

**ACTUALISATION STGE 2015
DES RECOMMANDATIONS
DU TRAITEMENT
DE L'HEPATITE VIRALE C**

SOMMAIRE

I-INTRODUCTION	2
II-INDICATIONS	3
III-BILAN PRETHERAPEUTIQUE	4
IV-BUT DU TRAITEMENT	7
V-MOYENS THERAPEUTIQUES	8
1-Sofosbuvir	
2-Simeprevir	
3-Daclatasvir	
4-Ledipasvir	
5-3D	
VI-MODALITES THERAPEUTIQUES	17
VII-SURVEILLANCE DES PATIENTS TRAITES	36
VIII-GROUPES PARTICULIERS	40
A-Co-infection VHC-VHB / VHC-VIH	
B-Cirrhose décompensée - Transplantation hépatique	
D-Insuffisance rénale et Hémodialyse	
IX-LISTING DES PARTICIPANTS A L'ELABORATION DU CONSENSUS	53

TRAITEMENT DE L' HEPATITE VIRALE C

I-INTRODUCTION

L'hépatite virale C constitue un problème de santé publique, sa prévalence en Tunisie serait de 0,7 à 1,6% dans la population générale. Après une infection aiguë par le virus de l'hépatite C, plus de 2/3 des patients évoluent vers la chronicité et de là vers la cirrhose exposant le malade aux risques de complications liées à l'hypertension portale et à l'insuffisance hépatocellulaire et au risque de dégénérescence. Le retentissement économique de l'infection par le VHC est considérable du fait d'une importante morbidité et mortalité associées à la cirrhose et au carcinome hépatocellulaire.

Depuis le consensus de la STGE 2013, plusieurs progrès thérapeutiques ont été réalisés, notamment grâce à l'apport des régimes thérapeutiques sans interféron qui permettent un taux élevé de réponse virologique soutenue(RVS), supérieur à 90%,avec peu ou pas d'effets indésirables. Il est devenu alors nécessaire d'actualiser ce consensus. Les experts se sont proposés de répondre aux questions suivantes :

- 1- Quels sont les indications du traitement de l'hépatite chronique virale C (HCVC) ?
- 2- Quel est le bilan pré thérapeutique ?
- 3- Quel est le but du traitement de l'HCVC ?
- 4- Quels sont les moyens et les modalités thérapeutiques actuellement validés ?
- 5- Comment surveiller un patient sous traitement ?
- 6- Comment traiter les formes particulières ?

II-QUELLES SONT LES INDICATIONS DU TRAITEMENT ?

Un traitement antiviral doit être proposé à tous les patients ayant une hépatite chronique C, naïfs ou en échec de traitement antérieur, avec une maladie hépatique compensée ou décompensée, à l'exception de ceux ayant une maladie extra-hépatique sévère limitant leur espérance de vie à court terme.

- Recommandation 1 :

Tout patient ayant une hépatite chronique virale C doit être évalué pour un traitement antiviral (A1)

- Recommandation 2 :

Le traitement doit être donné en priorité pour les patients ayant une fibrose sévère ou une cirrhose (score Metavir F3 ou F4) (A1).

- Recommandation 3 :

Les patients avec une cirrhose décompensée doivent être traités d'urgence par un régime thérapeutique sans interféron (A1).

- Recommandation 4:

Le traitement est recommandé indépendamment des degrés de fibrose chez les :

- * Patients avec coinfection VIH.**
- * Patients avec coinfection VHB.**
- * Patients avec indication de transplantation d'organe.**

- * **Patients avec organe transplanté.**
- * **Patients avec manifestations extra-hépatiques cliniquement significatives (A1).**

- **Recommandation 5 :**

Le traitement est justifié chez les patients avec fibrose modérée (F2) (A2)

III- QUEL EST LE BILAN PRE THERAPEUTIQUE

Ce bilan a pour but de :

1°/ confirmer la réplication virale et de préciser son importance.

2°/ préciser le génotype viral. Cette donnée a un but pronostique et permet de guider le schéma thérapeutique.

3°/ apprécier la sévérité de l'atteinte hépatique en précisant s'il y a ou non une insuffisance hépato-cellulaire ou une HTP et en précisant le degré de fibrose.

4°/ rechercher des manifestations associées à l'infection virale C et pouvant amener à une surveillance particulière sous traitement.

5°/ rechercher des comorbidités qui peuvent avoir une valeur pronostique et guider le schéma thérapeutique.

6°/ rechercher une coinfection virale qui peut avoir une valeur pronostique et guider le schéma thérapeutique.

7°/ rechercher des atteintes contre indiquant le traitement par interféron ou pouvant être aggravées par ce dernier.

8°/ et rechercher la notion de prises des médicaments pouvant interférer avec les antiviraux directs

Recommandation 6 :

Pour confirmer la réplication virale et préciser son importance, il faut demander une charge virale (ARN du VHC) par une technique sensible, dont le seuil de détection est < 15 UI / ml.

Recommandation 7:

Pour préciser le génotype viral, il faut réaliser un génotypage du VHC.

Recommandation 8 :

Pour apprécier la sévérité de l'atteinte hépatique, il faut demander :

- **un bilan hépatique : transaminases, δ GT, Phosphatases alcalines, bilirubine, TP et EPP.**
- **une échographie abdominale : à la recherche de dysmorphie hépatique et de signes d'HTP**
- **une fibroscopie oeso-gastro-duodénale : à la recherche de varices œsophagiennes ou de varices gastriques.**
- **et un test non invasif de fibrose (Fibrotest et/ ou Fibroscan) pour préciser le degré de fibrose hépatique. En cas de score de fibrose limite (F1 – F2), une PBF est indiquée.**

L'évaluation de la fibrose n'est pas indispensable en cas de cirrhose évidente devant des signes cliniques, biologiques, échographiques et /ou endoscopiques.

Recommandation 9 :

Pour rechercher des manifestations associées à l'infection virale C et pouvant amener à une surveillance particulière, il faut demander :

- **un bilan immunologique (Ac anti tissus) : Ac anti mitochondries, anti muscle lisse, anti noyaux et anti LKM1 et une cryoglobulinémie**
- **un bilan thyroïdien :**
 - **TSH, FT4**
 - **Ac anti thyroïdiens**

Recommandation 10 :

Les comorbidités qui peuvent influencer la réponse au traitement par interféron sont :

- **la stéatose hépatique (données de l'échographie et de la PBF en cas de besoin)**
- **le syndrome métabolique : glycémie, bilan lipidique, uricémie.**
- **les maladies auto-immunes**
- **et la prise d'alcool**

Recommandation 10 :

Pour rechercher une coinfection virale, il faut demander :

- **une sérologie virale B : Ag HBs et Ac anti HBc**
- **et une sérologie VIH**

Recommandation 11 :

Pour rechercher une atteinte pouvant contre indiquer le traitement par Interféron (s'il sera prescrit) ou être aggravée par ce dernier, il faut demander :

- une β HCG chez les femmes en âge de procréation.
- une NFS
- une fonction rénale (créatinine, urée)
- un fond d'œil, en cas de facteurs de risques d'atteinte rétinienne : diabète, HTA, âge > 55 ans.
- une évaluation de la fonction cardiaque, en cas de signes d'appel ou de facteurs de risques.
- et une évaluation psychiatrique, si nécessaire.

IV-QUEL EST LE BUT DU TRAITEMENT DE L'HEPATITE CHRONIQUE C

Le but du traitement de l'hépatite chronique C est l'éradication du VHC ; cette éradication est attestée par l'obtention d'une **réponse virologique soutenue (RVS)**. La RVS est stable chez la quasi-totalité des patients, elle s'associe à une régression ou à une stabilisation des lésions histologiques dans la majorité des cas et chez les cirrhotiques, elle s'associe à une diminution des taux de complications, de dégénérescence et de mortalité.

V-MOYENS THERAPEUTIQUES

A côté de l'interféron pegylé et de la ribavirine, il existe actuellement des antiviraux directs :

1-Sofosbuvir (Sovaldi®)

Présentation : Comprimés à 400 mg

Posologie : 1 comprimé par jour le matin (avec la nourriture)

Mécanisme d'action : C'est un agent antiviral direct, inhibiteur nucléotidique de la NS5B

Spectre d'action : Il a une action pangénotypique

Métabolisme : Cette prodrogue nucléotidique est rapidement absorbée dans les 2 heures qui suivent la prise et subit un effet de premier passage hépatique important aboutissant à la formation du métabolite actif (Analogue nucléotidique de l'uridine triphosphate) mais aussi de métabolites inactifs notamment le GS-331007 qui représente 90 % de l'exposition systémique aux composés issus du Sofosbuvir.

Élimination : le Sofosbuvir a une élimination rénale (80%) et fécale (15%).

La majorité du Sofosbuvir urinaire est son métabolite GS-331007 (78%).

La clairance rénale étant la voie principale d'élimination du Sofosbuvir GS-331007, il n'y a ce jour, aucune recommandation de dose de Sofosbuvir 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 sont l'asthénie et les céphalées (> 20%).

Interactions médicamenteuses

Le Sofosbuvir n'est pas métabolisé par le cytochrome P450.

Il est transporté par la protéine P-gp (P-glycoprotein). Ainsi les médicaments qui sont de puissants inducteurs de P-gp (rifampicine, carbamazepine, phénytoïne)diminuent significativement les concentrations plasmatiques de Sofosbuvir et pourraient ainsi diminuer son efficacité . De ce fait, le Sofosbuvir ne doit pas être administré avec les médicaments inducteurs de P-gp.

Le Sofosbuvir ne doit pas être administré avec l'amiodarone du fait du risque de bradycardie sévère (1 cas de décès rapporté) .Le mécanisme de cette interaction n'est pas connu.

2-Le Simeprevir

Le siméprévir est un inhibiteur spécifique de la protéase NS3/4A du VHC.

Il se présente sous forme de gélule à 150 mg ;

La boîte comprend 28 gélules

Pharmacocinétique :

Le Simeprevir est métabolisé par le CYP3A hépatique. Son élimination est principalement **biliaire**.

La dose recommandée : une gélule de 150 mg une fois par jour
à prendre **avec de la nourriture**

Précautions d'emploi :

1-Olysio est efficace sur **les génotypes 1 et 4** (il n'a pas été étudiée chez les patients avec un VHC de génotype 2, 3, 5 ou 6)

1-Olysio **ne doit pas être utilisé en monothérapie**

2-Lorsqu'un traitement par Olysio **en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine** est envisagé chez les patients infectés par un VHC **de génotype 1a**, une **recherche du polymorphisme NS3 Q80K avant l'instauration du traitement est recommandée**. Une alternative thérapeutique doit être envisagée

chez les patients infectés par le VHC de génotype 1a présentant un polymorphisme Q80K ou lorsque le test n'est pas disponible

3-Afin d'éviter un échec thérapeutique, **il ne faut pas réduire la dose d'Olysis ni interrompre le traitement**

Populations particulières :

-Patients âgés (> 65 ans) : Aucune adaptation posologique d'Olysis n'est nécessaire.

-Insuffisance rénale : Aucune adaptation posologique d'Olysis n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Olysis n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < à 30 mL/min) ou une insuffisance rénale terminale, y compris les patients nécessitant une hémodialyse.

-Insuffisance hépatique : Aucune adaptation posologique d'Olysis n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A ou B). L'exposition au siméprévir augmente significativement chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C), une précaution particulière est recommandée lors de la prescription d'Olysis chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

-Grossesse et contraception : Olysis ne doit être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer que si le bénéfice justifie le risque. **Les patientes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace**

-Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité d'Olysis chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

-*Co-infection VHC/(VIH-1* : Aucune adaptation posologique d'Olysio n'est nécessaire chez les patients présentant une co-infection VHC/VIH-1

Interactions médicamenteuses :

La coadministration d'Olysio avec des inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 n'est pas recommandée.

* ***Les médicaments contre indiqués avec le Simeprevir*** : les anti convulsivants (carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phénytoïne), certains antibiotiques (rifmapicine, rifabutine, rifapentine), les antifongiques (itraconazole, ketoconazole, posaconazole, fluconazole, voriconazole), la dexaméthasone 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.

L'administration de Simeprevir avec la ciclosporine est déconseillée car elle induit une augmentation du taux plasmatique du Simeprevir.

Modalités thérapeutiques avec le simeprevir :

<i>Population de patients</i>	<i>Traitement</i>	<i>Durée</i>
<p>-Patients naïfs de ttt -Patients rechuteurs à un précédent ttt</p>	<p>Olysio + peg-interféron alfa + ribavirine</p>	<p>Non cirrhotiques : 24 semaines Trithérapie pendant 12 semaines suivie de 12 semaines de peg-interféron alfa et ribavirine</p> <p>Cirrhotiques ou co infection HIV : 48 semaines Trithérapie pendant 12 semaines suivie de 36 semaines de peg-interféron alfa et ribavirine</p>
<p>Patients n'ayant pas répondu à un précédent ttt (répondeurs partiels et nuls) <i>(patients avec ou sans cirrhose ainsi que ceux co-infectés par le VIH).</i></p>	<p>Olysio + peg-interféron alfa + ribavirine</p>	<p>48 semaines. La trithérapie sera administrée pendant 12 semaines suivie de 36 semaines supplémentaires de peg-interféron alfa et ribavirine</p>
<p>Patients avec génotype 1 ou 4, indépendamment des antécédents thérapeutiques <i>(patients avec ou sans cirrhose</i></p>	<p>Olysio + sofosbuvir (± ribavirine)</p>	<p>12 semaines</p>

Les règles d'arrêt du traitement par une trithérapie : Simeprevir+Interféron pégylé+Ribavirine

Taux d'ARN du VHC

Action

S4 du traitement : ≥ 25 UI/mL

Arrêter le traitement par Olysio, peg-interféron alfa et ribavirine

*S12 du traitement : détectable**

Arrêter le traitement par peg-interféron alfa et ribavirine (le traitement par Olysio est terminé à la semaine 12)

*S 24 du traitement : détectable**

Arrêter le traitement par peg-interféron alfa et ribavirine

**Une réévaluation du taux d'ARN du VHC est recommandée en cas de taux détectable après un taux précédemment indétectable afin de confirmer les valeurs du taux d'ARN du VHC avant l'arrêt du traitement contre le VHC.*

A noter qu'il n'y a pas de règle d'arrêt de traitement en fonction de la réponse virologique pour l'association d'Olysio avec le sofosbuvir !!

3-Le Daclatasvir

Il s'agit d'un inhibiteur de la protéine non structurale 5A (NS5A). Il est disponible sous forme de comprimés dosés à 30 ou à 60 mg. La dose recommandée est de 60 mg par jour, par voie orale, à prendre avec ou sans nourriture. Daclatasvir est **contre-indiqué en association avec des médicaments inducteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et du transporteur de la glycoprotéine P (P-gp)** qui sont susceptibles d'entraîner une diminution de l'exposition et une perte d'efficacité du Daclatasvir. D'autres co-administrations nécessitent un ajustement posologique. En revanche, il n'y a pas d'adaptation de dose en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépato-cellulaire. Daclatasvir n'est pas recommandé durant la grossesse et chez les femmes susceptibles de procréer n'utilisant pas une contraception efficace.

La sécurité et l'efficacité du Daclatasvir chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Le Daclatasvir est contre indiqué en cas d'hypersensibilité au(x) principe(s) actif(s) ou à l'un des excipients. Ses effets indésirables les plus fréquents sont la fatigue, les céphalées et les nausées.

Daclatasvir ne doit pas être utilisé en monothérapie mais en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C.

4-Le Ledipasvir

Le **Ledipasvir** est un médicament de la classe des inhibiteurs de NS5A. Il est commercialisé sous le nom de Harvoni® sous forme de comprimés associant Sofosbuvir 400 mg et Ledipasvir 90 mg et est administré à raison d'un cp /jour.

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 soit en même temps que le Ledipasvir soit 12 heures plus tard.

5-Paritaprevir, Ritonavir, Ombitasvir et Dasabuvir (3D)

Le Paritaprevir est un inhibiteur de la protéase. Il est métabolisé par le CYP 3 A4 et il est administré avec une faible dose de Ritonavir (booster)

Ombitasvir est un inhibiteur de la NSA5, il est administré à dose fixe en association avec le Paritaprevir/Ritonavir. La dose recommandée est deux comprimés de Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir (75mg/50mg/12,5mg par comprimé) prises une fois/jr au cours de repas.

Le Dasabuvir est un inhibiteur non nucléosidique de la RNA polymérase. Il se présente sous forme de comprimé de 250mg. La dose recommandée est 1 comprimé deux fois par jour en association avec le Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir pour le génotype 1.

Le Paritaprevir et l'Ombitasvir sont excrétés principalement dans les selles. Le Dasabuvir est métabolisé dans le foie et son principal métabolite est éliminé par voie biliaire et fécale.

Chez les sujets ayant une cirrhose (Child Pugh A ou B) aucun ajustement des doses n'est nécessaire ; par contre chez les cirrhotiques Child Pugh C ; Cette association est contre indiquée.

Chez les sujets ayant une insuffisance rénale même sévère, aucune adaptation des doses n'est nécessaire.

Le Ritonavir est un puissant inhibiteur du CYP3 A4 ; son administration avec des médicaments métabolisés par cette enzyme entraîne une élévation marquée de leurs concentrations plasmatiques exposant à des effets secondaires sérieux.

Certains médicaments sont ainsi contre indiqués : Alfuzosine, Amiodarone, Astémizole, Terfenadine, Cisapride, dérivés des ergots, Lavastatine, Simvastatine, Atrovastatine, Midazolane, Triazolam, Quetiapine, Quinidine, Salmeterol, Sildenafil, Cabomazemine, Phénytoïne, Phénobarbital, Rifamicine, Enzalutamide, Antifongiques et Macrobides.

En plus de ces contre-indications, de nombreux autres médicaments doivent être utilisés avec prudence notamment en ce qui concerne les antirétroviraux.

VI-MODALITES THERAPEUTIQUES

Le traitement actuel de l'hépatite chronique C a beaucoup progressé après l'apparition de nouveaux antiviraux directs.

Ces antiviraux directs et surtout de 2^{ème} génération ont permis d'obtenir des résultats supérieurs à ceux des traitements précédents avec des RVS souvent supérieures à 90%. Des associations thérapeutiques ont permis d'administrer ces médicaments pendant une durée plus courte que les traitements à base d'interféron et de ribavirine. De plus les traitements à base d'interféron sont associés à un taux élevé d'effets indésirables parfois graves. Ces effets indésirables sont la cause d'une mauvaise observance et d'un arrêt prématuré du traitement.

Ainsi, à l'ère où il est possible de traiter par des médicaments mieux tolérés et significativement plus efficaces, les traitements sans interféron doivent être privilégiés.

Les études en phase trois et les études de cohortes dans la vraie vie ont établi clairement que les schémas thérapeutiques doivent tenir compte du génotype du virus C, de la présence ou non d'une cirrhose et du statut du patient (naïf ou en échec d'un traitement antérieur).

Les traitements sans interféron seront utilisés en priorité.

Les traitements avec interféron ne seront utilisés qu'en cas de non disponibilité des traitements sans interféron.

DIFFERENTES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

A-GENOTYPE 1

A1-GENOTYPE 1 NON CIRRHOTIQUE :

1-PATIENTS NAÏFS:

a-TRAITEMENTS SANS INTERFERON

Les options thérapeutiques suivantes peuvent être utilisées :

- SOFOSBUVIR+SIMEPREVIR pendant 12 semaines
- SOFOSBUVIR+DACLATASVIR pendant 12 semaines
- SOFOSBUVIR+LEDIPASVIR pendant 12 semaines
- 3D+RIBAVIRINE pendant 12 semaines si génotype 1a
- 3D pendant 12 semaines si génotype 1b

COMMENTAIRES :

- Dans l'étude OPTIMIST 1, l'association SOFOSBUVIR+SIMEPREVIR pendant 12 semaines a permis d'obtenir un taux de RVS de 97% chez les 218 patients traités.
- Dans l'étude ouverte de Sulkowski et al, 126 patients naïfs (dont 17 cirrhotiques) ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir plus ou moins ribavirine : 15 patients traités par Sofosbuvir pendant 7 jours suivis de 23 semaines de Daclatasvir + Sofosbuvir, 14 patients ont eu 24 semaines de Daclatasvir + Sofosbuvir, 15 patients ont reçu 24 semaines de Daclatasvir + Sofosbuvir + ribavirine, 41 patients traités pendant 12 semaines par Daclatasvir + Sofosbuvir et 41 patients traités par 12 semaines de Daclatasvir + Sofosbuvir + ribavirine. 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% infectés par un génotype 1a, 78 % patients cirrhotiques, 9 % patients Child B et C, 75 % patients en échec d'un

traitement antérieure, traitement comprenant des inhibiteurs de protéase de 1ère génération chez 56 % des patients) ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir plus ou moins ribavirine pendant 12 à 24 semaines. La RVS était de 100 % chez les patients non cirrhotiques quel que soit le schéma thérapeutique

- Dans l'étude ION-3 de phase 3, 647 patients naïfs et non cirrhotiques (80 % infectés par un génotype 1a, 13 % 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 par Sofosbuvir + Ledipasvir (sans et avec ribavirine) et le 3° traité pendant 12 semaines sans ribavirine. La RVS était comparable dans les 3 groupes, respectivement 94%, 93% et 95 %, sans rôle prédictif de la RVS des variables habituelles (fibrose, durée de traitement, sous-type viral)
- Dans l'étude SAPPHERE-1, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo (phase 3), 631 patients ont été traités par 12 semaines de Paritaprevir (150 mg), ritonavir (100 mg), Ombitasvir (25 mg), Dasabuvir (250 mg) et de la ribavirine (1000 à 1200 mg/j en fonction du poids). La RVS était de 96,2 % 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 150 mg/j de Paritaprevir, 100 mg/j de ritonavir, 25 mg/j d'Ombitasvir, 250 mg, 2 fois par jour de Dasabuvir et de la ribavirine ou du placebo (54). 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

b-TRAITEMENTS AVEC INTERFERON

- INFPeg+ RIBAVIRINE+SIMEPREVIR pendant 12 semaines puis INFPeg RIBAVIRINE pendant 12 semaines pour le génotype 1b ou le génotype 1a en l'absence de la mutation Q80K
- INFPeg+RIBAVIRINE+SOFOBUVIR pendant 12 semaines

COMMENTAIRES :

L'association INFPeg+ RIBAVIRINE+SIMEPREVIR a été testée par les essais QUEST-1 et QUEST-2 Phase III. La RVS était respectivement de 80% (210/264) et 81% (209/257). Pour le génotype 1b la RVS était de 85% des cas (228/267). Les patients infectés par le génotype 1a achèvent une RVS dans 84% des cas (138/165) en absence de la substitution Q80K. La RVS était uniquement de 58% (49/84) en sa présence.

L'association INFPeg+RIBAVIRINE+SOFOBUVIR a été évaluée par l'essai NEUTRINO Phase 3 chez des patients naïfs. La RVS était de 89% (259/291), 92% (207/225) pour le génotype 1a et 82% (54/66) pour le génotype 1b.

2-PATIENTS PRE-TRAITES PAR INFPEG ET RIBAVIRINE:

a-TRAITEMENTS SANS INTERFERON

- SOFOBUVIR+SIMEPREVIR G1b (G1a+/-) pendant 12 semaines
- SOFOBUVIR+DACLATASVIR pendant 12 semaines
- SOFOBUVIR+LEDIPASVIR pendant 12 semaines
- 3D+RIBAVIRINE pendant 12 semaines si génotype 1a
- 3D pendant 12 semaines si génotype 1b

COMMENTAIRES :

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 de 83%, suggérant une durée optimale minimale de traitement de 12 semaines.

Dans l'étude COSMOS (phase 2), 128 patients (dont 80 avec une fibrose F0-2 et 47 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. 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 ceux sans cette mutation.

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). La RVS était de 98%. Dans la cohorte HEPATHER, 306 patients infectés par un génotype 1 et en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine (78% de patients cirrhotiques, 50 % des patients de génotype 1a, 56% des patients en échec d'un traitement incluant un inhibiteur de protéase de 1^o génération) ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines. La RVS a été de 100% chez les patients non cirrhotiques quel que soit le schéma thérapeutique.

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. La RVS était respectivement de 94%, 96%, 99% et 99 %, sans influence du sous-type, du précédent traitement ni du type d'échec thérapeutique.

Dans l'étude de phase 3, SAPPHERE, 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 (53). 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.

b-TRAITEMENTS AVEC INTERFERON

- INFPeg + RIBA + SIMEPREVIR pendant 12 semaines puis INFPeg + RIBA pendant 12 semaines pour les répondeurs rechuteurs et 36 semaines pour les répondeurs partiels ou répondeurs nuls. Cette association peut être utilisée pour le génotype 1b et le génotype 1a en absence de mutation Q80K.
- INFPeg + RIBA + SOFOSBUVIR pendant 12 semaines

COMMENTAIRES :

Dans une étude de phase 3, Forns et collaborateurs ont trouvé que l'association INFPeg+RIBA+Simeprevir chez des patients rechuteurs après un traitement à base d'interféron et ribavirine des taux de RVS à 24 semaines de 86% chez les patients de génotype 1b et de 70% chez les patients de génotype 1a.

L'étude ATTAIN en phase 3 faite chez les patients répondeurs partiels ou répondeurs nuls à la bithérapie Peginterféron-Ribavirine a montré que

l'association peg interféron, ribavirine et simeprevir pendant 12 semaines suivie par une bithérapie pendant 36 semaines donne des taux de RVS de 70% chez les patients répondeurs partiels et 44% chez les répondeurs nuls.

La recommandation de l'association INF Peg, Ribavirine et Sofosbuvir se base essentiellement sur les études de cohorte TARGET2 et TRIO. Dans la cohorte TRIO, le taux de RVS chez les patients en échec d'un traitement par Peginterféron et Ribavirine est de 77%.

A2- GENOTYPE 1 CIRRHOSE COMPENSEE

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. Ces patients doivent être traités rapidement en évitant le recours à l'interféron. En cas de stratégie de 12 semaines avec ribavirine et sicelle-ci devait être arrêtée pour un problème de tolérance, le traitement doit être prolongé à 24 semaines sauf pour les protocoles avec la 3D.

1-Patients naïfs:

a-TRAITEMENTS SANS INTERFERON

- SOFOSBUVIR+SIMEPREVIR+RIBA pendant 12 semaines
- SOFOSBUVIR+SIMEPREVIR pendant 24 semaines
- SOFOSBUVIR+DACLATASVIR+RIBA pendant 12 semaines
- SOFOSBUVIR+DACLATASVIR pendant 24 semaines
- SOFOSBUVIR+LEDIPASVIR+RIBA pendant 12 semaines et pendant 24 semaines si plaquettes inférieures à 75000.
- SOFOSBUVIR+LEDIPASVIR pendant 24 semaines
- 3D + RIBA pendant 24 semaines si génotype 1a
- 3D + RIBA pendant 12 semaines si génotype 1b

COMMENTAIRES :

Dans l'étude OPTIMIST 2, 103 patients cirrhotiques (49% patients naïfs et 70% patients de génotype 1a) ont été traités pendant 12 semaines par Sofosbuvir+Simepravir. La RVS globale a été de 88% chez les patients naïfs.

Dans l'étude de cohorte ANRS CO22 Hepather, 409 patients infectés par un génotype 1 (50% infectés par un génotype 1a, 78% patients cirrhotiques, 9% patients Child B et C, 75% en échec d'un précédent traitement, traitement comprenant des inhibiteurs de protéase de 1^{ère} génération chez 56% des patients) ont été traités par Sofosbuvir+Daclatasvir plus ou moins ribavirine pendant 12 à 24 semaines. 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 et 24 semaines avec ribavirine, suggérant un schéma optimal de 12 semaines avec de la ribavirine ou de 24 semaines sans ribavirine.

Dans l'étude de Reddy et al, 513 patients dont 161 naïfs et cirrhotiques ont été traités pendant 12 ou 24 semaines de Sofosbuvir + Ledipasvir plus ou moins associés à de la ribavirine. Le taux de RVS était de 96%, sans influence de la durée du traitement ou de l'association de la ribavirine.

Dans l'étude TURQUOISE 2 de phase 3 faite chez 380 patients cirrhotiques dont 120 était naïfs et traités par la 3D, la RVS était de 94% et de 95% chez les patients traités respectivement pendant 12 et 24 semaines. La RVS était de 100% chez les patients de génotype 1b quelque soit la durée du traitement. La RVS était respectivement de 92% et de 93% chez les patients de génotype 1a traités pendant 12 ou 24 semaines.

b-TRAITEMENTS AVEC INTERFERON

Les traitements avec interféron ne seront utilisés qu'en cas de non disponibilité des traitements sans interféron.

- INFPeg+RIBA+ SOFOSBUVIR pendant 12 semaines
- INFPeg+ RIBAVIRINE+SIMEPREVIR pendant 12 semaines puis INFPeg RIBAVIRINE pendant 12 semaines. Cette association proposée en l'absence d'autres alternatives peut être utilisée pour le génotype 1b et pour le génotype 1a en absence de mutation Q80K.

COMMENTAIRES :

L'association INFPeg, Ribavirine et Sofosbuvir a été évaluée par l'essai clinique NEUTRINO en phase 3. La RVS était obtenue chez 80% des patients naïfs cirrhotiques.

Ce résultat a été confirmé par la cohorte TARGET 2 où la RVS était de 81%.

Les essais cliniques QUEST 1 et 2 ont évalué l'association INFPeg, Ribavirine et Simeprevir chez les patients naïfs. Chez le cirrhotique la RVS était de 60%.

2-Patients pré-traités par INFPeg et Ribavirine:

a-TRAITEMENTS SANS INTERFERON

- SOFOSBUVIR+SIMEPREVIR+RIBA pendant 12 semaines
- SOFOSBUVIR+SIMEPREVIR pendant 24 semaines
- SOFOSBUVIR+DACLATASVIR+RIBA pendant 12 semaines
- SOFOSBUVIR+DACLATASVIR pendant 24 semaines
- SOFOSBUVIR+LEDIPASVIR+RIBA pendant 12 semaines et pendant 24 semaines si plaquettes inférieures à 75000
- SOFOSBUVIR+LEDIPASVIR pendant 24 semaines
- 3D + RIBA pendant 24 semaines si génotype 1a
- 3D + RIBA pendant 12 semaines si génotype 1b

COMMENTAIRES :

- 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 Sofobuvir + Simeprevir pendant 12 semaines. La RVS a été de 79%.
- Dans la cohorte HEPATHER, 306 patients infectés par un génotype 1 et en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine (78% de patients cirrhotiques, 50 % des patients de génotype 1a, 56% des patients en échec d'un traitement incluant un inhibiteur de protéase de 1^o génération) ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 à 24 semaines. Chez les patients cirrhotiques, la RVS était de 82%, 97%, 100% et 98% chez les patients traités respectivement pendant 12 semaines sans et avec ribavirine et chez les patients traités 24 semaines sans et avec ribavirine.
- 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. 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, $p = 0,007$).

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 (51). 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 $< 75000 / \text{mm}^3$ était un facteur prédictif d'échec à cette combinaison.

- 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 (55). 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.

b-TRAITEMENTS AVEC INTERFERON

Les traitements avec interféron ne seront utilisés qu'en cas de non disponibilité des traitements sans interféron.

- INFPeg + RIBA + SOFOSBUVIR pendant 12 semaines
- INFPeg+RIBA+SIMEPREVIR pendant 12 semaines puis INFPeg+RIBA pendant 12 semaines pour les répondeurs rechuteurs et 36 semaines pour les répondeurs partiels ou répondeurs nuls. Cette association proposée en l'absence d'autres alternatives peut être utilisée pour le génotype 1b et pour le génotype 1a en absence de mutation Q80K.

COMMENTAIRES :

- La cohorte TARGET 2 a montré que l'association INFPeg + Ribavirine + Sofosbuvir chez les patients cirrhotiques en échec d'un traitement par bithérapie donne une RVS de 62%.
- Dans l'étude ATTAIN, 379 patients répondeurs nuls ou partiels à un traitement par PegInf et ribavirine ont été traités par l'association Simeprevir+ Peginf +Riba. La SVR dans le sous groupe des 57 patients cirrhotiques était de 34,1%.

B-GENOTYPE 2

B1-GENOTYPE 2 NON CIRRHOTIQUE

1-PATIENT NAÏFS:

a-TRAITEMENTS SANS INTERFERON

- SOFOSBUVIR+RIBA pendant 12 semaines
- SOFOSBUVIR+DACLATASVIR pendant 12 semaines

b-TRAITEMENTS AVEC INTERFERON

- INFpeg+RIBA+SOFOSBUVIR pendant 12 semaines
- INFpeg+RIBA pendant 24 semaines

2-PATIENTS PRE-TRAITES PAR INFPEG RIBA:

a-TRAITEMENTS SANS INTERFERON

- SOFOSBUVIR+RIBA pendant 12 semaines
- SOFOSBUVIR+DACLATASVIR pendant 12 semaines

b-TRAITEMENT AVEC INTERFERON

- INFpeg+RIBA+SOFOSBUVIR pendant 12 semaines

B2-GENOTYPE 2 CIRRHOSE COMPENSEE

1-PATIENTS NAÏFS:

a-TRAITEMENTS SANS INTERFERON

- SOFOSBUVIR+RIBA pendant 12 semaines
- SOFOSBUVIR+DACLATASVIR pendant 12 semaines

b-TRAITEMENT AVEC INTERFERON

- INF Peg+RIBA+SOFOBUVIR pendant 12 semaines

2-PATIENTS PRE-TRAITES PAR INFPEG RIBA :

a-TRAITEMENTS SANS INTERFERON

- SOFOBUVIR+RIBA pendant 24 semaines
- SOFOBUVIR+DACLATASVIR pendant 12 semaines

b-TRAITEMENT AVEC INTERFERON

- INF Peg+RIBA+SOFOBUVIR pendant 12 semaines

COMMENTAIRES :

L'étude FISSION a été faite chez les patients naïfs traités pendant 12 semaines par l'association Sofosbuvir + Ribavirine. La RVS globale était de 95% (69/73). La RVS était de 97% chez les patients non cirrhotiques et 87% chez les cirrhotiques. Dans la cohorte TARGET, les patients de génotype 2 ont été traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines. La RVS après 4 semaines de traitement était de 90% (168/187) dont 91% chez les patients non cirrhotiques (116/128) et de 88% chez les patients cirrhotiques (52/59).

Dans une étude ouverte, 26 patients naïfs infectés par le génotype 2 ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 24 semaines. La RVS était de 92% (24/26).

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

Dans une étude randomisée (étude 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.

C- GENOTYPE 3

Les patients infectés par le génotype 3 sont exposés à un risque plus élevé de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire.

C1-GENOTYPE 3 NON CIRRHOTIQUE

1-NAÏFS ET PRE-TRAITES PAR INFPEG RIBA :

a-TRAITEMENTS SANS INTERFERON

- SOFOSBUVIR+RIBA pendant 24 Semaines
- SOFOSBUVIR+DACLATASVIR pendant 12 Semaines

b-TRAITEMENT AVEC INTERFERON

- INFpeg+RIBA+SOFOSBUVIR pendant 12 Semaines

C2-GENOTYPE 3 CIRRHOSE COMPENSEE

1-Patients naïfs et pré-traités par INFpeg RIBA

a-TRAITEMENT SANS INTERFERON

- SOFOSBUVIR+DACLATASVIR+RIBA pendant 24 Semaines

b-TRAITEMENT AVEC INTERFERON

- INFpeg+RIBA+SOFOSBUVIR pendant 12 Semaines

COMMENTAIRES :

L'étude VALENCE a évalué l'association Sofosbuvir+Ribavirine pendant 24 semaines. La 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.

L'association Sofosbuvir+Daclatasvir pendant 24 semaines a été évaluée par l'essai en phase 2b par Sulkowski et collaborateurs. La RVS était de 89% (16/18) chez les patients naïfs non cirrhotiques.

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.

Dans l'étude préliminaire des données de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation du Daclatasvir en France, 88 patients cirrhotiques ont été traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 ou 24 semaines. La RVS4 a été de 76% pour les 29 patients traités 12 semaines et 88% pour les 59 patients traités 24 semaines.

Dans l'étude BOSON, 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%.

Dans l'étude LONESTAR 2 en phase 2b faite chez des patients en échec d'un traitement antérieure, la RVS a été de 83% (20/24) dont 10/12 patients cirrhotiques.

D-GENOTYPE 4

D1-GENOTYPE 4 NON CIRRHOTIQUE

1-PATIENTS NAÏFS:

a-TRAITEMENTS SANS INTERFERON

- SOFOSBUVIR+SIMEPREVIR pendant 12 semaines
- SOFOSBUVIR+DACLATASVIR pendant 12 semaines
- SOFOSBUVIR+LEDIPASVIR pendant 12 semaines
- 2D (Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir)pendant 12 semaines

b-TRAITEMENTS AVEC INTERFERON

- INFPEg+RIBAVIRINE+SIMEPREVIR pendant 12 semaines puis INFPEg + RIBAVIRINE pendant 12 semaines
- INFPEg+RIBAVIRINE+SOFOSBUVIR pendant 12 semaines

2-PATIENTS PRE-TRAITES PAR INFPEG RIBA:

a-TRAITEMENTS SANS INTERFERON

- SOFOSBUVIR+SIMEPRIVIR pendant 12 semaines
- SOFOSBUVIR+DACLATASVIR pendant 12 semaines
- SOFOSBUVIR+LEDIPASVIR pendant 12 semaines
- 2D pendant 12 semaines

b-TRAITEMENTS AVEC INTERFERON

- INFPEg+RIBA+SIMEPREVIR pendant 12 semaines puis INFPEg+RIBA pendant 12 semaines pour les répondeurs rechuteurs et 36 semaines pour les répondeurs partiels ou répondeurs nuls
- INFPEg+RIBA+SOFOSBUVIR pendant 12 semaines

D2-GENOTYPE 4 CIRRHOSE COMPENSEE

1-PATIENTS NAÏFS:

a-TRAITEMENTS SANS INTERFERON

- SOFOSBUVIR+SIMEPREVIR+RIBA pendant 12 semaines
- SOFOSBUVIR+SIMEPREVIR pendant 24 semaines
- SOFOSBUVIR+DACLATASVIR+RIBA pendant 12 semaines
- SOFOSBUVIR+DACLATASVIR pendant 24 semaines
- SOFOSBUVIR+LEDIPASVIR+RIBA pendant 12 semaines et 24 semaines si plaquettes inférieures à 75000.
- SOFOSBUVIR+LEDIPASVIR pendant 24 semaines
- 2D + RIBA pendant 24 semaines

b-TRAITEMENTS AVEC INTERFERON

- INF Peg+ RIBAVIRINE+SIMEPREVIR pendant 12 semaines puis INF Peg RIBAVIRINE pendant 12 semaines
- INF Peg+RIBA+ SOFOSBUVIR pendant 12 semaines

2-PATIENTS PRE-TRAITES PAR INFPEG RIBA :

a-TRAITEMENTS SANS INTERFERON

- SOFOSBUVIR+SIMEPREVIR+RIBA pendant 12 semaines
- SOFOSBUVIR+SIMEPREVIR pendant 24 semaines
- SOFOSBUVIR+DACLATASVIR+RIBA pendant 12 semaines
- SOFOSBUVIR+DACLATASVIR pendant 24 semaines
- SOFOSBUVIR+LEDIPASVIR+RIBA pendant 12 semaines et 24 semaines si plaquettes inférieures à 75000
- SOFOSBUVIR+LEDIPASVIR pendant 24 semaines
- 2D + RIBA pendant 24 semaines

b-TRAITEMENTS AVEC INTERFERON

- INF Peg + RIBA + SOFOSBUVIR pendant 12 semaines

- INFPeg+RIBA+SIMEPREVIR pendant 12 semaines puis INFPeg + RIBA pendant 12 semaines pour les répondeurs rechuteurs et 36 semaines pour les répondeurs partiels ou les répondeurs nuls.

COMMENTAIRES :

Dans la cohorte HEPATHER, l'association Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 à 24 semaines a été évaluée chez 34 patients (7 patients ont reçu en plus de la ribavirine) (83). Quel que soit le schéma thérapeutique, la RVS4 était de 100% indépendamment de la présence ou non d'une cirrhose lorsque les patients étaient traités avec de la ribavirine.

L'association Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine durant 12 à 24 semaines a été aussi évaluée chez 48 patients dans la cohorte HEPATHER (15 patients ont reçu en plus de la ribavirine) (83). Quel que soit le schéma thérapeutique, la RVS4 était de 100% indépendamment de la présence ou non d'une cirrhose lorsque les patients étaient traités avec de la ribavirine.

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

L'essai clinique PEARL 1 a évalué l'association 2D avec de la Ribavirine pendant 12 semaines chez des patients non cirrhotiques naïfs et en échec d'un précédent traitement. La RVS a été de 100%.

Dans l'essai NEUTRINO en phase 3, l'association INGPeg, Ribavirine et Sofosbuvir pendant 12 semaines chez des patients naïfs a permis d'obtenir une RVS de 96%. Absence de données chez les patients en échec d'un traitement antérieure.

L'association INGPeg, Ribavirine et Simeprevir a été évaluée par Moreno et collaborateurs. La RVS a été de 83% (29/35) chez les patients naïfs, de 86% (19/22) chez les patients rechuteurs, de 60% (6/10) chez les patients répondeurs partiels et de 40% (16/40) chez les répondeurs nuls.

E-GENOTYPES 5/6

E1-GENOTYPES 5/6 NON CIRRHOTIQUE

1-PATIENTS NAÏFS ET PRE-TRAITES PAR INFPEG RIBA:

a-TRAITEMENTS SANS INTERFERON

- SOFOSBUVIR+DACLATASVIR pendant 12 semaines
- SOFOSBUVIR+LEDIPASVIR pendant 12 semaines

b-TRAITEMENT AVEC INTERFERON

- INF Peg+RIBA+ SOFOSBUVIR pendant 12 semaines

E2-GENOTYPE 5/6 CIRRHOSE COMPENSEE

1-PATIENTS NAÏFS ET PRE-TRAITES PAR INFPEG RIBA:

a-TRAITEMENTS SANS INTERFERON

- SOFOSBUVIR+DACLATASVIR+RIBA pendant 12 semaines
- SOFOSBUVIR+DACLATASVIR pendant 24 semaines
- SOFOSBUVIR+LEDIPASVIR+RIBA pendant 12 semaines et 24 semaines si plaquettes inférieures à 75000.
- SOFOSBUVIR+LEDIPASVIR pendant 24 semaines

b-TRAITEMENT AVEC INTERFERON

- INF Peg+RIBA+SOFOSBUVIR 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.

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. 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). 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.

Au cours de l'essai NEUTRINO, un patient avait un génotype 5 et 6 patients avaient un génotype 6 ont été traités par l'association PegInf, Ribavirine et Sofosbuvir. La RVS a été obtenue chez tous les patients.

VII- SURVEILLANCE DES PATIENTS TRAITES

La surveillance du traitement a un double but :

- Apprécier l'efficacité du traitement
- Apprécier la tolérance du traitement

A- APPRECIER L'EFFICACITE DU TRAITEMENT

L'appréciation de l'efficacité du traitement est basée sur la mesure de la charge virale (ARN du VHC) par PCR en temps réel (seuil de détection <15UI/ml). Chez un même patient, la quantification de la charge virale doit idéalement être répétée par le même test et dans le même laboratoire pour s'assurer de la cohérence des résultats.

Une quantification de l'ARN à la 4^{ème} semaine pendant le traitement doit être réalisée afin de s'assurer de la bonne observance et de l'efficacité thérapeutique.

La charge virale de fin de traitement est nécessaire afin de pouvoir différencier ultérieurement les patients en échappement de ceux qui sont en rechute virologique.

Un taux d'ARN indétectable à la fin du traitement est associé à un risque de rechute virologique très faible (<10%). Une charge virale détectable ou faiblement quantifiable en fin de traitement n'est pas prédictive d'échec et ne doit pas amener à prolonger la durée du traitement.

Après la fin du traitement :

Pour évaluer l'efficacité thérapeutique, une quantification de l'ARN du VHC est nécessaire chez tous les patients à la fin du traitement puis à 12 et 24 semaines après la fin du traitement.

Un taux d'ARN indétectable à la 12^{ème} semaine après la fin du traitement peut être considéré comme une réponse virale soutenue (RVS). Cette valeur est corrélée au maintien de la réponse à la semaine 24 après la fin du traitement avec une VPP et une VPN >99%.

Chez les patients avec une RVS, un taux d'ARN indétectable à la 48^{èmes} semaines après la fin du traitement est considéré comme une éradication définitive du virus de l'hépatite C.

Le suivi pendant le traitement comporte également une éducation thérapeutique visant à améliorer l'observance au traitement ainsi que des conseils d'hygiène de vie pour prévenir la transmission de l'infection avant la négativation de la répllication virale.

Règles d'arrêt du traitement pour inefficacité :

Pendant le traitement, un rebond virologique documenté par une augmentation de la charge virale de plus de 1 Log devrait amener à l'arrêt du traitement

Une charge virale détectable ou faiblement quantifiable au cours du traitement n'est pas prédictive d'échec et ne doit pas amener à arrêter ou prolonger la durée thérapeutique.

Les patients sous InfPeg - Riba-Simeprevir avec un taux d'ARN > 25UI /ml à la 4^{ème} ou la 12^{ème} ou la 24^{ème} semaine du traitement, devraient être switchés vers un protocole comportant l'interféron pégylé en association avec un autre agent antiviral direct ou un protocole sans Interféron et sans inhibiteurs de la protéase.

B- APPRECIER LA TOLERANCE DU TRAITEMENT

Les nouveaux antiviraux directs du virus de l'hépatite C ont un très bon profil de tolérance et les interruptions thérapeutiques secondaires à des effets indésirables sévères sont rares avec les protocoles sans Interféron.

Une consultation avec un interrogatoire minutieux et un examen physique complet toutes les 4 semaines afin de rechercher d'éventuels effets indésirables et évaluer les interactions médicamenteuses est recommandée.

La réalisation d'un hémogramme, un dosage de la créatinine avec calcul de la clairance et un bilan hépatique est recommandée à l'initiation puis toutes les 4 semaines durant toute la durée du traitement. Une surveillance plus rapprochée de l'hémogramme est recommandée en cas d'utilisation de la ribavirine.

Règles d'arrêt du traitement pour mauvaise tolérance :

Le traitement antiviral doit être arrêté en cas :

- D'une élévation des transaminases à plus de 10 fois la normale
- Ou une augmentation des transaminases à moins de 10 fois la normale associée à des signes cliniques (fatigue, nausée, vomissements, ictère ...)

VIII-GROUPES PARTICULIERS

A-PRISE EN CHARGE DES CO-INFECTIONS VHC-VIH ET VHC-VHB

1-Co-infection VHC-VIH

1-1-Problématique

Le VIH et le VHC sont des virus de transmission sanguine et sexuelle qui touchent le tissu hépatique à différents degrés. La co-infection est une cause importante de décès (27% vs 5% chez les mono-infectés).

En effet, le VIH augmente la charge virale du VHC de 2 à 8 fois, majorant ainsi le risque de transmission materno-fœtale, passant de 3 à 20%, le risque de transmission sexuelle de 0 à 3% et diminuant le taux de guérison spontanée du VHC.

Le VIH aggrave le pronostic de l'hépatopathie secondaire au VHC en accélérant la progression vers la fibrose majorant ainsi ce risque de 2 à 5 fois par rapport au mono-infecté.

Plus l'immuno-dépression est profonde avec un compte de $CD4 < 200/\mu l$, plus la progression du VHC est rapide.

Par contre, le VHC n'a pas d'action directe sur la progression de l'infection à VIH mais par l'intermédiaire de la cirrhose, il majore le risque d'infection bactérienne, virale et fongique aggravant ainsi la morbi-mortalité liée au VIH.

L'aggravation de la fibrose est multifactorielle ; en dehors de l'effet des deux virus, il faut souligner la consommation d'alcool et les autres causes de stéatose hépatique comme certains médicaments, le syndrome métabolique et la consommation de toxiques.

1-2-Situation en Tunisie

La prévalence de la co-infection en Tunisie est de 25-40%. Elle prédomine chez les UDI. La prévalence de l'infection VIH est $< 1\%$. Les génotypes les plus représentés sont les génotypes 1b, 1a, 3 et 4.

1-3-Indications

Le traitement anti-VHC est recommandé indépendamment de la fibrose avec les mêmes schémas thérapeutiques que le mono-infecté. Avant, pendant et après le traitement anti-VHC, il faut contrôler régulièrement les CD4 et la charge virale plasmatique (CVP) du VIH.

Selon le degré d'immunodépression, nous proposons ce qui suit :

- a- $CD4 > 500/\mu l$: il n'y a pas d'indication au traitement ARV, on commence par traiter l'infection par le VHC
- b- $CD4 < 200/\mu l$: il faut commencer par le traitement ARV, vérifier l'augmentation des CD4 au bout de 3 et 6 mois, demander la CVP du VIH à 1 mois, 3 mois et 6 mois afin de vérifier le contrôle de la multiplication virale (CVP du VIH doit être indétectable à 6 mois). Dans le cas d'une bonne réponse immuno-virologique, avec une CVP indétectable et un compte de $CD4 > 200/\mu l$, le traitement anti-VHC peut être débuté.
- c- $CD4$ entre 200 et $500/\mu l$: les deux traitements peuvent être débutés simultanément, à adapter au cas par cas selon les pathologies opportunistes associées.

1-4-Interactions médicamenteuses

Plusieurs interactions médicamenteuses sont décrites. Le Sofosbuvir est à privilégier vu l'absence d'interaction avec les ARV.

Le traitement ARV à privilégier sera l'une des deux associations suivantes (TDF + (3TC ou FTC) + LPV/r ou ABC + (3TC ou FTC) + LPV/r en présence d'un risque rénal).

La prise en charge des addictions est obligatoire avant de débiter le traitement.

Il faut rappeler que le risque de toxicité hépatique est plus élevé avec les INNTI et les IP.

1-4-1-Molécules anti-rétrovirales disponibles

Plusieurs molécules sont disponibles en Tunisie appartenant à 4 familles d'ARV.

d- Les INTI : Zidovudine, Lamivudine, Ténofovir, Abacavir, Didanosine, Zidovudine-lamivudine, Ténofovir-emtricitabine, Lamivudine-abacavir

e- Les INNTI : Efavirenz, Etravirine (sur demande)

f- Les IP : Lopinavir/ritonavir, Darunavir (sur demande), Atazanavir (sur demande), Ritonavir

g- Les Inh d'intégrase : raltégravir (sur demande)

h- Association triple : Ténofovir-emtricitabine-éfavirenz

1-4-2-Associations à éviter

Au cours du traitement par l'INF alpha-ribavirine, certaines associations sont contre-indiquées, comme avec la Didanosine. Certaines associations sont à utiliser avec précaution comme avec Abacavir et d'autres sont à éviter comme avec l'AZT.

Il faut éviter et évaluer les interactions médicamenteuses en consultant les sites et applications suivantes afin d'adapter les ARV au traitement de l'infection par le VHC (www.hep-druginteractions.org ; www.afef.asso.fr ; www.infectiologie.com ; HEP iChart; HIV iChart)

Tableau I : interactions médicamenteuses entre les ARV et les molécules orales anti-VHC à action directe

		Siméprévir	Daclatasvir	Sofosbuvir	Sofosbuvir + ledipasvir	3D
INTI	Abacavir					
	Didanosine					
	Emtricitabine					
	Lamivudine					
	Tenofovir					
	Zidovudine					
INNTI	Efavirenz					
	Etravirine					
	Nevirapine					
	Rilpivirine					
IP	Atazanavir +/- R					
	Darunavir/r					
	Darunavir/cobi					
	Fosamprénavir					
	Lopinavir/r					
	Saquinavir					
Inh intégrase	Dolutegravir					
	Elvitegravir/cobi					
	Raltegravir					
Inh d'entrée	Maraviroc					

Les posologies sont aussi à adapter selon les associations pour certaines molécules. Par exemple, pour daclatasvir, il faut utiliser 30 mg/j s'il est associé à l'atazanavir/r et 90 mg/j s'il est associé à l'éfavirenz. S'il est associé à ténofovir, il faut prescrire 60 mg/j.

2-Co-infection VHC-VHB

2-1-Généralités

Lors de la co-infection VHC-VHB, le virus B devient quiescent, son ADN est généralement bas ou même indétectable mais avec des fluctuations et parfois des rebonds et même des réactivations avant, pendant et après le traitement anti-VHC.

Le VHC est responsable d'une activité hépatique chronique qui entraîne une évolution plus rapide vers la fibrose. La co-infection par le VHD doit être systématiquement recherchée.

2-2-Indications et précautions

Le traitement du VHC doit être indiqué indépendamment de la fibrose hépatique. Le protocole est le même que chez le mono-infecté.

Si la CVP du VHB augmente lors de la surveillance et en présence d'indication au traitement du VHB, il faut introduire les inhibiteurs nucléos(t)idiques.

Si le choix se fixe sur Ténofovir, il faut surveiller la fonction rénale de façon rapprochée.

Liste des abréviations

ARV : anti-rétroviral

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VHC : virus de l'hépatite C

VHB : virus de l'hépatite B

PVVIH : personne vivant avec le VIH

CVP : charge virale plasmatique

INTI : inhibiteur nucléos(t)idique de la transcriptase inverse

INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

IP : inhibiteur de protéase

I intégrase : inhibiteur d'intégrase

IFN : interféron

AZT : zidovudine

3TC : lamivudine

ABC : abacavir

FTC : emtricitabine

TDF : ténofovir

LPV/R : lopinavir/ritonavir

B-CIRRHOSE DECOMPENSEE - TRANSPLANTATION HEPATIQUE

Longtemps contre-indiqué à cause du risque de complications graves avec la bithérapie pégylée, le traitement de l'infection virale C au stade de cirrhose décompensée devient désormais possible avec l'arrivée des nouveaux anti-viraux directs. Ces agents se sont révélés efficaces dans l'éradication du virus C avec un taux de RVS > 90%.

1-But et bénéfice du traitement anti viral :

Les objectifs thérapeutiques varient en fonction du stade de la maladie:

- Patient inscrit sur une liste de transplantation hépatique :

Le but principal du traitement anti viral est de prévenir la récurrence de l'infection virale sur le greffon. Cette récurrence est responsable d'une diminution de la survie du greffon et du patient à moyen terme.

Le meilleur facteur prédictif d'une réponse virologique après la greffe est la durée de l'indétection de l'ARN du VHC avant la greffe. D'où l'importance de démarrer le traitement anti-viral au plus tôt.

Le traitement peut avoir d'autres objectifs, à savoir de retirer le patient de la liste de TH grâce à une amélioration significative de la fonction hépatique et, en cas de cirrhose compliquée d'un CHC, de diminuer le risque de récurrence du CHC après son traitement curatif.

- Patient sans indication à la transplantation hépatique :

L'effet de la viro-suppression sur l'évolution de l'insuffisance hépato-cellulaire ainsi que sur l'hypertension portale, au stade de la cirrhose décompensée, a récemment été démontrée par certains travaux et mérite d'être confirmée sur des études plus larges. Son bénéfice en terme de survie demeure encore inconnu.

2-Indications :

- Le traitement antiviral C au cours de la cirrhose décompensée s'adresse aux cirrhoses Child A, Child B et Child C (principalement celles ayant un score Child $<$ ou $=$ 12) non dégénérée ou après traitement curatif de CHC, en l'absence d'une co-morbidité qui affecterait le pronostic vital.
- Les patients transplantés feront partie des populations prioritaires à traiter en raison de la précocité et de la sévérité des lésions induites par la récurrence de l'infection virale C sur greffon.

3-Modalités

- **Principes généraux** : l'interféron pégylé est contre indiqué. La ribavirine peut être utilisée. En cas d'arrêt de la ribavirine dans une stratégie thérapeutique programmée de 12 semaines, le reste du traitement sera prolongé jusqu'à 24 semaines. Vu le recul limité, la surveillance clinique et biologique devra être rapprochée. En cas de traitement post-transplantation, le choix de la stratégie thérapeutique devra tenir compte des interactions médicamenteuses, du risque d'anémie exacerbé si utilisation de ribavirine et de la fonction rénale souvent altérée.
- **Molécules et durée du traitement**: Les patients ayant une cirrhose décompensée Child A peuvent bénéficier des mêmes protocoles thérapeutiques, sans interféron, que pour les cirrhoses compensées. Pour les cirrhoses décompensées Child B et C (principalement ceux ayant un score Child $<$ ou $=$ 12), les protocoles thérapeutiques sont les suivants :

Génotype		Durée semaines
1	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24
2	Sofosbuvir + Daclatasvir	24
	Sofosbuvir + Ribavirine (Child C exclu)	16 à 20
3	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24
4	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	24
5 et 6	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24

C-INSUFFISANCE RENALE ET HEMODIALYSE

L'infection par le VHC est fréquente chez les patients hémodialysés. Le traitement est recommandé indépendamment du stade de la fibrose. La transplantation rénale est associée à une aggravation de la fibrose par l'immunosuppression. Par conséquent le traitement est recommandé pour diminuer la transmission virale et la morbi-mortalité dans cette population. Pour ces raisons, les patients hémodialysés, et en particulier ceux candidats à une transplantation rénale, doivent bénéficier d'un traitement antiviral C. Pour les insuffisants rénaux chroniques non candidats à une transplantation hépatique et non hémodialysés les indications thérapeutiques rejoignent le reste des patients infectés par le VHC. Parmi les anti-viraux directs seul le **Sofosbuvir** à une élimination rénale (80%). Pour les patients avec une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min/1,73 m²), aucun ajustement de dose n'est nécessaire. Pour ceux avec une insuffisance rénale sévère (filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73m²) aucune recommandation de dose de Sofosbuvir ne peut être émise. Les autres anti-viraux directs sont souvent métabolisés par le foie avec une élimination biliaire et dans les selles ne sont pas contre-indiqués en cas de modification de la fonction rénale. 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% et aucune adaptation de dose n'est cependant nécessaire dans ces cas-là.

La ribavirine est à éviter du fait du risque accru d'anémie.

Ainsi nous recommandons des protocoles excluant le sofosbuvir et la ribavirine chez les insuffisants rénaux sévères et les hémodialysés. Dans cette population le traitement proposé est le Paritaprevir/ritonavir, Dasabuvir et l'Ombitasvir.

Recommandations :

- 1. Pour les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min/1,73 m²), aucun ajustement de dose n'est nécessaire.**
- 2. Le traitement de l'hépatite C est recommandé chez tous les patients hémodialysés avec ou sans projet de transplantation rénale.**
- 3. Chez les patients hémodialysés et les patients avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73m², les schémas thérapeutiques sans ribavirine et sans sofosvubir sont à privilégier :**
 - pour les patients de génotype 1: Paritaprevir/ritonavir ,Ombitasvir et Dasabuvir pendant 12 semaines en absence de cirrhose et pendant 24 semaines en cas de cirrhose compensée.**
 - pour le génotype 2 et 3 : Interféron pégylé**

D- HEMOGLOBINOPATHIE ET HEMOPHILIE:

Chez les patients avec drépanocytose et β thalassémie majeure les associations thérapeutiques comportant de la ribavirine ou de l'interféron sont contre-indiquées du fait du risque d'anémie.

Aucune étude n'a été publiée avec des protocoles sans interféron. Toute fois du fait des avantages de ces traitements en particulier par rapport à l'anémie le traitement recommandé est sans interféron et sans ribavirine.

Recommandations :

Le régime sans interféron et sans ribavirine est recommandé en cas hémoglobinopathie.

E- HEPATITE AIGUE C

En cas de suspicion d'hépatite C aiguë, le diagnostic repose sur la détection de l'ARN viral. Les anticorps anti-VHC peuvent être négatifs dans les 6 premières semaines suivant l'exposition au virus. 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. Compte tenu du fort taux de chronicité associé à l'hépatite C aiguë, un traitement antiviral doit être considéré pour chaque cas. Du fait de la très grande efficacité et de la très bonne tolérance des agents viraux à action directe, il est raisonnable d'attendre au moins 12 semaines après la date probable de contamination. SI l'ARN viral est positif à la semaine 24, un traitement doit être proposé.

Les arguments en faveur du traitement d'une hépatite aiguë C sont les suivants :

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

Recommandations:

1-une monothérapie par PegIFN- α (PegIFN- α 2a 180 μ g/semaine ou PegIFN- α 2b 1.5 μ g/kg/semaine) pendant 12 semaines est recommandée en cas d'hépatite aiguë C(SVR 90%).

2- Une bithérapie par PegIFN- α (PegIFN- α 2a, 180 μ g/semaine ou PegIFN- α 2b, 1.5 μ g/kg/semaine) combiné avec la ribavirine pendant 24 semaines en cas de coinfection VHC – VIH.

3- Un traitement sans interféron sans ribavirine peut être prescrit avec les mêmes combinaisons pour l'hépatite chronique mais d'autres études sont nécessaires.

IX- Ont contribué à l'Elaboration de l'Actualisation STGE 2015 du Consensus du Traitement de l'Hépatite C

GASTRO-ENTEROLOGUES

- ABDELLI N.
- AMOURI A.
- AZZOUZ MM.
- BDIQUI F.
- BELHADJ N.
- BELLAGHA K.
- BEN ABDALLAH H.
- BEN CHAABANE N.
- BEN HAMIDA S.
- BEN MAMI N.
- BEN MUSTAPHA N.
- BEN SLAMA A.
- BIZID S.
- BOUALI R.
- BOUBAKER J.
- BRAHEM A.
- CHAABOUNI H.
- CHEIKH I.
- CHOUAIEB S.
- DEBBECHE R.
- DOUGUI MH.
- EL AJMI S.
- FEKIH M.
- FILALI A.
- GARGOURI D.
- HAMZAQUI L.
- JMAA A.
- JOMNI T.
- KALLEL L.
- KCHAOU M.

- KHARRAT J.
- KSIAA M.
- LAAJILI S.
- LABBENE M.
- MAAMOURI N.
- MIR K.
- MOHSNI B.
- MOUELHI L.
- NAJJAR T.
- NJEH M.
- OUAKAA A.
- SAFER L.
- SAFFAR H.
- SAID Y.
- TAHRI N.

INFECTIOLOGUES

- ABDELMELEK R.
- BAHRI O.
- BEN BRAHIM H.
- HACHFI W.
- KILANI B.
- LETAIEF A.
- MAALOUL I.

PHARMACOLOGUES

- KASTALLI S.
- KLOUZ A.
- TRABELSI S.

INAS

- BEN HAMIDA A.
- BEN LAKHAL A.
- MHAMDI Z.