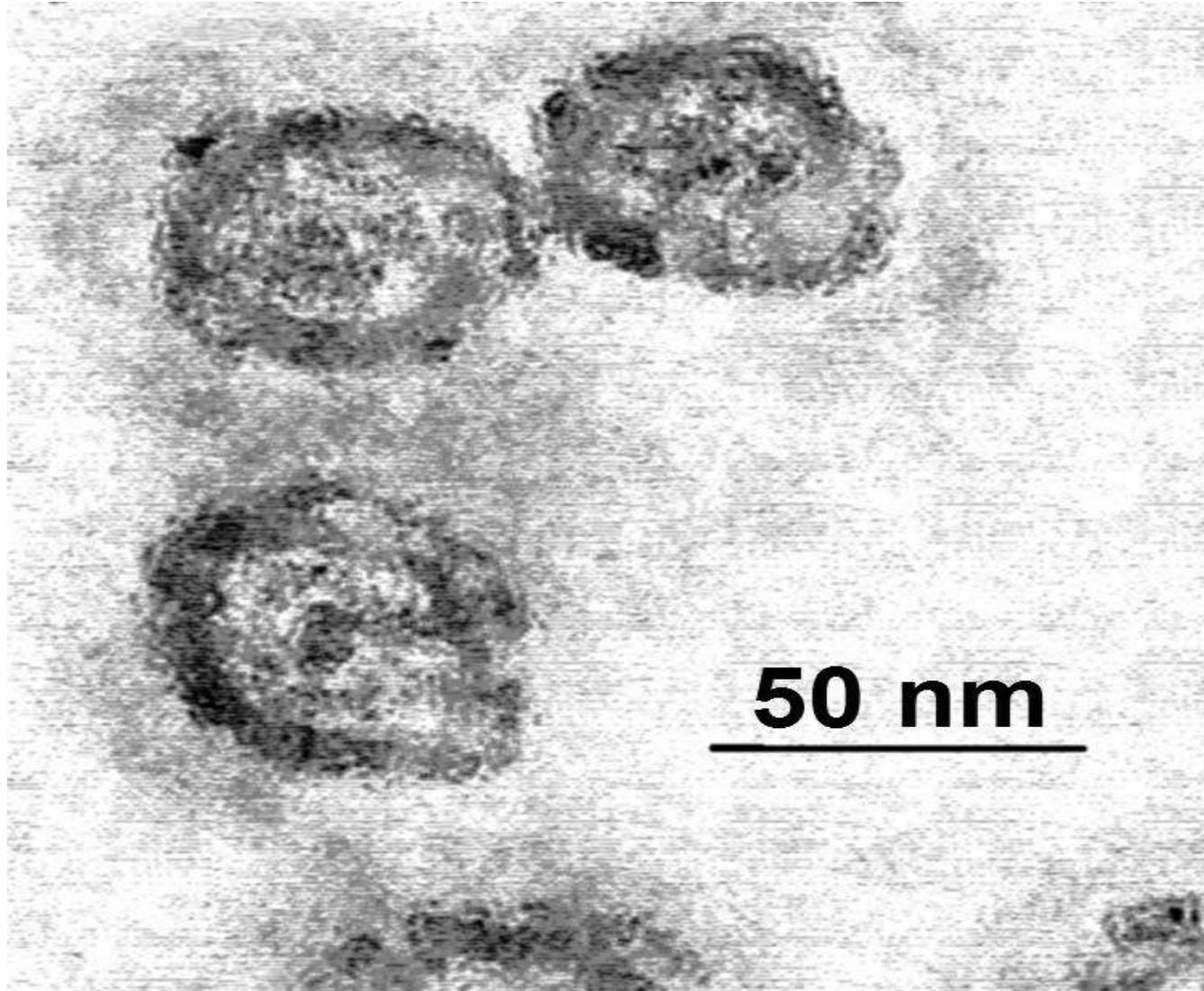


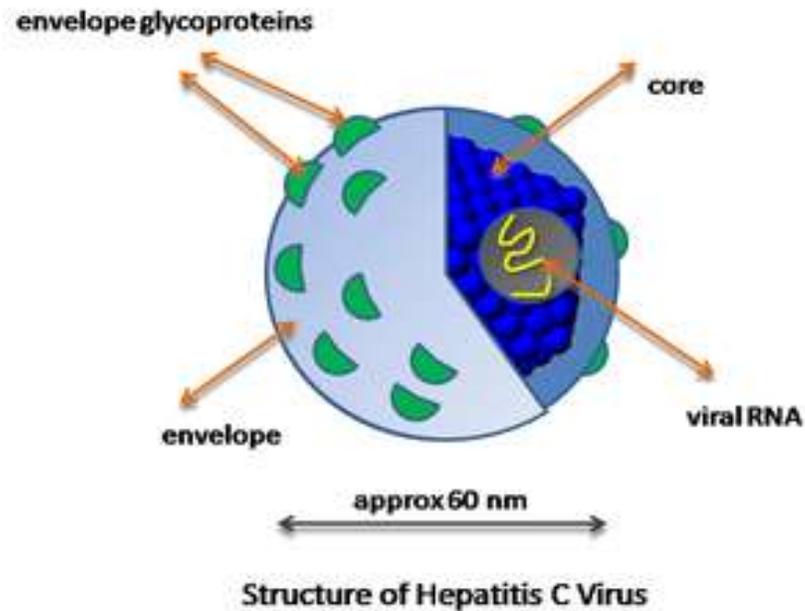
Le virus de l'Hépatite C

Nouvelles recommandations (AFEF), avril 2017

Antoine TSHIMPI, Stigmates des virus de l'hépatite B et C dans le Carcinome hépatocellulaire, mémoire de spécialisation, Nantes, France, 1993



Structure du virus hépatite C (VHC) virus à ARN monocaténaire



Morphologie particule viral (immunocapture)

Microscope électronique en transmission

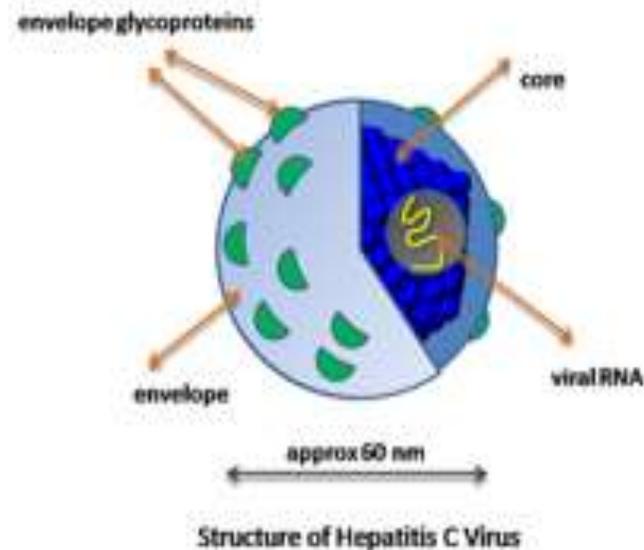
Chacune est constituée d'une large nucléocapside

entourant une partie centrale riche en électrons, probablement le génome viral.

Cette capsid est elle-même entourée par un croissant irrégulier sensible aux détergents.

Taille particule est déterminée par ses composants lipidiques.

Structure du virus hépatite C



Organisation du génome VHC

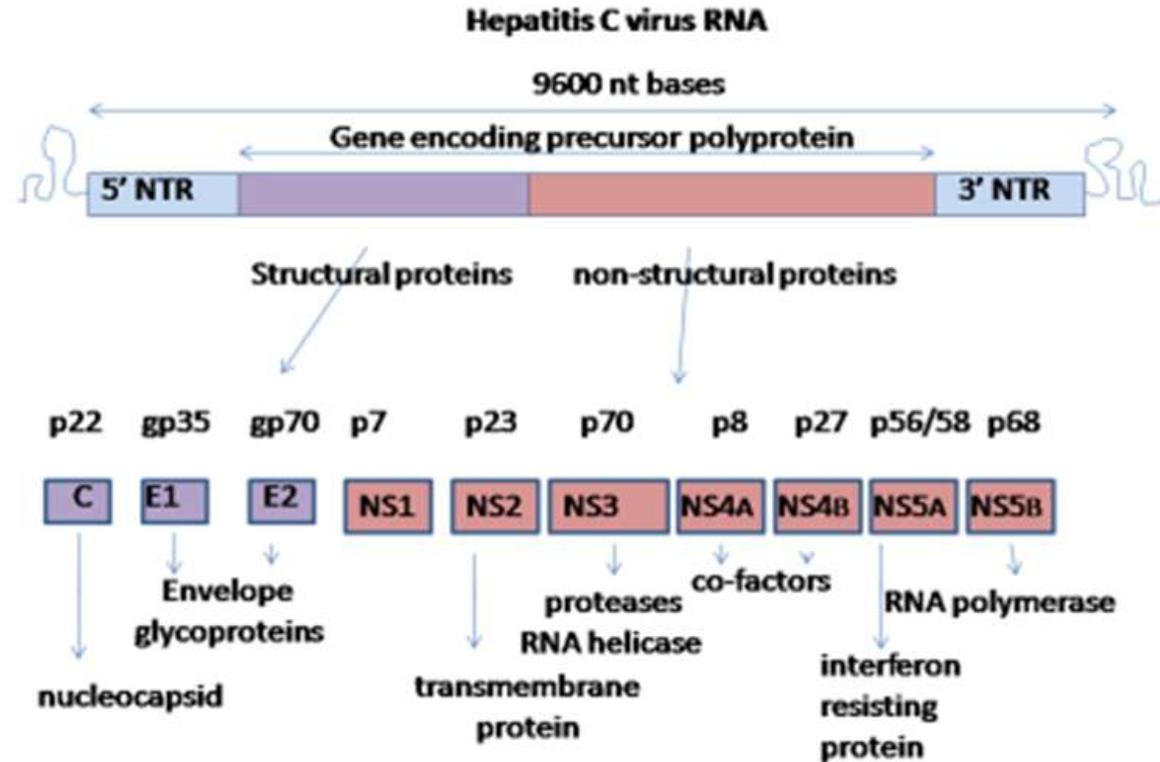
Le génome du virus de l'hépatite C est composé d'un ARN simple brin à polarité positive long de 9 600 nucléotides.

Le génome du VHC se compose de trois parties:

Région 5' Non codante

Région 3' Non codante

La phase ouverte



Organisation du génome VHC

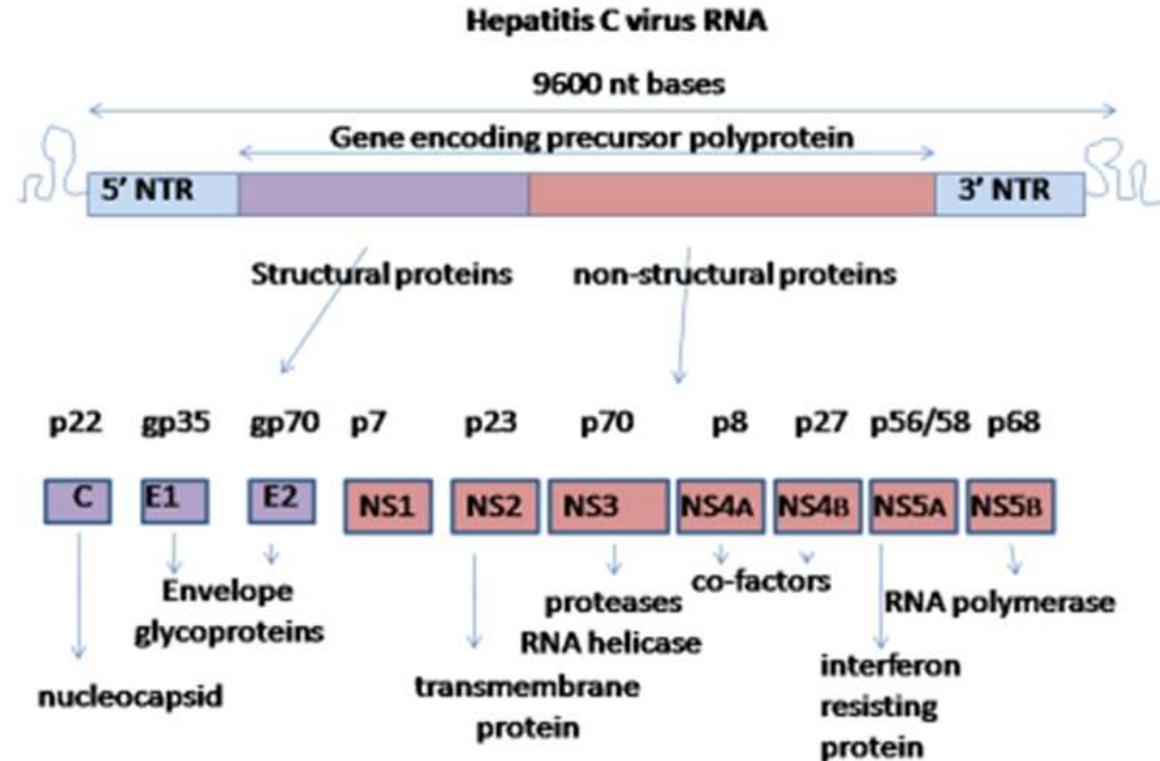
Région 5' non codante

constituée de 341 à 344 nucléotides.

Région très organisée et hautement conservée avec une similarité qui atteint au minimum 90 % pour les souches de VHC entre elles.

Permet la fixation de la sous-unité 40S du ribosome

Porte le signal d'encapsidation nécessaire à la formation de la nucléocapside.



Organisation du génome VHC

Région 3' non codante

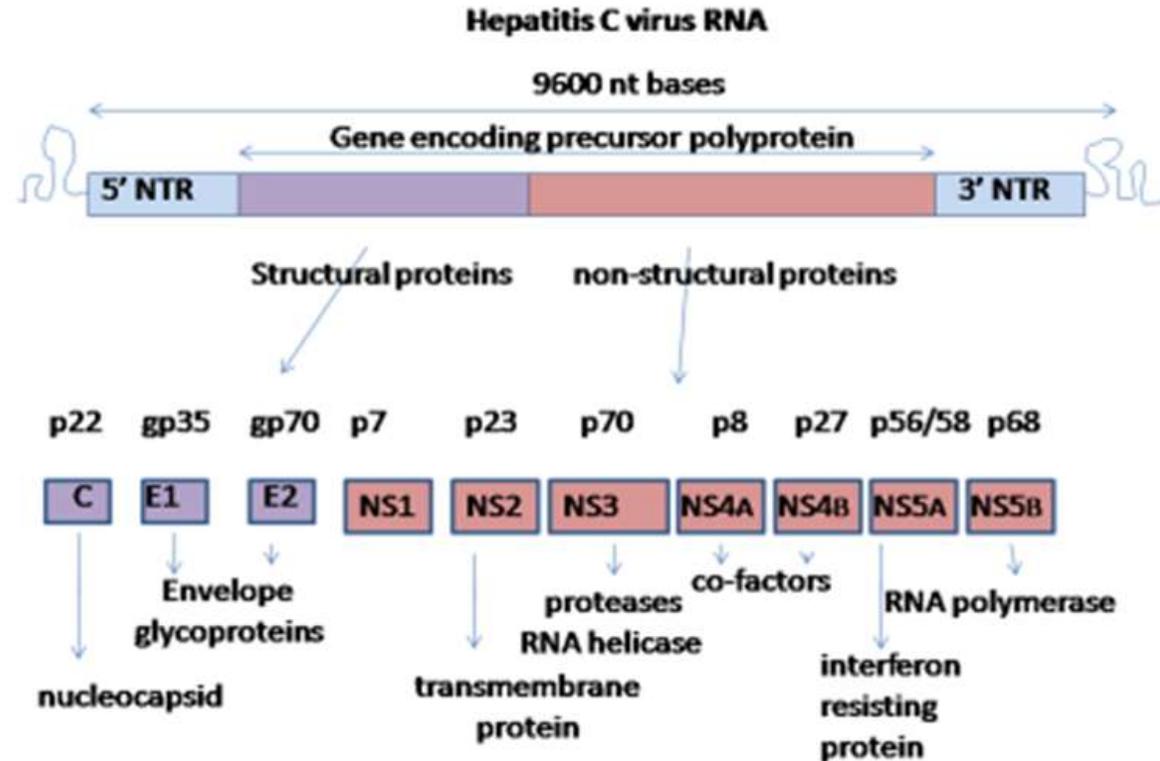
semble nécessaire dans l'infectivité du VHC.

Phase ouverte de lecture

taille variable (9 024 à 9 111 nucléotides) selon les isolats.

code une polyprotéine qui est clivée co- et post-traductionnellement en dix protéines, en suivant la séquence suivante NH₂-Capside-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH.

Ainsi, Deux types de protéines sont alors produites, les protéines structurales et les protéines non structurales.

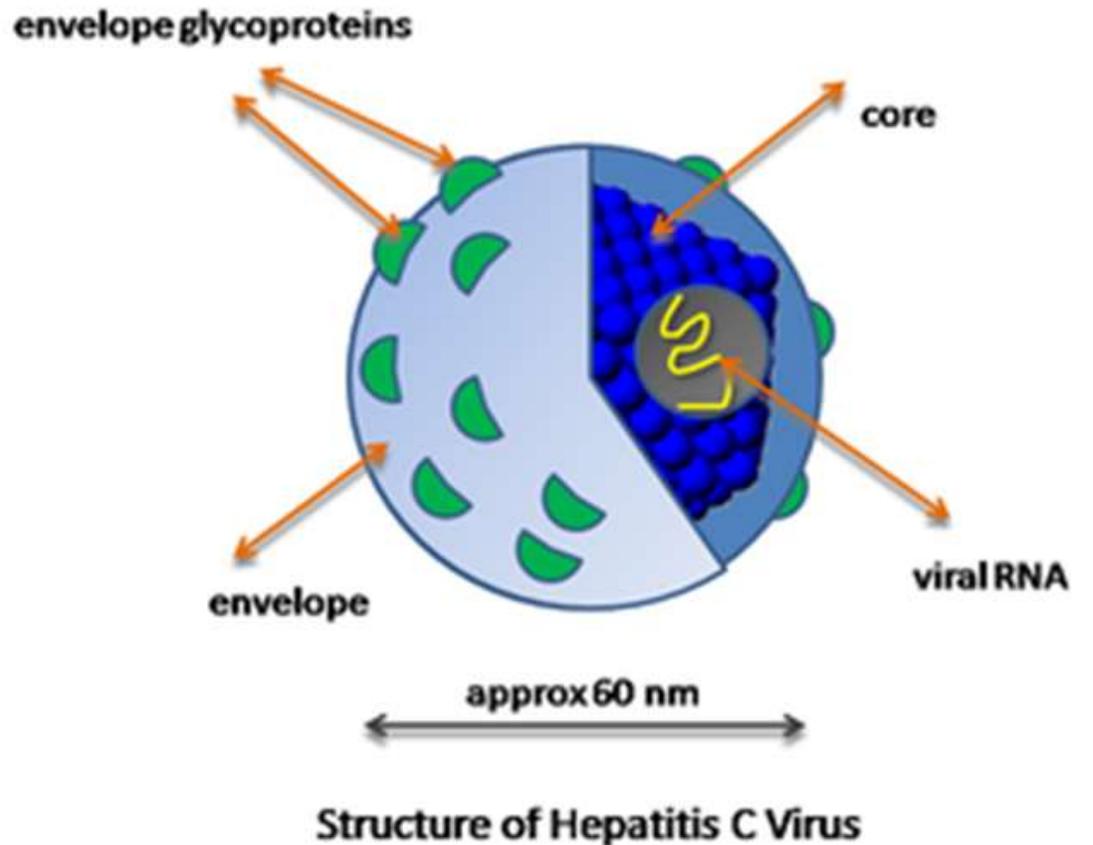


Protéines structurales

Comportent

la capside et les deux glycoprotéines d'enveloppe (E1 et E2)¹.

Il existe aussi une protéine appelée protéine p7 qui semble jouer un rôle essentiel dans la morphogenèse du virus⁷.



Protéines non structurales

assurent les fonctions enzymatiques utiles au cycle viral :

[NS2](#) : protéine hydrophobe attachée à la [membrane cellulaire](#) (formé à partir de [protéase NS2/3](#)),

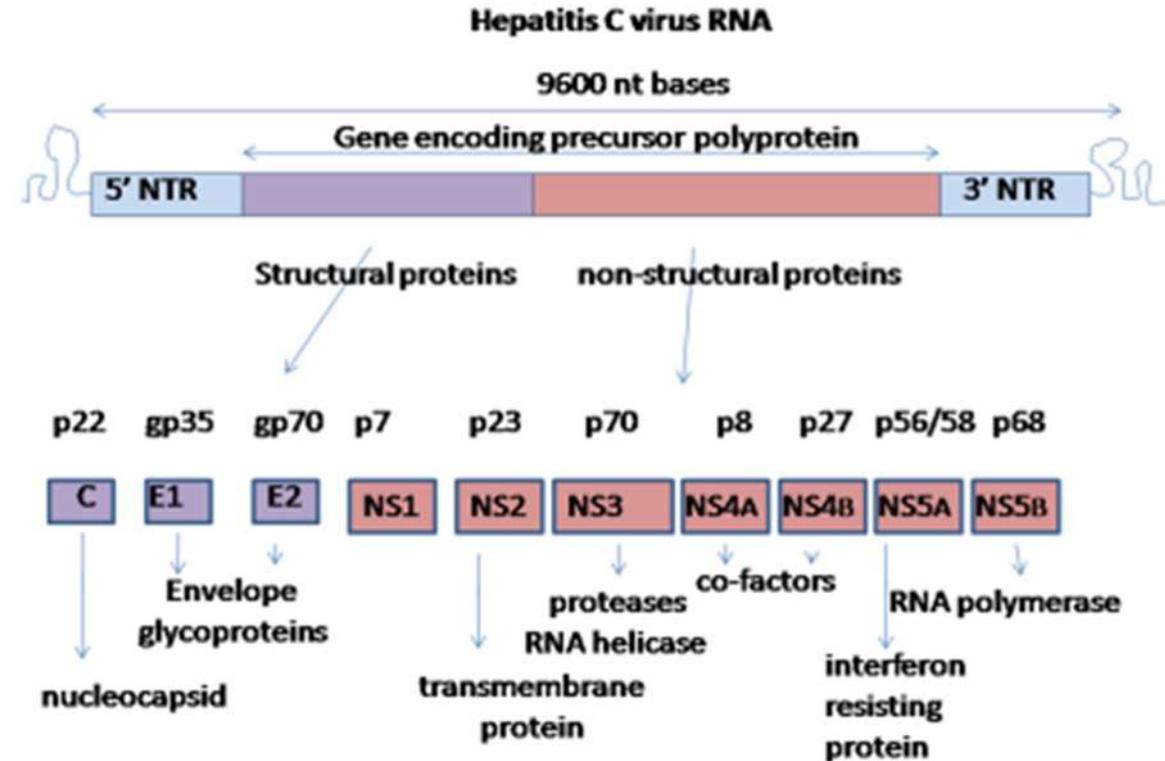
[NS3](#) : [protéase](#) virale avec une fonction [hélicase](#) ([hélicase du VHC](#)),

[NS4A](#): Protéine trans-membranaire cofacteur de NS3 ([protéase NS3-4A](#)),

[NS4B](#), Protéine trans-membranaire responsable du réseau membranaire,

[NS5A](#): Phosphoprotéine virale,

[NS5B](#): [polymérase](#) virale



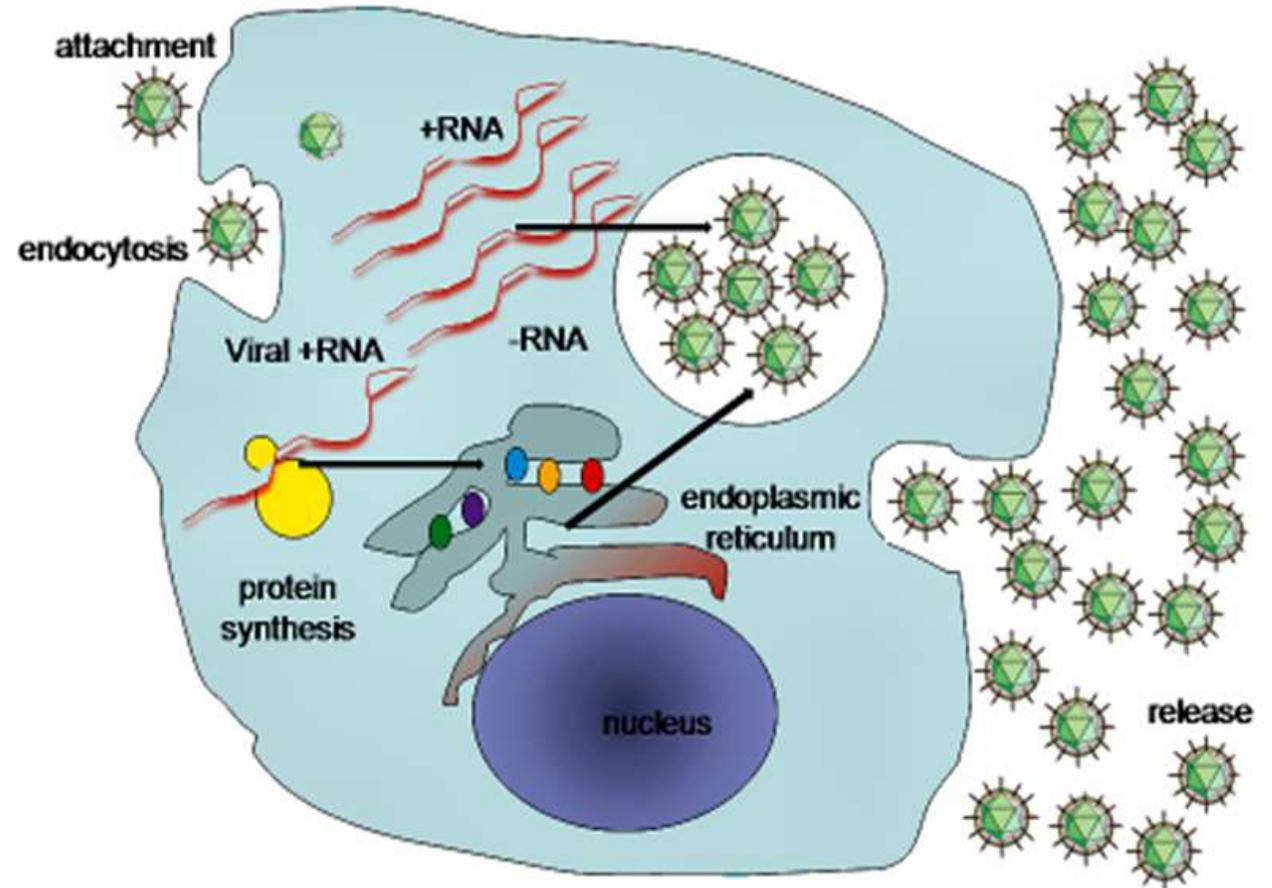
Réplication Virale (1)

La particule infectieuse se lie aux récepteurs cellulaires via les glycoprotéines d'enveloppes E1 et E2.

Une fois la reconnaissance entre la particule virale et son récepteur établie, il y a fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire à pH acide, induisant un changement de conformation de l'enveloppe virale, la décapsidation de la particule virale, et la libération de l'ARN positif du génome viral.

L'ARN (+) libéré est traduit au niveau du réticulum endoplasmique (RE).

Les protéines virales synthétisées sont nécessaires à la réplication du virus.



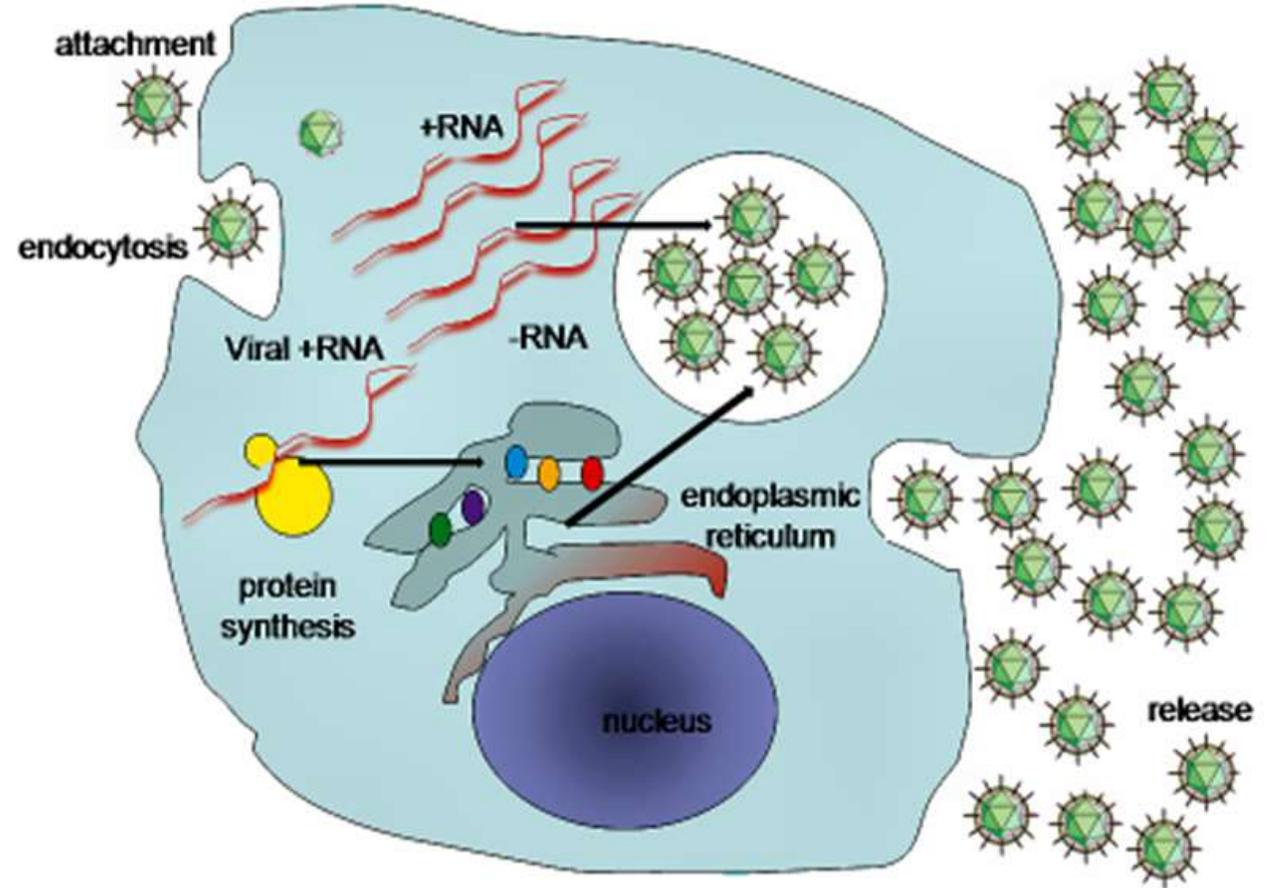
Réplication Virale (2)

Elles sont associées dans le complexe de réplication au niveau des membrane du RE.

Ensuite l'ARN (+) sert de brin matriciel pour la synthèse de l'intermédiaire de réplication, l'ARN (-), permettant la synthèse d'un grand nombre de brins positifs.

Enfin internalisation des brins positifs dans les futures particules virales composées des protéines de capsid et de E1 et E2 puis bourgeonnent à partir du RE.

Le relargage extracellulaire des particules virales s'opère ensuite grâce à des vésicules d'[exocytose](#) vers la membrane cellulaire.



Génotypes VHC

- Variabilité du virus au cours du temps chez un individu donné entraîne, sous l'effet de la pression immunitaire de l'hôte, la sélection de mutants du virus
- cette distribution de mutants, associée à la souche originelle, permet de définir la notion de "quasi espèces".
- Entre isolats, elle conduit à reconnaître des types et sous-types (par comparaison de séquences de nombreux isolats dans le monde).
- Les génotypes sont distingués en fonction du degré d'homologie de séquence entre les différents isolats.
- Les homologies de séquence entre les isolats de types différents sont comprises entre 55 et 72 %, tandis que les homologies pour les isolats d'un même sous-type sont d'environ 80 %.
- Des arbres phylogénétiques ont été modélisés.
- Plusieurs classifications ont été établies jusqu'à présent, mais n'étaient pas encore uniformisées .
Récemment, une nomenclature a été proposée par un groupe d'experts (25).
- Au moins 6 types et 72 sous-types ont été identifiés à ce jour, mais les séquences génomiques complètes ne sont pas disponibles pour tous (2).
- Un génotype nouvellement identifié pourrait donc être classé par analyse phylogénétique de la séquence.

Scoop!!!!

- Un 7^{ème} génotype (génotype 7) vient d'être découvert en RDCongo chez des sujets kasaiens (Murphy DG and al , J Clin Microbiol 2015)

Répartition des sous-types variable d'un continent à l'autre et même d'un pays à l'autre

- En Asie, les génotypes 1b, 2a, 2b sont dominants
- Sous-type 1a est présent chez des sujets hémophiles ayant reçu des concentrés de facteur anti-hémophilique VIII d'origine américaine
- le génotype 3 est majoritaire en Thaïlande et sa fréquence est croissante à Singapour.
- Au Moyen-Orient, en Egypte notamment, le type 4 est essentiellement représenté, notamment le sous-type 4a. –
- En Europe, le sous-type 1b est majoritaire en Europe du Nord comme du Sud, puis les génotypes 1a, 2a, 2b, 3a sont les plus fréquents avec une répartition variable selon les pays.
- En Amérique du Nord, les sous-types 1a et 1b sont les plus représentés
- En Afrique, le sous-type 5a prédomine en Afrique du Sud
- le type 4 en Afrique Centrale (Gabon, RDC, Burundi) et en Afrique du Nord
- Mais épidémiologie des génotypes pas encore réellement connue dans la plupart des pays africains.

Variabilité génotypique =Impact sur le traitement

Deux facteurs influencent la réponse au traitement

le génotype

la charge virale

Au total

- VHC : ARN monocaténaire à trois parties :
 - 5'NC
 - 3'NC
 - phase ouverte Prot struct (cap, E1, E2) et protéine non structurale-NS
- Afrique centrale (RDC) Génotype 4 plus fréquent
- Impact sur réponse au traitement antiviral

Distribution en RDC de la séroprévalence moyenne **HCV** par province, 2008-2015

Provinces	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Bandundu	1.5	2	2.1	1.3	1.4	0.6	0.6	0.8
Bas congo	3.7	3	4.7	2.8	1.5	1.7	1.8	1.9
Equateur	1.9	1.4	4.7	3.2	5.1	0.5	3	1.3
Kasaï occidental	3	2.5	3.2	1.7	10.7	0.8	2	1.9
Kasaï oriental	3.6	4.2	2.9	2.7	3.2	0.8	2	2.7
Katanga	4.2	4.2	3.4	0	4.1	0.5	1.9	2
Kinshasa	5.3	6.7	7.1	4.9	7.1	7.4	1.9	2.4
Maniema	0.6	0.28	0.4	1.1	0.3	0.7	0.7	1
Nord kivu		3.2	2.7	1.8	1.9	5.3	1.4	0.5
Province orientale	5.8	9	3.4	0	3.2	1.3	2.8	3
Sud Kivu	6.9	5.67	3.1	2.2	2.2	0.6	1.5	0.6
Moyennes	3.3	3.8	3.4	2.0	3.7	1.8	1.8	1.6

Séroprévalences moyennes sur 8 ans par province en RDC

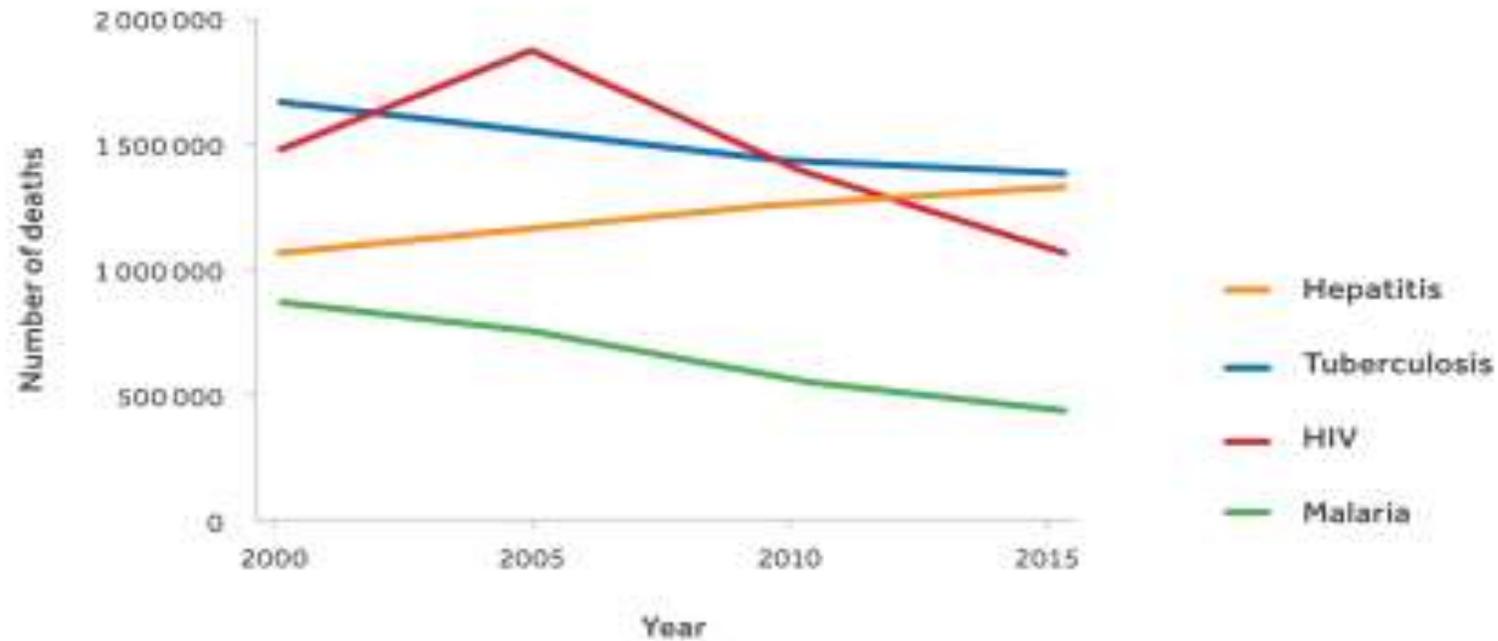
PROVINCES	HBs	HCV
Bandundu	0.7	1.3
Bas congo	2.0	2.6
Equateur	1.7	2.6
Kasai occidental	1.5	3.2
Kasai oriental	1.5	2.8
Katanga	0.9	2.5
Kinshasa	5.4	5.4
Maniema	0.5	0.6
Nord kivu	2.1	2.1
Province orientale	2.5	3.6
Sud Kivu	1.0	2.8
Moyennes RDC	1.8	2.7

Pacifique Misingi PNTS

- ◆ La prévalence globale du VHC en RDC est de 2,9% [95% IC: 1,5-4,3%].
 - DS = 2,7% (1,1-4,4%)
 - Femmes enceintes = 3,3% (1,4-5,1%).

Muzembo BA, et al., Systematic review and meta-analysis of hepatitis C virus infection in the Democratic Republic of Congo, *Public Health* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.puhe.2016.06.017>

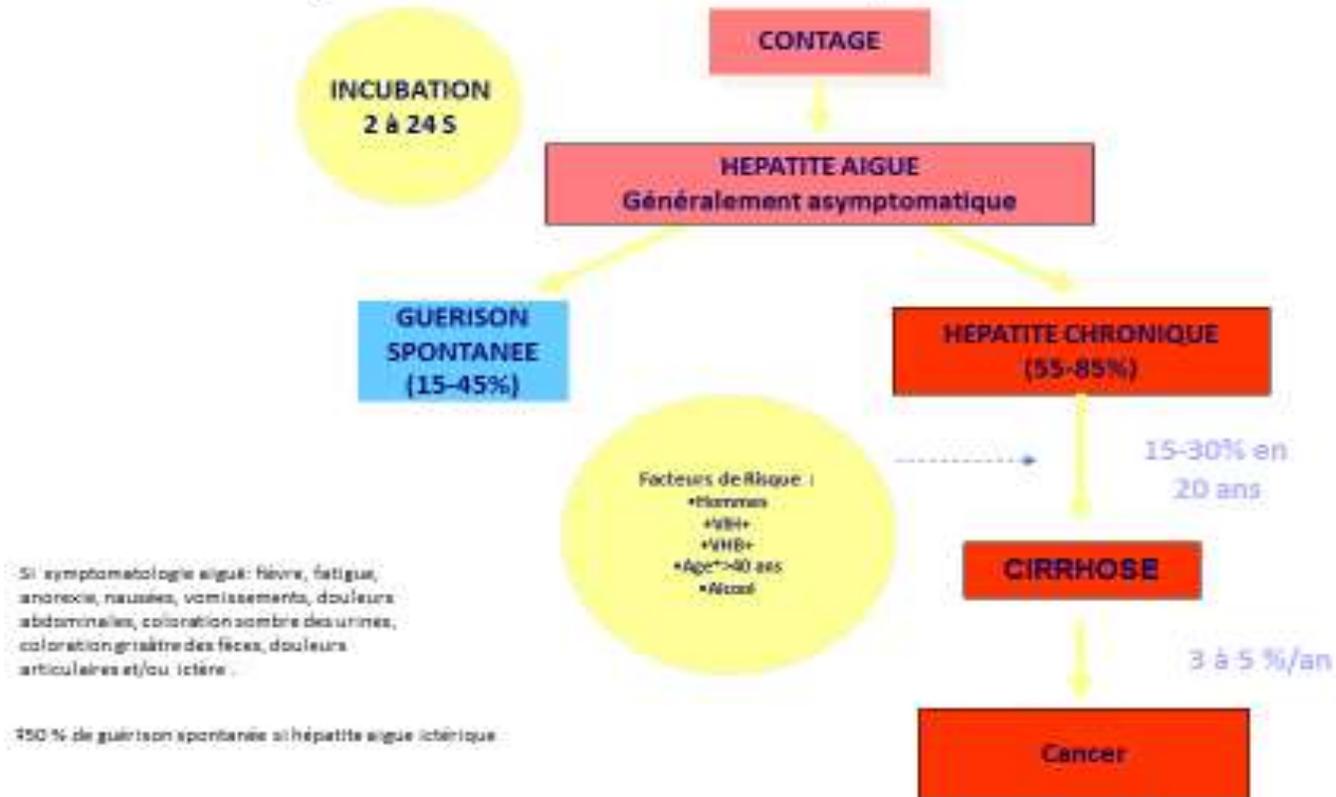
Fig. 2. Global annual mortality from hepatitis, HIV, tuberculosis and malaria, 2000–2015: unlike HIV, tuberculosis and malaria, the trend in mortality from viral hepatitis is increasing



Source: WHO global health estimates (Global Health Estimates 2015: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2015. Geneva: World Health Organization; 2016.)

Les taux de mortalité liés à la TB et au VIH chutent, tandis que les décès attribuables à l'hépatite augmentent (Fig 2).

Hépatite C : risque évolutif



Si symptomatologie aigue: fièvre, fatigue, anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, coloration sombre des urines, coloration grâtre des fèces, douleurs articulaires et/ou ictère.

450 % de guérison spontanée si hépatite aigue ictérique.

*âge de contamination

C.Éugène. Les hépatites virales 2^{ème} Ed Masson Paris 2004 ; § Les hépatites C p.123

L'infection VHC est associée à une surmortalité par cancer

	Hazard ratio [95 % CI]
Toutes causes	1,89 [1,66–2,15]
Maladies hépatiques	12,48 [9,34–16,66]
Maladies extra-hépatiques	1,35 [1,15–1,57]
Maladies circulatoires	1,50 [1,10–2,03]
GNéphrites	2,77 [1,49–5,15]
Cancer de l'œsophage	4,08 [1,38–12,08]
Cancer de la prostate	4,19 [1,18–14,94]
Cancer de la thyroïde	8,22 [1,36–49,66]



Surmortalité si ARN viral détectable vs. non détectable

Lee MH, et al. J Infect Dis 2012;206:469–77

Evolution thérapeutique

• Hépatite B

- Interféron (IFN)- α
- Lamivudine (1996)
- Adéfovir (2003)
- Entécavir (2007)
- Ténofovir (2008)

• Hépatite C

- IFN- α
- IFN- α -ribavirine (1996)
- IFN α -ribavirine (2011)
- et telaprevir /boceprevir
- Anti-viraux directs (2013)

VHC: nouvelles recommandations

introduction (1)

- Depuis recommandations AFEF (2015 et 2016), le développement de molécules pangénotypiques bouleverse la prise en charge thérapeutique des patients.
- nécessaire de simplifier la stratégie thérapeutique en privilégiant les traitements pangénotypiques.
- de courte durée, sans ribavirine, en une prise par jour, avec peu d'interactions médicamenteuses.
- Simplification accès universel au ttt HépC annoncé en mai 2016 (Ministre des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des femmes).
- La simplification des recommandations permettra ainsi un traitement plus facile de l'ensemble des patients, y compris les plus vulnérables.

VHC: nouvelles recommandations

introduction (2)

- Ces recommandations AFEF = actualisation de celles publiées en février 2016 (soutenues par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française).
- La prise en charge des patients coinfectés VHC/VIH, identique à celle des patients mono-infectés, n'est plus individualisée dans ces recommandations.

VHC: nouvelles recommandations

introduction (3)

- Hépatite chronique virale C : maladie virale, hépatique et extrahépatique.
- Objectif principal du traitement : guérison virologique
 - obtention d'une réponse virologique soutenue (RVS=ARN du VHC indétectable) 12 semaines après fin du traitement.
 - « guérison » virologique généralement associée à une amélioration clinique et une lente régression des lésions hépatiques chez les malades sans cirrhose.
- Chez cirrhotique
 - Disparition du risque de survenue d'une décompensation de la maladie hépatique (insuffisance hépatocellulaire, hypertension portale)
 - Mais pas de disparition complète risque de survenue d'un CHC.
- Poursuivre pec notamment comorbidités hépatiques (consommation d'alcool, syndrome métabolique).

VHC : Evaluation pré-thérapeutique

1. Recherche autre cause de maladie hépatique

- Facteurs aggravant l'histoire naturelle de l'hépatite C.
 - Chez tous les patients
 - sérologie du VHB et du VIH.
 - consommation d'alcool doit être évaluée
 - Comorbidités (diabète, surpoids ou obésité, dyslipidémie, auto immunité, maladie métabolique)
- Information complète médicaments pris par le patient.
- Si comorbidité sévère nécessitant un traitement spécifique, prendre avis spécialisé.

VHC : Evaluation pré-thérapeutique

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

- Chez les patients cirrhotiques à haut risque de CHC
 - Comorbidités
 - âge > 50ans
 - hypertension portale
 - score de Child B ou C
 - une imagerie en coupe doit être discutée, notamment si échographie abdominale pas d'excellente qualité.

VHC : Evaluation pré-thérapeutique

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

- Evaluation de la fibrose hépatique
 - essentielle car elle conditionne le pronostic du patient et modifie sa prise en charge.
 - systématique pour diagnostiquer une cirrhose.
- Utiliser méthodes non-invasives:
 - mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan
 - ou test sanguin (FibroTest, FibroMètre, Hépascore).
- Même si cirrhose est cliniquement évidente, méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique ont un intérêt pronostique.
- Le dépistage des varices œsophagiennes (recommandations internationales de Baveno VI).
- Chez patients avec valeur d'élasticité hépatique < 20 kPa et un taux plaquettes > 150 G/L
 - Pas nécessaire de faire une endoscopie digestive haute pour rechercher des varices œsophagiennes.
 - Suivi par une mesure de l'élasticité hépatique et Numération Formule Sanguine plaquettes une fois par an.
 - En cas d'élévation de l'élasticité hépatique ou d'aggravation de la thrombopénie, endoscopie digestive haute.
- En cas de cirrhose, un dépistage semestriel du CHC par échographie abdominale indispensable.
Un avis d'experts AFEF sur les valeurs seuils des méthodes non-invasives à utiliser

Recommandations bilan pré-thérapeutique

- bilan initial doit rechercher autres causes de maladies chroniques du foie (A)
- Information complète et détaillée des médicaments pris par le patient doit être obtenue
- Présence ou non d'une cirrhose doit être diagnostiquée lors de la prise en charge d'une hép chr C (A)
- ponction-biopsie hépatique n'est pas recommandée en cas d'hépatite virale chronique C sans comorbidité, quel que soit le résultat des méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose (AE)
- Si discordance entre méthodes non-invasives, le résultat interprétable le plus sévère doit être pris en compte pour le suivi (AE)
- En l'absence de traitement, suivi annuel par consultation médicale et méthode non-invasive de diagnostic de la fibrose hépatique (AE)
- En cas de fibrose sévère ou de cirrhose, il est recommandé de réaliser (A)
 - un suivi spécialisé par un hépato-gastroentérologue
 - dépistage endoscopique des varices œsophagiennes selon les recommandations de Baveno VI
 - dépistage semestriel du carcinome hépatocellulaire par échographie abdominale couplée au Doppler

Facteurs d'aggravation de la fibrose

- Comorbidités sont un facteur aggrav progression de la fibrose hép (A)
- Les comorbidités associées à l'hépatite chronique virale C (consommations d'alcool et de cannabis, surpoids, diabète, dyslipidémie, coinfections virales) doivent être évaluées et prises en charge (A)
- Chez les patients cirrhotiques à haut risque de CHC (antécédent de carcinome hépatocellulaire, âge > 50 ans, hypertension portale, syndrome métabolique, consommation d'alcool, coinfection virale, score de Child B ou C)
 - une imagerie en coupe avant traitement doit être discutée (AE)

Evaluation virologique

- Détermination du génotype du VHC (et de ses sous-types) est indispensable avant initiation d'un traitement en utilisant une technique de dernière génération.

quantification par un test sensible et le résultat doit être exprimé en UI/ml.

détermination du génotype du VHC (et de ses sous-types) est indispensable avant initiation d'un traitement en utilisant une technique de dernière génération.

- **RECOMMANDATIONS**

- **La détermination du génotype du VHC et la quantification de la charge virale du VHC sont indispensables avant l'initiation d'un traitement (A)**
- **En l'absence de traitement, il n'est pas nécessaire de surveiller la charge virale du VHC (A)**

Médicaments de l'hépatite C

Inhibiteurs de protéase NS3/4A

Paritaprevir/ritonavir

Grazoprevir

Voxilaprevir

Glecaprevir

Inhibiteurs de NS5A

Daclatasvir

Ledipasvir

Ombitasvir

Elbasvir

Velpatasvir

Pibrentasvir

Inhibiteurs de NS5B

Nucléosidiques ou nucléotidiques

Non-nucléosidiques

Sofosbuvir

Dasabuvir

Médicaments de l'hépatite C

Inhibiteurs de protéase NS3/4A

Paritaprevir/ritonavir

Grazoprevir; Voxilaprevir; Glecaprevir

Inhibiteurs de NS5A

Daclatasvir; **Ledipasvir**; Ombitasvir; Elbasvir

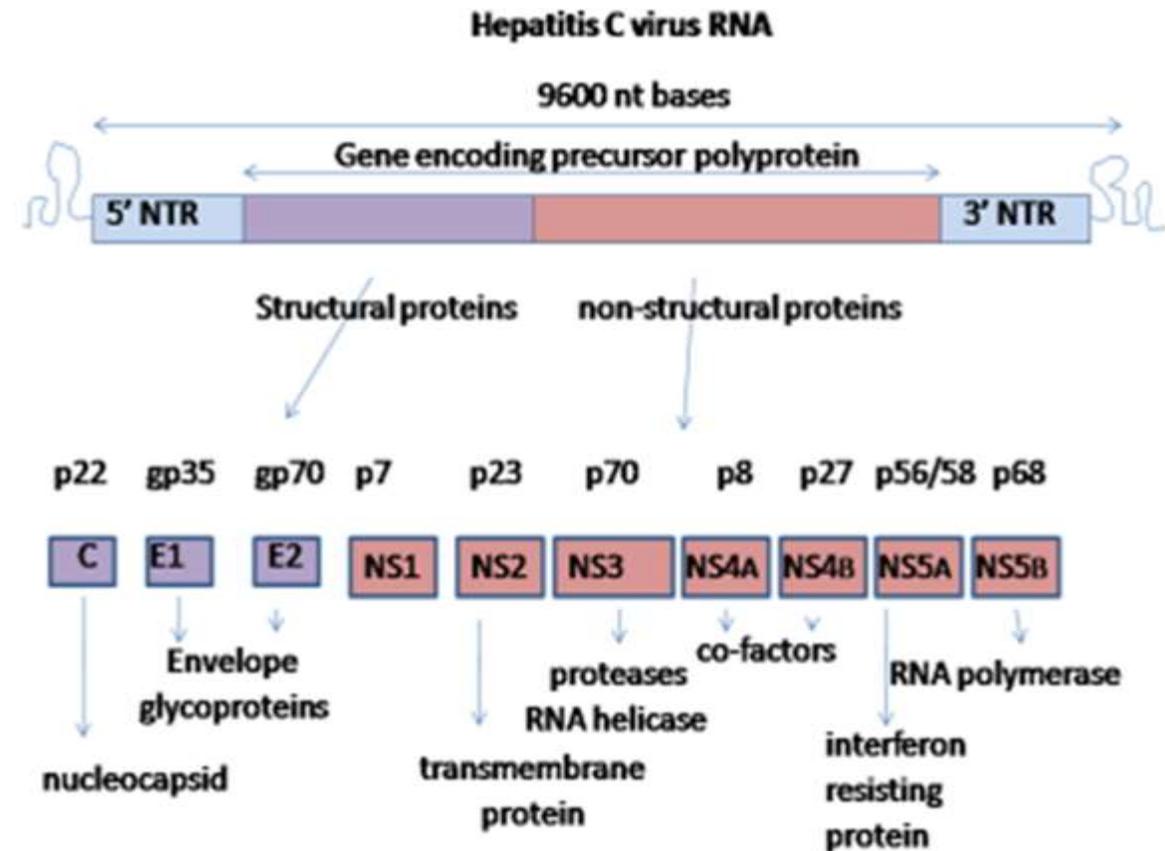
Velpatasvir; Pibrentasvir

Inhibiteurs de NS5B

Nucléosidiques ou nucléotidiques

Non-nucléosidiques

Sofosbuvir; Dasabuvir



Médicaments-Présentation-Posologie

- **Ribavirine**
 - Comprimés à 200 ou 400 mg 1000 mg/j si poids < 75 kg ; 1200 mg/j si poids ≥ 75 kg
- **Sofosbuvir (Sovaldi®)**
 - Comprimés à 400 mg 1 comprimé par jour
- **Daclatasvir (Daklinza®)**
 - Comprimés à 30 et 60 mg 1 comprimé par jour
- **Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)**
 - Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Ledipasvir 90 mg; 1 comprimé par jour
- **Dasabuvir (Exviera®)**
 - Comprimés à 250 mg 1 comprimé matin et soir
- **Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir (Viekirax®)**
 - Comprimés avec Paritaprevir 75mg, ritonavir 50 mg et Ombitasvir 12,5 mg
 - 2 comprimés une fois par jour
- **Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier®)**
 - Comprimés avec Grazoprevir 100 mg et Elbasvir 50 mg
 - 1 comprimé par jour
- **Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®)**
 - Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Velpatasvir 100 mg
 - 1 comprimé par jour
- **Glecaprevir + Pibrentasvir**
 - Comprimés avec Glecaprevir 100 mg et Pibrentasvir 40 mg
 - 3 comprimés une fois par jour
- **Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir**
 - Comprimés avec Sofosbuvir 400mg et Velpatasvir 100 mg et Voxilaprevir 100 mg
 - 1 comprimé par jour

Le Sofosbuvir

- Elimination **rénale (80 %) et fécale (15 %)**.
- majorité du Sofosbuvir urinaire est son métabolite nucléoside GS-331007 (78 %).
 - Clairance rénale est la voie principale d'élimination du Sofosbuvir GS-331007.
 - A ce jour, aucune recommandation de dose de Sofosbuvir ne peut être émise chez les patients avec insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire $< 30 \text{ ml/mn}/1,73\text{m}^2$).
- Principaux effets indésirables du Sofosbuvir en association à la ribavirine ($> 20 \%$) sont l'asthénie et les céphalées.
- Pas métabolisé par le cytochrome P450, mais est transporté par la protéine P-gp (P-glycoprotein).
 - Les médicaments puissants inducteurs de P-gp diminuent significativement les concentrations plasmatiques de Sofosbuvir et pourraient donc diminuer l'efficacité du Sofosbuvir.
 - De ce fait, éviter association Sofosbuvir/ inducteurs de P-gp comme la rifampicine, la carbamazépine, ou la phénytoïne.
 - Il existe aussi des interactions avec la rifabutine, la rifapentine, et le modafinil.
 - L'administration d'amiodarone (et possiblement aussi la dronedanone) avec le Sofosbuvir est contre-indiquée
 - risque de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire. Mécanisme de cette interaction n'est pas connu.

Le Daclatasvir

- Éliminé à **90 % dans les selles**, et moins de 10 % est éliminé dans les urines.
- L'exposition au Daclatasvir est diminuée chez les patients avec cirrhose (quel que soit le score de Child).
 - Cependant, aucune adaptation de dose n'est nécessaire.
 - Aucun ajustement de dose de Daclatasvir n'est nécessaire chez les patients avec insuffisance rénale.
- Daclatasvir est un substrat du CYP3A4 et un substrat et un inhibiteur de P-gp. C'est aussi un inhibiteur de OATP1B1 et de BCRP.
- La coadministration de Daclatasvir avec les médicaments qui induisent le CYP3A4 et la P-gp (diminuant alors la concentration de Daclatasvir) est contre-indiquée.
 - Ainsi, la dose de Daclatasvir doit être adaptée lors d'une co-administration avec les anti-convulsivants (carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital), certains antibiotiques (rifampicine, rifabutine, rifapentine), certains antirétroviraux (inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase, inhibiteurs de protéase, eviltégravir/cobisistat) ou la dexaméthasone systémique.
 - La dose de Daclatasvir doit être réduite à 30 mg/j en présence de clarithromycine, telithromycine, érythromycine, ketoconazole, itraconazole, posaconazole et voriconazole, atazanavir, eviltégravir/cobisistat).

Le Ledipasvir

- Élimination **principalement biliaire** sous forme inchangée de Ledipasvir.
- 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 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 (débit de filtration glomérulaire estimé $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) et chez les patients hémodialysés.
- 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).
 - co-administration de médicaments qui inhibent P-gp et/ou BCRP pourrait augmenter l'exposition au Sofosbuvir et au Ledipasvir avec cependant un retentissement clinique peu important.
 - Par contre, il faut être prudent avec les substrats de P-gp comme la digoxine et le dabigatran mais aussi d'autres médicaments transportés par ces protéines (amlodipine, buprenorphine, carvedilol, ciclosporine).
 - La co-administration d'amiodarone est contre-indiquée du fait du risque de bradycardie. L'utilisation de rosuvastatine n'est pas recommandée et des interactions avec d'autres statines ne sont pas exclues. La solubilité du Ledipasvir diminue lorsque le pH augmente. Les médicaments qui augmentent le pH intra-gastrique pourraient donc diminuer les concentrations de Ledipasvir. Les anti-H2 ou les inhibiteurs de la pompe à protons doivent donc être pris en même temps que le Ledipasvir. Le Ledipasvir entraîne une surexposition au Ténofovir.
- L'association Sofosbuvir + Ledipasvir et Ténofovir est contre indiquée si le débit de filtration glomérulaire estimé est inférieur à $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Recommandations, niveau de preuves

- **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.

RECOMMANDATIONS

génotype 1

- • Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (A)
- • **Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 semaines chez les patients non cirrhotiques (A)**
- • Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1b (A)
- • Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1a, avec une charge virale < 800 000 UI/ml (5,9 log₁₀ UI/ml) (A)
- • Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 8 semaines chez les patients jamais traités de génotype 1b sans fibrose sévère (A).
 - Pour les autres patients de génotype 1b, Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 12 semaines (A).
- *Pourront être recommandées :*
- • *Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 semaines chez les patients non cirrhotiques (A)*
- • *Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines chez les patients cirrhotiques (C)*
- **Note**
- *Chez les patients de génotype 1, l'option thérapeutique Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir n'est pas recommandée (A)*

RECOMMANDATIONS

génotype 2

- Traitement par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (A)
- *Chez les patients non cirrhotiques de génotype 2*
 - *l'option thérapeutique suivante pourra être recommandée :*
 - *Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 semaines (A)*

RECOMMANDATIONS

génotype 3

- **Options thérapeutiques recommandées :**
 - **Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (A)**
- ***Pourront être recommandées :***
 - ***Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 8 semaines (A)***
 - ***Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines (A)***

Traitement disponible des patients de génotype 5 ou 6

- Deux options disponibles :
 - Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines
 - Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines
- Deux autres en cours de développement :
 - Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 à 12 semaines
 - Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 8 semaines

RECOMMANDATIONS VHC génotype 5 ou 6

- option thérapeutique recommandée :
 - Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (B)
- *Chez les patients non cirrhotiques, pourra être recommandée :*
 - *Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 semaines (C)*

Traitement disponible (actuel) génotype 4

- Trois options disponibles :
 - Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines
 - Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines
 - Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines
- Deux autres associations en cours de développement :
 - Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines
 - Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 8 semaines

RECOMMANDATIONS

génotype 4 (1)

- Options thérapeutiques recommandées :
 - Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (A)
 - (RVS 86 à 100% selon dose velpatasvir (25 et 100 mg) ([Polaris2:57](#), [ASTRAL1:116](#)))
 - Grazoprevir + Elbasvir pdt 12 semaines chez les patients jamais traités (B)
- *Chez patients non cirrhotiques de génotype 4*
 - *pourra être recommandée : Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 semaines (B)*

RECOMMANDATIONS

génotype 4 (2)

- Sofosbuvir + Ledipasvir pdt 12 semaines (45).
 - 21 pts (33% de patients cirrhotiques) : RVS 95 %.
 - Etude Française 44 patients (23% cirrhotiques), la RVS 93 % (41/44) (46).
 - Aucun des 3 patients rechuteurs n'était cirrhotique.
- Taux RVS étant compris entre 93 % et 95 %
 - cette stratégie n'est pas recommandée!

Traitement des patients en échec d'une combinaison par agent antiviral direct

- causes potentielles d'échec
 - mauvaise observance
 - Interactions médicamenteuses
 - arrêt prématuré
 - ré-infection
 - résistance virologique.
- Diagnostic de la résistance
 - La recherche mutations de résistance se fait après analyse systématique des autres causes potentielles d'échec.
 - Dossiers des patients résistants à un ttt par agent antiviral direct doivent être présentés en RCP de recours en présence d'un virologue expert.

Méthodes de recherche des RAS (resistance associated substitutions)

- Pas de tests commerciaux standardisés permettant d'effectuer la recherche des RAS.
- Recherche techniquement difficile en particulier
 - pour certains géotypes et sous-types et doit être réalisée dans des laboratoires de référence.
 - examen est hors nomenclature mais n'est pas à la charge du patient en pratique.
- Les tests actuellement disponibles sont :
 - ✓ *Le séquençage direct ou séquençage de population (population sequencing).*
 - Il permet de détecter les populations virales représentant au moins 15% de la quasi espèce virale.
 - Cette méthode est appliquée à la pratique clinique.

 - ✓ *Le séquençage haut débit (deep-sequencing).*
 - permet de détecter les populations virales représentant moins de 1% de la quasi espèce virale.
 - méthode est principalement utilisée dans le cadre de la recherche.
 - Seuls les RAS qui sont présents dans plus de 15% des séquences générées doivent être considérés comme significatifs.
- **Chez les patients qui n'ont jamais été exposés aux agents anti-viraux directs, les recommandations AFEF privilégient les schémas thérapeutiques ne nécessitant pas la recherche de RAS.**

Prévalence et évolution des RAS à l'échec

- Chez patients adhérant au ttt, échappements rarissimes
- la plupart des échecs sont des rechutes.
- A l'échec, la population virale est constituée en majorité si ce n'est en totalité de **variants résistants** à une ou plusieurs des molécules administrées.
- A l'inverse, lorsque le traitement est de trop courte durée pour éradiquer **le virus sauvage**, celui-ci peut être majoritaire lors de l'échec.

RECOMMANDATIONS

En cas d'échec à un traitement par agent antiviral direct

- Reprendre précisément l'historique du traitement (observance, interactions médicamenteuses, schéma non optimal, arrêt prématuré)
- ou d'identifier une ré-infection virale (AE)
- Discuter en RCP dossiers en échec d'un ttt par agent antiviral direct (AE)
- En cas d'échec à un traitement par agent antiviral direct
 - il est recommandé de faire une évaluation des mutations de résistance (RAS) au plus près de l'initiation d'un nouveau traitement, s'il est envisagé (AE)

Traitement des patients en échec d'un traitement oral sans inhibiteur de NS5A (Sofosbuvir + ribavirine ou Sofosbuvir + Simeprevir)

- Chez patients non cirrhotiques en échec d'un traitement par agent antiviral direct
 - il est recommandé d'attendre des schémas thérapeutiques sans ribavirine (AE)
- Chez patients cirrhotiques en échec d'un traitement par AD sans inhibiteur de NS5A, l'option thérapeutique suivante est recommandée :
 - Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines (AE)
- *Chez patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct sans inhibiteur de NS5A,*
 - *les options recommandées :*
 - *Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 12 semaines (A)*
 - *Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines (B)*
- **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 sans inhibiteur de NS5A**
 - les options contenant un inhibiteur de protéase (Voxilaprevir, Glecaprevir) ne sont pas recommandées (AE)

Traitement des patients avec maladie sévère du foie

- Cirrhose décompensée
- Trois options ttt disponibles
 - Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines
 - Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 semaines
 - Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine pendant 12 semaines
- La RVS associée à une réduction de l'hypertension portale, une diminution des épisodes de décompensation et une amélioration de la survie.
- Les taux de RVS sont en général plus faibles chez les patients cirrhotiques décompensés que chez les patients avec fibrose sévère ou cirrhose compensée.
- Dans la plupart de ces études, on note une diminution du taux de RVS chez les patients Child-Pugh C comparés aux patients Child-Pugh B.
- La ribavirine présente un intérêt si on opte pour une stratégie à 12 semaines et chez les patients de génotype 3.
- Les options thérapeutiques utilisant un inhibiteur de protéase sont contre-indiquées chez les patients Child-Pugh B \geq 7.

RECOMMANDATIONS

patients VHC avec cirrhose décompensée

- **Options recommandées :**

- Chez les patients **de génotype 1**

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

- Chez les patients **de génotype 2, 3 et 4**

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

- Chez patients de **génotype 5 et 6**

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

Patients transplantés hépatiques

- Tous les patients transplantés hépatiques: traiter rapidement en raison de la précocité et de la sévérité des lésions induites par la récurrence de l'infection par le VHC (A)
- Choix d'une stratégie doit intégrer spécificités patients transplantés : interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs, risque d'anémie exacerbé en cas d'utilisation de la ribavirine, fonction rénale souvent altérée (B)
- Chez patients sur liste d'attente de transplantation hépatique, traitement est recommandé chez patients avec carcinome hépatocellulaire et score de MELD < 10 (AE)
- Chez patients sur liste d'attente de transplantation hépatique avec un carcinome hépatocellulaire sur cirrhose décompensée (MELD > 10), le ttt antiviral risque de retarder la greffe par amélioration du score de MELD. Son indication doit être discutée en concertation avec l'équipe de transplantation (AE)
- Chez patients sur liste d'attente de transplantation hépatique, le traitement est recommandé chez les patients avec cirrhose de gravité intermédiaire (MELD < 18) sans carcinome hépatocellulaire (B)
- Chez patients sur liste d'attente de transplantation hépatique, le traitement doit être discuté au cas par cas chez les patients avec cirrhose grave (MELD ≥ 18) sans carcinome hépatocellulaire (B)
- **Options recommandées :**
 - Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines (B)
 - Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines (AE)

Néphropathies

- ↗ de la prévalence des infections par le VHB et le VHC par :
- hospitalisations multiples
- dialyse
- transfusion de produits sanguins
- greffe rénale
- Limites thérapeutiques :
- -↘ de l'efficacité du vaccin anti-VHB
- -mauvaise tolérance de la ribavirine en période dialyse
- -contre-indication de l'interféron après la greffe

Hépatites B et C

- ↗ de la prévalence des néphropathies
- - liées au VHB et au VHC
- - liées au diabète plus fréquent
- Pronostic :
 - - ↘ de la survie du patient dialysé et transplanté
 - - ↘ de la survie du greffon
- Csquences: Obstacle à la transplantation rénale seule chez les patients avec fibrose sévère

Impact des virus des hépatites B et C avant les anti-viraux

Patient survivals

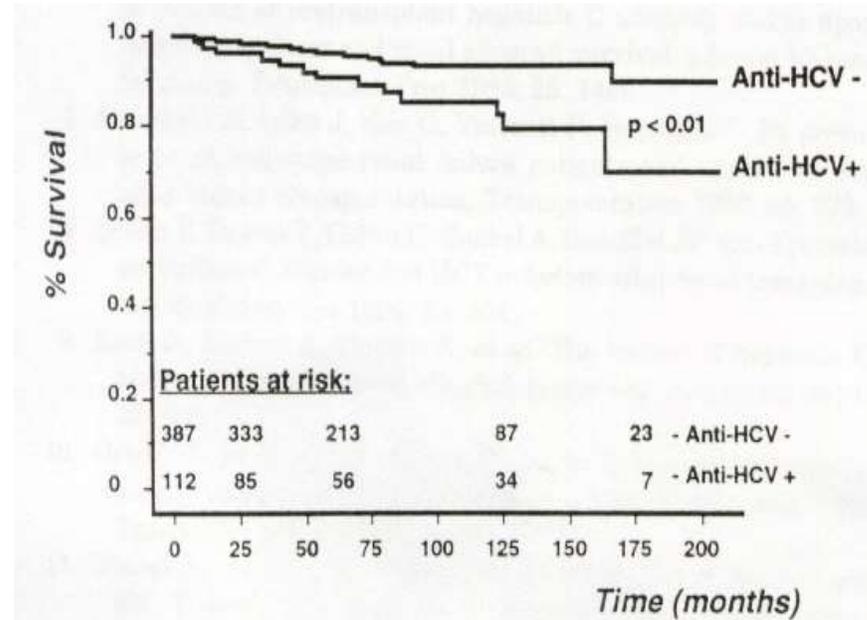
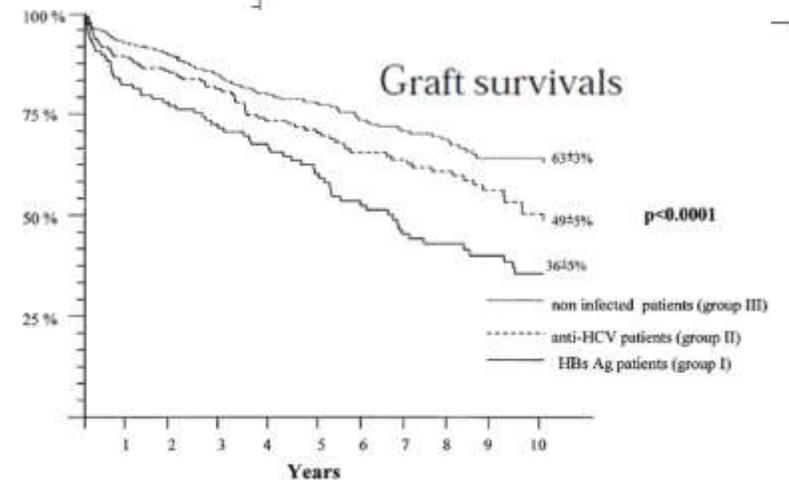
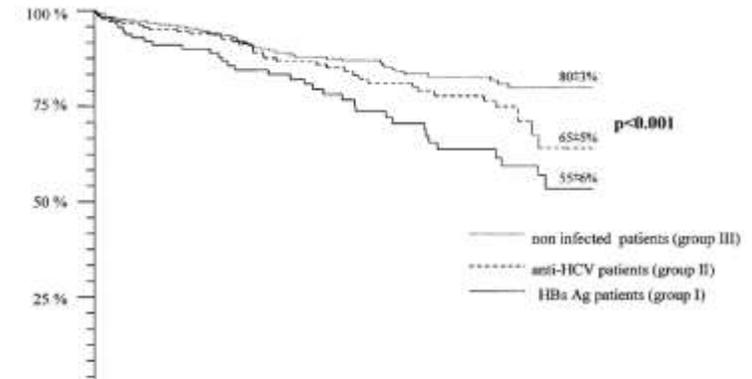


FIGURE 1. Kaplan-Meier analysis of kidney transplant patient survival according to HCV infection status.

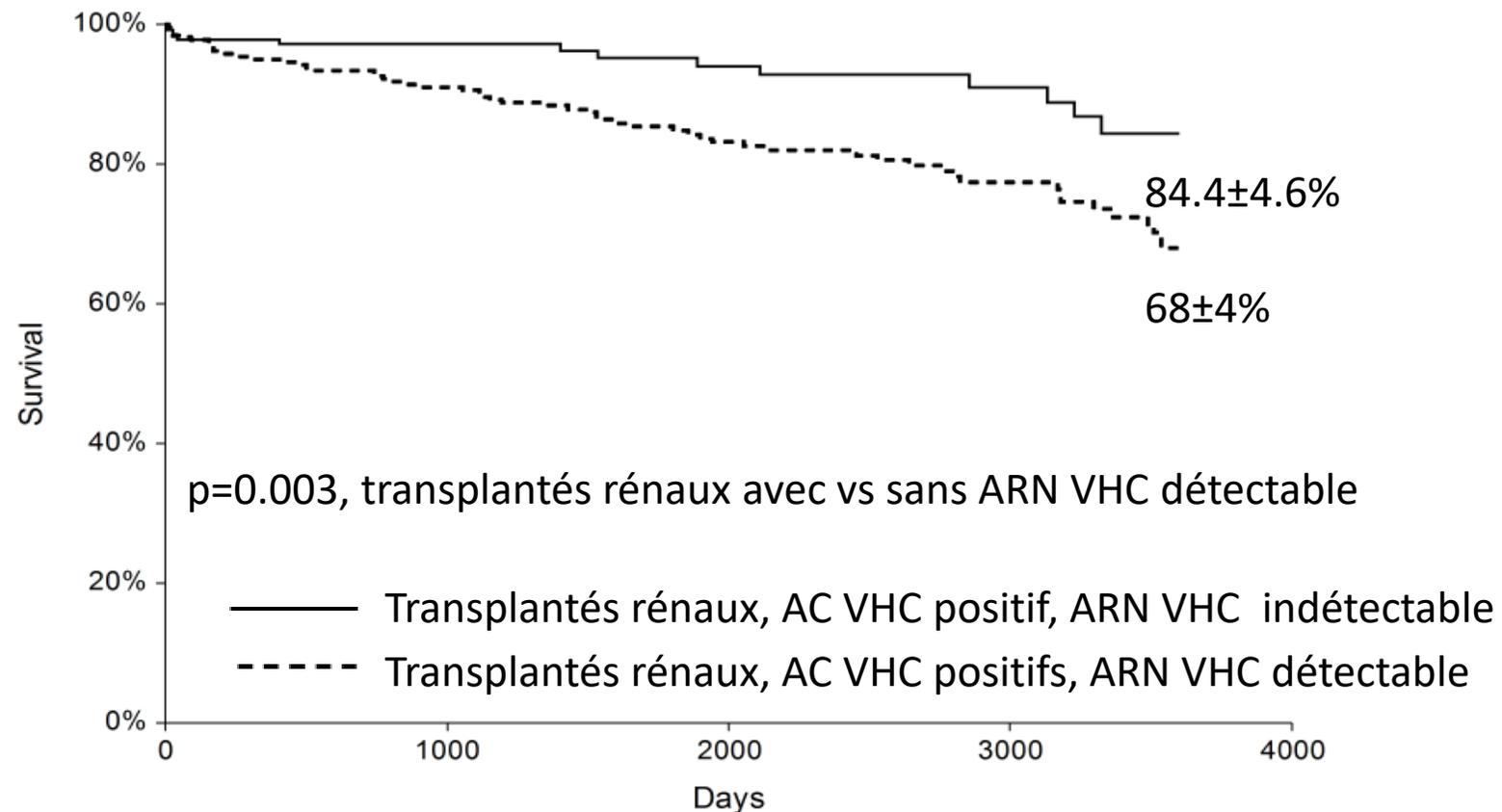
Legendre C et al. Transplantation 1997



Mathurin P et al. Hepatology 1999

Survie du patient infecté par le VHC à 10 ans en fonction du contrôle virologique (H. Fontaine, CHU Lille)

34276 patients inscrits entre 1993 et 2010



Traitement populations particulières

Patients en insuffisance rénale sévère ou hémodialysés (1)

- Infection virale C fréquente dans cette population (étude en cours aux CUK)
- Associée à une augmentation risque mortalité toutes causes confondues et de mortalité liée à la maladie hépatique.
- Après transplantation rénale, les lésions hépatiques peuvent être aggravées par l'immunosuppression.
 - Pour cette raison, les patients hémodialysés, et en particulier les candidats à une transplantation rénale, doivent bénéficier d'un traitement antiviral C.
- Des altérations fonction rénale peuvent être observées chez certains patients qui ont une maladie hépatique sévère, notamment avec ascite, chez des malades transpl hépatiques traités par inhibiteurs de la calcineurine, ou chez des patients avec cryoglobulinémie essentielle.
- Chez certains patients, fonction rénale peut s'améliorer ou qlqfois se détériorer pendant le ttt antiviral.
- L'amélioration de la fonction rénale peut être retardée chez les patients avec cryoglobulinémie.
- valeur initiale de la créatinémie ne prédit pas son évolution sous ttt.
- Pour les malades avec IR minime ou modérée (débit de filtration glomérulaire estimé ≥ 30 mL/min/1,73 m²), aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les assoc
 - Sofosbuvir +Daclatasvir, Sofosbuvir + Ledipasvir, Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir \pm Dasabuvir, Grazoprevir + Elbasvir et Glecaprevir + Pibrentasvir.

Traitement populations particulières

Patients en insuffisance rénale sévère ou hémodialysés (2)

- Insuffisance rénale sévère (stade 4 ou 5) ou en dialyse peuvent être traités par les antiviraux directs mais les schémas sans Sofosbuvir doivent être privilégiés. (78)
- Si traitement urgent et que le Sofosbuvir indispensable, comme pour les génotypes 2, 3, 5 ou 6, évaluer bénéfice/risque.
 - Surveillance étroite de la fonction rénale et le traitement anti-viral doit être arrêté si d'aggravation fonction rénale.
- Chez les patients dialysés en projet de greffe rénale, l'initiation du traitement en pré ou post transplantation doit être discutée.
- En l'absence de transplantation, il est nécessaire d'évaluer la balance bénéfice/risque.
- Du fait du risque d'anémie, l'utilisation de ribavirine est déconseillée.

- **Trois options sont disponibles** pour traiter les patients en insuffisance rénale sévère ou dialysés :
 - Grazoprevir + Elbasvir pdt 12 semaines
 - Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir ± Dasabuvir pdt 12 semaines
 - **Sofosbuvir + Daclatasvir pdt 12 semaines ? (attention à la fonction rénale, détérioration fonction rénale dans 14% des cas)**
- Une association est en cours de développement :
 - Glecaprevir + Pibrentasvir pdt 12 semaines

Patients co-infectés avec le VHB

- Recherche systématique coinfection par le VHB (\pm VHD) chez les patients infectés VHC.
- Chez les porteurs inactifs, risque de réactivation virale B au moment de la virosuppression ou peu après (86)
 - La FDA a rapporté 29 cas de réactivation virale B chez des patients coinfectés VHC-VHB.
 - En ce qui concerne l'infection par le VHB, les caractéristiques initiales des patients chez lesquels une réactivation virale B a été observée étaient hétérogènes. Elles incluaient des patients antigène HBs positif avec une charge virale VHB détectable ou non, mais également des 51 patients avec un antigène HBs négatif et une charge virale indétectable (87).
- Du fait de ce risque de réactivation virale B (élévation modérée de la charge virale VHB ou cytololyse) pendant le ttt de l'hépatite C
 - il est recommandé de surveiller l'ADN du VHB et les transaminases pdt ttt par AD chez pts avec un antigène HBs positif ou avec anticorps antiHBc isolé.
- Chez Patients traités pour hép B, il n'y a pas d'interaction entre le tenofovir ou l'entecavir et les agents antiviraux directs.
- En raison d'une néphrotoxicité potentielle du tenofovir et du sofosbuvir, la surveillance de la fonction rénale au cours de cette association est une précaution d'emploi.

RECOMMANDATIONS

co-infection par le VHB/VHD

- Doit être systématiquement recherchée chez tous les patients infectés par le VHC (A)
- Chez les patients porteurs inactifs du VHB ou avec anticorps anti-HBc isolé, il est recommandé de doser les transa et l'ADN du VHB toutes les 4 semaines
 - à l'initiation
 - puis pdt toute la durée du ttt par agent antiviral direct (B)
- En cas de suspicion de réactivation virale (élévation charge virale du VHB et cytolyse)
 - Prendre avis spécialisé (AE)

RECOMMANDATIONS

En cas de suspicion d'hépatite aiguë C

- Recherche d'ARN viral doit faire partie du bilan initial (A)
- Ttt des hép aiguës C recommandé chez tous les patients (AE)
- Ttt hép aiguë C
 - doit être accompagné d'une sensibilisation à la réduction du risque de contamination chez pers détenues, les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes et les usagers de drogues par voie IV
 - ainsi que d'une réévaluation de l'accès au matériel à usage unique et au ttt substitutif aux opiacés à dose adaptée chez usagers drogues par voie IV (AE)
- En cas d'hép C aiguë de génotype 1 & 4, le schéma recommandé
 - Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 semaines (B)
- En cas d'hép C aiguë de génotype non 1 & 4, schéma recommandé
 - Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (AE)

En conclusion (1)

- VHC: hépatite, cirrhose, CHC, mais aussi atteintes extra hépatiques
- Nouvelles combinaisons spécifiques pour chaque génotype VHC
- Dans un avenir proche ttt unifié (pangénomique)???
- Traitement efficace (RVS à 12 semaines) dans plus de 95% des cas
- Access limité molécules (Sofosbuvir, Daclatasvir, Ledipasvir, Riba) et coût???
- Intérêt de mise en place d'un registre (cohorte patients)
 - Tout patient atteint de Hép C, paramètres sur le diagnostic, traitement, suivi, etc.
 - Colliger résultats adaptés à notre milieu (prév, sensibilisation, publications, etc.)

Conclusion (2)

**Ne pas oublier la prévention!!!!!!
Et le 28 juillet (OMS).**

Bibliographie

- *J.M. Pawlotsky, « Le virus de l'hépatite C », [Médecine/sciences](#), vol. 18, 2002, p. 303-314*
- J.B. Noursbaum, Les sous-types génomiques du virus de l'hépatite C : épidémiologie, diagnostic et conséquences cliniques, communication orale, AASLD 1999
- M-N Cordonnier, « le virus de l'hépatite C se dévoile enfin », *pour la science*, n°470, décembre 2016
- T. Sy et M.M. Jamal, Epidemiology of hepatitis C (HCV Infection), *int. J.Med.Sci.*, vol.3, 2006, p.41-46
- Virus de l'hépatite C, nouvelles recommandations (AFEF), avril 2017.