



Organisation
mondiale de la Santé

NOUVELLES RECOMMANDATIONS DE L'OMS

**LIGNES DIRECTRICES POUR LE DEPISTAGE,
LES SOINS ET LE TRAITEMENT DES
PERSONNES AYANT UNE INFECTION
CHRONIQUE AVEC LE VIRUS DE L'HEPATITE C**

NOTE D'ORIENTATION



Organisation
mondiale de la Santé

NOUVELLES RECOMMANDATIONS DE L'OMS

**LIGNES DIRECTRICES POUR LE DEPISTAGE,
LES SOINS ET LE TRAITEMENT DES
PERSONNES AYANT UNE INFECTION
CHRONIQUE AVEC LE VIRUS DE L'HEPATITE C**

NOTE D'ORIENTATION

WHO/HIV/2016.01

© Organisation mondiale de la Santé 2016

Tous droits réservés. Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé sont disponibles sur le site Web de l'OMS (www.who.int) ou peuvent être achetées auprès des Éditions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; adresse électronique : bookorders@who.int).

Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux Éditions de l'OMS, par le biais du site Web de l'OMS (www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Conception et mise en page : blossoming.it

Imprimé par le Service de production des documents de l'OMS, Genève (Suisse)

POURQUOI L'OMS ACTUALISE-T-ELLE SES LIGNES DIRECTRICES POUR LE TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C ?

À l'échelle mondiale, la morbidité et la mortalité attribuables au virus de l'hépatite C (VHC) continuent d'augmenter. Environ 700 000 personnes meurent chaque année de complications liées au VHC, notamment de cirroses et de carcinomes hépatocellulaires (CHC). L'infection par le VHC peut être guérie par un traitement antiviral ; néanmoins, en raison de la nature asymptomatique de la maladie, la plupart des personnes infectées n'ont pas connaissance de leur infection et, pour celles qui sont diagnostiquées, l'accès au traitement reste limité dans de nombreuses situations.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a publié les premières lignes directrices pour le dépistage, les soins et le traitement des personnes avec une infection par le virus de l'hépatite C en 2014. Depuis, plusieurs nouveaux médicaments destinés au traitement des infections à VHC ont été introduits. Parmi ces nouveaux produits, le daclatasvir, le lédirasvir et une combinaison ombitasvir, paritaprévir et dasabuvir ont été ajoutés à la liste modèle OMS des médicaments essentiels en 2015. Ces médicaments révolutionnent le traitement de l'hépatite C, en permettant d'utiliser des schémas thérapeutiques oraux, plus courts (huit semaines peuvent parfois suffire) et qui donnent des taux de guérison supérieurs à 90 %. Ils sont associés à des événements indésirables graves (EIG) moins fréquents que les schémas thérapeutiques antérieurs qui comprenaient de l'interféron.

Ces lignes directrices actualisées de l'OMS visent à fournir des recommandations reposant sur une base factuelle pour traiter les personnes infectées par le virus de l'hépatite C en utilisant, autant que possible, ces associations de nouveaux médicaments oraux également appelés antiviraux à action directe (AAD). Elles contiennent également des recommandations sur les schémas thérapeutiques à privilégier en fonction du génotype et des antécédents cliniques du patient. Elles évaluent aussi le bien-fondé de poursuivre l'utilisation des médicaments existants. Elles ciblent principalement, outre les personnes chargées de prescrire les traitements, les décideurs politiques des pays à revenu faible ou intermédiaire responsables de la formulation des directives thérapeutiques spécifiques au pays et de la planification des programmes et des services de traitement des maladies infectieuses. Elles sont adaptées à tous les pays, y compris ceux à revenu élevé.



1. QUELLES SONT LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS DES LIGNES DIRECTRICES ACTUALISÉES ?

1.1 Traitement par des agents antiviraux à action directe

Il est recommandé d'utiliser des schémas thérapeutiques composés d'antiviraux à action directe (AAD) pour traiter les personnes infectées par le virus de l'hépatite C plutôt que des schémas thérapeutiques incluant l'interféron pégylé ou la ribavirine.

Recommandation forte, preuves de qualité moyenne

Considérations s'appliquant à des sous-groupes particuliers :

Pour les patients cirrhotiques infectés par le génotype 3 et pour ceux infectés par les génotypes 5 ou 6 (avec ou sans cirrhose), la triple association sofosbuvir - interféron pégylé - ribavirine est encore recommandée en deuxième intention.

Les traitements à base d'ADD sont de courte durée, faciles à administrer (par voie orale), très efficaces [taux de réponse virologique soutenue (RVS) $\geq 90\%$] et bien tolérés. Ils représentent un faible nombre de pilules à avaler (parfois une seule pilule par jour), avec peu d'effets secondaires. Ils ont ainsi le potentiel de permettre un élargissement très vaste des bénéficiaires. Cependant, tous les individus infectés par le VHC ne peuvent pas être traités par des ADD seuls. L'interféron pégylé et/ou la ribavirine restent indispensables pour certains génotypes.

1.2 Retrait de la recommandation relative au traitement avec le télaprévir ou le bocéprévir

Les schémas thérapeutiques contenant du bocéprévir ou du télaprévir ne sont plus recommandés pour traiter les personnes infectées par le virus de l'hépatite C.

Recommandation forte, preuves de qualité moyenne

Le télaprévir et le bocéprévir sont des inhibiteurs de la protéase de première génération. Lorsqu'ils sont administrés à des personnes infectés par un VHC du génotype 1 avec de l'interféron pégylé et de la ribavirine, ils donnent des taux plus élevés de RVS par rapport à la seule association interféron pégylé - ribavirine. En conséquence, ils figuraient parmi les traitements envisageables pour les infections par le génotype 1 dans les lignes directrices OMS 2014 pour le dépistage, les soins et le traitement des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. Néanmoins, ces schémas thérapeutiques engendrent des taux élevés d'EIG. Par rapport aux ADD plus récents, l'efficacité des traitements par des schémas thérapeutiques à base de télaprévir ou de bocéprévir est plus faible et les effets indésirables sont plus fréquents, de sorte que ces schémas ne sont plus recommandés par l'OMS.

1.3 Schémas thérapeutiques de première et deuxième intention pour le traitement des personnes atteintes d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C

TABLEAU 1 Résumé des schémas thérapeutiques de première intention recommandés, avec indication de leur durée *

PATIENTS SANS CIRRHOSE

	Daclatasvir/sofosbuvir	Lédipasvir/sofosbuvir	Sofosbuvir/ribavirine
Génotype 1	12 semaines	12 semaines ^a	
Génotype 2			12 semaines
Génotype 3	12 semaines		24 semaines
Génotype 4	12 semaines	12 semaines	
Génotype 5		12 semaines	
Génotype 6		12 semaines	

PATIENTS ATTEINTS DE CIRRHOSE

	Daclatasvir/sofosbuvir	Daclatasvir/sofosbuvir/ribavirine	Lédipasvir/sofosbuvir	Lédipasvir/sofosbuvir/ribavirine	Sofosbuvir/ribavirine
Génotype 1	24 semaines	12 semaines	24 semaines	12 semaines ^b	
Génotype 2					16 semaines
Génotype 3		24 semaines			
Génotype 4	24 semaines	12 semaines	24 semaines	12 semaines ^b	
Génotype 5			24 semaines	12 semaines ^b	
Génotype 6			24 semaines	12 semaines ^b	

* Les durées de traitement sont adaptées d'après les lignes directrices AASLD et EASL de 2015.

^a Le traitement peut être abrégé à 8 semaines chez les personnes naïves sans cirrhose, si leur taux de départ d'ARN du VHC est inférieur à 6 millions (6,8 log) UI/ml. Il faut procéder avec prudence lorsqu'on réduit la durée du traitement.

^b Si la numération des plaquettes est <75 x 103/μl, on administrera un traitement de 24 semaines par la ribavirine.

TABLEAU 2 Résumé des schémas thérapeutiques de deuxième intention recommandés, avec indication de leur durée*

PATIENTS SANS CIRRHOSE

	Siméprévir/sofosbuvir	Daclatasvir/sofosbuvir	Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir/dasabuvir	Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir/ribavirine	Sofosbuvir/interféron pégylé/ribavirine
Génotype 1	12 semaines ^a		12 semaines ^b		
Génotype 2		12 semaines			
Génotype 3					
Génotype 4	12 semaines			12 semaines	
Génotype 5					12 semaines
Génotype 6					12 semaines

PATIENTS ATTEINTS DE CIRRHOSE

	Traitements pouvant être prescrits à des patients ayant une cirrhose compensée ou décompensée	Traitements ne pouvant être prescrits qu'à des patients ayant une cirrhose compensée. Ils peuvent causer une insuffisance hépatocellulaire potentiellement fatale quand ils sont prescrits à des cirrhotiques décompensés. Ils ne doivent donc être utilisés que dans des structures de soin spécialisées où le stade de la cirrhose (compensée ou décompensée) peut être évalué de manière fiable.				
	Siméprévir/ sofosbuvir	Siméprévir/ sofosbuvir/ ribavirine	Daclatasvir/ sofosbuvir	Sofosbuvir/ interféron pégylé/ ribavirine	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir/ ribavirin	Sofosbuvir/ pegylated interferon/ ribavirin
Génotype 1		24 semaines ^a	12 semaines ^a	24 semaines ^c		
Génotype 2	12 semaines					
Génotype 3						12 semaines
Génotype 4		24 semaines	12 semaines		24 semaines	
Génotype 5						12 semaines
Génotype 6						12 semaines

* Durées du traitement adaptées d'après les lignes directrices AASLD et EASL de 2015.

^a Si un patient infecté par le génotype 1a est positif pour le variant Q80K, ne pas le traiter avec l'association siméprévir/sofosbuvir.

^b Si un patient est infecté par le génotype 1a, le traiter par la combinaison ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir et la ribavirine, s'il est infecté par le génotype 1b, le traiter par la combinaison ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir/dasabuvir.

^c Pour les patients infectés par le génotype 1a, traiter avec ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir et ribavirine pendant 24 semaines; Pour les patients infectés par le génotype 1b, traiter avec ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir et ribavirine pendant 12 semaines.

Schémas thérapeutiques pour les génotypes 1 et 4 : recommandation forte, preuves de qualité moyenne

Schémas thérapeutiques pour les génotypes 2 et 3 : recommandation forte, preuves de faible qualité

Schémas thérapeutiques pour les génotypes 5 et 6 : recommandation forte, preuves de très faible qualité

Ces lignes directrices actualisées fournissent des recommandations concernant les schémas thérapeutiques de première ou de deuxième intention à base d'ADD en fonction du VHC et de la présence d'une cirrhose. Ces schémas thérapeutiques offrent aux cliniciens la possibilité de prescrire des traitements sans interféron à tous les patients (excepté ceux présentant à la fois une cirrhose et une infection par le génotype 3 et ceux infectés le génotype 5 ou 6). Cela simplifie considérablement la mise en œuvre des traitements en allégeant les besoins en matière de détermination des génotypes et en réduisant le risque d'interruption du traitement en raison d'événements indésirables. Malheureusement, il n'est pas encore possible de préconiser un schéma thérapeutique unique qui pourrait être prescrit à tous les patients atteints d'une infection à VHC, indépendamment du génotype VHC ou du degré de fibrose et des antécédents de traitement. De tels schémas thérapeutiques améliorés, véritablement pan-génotypiques, devraient être bientôt disponibles.

Comment ces schémas thérapeutiques sont-ils sélectionnés ?

Les recommandations ont été élaborées en utilisant la méthode GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Des revues systématiques et des méta-analyses en réseau ont été menées en faisant appel aux éléments provenant de tous les essais disponibles en vue d'évaluer comparativement l'efficacité et l'innocuité des antiviraux destinés au traitement des infections à VHC. Des taux combinés de RVS, d'EIG, d'interruption du traitement et de mortalité ont été calculés pour chaque schéma thérapeutique en fonction du génotype, du stade de la maladie (avec ou sans cirrhose) et des antécédents de traitement.

L'acceptabilité des différents schémas thérapeutiques du point de vue du patient a été classée comme forte, moyenne ou faible, en fonction de la nécessité d'employer la ribavirine ou l'interféron, du nombre de doses par jour et de la fréquence des interactions médicamenteuses. Les schémas thérapeutiques de première intention étaient ceux présentant une innocuité et une efficacité de haut niveau. Les schémas thérapeutiques sûrs et efficaces avec une acceptabilité faible ou moyenne ont été classés comme schémas de deuxième intention. Sur la base de ce classement, les décideurs sont en mesure de faire un choix entre ces options en fonction de leur prix, de leur disponibilité et de la faisabilité de leur mise en œuvre au niveau local.

Considérations relatives à la mise en œuvre

Les traitements qui sont seulement à base d'ADD sont faciles à administrer et nécessitent un moindre suivi des patients que ceux faisant appel à l'interféron ; par conséquent, ils pourront être administrés en milieu clinique non spécialisé, par exemple dans des centres de soins primaires par des professionnels de la santé tels que des généralistes. Cela devrait rendre le traitement disponible dans une plus grande variété de contextes, et notamment dans les lieux où l'on accueille des personnes qui consomment des drogues par injection et des migrants, populations exposées à un grand risque d'infection, mais rencontrant des difficultés pour accéder aux services de traitement. Comme les schémas thérapeutiques recommandés peuvent varier en fonction du génotype, le génotypage est encore exigé, excepté peut-être dans les pays où un seul génotype est prédominant. Néanmoins, d'autres exigences à l'égard du système de santé, comme les besoins en matière de suivi en laboratoire, diminueront en raison de la plus courte durée du traitement et de la moindre fréquence des réactions indésirables aux médicaments, par comparaison notamment avec l'interféron.

Coût et impact budgétaire de la mise en œuvre des traitements avec les nouveaux ADD

Initialement, les prix des ADD étaient prohibitifs. Néanmoins, leur prix est en baisse dans un certain nombre de pays suite à des négociations sur les prix avec les fabricants et grâce à l'introduction et à l'enregistrement de génériques. Avec ces prix plus bas, des analyses de l'impact budgétaire montrent que dans certains pays, l'élargissement de l'accès au traitement par l'utilisation de schémas thérapeutiques sans interféron serait moins onéreux et entraînerait de meilleurs taux de guérison que la mise en œuvre des schémas à base d'interféron pégylé classiques.



2. ETABLISSEMENT DES PRIORITES

Parmi les questions fondamentales qui se posent dans l'application de ces recommandations, figure celle des bénéficiaires du traitement. L'OMS ne formule pas de recommandations à ce sujet, mais les lignes directrices d'autres organisations (AASL et EASL, par exemple) recommandent maintenant que toute personne infectée par le VHC reçoive un traitement. Malgré cela, l'élargissement à grande échelle du traitement restera probablement limité dans de nombreux pays car les prix des médicaments continueront d'y être élevés et les infrastructures de soins insuffisantes (manque de capacité de laboratoire ou de soignants formés, par exemple). Les décideurs seront confrontés à la difficulté de définir des priorités concernant les bénéficiaires du traitement en fonction de ressources restreintes. Il est donc important de disposer d'un cadre pour aider les décideurs à définir les bénéficiaires prioritaires du traitement.

On peut faire appel à deux grands critères pour ces priorités: 1) minimisation de la mortalité et de la morbidité en donnant la priorité aux individus atteints d'une maladie hépatique avancée ou à ceux présentant des facteurs accélérant la progression vers la cirrhose; et 2) maximisation du bénéfice préventif en définissant comme prioritaires les personnes les plus à risque de transmettre l'infection par le VHC, comme les personnes qui consomment des drogues injectables. Ces facteurs sont résumés ci-après pour aider les décideurs à définir au mieux les priorités dans l'attribution du traitement.

Facteurs à prendre en compte dans la priorisation des bénéficiaires du traitement

- Risque accru de décès
 - fibrose et cirrhose avancées
 - suivi de transplantation hépatique
- Risque d'accélération de la fibrose :
 - co-infection par le VIH ou le virus de l'hépatite B (VHB)
 - consommation d'alcool élevée
 - syndrome métabolique
- Manifestations extra-hépatiques et preuves de lésions organiques terminales
 - fatigue débilitante
 - vascularite et troubles lympho-prolifératifs
- Morbidité psychosociale importante (due à la stigmatisation, à la discrimination, à la crainte d'une transmission à d'autres personnes)
- Réduction maximale de l'incidence chez :
 - les personnes consommant des drogues par injection
 - les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH)
 - les prisonniers
 - les professionnel(le)s du sexe
 - les femmes en âge de procréer
 - le personnel soignant

3. MISE À JOUR

La version complète actualisée en anglais des *Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection* qui intègre ces nouvelles recommandations et les recommandations relatives au dépistage et aux soins, a été publiée en avril 2016. Ces lignes directrices seront mises à jour régulièrement à mesure que de nouveaux médicaments deviendront disponibles et que de nouveaux éléments seront publiés.

Crédits photos

Page 1 : H.E.A.L.S of the South

Page 5 : OMS/Sergey Volkov

Page 5 : OMS/TDR

Programme mondial de lutte contre l'hépatite
Département VIH/sida

20, avenue Appia
1211 Genève 27 Suisse
Courriel : hepatitis@who.int

<http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/fr/>

WHO/HIV/2016.01