



# AFEF

ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE

# RECOMMANDATIONS AFEF POUR L'ÉLIMINATION DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE C EN FRANCE



**Mars 2018**

Avec le soutien de la SPILF

(Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française)

# PRÉSIDENTS

**Pr Ariane Mallat** (APHP Henri Mondor)

**Pr Christophe Bureau** (CHU Toulouse)

# COMITÉ SCIENTIFIQUE

**Dr Hélène Fontaine** (APHP Cochin)

**Dr Bertrand Hanslik** (Montpellier)

**Pr Christophe Hézode** (APHP Henri Mondor)

**Pr Victor de Lédighen** (CHU Bordeaux)

**Pr Georges-Philippe Pageaux** (CHU Montpellier)

**Dr André-Jean Rémy** (CH Perpignan)

**Pr Dominique Salmon** (APHP Cochin)

**Pr Albert Tran** (CHU Nice)

**Dr Pascale Trimoulet** (CHU Bordeaux)

# TABLE DES MATIÈRES

## ■ 1. INTRODUCTION

1.1 Traitement universel .....	3
1.2 Dépistage universel .....	5

## ■ 2. PRISE EN CHARGE DANS UN PARCOURS SIMPLIFIE

2.1 Introduction .....	6
2.2 Bilan initial .....	6
2.3 Traitement et suivi .....	7

## ■ 3. PRISE EN CHARGE DANS UN PARCOURS SPECIALISE

3.1 Bilan initial .....	9
3.2 Stratégies thérapeutiques .....	10
3.2.1. Stratégies pangénotypiques .....	10
3.2.2. Autres stratégies selon le génotype .....	11
3.3 Suivi pendant et après le traitement .....	11
3.3.1 Suivi pendant le Traitement .....	11
3.3.2 Suivi virologique après traitement .....	12
3.3.3 Suivi de la maladie hépatique après traitement .....	12
3.4 Cas particuliers .....	13
3.4.1 Echec après un traitement par agent antiviral direct .....	13
3.4.2 Cirrhose décompensée et transplantation hépatique .....	16
3.4.3 Insuffisance rénale .....	18
3.4.4 Hépatites aiguës virales C .....	19

## ■ 4. CONCLUSION .....

19

## ■ REFERENCES

## ■ ANNEXES

# ■ 1. INTRODUCTION

Ces recommandations AFEF (Association Française pour l'Etude du Foie) visent à obtenir le plus rapidement possible l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) en France, si possible avant 2025. L'élimination est définie comme une diminution de 90 % des nouvelles infections, associée à une réduction de la mortalité liée au VHC de 65 % (1). L'Organisation Mondiale de la Santé a fixé cet objectif pour 2030.

Pour répondre à cet objectif de santé publique, l'AFEF propose une prise en charge adaptée à chaque patient. L'élimination de l'infection virale C ne doit pas faire oublier que l'hépatite C est une maladie hépatique et il est indispensable d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic de maladie hépatique sévère pour mettre en place ou non le dépistage du carcinome hépatocellulaire et de l'hypertension portale.

Pour atteindre cet objectif d'élimination virale avant 2025, plusieurs mesures simultanées doivent être mises en place autour de deux axes : le traitement universel et le dépistage universel.

## 1.1 TRAITEMENT UNIVERSEL

Le développement de molécules pangénotypiques a bouleversé la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C. En vue de l'élimination virale en France, il est nécessaire de :

- simplifier le parcours de soin
- favoriser une prise en charge de proximité
- recommander des schémas thérapeutiques simples, efficaces et bien tolérés
- limiter le recours aux Réunions de Concertations Pluridisciplinaires (RCP).

La suppression du caractère obligatoire des RCP n'exclue pas la poursuite d'une collaboration avec les centres experts, les praticiens et les structures en charge des patients. Les RCP doivent être poursuivies pour les cas les plus complexes :

- Co-infection avec le VHB
- Insuffisance rénale avec débit de filtration glomérulaire estimé  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> ou dialyse
- Cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C
- Transplantation d'organe
- Carcinome hépatocellulaire
- Echec d'un précédent traitement par agent antiviral direct

Dans un but d'élimination virale, deux types de prise en charge doivent être proposées :

- une prise en charge dans le cadre d'un parcours de soins simplifié
- une prise en charge dans le cadre d'un parcours de soins spécialisé.

L'élimination virale C est devenue l'affaire de tous. A l'étranger, l'expérience de prescription du traitement antiviral par tous les médecins a montré une augmentation significative du nombre de patients traités (2). L'implication de l'ensemble des médecins dans la prise en charge de l'infection par le VHC répond également aux objectifs de prévention de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire.

Il est donc indispensable d'élargir l'autorisation de prescription des agents anti-viraux directs à l'ensemble des médecins. Dans la continuité de cet élargissement des prescripteurs des agents anti-viraux directs, il est nécessaire que le traitement puisse être prescrit d'emblée pour la durée totale prévue. Pour le suivi du patient pendant le traitement, des coopérations interprofessionnelles de santé peuvent être mises en place, notamment pour des consultations de suivi du traitement par du personnel soignant non médical. La prise en charge et les modalités de suivi (consultations, bilans sanguins, suivi à distance) du patient doivent être adaptées à chaque situation locale en fonction des disponibilités des soignants et des structures.

La dispensation exclusive des agents antiviraux directs par les pharmacies hospitalières privées ou publiques est un autre frein à l'élimination de l'infection par le VHC. La dispensation du traitement à l'ensemble des pharmacies doit être autorisée.

Enfin, la demande d'affection longue durée n'est adaptée qu'à la prise en charge des patients avec une maladie hépatique sévère. Par contre, la prise en charge à 100% par la sécurité sociale des agents antiviraux directs est indispensable.

## RECOMMANDATIONS :

- 1. Le traitement de l'hépatite C doit pouvoir être prescrit par l'ensemble des médecins (AE)**
- 2. Le suivi du traitement peut être réalisé par du personnel soignant non médical (AE)**
- 3. Les agents antiviraux directs doivent être disponibles dans toutes les pharmacies (AE)**

L'implication de l'ensemble des professionnels de santé dans le parcours de soins du patient infecté par le VHC permettra de sensibiliser ces professionnels sur l'infection et donc sur la nécessité d'un dépistage. Ils seront alors un maillon essentiel dans le dépistage universel, étape indispensable pour obtenir l'élimination virale.

## 1.2 DÉPISTAGE UNIVERSEL

En décembre 2016, la Haute Autorité de Santé concluait que « le dépistage ciblé en fonction des facteurs de risque présente des limites et contribue à la persistance d'une épidémie cachée de l'infection VHC ». Cela justifie le dépistage universel qui a pour but de diagnostiquer au plus vite l'ensemble des patients infectés par le VHC dans notre pays et comme autre avantage d'éviter toute stigmatisation.

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour effectuer le dépistage :

- sérologie virale par prélèvement sanguin standard
- TROD (Test Rapide d'Orientation Diagnostique) (3).

Lorsqu'une sérologie virale ou un TROD est positif, une charge virale du VHC doit être prescrite. Pour que le dépistage universel soit effectif, l'ensemble des méthodes disponibles doit être remboursé à 100 % par la sécurité sociale (y compris les TROD). Pour améliorer le dépistage, des méthodes alternatives de mesure de la charge virale doivent être développées. Pour réaliser ce dépistage universel, l'ensemble des professionnels de santé doit pouvoir effectuer ou conseiller le dépistage.

Lors de la réalisation d'un dépistage de l'infection par le VHC, il est nécessaire de réaliser aussi un dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite B et le VIH. En cas de dépistage d'une infection par le virus de l'hépatite B ou le VIH, le patient doit être orienté vers un médecin spécialiste de cette infection.

Le dépistage universel de l'hépatite C est une étape indispensable pour espérer une élimination du VHC en France avant 2025. Le dépistage de chaque adulte au moins une fois dans sa vie est nécessaire pour atteindre cet objectif.

### RECOMMANDATIONS :

1. Le dépistage de chaque adulte au moins une fois dans sa vie est recommandé (AE)
2. Le dépistage du VHB, du VHC et du VIH doit être combiné (AE)
3. Tous les tests de dépistage doivent être remboursés à 100% par la sécurité sociale (AE)

# ■ 2. PRISE EN CHARGE DANS UN PARCOURS SIMPLIFIÉ

## 2.1 INTRODUCTION

Les estimations disponibles indiquent que 75000 sujets restent à dépister en France (4). Une large majorité d'entre eux n'a pas de maladie hépatique sévère et doit pouvoir bénéficier d'un parcours simplifié (annexe 2). Le parcours simplifié répond à un objectif national de santé publique : obtenir l'élimination du VHC avant 2025 sans perte de chance pour le patient. Il n'est pas antinomique mais complémentaire d'une prise en charge dans un parcours spécialisé. Ce parcours simplifié doit pouvoir être réalisé au plus proche du lieu de vie du patient ou dans un lieu où le patient est déjà suivi (CSAPA, USMP, maison de santé pluridisciplinaire, cabinets médicaux...). Tous les médecins doivent pouvoir prescrire les agents antiviraux directs. Il existe déjà une relation humaine entre le soignant et le patient qu'il faut privilégier et qui peut améliorer le parcours de soins du patient. Cette prise en charge peut aussi raccourcir le délai entre le diagnostic et l'initiation du traitement.

## 2.2 BILAN INITIAL

Lors du diagnostic (charge virale du VHC détectable), le médecin doit évaluer les comorbidités :

- consommation d'alcool
- surpoids ou obésité, diabète, syndrome métabolique
- co-infection VHB et/ou VIH
- insuffisance rénale sévère.

En cas de co-infection VHB et/ou VIH, d'insuffisance rénale sévère, de comorbidité mal contrôlée selon le médecin ou un traitement antiviral antérieur, un parcours spécialisé est nécessaire.

Le bilan sanguin initial doit comprendre : NFS plaquettes, bilan hépatique, bilan rénal (annexe 3). Puisque des stratégies thérapeutiques pangénomiques sont utilisées dans ce cas, la recherche du génotype du VHC n'est pas nécessaire.

L'infection par le VHC peut évoluer vers une maladie hépatique sévère avec risque de cirrhose et de ses complications : hypertension portale, carcinome hépatocellulaire. Trois méthodes non-invasives permettent d'évaluer la sévérité de la maladie hépatique : élasticité hépatique (Fibroscan®), et tests sanguins (Fibrotest® et Fibromètre®).

Le diagnostic de maladie hépatique sévère est écarté si les valeurs sont inférieures aux seuils suivants (5) :

- FibroScan® < 10 kPa
- Ou Fibrotest® ≤ 0,58
- Ou Fibromètre® ≤ 0,786

En cas de suspicion de maladie hépatique sévère, un parcours spécialisé est nécessaire.

## RECOMMANDATIONS :

1. La mesure de la charge virale est indispensable avant l'initiation du traitement (A)
2. Les conditions pour un parcours simplifié sont (AE) :
  - Absence de co-infection VHB et/ou VIH
  - Absence d'insuffisance rénale sévère (DGF<sub>e</sub> < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)
  - Absence de comorbidité hépatique mal contrôlée
  - Absence de maladie hépatique sévère
  - Absence de traitement antiviral C antérieur
3. Pour écarter le diagnostic de maladie hépatique sévère, le résultat d'une des méthodes suivantes doit être utilisé :
  - FibroScan® < 10 kPa (A)
  - Fibrotest® ≤ 0,58 (AE)
  - Fibromètre® ≤ 0,786 (AE)

## 2.3 TRAITEMENT ET SUIVI

Le médecin doit évaluer la capacité du patient à bien suivre le traitement. Il peut aussi s'appuyer sur le personnel soignant de la structure avec laquelle il travaille (CSAPA, CAARUD, maison de santé) pour accompagner le patient.

Une évaluation complète des traitements pris par le patient doit être faite, aussi précisément que possible (sans oublier l'automédication, la naturopathie, la consommation de pamplemousse, d'orange sanguine, ou de millepertuis). Pour évaluer les risques potentiels d'interactions médicamenteuses, la consultation du site [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) ou l'utilisation de l'application smartphone HEP iChart sont recommandées.

La prescription du traitement pourrait être faite d'emblée pour la durée complète du traitement. Il n'est pas nécessaire que le patient soit revu systématiquement par le médecin prescripteur durant le traitement. Les consultations de suivi pendant le traitement sont optionnelles et peuvent être effectuées par du personnel non médical. Elles visent à évaluer la tolérance, l'observance et les interactions médicamenteuses.

Dans ce parcours simplifié, deux stratégies équivalentes sont recommandées : Epclusa® (Sofosbuvir + Velpatasvir) pendant 12 semaines ou Maviret® (Glecaprevir + Pibrentasvir) pendant 8 semaines.

Une charge virale du VHC doit être réalisée 12 semaines après l'arrêt du traitement. Si la charge virale du VHC est indétectable, le patient est considéré en réponse virologique soutenue, c'est-à-dire guéri. Les patients doivent être informés de la persistance des anticorps anti-VHC après guérison virologique.

La persistance de comportements à risque (usagers de drogues actifs, comportements sexuels à risque) expose au risque de réinfection. Chez ces patients, une recherche régulière de la charge virale du VHC doit être proposée.

Les patients ayant des comorbidités hépatiques (consommation d'alcool, syndrome métabolique) doivent continuer à bénéficier d'un suivi régulier, et une éducation pour la santé adaptée doit leur être proposée.

Un algorithme de prise en charge dans un parcours simplifié est proposé en annexe 2. Un tutoriel de formation est disponible sur [www.youtube.com](http://www.youtube.com) – ame afef.

## **RECOMMANDATIONS :**

### **1. Deux options thérapeutiques pangénotypiques sont recommandées**

- Epclusa® (Sofosbuvir + Velpatasvir) pendant 12 semaines (A)
- Maviret® (Glecaprevir + Pibrentasvir) pendant 8 semaines (A)

### **2. Pour évaluer les interactions médicamenteuses, la consultation du site :**

**[www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) ou l'utilisation de l'application smartphone HEP iChart sont recommandées (AE)**

### **3. La mesure de la charge virale 12 semaines après l'arrêt du traitement est indispensable (A)**

## ■ 3. PRISE EN CHARGE DANS UN PARCOURS SPÉCIALISÉ

### 3.1 BILAN INITIAL

Lors du diagnostic (charge virale du VHC détectable), le médecin doit évaluer les comorbidités :

- consommation d'alcool
- surpoids ou obésité, diabète, syndrome métabolique
- co-infection VHB et/ou VIH
- insuffisance rénale sévère

Une prise en charge adaptée à chaque comorbidité doit être proposée. La consommation d'alcool et d'autres toxiques doit être évaluée (repérer un mésusage à l'aide de questionnaires spécifiques : AUDIT, CAGE, DSM-V) et une prise en charge doit être mise en place en cas de consommation à risque. Il est nécessaire d'estimer la capacité du patient à être observant, avec l'aide des équipes soignantes des structures le prenant en charge le cas échéant (CSAPA, CAARUD, psychiatre...).

Trois méthodes non-invasives permettent d'évaluer la sévérité de la maladie hépatique : élasticité hépatique (Fibroscan®), et tests sanguins (Fibrotest® et Fibromètre®). Le diagnostic de maladie hépatique sévère est écarté si les valeurs sont inférieures aux seuils suivants (5) :

- FibroScan® < 10 kPa
- Ou Fibrotest® ≤ 0,58
- Ou Fibromètre® ≤ 0,786

Le bilan sanguin initial doit comprendre NFS plaquettes, bilan hépatique, fonction rénale (annexe 4). En cas de maladie hépatique sévère, les scores de Child-Pugh et MELD doivent être calculés. La recherche du génotype du VHC n'est pas nécessaire si on utilise une combinaison pangénotypique.

Une évaluation complète des traitements pris par le patient doit être faite, aussi précisément que possible (sans oublier l'automédication, la naturopathie, la consommation de pamplemousse, d'orange sanguine, ou de millepertuis). Pour évaluer les risques potentiels d'interactions médicamenteuses, la consultation du site [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) ou l'utilisation de l'application smartphone HEP iChart sont recommandées.

## RECOMMANDATION :

Pour écarter le diagnostic de maladie hépatique sévère, le résultat de l'une des méthodes suivantes doit être utilisé :

- FibroScan® < 10 kPa (A)
- Fibrotest® ≤ 0,58 (AE)
- Fibromètre® ≤ 0,786 (AE)

## 3.2 STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

Les médicaments pouvant être prescrits sont ceux qui ont l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Les stratégies thérapeutiques privilégiées répondent aux critères suivants : efficacité en termes de réponse virologique soutenue supérieure à 95 %, tolérance (avec un niveau de preuve élevé) et facilité d'utilisation (une prise quotidienne pendant une durée courte de traitement, c'est-à-dire inférieure ou égale à 12 semaines et sans ribavirine). Ces stratégies peuvent être utilisées chez les patients mono-infectés VHC et chez les patients co-infectés VHC-VIH en prenant en compte les interactions médicamenteuses.

### 3.2.1. STRATÉGIES PANGÉNOTYPIQUES

Deux options sont disponibles quel que soit le génotype du VHC :

- Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines
- Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 à 16 semaines

Le traitement par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines permet d'obtenir une RVS > 95% quel que soit le génotype et la fibrose hépatique (6-9).

Le traitement par Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 à 12 semaines (selon la sévérité de la maladie hépatique) permet d'obtenir une RVS > 95% quel que soit le génotype (10, 11) sauf, chez les patients en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine, infectés par un VHC de génotype 3, chez lesquels 16 semaines sont nécessaires pour atteindre l'objectif de RVS > 95% (12). Dans les essais thérapeutiques du traitement de l'hépatite C par Glecaprevir + Pibrentasvir, la durée du traitement était de 12 semaines lorsque l'élasticité hépatique par Fibroscan® était ≥ 12,5kPa ou lorsque le Fibrotest® était ≥ 0,75 avec APRI ≥ 2. Dans les autres cas, la durée de traitement était de 8 semaines.

### 3.2.2. AUTRES STRATÉGIES SELON LE GÉNOTYPE

D'autres stratégies thérapeutiques, dépendantes du génotype, peuvent être utilisées en raison de leur efficacité, leur tolérance, leur facilité d'emploi (une seule prise quotidienne), et leur durée courte de traitement de 8 à 12 semaines.

Deux options sont disponibles selon le génotype du VHC :

- Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 semaines
- Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines

Le traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 semaines permet d'obtenir une RVS > 95% chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 et sans maladie hépatique sévère (13).

Le traitement par Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines permet d'obtenir une RVS > 95% chez les patients infectés par un VHC de génotype 1b (14), chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a avec une charge virale initiale  $\leq 800000$  UI/ml (15) et chez les patients jamais traités par interféron + ribavirine infectés par un VHC de génotype 4 (16).

## RECOMMANDATIONS :

1. Les stratégies thérapeutiques pangénotypiques doivent être privilégiées (AE)
2. Pour évaluer les interactions médicamenteuses, la consultation du site [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) ou l'utilisation de l'application smartphone HEP iChart sont recommandées (AE)

## 3.3 SUIVI PENDANT ET APRÈS LE TRAITEMENT

### 3.3.1 SUIVI PENDANT LE TRAITEMENT

Le médecin doit évaluer la capacité du patient à bien suivre le traitement. Il peut aussi s'appuyer sur le personnel soignant de la structure avec laquelle il travaille (CSAPA, CAARUD, maison de santé) pour accompagner le patient.

La prescription du traitement peut être faite d'emblée pour la durée complète du traitement. Il n'est pas nécessaire que le patient soit revu systématiquement par le médecin prescripteur durant le traitement. Les consultations de suivi pendant le traitement sont optionnelles et peuvent être effectuées par du personnel non médical. Elles visent à évaluer la tolérance, l'observance et les interactions médicamenteuses.

### 3.3.2 SUIVI VIROLOGIQUE APRÈS TRAITEMENT

Une charge virale du VHC doit être réalisée 12 semaines après l'arrêt du traitement. Si la charge virale du VHC est indétectable, le patient est considéré comme en réponse virologique soutenue, c'est-à-dire guéri virologiquement. Les patients doivent être informés de la persistance des anticorps anti-VHC après guérison virologique.

La persistance de comportements à risque (usagers de drogues actifs, comportements sexuels à risque) expose au risque de réinfection avec une incidence annuelle estimée entre 1% et 2% (17). Chez ces patients, une recherche régulière de la charge virale du VHC doit être proposée.

### 3.3.3 SUIVI DE LA MALADIE HÉPATIQUE APRÈS TRAITEMENT

Après RVS, les patients avec maladie hépatique sévère doivent bénéficier de la poursuite du dépistage semestriel du CHC, même si le risque de CHC diminue par rapport aux patients sans RVS (18). La durée de ce dépistage 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, selon les recommandations actuelles.

En l'absence de maladie hépatique sévère, les patients ayant des comorbidités hépatiques (co-infection VHB, consommation d'alcool, syndrome métabolique) doivent continuer à bénéficier d'un suivi régulier, et une éducation pour la santé adaptée doit leur être proposée.

#### RECOMMANDATION :

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

#### RECOMMANDATIONS :

1. Une charge virale du VHC doit être réalisée 12 semaines après l'arrêt du traitement (A)
2. Le dépistage semestriel du carcinome hépatocellulaire par échographie abdominale couplée au Doppler doit être poursuivi chez les patients avec une maladie hépatique sévère (A)
3. Le suivi de l'hypertension portale dépend de la situation pré-thérapeutique et doit être adapté au cas par cas (AE)
4. Après RVS, les patients sans maladie hépatique sévère et sans comorbidité hépatique (consommation d'alcool, syndrome métabolique, co-infection VHB) ne nécessitent plus de surveillance particulière (AE)

**5. Après RVS, les patients sans maladie hépatique sévère mais avec comorbidité hépatique (consommation d'alcool, syndrome métabolique) doivent bénéficier d'un suivi hépatologique à long terme (AE)**

**6. Chez les patients ayant des comportements à risque de réinfection, une détermination régulière de la charge virale du VHC est recommandée (A)**

## **3.4 CAS PARTICULIERS**

### **3.4.1 ECHEC APRÈS UN TRAITEMENT PAR AGENT ANTIVIRAL DIRECT**

#### **3.4.1.1 BILAN INITIAL**

Les causes potentielles d'échec au traitement sont une mauvaise observance, des interactions médicamenteuses, un arrêt prématuré, ou une résistance virologique. Une réinfection doit aussi être systématiquement recherchée.

La plupart des schémas thérapeutiques ne nécessitent pas la recherche des mutations de résistance (RAS). Toutefois, dans certains cas, cette recherche peut aider à la prise de décision quant au choix de l'association d'agents antiviraux directs. C'est le cas chez les patients en échec d'un traitement comprenant des agents antiviraux directs anti-NS5A de deuxième génération (Elbasvir, Pibrentasvir, Velpatasvir) pour lesquels les RAS persistent dans le temps.

Les dossiers des patients en échec à un traitement par agents antiviraux directs doivent être présentés en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire de recours en lien avec un virologue expert. En cas de cirrhose décompensée, les dossiers doivent être discutés avec une équipe de transplantation hépatique.

## **RECOMMANDATIONS :**

**1. En cas d'échec à un traitement par agent antiviral direct, il est recommandé de reprendre précisément l'historique du traitement (observance, interactions médicamenteuses, schéma non optimal, arrêt prématuré) (AE)**

**2. Une réinfection par le VHC doit être éliminée en cas de charge virale détectable à la semaine 12 après l'arrêt du traitement (AE)**

**3. Il est recommandé de discuter en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire les dossiers des patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct (AE)**

**4. Il est recommandé d'évaluer les mutations de résistance (RAS) en cas d'échec à un traitement contenant un inhibiteur de NS5A de 2ème génération (Elbasvir, Pibrentasvir, Velpatasvir), au plus près de l'initiation du nouveau traitement (AE)**

### 3.4.1.2 TRAITEMENT DE RECOURS APRES ECHEC PAR ANTIVIRAUX DE PREMIERE GENERATION

Les patients en échec d'un traitement par Sofosbuvir + ribavirine, Sofosbuvir + Simeprevir ou Daclatasvir ou Ledipasvir, Paritaprevir + Ombitasvir ± Dasabuvir peuvent être traités par l'association

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

Dans l'étude POLARIS-4, 182 patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct de première génération ne contenant pas d'inhibiteur de NS5A ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 12 semaines. La RVS était de 98 % (19). Dans l'étude POLARIS-1, 263 patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct contenant un inhibiteur de NS5A de première génération ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 12 semaines (19). La RVS était de 96 %. Les 7 cas d'échec virologique (6 rechutes et un échappement) étaient tous observés chez des patients avec une cirrhose compensée. Ainsi, le taux de RVS était plus élevé chez les patients sans cirrhose par rapport à ceux avec cirrhose, respectivement 99 % versus 93 %. Aucun impact des RAS initiaux sur la RVS n'a été rapporté. Le traitement par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 12 semaines est donc une approche optimale pour tous les patients. Cependant, chez les patients infectés par un VHC de génotype 3 qui ont une cirrhose compensée, la prolongation du traitement pendant 24 semaines ou l'ajout de ribavirine pourrait apporter un bénéfice en termes d'efficacité mais il n'existe pas de donnée de tolérance.

Chez les patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct et cirrhose décompensée, un traitement par Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 24 semaines peut être proposé.

Dans l'étude MAGELLAN-1, 91 patients infectés par un VHC de génotype 1 (sauf 3 patients infectés par un VHC de génotype 4), en échec d'un traitement contenant différents agents antiviraux directs de première génération ont été traités par Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 à 16 semaines. Chez les 27 patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteurs de NS5A, la RVS était de 100 % (20). Chez les 34 patients naïfs d'inhibiteur de protéase et en échec d'un traitement avec inhibiteur de NS5A, la RVS était de 88 % (14/16) après 12 semaines et 94 % (17/18) après 16 semaines de traitement. Aucun impact des RAS NS5A initiaux sur la RVS n'a été rapporté dans le bras 16 semaines. Chez les 24 patients en échec d'un traitement comportant une association d'inhibiteur de protéase + inhibiteur de NS5A, la RVS était de 79 % (11/14) et 81 % (13/16) après respectivement 12 et 16 semaines de traitement. Ainsi, il apparaît que cette stratégie n'est pas optimale chez tous les patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct de première génération et ne peut donc pas être recommandée.

Dans l'étude de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation de l'association Glecaprevir + Pibrentasvir, deux patients en échec d'un traitement par agents antiviraux directs ont été traités par Sofosbuvir + Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines. La RVS4 était de 100 % (21). En raison de l'existence de données préliminaires sur un petit nombre de patients, cette stratégie n'est pas

recommandée. Cependant, les résultats définitifs de cette association avec un plus grand nombre de patients devraient être présentés durant l'année 2018 et pourrait faire que cette stratégie soit une alternative à l'association Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir chez les patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct de première génération.

## RECOMMANDATIONS :

**1. Chez les patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct de première génération, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :**

- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 12 semaines (A)
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir + ou - ribavirine pendant 12 à 24 semaines chez les patients cirrhotiques infectés par un VHC de génotype 3 (AE)

**2. Chez les patients avec cirrhose décompensée en échec d'un traitement par agent antiviral direct de première génération, l'option thérapeutique suivante est recommandée :**

- Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 24 semaines (AE)

## RECOMMANDATION :

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

### **3.4.1.3 TRAITEMENT DE RECOURS APRES TRAITEMENT PAR AGENTS ANTIVIRAUX CONTENANT UN INHIBITEUR DE NS5A DE DEUXIEME GENERATION**

Chez les patients en échec d'un traitement par un agent antiviral direct de deuxième génération (Elbasvir, Pibrentasvir, Velpatasvir), aucune donnée n'est disponible. Au cours de l'année 2018, des résultats seront présentés chez des patients en échec d'un traitement par Glecaprevir + Pibrentasvir (étude MAGELLAN-3). La stratégie thérapeutique proposée est Sofosbuvir + Glecaprevir + Pibrentasvir + ribavirine pendant 12 ou 16 semaines. Cette stratégie pourrait devenir la stratégie de recours chez ces malades au regard des résultats d'une recherche de RAS.

## RECOMMANDATION :

A ce jour, chez les patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct de deuxième génération, aucune option thérapeutique ne peut être recommandée (A)

## 3.4.2 CIRRHOSE DÉCOMPENSÉE ET TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

### 3.4.2.1 CIRRHOSE DECOMPENSEE

La cirrhose décompensée est définie par un score de Child-Pugh  $\geq$  B7. La RVS est associée à une baisse de la pression portale, une diminution du risque de décompensation, une baisse de l'incidence du CHC, une diminution du nombre de journées d'hospitalisation et une amélioration de la survie (22). Les options thérapeutiques utilisant un inhibiteur de protéase sont contre-indiquées. Compte tenu des résultats des essais thérapeutiques, l'objectif de recommandations pour les stratégies thérapeutiques conduisant à une RVS  $>$  95 % n'est pas applicable chez ces patients. Les options thérapeutiques doivent être discutées en fonction du score de Child-Pugh.

Chez les patients Child-Pugh B, trois options thérapeutiques ont été évaluées. Le traitement par Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines (87 patients) a permis d'obtenir une RVS de 94 % (23). Dans les études SOLAR-1 et SOLAR-2, le traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 ou 24 semaines (115 patients) a permis d'obtenir une RVS de 87 % (24, 25). Dans l'étude ALLY-1, le traitement par Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine pendant 12 semaines (32 patient) a permis d'obtenir une RVS de 94 % (26). En privilégiant une stratégie pangénotypique, comme dans les autres situations, le traitement par Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines est à recommander.

Chez les patients Child-Pugh C, deux options thérapeutiques ont été évaluées. Dans les études SOLAR-1 et SOLAR-2, le traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 semaines (48 patients) a permis d'obtenir une RVS de 76% (24, 25). Dans l'étude ALLY-1, le traitement par Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine pendant 12 semaines (16 patients) a permis d'obtenir une RVS de 56 % (26). Le traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 semaines est à privilégier. Par analogie avec les résultats chez les patients de Child-Pugh B, le traitement par Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines pourrait être utilisé.

## RECOMMANDATIONS :

1. Chez les patients avec cirrhose décompensée Child-Pugh B7-9, l'option thérapeutique suivante est recommandée :

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

2. Chez les patients avec cirrhose décompensée Child-Pugh C, il est recommandé de se rapprocher d'un centre de transplantation hépatique (AE)

3. Chez les patients avec cirrhose décompensée Child-Pugh C10-12, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :

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

### 3.4.2.2 TRANSPLANTATION HEPATIQUE

Chez les patients cirrhotiques, le score MELD conditionne l'accès à la greffe, le principe général étant que la priorité est donnée aux patients les plus graves, indépendamment de l'ancienneté d'inscription sur liste. L'absence d'adéquation entre le nombre de patients inscrits et le nombre de greffons proposés chaque année explique que les patients avec un score MELD < 25 ont peu accès à la transplantation hépatique. Les patients inscrits pour CHC sont greffés dans un délai de 6 à 12 mois, délai d'autant plus court que la cirrhose sous-jacente évaluée par le score MELD est plus sévère.

Deux questions restent débattues. Faut-il traiter l'infection par le VHC avant ou après la transplantation hépatique ? En cas de traitement efficace avant la transplantation hépatique, l'amélioration clinique souvent observée permet-elle de sortir de liste des patients candidats à la transplantation hépatique ?

Avant transplantation hépatique, les recommandations tiennent compte des contraintes inhérentes à la durée d'attente sur liste.

Après transplantation hépatique, tous les patients doivent être traités en privilégiant les combinaisons sans ribavirine et celles n'interagissant pas avec les médicaments immunosuppresseurs. Deux options thérapeutiques ont été évaluées. L'association Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (79 patients dont 41 % de patients avec une maladie hépatique sévère) a permis d'obtenir une RVS de 96 % (27). Dans l'étude MAGELLAN-2, l'association par Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines (100 patients dont 40 % de patients avec fibrose FOF1) a permis d'obtenir une RVS de 98 % (28).

## RECOMMANDATIONS :

1. Chez les patients en attente de transplantation hépatique avec carcinome hépatocellulaire et score de MELD  $\leq 10$ , le traitement est recommandé (AE)
2. Chez les patients en attente de transplantation hépatique avec un carcinome hépatocellulaire et MELD  $> 10$ , le traitement doit être discuté avec l'équipe de transplantation (AE)
3. Chez les patients en attente de transplantation hépatique avec cirrhose de gravité intermédiaire (MELD  $< 18$ ) sans carcinome hépatocellulaire, le traitement est recommandé (B)
4. Chez les patients en attente de transplantation hépatique avec cirrhose grave (MELD  $\geq 18$ ) sans carcinome hépatocellulaire, le traitement doit être différé après la greffe (B)
5. Chez les patients transplantés hépatiques, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :
  - Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (B)
  - Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines (B)

### 3.4.3 INSUFFISANCE RÉNALE

Les patients en insuffisance rénale sévère de stade 4 (débit de filtration glomérulaire estimé 15-29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) ou 5 (débit de filtration glomérulaire estimé <15mL/min/1,73m<sup>2</sup> ou en dialyse) peuvent être traités par les agents antiviraux directs mais les schémas sans Sofosbuvir doivent être privilégiés. Chez les patients dialysés en projet de greffe rénale, l'initiation du traitement en pré ou post transplantation doit être discutée au cas par cas.

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

- Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines
- Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines

Dans l'étude EXPEDITION IV, 104 patients (19 % de patients avec une cirrhose compensée) en insuffisance rénale sévère, dont 82 % de patients hémodialysés, ont été traités par l'association Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines. La RVS était de 98 % (un arrêt de traitement et un patient perdu de vue) (29). L'association Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines a été évaluée chez des patients de génotype 1 avec insuffisance rénale terminale. La RVS était de 99 % (30).

### RECOMMANDATIONS :

1. Chez les patients qui ont une insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire estimé  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), aucun ajustement de dose n'est nécessaire (A)
2. Chez les patients qui ont un débit de filtration glomérulaire estimé  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, il est recommandé de prendre l'avis d'un centre expert (AE)
3. Chez les patients qui ont un débit de filtration glomérulaire estimé  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :
  - Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines (A)
  - Pour les infections VHC de génotype 1 :  
Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines (A)

### 3.4.4 HÉPATITES AIGÜES VIRALES C

Dans le cadre d'une stratégie d'élimination du VHC en France avant 2025, il est nécessaire que toute hépatite aiguë virale C soit traitée dans les plus brefs délais, sans attendre une éventuelle guérison virologique spontanée, pour diminuer le risque de contamination de l'entourage. En effet, les hépatites aiguës virales C sont diagnostiquées la plupart du temps chez des sujets à risque de transmission du VHC (usagers de drogues, hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes).

Pour traiter l'hépatite aiguë virale C, les mêmes schémas thérapeutiques que ceux utilisés dans le traitement de l'hépatite chronique virale C doivent être utilisés en privilégiant les combinaisons pangénotypiques. L'éducation thérapeutique doit être associée à la prise en charge des hépatites aiguës virales C. 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 réduire les risques d'une nouvelle contamination.

#### RECOMMANDATIONS :

1. Les hépatites aiguës virales C doivent être traitées dès leur diagnostic, sans attendre le passage à la chronicité (AE)
2. Pour traiter l'hépatite aiguë virale C, les mêmes schémas thérapeutiques que ceux utilisés dans le traitement de l'hépatite chronique virale C sont recommandés (AE)
3. La prise en charge des hépatites aiguës virales C doit comprendre des séances d'éducation thérapeutique (AE)

## ■ 4. CONCLUSION

L'élimination de l'infection par le VHC en France est possible avant 2025. Tous les acteurs impliqués dans la prise en charge de cette infection doivent s'associer pour permettre à la France d'être le premier pays Européen à pouvoir annoncer l'élimination virale sur son territoire. Ce défi unique dans l'histoire récente de la médecine est à la portée de notre pays grâce à tous : autorités sanitaires, personnels soignants et associations de patients.

## ■ 5. RÉFÉRENCES

1. World Health Organization. Global hepatitis report. 2017.
2. The Kirby Institute. Monitoring hepatitis C treatment uptake in Australia (Issue 8). <https://kirby.unsw.edu.au/report/monitoring-hepatitis-c-treatment-uptake-australia-issue-8-december-2017>.
3. Journal Officiel. Arrêté du 1er août 2016 fixant les conditions de réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) et de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) en milieu médico-social ou associatif <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2016/8/1/AFSP1622318A/jo/texte> 2016.
4. Brouard C, Le Strat Y, Larsen C, Jauffret-Roustide M, Lot F, Pillonel J. The undiagnosed chronically-infected HCV population in France. Implications for expanded testing recommendations in 2014. *PLoS One* 2015;10:e0126920.
5. de Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-752.
6. 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.
7. 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.
8. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, Borgia SM, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology* 2017;153:113-122.
9. Wyles D, Brau N, Kottlilil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, Luetkemeyer A, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. *Clin Infect Dis* 2017;65:6-12.
10. Puoti M, Foster G, Wang S, Mutimer D, Gane E, Moreno C, Chang T, et al. High SVR rates with eight and twelve weeks of pangenotypic glecaprevir/pibrentasvir: integrated efficacy and safety analysis of genotype 1–6 patients without cirrhosis. *J Hepatol* 2017;66(Suppl1):S721.
11. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, Felizarta F, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1062-1068.

12. Wyles D, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo PY, Maliakkal B, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir for HCV Genotype 3 Patients with Cirrhosis and/or Prior Treatment Experience: A Partially Randomized Phase III Clinical Trial. *Hepatology* 2017.
13. Ingiliz P, Christensen S, Kimhofer T, Hueppe D, Lutz T, Schewe K, Busch H, et al. Sofosbuvir and Ledipasvir for 8 Weeks for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in HCV-Monoinfected and HIV-HCV-Coinfected Individuals: Results From the German Hepatitis C Cohort (GECCO-01). *Clin Infect Dis* 2016;63:1320-1324.
14. Zeuzem S, Serfaty L, Vierling J, Cheng W, George J, Sperl J, Strasser S, et al. High Efficacy in Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype (GT)1b Infection Treatment With Elbasvir/Grazoprevir for 12 Weeks: An Integrated Analysis. *Hepatology* 2016;64(Suppl1):433A.
15. Serfaty L, Jacobson I, Rockstroh J, Altice F, Hwang P, Barr E, Robertson M, et al. A pragmatic approach to optimizing the efficacy of elbasvir/grazoprevir using baseline viral load in participants with hepatitis C virus (HCV) genotype (GT) 1a infection: a post hoc analysis of 11 clinical trials. *Hepatology* 2017;66(Suppl1):604A.
16. Komatsu TE, Boyd S, Sherwat A, Tracy L, Naeger LK, O'Rear JJ, Harrington PR. Regulatory Analysis of Effects of Hepatitis C Virus NS5A Polymorphisms on Efficacy of Elbasvir and Grazoprevir. *Gastroenterology* 2017;152:586-597.
17. 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.
18. 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.
19. Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, Ravendhran N, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med* 2017;376:2134-2146.
20. Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw D, Hezode C, Felizarta F, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients with HCV Genotype 1 or 4 and Prior Direct-acting Antiviral Treatment Failure. *Hepatology* 2017.
21. de Ledinghen V, Varaut A, Ursic-Bedoya J, Hiriart J, Scoazec G, Merrouche W, Pageaux G, et al. Treatment with glecaprevir/pibrentasvir (G/P)-based regimen of patients with difficult to treat HCV infection. A compassionate use study. *Hepatology* 2017;66(Suppl1):643A.
22. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017.

23. 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.

24. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, Jr., Fried MW, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015;149:649-659.

25. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, Prieto M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:685-697.

26. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, McPhee F, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology* 2016;63:1493-1505.

27. Agarwal K, Castells L, Mullhaupt B, Rosenberg W, McNabb B, Arterburn S, Camus G, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2017;66(Suppl1):571A.

28. Reau N, Kwo P, Rhee S, Brown R, Agarwal K, Angus P, Gane E, et al. MAGELLAN-2: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in liver or renal transplant adults with chronic hepatitis C genotype 1–6 infection. *J Hepatol* 2017;66(suppl1):S90.

29. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Brau N, Brown A, Pol S, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med* 2017;377:1448-1455.

30. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H, Jr., Martin P, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015;386:1537-1545.

## LIENS D'INTÉRÊT

Pr Christophe Bureau: AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead, Merck

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

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

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

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

Pr Ariane Mallat: aucun

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

Dr André-Jean Rémy: AbbVie, Bristol Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck

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

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

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

# ■ ANNEXE 1

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

## **A | Preuve scientifique établie**

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

## **B | Présomption scientifique**

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

## **C | Faible niveau de preuve**

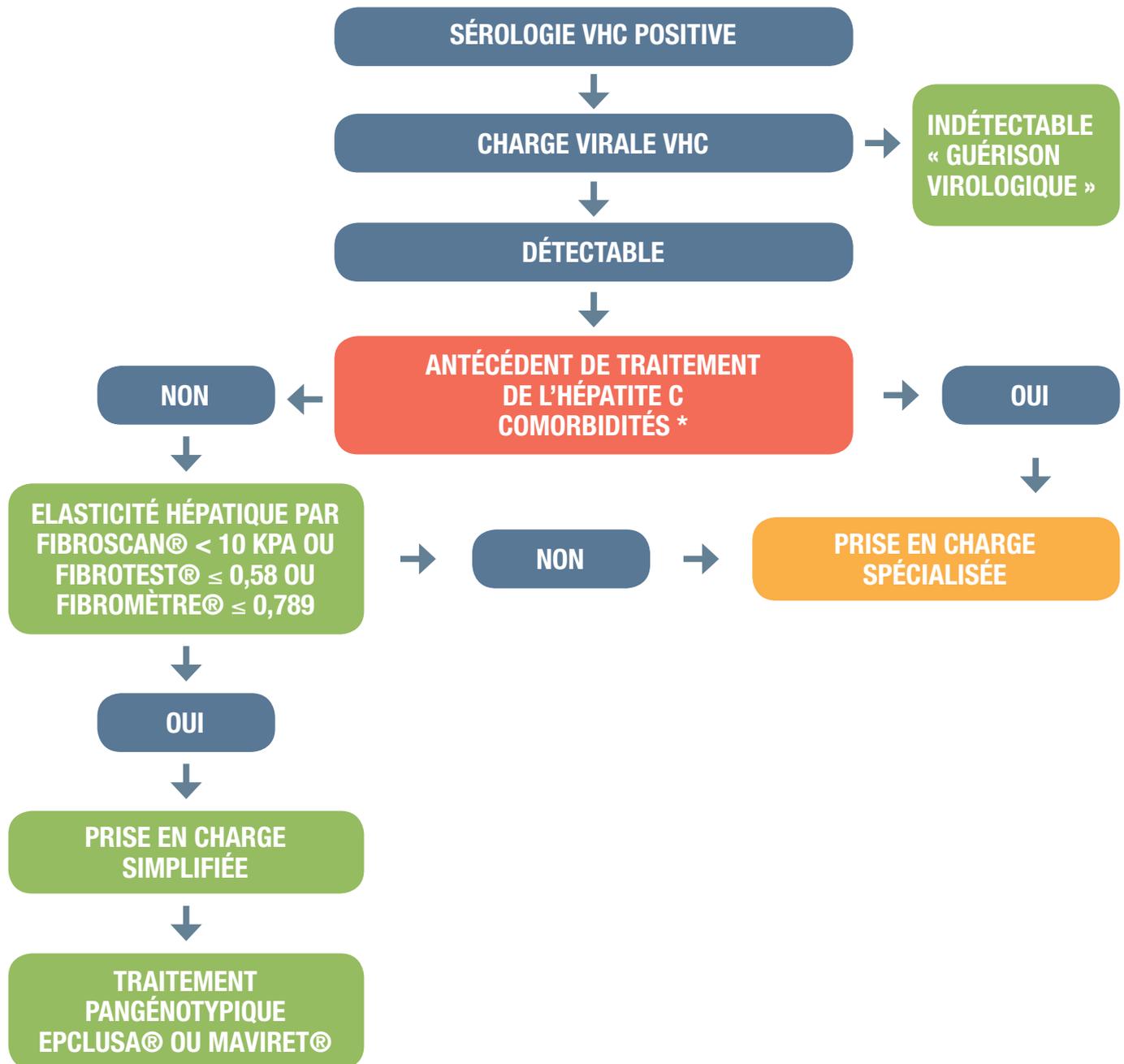
Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).

## **AE | Accord d'experts**

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

## ■ ANNEXE 2

### ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE



Tutoriel :  **YouTube** – ame afef

\* Co-infection VHB VIH, insuffisance rénale sévère Comorbidités (consommation d'alcool à risque, diabète, obésité) mal contrôlées

# ■ ANNEXE 3

## PRISE EN CHARGE DANS LE PARCOURS SIMPLIFIÉ

### **Bilan initial**

Charge virale du VHC, antigène HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc, sérologie VIH  
NFS plaquettes, ASAT, ALAT, GGT, bilirubine, débit de filtration glomérulaire

### **Evaluation de la sévérité de la maladie hépatique**

(en indiquant « hépatite chronique C non traitée »)

- Soit mesure de l'élasticité hépatique par Fibroscan®
- Soit Fibrotest®
- Soit Fibromètre®

### **Traitement**

#### Avant de débuter le traitement

- Rechercher d'éventuelles interactions médicamenteuses ([www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) ou application smartphone HEP iChart)
- Enquêter sur l'automédication et sur la médecine naturelle (millepertuis, compléments alimentaires...)
- S'assurer de l'absence de consommation de pamplemousse ou d'orange sanguine pendant le traitement
- Insister sur la nécessité d'une observance optimale au traitement

#### Traitement par association pangénotypique

- Epclusa® 1 cp par jour pendant 12 semaines

**OU**

- Maviret® 3 cp par jour en une prise, avec de la nourriture, pendant 8 semaines

#### Pendant le traitement (rythme à adapter à chaque patient)

- Interrogatoire sur l'observance, la tolérance et les interactions médicamenteuses

### **Après le traitement**

Charge virale du VHC 12 semaines après l'arrêt du traitement

## ■ ANNEXE 4

### PRISE EN CHARGE DANS LE PARCOURS SPÉCIALISÉ

#### **Bilan initial**

Charge virale du VHC, antigène HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc, sérologie VIH

NFS plaquettes, ASAT, ALAT, GGT, bilirubine, débit de filtration glomérulaire, albumine, taux de prothrombine, INR

Bilan d'hépatopathie chronique selon le contexte

Evaluation de la sévérité de la maladie hépatique : Fibroscan® ou Fibrotest® ou Fibromètre®

#### **Traitement**

##### Avant de débuter le traitement

- Rechercher d'éventuelles interactions médicamenteuses ([www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) ou application smartphone HEP iChart)
- Enquêter sur l'automédication et sur la médecine naturelle (millepertuis, compléments alimentaires...)
- S'assurer de l'absence de consommation de pamplemousse ou d'orange sanguine pendant le traitement
- Insister sur la nécessité d'une observance optimale au traitement

##### Pendant le traitement (rythme à adapter à chaque patient)

- Interrogatoire sur l'observance, la tolérance et les interactions médicamenteuses

#### **Après le traitement**

Charge virale du VHC 12 semaines après l'arrêt du traitement