs</b>	Sofosbuvir + RBV	<del>12</del>	A
<b>Naïfs et Pré-traités</b>	Sofosbuvir + RBV	24	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	AE
	<i>Sofosbuvir + Velpatasvir*</i>	<i>12</i>	<i>B</i>
<b>Cirrhose décompensée</b>			
<b>Naïfs/pré-traités</b>	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	AE

\* Pas d'AMM actuellement en France

# Traitement de l'infection par un génotype 3 (= le plus difficile)

	Traitement	Durée (sem)	Preuve
<b>Pas de cirrhose</b>			
<b>Naifs &amp; pré-traités</b>	<b>Sofosbuvir + Daclatasvir</b>	<b>12</b>	<b>A</b>
	<i>Sofosbuvir + Velpatasvir</i>	<i>12</i>	<i>A</i>
<b>Cirrhose compensée</b>			
<b>Naifs &amp; pré-traités</b>	<b>Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV</b>	<b>24</b>	<b>A</b>
	<i>Sofosbuvir + Velpatasvir + RBV</i>	<i>12</i>	<i>AE</i>
<b>Cirrhose décompensée</b>			
<b>Naifs &amp; pré-traités</b>	<b>Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV</b>	<b>24</b>	<b>AE</b>
	<i>Sofosbuvir + Velpatasvir + RBV</i>	<i>12</i>	<i>C</i>

Sofosbuvir + Ledipasvir pas recommandé chez les patients infectés par le génotype 3

# Traitement de l'infection par un génotype 4

	Traitement	Durée (sem)	Preuve
<b>Pas de cirrhose</b>			
<b>Naïfs &amp; pré-traités</b>	<b>Sofosbuvir + Daclatasvir</b>	<b>12</b>	<b>C</b>
	<b>Sofosbuvir + Ledipasvir</b>	<b>12</b>	<b>C</b>
	<b>Paritaprevir/r + Ombitasvir + RBV</b>	<b>12</b>	<b>A</b>
	<i>Sofosbuvir + Velpatasvir*</i>	<i>12</i>	<i>B</i>
<b>Naïfs</b>	<i>Grazoprevir* + Elbasvir*</i>	<i>12</i>	<i>C</i>

\* Pas d'AMM actuellement en France

# Traitement de l'infection par un génotype 4

	Traitement	Durée (sem)	Preuve
<b>Cirrhose compensée</b>			
<b>Naïfs &amp; pré-traités</b>	<b>Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV</b>	<b>12</b>	<b>C</b>
	<b>Sofosbuvir + Daclatasvir</b>	<b>24</b>	<b>C</b>
	<b>Sofosbuvir + Ledipasvir + RBV</b>	<b>12</b>	<b>AE</b>
	<b>Paritaprevir/r + Ombitasvir + RBV</b>	<b>12</b>	<b>A</b>
	<i>Sofosbuvir + Velpatasvir*</i>	<i>12</i>	<i>C</i>
<b>Naïfs</b>	<i>Grazoprevir* + Elbasvir*</i>	<i>12</i>	<i>C</i>
<b>Cirrhose décompensée</b>			
<b>Naïfs &amp; pré-traités</b>	<b>Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV</b>	<b>12</b>	<b>C</b>
	<b>Sofosbuvir + Daclatasvir</b>	<b>24</b>	<b>AE</b>
	<b>Sofosbuvir + Ledipasvir + RBV</b>	<b>12</b>	<b>AE</b>
	<b>Sofosbuvir + Ledipasvir</b>	<b>24</b>	<b>AE</b>

\* Pas d'AMM actuellement en France

# Traitement de l'infection par un génotype 5 ou 6

	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
<b>Pas de cirrhose</b>			
<b>Naifs/pré-traités</b>	<b>Sofosbuvir + Daclatasvir</b>	<b>12</b>	<b>AE</b>
	<b>Sofosbuvir + Ledipasvir</b>	<b>12</b>	<b>B</b>
	<i>Sofosbuvir + Velpatasvir *</i>	<i>12</i>	<i>B</i>
<b>Cirrhose compensée</b>			
<b>Naifs/pré-traités</b>	<b>Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV</b>	<b>12</b>	<b>AE</b>
	<b>Sofosbuvir + Daclatasvir</b>	<b>24</b>	<b>AE</b>
	<b>Sofosbuvir + Ledipasvir + RBV</b>	<b>12</b>	<b>C</b>
	<b>Sofosbuvir + Ledipasvir</b>	<b>24</b>	<b>C</b>
	<i>Sofosbuvir + Velpatasvir *</i>	<i>12</i>	<i>C</i>

\* Pas d'AMM actuellement en France

# Résistance aux agents anti-viraux directs

1. En cas d'échec à un traitement par agent anti-viral direct,
  - reprendre précisément l'historique du traitement (observance, interactions médicamenteuses, schéma non optimal, arrêt prématuré) **ou d'identifier une ré-infection virale** (AE)
  - de faire une évaluation des mutations de résistance avant de décider de la nouvelle ligne thérapeutique et à nouveau au plus près de son initiation (AE) discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire avec l'avis d'un virologue expert (AE)
2. **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)**



# Patients en échec d'AVD

- Chez les patients de génotype non-3, 2 AVD sans résistance croisée sur chaque RAV + ribavirine, 24 semaines (AE)
  - si RAV NS5A : Sofosbuvir + anti-NS3 + ribavirine (AE)
  - si RAV NS3 : Sofosbuvir + anti-NS5A + ribavirine (AE)
  - si RAV NS5B : Sofosbuvir + anti-NS5A + anti- NS3 + ribavirine, (AE)
  - si RAV NS3 et NS5A : Sofosbuvir + anti-NS5A + anti-NS3 + ribavirine (AE)
- Chez les patients de génotype 3,
  - non cirrhotiques : inclusion dans un essai thérapeutique ou surveillance en attente de nouvelles options thérapeutiques (AE)
  - cirrhose compensée, en cas de présence de RAVs NS5A, Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine pendant 12 semaines (AE)
- Dans les autres situations, un avis d'expert est recommandé (AE)

# Suivi pendant le traitement

- Consultation médicale ou d'éducation thérapeutique/4 semaines pendant le traitement (observance, interactions médicamenteuses, effets secondaires) (AE):
  - contre-indication de l'amiodarone avec le sofosbuvir et de l'association avec du paritaprevir chez les patients cirrhotiques Child B ou C (A)
  - IPP : arrêt pendant le traitement par ledipasvir ou prise concomitante (A)
  - [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)
- Traitement contre-indiqué par la grossesse et l'allaitement (AE)
- Quantification de la virémie avant et 12 semaines après le traitement (AE)
- Suivi de l'hémogramme si association de la ribavirine (A)
- Surveillance de la fonction rénale pendant un traitement par Sofosbuvir (B)
- Arrêt du traitement si les transaminases > 10 N (A)

# Suivi après arrêt du traitement

- Charge virale C 12 et 48 semaines après l'arrêt du traitement et à contrôler plus tard si persistance de facteurs de risque de contamination (PCR au moins 1/an) (A)
- 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)
- Le suivi de l'hypertension portale dépend de la situation pré-thérapeutique et doit être adapté au cas par cas (AE)
- Suivi hépatologique à long terme sans fibrose sévère ou cirrhose mais avec co-morbidité hépatique (alcool, métabolique) (AE)

# Indications thérapeutiques remboursables jusqu'au 25 mai 2016

Celles qui dépendent du stade de fibrose hépatique = Sévérité de la maladie hépatique	Celles qui ne dépendent pas du stade de fibrose hépatique = Co morbidités, manifestations systémiques du VHC, co-infection
Stades F3 et F4	Co infection VIH
Stade F2 « sévère »  défini à partir de l'état clinique du patient, sur les résultats concordant de 2 tests non invasifs => <b>prédire une évolutivité de la fibrose hépatique</b>	Cryoglobulinémie mixte (II et III) systémique et symptomatique Lymphome B

# Indications thérapeutiques remboursables depuis le décret du 11 juin 2016

En fonction du stade de fibrose

Stades F2, F3 et F4

En fonction des co-morbidités ou du génotype

Greffe ou attente de greffe (quelque soit l'organe)  
Hémodialyse  
Co-infection par le VIH  
Manifestations extra-hépatiques  
Infection par un génotype 3

A risque élevé de transmission

Femmes avec un désir de grossesse  
Usagers de drogues  
Personnes incarcérées  
Autres personnes susceptibles de transmettre le VHC

**Indications thérapeutiques  
remboursables fin 2016 ?**

**Traitement pour tous**

# Conclusions

- L'hépatite chronique C est associée à une mortalité chez environ 2500 personnes par an.
- Un traitement par anti-viraux directs permet d'obtenir une guérison virologique chez environ 95 % des patients, et est associée à une diminution de la morbi-mortalité liée à cette infection.
- Ceci représente une révolution dans la prise en charge de cette hépatopathie.
- Malgré une éradication virologique fréquente, il ne faut pas oublier les mesures spécifiques à la prise en charge de n'importe quelle hépatopathie :
  - recherche et prise en charge des co-morbidités hépatologiques
  - et dépistage de complications à type de carcinome hépato-cellulaire et d'hypertension portale