

---

**RECOMMANDER**  
LES BONNES PRATIQUES

---

**ARGUMENTAIRE**

# Recommandations de prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite C

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée dans l'argumentaire scientifique et décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique.

Les objectifs de cette recommandation, la population et les professionnels concernés par sa mise en œuvre sont brièvement présentés en dernière page (fiche descriptive) et détaillés dans l'argumentaire scientifique.

Ce dernier ainsi que la synthèse de la recommandation sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

## Grade des recommandations

<b>A</b>	<b>Preuve scientifique établie</b> 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.
<b>B</b>	<b>Présomption scientifique</b> 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 comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
<b>C</b>	<b>Faible niveau de preuve</b> 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).
<b>AE</b>	<b>Accord d'experts</b> En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

# Descriptif de la publication

<b>Titre</b>	<b>Recommandations de prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite C</b>
<b>Méthode de travail</b>	Recommandation pour la pratique clinique (RPC) - Label
<b>Objectif(s)</b>	Proposer une prise en charge thérapeutique optimale des malades infectés par le virus de l'hépatite C Harmoniser les pratiques professionnelles
<b>Cibles concernées</b>	Patients concernés par le thème : Personnes ayant ou non des facteurs de risque d'infection virale C, ayant une hépatite C Professionnels concernés par le thème : Hépatologues, infectiologues, internistes, addictologues, médecins généralistes, médecins du travail, pédiatres, diabétologues endocrinologues, gynéco-obstétriciens, virologues, infirmières y compris de de pratique avancée
<b>Demandeur</b>	Conseil National du Sida et des hépatites virales (CNS) et Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS)   Maladies infectieuses émergentes
<b>Promoteur(s)</b>	Haute Autorité de santé (HAS)
<b>Pilotage du projet</b>	Dr Françoise Roudot-Thoraval (ANRS-MIE), Pr Pierre Delobel (ANRS-MIE), Alexandre Pitarid (HAS)
<b>Recherche documentaire</b>	Aurélien Dancoisne (HAS)
<b>Auteur</b>	Dr Anaïs Vallet-Pichard, Hépatologie, Paris
<b>Conflits d'intérêts</b>	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site <a href="https://dpi.sante.gouv.fr">https://dpi.sante.gouv.fr</a> . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS ( <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf</a> ). Par ailleurs, la base de données publique « Transparence-Santé » ( <a href="http://www.transparence.sante.gouv.fr">www.transparence.sante.gouv.fr</a> ) rend accessible les informations déclarées par les entreprises concernant les conventions, les rémunérations et les avantages liant ces entreprises et les acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations déclarées par les entreprises ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des membres du groupe de travail à ce travail.
<b>Validation</b>	Version du 21 septembre 2023
<b>Actualisation</b>	
<b>Autres formats</b>	Les recommandations et l'argumentaire sont téléchargeables sur site <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Haute Autorité de santé – Service communication information  
5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – septembre 2023 – ISBN : 978-2-11-172083-1

# Sommaire

---

<b>Préambule</b>	<b>9</b>
<b>1. Quelles sont les présentations cliniques de l'hépatite C ?</b>	<b>11</b>
1.1. Hépatite récemment acquise = aiguë	11
1.2. Hépatite chronique	11
1.3. Rechute / réinfection	11
<b>2. Comment faire le dépistage ?</b>	<b>16</b>
2.1. Quelles sont les méthodes diagnostiques utilisées ?	16
2.2. Mettre le lien Comment dépister une hépatite C récemment acquise ?	16
2.3. Comment dépister une hépatite C chronique ?	16
2.4. Comment dépister une réinfection virale C ?	16
<b>3. Quels sont les objectifs du traitement ?</b>	<b>21</b>
3.1. Guérir l'infection par le VHC.	21
3.1.1. Prévenir, réduire ou annuler les complications hépatiques, extra hépatiques et le décès	21
3.1.2. Améliorer la qualité de vie	21
3.2. Éviter la transmission de l'infection par le VHC.	22
<b>4. Quels patients doit-on traiter ?</b>	<b>33</b>
4.1. Tous les patients jamais traités ou prétraités ayant une hépatite C récemment acquise ou chronique doivent être considérés pour un traitement antiviral	33
4.2. Le traitement est urgent /rapide dans certaines situations.	33
4.2.1. Patients à risque de maladie hépatique d'évolution rapide :	33
4.2.2. Patients ayant des manifestations extra-hépatiques telles que vascularite cryoglobulinémique, néphropathie liée au VHC, lymphome B non Hodgkinien	33
4.2.3. Patients à risque de transmission élevée	33
<b>5. Qui n'est pas éligible au traitement ?</b>	<b>37</b>
5.1. Le traitement n'est pas recommandé chez les patients dont l'espérance de vie est limitée par une (des) comorbidité(s) non hépatique(s).	37
5.2. Le traitement n'est pas recommandé chez les femmes enceintes	37
5.3. Le traitement peut être contre-indiqué dans de très rares situations	37
<b>6. Quel est le bilan pré-thérapeutique ?</b>	<b>44</b>
6.1. Bilan virologique	44
6.1.1. Détection/ quantification de l'ARN du VHC	44
6.1.2. Génotypage	44
6.1.3. Résistance	44

6.2.	Évaluer la sévérité de la maladie hépatique	44
6.2.1.	Bilan standard	44
6.2.2.	Évaluation de la fibrose	45
6.2.2.1.	Tests non invasifs	45
6.2.2.2.	Ponction biopsie hépatique (PBH)	45
6.3.	Évaluer les comorbidités	45
6.3.1.	Autres virus	45
6.3.2.	Consommation d'alcool, de drogues	45
6.3.3.	Fonction rénale	45
6.3.4.	Poids	45
6.3.5.	Atteinte extra-hépatique	46
6.3.6.	ECG	46
6.4.	Évaluer les interactions médicamenteuses	46
6.5.	Évaluer la pertinence d'un programme d'éducation thérapeutique	46
<b>7.</b>	<b>Quels sont les différents traitements disponibles en France ?</b>	<b>55</b>
7.1.	Les différentes classes d'AADs	55
7.1.1.	Les inhibiteurs du complexe NS5A	55
7.1.2.	Les inhibiteurs du complexe NS5B	55
7.1.3.	Les inhibiteurs de protéase	55
7.2.	Les traitements pan-génomiques	55
7.2.1.	Sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) (Epclusa®)	55
7.2.2.	Glecaprevir/ pibrentasvir (GLE/PIB) (Maviret®)	57
7.2.3.	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) (Vosevi®)	57
7.3.	Les traitements non pan-génomiques	58
7.3.1.	Sofosbuvir	58
7.3.2.	Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV) (Harvoni®)	58
7.3.3.	(RBV) <b>Erreur ! Signet non défini.</b>	
7.3.4.	Grazoprevir/elbasvir (GZR/EBR) (Zepatier®)	59
<b>8.</b>	<b>Quels sont les principes généraux pour le traitement des patients infectés par le VHC n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A ?</b>	<b>74</b>
<b>9.</b>	<b>A qui peut-on proposer le traitement pan-génomique sans génotypage/sous typage ?</b>	<b>159</b>
9.1.	Prérequis d'un traitement pan-génomique simplifié sans présentation du dossier en RCP	159
9.2.	Prérequis d'un traitement pan-génomique dans un parcours spécialisé avec présentation du dossier en RCP	159
<b>10.</b>	<b>A qui peut-on proposer le traitement selon le génotype/sous type viral ?</b>	<b>169</b>

10.1. Prérequis pour un traitement adapté au génotype/sous type avec présentation du dossier en RCP	169
10.2. Sous-types non usuels	170
<b>11. Quel traitement chez les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C avec ou sans indication de transplantation hépatique ?</b>	<b>178</b>
11.1. Principes généraux	178
11.2. Place du traitement par rapport à la transplantation hépatique	178
<b>12. Comment traiter le VHC après transplantation hépatique ?</b>	<b>200</b>
12.1. Généralités	200
12.2. Quel traitement ?	200
12.3. Quand traiter après la TH ?	200
<b>13. Quel traitement en cas de carcinome hépatocellulaire ?</b>	<b>209</b>
13.1. Généralités	209
13.1.1. Le CHC a-t-il un impact sur la RVS ?	209
13.1.2. Le traitement antiviral a-t-il un impact sur le risque de récurrence de CHC ?	209
13.1.3. Place et intérêt du traitement antiviral	210
13.1.4. Quel traitement antiviral doit-on proposer ?	210
13.2. Traitement de l'hépatite C chronique en cas de CHC en l'absence de cirrhose ou sur cirrhose compensée Child-Pugh A avec une indication de traitement à visée curative du CHC sans indication à une transplantation hépatique.	210
13.3. Traitement de l'hépatite C chronique en cas de CHC en l'absence de cirrhose ou sur cirrhose compensée Child Pugh A avec une indication de traitement à visée curative du CHC et de transplantation hépatique.	211
13.4. Traitement de l'hépatite C chronique en cas de CHC et de cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C avec une indication de traitement à visée curative du CHC et de transplantation hépatique	211
13.5. Traitement de l'hépatite C chronique en cas de CHC en l'absence de cirrhose ou sur cirrhose compensée Child-Pugh A ou sur cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C avec une indication de traitement à visée palliative du CHC sans indication à une transplantation hépatique	212
<b>14. Quel traitement dans un contexte de transplantation d'un organe solide autre que le foie ?</b>	<b>233</b>
14.1. Transplantation rénale	233
14.2. Transplantations cœur, poumon, pancréas, intestin	233
14.3. Traitement des patients receveurs VHC négatifs transplantés avec un greffon VHC positif.	234
<b>15. Quel traitement dans un contexte de greffe de moelle</b>	<b>243</b>
15.1. Allogreffe de moelle	243
15.2. Autogreffe de moelle	243

<b>16. Quel traitement chez les enfants-adolescents ?</b>	<b>248</b>
16.1. Quand les dépister ?	248
16.2. Traitement des 3-11 ans et des 12-17ans	248
<b>17. Quel traitement en cas d'usage de drogue intraveineuse et/ou de traitement de substitution ?</b>	<b>274</b>
17.1. Principes généraux	274
17.2. Traitements	275
17.3. Usagers de drogue non injectée	275
<b>18. Quel traitement chez les prisonniers ?</b>	<b>291</b>
18.1. Principes généraux	291
18.2. Traitements	291
<b>19. Quel traitement chez les patients ayant des manifestations extra-hépatiques, des comorbidités et dans des populations spécifiques ?</b>	<b>300</b>
19.1. Manifestations extra-hépatiques immuno-médiées	300
19.1.1. Cryoglobulinémie mixte	300
19.1.2. Lymphomes	300
19.1.3. Manifestations rénales	301
19.2. Comorbidités	309
19.2.1 Insuffisance rénale	309
19.2.1.1. Généralités	309
19.2.1.2. Traitements	309
19.2.2. Co-infection par le VHB	316
19.2.1.3. Généralités	316
19.2.1.4. Traitements	316
19.2.3. Co-infection par le VIH	324
19.2.4. Mésusage de l'alcool	328
19.2.5. Comorbidité psychiatrique	335
19.3. Populations spécifiques	340
19.3.1. Hémoglobinopathies et troubles de l'hémostase	340
19.3.2. Sujets âgés	342
19.3.3. Population migrante	351
<b>20. Quel traitement en cas d'échec des antiviraux directs ?</b>	<b>358</b>
<b>21. Quel traitement en cas d'hépatite C récemment acquise ?</b>	<b>374</b>
21.1. Définitions	374
21.2. Traitements	374
<b>22. Quel est le suivi des patients pendant et après traitement de l'hépatite C ?</b>	<b>379</b>

22.1. Tolérance	379
22.2. Interactions médicamenteuses pendant le traitement	379
22.3. Réductions des doses pendant le traitement	379
22.4. Efficacité	379
22.5. Suivi en cas de RVS	379
22.6. Suivi en cas d'échec des AADs	380
<b>Table des annexes</b>	<b>387</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>428</b>
<b>Participants</b>	<b>441</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>443</b>



# Préambule

## Contexte

Les progrès dans le traitement de l'hépatite C ont été considérables depuis le rapport de recommandations 2016 (Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C), permettant de repenser entièrement la prise en charge de cette maladie, du dépistage au traitement, afin de proposer un traitement pour tous et d'obtenir un contrôle du VHC en France.

L'hépatite C est une maladie virale mais également une maladie hépatique qui justifie une évaluation pré-thérapeutique afin d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic de maladie hépatique sévère imposant un suivi adapté (dépistage du carcinome hépatocellulaire et de l'hypertension portale), même si la guérison virologique est obtenue. Les atteintes extra-hépatiques liées au VHC ne doivent pas être méconues, justifiant le dépistage du virus et son traitement le cas échéant.

## Enjeux

### *Enjeux pour les patients*

Le but du traitement est d'obtenir la guérison virologique et la régression de la fibrose.

### *Enjeux de santé publique*

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a fixé comme objectif l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) pour 2030, correspondant à une diminution de plus de 90% des nouvelles infections et une réduction de la mortalité liée au VHC de 65% (1) .

L'élimination de l'infection par le VHC en France, si possible avant 2025, est envisageable, grâce aux méthodes diagnostiques simples et aux traitements efficaces et accessibles à tous (traitement universel). Elle suppose d'intensifier la politique de dépistage et d'avoir les moyens de traiter les populations dites « difficiles » en termes d'accès aux soins, de compréhension et d'adhésion (migrants, malades psychiatriques, prisonniers, usagers de drogues...).

## Patients concernés

Patients ayant ou non des facteurs de risque d'infection virale C, ayant une hépatite C.

## Professionnels concernés

Hépatologues, infectiologues, internistes, addictologues, médecins généralistes, médecins du travail, pédiatres, diabétologues endocrinologues, gynéco-obstétriciens, virologues, infirmières y compris de de pratique avancée

## Objectifs de la recommandation

- Les objectifs des recommandations sont la réactualisation de la prise en charge des personnes infectées par le Virus de l'Hépatite C, par rapport à celles de 2016

## Questions

- Quelles sont les différentes présentations cliniques de l'hépatite C ?
- Quelles sont les modalités de dépistage de l'hépatite C ?
- Quels sont les objectifs du traitement de l'hépatite C ?
- Qui est éligible au traitement de l'hépatite C ?
- Qui n'est pas éligible au traitement de l'hépatite C ?
- Quel est le bilan pré-thérapeutique ?
- Quels sont les différents traitements de l'hépatite C disponibles en France ?
- Quels sont les principes généraux du traitement de l'hépatite C des patients n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A ?
- Qui est éligible au traitement de l'hépatite C pan-génotypique sans génotypage/sous typage ?
- Quels sont les traitements de l'hépatite C après génotypage/sous typage ?
- Quels sont les traitements de l'hépatite C des patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B-C ?
- Quels sont les traitements de l'hépatite C après transplantation hépatique ?
- Quels sont les traitements de l'hépatite C chez les patients ayant un CHC ?
- Quels sont les traitements de l'hépatite C dans un contexte de transplantation d'organe solides autres que le foie ?
- Quels sont les traitements de l'hépatite C dans un contexte de greffe de moelle ?
- Quels sont les traitements de l'hépatite C chez les enfants et adolescents ?
- Quels sont les traitements de l'hépatite C chez les usagers de drogue intraveineuse et /ou sous traitement de substitution ?
- Quels sont les traitements de l'hépatite C chez les prisonniers ?
- Quels sont les traitements de l'hépatite C en cas de manifestations extra hépatiques immuno-médiées, de comorbidités (insuffisance rénale, coinfection par le VHB, coinfection par le VIH, mésusage de l'alcool, comorbidité psychiatrique) et dans des populations spécifiques (hémoglobinopathies et troubles de l'hémostase, population âgée, migrants) ?
- Quels sont les traitements de l'hépatite C en cas d'échec des antiviraux directs ?
- Quels sont les traitements de l'hépatite C récemment acquise ?
- Quel est le suivi des patients après traitement de l'hépatite C ?

# 1. Quelles sont les présentations cliniques de l'hépatite C ?

## 1.1. Hépatite récemment acquise = aiguë

La période d'incubation (intervalle de temps entre le contact initial avec le virus et l'apparition de la maladie) de l'hépatite C dure habituellement de 6 à 7 semaines, mais peut varier entre 2 semaines et 6 mois.

Les anticorps anti-VHC sont détectés dans le sérum et/ou le plasma par des tests immunologiques de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération en cas d'infection virale C et sont absents lors de la phase précoce de l'hépatite aiguë virale C. Le diagnostic d'une hépatite C récemment acquise est basé sur la détection dans le sérum ou le plasma de l'ARN du VHC par une méthode moléculaire sensible en temps réel qualitative et/ou quantitative par un test dont la limite de détection basse est  $\leq 15$  UI/ml. Il n'y a pas de symptômes typiques et ceux-ci sont rarement présents. Ce diagnostic peut être fait avec certitude seulement si une séroconversion anti-VHC peut être documentée. Il peut être suspecté en cas de cytolysse supérieure à 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN) des transaminases et/ou d'ictère, en l'absence d'autres causes d'hépatite aiguë ou de maladie chronique du foie et/ou en présence de facteurs de risque d'infection (2–5).

## 1.2. Hépatite chronique

Les anticorps anti-VHC sont détectés dans le sérum et/ou le plasma par des tests immuno-enzymatiques en cas d'infection virale C. Le diagnostic d'une hépatite C chronique est basé sur la détection dans le sérum ou le plasma de l'ARN du VHC par une méthode moléculaire sensible qualitative et/ou quantitative par un test dont la limite de détection basse est  $\leq 15$  UI/ml, en l'absence de critère d'hépatite C récemment acquise. Une hépatite chronique est définie par la présence de l'ARN du VHC depuis plus de 6 mois et/ou en l'absence de critères d'hépatite C récemment acquise (2–6).

## 1.3. Rechute / réinfection

Une rechute virale C après la fin d'un traitement antiviral, est définie par la présence d'un ARN détectable 12 à 24 semaines suivant la fin du traitement (2–5).

Une réinfection virale C peut survenir après clairance du VHC, spontanée ou secondaire à un traitement antiviral en cas de réexposition au virus chez les patients ayant des facteurs de risque persistants d'infection. Le diagnostic d'une réinfection virale C est basé sur la réapparition de l'ARN du VHC après une réponse virologique soutenue et si possible sur la démonstration que l'infection est causée par un génotype différent, ou par une souche phylogéniquement éloignée en cas de même génotype, que l'infection initiale. La réinfection doit être suspectée lorsque l'ARN du VHC redevient détectable plus de 12 à 24 semaines après la réponse virologique soutenue, si les facteurs de risque sont poursuivis (2–5).

**Tableau 1 : Recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
<b>AFEF 2018 (2) France</b>	Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>EASL, J Hepatol 2020 (3) Europe</b>	EASL recommendations on treatment of hepatitis C : final update of the series	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>AASLD-ISDA 2020 (4) USA</b>	AASLD/ISDA HCV guidance panel. Recommendations for testing, managing and treating Hepatitis C. Updated August 27, 2020	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>BMJ 2021 (5) UK</b>	Best Practice Hepatitis C	OUI	VHC	NON	NON	R oui V non

**Tableau 2 : Résultats des recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<p><b>AFEF 2018 (2)</b> <b>France</b></p>	<p>Tests virologiques</p>	<p>En cas de sérologie C positive il s'agit soit d'une hépatite C aiguë, d'une hépatite C chronique ou d'une hépatite C guérie. Si l'ARN du VHC est négatif, à 2 reprises il s'agit d'une hépatite C guérie. Si l'ARN du VHC est positif depuis moins de 6 mois, il s'agit d'une hépatite C aiguë et depuis plus de 6 mois d'une hépatite C chronique.</p>
<p><b>EASL 2020 (3)</b> <b>Europe</b></p>	<p>Diagnostic d'une hépatite C récemment acquise, d'une hépatite C chronique, d'une réinfection virale C</p>	<p>Tous les patients suspects d'infection virale C récemment acquise de novo devraient avoir une recherche des Ac anti VHC et de l'ARN du VHC dans le sérum ou le plasma. (A) Tous les patients suspects d'hépatite C chronique devraient avoir une recherche des Ac anti VHC dans le sérum ou le plasma comme test de 1ère ligne. (A) Si les Ac anti VHC sont positifs chez les patients suspects d'hépatite C chronique, l'ARN du VHC devrait être recherché. (A) Une réinfection virale C devrait être suspectée en cas de réapparition de l'ARN du VHC après RVS chez des personnes ayant des facteurs de risque pour le VHC et confirmée par la démonstration que l'infection est causée par un génotype différent ou par séquençage, suivi d'une analyse phylogénétique, que l'infection est causée par une souche différente en cas de même génotype que l'infection initiale. (A) Les Ac anti VHC devraient être recherchés par des tests immuno-enzymatiques dans le sérum ou le plasma. (A) L'ARN du VHC devrait être déterminé dans le sérum ou le plasma par une méthode moléculaire sensible dont la limite de détection basse est <math>\leq 15</math> UI/ml. (A)</p>
<p><b>AASLD/ISDA 2020 (4)</b> <b>USA</b></p>	<p>Test initial du VHC et suivi</p>	<p>Une recherche des Ac anti VHC suivie d'un test réflexe de recherche de l'ARN du VHC par PCR ((réalisation de la PCR systématique en cas de sérologie VHC positive) est recommandée pour le dépistage initial du VHC. (A) Chez les personnes qui ont une sérologie négative et qui ont été exposées au VHC dans les 6 mois précédents, une recherche de l'ARN du VHC ou des Ac anti VHC 6 mois ou plus après le facteur de risque est recommandé. L'ARN du VHC peut être considéré chez les personnes immunodéprimées. (A) Chez les personnes à risque de réinfection après une clairance virale spontanée ou après traitement, le recherche de l'ARN du VHC est recommandée car les Ac anti VHC seront positifs. (A) Les personnes ayant des Ac anti VHC positifs et un ARN du VHC négatif doivent être informés qu'ils n'ont pas d'hépatite C active mais qu'ils ne sont pas protégés d'une réinfection. (A)</p>

	Diagnostic d'une hépatite aiguë	Le dépistage des Ac anti VHC et de l'ARN du VHC est recommandé quand une hépatite C aiguë est suspectée à cause de facteurs de risque d'exposition au virus, d'une présentation clinique d'hépatite aiguë ou d'une augmentation des ALAT. (A)
<b>BMJ Best Practice Hepatitis C 2021 (5) UK</b>	Investigations	<p>Les Ac anti VHC positifs par tests immunoenzymatiques indiquent une infection active (aiguë ou chronique) ou une infection passée résolue.</p> <p>Les Ac anti VHC par tests immunoenzymatiques sont recommandés pour le diagnostic initial</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-si la sérologie est positive, l'ARN du VHC doit être recherché pour confirmer une virémie.</li> <li>-si l'ARN du VHC est négatif, il n'y a pas d'infection active et aucun contrôle n'est requis. Un nouveau test est à considérer 6 mois ou plus après un facteur de risque chez les personnes ayant eu une exposition au VHC 6 mois avant.</li> </ul> <p>L'ARN du VHC par PCR indique une infection active</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Un test réflexe de recherche de l'ARN du VHC par PCR est recommandé après une sérologie positive. Si l'ARN du VHC est négatif, il n'y a pas d'infection active et aucun contrôle n'est requis sauf en cas de facteur de risque. Les personnes ne sont pas protégées d'une réinfection.</li> <li>-un dépistage initial par ARN du VHC peut être considéré en 1<sup>ère</sup> intention chez les patients immuno-déprimés ou ceux dont l'exposition est antérieure à 6 mois car ces patients peuvent avoir une séroconversion retardée.</li> <li>-une recherche de l'ARN du VHC par PCR est requise pour diagnostiquer une réinfection virale après une clairance du virus car les Ac anti VHC resteront positifs.</li> <li>-15 à 45% des personnes exposées au virus peuvent éliminer le virus sans traitement. Les Ac anti VHC resteront positifs mais l'ARN du VHC sera négatif.</li> </ul>

### Proposition de définitions

Le diagnostic d'une infection par le VHC récemment acquise se pose sur la base d'une détection dans le sérum et/ou le plasma de l'ARN du VHC, associée ou non à la présence d'anticorps anti-VHC dans le sérum ou le plasma, détectés par des tests immunologiques de 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> génération. Le diagnostic sera certain si une séroconversion anti-VHC peut être documentée ou très probable en cas de cytolysse supérieure à 10 fois la limite supérieure de la normale des transaminases et/ou d'ictère, en l'absence d'autres causes d'hépatite aiguë ou de maladie chronique du foie et/ou en présence de facteurs de risque d'infection. (Grade A)

Le diagnostic d'une infection chronique par le VHC se pose sur la base de la présence d'anticorps anti-VHC dans le sérum ou le plasma détectés par des tests immunologiques de 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> génération, associée à la détection dans le sérum et/ou le plasma de l'ARN du VHC depuis au moins 6 mois et/ou en l'absence de critères d'hépatite C récemment acquise. (Grade A)

Le diagnostic d'une rechute virologique se pose sur la base de la détection de l'ARN du VHC 12 à 24 semaines suivant la fin du traitement (Grade A)

Le diagnostic d'une réinfection virale C se pose sur la base d'une réapparition de l'ARN du VHC plus de 12 à 24 semaines après une réponse virologique soutenue ou après une clairance spontanée du virus, si les facteurs de risque sont poursuivis, et si possible sur la démonstration que l'infection est causée par un génotype différent, ou par une souche phylogéniquement éloignée en cas de même génotype, que l'infection initiale. (Grade A)

## 2. Comment faire le dépistage ?

### 2.1. Quelles sont les méthodes diagnostiques utilisées ?

Les anticorps totaux anti-VHC doivent être recherchés dans le sérum et/ou le plasma par des tests immuno logiques de 3ème ou 4ème génération. L'ARN du VHC doit être détecté dans le sérum et/ou le plasma par une méthode moléculaire sensible en temps réel dont la limite de détection basse est  $\leq 15$  UI/ml (2–6).

### 2.2. Mettre le lien Comment dépister une hépatite C récemment acquise ?

Tous les patients suspects d'infection VHC récemment acquise doivent être testés pour la recherche des anticorps totaux anti-VHC et de l'ARN du VHC dans le sérum et/ou le plasma.

Les patients suspects d'infection VHC récemment acquise ayant des anticorps anti-VHC positifs et un ARN du VHC négatif doivent avoir une nouvelle recherche de l'ARN du VHC 12 à 24 semaines plus tard pour confirmer la clairance définitive du virus.

### 2.3. Comment dépister une hépatite C chronique ?

Tous les patients suspects d'infection chronique par le VHC doivent être testés pour la recherche des anticorps totaux anti-VHC en première intention. Si les anticorps anti-VHC sont positifs, l'ARN du VHC doit être recherché dans le sérum et/ou le plasma. Un test réflexe pour la recherche de l'ARN du VHC chez les patients ayant une sérologie VHC positive devrait être proposé pour raccourcir les délais de prise en charge.

Chez les patients suspects d'infection chronique par le VHC ayant des anticorps anti-VHC positifs et un ARN du VHC négatif, il est conseillé, au nom des bonnes pratiques cliniques, de faire une nouvelle recherche de l'ARN du VHC 4 à 12 semaines plus tard pour confirmer la guérison spontanée de l'hépatite.

### 2.4. Comment dépister une réinfection virale C ?

Une réinfection virale C doit être suspectée si l'ARN du VHC réapparaît après une réponse virologique soutenue chez des personnes dont le facteur de risque d'infection virale persiste et doit être confirmée par la démonstration que l'infection est causée par un génotype différent ou par une souche différente en cas de même génotype que l'infection initiale.



**Tableau 1 : Recommandations de bonne pratique**

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Titre – Méthode</b>	<b>Recherche systématique de la littérature</b>	<b>Thème principal</b>	<b>Gradation</b>	<b>Groupe d'experts pluridisciplinaire</b>	<b>Relecture (R) –Validation externe (V)</b>
<b>0</b>	Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>EASL, 2020 (3) J Hepatol Europe</b>	EASL recommendations on treatment of hepatitis C : final update of the series	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>AASLD-ISDA 2020 (4) USA</b>	AASLD/ISDA HCV guidance panel. Recommendations for testing, managing and treating Hepatitis C. Updated August 27, 2020	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>BMJ 2021 (5) UK</b>	Best Practice Hepatitis C	OUI	VHC	NON	NON	R oui V non

**Tableau 2 : Résultats des recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<p><b>AFEF 2018 (2)</b> <b>France</b></p>	<p>Tests virologiques</p>	<p>En cas de sérologie C positive il s'agit soit d'une hépatite C aiguë, d'une hépatite C chronique ou d'une hépatite C guérie.</p> <p>Si l'ARN du VHC est négatif, à 2 reprises il s'agit d'une hépatite C guérie.</p> <p>Si l'ARN du VHC est positif depuis moins de 6 mois, il s'agit d'une hépatite C aiguë et depuis plus de 6 mois d'une hépatite C chronique</p>
<p><b>EASL, 2020 (3)</b> <b>J Hepatol</b> <b>Europe</b></p>	<p>Diagnostic d'une hépatite C récemment acquise, d'une hépatite C chronique, d'une réinfection virale C</p>	<p>Tous les patients suspects d'infection virale C récemment acquise de novo devraient avoir une recherche des Ac anti VHC et de l'ARN du VHC dans le sérum ou le plasma. (A)</p> <p>Tous les patients suspects d'hépatite C chronique devraient avoir une recherche des Ac anti VHC et de dans le sérum ou le plasma comme test de 1ère ligne. (A)</p> <p>Si les Ac anti VHC sont positifs chez les patients suspects d'hépatite C chronique, l'ARN du VHC devrait être recherché. (A)</p> <p>Une réinfection virale C devrait être suspectée en cas de réapparition de l'ARN du VHC après RVS chez des personnes ayant des facteurs de risque pour le VHC et confirmée par la démonstration que l'infection est causée par un génotype différent ou par séquençage, suivi d'une analyse phylogénétique, que l'infection est causée par une souche différente en cas de même génotype que l'infection initiale. (A)</p> <p>Les Ac anti VHC devraient être recherchés par des tests immuno-enzymatiques dans le sérum ou le plasma. (A)</p> <p>L'ARN du VHC devrait être déterminé dans le sérum ou le plasma par une méthode moléculaire sensible dont la limite de détection basse est <math>\leq 15</math> UI/ml. (A)</p>
<p><b>AASLD-ISDA 2020 (4)</b> <b>USA</b></p>	<p>Test initial du VHC et suivi</p>	<p>Une recherche des Ac anti VHC suivie d'un test réflexe de recherche de l'ARN du VHC par PCR est recommandée pour le dépistage initial du VHC. (A)</p> <p>Chez les personnes qui ont une sérologie négative et qui ont été exposées au VHC dans les 6 mois précédents, une recherche de l'ARN du VHC ou des Ac anti VHC 6 mois ou plus après le facteur de risque est recommandé. L'ARN du VHC peut être considéré chez les personnes immunodéprimées. (A)</p> <p>Chez les personnes à risque de réinfection après une clairance virale spontanée ou après traitement, le recherche de l'ARN du VHC est recommandée car les Ac anti VHC seront positifs. (A)</p> <p>Les personnes ayant des Ac anti VHC positifs et un ARN du VHC négatif doivent être informés qu'ils n'ont pas d'hépatite C active mais qu'ils ne sont pas protégés d'une réinfection. (A)</p>

<p><b>BMJ 2021</b> <b>(5)</b> <b>UK</b></p>	<p>Investigations</p>	<p>Les Ac anti VHC positifs par tests immunoenzymatiques indiquent une infection active (aiguë ou chronique) ou une infection passée résolue.</p> <p>Les Ac anti VHC par tests immunoenzymatiques sont recommandés pour le diagnostic initial</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-si la sérologie est positive, l'ARN du VHC doit être recherché pour confirmer une virémie.</li> <li>-si l'ARN du VHC est négatif, il n'y a pas d'infection active et aucun contrôle n'est requis. Un nouveau test est à considérer 6 mois ou plus après un facteur de risque chez les personnes ayant eu une exposition au VHC 6 mois avant.</li> </ul> <p>L'ARN du VHC par PCR indique une infection active</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Un test réflexe de recherche de l'ARN du VHC par PCR est recommandé après une sérologie positive. Si l'ARN du VHC est négatif, il n'y a pas d'infection active et aucun contrôle n'est requis sauf en cas de facteur de risque. Les personnes ne sont pas protégées d'une réinfection.</li> <li>-un dépistage initial par ARN du VHC peut être considéré en 1ère intention chez les patients immuno-déprimés ou ceux dont l'exposition est antérieure à 6 mois car ces patients peuvent avoir une séroconversion retardée.</li> <li>-une recherche de l'ARN du VHC par PCR est requise pour diagnostiquer une réinfection virale après une clairance du virus car les Ac anti VHC resteront positifs.</li> </ul>
---	-----------------------	---

### **Proposition de recommandations**

Il est recommandé de tester tous les patients suspects d'infection VHC récemment acquise en effectuant une recherche des anticorps totaux anti-VHC et de l'ARN du VHC dans le sérum et/ou le plasma. Il est recommandé, si les anticorps anti-VHC sont positifs et l'ARN du VHC est négatif, de faire une nouvelle recherche de l'ARN du VHC 12 à 24 semaines plus tard pour confirmer la clairance définitive du virus. (Grade A)

Il est recommandé de tester tous les patients suspects d'infection chronique par le VHC en effectuant une recherche des anticorps totaux anti-VHC en première intention. Il est recommandé, si les anticorps anti-VHC sont positifs, de rechercher l'ARN du VHC dans le sérum et/ou le plasma. (Grade A)

Il est recommandé de proposer un test réflexe (notifier sur l'ordonnance « faire de principe l'ARN du VHC si les anticorps anti VHC sont positifs ») pour la recherche de l'ARN du VHC chez les patients ayant nouvellement une sérologie VHC positive afin de raccourcir les délais de prise en charge. (Grade B)

Il est recommandé, si les anticorps anti-VHC sont positifs et l'ARN du VHC est négatif, d'effectuer une nouvelle recherche de l'ARN du VHC 12 à 24 semaines plus tard pour confirmer la guérison spontanée de l'hépatite. (Grade A)

Il est recommandé de considérer une réinfection virale C chez tous les patients dont le facteur de risque viral persiste, si l'ARN du VHC réapparaît après une réponse virologique soutenue et que l'infection est causée par un génotype différent, ou par une souche phylogénétiquement éloignée en cas de même génotype, que l'infection initiale. (Grade A)

## 3. Quels sont les objectifs du traitement ?

### 3.1. Guérir l'infection par le VHC.

L'objectif du traitement est d'obtenir une réponse virologique soutenue (RVS), synonyme de guérison virologique. La RVS est définie par un ARN du VHC indétectable dans le sérum et/ou le plasma par une méthode moléculaire sensible ayant une limite de détection basse  $\leq 15$  UI/ml, 12 ou 24 semaines après la fin du traitement (7).

#### 3.1.1. Prévenir, réduire ou annuler les complications hépatiques, extra hépatiques et le décès

La guérison virologique permet de prévenir et/ou contrôler toutes les complications liées au VHC :

- les manifestations hépatiques : la nécro-inflammation hépatique, la fibrose, la cirrhose, les décompensations de cirrhose, le carcinome hépatocellulaire (CHC). Cependant, chez les patients ayant une fibrose F3-F4 avant traitement, le dépistage du CHC semestriel doit être maintenu car une RVS permet de réduire mais pas d'annuler le risque de CHC (8),
- les manifestations extra hépatiques sévères (cutanées, rénales, neurologiques, hématologiques, articulaires, vasculaires, ...) en association ou non avec un traitement systémique (9),
- le décès(8).

#### 3.1.2. Améliorer la qualité de vie

Une amélioration de la qualité de vie physique et mentale des patients après RVS est également un objectif du traitement par AADs.

Une analyse post Hoc des données de 4 essais cliniques de phase 3 (ASTRAL-1,-2,-3 et -4) concernant 1701 patients traités par sofosbuvir/velpatasvir + ribavirine ou sofosbuvir + ribavirine ou sofosbuvir/velpatasvir chez des patients n'ayant pas de cirrhose, ou ayant une cirrhose compensée ou décompensée, a montré que les patients traités par sofosbuvir/velpatasvir amélioraient leurs scores de qualité de vie pendant le traitement et après RVS, et plus particulièrement en cas de cirrhose décompensée (10). Une amélioration des scores de la qualité de vie a également été montrée chez 1160 patients, traités par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ou par sofosbuvir/velpatasvir dans les essais POLARIS 2 et 3 pendant et après le traitement. En analyse multivariée, dépression, anxiété et cirrhose étaient les facteurs indépendants les plus habituels de la diminution des scores de qualité de vie. (11). Chez 748 patients traités par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ou sofosbuvir/velpatasvir ou placebo dans les essais POLARIS 1 et 4, il a été montré chez les patients traités par AADs une amélioration des scores de qualité de vie par rapport au groupe traité par placebo (12).

Chez 39 patients traités par AADs, une évaluation avant et après traitement de leur qualité de vie par le score SF-36 et de leur état neuro-psychologique par des scores spécifiques (de dépression, d'anxiété, d'alexithymie) a montré que les symptômes neuro-psychologiques influençaient fortement la qualité de vie des patients infectés par le VHC et que les tests neuro-psychologiques étaient significativement améliorés après le traitement par AADs (13).

Les données de vie réelle à partir d'une étude de cohorte allemande en cours, non interventionnelle, multicentrique, prospective, observationnelle, incluant 2 354 patients traités par glecaprevir/pibrentasvir montrent que les qualités de vie physique et mentale (selon les scores SF-36 somatique et SF-36 mental) sont améliorées chez 41,6% et 53,8% de la population totale et plus particulièrement chez les

usagers de drogue actifs, les personnes ayant des troubles psychiatriques (57,7% pour les 2 groupes) et les personnes ayant un mésusage de l'alcool (57,1% et 51,4%) (14).

Des données françaises, chez 931 sujets traités par différents schémas thérapeutiques d'AADs sans IFN dans 11 essais cliniques, montrent une amélioration significative des scores de qualité de vie chez 594 patients traités sans RBV (LDV/SOF, SOF/VEL, SOF/VEL/VOX) pendant le traitement et après les RVS 12 et RVS 24 par rapport aux 202 patients traités avec RBV (SOF/RBV ± LDV) et par rapport aux patients traités par placebo (15).

### **3.2. Éviter la transmission de l'infection par le VHC.**

Dans les populations à risque comme les usagers de drogue intra veineuse (UDIV), les hommes qui ont des relations sexuelles avec des hommes (HSH), les travailleur(euse)s du sexe, les prisonniers..., le traitement précoce des personnes infectées par le VHC permet d'éviter la transmission du virus (2–5).

Le traitement des femmes jeunes permettrait d'éviter la contamination mère-enfant à l'occasion d'une grossesse ultérieure (3–5,16–19).

**Tableau 3 : Recommandations de bonne pratique**

<b>Auteur, année, pays</b>	<b>Titre – Méthode</b>	<b>Recherche systématique de la littérature</b>	<b>Thème principal</b>	<b>Gradation</b>	<b>Groupe d'experts pluridisciplinaire</b>	<b>Relecture (R) –Validation externe (V)</b>
<b>AFEF 2018 (2) France</b>	Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>EASL, 2020 (3) J Hepatol Europe</b>	EASL recommendations on treatment of hepatitis C : final update of the series	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>AASLD-ISDA 2020 (4) USA</b>	AASLD/ISDA HCV guidance panel. Recommendations for testing, managing and treating Hepatitis C. Updated August 27, 2020	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>RANZCOG 2018 (17) Australie Nouvelle Zélande</b>	Management of hepatitis C in pregnancy	OUI	VHC et grossesse	OUI	OUI	R oui V non
<b>BMJ 2021 (5) UK</b>	Best Practice Hepatitis C	OUI	VHC	NON	NON	R oui V non

**Tableau 4 : Résultats des recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<b>AFEF 2018 (2)</b> <b>France</b>	Guérir du VHC signifié	ARN du VHC indétectable 12 semaines après l'arrêt du traitement Guérison clinique = disparition des symptômes généraux et extrahépatiques Guérison hépatique = régression de la fibrose voire de la cirrhose Diminution des complications extrahépatiques Prévention primaire et secondaire des complications de la cirrhose Diminution de la contamination
<b>EASL, 2020 (3)</b> <b>J Hepatol</b> <b>Europe</b>	But du traitement  Critère de réponse au traitement	Guérir le VHC permet de prévenir les complications de la maladie hépatique et des maladies extra-hépatiques (incluant la nécro-inflammation hépatique, la fibrose, la cirrhose, la décompensation de cirrhose, le CHC, les manifestations extra-hépatiques sévères et le décès), d'améliorer la qualité de vie, de diminuer la stigmatisation et de prévenir la transmission. (A)  Le critère de réponse au traitement est l'indéteçtabilité de l'ARN du VHC dans le sérum ou le plasma par une méthode moléculaire sensible dont la limite de détection basse est $\leq 15$ UI/ml, 12 ou 24 semaines après la fin du traitement (= réponse virologique soutenue). (A) Chez les patients ayant une fibrose avancée (F3) ou une cirrhose (F4), le dépistage du CHC doit être poursuivi car la RVS réduit mais n'annule pas le risque de CHC. (A)
<b>AASLD-ISDA 2020 (4)</b> <b>USA</b>	Objectif du traitement	L'objectif du traitement est de réduire la mortalité globale et les conséquences néfastes de la maladie hépatique, incluant la maladie hépatique terminale et le CHC en obtenant une guérison virologique définie par la RVS. (A)
<b>RANZCOG 2018 (17)</b> <b>Australie</b> <b>Nouvelle Zélande</b>	Prise en charge de l'hépatite C pendant la grossesse	Toutes les femmes enceintes devraient avoir un dépistage du VHC. (Recommandation basée sur un consensus). Il est recommandé que les femmes enceintes qui ont des Ac anti VHC positifs aient une recherche de l'ARN du VHC car le risque de transmission périnatale dépend de la présence de l'ARN du VHC. (A) Le risque de transmission verticale est augmenté en cas de charge virale élevée, de rupture prolongée de membranes et de procédures invasives. (Recommandation basée sur un consensus)



Tableau 5 : Revues systématiques de la littérature et méta-analyses

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
<b>International Therapeutic Guidelines for patients with HVC-related extra-hepatic disorders. A multidisciplinary expert statement</b> <b>Autoimmunity Reviews (9)</b>	Revue systématique de la littérature spécifique  Avis d'experts : International Study Group of Extrahepatic Manifestations related to Hepatitis C virus Infection (ISG-EHCV)  Groupes d'experts reconnus dans chaque champ de manifestations extra-hépatiques  AADs et/ou traitements traditionnels pathogénétiques	Mieux définir les meilleurs critères de traitement des AADs et/ou autres approches thérapeutiques des atteintes extra-hépatiques liées au VHC	Études avec INF et sans IFN  Études avec traitement étiologique antiviral et traitement spécifiques d'organe  Vascularites cryoglobulinémiques  Lymphomes  Maladies rénales associées au VHC	RVS  Réponse clinique partielle (RP) ou complète (RC) = amélioration ou disparition des signes extra-hépatiques  Tolérance	*Vascularites cryoglobulinémiques °Traitement par AADs -RVS élevée -RC ou RP 50 à 100% selon les études AADs -Bonne tolérance °Traitements non étiologiques -Corticoïdes, ciclophosphamide, azathioprine, rituximab, apherèse -Formes sévères -Avant, pendant ou après les AADs *Lymphomes -Traitement par AADs 1ere ligne des lymphomes de bas grade si un traitement conventionnel n'est pas nécessaire en urgence -Lymphomes agressifs (lymphomes B diffus à grandes cellules) Traitement conventionnel R-CHOP puis traitement par AADs. Traitement dans le même temps à étudier *Maladies rénales associées au VHC (néphrite ou glomérulonéphrite cryoglobulinémique) -Traitement par AADs amélioration de la fonction rénale et réduction de la protéinurie (peu de données) -Traitement non étiologique

1ere ligne en cas d'atteinte rénale sévère et rapidement progressive

Corticoïdes fortes doses, plasmaphérèse, ciclophosphamide, mycophenolate mofetil ou rituximab

Tableau 6 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

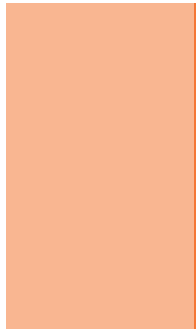
Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Younossi ZM, 2017 Clin Gastroenterol Hepatol (10)	Analyse post hoc des études ASTRAL 1, 2, 3 et 4  Études multicentriques de phase 3	1701 patients VHC Tous génotypes Non cirrhotiques Cirrhose compensée Cirrhose décompensée  SOF/VEL+RBV 12 sem n = 87 SOF+RBV 12 ou 24 sem n = 401 SOF/VEL 12 ou 24 sem n = 1213	4 questionnaires de RRP (résultats rapportés par les patients) à l'initiation pendant et après le traitement Forme courte du SF-36 Questionnaire de fatigue chronique (FACIT-F) Questionnaire VHC maladie chronique (CLDQ-HCV)  Dégradation de l'activité et de la productivité au travail (WPAI)	Comparaison des RPPs à l'initiation du traitement et après le traitement chez les patients n'ayant pas de cirrhose (n = 1112), ceux ayant une cirrhose compensée (n = 338) et ceux ayant une cirrhose décompensée (n = 251)	*RRPs à l'initiation du traitement 33,5% plus bas chez les cirrhotiques décompensés vs les patients n'ayant pas de cirrhose (p<0.05)  *Schémas avec RBV RRPs pendant le traitement  Aucun changement entre les patients ayant une cirrhose compensée ou décompensée RRPs après le traitement (12 à 24 sem)  Amélioration des RRP quel que soit le statut de fibrose de 14.2% à S+12 et de 17,1% et S+24  *Schémas sans RBV RRPs pendant le traitement  Amélioration dès la 4eme semaine de traitement en cas de cirrhose et de cirrhose décompensée   En analyse multivariée  Cirrhose compensée associée à 2,3 à 5% d'amélioration des RRP après SOF/VEL (p<0,05)	Niveau de preuve 1  Amélioration significative des scores de qualité de vie en particulier chez les patients ayant une cirrhose décompensée pendant et après le traitement par SOF/VEL

					Cirrhose décompensée associée à 5,5 à 9,1% d'amélioration des RRP après SOF/VEL (p<0,002)	
<b>Younossi ZM, 2018 Aliment Pharmacol Ther (11)</b>	Analyse des RRP Études multicentriques de phase 3 POLARIS 2 et 3	VHC Cirrhose ou non cirrhotique Naïfs d'AADs Tous génotypes Naïfs ou prétraités par IFN peg RBV Naïfs d'AADs  1160 patients SOF/VEL/VOX n= 611 SOF/VEL n= 549  Hommes 55,9% Age moyen 52,8 ± 11 ans Cirrhose 33,9% Naïfs de tout traitement 75,4% RVS 12 95-98%	4 questionnaires de RRP (résultats rapportés par les patients) à l'initiation, pendant après le traitement  Forme courte du SF-36  Questionnaire de fatigue chronique (FACIT-F)  Questionnaire VHC maladie chronique (CLDQ-HCV)  Dégradation de l'activité et de la productivité au travail (WPAI)	Comparaison des RRP à l'initiation du traitement et après le traitement (à 12 et 24 semaines)  Score sur une échelle de 0 à 100	*RRP pendant le traitement Amélioration de tous les RRP sauf 1 entre +2,3 et +15 points dans les 2 groupes de traitement *RRP après le traitement Amélioration de tous les scores Entre +2,7 et +16,7 à S+12 et +3,9 et +20,1 à S+24)  En analyse multivariée  Dépression, anxiété et cirrhose = facteurs indépendants de scores de qualité de vie plus mauvais	Niveau de preuve 1  Impact positif significatif pendant le traitement et après RVS de SOF/VEL ± VOX sur les scores de qualité de vie
<b>Younossi ZM 2018 Clin Gastroenterol Hepatol (12)</b>	Analyse des RRP Essais multicentriques de phase 3 POLARIS 1 et POLARIS 4	748 patients prétraités Par AADs VHC Tous génotypes non cirrhotiques ou ayant une cirrhose compensée  SOF/VEL/VOX n= 445	4 questionnaires de RRP (résultats rapportés par les patients) à l'initiation, pendant après le traitement  Forme courte du SF-36	Comparaison des RRP à l'initiation du traitement et après le traitement (à 12 et 24 semaines)  Score sur une échelle de 0 à 100	*RRP à l'initiation du traitement Aucune différence entre les groupes *RRP pendant le traitement SOF/VEL/VOX vs SOF/VEL ou PBO : taux plus élevé d'EI gastrointestinaux (p = 0,0001). *RVS12 SOF/VEL/VOX 96,9%	Niveau de preuve 1  Les combinaisons SOF/VEL ± VOX augmentent les scores de qualité de vie pendant et après RVS par rapport au PBO

		SOF/VEL n= 151 PBO n= 152	Questionnaire de fatigue chronique (FACIT-F)  Questionnaire VHC maladie chronique (CLDQ-HCV)  Dégradation de l'activité et de la productivité au travail (WPAI)		SOF/VEL 90,1% (p = 0,0008).  *RRPs à la fin du traitement  Amélioration de +2.5 à +9.1 points, dans les 2 groupes traités par SOF/VEL ± VOX et pas dans le groupe PBO  *RRPs après la fin du traitement  +11,1 points à S+12  +16,6 points à S+24 24 sans différences entre les groupes SOF/VEL/VOX et SOF/VEL    En analyse multivariée être traité est associé à une amélioration plus élevée des RRP que de ne pas l'être	
<b>Cornberg M 2022</b> <b>Viruses (14)</b> <b>151 centres</b> <b>Allemagne</b>	Étude en cours multicentrique non interventionnelle prospective observationnelle de cohorte Deutsche Hepatitis Register C-register DHC-R	Du 28 mai 2017 au 17 janvier 2021  Tous génotypes  Co-infection VIH  Non cirrhotique ou cirrhose compensée  Naïfs ou prétraités  2354 patients inclus traités ou en cours de traitement  1964 patients avec données de RVS12  Population totale n= 2354  Hommes 69,4% (1634)  Caucasiens 95,2% (2242)  Age médian 46 (18-87) ans	GLE/PIB 100/40 mg 3 cp par jour 8 ou 12 semaines  RRPs (SF-36) à l'initiation du traitement n= 889  RRPs (SF-36) à S+12 n= 351	Critères secondaires  Évaluation des RRP	RRPs à S+12 (n = 351)  Patients avec ≥ 2,5 points d'amélioration à S+12 par rapport à l'initiation du traitement  -Physique  Total 41,6% (146)  TSO 57,5% (44/77)  UDIV 76,9% (10/13)  Psy 57,7% (30/52)  Alcool 57,1% (20/35)  VIH 38,7% (12/31)  Migrants 39,1% (54/138)  Migrants de l'Est 42% (29/69)  -Mental  Total 53,8% (189)  TSO 55,8% (43/77)	Niveau de preuve 2  Amélioration des scores de qualité de vie physiques et mentaux chez près de la moitié des patients  traités par GLE/PIB

	->65 ans 6,6% (156/2354) IMC moyen 25,6 (± 5,0) kg/m2 Poids médian 75 (35-180) kg Non traités 90,6% (2133) G1 52,3% (1231) G1a 68,3% (841/1231) G1b 29,3% (361/1231) Autres 2,4% (29/1231) G2 5,6% (131) G3 35,6% (837) G4 4,8% (112) G5 0,1% (2) G6 0,3% (8) G mixés 0,8% (20) G inconnu 0,6% (13) PLQ médiane 218 000 (17 500-616 000)/µl Sans cirrhose 86,4% (2033) F0-F1 19,9% (469) F2 8,1% (191) F3 2,5% (58) F4 13,6% (321) Données de fibrose manquantes 1315 Aucune comorbidité n = 1378 TSO n= 609 UDIV n= 87 Troubles psychiatriques n= 322			UDIV 69,2% (9/13) Psy 57,7% (30/52) Alcool 51,4% (18/35) VIH 51,6% (16/31) Migrants 52,9% (73/138) Migrants de l'Est 56,5% (39/69)	
--	---	--	--	---	--

		<p>Consommation/dépendance alcool n = 170</p> <p>VIH n= 142</p> <p>Migrants n = 977</p> <p>Migrants de l'Est° n= 474</p>				
<p><b>Cacoub P, 2018</b></p> <p><b>Value Health (15)</b></p>	<p>Analyse post hoc</p> <p>11 essais multicentriques multinationaux de phase 3</p>	<p>VHC</p> <p>Tous génotypes</p> <p>Naïfs ou prétraités</p> <p>Ayant ou non une cirrhose compensée</p> <p>± VIH</p> <p>Patients inclus en France</p> <p>931 patients</p> <p>11 patients traités par SOF + IFN + RBV exclus de la comparaison</p> <p>920 patients</p> <p>SOF+RBV ± LDV n= 202</p> <p>SOF/LDV ou SOF/VEL ou SOF/VEL VOX n = 594</p> <p>PBO n=124</p> <p>Age moyen 53,7 ± 9,6 ans</p> <p>Hommes 60,3%</p> <p>Caucasiens 89,2%</p> <p>IMC moyen 25,3 ± 4,3 kg/m2</p> <p>G1 45,9%</p> <p>G2 8,2%</p>	<p>4 questionnaires de RRP (résultats rapportés par les patients) à l'initiation, pendant, après le traitement</p> <p>Forme courte du SF-36</p> <p>Questionnaire de fatigue chronique (FACIT-F)</p> <p>Questionnaire VHC maladie chronique (CLDQ-HCV)</p> <p>Dégradation de l'activité et de la productivité au travail (WPAI)</p>	<p>Comparaison des RPPs à l'initiation du traitement et après le traitement (à 12 et 24 semaines) selon les schémas thérapeutiques</p> <p>(SOF + INF + RBV exclu de la comparaison)</p>	<p>*RVS12</p> <p>Schémas avec RBV sans INF 87,1%</p> <p>Schémas sans RBV sans INF 97,6%</p> <p>PBO 0%</p> <p>*RRPs à l'initiation</p> <p>Pas de différence entre les groupes</p> <p>*RRPs à la fin du traitement</p> <p>Schémas SOF+RBV ± LDV : diminution modérée des scores de -7,9%</p> <p>PBO pas de changement</p> <p>Schémas sans RBV : amélioration de +7,9% des scores</p> <p>*RRPs après les RVS12 et 24</p> <p>A S+12 : amélioration de +10,3% dans tous les groupes traités</p> <p>A S+24 : amélioration de +12,7% des schémas avec RBV et amélioration de +13,3% des schémas sans RBV</p>	<p>Niveau de preuve 1</p> <p>Amélioration significative des scores de qualité de vie pendant le traitement et après RVS chez les patients français traités sans RBV par des schémas à base de SOF dans des essais de phase 3</p>



G3 28%  
G4 13,9%  
G5 3%  
G6 1%  
Naïfs 50%  
Cirrhose 33,6%  
VIH 3,9%

### **Proposition de recommandation**

Il est recommandé de traiter le VHC pour obtenir une guérison de l'infection virale C permettant de prévenir, réduire ou annuler les complications hépatiques, les manifestations extra hépatiques et les décès liés au VHC, améliorer la qualité de vie des personnes et éviter la transmission du virus. (Grade A)



## 4. Quels patients doit-on traiter ?

### 4.1. Tous les patients jamais traités ou prétraités ayant une hépatite C récemment acquise ou chronique doivent être considérés pour un traitement antiviral

Le traitement est universel, quels que soient le niveau de fibrose, l'âge ou l'existence de comorbidités (voir chapitres dédiés)

### 4.2. Le traitement est urgent /rapide dans certaines situations.

#### 4.2.1. Patients à risque de maladie hépatique d'évolution rapide :

- Fibrose significative F2 ou F3 ou cirrhose
- Patients ayant une récurrence virale C après transplantation hépatique
- Patients ayant une transplantation d'organe solide non hépatique ou de moelle, une co-infection par le VHB ou le VIH, un diabète, une consommation d'alcool excessive.

#### 4.2.2. Patients ayant des manifestations extra-hépatiques telles que vascularite cryoglobulinémique, néphropathie liée au VHC, lymphome B non Hodgkinien

#### 4.2.3. Patients à risque de transmission élevée

- Personnes à haut risque de transmission : usagers de drogue intraveineuse, HSH ayant des pratiques sexuelles à risque, travailleur(euse)s du sexe, femmes en âge de procréer, patients en hémodialyse, prisonniers

**Tableau 7 : Recommandations de bonne pratique**

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Titre – Méthode</b>	<b>Recherche systématique de la littérature</b>	<b>Thème principal</b>	<b>Gradation</b>	<b>Groupe d'experts pluridisciplinaire</b>	<b>Relecture (R) –Validation externe (V)</b>
<b>AFEF 2018 (2) France</b>	Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France	OUI	VHC	NON	OUI	R oui V non
<b>EASL, 2020 (3) J Hepatol Europe</b>	EASL recommendations on treatment of hepatitis C : final update of the series	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>AASLD-ISDA 2020 (4) USA</b>	AASLD/ISDA HCV guidance panel. Recommendations for testing, managing and treating Hepatitis C. Updated August 27, 2020	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>BMJ 2021 (5) UK</b>	Best Practice Hepatitis C	OUI	VHC	NON	NON	R oui V non

**Tableau 8 : Résultats des recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<b>AFEF 2018 (2) France</b>	Objectif	Élimination de l'infection par le VHC en France Traitement universel
<b>EASL, 2020 (3) J Hepatol Europe</b>	Indications pour le traitement : qui doit être traité ?	Tous les patients naïfs ou prétraités qui ont une hépatite C récemment acquise ou une hépatite C chronique doivent être traités sans délai. (A) Le traitement devrait être urgent : -chez les patients ayant une fibrose significative (F2, F3) ou une cirrhose (F4) incluant les cirrhoses compensées (Child-Pugh A) et décompensées (Child-Pugh B ou C), -chez les patients ayant des manifestations extra-hépatiques significatives (vascularite symptomatique associée à une cryoglobulinémie mixte reliée au VHC, néphropathie reliée au VHC, lymphomes B non Hodgkiniens), -chez les patients ayant une récurrence du VHC après transplantation hépatique, -chez les patients à risque d'évolution rapide de la maladie hépatique à cause de comorbidités (transplantés d'organes solides non hépatiques, greffés de moelle, coinfections VIH ou VHB, diabète), -chez les personnes à risque de transmettre le VHC (HSH avec pratiques sexuelles à risque, UDIV, femmes en âge de procréer et qui veulent être enceintes, patients en hémodialyse, prisonniers). (A) Le traitement n'est pas recommandé chez les patients dont l'espérance de vie est limitée par une cause autre que le foie. (B)
<b>AASLD-ISDA 2020 (4) USA</b>	Traitement universel des adultes ayant une infection par le VHC	Le traitement antiviral est recommandé pour tous les adultes ayant une infection virale C aiguë ou chronique, sauf en cas d'espérance de vie limitée qui ne peut pas être améliorée par le traitement du VHC, la transplantation hépatique ou un autre traitement dédié. Les patients qui ont une espérance de vie limitée due à la maladie hépatique devraient être pris en charge par un expert. (A)
<b>BMJ 2021 (5)</b>	Approche	Le traitement doit être débuté chez tous les patients ayant une hépatite C aiguë sans attendre une résolution spontanée. Le traitement antiviral est recommandé chez tous les adultes ayant une infection virale C chronique, sauf en cas d'espérance de vie limitée qui ne peut pas être améliorée par le traitement du VHC, la transplantation hépatique ou un autre traitement dédié.

### **Proposition de recommandations**

Il est recommandé de traiter tous les patients ayant une hépatite C. (Grade A)

Il est recommandé de considérer un traitement urgent/rapide chez les patients :

1. à risque de maladie hépatique d'évolution rapide :

- fibrose F2, F3 ou F4,
- récurrence virale C après transplantation hépatique,
- transplantation d'organe solide non hépatique ou de moelle, co-infections par le VHB ou le VIH, diabète

2. ayant des manifestations extra-hépatiques telles que vascularite cryoglobulinémique, néphropathie liée au VHC, lymphome B non Hodgkinien

3. à haut risque de transmission : UDIV, HSH avec pratiques sexuelles à risque, femmes en âge de procréer, patients en hémodialyse, prisonniers. (Grade A)

## 5. Qui n'est pas éligible au traitement ?

### 5.1. Le traitement n'est pas recommandé chez les patients dont l'espérance de vie est limitée par une (des) comorbidité(s) non hépatique(s).

### 5.2. Le traitement n'est pas recommandé chez les femmes enceintes

Le dépistage universel du VHC pendant la grossesse améliore le pronostic des femmes infectées, permet d'identifier les nouveaux-nés infectés et s'inscrit dans la politique d'élimination globale du virus (16–19). Ce dépistage a été estimé coût-efficace dans des modèles anglo-saxons. Ce dépistage est recommandé en début de grossesse mais peut se faire à tous les stades.

L'infection par le VHC est associée à une incidence plus élevée de prématurité, de mort fœtale in utero et d'hypotrophie fœtale, à des taux plus élevés d'hémorragie ante et postpartum, de diabète gestationnel, de rupture prématurée des membranes et de cholestase gravidique justifiant un suivi multidisciplinaire des femmes (3,17).

Les données sur le traitement des femmes enceintes sont rares. Dans une étude de phase 1, chez 9 femmes enceintes traitées par SOF/LDV, le taux de RVS était de 100% avec peu d'effets secondaires (20). Dans une étude indienne chez 15 femmes et dans une étude chez des femmes enceintes de façon accidentelle durant le traitement par AADs, des données rassurantes ont également été publiées (21,22). Dans un travail chinois, 2 femmes enceintes traitées pendant 12 semaines en fin de grossesse par SOF/LDV à 31 semaines de grossesse et par SOF/VEL à 26 semaines de grossesse ont eu une RVS, les nouveaux-nés n'ont pas été infectés et avaient des paramètres de croissance normaux à 1 an de suivi (23).

Un essai prospectif est en cours avec SOF/VEL (NCT05140941) pendant 12 semaines, pris au 2ème ou 3ème trimestre de grossesse.

Le traitement par AADs des femmes enceintes ne peut pas être recommandé en raison du faible nombre de données publiées. Aucun des AADs n'a l'AMM pour une utilisation pendant la grossesse.

### 5.3. Le traitement peut être contre-indiqué dans de très rares situations

Le traitement peut être contre-indiqué en cas de co-médications avec certains agents inducteurs du cytochrome P450 /P-gp.

Les traitements anti-épileptiques de type carbamazépine, phénytoïne, phenobarbital, eliscarbazépine et primidone sont contre-indiqués avec le voxilaprevir (cf annexe 9). En cas d'impossibilité de remplacement de ces molécules, les patients ne peuvent pas être traités avec le voxilaprevir. Cette contre-indication pourrait être levée, si le voxilaprevir est obligatoire, par la durée très limitée des traitements antiviraux permettant éventuellement une modification temporaire du traitement anti-épileptique, sous couvert de la validation par les neurologues.

Avec les ADVs autres que le voxilaprevir, il faut faire un monitoring de leurs taux sériques et faire des adaptations posologiques, en utilisant les recommandations reportées sur [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) ou application smartphone HEP iChart.

Ces patients sont dits « difficiles » et les dossiers doivent être discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

**Tableau 9 : Recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
<b>EASL, 2020 (3) J Hepatol Europe</b>	EASL recommendations on treatment of hepatitis C : final update of the series	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>AASLD-ISDA 2020 (4) USA</b>	Hepatitis C guidance 2019 Update : AASLD-ISDA recommendations for testing, managing and treating Hepatitis C virus infection	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>RANZCOG 2018 (17) Australie Nouvelle Zélande</b>	Management of hepatitis C in pregnancy	OUI	VHC et grossesse	OUI	OUI	R oui V non

**Tableau 10 : Résultats des recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<p><b>EASL, 2020 (3)</b> <b>J Hepatol</b> <b>Europe</b></p>	<p>Contre-indications au traitement</p>	<p>Le traitement n'est pas recommandé chez les patients dont l'espérance de vie est limitée par une cause autre que le foie. (B)</p> <p>Il y a peu de contre-indications aux AADs. (A)</p> <p>L'utilisation de certains agents inducteurs du cytochrome P450/P-gp (carbamazepine, phénytoïne, phenobarbital) contre-indiquent tous les AADs s'ils ne peuvent pas être remplacés par d'autres traitements car il y a un risque de sous dosage des AADs. (A)</p> <p>Les traitements comprenant un inhibiteur de protéase tel que grazoprévir, glecaprévir ou voxilaprévir sont contre-indiqués chez les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C et chez les patients ayant un antécédent de décompensation de cirrhose. (A)</p>
<p><b>AASLD-ISDA 2020 (4)</b> <b>USA</b></p>	<p>Traitement universel des adultes ayant une infection par le VHC</p>	<p>Le traitement antiviral n'est pas recommandé en cas d'espérance de vie limitée qui ne peut pas être améliorée par le traitement du VHC, la transplantation hépatique ou un autre traitement dédié. A</p> <p>L'innocuité des AADs sans RBV n'a pas été établie pendant la grossesse et l'allaitement. (A)</p>
<p><b>RANZCOG 2018 (17)</b> <b>Australie</b> <b>Nouvelle Zélande</b></p>	<p>Traitement de l'hépatite C</p>	<p>Les traitements du VHC ne sont pas recommandés pendant la grossesse et l'allaitement. La RBV est tératogène. (A)</p>



Tableau 11 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Chappell CA, 2020 Lancet Microbe (20) USA	Étude monocentrique en ouvert phase I	29 femmes enceintes 18- 39 ans Entre 23 et 24 semaines de grossesse Grossesse unique sans anomalie fœtale connue G1 4 5 6 Naïves de SOF ou inhibiteurs N5SA Non cirrhotique  29 femmes screenées 31% (9/29) incluses 69% (20/29) exclues -34% (10/29) G 2, 3 -14% (4/29) usage de drogue -10% (3/29) refus de participer à l'étude -7% (2/29) accouchement ailleurs -3% (1/29) possible cirrhose 1 participante sur 9 exclue de l'analyse pharmacocinétique en raison d'une non adhésion au schéma thérapeutique  Groupe Femmes enceinte (GFE)	Étude pharmacocinétique de LDV/SOF pendant la grossesse  LDV/SOF 90/400 mg 1 fois par jour 12 semaines Début à 23 ou 24 semaines de grossesse  Comparé à un groupe de référence de femmes non enceintes ayant participé aux études de pharmacocinétique des essais de phase II et III	Critère principal Exposition plasmatique de LDV, SOF et GS 0331007 à 25-26, 29-30 et 33-34 semaines de grossesse.  Critères secondaires RVS12 Tolérance maternelle  Résultats sur la grossesse et l'accouchement  Tolérance chez les nouveau-nés : malformations majeures à la naissance, à 1-3 mois, à 6 et 12 mois ; ARN VHC à la naissance, à 1-3 mois, à 6 et 12 mois si CV VHC non documentée	Critère principal Pas de différence des paramètres pharmacocinétiques entre GFE et GR  Exposition au GS-331007 38% plus basse dans GFE que dans GR  RVS 100%  Tolérance maternelle EI liés au traitement : 56% (5/9) Grade 1 : 44% (4/9) -nausées ou vomissements : 33% (3/9) -diarrhée : 11% (1/9) Grade 2 : 11% (1/9) : fatigue EI entraînant arrêt du traitement : 0 Anomalie biologique pendant et en post traitement : 0 Accouchement 89% (8/9) délivrance à terme (37 semaines de grossesse ou plus) 100% (9/9) : poids de naissance normal	Niveau de preuve 2  Efficacité de LDV/SOF pendant la grossesse Bonne tolérance materno-foetale et des nouveaux-nés avec un suivi de 1 an post naissance  Mais peu de patientes et recul insuffisant concernant la tolérance à long terme chez les

	<p>Caucasienne : 100% (9/9)  Age médian : 31 (25-38)  FDR VHC multiples  -tatouages  -Sexe anal sans préservatif  -IVDU  89% (8/9) IVDU ancien  11% (1/9) transmission périnatale</p> <p>Groupe de référence (GF)  43 femmes  Age médian 52 ans (21-69)  Poids 70 kg (47- 136)  Caucasienne 91% (39/43)</p>	<p>avant, développement à 6 et 12 mois.</p>	<p>1 prématuré 36 semaines et 6 jours pour HTA gestationnelle sévère.</p> <p>Tolérance Nouveaux-nés  ARN VHC détectable dans le cordon : 0  Réa néonatale : 33% (3/9)  -syndrome de sevrage en opioïde : 22% (2/9)  -lésion du plexus brachial 11% (1/9)  Dans le suivi pendant 12 mois  ARN VHC positif : 0  EI : 60  EI lié au traitement : 0  Grade 1 : 67% (40/60)  Grade 2 : 25% (15/60)  Grade 3 : 7% (4/60)  Grade 4 : &lt; 2% (1/60)  EI grade 3 et 4 : hospitalisation  -syndrome de sevrage en opioïde 22% (2/9)  -maladie virale à 7 mois  -détresse respiratoire (Gr3) après dystocie de l'épaule (Gr4)  Paramètres de croissance (poids, taille, périmètre crânien) normaux : 100%  Référé pour retard au développement moteur : 22% (2/9)  Au dernier contact : développement neurologique normal : 100%  Anomalies congénitales : 0</p>	<p>nouveaux-nés</p>
--	---	---	--	---------------------

### **Proposition de recommandations**

Il n'est pas recommandé de proposer le traitement antiviral chez des personnes dont l'espérance de vie est limitée par des comorbidités non hépatiques. (Grade A)

Il n'est pas recommandé de proposer le traitement antiviral chez les femmes enceintes. (Grade A)

## 6. Quel est le bilan pré-thérapeutique ?

### 6.1. Bilan virologique

#### 6.1.1. Détection/ quantification de l'ARN du VHC

La détection/quantification de l'ARN du VHC dans le sérum ou le plasma doit être disponible avant d'initier un traitement antiviral. L'ARN du VHC doit être recherché par un test sensible et la charge virale C doit être exprimée en UI/ml et en Log UI/ml.

#### 6.1.2. Génotypage

En raison de l'utilisation de traitement pan-génotypique, le génotypage n'est pas indispensable dans l'idée de simplification du traitement. Il s'agit du concept : « test and treat ».

Cependant l'identification de certains génotypes/sous types, par analyse phylogénique d'une portion du gène NS5B (méthode de référence) avant l'initiation de la première ligne de traitement peut s'avérer utile pour optimiser les schémas thérapeutiques.

Récemment des sous-types distincts de ceux circulant en Europe (génotype 1 non 1a/1b [1l], génotype 2 non 2a/2b, génotype 3 non 3a [3b, 3g], génotype 4 non 4a/4d [4r] et sous types de génotypes 5 à 8 [6u, 6v]) ont été trouvés avec une forte prévalence en Afrique subsaharienne, en Chine, en Asie du Sud-Est et chez les migrants venant de ces régions. Certains de ces génotypes ont un polymorphisme naturel qui confère des résistances aux inhibiteurs de NS5A, entraînant un taux d'échec virologique inacceptable. Le génotypage (par analyse phylogénique d'une portion du gène NS5B) des virus des patients venant de ces régions devrait être fait pour optimiser les schémas thérapeutiques, y compris chez ceux qui ont eu un génotype par un test standard de détermination du génotype

Chez les sujets à risque de recontamination (HSH, UDIV), la détermination du génotype peut s'avérer utile afin de pouvoir différencier une nouvelle contamination d'une rechute le plus souvent tardive. Un prélèvement pour génotypage/sous typage pourrait être proposé chez ces patients lors de la 1ère infection mais sans retarder le traitement pangénotypique « test and treat ».

#### 6.1.3. Résistance

Les tests de résistance génotypique sont disponibles dans certains laboratoires dont le Centre National de Référence des Virus d'hépatites B, C et delta pour l'ensemble du territoire. Comme les nouveaux traitements sont très efficaces, même en cas de mutations de résistance avant traitement, il n'est pas recommandé de tester les patients avant une première ligne de traitement par AADs.

### 6.2. Évaluer la sévérité de la maladie hépatique

#### 6.2.1. Bilan standard

- Numération formule sanguine plaquettes, taux de prothrombine, INR, albuminémie, ASAT, ALAT, GGT, PAL, Bilirubine T/C, créatinine et mesure du DFG (CKD EPI), AFP,  $\beta$ HCG chez les femmes en âge de procréer,

- Échographie hépatique

## 6.2.2. Évaluation de la fibrose

### 6.2.2.1. Tests non invasifs

Plusieurs méthodes non invasives sont disponibles pour évaluer la fibrose hépatique (2):

- Mesure de l'élasticité hépatique (Fibroscan®)
- Tests sanguins: Fibrotest®, Fibromètre®

Tous ces tests permettent de bien identifier la cirrhose versus l'absence de fibrose. Ils sont cependant moins performants pour identifier les stades intermédiaires de fibrose. Les différents seuils de chaque méthode pour déterminer la fibrose avancée (F3) ou la cirrhose (F4) sont résumés dans les tableaux 1 et 2.

Mettre le lien Les combinaisons de marqueurs biologiques ou la combinaison d'une mesure de l'élasticité hépatique avec un marqueur biologique augmentent la précision des résultats.

Ces tests ne doivent pas être utilisés après le traitement car leur signification n'a pas été validée en termes de niveau de fibrose en post thérapeutique.

### 6.2.2.2. Ponction biopsie hépatique (PBH)

Elle est devenue exceptionnelle et pourrait se discuter en cas de causes connues ou suspectées d'hépatopathies associées au VHC (notamment hépatite auto immune, hépatite alcoolique aiguë...).

## 6.3. Évaluer les comorbidités

### 6.3.1. Autres virus

Il est recommandé de dépister les hépatites A et B et le VIH :

- IgG anti-VHA-pour le VHA, Ag HBs, Anticorps anti-HBc et anti-HBs pour le VHB. La vaccination doit être proposée en l'absence de contact avec ces virus.
- Sérologie VIH

### 6.3.2. Consommation d'alcool, de drogues

La quantification des consommations doit être réalisée et des mesures correctives mises en œuvre pour obtenir une réduction des consommations ou une abstinence.

### 6.3.3. Fonction rénale

Cf. bilan biologique initial

### 6.3.4. Poids

Une prise en charge spécifique du surpoids et de l'obésité devra être mise en œuvre.

### 6.3.5. Atteinte extra-hépatique

La recherche de signes cliniques et biologiques d'atteinte extra-hépatique doit également être effectuée : atteintes cutanée, neuro musculaire, articulaire, rénale, hématologique (24). En cas d'atteinte extra-hépatique, le dosage de la cryoglobulinémie doit être effectué.

La recherche d'un diabète est justifié car il existe une association épidémiologique entre diabète de type 2 et VHC (25) et le diabète est reconnu pour être une des plus fréquentes manifestations extra hépatiques du VHC (24). Le traitement du diabète est nécessaire. Les patients diabétiques peuvent avoir une amélioration du contrôle glycémique après guérison du VHC, pouvant résulter en une hypoglycémie symptomatique. Les taux de glucose des patients diabétiques débutant un traitement par AAD doivent être étroitement surveillés, en particulier au cours des trois premiers mois, et leur traitement antidiabétique doit être ajusté si nécessaire. Le médecin assurant la prise en charge du diabète du patient doit être informé lorsqu'un traitement par AAD est instauré.

### 6.3.6. ECG

Du fait de la possibilité de bradycardie associée au sofosbuvir avec ou sans prise d'amiodarone, une attention particulière est conseillée pour les patients ayant des troubles de conduction, troubles du rythme ou sous traitement anti-arythmique. Chez ces patients, une consultation en cardiologie préalable au traitement doit être proposée ainsi qu'une consultation en urgence en cas de malaise ou de fréquence cardiaque basse sous traitement.

## 6.4. Évaluer les interactions médicamenteuses

Les interactions des principaux groupes de médicaments (antirétroviraux, antidépresseurs, anti psychotiques, anti épileptiques, antiagrégants, anticoagulants, médicaments utilisés en cardiologie, hypolipémiants, immunosuppresseurs, chimiothérapie, produits illicites) avec les AADs sont reportées dans les tableaux en annexes 9 à 19.

Les interactions médicamenteuses peuvent être évaluées sur [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) ou application smartphone HEP iChart. Il faudra faire des adaptations thérapeutiques si nécessaire avant de débiter le traitement antiviral et pendant le traitement si de nouveaux médicaments sont introduits.

## 6.5. Évaluer la pertinence d'un programme d'éducation thérapeutique

Un programme d'éducation thérapeutique hospitalier ou en milieu associatif pourra être proposé.  
Mettre le lien

**Tableau 12 : Recommandations de bonne pratique**

<b>Auteur, année, pays</b>	<b>Titre – Méthode</b>	<b>Recherche systématique de la littérature</b>	<b>Thème principal</b>	<b>Gradation</b>	<b>Groupe d’experts pluridisciplinaire</b>	<b>Relecture (R) –Validation externe (V)</b>
<b>AFEF 2018 (2) France</b>	Recommandations AFEF pour l’élimination de l’infection par le virus de l’hépatite C en France	OUI	VHC	NON	OUI	R oui V non
<b>EASL, 2020 (3) J Hepatol Europe</b>	EASL recommendations on treatment of hepatitis C : final update of the series	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>AASLD-ISDA 2020 (4) USA</b>	AASLD/ISDA HCV guidance panel. Recommendations for testing, managing and treating Hepatitis C. Updated August 27, 2020	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>BMJ 2021 (5)</b>	Best Practice Hepatitis C	OUI	VHC	NON	NON	R oui V non





Le dépistage du CHC post thérapeutique doit aussi être réalisé chez les patients ayant une fibrose avancée (F3 en METAVIR). (B)

Le stade de fibrose doit être initialement déterminé par des méthodes non invasives incluant la mesure de l'élasticité hépatique ou les marqueurs biologiques sériques dont l'APRI et le FIB-4 qui ne sont pas chers et fiables. (A)

La ponction biopsie hépatique devrait être réservée en cas de doute sur de potentielles autres causes de maladie hépatique. (A)

Les méthodes non invasives ne devraient pas être utilisées pour déterminer le stade de fibrose après le traitement, car elles ne sont pas fiables dans cette situation. (B)

\*Détection/quantification de l'ARN du VHC et géotypage

La présence d'une virémie reflétée par la présence de l'ARN du VHC doit être démontrée avant de débiter le traitement. (A)

La détection et la quantification de l'ARN du VHC dans le sérum ou le plasma devraient être réalisées par une méthode moléculaire sensible dont la limite de détection basse est  $\leq 15$  UI/ml. (A)

Les traitements pangénotypiques incluant SOF/VEL et GLE/PIB peuvent être débutés sans connaître le géotype/ sous type viral avec une forte probabilité de succès. (A)

Il est toujours utile de déterminer le géotype/sous type si cette technique est disponible et ne limite pas l'accès aux soins pour identifier les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement adapté. (A)

Les migrants, venant de pays où des sous types différents et moins sensibles au traitement sont prévalents, pourraient bénéficier de la détermination du géotype/sous type par séquençage du gène NS5B ou d'autres régions, suivi d'une analyse phylogénétique pour identifier des sous types intrinsèquement résistants aux anti NS5A (comme les sous types 11, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v et d'autres sous types indéterminés) afin d'éviter un échec du traitement. (B)

\*Tests de résistance du VHC

Le recherche d'une résistance du VHC avant une 1ère ligne de traitement n'est pas recommandée. (A)

\*Évaluation des interactions médicamenteuses

Une évaluation des interactions médicamenteuses avant de débiter le traitement antiviral et avant de commencer de nouveaux traitements pendant le traitement antiviral est nécessaire chez tous les patients, basée sur les informations concernant chaque AAD prescrit (cf. tableaux des principales interactions ou cf. site internet [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) où les recommandations sont régulièrement mises à jour). (A)

Les interactions médicamenteuses sont à prendre en compte chez les patients coinfectés VHC/VIH et une attention particulière doit être portée aux ARVs qui sont contre-indiqués, non recommandés ou qui justifient des ajustements thérapeutiques selon les schémas thérapeutiques des AADs. (A)

		Les patients devraient être informés de l'importance de l'adhésion au traitement antiviral, de suivre les doses recommandées et d'indiquer l'utilisation de nouveaux médicaments, de médicaments sans prescription, de médicaments via internet et d'usage de drogue. (A)
<b>AASLD-ISDA 2020 (4) US</b>	Dépistage initial et suivi	<p>Un dosage de l'ARN du VHC quantitatif est recommandé avant de débiter le traitement antiviral pour documenter le taux de virémie initiale (charge virale initiale). (A)</p> <p>Un génotypage du VHC peut être considéré pour ceux chez qui cette information pourrait modifier les recommandations thérapeutiques. (A)</p>
	Conseils et prise en charge des personnes ayant une hépatite C active	<p>Les personnes ayant une hépatite C active devraient recevoir des conseils dans le but de réduire la progression de la maladie hépatique et de prévenir la transmission du virus. (B)</p> <p>Les patients ayant une hépatite C active devraient être informés que la consommation d'alcool doit être stoppée et si cela est nécessaire une prise en charge spécifique pour obtenir un arrêt des consommations devrait leur être proposée. (B)</p> <p>Toutes les personnes ayant une hépatite C devraient apprendre comment prévenir la transmission du virus aux autres. (A)</p> <p>La vaccination contre l'hépatite A et l'hépatite B est recommandée chez toutes les personnes ayant une hépatite C active ou susceptibles d'en avoir une. (B)</p> <p>La vaccination contre le pneumocoque est recommandée chez toutes les personnes ayant une cirrhose. (B)</p>
	Évaluation préthérapeutique	<p>*Le stade de fibrose doit être évalué avant de débiter le traitement. (A)</p> <p>La recherche d'une fibrose avancée en utilisant des marqueurs non invasifs (ou la ponction biopsie hépatique si nécessaire) est recommandée chez toutes les personnes ayant une infection virale C pour faciliter une décision appropriée en ce qui concerne la stratégie thérapeutique et pour déterminer le besoin de mesures additionnelles de prise en charge de la cirrhose (comme le dépistage du CHC). (A)</p> <p>*Les interactions médicamenteuses doivent être évaluées avant de débiter le traitement et quand cela est possible une comédication avec interactions devrait être stoppée ou remplacée par une alternative thérapeutique moins risquée. (A)</p> <p>*Les patients doivent être prévenus de la nécessité d'être compliant au traitement antiviral et de prévenir les soignants en cas de nouvelle prise médicamenteuse durant le traitement antiviral. (A)</p> <p>*Les tests suivants sont recommandés dans les 6 mois avant de débiter le traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Numération formule sanguine, plaquettes</li><li>-INR</li></ul>

		<p>-ASAT, ALAT, PAL, Bilirubine T/C</p> <p>-DFGe. (A)</p> <p>*Les tests suivants sont recommandés à n'importe quel moment avant de débiter le traitement</p> <p>-ARN du VHC quantitatif</p> <p>-Génotypage et sous typage si une stratégie non pangénotypique est prescrite. (A)</p> <p>*Les schémas thérapeutiques sans RBV ne doivent pas être prescrits pendant la grossesse et l'allaitement car leur innocuité n'est pas prouvée.</p> <p>Les femmes en âge de procréer doivent être mises au courant de ne pas débiter de grossesse pendant le traitement. (A)</p> <p>Tous les patients débutant un traitement antiviral devraient avoir une recherche d'une coinfection par le VHB (AgHBs, Ac anti HBc et Ac anti HBs). (B)</p> <p>Les patients ayant un Ag HBs positif devraient avoir une recherche de l'ADN du VHB (AASLD criteria for HBV treatment and initiation of antiviral therapy for HBV). (A)</p> <p>Tous les patients devraient avoir un dépistage du VIH avant de débiter le traitement par AADs. (B)</p>
<p><b>BMJ 2021 (5)</b></p>	<p>Investigations</p>	<p>PREMIERS TESTS</p> <p>*Les Ac anti VHC positifs par tests immunoenzymatiques indiquent une infection active (aiguë ou chronique) ou une infection passée résolue.</p> <p>Les Ac anti VHC par tests immunoenzymatiques sont recommandés pour le diagnostic initial</p> <p>-si la sérologie est positive, l'ARN du VHC doit être recherché pour confirmer une virémie.</p> <p>-si l'ARN du VHC est négatif, il n'y a pas d'infection active et aucun contrôle n'est requis. Un nouveau test est à considérer 6 mois ou plus après un facteur de risque chez les personnes ayant eu une exposition au VHC 6 mois avant.</p> <p>*L'ARN du VHC par PCR indique une infection active</p> <p>-un test réflexe de recherche de l'ARN du VHC par PCR est recommandé après une sérologie positive. Si l'ARN du VHC est négatif, il n'y a pas d'infection active et aucun contrôle n'est requis sauf en cas de facteur de risque. Les personnes ne sont pas protégées d'une réinfection.</p> <p>-un dépistage initial par ARN du VHC peut être considéré en 1ère intention chez les patients immuno-déprimés ou ceux dont l'exposition est antérieure à 6 mois car ces patients peuvent avoir une séroconversion retardée.</p> <p>-une recherche de l'ARN du VHC par PCR est requise pour diagnostiquer une réinfection virale après une clairance du virus car les Ac anti VHC resteront positifs.</p>

-une mesure quantitative de l'ARN du VHC est recommandée avant de débiter le traitement antiviral pour déterminer la virémie initiale.

\* Les transaminases peuvent être élevées

-la mesure des transaminases et particulièrement des ALAT peut être utilisée pour estimer l'activité de la maladie hépatique

#### AUTRES TESTS

\*Le génotype viral peut prédire la réponse au traitement antiviral chez certains patients

-le génotype viral devrait être considéré chez les patients pour qui cela pourrait modifier les recommandations thérapeutiques (cirrhose, prétraités)

-le génotype viral n'est pas recommandé chez les patients qui vont débiter un traitement pangénotypique

-le génotypage viral peut rarement révéler la présence de génotypes mixtes

\*Les tests non invasifs de fibrose ou élasticité peuvent suggérer ou exclure une fibrose avancée

-tests biochimiques et élastographie

\*La ponction biopsie hépatique permet de grader l'inflammation et la fibrose

-elle est rarement nécessaire

-elle fait le diagnostic de cirrhose et donc permet d'évaluer le risque de CHC

-elle peut être utile en termes de pronostic et de décision concernant le traitement

-elle est associée à des risques d'hémorragie ou de ponction d'un autre organe.

\*Le dépistage du VHB et du VIH est recommandé

## Proposition de recommandations

Il est recommandé de prouver la présence de l'ARN du VHC avant d'initier le traitement antiviral. (Grade A)

Il est recommandé d'initier un traitement antiviral pan-génomique sans rechercher le génotype ni le sous-type viral chez un patient naïf de traitement «test and treat». (Grade A)

Cependant, il est recommandé, si possible, de déterminer le génotype et le sous-type viral pour identifier les patients qui peuvent bénéficier d'un traitement adapté :

- Migrants venant de pays (Chine, Asie du Sud-Est, Afrique subsaharienne) où la prévalence de sous-types moins sensibles au traitement est élevée, (sous types 1l, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v ou autres) afin d'éviter des échecs virologiques. (AE)
- Patients en échec d'AADs. (AE)

Il est recommandé de prélever pour détermination du génotype et sous type viral les patients à haut risque de recontamination (HSH, UDIV) mais sans retarder le traitement de la 1ère infection. (AE)

Il n'est pas recommandé de tester les résistances avant une première ligne de traitement. (Grade A)

Il est recommandé d'évaluer la sévérité de la maladie hépatique avant le traitement. (Grade A)

Il est recommandé de déterminer les stades de fibrose par des méthodes non invasives incluant une mesure de l'élasticité hépatique (Fibroscan®) ou des marqueurs biologiques (Fibrotest®, Fibromètre®). (Grade A)

Il est recommandé de réserver la PBH en cas de suspicion de facteurs de risque additionnels. (Grade A)

Il est recommandé d'identifier les patients ayant une fibrose F4 (cirrhose) car certains traitements antiviraux doivent être ajustés et un programme de dépistage du CHC et de l'hypertension portale doit être institué. (Grade A)

Il est recommandé de dépister le CHC chez les patients ayant une fibrose avancée F3. (Grade A)

Il est recommandé d'identifier des comorbidités (consommation d'alcool et/ou de drogues, surcharge pondérale/obésité, diabète), d'évaluer leur importance et leur contribution dans la progression de la maladie hépatique et de mettre en oeuvre des mesures correctives. (Grade A)

Il est recommandé de dépister les hépatites A et B et le VIH chez tous les patients. (Grade A)

Il est recommandé de proposer une vaccination contre le VHA et le VHB à ceux qui ne sont pas protégés. (Grade A)

Il est recommandé de déterminer la fonction rénale par la mesure de la créatinine et du DFG (CKD EPI). (Grade A)

Il est recommandé d'identifier des manifestations extra-hépatiques associées au VHC dont le diabète, et de doser la cryoglobulinémie en cas de manifestations cutanée, neurologique, musculaire, articulaire, rénale ou hématologique. (Grade A)

Il est recommandé de faire un ECG pré-thérapeutique en cas de traitement par sofosbuvir. (AE)

Il est recommandé d'évaluer au cas par cas le besoin d'intégrer le patient dans un programme d'éducation thérapeutique. (AE)



# 7. Quels sont les différents traitements disponibles en France ?

## 7.1. Les différentes classes d'AADs

### 7.1.1. Les inhibiteurs du complexe NS5A

- Ledipasvir
- Velpatasvir
- Pibrentasvir
- Elbasvir

### 7.1.2. Les inhibiteurs du complexe NS5B

- Sofosbuvir

### 7.1.3. Les inhibiteurs de protéase

- Glecaprevir
- Voxilaprevir
- Grazoprevir

## 7.2. Les traitements pan-génomiques

### 7.2.1. Sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) (Epclusa®)

Cette combinaison est disponible en un comprimé contenant une dose fixe de sofosbuvir 400 mg et velpatasvir 100 mg. La dose recommandée est de 1 comprimé pris 1 fois par jour avec ou sans nourriture.

Environ 80% du sofosbuvir est excrété par le rein alors que 15% l'est dans les selles. La majorité du sofosbuvir est retrouvée dans les urines sous forme de métabolite déphosphorylé GS-331007 (78%) alors que 3,5% l'est sous forme de sofosbuvir. La clairance rénale est la voie principale d'élimination du GS-331007 avec une grande partie activement sécrétée. Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie du sofosbuvir en cas d'atteinte rénale minime à modérée. Il a été montré qu'il n'y avait pas d'aggravation de la fonction rénale avec le sofosbuvir ni de sur-risque d'insuffisance rénale terminale chez des patients ayant une insuffisance rénale de stade 2 ou 3 (DFG estimé entre 60-89 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et DFG estimé entre 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)(26).

Alors qu'au début de son utilisation, le sofosbuvir était contre indiqué en cas de DFG estimé < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, il a été montré dans plusieurs études que les schémas thérapeutiques avec sofosbuvir pouvaient être administrés chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et sévère, incluant ceux ayant un DFG estimé < 30ml/min/1,73m<sup>2</sup> et chez les patients en dialyse, avec ou sans décompensation hépatique (27–29). Nous proposons de l'utiliser dans ces situations en l'absence d'alternative thérapeutique.

L'exposition au sofosbuvir n'est pas significativement modifiée chez les patients ayant une cirrhose Child-Pugh A, mais est augmentée de 2 à 3 fois chez les patients Child-Pugh B. Il n'est cependant pas nécessaire de modifier les doses en cas de cirrhose décompensée (30).

Le sofosbuvir est bien toléré. Cependant, des cas de bradycardies parfois sévères ont été signalés avec ou sans association avec l'amiodarone (31,32).

Dans le Vidal, il est mentionné : « des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction mettant en jeu le pronostic vital ont été observés avec des traitements contenant du sofosbuvir en association avec l'amiodarone. La bradycardie s'est généralement produite dans un délai de quelques heures à quelques jours, mais des cas avec un délai d'apparition plus long ont été observés, pour la plupart jusqu'à 2 semaines après l'initiation du traitement anti-VHC. L'amiodarone ne doit être utilisée chez les patients traités par sofosbuvir qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements anti arythmiques. Si l'utilisation de l'amiodarone est jugée nécessaire, il est recommandé que les patients soient soumis à une surveillance cardiaque en milieu hospitalier pendant les 48 premières heures de co-administration, à la suite de quoi une surveillance en consultation externe du rythme cardiaque ou une auto-surveillance du rythme cardiaque doit être effectuée quotidiennement pendant au moins les 2 premières semaines de traitement. Compte tenu de la longue demi-vie de l'amiodarone, une surveillance cardiaque comme indiqué ci-dessus doit également être effectuée chez les patients qui ont arrêté l'amiodarone au cours des derniers mois et qui doivent débuter un traitement par sofosbuvir. Tous les patients utilisant actuellement ou ayant récemment utilisé de l'amiodarone doivent être avertis des symptômes de bradycardie et de troubles de la conduction ; ils doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en urgence s'ils ressentent ces symptômes ».

Compte tenu des alternatives thérapeutiques disponibles et de ce risque cardiaque, l'association amiodarone-sofosbuvir n'est pas recommandée.

Du fait de la possibilité de bradycardie (bloc auriculo-ventriculaire ou bloc sino-atrial) sans prise d'amiodarone, une attention particulière doit être portée aux patients ayant des troubles de conduction, des troubles du rythme ou sous traitement anti-arythmique (31,32). Chez ces patients, une consultation en cardiologie préalable au traitement doit être proposée, ainsi qu'une consultation en urgence en cas de malaise ou de fréquence cardiaque basse.

Le velpatasvir est métabolisé in vitro par le cytochrome P450 (CYP) 2B6, CYP 2C8 et CYP3A4. C'est cependant la molécule mère qui est retrouvée en majorité dans le plasma. Le velpatasvir est transporté par la glycoprotéine P (gp-P), la protéine BCRP et l'OATP1B1.

L'excrétion biliaire de la molécule mère est la voie d'élimination principale. La demi-vie médiane du velpatasvir suivant l'administration de la combinaison est approximativement de 15 heures.

L'exposition plasmatique au velpatasvir (AUC = aire sous la courbe) est similaire chez les patients Child-Pugh B ou C par rapport à ceux ayant une fonction hépatique normale. La cirrhose, y compris décompensée, n'a pas d'effet clinique significatif sur l'exposition au velpatasvir (33).

L'AUC du velpatasvir est augmentée de 50% chez les patients ayant une atteinte rénale sévère (DFG estimé < 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>) par rapport aux patients sans atteinte rénale, ce qui n'est pas cliniquement significatif.

Les principaux effets secondaires de sofosbuvir/velpatasvir sont les céphalées (8 à 32%), la fatigue (4 à 29%), la diarrhée (5 à 17%), les nausées (7 à 10%), les myalgies (6%) et l'hyperbilirubinémie (8%) dans les essais de phase II, III et les études de vie réelle.



### **7.2.2. Glecaprevir/ pibrentasvir (GLE/PIB) (Maviret®)**

Ce médicament est disponible en une combinaison contenant une dose fixe de glecaprevir 100 mg et pibrentasvir 40 mg. La dose recommandée est de 3 comprimés pris 1 fois par jour avec de la nourriture, car la concentration plasmatique du glecaprevir est augmentée de 83 à 163% en présence de nourriture, en comparaison à une prise à jeun.

L'excrétion biliaire est la voie d'élimination principale du glecaprevir et du pibrentasvir avec une demi-vie, respectivement, de 6 et 23 heures.

Chez les patients ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A, l'exposition au glecaprevir est 2 fois plus élevée que les chez patients sans cirrhose alors que l'exposition au pibrentasvir est la même.

Par rapport aux patients à fonction hépatique normale, l'AUC du glecaprevir est 33% plus élevé chez les patients ayant une cirrhose Child-Pugh A, 100% plus élevé chez les patients ayant une cirrhose Child-Pugh B et augmente de 11 fois chez les patients ayant une cirrhose Child-Pugh C, ce qui justifie que la combinaison glecaprevir/pibrentasvir est contre-indiquée chez les patients ayant une cirrhose Child-Pugh B ou C.

Les AUCs de glecaprevir/pibrentasvir sont augmentées au maximum de 56% chez tous les patients ayant une atteinte rénale (minime, modérée, sévère, terminale) ou chez les patients en dialyse, par rapport aux patients sans atteinte rénale, ce qui n'est pas cliniquement significatif. C'est donc cette combinaison qui est recommandée chez les patients ayant une atteinte rénale minime, modérée, sévère, terminale ou en dialyse.

Les principaux effets secondaires de glecaprevir/pibrentasvir sont les céphalées (3 à 26%), la fatigue (1 à 19%), le prurit (1,5 à 10%), la diarrhée (11%), les nausées (3 à 39%) et l'hyperbilirubinémie (0,4 à 5%) dans les essais de phase II, III et les études de vie réelle.

### **7.2.3. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) (Vosevi®)**

Cette combinaison est disponible en un comprimé contenant une dose fixe de sofosbuvir 400 mg, velpatasvir 100 mg et voxilaprevir 100 mg. La dose recommandée est de 1 comprimé pris 1 fois par jour avec de la nourriture, car l'exposition plasmatique du voxilaprevir (AUC) est augmentée de 112% à 435% en présence de nourriture, en comparaison avec une prise à jeun.

Le voxilaprevir est métabolisé in vitro par le CYP3A4 et la molécule mère est retrouvée en majorité dans le plasma. Le velpatasvir et le voxilaprevir sont des inhibiteurs des transporteurs gp-P, BCRP, OATP1B1 et OATP1B3.

L'excrétion biliaire de la molécule mère est la voie d'élimination principale du voxilaprevir. La demi-vie médiane du voxilaprevir suivant l'administration de la combinaison Sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir est approximativement de 33 heures.

L'exposition plasmatique du voxilaprevir est 73% plus élevée chez les patients Child-Pugh A par rapport à ceux sans cirrhose. Il n'y a pas d'ajustement de dose du voxilaprevir chez les patients ayant une cirrhose Child-Pugh A (34). L'AUC du voxilaprevir est 3 à 5 fois plus élevée chez les patients ayant une cirrhose Child-Pugh B ou C, comparée à celle des patients ayant une fonction hépatique normale. Le voxilaprevir ne doit donc pas être utilisé chez les patients ayant une cirrhose Child-Pugh B ou C.

L'AUC du voxilaprevir est augmentée de 71% chez les patients ayant une atteinte rénale sévère (DFG estimé < 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>) par rapport aux patients sans atteinte rénale, ce qui n'est pas cliniquement significatif.

Les principaux effets secondaires de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir sont ceux de l'association sofosbuvir/velpatasvir dans les essais de phase II, III et les études de vie réelle avec une incidence des effets secondaires gastro-intestinaux comme la diarrhée (12 à 18%) plus élevée liée à l'ajout du voxilaprevir.

## 7.3. Les traitements non pan-génomiques

### 7.3.1. Sofosbuvir

Cette molécule à la dose de 400 mg est administrée en un comprimé 1 fois par jour avec ou sans nourriture. Elle peut être utilisée en association avec glecaprevir/pibrentasvir ± Ribavirine.

### 7.3.2. Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV) (Harvoni®)

Cette combinaison est disponible en un comprimé contenant une dose fixe de sofosbuvir 400 mg et de ledipasvir 90 mg et en sachets contenant une dose fixe de sofosbuvir 200 mg et de ledipasvir 45 mg (poids entre 17 et 45 kg) ou SOF/LDV 150/33,75 mg (poids < 17 kg). Elle reste utilisée chez les enfants et adolescents.

La dose recommandée dépend du poids de l'enfant, pris 1 fois par jour avec ou sans nourriture.

Le ledipasvir est transporté par la glycoprotéine P (gp-P) et la protéine BCRP.

L'excrétion biliaire est la principale voie d'élimination du ledipasvir alors que son excrétion rénale est minoritaire (approximativement 1%).

L'exposition plasmatique du ledipasvir est similaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère et chez les patients ayant une fonction hépatique normale. Les analyses pharmacocinétiques chez les patients infectés par le VHC indiquent que la cirrhose (dont la cirrhose décompensée) n'a pas d'effet sur l'exposition au ledipasvir.

Comme la solubilité du ledipasvir diminue lorsque le pH augmente, les médicaments qui augmentent le pH gastrique (anti-acides, anti H2 ou inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)) peuvent diminuer la concentration du ledipasvir. Les études de vie réelle ont suggéré une diminution sensible des taux de RVS chez les patients recevant sofosbuvir/ledipasvir et IPP.

Les principaux effets secondaires de sofosbuvir/ledipasvir sont les céphalées (18%) et la fatigue (15%).

### 7.3.3.

Cette molécule à une dose de 600 à 1200 mg par jour selon le poids (15 mg/kg/j) est administrée 2 fois par jour avec de la nourriture. Elle peut encore être utilisée dans de très rares cas en association avec sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ou glecaprevir/pibrentasvir + sofosbuvir.

L'effet secondaire principal de la ribavirine est une anémie hémolytique qui justifie une surveillance de la NFS mensuelle pendant le traitement. Si une anémie apparaît (taux d'hémoglobine <10 g/dl), la

dose doit être diminuée de 200 mg par jour et si le taux d'hémoglobine diminue sous 8.5 g/dl, la ribavirine doit être stoppée.

#### **7.3.4. Grazoprevir/elbasvir (GZR/EBR) (Zepatier®)**

Même si cette combinaison non pangénotypique est encore disponible, elle n'est plus utilisée par les cliniciens et nous avons choisi de ne pas la recommander.

Tous les traitements disponibles en France sont listés dans l'annexe 3.

Tableau 14 : SOF et atteinte rénale : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
<b>Sulkowski M ; APT 2022 (26)</b>	Analyse rétrospective 76 essais de phase 2/3	4642 patients ayant un DFGe 60-89 ml/min/1,732 (IR stade 2) 682 patients ayant un DFGe 30-59 ml/min/1,732 (IR stade 3) 2042 patients traités par schémas avec SOF comparés à 431 patients traités sans SOF	Mesure DFG à chaque visite Comparaison du risque d'apparition d'une IR terminale selon le traitement avec ou sans SOF	Fonction rénale Risque d'IR terminale	*Comparaison DFG initial à DFG S4 post traitement IR Stade 2 : + 0,7 ml/min p< 0,001 IR stade 3 : + 2,6 ml/min p< 0,001 *Risque d'IR terminale Avec SOF HR 0,85 IC <sub>95%</sub> IC=[0,51-1,42] Sans SOF HR 1	Niveau de preuve 1 Pas d'aggravation de la fonction rénale avec SOF et pas de sur-risque d'IR terminale avec SOF
<b>Eletreby R, Liver Int 2020 (27) Egypte</b>	Étude en vie réelle multicentrique rétrospective de cohorte	4944 patients VHC et maladie rénale = IR avec DFGe < 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> Stades KDIGO Grade 3 : DFGe entre 30 et 60 ml/min Grades 4 et 5 DFGe < 30 ml/min	Schémas d'AADs avec SOF IFN SOF RBV SOF RBV SOF DAC SOF DAC RBV SOF LDV SOF LDV RBV SOF SIM SOF SIM DAC RBV	RVS 12 Tolérance	RVS12 *Cohorte totale : 97,5% *DFGe < 30 ml/min : 96,7% *Dialyse : 80% Tolérance *Cohorte totale EI sévères = 40 Mortalité : 5 Décompensation hépatique : 7 Complications hématologiques : 21 Aggravation de la fonction rénale : 7 *Groupe DFGe < 30ml/min EI sévères = 5 Mortalité : 1 Décompensation hépatique : 0	Niveau de preuve 2 Schémas à base de SOF bien tolérés même en cas d'IR modérée à sévère

					Complications hématologiques : 2 Aggravation de la fonction rénale : 2	
<b>Lawitz E, 2020</b> <b>Lancet Gastro-entérol Hepatol (28)</b> <b>USA</b> <b>Nouvelle Zélande</b>	Étude en ouvert Phase 2 b non randomisée multicentrique	VHC G1 ou 3 Cirrhose compensée 16% KDIGO stades 4-5 DFGe ≤ 30 ml/min Non dialysé Cohorte 1 10 patients  Cohorte 2 10 patients  Cohorte 3 * 18 patients	Cohorte 1 SOF 200 mg /j + RBV 200 mg/j 24 sem  Cohorte 2 SOF 400 mg /j + RBV 200 mg/j 24 sem  Cohorte 3 LDV/SOF 90/400 mg par jour 12 sem	RVS 12 Tolérance Pharmacocinétique	RVS 12 Cohorte 1 : 40% (4/10) Cohorte 2 : 60% (6/10) Cohorte 3 : 100% (18/18) Tolérance EI sévères 21% (8/38) EI sévères liés au traitement : 0 Décès : 0 EI cardiaques : 0 EI chez ≥ 15 % des patients Céphalées 21 % (8/38) Anémie 18% (7/38) Fatigue 16% (6/38) Pas de modifications significatives de la fonction rénale.	Niveau de preuve 2  LDV/SOF efficace et bien toléré en cas d'IR de stades 4-5
<b>Borgia SM, 2019 (29)</b> <b>J Hepatol (29)</b>	Etude de phase 2 simple bras	52 patients VHC G1-6 Patients naïfs ou prétraités sans anti NS5A N'ayant pas de cirrhose ou Cirrhose compensée IR terminale en hémodialyse ou dialyse péritonéale  Homme 59% (35/59)	SOF/VEL 400/100 mg 1 par jour 12 semaines	RVS12 Proportion de patients stoppant le traitement pour EI	RVS12 95% (56/59)  Échec virologique Rechutes 3% (2/59)  Échec non virologique 2% (1/59) = 1 décès (suicide 4 semaines après l'arrêt du traitement)  Tolérance	Niveau de preuve 2  SOF/VEL efficace et bien toléré chez des patients dialysés  Augmentation de l'exposition du GS 331007, métabolite du SOF en dialyse sans

	<p>Caucasien 53% (31/59)</p> <p>IMC moyen 26 (17-39) kg/m2</p> <p>G1 46% (27/59)</p> <p>-1a 25% (15/59)</p> <p>-1b 19% (11/59)</p> <p>-Autres 2% (1/59)</p> <p>2 12% (7/59)</p> <p>3 32% (19/59)</p> <p>4 7% (4/59)</p> <p>6 3% (2/59)</p> <p>Cirrhose 29% (17/59)</p> <p>Prétraités sans AADs 22% (13/59)</p> <p>-IFN peg + RBV 46% (6/13)</p> <p>-autres 54% (7/13)</p> <p>Hémodialyse 92% (54/59)</p> <p>Dialyse péritonéale 9% (5/59)</p> <p>Durée moyenne de la dialyse 7 (0-40) ans</p> <p>TR antérieure 32% (19/59)</p>		<p>EI 80% (47/59)</p> <p>EI grade 3 12% (7/59)</p> <p>EI sévères non liés au traitement* 19% (11/59)</p> <p>EI conduisant à l'arrêt du traitement : 0</p> <p>Décès : 3% (2/59)</p> <p>EI chez ≥ 10 % des patients</p> <p>-Céphalées 17% (10/59)</p> <p>-Fatigue 14% (8/59)</p> <p>-Nausées 14% (8/59)</p> <p>-Vomissements 14% (8/59)</p> <p>-Insomnie 10% (6/59)</p> <p>*Dont 1 Insuffisance cardiaque et 1 fibrillation atriale considérées comme non reliées au traitement</p> <p>Anomalies biologiques grade 3 ou 4 chez &gt; 1 patient</p> <p>-Creat</p> <p>Grade 3 2% (1/59)</p> <p>Grade 4 24% (14/59)</p> <p>-Hyperglycémie grade 3 9% (5/59)</p> <p>-Hb grade 3 7% (4/59)</p> <p>-Hyperkaliémie</p> <p>Grade 3 3% (2/59)</p> <p>Grade 4 2% (1/59)</p> <p>Expositions plasmatiques</p> <p>SOF n = 21</p>	<p>signification clinique</p>
--	--	--	--	-------------------------------

					<p>AUCtau h.ng/ml : 2382 vs 1372 (fonction rénale normale)</p> <p>Cmax ng/ml 1041vs 578 (fonction rénale normale)</p> <p>GS-331007 n= 59</p> <p>AUCtau h.ng/ml 230 989 vs 12 334 (fonction rénale normale)</p> <p>Cmax ng/ml 9776 vs 793 (fonction rénale normale)</p> <p>VEL n = 59</p> <p>AUCtau h.ng/ml 4279 vs 3187 (fonction rénale normale)</p> <p>Cmax ng/ml 227vs 276 (fonction rénale normale)</p>	
--	--	--	--	--	---	--

Tableau 15 : SOF/VEL ± VOX et cirrhose compensée ou décompensée : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
<b>Mogalian E, Clin Pharmacokinet 2018 (30)</b>	*Étude de phase 1 *Étude de phase 3 randomisée AS-TRAL 4	*Étude Phase 1 Cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C vs fonction hépatique normale 10 Child-Pugh B 10 Child-Pugh C 13 à fonction hépatique normale *Étude ASTRAL 4 Child-Pugh B Comparaison avec population d'AS-TRAL 1 (< F4 ou F4 Child-Pugh A)	*Étude Phase 1 VEL 100 mg *ASTRAL 4 SOF/VEL ± RBV 12 sem Ou SOF/VEL 24 sem	Pharmacocinétique Tolérance	*Étude de phase 1 Exposition plasmatique au VEL similaire dans les 3 groupes *ASTRAL 4 Exposition plasmatique au VEL similaire par rapport la population d'ASTRAL 1 Exposition plasmatique au SOF 100 fois supérieure par rapport la population d'ASTRAL 1 considéré comme non cliniquement significatif	Niveau de preuve 1  Pas de modification des doses de SOF VEL nécessaire si cirrhose Child-Pugh B
<b>Curry MP, NEJM 2015 (33) 47 centres USA</b>	Étude internationale De phase 3 Randomisée Contrôlée En ouvert ASTRAL 4	VHC G 1-6 Non traité ou prétraité par IFN peg RBV ± IP 1 <sup>ère</sup> génération Cirrhose décompensée Child Pugh B (7-9)  438 patients sélectionnés 268 patients randomisés 267 débuts de traitement	Randomisation 1 :1 :1 SOF/VEL 400/100 mg 1 fois par jour 12 sem  Vs SOF/VEL + RBV 2 fois par jour avec de la	Critère principal RVS12  Critères secondaires : Modification des scores de Child Pugh et de MELD 12 semaines après la fin	RVS SOF/VEL12 : 83% (75/90) -G1a : 88% (44/50) -G1b : 89% (16/18) -G2 : 100 (4/4) -G3 : 50% (7/14) -G4 :100% (4/4) SOF/VEL + RBV 12 : 94% (82/87) -G1a : 94% (41/54)	Niveau de preuve 1  Pas de différence significative entre les 3 groupes



	<p>SOF/VEL 12 sem (n=90)</p> <p>Hommes 63% (57/90)</p> <p>Age moyen 58 (42-73)</p> <p>Caucasiens 88% (79/90)</p> <p>G1a 56% (50/90)</p> <p>G1b 20% (18/90)</p> <p>G2 4% (4/90)</p> <p>G3 16% (14/90)</p> <p>G4 4% (4/90)</p> <p>G6 0</p> <p>Child Pugh</p> <p>-A ≤ 6 3% (3/90)</p> <p>-B7 40% (36/90)</p> <p>-B8 34% (31/90)</p> <p>-B9 21% (19/90)</p> <p>-C10 1% (1/90)</p> <p>Score de MELDMELD</p> <p>-&lt; 10 40% (36/90)</p> <p>-10-15 56% (50/90)</p> <p>-≥ 16 4% (4/90)</p> <p>Ascite</p> <p>-Non 18% (16/90)</p> <p>-Moyenne 80% (72/90)</p> <p>-Sévère 2% (2/90)</p> <p>DFGe moyen ml/min 89 (15-169)</p>	<p>nourriture selon le poids (1000 mg/j si &lt; 75kg et 1200 mg/j si ≥ 75 kg)</p> <p>12 semaines</p> <p>Vs SOF/VEL</p> <p>1 fois par jour</p> <p>24 semaines</p> <p>Randomisation selon le G</p>	<p>du traitement par rapports aux scores initiaux</p>	<p>-G1b : 100% (14/14)</p> <p>-G2 : 100 (4/4)</p> <p>-G3 : 85% (11/13)</p> <p>-G4 : 100% (2/2)</p> <p>SOF/VEL 24: 86% (77/90)</p> <p>-G1a : 93% (51/55)</p> <p>-G1b : 88% (14/16)</p> <p>-G2 : 75% (3/4)</p> <p>-G3 : 50% (6/12)</p> <p>-G4 : 100% (2/2)</p> <p>-G6 : 100% (1/1)</p> <p>Échecs virologiques</p> <p>2 échappements (G3) et 20 rechutes</p> <p>SOF/VEL12 : 12% (11/90)</p> <p>-G1a 6% (3/50)</p> <p>-G1b 11% (2/18)</p> <p>-G3 43% (6/14)</p> <p>SOF/VEL + RBV 12 : 3% (3/87)</p> <p>-G1a 2% (1/54)</p> <p>-G1b 0</p> <p>-G3 15% (2/13) : dont 1 échappement par défaut de compliance</p> <p>SOF/VEL 24: 9% (8/90)</p> <p>-G1a 4% (2/55)</p> <p>-G1b 6% (1/16)</p>	<p>Mais cette étude suggère un bénéfice de la RBV pour les G3</p>
--	---	--	---	--	---

	<p>Prétraités</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Non 36% (32/90)</li> <li>-Oui 64% (58/90)</li> <li>A base IP 16% (9/58)</li> <li>A base d'IFN pegRBV 83% (48/58)</li> </ul> <p>SOF/VEL + RBV 12 sem (n=87)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hommes 76% (66/87)</li> <li>Age moyen 58 (40-71)</li> <li>Caucasiens 91% (79/87)</li> <li>G1a 62% (54/87)</li> <li>G1b 16% (14/87)</li> <li>G2 5% (4/87)</li> <li>G3 15% (13/87)</li> <li>G4 2% (2/87)</li> <li>G6 0</li> </ul> <p>Child Pugh</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-A≤ 6 7% (6/87)</li> <li>-B7 26% (23/87)</li> <li>-B8 47% (41/87)</li> <li>-B9 15% (13/87)</li> <li>-C10 5% (4/87)</li> </ul> <p>Score de MELDMELD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-&lt; 10 33% (29/87)</li> <li>-10-15 62% (54/87)</li> <li>-≥ 16 5% (4/87)</li> </ul>			<p>-G3 42% (5/12) : dont 1 échappement</p> <p>Échecs non virologiques</p> <p>Décès</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-SOF/VEL 12: 3% (3/90)</li> <li>-SOF/VEL + RBV 12: 2% (2/87)</li> <li>-SOF/VEL 24: 2% (2/90)</li> </ul> <p>Perdus de vue</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-SOF/VEL 12: 1% (1/90)</li> <li>-SOF/VEL + RBV 12: 0</li> <li>- SOF/VEL 24 : 3% (3/90)</li> </ul> <p>Modifications de la fonction hépatique</p> <p>Child-Pugh (sur 250 patients au suivi S12)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Amélioration : 47% (117/250)</li> <li>-Stabilité : 42% (106/250)</li> <li>-Aggravation : 11% (27/250)</li> </ul> <p>MELD initial &lt; 15 (sur 223 patients au suivi S12)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Amélioration : 51% (114/223)</li> <li>-Stabilité : 22% (49/223)</li> <li>-Aggravation : 27% (60/223)</li> </ul> <p>MELD initial ≥ 15 (sur 27 patients au suivi S12)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Amélioration : 81% (22/27)</li> <li>-Stabilité : 11% (3/27)</li> <li>-Aggravation : 7% (2/27)</li> </ul>	
--	---	--	--	---	--

Ascite

- Non 25% (22/87)
- Moyenne 70% (61/87)
- Sévère 5% (4/87)

DFGe moyen 90 (50-167) ml/min

Prétraités

- Non 46% (40/87)
- Oui 54% (47/87)

A base IP 26% (12/47)

A base d'IFN peg RBV 74% (35/47)

SOF/VEL 24 sem (n=90)

Hommes 70% (63/90)

Age moyen 58 (46-72)

Caucasiens 90% (81/90)

G1a 61% (55/90)

G1b 18% (16/90)

G2 4% (4/90)

G3 13% (12/90)

G4 2% (2/90)

G6 1% (1/90)

Child Pugh

- A≤ 6 8% (7/90)
- B7 23% (21/90)
- B8 38% (34/90)
- B9 24% (22/90)

Résistance

En prétraitement, sur 255 patients

- variants NS5A : 28% (72/255)
- RVS12 : 89% (64/72) avec variants vs 92% (169/183) sans variant
- G1 traités par SOF/VEL + RBV

RVS12 : 100% avec variant vs 98% sans variant

-G1 traités par SOF/VEL

Avec variants : RVS12 80% pour 12 sem de traitement vs 90% pour 24 sem de traitement

Sans variant RVS12 96% pour 12 sem de traitement vs 98% pour 24 sem de traitement

Au moment de l'échec virologique

- majorité de variants NS5A
- variants NS5B moins communs

En prétraitement, sur 251 patients

- variants NS5B 3% (8/251)
- RVS12 : 100% (8/8)

Tolérance

SOF/VEL 12

Arrêt du traitement pour EI : 1% (1/90)

Décès pendant le traitement ou le suivi : 3% (3/90)

EI sévères pendant le traitement : 19% (17/90)

EI sévères les plus fréquents chez 5 patients

- Encéphalopathie hépatique
- Sepsis

EI pendant le traitement : 81% (73/90)

-C10 7% (6/90)  
 Score de MELDMELD  
 -< 10 29% (26/90)  
 -10-15 66% (59/90)  
 -≥ 16 6% (5/90)  
 Ascite  
 -Non 17% (15/90)  
 -Moyenne 82% (74/90)  
 -Sévère 1% (1/90)  
 DFGe moyen ml/min 90 (43-198)  
 Prétraités  
 -Non 53% (49/90)  
 -Oui 47% (42/90)  
 A base IP 17% (7/42)  
 A base d'IFN peg RBV 83% (35/42)

EI communs (≥ 10% des patients) :

- Fatigue : 26% (23/90)
- Nausées : 24% (22/90)
- Céphalées : 26% (23/90)
- Anémie : 4% (4/90)
- Diarrhée : 7% (6/90)
- Insomnie : 10% (9/90)
- Prurit : 11% (10/90)
- Crampes : 3% (3/90)
- Dyspnée : 4% (4/90)
- Toux : 2% (2/90)

Anomalies biologiques

- Hb < 10 g/dl: 8% (7/90)
- Hb < 8,5 d/dl: 1% (1/90)
- Lymphocytes 350 - < 500/mm<sup>3</sup>: 11% (10/90)
- Lymphocytes < 350/mm<sup>3</sup>: 3% (3/90)
- PNN 500 - < 750/mm<sup>3</sup>: 2% (2/90)
- PLQ 25 000 - < 50 000/mm<sup>3</sup> : 17% (15/90)
- PLQ < 25 000/mm<sup>3</sup> : 1% (1/90)
- Leucocytes 1000 - < 1500/mm<sup>3</sup> : 1% (1/90)
- Leucocytes < 1000/ mm<sup>3</sup> : 1% (1/90)

SOF/VEL + RBV 12

Arrêt du traitement pour EI : 5% (4/87)

Décès pendant le traitement ou le suivi : 3% (3/87)

EI sévères pendant le traitement :16% (14/87)

EI sévères les plus fréquents chez 5 patients

-Encéphalopathie hépatique  
-Sepsis  
EI pendant le traitement : 91% (79/87)  
EI communs (chez  $\geq 10\%$  des patients) :  
-Fatigue : 39% (23/90)  
-Nausées : 25% (22/87)  
-Céphalées : 21% (18/87)  
-Anémie : 31% (27/87)  
-Diarrhée : 21% (18/87)  
-Insomnie : 14% (12/87)  
-Prurit : 5% (4/87)  
-Crampes : 11% (10/87)  
-Dyspnée : 9% (10/87)  
-Toux : 9% (10/87)  
Anomalies biologiques  
-Hb < 10 g/dl : 23% (20/87)  
-Hb < 8,5 d/dl : 7% (6/87)  
-Lymphocytes 350 - < 500/mm<sup>3</sup> : 14% (12/87)  
-Lymphocytes < 350/mm<sup>3</sup> : 14% (12/87)  
-PNN 500 - < 750/mm<sup>3</sup> : 1% (1/87)  
-PNN < 500/mm<sup>3</sup> : 1% (1/87)  
-PLQ 25 000 - < 50 000/mm<sup>3</sup> : 11% (10/87)  
-PLQ < 25 000/mm<sup>3</sup>: 0  
-Leucocytes 1000 - < 1500/mm<sup>3</sup>: 1% (1/87)  
-Leucocytes < 1000/ mm<sup>3</sup>: 1% (1/87)

SOF/VEL 24

Arrêt du traitement pour EI : 4% (4/90)

Décès pendant le traitement ou le suivi : 3% (3/90)

EI sévères pendant le traitement : 18% (16/90)

EI sévères les plus fréquents chez 5 patients

-Encéphalopathie hépatique

-Sepsis

EI pendant le traitement : 81% (73/90)

EI communs (chez  $\geq 10\%$  des patients) :

-Fatigue : 23% (21/90)

-Nausées : 20% (18/90)

-Céphalées : 19% (17/90)

-Anémie : 3% (3/90)

-Diarrhée : 8% (7/90)

-Insomnie : 10% (9/90)

-Prurit : 4% (4/90)

-Crampes : 4% (4/90)

-Dyspnée : 3% (2/90)

-Toux : 0

Anomalies biologiques

-Hb < 10 g/dl: 9% (8/90)

-Hb < 8,5 d/dl: 1% (1/90)

-Lymphocytes 350 - < 500/mm<sup>3</sup>: 9% (8/90)

-Lymphocytes < 350/mm<sup>3</sup>: 7% (6/90)

-PNN 500 - < 750/mm<sup>3</sup>: 2% (2/90)

-PNN < 500/mm<sup>3</sup>: 1% (1/90)






					-PLQ 25 000 - < 50 000/mm <sup>3</sup> : 20% (18/90) - PLQ < 25 000/mm <sup>3</sup> : 10 -Leucocytes 1000 - < 1500/mm <sup>3</sup> : 4% (4/90)	
<b>Jacobson I, 2017 (34)</b> <b>Gastroenterology</b> <b>84 sites</b> <b>USA</b> <b>Canada</b> <b>Nouvelle Zélande</b> <b>Australie</b> <b>France</b> <b>Allemagne</b> <b>UK</b>	Etude multicentrique Randomisée internationale Ouverte POLARIS 3	VHC G3 Cirrhose compensée Child Pugh A 315 sélectionnés 220 inclus 219 traités  SOF/VEL/VOX n= 110 Age moyen 54 (25-75) ans Hommes 67% (74) Caucasiens 91% (100) IMC 28,3 (19,6-50,4) kg/m <sup>2</sup> PLQ moy 111 (62,2) X 10 <sup>3</sup> /μl Cirrhose 100% (110) -PLQ < 100x10 <sup>3</sup> /μl 29% (30) -FS moyen 23 (13-75) kPa Naïfs 68% (75) Prétraités 32% (35) -IFN peg 89% (31/35) -Autres 11% (4/35)  SOF/VEL n=109 Age moyen 55 (31-69) ans	Randomisation 1 :1 SOF/VEL/VOX 400/100/100 mg Dose fixe 1 cp 1/J 8 sem Ou SOF/VEL 400/100 mg dose fixe 1 cp 1/J 12 semaines	Critère principal RVS 12 Critères secondaires Cinétique virale Émergence de résistance virale pendant et après le traitement Tolérance proportion de patient stoppant le traitement pour EI	RVS12 SOF/VEL/VOX 8 96% (106/110) SOF/VEL 12 96% (105/109) Échec virologique Rechute SOF/VEL/VOX 8 : 2% (2/110) SOF/VEL 12 : 1% (1/109) Échappement SOF/VEL 12 : 1% (1/109) Échecs non virologiques Perdus de vue SOF/VEL : 1% (1/109)  Test de résistance SOF/VEL/VOX vs SOF/VEL 23 variants dans chaque groupe avec RVS 2 rechutes sans émergence de variant vs 2 échecs virologiques avec variant Y93H (NS5A)  Tolérance SOF/VEL/VOX n = 110 EI de tous types 75% (83) EI conduisant à l'arrêt du traitement 1% (1)	Niveau de preuve 1 SOF/VEL et SOF/VEL/VOX schémas efficaces et bien tolérés en cas de cirrhose compensée Child-Pugh A

Hommes 92% (100)  
Caucasiens 89% (97)  
IMC 27,3 (17,8-45,5) kg/m<sup>2</sup>  
PLQ moy 132 (74,6) X 10<sup>3</sup>/μl  
Cirrhose 100% (109)  
-PLQ < 100x10<sup>3</sup>/μl 19% (21)  
-FS moyen 22 (13-75) kPa  
Naïfs 71% (77)  
Prétraités 29% (32)  
-IFN peg 94% (30/32)  
-Autres 6% (2/32)

EI sévères 2% (2)  
Décès 1% (1)  
EI communs (au moins 5% des patients)  
- Fatigue 25% (27)  
- Céphalées 25% (27)  
- Diarrhée 15% (17)  
- Nausées 21% (23)  
- Douleurs abdominales 8% (9)  
- Crampes 6% (7)  
- Vomissements 6% (7)  
- Insomnie 5% (6)  
Anomalies biologiques  
- Lymphocytes < 500/mm<sup>3</sup> 3% (3)  
- Hyperglycémie 7% (8)

SOF/VEL n = 109  
EI de tous types 74% (81)  
EI conduisant à l'arrêt du traitement 1% (1)  
EI sévères 3% (3)  
EI communs (au moins 5% des patients)  
- Céphalées 29% (32)  
- Fatigue 28% (31)  
- Diarrhée 5% (5)  
- Nausées 9% (10)  
- Douleurs abdominales 5% (5)  
- Myalgies 6% (6)





Anomalies biologiques  
-Hyperglycémies 3% (3)

## 8. Quels sont les principes généraux pour le traitement des patients infectés par le VHC n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A ?

Les schémas thérapeutiques sans interféron, sans ribavirine, pan-génotypiques avec les antiviraux directs (AADs) incluant sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL)(33,35–42), glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB)(14,43–59) ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) (34,60,61) sont les options recommandées chez les patients infectés par le VHC, n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A, en raison de leur efficacité virologique, de leur facilité d'utilisation et de leur tolérance.

Ces schémas thérapeutiques sont recommandés chez les patients naïfs de traitement ou chez les patients préalablement traités par interféron (IFN) ou IFN pégylé (peg) + ribavirine (RBV), IFN peg + RBV + SOF ou SOF + RBV. Cela inclut aussi les échecs des traitements par INF Peg + RBV + inhibiteur de protéase de 1ère génération (TPV ou BOC)(3).

Les schémas thérapeutiques suivants sont recommandés :

- dose fixe de SOF (400 mg) + VEL (100 mg) en 1 seul comprimé 1 fois par jour
- dose fixe de GLE (300mg) + PIB (120mg) en 3 comprimés (GLE/PIB 100/40) 1 fois par jour avec de la nourriture
- et dans certains cas dose fixe de SOF (400 mg) + VEL (100 mg) + VOX (100 mg) en 1 seul comprimé 1 fois par jour avec de la nourriture.

Les indications thérapeutiques sont identiques chez les patients mono-infectés par le VHC et chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH, car les résultats virologiques sont les mêmes (62,63). Cependant des ajustements de dose peuvent être nécessaires en raison d'interactions médicamenteuses possibles entre le traitement du VHC et celui du VIH. Les interactions médicamenteuses peuvent être évaluées sur [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) ou application smartphone HEP iChart

**Tableau 16 : Recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
EASL, J Hepatol 2020 (3)	EASL recommendations on treatment of hepatitis C : final update of the series	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non

**Tableau 17 : Résultats des recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
EASL, J Hepatol 2020 (3)	Principes généraux du traitement de l'hépatite C chronique chez les patients n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child- Pugh A	<p>En raison de leur efficacité virologique, de leur facilité d'utilisation, de leur innocuité et de leur tolérance, les schémas thérapeutiques sans IFN sans RBV pangénotypiques sont à préférer chez les patients n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child- Pugh A, incluant les patients naïfs (définis comme les patients n'ayant jamais été traités pour le VHC) et les patients prétraités (définis comme ceux ayant été traités par IFN peg + RBV ou IFN peg, RBV + SOF ou SOF + RBV). (A)</p> <p>Les schémas thérapeutiques pangénotypiques suivants sont recommandés pour le traitement des patients infectés par le VHC selon les recommandations ci-dessous (A) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Une dose fixe de SOF (400 mg) et VEL (100 mg) en 1 seul comprimé 1 fois par jour</li> <li>-Une dose fixe de GLE (300mg) et PIB (120 mg) en 3 comprimés (GLE/PIB 100/40) 1 fois par jour avec de la nourriture</li> <li>-Une dose fixe de SOF (400 mg) et VEL (100 mg) et VOX (100) en 1 seul comprimé 1 fois par jour avec de la nourriture</li> </ul> <p>Les mêmes schémas thérapeutiques sans IFN, sans RBV peuvent être utilisés chez les patients co-infectés par le VIH, car les résultats virologiques sont les mêmes. (A)</p> <p>Chez les patients co-infectés VHC/VIH, des modifications thérapeutiques ou des ajustements de doses des ARVs devraient être faites en cas d'interactions. (A)</p> <p>Chez les patients avec fibrose avancée (F3) ou cirrhose (F4) compensée (Child-Pugh A), le dépistage du CHC après RVS doit être poursuivi et une prise en charge spécifique proposée le cas échéant. (A)</p>

Tableau 18 : SOF/VEL : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
<b>Feld 2015 NEJM (35) 81 sites USA Canada Europe Hong Kong</b>	Étude internationale Contrôlée Randomisée contre PBO Phase 3 En double aveugle ASTRAL 1	VHC G 1, 2, 4, 5, 6 Non traités ou prétraités par IFN peg RBV ±IP (~20%) ou IFN ± RBV Cirrhose ~20% PBH ou FT > 0.75, APRI > 2 ou FS > 12,5 kPa  847 sélectionnés 741 inclus 705 randomisés + 35 G5 116 PBO/ 624 SOF VEL  Groupe SOF VEL 34%G1a 19% G1b 17% G2 19% G4 6% G5 7% G6 79% caucasiens	*Randomisation (G 1, 2, 4, 6) 5 :1 SOF/VEL 1 fois par jour Dose fixe 1 cp Vs PBO 12 semaines  *G5 SOF/VEL	Critère principal RVS12  Critères secondaires Taux d'EI Taux d'arrêt des traitements liés aux EI	*RVS Globale 99% (618/624) G1a 98% (206/210) G1b 99% (117/118) G2 100% (104/104) G4 100% (116/116) G5 97% (34/35) G6 100% (41/41) Cirrhose 99% (120/121) *Échec virologique 2 échecs virologiques *Échec non virologique 2 PDV, 1 arrêt de traitement pour EI 1 décès dans le suivi *Résistance 257 variants NS5A à l'initiation du traitement et 99% de RVS 2 échecs virologiques (G1) : variants NS5A à l'initiation du traitement et à la rechute : 1 Q30R à l'initiation et Y93N à la rechute 1 Q30 L Q30R et L31M à l'initiation et Q30R L31M et Y93H à la rechute	Niveau de preuve 1  Supériorité > 85% de SOF/VEL

		60% hommes 19% cirrhose 32 % pré- traités dont 18% avec IP			*Tolérance -1 arrêt de traitement dans le groupe SOF/VEL = attaque de panique à J13 et 2 arrêts dans le groupe PBO pour augmentation des ALAT -2% (15) EI sévères dans groupe SOF/VEL dont 1 décès pendant le sommeil 8 jours après l'arrêt du traitement vs 0% dans le groupe PBO -Taux d'EI de tous types 78% dans groupe SOF/VEL vs 77% dans groupe PBO Céphalées Fatigue Rhino-pharyngite nausées	
<b>Foster 2015 NEJM (36) 51 sites USA</b>	Étude De phase 3 Randomisée Contrôlée En ouvert ASTRAL 2	VHC G 2 naïfs ou prétraités par schéma avec IFN  Cirrhose compensée -Metavir F4 ou Ishak 5 ou 6 ou -FT > 0.75 et APRI > 2, -FS > 12,5 kPa 317 sélectionnés 269 randomisés 266 traités 134 SOF VEL 132 SOF RBV	Randomisation 1:1 SOF/VEL 400 /100 mg 1 fois par jour Dose fixe Dans 1 cp Vs SOF 400 mg + RBV (1000 mg si < 75 kg et 1200 mg si ≥ 75 kg)  12 semaines	Critère principal RVS12 Critères secondaires Taux d'EI Taux d'arrêt des traitements liés aux EI	*RVS12 99% (133/134) SOF VEL 94% (124/132) SOF RBV p = 0,02 *Échec -Groupe SOF/VEL Pas d'échec virologique 1 arrêt de traitement pour EI -Groupe SOF+RBV 5% (6) de rechute virologique 2 PDV *Résistance SOF/VEL	Niveau de preuve 1  Non infériorité de SOF/VEL de 10% vs SOF + RBV

	<p>*Groupe SOF/VEL</p> <p>Hommes 64% (86/134)</p> <p>Caucasiens 93% (124/134)</p> <p>Age moyen 57 (26-81) ans</p> <p>Cirrhose 14% (19/134)</p> <p>Prétraités</p> <p>14% (19/134)</p> <p>-rechute ou échappement</p> <p>84% (16/19)</p> <p>-non-réponse</p> <p>16% (3/19)</p> <p>*Groupe SOF + RBV</p> <p>Hommes 55% (72/132)</p> <p>Caucasiens 84% (111/132)</p> <p>Age moyen 57 (23-76) ans</p> <p>Cirrhose 14% (19/132)</p> <p>Prétraités</p> <p>15% (20/132) :</p> <p>-rechute ou échappement 85% (17/20)</p> <p>-non-réponse 15% (3/20)</p>		<p>60% variants NS5A et 10% variants NS5B avant traitement</p> <p>Pas d'échec virologique</p> <p>*Tolérance SOF/VEL</p> <p>-1% (1/134) arrêt de traitement pour céphalées troubles de la concentration et anxiété à J1</p> <p>-1% (2/134) EI sévères : pneumonie et douleurs abdominales</p> <p>-1 % (2/134) décès :</p> <p>1 arrêt cardiaque J 131 post arrêt de traitement</p> <p>1 K du poumon métastatique J112 post arrêt de traitement</p> <p>-Taux d'EI de tous types : 69% (92/134)</p> <p>Céphalées 18% (24/134)</p> <p>Fatigue 15% (20/134)</p> <p>Nausées 10% (14/134)</p> <p>Rhinopharyngite 6% (8/134)</p> <p>Prurit 4% (6/134)</p> <p>Toux 3% (4/134)</p> <p>Dyspepsie 1% (1/134)</p> <p>*Tolérance SOF + RBV</p> <p>-pas d'arrêt de traitement</p> <p>-2% (2/132) EI sévères : 1 dépression et 1 arthralgie</p> <p>-Pas de décès</p> <p>-Taux d'EI de tous types : 77% (101/132)</p>
--	---	--	---

					<p>Fatigue 36% (47/132)</p> <p>Céphalées 22% (29/132)</p> <p>Nausées 14% (19/132)</p> <p>Insomnie 14% (18/132)</p> <p>Irritabilité 7% (9/132)</p> <p>Prurit 5% (7/132)</p> <p>Toux 5% (6/132)</p> <p>Dyspepsie 4% (5/132)</p> <p>Anémie (Hb &lt; 10) 5% (6/132)</p> <p>Lymphopénie 350-&lt; 500 /mm<sup>3</sup> 1% (1/132)</p> <p>Hyperbilirubinémie Totale 2% (3/132) (&gt; 2,5-3 mg/dl)</p>	
<p><b>Foster 2015</b></p> <p><b>NEJM (36)</b></p> <p><b>76 sites</b></p> <p><b>USA</b></p> <p><b>Canada</b></p> <p><b>France</b></p> <p><b>Allemagne</b></p> <p><b>Italie</b></p> <p><b>UK</b></p> <p><b>Australie</b></p> <p><b>Nouvelle Zélande</b></p>	<p>Étude Internationale</p> <p>Phase 3</p> <p>Randomisée contrôlée en ouvert</p> <p>ASTRAL 3</p>	<p>VHC</p> <p>G 3</p> <p>naïfs ou prétraités par schéma avec IFN</p> <p>Cirrhose compensée</p> <p>-Metavir F4 ou Ishak 5 ou 6 ou</p> <p>-FT &gt; 0.75 et APRI &gt; 2 ou</p> <p>-FS &gt; 12,5 kPa</p> <p>652 sélectionnés</p> <p>558 randomisés</p> <p>552 traités</p> <p>*Groupe SOF/VEL n = 277</p> <p>Hommes 61% (171/277)</p>	<p>Randomisation 1 :1</p> <p>SOF/VEL 400/100 mg</p> <p>1 fois par jour</p> <p>Dose fixe</p> <p>Dans 1 cp</p> <p>12 sem</p> <p>Vs</p> <p>SOF 400 mg + RBV 1000 mg si &lt; 75 kg et 1200 mg si ≥ 75 kg</p>	<p>Critère principal RVS12</p>	<p>*RVS12</p> <p>SOF/VEL 95% (264/277)</p> <p>SOF + RBV 80% (221/275)</p> <p>P &lt; 0,001</p> <p>RVS sous-groupes</p> <p>SOF/VEL</p> <p>-Cirrhose 91%</p> <p>-Non cirrhotiques 97%</p> <p>-Naïfs 97%</p> <p>-Prétraités 90%</p> <p>-Sans cirrhose et naïfs 98% (160/163)</p> <p>-Cirrhose et naïfs 93% (40/43)</p> <p>-Sans cirrhose et prétraités 91% (31/34)</p> <p>-Cirrhose et prétraités 89% (33/37)</p>	<p>Niveau de preuve 1</p> <p>Non infériorité de 10%</p> <p>De SOF/VEL vs SOF + RBV</p>

Caucasiens 90% (250/277)  
Age moyen 49 (21-76) ans  
Cirrhose 29% (80/277)  
prétraités 26% (71/277)  
-rechutes ou échappement 72% (51/71)  
-non-réponse 28% (20/71)

\*Groupe SOF + RBV n= 275  
Hommes 63% (174/275)  
Caucasiens 87% (239/275)  
Age moyen 50 (19-74) ans  
Cirrhose 30% (83/275)  
prétraités 26% (71/275)  
-rechutes ou échappement 66% (47/71)  
-non-réponse 34% (47/71)

24 semaines

SOF + RBV  
-Cirrhose 66%  
-Non cirrhotiques 87%  
-Naïfs 86%  
-Prétraités 63%  
-Non cirrhotiques et naïfs 90% (141/156)  
-Cirrhose et naïfs 73% (33/45)  
-Non cirrhotiques et prétraités 71% (22/31)  
-Cirrhose et prétraités 58% (22/38)

\*Échecs  
SOF/VEL  
-Rechutes 4% (11)  
-PDV 2

SOF+ RBV  
-Rechutes 14% (38/272)  
-Échec virologique pendant le traitement < 1% (1/275)  
-PDV 6

4 arrêts de traitement pour EI, 2 retraits de consentement, 2 décès et 1 arrêt de traitement après un ARN du VHC négatif

\*Résistance SOF/VEL  
-16% (43/274) variants NS5A initiaux et 88% (38/43) ont une RVS. 25 RAS Y93H et 84% (21/25) ont une RVS  
-97% (225 des 231 patients sans variants NS5A initiaux ont une RVS.



-10 des 10 patients avec variants NS5B initiaux ont une RVS

\*Tolérance

SOF/VEL

- Pas d'arrêt de traitement

- EI sévères 2% (6/277)

- Pas de décès

-Taux d'EI de tous types 88% (245/277)

Céphalées 32% (90/277)

Fatigue 26% (71/277)

Nausées 17% (46/277)

Insomnie 11% (31/277)

Irritabilité 8% (23/277)

Prurit 3% (8/277)

Rhinopharyngite 12% (34/277)

Toux 5% (14/277)

Dyspepsie 3% (9/277)

Lymphopénie 350 - <500/mm<sup>3</sup>

1% (2/277)

Lymphopénie< 500/mm<sup>3</sup> <1% (1/277)

Thrombopénie 25 000- < 50 000/mm<sup>3</sup>

<1% (1/277)

SOF + RBV

- Arrêts de traitement : 3% (9/275)

- EI sévères dont 1 dépression : 5% (5/275)

						<p>-Décès 1% (3/275) dont 2 pendant le traitement (cause inconnue et par arme à feu) et 1 dans le suivi de cause inconnue</p> <p>-Taux d'EI de tous types 95% (260/275)</p> <p>Céphalées 32% (89/275)</p> <p>Fatigue 38% (105/275)</p> <p>Nausées 21% (58/275)</p> <p>Insomnie 27% (74/275)</p> <p>Irritabilité 15% (40/275)</p> <p>Prurit 13% (35/275)</p> <p>Rhinopharyngite 12% (33/275)</p> <p>Toux 13% (35/275)</p> <p>Dyspepsie 11% (30/375)</p> <p>Anémie (Hb &lt; 10) 4% (10/275)</p> <p>Lymphopénie 350 - &lt; 500/mm3 1% (3/275)</p> <p>Lymphopénie&lt; 500/mm3 &lt;1% (1/275)</p> <p>Thrombopénie 25 000- &lt; 50 000/mm3 &lt;1% (1/275)</p> <p>Hyperbilirubinémie Totale &gt; 2,5-3 mg/dl 1% (2/275)</p> <p>&gt; 3 mg/dl &lt;1% (1/275)</p>	
<b>Curry MP (33)</b>	ASTRAL 4 cf. chapitre 7						
<b>Esteban 2018</b>	R, Essai de phase 2 En ouvert Randomisé	VHC G3 Cirrhose compensée	Randomisation selon traitement antérieur	Critère principal RVS12	*RVS 12 SOF/VEL -Total 91% (92)	Niveau de preuve 1	

**Gastro-enterology (37)**  
**Espagne**  
**29 sites**

-PBH ou -FS > 12,5 kPa ou -FT > 0,75 et APRI > 2 Naïfs ou prétraités incluant inhibiteurs de NS5B et inhibiteurs de protéase ± Co-infection VIH  269 patients sélectionnés 204 patients randomisés  SOF/VEL n= 101 Age moyen (DS) 51 (7,3) ans Hommes 74% (75) Caucasiens 83% (84) IMC moyen (DS) 27 (5,1) kg/m2 G3a 93% (94) G3b 0 G3 7% (7) Plaquettes moyennes (DS) 150 (62) (x 103/ $\mu$ L) FS moyen (DS) 20 (9) kPa Diagnostic de cirrhose -FT et APRI 1% (1) -PBH 2% (2) -FS 97% (98) Traitement antérieurs -aucun 73% (74)	1 :1 SOF/VEL 400/100 mg 1 par jour 12 semaines ou SOF/VEL 400/100 mg 1 par jour + RBV 2 fois par jour adapté au poids (1000 ou 1200 mg par jour) 12 semaines	-Naïfs 89% / Pré-traités 96% SOF/VEL+RBV -Total 96% (99) -Naïfs 96% / Pré-traités 96% *Échec virologique SOF/VEL -Rechute 5% (5) -Échappement 1% (1) SOF/VEL+RBV -Rechute 2% (2) *Résistance SOF/VEL -Pas de RASs NS5A 96% (76/79) -RASs NS5A 84% (16/19) SOF/VEL+RBV -Pas de RASs NS5A 99% (78/79) -RASs NS5A 95% (21/22) *Échec non virologique SOF/VEL -2 PDV -1 arrêt de traitement pour EI SOF/VEL+RBV -2 PDV *Tolérance SOF/VEL EI de tous grades 47,5% (48)	Pas de différence significative entre les 2 groupes  Efficacité de SOF/VEL± RBV 12 sem Cirrhose compensée G3
--	--	---	--

-AADs±IFN peg±RBV 1% (1)  
 - IFN PEG±RBV 14% (14)  
 -autres (IFN ± RBV, IFN peg) 12% (12)  
 VIH 16% (16)  
 SOF/VEL + RBV n= 103  
 Age moyen (DS) 51 (7,6) ans  
 Hommes 85% (87)  
 Caucasiens 92% (95)  
 IMC moyen (DS) 27 (4,9) kg/m2  
 G3a 94% (97)  
 G3b 1% (1)  
 G3 5% (5)  
 Plaquettes moyennes (DS) 148 (69) (x 103/μL)  
 FS moyen (DS) 21 (9) kPa  
 Diagnostic de cirrhose  
 -FT et APRI 8% (8)  
 -PBH 0  
 -FS 92% (95)  
 Traitement antérieurs  
 -aucun 73% (75)  
 -AADs±IFN peg±RBV 2% (2)  
 -IFN PEG±RBV 17% (18)  
 -autres (IFN ± RBV, IFN peg) 8% (8)  
 VIH 14% (14)

EI sévères 4% (4)  
 EI conduisant à l'arrêt du traitement 1% (1)  
 Décès 0  
 EI communs ≥ 10% des patients  
 -Asthénie 12% (12)  
 -Céphalées 8% (8)  
 -insomnie 1% (1)  
 Anomalies biologiques  
 -Hb< 10 g/dl 1% (1)  
 -Lymphocytes 350-<500/mm3 1% (1)  
 -Plaquettes 25 000-<50 000/ mm3 1% (1)  
 SOF/VEL+RBV  
 EI de tous grades 74,8% (77)  
 EI sévères 1,9% (2)  
 EI conduisant à l'arrêt du traitement 1% (1)  
 Décès 0  
 EI communs ≥ 10% des patients  
 -Asthénie 27% (28)  
 -Céphalées 24% (25)  
 -insomnie 12% (12)  
 Anomalies biologiques  
 -Hb< 10 g/dl 4,9% (5)  
 -Plaquettes 25 000-<50 000/ mm3 1% (1)  
 -Bili T > 2,5-5 x N 2% (2)

<b>Mangia A</b> <b>Liver Int 2019</b> <b>(39)</b> <b>12 cohortes</b> <b>Canada x 3</b> <b>France x 2</b> <b>Allemagne</b> <b>Grèce</b> <b>Italie x 2</b> <b>Espagne</b> <b>USA</b> <b>Europe/USA</b>	Analyse intégrée en vie réelle 119 publications 18 publications rete- nues 18 cohortes incluses 15 cohortes de con- grès 3 cohortes publiées	G 1-6 Non cirrhotiques ou cirrhose compensée Naïfs ou prétraités par IFN peg + RBV ± TPV, BOC ou SIM Population totale 5552 patients en ITT Population effective 5196 inclus 6,4% (356/5552) exclus -332, 6% pour échecs non virolo- giques *Perdus de vue 222, 66,9% *Arrêt précoce 88, 26,5% *Décès 17, 5,1% *Retrait de consentement 1, 0,3% *Non-adhésion 2, 0,6% *Réinfection 2, 0,6% -Raisons inconnues 24 0,4% Population totale Âge moyen 56 ans (± 2,6) Homme 58,1% (3225/5552) Caucasien 66,3 % (3683/5552) Co-infection VIH -Oui 3,7% (204/5552)	SOF/VEL 400/100 mg 12 semaines 1 prise	Critère prin- cipal RVS12/24 Critère se- condaire Effets des caractéris- tiques des patients sur le risque d'échec viro- logique (re- chute, échappe- ment ou non réponse)	*RVS12/24 population totale 92,6% (5141/5552) *RVS12/24 population effective Génotypes -G1 99,1% (1599/1613) -G2 99,3% 1535/1546) -G3 98,3% (1649/1677) -G4 99,6% (238/239) -G5-G6 98,5% (67/68) -G mixés 100% (11/11) -G inconnus 100% (42/42) Fibrose -F0-F2 99,4% (2823/2839) -F3 99,6% (701/704) -F4 97,9% (1055/1078) -Sans cirrhose, fibrose inconnue 97,4% (480/493) -Fibrose inconnue 100% (82/82) UDIV -Ancien ou actif 98,7% (680/689) -Non 99,4% (1981/1992) -Inconnu 98,6% (2480/2515) IPP -Oui 98,9% (454/459) -Non 98,8% (2651/2684) -Inconnu 99,4% (1858/1870)	Niveau de preuve 2 Efficacité de SOF/VEL en vie réelle
---	--	---	---	---	--	--

	<p>-Non 91,9% (5101/5552)</p> <p>-Inconnue 4,4% (247/5552)</p> <p>UDIV</p> <p>-Ancien ou actif 13,4% (743/5552)</p> <p>-Non 37,1% (2058/5552)</p> <p>-Inconnu (49,6% (2751/5552)</p> <p>Fibrose</p> <p>F0-F2 53,7% (2984/5552)</p> <p>F3 13,3% (737/5552)</p> <p>F4 20,7% (1147/5552)</p> <p>Cirrhose -, fibrose inconnue 10,7% (596/5552)</p> <p>Fibrose inconnue 1,6% (88/5552)</p> <p>IPP</p> <p>-Oui 9,3% (515/5552)</p> <p>-Non 56,4% (3130/5552)</p> <p>-Inconnu 34,3% (1907/5552)</p> <p>Histoire des traitements</p> <p>-Naïfs 86,7% (4815/5552)</p> <p>-Inconnue 0,7% (39/5552)</p> <p>-Prétraités sans AADs 12,6% (698/5552)</p> <p>*IFN peg RBV 69,3% (484/698)</p> <p>*IFN peg RBV IP 2,3% (16/698)</p> <p>*Traitement antérieurs multiples 0,4% (3/698)</p>		<p>Histoire des traitements</p> <p>-Naïfs 99% (4476/4521)</p> <p>-Inconnue 100% (33/33)</p> <p>-Prétraités sans AADs 98,4% (632/642)</p> <p>*Échecs virologiques</p> <p>1% (55/5552)</p> <p>Cirrhose compensée seul facteur de risque d'échec virologique : OR 2,53 (1,38-4,55) P 0.002</p> <p>*Échecs non virologiques</p> <p>6% (332/5552)</p> <p>-66,9% (222/332) perdus de vue</p> <p>-26,5% (88/332) arrêts de traitement</p> <p>-6,6% (22/332) autres raisons</p> <p>*5,1% (17/332) décès</p> <p>*0,3% (1/332) retrait de consentement</p> <p>*0,6% (2/332) non-adhésion</p> <p>*0,6% (2/332) réinfection</p> <p>*Échecs pour raisons inconnues</p> <p>0,4% (24/5552)</p> <p>*Retraitement des échecs (n= 19)</p> <p>-SOF/VEL/VOX 17/19</p> <p>-SOF/VEL/VOX + RBV 1/19</p> <p>-GLE/PIB + SOF 1/19</p> <p>RVS12/24 89% (17/19)</p>	
--	--	--	---	--

\*Traitement antérieurs non spécifiés  
27,9% (195/698)

#### Génotypes

-G1 30,5% (1695/5552)

\*G1a 29,2% (495/1695)

\*G1b 20,6% (350/1695)

\*G1 sous types mixés 0,1% (2/1695)

\*G1 sous type inconnu 50%  
(848/1695)

-G2 29,5% (1637/5552)

-G3 32,9% (1825/5552)

-G4 4,7% (259/5552)

-G5-6 1,4% (76/5552)

-G mixés 0,2% (11/5552)

-G inconnus 0,9% (49/5552)

#### Population effective

Âge moyen 56 ans ( $\pm$  2,8)

Homme 55,9% (2902/5196)

Caucasien 67,8 % (3523/5196)

#### Co-infection VIH

-Oui 3,6% (186/5196)

-Non 91,7% (4766/5196)

-Inconnue 4,7% (244/5196)

#### UDIV

-Ancien ou actif 13,3% (689/5196)

-Non 37,1% (1992/5196)

-Inconnu 49,6% (2515/5196)

Fibrose			
F0-F2 54,6% (2839/5196)			
F3 13,6% (704/5196)			
F4 20,7% (1078/5196)			
Cirrhose -, fibrose inconnue 9,5% (493/5196)			
Fibrose inconnue 1,6% (82/5196)			
IPP			
-Oui 9,2% (478/5196)			
-Non 54,8% (2848/5196)			
-Inconnu 36% (1870/5196)			
Histoire des traitements			
-Naïfs 87% (4521/5196)			
-Inconnue 0,6% (33/5196)			
-Prétraités sans AADs 12,4% (642/5196)			
* IFN peg RBV 70,4% (452/642)			
* IFN peg RBV IP 2,3% (15/642)			
*Traitement antérieurs multiples 0,5% (3/642)			
*Traitement antérieurs non spécifiés 26,8% (172/642)			
Génotypes			
-G1 31% (1613/5196)			
*G1a 29,3% (472/1613)			
*G1b 20,4% (329/1613)			
*G1 sous types mixés 0,1% (2/1613)			



\*G1 sous type inconnu 50,2%  
 (810/1613)

- G2 29,8% (1546/5196)
- G3 32,3% (1677/5196)
- G4 4,6% (239/5196)
- G5-6 1,3% (68/5196)
- G mixés 0,2% (11/5196)
- G inconnus 0,8% (42/5196)

Patients sans RVS12/24 pour raison  
 virologique (n = 55)

Âge moyen 56 ans ( $\pm$  2,1)

Homme 63,6% (35/55)

Caucasien 45,5% (25/55)

Co-infection VIH

- Oui 9,1% (5/55)
- Non 90,9% (50/55)

UDIV

- Ancien ou actif 16,4% (9/55)
- Non 20% (11/55)
- Inconnu 63,6% (35/55)

Fibrose

- F0-F2 29,1% (16/55)
- F3 5,5% (3/55)
- F4 23,6% (13/55)

Cirrhose -, fibrose inconnue 41,8%  
 (23/55)

IPP

-Oui 9,1% (5/55)
-Non 60% (33/55)
-Inconnu 30,9% (17/55)
Histoire des traitements
-Naïfs 81,8% (45/55)
-Prétraités sans AADs 18,2% (10/55)
Génotypes
-G1 25,5% (14/55)
-G2 20% (11/55)
-G3 50,9% (28/55)
-G4 1,8% (1/55)
-G5-6 1,8% (1/55)
Patients sans RVS12/24 sans raison virologique (n = 332)
Âge moyen 52 ans ( $\pm$ 2,7)
Homme 53,3% (177/332)
Caucasien 42,5% (141/332)
Co-infection VIH
-Oui 5,1% (17/332)
-Non 94% (312/332)
-inconnue 0,9% (3/332)
UDIV
-Ancien ou actif 14,5% (48/332)
-Non 19,6% (65/332)
-Inconnu 66% (219/332)

		<p>Fibrose</p> <p>F0-F2 39,2% (130/332)</p> <p>F3 8,1% (27/332)</p> <p>F4 31% (103/332)</p> <p>Cirrhose -, fibrose inconnue 19,9% (66/332)</p> <p>Fibrose inconnue 1,8% (6/332)</p> <p>IPP</p> <p>-Oui 17,8% (59/332)</p> <p>-Non 75% (249/332)</p> <p>-Inconnu 7,2% (24/332)</p> <p>Histoire des traitements</p> <p>-Naïfs 82,5% (274/332)</p> <p>- Inconnue 1,8% (6/332)</p> <p>-Prétraités sans AADs 15,7% (52/332)</p> <p>Génotypes</p> <p>-G1 22,9% (76/332)</p> <p>-G2 25,3% (84/332)</p> <p>-G3 41,3% (137/332)</p> <p>-G4 6% (20/332)</p> <p>-G5-6 2,4% (8/332)</p> <p>-G inconnus 2,1% (7/332)</p>				
<p><b>Wei L, 2019</b></p> <p><b>Lancet Gastroenterol Hepatol (41)</b></p>	<p>Phase 3</p> <p>Étude ouverte</p> <p>Bras unique</p>	<p>G 1-6</p> <p>Naïfs ou prétraités non cirrhotiques ou cirrhose compensée</p>	<p>SOF/VEL 400/100 mg</p> <p>1 par jour</p> <p>12 semaines</p>	<p>Critère principal d'efficacité</p> <p>RVS12 selon les régions</p>	<p>*Efficacité</p> <p>RVS 12</p> <p>Total 97% (362/375)</p> <p>-Chine 96% (245/264)</p>	<p>Niveau de preuve 2</p> <p>Amélioration d'au moins 6%</p>

<p><b>38 sites</b></p> <p><b>Chine</b></p> <p><b>Thaïlande</b></p> <p><b>Vietnam</b></p> <p><b>Singapour</b></p> <p><b>Malaisie</b></p>	<p>Cirrhose</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Metavir F4 ou Ishak <math>\geq 5</math> ou</li> <li>-FT &gt; 0.75 avec APRI &gt; 2 ou</li> <li>-FS &gt; 12,5 kPa</li> </ul> <p>375 patients inclus ITT</p> <p>374 traitement complets PP</p> <p>1 arrêt précoce</p> <p>Age médian 45 (36-54) ans</p> <p>Hommes 53% (197)</p> <p>Asiatique 100%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Chine 70% (274)</li> <li>-Thaïlande 11% (41)</li> <li>-Vietnam 10% (36)</li> <li>-Singapour 6% (22)</li> <li>-Malaisie 3% (12)</li> </ul> <p>G1 34% (129)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-1a 6% (22)</li> <li>-1b 29% (10)</li> </ul> <p>G2 17% (64)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-2a &lt;1% (1)</li> <li>-2a/2c 6% (22)</li> <li>-2 non sous typé 11% (41)</li> </ul> <p>G3 22% (84)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-3a 11% (41)</li> </ul>	<p>Critère principal de tolérance</p> <p>% d'EI conduisant à un arrêt précoce du traitement</p> <p>Critères secondaires</p> <p>% de patients avec RVS 24</p> <p>% de patients avec échec virologique et émergence de résistance virale</p>	<p>-Autres régions 97% (108/111)</p> <p>G1a 100% (22/22)</p> <p>G1b 100% (107/107)</p> <p>G2 100% (64/64)</p> <p>G3 86% (72/84)</p> <p>G3a et non sous typé 95% (40/42)</p> <p>G3b 76% (32/42)</p> <p>G6 99% (97/98)</p> <p>Cirrhose 90% (60/67)</p> <p>G3b non cirrhotique 89% (25/28)</p> <p>G3b cirrhotique 50% (7/14)</p> <p>*Échecs virologiques</p> <p>Rechute 3% (12/375)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-10 G3b dont 4 cirrhoses</li> <li>-1 G3a non cirrhotique</li> <li>-1 G6f non cirrhotique</li> </ul> <p>Variants NS5A initiaux (A30K + L31M)</p> <p>100% des G3b</p> <p>*Échecs non virologiques</p> <p>1 PDV</p> <p>*Tolérance</p> <p>Infection des voies respiratoires supérieures 10% (36/375)</p> <p>Céphalées 5% (18/375)</p> <p>Pas d'arrêt de traitement pour EI</p> <p>3 EI sévères non liés au traitement</p>	<p>du taux de RVS12 / obj de 85% avec SOF/VEL</p> <p>Moindre efficacité chez les patients infectés par un G3b, surtout s'ils ont une cirrhose</p>
---	---	--	---	---

		<p>-3a/3b 11% (42/375)</p> <p>-3 non sous typé &lt;1% (1)</p> <p>G6 26% (98)</p> <p>-6a 1% (3)</p> <p>-6a/6b 17% (63)</p> <p>-6c-I 7% (26)</p> <p>-6f 1% (4)</p> <p>6v &lt;1% (1)</p> <p>-6 non sous typé &lt;1% (1)</p> <p>Non cirrhotique 82% (308)</p> <p>Cirrhose 18% (67)</p> <p>Naïfs 82% (307)</p> <p>Prétraités 18% (68)</p> <p>-IFN peg RBV BOC 1% (3)</p> <p>-IFN peg RBV 10% (38)</p> <p>-IFN RBV 4% (14)</p> <p>-Autres 3% (13)</p> <p>Réponse traitement antérieur</p> <p>-Non répondeur 4% (15)</p> <p>-Rechute ou échappement 12% (46)</p> <p>-Arrêt précoce 1% (2)</p> <p>-Arrêt 1% (2)</p> <p>-Inconnu &lt;1% (1)</p>				
<b>Belperio PS, J Viral Hepatol 2019 (42)</b>	Analyse observationnelle Cohorte	VHC G2 et G3 Vétérans américains	SOF/VEL ± RBV <12 semaines 12 semaines	RVS12	RVS12 G2 SOF/VEL Total 94,4% (2105/2230)	Niveau de preuve 2

en ITT		16 semaines			
		24 semaines			
	G2 traités par SOF/VEL n = 2368 n = 2230 avec ARN à S+12 Age 62,9 ± 8,1 ans Homme 96% (2273) Caucasien 71,2% (1686) IMC 28 ± 5,5 kg/m2 Cirrhose 15% (355) Cirrhose décompensée 3% (72) CHC 0,3% (7) Prétraités 3,9% (93) -LDV/SOF±RBV 0,3% (6) -IFN peg+RBV 0,6% (14) -IFN peg+RBV+SOF <0,1% (1) -SOF RBV 3,8% (89) Albumine 4 ±0,4 g/dl DFG 82,8 ± 18 ml/min -≥ 60 ml/min 88,4% (2093) -30-59 ml/min 11% (261) -< 30 ml/min 0,6% (14) PLQ 204 ± 65 K/μl  G2 traités par SOF/VEL + RBV n= 256 Age 63,4 ± 6,4 ans Homme 98,4% (252)			Cirrhose 94% (316/336) Cirrhose décompensée 91,2% (62/68) CHC 100% (5/5) Naïfs 94,5% (2021/2139) Prétraités 92,3% (84/91) -INF peg RBV 85,7% (12/14) -SOF RBV 93,1% (81/87) <12 sem 50,6% (82/162) 12 sem 97,9% (1956/1997) 16 sem 93,2% (41/43) 24 sem 100% (8/8)  SOF/VEL/RBV Total 89,5 (221-247) Cirrhose 92,1% (117/127) Cirrhose décompensée 89,4% (168/188) CHC 76,5% (13/17) Naïfs 94 % (94/100) Prétraités 86,4% (127/147) -INF peg RBV 83,8% 31/37) -SOF RBV 86,8% (125/144) <12 sem 37,5% (6/16) 12 sem 93% (186/200) 16 sem 100% (15/15) 24 sem 88.9% (8/9)	RVS 12 diminuée si G3, prétraité et maladie avancée

Caucasien 74,2% (190)
IMC 29,5 ± 5,9 kg/m <sup>2</sup>
Cirrhose 48,4% (124)
Cirrhose décompensée 23,8% (61)
CHC 6,6% (17)
Prétraités 59,4% (152)
-LDV/SOF±RBV 0,8% (2)
-IFN peg+RBV 15,2% (39)
-IFN peg+RBV+SOF 0,4% (1)
-SOF RBV 57,8% (148)
Albumine g/dl 3,8 ± 0,5
DFG 86,3±15,5 ml/min
≥ 60 ml/min 93,4% (239)
-30-59 ml/min 6,6% (17)
< 30 ml/min 0
PLQ 157,6 ± 71,4 K/μl
G3 traités par SOF/VEL n = 1424
Age 56,9 ± 10,9 ans
Homme 95,5% (1360)
Caucasien 78,2% (1114)
IMC 27,3 ± 5,2 kg/m <sup>2</sup>
Cirrhose 15,7% (224)
Cirrhose décompensée 4,5% (64)
CHC 13% (18)
Prétraités 3,4% (48)
-LDV/SOF±RBV 1,8% (26)

-IFN peg+RBV 0,7% (10)  
 -IFN peg+RBV+SOF 0  
 -SOF RBV 1,6% (23)  
 Albumine 4 ±0,4 g/dl  
 DFG 88,9±17,1 ml/min  
 ≥ 60 ml/min 94,1% (1340)  
 -30-59 ml/min 5,5% (78)  
 < 30 ml/min 0,4% (6)  
 PLQ 202,5 ± 69,8 K/μl  
  
 G3 traités par SOF/VEL + RBV  
 n= 455  
 Age 61 ± 6,7 ans  
 Homme 97,1% (442)  
 Caucasien 79,6% (362)  
 IMC 28,7 ± 5,7 kg/m<sup>2</sup>  
 Cirrhose 58,7% (267)  
 Cirrhose décompensée 26,2% (119)  
 CHC 6,2% (28)  
 Prétraités 28,8% (131)  
 -LDV/SOF±RBV 11,4% (2)  
 -IFN peg+RBV 4,4% (20)  
 -IFN peg+RBV+SOF 0,4% (2)  
 -SOF RBV 16,9% (77)  
 Albumine g/dl 3,7 ± 0,5  
 DFG 87,5±15,9 ml/min



		- ≥ 60 ml/min 93,2% (424)				
		- 30-59 ml/min 6,8% (31)				
		- < 30 ml/min 0				
		PLQ 146 ± 65,8 K/μl				

Tableau 19 : SOF/VEL et co-infection par le VHC/VIH : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Wyles D Clin Inf Dis 2017 (62) 17 sites USA	Étude en ouvert simple bras de phase 3 ASTRAL 5	VHC/VIH G 1-6 Naïfs ou prétraités par schéma avec IFN Non cirrhotiques ou Cirrhose compensée Metavir F4 ou Ishak 5 ou 6 ou FT > 0.75 et APRI > 2 ou FS > 12,5 kPa  149 sélectionnés 107 patients inclus 1 patient non traité (prison) 4 arrêts de traitement, 102 traitement complets 106 patients analysés  Hommes 86% (91) Caucasiens 51% (54) Age moyen 54 (25-72) ans IMC moyen 27,2 (18,6-43,4) kg/m2 G1a 62% (66) G1b 11% (12)	SOF/VEL 400/100 mg 1 fois par jour Dose fixe 12 sem	Critères principaux RVS12 Arrêt de traitement pour EI  Critères secondaires Échecs virologiques	*RVS12 Total 95% (101) G1a 95% (65/66) G1b 92% (11/12) G2 100% (11/11) G3 92 (11/12) G4 100% (5/5) Naïfs 95% (71/75) Prétraités 97% (30/31) Cirrhose 100% (19/19) Non cirrhotiques 94% (82/87) *Échecs virologiques Échappement 0 Rechute 2% (2) *Échecs non virologiques Perdus de vue 2% (2) Retrait consentement 1% (1) *Tolérance EI de tous grades 71% (75) EI sévères 2% (2) EI conduisant à arrêt du traitement 2% (2) Décès 0	Niveau de preuve 2  Efficacité et bonne tolérance de SOF/VEL dans la co-infection-VHC/VIH

G2 10% (11)  
G3 11% (10)  
G4 5% (5)  
Cirrhose 18% (19)  
Naïfs 71% (75)  
prétraités 29% (31)  
CD4 moyen 698 (183-1513) cell/ $\mu$ l  
ARV  
-inhibiteur de protéase boosté 47% (50)  
-Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase reverse 12% (13)  
-Inhibiteur d'intégrase 34% (36)  
-Autres 7% (7)  
Schémas avec TDF boosté 53% (54)  
Schémas avec TDF non boosté 33% (55)  
Schémas sans TDF 14% (15)  
DFGe (Cockroft-Gault) moyen (DS) 98,4 (25,9) ml/min

EI chez  $\geq$  5 patients  
- Fatigue 25% (26)  
- Céphalées 13% (14)  
- Infection respiratoire haute 8% (9)  
- Arthralgies 8% (8)  
- diarrhée 8% (8)  
- Insomnie 7% (7)  
- Nausées 7% (7)  
Anomalies biologiques  
-PNN 500-749/ $\mu$ l 2% (2)  
-INR  $>$  2 1% (1)  
-ASAT  $>$  10 x N 1% (1)  
-Creat Kinase  $<$  10 x N 2% (2)  
-Creat  $>$  3 mg /dl 1% (1)  
-Lipase  $>$  3 x N 1% (1)  
-Hypophosphorémie  $<$  1 mg/dl 1% (1)  
-Hyperglycémie  $>$  250 mg/dl 2% (2)  
-Hyperbilirubinémie  $>$  2,5 x N 8% (8)  
-Hyperuricémie  $<$  1 mg /dl 1% (1)  
-Hématurie  $>$  75 GR 8% (2)  
-Hématurie, 3 1% (1)  
-Glycosurie, 4+ 2% (2)

Tableau 20 : GLE/PIB : Revues systématiques de la littérature et méta-analyses

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
<b>Lampertico P, 2020</b> <b>J Hepatol (54)</b>	Bases de données Biosis Derwent Drug File Embase International Pharmaceutical Abstracts Medline SciSearch Websites de conférences spécifiques  Etudes en ville réelle De cohorte Prospectives ou rétrospectives (avec ou sans comparaison) GLE PIB Adultes Patients ≥ 20  Publications en anglais de 01 01 2017 au 25 02 2019	RVS12 en ITT - patients ayant des données disponibles de suivi RVS12 - patients ayant stoppé le traitement - perdus de vue  RVS12 en ITTm : exclusion des patients en échec non virologique  Taux d'EI	Hépatite C ou hépacivirus ou HCV  Glecaprevir and pibrentasvir ou MAVIRET ou MAVYRET  A  Études de cohorte en vie réelle comparatives et non comparatives prospectives ou rétrospectives  GLE PIB RVS 12 et Tolérance rapportées ≥ 2 cohortes 119 publications 101 non éligibles 18 publications : 18 cohortes 15 cohortes d'abstract de congrès 3 cohortes d'articles publiés	RVS12 en ITT et en ITTm  Tolérance	RVS 12 en ITT 15 cohortes Total 96,7% (8583) Génotypes G1 95,7% (1972) G2 97,6% (600) G3 95% (1162) G4 99% (121) Cirrhose Oui 97,8% (676) Non 97% (4123) Traitement antérieur Naïfs < 2 cohortes : ND Prétraités 97,4% (262) Durée de traitement 8 sem 96,5% (1781) 12 sem 96% (624) 16 sem < 2 cohortes: ND Naïfs, non cirrhotiques, 8 sem Total 99,3% (3657) G1 99,6% (548) G1 99% (274) G3 99,2% (320)

Présentation en congrès nationaux ou internationaux de 01 01 2017 au 14 04 2019

Extraction des données

Manuelle par 1 reviewer et validée par un 2eme reviewer indépendant

Si le nombre de patients dans la population totale n'est pas disponible, le nombre de patients utilisé pour l'estimation de la RVS12 est appliquée

Le nombre de patients utilisé pour l'estimation de la RVS12 dans la population en ITT est appliqué à la population en ITTm si la RVS12 dans la population en ITT est de 100%

Le nombre de patients est additionné selon les différents génotypes si le nombre de patients dans la population totale n'est pas disponible

Si des données des patients de G4-6 sont reportées en combinaisons ces valeurs ne sont pas utilisées pour déterminer la RVS 12 par génotypes

P

12 531 patients

Adultes

Traités par GLE/PIB

8 583 en ITT

7 001 en ITTm

RVS12 en ITT rapportées dans 15 cohortes

RVS12 en ITTm rapportées dans 14 cohortes

G 98,3% (55)

RVS12 en ITTm 14 cohortes (exclusion des VA)

Total 98,1% % (7001)

Génotypes

G1 97,8% (3057)

G2 98% (593)

G3 95% (826)

G4 99% (235)

Cirrhose

Oui 98,2% (822)

Non 97,9% (5536)

Traitement antérieur

Naïfs 97,5% (4613)

Prétraités 98% (792)

Durée de traitement

8 sem 97,9% (3667)

12 sem 97,9% (567)

16 sem 92,7% (108)

Naïfs, cirrhotiques, 12 sem

Total 99,3% (362)

G1 98,2% (60)

G2 98% (29)

Sous-groupes

F3 98,5% (181)

TSO 98,9% (301)

IRC stades 4 et 5 99% (59)

La cohorte de Vétérans américains (VA) a été exclue de l'analyse en ITTm en raison d'hétérogénéité significative

Troubles psychiatriques 98,9% (85)

IPP 97,9% (180)

Mésusage/Dépendance à l'alcool 96,9% (106)

Tolérance

n = 7199 (8 cohortes)

EI de tous grades 17,7% (1271/7199))

EI sévères 1% (55/5522)

EI sévères conduisant à l'arrêt du traitement 0,6% (33/5595)

EI (décompensation hépatique ou insuffisance hépatique)

0,2% (4/2233)

EI communs

Prurit 4,7% (126/2698)

Fatigue 4,2% (158/3766)

Céphalées 2,7% (115/4200)

Niveau de preuve 2

Efficacité et tolérance comparables à celles des essais cliniques de GLE/PIB

Tableau 21 : GLE /PIB : non cirrhotiques Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Chayama K, 2018 J Gastroenterol (44) Japon 62 centres	Étude De phase 3 En ouvert Multicentrique CERTAIN-1	*Sous étude 1 -jamais traités par AADs, -jamais traités ou prétraités par IFN (±peg) ± RBV -non cirrhotiques -G1 -avec ou sans variant initial Y93H  Non cirrhotiques -Metavir ≤ 3 ou Ishak ≤ 4 -Ou FT ≤ 0.72 et APRI ≤ 2 -Ou FS < 12.5 kPa  Bras A Femme 64% (82/129) Age 64 ans (21-86) Jamais traités 73% (94/129) Prétraités 27% (35/129) G1a 3% (4/129) G1b 97% (125/129) Y93H 18% (23/129) IPP 10% (13/129)	*Sous étude 1 Randomisation 2 :1 GLE/PIB 300/120 mg 8 semaines (bras A) versus OBV/PTV/r 25/150/100 mg 12 semaines (bras B) Sans Y93H 2 :1 bras A ou bras B Avec Y93H bras A  *Sous étude 2 GLE/PIB 300/120 mg 12 semaines	*Sous étude 1 Critère principal RVS12 en ITT-PS (sans polymorphisme initial Y93H)  Critère secondaire RVS 12 en ITT (+ ou – Y93H)  *Sous étude 2 Critère principal RVS12 en ITT  *Toute la cohorte Critères secondaires % d'échappement et de rechute	*RVS12 -Sous étude 1 en ITT-PS : 99% (105/106) Vs 100% (52/52) (-0.9%; IC 95% -2.8%,0.9%) En ITT : 99.2% (128/129) vs 100% (52/52) En ITTm : 100% (128/128) vs 100% (52/52)  -Sous étude 2 en ITT et ITTm 100% (38/38) *Aucun échec virologique *Échecs non virologiques 1 PDV *Tolérance Bras A EI 57% (74/129) EI liés au traitement 23% (30/129) EI sévères 0% EI sévères liés au traitement 0% EI conduisant à arrêt du traitement 0% EI conduisant à interruption du traitement 0%	Niveau de preuve 2  Non infériorité de 8 sem de GP vs 12 sem de OBV/PTV/r en ITT-PS et en ITTm

Inhibiteurs calciques 19% (25/129)

Bras B

Femme 73% (38/52)

Age 67 ans (31-81)

Jamais traités 71% (37/52)

Prétraités 29% (15/52)

G1b 100%

Y93H 0%

IPP 10% (5/52)

Inhibiteurs calciques 8% (4/52)

\*Sous étude 2

Cirrhose compensée

G1

Cirrhose

-Metavir > 3 ou Ishak > 4

-Ou FT  $\geq$  0.73 et APRI > 2

-Ou FS  $\geq$  14.6 kPa

Bras C

Femme 55% (21/38)

Age 73 ans (48-85)

Jamais traités 68% (26/38)

Prétraités 32% (12/38)

G1b 100% (125/129)

EI habituels ( $\geq$  5% et  $\geq$  2 patients dans chaque bras)

-Rhino-pharyngite 16% (20/129)

-malaise 2% (3/129)

-prurit 6% (8/129)

-Céphalées 5% (6/129)

-HTA 3% (4/129)

- $\uparrow$  bili 2% (3/129)

-cystite 1% (1/129)

-Toux 1% (1/129)

-Rash (2% (3/129)

-Hb Grade 2 (8-10 g/dl) 1,6% (2/129)

-ALAT Grade 2 (> 3-5N) 0,8% (1/129)

-ASAT Grade 2 (> 3-5N) 0,8% (1/129)

-Bili T Grade 2 (> 1,5-3N) 1,6% (2/129)

Bras B

EI 67% (35/52)

EI liés au traitement 27% (14/52)

EI sévères 6% (3/52)

EI sévères liés au traitement 2% (1/52)

EI conduisant à arrêt du traitement 2% (1/52)

EI conduisant à interruption du traitement 2% (1/52)

EI habituels ( $\geq$  5% et  $\geq$  2 patients dans chaque bras)

-rhino-pharyngite 14% (7/52)



Y93H 16% (6/38)  
IPP 16% (6/38)  
Inhibiteurs calciques 37% (14/38)

-prurit 10% (5/52)  
-Céphalées 10% (5/52)  
-HTA 8% (4/52)  
-↑ bili 6% (3/52)  
-cystite 6% (3/52)  
-Fièvre 6% (3/52)  
-Toux 2% (1/52)  
-Rash 6% (3/52)  
-Hb Grade 2 (8-10 g/dl) 7,7% (4/52)  
-ALAT  
Grade 2 (> 3-5N) 1,9% (1/52)  
Grade ≥ 3 (> 5N) 1,9% (1/52)  
-ASAT Grade 2 (> 3-5N) 1,9% (1/52)  
-Bili T Grade 2 (> 1,5-3N) 5,8% (1/52)  
Bras C  
EI 66% (25/38)  
EI liés au traitement 18% (7/38)  
EI sévères 0%  
EI sévères liés au traitement 0%  
EI conduisant à arrêt du traitement 3% (1/38)  
EI conduisant à interruption du traitement 0%  
EI habituels (≥ 5% et ≥ 2 patients dans chaque bras)  
-Rhino-pharyngite 8% (3/38)  
-malaise 11% (4/38)  
-prurit 5% (2/38)

					<ul style="list-style-type: none"> <li>-Céphalées 3% (1/38)</li> <li>-HTA 3% (1/38)</li> <li>-↑ bili 3% (1/38)</li> <li>-Fièvre 3% (1/38)</li> <li>-Toux 5% (2/38)</li> <li>-Rash 5% (2/38)</li> <li>-Fibrillation atriale 5% (2/38)</li> <li>-Douleurs oropharyngées 5% (2/38)</li> <li>-Prurit généralisé 5% (2/38)</li> <li>-Hb Grade 2 (8-10 g/dl) 2,6% (1/38)</li> <li>-Bili T Grade 2 (&gt; 1,5-3N) 7,9% (3/38)</li> </ul>	
<b>Kwo P, 2017</b> <b>J Hepatol</b> <b>(45)</b>  <b>80 sites</b> <b>USA,</b> <b>Canada,</b> <b>Europe</b> <b>Australie</b> <b>Nouvelle</b> <b>Zélande</b> <b>Porto Rico</b>	Étude En ouvert Phase 2 Multicentrique Surveyor I et II-  Doses variables de GLE/PIB ± RVB 12 sem = Partie 1 (P1) de chaque étude suivie d'une dose fixe de GLE/ PIB 300/120 mg 8 ou 12 sem	VHC Non cirrhotiques Surveyor I : G 1, 4, 5, 6 Surveyor II : G 2,3 P1 G1, 2, 3 uniquement Naïfs ou prétraités par IFN peg + RBV 449 inclus  Population P1 et P 2 *G1 12 sem n = 79 Homme 52% (41) Caucasien 87% (69) Age moyen 52,5 (± 10,3) ans IMC moyen 28 (± 4,7) kg/m2	P1 Doses variables de GLE/PIB ± RVB 12 semaines GLE/PIB 200/120 mg GLE/PIB 200/40 mg GLE/PIB 300/120 mg GLE/PIB 200/120 mg ± RVB Adaptée au poids 12 semaines Suivie de P2	Critère principal RVS12  Critères secondaires % de patients en échec virologique sous traitement ou avec rechute	*RVS12 -G1 8 sem (P2) 97% (33/34) ITT 1 arrêt de traitement pour cancer abdo non relié au traitement 100% (33/33) ITTm -G2 12 sem (P1) 96% (24/25) ITT 1 pdv 100% (24/24) ITTm -G2 8 sem (P2) 98% (53/54) ITT 1 pdv 100% (53/53) ITTm -G3 12 sem (P1) 93% (28/30) ITT 1 rechute et 1 donnée manquante à FUS12 97% (28/29) ITTm -G3 naïfs 8 sem (P2)	Niveau de preuve 2  GLE/PIB 300/120 mg 8 ou 12 semaines  Efficace et bien toléré chez les patients naïfs ou prétraités par INF PEG +RBV non cirrhotiques de G1-6

	<p>= Partie 2 (P2) de chaque étude</p>	<p>Naïfs 63% (50)  Prétraités 37% (29)  F0-F1 62% (49)  F2 13% (10)  F3 25% (20) dont 1 F4  *G1 8 sem n = 34  Homme 56% (19)  Caucasien 97% (33/34)  Age moyen 53,5 (± 10,3) ans  IMC moyen 27 (± 3,5) kg/m2  Naïfs 85% (29)  Prétraités 15% (5)  F0-F1 71% (24)  F2 18% (6)  F3 12% (4)  *G2 12 sem n = 74  Homme 64% (47)  Caucasien 91% (67)  Age moyen 53,6 (± 11,8) ans  IMC moyen 26,9 (± 4,5) kg/m2  Naïfs 89% (66)  Prétraités 11% (8)  F0-F1 70% (52)  F2 18% (13)  F3 12% (9)  *G2 8 sem n = 54</p>	<p>Dose fixe de GLE /PIB  300/120 mg  1 fois/ jour  8 ou 12 semaines selon G et traitement antérieur ou non :  G1,2 prétraités ou non 8 ou 12 sem  G3 non prétraités 8 sem  G3 prétraités 12 sem  G4-6 12 sem</p>		<p>97% (28/29) ITT 1 retrait de consentement  100 (28/28) ITTm  -G3 prétraités 12 sem (P2)  92% (22/24) ITT 1 rechute et 1 échappement  92% (22/24) ITTm  -G4-6 (P2)  100% (34/34) ITT  100% (34/34) ITTm  *Échecs virologiques  G3a prétraités 12 sem (P1 et P2)  1 échappement  Polymorphismes NS3 (A166S) et NS5A (A30K) initiaux + NS3 (Y56H, Q168L) et NS5A (Y93H) à l'échappement  2 rechutes  Polymorphisme NS5A (A30K) initial + NS3 (Y56H, Q168R) et NS5A (Y93H) à la rechute  Polymorphisme NS5A (Y93H) initial et NS5A (L31F) à la rechute  *Tolérance  P1 et P2 (n=228)  EI 69% (158/228)  EI sévères 1% (3/228)  Décès 0,9% (2/228)  Arrêt de traitement lié à EI 0,4% (1/228)  EI habituels  -Fatigue 17% (39/228)</p>	
--	--	---	---	--	--	--

	<p>Homme 61% (33)  Caucasien 94% (51)  Age moyen 55,3 (± 9,7) ans  IMC moyen 26,9 (± 4,9) kg/m2  Naïfs 87% (47)  Prétraités 13% (7)  F0-F1 81% (44)  F2 13% (7)  F3 6% (3)  *G3 12 sem n= 145  Homme 58% (84)  Caucasien 93% (135)  Age moyen 49,3 (± 11) ans  IMC moyen 26,9 (± 4,3) kg/m2  Naïfs 76% (110)  Prétraités 24% (35)  F0-F1 59% (85)  F2 23% (33)  F3 10% (27) dont 2 F4  *G3 8 sem n = 29  Homme 52% (15)  Caucasien 90% (26)  Age moyen 47,2 (± 11,9) ans  IMC moyen 25,6 (± 3,8) kg/m2  Naïfs 100%  F0-F1 69% (20)</p>			<p>-Céphalée 16% (37/228)  -Nausées 9% (20/228)  -Diarrhée 11% (26/228)</p>	
--	--	--	--	---	--

		<p>F2 7% (2)  F3 24% (7)  *G 4-6 12 sem n = 34  Homme 47% (16)  Caucasien 59% (20)  Age moyen 55 (± 10,8) ans  IMC moyen 27,6 (± 4,3) kg/m2  Naïfs 85% (29/34)  Prétraités 15% (5/34)  F0-F1 73% (25/34)  F2 12% (2/34)  F3 15% (3/54)</p>				
<p><b>Zeuzem S 2018</b>  <b>NEJM (43)</b>  <b>14 pays</b>  <b>28 centres</b>  <b>Allemagne x 2</b>  <b>Angleterre x 1</b>  <b>Australie x 2</b>  <b>Canada x 3</b>  <b>Chili x 1</b>  <b>Corée du Sud x 1</b>  <b>France x 3</b></p>	<p>Étude De phase 3  En ouvert  Multicentrique  Endurance 1</p>	<p>G1 non cirrhotiques  *Bras 8 sem  352 inclus  350 traitements complets  351 inclus en ITT  16 exclus (15 VIH, 1 SOF ant)  335 inclus dans le sous-groupe principal en ITT  3 exclus (arrêt précoce échec viro à J29, PDV)  332 inclus dans le sous-groupe principal en PP</p>	<p>Randomisation 1:1  GLE/PIB  300mg/120 mg  8 ou 12 semaines</p>	<p>Critère principal  RVS12 Sous-groupe principal en ITT  Sous-groupe principal en PP  Critères secondaires  % de patients en échec virologique durant le traitement et en rechute</p>	<p>*RVS12 en ITT  GLE/PIB 8 : 99,1% (332/335)  GLE/PIB 12 : 99,7% (331/332)  *RVS 12 en PP  GLE/PIB 8 : 100% (332/332)  GLE/PIB 12 : 100% (331/331)  VIH 100% (33/33)  Traitement antérieur par SOF 100% (3/3)  *Échecs virologiques  Échappement &lt; 1% (1/351) GLE/PIB 8  *Échecs non virologiques  -Arrêt de traitement  &lt;1% (1/233) GLE/PIB 8  -PDV</p>	<p>Niveau de preuve 1  Taux de RVS élevés de GLE/PIB 8 ou 12 semaines  G1 non cirrhotiques  Non infériorité de 8 vs 12 semaines</p>

<p><b>Italie x 1</b></p> <p><b>Israël x 1</b></p> <p><b>Nouvelle Zélande X 2</b></p> <p><b>Pologne x 1</b></p> <p><b>Porto Rico x 2</b></p> <p><b>Taiwan x1</b></p> <p><b>USA x 7</b></p>	<p>Patients en ITT n=351</p> <p>Hommes 48% (167)</p> <p>Caucasiens 82% (289)</p> <p>Age médian 53 (19-84) ans</p> <p>IMC médian 25 (18-41) kg/m<sup>2</sup></p> <p>F0-F1 85% (296/348)</p> <p>F2 6% (22/348)</p> <p>F3 9% (30/348)</p> <p>Naïfs 62% (219)</p> <p>Prétraités 38% (132)</p> <p>-INF RBV 99% (131/132)</p> <p>-INF RBV SOF 0,8% (1/132)</p> <p>IPP 6% (20)</p> <p>UDIV 28% (98)</p> <p>TSO 3% (12)</p> <p>VIH 4% (15)</p> <p>*Bras 12 sem</p> <p>352 inclus</p> <p>352 inclus en ITT</p> <p>352 traitements complets</p> <p>20 exclus (18 VIH, 2 SOF ant)</p> <p>332 inclus dans le sous-groupe principal en ITT</p> <p>1 PDV</p> <p>331 inclus dans le sous-groupe principal en PP</p>	<p>&lt; 1% (1/351)) GLE/PIB 8</p> <p>&lt;1% (1/352)) GLE/PIB 12</p> <p>*Tolérance</p> <p>GLE/PIB 12</p> <p>EI de tous grades 66% (234/352)</p> <p>EI conduisant à l'arrêt du traitement &lt;1% (1/352)</p> <p>EI sévères 1% (4/352)</p> <p>Décès &lt;1% (1/352)</p> <p>EI chez ≥ 10% des patients</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Céphalées 13% (62/352)</li> <li>- Fatigue 12% (43/352)</li> <li>- Nausées 8% (29/352)</li> </ul> <p>Anomalies biologiques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ AST grade 2 : &lt;1% (1/351)</li> <li>- ↑ AST ≥ grade 3 : &lt;1% (1/352)</li> <li>- ↑ biliT (L) grade 2: 1% (4/352)</li> <li>- ↑ biliT (L) ≥ grade 3: &lt; 1% (1/352)</li> </ul> <p>GLE/PIB 8</p> <p>EI de tous grades 62% (216/351)</p> <p>EI conduisant à l'arrêt du traitement : 0</p> <p>EI sévères 1% (5/351)</p> <p>Décès 0</p> <p>EI chez ≥ 10% des patients</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Céphalées 19% (68/351)</li> <li>- Fatigue 9% (31/351)</li> </ul>
---	--	---

		<p>Patients en ITT n = 352</p> <p>Hommes 50% (176/352)</p> <p>Caucasiens 86% (302/352)</p> <p>Age médian 53 (19-84) ans</p> <p>IMC médian 25 (18-41) kg/m2</p> <p>F0-F1 85% (298/351)</p> <p>F2 7% (24/351)</p> <p>F3 8% (29/351)</p> <p>Non traités 62% (217)</p> <p>Prétraités 38% (135)</p> <p>-IFN RBV 99% (133/135)</p> <p>- IFN RBV SOF1% (2/135)</p> <p>IPP 10% (35)</p> <p>UDIV 28% (98)</p> <p>TSO 5% (16)</p> <p>VIH 5% (18)</p>			<p>- Nausées 5% (19/351)</p> <p>Anomalies biologiques</p> <p>- ↑ biliT (L) grade 2 : 3% (9/351)</p> <p>- ↑ biliT (L) ≥ grade 3 : 1% (2/351)</p>	
<p><b>Zeuzem S 2018</b></p> <p><b>NEJM (43)</b></p> <p><b>14 pays</b></p> <p><b>28 centres</b></p> <p><b>Allemagne x 2</b></p>	<p>Etude de phase 3</p> <p>En ouvert</p> <p>Multicentrique</p> <p>Endurance 3</p>	<p>G3 non cirrhotiques naïfs</p> <p>*Bras GLE/PIB 12 sem</p> <p>233 inclus</p> <p>233 inclus en ITT</p> <p>225 traitements complets</p> <p>8 arrêts de traitement</p>	<p>Randomisation 2:1</p> <p>GLE/ PIB</p> <p>12 sem</p> <p>ou</p> <p>SOF+DAC</p> <p>400 mg + 60 mg</p> <p>12 sem</p> <p>Sans randomisation</p>	<p>Critère principal</p> <p>RVS12</p> <p>Critères secondaires</p> <p>% de patients en échec virologique durant le traitement et en rechute</p>	<p>*RVS12</p> <p>GLE/PIB 12: 95% (222/233)</p> <p>SOF DAC 12 : 97% (111/115)</p> <p>GLE/PIB 8 : 95% (149/157)</p> <p>*Échecs virologiques</p> <p>-Échappement</p> <p>1% (1/157) GLE/PIB 8</p> <p>&lt;1% (1/233) GLE/PIB 12</p> <p>0% SOF DAC 12</p>	<p>Niveau de preuve 1 Non-infériorité de GLE/PIB 12 sem vs SOF DAC 12 sem</p> <p>Niveau de preuve 2</p>

Angleterre x 1 1 Australie x 2	3 EI, 2 non adhérents, 1 perdu de vue, 2 autres raisons	GP 8 semaines		-Rechute 3% (5/157) GLE/PIB 8 1% (3/233) GLE/PIB 12 1% (1/115) SOF DAC 12 *Échecs non virologiques -Arrêt de traitement 0 GLE/PIB 8 <1% (1/233) GLE/PIB P12 1% (1/115) SOF DAC 12 -retrait de consentement <1% (1/233) GLE/PIB 12 -non-adhésion <1% (1/233) GLE/PIB 12 -PDV 1% (2/157) GLE/PIB 8 2% (4/233) GLE/PIB 12 2% (2/115) SOF DAC 12 *Tolérance GLE/PIB 12 EI de tous grades 76% (177/233) EI conduisant à l'arrêt du traitement 1% (3/233) EI sévères 2% (5/233) Décès 0 EI chez ≥ 10% des patients - Céphalées 26% (60/233) - Fatigue 19% (44/233)	Non infériorité de GLE/PIB 8 sem vs 12 sem
Canada x 3 Chili x 1 Corée du Sud x 1 France x 3 Italie x 1 Israël x 1 Nouvelle Zélande X 2 Pologne x 1 Porto Rico x 2 Taiwan x1 USA x 7	<p>Patients en ITT n = 233</p> <p>Hommes 52% (121)</p> <p>Caucasiens 88% (205)</p> <p>Age médian 48 (22-71) ans</p> <p>IMC médian 25 (17-49) kg/m2</p> <p>F0-F1 86% (201)</p> <p>F2 5% (12)</p> <p>F3 9% (20)</p> <p>IPP 5% (11)</p> <p>UDIV 64% (149)</p> <p>TSO 16% (38)</p> <p>*Bras SOF DACLA 12 sem</p> <p>116 inclus</p> <p>115 inclus en ITT</p> <p>112 traitements complets</p> <p>3 arrêts de traitement : 1 EI, 1 PdV, 1 autre raison</p> <p>Patients en ITT n = 115</p> <p>Hommes 45% (52)</p> <p>Caucasiens 90% (103)</p> <p>Age médian 49 (20-70) ans</p> <p>IMC médian 25 (18-42) kg/m2</p>				



	<p>F0-F1 84% (97)  F2 7% (8)  F3 9% (10)  IPP 3% (4)  UDIV 63% (73)  TSO 15% (17)</p> <p>*Bras GLE/PIB 8 semaines  157 inclus  157 en ITT  154 traitements complets  3 arrêts de traitement : 1 pdv 2 autres raisons</p> <p>Patients en ITT n = 157  Hommes 59% (92)  Caucasiens 84% (134)  Age médian 42 (20-76) ans  IMC médian 26 (18-44) kg/m2  F0-F1 78% (122)  F2 5% (8)  F3 17% (27)  Non traités 100%  IPP 3% (4)  UDIV 66% (104)  TSO 20% (31)</p>		<p>- Nausées 14% (32/233)  Anomalies biologiques  - ↑ AST ≥ grade 3 : &lt;1% (1/233)  - ↑ biliT (L) grade 2 : 2% (4/233)</p> <p>GLE/PIB 8  EI de tous grades 62% (98/157)  EI conduisant à l'arrêt du traitement : 0  EI sévères 2% 3/157)  Décès 1% (1/157)  EI chez ≥ 10% des patients  - Céphalées 20% (31/157))  - Fatigue 13% (20/157)  - Nausées 12% (19/157)  Anomalies biologiques  - ↑ biliT (L) grade 2 : 4% (6/157)  - ↑ biliT (L) ≥ grade 3 : 1% (1/157)</p> <p>SOF DAC 12  EI de tous grades 70% (80/115)  EI conduisant à l'arrêt du traitement 1% (1/115)  EI sévères 2% (2/115)  Décès 1% (1/115) non liés au traitement  EI chez ≥ 10% des patients  -Céphalées 20% (23/115)  -Fatigue 14% (16/115)</p>	
--	---	--	--	--

					<p>-Nausées 13% (15/115)</p> <p>Anomalies biologiques</p> <p>- ↑ ALT ≥ grade 3: 1% (1/115)</p> <p>- ↑ AST grade 2 : 1% (1/115)</p>	
<p><b>Asselah T, 2018</b></p> <p><b>Clin Gastroenterol Hepatol (49)</b></p> <p><b>13 pays</b></p> <p><b>60 sites</b></p>	<p>Etude ouverte</p> <p>Simple bras</p> <p>Phase 3</p> <p>Endurance 4</p>	<p>G 4,5,6</p> <p>Non cirrhotiques</p> <p>Naïfs ou prétraités IFN ou IFN peg ± RBV</p> <p>SOF + RBV ± IFN peg</p> <p>121 patients inclus</p> <p>145 G2</p> <p>58 G4-6</p> <p>121 en ITT</p> <p>116 traitements complets</p> <p>1 non compliant</p> <p>2 arrêts pour EI</p> <p>120 en ITTm</p> <p>Hommes 64% (77/121)</p> <p>Caucasiens 71% (84/121)</p> <p>G4 63% (76/121)</p> <p>G5 21% (26/121)</p> <p>G6 16% (19/121)</p>	<p>GLE/PIB</p> <p>100/ 40 mg</p> <p>3 cp/j</p> <p>12 semaines</p>	<p>Critère principal</p> <p>RVS12</p> <p>Critères secondaires</p> <p>Proportion de patients en échec virologique sous traitement ou avec rechute après traitement</p>	<p>*RVS12</p> <p>G4-6 ITT</p> <p>99% (120/121)</p> <p>-G4 99% (75/76)</p> <p>-G5 100% (26/26)</p> <p>-G6 100% (19/19)</p> <p>G4-6 ITTm</p> <p>100% (120/120)</p> <p>-G4 100% (75/75)</p> <p>-G5 100% (26/26)</p> <p>-G6 100% (19/19)</p> <p>*Aucun échec virologique</p> <p>*Échecs non virologiques</p> <p>Arrêt de traitement pour EI 0,8% (1)(accident ischémique transitoire) G4</p> <p>*Tolérance</p> <p>EI de tous grades 69% (83)</p> <p>EI conduisant à l'arrêt du traitement 2% (3)</p> <p>EI sévères 0,8% (1)</p>	<p>Niveau de preuve 2</p> <p>Efficacité et tolérance de GLE/PIB 12 semaines</p> <p>G4-6 non cirrhotiques</p> <p>Naïfs ou prétraités y compris par SOF</p>

		<p>Naïfs 68% (82/121)</p> <p>Prétraités 32% (39/121)</p> <p>IFN ou IFN peg ± RBV 32% (39/121)</p> <p>F0-F1 86% (104/121)</p> <p>F2 7% (8/121)</p> <p>F3 7% (9/121)</p> <p>IPP 9% (11/121)</p> <p>UDIV ancien 26% (32/121)</p>			<p>EI habituels</p> <p>-Céphalées 21% (25)</p> <p>-Fatigue 17% (21)</p> <p>-Nausées 10% (12)</p>	
<p><b>Asselah T, 2018</b></p> <p><b>Clin Gastroenterol Hepatol (49)</b></p> <p><b>13 pays et 60 sites</b></p>	<p>Etude ouverte simple bras</p> <p>Phase 3</p> <p>Surveyor part 4 II</p>	<p>G 2, 4, 5, 6</p> <p>Non cirrhotiques</p> <p>Naïfs ou prétraités IFN ou IFN peg ± RBV</p> <p>SOF + RBV ± IFN peg</p> <p>203 patients inclus</p> <p>145 G2, 58 G4-6</p> <p>203 en ITT</p> <p>201 traitement complets</p> <p>3 sans données de RVS12</p> <p>2 arrêts de traitement</p> <p>1 PDV</p> <p>1 non compliant</p> <p>2 G1</p> <p>196 en ITTm</p>	<p>GLE/PIB 100/40 mg</p> <p>3 cp/j</p> <p>8 semaines</p>	<p>Critère principal RVS12</p> <p>Critères secondaires</p> <p>Proportion de patients en échec virologique sous traitement</p>	<p>*RVS12</p> <p>-G2 ITT 98% (142/145)</p> <p>5/6 en échec de SOF</p> <p>99% (135/137) non traités par SOF</p> <p>-G4-6 ITT 93% (54/58)</p> <p>3 données manquantes à RVS12 mais PCR neg à la dernière visite pour 2 et 1 PCR neg après FU12</p> <p>-G4 93% (43/46)</p> <p>2 données manquantes à RVS12 mais PCR neg à la dernière visite</p> <p>-G5 100% (2/2)</p> <p>-G6 90% (9/10)</p> <p>1 PCR neg après FU12</p> <p>-G2 ITTm</p>	<p>Niveau de preuve 2</p> <p>Efficacité et tolérance de GLE/PIB 12 semaines</p> <p>G 2 et 4-6 non cirrhotiques</p> <p>Naïfs ou prétraités y compris par SOF</p>

	<p>*G2 n = 145</p> <p>Hommes 42% (61)</p> <p>Caucasiens 83% (120)</p> <p>Naïfs 88% (127)</p> <p>Prétraités 12% (18)</p> <p>-IFN ou IFN peg ± RBV 8% (12)</p> <p>-SOF + RBV ± IFN peg 4% (6)</p> <p>F0-F1 85% (123)</p> <p>F2 6% (9)</p> <p>F3 9% (13)</p> <p>IPP 12% (17)</p> <p>UDIV ancien 49% (71)</p> <p>*G4-6 n = 58</p> <p>Hommes 64% (37)</p> <p>Caucasiens 60% (35)</p> <p>G4 79% (46)</p> <p>G5 3% (2)</p> <p>G6 17% (10)</p> <p>Naïfs 84% (49)</p> <p>Prétraités 16% (9)</p> <p>-IFN ou IFN peg ± RBV 16% (9)</p> <p>F0-F1 81% (47)</p> <p>F2 5% (3)</p> <p>F3 14% (8)</p> <p>IPP 3% (2)</p>		<p>99% (140/142)</p> <p>*G4-6 ITTm</p> <p>100% (54/54)</p> <p>*Échecs virologiques</p> <p>Rechute 1% (2 /145)</p> <p>G2, polymorphisme NS5A M31 initial</p> <p>*Tolérance</p> <p>G2</p> <p>EI de tous grades 62% (90/145)</p> <p>EI conduisant à l'arrêt du traitement : 0</p> <p>EI sévères : 0,7% (1/145)</p> <p>EI habituels</p> <p>-Céphalées 17% (24/145)</p> <p>-Fatigue 12% (17/145)</p> <p>-Nausées 12% (18/145)</p> <p>G4-6</p> <p>EI de tous grades : 66% (38/58)</p> <p>EI conduisant à l'arrêt du traitement : 0</p> <p>EI sévères : 2% (1/58)</p> <p>EI habituels</p> <p>-Céphalées 22% (13/58)</p> <p>-Fatigue 19% (11/58)</p> <p>-Nausées 9% (5/58)</p> <p>-Bili T ≥ grade 3 (&gt; 3N) 2% (1/58)</p>	
--	--	--	---	--

		UDIV ancien 36% (21)				
<b>Wei L, 2020 Lancet Gastro entéro- rol (50) 47 centres Chine Corée du sud Singapour</b>	Etude de phase 3 Randomisée Double aveugle Multicentrique VOYAGE -1	-G 1, 2 Chine Corée du sud Singapour -G 3-6 Chine -naïfs ou prétraités par IFN ( $\pm$ peg) $\pm$ RBV ou SOF + RBV +- IFN peg -non cirrhotiques à la PBH  640 sélectionnés 546 randomisés 363 GLE/PIB 1 retrait de consentement 362 inclus analysés 360 traitements complets 183 PBO 183 inclus analysés 183 traitements complets  Groupe GLE/PIB Population totale n = 362 Femme 50% (182) Age 48,7 ans ( $\pm$ 13,0) Chine 72% (259) Corée du Sud 23% (82) Singapour 6% (21) Naïfs 78% (281) Prétraités 22% (81)	Randomisation 2 :1 GLE/PIB 300/120 mg (GLE/PIB 100/40 mg 3 cp) 1 fois par jour avec de la nourriture vs PBO 8 semaines  G3 prétraités assignés pour 16 semaines	Critère principal RVS12 G1-6 RVS12 G1 RVS12 G2  Critères secondaires % d'échappement et de rechute	*RVS12 Population totale G1-6 : 97,2% (352/362) G1 : 99,4% (178/179) G2 : 97,8% (136/139) *Échecs virologiques Population totale G1-6 : 2,2 % (8/362) -Échec sous traitement <1% (2/362) -Rechute 1,7% (6/362) G1 : 0 G2 : 1,4% (2/139) = Rechute *Échecs non virologiques Population totale G1-6 : <1 % (2/362) -arrêt précoce <1 % (1/362) -Données manquante de suivi S12 <1%(1/362) G1 : <1 % (1/179) = arrêt précoce) G2 : <1% (1/139) = donnée manquante de suivi S12 *Tolérance population totale GLE/PIB EI : 48% (175/362) EI grades 1 ou 2 : 47% (170/362) EI grades 3 ou 4 : 1% (5/362) EI conduisant à arrêt du traitement : 0 EI sévères : <1% (3/362) Décès : 0	Niveau de preuve 1  Non infériorité de 8 sem de GLE/PIB par rapport au traitement historique

-IFN 96%(78/81)  
 -SOF 4% (3/81)  
 G1 49% (179)  
 -G1a 5% (17/362)  
 -G1b 45% (161/362)  
 -G1c <1 % (1/362)  
 G2 38% (139/362)  
 -G2 22% (78/362)  
 -G2a 2% (6/362)  
 -G2a/2c 14% (50/362)  
 -G2b 1% (5/362)  
 G3 7% (26/362)  
 -G3a 4% (14/362)  
 -G3b 3% (12/362)  
 G4 0  
 G4h 0  
 G6 5% (18/362)  
 -G6a <1% (1/362)  
 -G6a/6b 4% (13/362)  
 -G6c-l 1% (4/362)  
 Fibrose  
 -F0-F1 79% (282/362)  
 -F2 7% (24/362)  
 -F3 15% (53/362)  
 -inconnue 1% (3/183)  
 PLQ < 100x109/l <1 % (1/362)

EI habituels ( $\geq 10\%$  des patients dans chaque bras)  
 -infection respiratoire haute 10% (35/362)  
 Anomalies biologiques grade 3  
 -PLQ < 50 x 109 /l : 0  
 -PNN < 1 x 109/l : <1% (3/362)  
 -ALAT > 5N : <1% (1/362)  
 -ASAT > 5N : <1% (1/362)

Placebo  
 EI : 51% (94/183)  
 EI grades 1 ou 2 : 48% (87/183)  
 EI grades 3 ou 4 : 4% (7/183)  
 EI conduisant à arrêt du traitement : 0  
 EI sévères : 2% (3/183)  
 Décès : 0  
 EI habituels ( $\geq 10\%$  des patients dans chaque bras)  
 -infection respiratoire haute 10% (18/180)  
 Anomalies biologiques grade 3  
 -PLQ < 50 x 109 /l : 0  
 -PNN < 1 x 109/l : 2% (3/183)  
 -ALAT > 5N : 5% (9/183)  
 -ASAT > 5N : 2% (3/183)

\*RVS12 CHINE  
 G1-6 : 96,9% (251/259)

BiliT ( $\mu\text{mol/l}$ ) 12,4 ( $\pm 4,7$ )

UDIV

->12 mois 10% (36)

-Non 90% (326)

Groupe Placebo n = 183

Femme 53% (97)

Age 49,1 ans ( $\pm 13,6$ )

Chine 71% (130)

Corée du Sud 23% (42)

Singapour 6% (11)

Naïfs 85% (155)

Prétraités 15% (28)

-IFN 86%(24/28)

-SOF 14% (4/28)

G1 49% (89/183)

-G1a 4% (7/183)

-G1b 45% (82/183)

-G1c 0

G2 39% (71/183)

-G2 20% (36/183)

-G2a 3% (6/183)

-G2a/2c 15% (28/183)

-G2b <1% (1/183)

G3 5% (10/183)

-G3a 2% (3/183)

G1 : 100% (110/100)

G2 : 98,1% (103/105)

\*Echecs virologiques CHINE

G1-6 : 3,1 % (8/259)

-Échec sous traitement <1% (2/259)

-Rechute 2,3% (6/259)

G1 : 0

G2 : 1,9% (2/105) = Rechute

\*Échecs non virologiques CHINE

G1-6 : 0

G1 : 0

G2 : 0

\*Tolérance CHINE

GLE/PIB

EI : 51% (131/259)

EI grades 1 ou 2 : 49% (127/259)

EI grades 3 ou 4 : 2% (4/259)

EI conduisant à arrêt du traitement : 0

EI sévères : <1% (2/259)

Décès : 0

EI habituels ( $\geq 10\%$  des patients dans chaque bras)

-infection respiratoire haute 11% (29/259)

Anomalies biologiques grade 3

-PLQ < 50 x 10<sup>9</sup> /l : 0

-PNN < 1 x 10<sup>9</sup>/l : 0

-G3b 4% (7/183)  
G4 <1% (1/183)  
G4h <1% (1/183)  
G6 7% (12/183)  
-G6a 0  
-G6a/6b 7% (12/183)  
-G6c-l 0  
Fibrose  
-F0-F1 81% (148)  
-F2 5% (9)  
-F3 13% (24)  
-F4 <1% (1)  
Inconnue <1% (1)  
PLQ < 100x109/l 2% (4)  
BiliT (µmol/l) 11,1 (± 4,1)  
UDIV  
-≤ 12 mois <1% (1)  
->12 mois 10% (19)  
-Non 89% (163)  
Groupe GLE/PIB Chine  
n = 259  
Femme 49% (127/259)  
Age 46,4 ans (± 12,3)  
Jamais traités 78% (201/259)  
Prétraités 22% (58/259)  
-IFN 97%(56/58)

-ALAT > 5N : <1% (1/259)  
-ASAT > 5N : <1% (1/259)  
-bili T> 3N : 0

Placebo

EI : 55% (71/130)  
EI grades 1 ou 2 : 51% (66/130)  
EI grades 3 ou 4 : 4% (5/130)  
EI conduisant à arrêt du traitement : 0  
EI sévères : <1% (1/130)  
Décès : 0  
EI habituels (≥ 10% des patients dans chaque bras)  
-infection respiratoire haute 12% (16/130)  
Anomalies biologiques grade 3  
-PLQ < 50 x 109 /l : 0  
-PNN < 1 x 109/l : < 1% (1/130)  
-ALAT > 5N : 5% (7/130)  
-ASAT > 5N : 2% (2/130)  
-bili T> 3N : 0



-SOF 3% (2/58)  
G1 43% (110/259)  
-G1a <1% (1/259)  
-G1b 42% (109/259)  
-G1c 0  
G2 41% (105/259)  
-G2 25% (65/259)  
-G2a 2% (5/259)  
-G2a/2c 13% (33/259)  
-G2b <1% (2/259)  
G3 10% (26/259)  
-G3a 5% (14/256)  
-G3b 5% (12/256)  
G4 0  
G4h 0  
G6 7% (18/259)  
-G6a <1% (1/259)  
-G6a/6b 5% (13/259)  
-G6c-I 2% (4/259)  
Fibrose  
-F0-F1 81% (206/259)  
-F2 7% (18/259)  
-F3 13% (32/259)  
-inconnue 1% (3/259)  
PLQ < 100x10<sup>9</sup>/l <1 % (1/259)  
BiliT (μmol/l) 12,5 (± 4,8)

UDIV

->12 mois 10% (26/259)

-Non 90% (233/259)

Groupe Placebo Chine

n = 130

Femme 51% (67/130)

Age 47,0 (± 13,2) ans

Jamais traités 85% (111/130)

Prétraités 15% (19/130)

-IFN 95%(18/19)

-SOF 5% (1/19)

G1 42% (54/130)

-G1a 0

-G1b 42% (54/130)

-G1c 0

G2 41% (53/130)

-G2 22% (28/130)

-G2a 3% (4/130)

-G2a/2c 16% (21/130)

-G2b 0

G3 8% (10/130)

-G3a 2% (3/130)

-G3b 5% (7/130)

G4 <1% (1/130)

G4h <1% (1/130)

G6 9% (12/130)

		<p>-G6a 0</p> <p>-G6a/6b 9% (12/130)</p> <p>-G6c-I 0</p> <p>Fibrose</p> <p>-F0-F1 78% (100/130)</p> <p>-F2 7% (9/130)</p> <p>-F3 15% (19/130)</p> <p>-F4 &lt;1% (1/130)</p> <p>Inconnue &lt;1% (1/130)</p> <p>PLQ &lt; 100x10<sup>9</sup>/l 3% (4/130)</p> <p>BiliT (µmol/l) 11,4 (± 3,7)</p> <p>IDIV</p> <p>-&gt;12 mois 11% (14/130))</p> <p>-Non 89% (116/130)</p>				
<p><b>Fontana RJ</b></p> <p><b>Adv Ther</b></p> <p><b>2019</b></p> <p><b>(57)</b></p> <p><b>10 pays</b></p> <p><b>43 centres</b></p> <p><b>Allemagne</b></p> <p><b>Bulgarie</b></p> <p><b>Canada</b></p> <p><b>Espagne</b></p> <p><b>France</b></p> <p><b>Pologne</b></p> <p><b>Puerto Rico</b></p>	<p>Etude phase 3</p> <p>Simple bras</p> <p>En ouvert</p> <p>Prospective</p> <p>Internationale</p> <p>Multicentrique</p>	<p>G1-6</p> <p>Naïfs</p> <p>APRI≤1</p> <p>± co-infection par le VIH</p> <p>± usage de drogue ou mésusage de l'alcool</p> <p>230 patients assignés</p> <p>3 arrêts de traitement (2 E2 et 1 non compliant)</p> <p>5 données manquantes S12 post traitement</p> <p>222 inclus en ITTm</p>	<p>GLE/PIB (300/120 mg)</p> <p>3 cp en 1 prise avec de la nourriture</p> <p>8 semaines</p>	<p>Critère principal</p> <p>RVS 12 en ITTm</p> <p>Critères secondaires</p> <p>-RVS12 en ITT</p> <p>-% de patients avec échec virologique sous traitement ou après la fin du traitement</p> <p>-Adhérence au traitement</p>	<p>*RVS12 en ITTm</p> <p>100% (222/222)</p> <p>G1 100% (146/146)</p> <p>G2 100% (32/32)</p> <p>G3 100% (33/33)</p> <p>G4 100% (9/9)</p> <p>G6 100% (2/2)</p> <p>*RVS12 en ITT</p> <p>97% (222/230)</p> <p>G1 96% (146/152)</p> <p>G2 100% (32/32)</p> <p>G3 94% (33/35)</p>	<p>Niveau de preuve 2</p> <p>Efficacité et bonne tolérance de GLE/PIB 8 semaines</p> <p>G1-6</p> <p>Naïfs</p> <p>APRI≤1</p>

Russie UK USA	ITTm n = 222	Au moins 80% et au plus 120% du nombre total de cp attendus	G4 100% (9/9)
	Hommes 50% (111)	-Tolérance	G6 100% (2/2)
	Age médian 48 ans (19-82)		*Aucun échec virologique
	Age ≥ 65 ans 10% (23)		*Échecs non virologiques
	Caucasiens 91% (202)		Arrêt prématuré 1% (3/230)
	G1 65% (124)		Données manquantes à suivi S12 2% (5/230)
	G1a 35% (77)		*Tolérance en ITT n = 230
	G1b 30% (67)		E2 de tous types 54% (124)
	G1i < 1% (1)		E2 ≥ grade 3 3% (8)
	G2 15% (33)		E2 sévère 2% (4)
	G3 15% (33)		E2 sévère relié au traitement < 1% (2)
	G4 4% (9)		E2 conduisant à arrêt prématuré du traitement < 1% (2)
	G6 < 1% (2)		E2 chez ≥ 5 % de tous les patients
	Polymorphismes initiaux		-Céphalées 13% (29)
	NS3 <1% (1)		-Fatigue 7% (17)
	NS5A 31% (68)		Pas d'anomalies biologiques grade ≥ 3
	APRI médian 0,41 (0,13-1,0)		Pas de décès
	≤ 0,5: 61% (126)		Pas de décompensation hépatique
	0,5-0,7: 24% (54)		
	0,71-1,0: 14% (32)		
	Fibrotest caché médian		
	0,26 (0,02-0,87)		
	FIB-4 médian 1,04 (0,26-4,09)		
	PLQ taux médian, nb/109/l 243 (126-462)		

Co-infection par le VIH 4% (8)  
CD4 taux médian, cells/mm3 762 (444-1199)  
Usage de drogue 37% (83)  
≤ 12 mois 2% (5)  
>12 mois 35% (78)  
TSO 9% (19)  
Diabète 3% (7)  
Dépression ou troubles bipolaires 19% (43)

ITT n = 230  
Hommes 51% (117)  
Age médian 48 ans (19-82)  
Age ≥ 65 ans 10% (23)  
Caucasiens 90% (207)  
G1 66% (151)  
G1a 36% (82)  
G1b 30% (68)  
G1i < 1% (1)  
G2 14% (33)  
G3 15% (35)  
G4 4% (9)  
G6 < 1% (2)  
Polymorphismes initiaux  
NS3 <1% (1)  
NS5A 31% (71)

APRI médian 0,41 (0,13-1,0) ≤ 0,5: 61% (140) 0,5-0,7: 25% (57) 0,71-1,0: 14% (33) Fibrotest caché médian 0,26 (0,02-0,87) FIB-4 médian 1,05 (0,26-4,09) PLQ taux médian, nb/109/l 243 (126-483) Co-infection par le VIH 4% (10) CD4 taux médian, nb/mm <sup>3</sup> 692 (444-1199) Usage de drogue 38% (87) ≤ 12 mois 3% (6) >12 mois 35% (81) TSO 8% (19) Diabète 4% (9) Dépression ou troubles bipolaires 20% (45)				
--	--	--	--	--

Tableau 22 : GLE /PIB : cirrhose Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
<b>Forns X Lancet Inf Dis 2017 (51)</b>  <b>40 sites Belgique Canada Allemagne Afrique du Sud Espagne USA</b>	Etude de phase 3 En ouvert Simple bras Multicentrique Expedition 1	G1, 2, 4, 5, 6 Cirrhose Child A 5-6 compensée sans ATCD de décompensation F4 metavir ou ≥ F4 Ishak Ou FT ≥ 0.75 et APRI ≥ 2 Ou FS ≥ 14.6 kPa Naïfs ou prétraités IFN ou IFN peg ± RBV ou SOF + RBV ± IFN peg 242 sélectionnés 146 inclus en ITT 144 traitements complets 2 arrêts (RVS12)  Patient en ITT Hommes 62% (90/146) Caucasiens 82% (120/146) G1 60% (87/146) 1a 33% (48/146) 1b 27% (39/146) G2 23% (34/146) G4 11% (16/146) G5 1% (2/146) G6 5% (7/146)	GLE/PIB 100/40 mg 3 cp / jour En 1 prise 12 semaines	Critère principal RVS12 en ITT  Critères secondaires % d'échappement et de rechute % de patients avec rechute	*RVS12 en ITT 99% (145/146) G1 99% (145/146) G2 100% G4 100% G5 100% G6 100% *Échecs virologiques 1% (1) rechute G1a NR peg RBV mutation initiale NS5A Y93N Q30R-H58D à la rechute *Tolérance EI de tous grades 69% (101/146) Grade 1 64% (65/146) -fatigue 19% (28/146) -Céphalées 14% (20/146) -Prurit 10% (14/146) -Nausées 9% (12/146) -Diarrhée 8% (12/146) -Inf urinaire (6% (9/146) PLQ grade 3 (0-25 000) 1% (2/146)	Niveau de preuve 2  Efficacité et bonne tolérance de GLE/PIB 12 semaines  G 1, 2, 4, 5, 6 Cirrhose compensée

		<p>Naïfs 75% (110/146)</p> <p>Prétraités 25% (36/146)</p> <p>- avec IFN 69% (25/146)</p> <p>- avec SOF 31% (11/146)</p> <p>-Échappement ou NR 11% (31/146)</p> <p>-Rechute 42% (15/146)</p> <p>- ? ou autre 28% (10/146)</p> <p>Polymorphismes initiaux</p> <p>NS3 2% (2/133)</p> <p>NS5A 40% (53/133)</p> <p>NS3 et NS5A 2% (2/133)</p> <p>Cirrhose Child</p> <p>-A5 91% (133/146)</p> <p>-A6 9% (13/146)</p> <p>PLQ &lt; 100 x10<sup>3</sup> 20% (29/146)</p> <p>INR &lt; 1.7 99% (144/146)</p> <p>Bili T ≥ 2 mg/dl 3% (5/146)</p> <p>Albu ≥ 33 g/l 99% (145/146)</p>			<p>EI sévères 8% (11/146) non liés au traitement</p> <p>Arrêt de traitement 0%</p> <p>Décès non lié au traitement 1% (1/146) 61 j après arrêt de traitement</p> <p>CHC 1% (2/146)</p> <p>à J8 et J40 post traitement</p> <p>RVO 1% (1/146) J22</p>	
<p><b>Toyoda H, 2018</b></p> <p><b>Hepatology (46)</b></p> <p><b>Japon</b></p> <p><b>56 centres</b></p>	<p>Etude de phase 3</p> <p>En ouvert</p> <p>Multicentrique</p> <p>CERTAIN-2</p> <p>Sous étude 2 CERTAIN 1</p>	<p>G2</p> <p>-jamais traités par AADs,</p> <p>-jamais traités ou prétraités par IFN (±peg) ± RBV</p> <p>CERTAIN 2</p> <p>Non cirrhotiques</p>	<p>Randomisation 2 :1</p> <p>GLE/PIB 300/ 120 mg</p> <p>8 sem (bras A) versus</p> <p>SOF 400 mg + RBV 600-</p>	<p>Critère principal RVS12 en ITT et ITTm</p> <p>Critères secondaires</p>	<p>*RVS12</p> <p>-Bras A</p> <p>ITT 97,8% (88/90)</p> <p>ITTm 100% (88/88)</p> <p>-Bras B</p> <p>ITT 93,5% (43/46)</p> <p>ITTm 95,6% (43/45)</p>	<p>Niveau de preuve 2</p> <p>GLE/PIB 8 semaines significativement plus efficace que SOF + RBV 12 semaines chez</p>



	<p>-Metavir <math>\leq 3</math> ou Ishak <math>\leq 4</math>  -Ou FT <math>\leq 0.72</math> et APRI <math>\leq 2</math>  -Ou FS <math>&lt; 12.5</math> kPa</p> <p>Bras A  Femme 53% (48/90)  Age 57 ans (26-83)  Prétraités 17% (15/90)  G2a 72% (65/90)  G2b 25% (28/90)  FIB-4 index médian 1,6 (0,6-7,7)  IPP 13% (12/90)  Inhibiteurs calciques 26% (23/90)</p> <p>Bras B  Femme 54% (25/46)  Age 58 ans (21-84)  Prétraités 17% (8/46)  G2a 65% (30/46)  G2b 35% (16/46)  FIB-4 index médian 2,1 (0,6-7,3)  IPP 4% (2/46)  Inhibiteurs calciques 24% (11/46)  CERTAIN 1 Sous étude 2  Cirrhose compensée, sans ATCD de décompensation</p>	<p>1000 mg selon le poids en 2 fois par jour 12 sem  (bras B)</p> <p>Bras C  F4 compensée  GLE/PIB  300/120 mg 12 sem</p>	<p>% de patients en échec virologique durant le traitement</p> <p>% de patients avec rechute</p>	<p>-Bras C  ITT 100% (18/18)  ITTm 100% (18/18)  *Échecs virologiques  GLE/PIB aucun  *Tolérance  Bras A n = 90  EI 48% (43)  EI liés au traitement 18% (16)  EI sévères 2% (2)  EI sévères liés au traitement 0%  EI conduisant à arrêt du traitement 1,1% (1)  EI conduisant à interruption du traitement 0%  EI habituels (<math>\geq 5\%</math> et <math>\geq 2</math> patients dans chaque bras)  - anémie 0%  - prurit 3% (3)  - <math>\uparrow</math> bili 1% (1/)  - Rhino-pharyngite 10% (9)  - malaise 6% (5)  - Céphalées 7% (6)  - Nausées 3% (3)  - stomatite 1% (1)  - Hb Grade 2 (8-10 g/dl) 1% (1)  - Bili T Grade 2 (<math>&gt; 1,5</math>-3N) 4% (4)</p>	<p>les G2 non cirrhotiques naïfs ou prétraités sans AADs</p> <p>RVS 100% de GLE/PIB 12 semaines G2</p> <p>cirrhotiques naïfs ou prétraités sans AADs</p>
--	--	---	--	--	--

-Metavir > 3 ou Ishak > 4  
 -Ou FT ≥ 0.73 et APRI > 2  
 -Ou FS ≥ 14.6 kPa

Bras C

Femme 61% (11/18)

Age 70 ans (49-85)

Prétraités 39% (7/18)

G2a 56% (10/18)

G2b 44% (8/18)

FIB-4 index médian 5,1 (1,6-17,0)

IPP 39% (7/18)

Inhibiteurs calciques 33% (6/18)

Bras B n = 46

EI 76 (35)

EI liés au traitement 50% (23)

EI sévères 4% (2)

EI sévères liés au traitement 2% (1)

EI conduisant à arrêt du traitement 2,2% (1)

EI conduisant à interruption du traitement 4,3% (2)

EI habituels (≥ 5% et ≥ 2 patients dans chaque bras)

- anémie 35% (16)
- prurit 4% (2)
- ↑ bilirubine 15% (7)
- Rhino-pharyngite 11% (5)
- malaise 9% (4)
- Céphalées 2% (1)
- Nausées 7% (3)
- stomatite 7% (3)
- hyperuricémie 7% (3)
- Hb

Grade 2 (8-10 g/dl) 9% (4)

Grade ≥ 3 (< 8 g/dl) 2% (1)

- Bili T

Grade 2 (> 1,5-3N) 22% (9)

Grade ≥ 3 (> 3N) 2% (1)

Bras C = 18

EI 67% (12)

					<p>EI liés au traitement 39% (7)</p> <p>EI sévères 0%</p> <p>EI sévères liés au traitement 0%</p> <p>EI conduisant à arrêt du traitement 6% (1)</p> <p>EI conduisant à interruption du traitement 0%</p> <p>EI habituels (<math>\geq 5\%</math> et <math>\geq 2</math> patients dans chaque bras)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- anémie 6% (1)</li> <li>- prurit 22% (4)</li> <li>- <math>\uparrow</math> bilirubine 11% (2)</li> <li>- Rhino-pharyngite 11% (2)</li> <li>- malaise 6% (1)</li> <li>- Hb Grade 2 (8-10 g/dl) 11% (2)</li> <li>- ASAT Grade 2 (<math>&gt; 3-5N</math>) 6% (1)</li> <li>- Bili T</li> </ul> <p>Grade 2 (<math>&gt; 1,5-3N</math>) 11% (2)</p> <p>Grade <math>\geq 3</math> (<math>&gt; 3N</math>) 6% (1)</p>	
<p><b>Brown JR, 2020</b></p> <p><b>J Hepatol (53)</b></p> <p><b>94 centres</b></p> <p><b>Bulgarie</b></p> <p><b>Canada</b></p> <p><b>République Tchèque</b></p> <p><b>France Grèce</b></p> <p><b>Hongrie</b></p>	<p>Simple bras</p> <p>En ouvert</p> <p>Phase 3b</p> <p>Multicentrique</p> <p>Expedition 8</p>	<p>G 1, 2, 3, 4, 5, 6</p> <p>Naïfs</p> <p>Cirrhose compensée</p> <p>Child A 5-6 sans ATCD de décompensation</p> <p>Metavir F4</p> <p>Fibroscan <math>\geq 14.6kPa</math></p> <p>Ou Fibrotest <math>\geq 0,75</math> et APRI (ASAT/PLQ)<math>&gt; 2</math></p>	<p>GLE/PIB 300/120 mg</p> <p>1 fois par jour</p> <p>8 semaines</p>	<p>Critère principal</p> <p>RVS12</p> <p>G1,2, 4-6</p> <p>PP et ITT</p> <p>Critères secondaires</p> <p>-RVS12</p> <p>G1-6 PP et ITT</p>	<p>*RVS12 G1,2, 4-6</p> <p>PP 100% (274/274)</p> <p>ITT 98,2% (275/280)</p> <p>*Échecs non virologiques 1,8% (5/280)</p> <p>Arrêt de traitement 0,4% (1/280)</p> <p>Pas de données de RVS12</p> <p>1,4% (4/280)</p> <p>*RVS12 G1-6</p>	<p>Niveau de preuve 2</p> <p>Efficacité de 8 sem vs 12 sem de GLE/PIB</p> <p>G 1-6</p> <p>Naïfs</p> <p>cirrhose</p>

<b>Irlande</b>	429 sélectionnés	-% de G3 avec RVS12 en PP et ITT	PP 99,7% (334/335)
<b>Israël</b>	343 inclus		ITT 97,7% (335/343)
<b>Italie</b>	343 en ITT*		*Échecs virologiques
<b>Pologne</b>	342 traitements complets	-% d'échappement et de rechute en ITT	Rechute 0,3% (1/343)
<b>Portugal</b>	7 exclus de la population PP		G3a, sans polymorphisme initial
<b>Roumanie</b>	1 traitement < 52 j		polymorphisme NS5A (A 30K et Y93H) à la rechute
<b>Russie</b>	6 données manquantes de RVS12		*Échecs non virologiques
<b>Espagne</b>	335 en PP		2% (7/343)
<b>Taiwan</b>			Arrêt de traitement 0,3% (1/343)
<b>UK</b>	Homme 63% (217/343)		Pas de données de RVS12
<b>USA</b>	Age 58 (51-65)		1,7% (6/343)
<b>Porto Rico</b>	Caucasien 83% (385/343)		*RVS12
<b>Vietnam</b>	G1 67% (231/343)		G1
	-1a 28% (95/343)		PP 100% (225/225)
	-1b 40% (136/343)		ITT 97,8% (226/231)
	G2 8% (26/343)		G2 PP et ITT 100% (26/26)
	G3 18% (63/343)		G3
	G4 4% (13/343)		PP 98,4% (60/61)
	G5 <1% (1/343)		ITT 95,2% (60/63)
	G6 3% (9/343)		G4 PP et ITT 100% (13/13)
	Metavir F4 9% (32/343)		G5 PP et ITT 100% (1/1)
	FS 83% (285/343)		G6 PP et ITT 100% (9/9)
	FT et APRI 8% (26/343)		*Tolérance n = 343
	FS médian 20,2% (16,4-26,6)		EI 46% (158/343)
	Child		EI sévères 2% (6/343) non liés au traitement
	-A5 90% (307/343)		

		<p>-A6 10% (33/343)</p> <p>-Child &gt;6 &lt;1% (3/343)</p> <p>Albumine g/dl médiane 4,2 (4-4,5)</p> <p>Bili T <math>\mu</math>mol/l médiane 12 (8,6-16)</p> <p>PLQ x 109/l médiane 151 (110-188)</p> <p>&lt; 100 x 109/l 18% (63/343)</p> <p>&lt; 150 x 109/l 50% (171/343)</p> <p>UDIV 27% (92/343)</p> <p>TSO 8% (27/343)</p> <p>Polymorphisme initial</p> <p>-Aucun 65% (218/335)</p> <p>-NS3 1% (4/335)</p> <p>-NS5A 33% (111/335)</p> <p>-NS3 et NS5A &lt;1% (2/335)</p>			<p>EI grade <math>\geq</math> 3 liés au traitement &lt;1% (1/343)</p> <p>Fatigue 9% (30/343)</p> <p>Prurit 8% (29/343)</p> <p>Céphalées 8% (28/342)</p> <p>Nausées 6% (19/343)</p> <p>Aucun décès</p> <p>ALT <math>\geq</math> grade 3 (&gt; 5N) &lt;1% (1/342)</p> <p>PNN <math>\geq</math> grade 3 (&lt; 1,0X109/l) &lt;1% (2/342)</p> <p>PLQ <math>\geq</math> grade 3 (&lt; 50x109/l) &lt;1% (1/341)</p>	
<p><b>Wei L</b></p> <p><b>Lancet Gastroenterol 2020 (50)</b></p> <p><b>34 centres</b></p> <p><b>Chine Corée du sud</b></p>	<p>Etude de phase 3</p> <p>En ouvert</p> <p>Simple bras</p> <p>Multicentrique</p> <p>VOYAGE -2</p>	<p>-G 1, 2 : Chine Corée du sud</p> <p>-G 3-6 : Chine</p> <p>-jamais traités ou prétraités par IFN (<math>\pm</math>peg) <math>\pm</math> RBV ou SOF + RBV +- IFN peg</p> <p>-cirrhose compensée</p> <p>218 sélectionnés</p> <p>160 inclus analysés</p> <p>159 traitements complets</p> <p>*Population totale n 160</p> <p>Homme 50% (80)</p>	<p>GLE/PIB</p> <p>300/ 120 mg</p> <p>1 fois par jour avec de la nourriture</p> <p>12 semaines</p> <p>G3 prétraités assignés pour 16 sem</p>	<p>Critère principal</p> <p>RVS12</p> <p>Critères secondaires</p> <p>-% d'échappement et de rechute en ITT</p> <p>-Tolérance</p>	<p>*RVS12 Population totale</p> <p>G1-6 : 99,4% (159/160)</p> <p>*Échecs virologiques Population totale</p> <p>Rechute &lt;1% (1/160)</p> <p>*RVS12 Chine</p> <p>G1-6 : 99,2% (122/123)</p> <p>*Échecs virologiques Chine</p> <p>Rechute &lt;1% (1/123)</p> <p>*Tolérance population totale</p> <p>EI : 54% (87/160)</p> <p>EI grades 1 ou 2 : 51% (81/160)</p>	<p>Niveau de preuve 2</p> <p>Efficacité de GLE/PIB 12 semaines</p> <p>Asiatique</p> <p>Y compris pour les G non usuels Naïfs ou prétraités y compris par SOF</p> <p>Cirrhose</p>

<p>Age 48,7 (± 13,0) ans</p> <p>Chine 77% (123)</p> <p>Corée du Sud 23% (37)</p> <p>Jamais traités 69% (110)</p> <p>Prétraités 31% (50)</p> <p>-IFN 96% (48/50)</p> <p>-SOF 4% (2/50)</p> <p>G1 53% (85)</p> <p>-G1a &lt;1% (1)</p> <p>-G1b 53% (84)</p> <p>G2 33% (53)</p> <p>-G2 22% (35)</p> <p>-G2a 11% (17)</p> <p>-G2a/2c 8% (13)</p> <p>G3 9% (14)</p> <p>-G3a 4% (6)</p> <p>-G3b 5% (8)</p> <p>G4 &lt;1% (1)</p> <p>G4h &lt;1% (1)</p> <p>G6 4% (7)</p> <p>-G6a/6b 3% (5)</p> <p>-G6c-l 1% (2)</p> <p>Fibrose</p> <p>-F3 1% (2)</p> <p>-F4 99% (156)</p> <p>-Manquante 1% (2)</p>	<p>EI grades 3 ou 4 : 4% (6/160)</p> <p>EI conduisant à arrêt du traitement : &lt;1% (1/160)</p> <p>EI sévères : 3% (5/160)</p> <p>Décès : &lt;1% (1/160)</p> <p>EI habituels (≥ 10% des patients dans chaque bras)</p> <p>-infection respiratoire haute 12% (19/160)</p> <p>Anomalies biologiques grade 3</p> <p>-PLQ &lt; 50 x 10<sup>9</sup> /l : 1% (2/160)</p> <p>-PNN &lt; 1 x 10<sup>9</sup>/l : 1% (2/160)</p> <p>-ALAT &gt; 5N : &lt;1% (1/160)</p> <p>-ASAT &gt; 5N : 0</p> <p>-bili T&gt; 3N : &lt;1% (1/160)</p> <p>*Tolérance CHINE</p> <p>EI : 58% (71/123)</p> <p>EI grades 1 ou 2 : 54% (66/123)</p> <p>EI grades 3 ou 4 : 4% (5/123)</p> <p>EI conduisant à arrêt du traitement : 0</p> <p>EI sévères : 2% (3/123)</p> <p>Décès : &lt;1% (1/123)</p> <p>EI habituels (≥ 10% des patients dans chaque bras)</p> <p>-infection respiratoire haute 13% (16/123)</p> <p>Anomalies biologiques grade 3</p> <p>-PLQ &lt; 50 x 10<sup>9</sup> /l : 1% (2/123)</p> <p>-PNN &lt; 1 x 10<sup>9</sup>/l : 1% (2/123)</p> <p>-ALAT &gt; 5N : &lt;1% (1/123)</p>
---	--

	<p>PLQ &lt; 100x10<sup>9</sup>/l 26 % (42)</p> <p>Bili T (µmol/l) 14,8 (± 5,8)</p> <p>UDIV</p> <p>-≤ 12 mois 6% (10)</p> <p>-Non 94% (150)</p> <p>*Chine n = 123</p> <p>Homme 52% (64)</p> <p>Age 55,5 (± 10,2) ans</p> <p>Jamais traités 69% (85)</p> <p>Prétraités 31% (38)</p> <p>-IFN 97% (37/38)</p> <p>-SOF 3% (1/38)</p> <p>G1 50% (62)</p> <p>-G1a &lt;1% (1)</p> <p>-G1b 50% (61)</p> <p>G2 32% (39)</p> <p>-G2* 19% (23)</p> <p>-G2a 2% (3)</p> <p>-G2a/2c 11% (13)</p> <p>G3 11% (14)</p> <p>-G3a 5% (6)</p> <p>-G3b 7% (8)</p> <p>G4 &lt;1% (1)</p> <p>G4h &lt; 1% (1)</p> <p>G6 6% (7)</p> <p>-G6a/6b 4% (5)</p>			<p>-ASAT &gt; 5N : 0</p> <p>-bili T&gt; 3N : 0</p>	
--	---	--	--	--	--

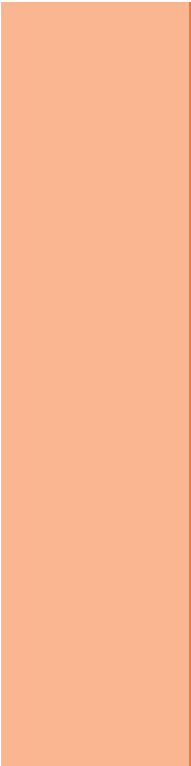
		<p>-G6c-I 2% (2)</p> <p>Fibrose</p> <p>-F3 2% (2)</p> <p>-F4 98% (119)</p> <p>-manquante 2% (2)</p> <p>PLQ &lt; 100x10<sup>9</sup>/l 25% (31)</p> <p>BiliT (µmol/l) 14,6 (± 5,6)</p> <p>UDIV</p> <p>-≤ 12 mois 7% (9)</p> <p>-Non 93% (114)</p>				
<p><b>Heo J</b></p> <p><b>Gut and Liver 2021 (59)</b></p> <p><b>Corée</b></p>	<p>Analyse poolée</p> <p>Endurance 1 et 2</p> <p>Surveyor II part 4</p> <p>Voyage 1 et 2</p>	<p>Patients Coréens</p> <p>G1 ou 2</p> <p>Naïfs ou prétraités par INF ou par SOF</p> <p>Non cirrhotiques</p> <p>-FT ≤ 0,48 et APRI &lt; 1</p> <p>-Ou FS &lt; 12,5 kPa</p> <p>-Ou à la PBH</p> <p>Ou cirrhose compensée (Voyage II)</p> <p>± co-infection par le VIH</p> <p>265 patients inclus dans 5 essais de phases 2 et 3</p> <p>*Total</p> <p>Hommes 46,4% (123/265)</p> <p>Age 60 ans (21-87)</p>	<p>GLE/PIB (300/120 mg)</p> <p>3 cp (100/40 mg) en 1 prise avec de la nourriture</p> <p>8 ou 12 semaines</p> <p>Endurance 1</p> <p>-8 ou 12 semaines</p> <p>Surveyor II part 4 et Voyage I</p> <p>-8 semaines</p> <p>Endurance 2 et Voyage II</p>	<p>Critères principaux</p> <p>RVS12</p> <p>Tolérance</p> <p>Critères secondaires</p> <p>% d'échec virologique sous traitement et de rechute</p>	<p>*RVS12 en ITT</p> <p>Total 98,9% (262/265)</p> <p>G1 99,2% (132/133)</p> <p>(4 G1a et 129 G1b)</p> <p>G2 98,5% (130/132)</p> <p>(118 G2a, 8 G2b, 3G2a/2c et 3 G2 non sous typés)</p> <p>Non cirrhotiques 98,7% (225/228)</p> <p>Cirrhose compensée 100% (37/37)</p> <p>Non cirrhotiques G1 et G2 : 98,7% (225/228)</p> <p>Non cirrhotiques G1 : 99,1% (109/110)</p> <p>Non cirrhotiques G2 : 98,3% (116/118)</p> <p>Cirrhose G1 et G2 : 100% (37/37)</p> <p>Cirrhose G1 : 100% (23/23)</p> <p>Cirrhose G2 : 100% (14/14)</p>	<p>Niveau de preuve 1</p> <p>Efficacité et bonne tolérance de GLE/PIB 8 ou 12 semaines</p> <p>Corée</p> <p>G1 ou 2 naïfs ou prétraités y compris par SOF</p> <p>cirrhotiques ou non</p>



Naïfs 67,5% (179/265)	-12 se-	Génotypes/sous types
Prétraités IFN 30,6% (81/265)	maines	-G1a 100%
Prétraités SOF 1,9% (5/265)		-G1b 99,2%
Inclus dans		-G2 100%
-Endurance 1 13,2% (35/265)		-G2a 98,3%
-Endurance 2 24,2% (64/265)		-G2a/2c 100%
-Surveyor II part 4 1,9% (5/265)		-G2b 100%
-Voyage I 46,8% (124/ 265)		Durées de traitement
-Voyage II 14% (37/265)		-12 sem 100%
G1a 1,5% (4/265)		- 8 sem 98% (150/153)
G1b 48,7% (129/265)		*Échecs virologiques
G2 1,1% (3/265)		1 rechute 0,4% (1/265) = G2 non cirrhotique
G2a 44,5% (118/265)		*Échecs non virologiques
G2a/2c 1,1% (3/265)		Arrêt prématuré 0,4% (1/228) = G1, non cirrhotique
G2b 3% (8/265)		Données manquantes à S12 0,4% (1/228) = G2 non cirrhotique
Cirrhose		*Tolérance
-Non 86% (228/265)		EI 44,9% (119/265)
-Cirrhose compensée 14% (37/265)		EI sévères 2,6% (7/265)
Diabète 15,5% (41/265)		EI liés au traitement 11,3% (30/265)
Dépression ou tr. bipolaires 4,9% (13/265)		EI sévères liés au traitement 0
Hémoglobinopathie 0,8% (2/265)		EI conduisant à l'arrêt du traitement 0,4% (1/265)
HTA 34,7% (92/265)		EI chez ≥ 10% de tous les patients 0
Maladie cardiovasculaire 38,1% (101/265)		Anomalies biologiques
Co-infection par le VIH 13,2% (35/265)		ALAT grade ≥ 3 (> 5N) 0,4% (1/265)
Durée de traitement		Bili T grade ≥ 3 (> 3N) 0,4% (1/265)

-8 sem 57,7% (153/265)  
-12 sem 42,3% (112/265)  
ATCD d'usage de drogue  
-Oui 5,7% (15/265)  
-Non 94,3% (250/265)  
\*Génotype 1 (n=133)  
Hommes 47,4% (63/133)  
Age 59 ans (21-85)  
Naïfs 69,9% (93/133)  
Prétraités IFN 29,3% (39/133)  
Prétraités SOF 0,8% (1/133)  
Inclus dans  
-Endurance 1 26,3% (35/133)  
-Endurance 2 0,8% (1/133)  
-Surveyor II part 4 0  
-Voyage I 55,6% (74/133)  
-Voyage II 17,3% (23/133)  
G1a 3% (4/133)  
G1b 97% (129/133)  
Cirrhose  
-Non 82,7% (110/133)  
-Cirrhose compensée 17,3% (23/133)  
Diabète 17,3% (23/133)  
Dépression ou tr. bipolaires 4,5%  
(6/133)  
Hémoglobinopathie 0,8% (1/133)

HTA 36,1% (48/133)  
Maladie cardiovasculaire 38,3%  
(51/133)  
Co-infection par le VIH 26,3% (35/133)  
Durée de traitement  
-8 sem 73,7% (98/133)  
-12 sem 26,3% (35/133)  
ATCD d'usage de drogue  
-Oui 5,3% (7/133)  
-Non 94,7% (126/133)  
\*Génotype 2 (n=132)  
Hommes 45,5% (60/132)  
Age 62 ans (25-87)  
Naïfs 65,2% (86/132)  
Prétraités IFN 31,8% (42/132)  
Prétraités SOF 3% (4/132)  
Inclus dans  
-Endurance 1 0  
-Endurance 2 47,7% (63/132)  
-Surveyor II part 4 3,8% (5/132)  
-Voyage I 37,9% (50/132)  
-Voyage II 10,6% (14/132)  
G2 2,3% (3/132)  
G2a 89,4 (118/132)  
G2a/2c 2,3% (3/132)  
G2b 6,1% (8/132)



Cirrhose
-Non 89,4% (118/132)
-Cirrhose compensée 10,6% (14/132)
Diabète 13,6% (18/132)
Dépression ou tr. bipolaires 5,3% (7/132)
Hémoglobinopathie 0,8% (1/132)
HTA 33,3% (44/132)
Maladie cardiovasculaire 37,9% (50/132)
Co-infection par le VIH 0
Durée de traitement
-8 sem 41,7% (55/132)
-12 sem 58,3% (77/132)
ATCD d'usage de drogue
-Oui 6,1% (8/132)
-Non 93,9% (124/132)

Tableau 23 : GLE /PIB : Vie réelle Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
<b>Persico M, Liver Int 2019 (58) 22 centres Italie</b>	Etude Prospective Longitudinale Multicentrique MISTRAL	G1-4 Naïfs ou prétraités ` Fibrose selon PBH ou FS -Fibrose avancée Metavir F3 ou FS entre 10 et 12,9 kPa -Cirrhose Metavir F4 FS ≥ 13 kPa  Stade CKD EPI -1 DFGe ≥ 90 ml/min/1,73m2 -2 DFGe 60-89 ml/min/1,73m2 -3a DFGe 46-59 ml/min/1,73m2 -3b DFGe 30-45 ml/min/1,73m2 -4 DFGe 15-29 ml/min/1,73m2 -5 DFGe < 15 ml/min/1,73m2  1177 patients inclus Hommes 49% (583/1177) Age médian 62 ans (19-89)	GLE /PIB 8 12 ou 16 semaines	RVS 12	*RVS12 -total : 98,9% (1165/1177) -98,2 à 100% selon la durée de traitement *Seuls facteurs associés à RVS + -Age au traitement 62 ans (19-89) vs 45 ans (31-78) -Taux de créatinine 0,8 mg/dl (0,3-11,7) vs 0,5 (0,3-2,2) *Pour une durée de traitement de 8 semaines Taux de RVS 12 non influencé par -Sexe H (n=583) 98,1%, F (n=594) 99,5% -Naïfs (n=172) 98,8% ou prétraités (n=920) 99% -UDIV (n=118) 98,3% ou non (n=1059) 99,2% -Stades de fibrose F0 (n=267) 100% F1 (n=478) 98,7% F2 (n=215) 99,1% F3 (n=88) 98,9% F4 (n=104) 99% -Taux de bilirubine N (n=1131) 99,2% ou non (n=15) 93,3%	Niveau de preuve 2  Facteurs associés significativement à RVS12 -patients plus âgés -Créat plus élevée  Facteur associé significativement à l'absence de RVS12 G3

Naïfs 85% (1005/1177)  
 Pré-traités 15% (172/1177)  
 F0 23% (267/1177)  
 F1 41% (478/1177)  
 F2 18% (215/1177)  
 F3 7% (88/1177)  
 F4 9% (104/1177)  
 G1a 14% (161/1177)  
 G1b 37% (436/1177)  
 G2 35% (406/1177)  
 G3 10% (123/1177)  
 G4 4% (48/1177)  
 CKD  
 1 48% (570/1177)  
 2 41% (478/1177)  
 3 6% (72/1177)  
 4 1% (9/1177)  
 5 2% (28/1177)  
 Creat normale (0,84-1,21 mg/dl)  
 -Oui 93% (1084/1177)  
 Bili Normale (0,1-1,1 mg/dl)  
 -Oui 99% (1131/1177)  
 Hb normale (12,4-14,8 mg/dl)  
 -Oui 77% (894/1177)  
 PLQ normales, 103/mm<sup>3</sup>(150-400)  
 -Oui 85% (992/1177)

-Diabète (n=90) 98,9% ou non (n=1066) 98,8%  
 \*RVS12 selon le G  
 G1a 99,3 (160/161)  
 G1b 99% (431/435)  
 G2 99,2 (403/406)  
 G3 95,9% (118/123) (n=123)  
 G4 100% (48/48) (n=48)  
 \*RVS12 selon Fibrose F4 (n=104)  
 8 sem (n= 11): 100%  
 12 sem (n= 90): 100%  
 16 sem (n= 1): 100%  
 \*RVS12 selon G chez UDIV  
 G1a 100% (51/51)  
 G1b 100% (14/14)  
 G2 100% (5/5)  
 G3 95% (38/40)  
 G4 100% (8/8)  
 \*Tolérance  
 Au moins 1 E2 lié au traitement : 5,15% (60/1177)  
 -Prurit 1,5% (18/1177)  
 -Asthénie 1% (12/1177)  
 E2 sévère : 0,4% (6/1177)  
 -Ictère 2  
 -Infarctus du myocarde fatal 2  
 -Prurit 1  
 -Anémie 1

		<p>ASAT normales (40-45 U/l)</p> <p>-Oui 39% (446/1177)</p> <p>ALAT normales (20-60 U/l)</p> <p>-Oui 31% (365/1177)</p> <p>Diabète 9% (90/1177)</p> <p>UDIV 10% (118/1177)</p> <p>Durée de traitement</p> <p>-8 sem 90% (1061/1177)</p> <p>-12 sem 9% (109/1177)</p> <p>-16 sem 1% (6/1177)</p>				
<p><b>Cornberg M</b></p> <p><b>Viruses</b></p> <p><b>2022 (14)</b></p> <p><b>151 centres</b></p> <p><b>Allemagne</b></p>	<p>Etude en cours</p> <p>Multicentrique</p> <p>Non interventionnelle</p> <p>Prospective</p> <p>Observationnelle De cohorte</p> <p>Deutsche Hepatitis RegisterC-register DHC-R</p>	<p>De 28 mai 2017 au 17 janvier 2021</p> <p>Tous génotypes</p> <p>Co-infection VIH</p> <p>Non cirrhotique ou cirrhose compensée</p> <p>Naïfs ou prétraités</p> <p>2354 patients inclus traités ou en cours de traitement</p> <p>1964 patients avec données de RVS12</p> <p>Population totale n= 2354</p> <p>Hommes 69,4% (1634)</p> <p>Caucasiens 95,2% (2242)</p> <p>Age médian 46 (18-87) ans</p> <p>-&gt;65 ans 6,6% (156/2354)</p> <p>IMC moyen 25,6 (± 5,0) kg/m2</p> <p>Poids médian 75 (35-180) kg</p>	<p>GLE/PIB</p> <p>100/40 mg</p> <p>3 cp par jour</p> <p>8 ou 12 sem</p>	<p>Critère principal</p> <p>RVS12 en ITT</p> <p>Critères secondaires</p> <p>RVS12 chez les naïfs, selon les populations</p>	<p>*RVS12 en ITT (n= 1964)</p> <p>-Population totale 97% (1905)</p> <p>-G1 97,7% (1003/1007)</p> <p>-G1a 97,5% (661/678)</p> <p>-G1b 98,1% (318/324)</p> <p>-G2 96,3% (103/107)</p> <p>-G3 95,7% (663/693)</p> <p>-G4 99% (102/103)</p> <p>-G5,6 mixtes inconnus 100% (34/34)</p> <p>-Sans comorbidité 98% (1155/1179)</p> <p>-TSO 94,6% (441/466)</p> <p>-UDIV 86,4% (57/66)</p> <p>-Psy 96,4% (267/277)</p> <p>-Alcool 96,4% (135/140)</p> <p>-VIH 95,3% (123/129)</p> <p>-Migrants 97% (822/847)</p>	<p>Niveau de preuve 2</p> <p>Efficacité de GLE/PIB 8 ou 12 semaines en vie réelle en Allemagne</p>

<p>Non traités 90 ,6% (2133)</p> <p>G1 52,3% (1231)</p> <p>G1a 68,3% (841/1231)</p> <p>G1b 29,3% (361/1231)</p> <p>Autres 2,4% (29/1231)</p> <p>G2 5,6% (131)</p> <p>G3 35,6% (837)</p> <p>G4 4,8% (112)</p> <p>G5 0,1% (2)</p> <p>G6 0,3% (8)</p> <p>G mixés 0,8% (20)</p> <p>G inconnu 0,6% (13)</p> <p>PLQ médiane 218 000 (17 500-616 000/μl)</p> <p>Sans cirrhose 86,4% (2033)</p> <p>F0-F1 19,9% (469)</p> <p>F2 8,1% (191)</p> <p>F3 2,5% (58)</p> <p>F4 13,6% (321)</p> <p>Données de fibrose manquantes 1315</p> <p>Aucune comorbidité n =1378</p> <p>TSO n= 609</p> <p>UDIV n= 87</p> <p>Troubles psychiatriques n= 322</p> <p>Consommation/dépendance alcool n = 170</p> <p>VIH n= 142</p>	<p>-Migrants de l'Est 96,8% (390/403)</p> <p>*RVS12 en ITTm (n=1918)</p> <p>-Population totale 99,3% (1905)</p> <p>-G1 99,8% (1003/1005)</p> <p>-G1a 100% (661/661)</p> <p>-G1b 100% (318/318)</p> <p>-G2 98,1% (103/105)</p> <p>-G3 98,7% (663/672)</p> <p>-G4 100% (102/102)</p> <p>-G5,6 mixtes inconnus 100% (34/34)</p> <p>-Sans comorbidité 99,5% (1155/1161)</p> <p>-TSO 98,7% (441/447)</p> <p>-UDIV 95% (57/60)</p> <p>-Psy 98,9% (267/270)</p> <p>-Alcool 98,5% (135/137)</p> <p>-VIH 100% (123/123)</p> <p>-Migrants 99,2% (822/829)</p> <p>-Migrants de l'Est 98,5% (390/396)</p> <p>*RVS12 en ITT</p> <p>-Naïfs 97,1% (1727/1778)</p> <p>-Naïfs non cirrhotiques 8 sem 97% (1475/1520)</p> <p>-Naïfs cirrhotiques 97,7% (252/258)</p> <p>-Naïfs cirrhotiques 12 sem 98,1% (102/104)</p> <p>-Naïfs cirrhotiques 8 sem 97,4% (150/154)</p> <p>*RVS12 en ITTm</p> <p>-Naïfs 99,2% (1727/1741)</p>
---	---



		<p>Migrants n = 977</p> <p>Migrants de l'Est° n= 474</p>		<p>-Naïfs non cirrhotiques 8 sem 99,2% (1475/1487)</p> <p>-Naïfs cirrhotiques 99,2% (252/254)</p> <p>-Naïfs cirrhotiques 12 sem 98,1% (102/104)</p> <p>-Naïfs cirrhotiques 8 sem 100% (150/150)</p> <p>*RVS 12 en ITT naïfs 8 sem</p> <p>-Total 97,1% (1625/1674)</p> <p>-G1 97,9% (826/844)</p> <p>-G1a 97,5% (541/555)</p> <p>-G1b 98,5% (267/271)</p> <p>-G2 95,5% (84/88)</p> <p>-G3 95,7% (607/634)</p> <p>-G4 100% (80/80)</p> <p>-G5,6 mixtes inconnus 100% (2/28)</p> <p>-TSO 94,5% (363/384)</p> <p>-UDIV 85,7% (48/56)</p> <p>-Psy 96,5% (218/225)</p> <p>-Alcool 95,7% (111/116)</p> <p>-VIH 96,3% (105/109)</p> <p>-Migrants 97% (719/741)</p> <p>-Migrants de l'Est 96,9% (348/359)</p> <p>*RVS 12 en ITTm naïfs 8 sem</p> <p>-Total 99,3% (1625/1637)</p> <p>-G1 99,7% (826/828)</p> <p>-G1a 99,6% (541/543)</p> <p>-G1b 100% (267/267)</p> <p>-G2 97,7% (84/86)</p>	
--	--	--	--	--	--

-G3 98,7% (607/615)  
 -G4 100% (80/80)  
 -G5,6 mixtes inconnus 100% (2/28)  
 -TSO 98,4% (363/369)  
 -UDIV 94,1% (48/51)  
 -Psy 98,6% (218/221)  
 -Alcool 98,2% (111/113)  
 -VIH 100% (105/105)  
 -Migrants 99% (719/726)  
 -Migrants de l'Est 98,3% (348/354)  
 \*Echecs virologiques 0,7 % (13/1964)  
 G1a n= 2, G2 n= 2, G3 n= 9  
 \*Échecs non virologiques 1,9% (37/1964)  
 \*Réinfection 0,5% (9/1964)  
 \*Tolérance n = 2354  
 EI de tous types 26,8% (631)  
 EI sévères 1,9% (44)  
 EI conduisant à l'arrêt du traitement 0,1% (3)  
 EI chez  $\geq$ 1% des patients  
 -Fatigue 9,1% (215)  
 -Céphalées 6% (142)  
 -Nausées 3,1% (74)  
 -Inconfort intestinal 2,2% (51)  
 -Prurit 1,9% (45)  
 -Diarrhée 1,6% (38)  
 -Arthralgie 1,1% (27)

					-Décès 0,2% (4) Anomalies biologiques - ↑ ALAT 91,1% (2144) - ↑ ALAT > 5 x N 0,1% (3) - ↑ ASAT 85,3% (2007) - ↑ ASAT > 5 x N 0,2% (5) - ↑ Bili T 81,5% (1918) - ↑ Bili T > 5 x N 0,4% (7)	
--	--	--	--	--	--	--

° Arménie Azerbaïdjan, Bielorussie Kazakhstan Kirghizistan Moldavie Russie Tadjikistan Ouzbekistan

Tableau 24 : GLE/PIB dans la co-infection VHC/VIH : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
<b>Rockstroh JK</b> <b>Clin Infect Dis 2018 (63)</b>  <b>36 sites</b> <b>Allemagne</b> <b>Australie</b> <b>Bielorussie</b> <b>France</b> <b>Pologne</b> <b>Porto Rico</b> <b>Russie</b> <b>UK</b> <b>USA</b>	Essai Non randomisé En ouvert Phase 3 Multicentrique Expedition 2	Co-infection VHC VIH Naïfs (tous génotypes) ou prétraités (sauf G3) par IFN, IFN peg ± RBV ou SOF RBF ± IFN peg ± cirrhose compensée Non cirrhotiques si -FS < 12,5 kPa ou -FT < 0.48 et APRI < 1 Cirrhose si -PBH F4 ou -FS ≥ 12,5 kPa ou -FT ≥ 0,75 et APRI > 2 Pas d'ARV si CD4 ≥ 500 /mm <sup>3</sup> ou ≥ 29% des LT Traitement par ARV depuis au moins 8 semaines avec CD4 ≥ 200 /mm <sup>3</sup> ou ≥ 14 % des LT et ARN VIH < 20 copies/ml  187 patients sélectionnés 153 inclus en ITT 137 cirrhose - en ITT 136 en ITTm (1 PDV) 16 cirrhose + en ITT 15 en ITTm (1 arrêt de traitement)	GLE/PIB 300/120 mg  3 cp 1 fois par jour avec de la nourriture  8 semaines (non cirrhotiques) Ou 12 semaines (cirrhose)	Critère principal RVS 12 en ITT  Critères secondaires Échappement et rechute	*RVS12 en ITT Total 98% (150/153) *RVS12 en ITTm -Total 99% (150/151) -non cirrhotiques, 8 sem RVS12 100% (136/136) -Cirrhose, 12 sem RVS12 93% (14/15) *Échecs virologiques -Échappement 1 G3 F4 naïfs RAVs à l'échappement NS3 : Y56H et Q168R NS5A S24F et M28K Y56H et Q168R Pas de rechute *Échecs non virologiques -1 PDV mais RVS24 -1 Arrêt prématuré *Tolérance Non cirrhotiques, 8 sem EI de tous types 63% (86)	Niveau de preuve 2 GLE/PIB 8 ou 12 semaines efficace et bien toléré dans la co-infection VHC/VIH

Non cirrhotiques (n=137)  
Hommes 82% (113)  
Age médian 45 (23-74)  
Caucasiens 77% (106)  
G1 64% (87)  
-1a 48% (66)  
-1b 15% (21)  
G2 7% (9)  
G3 16% (22)  
G4 12% (16)  
G6 2% (3)  
Naïfs 81% (111)  
Prétraités 19% (26)  
-IFN 17% (23)  
-SOF (2%) (3)  
F0F1 88% (120)  
F2 1% (2)  
F3 11% (15)  
RAVs initiaux  
-NS3 1% (1)  
-NS5A 28% (36)  
-NS3 et NS5A 1% (1)  
-Aucun 71% (92)  
CD4 ≥ 500/mm<sup>3</sup> 67% (92)  
Pas d'ARVs 7% (9)  
ARN VIH médian 13 900 (<20-279 000) copies /ml

EI sévères 2% (3)  
EI liés au traitement 0  
EI conduisant à l'arrêt du traitement 0  
EI chez ≥ 5 patients  
-Fatigue 13% (18)  
-Nausées 9% (12)  
-Céphalées 9% (12)  
-Rhinopharyngite 9% (12)  
Anomalies biologiques  
↑ Bili T grade ≥ 0,7 % (1)  
Cirrhose, 12 sem  
EI de tous types 50% (8)  
EI sévères 6% (1)  
EI liés au traitement 0  
EI conduisant à l'arrêt du traitement 6% (1)  
EI chez ≥ 5 patients  
-Nausées 6% (1)

ARVs

-raltegravir 28% (39)

-Dolutegravir 45% (62)

-Rilpivirine 20% (27)

-Elvitegravir/cobicistat 1% (1)

-Tenofovir 54% (74)

-Tenofovir alafenamide 4% (6)

-Abacavir 36% (49)

-Emtricitabine 54% (74)

-Lamivudine 39% (53)

IPP 8% (11)

UDIV dans les 12 mois 9% (12)

UDIV > 12 mois 45% (62)

TSO 8% (11)

Cirrhose (n= 16)

Hommes 94% (15)

Age médian 50 (35-61)

Caucasiens 94% (15)

G1 63% (10)

-1a 31% (5)

-1b 31% (5)

G2 6% (1)

G3 25% (4)

G4 6% (1)

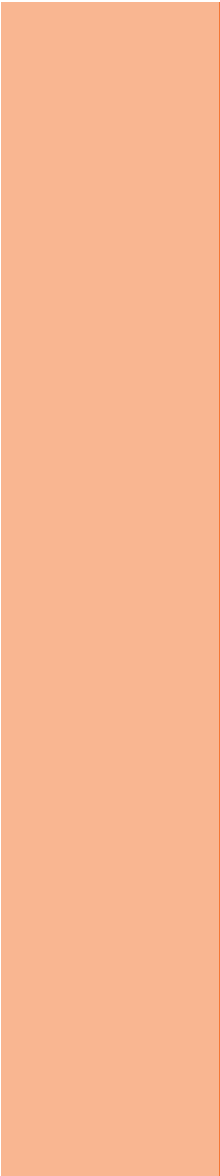
Naïfs 88% (14)

Prétraités 19% (26)  
-IFN 13% (2)  
F4 100% (16)  
RAVs initiaux  
-NS3 6% (1)  
-NS5A 38% (6)  
-Aucun 26% (9)  
CD4 ≥ 500/mm<sup>3</sup> 56% (9)  
Pas d'ARVs 0  
ARN VIH médian ND  
ARVs  
-raltegravir 38% (6)  
-Dolutegravir 31% (5)  
-Rilpivirine 31% (5)  
-Tenofovir 81% (13)  
-Abacavir 19% (3)  
-Emtricitabine 75% (12)  
-Lamivudine 25% (4)  
IPP 6% (1)  
UDIV dans les 12 mois 6% (1)  
UDIV > 12 mois 63% (10)  
TSO 13% (2)

Tableau 25 : SOF/VEL/VOX : Essais et vie réelle Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
<b>Jacobson I</b> <b>2017 (34)</b> <b>Gastroentero-</b> <b>logy</b> <b>117 sites</b> <b>USA</b> <b>Canada</b> <b>Nouvelle Zé-</b> <b>lande</b> <b>Australie</b> <b>France</b> <b>Allemagne</b> <b>UK</b>	Etude	VHC	Randomisation	Critère principal	*RVS12	Niveau de preuve 1
	Multicentrique	G 1-6	G 1 2 3 4	RVS 12	SOF/VEL/VOX 8 vs SOF/VEL 12	
	Randomisée		1 :1	Critères IIR	-Global	Etude de non-infé- riorité de 5%
	Internationale	1116 sélectionnés	SOF/VEL/VOX	Cinétique virale	95% (477/501) vs 98% (432/440)	SOF/VEL/VOX
	Ouverte	943 inclus	400/100/100 mg	Émergence de résistance virale pendant et après le traitement	- Selon G G 1a 92% (155/169) vs 99% (170/ 172)	Vs SOF/VEL
	Polaris 2	941 traités	Dose fixe 1 cp 1/J	Tolérance pro- portion de patient stoppant le traite- ment pour EI	G 1b-6 94% à 100% vs 97% à 100% -non cirrhotiques 96% (395/411) vs 98% (349/356) -cirrhose 91% (82/90) vs 98% (83/84)	
	Randomisés		8 semaines		*Rechutes virologiques	
	451 SOF/VEL/VOX 8		Ou		SOF/VEL/VOX vs SOF/VEL	
	431 SOF/VEL 12		SOF /VEL		4% (21/501) dont 16 G1a et 2 G4 vs 1% (3/440) dont 1 G1a 1 G4	
	Total		dose fixe	Assignement	G1a non cirrhotiques 8% vs 0% G1a cirrhotiques 10% vs 2%	
501 SOF/VEL/VOX 8		1 cp 1/ J	G5-6	*Échecs non virologiques		
440 SOF/VEL 12		12 semaines	48 G 5 et 6 et 2 G inconnus assignés	PDV		
SOF/VEL/VOX			SOF/VEL/VOX	SOF/VEL/VOX vs SOF/VEL		
Caucasiens 78% (391)			8 sem	3 (1 G3, 2 G4) vs 4 (1 G1a, 1 G1b, 2 G3)		
Cirrrose 18% (90)				*Test de résistance		
Naïfs 76% (383)						
Prétraités 24% (118)						
-IFN peg 79% (93)						
-Autres 21% (25)						





SOF/VEL  
Caucasiens 83% (365)  
Cirrhose 19% (84)  
Naïfs 77% (340)  
Prétraités 23% (100)  
-IFN peg 81% (81)  
-Autres 19% (19)

9 patients G6 en fait  
G1 au screening as-  
signés SOF/VEL 12  
sem

SOF/VEL/VOX 250/498 variants initiaux  
NS3, NS5A  
94% RVS vs 98% sans variant  
RVS des G1a 89% avec variant et 95%  
sans variant  
Q80K variant NS3 associé à réduction de  
RVS pour G1a 88% vs 94% sans variant.  
Sur 21 rechutes 1 variant émergent NS5A  
Q30R et L31M  
SOF/VEL  
1 rechute sur 3 associée variant émergent  
NS5A Y93N  
\*Tolérance  
SOF/VEL/VOX vs SOF/VEL  
-Aucun arrêt traitement pour EI vs 2 (<1%)  
Infection pulmonaire  
Colite à CD  
-EI sévères  
3% (15/501) vs 2% (7/440), 11 événe-  
ments  
-EI communs  
72% vs 69%  
SOF/VEL/VOX  
- Céphalées 27%  
- Fatigue 21%  
- Diarrhée 18%  
- Nausées 16%

					<p>Diarrhée/ nausées 95% grade 1, 5% grade 2 et aucun grades 3 4</p> <p>SOF/VEL</p> <p>-Céphalées 23%</p> <p>-Fatigue 21%</p> <p>-Nausées 9%</p> <p>-Diarrhée 15%</p>	
<p><b>Jacobson I</b> <b>2017 (34)</b> <b>Gastroentéro-</b> <b>logy</b></p>	<p>POLARIS 3 cf. chapitre 7</p>					
<p><b>Degasperi E,</b> <b>J Hepatol 2019</b> <b>(60)</b> <b>Italie</b> <b>27 centres</b></p>	<p>Etude Pros- pective Con- sécutive Longitudinale Multicentrique En vie réelle</p>	<p>VHC G1-4 En échec d'un précédent traite- ment par AADs Non cirrhotiques ou cirrhotiques compensés</p> <p>179 patient inclus Age médian 57 (18-88) ans Homme 74% (132) IMC médian 25 (16-45) kg/m2 Elastométrie médiane 10,2 kPa (3,5-63,9) Fibrose -F0-F2 32% (57) -F3 21% (38)</p>	<p>SOF/VEL/VOX 400/100/100 mg ± RBV selon le clini- cien 12 semaines</p>	<p>Réponse S4 Ré- ponse S12 RVS4 et RVS12 en ITT RVS4 et RVS12 en PP</p>	<p>*Réponse S4 74% (108/145) *Réponse S12 (fin de traitement) 99% (161/162) *En ITT -RVS4 94% (169/179) -RVS12 91% (162/179) G1 95% (98/103) G2 94% (17/18) G3 79% (33/42) G4 88% (14/16) p = 0,02 G3 vs autres G *En PP -RVS4 98% (169/172) -RVS12 96% (162/169)</p>	<p>Niveau de preuve 2</p> <p>SOF/VEL/VOX</p> <p>Efficace et bien to- léré en vie réelle en cas d'échec des AADs. Cirrhose et CHC seuls facteurs prédictifs d'échec.</p>

-F4 44% (79)  
-non déterminée 3% (5)  
Cirrhose Child A 99% (78)  
-A5 81% (64)  
-A6 18% (14)  
Varices œsophagiennes 32% (25)  
CHC antérieur 9% (16)  
Génotypes  
-G 1 58% (103)  
-G 2 10% (18)  
-G3 23% (42)  
-G4 9% (16)  
Plaquettes 103/mm<sup>3</sup> 154 (35-539)  
Bilirubine mg/dl 0,7 (0,3-5,7)  
Albumine g/dl 4,2 (2,8-5,1)  
INR 1 (0,9-3,5)  
Creatinine mg/dl 0,8 (0,4-1,7)  
DFGe (MDRD) ml/min/1,73m<sup>2</sup> 93 (41-150)  
Co-infection VIH 15% (27)  
Ag HBs + 1% (2)  
Diabète 14% (25)  
HTA 26% (47)  
Polymorphismes initiaux n = 115  
Pas de RAS 18% (21)

-G1 97% (98/101)  
-G2 100% (17/17)  
-G3 92% (33/36)  
-G4 93% (14/15)  
p = NS G3 vs autres G  
-F0-F3 100% vs F4 91% (p= 0,005)  
-Pas de CHC 97% vs CHC 71% (p=0,02)  
-G1 F0-F3 100% vs G1 F4 93% NS  
-G2 F0-F3 100% vs G2 F4 100% NS  
-G3 F0-F3 100% vs G3 F4 84% NS  
-G4 F0-F3 100% vs G4 F4 89% NS  
\*Échecs virologiques  
6 rechutes et 1 non-réponse  
Cirrhose (7)  
G3 (3) G1a (2) G1b (1) G4 (1)  
VIH (2) VHB (1)  
Traitement antérieur par anti NS5A (7) et SOF (6)  
RBV (2)  
\*Tolérance n=179  
EI de tous grades 25% (45)  
-Fatigue 6% (11)  
-Hyperbilirubinémie 6% (11)  
>1,5-3 x N (grade 2) mg/dl 4% (7)  
>3-10 x N (grade 3) mg/dl 2% (4)  
-Anémie 4% (8)

		<p>RAS 82% (94)</p> <p>RAS unique</p> <p>-NS5A 42% (48)</p> <p>-NS3 3% (3)</p> <p>-NS5B 1% (1)</p> <p>RAS multiples</p> <p>-NS5A + NS3 16% (18)</p> <p>-NS5A + NS5B + NS3 10% (12)</p> <p>-NS5A + NS5B 9% (10)</p> <p>-RAS multiples NS5A 77% (88)</p> <p>-Y93H 50% (57)</p>			<p>-Nausées 2% (3)</p> <p>-Céphalées 0,5% (1)</p> <p>EI liés au traitement 16% (28)</p> <p>EI sévères 6% (11)</p> <p>-CHC 4% (7) de novo (6) ou récurrence (1)</p> <p>-TH pour CHC 1% (2)</p> <p>-fracture de hanche 0,5% (1)</p> <p>-Décès 0,5% (1)</p>	
<p><b>Llaneras J</b></p> <p><b>J Hepatol 2019 (61)</b></p> <p><b>Espagne</b></p> <p><b>28 centres</b></p>	<p>Etude</p> <p>Prospective Multicentrique</p> <p>Nationale</p> <p>Vie réelle</p>	<p>VHC</p> <p>Non cirrhotiques ou cirrhotiques compensés</p> <p>Pré-traités par 2 ADVs sans IFN</p> <p>± Coïnfection par le VIH</p> <p>± CHC</p> <p>137 patients inclus</p> <p>137 traitements terminés</p> <p>2 PDV à la semaine 12 post traitement</p> <p>Hommes 75%</p> <p>Age médian 56 ans</p> <p>Cirrhose compensée 34% (46)</p> <p>Co-infection VIH 4% (6)</p>	<p>SOF/VEL/VOX</p> <p>400/100/100 mg</p> <p>12 semaines</p> <p>+ RBV 22%</p>	<p>RVS12</p> <p>Tolérance</p>	<p>*RVS12 en ITTm</p> <p>Total 95% (128/135)</p> <p>G1a 100% (29/29)</p> <p>G1b 100% (53/53)</p> <p>G2 100% (7/7)</p> <p>G3 80% (24/30)</p> <p>G4 93% (13/14)</p> <p>Non cirrhotiques 98% (87/89) vs cirrhotiques 89% (41/46) (p= 0,05)</p> <p>G1a non cirrhotiques 100% (19/19)</p> <p>G1a cirrhotiques 100% (10/10)</p> <p>G1b non cirrhotiques 100% (36/36)</p> <p>G1b cirrhotiques 100% (17/17)</p> <p>G2 non cirrhotiques 100% (7/7)</p> <p>G3 non cirrhotiques 88% (15/17)</p>	<p>Niveau de preuve 2</p> <p>Efficacité et bonne tolérance de SOF/VEL/VOX après échec d'AADs</p> <p>G3 cirrhotiques en échec d'anti NS5A mauvais répondeurs</p> <p>G3 seul facteur impactant la RVS12</p>

	<p>G1a 22% (29)</p> <p>G1b 39% (53)</p> <p>G1 non sous typé 2%</p> <p>G2 5% (7)</p> <p>G3 22% (30)</p> <p>G4 10%(14)</p> <p>CHC 7% (9)</p> <p>TH 6% (8)</p> <p>Traitement antérieur par ADVs</p> <p>-SOF + anti N5SA ou anti NS3/4A 64% (88)</p> <p>SOF/LDV 60% (52)</p> <p>SOF+DAC 28% (25)</p> <p>SOF/VEL 9% (8)</p> <p>SOF+SIM 3% (3)</p> <p>-anti NS3/4A + anti NS5A 11% (15)</p> <p>Elbasvir/grazoprevir 60% (9)</p> <p>OBT/PTV/r 27% (4)</p> <p>GLE/PIB 7% (1)</p> <p>SIM +DAC 7% (1)</p> <p>-anti NS5B + anti NS5A + IP 20% (28)</p> <p>OBV/PTV/r + DSV 100% (28)</p> <p>-autres combinaisons dans des essais cliniques 4% (6)</p>		<p>G3 cirrhotiques 69% (9/13)</p> <p>G4 non cirrhotiques 100% (8/8)</p> <p>G4 cirrhotiques 83% (5/6)</p> <p>Seul facteur associé à la RVS12 en analyse multivariée G non 3</p> <p>OR IC 95% 16 (1,7-152)</p> <p>*Tolérance n=131</p> <p>EI modérés 19% (25)</p> <p>-Céphalées 36%</p> <p>-Asthénie 32%</p> <p>-Diarrhée 12%</p> <p>-Nausées 12%</p> <p>EI conduisant à l'arrêt du traitement 0</p> <p>Décès &lt;1% (1)</p>	
--	---	--	--	--

### **Proposition de recommandations**

Il est recommandé d'utiliser l'un des schémas thérapeutiques pan-génotypiques suivants chez les patients n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A, en raison de leur efficacité virologique, de leur facilité d'utilisation et de leur tolérance : (Grade A)

- dose fixe de de SOF (400 mg) + VEL (100 mg) en 1 seul comprimé 1 fois par jour
- dose fixe de GLE (300mg) + PIB (120 mg) en 3 comprimés (GLE/PIB 100/40) 1 fois par jour avec de la nourriture
- et dans certains cas dose fixe de SOF (400 mg) + VEL (100 mg) + VOX (100 mg) en 1 seul comprimé 1 fois par jour avec de la nourriture.

Il est recommandé d'utiliser ces schémas thérapeutiques chez les patients naïfs ou chez les patients préalablement traités par INF ou IFN peg + RBV ± inhibiteur de protéase de 1ère génération (TPV ou BOC) ou ± SOF ou SOF + RBV. (Grade A)

Il est recommandé de traiter de la même façon les patients co-infectés par le VHC et le VIH, avec une précaution particulière concernant les interactions médicamenteuses possibles entre le traitement du VHC et celui du VIH. (Grade A)

## 9. A qui peut-on proposer le traitement pan-génomique sans génotypage/sous-typage ?

### 9.1. Prérequis d'un traitement pan-génomique simplifié sans présentation du dossier en RCP

Après un bilan pré-thérapeutique complet tel que défini dans le paragraphe 6, un traitement simplifié pan-génomique sans génotypage ni sous-typage pourra être proposé dans les conditions suivantes :

- patients naïfs,
- n'ayant pas de fibrose avancée (F3) ni de cirrhose (F4) selon une évaluation non invasive définie dans les annexes 1 et 2,
- ni de co-infection par le VHB ou le VIH,
- ni d'insuffisance rénale sévère (DFGe > 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>),
- ni de comorbidité mal contrôlée telle qu'une consommation d'alcool à risque ou un diabète de type 2 déséquilibré .
- ne venant pas de zones géographiques (Chine, Asie du Sud-Est, Afrique subsaharienne) à risque d'infection par des génotypes non usuels.

Une dose fixe de SOF (400 mg) + VEL (100 mg) pendant 12 semaines ou une dose fixe de GLE (300mg) + PIB (120 mg) pendant 8 semaines, sont recommandées après vérification des potentielles interactions médicamenteuses et adaptations thérapeutiques si nécessaire et information sur la nécessité d'une observance complète (2,3,5,64).

En cas de traitement par amiodarone, le sofosbuvir est contre-indiqué. En cas d'autres traitements anti-arythmiques, de troubles du rythme ou de la conduction connus, la bithérapie GLE/PIB devra être privilégiée. Si la combinaison SOF/VEL est envisagée, un avis cardiologique est souhaitable avant de débiter le traitement et un suivi spécifique, notamment par ECG durant le traitement par AADs, sera réalisé selon la recommandation cardiologique.

Il faudra préciser que la prise de millepertuis, pamplemousses, oranges sanguines est contre indiquée pendant le traitement antiviral car elle expose à un risque de moindre efficacité du traitement.

### 9.2. Prérequis d'un traitement pan-génomique dans un parcours spécialisé avec présentation du dossier en RCP

Après un bilan pré-thérapeutique complet tel que défini dans le paragraphe 6, un traitement pan-génomique sans génotypage ni sous-typage pourra être prescrit par un médecin spécialiste (HGE, infectiologue, interniste), après présentation du dossier en RCP, dans les conditions suivantes :

- chez les patients prétraités par INF ou IFN peg + RBV ± inhibiteur de protéase de 1ère génération (TPV ou BOC) ou ± SOF ou SOF+ RBV

- ou ayant une fibrose avancée (F3) ou une cirrhose (F4) selon une évaluation non invasive définie dans les annexes 1 et 2,
- ou ayant une co-infection par le VIH et/ou le VHB,
- ou ayant une insuffisance rénale sévère (définie par un DFG<sub>e</sub> < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>),
- ou ayant une comorbidité mal contrôlée telle qu'une consommation d'alcool à risque ou un diabète de type 2 déséquilibré.

Une dose fixe de SOF (400 mg) + VEL (100 mg) pendant 12 semaines ou une dose fixe de GLE (300mg) + PIB (120 mg) pendant 8 à 16 semaines sont recommandées (selon l'existence ou non d'un traitement antérieur et le stade de fibrose), après vérification des potentielles interactions médicamenteuses, adaptations thérapeutiques si nécessaire et information sur la nécessité d'une observance complète (2).

En cas de traitement par amiodarone, le sofosbuvir est contre-indiqué. En cas d'autres traitements anti-arythmiques, de troubles du rythme ou de la conduction connus, la bithérapie GLE/PIB devra être privilégiée. Si la combinaison SOF/VEL est envisagée, un avis cardiologique est souhaitable avant de débiter le traitement et un suivi spécifique notamment par ECG durant le traitement par AADs sera réalisé selon la recommandation cardiologique.

Il faudra préciser que la prise de millepertuis, pamplemousses, oranges sanguines est contre indiquée pendant le traitement antiviral car elle expose à un risque de moindre efficacité du traitement.



**Tableau 26 : Recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
<b>AFEF 2018 (2) France</b>	Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>EASL, J Hepatol 2020 (3) Europe</b>	EASL recommendations on treatment of hepatitis C : final update of the series	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>AASLD-ISDA 2020 (4) USA</b>	AASLD/ISDA HCV guidance panel. Recommendations for testing, managing and treating Hepatitis C. Updated August 27, 2020	OUI	VHC	NON	OUI	R oui V non
<b>BMJ 2021 (5)</b>	BMJ Best Practice Hepatitis C	OUI	VHC	NON	NON	R oui V non



		<ul style="list-style-type: none"> <li>-Comorbidités (consommation d'alcool à risque, diabète, obésité) mal contrôlées</li> <li>*Conditions pour un parcours spécialisé</li> <li>-Sérologie VHC positive et ARN du VHC positif</li> <li>-Antécédent de traitement de l'hépatite C ou comorbidités</li> <li>-Fibroscan® ≥ 10 kPa ou Fibrotest® &gt; 0,58 ou Fibromètre &gt; 0,786</li> <li>*L'avis d'une RCP est nécessaire pour les cas les plus complexes</li> <li>-Co-infection avec le VHB</li> <li>-Insuffisance rénale avec DFGe &lt; 30 ml/min/1,73m2 ou dialyse</li> <li>-Cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C</li> <li>-Transplantation d'organe</li> <li>-Carcinome hépatocellulaire</li> <li>-Échec d'un précédent traitement par agent antiviral direct</li> <li>*Bilan initial</li> <li>-ARN du VHC, génotype (optionnel), AgHBs, Ac anti HBs et anti HBc, sérologie VIH</li> <li>-NFS, plaquettes, ASAT, ALAT, GGT, bilirubine, DFG, albumine, taux de prothrombine, INR</li> <li>-Bilan d'hépatopathie chronique selon le contexte</li> <li>-Evaluation de la sévérité de la maladie hépatique : Fibroscan® ou Fibrotest® ou Fibromètre®</li> <li>Vérification des interactions médicamenteuses sur <a href="http://www.hep-druginteractions.org">www.hep-druginteractions.org</a> ou application smartphone HEP ichart</li> <li>Insister sur la nécessité d'une observance optimale</li> <li>*Stratégie pangénotypique (AE)</li> <li>Non cirrhotiques, tous génotypes : SOF/VEL pendant 12 semaines ou GLE/PIB pendant 8 semaines</li> <li>Cirrhotiques, tous génotypes : SOF/VEL pendant 12 semaines ou GLE/PIB pendant 12 semaines</li> <li>Prétraités (IFN PEG + RBV), G3 : SOF/VEL pendant 12 semaines ou GLE/PIB pendant 16 semaines</li> <li>*Recherche de l'ARN du VHC 12 semaines après l'arrêt du traitement pour définir si la RVS est obtenue</li> </ul>
<p><b>EASL 2020</b> <b>J Hepatol (3)</b></p>	<p>Schémas thérapeutiques pangénotypiques simplifiés sans</p>	<p>Les schémas thérapeutiques pangénotypiques simplifiés sans génotypage/sous typage doivent être utilisés pour améliorer l'accès au traitement du VHC et augmenter les taux de guérison globale lorsque la détermination du génotype/sous type n'est pas disponible ou limiterait l'accès aux soins. (A)</p>

<p><b>Europe</b></p>	<p>génotypage/sous ty- page chez les patients n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A</p>	<p>L'évaluation préthérapeutique peut se limiter à la preuve de la virémie (présence de l'ARN du VHC) et à la détermination de la présence ou de l'absence de cirrhose par des méthodes non invasives. (A)</p> <p>Les interactions médicamenteuses devraient être vérifiées et des ajustements de doses des traitements associés faits si besoin. (A)</p> <p>Les patients naïfs n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A et les patients prétraités n'ayant pas de cirrhose devraient être traités sans génotype/sous type soit par SOF/VEL pendant 12 semaines soit par GLE/PIB pendant 8 semaines. (B)</p> <p>Les patients prétraités ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A devraient être traités sans génotype/sous type soit par SOF/VEL pendant 12 semaines soit par GLE/PIB pendant 12 semaines. (B)</p> <p>En raison de la forte probabilité de RVS12 avec ces schémas thérapeutiques, si l'observance est bonne, la recherche de l'ARN du VHC 12 semaines après l'arrêt du traitement peut ne pas être faite, sauf chez les patients qui ont des risques élevés de réinfection. (B)</p>
<p><b>AASLD-ISDA 2020 (4) USA</b></p>	<p>Traitement simplifié chez les adultes naïfs, n'ayant pas de cirrhose</p> <p>Traitement simplifié chez les adultes naïfs, ayant une cir- rhose compensée</p>	<p>*Non éligibles : au moins une des conditions suivantes : prétraités, cirrhose, Ag HBs positif, grossesse, CHC connu ou suspecté, transplantation hépatique</p> <p>*Éligibles Adultes ayant une hépatite C chronique quel que soit le génotype, naïfs et n'ayant pas de cirrhose</p> <p>*Traitements recommandés SOF/VEL pendant 12 semaines ou GLE/PIB pendant 8 semaines avec de la nourriture</p> <p>* Recherche de l'ARN du VHC 12 semaines après l'arrêt du traitement pour définir si la RVS est obtenue</p> <p>*Non éligibles : au moins une des conditions suivantes : Antécédent de cirrhose décompensée, prétraités, DFGe &lt; 30 ml/min/m2, Ag HBs positif, grossesse, CHC connu ou suspecté, Transplantation hépatique</p> <p>*Éligibles Adultes ayant une hépatite C chronique quel que soit le génotype, naïfs et ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A</p> <p>-FIB-4 &gt; 3,25 -Fibrocan® &gt; 12,5 kPa -Test biochimiques en faveur d'une cirrhose (FibroSure, ELF...)</p>

		<p>-Signes de cirrhose (clinique, imagerie, plaquettes &lt; 150 000/mm3...)</p> <p>-cirrhose sur une PBH antérieure</p> <p>*Traitements recommandés (un génotypage sera recommandé si on choisit l'option SOF/VEL)</p> <p>G1-6 : GLE/PIB pendant 8 semaines</p> <p>G1, 2, 4, 5 ou 6 : SOF/VEL pendant 12 semaines</p> <p>Pour les G3 un test de résistance doit être fait et si la mutation Y93H est absente, la combinaison SOF/VEL pendant 12 semaines peut être utilisée.</p> <p>*Recherche de l'ARN du VHC 12 semaines après l'arrêt du traitement pour définir si la RVS est obtenue</p>
<p><b>BMJ (5)</b> <b>UK</b></p>	<p>Prise en charge dans un parcours simplifié</p>	<p>Selon les recommandations AASLD/ISDA</p>

### Proposition de recommandations

Il est recommandé de privilégier les schémas thérapeutiques simplifiés, pan-génotypiques, sans génotypage/sous-typage chez les patients ayant un ARN du VHC positif présentant les pré-requis suivants, sans présentation du dossier en RCP :

- patients naïfs,
- n'ayant pas de fibrose avancée (F3) ni de cirrhose (F4) selon une évaluation non invasive définie dans les annexes 1 et 2,
- ni de co-infection par le VHB ou le VIH,
- ni d'insuffisance rénale sévère (DFGe > 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>),
- ni de comorbidité mal contrôlée telle qu'une consommation d'alcool à risque ou un diabète de type 2 déséquilibré .
- ne venant pas de zones géographiques (Chine, Asie du Sud-Est, Afrique subsaharienne) à risque d'infection par des génotypes non usuels. (Grade A)

Il est recommandé dans cette population de traiter selon les schémas thérapeutiques suivants :

- une dose fixe de SOF (400 mg) + VEL (100 mg) en 1 seul comprimé 1 fois par jour pendant 12 semaines
- ou une dose fixe de GLE (300mg) + PIB (120 mg) en 3 comprimés (GLE/PIB 100/40) 1 fois par jour avec de la nourriture pendant 8 semaines. (Grade A)

Avant et pendant le traitement, il est recommandé :

- de rechercher les interactions médicamenteuses et de faire des adaptations thérapeutiques si nécessaire avant de débiter le traitement antiviral sur [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) ou application smartphone HEP iChart. (Grade A)
- de ne pas utiliser le sofosbuvir avec l'amiodarone. (Grade A)
- de privilégier la bithérapie GLE/PIB chez les patients ayant d'autres traitements anti-arythmiques que l'amiodarone, ou ayant des troubles du rythme ou de la conduction connus et si la combinaison SOF/VEL est envisagée, de demander un avis cardiologique avant de débiter le traitement. (AE)
- d'évaluer les interactions médicamenteuses potentielles sur [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) ou application smartphone HEP iChart avant l'introduction d'un nouveau médicament pendant le traitement antiviral. (Grade A)
- d'insister sur l'observance du traitement. (Grade A)
- de contre-indiquer la prise de millepertuis, de pamplemousses, d'oranges sanguines pendant le traitement antiviral. (Grade A)

Il est recommandé de déterminer la réponse virologique soutenue (RVS) par la recherche de l'ARN du VHC 12 à 24 semaines après l'arrêt du traitement. (Grade A)

## Proposition de recommandations

Il est recommandé qu'un traitement pan-génotypique sans génotypage ni sous typage soit prescrit par un médecin spécialiste (HGE, infectiologue, interniste), après présentation du dossier en RCP, dans les conditions suivantes :

- chez les patients prétraités par INF ou IFN peg + RBV ± inhibiteur de protéase de 1<sup>ère</sup> génération (TPV ou BOC) ou ± SOF ou SOF + RBV
- ou ayant une fibrose avancée (F3) ou une cirrhose (F4) selon une évaluation non invasive définie dans les annexes 1 et 2,
- ou ayant une co-infection par le VIH et/ou le VHB,
- ou ayant une insuffisance rénale sévère (définie par un DFG<sub>e</sub> < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>),
- ou ayant une comorbidité mal contrôlée telle qu'une consommation d'alcool à risque ou un diabète de type 2 déséquilibré. (Grade A)

Il est recommandé dans cette population de traiter selon les schémas thérapeutiques suivants :

- une dose fixe de SOF (400 mg) + VEL (100 mg) en 1 seul comprimé 1 fois par jour pendant 12 semaines en l'absence d'insuffisance rénale sévère (DFG<sub>e</sub> > 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). (Grade A)
- une dose fixe de GLE (300 mg) + PIB (120 mg) en 3 comprimés (GLE/PIB 100/40) 1 fois par jour avec de la nourriture pendant 8 à 12 semaines selon l'existence ou non d'un traitement antérieur et le stade de fibrose :
  - \*naïfs, n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A : 8 semaines
  - \*pré-traités n'ayant pas de cirrhose : 8 semaines
  - \*pré-traités ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A : 12 semaines. (Grade A)
- une dose fixe de GLE (300 m) + PIB (120 mg) en 3 comprimés (GLE/PIB 100/40) 1 fois par jour avec de la nourriture pendant 16 semaines chez les patients prétraités n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child Pugh A en cas de génotype 3a antérieurement connu. (Grade A)

Avant et pendant le traitement, il est recommandé :

- de rechercher les interactions médicamenteuses et de faire des adaptations thérapeutiques si nécessaire avant de débiter le traitement antiviral sur [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) ou application smartphone HEP iChart. (Grade A)
- de ne pas utiliser le sofosbuvir avec l'amiodarone. (Grade A)
- de privilégier le bithérapie GLE/PIB chez les patients ayant d'autres traitements anti-arythmiques que l'amiodarone, ou ayant des troubles du rythme ou de la conduction connus et si la combinaison SOF/VEL est envisagée, de demander un avis cardiologique avant de débiter le traitement. (AE)
- d'évaluer les interactions médicamenteuses potentielles sur [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) ou application smartphone HEP iChart avant l'introduction d'un nouveau médicament pendant le traitement antiviral. (Grade A)
- d'insister sur l'observance du traitement. (Grade A)
- de contre-indiquer la prise de millepertuis, de pamplemousses, d'oranges sanguines pendant le traitement antiviral. (Grade A)

Il est recommandé de déterminer la réponse virologique soutenue (RVS) par la recherche de l'ARN du VHC 12 à 24 semaines après l'arrêt du traitement. (Grade A)



# 10. A qui peut-on proposer le traitement selon le génotype/sous type viral ?

## 10.1. Prérequis pour un traitement adapté au génotype/sous type avec présentation du dossier en RCP

Lorsque la détermination du génotype/sous type viral ne limite pas l'accès aux soins, cette information reste utile pour optimiser les chances de succès du traitement antiviral dans les situations potentiellement complexes.

Ceci est particulièrement vrai chez des patients n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A prétraités par INF ou IFN peg + RBV ± inhibiteur de protéase de 1<sup>ère</sup> génération (TPV ou BOC) ou ± SOF ou SOF + RBV. Le génotypage de résistance peut également être utile pour un traitement à la carte.

Par exemple, la combinaison SOF/VEL est sub-optimale en cas de cirrhose compensée Child-Pugh A, chez des patients infectés par un génotype 3a avec polymorphisme Y93H, même chez des patients naïfs. Ceci conduit à proposer SOF/VEL + RBV 12 sem ou SOF/VEL/VOX 12 semaines d'emblée aux porteurs du polymorphisme Y93H (3,5).

Les traitements suivants sont recommandés :

- Une dose fixe de SOF (400 mg) + VEL (100 mg) en 1 seul comprimé 1 fois par jour pendant 12 semaines sauf en cas de G3a et polymorphisme Y93 H que les patients soient naïfs ou prétraités
- Une dose fixe de GLE (300mg) + PIB (120 mg) en 3 comprimés (GLE/PIB 100/40) 1 fois par jour avec de la nourriture pendant 8 à 16 semaines chez les patients prétraités : 8 semaines pour des G1, 2, 4-6 n'ayant pas de cirrhose, 12 semaines pour des G1, 2, 4-6 ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A et 16 semaines pour des G3a n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A.

Des précautions sont nécessaires avant et pendant le traitement :

- Les interactions médicamenteuses doivent être recherchées et les adaptations thérapeutiques faites si nécessaire avant de débiter le traitement antiviral sur [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) ou application smartphone HEP iChart.
- En cas de traitement par amiodarone, ou d'autres traitements anti-arythmiques, de troubles du rythme ou de la conduction connus, on recommande de privilégier la bithérapie GLE/PIB. Si la combinaison SOF/VEL est envisagée, un avis cardiologique est souhaitable avant de débiter le traitement. AE
- En cas d'introduction d'un nouveau médicament pendant le traitement antiviral, il faut évaluer les interactions médicamenteuses potentielles sur [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) ou application smartphone HEP iChart,
- Il faut insister sur l'observance du traitement.
- La prise de millepertuis, de pamplemousses, d'oranges sanguines est contre indiquée pendant le traitement antiviral.

La détermination de la RVS par la recherche de l'ARN du VHC devra se faire 12 à 24 semaines après l'arrêt du traitement.

## 10.2. Sous-types non usuels

L'identification de patients infectés par des génotypes/sous -types non usuels dans des populations migrantes peut permettre d'affiner les types et les durées de traitement.

Chez des patients nés en Chine, Asie du Sud-Est ou Afrique subsaharienne, une analyse de la séquence de la région NS5A permet de rechercher des sous-types rares (G1 non 1a/1b, G2 non 2a/2b, G3 non 3a, G4 non 4a/4d, et sous types des génotypes 5 à 8) et caractériser les profils de polymorphismes NS5A identifiant les patients ayant un virus intrinsèquement résistant aux inhibiteurs de NS5A (65–67). En l'absence de données d'essais cliniques ou de vie réelle chez des patients infectés par des sous types 1l, 4r, 3b, 3g, 6u et 6v et des patients infectés par des sous types ayant  $\geq 1$  polymorphisme (s) connu (s) pour conférer une résistance aux inhibiteurs NS5A, un traitement par SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines peut être proposé en attendant les résultats des bithérapies pan-génomiques. Voir chapitre 19.5

**Tableau 28 : Recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
<b>AFEF 2018 (2) France</b>	Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>EASL, J Hepatol 2020 (3) Europe</b>	AASLD/ISDA HCV guidance panel. Recommendations for testing, managing and treating Hepatitis C. Updated August 27, 2020	OUI	VHC	NON	OUI	R oui V non
<b>AASLD-ISDA 2020 (4) USA</b>	EASL recommendations on treatment of hepatitis C : final update of the series	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>BMJ 2021 (5)</b>	BMJ Best Practice Hepatitis C	OUI	VHC	NON	NON	R oui V non

Tableau 29 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<p>AFEF 2018 (2) France</p>	<p>Prise en charge dans un parcours spécialisé</p>	<p>*Pour qui :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Antécédent de traitement de l'hépatite C</li> <li>-Co-infection VHB, VIH,</li> <li>-insuffisance rénale sévère</li> <li>-Comorbidités (consommation d'alcool à risque, diabète, obésité) mal contrôlées</li> </ul> <p>*Conditions pour un parcours spécialisé</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Sérologie VHC positive et ARN du VHC positif</li> <li>-Antécédent de traitement de l'hépatite C ou comorbidités</li> <li>-Fibroscan® ≥ 10 kPa ou Fibrotest® &gt; 0,58 ou Fibromètre &gt; 0,786</li> </ul> <p>*L'avis d'une RCP est nécessaire pour les cas les plus complexes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Co-infection avec le VHB</li> <li>-Insuffisance rénale avec DFGe &lt; 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ou dialyse</li> <li>-Cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C</li> <li>-Transplantation d'organe</li> <li>-Carcinome hépatocellulaire</li> <li>-Échec d'un précédent traitement par agent antiviral direct</li> </ul> <p>*Bilan initial</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-ARN du VHC, GENOTYPE (optionnel), AgHBs, Ac anti HBs et anti HBc, sérologie VIH</li> <li>-NFS, plaquettes, ASAT, ALAT, GGT, bilirubine, DFG, albumine, taux de prothrombine, INR</li> <li>-Bilan d'hépatopathie chronique selon le contexte</li> <li>-Evaluation de la sévérité de la maladie hépatique : Fibroscan® ou Fibrotest® ou Fibromètre®</li> </ul> <p>Vérification des interactions médicamenteuses sur <a href="http://www.hep-druginteractions.org">www.hep-druginteractions.org</a> ou application smartphone HEP ichart</p> <p>Insister sur la nécessité d'une observance optimale</p>

		<p>*Stratégie pangénotypique</p> <p>Non cirrhotiques, tous génotypes : SOF/VEL pendant 12 semaines ou GLE/PIB pendant 8 semaines</p> <p>Cirrhotiques, tous génotypes : SOF/VEL pendant 12 semaines ou GLE/PIB pendant 12 semaines</p> <p>Prétraités (IFN PEG + RBV), G3 : SOF/VEL pendant 12 semaines ou GLE/PIB pendant 16 semaines</p> <p>Prétraités par un AADs de 1<sup>ère</sup> génération : SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines. SOF/VEL/VOX ± RBV et pendant 12 à 24 semaines si le patient a une cirrhose de G3.</p> <p>*Recherche de l'ARN du VHC 12 semaines après l'arrêt du traitement pour définir si la RVS est obtenue</p>
<p><b>EASL, J Hepatol 2020 (3)</b> <b>Europe</b></p>	<p>Traitement de l'hépatite C chronique selon le génotype/sous type chez les patients n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A</p>	<p>La détermination du génotype/sous type viral, lorsqu'elle est possible et ne limite pas l'accès aux soins, reste utile car cette information permet d'optimiser les résultats virologiques. (A)</p> <p>Les patients naïfs ou prétraités, de G1a, 1b, 2, 4, 5 ou 6, n'ayant pas de cirrhose devraient être traités par SOF/VEL 12 semaines ou GLE/PIB 8 semaines. (A)</p> <p>Les patients naïfs, de G1a, 1b, 2, 4, 5 ou 6, ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A devraient être traités par SOF/VEL 12 semaines ou GLE/PIB 8 semaines. (A)</p> <p>Les patients prétraités, de G1a, 1b, 2, 4, 5 ou 6, ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A devraient être traités par SOF/VEL 12 semaines ou GLE/PIB 12 semaines. (A)</p> <p>Les patients naïfs, de G3, n'ayant pas de cirrhose devraient être traités par SOF/VEL 12 semaines ou GLE/PIB 8 semaines. (A)</p> <p>Les patients prétraités, de G3, n'ayant pas de cirrhose devraient être traités par SOF/VEL 12 semaines ou GLE/PIB 12 semaines. (A)</p> <p>Les patients naïfs, de G3, ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A devraient être traités par SOF/VEL + RBV adaptée au poids (&lt; 75kg 1000 mg ou ≥ 75 kg 1200 mg) pendant 12 semaines ou GLE/PIB pendant 12 semaines. (A) Chez ces patients, le traitement par GLE PIB peut être raccourci à 8 semaines mais des données supplémentaires sont nécessaires pour consolider cette recommandation. (B)</p> <p>Les patients prétraités de G3, ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A devraient être traités par SOF/VEL + RBV adaptée au poids (&lt; 75kg 1000 mg ou ≥ 75 kg 1200 mg) pendant 12 semaines ou GLE/PIB pendant 16 semaines. (A)</p> <p>Si un test de résistance est réalisé à l'initiation du traitement chez les patients naïfs ou prétraités, de G3, ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A, seuls les patients ayant le variant NS5A Y93H devraient être traités par SOF/VEL avec de la RBV ou par SOF/VEL/VOX. (B)</p> <p>Dans les zones où l'analyse de séquence de la région NS5A par séquençage est possible, les patients infectés par des sous types 1I, 4r, 3b, 3g, 6u ou 6v et les patients infectés par des sous types différents ayant ≥ 1 variant de résistance</p>

		connu pour conférer une résistance intrinsèque aux anti NS5A devraient être traités par SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines en attendant les résultats des essais de combinaisons doubles pangénotypiques. (B)
<b>AASLD-ISDA 2020 (4) USA</b>	Traitement selon la cirrhose et le traitement antérieur	<p>NAIFS</p> <p>*G1a, G1b, G2, G3, G4 naïfs, n'ayant pas de cirrhose</p> <p>-GLE/PIB 8 semaines (A)</p> <p>-SOF/VEL 12 semaines (A)</p> <p>*G1a, G1b, G2 naïfs ayant une cirrhose</p> <p>-GLE/PIB 8 semaines (A)</p> <p>-SOF/VEL 12 semaines (A)</p> <p>*G3 naïfs ayant une cirrhose</p> <p>-GLE/PIB 8 semaines (A)</p> <p>-SOF/VEL 12 semaines (A) en l'absence de RAS initial NS5A Y93H</p> <p>Alternative SOF/VEL + RBV adaptée au poids pendant 12 semaines (B) ou SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines (B) en présence de RAS initial NS5A Y93Y</p> <p>*G4 naïfs ayant une cirrhose</p> <p>-GLE/PIB 8 semaines (A). 12 semaines recommandées en cas de coinfection par le VIH</p> <p>-SOF/VEL 12 semaines (A),</p> <p>*G5 ou G6 naïfs, n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée</p> <p>-GLE/PIB 8 semaines (A).</p> <p>-SOF/VEL 12 semaines (A)</p> <p>PRETRAITES</p> <p>*prétraités à base de SOF (SOF+ RBV ± IFN, SOF/LDV, SOF/VEL) ou par elbasvir/grazoprevir, n'ayant pas ou ayant une cirrhose compensée</p> <p>-SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines (A)</p> <p>Alternative</p> <p>-GLE/PIB pendant 16 semaines mais non recommandé si G3 traité par SOF/antiNS5A (A)</p> <p>*prétraités par combinaisons d'AADs cf. chapitre spécifique</p>

**BMJ 2021 (5)****UK**

Traitement selon la cirrhose et le traitement antérieur

**NAIFS**

\*G1a, G1b, G2, G3 naïfs, n'ayant pas de cirrhose

-GLE/PIB 8 semaines

-SOF/VEL 12 semaines

\*G1a, G1b, G2 naïfs ayant une cirrhose compensée

-GLE/PIB 8 à 12 semaines (12 semaines en cas de co-infection par le VIH)

-SOF/VEL 12 semaines

\*G3 naïfs ayant une cirrhose compensée (recherche de RAS NS5A Y93H recommandée)

-GLE/PIB 8 à 12 semaines (12 semaines en cas de co-infection par le VIH)

-SOF/VEL 12 semaines en l'absence de RAS initial NS5A Y93H

Alternative SOF/VEL + RBV adaptée au poids pendant 12 semaines ou SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines ou SOF/VEL/VOX + RBV en présence de RAS initial NS5A Y93H

\*G4 naïfs n'ayant pas ou ayant une cirrhose compensée

-GLE/PIB 8 à 12 semaines (12 semaines en cas de co-infection par le VIH)

- SOF/VEL 12 semaines

\*G5 ou G6 naïfs, n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée

-GLE/PIB 8 à 12 semaines (12 semaines en cas de co-infection par le VIH)

-SOF/VEL 12 semaines

**PRETRAITES**

\*prétraités à base de SOF (SOF+ RBV ± IFN, SOF/LDV, SOF/VEL) ou par elbasvir/grazoprevir, n'ayant pas ou ayant une cirrhose compensée

-SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines + RBV adaptée au poids si G3 et cirrhose

-GLE/PIB pendant 16 semaines mais non recommandé si G3 ou prétraité par SOF/antiNS5A

\*prétraités par combinaisons d'AADs cf chapitre spécifique

## Proposition de recommandations

Il est recommandé, lorsque le génotype/sous type viral est disponible, d'utiliser cette information pour optimiser les résultats virologiques du traitement antiviral C en adaptant le type et la durée du traitement (traitement à la carte). (Grade A)

Il est recommandé de traiter les patients NAÏFS :

- de génotypes 1a, 1b, 2, 4, 5 ou 6 (hors sous types non usuels), n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A et de génotype 3a n'ayant pas de cirrhose par :
  - SOF/VEL 12 semaines (Grade A)
  - ou GLE/PIB 8 semaines (Grade A)
- de génotype 3a, ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A et si le séquençage NS5A est disponible par :
  - SOF/VEL 12 semaines en l'absence de polymorphisme NS5A-Y93H
  - ou SOF/VEL + RBV adaptée au poids (1000 mg si < 75 kg ou 1200 mg si ≥ 75 kg) ou SOF/VEL/VOX 12 semaines en cas de polymorphisme NS5A-Y93H ou si le séquençage NS5A est non disponible. (Grade B)
- ou GLE/PIB 8 semaines (Grade A)

Il est recommandé de traiter les patients PRETRAITES par INF ou IFN peg + RBV ± inhibiteur de protéase de 1ère génération (TPV ou BOC) ou ± SOF ou SOF + RBV :

- de génotypes 1a, 1b, 2, 4, 5 ou 6 (hors sous types non usuels) n'ayant pas de cirrhose par :
  - SOF/VEL 12 semaines (Grade A)
  - ou GLE/PIB 8 semaines (Grade A)
- de génotypes 1a, 1b, 2, 4, 5 ou 6 (hors sous types non usuels) ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A par :
  - SOF/VEL 12 semaines (Grade A)
  - ou GLE/PIB 12 semaines (Grade A)
- de génotype 3a n'ayant pas de cirrhose par :
  - SOF VEL 12 semaines (Grade A)
  - ou GLE/PIB 16 semaines (Grade A)
- de génotype 3a ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A et si le séquençage NS5A est disponible par :
  - SOF/VEL 12 semaines en l'absence de polymorphisme NS5A-Y93H ou SOF/VEL + RBV adaptée au poids (1000 mg si < 75 kg ou 1200 mg si ≥ 75 kg) ou SOF/VEL/VOX 12 semaines en cas de polymorphisme NS5A-Y93H ou en si le séquençage NS5A est non disponible. (Grade B)
  - Ou GLE/PIB 16 semaines (Grade A)

Il est recommandé de traiter les patients infectés par des sous types non usuels 1l, 4r, 3b, 3g, 6u et 6v venant de Chine, d'Asie du Sud-Est ou d'Afrique subsaharienne et les patients infectés par des sous types ayant ≥ 1 polymorphisme (s) connu (s) pour conférer une résistance aux inhibiteurs de la NS5A, par :



- SOF/VEL/VOX 12 semaines (AE)

Avant et pendant le traitement, il est recommandé :

- de rechercher les interactions médicamenteuses et de faire des adaptations thérapeutiques si nécessaire avant de débiter le traitement antiviral sur [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) ou application smartphone HEP iChart. (Grade A)
- de ne pas utiliser le sofosbuvir avec l'amiodarone. (Grade A)
- de privilégier la bithérapie GLE/PIB chez les patients ayant d'autres traitements anti-arythmiques que l'amiodarone, ou ayant des troubles du rythme ou de la conduction connus et si la combinaison SOF/VEL est envisagée, de demander un avis cardiologique avant de débiter le traitement. (AE)
- d'évaluer les interactions médicamenteuses potentielles sur [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) ou application smartphone HEP iChart en cas d'introduction d'un nouveau médicament pendant le traitement antiviral. (Grade A)
- d'insister sur l'observance du traitement. (Grade A)
- de contre-indiquer la prise de millepertuis, de pamplemousses, d'oranges sanguines pendant le traitement antiviral. (Grade A)

Il est recommandé de déterminer la RVS par la recherche de l'ARN du VHC 12 à 24 semaines après l'arrêt du traitement. (Grade A)

# 11. Quel traitement chez les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C avec ou sans indication de transplantation hépatique ?

## 11.1. Principes généraux

Comme tous les patients infectés par le VHC, les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B doivent être traités. Le but principal du traitement chez ces patients, est d'améliorer la fonction hépatique et la survie sans greffe hépatique.

Le traitement doit être à la carte et le génotypage est essentiel pour proposer un traitement optimisé.

Les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh C doivent être suivis dans des centres experts avec un accès à la transplantation hépatique et une inscription sur liste doit être envisagée. La place du traitement avant ou après la greffe doit se discuter en RCP.

En raison du risque d'aggravation de la fonction hépatique chez ces patients, un suivi rapproché pendant le traitement est nécessaire avec la possibilité de stopper le traitement en cas d'aggravation.

Les traitements par AADs pan-génotypiques, sans interféron sont recommandés chez les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C.

Les antiprotéases (glecaprevir et voxilaprevir) sont contre-indiquées chez les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C ou Child-Pugh A avec des antécédents de cirrhose décompensée, en raison du risque de toxicité.

La combinaison par SOF/VEL est donc le traitement de choix chez ces patients.

Le bénéfice de l'ajout de la ribavirine particulièrement pour les génotypes 2 et 3 est suggéré dans les essais (33) et études de vie réelle (68). La mauvaise tolérance de cette molécule nécessite une consultation préalable d'éducation thérapeutique et le suivi sous traitement doit être attentif.

## 11.2. Place du traitement par rapport à la transplantation hépatique

Le but principal du traitement chez les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh C, non-inscrits sur liste de transplantation hépatique est d'améliorer la fonction hépatique et la survie, même si ce bénéfice en termes de survie est moins important que chez les patients Child-Pugh B.

Les buts principaux du traitement chez les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh C, inscrits sur liste de transplantation hépatique sont de prévenir la réinfection du greffon après la greffe, de stabiliser ou d'améliorer la fonction hépatique avant la transplantation et d'améliorer la survie. La guérison du VHC peut augmenter l'accès à des greffons marginaux. La prévention de

la réinfection du greffon peut faciliter la prise en charge post-greffe. L'amélioration de la fonction hépatique peut permettre une sortie de liste.

Cependant le moment de la transplantation n'étant pas prévisible, en dehors d'exceptionnels donneurs vivants chez l'adulte, la transplantation peut survenir avant la RVS12 exposant au risque de réinfection post greffe. Les taux de RVS sont moindres en cas de maladie hépatique décompensée qu'en cas de fonction hépatique normale et traiter avant la greffe peut exposer à un risque augmenté d'échec virologique. Si le patient est délisté pour amélioration après RVS12, il garde une maladie hépatique chronique à risque de nouvelle décompensation, de CHC et de décès. Ces éventualités peuvent faire renoncer au traitement avant la greffe, d'autant plus que la guérison du VHC peut être obtenue par le traitement chez la majorité des patients après la transplantation.

Les bénéfices à court terme de la RVS si on traite le patient sur liste doivent être mis en balance avec les risques de décès sur liste si on ne traite pas et la probabilité de transplantation.

L'obtention d'une RVS avant la transplantation hépatique peut-elle entraîner une sortie de liste pour amélioration de la fonction hépatique (amélioration des scores de Child-Pugh et de MELD) (69) ?

Environ 15 à 30% des patients selon les études sortent de liste pour amélioration (33,70). Sous sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirine, 51% des patients ayant un score de MELD initial < 15 et 81% de ceux ayant un score de MELD ≥ 15 ont une amélioration du score de MELD, en sachant que l'amélioration médiane est de 2 (1-17) points, sans qu'elle soit toujours associée à une amélioration clinique (33).

Une étude américaine combinant des données de vie réelle et une modélisation suggère que traiter avant la greffe plutôt qu'après améliorerait l'espérance de vie seulement chez les patients ayant un score de MELD ≤ 23-27 (70). Au-delà d'un score de MELD > 20, le bénéfice en termes d'espérance de vie de traiter avant la greffe étant de moins de 1 an, les auteurs de ce travail préconisent de transplanter les patients ayant une maladie hépatique très sévère avant de les traiter.

A l'inverse, les données récentes de la cohorte française HEPATHER montrent un bénéfice du traitement antiviral en termes de mortalité globale chez tous les patients avant la greffe, même en cas de MELD > 20 (71).

En résumé, selon la rapidité estimée de la transplantation hépatique pour un patient ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh C inscrit sur liste, le traitement antiviral doit être proposé avant ou après la transplantation hépatique : avant si le délai prévisible jusqu'à la greffe est long (> 3 mois) même chez les plus sévères (score de MELD > 20), et après si ce délai est court (< 3 mois)(72).

Chez un patient ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh C, sans accès à la transplantation hépatique, le traitement antiviral doit être proposé.

Tableau 30 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
<b>AFEF 2018 (2) France</b>	Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>EASL, J Hepatol 2020 (3) Europe</b>	EASL recommendations on treatment of hepatitis C : final update of the series	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>AASLD-ISDA 2020 (4) USA</b>	AASLD/ISDA HCV guidance panel. Recommendations for testing, managing and treating Hepatitis C. Updated August 27, 2020	OUI	VHC	NON	OUI	R oui V non
<b>BMJ 2021 (5)</b>	BMJ Best Practice Hepatitis C	OUI	VHC	NON	NON	R oui V non

**Tableau 31 : Résultats des recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<p><b>AFEF 2018 (2)</b> <b>France</b></p>	<p>Cirrhose décompensée</p>	<p>1. Chez les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B7-9, l'option thérapeutique suivante est recommandée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines (B)</li> </ul> <p>2. Chez les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh C, il est recommandé de se rapprocher d'un centre de transplantation hépatique (AE)</p> <p>3. Chez les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh C10-12, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine pendant 12 semaines (B) (plus en 2022)</li> <li>• Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 12 semaines (AE)</li> </ul>
<p><b>EASL, J Hepatol 2020 (3)</b> <b>Europe</b></p>	<p>Traitement des patients ayant une hépatite chronique C une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C et ayant ou non une indication à la transplantation hépatique</p>	<p>Les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C devraient être traités dans des centres experts. (A)</p> <p>Un suivi rapproché des patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C pendant le traitement est nécessaire, avec la possibilité de stopper le traitement en cas d'aggravation de la maladie hépatique. (A)</p> <p>Les inhibiteurs de protéase sont contre-indiqués chez les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C ou une cirrhose compensée Child A avec des antécédents de décompensations. (A)</p> <p>Les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C et les patients ayant une cirrhose compensée Child A avec des antécédents de décompensations devraient être traités par SOF/VEL + RBV adaptée au poids (1000 mg &lt; 75kg ou 1200 mg ≥ 75 kg) pendant 12 semaines. (A)</p> <p>Chez les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C, la RBV peut être débuté à 600 mg par jour et la dose ajusté selon la tolérance. (B)</p> <p>Les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C et les patients ayant une cirrhose compensée Child A avec des antécédents de décompensations et une contre-indication à l'utilisation de la RBV ou une mauvaise tolérance à la RBV sous traitement devraient être traités par SOF/VEL pendant 24 semaines sans RBV. (A)</p>

		<p>Les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C non inscrits sur liste de transplantation hépatique et n'ayant pas de comorbidités concomitantes qui pourraient impacter leur survie devraient être traités en urgence. (A)</p> <p>Les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C, inscrits sur liste de transplantation hépatique, n'ayant pas de CHC et ayant un score de MELD &lt; 18-20 devraient être traités avant la TH. (A)</p> <p>Les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C, inscrits sur liste de transplantation hépatique, n'ayant pas de CHC et ayant un score de MELD ≥ 18-20 devraient être transplantés en premier et l'infection virale devrait être traitée après la greffe. (B)</p> <p>Si le temps d'attente sur liste dépasse 6 mois, les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C, inscrits sur liste de transplantation hépatique et n'ayant pas de CHC et ayant un score de MELD ≥ 18-20 devraient être traités avant la greffe, selon les conditions locales. (B)</p>
<b>AASLD-ISDA 2020 USA</b>	Cirrhose décompensée	<p>*Les patients infectés par le VHC ayant une cirrhose décompensée-modérée ou sévère- c'est-à-dire de Child-Pugh B ou C doivent être adressés à des experts idéalement dans un centre de transplantation. (A)</p> <p>*Recommandations de traitement</p> <p>Patients ayant une cirrhose décompensée de G1-6 et éligibles à la RBV</p> <p>-G1-6 : SOF/VEL + RBV adaptée au poids pendant 12 semaines. Des doses initiales de RBV à 600 mg par jour sont recommandées en cas de cirrhose Child-Pugh C, à augmenter selon la tolérance (A)</p> <p>Patients ayant une cirrhose décompensée de G1-6 et inéligibles à la RBV</p> <p>-G1-6 : SOF/VEL adaptée au poids pendant 24 semaines (A)</p> <p>Patients ayant une cirrhose décompensée de G1-6 en échec d'un traitement à base de SOF ou d'un inhibiteur de NS5A</p> <p>-G1-6 : SOF/VEL + RBV adaptée au poids pendant 24 semaines. Des doses initiales de RBV à 600 mg par jour sont recommandées en cas de cirrhose Child-Pugh C. (B)</p> <p>*Contre-indication formelle des inhibiteurs de protéase (glécaprevir, voxilaprevir) et des schémas thérapeutiques à base d'IFN (C)</p>
<b>BMJ Best Practice 2021</b>	Cirrhose décompensée	<p>Les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C, candidats ou non à la transplantation hépatique incluant ceux ayant un CHC doivent être adressés à un spécialiste, idéalement dans un centre de transplantation hépatique.</p> <p>Le traitement dépendra du génotype et de l'éligibilité du patient à recevoir de la RBV.</p>

Les inhibiteurs de protéase sont contre-indiqués chez les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C.

En cas de récurrence virale après la transplantation hépatique, les patients doivent être adressés à un spécialiste.

**Tableau 32 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)**

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Curry MP (33)	ASTRAL 4 cf. chapitre 7					
Lu M, 2019 J Viral Hepat (68) Registre US CHeCS Chronic Hepatitis Cohort Study 4 centres de soins de routine Detroit MI Danville PA Portland OR Honolulu HI	Analyse Multivariée à partir des données du registre US CHeCS	4133 patients ≥ 18 ans Traitement sans IFN par AADs Génération 1 (Gen1) SOF Génération 2 (Gen2) DAC + SOF GZR + EBR PTV/r + OBV (± DSV) SIM + SOF SOF + LDV Pangénotypique (PanG) SOF/VEL/VOX GLE/PIB Avec ou sans RBV	Rôle de la RBV et de la prolongation du traitement sur la RVS	RVS12 Tolérance	RVS12 95% (3923/4133) Durée moyenne de traitement 12 (± 4,5) semaines Impact de la durée de traitement sur la RVS12 Chaque augmentation d'un mois de la durée de traitement augmente l'odds de la RVS jusqu'à 99% (ORa 1,99, IC95% 1,66-2,38) Impact de la RBV sur la RVS12 RBV augmente la probabilité de RVS12 en cas d'échec d'un traitement par AADs (ORa = 5,43, IC95% 1,69-17,52) mais pas en cas de patients naïfs ou de patients traités par IFN (ORa = 1,27, IC95% 0,59-2,72)	Niveau de preuve 2

Sans RBV n = 2998

Age

< 40 ans : 6% (194)

40- <50 : 8% (232)

50- < 60 : 32% (955)

≥ 60 ans : 54% (1617)

Hommes 61% (1828)

Caucasiens 61% (1827)

Naïfs 78% (2333/2998)

Prétraités par IFN 20% (604)

Prétraités par AADs 2% (61)

G1 83% (2485)

G2 5% (161)

G3 1% (36)

Autres 11% (316)

Co-infection par le VIH 3% (81)

Co-infection par le VHB <1% (7)

Diabète 33% (975)

FIB-4

≤ 1,21 : 16% (477)

1,21 – ≥ 5,88 : 60% (1791)

>5, 88 : 11% (328)

Manquant : 13% (402)

Non cirrhotique : 65% (1945)

Cirrhose compensée : 32% (964)

Cirrhose décompensée 3% (89)

RBV augmente la probabilité de RVS12 en cas de cirrhose décompensée (ORa = 5,05, IC<sub>95%</sub>=[1,91-13,34]) mais pas en cas de patients sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (ORa = 1,37, IC<sub>95%</sub>=[0,59-3,16])

RBV augmente la probabilité de RVS12 en cas de G3 (ORa = 13,28, IC<sub>95%</sub>=[1,86-94,75]) et a un petit effet en cas de G1 ou 2 (ORa = 2,07, IC<sub>95%</sub>=[1,03-4,16])

Impact des caractéristiques initiales sur la RVS

Moins de RVS si échec de traitement par ADVs vs naïfs ou traitement par IFN mais la RBV atténue la différence

Échec traitement par AADs vs naïfs ou échec traitement par IFN, SANS RBV (ORa = 0,08, IC<sub>95%</sub>=[0,04-0,16]) Échec traitement par AADs vs naïfs ou échec traitement par IFN, AVEC RBV (ORa = 0,34, IC<sub>95%</sub>=[0,13-0,88])

Moins de RVS si cirrhose décompensée vs F4 compensée ou sans F4 mais la RBV atténue la différence

Cirrhose décompensée vs cirrhose compensée ou sans cirrhose, SANS RBV (ORa = 0,13, IC<sub>95%</sub>=[0,77-0,24])

Cirrhose décompensée vs cirrhose compensée ou sans cirrhose, AVEC RBV (ORa = 0,48, IC<sub>95%</sub>=[0,27-0,86])



		<p>Avec RBV n = 1135</p> <p>Age</p> <p>&lt; 40 ans : 5% (58)</p> <p>40 - &lt;50 : 7% (81)</p> <p>50 - &lt; 60 : 39% (439)</p> <p>≥ 60 ans : 49% (557)</p> <p>Hommes 64% (727)</p> <p>Caucasiens 73% (824)</p> <p>Naïfs 62% (691)</p> <p>Prétraités par IFN 33% (375)</p> <p>Prétraités par AADs 6% (69)</p> <p>G1 51% (582)</p> <p>G2 24% (270)</p> <p>G3 2% (28)</p> <p>Autres 22% (255)</p> <p>Co-infection par le VIH 2% (26)</p> <p>Co-infection par le VHB 1% (9)</p> <p>Diabète 31% (347)</p> <p>FIB-4</p> <p>≤ 1,21 : 10% (115)</p> <p>1,21 – ≥ 5,88 : 58% (660)</p> <p>&gt;5, 88 : 24% (270)</p> <p>Manquant : 8% (90)</p> <p>Non cirrhotique : 42% (476)</p> <p>Cirrhose compensée : 46% (518)</p>			<p>Moins de RVS si G3 vs G1-2 sans RBV. Pas de différence si RBV</p> <p>G3 vs G1-2 sans RBV (ORa 0,07, IC<sub>95%</sub>=[0,02-0,025])</p> <p>G3 vs G1-2 AVEC RBV (Ora= 0,45, IC<sub>95%</sub>=[0,10-2,11])</p> <p>Moins de RVS si diabète vs sans diabète avec ou sans RBV</p> <p>ORa=0,55, IC<sub>95%</sub>=[0,37-0,80]</p> <p>Impact des générations d'AADs</p> <p>RVS augmentée à chaque nouvelle génération d'AADs</p> <p>Gen2 vs Gen 1 avec RBV : Ora= 2,48, IC<sub>95%</sub>=[1,54-4]</p> <p>PanG vs Gen1 avec RBV : Ora= 16,02, IC<sub>95%</sub>=[5,26-48,80]</p> <p>PanG vs Gen2 avec RBV: Ora= 6,45, IC<sub>95%</sub>=[2,22-18,78]</p> <p>Et sans RBV Ora=2,64, IC<sub>95%</sub>=[1,29-5,42]</p> <p>PanG avec ou sans RBV Ora= 1,54, IC<sub>95%</sub>=[0,48-4,99]</p> <p>Tolérance</p> <p>Toxicité augmentée si RBV</p> <p>Toxicité globale avec ou sans RBV Ora=6,8, IC<sub>95%</sub>=[5,9-7,9]</p>	
--	--	---	--	--	---	--

		Cirrhose décompensée 12% (141)			<p>El principaux</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-anémie</li> <li>-Nausées</li> <li>-Réaction cutanée</li> </ul> <p>Moins de toxicité si PanG vs Gen1 ou 2</p>	
<p><b>Perricone G</b></p> <p><b>J Viral Hep 2018</b></p> <p><b>(70)</b></p> <p><b>11 centres</b></p>	<p>Etude De cohorte ELITA</p> <p>Prospective multicentrique européenne</p>	<p>VHC</p> <p>Inscrits sur liste de TH pour cirrhose décompensée sans CHC avec au moins 1 complication telle que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-encéphalopathie chronique</li> <li>-ascite réfractaire ou hydrothorax</li> <li>-hémorragie non contrôlée</li> <li>-syndrome hépato-pulmonaire</li> <li>-hypertension porto-pulmonaire</li> <li>-dénutrition sévère</li> </ul> <p>Critères pour sortie de liste</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RVS</li> <li>- Régression EH et ascite</li> <li>- Score de MELD &lt; 15</li> <li>- ± faibles doses de furosemide 25 mg, aldactone 100 mg</li> <li>- Patient en CIT depuis 3-6 mois</li> </ul> <p>Cohorte entière (n =142)</p> <p>Age: 54 (49-61) ans</p> <p>Hommes: 69,7% (99)</p>	<p>AADs</p> <p>SOF+RBV</p> <p>SOF/LDV ± RBV</p> <p>SOF/DAC ± RBV</p> <p>SOF/SIM ± RBV</p>	<p>Critère principal</p> <p>Résultats cliniques (survie, apparition d'un CHC, détérioration clinique et remise sur liste) chez les patients délistés</p>	<p>Résultats cliniques de la cohorte entière</p> <p>Sortie de liste pour amélioration clinique (SLA) : 30,9% (44/142)</p> <p>Encore sur liste : 9,2% (13/142) avec MELD ≤ 16</p> <p>Décès sur liste : 4,9% (7/142)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5 sepsis</li> <li>- 1 HD non contrôlée</li> <li>- 1 EP</li> </ul> <p>Sortie de liste : 6,3% (9/142)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 refus TH</li> <li>- 1 pathologie cardiaque sévère</li> <li>- récidence OH</li> <li>- 1 thrombose complète veine porte, veine splénique et veines mésentériques</li> <li>- 1 pour insuffisance cardiaque post TIPS</li> <li>- 2 pour CHC rapidement progressif</li> </ul> <p>TH 48,6% (69/142) dont 9 (13%) décès</p> <p>Suivi médian : 34,9 (29,8-39,5) mois</p> <p>Impact des AADs sur la SLA</p>	<p>Niveau de preuve 2</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>30% de SLA</li> <li>Remise sur liste 9% après 22 mois de suivi</li> <li>Faibles doses de diurétique à la SLA = FDR de remise sur liste pour ascite réfractaire</li> <li>Risque de CHC après SLA faible : 4,5%</li> </ol> <p>Remarques</p> <p>Traitement anciens</p> <p>Pas de SOF/VEL</p>

ARN VHC (med): 0,2x10<sup>6</sup> (0,09-0,57)  
UI/ml

G1a: 19,7% (28)

G1b: 40,1% (57)

G2: 2,8% (4)

G3: 20,4% (29)

G4: 16,9% (24)

MELD (med): 16 (13-18)

- < 16: 48,6% (69)

- 16-20: 40,9% (58)

- > 20: 10,6% (15)

Child Pugh (med): 10 (8-10)

- A5-6: 0,7% (1)

- B7-9: 46,5% (66)

- C10-14: 52,8% (75)

Ascite

- Non: 16,2% (23)

- Moyenne: 56,3% (80)

- Sévère: 27,5% (39)

Encéphalopathie

- Non: 54,9% (78)

- Moyenne: 42,3% (60)

- Sévère: 2,8% (4)

Bili T (med) : 3 (2-4,8)

Albumine (med) : 3 (2,7-3,3)

Creat (med) : 0,9 (0,7-1,09)

Child A et MELD < 12 à la SLA : 93%  
(38/44)

- Régression complète ascite ou autre rétention hydrosodée sans diurétiques : 79,5% (35/44)

-Rétention sous faible dose de diurétiques : 20,5% (9/44)

- Régression complète de EH : 100%  
(12/12)

Incidence cumulative de SLA après le début du traitement :

- 7% à S48

- 18% à S72

- 96% à S96

MELD < 16 au début du traitement = 50%  
de chance de SLA

Suivi médian après début traitement : 37  
(34,6-41,7) mois

Temps médian entre début traitement et  
SLA : 14,8 (11,6-18,1) mois

Suivi médian après SLA : 22,1 (16,2-31,1)  
mois

Résultats chez les patients SLA

Remise sur liste : 9% (4/44)

- 3 ascites réfractaires (sous faible dose  
de diurétiques au moment de la SLA)

=> ascite minime sous diurétiques faible  
dose = FDR d'aggravation de l'ascite et de  
remise sur liste (p < 0,005)

- 1 CHC 9 mois après arrêt de traitement

INR (med) : 1,495 (1,3-1,7)  
PLQ (med): 64 (45-86)  
SOF+RBV: 46,5% (66)  
SOF/LDV±RBV:15,5% (22)  
SOF/DCV±RBV: 33,1% (47)  
SOF/SIM±RBV: 4,9% (7)

Non délistés (n = 98)  
Age: 54 (50-62) ans  
Hommes: 71,4% (70)  
ARN VHC (med): 0,2x10<sup>6</sup> (0,08-0,57)  
UI/ml

G1a: 16,3% (16)  
G1b: 45,9% (45)  
G2: 4,1% (4)  
G3: 21,4% (21)  
G4: 12,2% (12)  
MELD (med): 16 (14-19)  
- < 16: 39,8% (39)  
- 16-20: 48% (47)  
- > 20: 12,2% (12)  
Child Pugh (med): 10 (9-11)  
- A5-6: 1% (1)  
- B7-9: 37,8% (37)  
- C10-14: 61,2% (60)  
Ascite

Décès : 2,3% (1/44) pour CHC rapidement progressif (dépistage CHC raté 6 mois avant le diagnostic de CHC infiltrant)

CHC sur la cohorte entière

CHC sur cirrhose Child Pugh B: 5/142

- 3 encore sur liste dont 1 encore virémique après rechute SOF+ RBV

- 2 SLA

Temps entre CHC et fin de traitement : 6 à 18 mois

3 formes agressives avec décès rapide

Transplantation sur la cohorte entière

70 TH dont 1 après SLA et remise sur liste pour CHC

MELD médian à la TH : 18

11 traitements incomplets par AADs et ARN VHC négatif à la TH

4 rechutes après SOF + RBV post TH traités avec succès par SOF anti NS5A post TH

Décès post TH 13% (9/70) aucun d'une récurrence de VHC

- Non: 14,3% (14)  
- Moyenne: 57,1% (56)  
- Sévère: 28,6% (28)  
Encéphalopathie  
- Non: 46,9% (46)  
- Moyenne: 50% (49)  
- Sévère: 3,1% (3)  
Bili T (med) : 3 (2,8-3,3)  
Albumine (med) : 3,4 (2,2-5,1)  
Creat (med) : 0,85 (0,7-1)  
INR (med) : 1,54 (1,38-1,71)  
PLQ (med): 64 (47-89,5)  
SOF+RBV: 52% (51)  
SOF/LDV±RBV: 16,3% (16)  
SOF/DCV±RBV: 26,5% (26)  
SOF/SIM±RBV: 5,1% (5)  
  
Délistés (n = 44)  
Age: 53,5 (49-58,5) ans  
Hommes: 65,9% (29)  
ARN VHC (med): 0,34x10<sup>6</sup> (0,12-0,61)  
U/ml  
G1a: 27,3% (12)  
G1b: 27,3% (12)  
G3: 18,2% (8)  
G4: 27,3% (12)

MELD (med): 14 (12-17,5)

- < 16: 68,2% (30)

- 16-20: 25% (11)

- > 20: 6,8% (3)

Child Pugh (med): 9 (8-10)

- A5-6: 0

- B7-9: 65,9% (29)

- C10-14: 34,1% (15)

Ascite

- Non: 20,5% (9)

- Moyenne: 54,6% (24)

- Sévère: 25% (11)

Encéphalopathie

- Non: 72,7% (32)

- Moyenne: 25% (11)

- Sévère: 2,3% (1)

Bili T (med) : 3 (2,7-3,42)

Albumine (med) : 2,4 (1,72-3,1)

Creat (med) : 0,96 (0,745-1,2)

INR (med) : 1,35 (1,25-1,5)

PLQ (med): 70 (56-89)

SOF/RBV 34,1% (15)

SOF/LDV±RBV: 13,6% (6)

SOF/DCV±RBV: 47,7% (21)

SOF/SIM±RBV: 4,6% (2)

<p><b>Pageaux GP</b> <b>2022</b> <b>BMC Inf Dis (71)</b>  <b>France</b></p>	<p>Étude Nationale Multi-centrique Prospective De cohorte Cohorte Hepa-ther</p>	<p>VHC ATCD de cirrhose décompensée Ascite ictère encéphalopathie hépatique ou hémorragie  4404 cirrhoses 769 avec ATCD de décompensation  559 inclus  Traitement par AADs n = 483 Suivi médian 43,5 (26,6-52,4) mois Age médian 56,6 (51,2-63,8) ans Hommes 70% (336) IMC kg/m2 -&lt;18,5 2% (12) -18,5-25 48% (229) -&gt;25 34% (164) -&gt; 30 16% (77) Inconnu 1 Français 61% (296) Europe de l'est 5% (22) Afrique du Nord 17% (81) Asie 1% (7) Afrique sub-Saharienne 4% (17) Autres 12% (60)</p>	<p>Choix du type de traitement, du temps du traitement, du dépistage du CHC et de l'évaluation de la progression de la fibrose selon le clinicien  Toutes causes de mortalité liées au foie ou non  Incidence du CHC  TH</p>	<p>Critère principal  Efficacité clinique et tolérance</p>	<p>*RVS12 88% *Evénements CHC n = 92 Mortalité de toutes causes n= 119 Mortalité liée au foie n = 74 Mortalité non liée au foie n= 35 TH n= 36  *Incidence des événements -Traités par AADs CHC 5,2/100 personnes années (PA) Mortalité de toutes causes 5,3/100 PA Mortalité liée au foie : 3,5/100 PA Mortalité non liée au foie 1,6/100 PA TH 1,8/100 PA -Non traités par AADs CHC 6,1/100 PA Mortalité de toutes causes 11,4/100 PA Mortalité liée au foie : 6,4/100 PA Mortalité non liée au foie 3 ,2/100 PA TH 3/100 PA (Toutes les comparaisons sont NS)  *Incidence des événements chez 55 patients ayant un MELD &gt; 20 ou Child Pugh C -Traités par AADs</p>	<p>Niveau de preuve 2  Traitement par AADs associé à une réduction de la mortalité chez les patients ayant une cirrhose décompensée ou un antécédent de cirrhose décompensée</p>
---	---	--	--	--	--	--

	<p>Transmission</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-UDIV 30% (145)</li> <li>-TS 28% (136)</li> <li>-Autres 42% (202)</li> </ul> <p>Temps médian depuis le diagnostic du VHC 14,2 (7,8-19,9) ans</p> <p>Prétraités 68% (330)</p> <p>Naïfs 32% (153)</p> <p>G1 59% (283)</p> <p>G2 5% (23)</p> <p>G3 21% (102)</p> <p>G4 14% (65)</p> <p>G5/6/7 1% (5)</p> <p>G inconnu 5</p> <p>Child A 57% (233)</p> <p>Child B 37% (150)</p> <p>Child C 6% (26)</p> <p>Child inconnu 74</p> <p>MELD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-&lt; 13 70% (335)</li> <li>-13-20 25% (117)</li> <li>-&gt;20 5% (25)</li> </ul> <p>-Inconnu 6</p> <p>Diabètes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-non 77% (372)</li> <li>-oui 23% (111)</li> </ul>			<p>CHC 4/100 personnes années (PA)</p> <p>Mortalité de toutes causes 9/100 PA</p> <p>Mortalité liée au foie : 6,3/100 PA</p> <p>Mortalité non liée au foie 2,7/100 PA</p> <p>TH 5,4/100 PA</p> <p>-Non traités par AADs</p> <p>CHC 31,2/100 personnes années (PA)</p> <p>Mortalité de toutes causes 38,5/100 PA</p> <p>Mortalité liée au foie : 23,1/100 PA</p> <p>Mortalité non liée au foie 7,7/100 PA</p> <p>TH 20/100 PA</p> <p>(p&lt; 0,05 pour toutes les comparaisons sauf pour la mortalité non liée au foie (p = 0,275) et la TH (p = 0,07))</p> <p>*Après ajustement en analyse multivariée</p> <p>1. Exposition aux AADs associée</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-à une diminution de la mortalité de toutes causes (HR=0,45 ; IC<sub>95%</sub> =[0,24-0,84], p = 0,01)</li> <li>-à une diminution de la mortalité non liée au foie (HR=0,26 ; IC<sub>95%</sub> =[0,08--0,82], p = 0,02)</li> </ul> <p>2. RVS associée</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-à une diminution de la mortalité de toutes causes (HR=0,29 ; IC<sub>95%</sub> =[0,15-0,54], p &lt; 0,0001),</li> <li>- à une diminution de la mortalité liée au foie (HR=0,40 ; IC<sub>95%</sub> =[0,17-0,96], p =</li> </ul>	
--	---	--	--	---	--



	<p>HTA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-non 68% (328)</li> <li>-oui 32% (155)</li> </ul> <p>Anémie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-non 70% (338)</li> <li>-oui 30% (144)</li> <li>- inconnu 1</li> </ul> <p>Albumine</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- médiane 35,4 (30,8-39,8) g/l</li> <li>- Inconnu 10</li> </ul> <p>TP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- médian 74,5 (62-87) %</li> <li>- Inconnu 11</li> </ul> <p>Plaquettes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- médian 93 000 (64 000-136 000) /<math>\mu</math>l</li> <li>- Inconnu 10</li> </ul> <p>ALAT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- médian 60 (41-95)</li> <li>- Inconnu 4</li> </ul> <p>ASAT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- médian 78 (53-111)</li> <li>- Inconnu 4</li> </ul> <p>AFP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- médian 7 (3,9-13,3) ng/ml</li> <li>- Inconnu 49</li> </ul> <p>Bilirubine</p>			<p>0,04), - à une diminution de la mortalité non liée au foie (HR=0,17 ; IC<sub>95%</sub>=[0,06--0,49], p = 0,001),</p> <p>-à une diminution de la TH (HR= 0,17 ; IC<sub>95%</sub>=[0,05--0,54], p = 0,003)</p> <p>- à une diminution du CHC (HR= 0,52 ; IC<sub>95%</sub> =[0,29-0,93], p = 0,03)</p>	
--	--	--	--	---	--

- médian 21 (13,6-32) mg/l
- Inconnu 8
ATCD d'abus d'alcool
-non 52% (252)
-oui 48% (231)
Excès d'alcool à l'inclusion
-non 98% (383)
-oui 2% (6)
-inconnu 94
Tabac
-non 58% (278)
-oui 42% (205)
Temps jusqu'à la décompensation de cirrhose
-médian 27,1 (7,4-95,7) mois
-inconnu 10
Type
-Ascite 36% (159)
-ictère 25% (113)
-EH 8% (36)
-Hémorragie 31% (136)
Pas de Traitement par AADs n = 76
Suivi médian 15,2 (6,2-39,2) mois
Age médian 56 (51,2-63,1) ans
Hommes 62% (47)

	<p>IMC kg/m2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-&lt;18,5 8% (6)</li> <li>-18,5-25 47% (36)</li> <li>-&gt;25 30% (23)</li> <li>-&gt; 30 14% (11)</li> </ul> <p>Français 61% (46)</p> <p>Europe de l'est 4% (3)</p> <p>Afrique du Nord 20% (15)</p> <p>Asie 1% (1)</p> <p>Afrique sub-Saharienne 1% (1)</p> <p>Autres 13% (12)</p> <p>Transmission</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-UDIV 43% (32)</li> <li>-TS 26% (19)</li> <li>-Autres 31% (23)</li> <li>-inconnu 2</li> </ul> <p>Temps médian depuis le diagnostic du VHC 15,1 (5,3-18,5) ans</p> <p>Prétraités 58% (44)</p> <p>Naïfs 42% (32)</p> <p>G1 62% (44)</p> <p>G2 7% (5)</p> <p>G3 15% (11)</p> <p>G4 11% (8)</p> <p>G5/6/7 4% (3)</p> <p>G inconnu 5</p>				
--	--	--	--	--	--

	<p>Child A 37% (20)</p> <p>Child B 46% (25)</p> <p>Child C 17% (9)</p> <p>Child inconnu 22</p> <p>MELD</p> <p>-&lt; 13 51% (37)</p> <p>-13-20 42% (31)</p> <p>-&gt;20 7% (5)</p> <p>-Inconnu 4</p> <p>Diabètes</p> <p>-non 80% (61)</p> <p>-oui 20% (15)</p> <p>HTA</p> <p>-non 64% (49)</p> <p>-oui 36% (27)</p> <p>Anémie</p> <p>-non 61% (45)</p> <p>-oui 39% (29)</p> <p>- inconnu 2</p> <p>Albumine</p> <p>- médiane 34 (29-38,6) g/l</p> <p>TP</p> <p>- médian 70 (56-81) %</p> <p>- Inconnu 5</p> <p>Plaquettes</p> <p>- médian 91 000 (61 000-148 000) /<math>\mu</math>l</p>				
--	---	--	--	--	--

		- Inconnu 1			
		ALAT			
		- médian 43 (28-61)			
		- Inconnu 3			
		ASAT			
		- médian 63,5 (39-108)			
		- Inconnu 2			
		AFP			
		- médian 6 (3,8-11,1) ng/ml			
		- Inconnu 9			
		Bilirubine			
		- médian 25,5 (14-44) mg/l			
		- Inconnu 1			
		ATCD d'abus d'alcool			
		-non 45% (34)			
		-oui 55% (42)			
		Excès d'alcool à l'inclusion			
		-non 91% (52)			
		-oui 9% (5)			
		-inconnu 19			
		Tabac			
		-non 42% (31)			
		-oui 58% (44)			
		Temps jusqu'à la décompensation de cirrhose			
		-médian 21 (4,8-84) mois			

		-inconnu 4				
		Type				
		-Ascite 36% (24)				
		-ictère 30% (20)				
		-EH 8% (5)				
		-Hémorragie 26% (17)				

### Proposition de recommandations

Il est recommandé de traiter les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B et de le faire sans délai. (Grade A)

Il est recommandé que les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh C soient suivis dans des centres experts avec un accès à la transplantation hépatique et d'envisager une inscription sur liste. (Grade A)

Il est recommandé chez les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh C de discuter la place du traitement antiviral, avant ou après la greffe en RCP. (Grade A)

Il est recommandé en raison du risque d'aggravation de la fonction hépatique chez les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh C, de faire un suivi rapproché pendant le traitement et de stopper le traitement en cas d'aggravation. (Grade A)

Il est recommandé de traiter par AADs pangénotypiques, les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C. (Grade A)

Il est recommandé de ne pas utiliser les antiprotéases (GLE et VOX) qui sont contre-indiquées chez les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C ou Child-Pugh A avec des antécédents de cirrhose décompensée, en raison du risque de toxicité de l'antiprotéase. (Grade A)

Il est recommandé de traiter les patients, ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C ou Child-Pugh A et des antécédents de cirrhose décompensée, par la combinaison à dose fixe SOF/VEL associée à la RBV adaptée au poids (1000 mg si  $< 75$  kg et 1200 mg si  $\geq 75$  kg) pendant 12 semaines. (Grade A)

Il peut être recommandé de débiter la ribavirine à la dose de 600 mg par jour et d'augmenter la dose jusqu'à 1000 ou 1200 mg par jour selon le poids en fonction de la tolérance. (Grade B)

Il est recommandé de traiter les patients, ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C ou Child-Pugh A et des antécédents de cirrhose décompensée, qui ont une contre-indication ou une mauvaise tolérance à la RBV par la combinaison à dose fixe SOF/VEL sans RBV pendant 24 semaines. (Grade A)

Il est recommandé de traiter sans délai les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh C, même avec un score de MELD  $\geq 20$ , n'ayant pas accès à la transplantation hépatique, après discussion en RCP. (Grade B)

Il est recommandé de traiter les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh C, inscrits sur liste de transplantation hépatique, n'ayant pas de CHC même avec un score de MELD  $\geq 20$ , sans délai avant la transplantation hépatique, après discussion en RCP. (Grade B)

Il est recommandé, si l'attente estimée sur liste est inférieure à 3 mois, de traiter les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh C, n'ayant pas de CHC avec un score de MELD  $\geq 20$ , après la greffe, après discussion en RCP. (AE)

# 12. Comment traiter le VHC après transplantation hépatique ?

## 12.1. Généralités

La récurrence du VHC sur le greffon est constante chez les patients qui ont un ARN du VHC positif au moment de la transplantation hépatique et a un impact défavorable (73).

L'évolution de la maladie hépatique sur le greffon est accélérée et un tiers des patients développent une cirrhose dans les 5 ans suivant la transplantation hépatique (74–77).

La survie des greffons infectés par le VHC est 30% moins bonne que celle des greffons non infectés, en raison de la récurrence virale, des manifestations extra-hépatiques du VHC et des complications de l'immunosuppression.

Le traitement du VHC après la greffe augmente la survie post transplantation hépatique. Les patients ayant une fibrose hépatique cholestasienne (forme grave de réinfection du greffon) et ceux ayant une fibrose modérée ou extensive 1 an après la TH doivent être traités sans délai car ils sont à haut risque de perte du greffon.

## 12.2. Quel traitement ?

Le traitement par SOF/VEL pendant 12 semaines est associé à des taux de RVS élevés (> 95%), sans interaction médicamenteuse avec les traitements immunosuppresseurs usuels (78). En cas de cirrhose décompensée (Child-Pugh B ou C), il faut ajouter la ribavirine (1000-1200 mg selon le poids) ou en débutant à 600 mg et en ajustant les doses selon la tolérance, ou traiter 24 semaines sans ribavirine.

Le traitement par GLE/PIB pendant 12 semaines est possible, avec des taux de RVS élevés (> 95%) mais en raison des interactions avec les immunosuppresseurs, il convient de faire des dosages sériques des immunosuppresseurs dans le même laboratoire d'analyse médicale et d'ajuster leur dosage pendant toute la durée du traitement et dans le mois suivant le traitement (79). Il est recommandé à l'arrêt des AADs, de reprendre les posologies initiales d'immunosuppresseurs (avant le commencement du traitement par AADs) et d'adapter les posologies en fonction des dosages.

Cette combinaison est contre-indiquée en cas de cirrhose décompensée (Child-Pugh B ou C).

## 12.3. Quand traiter après la TH ?

Il faut traiter les patients le plus tôt possible après la transplantation hépatique quand le patient est stabilisé, ce qui correspond en général à un délai de 3 mois post TH.

Chez les patients qui développent une fibrose hépatique cholestasienne, le traitement est urgent.

Chez les patients qui ont une fibrose modérée (F2), une fibrose extensive (F3), une cirrhose (F4) ou une hypertension portale (HTP), le traitement doit être débuté sans délai.



**Tableau 33 : Recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
<b>AFEF 2018 (2) France</b>	Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>EASL, J Hepatol 2020 (3) Europe</b>	EASL recommendations on treatment of hepatitis C : final update of the series	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>AASLD-ISDA 2020 (4) USA</b>	AASLD/ISDA HCV guidance panel. Recommendations for testing, managing and treating Hepatitis C. Updated August 27, 2020	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non

**Tableau 34 : Résultats des recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<p><b>AFEF 2018 (2)</b> <b>France</b></p>	<p>Transplantation hépatique</p>	<p>1. Chez les patients en attente de transplantation hépatique avec carcinome hépatocellulaire et score de MELD <math>\leq 10</math>, le traitement est recommandé (AE)</p> <p>2. Chez les patients en attente de transplantation hépatique avec un carcinome hépatocellulaire et MELD <math>&gt; 10</math>, le traitement doit être discuté avec l'équipe de transplantation (AE)</p> <p>3. Chez les patients en attente de transplantation hépatique avec cirrhose de gravité intermédiaire (MELD <math>&lt; 18</math>) sans carcinome hépatocellulaire, le traitement est recommandé (B)</p> <p>4. Chez les patients en attente de transplantation hépatique avec cirrhose grave (MELD <math>\geq 18</math>) sans carcinome hépatocellulaire, le traitement doit être différé après la greffe (B)</p> <p>5. Chez les patients transplantés hépatiques, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (B)</li> <li>• Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines (B)</li> </ul>
<p><b>EASL, J Hepatol 2020 (3)</b> <b>Europe</b></p>	<p>Traitement de la récurrence virale C après transplantation hépatique</p>	<p>Tous les patients ayant une récurrence de l'infection virale C en post transplantation doivent être traités. (A)</p> <p>Le traitement antiviral devrait être débuté rapidement après la TH, idéalement dès que le patient est stabilisé (généralement après les 3 premiers mois post greffe), car les taux de RVS12 diminuent chez les patients avec fibrose avancée post TH. (A)</p> <p>La fibrose hépatique cholestasienne, une fibrose modérée ou extensive ou une hypertension portale nécessitent un traitement urgent. (A)</p> <p>Les patients ayant une récurrence de l'infection virale C en post transplantation, n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A devraient être traités par SOF/VEL 12 semaines ou GLE /PIB 12 semaines avec des dosages sériques des taux d'immunosuppresseurs et des adaptations posologiques si nécessaire pendant le traitement et après la fin du traitement (B)</p> <p>Les patients ayant une récurrence de l'infection virale C en post transplantation, et ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C devraient être traités par SOF/VEL + RBV adaptée au poids (<math>&lt; 75</math> kg 1000 mg ou <math>\geq 75</math> kg 1200 mg) pendant 12 semaines. (B)</p> <p>Chez les patients ayant une récurrence de l'infection virale C en post transplantation, et ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C, la RBV peut être débuté à 600 mg par jour et la dose ajustée en fonction de la tolérance. (B)</p>

		Les patients ayant une récurrence de l'infection virale C en post transplantation, ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C et une contre-indication à la RBV ou une intolérance à la RBV sous traitement devraient être traités par SOF/VEL pendant 24 semaines. (B)
<b>AASLD-ISDA 2020 (4) USA</b>	Patient développant une récurrence virale après transplantation hépatique	<p>Il est recommandé de traiter les patients naïfs ou prétraités, de G1-6 ayant une récurrence de l'infection virale C sur le greffon hépatique et n'ayant pas de cirrhose par SOF/VEL 12 sem (I, B) ou GLE/PIB 12 semaines. (A)</p> <p>Il est recommandé de traiter les patients naïfs ou prétraités, de G1-6 ayant une récurrence de l'infection virale C sur le greffon hépatique et ayant une cirrhose compensée par SOF/VEL 12 sem (I, B) ou GLE/PIB 12 semaines. (A)</p> <p>Il est recommandé de traiter les patients naïfs ou prétraités, de G1-6 ayant une récurrence de l'infection virale C sur le greffon hépatique et ayant une cirrhose décompensée par SOF/VEL + RBV en débutant à 600 mg par jour (à augmenter selon la tolérance jusqu'à 1000 ou 1200 mg selon le poids) pendant 12 à 24 semaines. (A)</p>

Tableau 35 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Agarwal K, 2018 J Hepatol (78) 15 sites Espagne Suisse UK	Etude en ouvert de phase II	VHC G1-4 Naïfs ou prétraités Non cirrhotiques ou cirrhose compensée TH 85 patients sélectionnés 79 patients inclus  Age moyen 62 (45-81) ans Caucasiens 82% IMC moyen 28 (18-39) kg/m2 G1 47% (37) G2 4% (3) G3 44% (35) G4 5% (4) Cirrhose 18% (14) Prétraités 59% (47) -IFN PEG ± RBV 55% (26) -IFN ± RBV 36% (17) -AADs+RBV ± IFN PEG 9% (4) Traitement IS -Tacrolimus 71% (56)	SOF/VEL 400/100 mg 1 par jour 12 sem	Critère principal d'efficacité RVS12  Critère principal de tolérance  EI conduisant à l'arrêt du traitement	*RVS12 96% (76/79) G1 95% (35/37) G1a 93% (14/15) G1b 95% (21/22) G2 100% (3/3) G3 97% (34/35) G4 100% (4/4)  *Échecs virologiques Rechutes 2,5% (2) -G1a non cirrhotique naïf -G3 non cirrhotique et prétraité  *Échecs non virologiques 1 Arrêt de traitement pour EI (hyperglycémie)  *Tolérance n = 79 EI de tous types 78% (62) EI conduisant à l'arrêt du traitement 1% (1) EI sévères 8% (6) non liés au traitement EI chez ≥ 10% des patients -Céphalées 24% (19) -Fatigue 20% (16) -Toux 10% (8)	Niveau de preuve 2  SOF/VEL efficace et bien toléré chez les patients transplantés hépatiques de G 1-4  ayant ou non une cirrhose

		<ul style="list-style-type: none"> <li>-mycophénolate mofetil 24% (19)</li> <li>-ciclosporine 14% (11)</li> <li>-azathioprine 11 (9)</li> <li>-sirolimus 10% (8)</li> <li>-everolimus 6% (5)</li> <li>-prednisolone 1% (1)</li> </ul> <p>Temps médian depuis la TH 7,5 (0,3-23,9) mois</p>			<p>Anomalies biologiques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Hyperuricémie 5% (4)</li> <li>-Hyperglycémie 4% (3)</li> <li>-Lymphopénie 1% (1)</li> </ul> <p>Protéinurie 1% (1)</p> <p>*Modification du traitement IS : 23% (18)</p> <p>Changement de dosage ou de molécule pour des suivre les recommandations (n = 14), amélioration de la fonction hépatique (n = 1) et autres raisons (n = 3) et pas pour un rejet ou pour une interaction médicamenteuse avec SOF/VEL</p> <p>Augmentation du tacrolimus n = 11</p> <p>Diminution du tacrolimus n = 1</p>	
<p><b>Reau N, 2018</b></p> <p><b>Hepatology (79)</b></p> <p><b>Australie</b></p> <p><b>Canada</b></p> <p><b>Espagne</b></p> <p><b>Italie</b></p> <p><b>Nouvelle Zélande</b></p> <p><b>Porto Rico</b></p> <p><b>UK</b></p> <p><b>USA</b></p>	<p>Essai de phase 3</p> <p>Simple bras</p> <p>En ouvert</p> <p>Multicentrique</p> <p>MAGELLAN 2</p>	<p>VHC</p> <p>G1-6</p> <p>Naïfs ou pré-traités par IFN, IFN PEG ± RBV ou SOF+ RBV ± IFN PEG</p> <p>G3 pré-traités exclus</p> <p>Non cirrhotiques</p> <p>-PBH: fibrose METAVIR ≤ 3, Ishak ≤ 4 ou</p> <p>-FS &lt; 12,5 kPa ou</p> <p>-FT ≤ 0,48 et APRI &lt; 1</p> <p>Transplantés hépatiques ou rénaux (donneurs cadavériques ou vivants ≥ 3 mois)</p> <p>Traitement IS stable</p>	<p>GLE/PIB</p> <p>300/120 mg</p> <p>12 sem</p>	<p>Critère principal</p> <p>RVS12 en ITT</p> <p>en ITTm</p> <p>Tolérance</p>	<p>*RVS12 en ITT</p> <p>97,5% (78)</p> <p>*RVS12 en ITTm</p> <p>99% (98/99)</p> <p>*Échecs virologiques</p> <p>1 rechute</p> <p>*Échecs non virologiques</p> <p>1 PDV</p> <p>*Tolérance n= 100</p> <p>EI de tous grades 85%</p> <p>EI liés au traitement 48%</p> <p>EI grade 3 ou plus 12%</p> <p>EI grade 3 ou plus reliés au traitement 3%</p>	<p>Niveau de preuve 2</p> <p>GLE/PIB 12 sem efficace bien toléré après TH</p>

	<p>100 patients inclus</p> <p>Transplantés hépatiques (TH) n= 80</p> <p>Age médian 61 (42-78) ans</p> <p>Hommes 80% (64)</p> <p>Caucasiens 84% (67)</p> <p>G1a 28% (22)</p> <p>G1b 23% (18)</p> <p>G2 16% (13)</p> <p>G3 28% (22)</p> <p>G4 4% (3)</p> <p>G6 3% (2)</p> <p>IMC moyen (DS) 27,5 (5) kg/m<sup>2</sup></p> <p>F0-F1 78% (62)</p> <p>F2 8% (6)</p> <p>F3 15% (12)</p> <p>DFGe initial ml/min/1,73m<sup>2</sup></p> <p>-&lt; 60 35% (28)</p> <p>≥ 60-&lt;90 54% (43)</p> <p>≥ 90 11% (9)</p> <p>Plaquettes ≥ 90 x 10<sup>9</sup>/l 95% (76)</p> <p>Albumine ≥ 35 g/l 98% (78)</p> <p>Temps médian depuis la transplantation 53,8 (4,2-213,7) mois</p> <p>Traitement IS</p> <p>-ciclosporine 11% (9)</p> <p>-tacrolimus 71% (57)</p>		<p>EI sévères 8%</p> <p>EI sévères liés au traitement 2%</p> <p>EI conduisant à l'arrêt du traitement 1%</p> <p>Décès 0</p> <p>EI communs ≥ 10% des patients</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fatigue 22%</li> <li>-Céphalées 22%</li> <li>-Nausées 12%</li> <li>-Prurit 12%</li> <li>-Diarrhée 10%</li> </ul> <p>Anomalies biologiques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Plaquettes &lt; 50x10<sup>9</sup>/l 1%</li> <li>-INR &gt; 2,5 x N 1%</li> <li>-ALAT &gt; 5 x N 1%</li> <li>-Bilirubine T &gt; 3 x N 1%</li> <li>-clairance créatinine &lt; 30 ml/min 2%</li> </ul> <p>*Traitement IS durant le traitement par GLE/PIB</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Pas de changement des doses médianes quotidiennes de ciclosporine (100 mg/j) everolimus (1,25 mg/j) et sirolimus (1 mg/j)</li> <li>-Baisse de la dose médiane quotidienne de tacrolimus de 2,75 à 2 mg/j entre l'initiation et le 7<sup>ème</sup> jour du traitement puis stabilisation</li> </ul>	
--	--	--	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Autres 18% (14)</li> <li>Traitement antérieur par AADs 38% (30) <ul style="list-style-type: none"> <li>-à base d'IFN 35% (28)</li> <li>-à base de SOF 1% (1)</li> <li>-autres 1% (1)</li> </ul> </li> <li>Pré-traités avant la greffe 26% (21)</li> <li>Pré-traités après la greffe 11% (9)</li> <li>Réponse au traitement antérieur <ul style="list-style-type: none"> <li>-Echappement/non réponse 16% (13)</li> <li>-Rechute 13% (10)</li> <li>-Inconnue ou autre 9% (7)</li> </ul> </li> </ul>				
--	--	--	--	--	--

### **Proposition de recommandations**

La récurrence du VHC sur le greffon étant constante chez les patients qui ont un ARN du VHC positif au moment de la transplantation hépatique, il est recommandé de traiter tous les patients le plus tôt possible après la transplantation hépatique dès que le patient est stabilisé, ce qui correspond en général à un délai de 3 mois post transplantation hépatique. (Grade A)

Il est recommandé de traiter en urgence les patients qui développent une fibrose hépatique cholestasique après la transplantation hépatique. (Grade A)

Il est recommandé de traiter les patients ayant une récurrence du VHC après la transplantation hépatique,

- par SOF/VEL pendant 12 semaines, sans risque d'interaction médicamenteuse avec les traitements immunosuppresseurs usuels. (Grade A)

- par GLE/PIB pendant 12 semaines, sous réserve, en raison des interactions avec les immunosuppresseurs, de monitorer les taux sériques des immunosuppresseurs dans le même laboratoire d'analyse médicale et d'ajuster leur dosage pendant toute la durée du traitement et 1 mois après le traitement. (Grade A).

Il est recommandé à l'arrêt de GLE /PIB, de reprendre les posologies initiales d'immunosuppresseurs (avant le commencement du traitement par AADs) et d'adapter les posologies en fonction des taux sériques. (AE)



# 13. Quel traitement en cas de carcinome hépatocellulaire ?

## 13.1. Généralités

### 13.1.1. Le CHC a-t-il un impact sur la RVS ?

Des taux réduits de RVS ont été rapportés avec les AADs chez les patients ayant un CHC. Dans une méta-analyse faite à partir de 56 études, incluant 5 522 patients ayant un CHC, le taux global de RVS était de 88% (80). Parmi ces études, 27 incluaient des patients n'ayant pas de CHC et le taux de RVS global était significativement réduit à 92% chez les patients n'ayant pas de CHC, à 88% chez les patients ayant un CHC ( $p < 0,001$ ). Un taux plus élevé de RVS était observé chez les patients traités de façon curative pour le CHC par rapport à ceux non traités ou ceux traités de façon non curative.

La moins bonne RVS12 chez les patients ayant un CHC n'était pas liée à la présence d'une cirrhose pour les auteurs, puisque tous les patients ayant une cirrhose, qu'ils aient ou non un CHC, avaient une réduction similaire de la RVS12. Cependant dans cette méta-analyse, la proportion de patients ayant une cirrhose avancée n'était pas renseignée dans 31 études (55%), était  $\geq 50\%$  dans 4 études (7%) et  $< 50\%$  dans 21 études (38%).

La sévérité de la maladie hépatique pourrait indiquer qu'elle est plus ancienne, induisant un risque plus élevé de CHC et être associée à une diminution du taux de RVS, qui pourrait expliquer le taux de RVS plus bas en cas de CHC.

### 13.1.2. Le traitement antiviral a-t-il un impact sur le risque de récurrence de CHC ?

Si le lien entre traitement par AADs et risque de CHC de novo est clairement infirmé (81,82), un lien entre traitement antiviral par AADs chez les patients ayant un CHC traité par résection ou ablation percutanée et risque de récurrence du CHC, reste débattu.

Dans une revue de l'American Gastroenterological Association Institute, les experts ont estimé qu'il n'y avait pas de données permettant de conclure à l'association entre AADs et augmentation du risque de récurrence de CHC, du temps jusqu'à la récurrence ou de l'agressivité de la récurrence du CHC chez les patients ayant une RVS (83). Ils recommandent cependant de retarder le traitement par AADs de 4 à 6 mois chez les patients n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A, traités de façon curative pour un CHC.

Une revue systématique portant sur 13 875 patients inclus dans 41 études (26 sur l'apparition du CHC et 17 sur la récurrence du CHC) conclut qu'il n'y a pas de différence d'incidence de CHC de novo ou de récurrence de CHC suivant une RVS après un traitement à base d'AADs ou d'IFN (84). Une étude rétrospective, américaine de cohorte, incluant 797 patients ayant un CHC lié au VHC et une réponse complète à une résection, une ablation percutanée, une chimio-embolisation, une radio-embolisation ou à une radiothérapie, a montré que le traitement par AADs était associé à une réduction significative du risque de décès (85). Dans un travail français (86) et dans une méta-

analyse récente (87), les données ne mettent pas en évidence d'augmentation du risque de récurrence de CHC après un traitement par AADs.

Il faut donc mettre en balance, d'un côté un risque augmenté de récurrence du CHC, de rapidité de la récurrence et d'agressivité de cette récurrence et de l'autre l'absence de conclusion définitive sur l'augmentation de ce risque, les taux élevés de RVS attendus, le haut risque de décompensation hépatique en l'absence de traitement antiviral et le bénéfice en termes de diminution de la mortalité des patients traités pour le VHC par les ADVs.

Nous pensons que chez les patients traités de façon curative pour un CHC, le traitement par AADs ne doit pas être retardé.

### **13.1.3. Place et intérêt du traitement antiviral**

Chez les patients ayant un CHC et une indication de traitement à visée curative, le moment du traitement antiviral par rapport au traitement du CHC doit être discuté au cas par cas en RCP.

Chez les patients ayant un CHC et une indication de traitement à visée palliative, l'intérêt du traitement antiviral doit être discuté au cas par cas en RCP, dès lors que l'espérance de vie est supérieure à 3 mois

### **13.1.4. Quel traitement antiviral doit-on proposer ?**

Les patients ayant un CHC doivent être traités pour le VHC selon les recommandations générales appliquées aux patients sans CHC.

## **13.2. Traitement de l'hépatite C chronique en cas de CHC en l'absence de cirrhose ou sur cirrhose compensée Child-Pugh A avec une indication de traitement à visée curative du CHC sans indication à une transplantation hépatique.**

Les patients ayant un CHC, en l'absence de cirrhose ou sur cirrhose compensée Child-Pugh A et une indication de traitement à visée curative pour le CHC par chirurgie ou ablation percutanée, sans indication de transplantation hépatique, doivent être traités avec les AADs.

Le moment du traitement antiviral se discute.

Faut-il traiter:

- avant le traitement à visée curative du CHC ?
- de façon concomitante au traitement à visée curative du CHC ?
- juste après le traitement à visée curative du CHC ?
- 4 à 6 mois après le traitement à visée curative du CHC ?

Il ne faut pas attendre la fin du traitement antiviral pour traiter le CHC car il ne faut pas retarder la prise en charge du CHC. Cependant un traitement antiviral débuté avant le traitement à visée curative du CHC, sans en retarder la date, peut permettre d'éviter des décompensations de cirrhose post procédure grâce à l'inactivation rapide de la maladie virale sous traitement.

On propose donc un traitement antiviral avant (si cela ne retarde pas la prise en charge du CHC), de façon concomitante ou juste après le traitement à visée curative du CHC.

Bien que certaines conférences de consensus (AGA, EASL) suggèrent de retarder le traitement antiviral de 4 à 6 mois après le traitement à visée curative du CHC, il n'existe pas de preuve carcinologique justifiant un tel retard au traitement antiviral et il est montré un bénéfice en termes de diminution de la mortalité chez les patients traités pour le VHC par les ADVs.

### **13.3. Traitement de l'hépatite C chronique en cas de CHC en l'absence de cirrhose ou sur cirrhose compensée Child Pugh A avec une indication de traitement à visée curative du CHC et de transplantation hépatique.**

Dans une étude rétrospective de cohorte chez 149 patients en attente de transplantation hépatique pour l'hépatite C et le CHC, les patients traités par AADs avaient un risque moindre de sortie de liste due à une progression tumorale ou de décès par rapport aux patients non traités pour le VHC. Ces données plaident pour un traitement antiviral avant la greffe (88).

Chez les patients ayant un CHC, inscrits sur liste de transplantation hépatique, le traitement antiviral doit être initié avant la transplantation pour faciliter les traitements d'attente loco-régionaux et réduire les sorties de liste pour progression tumorale.

Chez les patients ayant un CHC, inscrits sur liste de transplantation hépatique et dont le délai prévisible d'attente est court (< 3 mois), le traitement antiviral peut être initié après la transplantation.

### **13.4. Traitement de l'hépatite C chronique en cas de CHC et de cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C avec une indication de traitement à visée curative du CHC et de transplantation hépatique**

Chez les patients ayant un CHC, une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C et une indication de traitement à visée curative pour le CHC et de transplantation hépatique, la question du moment du traitement antiviral se pose également.

Faut-il traiter avant ou après la greffe hépatique ?

Le traitement antiviral avant la greffe se justifie pour améliorer la fonction hépatique, permettre la réalisation d'éventuels traitements d'attente loco-régionaux du CHC et diminuer le risque de décès sur liste ou de sortie de liste pour progression tumorale.

Cependant, la possible recompensation de la cirrhose en cas de RVS peut retarder l'accès à la greffe et être délétère sur le pronostic du CHC. Le taux de RVS étant moindre chez les patients ayant une cirrhose décompensée que chez les patients ayant une fonction hépatique normale, il peut être préférable de traiter le patient par les AADs après la transplantation.

La place du traitement antiviral, avant ou après la greffe, des patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C n'est pas tranchée et doit être discutée en RCP au cas par cas avec l'équipe de transplantation hépatique, en tenant compte du délai d'attente prévisible sur liste.

Le traitement par SOF/VEL ± RBV pendant 12 semaines est le seul traitement préconisé, selon les recommandations générales pour les patients sans CHC.

### **13.5. Traitement de l'hépatite C chronique en cas de CHC en l'absence de cirrhose ou sur cirrhose compensée Child-Pugh A ou sur cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C avec une indication de traitement à visée palliative du CHC sans indication à une transplantation hépatique**

Chez les patients ayant un CHC, en l'absence de cirrhose, sur cirrhose compensée Child-Pugh A ou sur cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C et une indication de traitement à visée palliative pour le CHC sans indication de transplantation hépatique, le traitement antiviral du VHC doit être proposé pour améliorer la fonction hépatique et permettre l'accès aux traitements à visée palliative, sauf si l'espérance de vie estimée du patient est inférieure à 3 mois.

On propose donc un traitement antiviral par AADs concomitant aux différentes options palliatives (chimio-embolisation, radio-embolisation, immunothérapie, chimiothérapie...).

Le choix du traitement et sa durée dépendront de la maladie hépatique sous-jacente (absence de cirrhose, cirrhose compensée Child-Pugh A ou cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C) selon les recommandations générales pour les patients sans CHC.

Les traitements dits palliatifs du CHC peuvent permettre de « down-stager » les patients, ce qui veut dire diminuer le nombre et la taille des lésions tumorales pour être dans les critères de Milan ( $\leq 3$  nodules  $\leq 3$  cm ou 1 nodule unique  $\leq 5$  cm, sans atteinte extra-hépatique) avec un score AFP (prenant en compte le diamètre maximal des nodules, leur nombre et le taux d'AFP)  $\leq 2$  (89,90). Si le score AFP devient  $\leq 2$  après un traitement loco-régional du CHC (down-staging) et reste  $\leq 2$  après 3 mois d'observation, le patient peut alors être inscrit sur liste nationale de façon conventionnelle. (89,90)

La guérison du VHC facilite la succession des traitements loco-régionaux pouvant aboutir à rendre les patients accessibles à la transplantation hépatique et facilite les traitements par immuno ou chimiothérapie).

**Tableau 36 : Recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
<b>EASL, J Hepatol 2020 (3) Europe</b>	EASL recommendations on treatment of hepatitis C : final update of the series	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>AGA Clinical Practice update (83)</b>	AGA Clinical Practice Update on Interaction Between Oral Direct-Acting Antivirals for Chronic Hepatitis C Infection and Hepatocellular Carcinoma: Expert Review	OUI	VHC et CHC	OUI	OUI	R non précisé V non précisé

**Tableau 37 : Résultats des recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<p><b>EASL 2020</b> <b>J Hepatol (3)</b> <b>Europe</b></p>	<p>Traitement de l'hépatite chronique C chez les patients ayant un CHC n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A et une indication de traitement curatif du CHC, incluant la TH</p> <p>Traitement de l'hépatite chronique C chez les patients ayant un CHC traité et n'ayant pas d'indication à la transplantation hépatique</p>	<p>Les patients n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A, ayant un CHC éligible à un traitement curatif par chirurgie ou ablation percutanée devraient être traités par AADs après le traitement complet du CHC. (A)</p> <p>Chez les patients ayant une infection virale C, un CHC et inscrits sur liste de transplantation hépatique, la place du traitement antiviral (pré ou post greffe) ne devrait pas interférer avec la prise en charge sur liste et doit être décidée au cas par cas après discussion multidisciplinaire. (B)</p> <p>Chez les patients ayant une infection virale C, un CHC et inscrits sur liste de transplantation hépatique dans des centres avec de longs délais d'attente, le traitement du CHC devrait être initié avant la greffe, dans le but de faciliter les traitements loco-régionaux pour réduire les sorties de liste pour progression tumorale. (B)</p> <p>Les patients ayant un CHC, n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A, inscrits sur liste de TH devraient être traités pour leur infection virale C, avant ou après la greffe selon les recommandations générales. (A)</p> <p>Les patients ayant une réponse complète à un traitement du CHC devraient être traités pour leur infection virale C selon les recommandations générales pour les patients n'ayant pas de CHC. (A)</p> <p>Les patients ayant une réponse complète à un traitement du CHC et qui ont une RVS garde un risque de récurrence du CHC et doivent avoir un dépistage du CHC indéfini tous les 6 mois par échographie en post RVS. (A)</p> <p>Les patients traités palliativement pour le CHC pourraient être traités pour le VHC selon leur pronostic global et les bénéfices potentiels. (B)</p>
<p><b>AGA Clinical Practice update (83)</b></p>	<p>Récidive du CHC après AADs</p>	<p>Pas de données suffisantes permettant de conclure à l'association entre AADs et augmentation du risque de récurrence de CHC, du temps jusqu'à la récurrence ou de l'agressivité de la récurrence du CHC chez les patients ayant une RVS.</p> <p>Recommandation</p> <p>Retarder le traitement par AADs de 4 à 6 mois chez les patients n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A, traités de façon curative pour un CHC</p>

**Tableau 38 : Revues systématiques de la littérature et méta-analyses**

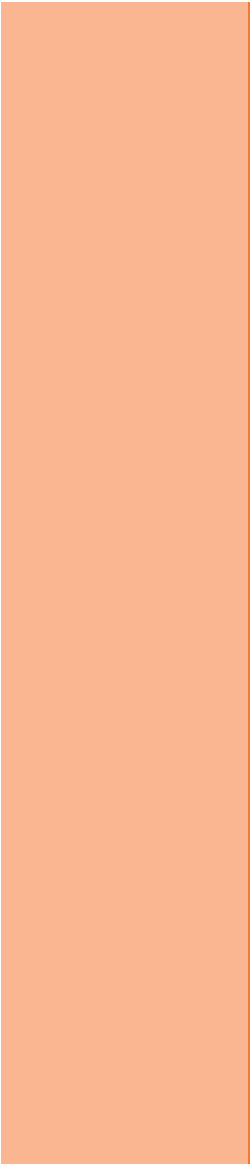
Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
<p><b>Wasiry R, 2017</b> <b>J Hepatol (84)</b></p>	<p>41 études 13 875 patients 26 études sur apparition du CHC (IFN=17, AADs=9, prospectives=19, rétrospectives=5, rétrospectives-prospectives=2), 17 sur la récurrence du CHC (IFN=7, AADs=10; prospectives=11, rétrospectives=5 and rétrospectives-prospectives=1) Janvier 2000 à février 2017</p>	<p>Comparer le taux de de CHC de novo chez les patients ayant une cirrhose liée au VHC après AADs vs après IFN et de comparer le taux de récurrence du CHC chez les patients traités curativement pour le CHC suivant les AADs vs IFN</p>	<p>Patients traités par AADs ou par schémas thérapeutiques avec IFN ou patients non traités</p>	<p>Comparaison AADs vs IFN</p>	<p>*Études sur l'apparition du CHC Suivi plus court 1 vs 5,5 ans groupe AADs vs groupe IFN Sujets plus âgés 60 vs 52 ans groupe AADs vs groupe IFN *Études sur la récurrence du CHC Suivi plus court 1,3 vs 5, ans groupe AADs vs groupe IFN Même âge 64 vs 66 ans groupe AADs vs groupe IFN *Apparition du CHC Groupe IFN 1,14/100PA Groupe AADs 2,96/100PA *Récurrence du CHC Groupe IFN 9,21/100PA Groupe AADs 12,16/100PA *Après ajustement suivi des études et sur l'âge AADs non associés à une augmentation de l'apparition (RR= 0,68; IC95% =[0,18-2,55] ; p=0,55) ou de la récurrence (RR= 0,62 ; IC95% =[0,11-3,45], p=0,56) du CHC.</p>

					Niveau de preuve 2
<b>Sapena V, 2022 Gut (87)</b>	Données consécutives de 21 études VHC CHC Cirrhose AADs ITA.LI.CA. cohort = groupe contrôle non traité par AADS (n = 328)	Taux de récurrence du CHC après AADs	977 patients Traitement complet du CHC : réponse complète après chirurgie ou traitements loco-régionaux Traitement par AADs Comparés à 328 patients non traités par AADs	Récurrence du CHC après traitement par AADs vs patients non traités par AADs	Taux de récurrence et de décès pour 100PA chez les patients traités par AADs 20 (IC95% =[13,9-29,8]) et 5,7 ([2,5-15,3]) Facteurs prédictifs de récurrence AFP (RR=1,11 ; IC95% =[1,03- 1,19]; p=0,01) Histoire de récurrence du CHC avant les AADs (RR=1,11 ; IC95% =[1,07 -1,16]; p<0.001), Performance status 2 vs 0, RR=4,35; IC95% =[1,54-11,11] ; 2 vs 1, RR=3,7 ; IC95% =[1,3 -11,11] ; p=0,01) Tumeur avant le traitement du CHC (multifocale vs unifocale, RR=1,75 ; IC95% =[1,25-2,43]; p<0,001). Pas de différence dans le RR entre le groupe exposé aux AADs et le groupe non exposé (RR=0,64 ; IC95% =[0,37-1,1]; p=0,1). Effet des ADVs sur la récurrence du CHC reste non concluant Nécessité de poursuivre le dépistage Niveau de preuve 2



Tableau 39 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Beste LA ; 2017 J Hepatol (80) USA	Etude nationale Système de soins des Vétérans américains (VA)	VHC CHC Traitement par AADs Groupe traité par TH après le diagnostic de CHC = groupe TH/CHC Groupe traité par d'autres modalités sans TH (chirurgie, traitement percutané, chemoembolisation, sorafenib, traitement multiples) avant les AADs = groupe CHC  17487 patients traités par AADs CHC antérieur 3,6% (624) TH/CHC n = 142 CHC n = 482 Pas de CHC n = 16 863  Groupe TH/CHC n = 142 Hommes 97,2 Age moyen (DS) 62,7 (4,7) ans Caucasiens 66,9% Prétraités 40,1% Co-infection VIH 1,4% Cirrhose NC Cirrhose décompensée NC	SOF/LDV PTV/OBV et DSV ± RBV entre le 1er janvier 2014 et le 30 juin 2015	RVS totale et selon le G chez des patients qui ont un antécédent de CHC	%RVS Sans CHC 91,1% CHC 74,4% TH/CHC 94% *RVS G1 Sans CHC 93,1% CHC 79,1% TH/CHC 96,4% *RVS G2 Sans CHC 86,5% CHC 68,9% *RVS G3 Sans CHC 75,9% CHC 47% TH/CHC 88,9%  CHC associé à une moins bonne RVS Ora=0,38 (IC95%=[0,29-0,48]) G3 associé à une moins bonne RVS dans le groupe CHC Ora=0,19 (IC95% =[0,10-0,41])	Niveau de preuve 2  Trois quarts des patients ayant un antécédent de CHC et 90% des patients traités après la TH pour un CHC peuvent être guéris par les AADs  Traiter après la TH peut être considéré chez les patients inscrits sur liste de TH pour CHC  RVS après traitement par AADs non pangénotypiques



Diabète 61,3%	
Alcool 56,3%	
UD 33,8%	
Dépression 59,2%	
G1 83,8%	
G2 2,8%	
G3 13,4%	
G4 0	
Groupe CHC n = 482	
Hommes 98,1%	
Age moyen (DS) 63 (4,9) ans	
Caucasiens 52,5%	
Prétraités 43,9%	
Co-infection VIH 2,1%	
Cirrhose 85,1%	
Cirrhose décompensée 31,5%	
Diabète 36,9%	
Alcool 53,7%	
UD 35,5%	
Dépression 47,9%	
G1 80,9%	
G2 6,9%	
G3 11,6%	
G4 0,6%	

<b>Curry MP 2015 NEJM (33)</b>	Cf. chapitre 7					
<b>Lu M, J viral Hepat 2019 (68)</b>	Cf. chapitre 11					
<b>Carrat F, 2019 Lan- cet (81) 32 centres France</b>	Etude Pros- pective Française Multicen- trique Observation- nelle De cohorte	<p>À partir de la cohorte de 15 000 patients ayant des Ac anti VHC dont 90% ont un ARN du VHC positif</p> <p>Non cirrhotiques ou cirrhotiques</p> <p>Non coinfectés par le VIH</p> <p>11870 patients ayant une infection chronique</p> <p>10166 patients éligibles</p> <p>9895 naïfs d'AADS à l'inclusion (12 709 PA)</p> <p>-3045 ayant une cirrhose (1578 PA)</p> <p>-6850 n'ayant pas de cirrhose ou une fibrose indéterminée (11131 PA)</p> <p>7344 traités par AADs après l'inclusion (13626 PA)</p> <p>-2823 ayant une cirrhose (6320 PA)</p> <p>-4521 n'ayant pas de cirrhose ou une fibrose indéterminée (7306 PA)</p> <p>-129 décès de toutes causes (46 liés au foie, 61 non liés au foie, 20 non classés)</p> <p>-187 CHC</p> <p>-74 décompensations de cirrhose</p>	<p>Suivi de cohorte prospectif</p> <p>Traitement par AADs ou non et suivi selon le clinicien</p>	<p>Mortalité de toutes causes</p> <p>-liée au foie</p> <p>-Non liée au foie</p> <p>CHC incident</p> <p>Décompensation de cirrhose incidente</p>	<p>*Tous les patients</p> <p>Après ajustement de la survie sur les variables (sexe, âge, IMC, origine géographique, mode de contamination, score de fibrose, naïfs, génotype, consommation d'alcool, diabète, HTA, variables biologiques, score de MELD)</p> <p>Mortalité de toutes causes</p> <p>-traités par AADS vs non traités HR=0,48 (IC95% =[0,33-0,70]) p = 0,0001</p> <p>CHC</p> <p>-traités par AADS vs non traités HR=0,66 (IC95% =[0,46-0,93]) p= 0,018</p> <p>Décompensation de cirrhose</p> <p>- traités par AADS vs non traités HR=1,14 (IC95% =[0,57-2,27]) p= 0,72</p> <p>*Patients ayant une cirrhose</p>	<p>Niveau de preuve 2</p> <p>Traitement par AADs associé à une diminution de la mortalité de toutes causes et du CHC mais pas de la décompensation de cirrhose chez tous les patients et chez ceux ayant une cirrhose</p>

	<p>2551 non traités par ADVs après l'inclusion (12709 PA)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-222 ayant une cirrhose (1578 PA)</li> <li>-2329 n'ayant pas de cirrhose ou une fibrose indéterminée (11131 PA)</li> <li>-89 décès de toutes causes (25 liés au foie, 53 non liés au foie, 11 non classés)</li> <li>-71 CHC</li> <li>-32 décompensations de cirrhose</li> </ul> <p>Groupe traité par AADs n = 7344</p> <p>Age médian 57 (51-65) ans</p> <p>Hommes 56% (4105)</p> <p>IMC kg/m<sup>2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-&lt;18,5 3% (219/7239)</li> <li>-18,5-25 50% (3592/7239)</li> <li>-&gt;25-30 34% (2434/7239)</li> <li>-&gt; 30 14% (994/7239)</li> </ul> <p>Français 63% (4555/7224)</p> <p>Europe de l'est 4% (275/7224)</p> <p>Afrique du Nord 11% (788/7224)</p> <p>Asie 2% 5173/7224)</p> <p>Afrique sub-Saharienne 7% (479/7224)</p> <p>Autres 13% (953/7224)</p> <p>Transmission</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-UDIV 26% (1862/7232)</li> <li>-TS 31% (2254/7232)</li> </ul>			<p>Après ajustement de la survie sur les variables (sexe, âge, IMC, origine géographique, mode de contamination, score de fibrose, naïfs, génotype, consommation d'alcool, diabète, HTA, variables biologiques, score de MELD)</p> <p>Mortalité de toutes causes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-traités par AADS vs non traités HR=0,34 (IC 95% =[0,22-0,55]) p &lt; 0,0001</li> </ul> <p>CHC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-traités par AADS vs non traités HR=0,57 (IC95% =[0,40-0,81] p= 0,0016</li> </ul> <p>Décompensation de cirrhose</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- traités par AADS vs non traités HR=0,95 (IC95% =[0,48-1,89]) p= 0,89</li> </ul>	
--	---	--	--	--	--

-Autres 43% (3116/7232)
Temps médian depuis le diagnostic du VHC
-15 (8-21) ans
-inconnu 252
Prétraités 57% (4159/7324)
Naïfs 43% (3165/7324)
G1 67% (4818/7227)
G2 6% (420/7227)
G3 13% (918/7227)
G4 13% (918/7227)
G5/6/7 2% (153/7227)
F0,1 ou 2: 41% (2805/6800)
F3 17% (1172/6800)
F4 42% (2823/6800)
APRI
-1,2 (1,55)
-Inconnu 625
FIB 4
-2,9 (2,96)
-inconnu 633
MELD
-< 13 92% (2426/2629)
-13-20 5% (143/2629)
->20 2% (60)
Diabètes
-non 87% (6375/7270)

-oui 13% (945/7270)
HTA
-non 70% (5105/7266)
-oui 30% (7266)
Anémie
-non 92% (6303/6879)
-oui 8% (576/6879)
Albumine
- ≥ 30 99% (6160/6239)
- < 30 1-% (79/6239)
TP
- ≥ 70% 95% (6041/6360)
- <70% 5% (319/6360)
Plaquettes
- ≥ 100 000 per µl 91% (6232/6830)
- < 100 000 per µl 9% (598/6830)
ALAT
- ≤ 5 X N 94% (6646/7050)
> 5 X N 6% (404/7050)
ASAT
- ≤ 5 X N 96% (6701/7013)
-> 5 X N 4% (312/7013)
AFP
- ≤ 5,5 ng/ml 52% (2647/5072)
-> 5 ng/ ml 48% (2425/5072)
ATCD d'abus d'alcool

	<p>-non 72% (5251/7255)</p> <p>-oui 28% (2004/7255)</p> <p>Excès d'alcool à l'inclusion</p> <p>-non 97% (7104/7344)</p> <p>-oui 3% (240/7344)</p> <p>Groupe non traité par AADs n = 2551</p> <p>Age médian 54 (47-62) ans</p> <p>Hommes 46% (1174/2551)</p> <p>IMC kg/m2</p> <p>-&lt;18,5 3% (82/2457)</p> <p>-18,5-25 57% (1387/2457)</p> <p>-&gt;25-30 28% (683/2457)</p> <p>-&gt; 30 12% (295/2457)</p> <p>Français 63% (1559/2491)</p> <p>Europe de l'est 3% (85/2491)</p> <p>Afrique du Nord 10% (245/2491)</p> <p>Asie 3% (76/2491)</p> <p>Afrique sub-Saharienne 10% (258/2491)</p> <p>Autres 11% (268/2491)</p> <p>Transmission</p> <p>-UDIV 25% (608/2434)</p> <p>-TS 29% (711/2434)</p> <p>-Autres 46% (1115/2434)</p> <p>Temps médian depuis le diagnostic du VHC</p> <p>-14 (7-20) ans</p>				
--	--	--	--	--	--

-inconnu 157				
Prétraités 39% (974/2516)				
Naïfs 61% (1542/2516)				
G1 64% (1531/2375)				
G2 10% (231/2375)				
G3 9% (211/2375)				
G4 14% (344/2375)				
G5/6/7 3% (68/2375)				
F0,1 ou 2: 84% (1895/2223)				
F3 6% (136/2223)				
F4 10% (222/2223)				
APRI				
-0,62 (0,85)				
-Inconnu 449				
FIB 4				
-1,78 (1,89)				
-inconnu 449				
MELD				
-< 13 90% (157/175)				
-13-20 6% (10/175)				
->20 5% (8/175)				
Diabète				
-non 92% (2277/2475)				
-oui 8% (198/2475)				
HTA				
-non 76% (1878/2467)				



-oui 24% (589/2467)
Anémie
-non 92% (2014/2191)
-oui 8% (177/2191)
Albumine
- ≥ 30 99% (1751/1763)
- < 30 1-% (12/1763)
TP
- ≥ 70% 97% (1921/1972)
- <70% 3% (51/1972)
Plaquettes
- ≥ 100 000 per µl 98% (2106/2156)
- < 100 000 per µl 2% (50/2156)
ALAT
- ≤ 5 X N 98% (2247/2286)
> 5 X N 2% (39/2286)
ASAT
- ≤ 5 X N 97% (2198/2256)
-> 5 X N 3% (58/2256)
AFP
- ≤ 5,5 ng/ml 74% (1051/1416)
-> 5 ng/ ml 26% (365/1416)
ATCD d'abus d'alcool
-non 76% (1868/2471)
-oui 24% (603/2471)
Excès d'alcool à l'inclusion

		-non 96% (2459/2251) -oui 4% (92/2251)				
<b>Ioannou G, 2019</b> <b>Gastroenterology</b> <b>(82)</b>	Données de la VHA	105 310 traitements initiés durant 16 ans du 1/1/2000 jusqu'au 31/12/2015	Diagnostic de cirrhose et de CHC	Calcul du risque de CHC selon l'évolution du FIB-4 pendant le suivi analysé comme une covariable temps-dépendant ou selon la variation du FIB-4 dans l'année suivant le traitement	CIRRHOSE	Niveau de preuve 2
<b>US</b> <b>Veterans Health Administration (VHA)</b> <b>168 VA Medical centers et 1053 cliniques</b>	Analyses descriptives stratifiées selon le FIB-4 de l'incidence annuelle du CHC chaque année après le traitement antiviral	51828 RVS Suivi après le traitement jusqu'au 14/02/2019 Exclusion de -1317 patients car CHC avant le traitement ou dans les 180 jours. -80 patients car décès dans les 80 jours à partir du début du traitement ou moins de 180 jours de suivis -826 patients transplantés avant le traitement antiviral -470 sans FIB-4 initial  Inclusion de 48135 patients -9784 naïfs -38351 prétraités -29033 traités par AADs ± RBV (59,7% SOF/LDV) -19102 traités par IFN ± RBV (n = 14943) ou IFN + AADs 1ère génération (boceprevir, telaprevir, siméprevir ou sofosbuvir) (n = 4159) Dans le suivi après traitement en moyenne de 5,4 ans apparition de 1509 CHC	-à partir des codes de cirrhose ou de complications (ascite, Varices avec ou sans hémorragie, encéphalopathie, ILA, Sd hépato-rénal ou sd hépato-pulmonaire) codés au moins 2 fois avant l'initiation du traitement. -Identification des cas incidents de CHC diagnostiqués pour la 1ère fois au moins 180 j après le début du traitement antiviral à partir des codes de CHC documentés au moins 2 fois.  Calcul FIB-4 avant et après RVS (dans l'année suivant le début du		CHC chez 850/9784 patients pendant suivi moyen de 3,9 ans Incidence du CHC chez les patients ayant une cirrhose = 2,2/100 PA Incidence du CHC chez les patients ayant une cirrhose, traités par AADs et avec FIB-4 initial $\geq 3,25 = 3,66/100$ PA vs FIB-4 initial $< 3,25 = 1,16/100$ PA HRa 2,14 ; IC95% 1,66-2,75 Incidence du CHC chez les patients avec cirrhose traités par IFN et avec FIB-4 initial $\geq 3,25 = 2,67/100$ PA FIB-4 initial $< 3,25 = 0,68/100$ PA HRa 2,78 ; IC95% 1,91-4,03 PAS DE CIRRHOSE CHC chez 659/38351 patients pendant suivi moyen de 5,8 ans Incidence du CHC chez les patients n'ayant pas de cirrhose = 0,3/100 PA Incidence du CHC chez les patients n'ayant pas de cirrhose traitée par AADs et avec	Baisse significative de l'incidence annuelle du CHC sur 4 ans de suivi chez les patients traités par AADs sans baisse significative chez ceux traités par AADs sur 10 ans de suivi  Patients avec cirrhose avant la RVS gardent un risque de CHC > 2% par même si le FIB-4 diminue  Patients sans cirrhose et FIB-4 $\geq 3,25$ avant la RVS ont un risque de CHC

<p>Cirrhose pré traitement</p> <p>Age moyen 61 ans</p> <p>Hommes 97%</p> <p>Caucasiens 56%</p> <p>Diabète 35%</p> <p>Conso OH 46%</p> <p>Usage drogues 34%</p> <p>*Traitement par IFN (n=2251)</p> <p>-Fib-4 &lt; 3,25 (n = 1208)</p> <p>G1 69,9%</p> <p>G2 13,7%</p> <p>G3 9,1%</p> <p>G4 1,4%</p> <p>G manquant 6%</p> <p>VHB 2,5%</p> <p>VIH 0,8%</p> <p>Complications de cirrhose 18,1%</p> <p>Score de MELD 7,9 (± 3,5)</p> <p>Bili g/dl 0,6 (± 0,4)</p> <p>INR 1,2 (± 1,4)</p> <p>creat mg /dl 1 (± 0,5)</p> <p>-Fib-4 ≥ 3,25 (n = 1043)</p> <p>G1 61,9%</p> <p>G2 13,8%</p> <p>G3 15,2%</p>	<p>traitement et dans le suivi ;</p> <p>4groupes</p> <p>a. FIB-4 ≥ 3,25 initial et après RVS (si tous ≥ 3,25)</p> <p>b.FIB-4 initial ≥ 3,25 et &lt; 3,25 après RVS (si un au moins &lt; 3,25)</p> <p>c.FIB-4 &lt; 3,25 initial et après RVS (si tous &lt;3,25)</p> <p>d.FIB-4 initial &lt; 3,25 et ≥ 3,25 après RVS (si un au moins ≥ 3,25)</p> <p>Influence des modifications du FIB-4 dans l'année suivant le traitement et durant le suivi</p> <p>Niveau du FIB-4 (≥ 3,25 ou &lt; 3,25) = covariable temps-dépendant</p> <p>Chaque patient analysé dans la catégorie FIB-4 bas pendant la période où son FIB-4 était bas et dans la</p>	<p>FIB-4 initial ≥ 3,25 = 1,22/100 PA vs</p> <p>FIB-4 initial &lt; 3,25 = 0,24/100 PA</p> <p>HRa 3,56 ; IC95% 2,74-4,63</p> <p>Incidence du CHC chez les patients n'ayant pas de cirrhose traitée par IFN et avec</p> <p>FIB-4 initial ≥ 3,25 = 1,07/100 PA</p> <p>FIB-4 initial &lt; 3,25 = 0,14/100 PA</p> <p>HRa 5,11 ; IC95% 3,94-6,62</p> <p>Evolution du risque de CHC après RVS chez les patients ayant une cirrhose</p> <p>Baisse significative de l'incidence annuelle du CHC sur 4 ans de suivi chez les patients traités par AADs</p> <p>avec FIB-4 initial ≥ 3,25 de 3,8% à 1 an à 2,4% à 4 ans</p> <p>avec FIB-4 &lt; 3,25 de 1,4% à 1 an à 0,5% à 4 ans</p> <p>Aucune baisse de l'incidence annuelle du CHC sur plus de 10 ans de suivi chez les patients traités par IFN</p> <p>avec FIB-4 initial ≥ 3,25 : 2%</p> <p>avec FIB-4 initial &lt; 3,25 : 1%</p>
--	--	--

<p>G4 0,7%</p> <p>G manquant 8,3%</p> <p>VHB 1,8%</p> <p>VIH 2,8%</p> <p>Complications de cirrhose 27,4%</p> <p>Score de MELD 8,8 (± 3,7)</p> <p>Bili g/dl 0,9 (± 0,5)</p> <p>INR 1,4 (± 1,6)</p> <p>creat mg/dl 0,9 (± 0,4)</p> <p>*Traitement par AADs seuls</p> <p>(n = 7533)</p> <p>-Fib-4 &lt; 3,25 (n = 2546)</p>	<p>catégorie FIB-4 élevé pendant la période où son FIB-4 était élevé</p>	<p>Évolution du risque de CHC après RVS chez les patients n'ayant pas de cirrhose</p> <p>FIB-4 initial ≥ 3,25 pas de déclin du risque</p> <p>FIB-4 initial &lt; 3,25 risque faible maintenu</p> <p>AVEC FIB-4 INITIAL ≥ 3,25 et &lt; 3,25 après RVS : = REDUCTION DU RISQUE DE CHC</p> <p>Cirrhose et FIB 4 initial ≥ 3,25 et traitement par AADs</p> <p>50% ont un FIB-4 &lt; 3,25 dans l'année post RVs</p>
<p>G1 88,8%</p> <p>G2 5,9%</p> <p>G3 3%</p> <p>G4 0,9%</p> <p>G manquant 1,4%</p> <p>VHB 1,8%</p> <p>VIH 3,8%</p> <p>Complications de cirrhose 12,1%</p> <p>Score de MELD 8,6 (± 4,0)</p> <p>Bili g/dl 0,6 (± 0,4)</p> <p>INR 1,2 (± 1,2)</p> <p>creat mg/dl 1,1 (± 0,6)</p> <p>-Fib-4 ≥ 3,25 (n = 4987)</p> <p>G1 85,5%</p>		<p>↓ significative de l'incidence annuelle de CHC si FIB-4 &lt; 3,25 dans l'année qui suit RVS (2,45%) vs si FIB-4 ≥ 3,25 (5,08%)</p> <p>HRa 0,59 ; IC 95% 0,47-0,72)</p> <p>↓ significative de l'incidence annuelle de CHC si FIB-4 &lt; 3,25 après RVS dans le suivi (2,87%) vs si FIB-4 ≥ 3,25 (4,43%)</p> <p>HRa 0,76 ; IC 95% 0,62-0,94)</p> <p>Mêmes résultats si traitement par IFN</p> <p>Risques résiduels de CHC après AADs 2,87% et après IFN 2,21% par an si FIB-4 &lt; 3,25 après RVS</p> <p>Pas de cirrhose et FIB 4 initial ≥ 3,25 et traitement par AADs</p>

G2 6,7%  
 G3 5,6%  
 G4 0,6%  
 G manquant 1,6%  
 VHB 1,7%  
 VIH 3,1%  
 Complications de cirrhose 31,7%  
 Score de MELD 9,6 (± 3,7)  
 Bili g/dl 1 (± 0,7)  
 INR 1,3 (± 1,2)  
 creat mg /dl 1 (± 0,4)

Sans cirrhose pré traitement  
 Age moyen 58 ans  
 Hommes 96%  
 Caucasiens 56%  
 Diabète 22%  
 Conso OH 39%  
 Usage ddrogues 32%  
 \*Traitement par IFN (n=16851)  
 -Fib-4 < 3,25 (n = 14921)

G1 54%  
 G2 22,4%  
 G3 11,4%  
 G4 0,6%  
 G manquant 11,6%

80% ont un FIB-4 < 3,25 dans l'année après RVS  
 ↓ significative de l'incidence annuelle de CHC si FIB-4 < 3,25 dans l'année qui suit RVS (0,95%) vs si FIB-4 ≥ 3,25 (2,39%)  
 HRa 0,47 ; IC 95% 0,33-0,49  
 ↓ significative de l'incidence annuelle de CHC si FIB-4 < 3,25 après RVS dans le suivi (1,02%) vs si FIB-4 ≥ 3,25 (1,63%)  
 HRa=0,61 ; IC95% =[0,41-0,91]  
 Mêmes résultats si traitement par IFN  
 Risques absolus résiduels de CHC après AADs (1,02%) et après IFN (0,92%) par an si FIB 4 < 3,25 après RVS  
  
 Risques annuels de CHC chez les patients avec FIB-4 ≥ 3,25 après RVS 2,39% après AADs et 1,93% après IFN  
  
 AVEC FIB-4 INITIAL < 3,25 et ≥ 3,25 après RVS : = AUGMENTATION DU RISQUE DE CHC  
 Cirrhose et FIB 4 initial < 3,25 et traitement par AADs  
 9,5% ont un FIB-4 ≥ 3,25 dans l'année post RVs

VHB 1%
VIH 2%
Bili g/dl 0,6 (± 0,4)
INR 1,1 (± 1,0)
creat mg /dl 1 (± 0,4)
-Fib-4 ≥ 3,25 (n = 1930)
G1 51,5%
G2 19,3%
G3 15%
G4 0,6%
G manquant 13,7%
VHB 1,2%
VIH 2,4%
Bili g/dl 0,8 (± 0,6)
INR 1,1 (± 0,7)
creat mg /dl 0,9 (± 0,2)
*Traitement par AADs seuls
(n = 7533)
-Fib-4 < 3,25 (n = 16818)
G1 84,6%
G2 9,7%
G3 3,8%
G4 0,8%
G manquant 1%
VHB 1%
VIH 4,9%

↑ significative de l'incidence annuelle de CHC si FIB-4 ≥ 3,25 dans l'année qui suit RVS (2,29%) vs si FIB-4 < 3,25 (1,02%)  
 HRa 2,18 ; IC95% 1,16-4,09

↑ significative de l'incidence annuelle de CHC si FIB-4 ≥ 3,25 après RVS dans le suivi (2,75%) vs si FIB-4 < 3,25 (0,93%)  
 HRa 3,17 ; IC95% 1,87-5,37)

Mêmes résultats si traitement par IFN

Pas de cirrhose et FIB 4 initial < 3,25 et traitement par AADs

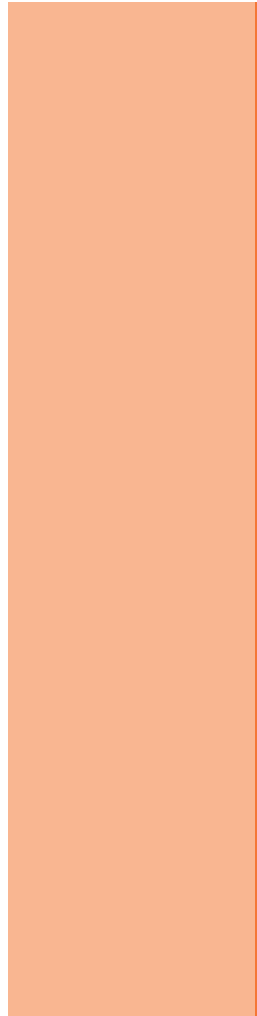
4,8% ont un FIB-4 ≥ 3,25 dans l'année après RVS

↑ significative de l'incidence annuelle de CHC si FIB-4 ≥ 3,25 dans l'année qui suit RVS (0,47%) vs si FIB-4 < 3,25 (0,24%)  
 HRa=1,92 ; IC95% =[0,93-3,94]

↑ significative de l'incidence annuelle de CHC si FIB-4 ≥ 3,25 après RVS dans le suivi (0,9%) vs si FIB-4 < 3,25 (0,19%)  
 HRa=4,10 ; IC95% =[2,54-6,62]

Mêmes résultats si traitement par IFN

Risques absolus résiduels de CHC faibles après AADs (0,47%)



Bili g/dl 0,6 ( $\pm$  0,4)  
INR 1,1 ( $\pm$  0,9)  
creat mg dl 1,0 ( $\pm$  0,5)  
-Fib-4  $\geq$  3,25 (n = 4682)  
G1 84,1%  
G2 8,6%  
G3 5,1%  
G4 0,7%  
G manquant 1,5%  
VHB 1,5%  
VIH 5,1%  
Bili g/dl 0,8 ( $\pm$  0,5)  
INR 1,2 ( $\pm$  0,8)  
creat mg /dl 1 ( $\pm$  0,4)

et après IFN (0,35%) par an si FIB 4  $\geq$  3,25 après RVS

FIB-4 initial et post traitement  $\geq$  3,25 = les plus à risque de CHC

FIB-4 initiale et post traitement  $<$  3,25 = les moins à risque de CHC

Cirrhose et FIB 4  $<$  3,25 avant et post traitement

Risque absolu de CHC  $<$ 1% par an

Cirrhose et FIB 4  $\geq$  3,25 avant et post traitement

Risque absolu de CHC 5% par an après AADs

Sans cirrhose et FIB 4  $<$  3,25 avant et post traitement

Risque absolu de CHC  $<$ 1% par an

Sans cirrhose et FIB 4  $\geq$  3,25 avant et post traitement

Risque absolu de CHC  $>$ 2% par an

### **Proposition de recommandations**

Chez les malades ayant un CHC, éligibles à un traitement curatif, il est recommandé de discuter la place du traitement antiviral par rapport au traitement du CHC au cas par cas en RCP hépatites et en RCP oncologique. (Grade A)

Il est recommandé de traiter par AADs les patients n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A et un CHC, éligibles à un traitement à visée curative par résection hépatique ou ablation percutanée, le plus tôt possible y compris avant le traitement du CHC à condition que cela ne retarde pas son traitement. (AE)

Il est recommandé de débiter le traitement par AADs avant le traitement à visée curative du CHC sans en retarder la date pour permettre d'éviter des décompensations de cirrhose post procédure grâce à l'inactivation rapide de la maladie virale sous traitement. (AE)

Il n'est pas recommandé, en l'absence de données probantes sur le sur-risque de récurrence du CHC après le traitement par AADs, de retarder le traitement antiviral de 4 à 6 mois après le traitement à visée curative du CHC. (AE)

Il est recommandé chez les patients ayant un CHC, inscrits sur liste de transplantation hépatique, d'initier le traitement par AADs avant la transplantation pour faciliter les traitements d'attente loco-régionaux et pour réduire les sorties de liste pour progression tumorale. (Grade B)

Il peut être recommandé chez les patients ayant un CHC, inscrits sur liste de transplantation hépatique dont le délai prévisible d'attente est court (< 3 mois), d'initier le traitement antiviral après la transplantation. (AE)

Chez les malades ayant un CHC éligibles à un traitement palliatif, il est recommandé de discuter l'indication du traitement par AADs et sa place par rapport au traitement du CHC au cas par cas en RCP hépatites et en RCP oncologique selon le pronostic des patients et les bénéfices potentiels attendus. (AE)

Il est recommandé de traiter par AADs pour le VHC les patients ayant un CHC selon les recommandations générales appliquées aux patients n'ayant pas de CHC. (Grade A)



# 14. Quel traitement dans un contexte de transplantation d'un organe solide autre que le foie ?

## 14.1. Transplantation rénale

L'infection par le VHC est associée à une moins bonne fonction du greffon rénal et à une diminution de sa survie.

Le VHC est associé à une augmentation des causes de mortalité de toutes causes et de mortalité hépatique chez les patients transplantés rénaux, même si la maladie cardiovasculaire reste la principale cause de décès.

La cirrhose est un facteur de mauvais pronostic de survie après transplantation rénale. Il est nécessaire d'évaluer la fibrose hépatique avant la transplantation rénale. En cas de cirrhose avec hypertension portale, en échec du traitement antiviral ou d'inéligibilité au traitement antiviral, une greffe combinée foie-rein doit être discutée.

L'infection par le VHC chez les patients greffés rénaux est associée à un risque augmenté de progression de la fibrose hépatique.

L'idéal est de traiter les patients inscrits sur liste de greffe rénale, en dialyse, ou en cas d'IR terminale non dialysée (cf chapitre dédié).

Après la greffe, la combinaison SOF/VEL et la combinaison GLE/PIB pendant 12 semaines donnent d'excellents taux de RVS (> 95%) (3,4). Si la combinaison GLE/PIB est choisie, il faut surveiller les taux sériques d'immunosuppresseurs dans le même laboratoire d'analyse médicale et en ajuster leur dosage pendant toute la durée du traitement et 1 mois après le traitement. Après l'arrêt de GLE/PIB, les posologies initiales d'immunosuppresseurs (avant le commencement du traitement par AADs) doivent être reprises et les doses adaptées en fonction des taux sériques.

Il faudra être particulièrement attentif chez ces patients au DFG.

## 14.2. Transplantations cœur, poumon, pancréas, intestin

Il convient de traiter les patients préférentiellement avant la greffe selon les recommandations générales des patients non-inscrits sur liste.

Après la greffe, les données sont limitées. L'expérience accumulée en greffes hépatique et rénale suggère que le traitement est possible avec des taux de RVS attendus élevés et une tolérance satisfaisante (3).

Le traitement par SOF/VEL pendant 12 semaines, sans interaction médicamenteuse ou le traitement par GLE/PIB pendant 12 semaines en surveillant les dosages sériques des immunosuppresseurs dans le même laboratoire d'analyse médicale et ajustant leur dosage pendant toute la durée

du traitement et 1 mois après le traitement sont recommandés. Après l'arrêt de GLE/PIB, les posologies initiales d'immunosuppresseurs (avant le commencement du traitement par AADs) doivent être reprises et les doses adaptées en fonction des taux sériques.

On attirera l'attention sur une vigilance nécessaire avec l'emploi du sofosbuvir en cas de transplantation cardiaque.

### **14.3. Traitement des patients receveurs VHC négatifs transplantés avec un greffon VHC positif.**

Pour augmenter le pool de greffons, il est possible de proposer à des patients non infectés par le VHC des greffons VHC positifs.

Le risque de transmission au receveur existe en cas de greffon avec une sérologie VHC positive et un ARN du VHC négatif et il est très élevé en cas de greffon avec sérologie VHC positive et ARN du VHC positif.

Le traitement de ces patients après la greffe donne de très bons taux de RVS mais la transplantation d'un organe venant d'un donneur virémique à un receveur non virémique peut se compliquer d'une infection aiguë de type fibrose hépatique cholestasienne et de glomérulopathie de novo.

Dans ce contexte, l'évaluation de la qualité du greffon hépatique est indispensable (inspection, histologie) : un greffon hépatique avec fibrose avancée  $\geq$  F3 doit être abandonné, un greffon avec fibrose F0 F1 accepté. Le cas d'un greffon avec une fibrose intermédiaire (F2) n'est pas à ce jour statué.

En transplantation hépatique, le bénéfice en termes d'espérance de vie de ce type de greffe est observé si le receveur a un MELD  $\geq$  20 et surtout  $\geq$  28. En cas de MELD  $<$  20, il ne faut pas proposer de greffon VHC positif à un receveur négatif si l'accès au traitement n'est pas garanti, ce qui n'est pas le cas en France.

En transplantation rénale, le traitement par AADs des receveurs est associé à des taux très élevés de RVS dans quelques études, sans effet délétère sur la fonction du greffon à court terme.

Savoir s'il faut traiter en préemptif en commençant les AADs avant ou le jour de la greffe rénale (en péri-opératoire) ou traiter de façon décalée en commençant le traitement après la confirmation de la virémie positive du receveur reste à déterminer. Un traitement préemptif par SOF/VEL dont la durée optimale est à déterminer permettrait probablement de prévenir 100% des infections.

Quelques données existent en transplantation cardiaque, pulmonaire, et montrent qu'un traitement préemptif par GLE/PIB pendant 8 semaines (91) ou par SOF/VEL pendant 4 semaines (92) en commençant quelques heures après la greffe est associé à des taux de RVS élevés.

Une association de GLE/PIB + ezetimibe donnée 1 fois avant la greffe puis 1 fois par jour pendant 7 jours après la greffe chez 30 transplantés (poumon, rein-cœur, rein-pancréas) a permis un taux de RVS de 100% (93).

Un consentement doit être signé par le receveur avant la transplantation d'un organe provenant d'un donneur ayant une sérologie VHC positive, que l'ARN du VHC soit positif ou négatif.

**Tableau 40 : Recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
EASL, J Hepatol 2020 (3) Europe	EASL recommendations on treatment of hepatitis C : final update of the series	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
AASLD-ISDA 2020 (4) USA	AASLD/ISDA HCV guidance panel. Recommendations for testing, managing and treating Hepatitis C. Updated August 27, 2020	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non

**Tableau 41 : Résultats des recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<p><b>EASL, J Hepatol 2020 (3) Europe</b></p>	<p>Traitement de l'hépatite C chez les patients transplantés pour un organe solide autre que le foie</p> <p>Traitement des patients transplantés non infectés par le VHC par un organe VHC positif</p>	<p>Les patients transplantés d'un organe solide autre que le foie incluant le rein, le cœur, le poumon, le pancréas ou l'intestin grêle devraient être traités de leur infection virale C avant ou après la greffe. (A)</p> <p>Avant la transplantation du rein, cœur, cœur, poumon, pancréas ou intestin grêle, les patients sur liste de greffe peuvent être traités selon les recommandations appliquées à la population générale. (A)</p> <p>Après la transplantation, les patients transplantés d'un organe solide incluant rein, cœur, cœur, poumon, pancréas ou intestin grêle, devraient être traités par SOF/VEL pendant 12 semaines sans nécessité d'ajustements des doses des immunosuppresseurs. (B)</p> <p>Après la transplantation, les patients transplantés d'un organe solide incluant rein, cœur, cœur, poumon, pancréas ou intestin grêle, peuvent être traités par GLE/PIB pendant 12 semaines mais les concentrations sériques des immunosuppresseurs doivent être surveillées et les doses ajustées pendant et après le traitement. (B)</p> <p>Les organes de donneurs ayant des Ac anti VHC positifs et un ARN du VHC positif peuvent être transplantés à un receveur ayant un ARN du VHC positif. (B)</p> <p>L'utilisation d'organes ARN du VHC positifs pour des receveurs ayant un ARN du VHC négatif est possible, à la condition que ce soit permis par les autorités locales, qu'un consentement soit obtenu et qu'un traitement antiviral rapide après la greffe soit garanti. (B)</p> <p>L'utilisation de greffons hépatiques ARN du VHC positifs et fibrose F2 ou F3 n'est pas recommandée. (B)</p> <p>Le traitement des receveurs ayant un ARN du VHC négatif transplantés avec un organe ARN du VHC positif est identique au traitement des patients transplantés ayant une hépatite C chronique. (B)</p> <p>Le traitement prophylactique/préemptif de l'infection virale C chez les receveurs ayant un ARN du VHC négatif transplantés avec un organe ARN du VHC positif, en commençant juste avant la transplantation est une option mais des études supplémentaires doivent déterminer le schéma et la durée pré et post transplantation idéale. (C)</p>
<p><b>AASLD-ISDA 2020 (4)</b></p>	<p>Traitement en post transplantation rénale</p>	<p>Il est recommandé de traiter les patients transplantés rénaux, ayant une hépatite C chronique de G1-6, naïfs et non prétraités par AADs, n'ayant pas ou ayant une cirrhose compensée par :</p>

## USA

Recommandations concernant l'utilisation de donneurs d'organes virémiques pour le VHC pour des receveurs non infectés par le VHC

-GLE/PIB 12 semaines (A pour les non cirrhotiques et B pour les cirrhoses compensées)

-SOF/VEL 12 semaines (B)

Il est recommandé de traiter les patients transplantés rénaux, ayant une hépatite C chronique de G1-6, prétraités par AADs, n'ayant pas ou ayant une cirrhose compensée par

-SOF/VEL/VOX 12 semaines ± RBV (B)

Le consentement éclairé devrait comprendre

-les risques de transmission à partir d'un donneur virémique pour le VHC

-les risques de maladie hépatique si le traitement du VHC n'est pas disponible ou est un échec

-les risques de dysfonction du greffon

-les risques de complications extra-hépatiques comme les maladies rénales associées au VHC

-les risques de transmission au partenaire

-les bénéfices en réduisant l'attente sur liste et la mortalité sur liste

-les conséquences inconnues à long terme (hépatiques et extra-hépatiques de l'exposition au VHC, même si la guérison est obtenue. (A)

Recommandations concernant la période du traitement antiviral des receveurs non infectés par le VHC recevant un greffon hépatique virémique pour le VHC

-Traitement dans les 2 semaines suivant la transplantation hépatique mais de préférence la 1ère semaine par un schéma pangénotypique quand le patient est stable cliniquement. (B)

Recommandations de traitement des receveurs n'ayant pas l'hépatite C transplantés avec un greffon hépatique virémique pour le VHC

-GLE/PIB 12 semaines (A)

-SOF/VEL 12 semaines (A)

Recommandations concernant la période du traitement antiviral des receveurs non infectés par le VHC recevant un greffon solide non hépatique virémique pour le VHC

-Traitement prophylactique (immédiatement pré-greffe ou J0 post greffe) / préemptif (J0 ou dans la 1ère semaine post greffe dès que le patient est stable) par un schéma pangénotypique. (B)

Recommandations de traitement des receveurs n'ayant pas l'hépatite C, transplantés avec un greffon solide non hépatique virémique pour le VHC

-GLE/PIB 8 semaines (A)

-SOF/VEL 12 semaines (A)

Tableau 42 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
<b>Reau N, 2018</b> <b>Hepatology (79)</b>  <b>Australie</b> <b>Canada</b> <b>Espagne</b> <b>Italie</b> <b>Nouvelle Zélande</b> <b>Porto Rico</b> <b>UK</b> <b>USA</b>	Essai de phase 3 Simple bras En ouvert Multicentrique MAGELLAN 2	VHC G1-6 Naïfs ou pré-traités par IFN, IFN peg± RBV ou SOF+ RBV ± IFN peg G3 pré-traités exclus Non cirrhotiques -PBH: fibrose METAVIR ≤ 3, Ishak ≤ 4 ou -FS < 12,5 kPa ou -FT ≤ 0,48 et APRI < 1 Transplantés hépatiques ou rénaux (donneurs cadavériques ou vivants ≥ 3 mois) Traitement IS stable 100 patients inclus  Transplantés rénaux (TR) n=20 Age médian 56 (39-70) ans Hommes 55% (11) Caucasiens 55% (11) G1a 30% (6) G1b 55% (11) G3 10% (2)	GLE/PIB 300/120 mg 12 semaines	Critère principal RVS12 en ITT en ITTm Tolérance	*RVS12 en ITT et en ITTm TR 100% (20) *Aucun échec virologique *Aucun échec non virologique *Tolérance n= 100 EI de tous grades 85% EI liés au traitement 48% EI grade 3 ou plus 12% EI grade 3 ou plus liés au traitement 3% EI sévères 8% EI sévères liés au traitement 2% EI conduisant à l'arrêt du traitement 1% Décès 0 EI communs ≥ 10% des patients - Fatigue 22% -Céphalées 22% -Nausées 12% -Prurit 12% -Diarrhée 10% Anomalies biologiques -Plaquettes < 50x10 <sup>9</sup> /l 1%	Niveau de preuve 2  GLE/PIB 12 sem efficace bien toléré après TR

G4 5% (1)  
IMC moyen (DS) 27,3 (6,7) kg/m<sup>2</sup>  
F0-F1 90% (18)  
F3 10% (2)  
DFGe initial ml/min/1,73m<sup>2</sup>  
-< 60 55% (11)  
≥ 60-<90 35% (7)  
≥ 90 10% (2)  
Plaquettes ≥ 90 x 10<sup>9</sup>/l 100% (20)  
Albumine ≥ 35 g/l 95% (19)  
Temps médian depuis la transplantation  
132,1 (4,6-564,3) mois  
Traitement IS  
-ciclosporine 20% (4)  
-tacrolimus 55% (11)  
-Autres 25% (5)  
Traitement antérieur par AADs 20% (4)  
-à base d'IFN 20% (4)  
Pré-traités avant la greffe 15% (3)  
Pré-traités après la greffe 5% (1)  
Réponse au traitement antérieur  
-Echappement/non réponse 10% (2)  
-Rechute 5% (1)  
-Inconnue ou autre 5% (1)

-INR > 2,5 x N 1%  
-ALAT > 5 x N 1%  
-Bilirubine T > 3 x N 1%  
-clairance créatinine < 30 ml/min  
2%  
\*Traitement IS durant le traitement par GLE/PIB  
-Pas de changement des doses médianes quotidienne de ciclosporine (100 mg/j) everolimus (1,25 mg/j) et sirolimus (1 mg /j)  
-Baisse de la dose médiane quotidienne de tacrolimus de 2,75 à 2 mg/j entre l'initiation et le 7eme jour du traitement puis stabilisation



### Proposition de recommandations

Il est recommandé de traiter par AADs les patients infectés par le VHC préférentiellement avant la greffe rénale, lorsqu'ils sont inscrits sur liste, en dialyse ou en cas d'IR terminale non dialysée (cf chapitre dédié). (Grade A)

Il est recommandé de traiter les patients en dialyse ou ayant une IR terminale non dialysée par GLE/PIB qui est le traitement de choix. (Grade A)

En cas de traitement après la greffe rénale, il est recommandé de traiter les patients infectés par le VHC par SOF/VEL pendant 12 semaines sans risque d'interaction médicamenteuse ou par GLE/PIB pendant 12 semaines en surveillant les taux sériques d'immunosuppresseurs dans le même laboratoire d'analyse médicale et en ajustant leur dosage pendant toute la durée du traitement et 1 mois après le traitement. (Grade B)

Il est recommandé à l'arrêt de GLE/PIB, de reprendre les posologies initiales d'immunosuppresseurs (avant le commencement du traitement par AADs) et d'adapter les posologies en fonction des taux sériques. (AE)

Il est recommandé d'être attentif chez ces patients, au débit de filtration glomérulaire (CKD EPI), particulièrement en cas de traitement avec le sofosbuvir. (AE)

### Proposition de recommandations

Il est recommandé de traiter les patients infectés par le VHC préférentiellement avant la greffe (cœur, poumon, pancréas, intestin) selon les recommandations générales des patients non-inscrits sur liste. (Grade B)

En l'absence de traitement pré-greffe, l'expérience accumulée en greffes hépatique et rénale suggère que le traitement antiviral par AADs est possible après la greffe d'organe solide autre que le foie et le rein, avec des taux de RVS attendus élevés et une tolérance satisfaisante. (AE)

Il est recommandé de traiter pour le VHC les patients après la greffe d'organe solide autre que le foie et le rein par SOF/VEL pendant 12 semaines, sans risque d'interaction médicamenteuse ou par GLE/PIB pendant 12 semaines en surveillant les taux sériques d'immunosuppresseurs dans le même laboratoire d'analyse médicale et en ajustant leur dosage pendant toute la durée du traitement et 1 mois après le traitement. (AE)

Il est recommandé à l'arrêt de GLE/PIB, de reprendre les posologies initiales d'immunosuppresseurs (avant le commencement du traitement par AADs) et d'adapter les posologies en fonction des taux sériques. (AE)

Il est recommandé en cas de traitement par AADs après la greffe cardiaque, une vigilance particulière avec le sofosbuvir, dont l'utilisation doit être validée par les cardiologues. (AE)

### Proposition de recommandations

Il est recommandé de pouvoir transplanter les organes d'un donneur ayant des anticorps anti VHC positifs et un ARN du VHC positif à un receveur ayant un ARN du VHC positif. (Grade A)

Il est recommandé de pouvoir transplanter les organes d'un donneur ayant des anticorps anti VHC positifs et un ARN du VHC positif à un receveur ayant un ARN du VHC négatif, après en avoir informé le receveur, obtenu son accord et si le traitement antiviral après la greffe est garanti. (Grade A)

Il n'est pas recommandé en transplantation hépatique d'utiliser des greffons ARN du VHC positif dont la fibrose est  $\geq$  F2. (Grade B)

Il est recommandé de traiter les patients ayant un ARN du VHC négatif, recevant un greffon ARN du VHC positif par AADs comme les receveurs ayant un ARN du VHC positif. (Grade A)

Il est recommandé de pouvoir traiter ces patients pré-emptivement en commençant les AADs juste avant ou le jour de la greffe (en péri-opératoire) pour éviter la contamination du greffon. (AE)

# 15. Quel traitement dans un contexte de greffe de moelle

## 15.1. Allogreffe de moelle

L'hépatite C chez les patients dans un contexte d'allogreffe de moelle est associée à un risque augmenté de morbi-mortalité (94). Les allogreffés de moelle ayant une hépatite C peuvent développer des complications liées à la transplantation incluant des maladies veino-occlusives/syndrome d'obstruction des sinusoides (MVO/SOS) potentiellement mortelles, des maladies du greffon contre l'hôte (GVH), des décompensations hépatiques et des fibroses hépatiques cholestasiantes avec un risque de décès lié au foie. Le VHC est aussi un facteur de risque de toxicité hépatique des médicaments, pouvant conduire à des retards de traitement et/ou à des réductions de doses ayant potentiellement un impact négatif sur la survie (95). Le traitement du VHC peut réduire ces complications. Le risque d'interactions médicamenteuses entre les AADs et certains traitements dont les anti-calcineurines et les azolés est à prendre en compte.

Les experts américains recommandent de traiter le VHC par AADs si possible avant l'allogreffe de moelle (94)

Après l'allogreffe de moelle, les patients suivants doivent être traités pour le VHC sans délai : ceux qui développent une fibrose hépatique cholestasiente, ceux dont la maladie hépatique se décompense et les patients greffés pour des désordres lymphoprolifératifs liés au VHC.

Après la greffe de moelle le traitement du VHC peut être retardé jusqu'à la restauration immunitaire chez les patients n'ayant pas les critères précédents.

Si l'allogreffe est urgente, le traitement pendant ou au décours de l'allogreffe de moelle est aussi possible.

Tous les patients ayant une chance de survie à long terme après la greffe doivent être traités par AADs.

Les traitements pangénotypiques doivent être recommandés selon les recommandations appliquées à la population générale. La RBV doit être évitée chez ces patients.

Il est important chez ces patients très immunodéprimés de bien confirmer la RVS.

## 15.2. Autogreffe de moelle

Comme dans le cadre de l'allogreffe de moelle, les patients infectés par le VHC candidats à une autogreffe de moelle sont à risque de progression accélérée de leur maladie hépatique, de fibrose hépatique cholestasiente et de décès lié au foie, de toxicité hépatique des médicaments pouvant conduire à des retards de traitement et/ou à des réductions de doses ayant potentiellement un impact négatif sur la survie (95).

Le traitement du VHC est recommandé dans un contexte d'autogreffe de moelle.

La place du traitement par rapport au traitement hématologique se discute (avant pendant ou après).

Si l'autogreffe peut être décalée de plus de 3 mois, le traitement par AADs avant l'autogreffe paraît justifié, ce que recommandent les experts américains (94).

Après l'autogreffe de moelle les patients suivants devraient être traités pour le VHC sans délai : ceux qui développent une fibrose hépatique cholestasiente, ceux dont la maladie hépatique se décompense et les patients greffés pour des désordres lymphoprolifératifs liés au VHC.

Après la greffe de moelle le traitement peut être retardé jusqu'à la restauration immunitaire chez les patients n'ayant pas les critères précédents. On peut proposer de différer les AADs après la fin de la chimiothérapie afin de prévenir les toxicités surajoutées et les interactions médicamenteuses (96,97).

Tous les patients ayant une chance de survie à long terme après la greffe doivent être traités par AADs.

Des données récentes sur peu de patients suggèrent qu'il est possible de traiter par AADs dans le même temps que la chimiothérapie d'induction et le traitement de conditionnement en prenant en compte les interactions médicamenteuses (96).

Les traitements pangénotypiques doivent être recommandés selon les recommandations appliquées à la population générale. La RBV doit être évitée chez ces patients.

Il est important chez ces patients très immunodéprimés de bien confirmer la RVS.

Tableau 43 :

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
<b>Torres HA, 2015</b> <b>Biol Blood Marrow Transplant (94)</b> <b>USA</b>	Hepatitis C virus infection among hematopoietic cell transplant donors and recipients: American society for blood and marrow transplantation task force recommendations.	OUI	VHC Donneurs et receveurs de cellules souches hématopoïétiques	OUI	OUI	R oui V non

Tableau 44 :

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<p><b>Torres HA, 2015</b>  <b>Biol Blood Marrow Transplant (94)</b>  <b>USA</b></p>	<p>Quand traiter les candidats à la greffe de moelle (auto ou allo) et les survivants après la greffe</p>	<p>Quand cela est possible, les candidats à l'auto ou allogreffe de moelle infectés par le VHC devraient commencer le traitement antiviral sous traitement et devraient terminer le traitement avant la greffe. (B)</p> <p>Après la greffe de moelle les patients suivants devraient être traités pour le VHC sans délai :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-patients qui développent une fibrose hépatique cholestasiente</li> <li>-patients ayant une cirrhose qui se détériore après la greffe</li> <li>-patients greffés pour des désordres lymphoprolifératifs liés au VHC. (A)</li> </ul> <p>Après la greffe de moelle le traitement peut être retardé jusqu'à la restauration immunitaire chez les patients n'ayant pas les critères précédents. (A)</p> <p>Tous les patients ayant une survie à long terme après la greffe devraient être traités par ADVs. (A)</p> <p>Le traitement antiviral devrait être prescrit par des experts en étroite collaboration avec l'équipe d'hématologie. (A)</p> <p>Les recommandations dataient de 2015, il n'y a pas de recommandations avec les schémas pangénotypiques.</p>

### **Proposition de recommandations**

Il est recommandé de dépister le VHC chez tous les patients en attente de greffe de moelle (auto ou allogreffe). (Grade A)

Il est recommandé de traiter les patients infectés par le VHC, ayant une indication de/ou ayant eu une greffe de moelle (auto ou allo greffe) par AADs selon les recommandations appliquées à la population générale, après discussion en RCP. (Grade A)

Il est recommandé de traiter le VHC par AADs, si possible avant l'auto ou l'allo-greffe de moelle. (AE)

Il est recommandé en cas d'urgence hématologique de traiter le VHC par AADs pendant ou au décours de la greffe de moelle (auto ou allo), et de porter une attention particulière aux interactions médicamenteuses. (AE)

# 16. Quel traitement chez les enfants-adolescents ?

## 16.1. Quand les dépister ?

Le dépistage de l'hépatite C est proposé

- dès l'âge de 18 mois par une recherche de l'ARN du VHC en cas de risque de contamination pendant la grossesse (2eme trimestre)
- en cas de transfusions sanguines hors de France
- chez des migrants mineurs
- chez des enfants adoptés
- en cas de facteur de risque

## 16.2. Traitement des 3-11 ans et des 12-17ans

Il est recommandé de traiter par AADs les enfants-adolescents, sans urgence en dehors d'exceptionnelles formes sévères, mais avant la fin de la puberté pour éviter les pertes de vue.

Les autorisations de mise sur le marché en France ont été délivrées pour des enfants de 3 ans et plus, pour SOF/LDV, SOF/VEL et GLE/PIB.

Il y a peu d'études avec les antiviraux directs et elles concernent un nombre restreint de patients.

Il est possible d'attendre la fin de la puberté en raison de l'absence de recul sur la croissance et la puberté de ces nouveaux traitements et de traiter donc à partir de 12 ans.

Il est souhaitable que le traitement soit initié et suivi par un pédiatre spécialiste.

La grande majorité des enfants et adolescents sont naïfs de traitement.

Les adolescents entre 12 et 17 ans, naïfs ou prétraités par INF ou IFN peg + RBV ± inhibiteur de protéase de 1ère génération (TPV ou BOC) ou ± SOF ou SOF + RBV, n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child Pugh A doivent être traités selon les mêmes schémas pangénotypiques que les adultes par SOF/VEL 400/100 mg pendant 12 semaines ou GLE/PIB 300/120 pendant 8 semaines.

Les enfants de 3 à 11 ans, naïfs ou prétraités, par INF ou IFN peg + RBV ± inhibiteur de protéase de 1ère génération (TPV ou BOC) ou ± SOF ou SOF + RBV, n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child Pugh A peuvent être traités selon les schémas pangénotypiques par SOF/VEL 1 fois par jour pendant 12 semaines selon leur poids ( $\geq 17$  kg SOF/VEL 200/50 mg et  $< 17$  kg SOF/VEL 150/37,5 mg) ou par GLE/PIB 1 fois par jour avec de la nourriture pendant 8 semaines selon leur poids (30-44 kg GLE/PIB 250/100 mg, 20-29 kg GLE/PIB 200/80 mg, 12-19 kg GLE/PIB 150/60 mg) (102–104).

La combinaison qui bénéficie du plus de recul chez les enfants et adolescents à ce jour est SOF/LDV qui peut donc encore être proposée surtout en cas de génotype 1 chez des patients naïfs n'ayant pas de cirrhose (98–101).

Si le génotype est connu, en cas d'infection par un génotype 1, 4, 5 ou 6 (hors sous types non lusuels), les adolescents entre 12 et 17 ans, naïfs ou prétraités par INF ou IFN peg + RBV ±



inhibiteur de protéase de 1ère génération (TPV ou BOC) ou  $\pm$  SOF ou SOF + RBV, n'ayant pas de cirrhose, peuvent être traités par SOF/LDV 400/90 mg 1 fois par jour pendant 12 semaines (raccourci à 8 semaines si G1 et naïf) et les enfants de 3 à 11 ans, naïfs ou prétraités par INF ou IFN peg + RBV  $\pm$  inhibiteur de protéase de 1ère génération (TPV ou BOC) ou  $\pm$  SOF ou SOF + RBV, n'ayant pas de cirrhose peuvent être traités par SOF/LDV 200/45 mg (17-35 kg) ou 150/33,75 mg (< 17 kg) 1 fois par jour pendant 12 semaines (raccourci à 8 semaines si G1 et naïf) (98–101).

**Tableau 45 : Recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
EASL, J Hepatol 2020 (3) Europe	EASL recommendations on treatment of hepatitis C : final update of the series	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
AASLD-ISDA 2020 (4) USA	AASLD/ISDA HCV guidance panel. Recommendations for testing, managing and treating Hepatitis C. Updated August 27, 2020	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non

Tableau 46 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<p><b>EASL, J Hepatol 2020 (3)</b> <b>Europe</b></p>	<p>Traitement de l'hépatite C chez les adolescents et les enfants</p>	<p>Tous les enfants nés de mère infectés par le VHC devraient être testés pour le VHC à partir de 18 mois. (A)</p> <p>Les adolescents âgés de 12 à 17 ans, naïfs ou prétraités, n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A devraient être traités selon les recommandations générales appliquées aux adultes par SOF/VEL 12 semaines ou GLE/PIB 8 semaine. (A)</p> <p>Les enfants âgés de 3 à 11 ans, naïfs ou prétraités, n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A peuvent être traités par :</p> <p>SOF/VEL 12 semaines selon leur poids</p> <p>-&gt; 17 kg : SOF 200 mg et VEL 50 mg en 1 cp ou 4 granules de SOF 50 mg et VEL 12.5 mg</p> <p>-&lt; 17 kg : SOF 150 mg et VEL 37.5 mg de 3 granules de SOF 50 mg et VEL 12.5 mg. (B)</p> <p>Les enfants âgés de 3 à 11 ans, naïfs ou prétraités, n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A peuvent être traités par GLE/PIB 1 fois par jour 12 semaines en sachets contenant 50 mg de GLE et 20 mg de PIB :</p> <p>-entre 30 et 44 kg : GLE 250 mg et PIB 100 mg soit 5 sachets avec de la nourriture en 1 prise</p> <p>-entre 20 et 29 kg : GLE 200 mg et PIB 80 mg soit 4 sachets avec de la nourriture en 1 prise</p> <p>-entre 12 et 19 kg : GLE 150 mg et PIB 60 mg soit 3 sachets avec de la nourriture en 1 prise. (B)</p>
<p><b>AASLD-ISDA</b> <b>2020</b> <b>USA</b></p>	<p>VHC chez l'enfant</p>	<p>Tous les enfants nés de mère infectés par le VHC devraient être testés pour le VHC à partir de 18 mois. (A)</p> <p>Les enfants qui ont des Ac anti VHC positifs après 18 mois devraient avoir une recherche de l'ARN du VHC à partir de 3 ans pour confirmer l'infection chronique. (A)</p> <p>La fratrie de l'enfant ayant une transmission maternelle du VHC devraient être testés s'ils ont la même mère. (A)</p> <p>Les enfants infectés par le VHC ne posent aucun problème de transmission aux autres enfants et peuvent participer à tous les activités scolaires et extrascolaires sans restriction. (A)</p> <p>Des conseils sur les modes de transmission doivent être donnés aux parents et aux enfants et les techniques pour éviter une exposition sanguine expliquées. (A)</p>

Les traitements par AADs sont approuvés chez tous les enfants et adolescents adolescents  $\geq 3$  ans, quel que soit la sévérité de la maladie. (A)

Les manifestations extra-hépatiques comme une cryoglobulinémie, des rashes, une glomerulonéphrite et une fibrose avancée devraient conduire un traitement rapide pour diminuer les futures morbidité et mortalité. (A)

Il est recommandé de traiter les enfants et adolescents infectés par le VHC, naïfs ou prétraités par INF n'ayant pas ou ayant une cirrhose compensée par

-GLE/PIB selon le poids pour les enfants  $\geq 3$  ans quel que soit le génotype pendant 8 semaines (16 semaines en cas de G3 chez les patients prétraités). (A)

-SOF/VEL selon le poids pour les enfants  $\geq 3$  ans quel que soit le génotype pendant 12 semaines. (A)

- SOF/LDV selon le poids pour les enfants  $\geq 3$  ans de G 1, 4, 5 ou 6 pendant 12 semaines. (A)

Tableau 47 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
<b>Balistreri WF</b> <b>2017</b> <b>Hepatology</b> <b>(98)</b> <b>24 sites</b> <b>Australie</b> <b>UK</b> <b>US</b>	Etude en ouvert Phase 2 Multicentrique	12 - < 18 ans G 1 Naïfs ou prétraités par IFN Non cirrhotique ou cirrhose compensée sur biopsie antérieure ou histoire clinique Si statut inconnu = cirrhose inconnue  107 patients sélectionnés 100 patients inclus 99 traitement complets 2 perdus de vue après fin de traitement 97 traitement complets et suivi S12  Age médian 15 ans (12-17) Filles 63% (63/100) Caucasiens 90% (90/100) IMC médian 21 (13-37) kg/m2  Transmission périnatale 84% (84/100) Transfusion sanguine 2% (2/100) Transmission inconnue 7% (7/100) Contact avec personne infectée 2% -(2/100)	Après analyse PK intensive sur 10 enfants LDV/SOF 90/400 mg 1 fois par jour sans nourriture 12 semaines	Critère principal d'efficacité RVS12 Critère principal de tolérance Taux d'EI Taux d'arrêt des traitement liés aux EI Croissance Critère principal dePK AUC <sub>tau</sub> et C <sub>max</sub> SOF GS-331007 LDV	*RVS12 Total 98% (98/100) -Naïfs: 98% (78/80) -Prétraités 100% (20/20) *Aucun échec virologique %Échecs non virologiques 2% (2/100) = 2 PDV *Tolérance EI 71% (71) EI grade 3 ou 4 0% EI sévère 0% EI conduisant à arrêt du traitement 0% Décès 0 % EI ≥ 5% des patients -Céphalées 27% (27) -diarrhée 14% (14) -Fatigue 13% (13) -Nausées 11% (11) -Vomissements 11% (11) -Toux 10% (10)	Niveau de preuve 2

IVDU 5% (5/100)  
Naïfs 80% (80/100)  
Prétraités 20% (20/100)  
-Non réponse 13% (13/100)  
-Rechute/échappement 6% (6/100)  
-Intolérant IFN 1% (1/100)

Cirrhose  
-Non 42% (42/100)  
-Oui 1% (1/100)  
-Inconnue 57% (57/100)

G1a 81% (81/100)  
G1b 19% (19/100)

-Douleurs oropharyngées 10% (10)  
-Douleurs abdominales 7% (7)  
-Douleurs abdominales hautes 7% (7)  
- rhinopharyngite 7% (7/100)  
-Congestion nasale 6% (6)  
-Infection respiratoire haute 6% (6)  
-dysménorrhée 5% (5)

Anomalies biologiques  
-Amylase > 2N (grade 3) 3% (3)  
-ASAT > 10 N 1% (1)  
-Bilirubine > 2,5 N 1% (1)  
-CPK ≥ 10 N 1% (1)  
-Hb < 10 g/dl 1% (1)  
-INR > 2 1% (1)  
-lymphocytes < 500 /mm<sup>3</sup> 1% (1)  
-Potassium > 6,5 mmol/l 1% (1)

\*Pas d'effet significatif sur les stades de puberté de Tanner au suivi S12

\*PK



Sofosbuvir	
AUC <sub>tau</sub> (ng•h/ml)	2180 (26,6) vs adultes 1380 (34)
%GMR adolescents vs adultes	160 (138-185)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	1140 (57,2) vs adultes 659 (34)
%GMR adolescents vs adultes	156 (127-190)
GS-331007	
AUC <sub>tau</sub> (ng•h/ml)	12 700 (13,7) vs adultes 12 500 (29,2)
%GMR adolescents vs adultes	105 (91-122)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	1010 (21,5) vs adultes 736 (28,2)
%GMR adolescents vs adultes	139 (120-161)
Ledipasvir	
AUC <sub>tau</sub> (ng•h/ml)	10200 (50,9) vs adultes 8530 (60,8)
%GMR adolescents vs adultes	127 (95-170)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	564 (41,2) vs adultes 364 (51,4)
%GMR adolescents vs adultes	162 (125-209)

					Ctau (ng/ml) 319 (71,5) vs adultes 247 (59,2)  %GMR adolescents vs adultes 128 (95-172)  GMR ratio géométrie moyenne	
<b>Murray KF 2018 Hepatology (99)  31 sites Australie Nouvelle Zélande UK US</b>	Etude en ou- vert  Phase 2  Multicentrique	6 - <12 ans G 1, 3, 4, 5 ou 6  Naïfs ou prétraités par IFN  Sans cirrhose ou avec F4 compensée sur biopsie antérieure ou histoire clinique  Si statut inconnu = cirrhose inconnue    97 screenés 92 enfants inclus 92 traitement complets   Age médian 9 ans (6-11) Garçons 59% (54/92) Caucasiens 79% (73/92) IMC médian 17 (13-31) kg/m2 Poids médian 30 (17-76) kg/m2 Transmission périnatale 97% (89/92) Transfusion sanguine 1% (1/92) Transmission inconnue 2% (2/92) Naïfs 79% (72/92)	Après analyse PK inten- sive sur 12 enfants  LDV/SOF  22,5/100 mg  1 fois par jour avec ou sans nourriture   ± ribavirine  < 47 kg 15 mg/kg/j 47-49 kg 600 mg /j 50-65 800 mg /j 66-80 kg 1000mg /j  Tous LDV/SOF 12 se- maines  Sauf 1 F4 prétraité G1 LDV/SOF 24 semaines  Et 2 G3 prétraités sans et avec cirrhose	Critère principal d'efficacité  RVS12   Critère principal de tolérance  Taux d'EI  Taux d'arrêt des traitement liés aux EI  Croissance   Critère principal de PK  AUCtau et Cmax  SOF GS-331007 LDV	*RVS12 Total 99% (91/92)  LDV/SOF 12 99% (88/89)  LDV/SOF 24 100% (1/1) LDV/SOF + RBV 24 100% (2/2)  *Échecs virologiques 1 rechute à suivi S4 (G1a, F4, naïve LDV/SOF 12)  *Tolérance LDV/SOF 12 EI 70% (62/89) EI grade 3 ou 4 0% EI sévère 1% (1/89) EI conduisant à arrêt du traitement 0% Décès 0 % EI ≥ 5% des patients  -Céphalées 18% (16/89)	Niveau de preuve 2



	<p>Prétraités 21% (20/92)</p> <p>-Non-réponse 17% (16/92)</p> <p>-Rechute/échappement 3% (3/92)</p> <p>-Intolérant IFN 1% (1/92)</p> <p>Cirrhose</p> <p>-Non 38% (35/92)</p> <p>-Oui 2% (2/92)</p> <p>-Inconnue 60% (55/92)</p> <p>G1a 83% (77/92)</p> <p>G1b 11% (10/92)</p> <p>G1 I 2% (2/92)</p> <p>G3a 2% (2/92)</p> <p>G4a/4c/4d 2% (2/92)</p>	LDV/SOF + RBV 24 semaines		<p>- fièvre 17% (15/89)</p> <p>-Douleurs abdominales 16% (14/89)</p> <p>-Fatigue 15% (13/89)</p> <p>-Vomissements 15% (13/89)</p> <p>-Toux 14% (12/89)</p> <p>-Diarrhée 14% (12/89)</p> <p>-Douleurs oro-pharyngées 11% (10/89)</p> <p>-Nausées 10% (9/89)</p> <p>-Rash 9% (8/89)</p> <p>-Infection respiratoire haute 8% (7/89)</p> <p>-Congestion nasale 6% (5/89)</p> <p>-Vertiges 6% (5/89)</p> <p>EI sévères</p> <p>-Douleurs abdominales 1% (1/89)</p> <p>Gastroentérite 1% (1/89)</p> <p>Abcès dentaire 1% (1/89)</p> <p>Anomalies biologiques</p> <p>-Amylase &gt; 2 à 5N (grade 3) 2% (2/89)</p> <p>-Hb 7 g/dl à &lt; 9 g/dl ou ↓ 4,5 g/dl depuis le départ (grade 3) 1% (1/89)</p>
--	---	---------------------------	--	--

				<p>-PNN &lt; 500 /mm3 (grade 4) 1% (1/89)</p> <p>LDV/SOF 24</p> <p>EI 100% (1/)</p> <p>EI grade 3 ou 4 0%</p> <p>EI sévère %</p> <p>EI conduisant à arrêt du traitement 0%</p> <p>Décès 0 %</p> <p>EI ≥ 5% des patients</p> <p>-Toux 100% (1/1))</p> <p>-Congestion nasale 100% (1/1)</p> <p>LDV/SOF + RBV 24</p> <p>EI 100% (2/2)</p> <p>EI grade 3 ou 4 0%</p> <p>EI sévère 0%</p> <p>EI conduisant à arrêt du traitement 0%</p> <p>Décès 0 %</p> <p>EI ≥ 5% des patients</p> <p>-Céphalées 50% (1/2)</p> <p>- Fièvre 50% (1/2)</p> <p>-Fatigue 50% (1/2)</p> <p>-Vomissements 50% (1/2)</p>
--	--	--	--	--

				<p>-Toux 50% (1/2)</p> <p>-Nausées 50% (1/2)</p> <p>*PK</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>AUCtau (ng•h/ml) 1600 (29,7) vs adultes 1380 (34)</p> <p>%GMR enfants vs adultes 116 (101-133)</p> <p>Cmax (ng/ml) 906 (36) vs adultes 659 (34)</p> <p>%GMR enfants vs adultes 139 (116-167)</p> <p>GS-331007</p> <p>AUCtau (ng•h/ml) 8140 (31,6) vs adultes 12 500 (29,2)</p> <p>%GMR enfants vs adultes 65,2 (56,9-74,7)</p> <p>Cmax (ng/ml) 772 (24,4) vs adultes 736 (28,2)</p> <p>%GMR enfants vs adultes 106 (92,8-122)</p> <p>Ledipasvir</p> <p>AUCtau (ng•h/ml) 7520 (58,0) vs adultes 8530 (60,8)</p> <p>%GMR enfants vs adultes 86,9 (66,5-114)</p>
--	--	--	--	--

						<p>Cmax (ng/ml) 432 (51,3) vs adultes 364 (51,4)</p> <p>%GMR enfants vs adultes 116 (92,1-147)</p> <p>Ctau (ng/ml) 248 (67,5) vs adultes 247 (59,2)</p> <p>%GMR enfants vs adultes 91,1 (69,5-120)</p> <p>CLcr (ml/min<sup>2</sup>) 159 (19,2) vs adultes 108 (29,4)</p> <p>%GMR enfants vs adultes 1501 (132-172)</p> <p>Pas d'effet sur les stades de puberté de Tanner</p>	
<p><b>Schwarz KB 2020</b></p> <p><b>Hepatology (100)</b></p> <p><b>US 9</b></p> <p><b>Australie</b></p> <p><b>UK 2</b></p>	<p>Étude en ouvert</p> <p>Phase 2</p> <p>Multicentrique</p>	<p>3- &lt; 6 ans</p> <p>G 1,3 4 5 ou 6</p> <p>Naïfs ou prétraités</p> <p>Sans cirrhose ou avec F4 compensée sur biopsie antérieure ou histoire clinique</p> <p>Si statut inconnu = cirrhose inconnue</p> <p>34 enfants inclus</p> <p>33 traitements complets (1 arrêt de traitement)</p> <p>Age médian 5 ans (3-5)</p> <p>US 85% 29/34</p> <p>Filles 71% (24/34)</p> <p>Caucasiens 79% (37/34)</p>	<p>Après analyse PK intensive sur 13 enfants</p> <p>LDV/SOF selon le poids</p> <p>33,75/150 mg si &lt; 17 kg</p> <p>Ou 45/200 mg si ≥ 17 kg</p> <p>1 fois par jour avec ou sans nourriture</p> <p>Paquet de granules 11,25 mg de LDV et 50 mg de SOF</p> <p>Soit</p> <p>3 paquets si &lt; 17 kg</p> <p>4 paquets si ≥ 17 kg</p>	<p>Critère principal d'efficacité</p> <p>RVS12</p> <p>Critère principal de tolérance</p> <p>Taux d'EI</p> <p>Taux d'arrêt des traitements liés aux EI</p> <p>Croissance</p> <p>Critère principal PK</p> <p>AUCtau et Cmax</p>	<p>*RVS</p> <p>97% (33/34) en ITT</p> <p>*Aucun échec virologique</p> <p>*Tolérance</p> <p>EI 74% (25/34)</p> <p>EI grade 3 ou 4 0%</p> <p>EI sévère lié au traitement 0%</p> <p>EI conduisant à arrêt du traitement 3% (1/34)</p> <p>EI ≥ 10% patient</p>	<p>Niveau de preuve 2</p>	

Transmission périnatale 100% (34/34)  
 Poids médian 19 (11-34) kg  
 < 17 kg 71% (24/34)  
 Taille médiane 107 (89-120) cm  
 IMC médian 16 -13-25) kg/m2  
 Naïfs 100% (34/34)  
 G1a 82% (28/34)  
 G1b 15% (5/34)  
 G4 3% (1/34)  
 Cirrhose  
 Non 41% 14/34)  
 Oui 0%  
 Inconnue 59% (20/34)

Durée  
 12 semaines  
 G1 et F4 : 24 semaines  
 Évaluation pharmacocinétique (PK) intensive chez 14 patients naïfs et non cirrhotiques ou cirrhose inconnue dont au moins 4 < 17 kg et 4 ≥ 17 kg

SOF  
 GS-331007  
 LDV

-Vomissements 24% (8/34)  
 -Toux 21% (7/34)  
 -fièvre (21% (4/34)  
 -Rhinorrhée 18% (6/34)  
 -angine à streptocoques 12% (4/34)  
 \*Croissance entre J0 et suivi S24 :  
 Pas d'effet sur poids, taille et IMC ajustés sur âge et stades de puberté de Tanner  
 \*PK  
 Sofosbuvir  
 AUCtau (ng•h/ml) 2500 (16,5) vs adultes 1380 (34)  
 %GMR enfants vs adultes 188 (143-246)  
 Cmax (ng/ml) 1420 (55,5) vs adultes 659 (34)  
 %GMR enfants vs adultes 192 (161, 230)  
 GS-331007  
 AUCtau (ng•h/ml) 11 700 (29,1) vs adultes 12 500 (29,2)  
 %GMR enfants vs adultes 94 (82,107)

					<p>Cmax (ng/ml) 1000 (23,3) vs adultes 736 (28,2)</p> <p>%GMR enfant vs adultes 138 (121, 157)</p> <p>Ledipasvir</p> <p>AUCtau (ng•h/ml) 9320 (35,2) vs adultes 8530 (60,8)</p> <p>%GMR enfants vs adultes 120 (93-156)</p> <p>Cmax (ng/ml) 531 (28,5) vs adultes 364 (51,4)</p> <p>%GMR enfants vs adultes 158 (126-197)</p>	
<p><b>Serranti D 2021</b></p> <p><b>J pediatero Gastroenterol Nutr (101)</b></p> <p><b>Italie</b></p> <p><b>12 centres</b></p>	<p>Étude prospective</p> <p>En ouvert</p> <p>Multicentrique</p> <p>Vie réelle</p>	<p>VHC</p> <p>12- &lt;18 ans</p> <p>78 adolescents consécutifs inclus</p> <p>76 traitements complets</p> <p>Age médian 15,2 ans</p> <p>Filles 53,8%</p> <p>G1 82,1%</p> <p>G3 2,5%</p> <p>G4 15,4%</p>	<p>SOF/LDV</p> <p>400/90 mg ± RBV</p>	<p>Critère principal</p> <p>RVS 12</p>	<p>*RVS12</p> <p>98,7%</p> <p>*Aucun échec virologique</p> <p>*Échecs non virologiques</p> <p>2 PDV</p> <p>*Tolérance</p> <p>Pas d'EI de grade 3 ou 4 ni d'EI sévères</p>	<p>Niveau de preuve 2</p>
<p><b>Jonas MM Hepatology 2019</b></p>	<p>Étude internationale</p>	<p>6 - 17 ans</p> <p>G1-4, 6</p> <p>Naïfs ou prétraités</p>	<p>*12 - 17 ans</p> <p>SOF/VEL</p> <p>400/100 mg</p>	<p>Critère principal</p> <p>Tolérance</p> <p>Concentrations plasmatiques</p>	<p>*Concentrations plasmatiques</p>	<p>Niveau de preuve 2</p>

<b>AASLD 748 A (102)</b>  <b>21 sites</b> <b>Belgique</b> <b>Italie</b> <b>UK</b> <b>USA</b>	En ouvert	-12 - 17 ans : n = 102 -6 - 11 ans : n = 73	1 fois par jour Ou SOF/VEL 200/50 mg	SOF GS-331007 et VEL  Critères secondaires Efficacité	Comparables à celles des adultes recevant une pleine dose de SOF VEL  *RVS -12-17 ans : 95% (97) G1 93% (71/76) G2 100% (6/6) G3 100% (12/12)) G4 100 (2/2) G6 100 (6/6) -6-11 ans :92% (67) G1 91% (51/56) G2 100% (2/2) G3 91% (10/11)) G4 100 (4/4) *Échecs virologiques -12 -17 ans : 1% (1) Rechute G1 -6-11 ans : 1% (1) Non répondeur G1 Pas d'échec virologique en cas de polymorphisme de résistance initial À la non-réponse NS5A L31V A la rechute pas de RAS *Échecs non virologiques
		*12-17 ans Age médian 15 (12-17) Hommes 49% (50/102) Caucasiens 73% (74/102) Poids moyen 61 (22-147) kg G1 74% (76/102) G2 6% (6/102) G3 12% (12/102) G4 2% (2/102) G5 6% (6/102) Prétraités 22% (22/102) Cirrhose 0% Transmission verticale 89% (91/102)	*6 - 11 ans SOF/VEL 200 /50 mg Ou granules x4 de SOF 50 mg et VEL 12.5 mg 1 fois par jour 12 semaines		
		*6-11 ans Age médian 8 (6-11) Hommes 48% (35/73) Caucasiens 90% (66/73) Poids moyen 30 (18-78) kg G1 77% (56/73) G2 3% (2/73) G3 15% (11/73)			

G4 5% (4/73)  
Prétraités 5% (4/73)  
Cirrhose 0%  
Transmission verticale 95% (69/73)

8 perdus de vue  
2 arrêts de traitement  
(crache ou n'arrive pas à avaler le traitement)  
\*Tolérance  
Comparable à adulte  
-12- 17 ans  
EI 76% (77)  
EI grade 3-4 2% (2)  
EI sévères 2% (2)  
EI sévères liés au traitement 0%  
EI conduisant à arrêt du traitement 0%  
EI les plus fréquents chez > 10% des patients  
-Céphalées 29% (30)  
-Fatigue 22% (22)  
-Nausées 17% (17)  
-Vomissements 9% (9)  
-Toux 9% (9)  
-Douleurs abdominales 6% (6)  
-Fièvre 10% (10)  
-Anomalies biologiques grade 3- 4 5% (5)  
-6- 11 ans  
EI 81% (59)



					<p>EI grade 3-4 1% (1)</p> <p>EI sévères 3% (2)</p> <p>EI sévères liés au traitement 1% (1)</p> <p>EI conduisant à arrêt du traitement 3% (2)</p> <p>EI les plus fréquents chez &gt; 10% des patients</p> <p>-Céphalées 15% (11)</p> <p>-Fatigue 12% (9)</p> <p>-Nausées 7% (5)</p> <p>-Vomissements 16% (12)</p> <p>-Toux 15% (11)</p> <p>Douleurs abdominales - 12% (9)</p> <p>-Fièvre 11% (8)</p>	
<p><b>Jonas MM, 2020</b></p> <p><b>Hepatology (103)</b></p> <p><b>20 centres</b></p> <p><b>US 9</b></p> <p><b>UK</b></p> <p><b>Canada 3</b></p> <p><b>Porto Rico</b></p> <p><b>Allemagne</b></p> <p><b>Belgique</b></p> <p><b>Russie</b></p>	<p>Étude non randomisée</p> <p>Phase 2/3</p> <p>En ouvert</p> <p>Multicentrique</p> <p>DORA Part 1</p>	<p>≥ 12 et &lt; 18 ans</p> <p>-G1-6</p> <p>-non cirrhotique ou cirrhose compensée</p> <p>- VIH + ou -</p> <p>-naifs ou prétraités</p> <p>- FT au screening</p> <p>48 inclus</p> <p>47 « dosés » analysés en ITT</p> <p>Fille 55% (26/47)</p> <p>Age médian 14 (12-17)</p>	<p>GLE/PIB</p> <p>300/ 120 mg</p> <p>Durée 8 à 16 semaines</p> <p>Selon</p> <p>-G</p> <p>-F4 ou non</p> <p>-Traitement antérieur ou non</p>	<p>Critère principal de PK</p> <p>Critère principal d'efficacité</p> <p>RVS12 en ITT</p> <p>Critères secondaires</p> <p>-Cmax et clairance du GLE/PIB</p> <p>-% d'échappement, de rechute et de réinfection</p>	<p>*PK</p> <p>-AUC24 GLE (ng.h/ml)</p> <p>Ado : 4 380 (157)</p> <p>[ 2 688 - 70 300]</p> <p>vs adultes 4 800 (122)</p> <p>[123 -297 000]</p> <p>-AUC24 PIB (ng.h/ml)</p> <p>Ado : 1 440 (47)</p> <p>[428 - 3 380]</p> <p>vs adultes 1 420 (57)</p> <p>[148 - 14 200]</p>	<p>Niveau de preuve 2</p>

<p><b>Japon</b> <b>Espagne</b></p>		<p>Poids 58 (32-109) kg Caucasiens 75% (35/47) G1 79% (37/47) -G1a 51% (24/47) -G1b 28% (13/47) G2 6% (3/47) G3 9% (4/47) G4 6% (3/47) Non cirrhotique 100% Naïfs 77% (36/47) Prétraités 23% (11/47) IFN Peg RBV 23% (11/47) F0F1 96% (45/47) F2 2% (1/47) F3 2% (1/47) VIH 4% (2/47) Polymorphisme initial NS5A 25% (11/44) Aucun 75% (33/44)</p>		<p>-Tolérance -Croissance et développement</p>	<p>*RVS12 100% (47/47) *Aucun échec virologique *Tolérance EI 87% (41/47) EI sévères 0% EI conduisant à arrêt du traitement 0% EI habituels (≥ 10%) -Rhino-pharyngite 26% (12/47) -Infection respiratoire haute 19% (9/47) -Céphalées 17% (5/47) -fatigue 11% (5/47) -douleurs oropharyngées 11% (5/47) -Fièvre 11% (5/47) *IMC et taille = pas de changement entre initial et fin de traitement Scores d'IMC et Taille ± 0,1 *Amélioration qualité de vie Moyenne de changement (entre initial et fin de traitement)</p>	
--	--	--	--	--	---	--

					Score psychosocial 2,4 (DS = 9,2) Score physique 2,0 (DS= 9,2) Score total 2,3 (DS= 7,7)	
<b>Jonas MM, 2021</b> <b>Hepatology (104)</b> <b>20 centres</b> <b>US 9</b> <b>UK</b> <b>Allemagne</b> <b>Porto Rico</b> <b>Canada 3</b> <b>Espagne</b> <b>Russie</b> <b>Japon</b> <b>Belgique</b>	Étude Phase 2/3 non randomisée en ouvert Multicentrique DORA Part 2	<p>≥ 3 et &lt; 12 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- G1-6</li> <li>- non cirrhotique ou cirrhose compensée</li> <li>- ± VIH</li> <li>- naïfs ou prétraités</li> <li>- FT au screening</li> </ul> <p>81 inclus 80 « dosés »</p> <p>*Cohorte 2 n = 29</p> <p>9 à &lt; 12 ans</p> <p>Fille 52% (15/29)</p> <p>Age médian 10 (9-11) ans</p> <p>Poids médian 37 (29-44) kg</p> <p>Caucasiens 72% (21/29)</p> <p>G1 66% (19/29)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-G1a 38% (11/29)</li> <li>-G1b 28% (8/29)</li> <li>G2 7% (2/29)</li> <li>G3 28% (8/29)</li> </ul>	<p>Après analyse PK intensive sur 17 enfants à la dose de</p> <p>GLE /PIB 40/15 mg</p> <p>Doses finales</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 30 kg à &lt; 45 kg</li> <li>GLE /PIB 250/100 mg</li> <li>≥ 20 kg à &lt; 30 kg</li> <li>GLE /PIB 200/80 mg</li> <li>12 kg à &lt; 20 kg</li> <li>GLE/PIB 150/60 mg</li> </ul> <p>Durée 8 à 16 semaines</p> <p>Selon</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- G</li> <li>- cirrhose ou non</li> <li>- Traitement antérieur ou non</li> </ul> <p>78 : 8 semaines</p> <p>1 G3 : 12 sem</p> <p>1 G3 : prétraités 16 sem</p>	<p>Critère principal de PK</p> <p>Critère principal d'efficacité RVS12 en ITT</p> <p>Critères secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Cmax et clairance du GLE/PIB</li> <li>-% d'échappement, de rechute et de réinfection</li> <li>-Tolérance</li> </ul>	<p>*PK</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 30 kg à &lt; 45 kg</li> <li>AUC24 GLE (ng.h/ml) 4 600 (644 – 34 200)</li> <li>AUC24 PIB (ng.h/ml) 1 720 (675 - 3 930)</li> <li>≥ 20 kg à &lt; 30 kg</li> <li>AUC24 GLE (ng.h/ml) 6 020 (831 – 41 300)</li> <li>AUC24 PIB (ng.h/ml) 1 700 (700 - 3 640)</li> <li>12 kg à &lt; 20 kg</li> <li>AUC24 GLE (ng.h/ml) 6 340 (924 – 43 300)</li> <li>AUC24 PIB (ng.h/ml) 1 410</li> </ul>	Niveau de preuve 2

G4 0%  
Naïfs 93% (27/29)  
Prétraités 7% (2/29)  
IFN Peg RBV 7% (2/29)  
Non cirrhotique 100%  
F0-F1 97% (28/29)  
F2 3% (1/29)  
Polymorphisme initial  
-NS5A 14% (4/29)  
-Aucun 86% (25/29)  
\*Cohorte 3 n = 27  
6 à < 9 ans  
Fille 63% (17/27)  
Age médian 7 (6-9) ans  
Poids médian 23 (20-34) Kg  
Caucasiens 67% (18/27)  
G1 81% (22/27)  
-G1a 44% (12/27)  
-G1b 37% (10/27)  
G2 0%  
G3 11% (3/27)  
G4 7% (2/27)  
Naïfs 100% (27/27)  
Non cirrhotique 100%  
F0-F1 96% (26/27)  
F2 4% (1/27)

(540 - 3 130)  
  
Versus  
Adultes  
AUC24 GLE (ng.h/ml)  
4 800  
AUC24 PIB (ng.h/ml)  
1430  
  
\*RVS12  
Total 96% (77/80)  
Cohorte 2  
93% (27/29)  
Cohorte 3  
100% (27/27)  
Cohorte 4  
96% (23/24)  
  
\*Échecs virologiques  
1 rechute à S+4  
(9 ans, G3, naïfs dose  
GLE PIB 40/15 mg, 8 se-  
maines, NS5A K30R et  
V31M initial et Y93H à la  
rechute)  
  
\*Échecs non virologiques

		<p>VIH 4% (1/27)</p> <p>Polymorphisme initial</p> <p>-NS5A 37% (10/27)</p> <p>-Aucun 63% (17/27)</p> <p>*Cohorte 4 n = 24</p> <p>3 à &lt; 6 ans</p> <p>Fille 50% (12/24)</p> <p>Age médian 4 (3-5) ans</p> <p>Poids médian 16 (13-21) Kg</p> <p>Caucasiens 67% (16/24)</p> <p>G1 71% (17/24)</p> <p>-G1a 58% (14/24)</p> <p>-G1b 13% (3/24)</p> <p>G2 0%</p> <p>G3 29% (7/24)</p> <p>G4 0%</p> <p>Naïfs 100% (24/24)</p> <p>Non cirrhotique 100%</p> <p>F0-F1 100% (24/24)</p> <p>Polymorphisme initial</p> <p>-NS5A 17% (4/23)</p> <p>-Aucun 83% (16/23)</p>			<p>2 arrêts précoces</p> <p>1 enfant de 3 ans ayant eu 1 seule dose</p> <p>1 enfant de 11 ans stop pour Rash à J4</p> <p>*Tolérance</p> <p>EI de tous grades 71% (57/80)</p> <p>EI liés au traitement 29% (23/80)</p> <p>EI sévères 0%</p> <p>EI conduisant à arrêt du traitement 1% (1/80)</p> <p>EI habituels (<math>\geq</math> 10% des enfants)</p> <p>-Vomissements 14% (11/80)</p> <p>-Céphalées 14% (11/80)</p> <p>-Diarrhée 10% (8/80)</p>	
<b>Indolfi G 2022</b>	Étude internationale Multicentrique phase 2	12 - 17 ans Tous G Naïf de AAD ou prétraités par AADs	SOF/VEL/VOX 400/100/100 mg 1 fois par jour	Critère principal d'efficacité RVS12	*RVS 100% (21/21)	Étude Niveau de preuve 2

<b>Hepatology (105)</b>  <b>10 sites</b> <b>Italie</b> <b>Pologne</b> <b>UK</b>	en ouvert	Sans ou avec F4 compensée Cirrhose -FT -Fib 4 -Apri -FS -Signes cliniques  21 adolescents Age médian 14 ans (12-16) Transmission perinatale 76% (16/21) Filles 66% (13/21) Caucasiens 76% (16/21) Naïfs 76% (16/21) Prétraités par AADs 0% Prétraités par IFN PEG ou IFN RBV 24% (5/21)  G1a 10% (2/21) G1b 19% (4/21) G2c 19% (4/21) G3a 43% (9/21) G4d 5% (1/21) G4d+4r 5% (1/21)  Cirrhose 0% FS médian 5,6 (4,6-7,9) kPa	Avec de la nourriture Naïfs sans cirrhose 8 sem Prétraités par AADs ou F4 12 sem (aucun)	Critère principal de tolérance Taux d'EI Taux d'arrêt des traitement liés aux EI Croissance  Critère principal PK AUCtau SOF GS-331007 VEL VOX	*Aucun échec virologique *Tolérance EI 71% (15/21) EI grade 3 ou 4 0% EI sévères liés au traitement 5% (1/21) EI conduisant à arrêt du traitement 0% EI > 1 patient -Douleurs abdominales 24% (5/21) -Céphalées 24% (5/21) -Nausées 19% (4/21) -Diarrhée 14% (3/21) -Fatigue 14% (3/21) -Rhinite 14% (3/21) -Asthénie 10% (2/21) -Toux 10% (2/21) -Vertiges 10% (2/21) EI hypotension sévère 5% (1/21) Hyperkaliémie grade 3 (> 7 mmol/l) 5% (1/21) *Croissance entre J0 et suivi S24 : pas d'effet sur poids, taille et IMC ajustés sur âge et stades de puberté de Tanner
--	-----------	---	--	---	--

	<p>FT</p> <p>F0 71% (15/21)</p> <p>F0f1 10% (2/21)</p> <p>F1 14% (3/21)</p> <p>F1-F2 5% (1/21)</p> <p>Apri médian 0,2 (0,2-0,8)</p> <p>FIB-4 médian 0,3 (0,2-0,5)</p> <p>Polymorphisme initial</p> <p>NS5A 48% (10/21)</p> <p>NS3 5% (1/21)</p> <p>NS5B 14% (3/21)</p>		<p>*PK</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>AUCtau (ng•h/ml) 2475 (50) vs adultes 1665 (30)</p> <p>%GMR Adolescents vs adultes 138 (124-153)</p> <p>Cmax (ng/ml) 1305 (70) vs adultes 678 (35)</p> <p>%GMR Adolescents vs adultes 163 (139-191)</p> <p>GS-331007</p> <p>AUCtau (ng•h/ml) 14 890 (21) vs adultes 12 834 (29)</p> <p>%GMR Adolescents vs adultes 118 (107-131)</p> <p>Cmax (ng/ml) 1278 (16) vs adultes 744 (28)</p> <p>%GMR Adolescents vs adultes 177 (159-196)</p> <p>Velpatasvir</p> <p>AUCtau (ng•h/ml) 6773 (35) vs adultes 4041 (49)</p> <p>%GMR Adolescents vs adultes 177 (147-212)</p> <p>Cmax (ng/ml) 622 (38) vs adultes 311 (56)</p> <p>%GMR Adolescents vs adultes 216 (175-266)</p>
--	---	--	--

					<p>Ctau (ng/ml) 92 (50) vs adultes 51 (65)</p> <p>%GMR Adolescents vs adultes 189 (154-230)</p> <p>Voxilaprevir</p> <p>AUCtau (ng•h/ml) 2206 (64) vs adultes 2577 (74)</p> <p>%GMR Adolescents vs adultes 89 (69-114)</p> <p>Cmax (ng/ml) 231 (84) vs adultes 192 (86)</p> <p>%GMR Adolescents vs adultes 120 (90-159)</p> <p>Ctau (ng/ml) 24 (72) vs adultes 47 (82)</p> <p>%GMR Adolescents vs adultes 52 (41-66)</p>
--	--	--	--	--	---



## Proposition de recommandations

Il est recommandé de dépister tous les enfants nés de mère infectée par le VHC à partir de 18 mois. (Grade A)

Il est recommandé de proposer le dépistage aux enfants-adolescents en cas d'antécédent de transfusions sanguines hors de France, chez les migrants mineurs, chez les enfants adoptés, ou en cas de facteur de risque. (Grade A)

Il est recommandé de traiter par AADs les enfants-adolescents, sans urgence en dehors d'exceptionnelles formes sévères, mais avant la fin de la puberté pour éviter les pertes de vue. (AE)

Il est recommandé de traiter les adolescents entre 12 et 17 ans, naïfs ou prétraités par IFN ou IFN peg + RBV ± inhibiteur de protéase de 1<sup>ère</sup> génération (TPV ou BOC) ou ± SOF ou SOF + RBV, n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A selon les mêmes schémas pangénotypiques que les adultes :

- SOF/VEL 400/100 mg en 1 prise pendant 12 semaines
- ou GLE/PIB 300/120 mg en 1 prise de 3 cp (100/40 mg) pendant 8 semaines. (Grade B)

Il est recommandé de traiter les enfants de 3 à 11 ans par :

- SOF/VEL 400/100 mg en 1 prise pendant 12 semaines
  - $\geq 17$  kg : SOF 200 mg et VEL 50 mg en 1 cp ou 4 granules de SOF 50 mg et VEL 12.5 mg
  - $< 17$  kg : SOF 150 mg et VEL 37.5 mg soit 3 granules de SOF 50 mg et VEL 12.5 mg

ou GLE/PIB 1 fois par jour pendant 8 semaines en sachets contenant 50 mg de GLE et 20 mg de PIB :

- entre 30 et 44 kg : GLE 250 mg et PIB 100 mg soit 5 sachets avec de la nourriture en 1 prise
- entre 20 et 29 kg : GLE 200 mg et PIB 80 mg soit 4 sachets avec de la nourriture en 1 prise
- entre 12 et 19 kg : GLE 150 mg et PIB 60 mg soit 3 sachets avec de la nourriture en 1 prise. (Grade B)

Il est proposé, si le génotype est connu, en cas d'infection par un génotype 1, 4, 5 ou 6 (hors sous types non usuels) de traiter les enfants et adolescents de 3 à 17 ans, naïfs ou prétraités, n'ayant pas de cirrhose par la combinaison SOF/LDV selon leur poids car cette bithérapie est celle pour laquelle les pédiatres ont le plus de recul :

- $\geq 35$  kg : SOF/LDV 400/90 mg 1 fois par jour pendant 12 semaines (durée raccourcie à 8 semaines si l'adolescent est naïf et infecté par un génotype 1)
- entre 17 et 35 kg : SOF 200 mg et LDV 45 mg en 1 prise pendant 12 semaines (durée raccourcie à 8 semaines si l'enfant est naïf et infecté par un génotype 1)
- $< 17$  kg : SOF 150 mg et LDV 33.75 mg en 1 prise pendant 12 semaines (durée raccourcie à 8 semaines si l'enfant est naïf et infecté par un génotype 1). (Grade A)

# 17. Quel traitement en cas d'usage de drogue intraveineuse et/ou de traitement de substitution ?

## 17.1. Principes généraux

Les patients usagers de drogue intraveineuse (UDIV) comprennent les anciens usagers et les usagers récents/actifs, avec ou sans traitement de substitution.

La prévalence du VHC est élevée, estimée, en Europe à 40% chez les UDIV récents/actifs (106). En France, la prévalence des anticorps anti VHC, était estimée, en 2011, entre 39.9 et 43.3% selon les méthodes statistiques utilisées (ANRS-Coquelicot Survey) (107). Dans un travail français, réalisé entre juin 2018 et février 2019 chez 89 UDIV ayant des anticorps anti VHC positifs, 38,6% d'entre eux avaient une PCR positive par test rapide à partir d'un buvard (108).

Les recommandations pour le dépistage du VHC dans cette population sont basées sur la forte prévalence de l'infection et la démonstration que la connaissance de leur statut induit des changements de comportement chez les UDIV. Le traitement des UDIV représente également un bénéfice en termes de santé publique en réduisant la transmission du virus et des bénéfices en termes de soins et de traitement en réduisant la morbi-mortalité liée au VHC.

Le traitement du VHC chez les patients UDIV doit cependant être entrepris à grande échelle pour permettre l'élimination du VHC dans cette population.

Il est donc recommandé de dépister le VHC au moins une fois par an et après tout épisode d'injection à risque chez les UDIV actifs.

Le traitement du VHC doit être associé à une prise en charge globale qui aborde les risques associés à la consommation de drogue, prévient la mortalité liée aux overdoses et améliore la santé globale des UDIV. Il faut profiter de ce moment pour proposer un traitement de substitution à ceux qui n'en bénéficient pas encore et/ou un programme d'échange de seringues et de matériel stérile.

La réinfection par le VHC est possible après traitement par AADs chez des UDIV actifs. Dans une méta-analyse de 36 études avec un suivi de 6 311 personnes années, le taux de réinfection était de 6.2/100 personnes années chez les patients injecteurs récents et de 3.8/100 personnes années chez les patients sous traitement de substitution (109). Les taux de réinfection étaient comparables après traitement par IFN ou par AADs. Les taux plus élevés de réinfection étaient observés chez les injecteurs récents avec ou sans traitement de substitution par rapport aux patients sous traitement de substitution sans injection récente. Le risque de réinfection serait plus élevé peu après le traitement (pas de délais dans l'article).

En raison de ce risque de réinfection, il est utile de proposer un dépistage par recherche de l'ARN du VHC au mieux tous les 6 mois ou au moins une fois par an après le traitement par AADs ainsi qu'après tout comportement à risque chez les UDIV.

## 17.2. Traitements

La prise de méthadone ou de buprénorphine ne nécessite aucun ajustement des doses d'AADs. Les études ASTRAL 1, 2 et 3, ont montré que le traitement de substitution n'avait pas d'impact sur l'adhésion au traitement, sa tolérance et le taux de RVS (36,110,111). Ces bons résultats sont confirmés par les études ION évaluant SOF/LDV et par les études POLARIS évaluant SOF/VEL/VOX (112–116).

Dans une étude spécifique menée chez les UDIV récents (sur les derniers 6 mois) avec ou sans traitement de substitution, traités par SOF/VEL pendant 12 semaines, les taux de RVS étaient de 94%, avec une adhésion au traitement de 94%. Dans le sous-groupe des injecteurs très récents (< 1 mois), le taux de RVS12 était de 96%. Dans cette population, 4 décès ont été recensés pendant la période de l'étude en raison d'overdoses (5/100 personnes-années)(117).

Les données de 7 études de phase III évaluant GLE/PIB pendant 8 ou 12 semaines, ont été analysées chez des patients infectés par des génotypes 1 à 6 (118). Parmi les 1 819 patients, 5% étaient des injecteurs récents et 34% des injecteurs anciens. L'adhésion au traitement était  $\geq 96\%$  pour tous et les taux de RVS12 étaient respectivement de 93%, 97% et  $>99\%$  chez les injecteurs récents, les anciens injecteurs et les non injecteurs.

Dans une autre analyse, incluant 2 256 patients de 8 essais de phase II et III évaluant GLE/PIB, et parmi lesquels 157 patients avaient un traitement de substitution, les taux de RVS12 étaient de 96% et 98% respectivement chez les patients avec et sans traitement de substitution (119).

Ces bons résultats obtenus dans les essais évaluant SOF/VEL ou GLE/PIB sont confirmés par les résultats des méta-analyses et des études en vie réelle (120,121).

L'usage de drogue intraveineuse et les comportements à risque restent stables ou diminuent après le traitement par AADs.

Un traitement doit être à nouveau proposé en cas de réinfection afin d'éviter les risques de transmission et permettre l'élimination de l'hépatite C dans la population d'UDIV.

## 17.3. Usagers de drogue non injectée

La prévalence de l'hépatite C chez les usagers de drogue non intraveineuse (sniffée, fumée...), telle que cocaïne, héroïne, crack ou méthamphétamine, est plus élevée que dans la population générale et peut varier selon les études de 2,3 à 35,3% (122,123). Ces patients doivent donc être considérés à risque d'infection VHC et bénéficier de la même politique de dépistage et de traitement que les patients UDIV.

**Tableau 48 : Recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
EASL, J Hepatol 2020 (3) Europe	EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
AASLD-ISDA 2020 (4) USA	AASLD/ISDA HCV guidance panel. Recommendations for testing, managing and treating Hepatitis C. Updated August 27, 2020	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non

Tableau 49 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<p><b>EASL, J Hepatol 2020 (3)</b> <b>Europe</b></p>	<p>Traitement de l'hépatite C chronique chez les patients UDIV ou sous TSO</p>	<p>Les UDIV devraient être régulièrement dépistés pour les VHC (Ac anti VHC et ARN du VHC). (A)</p> <p>Les UDIV qui ont un ARN du VHC négatif devraient avoir un test annuel ou après toute injection à haut risque. (A)</p> <p>Les UDIV devraient être fournis en matériel d'injection propre et avoir accès au TSO, ce qui constitue une politique de réduction des risques incluant l'emprisonnement. (A)</p> <p>Tous les UDIV infectés par le VHC, incluant ceux sous TSO, ceux ayant un antécédent d'usage de drogue intraveineuse et ceux ayant un usage de drogue intra veineuse récent devraient être traités selon les recommandations appliquées à la population générale. (A)</p> <p>L'éducation pré-thérapeutique devrait insister sur les modes de transmission du VHC, les facteurs associés à la progression de la fibrose le traitement, les risques de réinfection et les stratégies de réduction des risques. (A)</p> <p>Chez les patients sous TSO, les traitements par ADVs ne nécessitent pas d'ajustement des doses de methadone et buprenorphine. (A)</p> <p>Après la RVS, le dépistage semestriel ou annuel d'une réinfection devrait être réalisé chez les UDIV qui gardent des comportements à risque. (A)</p> <p>Le retraitement devrait être fait si une réinfection est diagnostiquée pendant le suivi post RVS. (A)</p>
<p><b>AASLD-ISDA 2020 (4)</b> <b>USA</b></p>	<p>Traitement de l'hépatite C chronique chez les patients UDIV</p>	<p>Un dépistage annuel du VHC est recommandé chez les UDIV qui n'ont pas été testés pour le VHC ou qui étaient négatifs et qui sont usagers actifs. Selon le niveau de risque, un dépistage plus fréquent pourrait être indiqué. (B)</p> <p>Des programmes de traitement des patients usagers de drogue et d'échange d'aiguilles/seringues devraient être proposés ainsi qu'un test réflexe immédiat par mesure de l'ARN du VHC en cas de sérologie du VHC positive et un adressage à une structure de soins pour ceux qui sont infectés. (B)</p> <p>Les UDIV devraient recevoir des conseils sur les mesures à prendre pour réduire le risque de transmission. (A)</p> <p>Les UDIV devraient être adressés à des structures de réduction des risques incluant la naloxone intranasale, des programmes d'échange d'aiguilles/seringues, des traitements de substitution en opioïde ou d'autres substances. (A)</p> <p>Un usage actif ou récent de drogue n'est pas une contre-indication au traitement antiviral du VHC. (B)</p> <p>Un dépistage annuel de l'ARN du VHC est recommandé chez les UDIV récents après avoir éliminé spontanément le virus du VHC ou avoir été traité avec succès. (B)</p>

Tableau 50 : Revues systématiques de la littérature et méta-analyses

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
<p>Han R, 2019 BMC Inf Dis (106)</p> <p>Europe Union européenne (EU) et aire économique européenne (EEA)</p>	<p>Medline Embase 2015-2018</p> <p>Mots clés HCV infection Anti HCV/ HCV RNA prevalence EU EEA General population MSM Prisoners PWID</p> <p>2790 citations en population générale et chez les HSH 1081 citations chez les prisonniers et les UDIV 73 articles pour les 2 groupes 26 articles pour les UDIV</p>	<p>Prévalence du VHC (sérologie) dans la population générale et les populations à risque (HSH, prisonniers et UDIV)</p>	<p>A Inclusion Seroprévalence du VHC dans la population générale, les femmes enceintes, les donneurs de sang, les UDIV, les HSH ou prisonniers Présence de marqueurs viraux (sérologie) Données originales rapportées Depuis 2015 dans la population générale, les femmes enceintes, les donneurs de sang, les HSH et les prisonniers Depuis 2009 chez les UDIV Dans l'Union Européenne ou l'aire économique européenne</p> <p>P 46 publications -11 en population générale</p>	<p>Marqueurs du VHC (sérologie) Population générale dont les femmes enceintes, les donneurs de sang Population à risque dont les HSH les prisonniers et les UDIV</p>	<p>*Population générale 0,54 à 1,5% *Femmes enceintes 0,10 à 1,32% *Donneurs de sang 0,03 à 0,09% *HSH -Avec le VIH : 1,8 à 7,1% France 5,1% -Sans le VIH : 0,2 à 1,8% (France) *Prisonniers 7 à 41% *UDIV 7,9 à 82% France 15% 18-35 ans 56% 35-65 ans</p> <p>Hétérogénéité de la prévalence des Ac anti VHC selon les différentes populations en Europe et selon les pays. Prévalence la plus élevée chez les UDIV, puis les prisonniers, puis les HSH infectés par le VIH puis les HSH non infectés par le VIH.</p>

			<p>-7 chez les femmes enceintes</p> <p>-2 chez les donneurs de sang</p> <p>-3 chez les HSH</p> <p>-6 chez les prisonniers</p> <p>-17 chez les UDIV</p>		<p>Beaucoup de pays européens non représentés dans cette étude</p> <p>Niveau de preuve 2</p>
<p><b>Hajarizadeh B, 2019</b> <b>J Hepatol (109)</b></p>	<p>Medline</p> <p>Scopus</p> <p>Web of science</p> <p>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)</p> <p>PsycINFO</p> <p>International Liver Congress</p> <p>CROI</p> <p>International Symposium on Hepatitis Care in Substance Users</p> <p>Octobre 2018 à juin 2019</p>	<p>Taux de réinfection par le VHC après un traitement antiviral chez les personnes qui ont un usage de drogue récent et ceux qui sont sous TSO</p>	<p>Études prospectives et rétrospectives sur la réinfection par le VHC</p> <p>UD récents ou actifs IV ou non IV</p> <p>TSO</p> <p>Réinfection après RVS (par INF ou AADs)</p> <p>Taux de réinfection incluant le suivi en personnes années (PA)</p> <p>36 études</p> <p>6311 personnes années</p>	<p>Critère principal Taux de réinfection par le VHC définie par un ARN du VHC positif après un ARN négatif en fin de traitement, au suivi S+12 ou au suivi S+ 24</p> <p>Critères secondaires</p> <p>Taux de réinfection persistante par le VHC</p> <p>ARN du VHC positif au moins 24 semaines après la réinfection</p>	<p>*Taux de réinfection UD récents IV ou non</p> <p>5,9/100 PA</p> <p>UDIV récents</p> <p>6,2/100 PA</p> <p>TSO</p> <p>3,8/200 PA</p> <p>*Taux de réinfection persistante</p> <p>UD récents</p> <p>5,1/100 PA</p> <p>UDIV</p> <p>5,4/100 PA</p> <p>TSO</p> <p>3,4/100 PA</p> <p>Pas de différence de taux de réinfection selon le traitement antérieur</p> <p>-IFN 5,4/100 PA</p> <p>-ADVs 3,9/100 PA</p>

					<p>Taux de réinfection chez les personnes sous TSO sans usage de drogue récent</p> <p>1,4/100 PA</p> <p>Taux de réinfection chez les personnes sous TSO et usage de drogue récent</p> <p>5,9/100 PA</p> <p>Taux de réinfection chez les personnes non traitées par TSO et usage de drogue récent</p> <p>6,6/100 PA</p> <p>En analyse de méta-régression</p> <p>Un suivi plus long est associé à un taux de réinfection plus faible</p> <p>Taux plus élevés de réinfection chez les personnes ayant un usage de drogue récent avec ou sans TSO que chez les patients sous TSO sans usage de drogue récent</p> <p>Niveau de preuve 2</p>
<p><b>Hajarizadeh B, 2018</b></p> <p><b>Lancet Gastroenterol Hepatol 2018 (120)</b></p>	<p>Medline</p> <p>Scopus</p> <p>Web of science</p> <p>Cochrane Central Register</p> <p>PsycINFO</p> <p>International Liver Congress</p> <p>CROI</p>	<p>Résultats après AADs chez des usagers de drogue récents et des personnes sous TSO</p>	<p>Études observationnelles de cohorte, transversales prospectives et rétrospectives ou expérimentales</p> <p>UDIV récents</p> <p>UDNIV récents</p>	<p>Critère principal</p> <p>RSV</p> <p>Critères secondaires</p> <p>% de traitements complets</p> <p>% de PDV</p>	<p>*UDIV ou NIV récents n= 1408</p> <p>RVS 87,7%</p> <p>Traitements complets 97,5%</p> <p>*TSO n= 2987</p> <p>RVS 90,7%</p> <p>Traitements complets 97,4%</p> <p>*UDIV récents n =670</p>



	<p>International Symposium on Hepatitis Care in Substance Users</p> <p>Mots clés HCV infection Dru use Opioide substitution therapy DAA treatment</p> <p>Déc. 2017 à mars 2018</p>		<p>(&lt; 6 mois, à l'initiation ou pendant le traitement)</p> <p>TSO AADs Traitements complets RVS</p> <p>38 études 3634 participants</p>		<p>RVS 87,4% Traitements complets 96,9%</p> <p>En analyse de méta régression Traitement dans un essai clinique (OR=2,18 ; IC<sub>95%</sub> =[2,7-3,75] p = 0,006) et âge plus élevé (OR=1,07 ; IC<sub>95%</sub> =[1,02-1,12] p = 0,008) associés à une RVS plus élevée</p> <p>Traitement dans un essai clinique (OR=0,45 ; IC<sub>95%</sub> =[0,22-0,94] p = 0,033) et âge plus élevé (OR=0,94 ; IC<sub>95%</sub> =[0,88-0,99] p = 0,034) associés à proportion moins élevée de PDV</p> <p>Niveau de preuve 2</p>
<p><b>Scheinmann R, 2007 (123)</b></p>	<p>MEDLINE, ISI Web of Knowledge databases (Thomson Scientific, 2006), PsychInfo, ERIC, Dissertation Abstracts, Sociological Abstracts, Current Contents.</p> <p>Termes recherchés : (hepatitis C ou HCV) et (intravenous drug abuse ou intravenous drug use ou</p>	<p>Synthèse des données existantes sur l'infection par le VHC chez les personnes qui n'ont jamais eu d'usage de drogue intra-veineuse mais un usage de drogue sniffée ou fumée (héroïne cocaïne crack methamphetamine) qui pourraient transmettre le VHC.</p> <p>Usagers de drogue non intraveineuse (UDNIV)</p>	<p>Études de prévalence inclues (28) Études d'incidence (2) Critères de qualité = définition claire des UD pour exclure les UDIV</p> <p>28 études sélectionnées</p>	<p>Usage de drogue non intraveineuse Prévalence Incidence Facteurs de risque</p>	<p>*Prévalence du VHC 2,3 à 35,3% Médiane 14%</p> <p>*Prévalence du VIH 0-14,6% Dans 4 études = 0% Dans 3 études lien entre VIH et VHC</p> <p>*Prévalence du VHB 1,7-45,8% Dans 1 étude : sujets VHB pos plus souvent infectés par le VHC que les</p>

	<p>drug misuse ou drug addict ou injecting drug use ou drug abuse OR IDU) et (prevention OR risk factor ou epidemiology ou prevalence ou incidence ou seroprevalence Ou seroincidence ou genotype ou co-infect</p> <p>Janvier 1989 à janvier 2006</p>				<p>sujets VHB neg (OR=10,35 IC<sub>95%</sub>=[2,75-39,99])</p> <p>*Facteurs de risque</p> <p>-Héroïne</p> <p>≤ 5 ans 5,9% (7/118)</p> <p>&gt;5 ans 16,1% (35/218)</p> <p>-Crack</p> <p>≤ 5 ans 12,4% (27/209)</p> <p>&gt;5 ans 12,5% (16/128)</p> <p>-Durée de l'UDNIV</p> <p>&lt;10 ans 12,5% (10/80)</p> <p>&gt;10 ans 32% (16/50)</p> <p>*Incidence du VHC (2 études de cohorte)</p> <p>04/ 100 PA</p> <p>Niveau de preuve 2</p>
--	---	--	--	--	---

Tableau 51 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
<b>Grebely J, 2018</b> <b>OFID (116)</b> <b>81 sites</b> <b>USA</b> <b>Canada</b> <b>Europe</b> <b>Hong Kong</b>	10 études multicentriques randomisées ION 1-3 ASTRAL 1-3 POLARIS 1-4	ION1-3 G1 ASTRAL 1-3 ET POLARIS 1-4 G 1-6  Patients sous traitement de substitution opioïde Méthadone/ buprenorphine avec ou sans naloxone 4743 patients inclus -ION n=1952 ION 1 : 865 ION 2 : 440 ION 3 : 647 -ASTRAL n = 1035 ASTRAL 1 : 624 ASTRAL 2 : 134 ASTRAL 3 : 277 -POLARIS n = 1756 POLARIS 1 : 263	ION 1-3 LDV/SOF 90/400 8 à 12 sem ± RBV adaptée au poids ASTRAL 1-3 SOF/VEL 400/100 12 sem POLARIS 1-4 SOF/VEL 40100 12 sem ou SOF/VEL/VOX 400/100/100 8 à 12 sem	Critères principaux % de traitements complets % adhérence (≥ 90% des doses) RVS 12 Tolérance Réinfection	Tous les patients Traitements complets 97.4% (189/194) Adhésion ≥ 90% 90,2% (175/194) RVS 12 94,3% (183/194) EI 78,4% (152/194) EI sévères 3,6% (7/194)  LDV/ SOF ± RBV Traitements complets 96,2% (51/53) Adhésion ≥ 90% 88.7% (47/53) RVS 12 92,5% (49/53) EI 88,7% (47/53)	Niveau de preuve 1 Efficacité et bonne adhésion au traitement par AADs chez les UDIV

POLARIS 2 : 941

POLARIS 3 : 333

POLARIS 4 : 219

Sous traitement de substitution : n = 194

Age moyen 48 (± 10,7) ans

Hommes 73%  
(141/194)

Génotypes

G1a 43% 84/194)

G1b 6% (12/194)

G2 7% (14/194)

G3 38% (74/194)

G4 5% (10/194)

Fibrose

F0 22% (42/194)

F1 12% (23/194)

F2 24% (45/194)

F3 16% (30/194)

F4 (27%)(51/194)

Pré traités 22%  
(42/194)

Traitements

-LDV/SOF ± RBV 8 sem 4% (8/194)

EI sévères

3,8% (2/53)

SOF VEL

Traitements complets

96,7% (89/92)

Adhésion ≥ 90%

89,1% (82/92)

RVS 12

94,6% (87/92)

EI

73,9% (68/92)

EI sévères

4,3% (4/92)

SOF VEL VOX

Traitements complets

100% (49/49)

Adhésion ≥ 90%

93,9% (46/149)

RVS 12

95,9% (47/49)

EI

75,5% (37/49)

EI sévères

2% (1/49)

LDV/SOF ± RBV 12 sem 16% (32/194)  
LDV/SOF ± RBV 24 sem 7% (13/194)  
SOF.VEL 12sem 47% (92/194)  
SOF VEL VOX 8 sem 21% (41/194)  
SOF VEL VOX 12 sem 4% (8/194)  
Traitement de substitution  
-methadone 58% (113/194)  
-Buprenorphine 18% (35/194)  
-buprenorphine/naloxone 21% (40/194)  
Autres 3% (6/194)

#### Tolérance

LDV/ SOF ± RBV n = 53

E 2 chez > 10% des patients

-céphalées 22,6% (12/53)

-fatigue 35,8% (19/53)

-nausées 22,6% (12/53)

-diarrhée 7,5% (4/53)

Insomnie 9,4% (5/53)

Vomissements 7.5% (4/53)

SOF VEL n = 92

E 2 chez > 10% des patients

-céphalées 21,7% (20/92)

-fatigue 19,6% (18/92)

-nausées 15,2% (14/92)

-diarrhée 7,6% (7/92)

Insomnie 5,4% (5/92)

Vomissements 6.5% (6/92)

SOF VEL VOX n = 49

E 2 chez > 10% des patients

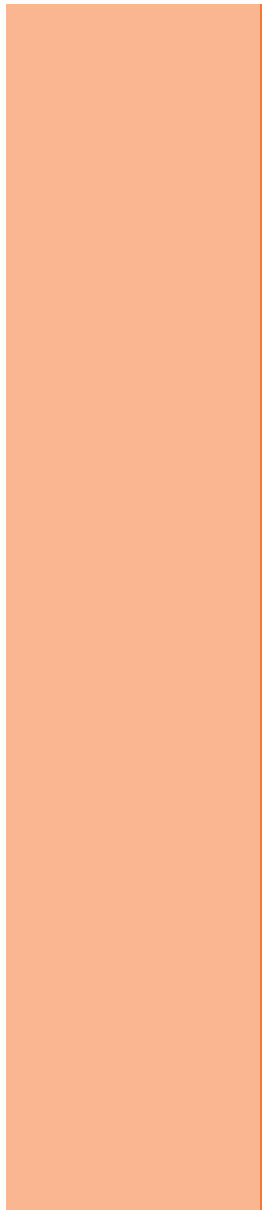
-céphalées 16,3% (8/49)

-fatigue 22,4% (11/49)

-nausées 24,5% (12/49)

-diarrhée 10,2% (5/49)

					<p>Insomnie 6,1% (3/49)</p> <p>Vomissements 12,2% (6/49)</p> <p>Aucune réinfection</p>	
<p><b>Cunningham EB, 2018</b></p> <p><b>Int J Drug Policy (117)</b></p> <p><b>19 sites</b></p> <p><b>7 pays</b></p>	<p>Étude internationale</p> <p>En ouvert</p> <p>Simple bras</p> <p>Multicentrique</p> <p>SIMPLIFY</p>	<p>VHC</p> <p>Injecteurs récents (&lt; 6 mois)</p> <p>103 participants</p> <p>G1-6</p>	<p>SOL/VEL</p> <p>12 sem</p>	<p>Critère principal</p> <p>Adhésion</p> <p>Critères secondaires</p> <p>RVS</p>	<p>Traitements complets</p> <p>97% (100/103)</p> <p>Adhésion médiane au traitement 94%</p> <p>Non adhérents (&lt;90% d'adhésion) 32% (33/103)</p> <p>Facteurs associés à la non-adhésion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-injections cocaïne/amphétamines à l'initiation du traitement et pendant le traitement</li> <li>-absence d'horaire fixe de prise</li> </ul> <p>RVS12</p> <p>94% chez les adhérents</p> <p>94% chez les non adhérents</p>	<p>Niveau de preuve 2</p> <p>Pas d'impact de la non adhésion au traitement sur la RVS chez les UDIV récents</p>
<p><b>Foster GR, 2019</b></p> <p><b>Drug Alcohol Depend (118)</b></p>	<p>7 essais de phase 3</p> <p>Endurance 1 2 3 4</p> <p>Expedition 1 2 4</p>	<p>VHC</p> <p>G1-6</p> <p>Non cirrhotiques ou cirrhose compensée</p> <p>Naïfs ou prétraités par INF ou INF PEG ± RB ou FOF + RBV ± IFN PEG</p>	<p>GLE/PIB</p> <p>8 ou 12 sem</p>	<p>Traitements complets</p> <p>Adhésion au traitement</p> <p>Efficacité</p> <p>Tolérance</p>	<p>Traitements complets</p> <p>Injecteurs récents 97% (95/98)</p> <p>Injecteurs anciens 98% (599/610)</p> <p>Non toxicomanes 99% (1019/1111)</p> <p>Adhésion (≥ 90% d'adhésion)</p> <p>Injecteurs récents 96% (75/78)</p>	<p>Niveau de preuve 1</p> <p>Efficacité des AADs chez les</p>



Injecteurs récents ( $\leq 12$  mois, dépistage urinaire de drogue positif et/ou EI relié à la drogue)

Injecteurs anciens (> 12 mois et dépistage urinaire de drogue négatif)

1819 patients

Injecteurs récents 5% (98)

Injecteurs anciens 34% (610)

Non toxicomanes 61% (1111)

Injecteurs anciens 99% (524/528)  
Non toxicomanes 99% (1019/1030)

RSV12

Injecteurs récents 93% (91/98)

Injecteurs anciens 97% (591/610)

Non toxicomanes > 99% (1106/1111)

Échecs virologiques

Injecteurs récents

Échappement 0

Rechute 2% (1/64)

Injecteurs anciens

Échappement <1 (3/610)

Rechute 1% (6/532)

Non toxicomanes

Échappement <1 (1/1111)

Rechute < 1 (1/1040)

Échec non virologique

Injecteurs récents

Arrêt prématuré 3% (3/98)

PDV 3% (3/98)

Injecteurs anciens

Arrêt prématuré <1% (4/610)

PDV 1% (6/610)

Non toxicomanes

UDIV anciens et récents

					<p>Arrêt prématuré &lt;1% (1/1111)          PDV &lt;1% (1/1111)</p> <p>Tolérance</p> <p>-EI de tous grades</p> <p>Injecteurs récents 84% (82/98)          Injecteurs anciens 71% (431/610)          Non toxicomanes 63% (695/1111)</p> <p>-EI sévères</p> <p>Injecteurs anciens &lt;1% (5/610)          Non toxicomanes 0</p> <p>-EI conduisant à l'arrêt du traitement</p> <p>Injecteurs récents 1% (1/98)          Injecteurs anciens &lt;1% (1/610)</p> <p>EI sévères</p> <p>Injecteurs récents 1% (1/98)          Injecteurs anciens &lt;1% (5/610)          Non toxicomanes &lt;1% (6/111)</p>	
<p><b>Gonzalez-Serna A, 2022</b></p> <p><b>J Infect (121)</b></p>	<p>2 cohortes en cours</p> <p>Vie réelle</p> <p>Prospectives</p> <p>Multicentriques</p> <p>HEPAVIH</p> <p>GEHEP MONO</p>	<p>VHC</p> <p>VHC/VIH</p> <p>Usage de drogue (UD) actif ou passé</p> <p>Non usage de drogue</p> <p>5585 patients ont débuté les ADVs</p>	<p>GLE/PIB</p> <p>8 sem</p> <p>Ou 12 sem</p> <p>UD actif, passé ou non UD</p>	<p>Critère principal</p> <p>RVS en ITT</p> <p>Critères secondaires</p> <p>Arrêt de traitement pour EI ou PDV</p>	<p>*RVS global</p> <p>95,2% (613/644)</p> <p>*Échec virologique</p> <p>Rechute 0,3% (2/644)</p> <p>*Échec non virologique</p> <p>0,2% (1/644) arrêt pour EI</p> <p>5,4% (35/644) PDV</p>	<p>Niveau de preuve 2</p> <p>UD actif est le seul facteur indépendant associé à une moins</p>



	<p>702 patients ont débuté GLE/PIB</p> <p>644 patients ont atteint le suivi 12 semaines après la fin du traitement</p> <p>UD actif n= 82</p> <p>HIV 28%</p> <p>Cirrhose 9,8%</p> <p>G3 26%</p> <p>GLE PIB 8 sem 89%</p> <p>UD passé n= 333</p> <p>HIV 23,7%</p> <p>Cirrhose 10,2%</p> <p>G3 22,9%</p> <p>GLE PIB 8 sem 86 ,8%</p> <p>Non UD n= 229</p> <p>HIV 13,1%</p> <p>Cirrhose 4,8%</p> <p>G3 11,5%</p> <p>GLE PIB 8 sem 93,4%</p>		<p>*RVS selon le statut</p> <p>UD actif</p> <p>85,4% (70/82)</p> <p>UD passé 96,1% (320/333)</p> <p>Non UD 97,4% (223/229)</p> <p>UD actif seul facteur de diminution de la RVS</p>	<p>bonne réponse à GLE/PIB</p>
--	---	--	---	--------------------------------

### Proposition de recommandations

Il est recommandé de dépister régulièrement le VHC chez les patients UDIV par sérologie du VHC au moins une fois par an, voire tous les 6 mois et après toute injection à risque. Il est recommandé de compléter le bilan par la recherche de l'ARN du VHC lorsque la sérologie est positive. (Grade A)

Il est recommandé de faire, chez les patients UDIV qui ont une sérologie VHC positive et un ARN du VHC négatif, une recherche de l'ARN du VHC au moins 1 fois par an, voire tous les 6 mois et après toute injection à risque pour le dépistage d'une réinfection. (Grade A)

Il est recommandé de proposer un traitement de substitution aux patients UDIV et de fournir du matériel d'injection stérile dans le cadre de programmes de réduction des risques. (Grade A)

Il est recommandé d'entreprendre le traitement du VHC chez les patients UDIV à grande échelle pour permettre l'élimination du VHC dans cette population. (Grade A)

Il est recommandé de traiter tous les patients UDIV infectés par le VHC, selon les recommandations générales qu'ils soient sous traitement de substitution, usagers anciens ou usagers actifs. (Grade A)

Il est recommandé de proposer chez les patients usagers de drogue une éducation pré-thérapeutique qui doit inclure une discussion et des conseils sur la transmission du VHC, les facteurs de risque de progression de la fibrose, dont la consommation d'alcool, le traitement antiviral, les risques de réinfection et les stratégies de réduction des risques. (Grade A)

Il n'est pas recommandé chez les patients sous traitement de substitution par méthadone ou buprénorphine, d'ajuster les doses d'AADs. (Grade A)

Il est recommandé de proposer après obtention d'une RVS, un dépistage au moins annuel d'une réinfection par recherche de l'ARN du VHC, chez les usagers de drogue qui conservent des pratiques à risque. (Grade A)

Il est recommandé de traiter chez les UDIV toute réinfection identifiée durant le suivi après une RVS. (Grade A)

Il est recommandé de proposer chez les usagers de drogue par voie non intraveineuse (sniffée, ou fumée, telle que cocaïne, héroïne, crack ou méthamphétamine), qui ont un risque d'infection par le VHC supérieur à celui de la population générale, la même politique de prise en charge (dépistage et traitement) que celle des UDIV. (AE)

# 18. Quel traitement chez les prisonniers ?

## 18.1. Principes généraux

L'hépatite C est fréquente dans les établissements pénitentiaires.

L'usage de drogue dans les prisons est en augmentation et il est estimé que 30% des détenus sont des UDIV récents. En 2003, 33 % des entrants en prison en France déclaraient une utilisation prolongée et régulière de drogues illicites au cours des 12 mois précédant l'incarcération (DREES). En 2004, 12 % des usagers de drogues interrogés dans l'étude inVS ANRS-Coquelicot (Jauffret Roustide M, Bull Epidemiol Hebdomadaire 2006) déclaraient s'être injectés des drogues illicites en prison parmi lesquels 30% déclaraient avoir partagé leur seringue. Ces chiffres sont en augmentation puisqu'entre 2011 et 2013, parmi 1718 prisonniers UDIV, 14,5% déclaraient s'être injectés des drogues illicites en prison parmi lesquels 40,5% déclaraient avoir partagé leur seringue (ANRS-Coquelicot survey 2011-2013)(124). L'utilisation de drogue et le partage de seringue en prison étaient significativement plus élevés chez les détenus russophones.

Dans une méta-analyse publiée en 2013, l'incidence du VHC était estimée à 16,4/100 personnes-années (1-34) chez les prisonniers UDIV vs 1,4/100 personnes-années chez les prisonniers non usagers de drogue en Australie, au Royaume Uni et aux Etats Unis. Dans la même étude, la prévalence du VHC était estimée à 64% chez les prisonniers UDIV vs 26% chez les prisonniers non usagers de drogue. Chez les prisonniers non usagers de drogue, il existait toutefois des disparités de prévalence selon les régions du monde, environ 30% en Europe de l'ouest et 38% pour la plus élevée en Asie Centrale (125).

Dans une étude française réalisée de juin à décembre 2017 à la prison de Fresnes sur 1 093 détenus, la prévalence des anticorps anti VHC étaient de 2.9%, en augmentation par rapport aux résultats antérieurs (sérologies annuelles depuis 2014) et plus élevée que dans la population générale(126). Les prisonniers doivent donc être dépistés pour le VHC et traités pendant leur incarcération, même si un des freins à la réussite du traitement est une courte peine, avec le risque d'un traitement incomplet et de perte de suivi. Lien avec groupe dépistage et parcours de soins

## 18.2. Traitements

La faisabilité des traitements par AADs en prison a bien été démontrée, notamment dans une étude australienne (127). Chez 416 prisonniers la RVS12 était de 72% en intention de traiter et de 96% en per protocole, la plupart des échecs étant liés à des patients perdus de vue après leur libération.

Dans une étude menée dans les prisons anglaises, 374 prisonniers avaient un ARN du VHC positif et 266 ont débuté le traitement par AADs. Chez les 128 prisonniers dont le suivi était disponible, le taux de RVS était de 87% et chez les 48 personnes qui avaient un suivi à long terme le taux de recontamination était de 44% (21/48)(128).

**Tableau 52 : Recommandations de bonne pratique**

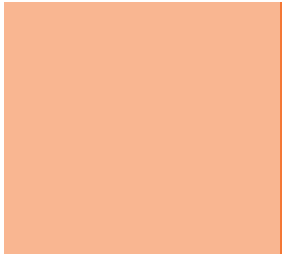
Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
<b>EASL, J Hepatol 2020 (3) Europe</b>	EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>AASLD-ISDA 2020 (4) USA</b>	AASLD/ISDA HCV guidance panel. Recommendations for testing, managing and treating Hepatitis C. Updated August 27, 2020	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non

**Tableau 53 : Résultats des recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<b>EASL, J Hepatol 2020 (3) Europe</b>	Traitement de l'hépatite C chez les prisonniers	<p>Un dépistage du VHC devrait être proposé à toutes les personnes incarcérées. (A)</p> <p>Un traitement du VHC devrait être proposé à toutes les personnes incarcérées, selon les recommandations générales. (A)</p> <p>Le traitement de substitution aux opioïdes devrait être proposé à toutes les personnes incarcérées dépendantes des opioïdes. (B)</p> <p>Des programmes d'échanges de seringues pour les personnes incarcérées devraient être disponibles dans les prisons. (B)</p>
<b>AASLD-ISDA 2020 (4) USA</b>	Recommandations pour le dépistage et le traitement du VHC en maison d'arrêt et en prison	<p>Les maisons d'arrêt devraient mettre en place un programme de dépistage du VHC consistant en la réalisation d'une sérologie du VHC suivies si elle est positive d'une recherche de l'ARN du VHC. (B)</p> <p>Les personnes infectées par le VHC devraient recevoir des informations sur l'infection par le VHC et adressé à des centres de soins pour l'évaluation de la maladie hépatique et le traitement. (B)</p> <p>Les personnes infectées par le VHC dont la peine est suffisamment longue pour compléter le traitement devraient être traitées en maison d'arrêt selon les recommandations générales de l'AASLD/ISDA. Une fois libérés, les patients devraient être adressés à des centres de soins pour la surveillance des complications reliées au VHC. (B)</p> <p>Les prisons devraient mettre en place un programme de dépistage du VHC. (B)</p> <p>Les personnes infectées par le VHC devraient être traitées en prison selon les recommandations générales de l'AASLD/ISDA. Une fois libérés, les patients devraient être adressés à des centres de soins pour la surveillance des complications reliées au VHC. (B)</p> <p>Pour prévenir la réinfection du VHC et réduire les risques de progression de la maladie hépatique, les prisons devraient avoir un programme de réduction des risques et un accès à des traitements de substitution. (B)</p> <p>Les maisons d'arrêt et les prisons devraient faciliter la poursuite d'un traitement du VHC débuté avant l'incarcération. (B)</p>

Tableau 51 : Revues systématiques de la littérature et méta-analyses

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
<p><b>Larney S, 2013</b> <b>Hepatology (125)</b></p>	<p>PRISMA Medline Embase Criminal Justice Abstract National Criminal Justice Reference Service National Drug and Alcohol Research Centre HCV Synthesis Project European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction Latin American and Caribbean Health Sciences International AIDS Society conferences Country-specific government departments detainees</p>	<p>Déterminer le taux d'incidence du VHC et la prévalence du VHC chez les détenus en milieux fermés</p>	<p>Données en milieux fermés Sérologie VHC (sang ou salive) Prévalence ou incidence des Ac anti VHC dans la population générale des détenus ou chez ceux ayant un usage de drogue VHC incident : séroconversion apparue pendant la détention chez des détenus enfermés continuellement  2314 sources 128 sources retenues 5 sur l'incidence chez les personnes détenues continuellement 126 sur la prévalence parmi les détenus 39 pays</p>	<p>Incidence du VHC chez tous les détenus et chez les détenus ayant un usage de drogue  Prévalence du VHC chez tous les détenus et chez les détenus ayant un usage de drogue et chez les jeunes détenus  Estimation du nombre de détenus ayant une sérologie du VHC positive</p>	<p>*Incidence Population générale des détenus : 1,4/100 PA Détenus UDIV : 16,4/100 PA *Prévalence du VHC °Population générale des détenus : 26% -Afrique du Nord et Moyen Orient : 3% -Asie centrale : 38% -Australasie : 36% -Hommes 24% -Femmes 32% °Détenus UDIV : 64% -Amérique Latine : 23% -Europe de l'Ouest : 73% -Hommes : 67% -Femmes : 64% °Jeunes détenus : 4% -UDIV : 66% en Bulgarie (hommes et femmes) et 36% en Australie (Hommes) *Estimation du nombre de détenus ayant des Ac anti VHC positifs -Global : 2,2 (1,4-2,9) millions</p>



-Amérique du Nord : 668 500 (553 500-784 000)  
-Asie de l'est et Sud Est Asiatique : 638 000 (332 000-970 000)

La sérologie du VHC est positive chez un quart des détenus justifiant dépistage, traitement et prévention.

Niveau de preuve 2

Tableau 55 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
<p><b>Papaluca T</b> <b>J Hepatol 2019</b></p> <p><b>Australie</b> <b>14 prisons</b> <b>12 pour hommes</b> <b>et 2 pour femmes</b></p>	<p>2 IDE</p> <p>3 hépatologues temps partiels</p> <p>1 pharmacie centrale</p> <p>1 préparateur en pharmacie</p> <p>Dépistage du VHC à la 1ère entrée en prison ou à chaque transfert</p> <p>VHC + adressés au programme de prise en charge Hépatite</p> <p>Entretien avec IDE</p> <p>FDR</p> <p>Biologie :</p> <p>-biochimie,</p> <p>-CV du VHC,</p> <p>-génotype,</p> <p>-sérologies VHB et VIH</p> <p>Fibroscan</p> <p>Comorbidités</p> <p>-Injections de drogue</p> <p>-OH</p> <p>Risque faible :</p>	<p>949 prisonniers sur 13 mois adressés au programme Hépatite</p> <p>59% (562/949) éligibles au traitement</p> <p>44% (416/949) ont commencé le traitement</p> <p>Hommes 90% (376/416)</p> <p>Age médian 41 (34-46) ans</p> <p>Caucasien 80% (332/416)</p> <p>IMC 31 (27-34) kg/m2</p> <p>Génotypes</p> <p>-G1a 44% (184/416)</p> <p>-G1b 3% (14/416)</p> <p>-G2 2% (8/416)</p> <p>-G3 50% (208/416)</p> <p>-G6 1% (2/416)</p> <p>ALAT médiane 88 (55-145) U/ml</p> <p>PLQ médiane 218 (176-256)</p> <p>Sérologie VHB</p> <p>-Ag HBs 2% (6/416)</p> <p>-Ac anti HBs 75% (310/416)</p>	<p>SOF/LDV</p> <p>SOF + RBV ± IFN PEG</p> <p>SOF + DAC ± RBV</p> <p>OBV/PTV/r +DSV</p>	<p>RVS</p> <p>Tolérance</p>	<p>RVS12</p> <p>PP 96 %</p> <p>ITT 72%</p> <p>G1 96% (137/143)</p> <p>G1b 100% (11/11)</p> <p>G2 100% (5/5)</p> <p>G3a 96%(147/153)</p> <p>G6 100% (1/)</p> <p>Cirrhose 97%</p> <p>Sans cirrhose 94%</p> <p>Cirrhose décompensée : 71% (5/7) en PP</p> <p>2 rechutes virologiques et 2 perdus de vue</p> <p>1 Child C RVS 12 inscrit sur liste de TH</p> <p>En prison et greffé après sa sortie.</p> <p>6 coinfection VHC VHB sans cirrhose</p> <p>1 Ag HBe + avec ADN VBH élevé traitement par tenofovir</p> <p>5 Ag HBe - avec ADN &lt; 2000 UI/ml : 2 augmentations de l'ADN du VHB poussée de cytolyse, sans traitement</p>	<p>Niveau de preuve 2</p> <p>Bonne efficacité du traitement en PP</p> <p>Nombre élevé de PDV dû à la remise en liberté</p>



	<p>Pas de cirrhose ou cirrhose compensée sans comorbidités</p> <p>Prescription par le médecin des AADs sur la base des informations recueillies par IDE</p> <p>Risque élevé :</p> <p>Cirrhose décompensée ou cirrhose avec comorbidités comme insuffisance rénale ou co-infection par le VHB.</p> <p>Télé CS ou CS présente avec hépatologue à la prison centrale.</p> <p>Traitement immédiat ou différé selon l'évaluation clinique, le temps de faire des examens supplémentaires.</p> <p>Si cirrhose : dépistage du CHC et des VO</p> <p>Programme d'éducation thérapeutique en prison</p> <p>Eau de javel disponible mais pas de matériel propre</p> <p>Programme de traitement de substitution</p> <p>Éligibilité</p> <p>-18 ans</p> <p>-ARN VHC +</p>	<p>-Ac anti HBc 24% (98/416)</p> <p>Sérologie VIH 2% (8/416)</p> <p>Fibroscan</p> <p>-&lt; 9,5 kPa : 71% (278/416)</p> <p>-9,5-12,5 kPa : 10% (40/416)</p> <p>&gt; 12,5 kPa : 19% (71/416)</p> <p>Cirrhose 21% (86/416)</p> <p>-compensée : 19% (77/416)</p> <p>-décompensée : 2% (9/416)</p> <p>Child B 45% (4/9)</p> <p>Child C 55%(5/9)</p> <p>TSO : 54% (228/416)</p> <p>UDIV</p> <p>-en cours/ancien : 94% (389/416)</p> <p>-Injection le mois précédant l'incarcération 68% (268/386)</p> <p>-Injection en prison 57%(130/228)</p> <p>Comorbidités psy 70% (291/416)</p> <p>Traitement psychotrope : 50% (208/416)</p> <p>Consommation d'alcool significative : 58% (243/416)</p> <p>Suivi antérieur pour le VHC 14% (59/416)</p> <p>Prétraités : 6% (25/416)</p>		<p>Pas de cas de réactivation du VHB sous et après le traitement</p> <p>Échec</p> <p>PDV dû à remise en liberté : 90% (103/115)</p> <p>Rechute virologique 11</p> <p>Réinfection 1</p> <p>Tolérance</p> <p>EI 7.9% (37 chez 33 prisonniers)</p> <p>1 arrêt traitement pour EI : insomnie (RVS12)</p> <p>Pas de décès lié au traitement</p>
--	---	---	--	--

	-Peine suffisamment longue pour avoir le traitement en prison Si libération alors que le traitement a commencé le reste du traitement est remis au patient pour finir dehors					
<b>Bhandari R 2020</b> <b>J Viral Hepat (128)</b> <b>Angleterre</b>	Programme de dépistage universel des virus (VHB, VHC et VIH) en prison Universal offer of blood-borne virus testing (UOBBVT) Étude prospective Vie réelle	8538 personnes dépistées Ac anti VHC positifs 7,2% (612) ARN du VHC positif 4,4% (374)  Début de traitement n= 266 Homme 86% Age 30-50 ans 81% Non cirrhotique 96% G3 57% G1 38%	Dépistage Traitement par AADs Suivi	Proportion de personnes ayant une hépatite C qui commence le traitement par AADs  Résultats après le traitement Taux de réinfection	Début de traitement par AADs 71% (266/374) RVS12 42% (111/266) Échec 6% (17/266) Traitement en cours 11% (30/266) PDV 41% (108/266) Suivi connu n=128 -RVS 87% (111/128) -Réinfection 19% (21/111) -Temps médian depuis la RVS jusqu'à la réinfection 13 (7-25) mois Taux de réinfection 0,406 cas/PA	Niveau de preuve 2  RVS atteignable En prison Haut taux de réinfection Programme de réduction des risques

### **Proposition de recommandations**

Il est recommandé de dépister en routine le VHC par sérologie chez les personnes privées de liberté et de compléter le bilan par la recherche de l'ARN du VHC en cas de sérologie positive. (Grade A)

Il est recommandé de proposer, dans les meilleurs délais, le traitement du VHC aux personnes incarcérées qui ont un ARN du VHC positif selon les recommandations générales. (Grade A)

Il est recommandé de proposer le traitement de substitution aux usagers de drogues incarcérés. (Grade B)

Il est recommandé de mettre en place des programmes d'échanges de seringues et de petits matériels\* dans les établissements pénitentiaires. (Grade A)

**\*trousse de réduction des risques contenant du matériel pour 2 injections : 4 lingettes antiseptiques, 2 cupules 5ml, 2 filtres universels, 2 filtres coton, 2 seringues BD microfine, 2 fioles d'eau PPI 5ml, 2 tampons secs**

# 19. Quel traitement chez les patients ayant des manifestations extra-hépatiques, des comorbidités et dans des populations spécifiques ?

## 19.1. Manifestations extra-hépatiques immuno-médiées

### 19.1.1. Cryoglobulinémie mixte

Au cours de l'hépatite C chronique, une cryoglobulinémie mixte associée à une expansion clonale lymphocytaire B peut être responsable d'une vascularite systémique pouvant toucher de nombreux organes (peau, rein, articulations, nerfs), par le biais de dépôts vasculaires de complexes immuns. Le Rituximab (RTX), anticorps monoclonal anti-CD20, a été utilisé dans les atteintes cutanées et systémiques.

Dans une étude prospective, internationale, multicentrique de cohorte, 148 patients ayant une vascularite cryoglobulinémique ont été traités par AADs avec un taux de RVS de 87% (129). Une réponse clinique complète induite par les AADs (amélioration de tous les organes touchés à l'initiation du traitement, sans rechute clinique) était observée dans 73% des cas, une réponse partielle (amélioration de seulement quelques organes touchés à l'initiation du traitement) dans 23% des cas et l'absence de réponse clinique dans 5% des cas. La cryoglobulinémie n'était plus détectée chez 53% des patients. Le purpura avait disparu chez 97% des patients et il existait une amélioration de la fonction rénale, des arthralgies et de la neuropathie, respectivement chez 91%, 86% et 77% des patients. Les facteurs associés à une réponse partielle ou à une non-réponse étaient une forme sévère de vascularite et une neuropathie périphérique.

### 19.1.2. Lymphomes

Le VHC est significativement associé à la survenue d'un lymphome B non hodgkinien avec un risque estimé à 5-10 fois supérieur à la population générale (130,131). Les lymphomes de bas grade sont habituellement traités par RTX avec ou sans corticoïdes tandis que les lymphomes de haut grade sont traités par polychimiothérapie de type R-CHOP (RTX-Cyclophosphamide, doxorubicine (antérieurement appelée hydroxydaunorubicine), vincristine et prednisone). Le pronostic des lymphomes de haut grade est amélioré par le RTX bien que celui-ci puisse augmenter la réplication du VHC.

Des cas de rémission ont été rapportés après traitement antiviral et ces données de régression de lymphomes B non hodgkiniens après traitement par AADs ont ensuite été confirmées.

Dans une étude prospective, multicentrique, italienne (BARt Study), 40 patients ayant un lymphome non hodgkinien indolent associé au VHC ont été inclus, parmi lesquels 27 avaient un lymphome de la zone marginale (132). Ils ont été traités par SOF/LDV, SOF + RBV ou SOF/VEL. Le taux de RVS était de 100%. Le taux de réponse clinique du lymphome était de 45% (8 patients avaient une réponse complète et 10 une réponse partielle) ; 16 étaient stables et 6 avaient une progression. Le taux de survie sans progression à 3 ans était de 76%.

Dans une étude comparant 20 patients ayant une hépatite C et un lymphome B diffus à grandes cellules traités par une association chimiothérapie et AADs à un groupe historique de 101 patients traités par chimiothérapie seule, la survie globale était identique dans les 2 groupes et la survie sans récurrence significativement plus élevée dans le groupe traité par AADs (133).

Ces résultats suggèrent que le traitement par AADs peut être une première ligne de traitement des lymphomes B non hodgkiniens de bas grade et doit être associé au traitement systémique des lymphomes de haut grade.

Les patients doivent être traités selon les recommandations générales, avec une attention particulière portée aux interactions médicamenteuses en cas de chimiothérapie associée.

### **19.1.3. Manifestations rénales**

L'association entre VHC et maladie rénale est bien établie avec possibilité d'atteintes diverses ; l'atteinte la plus fréquente est une glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP) de type I généralement associée à une cryoglobulinémie mixte de type II. Des gloméruloscléroses focales segmentaires, des atteintes de vascularite et des néphrites interstitielles ont également été décrites. Le traitement de ces atteintes rénales associées au VHC inclut le traitement antiviral associé au non au RTX, aux échanges plasmatiques, aux corticoïdes ou à l'Endoxan® (cyclophosphamide).

Dans une étude rétrospective portant sur 45 260 Vétérans américains, le risque de GNMP était réduit après RVS et des rémissions de maladies glomérulaires ont été rapportées après traitement par AADs (134).

**Tableau 57 : Recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
EASL, J Hepatol 2020 (3) Europe	EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non

**Tableau 58 : Résultats des recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
EASL, J Hepatol 2020 (3) Europe	Traitement des patients ayant des comorbidités : Manifestations immunomédiées	<p>Les cryoglobulinémies mixtes et les maladies rénales associées au VHC devraient être traitées par les schémas d'AADs pangénotypiques selon les recommandations générales. (B)</p> <p>Une surveillance rapprochée des effets indésirables est nécessaire lors du traitement des cryoglobulinémies mixtes et des maladies rénales associées au VHC par les schémas d'AADs pangénotypiques. (B)</p> <p>L'indication du rituximab en cas de maladie rénale liée au VHC doit être discutée en équipe multidisciplinaire. (B)</p> <p>Les lymphomes associés au VHC devraient être traités par les schémas d'AADs pangénotypiques selon les recommandations générales en combinaison avec la chimiothérapie spécifique, en prenant en compte les possibles interactions médicamenteuses. (B)</p> <p>*Hémoglobinopathie et troubles de l'hémostase</p> <p>Les indications de traitement du VHC sont les mêmes chez les patients ayant ou non une hémoglobinopathie ou des troubles de l'hémostase. (A)</p> <p>Les patients ayant une hémoglobinopathie ou des troubles de l'hémostase devraient être traités par AADs avec les mêmes schémas thérapeutiques et selon les recommandations générales. (B)</p>

Tableau 29 : Revues systématiques de la littérature et méta-analyses

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
<p><b>International Therapeutic Guidelines for patients with HVC-related extra-hepatic disorders. A multidisciplinary expert statement</b></p> <p><b>Autoimmunity Reviews (9)</b></p>	<p>Revue systématique de la littérature spécifique</p> <p>Avis d'experts : International Study Group of Extra-hepatic Manifestations related to Hepatitis C virus Infection (ISG-EHCV)</p> <p>Groupes d'experts reconnus dans chaque champ de manifestations extra-hépatiques</p> <p>AADs et/ou traitements traditionnels pathogénétiques</p>	<p>Mieux définir les meilleurs critères de traitement des AADs et/ou autres approches thérapeutiques des atteintes extra-hépatiques liées au VHC</p>	<p>Etudes avec INF et sans INF</p> <p>Études avec traitement étiologique antiviral et traitements spécifiques d'organe</p> <p>Vascularites cryoglobulinémiques</p> <p>Lymphomes</p> <p>Maladies rénales associées au VHC</p>	<p>RVS</p> <p>Réponse clinique partielle (RP) ou complète (RC) = amélioration ou disparition des signes extra-hépatiques</p> <p>Tolérance</p>	<p>*Vascularites cryoglobulinémiques</p> <p>°Traitement par AADs</p> <p>-RVS élevée</p> <p>-RC ou RP 50 à 100% selon les études AADs -Bonne tolérance</p> <p>°Traitements non étiologiques</p> <p>-Corticoïdes, ciclophosphamide, azsathioprine, rituximab, aphérese</p> <p>-Formes sévères</p> <p>-Avant, pendant ou après les AADs</p> <p>*Lymphomes</p> <p>-Traitement parAADs</p> <p>1ere ligne des lymphomes de bas grade si un traitement conventionnel n'est pas nécessaire en urgence</p> <p>-Lymphomes agressifs (lymphomes B diffus à grandes cellules)</p> <p>Traitement conventionnel R-CHOP puis traitement par AADs.</p> <p>Traitement dans le même temps à étudier</p>

					<p>*Maladies rénales associées au VHC (néphrite ou glomérulonéphrite cryoglobulinémique)</p> <p>-Traitement par AADs amélioration de la fonction rénale et réduction de la protéinurie (peu de données)</p> <p>-Traitements non étiologiques</p> <p>1ere ligne en cas d'atteinte rénale sévère et rapidement progressive</p> <p>Corticoïdes fortes doses, plasmaphérèse, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil ou rituximab</p>
<p><b>Gisbert JP, 2003</b> <b>Gastroenterology</b> <b>(130)</b></p>	<p>Medline Cochrane Controlled trials Register</p> <p>LNHB VHC Sérologie ARN PCR</p>	<p>Prévalence du VHC dans les lymphomes non Hodgkinien B (LNHB)</p>	<p>Études évaluant la prévalence du VHC chez les patients ayant un LNHB</p> <p>Études comparant la prévalence du VHC chez les patients ayant un LNHB (cas) à un groupe de référence (contrôle)</p> <p>42 études 5542 patients</p>	<p>Prévalence de l'infection VHC et métaanalyse combinant les OR</p>	<p>Prévalence du VHC 13% (IC<sub>95%</sub> =[12-14])</p> <p>Italie 20%</p> <p>Japon 14%</p> <p>Comparaison prévalence du VHC chez les LNHB vs contrôle</p> <p>-10 études : 17% vs 1,5% (OR=10,8 ; IC<sub>95%</sub> =[7,4-16])</p> <p>-Études italiennes : OR=14,1</p> <p>Comparaison prévalence du VHC chez les LNHB vs autres hémopathies</p> <p>- 6 études : 13% vs 2,9% (OR=4,2 ; IC<sub>95%</sub> =[2,5-7])</p> <p>-études italiennes : OR=7,8</p> <p>Prévalence du VHC chez les patients ayant une LNHB 15% vs</p>



					1,5% dans la population générale vs 2,9% dans d'autres hémopathies  Niveau de preuve 2
<b>Matsuo K, 2004 Cancer Sci (131)</b>	Medline  Mots clés Lymphoma Non Hodgkin Hepacivirus HCV Cohort studies Case controls studies Janvier 1990 et août 2003	Clarifier l'association entre VHC et lymphome non Hodgkinien (LNH)	Études reportant un OR ou un RR Études de cohorte études cas contrôle Études utilisant des contrôles sans cancer Études utilisant des tests sérologiques pour le VHC  23 études 4049 patients 1 813 480 contrôles	Comparaison des OR entre les sujets ayant une sérologie VHC positive et ceux ayant une sérologie VHC négative	Niveau de preuve 1  OR pour LNH 5,7 (IC <sub>95%</sub> =[4,09-7,96], p<0,001) OR pour Lymphome B 5,04 (IC <sub>95%</sub> =[3,59-7,06]) OR pour lymphome T 2,52 (IC <sub>95%</sub> =[1,39-4,56])  Forte association positive entre une sérologie du VHC positive et un risque de LNH

Tableau 60 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
<b>Merli M, 2022</b> <b>J Clin Oncol</b> <b>(132)</b> <b>Italie</b> <b>13 centres</b>	Étude prospective multicentrique Phase II BARt Study	>18 ans Lymphomes indolents sans critères de traitement conventionnel -lymphomes de la zone marginale (MALT, ganglionnaire ou splénique) -lymphomes lymphoplasmatiques -petits lymphomes lymphocytiques -lymphomes folliculaires grade 1 -2 -lymphomes B de bas grade CD5 négatif VHC G 1 2 3 4 Naïfs ou prétraités IFN 40 sélectionnés lymphomes de la zone marginale 68% (27/40) -14 MALT -7 LZM ganglionnaires -6 LZM spléniques 6 lymphomes lymphoplasmatiques -2 petits lymphomes lymphocytiques -1 lymphome folliculaire -4 lymphomes B de bas grade CD5 négatif	SOF/LDV (n=17) Ou SOF + RBV (n=8) Ou SOF/VEL (n=15)	Critère principal RVS 12 Critères secondaires Taux de réponse du lymphome Survie sans progression Durée de la réponse Survie globale Toxicité	*RVS12 100% Pas d'échec virologique *Réponse hématologique 57% (8/14) réponse immunologique complète (disparition de la cryoglobulinémie) 7% (1/14) réponse immunologique partielle (réduction cryocrit > 50%)  Taux de réponse du lymphome 45% (18/40) RC 20% (8/40) RP 25% (10/40) Taux de réponse du lymphome : Stabilité 40% (16/40) Progression 15% (6/40)  Médiane de suivi 37 mois 2 décès *Survie globale à 3 ans 93%	Niveau de preuve 2  RVS12 100% Disparition de la cryoglobuline 57% Réponse clinique hématologique 45%

Caucasiens 100%  
Age médian 68 (48-83)  
Stade III ou IV : 85% (35/40)  
Extra ganglionnaires 35% (14/40)  
-6 oculaires  
-5 cutanés  
-2 musculaires  
-2 glandes salivaires  
-1 sein  
-1 nasopharynx  
-1 hépatique  
Envahissement médullaire 60%  
(24/40)  
SMG 25% (10/40)  
G1 40% (16/40)  
G2 53% (21/40)  
G3 5% (3/40)  
G4 2% (1/40)  
Cryoglobulinémie 35% (14/40)  
taux de cryocrit médian 3% (1-10)  
FR augmenté 35%  
C3 abaissé 18%  
C4 abaissé 41%  
FS médian 6.4 kPa (2.8-11.6)  
Cirrhose 0%

\*Survie sans progression  
à 3 ans 76%

Tolérance  
2 EI sévères

<p><b>EI Serag HB, 2019</b> <b>Aliment Pharmacol Ther (134)</b> <b>USA</b></p>	<p>Étude de cohorte rétrospective Vétérans américains (VA)  2012-2016</p>	<p>46 930 VA traités par AADs  Hommes 96,6% Caucasiens 53,8% Age moyen 61,8 (6,64) ans RVS4 92,2% (41 711) Suivi moyen après les AADs de 2,01 ans SOF ± LDV 81,7% (34103) OBV/PTV/r + DSV 14,8% (6192) elbasvir/grazoprevir 2,44% (1018) SIM 6,25% (2609) DAC 1,6% (669)</p>	<p>SOF SIM SOF/LDV DAC elbasvir/grazoprevir OBV/PTV/r + DSV Manifestations extrahépatiques d'intérêt Cryoglobulinémie mixte Glomérulonéphrite Lichen plan Porphyrie cutanée tardive (PCT) LNH Diabète</p>	<p>Effet de la RVS sur le risque de développer des manifestations extra-hépatiques  Cas incidents</p>	<p>*Taux d'incidence de la PCT 0,17/1000 PA dans le groupe avec RVS et 0,51/1000 PA dans le groupe sans RVS  *Taux d'incidence du diabète 21,04/1000PA dans le groupe avec RVS et 23,11/1000PA dans le groupe sans RVS  *Cryoglobulinémie mixte Risque réduit avec la RVS HRa=0,23 (IC<sub>95%</sub> = [0,10-0,56])  *Glomérulonéphrite Risque réduit avec la RVS HRa=0,61 (IC<sub>95%</sub> = [0,41-0,90])  *Lichen plan Risque réduit avec la RVS HRa=0,46 (IC<sub>95%</sub> = [0,30-0,70])  *LNH, diabète pas de réduction du risque avec la RVS  *PCT réduction du risque NS HRa= 0,33 ; IC<sub>95%</sub> = [0,11-1,03]</p>	<p>Niveau de preuve 2  La RVS obtenue avec les AADs est associée à une réduction significative de la cryoglobulinémie mixte, de la glomérulonéphrite, du lichen plan et possiblement de la PCT mais pas du LNH ni du diabète</p>
--	---	--	---	---	---	--

### Proposition de recommandations

Il est recommandé de traiter toutes les manifestations extra-hépatiques associées au VHC par les AADs selon les recommandations générales. (Grade B)

Il est recommandé de traiter les lymphomes associés au VHC par les AADS selon les recommandations générales, en combinaison ou non avec les traitements spécifiques du lymphome, après discussion multidisciplinaire, en prenant en compte les possibles interactions avec la chimiothérapie. Il est recommandé de réaliser une surveillance attentive des effets secondaires. (Grade B)

Il est recommandé de discuter, en cas de maladie rénale liée au VHC, l'indication de traitements systémiques (comme la corticothérapie, le RTX, les échanges plasmatiques, l'endoxan...) associés au traitement par AADs en réunion multidisciplinaire. (Grade B)

## 19.2. Comorbidités

### 19.2.1 Insuffisance rénale

#### 19.2.1.1. Généralités

Une attention particulière doit être portée à divers groupes de patients ayant une insuffisance rénale (IR), quand le traitement du VHC est indiqué.

- Les patients ayant une IR sévère de stade 4 (DFG = 15-29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) et IR terminale de stade 5 (DFG <15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ou en dialyse),
- Les patients en post transplantation rénale,
- Les patients ayant une cirrhose et une atteinte rénale (maladie rénale, syndrome hépato rénal, IR aiguë),
- IR post transplantation hépatique sous anti-calcineurine,
- Atteintes rénales liées à une cryoglobulinémie mixte (cf chapitre précédent).

En dialyse, le VHC est associé à une augmentation du risque de mortalité de toutes causes et de cause hépatique bien que la maladie cardiovasculaire soit la principale cause de décès chez ces patients, quel que soit leur statut VHC.

En cas d'atteinte rénale, y compris chez les patients ayant une IR de stades 4-5, il n'est pas utile d'ajuster les doses des principaux AADs.

Les patients doivent être traités selon les recommandations générales.

#### 19.2.1.2. Traitements

Dans l'étude Expedition 4, dans laquelle les patients ayant une IR de stades 4 ou 5, étaient traités par la combinaison GLE/PIB pendant 12 semaines, le taux de RVS12 était de 98% (135).

Une analyse intégrée des études de phases II et III évaluant GLE/PIB pendant 12 semaines chez 2 238 patients infectés par le VHC, de génotypes 1 à 6, confirmaient ces résultats avec 98% de RVS en cas d'IR de stades 4-5, identique à la RVS en cas d'IR de stades 1 à 3 (136).

Dans une analyse japonaise multicentrique, le taux de RVS était de 100% en cas d'IR de stade 4, de 99% en cas d'IR de stade 5 et de 99% en cas d'hémodialyse, après un traitement par GLE/PIB pendant 12 semaines (137).

Enfin, dans les méta-analyses d'études en vie réelle, les taux de RVS étaient de 99% en cas d'IR de stades 4 ou 5 (14).

Le traitement par GLE/PIB est donc le traitement de choix en cas d'IR de stades 4 ou 5.

La tolérance des schémas thérapeutiques à base de SOF se pose en cas d'IR avec DFG < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> en raison de l'élimination rénale du SOF. Il a cependant été montré dans quelques études que ces schémas étaient efficaces et bien tolérés.

Sur la base des études pharmacocinétiques de patients en dialyse, les données du fabricant indiquent que, bien que les données de tolérance soient limitées en cas d'IR sévère (<30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) et d'IRC terminale nécessitant la dialyse, la combinaison SOF/VEL peut être utilisée chez ces patients, sans ajustement des doses, quand aucune autre option thérapeutique n'est possible.

Dans une étude non contrôlée, chez 59 patients en hémodialyse, traités par SOF/VEL pendant 12 semaines, l'exposition au métabolite du SOF, le GS 331007, était augmentée de 20 fois et était supérieure aux taux pour lesquels des effets secondaires avaient été observés dans les essais pré-cliniques (29). Malgré ces données de pharmacocinétique, les taux d'effets secondaires et de décès n'étaient pas plus élevés que ceux attendus chez les patients en IRC terminale non traités.

L'exposition au voxilaprevir n'est pas altérée en cas d'hémodialyse et le voxilaprevir peut être utilisé chez les patients n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A.

Les anti-protéases étant contre indiqués en cas de cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C ou de cirrhose compensée Child-Pugh A avec des antécédents de décompensation, la combinaison SOF/VEL pendant 12 semaines pourrait être utilisée avec la ribavirine chez les patients ayant une IR modérée (DFG  $\geq$  30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). La ribavirine peut être débutée à 600 mg par jour et la dose ajustée en fonction de la tolérance clinique et du taux d'hémoglobine. En cas d'intolérance à la ribavirine, la durée du traitement par SOF/VEL pourrait être prolongée jusqu'à 24 semaines. Chez les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C ou une cirrhose compensée Child-Pugh A avec des antécédents de décompensation, et IR sévère (DFG < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), la ribavirine étant formellement contre-indiquée, le traitement par SOF/VEL pourrait être utilisé pendant 24 semaines.

Le traitement par AADs doit être proposé à tous les patients en dialyse. Le traitement peut aussi être proposé après la greffe rénale. Le moment du traitement (avant ou après la greffe rénale) dépend de plusieurs facteurs comme le type de donneur (vivant ou décédé), le temps d'attente sur la liste, etc... Si recevoir un rein d'un donneur VHC positif accélère l'accès à la greffe rénale, le patient peut être transplanté puis traité pour le VHC en post greffe rénale.

**Tableau 61 : Recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
<b>AFEF 2018 (2) France</b>	Recommandations pour l'élimination de l'infection par le VHC en France	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>EASL, 2020 J Hepatol (3) Europe</b>	EASL recommendations on treatment of hepatitis C : final update of the series	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>AASLD-ISDA 2020 (4) USA</b>	AASLD/ISDA HCV guidance panel. Recommendations for testing, managing and treating Hepatitis C. Updated August 27, 2020	OUI	VHC	NON	OUI	R oui V non

Tableau 62 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<p><b>AFEF 2018 (2)</b> <b>France</b></p>	<p>Insuffisance rénale</p>	<p>1. Chez les patients qui ont une insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire estimé <math>\geq 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), aucun ajustement de dose n'est nécessaire (A)</p> <p>2. Chez les patients qui ont un débit de filtration glomérulaire estimé <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73m<sup>2</sup>, il est recommandé de prendre l'avis d'un centre expert (AE)</p> <p>3. Chez les patients qui ont un débit de filtration glomérulaire estimé <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73m<sup>2</sup>, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines (A)</li> </ul> <p>Chez les patients ayant un DFG <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73m<sup>2</sup>), la combinaison SOF/VEL n'a pas l'AMM.</p> <p>Chez les patients dialysés ayant un projet de greffe rénale, l'initiation du traitement en pré- ou en post-greffe doit être discutée au cas par cas avec les néphrologues</p>
<p><b>EASL, 2020</b> <b>J Hepatol (3)</b> <b>Europe</b></p>	<p>Traitement des patients ayant des comorbidités : insuffisance rénale et hémodialyse</p>	<p>Les patients ayant une insuffisance rénale sévère (DFGe <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73m<sup>2</sup>) et les patients ayant une insuffisance rénale terminale en hémodialyse devraient être traités dans des centres experts avec une surveillance étroite pendant le traitement et après le traitement par une équipe multidisciplinaire. (B)</p> <p>Les patients ayant une insuffisance rénale moyenne ou modérée (GFGe <math>\geq 30</math> ml/min/m<sup>2</sup>), ou sévère (DFGe <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73m<sup>2</sup>) et les patients ayant une insuffisance rénale terminale en hémodialyse devraient être traités pour leur infection par le VHC selon les recommandations générales, sans besoin d'ajustement des doses des AADs. (A)</p> <p>La combinaison GLE/PIB est le traitement de choix chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (DFGe <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73m<sup>2</sup>) et les patients ayant une insuffisance rénale terminale en hémodialyse. (B)</p> <p>Les patients ayant une cirrhose décompensée Child B ou C et une insuffisance rénale moyenne ou modérée (GFGe <math>\geq 30</math> ml/min/m<sup>2</sup>) devraient être traités par la combinaison SOF/VEL + RBV pendant 12 semaines. La RBV peut être débuté à 600 mg par jour et la dose ajustée selon la tolérance et les taux d'hémoglobine. (B)</p> <p>Les patients ayant une cirrhose décompensée Child B ou C et une insuffisance rénale sévère (DFGe <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73m<sup>2</sup>) devraient être traités par SOF/VEL pendant 24 semaines. (B)</p> <p>Le bénéfice/risque de traiter les patients ayant une maladie rénale terminale et une indication de greffe rénale avant ou après la greffe se discute au cas par cas. (B)</p>



**AASLD-ISDA  
2020  
USA**

Patients ayant une atteinte rénale

Il est recommandé de ne pas faire d'ajustement de posologie des AADs selon les stades d'IRC. (A pour les IRC stades 1, 2, 3) ou (B pour les IRC stades 4 ou 5)

Tableau 63 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
<b>Gane E, 2017</b> <b>NEJM (135)</b>  <b>30 sites</b> <b>Australie</b> <b>Belgique</b> <b>Canada</b> <b>France</b> <b>Grèce</b> <b>Italie</b> <b>Nouvelle Zélande</b> <b>UK</b> <b>USA</b>	Essai multicentrique international de phase 3 En ouvert Simple bras Expedition-4	VHC G 1-6 Non cirrhotiques Ou cirrhose compensée Naïfs ou prétraités IFN ± IFN PEG ± RBV ±SOF IR stade 4 ou 5 104 patients inclus Homme 79% Caucasien 62% Age moyen 57 (28-83) ans IMC moyen 26 (18-45) kg/m2 DFGe 20,6 ± 8 ml/min/1,73m2 G1 52% G2 16% G3 11% G4 19% G5 1% G6 1% Naïfs 58% Prétraités -IFN et IFN PEG ± RBV 40% -SOF+RBV ± IFN PEG 2%	GLE/PIB 300/120 mg 1 fois par jour 12 sem	Critère principal RVS12  Tolérance	RVS12 98% RVS24 96%  Pas d'échec virologique Tolérance  Tolérance EI de tous grades 71% EI sévères 24% EI conduisant à l'arrêt du traitement 4% EI chez au moins 10% des patients Prurit 20% Fatigue 14% Nausées 12% Décès 1% non lié au traitement Bili T > 3 x LSN 1% Hb < 8 g /dl 5%	Niveau de preuve 2  GLE/PIB 12 semaines efficace et bien toléré en cas d'IR des stades 4 ou 5 incluant l'hémodialyse

		Cirrhose compensée 19% IR stade 4 13% IR stade 5 87% Hémodialyse 82% Polymorphismes initiaux -Aucun 29% (28/96) -NS3 1% (1/96) -NS5A 25% (2/96) -NS3 et NS5A 0				
<b>Cornberg M, 2022 (14)</b> <b>Viruses</b>	Cf. tableau chapitre 8					

### Proposition de recommandations

Il est recommandé de traiter les patients ayant une IR modérée (DFG  $\geq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ou sévère de stade 4 (DFG = 15-29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ou ayant une IR terminale de stade 5 (DFG < 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ou en hémodialyse) sans ajustement de doses des AADs. (Grade A)

Il est recommandé de traiter par AADs les patients ayant une IR sévère de stade 4 (DFG = 15-29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ou une IR terminale de stade 5 (DFG <15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ou en dialyse), dans des centres experts, après discussion en RCP, avec un suivi rapproché sous traitement et en post traitement, par une équipe multidisciplinaire. (Grade A).

Il est recommandé de traiter les patients ayant une IR sévère de stade 4 ou terminale de stade 5 par GLE/PIB qui est le traitement de choix. (Grade A)

Il est recommandé de pouvoir traiter les patients ayant une IR modérée (DFG  $\geq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) et une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C ou une cirrhose compensée Child-Pugh A avec antécédent de décompensation par SOF/VEL pendant 12 semaines avec la ribavirine. Il est recommandé de débiter la ribavirine à 600 mg par jour, d'ajuster la dose en fonction de la tolérance clinique et du taux d'hémoglobine et en cas d'intolérance à la ribavirine, de prolonger la durée du traitement par SOF/VEL jusqu'à 24 semaines. (AE)

Il est recommandé de pouvoir traiter les patients ayant une IR sévère (DFG = 15-29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ou terminale (DFG < 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ou en hémodialyse) et une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C ou une cirrhose compensée Child-Pugh A avec antécédent de décompensation par SOF/VEL pendant 24 semaines sans ribavirine, puisqu'aucune autre option thérapeutique n'est possible. (AE)

Il est recommandé d'évaluer la place du traitement antiviral avant ou après la greffe rénale au cas par cas. (Grade A)

## 19.2.2. Co-infection par le VHB

### 19.2.1.3. Généralités

Le dépistage du VHB/VHD doit être réalisé en cas d'infection par le VHC. Lien avec dépistage. En cas de co-infection VHB/VHC, le taux d'ADN du VHB est souvent bas ou indétectable en l'absence de traitement du VHB.

Le VHC doit être traité selon les recommandations générales.

Des cas de réactivations tardives du VHB ont été décrits après traitement historique du VHC par interféron pegylé et ribavirine (138). Il existe également un risque potentiel et imprévisible de réactivation du VHB pendant ou après le traitement par AADs.

### 19.2.1.4. Traitements

Dans une étude taïwanaise portant sur 111 patients AgHBs et ARN du VHC positifs, traités par SOF/LDV pendant 12 semaines et suivis pendant 108 semaines après le traitement par AADs, 73% (81/111) des patients avaient une réactivation virologique et 9% (10/111) une réactivation clinique du VHB (139). La réactivation clinique était constatée dans une même proportion que l'ADN du VHB soit indétectable au début du traitement par AADs (8%, 3/37) ou détectable (10%, 7/74). La majorité des réactivations virologiques (63%, 70/111) apparaissait pendant le traitement

par AADs et jusqu'à la 12<sup>ème</sup> semaine post traitement et chez 25% (28/111) des patients à S4 de traitement. La réactivation clinique était survenue à la 12<sup>ème</sup> semaine post traitement chez 5/10 patients, entre la 12<sup>ème</sup> et la 48<sup>ème</sup> semaines post traitement chez 4/10 et plus tardivement (semaine 108) chez 1/10, sans critère de gravité. Un traitement du VHB avait été introduit chez 8 des 111 patients dans un délai médian de 70 semaines après le début des AADs (7%). Enfin 14 patients avaient perdu l'AgHBs pendant le suivi.

Dans une étude italienne, 23 patients co-infectés VHC/VHB ont été traités par AADs pour le VHC : 15 patients avaient une infection virale B Ag HBe négative (dont 8 avaient un ADN du VHB indétectable à l'initiation des AADs) et 8 patients étaient traités par analogues nucléos(t)iques pour hépatite B chronique. Une réactivation du VHB était constatée chez 7 des 15 patients (46.7%) définie par l'augmentation > 1 log du taux d'ADN du VHB (5/15, 33%) ou par un ADN du VHB devenant détectable (2/15, 13.3%), à S4 et en fin de traitement par AADs sans augmentation des ALAT. Après l'arrêt du traitement par AADs, les taux d'ADN du VHB retournaient aux valeurs d'avant traitement avec un suivi post thérapeutique de 48 semaines. Le taux d'AgHBs diminuait significativement de l'initiation du traitement à la fin du suivi post thérapeutique (S48) (-0.16 log ± 1.86, p 0.001) et 6 patients (40,0%) perdaient l'AgHBs. Chez les patients traités par analogues nucléos(t)iques, le taux d'ADN du VHB restait indétectable pendant et après le traitement par AADs, avec un taux d'AgHBs qui diminuait significativement à S4 et en fin de traitement puis remontait en fin de suivi (S48) pour atteindre les niveaux pré-thérapeutiques sans aucune perte de l'AgHBs (140).

Cependant, des cas de réactivations sévères, sans ou avec décès ou transplantation hépatique ont été décrits.

Dans une étude chinoise, 327 patients ont été traités par AADs parmi lesquels 10 avaient un AgHBs positif (AgHBe négatif/Ac anti HBe positif), avec un taux d'ADN du VHB médian de 3.2 log UI/ml, et 124 avaient une infection VHB occulte définie par la présence d'ADN du VHB sans Ag HBs (141). Dans un délai médian de 8 semaines (4-10), 3 des 10 patients avec Ag HBs (30%) ont eu une réactivation du VHB dont 1 avec insuffisance hépatique. Aucun des patients avec hépatite B occulte n'a eu de réactivation virale B.

La FDA a rapporté 29 cas de réactivation virale B chez des patients traités par AADs entre novembre 2013 et octobre 2016 ayant conduit à 1 décès et 1 transplantation hépatique. Chez ces 29 patients 9 avaient un ADN du VHB détectable, 7 un Ag HBs positif et un ADN du VHB indétectable, 3 avaient un Ag HBs négatif et un ADN du VHB indétectable et pour 10 patients l'information n'était pas disponible. Le diagnostic et le traitement de la réactivation virale B ont été trop tardifs chez 7 patients et probablement trop tardifs chez 7 autres patients. Les patients qui avaient une forme sévère étaient plus jeunes (âge médian 48,5 ans vs. >56,0 ans pour les autres groupes). Le taux médian initial d'ADN du VHB était plus élevé chez ceux qui développaient une forme sévère avec ou sans ictère (355 et 1 350 UI/ml, respectivement comparé à 22,5 IU/ml chez ceux qui avaient une augmentation isolée de l'ADN du VHB et 39,5 IU/ml chez ceux avec hépatite modérée). Le taux d'AgHBs n'était pas prédictif de la réactivation (142).

Dans une revue de la littérature et une méta-analyse sur les réactivations virales B chez les patients co-infectés VHC/VHB, l'incidence de la réactivation virale B était similaire que les patients soient traités à base d'AADs (12.2%) ou d'interféron (14.5%) (143). Cependant les manifestations cliniques et le moment de la réactivation étaient différents. La réactivation du VHB apparaissait plus tôt en cas de traitement par AADs (semaines 4 à 12) qu'en cas de traitement par interféron

(en fin de traitement ou dans le suivi) et la présentation était plus sévère avec ictère et hépatite fulminante. Dans une autre méta-analyse sur 1621 patients infectés par le VHC traités par AADs dont 242 avaient une hépatite B (Ag HBs +) et 1379 une hépatite B résolutive, la réactivation du VHB était fréquente en cas d'hépatite B chronique (24%) et rare en cas d'hépatite B résolutive (1,4%) (144).

L'AFEF recommande un dosage des transaminases et de l'ADN du VHB à l'initiation du traitement par AADs, toutes les 4 semaines pendant le traitement et de prendre un avis spécialisé en cas d'augmentation du taux d'ADN du VHB et des transaminases (2). Les recommandations EASL sont différentes (3): le traitement par analogues nucléos(t)idiques est recommandé chez les patients AgHBs positif jusqu'à au moins 12 semaines après l'arrêt des AADs suivi d'une surveillance mensuelle lorsque le traitement par analogues est arrêté. Dans le cas d'un Ac antiHBc positif isolé, les ALAT doivent être surveillées mensuellement, l'AgHBs et l'ADN du VHB doivent être recherchés si les ALAT ne se normalisent pas ou augmentent pendant ou après le traitement. Les Américains proposent deux approches chez les patients ayant un Ag HBs positif ne recevant pas de traitement du VHB parce qu'ils ne sont pas dans les critères de traitement : le traitement prophylactique antiviral B chez ceux qui ont un ADN du VHB faible ou indétectable, qui doit être poursuivi au moins 12 semaines après la fin du traitement du VHC ou la surveillance des taux d'ADN du VHB mensuellement pendant et après le traitement par AADs. Dans ce cas, le traitement du VHB devrait être débuté si l'ADN du VHB est  $> 10$  fois le taux initial ou  $> 1000$  UI/ml s'il était indétectable antérieurement (4).

Même si le risque de réactivation virale B existe, pendant ou après traitement par AADs et peut concerner tous les profils de patients (infection VHB AgHBe négatif, hépatite B occulte ou Ac anti HBc isolé), ce phénomène reste rare et ne justifie pas un traitement prophylactique chez tous les patients. Les patients co-infectés VHC/VHB qui n'ont pas les critères EASL 2017 de traitement du VHB, doivent être surveillés attentivement toutes les 4 semaines pendant et après le traitement par AADs pour dépister une réactivation virale B et introduire un traitement précoce par analogues nucléos(t)idiques le cas échéant.

**Tableau 64 : Recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
<b>AFEF 2018 (2) France</b>	Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>EASL, 2020 J Hepatol (3)  Europe</b>	EASL recommendations on treatment of hepatitis C : final update of the series	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>AASLD-ISDA 2020 (4) USA</b>	AASLD/ISDA HCV guidance panel. Recommendations for testing, managing and treating Hepatitis C. Updated August 27, 2020	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>BMJ 2021 (5) UK</b>	BMJ Best Practice Hepatitis C	OUI	VHC	NON	NON	R oui V non

**Tableau 65 : Résultats des recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<b>AFEF 2018 (2)</b>  <b>France</b>	Coinfection par le VHB	La coinfection 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 transaminases et l'ADN du VHB toutes les 4 semaines à l'initiation puis pendant toute la durée du traitement par agent antiviral direct. (B)  En cas de suspicion de réactivation virale (élévation de la charge virale du VHB et cytolyse), il est recommandé de prendre un avis spécialisé. (AE)
<b>EASL, 2020</b>  <b>J Hepatol (3)</b>  <b>Europe</b>	Traitement des patients ayant des comorbidités : coinfection par le VHB	Les patients coinfectés VHC/VHB devraient être traités selon les mêmes schémas thérapeutiques que les patients mono-infectés par le VHC. (A)  Les patients coinfectés VHC/VHB qui remplissent les critères du traitement pour le VHB devraient être traités par analogues nucléos(t)iques selon les recommandations EASL 2017 Clinical Practice Guidelines. (A)  Les patients qui ont un Ag HBs positif devraient être traités en prophylactique par analogues nucléos(t)iques au moins jusqu'à la 12 <sup>ème</sup> semaine de suivi post traitement par AADs et suivis mensuellement après que le traitement du VHB est stoppé. (B)  Chez les patients ayant un Ag HBs négatif et un Ac anti HBc positif, les ALAT doivent être dosées mensuellement pour dépister une réactivation. (B)
<b>AASLD-ISDA</b>  <b>2020 (4)</b>  <b>USA</b>	Coinfection par le VHB	Chez les patients ayant un Ag HBs positif ne recevant pas de traitement du VHB parce qu'ils ne sont pas dans les critères de traitement, deux approches sont possibles.  -traitement prophylactique antiviral B chez ceux qui ont un ADN du VHB faible ou indétectable, qui doit être poursuivi au moins 12 semaines après la fin du traitement du VHC. (B)  -surveiller les taux d'ADN du VHB mensuellement pendant et après le traitement par AADs. Le traitement du VHB devrait être débuté si l'ADN du VHB est > 10 fois le taux initial ou > 1000 UI/ml s'il était indétectable antérieurement. (B)
<b>BMJ 2021 (5)</b>  <b>UK</b>	Coinfection par le VHB	Cf recommandations AASLD/ISDA  Chez les patients ayant des Ac anti HBs et anti HBc positifs, une réactivation doit être suspectée en cas d'augmentation inexpliquée des transaminases pendant et après le traitement



Tableau 36 : Revues systématiques de la littérature et méta-analyses

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
Chen G, 2017 Hepatology (143)	Pub med Embase Ovid Medline Cochrane  Jusqu'au 21 septembre 2016 Mots clés Hepatitis B virus and hepatitis C coinfect Hepatitis B virus and hepatitis C dual infect HBV and HCV coinfect HBV/HCV coinfect HBV/HCV dual infect	Comparer le taux de réactivation du VHB chez les patients ayant une hépatite C et une hépatite B (Ag HBs positif) ou une hépatite B occulte (Ag HBs négatif et ADN du VHB positif)  Traités par des schémas à base d'IFN ou à base d'AADs	Critères de sélection des articles (A)  Population (P)  Études sur des patients ayant une coinfection VHB/VHC  Études sur des traitements du VHC avec des résultats de RVS  28 études sélectionnées  Ag HBs pos n = 884 B occulte n = 292	Critère principal Réactivation du VHB Augmentation de l'ADN du VHB de plus de 2 logs par rapport au taux initial Ou augmentation > 4 logs Ou augmentation >1000 copies/ml à la fin du traitement Ou augmentation > 2000 UI/ml Ou réapparition de l'ADN du VHB  Critères secondaires -Hépatite due à la réactivation virale > 3 x LSN Ou >10 x LSN Ou >2 x LSN à 5 jours d'écart -RVS pour le VHC -Perte de l'ADN du VHB	*Réactivation VHB -Patients AgHBs + Réactivation VHB 14,1% 12,2% sous traitement par AADs vs 14,5% sous traitement par IFN, NS Plus précoce chez les patients sous AADs (4-12 semaines pendant le traitement) que chez les patients sous IFN (à la fin du traitement et dans le suivi post traitement) *Incidence d'hépatite liée à une réactivation VHB Patients Ag HBs + 12,2% groupe traité par AADs vs 0% groupe traité par IFN *Incidence de la réactivation du VHB et d'une hépatite liée à une réactivation du VHB moins fréquente en cas d'hépatite B occulte *RVS non impactée par la réactivation du VHB  Réactivation du VHB apparaît plus tôt et est plus cliniquement significative chez les patients ayant un Ag

				-Clairance de l'Ag HBs	HBs + ou une hépatite B occulte traitée par AADs que par IFN  Niveau de preuve 2
<b>Mücke MM, 2018 Lancet Gastroenterol Hepatol (144)</b>	Pub med Ovid Medline Cochrane Central Register of Controlled Trials Web of Science  1 octobre 2010 au 20 septembre 2017	Analyser le risque de réactivation du VHB chez des patients traités pour le VHC par AADs et ayant une hépatite B chronique ou résolue	17 études observationnelles 1621 patients Hépatite B chronique n = 242 Hépatite B résolutive n= 1379  Traitement pour le VHC par AADs	Réactivation du VHB	*Réactivation VHB Hépatite B chronique 24% Hépatite B résolutive 1,4% *Hépatite liée à la réactivation du VHB Hépatite B chronique 9% RR plus bas si ADN du VHB indétectable à l'initiation du traitement par AADs que si ADN quantifiable RR=0,17 ; IC <sub>95%</sub> =[0,06-0,50]) 3 événements cliniques majeurs chez des patients -1 décompensation de cirrhose -2 insuffisances hépatiques dont 1 TH Hépatite B résolutive Aucune hépatite liée à une réactivation du VHB  Niveau de preuve 2  Réactivation du VHB fréquente en cas d'hépatite B chronique et rare en cas d'hépatite B résolutive

					Traitement préventif du VHB pourrait être proposé en cas d'Ag HBs surtout si l'ADN du VHB est quantifiable chez les patients coinfectés par le VHC traités par AADs
--	--	--	--	--	---

### **Proposition de recommandations**

Il est recommandé de faire un dépistage du VHB et du VHD (si l'Ag HBs est positif) chez tous les patients qui ont une hépatite C. (Grade A)

Il est recommandé de traiter les patients co-infectés par le VHC et le VHB selon les recommandations générales pour le VHC après discussion en RCP. (Grade A)

Il est recommandé de traiter les patients co-infectés par le VHC et le VHB, ayant les critères de traitement du VHB selon les recommandations EASL 2017, par analogues nucléos(t)idiques. (Grade A)

Il n'est pas recommandé de traiter par analogues nucléos(t)idiques tous les patients co-infectés par le VHC et le VHB ayant un Ag HBs positif, sans critère d'éligibilité de traitement selon l'EASL 2017 mais de les surveiller de façon rapprochée par dosage mensuel des taux de transaminases et de l'ADN du VHB pendant le traitement par AADs et jusqu'à 12 semaines après leur arrêt, pour dépister une éventuelle réactivation du VHB. (Grade B)

Si cette surveillance rapprochée n'est pas possible, il est alors recommandé de traiter les patients co-infectés par le VHC et le VHB ayant un Ag HBs positif, sans critère d'éligibilité de traitement selon l'EASL 2017, par analogues nucléos(t)idiques, jusqu'au moins 12 semaines après l'arrêt du traitement par AADs puis de les surveiller 1 fois par mois pendant 6 mois après l'arrêt du traitement du VHB, si celui-ci est stoppé. (Grade B)

Il est recommandé de surveiller les patients ayant un Ac anti HBc positif isolé, de façon rapprochée par dosage mensuel des taux de transaminases et de l'ADN du VHB, pendant le traitement par AADs et jusqu'à 12 semaines après leur arrêt, pour dépister une éventuelle réactivation du VHB. (Grade B)

### **19.2.3. Co-infection par le VIH**

Les patients infectés par le VHC et le VIH doivent être traités selon les recommandations générales pour le VHC (3,4,62,63).

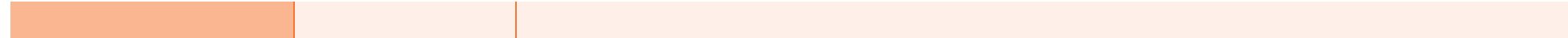
Le recherche d'interactions médicamenteuses avec le traitement antirétroviral doit être faite avant l'initiation des AADs et en cas de contre-indications, un traitement alternatif pour le VIH doit être proposé. Lien avec co-infection VIH/VHC.

**Tableau 68 : Recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
<b>AFEF 2018 (2) France</b>	Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>EASL, 2020 J Hepatol (3) Europe</b>	EASL recommendations on treatment of hepatitis C : final update of the series	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>AASLD-ISDA 2020 (4) USA</b>	AASLD/ISDA HCV guidance panel. Recommendations for testing, managing and treating Hepatitis C. Updated August 27, 2020	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>BMJ 2021 (5) UK</b>	Best Practice Hepatitis C	OUI	VHC	NON	NON	R oui V non

Tableau 69 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
AFEF 2018 (2) France	Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France	Toutes les recommandations établies dans la mono-infection s'appliquent à la co-infection VHC/VIH
EASL, 2020 J Hepatol (3) Europe	EASL recommendations on treatment of hepatitis C : final update of the series	Toutes les recommandations établies dans la mono-infection s'appliquent à la co-infection VHC/VIH
AASLD-ISDA 2020 (4) USA	AASLD/ISDA HCV guidance panel. Recommendations for testing, managing and treating Hepatitis C. Updated August 27, 2020	<p>Toutes les recommandations établies dans la mono-infection s'appliquent à la co-infection VHC/VIH</p> <p>Recommandation concernant les interactions médicamenteuses</p> <p>Avec GLE/PIB utilisation possible de abacavir, bictégravir cabotégravir dolutégravir doravirine emtricitabine ibalizumab-uiyk lamivudine maraviroc raltegravir rilpivirine et tenofovir. (B)</p> <p>Avec SOF/VEL ne pas utiliser efavirenz etravirine ou nevirapine ; utilisation possible du tenofovir en surveillant la fonction rénale et à éviter si DFG &lt; 60 ml/min. (B)</p> <p>Avec SOF/VEL/VOX utilisation possible de abacavir, bictégravir cabotégravir dolutégravir doravirine emtricitabine ibalizumab-uiyk lamivudine maraviroc raltegravir rilpivirine et tenofovir alafenamide ; utilisation possible du tenofovir en surveillant la fonction rénale et à éviter si DFG &lt; 60 ml/min. (B)</p> <p>Avec GLE/PIB CI formelle à atazanavir efavirenz etravirine nevirapine ou ARVs contenant ritonavir</p> <p>Avec SOF/VEL CI formelle à efavirenz etravirine nevirapine</p> <p>Avec SOF/VEL/VOX CI formelle à efavirenz etravirine nevirapine ou atazanavir boosté ritonavir ou lopinavir boosté ritonavir</p> <p>Schémas avec SOF CI formelle à tipranavir</p> <p>RBV CI formelle avec DDI, stavidine ou zidovudine</p>
BMJ 2021 (5) UK	Best Practice Hepatitis C	Toutes les recommandations établies dans la mono-infection s'appliquent à la co-infection VHC/VIH



**Tableau 70 : Co-infection VHC/VIH. Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)**

<b>Wyles D, 2017 Clin Inf Dis USA (62)</b>	<b>Cf. chapitre 8</b>					
<b>Rockstroh JK, 2018 Clin Infect Dis (63)</b>	<b>Cf. chapitre 8</b>					

### **Proposition de recommandations**

Il est recommandé de traiter tous les patients co-infectés par le VHC et le VIH par AADs selon les mêmes indications et selon les mêmes recommandations que dans la population générale après discussion en RCP. (Grade A)

Il est recommandé d'évaluer les interactions potentielles entre AADs et anti-rétroviraux. (Grade A)

Il est recommandé de réaliser des modifications thérapeutiques, en cas d'interactions médicamenteuses, avant de débiter le traitement par AADs, après discussion en RCP. (Grade A)

### **19.2.4. Mésusage de l'alcool**

Plusieurs études ont comparé l'efficacité et la tolérance des traitements par AADs chez des patients abstinents, ayant une consommation d'alcool faible ( $\leq 3$  unités chez l'homme et  $\leq 2$  chez la femme par jour) et une consommation excessive d'alcool ( $> 3$  unités chez l'homme et  $> 2$  chez la femme par jour).

Dans une analyse rétrospective de 29 037 Vétérans américains suivis pendant 3 ans, entre 2013 et 2015, 68% étaient abstinents, 22,9% avaient une consommation d'alcool faible et 9,1% une consommation excessive, 1 an avant et 1 an après le traitement par AADs (145). Le taux de RVS était de 90% sans différence entre les différents groupes de patients. En revanche, chez les consommateurs excessifs, le risque de mortalité et de cirrhose était plus élevé et l'accès à la transplantation hépatique plus faible.

Dans un autre travail rétrospectif, où 17 485 patients ont été traités par AADs, 15 151 ont rempli un questionnaire sur leur consommation d'alcool : 68,5% des patients se déclaraient abstinents, 22,6% consommateurs faibles et 8,9% consommateurs excessifs. Les taux de RVS étaient comparables dans les 3 groupes respectivement de 91, 93 et 91%, avec cependant un risque plus élevé d'arrêt précoce de traitement et de données manquantes de RVS12 dans le groupe des buveurs excessifs (146).

La consommation d'alcool ne doit donc pas être un frein au traitement antiviral. Cependant une prise en charge spécifique addictologique doit être mise en place pour diminuer les risques de progression vers la cirrhose et de mortalité.



Tableau 41 : Mésusage de l'alcool. Revues systématiques de la littérature et méta-analyses

<p>Tsui IJ, 2016 Drug Alcohol Depend (152)</p> <p>USA National Veterans Affairs healthcare system</p>	<p>Étude Observationnelle</p>	<p>Vétérans américains</p> <p>Début des AADs entre le 1er Janvier 2014 et le 30 juin 2015</p> <p>Dépistage de la consommation d'alcool dans l'année précédant le traitement selon le questionnaire :</p> <p>Alcohol Use Disorders Identification Test Consumption (AUDIT-C)</p> <p>Chez les hommes</p> <p>Score 0 = abstinence</p> <p>Scores 1-3 = consommation faible</p> <p>Scores 4-12 = consommation excessive</p> <p>Chez les femmes</p> <p>Score 0 = abstinence</p> <p>Scores 1-2 = consommation faible</p> <p>Scores 3-12 = consommation excessive</p> <p>17 487 patients</p> <p>87% (15 151) ayant rempli le questionnaire de dépistage AUDIT-C</p> <p>-68,5% (10387) abstinents</p> <p>-22,6% (3422) buveurs faibles</p> <p>-8,9% (1342) buveurs excessifs</p> <p>*Abstinents</p> <p>Homme 96,7%</p> <p>Age moyen (DS) 61,1 (± 6,4) ans</p>	<p>SOF, LDV/SOF</p> <p>OBV/PTV/r ± DSV</p> <p>± RBV</p>	<p>RVS selon la consommation d'alcool</p>	<p>Tous les patients</p> <p>Abstinence RVS 91,5%</p> <p>Consommation faible RVS 92,6%</p> <p>Consommation excessive RVS 90,8%</p> <p>G1</p> <p>Abstinence RVS 93,4%</p> <p>Consommation faible RVS 87,4%</p> <p>Consommation excessive RVS 85,1%</p> <p>G2</p> <p>Abstinence RVS 76%</p> <p>Consommation faible RVS 80,6%</p> <p>Consommation excessive RVS 78,9%</p> <p>G3</p> <p>Abstinence RVS 93,4%</p> <p>Consommation faible RVS 94,2%</p> <p>Consommation excessive RVS 93%</p> <p>G4</p> <p>Abstinence RVS 92%</p>
---	-------------------------------	--	---	---	--

	<p>Caucasien 52,2%</p> <p>Prétraités 32,4%</p> <p>G1 79,8%</p> <p>G2 12,4%</p> <p>G3 7,1%</p> <p>G4 0,8%</p> <p>LDV/SOF 46,5%</p> <p>LDV/SOF + RBV 19,3%</p> <p>OBV/PTV/r + DSV 4,13%</p> <p>OBV/PTV/r + DSV + RBV 12,9%</p> <p>SOF + RBV 16,48%</p> <p>IFN PEG + RBV + SOF 0,8%</p> <p>Données de RVS manquantes 8,7%</p> <p>Co-infection VIH 4%</p> <p>Cirrhose 33,2%</p> <p>Cirrhose décompensée 9,7%</p> <p>CHC 3%</p> <p>TH 2,9%</p> <p>Diabète 32,4%</p> <p>Usage de drogue 38,6%</p> <p>*Consommation d'alcool faible</p> <p>Homme 97,4%</p> <p>Age moyen (DS) 60,7 (± 6,7) ans</p> <p>Caucasien 50,9%</p> <p>Prétraités 31,3%</p> <p>G1 81,1%</p>		<p>Consommation faible RVS 89,3%</p> <p>Consommation excessive RVS 87,5%</p> <p>Pas de cirrhose</p> <p>Abstinence RVS 93,3%</p> <p>Consommation faible RVS 93,6%</p> <p>Consommation excessive RVS 91,8%</p> <p>Cirrhose</p> <p>Abstinence RVS 87,7%</p> <p>Consommation faible RVS 89,1%</p> <p>Consommation excessive RVS 87,1%</p> <p>Pas de VIH</p> <p>Abstinence RVS 91,4%</p> <p>Consommation faible RVS 92,7%</p> <p>Consommation excessive RVS 90,6%</p> <p>VIH</p> <p>Abstinence RVS 93,1%</p> <p>Consommation faible RVS 91%</p> <p>Consommation excessive RVS 96,3%</p>
--	---	--	--

	<p>G2 11,8%</p> <p>G3 6,1%</p> <p>G4 1%</p> <p>LDV/SOF 49,5%</p> <p>LDV/SOF + RBV 13,7%</p> <p>OBV/PTV/r + DSV 5,1%</p> <p>OBV/PTV/r + DSV + RBV 15,6%</p> <p>SOF + RBV 15,2%</p> <p>IFN PEG + RBV + SOF 0,9%</p> <p>Données de RVS manquantes 9,8%</p> <p>Co-infection VIH 4,2%</p> <p>Cirrhose 22,7%</p> <p>Cirrhose décompensée 4,5%</p> <p>CHC 1,8%</p> <p>TH 0,5%</p> <p>Diabète 26,8%</p> <p>Usade de drogue 33%</p> <p>*Consommation d'alcool excessive</p> <p>Homme 97,1%</p> <p>Age moyen (DS) 59 (± 7,1) ans</p> <p>Caucasien 59,3%</p> <p>Prétraités 23,1%</p> <p>G1 76,4%</p> <p>G2 14,7%</p> <p>G3 8,4%</p> <p>G4 0,6%</p>		<p>En analyse multivariée aucune différence de taux de RVS selon les niveaux de consommation d'alcool</p> <p>Arrêt précoce du traitement significativement plus fréquent en cas de consommation excessive</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Consommation excessive 6,2%</li> <li>-Consommation faible 4,8%</li> <li>-Abstinence 5,7%</li> </ul> <p>Impact des données manquantes de RVS et imputabilité</p> <p>Données manquantes de RVS 9,3% (1409/15 151)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Consommation excessive 12,9%</li> <li>-Consommation faible 9,8%</li> <li>-Abstinence 8,7%</li> </ul> <p>En analyse multivariée, après inclusion des données de RVS manquantes, la consommation excessive d'alcool est associée à une moindre RVS</p> <p>ORa=0,75 ; IC<sub>95%</sub>: =[0,,60-0,92]</p> <p>]</p> <p>RVS avec toutes les données manquantes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Consommation excessive 79,1%</li> <li>-Consommation faible 83,5%</li> </ul>
--	---	--	---

		<p><b>LDV/SOF 48,6%</b></p> <p><b>LDV/SOF + RBV 13,3%</b></p> <p><b>OBV/PTV/r + DSV 3,9%</b></p> <p><b>OBV/PTV/r + DSV + RBV 13,9%</b></p> <p><b>SOF + RBV 19,7%</b></p> <p><b>IFN PEG + RBV + SOF 0,5%</b></p> <p><b>Données de RVS manquantes 12,9%</b></p> <p><b>Co-infection VIH 2,2%</b></p> <p><b>Cirrhose 21,9%</b></p> <p><b>Cirrhose décompensée 5,5%</b></p> <p><b>CHC 2,2%</b></p> <p><b>TH 0,5%</b></p> <p><b>Diabète 17,2%</b></p> <p><b>Usade de drogue 44,1%</b></p>			<b>-Abstinence 83,5%</b>
<p><b>Kim J, 2020</b></p> <p><b>Hepatology Communication (145)</b></p> <p><b>USA</b></p>	<p>Étude rétrospective</p> <p>Vétérans américains</p>	<p>Vétérans américains</p> <p>38 093 traités par AADs entre 2013 et 2015</p> <p>29 037 patients ayant rempli un questionnaire sur la consommation d'alcool dans l'années précédant le traitement</p> <p>30 116 traitements (seul le premier traitement a été pris en compte pour un même patient)</p> <p>26 028 ayant une RVS</p> <p>Population totale</p> <p>Age moyen 61,1 (DS 6,4) ans</p> <p>Hommes 97%</p> <p>Caucasiens 52%</p>	<p>Traitement par AADs</p> <p>-SOF/LDV 58,4%</p> <p>-OBV/PTV/r + DSV 18,8%</p> <p>-SOF ± DAC 13,3%</p> <p>-SOF + SIM 9,6%</p> <p>Suivi moyen 3,04 ans</p>	<p>Association entre la consommation d'alcool et la mortalité ou les évènements hépatiques (cirrhose, cirrhose décompensée, CHC ou TH)</p>	<p>*Caractéristiques</p> <p>À l'initiation du traitement</p> <p>Non buveurs 68%</p> <p>Buveurs modérés 22,9%</p> <p>Buveurs excessifs 9%</p> <p>*RVS</p> <p>-Population totale 89,6%</p> <p>-Non-buveurs 89,5%</p> <p>-Buveurs modérés 90,2%</p> <p>-Buveurs excessifs 88,9%</p> <p>*Changement dans la consommation d'alcool après le traitement</p>

IMC moyen 28,2  
Diabète 30%  
Comorbidités psychiatriques 28-48%  
Usage de drogue 39%  
Prétraités 25%  
Cirrhose 30,5%

Dans l'année avant et après le traitement par AADs

Consommation d'alcool estimée en unités

Non buveurs : 0

Buveurs modérés : 1-3 chez les hommes et 1-2 chez les femmes

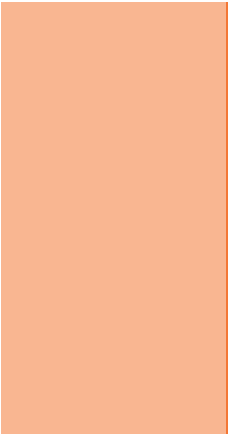
Buveurs excessifs : 4-12 chez les hommes et 3-12 chez les femmes

Diminution :

- 1,4% chez les buveurs excessifs
- 1,4% chez les buveurs excessifs ayant une RVS et 2,4% chez les buveurs excessifs n'ayant pas de RVS
- 1,5% chez les buveurs excessifs ayant ou non une cirrhose

\*Association entre consommation d'alcool mortalité ou événements hépatiques

- °Chez les buveurs excessifs par rapport aux non-buveurs, risque plus élevé
- de mortalité : HR=1,53 ; IC<sub>95%</sub>=[1,34- 1,75]
- de cirrhose décompensée : HR=1,30 ; IC<sub>95%</sub>=[1,06-1,59]
- de moindre accès à la TH HR=0,24 ; IC<sub>95%</sub> =[0,06-0,92])
- °Chez les buveurs excessifs ayant une RVS par rapport aux non-buveurs, risque augmenté de mortalité : HR=1,45 ; IC<sub>95%</sub> =[1,25-1,68])
- °Chez les buveurs excessifs n'ayant pas de RVS par rapport aux non-buveurs, risque augmenté
- de mortalité : HR=1,96 ; IC<sub>95%</sub> =[1,46-2,65]
- de cirrhose décompensée HR=1,84 ; IC<sub>95%</sub>=[1,24-2,71]



°Chez les buveurs excessifs ayant une cirrhose par rapport aux non-buveurs, risque augmenté

-de mortalité : HR=1,59 ; IC<sub>95%</sub> = [1,30-1,9]

-de CHC : HR=1,35 IC<sub>95%</sub> =[1,02-1,62]

-de cirrhose décompensée : HR=1,28 IC<sub>95%</sub> =[1,01-1,63]

+Pas de de surmortalité chez les buveurs modérés

### **Proposition de recommandations**

Il est recommandé de traiter les populations ayant un mésusage de l'alcool selon les mêmes indications et selon les mêmes recommandations que dans la population générale, après discussion en RCP. (Grade A)

Il est recommandé d'identifier tous les traitements en cours, d'en évaluer les interactions potentielles avec les AADs, en sachant qu'il n'y pas d'interactions entre AADs et traitements utilisés contre la dépendance à l'alcool. (Grade A)

Il est recommandé de réaliser des modifications thérapeutiques, en cas d'interactions médicamenteuses, avant de débiter le traitement par AADs, après discussion en RCP. (Grade A)

### **19.2.5. Comorbidité psychiatrique**

L'infection par le VHC est associée à diverses manifestations extra-hépatiques parmi lesquelles les désordres neuro-psychiatriques qui sont décrits chez près de 50% des patients. Les symptômes psychiatriques tels que troubles cognitifs, asthénie, tristesse, anxiété et dépression sont rapportés avec une plus grande fréquence chez les patients infectés par le VHC, et impactent leur qualité de vie. Inversement, la comorbidité psychiatrique peut s'accompagner de facteurs de risque comme l'usage de drogue, à l'origine de la contamination par le VHC. L'infection par le VHC est donc fréquente en cas de comorbidités psychiatriques.

Du fait des effets secondaires psychiatriques liés à l'interféron, ces patients ont été peu traités avant l'ère des AADs.

Plusieurs études ont montré que les traitements par AADs étaient efficaces et bien tolérés dans cette population. Il faut toutefois porter une attention particulière aux co-médications fréquentes chez ces patients (147–149).

Les recommandations de traitement sont celles de la population générale.

Les résultats de la cohorte Hepather montrent une diminution significative des hospitalisations en psychiatrie et de la consommation de psychotropes après RVS, avec une amélioration de la qualité de vie des patients, quelle que soit la pathologie psychiatrique sous-jacente (150).

Tous ces éléments plaident pour un dépistage systématique en psychiatrie et un accès facilité aux traitements, y compris pour les patients hospitalisés au long cours.

Tableau 72 : GLE/PIB : Revues systématiques de la littérature et méta-analyses

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
Lampertico P, 2020 J Hepatol (54)	Cf. chapitre 8				

Tableau 73 : AADs : Vie réelle Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Cornberg M Viruses 2022 (14) Allemagne	Cf. chapitre 8					
de Gennaro N BMC Infect Dis 2020 (147) Italie	Etude rétrospective observationnelle unicentrique	Entre 2015 et 2018 : 1199 patients traités par AADs SOF + RBV ou SOF + SIM ± RBV ou SOF + LDV ± RBV ou SOF + DAC ± RBV ou OBV + PTV/r + DSV ± RBV ou OBV + PTV/r + RBV ou SOF + VEL ± RBV ou GLE + PIB ou GRZ + EBR ± RBV Patients psychiatriques : n = 144	SOF + RBV ou SOF + SIM ± RBV ou SOF + LDV ± RBV ou SOF + DAC ± RBV ou OMB + PTV/r + DAS ± RBV ou OMB + PTV/r + RBV ou SOF + VEL ± RBV ou GLE + PIB	Critère principal RVS12 en ITT et PP  Critère secondaire Tolérance	RVS12 en ITT Total 88,2% (127/144) Groupe A 92,1% (93/101) Groupe B 79,1% (34/43)  RVS12 en PP Groupe A 97,9% (93/95) Groupe B 94,4% (34/36)	Niveau de preuve B  Efficacité et bonne tolérance des AADs dans des populations psychiatriques



	<p>Groupe A : sous anxiolytiques/ antidépresseurs</p> <p>Groupe B : sous antipsychotiques</p> <p>Groupe A n = 101</p> <p>Hommes 41,6%</p> <p>Age moyen 64,9 ± 11,7 ans</p> <p>UDIV 16,9%</p> <p>G1a 16,8%</p> <p>G1b 43,6%</p> <p>G2 30,7%</p> <p>G3 4,9%</p> <p>G4 4%</p> <p>Prétraités 28,7%</p> <p>-IFN 28</p> <p>-AADs 1</p> <p>Fibrose</p> <p>-F0-F2 50,5%</p> <p>-F3 18,8%</p> <p>-F4 30,7%</p> <p>Cirrhose 33,66%</p> <p>Score de Meld médian 7 (6-8)</p> <p>Child A 99,1%</p> <p>Child B 0,99%</p> <p>Cirrhose 33,66%</p> <p>HTP 10,89%</p>	<p>ou GRZ +EBR ± RBV</p> <p>8 à 24 semaines</p>		<p>Echecs virologiques</p> <p>1 rechute</p> <p>Echecs non virologiques</p> <p>Arrêt prématuré 2,8% (4/144)</p> <p>PDV</p> <p>Groupe A 6% (6/101)</p> <p>Groupe B 14% (6/43) 12 PDV</p> <p>Tolérance</p> <p>Groupe A</p> <p>Au moins 1 EI 48,5%</p> <p>2 EI 5,9%</p> <p>EI sévères 7,9%</p> <p>EI conduisant à l'arrêt du traitement 1,9%</p> <p>Rash, prurit, photosensibilité 8,9%</p> <p>Anémie 4,9%</p> <p>Toxicité digestive 8,9%</p> <p>Toxicité cardiaque (hyper ou hypotension arythmie) 4,9%</p> <p>Asthénie 11,8%</p> <p>Céphalées 8,9%</p> <p>Insomnie 5,9%</p> <p>Amnésie 0,9%</p> <p>Anxiété 0,9%</p> <p>Troubles de l'humeur 6,9%</p>	<p>Interactions médicamenteuses à bien évaluer</p>
--	--	---	--	---	--

	<p>Diabète 15,8%</p> <p>HTA 52,5%</p> <p>Ag HBs + 0%</p> <p>Coinfection VIH 8,9%</p> <p>Consommation d'alcool 4%</p> <p>TSO 2%</p> <p>Durée de la maladie psy 8 (6,5-12,5) ans</p> <p>Modifications du traitement psychiatrique avant les AADs 10,9%</p> <p>Groupe B n = 43</p> <p>Hommes 67,4%</p> <p>Age moyen 50,6 ± 12,1 ans</p> <p>UDIV 46,5%</p> <p>G1a 34,9%</p> <p>G1b 16,3%</p> <p>G2 13,9%</p> <p>G3 30,2%</p> <p>G4 4,7%</p> <p>Prétraités 7%</p> <p>-IFN 3</p> <p>-AADs 0</p> <p>Fibrose</p> <p>-F0-F2 62,8%</p> <p>-F3 11,6%</p> <p>-F4 25,6%</p>			<p>Groupe B</p> <p>Au moins 1 EI 25,6%</p> <p>2 EI 2,3%</p> <p>EI sévères 4,6%</p> <p>EI conduisant à l'arrêt du traitement 2,3%</p> <p>Rash, prurit, photosensibilité 4,6%</p> <p>Anémie 4,6%</p> <p>Toxicité digestive 4,6%</p> <p>Toxicité cardiaque (hyper ou hypotension arythmie) 2,3%</p> <p>Asthénie 6,9%</p> <p>Céphalées 2,3%</p> <p>Insomnie 4,6%</p> <p>Amnésie 0%</p> <p>Anxiété 0%</p> <p>Troubles de l'humeur 0%</p>	
--	--	--	--	---	--

	<p>Cirrhose 27,9%</p> <p>Score de Meld médian 7 (6-7)</p> <p>Child A 97,7%</p> <p>Child B 2,3%</p> <p>HTP 9,3%</p> <p>Diabète 15,8%</p> <p>HTA 18,6%</p> <p>Ag HBs + 4,7%</p> <p>Coinfection VIH 23,3%</p> <p>Consommation d'alcool 2,3%</p> <p>TSO 23,3%</p> <p>Durée de la maladie psy 8 (6,5-12,5) ans 12 (8-15,5) ans</p> <p>Modifications du traitement psychiatrique avant les AADs 21%</p>				
--	---	--	--	--	--

### **Proposition de recommandations**

Il est recommandé de traiter les populations ayant une comorbidité psychiatrique par AADs selon les mêmes indications et selon les mêmes recommandations que dans la population générale après discussion en RCP. (Grade A)

Il est recommandé d'identifier tous les traitements en cours et d'en évaluer les interactions potentielles avec les AADs. (Grade A)

Il est recommandé de réaliser des modifications thérapeutiques, en cas d'interactions médicamenteuses, avant de débiter le traitement par AADs, après discussion en RCP. (Grade A)

## **19.3. Populations spécifiques**

### **19.3.1. Hémoglobinopathies et troubles de l'hémostase**

Le VHC est prévalent chez les patients ayant une thalassémie majeure, une drépanocytose ou des troubles de l'hémostase tels que hémophilies A ou B (30% dans la cohorte française de 7100 patients étaient infectés par les virus du VHC, VHB et VIH) (InVs 2011), Maladie de Willebrandt, etc...en raison des antécédents de transfusion potentiellement à risque de contamination (en France avant 1992 ou dans certains pays d'origine des migrants plus récemment) et des transfusions de facteurs anti-hémophiliques dérivés de produits sanguins chez les hémophiles. La majorité des patients hémophiles étaient contaminés par le VHC avant 1987 (151).

L'utilisation de facteurs anti-hémophiliques recombinants après 1987, leur efficacité permettant de réduire voire d'annuler les besoins transfusionnels et la sécurité transfusionnelle depuis 1992 font que le risque de nouvelles contaminations est devenu presque nul en France chez les patients ayant une hémoglobinopathie ou des troubles de l'hémostase avec une diminution de la prévalence du VHC dans les pays occidentaux (InVs 2011).

Le traitement est le même que celui de la population générale avec une efficacité et une tolérance identiques.

**Tableau 74 : Recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
EASL, 2020 J Hepatol (3) Europe	EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non

**Tableau 75 : Résultats des recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
EASL, 2020 J Hepatol (3) Europe	Traitement des patients ayant des comorbidités : Hémoglobinopathie et troubles de l'hémostase	Les indications de traitement du VHC sont les mêmes chez les patients ayant ou non une hémoglobinopathie ou des troubles de l'hémostase. (A) Les patients ayant une hémoglobinopathie ou des troubles de l'hémostase devraient être traités par AADs avec les mêmes schémas thérapeutiques et selon les recommandations générales. (B)

### Proposition de recommandations

Il est recommandé de traiter par AADs les patients ayant une hémoglobinopathie ou des troubles de l'hémostase selon les mêmes indications que les patients indemnes de ces maladies, selon les recommandations générales. (Grade B)

Il est recommandé de privilégier chez les patients ayant une cirrhose Child-Pugh B ou C, les schémas thérapeutiques par AADs sans ribavirine en cas d'hémoglobinopathie. (Grade B)

### 19.3.2. Sujets âgés

L'efficacité et la tolérance des traitements par AADs chez les personnes âgées ont été peu étudiées. La fréquence des co-médications dans cette population et des possibles interactions médicamenteuses avec les AADs pourrait éventuellement les rendre moins éligibles au traitement. Savoir s'il y a un bénéfice à traiter la population âgée infectée par le VHC et estimer un seuil d'âge au-delà duquel le traitement devient futile méritent questionnement.

Les données des patients  $\geq 65$  ans inclus dans 9 essais de phases 2 et 3 évaluant le traitement par GLE/PIB ont été comparées à celles des patients de moins de 65 ans et aucune différence en termes d'efficacité et de tolérance n'a été trouvée (152).

Dans une étude rétrospective italienne, 138 patients de plus de 70 ans (âge médian 77 ans (70-95), dont 40% ayant une cirrhose), ont été traités par AADs entre 2015 et 2020 : 74% des patients étaient poly-médicamentés : 21% (29/138) avaient des interactions médicamenteuses avec les AADs et 11 de ces 29 patients ont dû avoir des modifications thérapeutiques avant de débuter le traitement par AADs (153). La tolérance était bonne avec 37% d'effets secondaires modérés et 1 seul effet secondaire sévère (hémorragie diverticulaire sous nouveaux anticoagulants oraux). Le taux de RVS était de 97%. Au cours du suivi d'une médiane de 12 mois (2-48), il était observé une baisse de l'incidence des complications de la cirrhose, une légère augmentation de l'incidence du CHC (6 récurrences et 5 de novo), dans les 13 mois suivant la fin du traitement. Il n'y avait pas de différence de résultats entre les moins de 80 ans et les  $\geq 80$  ans. Le même groupe italien s'est intéressé aux plus de 80 ans : 170 patients de plus de 80 ans (âge moyen 82,3 ans) ont été traités par AADs : 54,7% des patients avaient une cirrhose (18 patients avaient un score de Child-Pugh  $> A5$ )(154). La majorité des patients (95,8%) avait au moins 1 traitement associé et 11 patients ont dû avoir des modifications thérapeutiques avant de débuter le traitement par AADs. Deux effets secondaires sévères ont été constatés, 26,5% des patients ont eu des effets secondaires modérés et 4 patients ont arrêté le traitement prématurément. Le taux de RVS était de 99%.

Une étude française, prospective, de cohorte, en vie réelle de 1 123 patients traités par AADs et divisés en 4 groupes d'âge a analysé les données des patients âgés : 278 avaient  $\geq 64$  ans et 133  $\geq 73$  ans (155). Les patients âgés avaient un IMC plus bas, étaient plus souvent des femmes pré-traitées, infectées par un génotype 1b ou 2 et avaient plus souvent des comorbidités ainsi qu'une consommation de médicaments. La moitié des patients âgés avaient une cirrhose. Plusieurs schémas thérapeutiques étaient utilisés et 24% des patients ont reçu de la RBV. Le taux de RVS était de 91% sans différence selon l'âge. Le taux d'effets secondaires était plus élevé chez les patients âgés  $\geq 64$  ans (8,1% vs 5,6%, mais sans différence significative). L'âge n'était pas un facteur

indépendant d'effets secondaires contrairement à la cirrhose et à la ribavirine, en analyse multivariée par régression logistique.

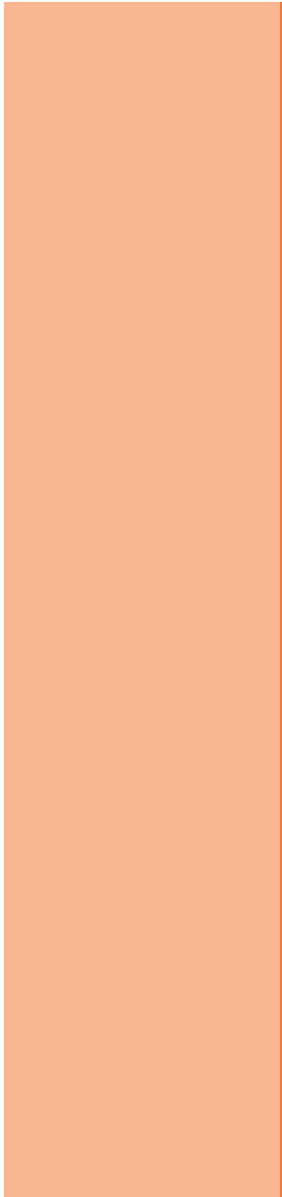
Enfin dans une méta-analyse reprenant 90 études, le taux de RVS chez les patients  $\geq 65$  ans était de 96%. Le taux d'effets secondaires était de 45%. Les effets secondaires étaient plus fréquents chez les  $\geq 65$  ans, en particulier les effets secondaires sévères, mais uniquement chez les patients traités par ribavirine (156).

Le traitement par AADs est efficace et bien toléré chez les patients  $\geq 65$  ans et plus ( $\geq 75$  ans). L'âge ne doit donc pas être un facteur d'exclusion. Les recommandations de traitement sont celles de la population générale. Les schémas sans ribavirine sont particulièrement recommandés en cas de cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C et une attention particulière doit être portée aux interactions médicamenteuses dans cette population souvent poly-médicamentée.

Tableau 56 : Population âgée. Revues systématiques de la littérature et méta-analyses

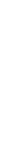
Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
Lee J, 2022 J Viral Hepat (156)	PubMed Medline Embase OVID Medline Cochrane Register of controlled Trials (CENTRAL) KoreaMed KMBASE RISS  1er janvier 2011 au 25 août 2020	Efficacité et tolérance des AADs chez les personnes âgées (≥ 65 ans) par rapport aux jeunes	1751 études potentielles 1661 études exclues 90 études éligibles pour la méta-analyse  Non Coréennes n = 87 Coréennes n = 3  Rétrospectives n = 43 Prospectives n = 47 Comparatives n= 31 Non comparatives n= 59  Schémas utilisés d'AADs -SOF + RBV -SOF + SIM ± RBV -SOF + DAC ± RBV -SOF/LDV ± RBV -GLE/PIB -Elbasvir/grazoprevir ± RBV -OMB/PTR/r ± RBV -OMB/PTR/r/DAS± RBV	RVS Tolérance	*RVS globale chez les ≥ 65 ans: 96% -Comparaison population âgée vs non âgée OR=1,01 ; IC <sub>95%</sub> =[1,00-1,01] -Comparaison ≥ 75 ans vs < 75 ans OR=1,00 ; IC <sub>95%</sub> = [0,99-1,01] -Pas de différence selon les sous-groupes : Ayant ou non de la RBV Ayant ou non une cirrhose Selon le génotype  *Tolérance chez les ≥ 65 ans °Tous Schémas thérapeutiques -EI de tous grades : 45% -EI sévères : 4% --Réduction de dose de RBV : 19% Arrêt des traitements : 2% -Céphalées : 5% -Fatigue : 14% -Nausées : 5%  °Schémas thérapeutiques sans RBV -EI de tous grades : 37% -Arrêt des traitements 2%





- SOF+ IFN + RBV
- SOF + Asunaprevir
- DAC/asunaprevir ±
- Schémas à base de SOF

- Céphalées : 5%
- Fatigue: 3%
- Nausées 2%
- °Schémas thérapeutiques avec RBV
- EI de tous grades : 49%
- EI sévères : 4%
- Réduction de dose de RBV 19%
- Arrêt des traitements : 2%
- Céphalées : 5%
- Fatigue : 19%
- Nausées : 6%
- °Comparaison des EI selon âge (âgés vs non âgés)
- EI : OR=1,15 ; IC<sub>95%</sub> : =[1,04-1,26]
- EI sévères : OR=1,89 ; IC<sub>95%</sub> =[1,52-2,36]
- Réduction de dose de RBV : OR=1,90 ; IC<sub>95%</sub> =[1,04-1,28]
- Arrêt de traitement : OR=1,35 ; IC<sub>95%</sub> : =[0,87-2,10]
- °Comparaison des EI selon âge et selon RBV
- Agés vs non âgés sans RBV :  
aucune différence
- Âgés vs non âgés avec RBV
- EI sévères : 1,83 ; IC<sub>95%</sub> =[1,44-2,31]
- Réduction de dose de RBV : 1,90 ; IC<sub>95%</sub> [1,53-2,36]
  
- AADs très efficaces chez les personnes âgées
- Tolérance identique sauf en cas de schémas avec RBV



Préférer les schémas sans RBV

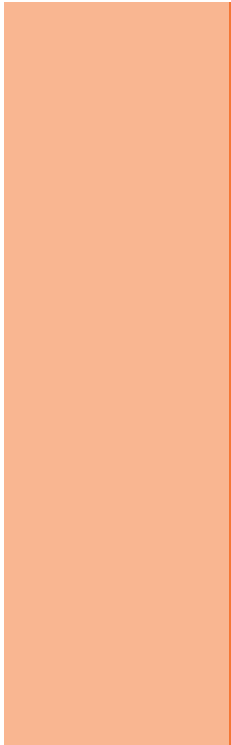
Niveau de preuve 2

Tableau 77 : population âgée. Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
<b>Foster G, 2019 Plos One (152)</b>	9 essais de phase 2 et 3  Analyse poolée	VHC G1-6  Naïfs ou prétraités  Non cirrhotiques ou cirrhose compensée  2369 patients inclus ≥ 65 ans 14% (328) G1 42% G2 34% Prétraités 40% Cirrhose compensée 20%	GLE/PIB 8, 12 ou 16 semaines	Comparaison RVS12 et EI entre les mois de 65 ans et les ≥ 65 ans	*RVS12 < 65 ans 97,3% ≥ 65 ans 97,9% *Tolérance EI sévères < 0,5% dans les 2 groupes EI conduisant à l'arrêt du traitement < 0,5% dans les 2 groupes	Niveau de preuve 1  Efficacité et bonne tolérance de GLE/PIB chez les patients ≥ 65 ans
<b>Pugliese N, 2021 Expert Opin Drug Saf  3 centres Italie</b>	Étude Rétrospective En vie réelle	HCV >80 ans Traitement par ADVs  170 patients Age moyen 83,2 ans G1 59% (100) Cirrhose 54,7% (93) -Child-Pugh > A5 19,3% (18/93) Traitements associés 95,8% (163)	Différents schémas avec AADs	RVS12 Tolérance	*Efficacité RVS12 98,8% (168)  *Tolérance EI modérés 26,5% (45) EI sévères 1,2% (2) EI conduisant à l'arrêt du traitement 2,4% (4)	Niveau de preuve 2  Efficacité et bonne tolérance en vie réelle des AADs chez les patients de plus de 80 ans

		Modifications des traitements avant les AADs 6,7% (11/163)				Nécessité de vérifier les interactions médicamenteuses avant le début des AADs
<b>Pariente A, 2019</b> <b>Ann Hepatol (155)</b> <b>France</b>	Cohorte prospective française Hôpitaux généraux Vie réelle	VHC Naïfs ou prétraités 1123 patients de 4 groupes d'âge 18-50 ans n = 291 51-56 ans n = 290 57-64 ans n = 264 >64 ans n = 278 (≥73 ans n = 133) *Population totale n = 1123 Age médian 56 ± 14 (ans) Hommes 62,2 % Poids médian 71 ± 18 kg Naïfs 45,1 % Cirrhose 49,2% Child Pugh A/B/C 455/60/9 F3 31,5% CHC 2,1% G1 68,7% G2 4,6% G3 13,3%	SOF/LDV ± RBV SOF DAC ± RBV SOF SIM ± RBV SOF + RBV	Efficacité et tolérance population totale et par groupes d'âge RRPs (fatigue)	*RVS12-24 Total 91% >64 ans 93,2 % >73 ans 91,7% *Tolérance population totale vs > 64 ans -EI grade 2 5,6 % vs 8,1 % (NS) -Décès 0,8% vs 0,7% -Tolérance identique entre les > 64 ans et les > 73 ans -Facteurs prédictifs indépendants de EI sévères : cirrhose et Hb initiale *RRPs (fatigue) Diminution pendant et après le traitement quel que soit l'âge	Niveau de preuve 2  Efficacité et bonne tolérance des AADs chez les patients âgés

G4 11,5%  
G5 1,6%  
G6 0,4%  
VIH 8,7%  
Ag HBs + 0,7%  
Manifestations extrahépatiques 9,4%  
Comorbidités 66,3%  
Comédications 63,3%  
Alcool 22,4%  
TSO 11,5%  
PLQ med 172 ± 95 giga/l  
TP med 93 ± 17%  
Albu med 40 ± 6 g/l  
Bili med 10 ± 8 µmol/l  
Creat med 69 ± 18 µmol/l  
\*Population > 64 ans  
Age médian 72 ± 9 (ans)  
Hommes 37,8 %  
Poids médian 68 ± 16,5 kg  
Naïfs 38,8 %  
Cirrhose 50,7%  
Child Pugh A/B/C 115/17/2  
F3 33,1%  
CHC 2,9%  
G1 74,1%  
G2 9,7%



G3 2,5%  
G4 9%  
G5 4%  
G6 0,7%  
VIH 0,4%  
Ag HBs + 0,7%  
Manifestations extrahépatiques 12,2%  
Comorbidités 79,9%  
Comédications 71,2%  
Alcool 10,8%  
TSO 1,4%  
PLQ med 162 ± 84 giga/l  
TP med 92 ± 18%  
Albu med 40 ± 5 g/l  
Bili med 11 ± 6 µmol/l  
Creat med 70 ± 23,5 µmol/l

### Proposition de recommandations

Il est recommandé de traiter les populations âgées ( $\geq 65$  ans) par AADs selon les mêmes indications et selon les mêmes recommandations que dans la population générale. (Grade A)

Il est recommandé d'identifier tous les traitements en cours et d'en évaluer les interactions potentielles avec les AADs. (Grade A)

Il est recommandé de réaliser des modifications thérapeutiques, en cas d'interactions médicamenteuses, avant de débiter le traitement par AADs. (Grade A)

Il est recommandé de préférer des schémas thérapeutiques sans ribavirine dans la population âgée ( $\geq 65$  ans) ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C. (Grade A)

### 19.3.3. Population migrante

Plusieurs travaux ont montré que les taux de RVS étaient relativement comparables entre migrants et non migrants.

Dans la cohorte Hepather, parmi 7 879 patients traités par AADs, 26% (2 050) étaient migrants. Le taux de RVS était de 95% sans différence entre les 2 populations sauf dans le sous-groupe des migrants venant d'Asie centrale, qui avaient plus de risque d'échec du traitement que les patients non migrants (157). Les migrants venant d'Asie centrale étaient plus fréquemment infectés par des génotypes 1,2 et 3 alors que les non migrants et les migrants venant d'autres pays avaient plus souvent des génotypes de 1 à 5.

Dans une étude française comparant 277 migrants à 1390 non migrants infectés par le VHC, les taux de RVS étaient comparables dans les 2 groupes et étaient de 97% (158).

Les recommandations de traitement sont donc celles de la population générale.

On rappelle cependant (cf chapitre « sous types dits non usuels ») que les migrants venant de certains pays peuvent être infectés par des sous-types dits non usuels, et présentent un risque de non-réponse au traitement habituel simplifié.

Un essai au Rwanda chez 300 patients de génotype 1 et 4, dont 48 infectés par un génotype 4r traités par SOF/LDV a montré un taux de RVS décevant à 56% chez les patients infectés par un génotype 4r (159). Ces taux de RVS médiocres étaient également obtenus chez des patients infectés par un génotype 3b en Chine, avec un taux de RVS de 50% chez 14 patients ayant une cirrhose, traités par SOF/VEL pendant 12 semaines et de 89% chez 25 patients n'ayant pas de cirrhose (41). Avec la combinaison GLE/PIB, 6 des 20 patients (30%) de génotype 3b inclus dans les essais asiatiques de phase III (VOYAGE 1 et 2) étaient en échec virologique (50).

Bien qu'une étude récente réalisée au Rwanda sur 61 patients de génotypes 4 (non 4a/non 4d) ait montré un taux de RVS de 97% après un traitement de 12 semaines par SOF/VEL (160), ces données doivent être consolidées. Elle montre cependant que la combinaison SOL/VEL est efficace sur les génotypes 4r contrairement à la précédente étude avec SOF/LDV dont les résultats étaient suboptimaux. D'autres études de bithérapies pan-génotypiques (SOF/VEL et GLE/PIB) chez ces patients sont en cours.

Chez des patients nés en Afrique Sub-Saharienne, en Chine ou dans le Sud Est asiatique, une analyse de la séquence de la région NS5A peut identifier des sous-types rares (G1 non 1a/1b, G2 non 2a/2b, G3 non 3a, G4 non 4a/4d, et sous types des génotypes 5 à 8) et caractériser les profils

de polymorphismes NS5A permettant d'identifier les patients ayant un virus intrinsèquement résistant aux inhibiteurs de NS5A.

En l'absence de données solides d'essais cliniques ou de vie réelle chez des patients infectés par des sous types 1l, 4r, 3b, 3g, 6u et 6v et des patients infectés par des sous types ayant  $\geq 1$  polymorphisme(s) connu(s) pour conférer une résistance aux inhibiteurs de NS5A, un traitement par SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines peut être proposé.

Ces recommandations pourront évoluer.



Tableau 78 : migrants. Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

<p>Djaogol T, 2021 Livet Int (157) France</p>	<p>Etude de cohorte Prospective Vie réelle Hepa-ther</p>	<p>7879 patients 74% (5829 non migrants) 26% (2050 migrants)  *Non migrants n = 5829 Age médian 56 (51-65) ans Hommes 56% (3292) Temps entre le diagnostic et le traitement (années) 16 (9-21) Naïfs 44% (2531) Année de fin de traitement -2014 24% (14405) -2015 41% (2366) -2016 18% (1058) -2017-18 17% (1000) Schémas à base de -OBV/PTV/r 10% (561) -GLE/PIB ou grazoprevir /elbasvir 5% (295) -SOF 81% (4475) -Autres 3% (177) Echecs des AADs 5% (265) F0-F3 62% (3265) F3-F4-F4 38% (2015) Cirrhose décompensée 9% (521)</p>	<p>Traitement par AADs Schémas à base de -OBV/PTV/r -GLE/PIB ou grazoprevir /elbasvir -SOF -Autres</p>	<p>Risque d'échec des traitements migrants vs non migrants</p>	<p>Échec Total 5% (369) Non migrants 5% (265) Migrants 5% (104) Après ajustement en analyse multivariée Migrants venant d'Asie centrale avaient un risque d'échec du traitement plus élevé que la population non migrante RRa 2,83IC<sub>95%</sub> =[1,72-6,65]</p>	<p>Niveau de preuve 2  Efficacité des AADs chez les migrants Moins bonne RVS chez ceux venant d'Asie centrale</p>
---	--	---	--	--	---	---

**CHC 2% (137)**  
**Histoire familiale de maladie hépatique 19% (1090)**  
**G1 68% (3886)**  
**G2 6% (327)**  
**G3 14% (823)**  
**G4 9% (537)**  
**G5/6/7 2% (114)**  
**Co-infection VHB active 1% (28)**  
**\*Migrants n = 2050**  
**Age médian 58 (50-66) ans**  
**Hommes 56% (1141)**  
**Asie centrale 5% (105)**  
**-Arménie 24% (25/105)**  
**-Azerbaïdjan 15% (16/105)**  
**-Géorgie 43% (45/105)**  
**-Kazakhstan 6% (6/105)**  
**-Kirghizistan 5% (5/105)**  
**-Mongolie 7% (7/105)**  
**-Ouzbékistan 1% (1/105)**  
**Temps entre le diagnostic et le traitement (années) 12 (6-17)**  
**Naïfs 43% (870)**  
**Année de fin de traitement**  
**-2014 24% (485)**  
**-2015 41% (840)**  
**-2016 17% (349)**

		<p>-2017-18 18% (376)</p> <p>Schémas à base de</p> <p>-OBV/PTV/r 10% (187)</p> <p>-GLE/PIB ou grazoprevir /elbasvir 6% (118)</p> <p>-SOF 81% (1567)</p> <p>-Autres 4% (70)</p> <p>Echecs des AADs 5% (104)</p> <p>F0-F3 59% (1089)</p> <p>F3-F4-F4 41% (742)</p> <p>Cirrhose décompensée 10% (194)</p> <p>CHC 2% (38)</p> <p>Histoire familiale de maladie hépatique 23% (460)</p> <p>G1 56% (1120)</p> <p>G2 9% (178)</p> <p>G3 9% (178)</p> <p>G4 24% (491)</p> <p>G5/6/7 2% (40)</p> <p>Co-infection VHB active 2% (31)</p>				
<p><b>Kateera F, 2022</b></p> <p><b>Lancet Gastroenterol Hepatol (160)</b></p> <p><b>Rwanda</b></p>	<p>Essai</p> <p>Simple bras</p> <p>Prospectif</p>	<p>Adultes</p> <p>VHC</p> <p>Non cirrhotiques ou cirrhose compensée</p> <p>Naïfs d'AADs</p> <p>G4 non a/d</p>	<p>SOF/VEL</p> <p>12 semaines</p>	<p>Critère principal</p> <p>RVS12 en ITT</p>	<p>RVS12</p> <p>97% (59/61)</p> <p>Résistance</p> <p>100% au moins 2 RAVs anti NS5A</p> <p>Tolérance</p>	<p>Niveau de preuve 2</p> <p>Efficacité même en cas de G4r</p>



73 patients sélectionnés  
61 inclus  
Femmes 66% (40)  
Age médian 64 ans (51-74)  
G4k 46% (28)  
G4r 18% (11)  
G4v 13% (8)  
G4q 8% (5)  
G4l 5% (3)  
G4b 2% (1)  
G4c 2% (1)  
G4 sous-type non déterminé 2% (1)  
3 génotypes indéterminés

EI de grade 3 30% (18)  
EI conduisant à l'arrêt du traitement = 0  
EI sévères non liés au traitement 7% (4)

### **Proposition de recommandations**

Il est recommandé de traiter les populations migrantes par AADs selon les mêmes indications et selon les mêmes recommandations que dans la population générale. (Grade A)

Il est recommandé de réaliser un génotypage/sous-typage du VHC par analyse phylogénique d'une portion de la région codant la protéine NS5B, si l'accès en est facile, chez des patients migrants venant de Chine, d'Asie du Sud-Est ou d'Afrique subsaharienne (AE)

Il est recommandé de discuter au cas par cas en cas de sous-type non usuel (1l, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v ou autres), un traitement renforcé par SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines en RCP. (AE)

Si le génotypage/sous-typage du VHC par séquençage viral chez des patients migrants venant de Chine, d'Asie du Sud-Est ou d'Afrique subsaharienne est impossible, il est recommandé de traiter selon les recommandations générales, en étant conscient d'un risque plus élevé d'échec que dans la population générale. (AE)

## 20. Quel traitement en cas d'échec des antiviraux directs ?

L'échec est rare après un traitement par AADs pangénotypiques bien conduit et bien pris. Le re-traitement peut être optimisé par la recherche de mutation de résistance (RAS = resistance associated substitution) par séquençage des gènes ciblés par les antiviraux (NS3, NS5A et NS5B). L'interprétation des génotypes de résistance doit être discutée en RCP avant de commencer une nouvelle ligne de traitement.

Dans 2 études de phase III, Polaris 1 et 4, la combinaison SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines a été utilisée chez des patients en échec d'une thérapie comprenant une anti-protéase et /ou un anti NS5A.

Dans Polaris 1, chez des patients en échec d'une thérapie comprenant un anti NS5A et ayant une cirrhose dans 46% des cas, le taux de RVS était de 96% (le taux de RVS était de 99% en l'absence de cirrhose et de 93% en cas de cirrhose)(112). Ni le génotype, ni le profil des RAS à l'initiation du traitement n'avaient d'influence sur le taux de RVS. Chez les 7 patients en échec virologique (1 échappement et 6 rechutes), les RASs NS3 (Q80K) étaient présentes dans 2 cas et les RASs NS5A (en position 30 ou 93) dans 6 cas à l'initiation du traitement par SOF/VEL/VOX. Des RASs NS5A additionnelles étaient présentes chez 2 patients au moment de l'échec.

Dans Polaris 4, qui compare, chez des patients en échec d'un traitement par AADs sans anti NS5A et ayant une cirrhose dans 46% des cas, SOF/VEL/VOX à SOF/VEL pendant 12 semaines, le taux de RVS était de 98% après SOF/VEL/VOX (1 rechute) versus 90% après SOF/VEL (14 rechutes et 1 échappement) (112). Ni le génotype, ni le profil RAS à l'initiation du traitement n'avaient d'influence sur le taux de RVS chez les patients traités par SOF/VEL/VOX : 98% sans RAS vs 97% avec RASs (NS3 ou NS5A). Dans ce travail, le patient qui rechutait après SOF/VEL/VOX n'avait pas de RAS à l'initiation du traitement ni au moment de l'échec.

Dans Shared 3 au Rwanda, 40 patients en échec d'AADs infectés en majorité par un génotype 4 (r, k, b, q, l, a, m) et dont 33 (83%) avaient au moins 2 RASs NS5A et 25 (63%) 3 RASs NS5A ou plus, ont été traités par SOF/VEL/VOX 12 semaines avec un taux de RVS de 98% (159).

Les études en vie réelle confirment les bons taux de RVS avec SOF/VEL/VOX (60,161). Le seul élément associé à une moins bonne RVS est la cirrhose.

Le traitement par SOF/VEL/VOX est donc le traitement de choix chez les patients en échec d'un traitement par AADs sans interféron.

L'étude Magellan 1 montre que la combinaison GLE/PIB chez les patients prétraités par un anti NS5A n'est pas assez efficace (55). Dans une étude randomisée, 177 patients de génotype 1 prétraités par SOF et anti NS5A ont reçu GLE/PIB 16 semaines obtenant des taux de RVS de 86 à 97% (162). Des RAS NS3 et NS5A étaient présents chez 9 des 10 patients en échec.

La combinaison GLE/PIB n'est donc pas recommandée en cas d'échec d'un traitement par AADs en particulier comprenant un anti NS5A.

En revanche une association SOF + GLE/PIB peut être intéressante chez des patients difficiles à traiter comme ceux ayant des RAS complexes ou des maladies avancées, excluant les cirrhoses décompensées Child-Pugh B ou C, en échec de traitement par AADs. Le Pibrentasvir a en effet une plus haute barrière de résistance que les autres anti NS5A.

Dans un essai de phase II, des patients en échec de GLE/PIB ont été retraités par une association SOF + GLE/PIB pendant 12 ou 16 semaines et 1 seul échec a été constaté sur 23 patients (163).

Chez ces patients difficiles à traiter, les traitements par SOF/VEL/VOX ou SOF+ GLE/PIB peuvent théoriquement bénéficier de l'addition de la ribavirine ou de la prolongation du traitement à 16 voire 24 semaines.

Dans ces situations, le dossier doit être présenté en RCP et discuté au cas par cas.

Un patient ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C ou une cirrhose compensée Child-Pugh A avec antécédent de décompensation ne peut pas être traité par un inhibiteur de protéase (voxilaprevir ou glecaprévir).

**Tableau 79 : Recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
<b>AFEF 2018 (2) France</b>	Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>EASL, 2020 J Hepatol (3) Europe</b>	EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>AASLD-ISDA 2020 (4) USA</b>	AASLD/ISDA HCV guidance panel. Recommendations for testing, managing and treating Hepatitis C. Updated August 27, 2020	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>BMJ 2021 (5) UK</b>	Best Practice Hepatitis C	OUI	VHC	NON	NON	R oui V non



Tableau 80 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<p><b>AFEF 2018 (2)</b> <b>France</b></p>	<p>Échec des AADs</p>	<p>1. En cas d'échec à un traitement par agent antiviral direct, il est recommandé de reprendre précisément l'historique du traitement (observance, interactions médicamenteuses, schéma non optimal, arrêt prématuré) (AE)</p> <p>2. Une réinfection par le VHC doit être éliminée en cas de charge virale détectable à la semaine 12 après l'arrêt du traitement (AE)</p> <p>3. Il est recommandé de discuter en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire les dossiers des patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct (AE)</p> <p>4. Il est recommandé d'évaluer les mutations de résistance (RAS) en cas d'échec à un traitement contenant un inhibiteur de NS5A de 2ème génération (Elbasvir, Pibrentasvir, Velpatasvir), au plus près de l'initiation du nouveau traitement (AE)</p> <p>1. Chez les patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct de première génération, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 12 semaines (A)</li> <li>• Sofosbuvir+Velpatasvir+Voxilaprevir+ou-ribavirine pendant 12 à 24 semaines chez les patients cirrhotiques infectés par un VHC de génotype 3 (AE)</li> </ul> <p>2. Chez les patients avec cirrhose décompensée en échec d'un traitement par agent antiviral direct de première génération, l'option thérapeutique suivante est recommandée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 24 semaines (AE)</li> </ul> <p>En cas de cirrhose décompensée ou de cirrhose compensée avec un antécédent de décompensation chez les patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct, les options contenant un inhibiteur de protéase (Voxilaprevir, Glecaprevir) ne sont pas recommandées.</p> <p>En cas d'échec d'un AAD de 2eme génération elbasvir, pibrentasvir, velpatasvir :</p> <p>À ce jour, chez les patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct de deuxième génération, aucune option thérapeutique ne peut être recommandée (A)</p>
<p><b>EASL, 2020</b></p>	<p>Echec des AADs</p>	<p>Les patients en échec de schémas d'ADVs devraient être retraités dans des centres experts par une équipe multidisciplinaire incluant des virologues. (B)</p>

<p><b>J Hepatol (3)</b> <b>Europe</b></p>		<p>Une recherche de résistance virologique avant le retraitement chez les patients en échec de schémas d'ADV est utile pour guider le nouveau traitement selon les probabilités de réponse en fonction des profils de résistance. (B)</p> <p>Les patients n'ayant pas de cirrhose ou une cirrhose compensée Child-Pugh A, en échec de schémas thérapeutiques comportant un inhibiteur de protéase et/ou un anti NS5A devraient être traités par SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines. (A)</p> <p>Les patients n'ayant pas de cirrhose ou une cirrhose compensée Child-Pugh A, en échec de schémas thérapeutiques comportant un inhibiteur de protéase et/ou un anti NS5A et qui ont des facteurs prédictifs de mauvaise réponse (maladie hépatique avancée, multiples cures de traitement par AADs, profils de RAS complexes) devraient être traités par GLE/PIB + SOF pendant 12 semaines, après une décision en équipe multidisciplinaire au cas par cas. (B)</p> <p>Chez les patients très difficiles à traiter (RASs anti NS5A, en échec de deux traitements ou plus après des combinaisons contenant un inhibiteur de protéase et ou un antiNS5A), un traitement par GLE/PIB + SOF pendant 12 semaines + RBV adaptée au poids (&lt;75 kg 1000 mg ou ≥ 75 kg 1200 mg) et/ou une extension de la durée du traitement à 16 ou 24 semaines, après une décision en équipe multidisciplinaire au cas par cas. (B)</p> <p>Les patients en échec de SOF/VEL/VOX peuvent être retraités par GLE/PIB + SOF+ RBV adaptée au poids pendant 24 semaines. (B)</p> <p>Les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C, en échec de schémas thérapeutiques comportant un inhibiteur de protéase et/ou un anti NS5A ne peuvent pas être traités par un inhibiteur de protéase et devraient être retraités par SOF/VEL + RBV adaptée au poids (&lt;75 kg 1000 mg ou ≥ 75 kg 1200 mg) pendant 24 semaines, après une décision en équipe multidisciplinaire au cas par cas. (B)</p>
<p><b>AAASLD-ISDA</b> <b>2020 (4)</b> <b>USA</b></p>	<p>Echec des AADs</p>	<p>Échec schémas comprenant du SOF (non cirrhotiques ou cirrhose compensée) -SOF/VEL/VOX 12 semaines. (A)</p> <p>Alternative : GLE/PIB 16 semaines sauf si échec d'un schéma comprenant un inhibiteur de protéase NS3/4 ou en cas de G3 prétraités par SOF/antiNS5A. (A)</p> <p>Échec GLE/PIB (non cirrhotiques ou cirrhose compensée) -GLE/PIB + SOF (400 mg) + RBV adaptée au poids 16 semaines. (B)</p> <p>-SOF/VEL/VOX 12 semaines (IIa, B) + RBV adaptée au poids chez les cirrhotiques (B)</p> <p>Multiples échecs des AADs incluant SOF/VEL VOX ou SOF + GLE/PIB -GLE/PIB + SOF (400 mg) + RBV adaptée au poids 16 semaines (à poursuivre 24 semaines dans les cas très difficiles (cirrhose, échec de SOF + GLE/PIB). (B)</p> <p>-SOF/VEL/VOX + RBV adaptée au poids pendant 24 semaines. (B)</p>

		Chez les patients ayant une cirrhose décompensée en échec d'un traitement pas SOF ou antiNS5A -G1-6 : SOF/VEL + RBV adaptée au poids pendant 24 semaines. (B)
<b>BMJ 2021 (5)</b> <b>UK</b>	Échec des AADs	Recommandations identiques à AASLD-ISDA

Tableau 81 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
<b>Bourlière M 2017</b> <b>NEJM (112)</b> <b>108 sites</b> <b>USA</b> <b>Canada</b> <b>Nouvelle Zélande</b> <b>Australie</b> <b>France</b> <b>Allemagne</b> <b>UK</b>	Essai de phase 3 Multicentrique International Randomisé POLARIS 1	VHC en échec d'AADs G1 n = 300 Autres génotypes n = 114 Groupe traité SOF/VEL/VOX Hommes 76% Caucasiens 80% Age 58 ans Cirrhose 46% G1 57% G3 30% G4 8% Echec -Anti NS5A + anti NS3 ± anti NS5B 32% -Anti NS5A + anti NS3 61% -Anti NS5A 7% -Anti NS5B < 1 %	G 1 Randomisation 1 :1 SOF/VEL/VOX Vs PBO 12 semaines Autres G SOF/VEL/VOX 12 semaines	RVS12 Échec virologique Tolérance	*RVS 12 SOF/VEL/VOX (n = 263) 96% *Échecs virologiques Échappement < 1% Rechute 2% *Échecs non virologiques -PDV < 1% -Retrait consentement 1% *Tolérance PBO n = 152 EI de tous grades 70% EI sévères 5% EI conduisant à l'arrêt du traitement 2% Décès 0 EI chez ≥ 5% des patients Céphalées 17% Fatigue 20% Diarrhée 12% Nausées 8% SOF/VEL/VOX n = 263 EI de tous grades 78%	Niveau de preuve 1 Efficacité de SOF/VEL/VOX 12 semaines chez les patients en échec d'AADs

					<p>EI sévères 2%</p> <p>EI conduisant à l'arrêt du traitement &lt;1%</p> <p>Décès 0</p> <p>EI chez ≥ 5% des patients</p> <p>Céphalées 25%</p> <p>Fatigue 21%</p> <p>Diarrhée 18%</p> <p>Nausées 14%</p>	
<p><b>Bourlière M 2017 NEJM (112)</b></p> <p><b>108 sites</b></p> <p><b>USA</b></p> <p><b>Canada</b></p> <p><b>Nouvelle Zelande</b></p> <p><b>Australie</b></p> <p><b>France</b></p> <p><b>Allemagne</b></p> <p><b>UK</b></p>	<p>Essai de phase 3</p> <p>Multicentrique</p> <p>International</p> <p>Randomisé</p> <p>POLARIS 4</p>	<p>VHC en échec d'AADs mais pas d'un anti NS5 A</p> <p>G 1,2 ou 3 n = 314</p> <p>G 4 n = 19</p> <p>Groupe traité SOF/VEL/VOX</p> <p>Hommes 79%</p> <p>Caucasiens 88%</p> <p>Age 57 ans</p> <p>Cirrhose 46%</p> <p>G1 43%</p> <p>G2 17%</p> <p>G3 30%</p> <p>G4 10%</p> <p>Échec</p> <p>-Anti NS5B + anti NS3 25%</p> <p>-Anti NS5B 74%</p>	<p>Randomisation 1 :1</p> <p>SOF/VEL/VOX</p> <p>Vs SOF/VEL</p> <p>12 semaines</p> <p>G 4 SOF/VEL/VOX</p>	<p>RVS12</p> <p>Échec virologique</p> <p>Tolérance</p>	<p>*RVS12</p> <p>SOF/VEL/VOX (n = 182) 98%</p> <p>SOF/VEL (n = 151) 91%</p> <p>*Échecs virologiques</p> <p>-SOF/VEL/VOX</p> <p>Échappement 0</p> <p>Rechute 1%</p> <p>-SOF/VEL</p> <p>Échappement 1%</p> <p>Rechute 9%</p> <p>*Échecs non virologiques</p> <p>-SOF/VEL/VOX</p> <p>PDV 1%</p> <p>-SOF/VEL</p> <p>aucun</p> <p>*Tolérance</p> <p>-SOF/VEL/VOX n = 182</p>	<p>Niveau de preuve 1</p> <p>Efficacité de SOF/VEL/VOX 12 semaines chez les patients en échec d'AADs</p>

		-anti NS3 1%  Groupe traité SOF/VEL Hommes 75% Caucasiens 87% Age 57 ans Cirrhose 46% G1 44% G2 22% G3 34% Échec -Anti NS5B + anti NS3 25% -Anti NS5B 72% -anti NS3 2%			EI de tous grades 77% EI sévères 2% EI conduisant à l'arrêt du traitement 0 Décès 1% EI chez ≥ 5% des patients Céphalées 27% Fatigue 21% Diarrhée 20% Nausées 12% -SOF/VEL n = 151 EI de tous grades 74% EI sévères 3% EI conduisant à l'arrêt du traitement 1% Décès 0 EI chez ≥ 5% des patients Céphalées 28% Fatigue 28% Diarrhée 58% Nausées 8%	
<b>Poordad F, 2017</b> <b>Hepatology (55)</b>  <b>USA</b>	Essai de phase 2 En ouvert Randomisé Multicentrique MAGELLAN 1 part 1	VHC G1 Prétraités par AADs (anti NS5A, anti NS3/4 (IP) mais naïfs de antiNS5A, autres) Non cirrhotiques -PBH: fibrose METAVIR ≤ 3, Ishak ≤ 4 ou	Randomisation 1 :1 :1 Bras A GLE/PIB 200/80 mg 12 semaines (stop inclusion après 6 patients)	Critère principal RVS12 en ITT	RVS 12 en ITT Bras A 100% (6) Bras B 95% (21) Bras C 86% (19)  RVS en ITTm Bras A 100% (6/6)	Niveau de preuve 1  GLE/PIB efficace et bien toléré G1

-FS < 12,5 kPa ou  
 -FT ≤ 0,48 et APRI < 1  
 91 patients sélectionnés  
 50 patients randomisés

\*Bras A n= 6  
 Age médian 59 (39-61) ans  
 Hommes 67% (4)  
 Caucasiens 83% (84)  
 G1a 67% (4)  
 G1b 33% (3)  
 IMC médian 27 (25-37)  
 kg/m2  
 F0-F1 67% (4)  
 F2 17% (1)  
 F3 17% (1)

Traitements antérieurs  
 -prétraités anti NS5A/ naïfs  
 IP 0  
 -naïfs anti NS5A/ prétraités  
 IP 50% (3)  
 -prétraités anti NS5A et IP  
 50% (3)

Polymorphismes initiaux  
 -NS3 ou NS5A 83% (5)  
 -NS3 33% (2)  
 -NS5A 50% (3)

et randomisation  
 1:1)

Bras B  
 GLE/PIB 300/120  
 mg + RBV 800 mg  
 12 semaines

Bras C  
 GLE/PIB  
 300/120 mg  
 12 semaines

Bras B 95% (21/22)  
 Bras C 95% (19/20)

Échecs virologiques  
 Bras A : 0  
 Bras B : 1 rechute  
 Bras C : 1 échappement

Échecs non virologiques  
 Bras A 0  
 Bras B 0  
 Bras C : 2 PDV

Résistance  
 \*Rechute: G1a, DAC; TPV + IFN PEG +  
 RBV  
 À l'initiation  
 RAVs NS3 = 0  
 RAVS NS5 = L31M, H58D  
 A la rechute (sem 4 post traitement)  
 RAVs NS3 = A156V  
 RAVs NS5A = Q30R, L31M, H58D  
 \*Echappement : G1a, OBV+ PTV/r + DSV+  
 RBV  
 À l'initiation  
 RAVs NS3 = Y65H, D168A/T  
 RAVS NS5 = M26V, Q30R, H58C  
 À l'échappement (sem 8)

non cirrho-  
 tiques prétrai-  
 tés par AADs  
 Ajout de la  
 RBV inutile

-NS3 et NS5A 0  
\*Bras B n= 22  
Age médian 56 (39-64) ans  
Hommes 91% (20)  
Caucasiens 77% (17)  
G1a 91% (20)  
G1b 9% (2)  
IMC médian 28 (22-34)  
kg/m2  
F0-F1 77% (17)  
F2 0  
F3 23% (5)  
Traitements antérieurs  
-prétraités anti NS5A/ naïfs  
IP 18% (4)  
-naïfs anti NS5A/ prétraités  
IP 50% (11)  
-prétraités anti NS5A et IP  
32% (7)  
Polymorphismes initiaux  
-NS3 ou NS5A 82% (18)  
-NS3 32% (7)  
-NS5A 23% (5)  
-NS3 et NS5A 27% (6)  
\*Bras C n= 22  
Age médian 59 (46-70) ans  
Hommes 82% (18)

RAVs NS3 = V36M, Y56H, D168A  
RAVs NS5A = M28G, Q30R, H58C  
Tolérance  
\*Bras A  
EI de tous grades 83,3% (5)  
EI sévères 16,7% (1)  
EI conduisant à l'arrêt du traitement 0  
EI communs > 10% des patients  
-Asthénie 16,7% (1)  
-Céphalées 16,7% (1)  
-Nausées 16,7% (1)  
-Insomnie 0  
\*Bras B  
EI de tous grades 86,4% (19)  
EI sévères 4,5% (1)  
EI conduisant à l'arrêt du traitement 0  
EI communs > 10% des patients  
-Céphalées 22,7% (5)  
-Fatigue 36,4% (8)  
-Nausées 27,3% (6)  
-Insomnie 27,3 (6)  
\*Bras C  
EI de tous grades 81,8% (18)  
EI sévères 0  
EI conduisant à l'arrêt du traitement 0  
EI communs > 10% des patients



		<p>Caucasiens 55% (12)</p> <p>G1a 82% (18)</p> <p>G1b 18% (4)</p> <p>IMC médian 28 (19-37) kg/m2</p> <p>F0-F1 50% (11)</p> <p>F2 27% (6)</p> <p>F3 23% (5)</p> <p>Traitements antérieurs</p> <p>-prétraités anti NS5A/ naïfs IP 18% (4)</p> <p>-naïfs anti NS5A/ pré-traités IP 50% (11)</p> <p>-prétraités anti NS5A et IP 32% (7)</p> <p>Polymorphismes initiaux</p> <p>-NS3 ou NS5A 77% (17)</p> <p>-NS3 23% (5)</p> <p>-NS5A 14% (3)</p> <p>-NS3 et NS5A 41% (9)</p>			<p>-Céphalées 36,4% (8)</p> <p>-Fatigue 18,2% (4)</p> <p>-Nausées 13,6% (3)</p> <p>-Insomnie 0</p>	
<p><b>Poordad F, 2018</b></p> <p><b>Hepatology (56)</b></p> <p><b>31 sites</b></p> <p><b>Australie</b></p> <p><b>Espagne</b></p> <p><b>France</b></p>	<p>Essai de phase 3</p> <p>En ouvert</p> <p>Randomisé</p> <p>Multicentrique</p> <p>MAGELLAN 1 part 2</p>	<p>VHC</p> <p>G1 et 4</p> <p>Prétraités par AADs (anti NS5A, anti NS3/4 (IP) mais naïfs de antiNS5A, autres)</p> <p>Non cirrhotiques</p> <p>-PBH : fibrose METAVIR ≤ 3,</p>	<p>Randomisation</p> <p>1 :1</p> <p>GLE/PIB</p> <p>300/120 mg</p> <p>12 semaines</p>	<p>Critère principal</p> <p>RVS12 en ITT</p> <p>Critères secondaires</p> <p>Échappement et rechute</p>	<p>RVS 12</p> <p>*GLE/PIB12 n=44</p> <p>Total 89% (39/44)</p> <p>Traitements antérieurs</p> <p>-IP 100% (14/14)</p> <p>-Anti NS5A 88% (14/16)</p> <p>-IP et anti NS5A 79% (11/14)</p>	<p>Niveau de preuve 1</p> <p>GLE/PIB 16 semaines efficace et bien toléré</p> <p>G1 et 4</p>

<p><b>Porto Rico</b> <b>UK</b> <b>USA</b></p>		<p>Ishak <math>\leq 4</math> ou -FS <math>&lt; 12,5</math> kPa ou -FT <math>\leq 0,48</math> et APRI <math>&lt; 1</math> Cirrhose compensée -PBH : fibrose METAVIR <math>&gt;3</math>, Ishak <math>&gt; 4</math> ou -FS <math>\geq 14,6</math> kPa ou -FT <math>\geq 0,75</math> et APRI <math>&gt; 2</math></p> <p>122 patients sélectionnés 91 patients randomisés</p> <p>GLE/PIB 12 n= 44 Age médian 57 (22-67) ans Hommes 70% (31) Caucasiens 77% (34) G1a 80% (35) G1b 18% (8) G1c 0 G4 2% (1) IMC médian 28 (21-41) kg/m<sup>2</sup> Cirrhose compensée 34% (15) Traitement antérieurs -naïfs anti NS5A/ pré-traités IP 32% (14)</p>	<p>GLE/PIB 300/120 mg 16 semaines</p>		<p>-SOF/LDV 89% (8/9) -OBV/PTV/r <math>\pm</math> DSV <math>\pm</math> RBV 100% (5/5) -Autres AADs (DAC, TPV ou BOC) + IFN PEG + RBV 94% (16/17) -Multiples traitements antérieurs 80% (4/5) -autres 75% (6/8) Polymorphismes initiaux -aucun 100% (13/13) -NS3 100% (2/2) -NS5A 83% (20/24) -NS3 et NS5A 80% (4/5) *GLE/PIB 16 n= 47 Total 91% (43/47) Traitements antérieurs -IP 100% (13/13) -Anti NS5A 94% (17/18) -IP et anti NS5A 81% (13/16) -SOF/LDV 90% (9/10) -SOF+SIM 100% (3) -OBV/PTV/r <math>\pm</math> DSV <math>\pm</math> RBV 83% (5/6) -Autres AADs (DAC, TPV ou BOC) + IFN PEG + RBV 100% (16/16) -Multiples traitements antérieurs 67% (4/6) -autres 100% (4/4) Polymorphismes initiaux -aucun 100% (13/13) -NS3 100% (4/4)</p>	<p>non cirrho- tiques et cir- rhotiques compensés prétraités par AADs</p>
---	--	--	---	--	---	---

	<p>-pré-traités anti NS5A/ naïfs IP 36% (16)</p> <p>-prétraités anti NS5A et IP 32% (14)</p> <p>Réponse antérieure</p> <p>-Échappement 32% (14)</p> <p>-Rechute 68% (30)</p> <p>Temps médian depuis le dernier traitement 19 (2-94) mois</p> <p>Polymorphismes initiaux</p> <p>-aucun 30% (13)</p> <p>-NS3 5% (2)</p> <p>-NS5A 55% (24)</p> <p>-NS3 et NS5A 11% (5)</p> <p>GLE/PIB 16 n= 47</p> <p>Age médian 56 (36-70) ans</p> <p>Hommes 70% (33)</p> <p>Caucasiens 75% (35)</p> <p>G1a 71% (32)</p> <p>G1b 23% (11)</p> <p>G1c 2% (1)</p> <p>G4 6% (4)</p> <p>IMC médian 29 (20-52) kg/m2</p> <p>Cirrhose compensée 26% (12)</p>		<p>-NS5A 96% (22/23)</p> <p>-NS3 et NS5A 25% (1/4)</p> <p>Échecs virologiques</p> <p>*GLE/PIB12</p> <p>Rechute 9% (4/44)</p> <p>Échappement 2% (1/44)</p> <p>*GLE/PIB16</p> <p>Rechute 9% (4/47)</p> <p>Échappement 0</p> <p>Tolérance</p> <p>*GLE/PIB12</p> <p>EI de tous grades 75% (33)</p> <p>EI sévères 2% (1)</p> <p>EI sévères liés au traitement 0</p> <p>EI conduisant à l'arrêt du traitement 0</p> <p>EI communs ≥ 10% des patients</p> <p>-Céphalées 14% (16)</p> <p>*GLE/PIB16</p> <p>EI de tous grades 68% (32)</p> <p>EI sévères 4% (2)</p> <p>EI sévères liés au traitement 0</p> <p>EI conduisant à l'arrêt du traitement 0</p> <p>EI communs ≥ 10% des patients</p> <p>-Céphalées 23% (11)</p>	
--	---	--	--	--

		<p>Traitements antérieurs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-naïfs anti NS5A/ pré-traités IP 28% (13)</li> <li>-pré-traités anti NS5A/ naïfs IP 38% (18)</li> <li>-prétraités anti NS5A et IP 34% (16)</li> </ul> <p>Réponse antérieure</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Échappement 28% (13)</li> <li>-Rechute 72% (34)</li> </ul> <p>Temps médian depuis le dernier traitement : 10 (3-61) mois</p> <p>Polymorphismes initiaux</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-aucun 30% (13)</li> <li>-NS3 9% (4)</li> <li>-NS5A 52% (23)</li> <li>-NS3 et NS5A 9% (4)</li> </ul>				
<p><b>Degasperi 2019</b> <b>J Hepatol (60)</b></p>	<p>Cf. Chapitre 8</p>					

### Proposition de recommandations

Il est recommandé de retraiter les patients en échec d'AADs après recueil de l'avis d'une équipe multidisciplinaire incluant des virologues dans le cadre d'une présentation des dossiers en RCP. (Grade B)

Il est recommandé de réaliser des tests de résistance génotypique avant le retraitement, si cela est possible, pour guider le traitement selon le profil de résistance. (Grade B)

Il est recommandé de traiter les patients n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A en échec d'AADs (inhibiteur de protéase ou anti NS5A) par SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines. (Grade A)

Il est recommandé de traiter les patients n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A en échec d'AADs (inhibiteur de protéase ou anti NS5A) et ayant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse (maladie avancée, multiples traitements, profils de résistance complexes) par SOF + GLE/PIB pendant 12 semaines après décision en RCP au cas par cas. (Grade B)

Il est recommandé chez les patients très difficiles à traiter (RAS anti NS5A, en échec de 2 lignes de traitement par AADs ou plus, incluant des inhibiteurs de protéases et des anti NS5A) de proposer un traitement par SOF/VEL/VOX ou SOF +GLE/PIB pendant 12 semaines avec RBV adaptée au poids (1000 mg par jour si < 75 kg et 1200 mg par jour si ≥ 75 kg en 2 prises), après discussion au cas par cas en RCP. (Grade B)

Il est recommandé chez les patients en échec de retraitement par SOF/VEL/VOX, de pouvoir retraiter par SOF + GLE/PIB pendant 24 semaines avec RBV adaptée au poids (1000 mg par jour si < 75 kg et 1200 mg par jour si ≥ 75 kg en 2 prises). (Grade B)

Il est recommandé chez les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C, ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A avec un antécédent de décompensation, en échec d'AADs (inhibiteur de protéase ou anti NS5A), qui ne peuvent pas être traités par un inhibiteur de protéase de pouvoir être traités par SOF/VEL et RBV adaptée au poids (1000 mg par jour si < 75 kg et 1200 mg par jour si ≥ 75 kg en 2 prises), pendant 24 semaines, après discussion au cas par cas en RCP. (Grade B)

# 21. Quel traitement en cas d'hépatite C récemment acquise ?

## 21.1. Définitions

Le terme d'hépatite C récemment acquise est une terminologie plus appropriée qu'hépatite C aiguë.

Une hépatite C récemment acquise de novo est définie par la présence d'une sérologie VHC et d'un ARN du VHC positifs alors qu'ils étaient négatifs dans les 12 mois précédents. En l'absence de données disponibles dans les 12 mois, le diagnostic est basé sur la positivité de l'ARN du VHC, avec ou sans anticorps anti-VHC, associée à des ALAT  $\geq 3N$  chez une personne qui a eu des facteurs de risque dans les 6 mois précédents et en l'absence d'autres causes hépatiques identifiées.

Une réinfection virale C récemment acquise est diagnostiquée selon les mêmes critères après une clairance virale spontanée ou après traitement par AADs ayant donné lieu à une RVS.

## 21.2. Traitements

Le traitement à la phase précoce est coût-efficace et utile pour éliminer le VHC dans les groupes à risque élevé de transmission, alors que retarder le traitement pour remplir les critères de chronicité de l'hépatite augmente le risque de transmission dans ces populations.

Avec SOF/LDV chez des patients infectés par un génotype 1, les taux de RVS étaient de 93% (13/14) après 4 semaines de traitement chez des UDIV (164), 77% (20/26) après 6 semaines de traitement chez des patients infectés par le VIH (165) et 100% (20/20) après 6 semaines de traitement chez des patients non infectés par le VIH et non UDIV (166).

Dans un essai multicentrique international, les taux de RVS<sub>12</sub> étaient de 79% (53/67) avec 6 rechutes et de 95% (57/60) sans rechute virologique, chez des patients traités respectivement par SOF/VEL 6 ou 12 semaines (167). Ce taux élevé de rechute chez les patients traités 6 semaines a conduit à l'arrêt de l'essai. Dans une étude, en ouvert, multicentrique internationale pilote, chez 30 patients (90% d'HSH, 77% de co-infection par le VIH, 83% de génotype 1, 10% de génotype 4 et 7% de génotype 3), le taux de RVS était de 90% (27/30) avec 1 rechute après GLE/PIB pendant 6 semaines (168).

Dans les populations à risque de réinfection virale, la détermination du génotype/sous type à chaque hépatite C récemment acquise pourrait permettre de différencier une rechute tardive d'une nouvelle infection si la nouvelle PCR se positive dans les 24 semaines après le traitement antiviral.

Tableau 82 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
<b>AFEF 2018 (2) France</b>	Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>EASL, J Hepatol 2020 (3) Europe</b>	EASL recommendations on treatment of hepatitis C : final update of the series	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>AASLD-ISDA 2020 (4) USA</b>	AASLD/ISDA HCV guidance panel. Recommendations for testing, managing and treating Hepatitis C. Updated August 27, 2020	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>BMJ 2021 (5) UK</b>	Best Practice Hepatitis C	OUI	VHC	NON	NON	R oui V non

**Tableau 83 : Résultats des recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<b>AFEF 2018 (2)</b> <b>France</b>	Traitement de l'hépatite C aiguë	<p>1. Les hépatites aiguës virales C doivent être traitées dès leur diagnostic, sans attendre le passage à la chronicité (AE)</p> <p>2. Pour traiter l'hépatite aiguë virale C, les mêmes schémas thérapeutiques que ceux utilisés dans le traitement de l'hépatite chronique virale C sont recommandés (AE)</p> <p>3. La prise en charge des hépatites aiguës virales C doit comprendre des séances d'éducation thérapeutique (AE)</p>
<b>EASL, J Hepatol 2020 (3)</b> <b>Europe</b>	Traitement d'une hépatite C récemment acquise	<p>Les patients ayant une hépatite C récemment acquise de novo devraient être traités par la combinaison SOF/VEL ou GLE/PIB pendant 8 semaines. (B)</p> <p>La RVS doit être déterminée 12 et 24 semaines après la fin du traitement car des rechutes tardives ont été décrites. (B)</p> <p>Il n'y a pas d'indication à un traitement antiviral prophylactique en post exposition en l'absence de transmission du VHC documentée. (B)</p>
<b>AASLD-ISDA 2020 (4)</b> <b>USA</b>	Hépatite C aiguë	<p>Le traitement du VHC devrait être initié après le diagnostic de l'hépatite aiguë sans attendre la résolution spontanée. (A)</p> <p>Des conseils doivent être donnés pour éviter les traitements hépatotoxiques et la consommation d'alcool et pour réduire le risque de transmission du VHC. (A)</p> <p>Les patients ayant une hépatite C aiguë liée à un usage de drogue doivent être adressés à un centre d'addictologie. (A)</p> <p>Pour traiter l'hépatite aiguë virale C, les mêmes schémas thérapeutiques que ceux utilisés dans le traitement de l'hépatite chronique virale C sont recommandés. (B)</p>
<b>BMJ 2021 (5)</b> <b>UK</b>	Hépatite aiguë	Cf recommandations AASLD-ISDA



Tableau 84 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
<b>Martinello M, 2020 Hepatology (168)</b>	Étude pilote en ouvert Simple bras Multicentrique Internationale	Infection VHC récemment acquise Primo-infection Ou réinfection  30 hommes Age médian 43 ans HSH 90% VIH 77% UDIV 47% Réinfection VHC 13% G1 83% G4 10% G3 7%  Durée médiane de l'infection 29 (13-52) semaines	GLE/PIB (300/120 mg)  6 semaines	RVS12	RVS12 en ITT 90% RVS12 en PP 96% Echec virologique 1 rechute  Échec non virologique 1 PDV 1 décès non lié au traitement  Tolérance Aucun EI sévère	Niveau de preuve 3  Durée raccourcie de GLE/PIB à 6 semaines en cas d'hépatite C récemment acquise pourrait être suffisante mais les données sont à consolider

### **Proposition de recommandations**

Il est recommandé de traiter les patients qui ont une hépatite C de novo récemment acquise, dès leur diagnostic par SOF/VEL pendant 12 semaines ou GLE/PIB pendant 8 semaines. (Grade B)

Il est recommandé de vérifier la RVS 12 ou 24 semaines après la fin du traitement antiviral. (Grade B)

Il est recommandé de traiter les patients qui ont une réinfection virale récemment acquise par une nouvelle bithérapie selon les recommandations générales. (Grade B)

Il n'est pas recommandé de donner un traitement antiviral C prophylactique post exposition, en l'absence d'infection documentée par le VHC. (Grade A)

## 22. Quel est le suivi des patients pendant et après traitement de l'hépatite C ?

### 22.1. Tolérance

Les effets secondaires sont rares avec SOF/VEL et GLE/PIB, principalement fatigue, céphalées, et diarrhée si le voxilaprevir est associé. Le taux d'arrêt prématuré de traitement est faible (<1%).

Lorsque le traitement est prescrit chez des patients ayant une atteinte rénale (en pratique GEL/PIB), il est indiqué de surveiller la fonction rénale par le DFG mensuellement pendant la durée du traitement

### 22.2. Interactions médicamenteuses pendant le traitement

Toutes les interactions médicamenteuses potentielles doivent être évaluées pendant le traitement.

Les consultations mensuelles permettent de poser à chaque fois la question de l'introduction d'un nouveau médicament

Les questions doivent également porter sur les inhibiteurs de la pompe à protons, le pamplemousse, l'orange sanguine, le millepertuis...

### 22.3. Réductions des doses pendant le traitement

Aucune réduction de dose n'est recommandée pendant le traitement par AADs

Le traitement doit être stoppé si les ALAT sont > 10 N et un bilan d'hépatite aiguë doit être réalisé en urgence notamment la recherche d'une réactivation du VHB chez des patients ayant un AgHBs positif, un Ac anti HBc positif isolé, ou ayant une hépatite B occulte (ADN positif avec un AgHBs négatif) qui n'ont pas de traitement préemptif de la réactivation par analogues nucléos(t)iques.

Le traitement doit être stoppé en cas d'effets secondaires sévères.

Quand elle est utilisée, la ribavirine doit être baissée de 200 mg en cas d'anémie (taux d'hémoglobine < 10 g/dl) et stoppée si le taux d'hémoglobine est < 8,5 g/dl.

### 22.4. Efficacité

La recherche de l'ARN du VHC 12 à 24 semaines après la fin du traitement est nécessaire pour affirmer la RVS12 ou RVS 24.

### 22.5. Suivi en cas de RVS

Les patients n'ayant pas de fibrose avancée (F3) ni de cirrhose et n'ayant pas de comorbidités hépatiques sont considérés comme définitivement guéris.

En cas de comorbidité(s) hépatique(s) (mésusage de l'alcool, syndrome métabolique, VHB, ...), un suivi spécialisé reste justifié.

Les patients ayant une fibrose avancée (F3) ou une cirrhose (F4) doivent être suivis de façon indéfinie. Un dépistage semestriel du CHC par échographie ± AFP doit être organisé et un dépistage des varices œsophagiennes/gastriques selon les recommandations sur l'hypertension portale de Baveno VII. Lien avec Baveno.

Les patients traités par AADs et ayant une RVS n'ont pas de diminution du risque de lymphome non hodgkinien (134); ils gardent un risque d'environ 30 fois supérieur à la population générale de lymphome diffus à grandes cellules B (169). Contrairement à la RVS obtenue avec des traitements à base d'interféron qui diminuaient significativement le risque de lymphome et de myélome (HR ajusté 0,67 IC95% 0,53-0,84) cela n'est pas observé après RVS avec les AADs (HR ajusté 1,08 ; IC 95% 0,66-1,78). Les patients ayant obtenu une RVS après AADs gardent donc un risque de lymphome à distance de la RVS supérieur à celui de la population générale (170). Des cas de réinfections sont possibles en cas de poursuite de prise de risque, comme chez les patients UDIV et les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, avec un risque estimé entre 1 à 8% par an. Les réinfections doivent donc être dépistées et traitées.

## 22.6. Suivi en cas d'échec des AADs

Les patients en échec des AADs doivent avoir un suivi régulier et les raisons de l'échec doivent être recherchées (inobservance ? interactions médicamenteuses ? génotypes non usuels ? ...)

Le suivi de l'évolution de la fibrose par des tests non invasifs doit être réalisé tous les ans. Le suivi des manifestations extra-hépatiques doit être maintenu.

Le suivi des patients ayant une fibrose avancée (F3) ou une cirrhose (F4) doit être réalisé de la même manière qu'en cas de RVS. Un dépistage semestriel du CHC par échographie ± AFP doit être organisé et un dépistage des varices œsophagiennes/gastriques selon les recommandations sur l'hypertension portale de Baveno VII (171,172).

**Tableau 85 : Recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
<b>AFEF 2018 (2) France</b>	Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>EASL, J Hepatol 2020 (3) Europe</b>	EASL recommendations on treatment of hepatitis C : final update of the series	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>AASLD-ISDA 2020 (4) USA</b>	AASLD/ISDA HCV guidance panel. Recommendations for testing, managing and treating Hepatitis C. Updated August 27, 2020	OUI	VHC	OUI	OUI	R oui V non
<b>BMJ 2021 (5) UK</b>	Best Practice Hepatitis C	OUI	VHC	NON	NON	R oui V non

**Tableau 86 : Résultats des recommandations de bonne pratique**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<p><b>AFEF 2018 (2)</b> <b>France</b></p>	<p>Suivi pendant et après le traitement</p>	<p>*Pendant le traitement</p> <p>Selon un rythme à adapter à chaque patient : interrogatoire sur l'observance, la tolérance, les interactions médicamenteuses</p> <p>Évaluer toutes les interactions médicamenteuses potentielles</p> <p>Les consultations mensuelles permettent de poser à chaque fois la question de l'introduction d'un nouveau médicament</p> <p>Ne pas oublier inhibiteurs de la pompe à protons, pamplemousse, orange sanguine, millepertuis...</p> <p>Ne pas oublier la naturopathie et l'auto-médication</p> <p>*RVS définie par un ARN indétectable 12 semaines après l'arrêt du traitement</p> <p>*Suivi après RVS</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Une charge virale du VHC doit être réalisée 12 semaines après l'arrêt du traitement (A)</li> <li>2. Le dépistage semestriel du carcinome hépatocellulaire par échographie abdominale couplée au Doppler doit être poursuivi chez les patients avec une maladie hépatique sévère (A)</li> <li>3. Le suivi de l'hypertension portale dépend de la situation pré-thérapeutique et doit être adapté au cas par cas (AE)</li> <li>4. Après RVS, les patients sans maladie hépatique sévère et sans comorbidité hépatique (consommation d'alcool, syndrome métabolique, co-infection VHB) ne nécessitent plus de surveillance particulière (AE)</li> </ol> <p>Chez les patients avec des comportements à risque de réinfection, une détermination régulière de la charge virale du VHC est recommandée.</p>
<p><b>EASL, J Hepatol 2020 (3)</b> <b>Europe</b></p>	<p>Suivi pendant et après le traitement</p>	<p>Le suivi des patients n'ayant pas de fibrose ou une fibrose modérée (F0-F2 en METAVIR), ayant une RVS et n'ayant pas de conduites à risque devrait être stoppé en l'absence de comorbidités. (A)</p> <p>Les patients ayant une fibrose avancée (F3) ou une cirrhose (F4) et ayant une RVS devraient être dépistés tous les 6 mois pour le CHC par une échographie hépatique car le risque de CHC de novo est diminué mais pas annulé par la RVS. (A)</p> <p>Les patients ayant une cirrhose devraient avoir une endoscopie pour le dépistage de l'hypertension portale si des varices œsophagiennes étaient présentes avant le traitement ou si les plaquettes sont &lt; 150 000/mm<sup>3</sup> et l'élastométrie &gt; 20 kPa. (A)</p> <p>Le risque de réinfections devrait être expliqué aux patients qui ont des conduites à risque. (B)</p>

		<p>Après la RVS, un dépistage annuel ou semestriel par mesure de l'ARN du VHC devrait être proposé chez les patients UDIV ou les HSH qui ont des conduites à risque. (A)</p> <p>Le retraitement devrait être proposé sans stigmatisation ni délai aux patients qui se réinfectent. (A)</p> <p>Les patients qui ne sont pas traités pour le VHC et ceux qui sont en échec de traitement devraient être régulièrement suivis. (A)</p> <p>Les méthodes non invasives de l'évaluation de la fibrose doivent être faites tous les 1 à 2 ans. (A)</p> <p>Le dépistage du CHC tous les 6 mois doit être poursuivi à vie en cas de fibrose avancée (F3) ou de cirrhose (F4). (A)</p>
<p><b>AASLD-ISDA 2020 (4) USA</b></p>	<p>Suivi pendant et après le traitement</p>	<p>*Pendant le traitement</p> <p>Consultation ou contact téléphonique pendant la durée du traitement pour s'assurer de l'adhésion au traitement, évaluer les effets indésirables et vérifier les interactions médicamenteuses. (A)</p> <p>Informers les patients diabétiques du risque d'hypoglycémies. (A)</p> <p>Informers les patients sous warfarine des changements potentiels de leur INR. Un suivi sous traitement et après le traitement est recommandé. (A)</p> <p>Une augmentation des ALAT <math>\geq 10 \times N</math> pendant le traitement devrait entraîner son arrêt en urgence. (A)</p> <p>Une augmentation des ALAT <math>&lt; 10 \times N</math> pendant le traitement par rapport aux valeurs initiales associée à une fatigue, des nausées, des vomissements, un ictère, une augmentation de la bilirubine des PAL ou de l'INR devrait entraîner son arrêt en urgence. (A)</p> <p>Une augmentation des ALAT <math>&lt; 10 \times N</math> pendant le traitement asymptomatique doit être surveillé étroitement par un nouveau dosage 15 jours après. En cas de persistance des anomalies l'arrêt du traitement se discute. (A)</p> <p>*La RVS doit être définie par la recherche de l'ARN du VHC 12 semaines ou plus après la fin du traitement. (A)</p> <p>*Après la RVS</p> <p>Pour les patients non cirrhotiques, le suivi est le même que s'il n'avait jamais été infecté par le VHC. (A)</p> <p>La recherche d'une récurrence du VHC est recommandée seulement chez les patients qui développent une dysfonction hépatique inexplicée, ou annuellement chez les patients qui gardent des facteurs de risque de réinfection. La recherche de l'ARN du VHC est recommandée dans ces situations et pas la recherche des Ac. (A)</p> <p>Le dépistage du CHC est recommandé chez les patients ayant une cirrhose en accord avec les recommandations de l'ASLD guidance on the diagnosis, staging and management of hepatocellular carcinoma.</p> <p>La surveillance par endoscopie digestive haute est recommandée chez les patients ayant une cirrhose selon les recommandations de l'ASLD guidance on portal hypertension bleeding in cirrhosis</p>

		Le recherche d'autres causes de maladie hépatique est recommandée pour les patients qui développent des tests hépatiques anormaux après RVS. (A)
<b>BMJ 2021 (5) UK</b>	Suivi pendant et après le traitement	<p>*Pendant le traitement</p> <p>Suivi biologique</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-NFS, fonction rénale à S4</li> <li>-ARN du VHC à S+12</li> <li>- test de grossesse pendant et après le traitement</li> <li>-glycémie chez les diabétiques</li> <li>-INR sous warfarine</li> </ul> <p>Adhésion, effets indésirables et interactions médicamenteuses</p> <p>*RVS définie par l'ARN du VHC négatif 12 semaines ou plus après l'arrêt du traitement</p> <p>Après le traitement</p> <p>Abstinence d'alcool, maintenir un poids idéal, éviter une hépatite A ou B (vaccination) et le VIH (pratiques sexuelles non à risque)</p> <p>*Suivi après le traitement selon les recommandations AASL-ISDA 20202</p>



### Proposition de recommandations

Il est recommandé d'évaluer l'observance et les effets secondaires à chaque visite pendant le traitement à un rythme à adapter au cas par cas. (Grade A)

Il est recommandé d'arrêter le traitement par AADs en cas d'effets secondaires sévères. (Grade B)

Il est recommandé d'évaluer toutes les interactions médicamenteuses potentielles pendant le traitement. (Grade A)

Il est recommandé de réaliser un dosage des ALAT 12 ou 24 semaines après l'arrêt du traitement par AADs ou en cas de symptômes pendant le traitement. (Grade B)

Il est recommandé d'arrêter le traitement si les ALAT sont > 10 fois LSN et de réaliser un bilan d'hépatite aiguë en urgence notamment de rechercher une réactivation du VHB chez des patients ayant un AgHBs positif, un Ac anti HBc positif isolé, ou ayant une hépatite B occulte (ADN positif et un AgHBs négatif) et n'ayant pas de traitement préemptif de la réactivation par analogues nucléos(t)iques. (Grade A)

Il est recommandé de mesurer le DFG mensuellement chez les patients ayant une atteinte rénale. (AE)

Il n'est pas recommandé de réduire les doses pendant le traitement par AADs. (Grade A)

Il est recommandé de baisser la dose de RBV, quand elle est associée au traitement par AADs, de 200 mg en cas d'anémie (taux hémoglobine < 10 g/dl) et de la stopper si le taux l'hémoglobine est < 8,5 g/dl. (Grade A)

### Proposition de recommandations

Il est recommandé de rechercher l'ARN du VHC 12 à 24 semaines après la fin du traitement pour pouvoir affirmer la RVS12 ou RVS24. (Grade A)

Il est recommandé d'arrêter le suivi des patients n'ayant pas de fibrose ou ayant une fibrose modérée (F0-F2), ayant une RVS et n'ayant pas de comorbidité(s) hépatique(s) (mésusage de l'alcool, syndrome métabolique, coinfection par le VHB) car ils sont considérés comme définitivement guéris. (Grade A)

Il est recommandé de poursuivre un suivi spécialisé en cas de comorbidité(s) hépatique(s) (mésusage de l'alcool, syndrome métabolique, coinfection par le VHB, ...). (Grade A)

Il est recommandé de poursuivre un suivi de façon indéfinie des patients ayant une fibrose avancée (F3) ou une cirrhose (F4) et une RVS. Il est recommandé d'organiser un dépistage semestriel du CHC par échographie ± AFP car le risque de CHC, même réduit, persiste. Il est recommandé de dépister les varices œsophagiennes/gastriques selon les recommandations sur l'hypertension portale de Baveno VII. (Grade A)

Il est recommandé d'expliquer les risques de réinfections, notamment chez les patients UDIV et les HSH, en cas d'exposition persistante au risque de contagion. Il est recommandé de prodiguer des conseils pour modifier les conduites à risque. (Grade B)

Il est recommandé de dépister les réinfections dans les populations à risque si possible une fois tous les 6 mois ou au moins 1 fois par an et de les traiter. (Grade A)

### **Proposition de recommandations**

Il est recommandé de poursuivre un suivi annuel des patients en échec des AADs et d'évaluer la fibrose par des tests non invasifs. (Grade A)

Il est recommandé de poursuivre un suivi de façon indéfinie des patients ayant une fibrose avancée (F3) ou une cirrhose (F4) en échec des AADs de la même manière qu'en cas de RVS. Il est recommandé d'organiser un dépistage semestriel du CHC par échographie ± AFP. Il est recommandé de dépister les varices œsophagiennes/gastriques selon les recommandations sur l'hypertension portale de Baveno VII chez les patients ayant une cirrhose (F4). (Grade A)

# Table des annexes

---

Annexe 1.	Recommandations pour le diagnostic non invasif d'une maladie hépatique sévère F3-F4	389
Annexe 2.	Recommandations pour le diagnostic non invasif d'une cirrhose F4	390
Annexe 3.	Traitements antiviraux disponibles en France	391
Annexe 4.	Traitements simplifiés pangénotypiques sans génotypage/sous-typage chez les patients adultes ≥ 18 ans ou adolescents (12-17 ans), infectés par le VHC ou co-infectés VHC/VIH, n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A, naïfs ou prétraités par INF ou IFN peg + RBV ± TPV ou BOC ± SOF ou SOF + RBV	392
Annexe 5.	Traitements basés sur le génotypage/sous-typage chez les patients adultes ≥ 18 ans ou adolescents (12-17 ans), infectés par le VHC ou co-infectés VHC/VIH, n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A, naïfs ou prétraités par IFN ou IFN peg + RBV ± TPV ou BOC ± SOF ou SOF + RBV	393
Annexe 6.	Traitements des génotypes non usuels chez les patients adultes ≥ 18 ans ou adolescents (12-17 ans), infectés par le VHC ou co-infectés VHC/VIH, n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A, naïfs ou prétraités par IFN ou IFN peg + RBV ± TPV ou BOC ± SOF ou SOF + RBV	394
Annexe 7.	Traitements chez les patients adultes ≥ 18 ans ou adolescents (12-17 ans), infectés par le VHC ou co-infectés VHC/VIH, ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C ou des antécédents de cirrhose décompensée, naïfs ou prétraités par IFN peg + RBV ± TPV ou BOC ± SOF ou SOF + RBV	395
Annexe 8.	Traitements chez les patients adultes ≥ 18 ans ou adolescents (12-17 ans), infectés par le VHC ou co-infectés VHC/VIH, n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A, en échec des AADs	396
Annexe 9.	Légendes des tableaux d'interactions médicamenteuses avec les AADs	398
Annexe 10.	Interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux	399
Annexe 11.	Interactions médicamenteuses avec les antidépresseurs	401
Annexe 12.	Interactions médicamenteuses avec les antipsychotiques	403
Annexe 13.	Interactions médicamenteuses avec les antiépileptiques	404
Annexe 14.	Interactions médicamenteuses avec les médicaments utilisés en cardiologie	405
Annexe 15.	Interactions médicamenteuses avec les antiagrégants et anticoagulants	407
Annexe 16.	Interactions médicamenteuses avec les hypolimémiants	408
Annexe 17.	Interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs	409
Annexe 18.	Interactions médicamenteuses avec les substances illicites ou les médicaments détournés	411

Annexe 19. Interactions médicamenteuses avec les chimiothérapies	412
Annexe 20. Méthode de travail	413
Annexe 21. Stratégie documentaire	417

## Annexe 1. Recommandations pour le diagnostic non invasif d'une maladie hépatique sévère F3-F4

Test	Fibrose F3 F4
Fibroscan®	$\geq 10$ kPa
Fibromètre®	$> 0,786$
Fibrotest®	$> 0,58$

## Annexe 2. Recommandations pour le diagnostic non invasif d'une cirrhose F4

Test	Fibrose F4
Fibroscan®	$\geq 13$ kPa
Fibromètre®	$> 0,98$
Fibrotest®	$> 0,74$

### Annexe 3. Traitements antiviraux disponibles en France

Traitements <u>pangénotypiques</u>	Traitements non <u>pangénotypiques</u>
Sofosbuvir SOF <u>Sovaldi®</u>	<u>Grazoprevir/elbasvir</u> GZR/EBR <u>Zepatier®</u>
Sofosbuvir/ <u>ledipasvir</u> SOF/LDV <u>Harvoni®</u>	
Sofosbuvir/ <u>velpatasvir</u> SOF/VEL <u>Epclusa®</u>	
<u>Glecaprevir/pibrentasvir</u> GLE/PIB <u>Maviret®</u>	<u>Ribavirine</u> RBV
Sofosbuvir/ <u>velpatasvir/voxilaprevir</u> SOF/VEL/VOX <u>Vosevi®</u>	

**Annexe 4. Traitements simplifiés pangénotypiques sans génotypage/sous-typage chez les patients adultes ≥ 18 ans ou adolescents (12-17 ans), infectés par le VHC ou co-infectés VHC/VIH, n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A, naïfs ou prétraités par INF ou IFN peg + RBV ± TPV ou BOC ± SOF ou SOF + RBV**

Fibrose	Expérience de traitement antérieur	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX
Non cirrhotiques	Naïfs	12 semaines	8 semaines	
Non cirrhotiques	Prétraités	12 semaines	8 semaines	
Cirrhose compensée Child-pugh A	Naïfs	12 semaines	8 semaines	
Cirrhose compensée Child-Pugh A	Prétraités	12 semaines	12 semaines*	

\*si G3a connu antérieurement : 16 semaines



**Annexe 5. Traitements basés sur le géotypage/sous-typage chez les patients adultes ≥ 18 ans ou adolescents (12-17 ans), infectés par le VHC ou co-infectés VHC/VIH, n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A, naïfs ou prétraités par IFN ou IFN peg + RBV ± TPV ou BOC ± SOF ou SOF + RBV**

Géotypes	Fibrose	Expérience de traitement antérieur	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX
G1a, 1b, 2, 4, 5, 6	non cirrhotiques	Naïfs	12 semaines	8 semaines	
		Prétraités	12 semaines	8 semaines	
G1a, 1b, 2, 4, 5, 6	Cirrhose compensée Child-Pugh A	Naïfs	12 semaines	8 semaines	
		Prétraités	12 semaines	12 semaines	
G3a	non cirrhotiques	Naïfs	12 semaines	8 semaines	
		Prétraités	12 semaines	16 semaines	
G3a	Cirrhose compensée Child-Pugh A	Naïfs	12 semaines	8 semaines	
		Prétraités	12 semaines + RBV si RAS Y93H ou inconnu	16 semaines	

**Annexe 6. Traitements des génotypes non usuels chez les patients adultes ≥ 18 ans ou adolescents (12-17 ans), infectés par le VHC ou co-infectés VHC/VIH, n’ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A, naïfs ou prétraités par IFN ou IFN peg + RBV ± TPV ou BOC ± SOF ou SOF + RBV**

Génotypes	Fibrose	Expérience de traitement antérieur	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX
G 1l, 4r,3 b 3g 6 u 6 v ou autres sous-types ayant des RASs NS5A	Non cirrhotiques	Naïfs	?	?	12 semaines (Grade B)
	Cirrhose compensée Child-Pugh A	Prétraités			

**Annexe 7. Traitements chez les patients adultes  $\geq$  18 ans ou adolescents (12-17 ans), infectés par le VHC ou co-infectés VHC/VIH, ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C ou des antécédents de cirrhose décompensée, naïfs ou prétraités par IFN peg + RBV  $\pm$  TPV ou BOC  $\pm$  SOF ou SOF + RBV**

Génotypes	Expérience de traitement antérieur	SOF/VEL + RBV 1000-1200 mg*	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX
Tous génotypes	Naïfs Prétraités	12 semaines	24 semaines		

\* La RBV peut être débuté à 600 mg et augmentée selon la tolérance (Grade B)

**Annexe 8. Traitements chez les patients adultes ≥ 18 ans ou adolescents (12-17 ans), infectés par le VHC ou co-infectés VHC/VIH, n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A, en échec des AADs**

Géno- types	Fibrose	Échec	SOF/VEL/ VOX	GLE/PIB + SOF	SOF/VEL/ VOX + RBV	GLE/PIB + SOF + RBV	SOF /VEL + RBV
Tous géno- types	Non cirrho- tiques	Inhibiteur de protéase ou anti NS5A	12 se- maines (Grade A)	a			
	Cirrhose compen- sée Child- Pugh A						
Tous géno- types	Non cirrho- tiques Cirrhose compen- sée Child- Pugh A	Inhibiteur de protéase ou anti NS5A  Multiples traite- ments profils de résistance com- plexes		12 se- maines (Grade B)			
Tous géno- types		RAS S55A  En échec ≥ 2 lignes par AADs incluant des inhibiteurs de protéase et des anti NS5A			12 se- maines (Grade B)	12 se- maines (Grade B)	
Tous géno- types		SOF/VEL/VOX				24 se- maines (Grade B)	
Tous géno- types	Cirrhose décompen- sée Child- Pugh B ou C ou cir- rhose compen- sée et antécédent	Inhibiteur de protéase ou anti NS5A					24 se- maines (Grade B)

	de décom- pensation						
--	------------------------	--	--	--	--	--	--

## Annexe 9. Légendes des tableaux d'interactions médicamenteuses avec les AADs

	Pas d'interaction cliniquement significative décrite			
	Interaction potentielle			
	Ne pas coadministrer			

## Annexe 10. Interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux

			Sofosbuvir/Velpatasvir	Glecaprevir/Pibrentasvir	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	Sofosbuvir	Ribavirine
			EPCLUSA®	MAVIRET®	VOSEVI®	SOVALDI®	REBETOL®
INTI	Abacavir	ZIAGEN® et ses génériques					
	Emtricitabine	EMTRIVA®					
	Lamivudine	EPIVIR®					
	Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	VIREAD®					
	Tenofovir alafenamide (TAF)						
INNTI	Doravirine	PIFELTRO®					
	Etravirine	INTELENCE®					
	Névirapine	VIRAMUNE®					
	Rilpivirine	EDURANT® - REKAMBYS®					
I Prot	Atazanavir/Ritonavir	REYATAZ®/NORVIR®					
	Darunavir/Ritonavir	PREZISTA®/NORVIR®					
	Lopinavir/Ritonavir	KALETRA® et ses génériques					
I Integ	Cabotegravir	VOCABRIA®					
	Dolutegravir	TIVICAY®					
	Raltegravir	ISENTRESS®					
ICCR5	Maraviroc	CELESTRI®					
2 molécules	Abacavir/Lamivudine	KIVEXA® et ses génériques					
	Emtricitabine/TDF	TRUVADA® et ses génériques					
	Lamivudine/Dolutegravir	DOVATO®					
	Rilpivirine/Dolutegravir	JULUCA®					
3 molécules	Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir	TRIUMEQ®					
	Emtricitabine/TDF/Efavirenz	génériques de l'ATRIPLA®					
	Emtricitabine/TDF/Rilpivirine	EVIPLERA®					
	Emtricitabine/TAF/Rilpivirine	ODEFSEY®					
	Emtricitabine/TAF/Bictegravir	BIKTARVY®					
	Lamivudine/TDF/Doravirine	DELSTRIGO®					
4	Emtricitabine/TAF/Elvitegravir/Cobicistat	GENVOYA®					





## Annexe 11. Interactions médicamenteuses avec les antidépresseurs

		Sofosbuvir/Velpatasvir EPCLUSA®	Glecaprevir/Pibrentasvir MAVIRET®	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir VOSEVI®	Sofosbuvir SOVALDI®	Ribavirine REBETOL®
Agomélatine	VALDOXAN® et ses génériques					
Amitriptyline	ELAVIL® et LAROXYL®					
Citalopram	SEROPRAM® et ses génériques					
Clomipramine	ANAFRANIL® et ses génériques					
Dosulépine	PROTHIADEN®					
Duloxétine	CYMBALTA® et ses génériques					
Escitalopram	SEROPLEX® et ses génériques					
Fluoxétine	PROZAC® et ses génériques					
Fluvoxamine	FLOXYFRAL® et ses génériques					
Imipramine	TOFRANIL®					
Miansérine	génériques MIANSERINE®					
Mirtazapine	NORSET® et ses génériques					
Paroxétine	DEROXAT® et ses génériques					
Sertraline	ZOLOFT® et ses génériques					
Tianeptine	STABLON® et ses génériques					
Venlafaxine	EFFEXOR® et ses génériques					
Vortioxétine	BRINTELLIX®					



## Annexe 12. Interactions médicamenteuses avec les antipsychotiques

		Sofosbuvir/Velpatasvir EPCLUSA®	Glecaprevir/Pibrentasvir MAVIRET®	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir VOSEVI®	Sofosbuvir SOVALDI®	Ribavirine REBETOL®
Amisulpride	SOLIAN® et ses génériques					
Aripiprazole	ABILIFY® et ses génériques					
Chlorpromazine	LARGACTIL®					
Clozapine	LEPONEX® et ses génériques					
Flupentixol	FLUANXOL®					
Halopéridol	HALDOL®					
Lévomépromazine	NOZINAN® et ses génériques					
Olanzapine	ZYPREXA® et ses génériques					
Palipéridone	TREVICTA® et XEPLION®					
Quétiapine	XEROQUEL® et ses génériques					
Risperidone	RISPERDAL® et ses génériques					
Sulpiride	DOGMATIL® et ses génériques					
Zuclopentixol	CLOPIXOL®					

## Annexe 13. Interactions médicamenteuses avec les antiépileptiques

		Sofosbuvir/Velpatasvir EPCLUSA®	Glecaprevir/Pibrentasvir MAVIRET®	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir VOSEVI®	Sofosbuvir SOVALDI®	Ribavirine REBETOL®
Carbamazépine	TEGRETOL® et ses génériques					
Clobazam	URBANYL®, LIKOZAM®					
Clonazepam	RIVOTRIL®					
Diazépam	VALIUM® et ses génériques					
Eslicarbazépine	ZEBINIX®					
Ethosuximide	ZARONTIN®, PETINIMID®					
Gabapentine	NEURONTIN® et ses génériques					
Lacosamide	VIMPAT® et ses génériques					
Lamotrigine	LAMICTAL®					
Lévétiracétam	KEPPRA® et ses génériques					
Oxcarbazépine	TRILEPTAL® et ses génériques					
Phénobarbital	GARDÉNAL® et ses génériques					
Phénytoïne	DI-HYDAN®, DILANTIN®					
Prégabaline	LYRICA® et ses génériques					
Primidone	MYSOLINE®					
Rufinamide	INOVELON®					
Tiagabine	GABITRIL®					
Topimarate	EPITOMAX® et ses génériques					
Valproate	DEPAKINE® et ses génériques					
Vigabatrine	SABRIL®					
Zonisamide	ZONEGRAN® et ses génériques					

## Annexe 14. Interactions médicamenteuses avec les médicaments utilisés en cardiologie

			Sofosbuvir/Velpatasvir EPCLUSA®	Glecaprevir/Pibrentasvir MAVIRET®	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir VOSEVI®	Sofosbuvir SOVALDI®	Ribavirine REBETOL®
Antiarythmiques	Amiodarone	CORDARONE® et ses génériques					
	Digoxine	DIGOXINE® et HEMIDIGOXINE®					
	Disopyramide	RYTHMODAN®					
	Flécaïnide	FLACAÏNE et ses génériques					
	Propafénone	RYTHMOL® et ses génériques					
Bêta-bloquants	Acébutolol	SECTRAL® et ses génériques					
	Atenolol	TENORMINE® et ses génériques					
	Bisoprolol	BISOCE®, CARDENSIEL®, DETENSIEL® et leurs génériques					
	Carvédilol	KREDEX® et ses génériques					
	Labétalol	TRANDATE®					
	Métoprolol	LOPRESSOR®, SELOKEN® et leurs génériques					
	Néбиволol	NEBILOX®, TEMERIT® et leurs génériques					
	Propranolol	PROPRANOLOL génériques					
	Sotalol	SOTALEX® et ses génériques					
Inhibiteurs calciques	Amlodipine	AMLOR® et ses génériques					
	Diltiazem	TILDIEM® et ses génériques					
	Lercanidipine	LERCAN® et ses génériques					
	Nicardipine	LOXEN® et ses génériques					
	Nifédipine	ADALATE® et ses génériques					
	Vérapamil	ISOPTINE® et ses génériques					

IEC et ARA II	Candésartan	ATACAND® , KENSEN® et leurs génériques					
	Captopril	CAPTOPRIL®					
	Enalapril	RENITEC® et ses génériques					
	Irbésartan	APROVEL® et ses génériques					
	Lisinopril	ZESTRIL®					
	Losartan	COZAAR® et ses génériques					
	Périndopril	COVERSYL® et ses génériques					
	Ramipril	TRIA TEC® et ses génériques					
	Valsartan	TAREG® et ses génériques					
	Valsartan + Sacubitril	ENTRESTO®					

## Annexe 15. Interactions médicamenteuses avec les antiagrégants et anticoagulants

		Sofosbuvir/Velpatasvir EPCLUSA®	Glecaprevir/Pibrentasvir MAVIRET®	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir VOSEVI®	Sofosbuvir SOVALDI®	Ribavirine REBETOL®
Acénocoumarol	SINTRON®					
Acide acétylsalicylique	KARDEGIC®					
Apixaban	ELIQUIS®					
Clopidogrel	PLAVIX® et ses génériques					
Dabigatran	PRADAXA®					
Fluindione	PREVISCAN®					
Prasugrel	EFIENT® et ses génériques					
Rivaroxaban	XARELTO®					
Ticagrelor	BRILIQUE®					
Ticlopidine	TICLID® et ses génériques					
Warfarine	COUMADINE®					

## Annexe 16. Interactions médicamenteuses avec les hypolimémiants

		Sofosbuvir/Velpatasvir	Glecaprevir/Pibrentasvir	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	Sofosbuvir	Ribavirine
		EPCLUSA®	MAVIRET®	VOSEVI®	SOVALDI®	REBETOL®
Atorvastatine	TAHOR® et ses génériques					
Bezafibrate	BEFIZAL®					
Ezetimibe	EZETROL® et ses génériques					
Fenofibrate	LIPANTHYL® et ses génériques					
Fluvastatine	LESCOL® et ses génériques					
Gemfibrozil	LIPUR®					
Pitavastatine	LIPPIZA® et TROLISE®					
Pravastatine	VASTEN® et ses génériques					
Rosuvastatine	CRESTOR® et ses génériques					
Simvastatine	ZOCOR® et ses génériques					



## Annexe 17. Interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs

		Sofosbuvir/Velpatasvir EPCLUSA®	Glecaprevir/Pibrentasvir MAVIRET®	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir VOSEVI®	Sofosbuvir SOVALDI®	Ribavirine REBETOL®
Adalimumab	HUMIRA® et ses biosimilaires					
Anakinra	KINERET®					
Azathioprine	IMUREL® et ses génériques					
Belimumab	BENLYSTA®					
Ciclosporine	NÉORAL®					
Dupilumab	DUPIXENT®					
Etanercept	ENBREL® et ses génériques					
Évérolimus	CERTICAN® et ses génériques					
Infliximab	REMICADE® et ses biosimilaires					
Mycophénolate	CELLCEPT® et ses génériques					
Sirolimus	RAPAMUNE®					
Tacrolimus	PROGRAF®, ADOPORT®, ADVAGRAF®, MODIFGRAF®, ENVARUSUS LP®					
Tocilizumab	ROACTEMRA®					



## Annexe 18. Interactions médicamenteuses avec les substances illicites ou les médicaments détournés

		Sofosbuvir/Velpatasvir EPCLUSA®	Glecaprevir/Pibrentasvir MAVIRET®	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir VOSEVI®	Sofosbuvir SOVALDI®	Ribavirine REBETOL®
Amphétamine						
Cannabis						
Cocaïne						
Diazépam	VALIUM® et ses génériques					
Fentanyl	FENTANYL®					
Gamma-hydroxybutyrate						
Héroïne						
Kétamine	KETAMINE®					
MDMA (ecstasy)						
Méphédron						
Méthadone	METHADONE®					
Méthamphétamine						
Oxycodone	OXYCONTIN®, OXYNORM ORO® et leurs génériques					
Phencyclidine (PCP)						

## Annexe 19. Interactions médicamenteuses avec les chimiothérapies

<b>Interactions médicamenteuses avec les anticancéreux utilisés dans la greffe de MO ou le traitement des lymphomes</b>		Sofosbuvir/Velpatasvir EPCLUSA®	Glecaprevir/Pibrentasvir MAVIRET®	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir VOSEVI®	Sofosbuvir SOVALDI®	Ribavirine REBETOL®
Bendamustine	LEVACT® et ses génériques					
Bléomycine	BLEOMYCINE® et ses génériques					
Busulfan	BUSILVEX® et ses génériques, MYLERAN®					
Carboplatine	CARBOPLATINE® et ses génériques					
Carmustine	BICNU® et ses génériques					
Chlorambucil	CHLORAMINOPHENE®					
Cisplatine	CISPLATINE®					
Clofarabine	EVOLTRA® et ses génériques					
Cyclophosphamide	ENDOXAN® et ses génériques					
Cytarabine	ARACYTINE® et ses génériques					
Dacarbazine	DETICENE® et ses génériques					
Doxorubicine	ADRIBLASTINE® et ses génériques					
Epirubicine	FARMORUBICINE® et ses génériques					
Etoposide	ETOPOSIDE® et ses génériques					
Fludarabine	FLUDARA® et ses génériques					
Gemcitabine	GEMZAR® et ses génériques					
Ifosfamide	HOLOXAN®					
Lomustine	BELUSTINE® et ses génériques					
Melphalan	ALKERAN® et ses génériques					
Méthotrexate	METHOTREXATE® génériques					
Obinutuzumab	GAZYVARO®					
Procarbazine	NATULAN®					
Rituximab	MABTHERA® et ses biosimilaires					
Thiotepa	TEPADINA®					
Vinblastine	VELBE®					
Vincristine	ONCOVIN® et ses génériques					
Vinorelbine	NAVELBINE® et ses génériques					

## Annexe 20. Méthode de travail

### Recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonne pratique. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de par le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture), et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

### Choix du thème de travail

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la recommandation (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toutes RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

Le CNS et l'ANRS/MIE ont sollicité l'HAS, pour la rédaction de recommandations de bonne pratique dans le cadre d'un processus de labellisation par la HAS des recommandations émises. Le CNS et l'ANRS/MIE sont promoteurs du projet et ont désigné une coordinatrice et un chargé de projet pour la rédaction de ces RBP. Les travaux ont été accompagnés par la HAS et confiés à un chef de projet de la HAS.

## Coordination du projet

Les RBP sur ce sujet ont suivi la méthodologie de la HAS. Ainsi le déroulement de la RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, s'est fait sous la responsabilité d'une coordinatrice du CNS et de l'ANRS/MIE, chargée :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet de la HAS a été chargé de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature.

La coordinatrice du CNS et de l'ANRS/MIE et le chef de projet de la HAS ont veillé à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- l'ensemble des membres désignés permet d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

La coordinatrice du CNS et de l'ANRS/MIE a participé à l'ensemble des réunions.

## Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel a été constitué par le CNS et l'ANRS/MIE. Il comprenait 10 membres :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- et si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

La coordinatrice du groupe de travail a été désignée par le CNS et l'ANRS/MIE pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Une chargée de projet a été également désignée par le CNS et l'ANRS/MIE pour identifier, sélectionner, analyser la littérature, et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; Elle a également rédigé les recommandations.

## Rédaction de l'argumentaire scientifique

Comme demandé dans la méthodologie de la HAS :

La rédaction de l'argumentaire scientifique a reposé sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire a été systématique, hiérarchisée et structurée, avec l'aide d'un documentaliste de la HAS. La coordinatrice, et la chargée de projet ont participé à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par le documentaliste de la HAS. Celle-ci a été effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis a été effectuée par la chargée de projet, la coordinatrice en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu a été analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature a permis de préciser le niveau de preuve des études.

## Rédaction de la version initiale des recommandations

Les membres du groupe de travail se sont réunis 11 fois, pour élaborer à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigées par la chargée de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

## Groupe de lecture

De même composition qualitative que le groupe de travail, le groupe de lecture a comporté ... professionnels et représentants de patients et d'usagers du système de santé élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail.

Il a été consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et a donné un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité, son applicabilité et sa lisibilité. Les membres du groupe de lecture ont donné aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

## Version finale des recommandations

Les cotations et commentaires du groupe de lecture ont été ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui a modifié l'argumentaire et rédigé la version finale des recommandations, au cours d'une réunion de travail.

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C ou AE selon l'échelle proposée par la HAS.

## Validation par le Collège de la HAS

La RBP a été soumise au Collège de la HAS pour adoption. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

## Diffusion

Au terme du processus, le CNS et l'ANRS/MIE et la HAS mettent en ligne sur leurs sites () et ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) la ou les fiches de synthèse, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site internet de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

## **Gestion des conflits d'intérêts**

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité de validation des déclarations d'intérêts (CVDI).

Les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site DPI-Santé :

<https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>

## **Actualisation**

L'actualisation de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.



## **Annexe 21. Stratégie documentaire**

La recherche a été faite sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le documentaliste et le chef de projet de la HAS et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

La recherche a porté sur la période du 01/01/2016 au 21/06/2022. Une veille a ensuite été réalisée jusqu'en avril 2023.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : les bases de données Embase/Medline et Pubmed ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique, éthique ou économique ;
- les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Résultats :

- nombre références identifiées (bases de données, hors veille) : 716 ;
- nombre de références retenues : 172

La stratégie de recherche et la liste des sources interrogées sont détaillées ci-après.

### **Bases de données bibliographiques**

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

**Tableau 1.** Stratégie de recherche dans les bases de données Pubmed pour le thème « traitements » et Medline/Embase pour les thèmes « Génotypes rares » et « Données en vie réelles ».

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
<b>Traitements de l'hépatite C</b>			
<b>Recommandations</b>		01/2016 06/2022	– 100
Étape 1	<p>("Hepatitis C/drug therapy"[Mesh] OR "Hepatitis C/therapy"[Mesh])</p> <p>OR</p> <p>("Hepatitis C, Chronic"[Mesh] OR "Hepatitis C"[Mesh]) AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Therapeutics"[Mesh])</p> <p>OR</p> <p>("Hepatitis, Viral, Human/drug therapy"[Mesh] OR "Hepatitis, Viral, Human/therapy"[Mesh])</p> <p>OR</p> <p>("Hepatitis, Viral, Human"[Mesh] AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Therapeutics"[Mesh] OR "Drug Therapy, Combination"[Mesh] OR "Antiviral Agents/therapeutic use"[Mesh]))</p>		
ET			
Étape 2	<p>recommendation*[TI] OR guideline*[TI] OR statement*[TI] OR consensus[TI] OR position paper[TI] OR health planning guidelines[MH] OR practice guideline[PT] OR guideline[PT] OR Consensus Development Conference[PT] OR Consensus Development Conference, NIH[PT]</p>		
<b>Méta-analyses, revues systématiques</b>		01/2016 06/2022	– 216
Étape 1			
ET			
Étape 3	<p>metaanalys*[TIAB] OR meta-analys*[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR systematic literature review*[TIAB] OR systematical review*[TIAB] OR systematical overview*[TIAB] OR</p>		

systematical literature review\*[TIAB] OR systematic literature search[TIAB] OR pooled analysis[TIAB] OR meta-analysis as topic[MH] OR meta-analysis[PT] OR "Systematic Review" [PT] OR cochrane database syst rev[TA]

## Génotypes rares dans l'hépatite C

### Recommandations

01/2016

– 18

06/2022

Étape 1 TI(efficac\*) OR TI(resistance\*) OR TI,AB("resistance-associated variant\*") OR MJMESH.EXACT("Drug Resistance, Viral -- genetics") OR TI,AB("Direct-Acting Antiviral\* Treatment") OR TI(DAAD)

AND TI,AB(Unusual) OR TI,AB(rare) OR TI,AB(difficult) OR TI,AB(uncommon) OR TI,AB(specific)

AND MJMESH.EXACT("Hepatitis C") OR TI,AB(HCV) OR TI,AB(hepatitis C virus)

AND TI,AB(subtyp\*) OR TI,AB(sub-typ\*) OR TI,AB(genotyp\*) OR TI,AB(pangenotypic\*)

OR

TI(efficac\*) OR TI(resistance\*) OR TI,AB("resistance-associated variant\*") OR MJEMB.EXACT("antiviral resistance") OR TI,AB("Direct-Acting Antiviral\* Treatment") OR TI(DAAD)

AND TI,AB(Unusual) OR TI,AB(rare) OR TI,AB(difficult) OR TI,AB(uncommon) OR TI,AB(specific)

AND MJEMB.EXACT("acute hepatitis C") OR MJEMB.EXACT("hepatitis C") OR MJEMB.EXACT("chronic hepatitis C") OR MJEMB.EXACT("hepatitis C -- drug resistance") OR MJEMB.EXACT("acute hepatitis C -- drug resistance") OR MJEMB.EXACT("chronic hepatitis C -- drug resistance") OR TI,AB(HCV) OR TI,AB(hepatitis C virus)

AND TI,AB(subtyp\*) OR TI,AB(sub-typ\*) OR TI,AB(genotyp\*) OR TI,AB(pangenotypic\*)

ET

Étape 2 TI(consensus) OR TI(guidance[\*1]) OR TI(guide) OR TI(guideline[\*1]) OR TI(position PRE/0 paper) OR TI(recommendation[\*1]) OR TI(statement[\*1]) OR MESH.EXACT(Consensus Development Conferences as topic) OR MESH.EXACT(Consensus

Development Conferences, NIH as topic) OR  
 MESH.EXACT(guidelines as topic) OR  
 MESH.EXACT(health planning guidelines) OR  
 MESH.EXACT(Practice Guidelines as topic) OR  
 EMB.EXACT(consensus development) OR  
 EMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(con-  
 sensus development conference) OR DTYPE(con-  
 sensus development conference, NIH) OR  
 DTYPE(Government Publications) OR DTYPE(gui-  
 deline) OR DTYPE(practice guideline)

<b>Méta-analyses, revues systématiques</b>	01/2016 06/2022	– 25
Étape 1		
ET		
Étape 3	TI,AB(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI,AB(metaana- lysis[*3]) OR TI,AB(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR TI,AB(systematic* PRE/0 literature PRE/0 review[*3]) OR TI,AB(systematic* PRE/0 overview[*3]) OR TI,AB(systematic* PRE/0 review[*3]) OR MESH.EXACT(meta-analysis as topic) OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(syste- matic review) OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane data- base syst rev)	
<b>Essais contrôlés randomisés</b>	01/2016 06/2022	– 15
Étape 1		
ET		
Étape 4	TI(random*) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(rando- mized controlled trial) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR DTYPE(randomized controlled trial)	
<b>Essais contrôlés</b>	01/2016 06/2022	– 63
Étape 1		
ET		

Étape 5	TI,AB(random*) OR MESH.EXACT(Controlled Clinical Trials as topic) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(randomized controlled trials as topic) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR EMB.EXACT(controlled clinical trial) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT(multicenter study) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR DTYPE(Controlled Clinical Trial) OR DTYPE(multicenter study) OR DTYPE(randomized controlled trial)		
<b>Études comparatives</b>		01/2016 06/2022	– 37
Étape 1			
ET			
Étape 6	TI(clinical PRE/0 trial*) OR TI(comparative PRE/0 stud*) OR TI(versus) OR MESH.EXACT(Clinical Trial) OR EMB.EXACT(Clinical Trial) OR EMB.EXACT(comparative study) OR DTYPE(comparative study)		
<b>Études Observationnelles</b>		01/2016 06/2022	– 57
Étape 1			
ET			
Étape 7	TI(case PRE/0 control PRE/0 stud*) OR TI(cohort*) OR TI(follow PRE/0 up PRE/0 stud*) OR TI(longitudinal PRE/0 stud*) OR TI(prospective PRE/0 stud*) OR TI(retrospective PRE/0 stud*) OR MESH.EXACT(case-control studies) OR MESH.EXACT(cohort studies) OR MESH.EXACT(Cross-Sectional Studies) OR MESH.EXACT(Epidemiologic Studies) OR MESH.EXACT(Follow-Up Studies) OR MESH.EXACT(longitudinal studies) OR MESH.EXACT(prospective studies) OR MESH.EXACT(retrospective studies) OR EMB.EXACT(cohort analysis) OR EMB.EXACT(Cross-Sectional Study) OR EMB.EXACT(follow up) OR EMB.EXACT(longitudinal study) OR EMB.EXACT(prospective study) OR EMB.EXACT(retrospective study) OR EMB.EXACT(EXPLODE(case-control study) OR		

	MESH.EXACT("Observational Study") EMB.EXACT("observational study")	OR	
<b>Autres articles</b>			01/2016 – 112 06/2022
Étape 1			
SAUF			
Étape 2;3;4;5;6;7			
<b>Données en vie réelle - Hépatite C</b>			
<b>Recommandations</b>			01/2016 – 2 06/2022
Étape 1	MJEMB.EXACT("hepatitis C -- drug therapy") OR MJEMB.EXACT("acute hepatitis C -- drug therapy") OR MJEMB.EXACT("chronic hepatitis C -- drug therapy") OR MESH.EXACT("Hepatitis C, Chronic -- drug therapy") OR MESH.EXACT("Hepatitis C -- drug therapy") AND TI,AB("real life") OR TI,AB("real world") OR TI,AB("real-world")		
ET			
Étape 2	TI(consensus) OR TI(guidance[*1]) OR TI(guide) OR TI(guideline[*1]) OR TI(position PRE/0 paper) OR TI(recommendation[*1]) OR TI(statement[*1]) OR MESH.EXACT(Consensus Development Conferences as topic) OR MESH.EXACT(Consensus Development Conferences, NIH as topic) OR MESH.EXACT(guidelines as topic) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR MESH.EXACT(Practice Guidelines as topic) OR EMB.EXACT(consensus development) OR EMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH) OR DTYPE(Government Publications) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(practice guideline)		
<b>Méta-analyses, revues systématiques</b>			01/2016 – 6 06/2022
Étape 1			
ET			
Étape 3	TI,AB(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI,AB(metaanalys[*3]) OR TI,AB(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR		

TI,AB(systematic\* PRE/0 literature PRE/0 review[\*3]) OR  
 TI,AB(systematic\* PRE/0 overview[\*3]) OR TI,AB(syste-  
 matic\* PRE/0 review[\*3]) OR MESH.EXACT(meta-analy-  
 sis as topic) OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR  
 EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-analy-  
 sis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane da-  
 tabase syst rev)

<b>Essais contrôlés randomisés</b>		01/2016 06/2022	- 1
Étape 1			
ET			
Étape 4	TI(random*) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(randomi- zed controlled trial) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR DTYPE(randomized controlled trial)		
<b>Essais contrôlés</b>		01/2016 06/2022	- 26
Étape 1			
ET			
Étape 5	TI,AB(random*) OR MESH.EXACT(Controlled Clinical Trials as topic) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(randomized controlled trials as topic) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR EMB.EXACT(controlled clinical trial) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT(multicenter study) OR EMB.EXACT(rando- mization) OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR DTYPE(Controlled Clinical Trial) OR DTYPE(multicenter study) OR DTYPE(randomized controlled trial)		
<b>Etudes comparatives</b>		01/2016 06/2022	- 7
Étape 1			

ET

Étape 6 TI(clinical PRE/0 trial\*) OR TI(comparative PRE/0 stud\*)  
OR TI(versus) OR MESH.EXACT(Clinical Trial) OR  
EMB.EXACT(Clinical Trial) OR EMB.EXACT(comparative  
study) OR DTYPE(comparative study)

---

**Études Observationnelles**

01/2016 – 06/2022 59

Étape 1

ET

Étape 7 TI(case PRE/0 control PRE/0 stud\*) OR TI(cohort\*) OR  
TI(follow PRE/0 up PRE/0 stud\*) OR TI(longitudinal PRE/0  
stud\*) OR TI(prospective PRE/0 stud\*) OR TI(retrospective  
PRE/0 stud\*) OR MESH.EXACT(case-control studies) OR  
MESH.EXACT(cohort studies) OR MESH.EXACT(Cross-  
Sectional Studies) OR MESH.EXACT(Epidemiologic Stu-  
dies) OR MESH.EXACT(Follow-Up Studies) OR  
MESH.EXACT(longitudinal studies) OR  
MESH.EXACT(prospective studies) OR MESH.EXACT(re-  
trospective studies) OR EMB.EXACT(cohort analysis) OR  
EMB.EXACT(Cross-Sectional Study) OR EMB.EXACT(fol-  
low up) OR EMB.EXACT(longitudinal study) OR  
EMB.EXACT(prospective study) OR EMB.EXACT(re-  
trospective study) OR EMB.EXACT.EXPLODE(case-control  
study) OR MESH.EXACT("Observational Study") OR  
EMB.EXACT("observational study")

---

**Autres articles**

01/2016 – 25  
06/2022

Étape 1

SAUF

Étape  
2;3;4;5;6;7

---

Mesh : descripteur Medline ; Emb : descripteur Embase ; Emb maj : descripteur Embase majoré ;  
kw : mot clé auteur ; ti : titre ; ab : résumé ; ! : explosion du terme générique ; pt : type de publica-  
tion ; so : nom du journal ; [MeSH]:descripteur ; [TI]:titre ; [TIAB]:titre/résumé ; [PT]:type de docu-  
ment ; \*:troncature

**Sites consultés**

Dernière consultation : mars 2023



*Association Française pour l'Étude du Foie - AFEF*  
*Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMeF*  
*Expertise collective INSERM*  
*Haute Autorité de Santé - HAS*  
*Santé Publique France - SPF*

*Adelaide Health Technology Assessment*  
*Advisory Committee on Immunization Practices - ACIP*  
*Agency for Care Effectiveness*  
*Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ*  
*Alberta Health – HTA provincial reviews*  
*Alberta Medical Association*  
*Allied Health Evidence*  
*American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD*  
*American College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG*  
*American College of Physicians – ACP*  
*Arbeitsgemeinschaft Geburtshilfe, Sektion maternale Erkrankungen – AGG*  
*Asian Pacific Association for the Study of the Liver - APASL*  
*Australasian Society for HIV Medicine - ASHM*  
*Australian Clinical Practice Guidelines*  
*BMJ Best Practice*  
*Brazilian Society of Hepatology*  
*British Columbia Guidelines*  
*California Technology Assessment Forum – CTAF*  
*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*  
*Canadian Task Force on Preventive Health Care*  
*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*  
*Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE*  
*Centre for Clinical Effectiveness*  
*Centre for Effective Practice*  
*Centre for Reviews and Dissemination – CRD*  
*CMA Infobase*  
*Cochrane Library*  
*College of Physicians and Surgeons of Alberta*  
*European AIDS Clinical Society - EACS*

*European Association for the Study of the Liver – EASL*  
*Gastroenterological Society of Australia - GESA*  
*Guidelines International Network – GIN*  
*Health Services Technology Assessment Text – HSTAT*  
*Health Technology Wales*  
*Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS*  
*Institut national de santé publique du Québec - INSPQ*  
*Institute for Clinical Evaluative Sciences*  
*Institute for Health Economics Alberta*  
*International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA*  
*International Union against Sexually Transmitted Infections – IUSTI*  
*Japan Society of Hepatology*  
*Korean Association for the Study of the Liver*  
*Medical Services Advisory Committee – MSAC*  
*Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec - MSSS*  
*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA*  
*National Health and Medical Research Council*  
*National Health Services Evidence*  
*National Health Services Innovation Observatory*  
*National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE*  
*New Zealand Guidelines Group – NZGG*  
*North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*  
*Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC*  
*Public Health Agency of Canada*  
*Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists - RANZCOG*  
*Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN*  
*Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada - SOGC*  
*Singapore Ministry of Health*  
*Tripdatabase*  
*UK Health Security Agency*  
*U.S. Preventive Services Task Force – USPSTF*  
*Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines*  
*World Health Organization – WHO*

## **Veille**

En complément, une veille a été réalisée jusqu'en avril 2023 dans Embase/Medline et Pubmed, sur la base des équations du tableau 1.

Cette veille a retourné 380 références.

# Références bibliographiques

---

1. Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030: advocacy brief [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206453>
2. Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France [Internet]. AFEF - Société Française d'Hépatologie. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: [https://afef.asso.fr/recos\\_textes\\_editos/recommandations-afef-pour-l-elimination-de-linfection-par-le-virus-de-lhepatite-c-en-france/](https://afef.asso.fr/recos_textes_editos/recommandations-afef-pour-l-elimination-de-linfection-par-le-virus-de-lhepatite-c-en-france/)
3. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, Clinical Practice Guidelines Panel: Chair:, EASL Governing Board representative:, Panel members: EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆. *J Hepatol.* nov 2020;73(5):1170-218.
4. AASLD/IDSA HCV guidance panel. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Updated August 27, 2020. 2020.
5. Hepatitis C - Symptoms, diagnosis and treatment | BMJ Best Practice US [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/128>
6. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: Antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 1 déc 2008;22(6):1031-48.
7. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* Baltim Md. avr 2010;51(4):1122-6.
8. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterology.* janv 2017;152(1):142-156.e2.
9. International therapeutic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic disorders. A multidisciplinary expert statement - PubMed [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286108/>
10. Younossi ZM, Stepanova M, Feld J, Zeuzem S, Sulkowski M, Foster GR, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir Combination Improves Patient-reported Outcomes for Patients With HCV Infection, Without or With Compensated or Decompensated Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* mars 2017;15(3):421-430.e6.
11. Younossi ZM, Stepanova M, Jacobson IM, Asselah T, Gane EJ, Lawitz E, et al. Sofosbuvir and velpatasvir with or without voxilaprevir in direct-acting antiviral-naïve chronic hepatitis C: patient-reported outcomes from POLARIS 2 and 3. *Aliment Pharmacol Ther.* janv 2018;47(2):259-67.
12. Younossi ZM, Stepanova M, Gordon S, Zeuzem S, Mann MP, Jacobson I, et al. Patient-Reported Outcomes Following Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection With Sofosbuvir and Velpatasvir, With or Without Voxilaprevir. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* avr 2018;16(4):567-574.e6.

13. Nardelli S, Riggio O, Rosati D, Gioia S, Farcomeni A, Ridola L. Hepatitis C virus eradication with directly acting antivirals improves health-related quality of life and psychological symptoms. *World J Gastroenterol*. 28 déc 2019;25(48):6928-38.
14. Cornberg M, Stoehr A, Naumann U, Teuber G, Klinker H, Lutz T, et al. Real-World Safety, Effectiveness, and Patient-Reported Outcomes in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection Treated with Glecaprevir/Pibrentasvir: Updated Data from the German Hepatitis C-Registry (DHC-R). *Viruses*. 14 juill 2022;14(7):1541.
15. Cacoub P, Bourliere M, Asselah T, De Ledinghen V, Mathurin P, Hézode C, et al. French Patients with Hepatitis C Treated with Direct-Acting Antiviral Combinations: The Effect on Patient-Reported Outcomes. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. oct 2018;21(10):1218-25.
16. Hughes B, Page C, Kuller J, Kuller J for MFM. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(5):B2-12.
17. Management of Hepatitis C in pregnancy. :10.
18. Tasillo A, Eftekhari Yazdi G, Nolen S, Schillie S, Vellozzi C, Epstein R, et al. Short-Term Effects and Long-Term Cost-Effectiveness of Universal Hepatitis C Testing in Prenatal Care. *Obstet Gynecol*. févr 2019;133(2):289-300.
19. Chaillon A, Rand EB, Reau N, Martin NK. Cost-effectiveness of Universal Hepatitis C Virus Screening of Pregnant Women in the United States. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 13 nov 2019;69(11):1888-95.
20. Chappell CA, Scarsi KK, Kirby BJ, Suri V, Gaggar A, Bogen DL, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir in pregnant women with hepatitis C virus infection: a phase 1 pharmacokinetic study. *Lancet Microbe*. sept 2020;1(5):e200-8.
21. Yattoo G. Treatment of chronic hepatitis C with ledipasvir/sofosbuvir combination during pregnancy [Abstract]. *Hepatol Int*. 2018;12(Suppl. 2):S292-3.
22. El-Sayed M, Elakel W, Elsharkawy A, Eleteby R, Elsaees K, Elshazly Y, et al. THU-137-DAA therapy in women of child bearing age: Accidental conception during therapy and pregnancy outcome. *J Hepatol*. 1 avr 2019;70:e221.
23. Zeng QL, Yu ZJ, Lv J, Zhang HX, Wang B, Dong XP, et al. Sofosbuvir-based therapy for late pregnant women and infants with severe chronic hepatitis C: A case series study. *J Med Virol*. sept 2022;94(9):4548-53.
24. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. *Gastroenterology*. juin 2016;150(7):1599-608.
25. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med*. 17 oct 2000;133(8):592-9.
26. Sulkowski M, Telep LE, Colombo M, Durand F, Reddy KR, Lawitz E, et al. Sofosbuvir and risk of estimated glomerular filtration rate decline or end-stage renal disease in patients with renal impairment. *Aliment Pharmacol Ther*. mai 2022;55(9):1169-78.
27. Eleteby R, El-Serafy M, Anees M, Kasem G, Salama M, Elkhoully R, et al. Sofosbuvir-containing regimens are safe and effective in the treatment of HCV patients with moderate to severe renal impairment. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. avr 2020;40(4):797-805.
28. Lawitz E, Landis CS, Flamm SL, Bonacini M, Ortiz-Lasanta G, Huang J, et al. Sofosbuvir plus ribavirin and sofosbuvir plus ledipasvir in patients with genotype 1 or 3

- hepatitis C virus and severe renal impairment: a multicentre, phase 2b, non-randomised, open-label study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* oct 2020;5(10):918-26.
29. Borgia SM, Dearden J, Yoshida EM, Shafran SD, Brown A, Ben-Ari Z, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in hepatitis C virus-infected patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *J Hepatol.* oct 2019;71(4):660-5.
30. Mogalian E, Brainard DM, Osinusi A, Moorehead L, Murray B, Ling KHJ, et al. Pharmacokinetics and Safety of Velpatasvir and Sofosbuvir/Velpatasvir in Subjects with Hepatic Impairment. *Clin Pharmacokinet.* nov 2018;57(11):1449-57.
31. Renet S, Chaumais MC, Antonini T, Zhao A, Thomas L, Savoure A, et al. Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a rechallenge. *Gastroenterology.* nov 2015;149(6):1378-1380.e1.
32. Fontaine H, Lazarus A, Pol S, Perciaux C, Bagate F, Sultanik P, et al. Bradyarrhythmias Associated with Sofosbuvir Treatment. *N Engl J Med.* 5 nov 2015;373(19):1886-8.
33. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med.* 31 déc 2015;373(27):2618-28.
34. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willem BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology.* juill 2017;153(1):113-22.
35. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med.* 31 déc 2015;373(27):2599-607.
36. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med.* 31 déc 2015;373(27):2608-17.
37. Esteban R, Pineda JA, Calleja JL, Casado M, Rodríguez M, Turnes J, et al. Efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir, With and Without Ribavirin, in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Cirrhosis. *Gastroenterology.* oct 2018;155(4):1120-1127.e4.
38. Hezode C, Reau N, Svarovskaia ES, Doehle BP, Shanmugam R, Dvory-Sobol H, et al. Resistance analysis in patients with genotype 1-6 HCV infection treated with sofosbuvir/velpatasvir in the phase III studies. *J Hepatol.* mai 2018;68(5):895-903.
39. Mangia A, Milligan S, Khalili M, Fagioli S, Shafran SD, Carrat F, et al. Global real-world evidence of sofosbuvir/velpatasvir as simple, effective HCV treatment: Analysis of 5552 patients from 12 cohorts. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* août 2020;40(8):1841-52.
40. Drysdale K, Ntuli Y, Bestwick J, Gelson W, Agarwal K, Forton D, et al. English hepatitis C registry data show high response rates to directly acting anti-virals, even if treatment is not completed. *Aliment Pharmacol Ther.* juill 2020;52(1):168-81.
41. Wei L, Lim SG, Xie Q, Vãn KN, Piratvisuth T, Huang Y, et al. Sofosbuvir-velpatasvir for treatment of chronic hepatitis C virus infection in Asia: a single-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* févr 2019;4(2):127-34.
42. Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA, Backus LI. Real-world effectiveness of daclatasvir plus sofosbuvir and velpatasvir/sofosbuvir in hepatitis C genotype 2 and 3. *J Hepatol.* janv 2019;70(1):15-23.
43. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al. Glecaprevir-



- Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *N Engl J Med.* 25 janv 2018;378(4):354-69.
44. Chayama K, Suzuki F, Karino Y, Kawakami Y, Sato K, Atarashi T, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. *J Gastroenterol.* avr 2018;53(4):557-65.
  45. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol.* août 2017;67(2):263-71.
  46. Toyoda H, Chayama K, Suzuki F, Sato K, Atarashi T, Watanabe T, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. *Hepatol Baltim Md.* févr 2018;67(2):505-13.
  47. Flamm S, Mutimer D, Asatryan A, Wang S, Rockstroh J, Horsmans Y, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with chronic HCV genotype 3 infection: An integrated phase 2/3 analysis. *J Viral Hepat.* mars 2019;26(3):337-49.
  48. Krishnan P, Schnell G, Tripathi R, Ng T, Reisch T, Beyer J, et al. Pooled resistance analysis in HCV genotype 1–6-infected patients treated with glecaprevir/pibrentasvir in phase 2 and 3 clinical trials. *J Hepatol.* 1 janv 2017;66(1):S500.
  49. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* mars 2018;16(3):417-26.
  50. Wei L, Wang G, Alami NN, Xie W, Heo J, Xie Q, et al. Glecaprevir-pibrentasvir to treat chronic hepatitis C virus infection in Asia: two multicentre, phase 3 studies- a randomised, double-blind study (VOYAGE-1) and an open-label, single-arm study (VOYAGE-2). *Lancet Gastroenterol Hepatol.* sept 2020;5(9):839-49.
  51. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* oct 2017;17(10):1062-8.
  52. Wyles D, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo PY, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: A partially randomized phase 3 clinical trial. *Hepatol Baltim Md.* févr 2018;67(2):514-23.
  53. Brown RS, Buti M, Rodrigues L, Chulanov V, Chuang WL, Aguilar H, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. *J Hepatol.* mars 2020;72(3):441-9.
  54. Lampertico P, Carrión JA, Curry M, Turnes J, Cornberg M, Negro F, et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of patients with chronic HCV infection: A meta-analysis. *J Hepatol.* juin 2020;72(6):1112-21.
  55. Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, Sulkowski MS, Reindollar RW, Landis CS, et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. *Hepatol Baltim Md.* août 2017;66(2):389-97.
  56. Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw D, Hézode C, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with hepatitis C virus

- genotype 1 or 4 and past direct-acting antiviral treatment failure. *Hepatology* Baltimore Md. avr 2018;67(4):1253-60.
57. Fontana RJ, Lens S, McPherson S, Elkhashab M, Ankoma-Sey V, Bondin M, et al. Efficacy and Safety of 8 Weeks of Glecaprevir/Pibrentasvir in Treatment-Naïve, HCV-Infected Patients with APRI  $\leq 1$  in a Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study. *Adv Ther*. déc 2019;36(12):3458-70.
  58. Persico M, Aglitti A, Milella M, Coppola C, Messina V, Claar E, et al. Real-life glecaprevir/pibrentasvir in a large cohort of patients with hepatitis C virus infection: The MISTRAL study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. oct 2019;39(10):1852-9.
  59. Heo J, Kim YJ, Lee JW, Kim JH, Lim YS, Han KH, et al. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Korean Patients with Chronic Hepatitis C: A Pooled Analysis of Five Phase II/III Trials. *Gut Liver*. 15 nov 2021;15(6):895-903.
  60. Degasperis E, Spinetti A, Lombardi A, Landonio S, Rossi MC, Pasulo L, et al. Real-life effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in hepatitis C patients with previous DAA failure. *J Hepatol*. déc 2019;71(6):1106-15.
  61. Llaneras J, Riveiro-Barciela M, Lens S, Diago M, Cachero A, García-Samaniego J, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in patients with chronic hepatitis C previously treated with DAAs. *J Hepatol*. oct 2019;71(4):666-72.
  62. Wyles D, Bräu N, Kottlil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 juill 2017;65(1):6-12.
  63. Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer AF, et al. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Coinfected With Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Type 1: The EXPEDITION-2 Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 14 sept 2018;67(7):1010-7.
  64. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection - PubMed [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31816111/>
  65. Smith D, Magri A, Bonsall D, Ip CLC, Trebes A, Brown A, et al. Resistance analysis of genotype 3 hepatitis C virus indicates subtypes inherently resistant to nonstructural protein 5A inhibitors. *Hepatology* Baltimore Md. mai 2019;69(5):1861-72.
  66. Nguyen D, Smith D, Vaughan-Jackson A, Magri A, STOP-HCV Consortium, Barnes E, et al. Efficacy of NS5A inhibitors against unusual and potentially difficult-to-treat HCV subtypes commonly found in sub-Saharan Africa and South East Asia. *J Hepatol*. oct 2020;73(4):794-9.
  67. Gottwein JM, Pham LV, Mikkelsen LS, Ghanem L, Ramirez S, Scheel TKH, et al. Efficacy of NS5A Inhibitors Against Hepatitis C Virus Genotypes 1-7 and Escape Variants. *Gastroenterology*. avr 2018;154(5):1435-48.
  68. Lu M, Wu KH, Li J, Moorman AC, Spradling PR, Teshale EH, et al. Adjuvant ribavirin and longer direct-acting antiviral treatment duration improve sustained virological response among hepatitis C patients at risk of treatment failure. *J Viral Hepat*. oct 2019;26(10):1210-7.
  69. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* Baltimore Md. févr 2001;33(2):464-70.



70. Perricone G, Duvoux C, Berenguer M, Cortesi PA, Vinaixa C, Facchetti R, et al. De-listing HCV-infected liver transplant candidates who improved after viral eradication: Outcome 2 years after delisting. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. déc 2018;38(12):2170-7.
71. Pageaux GP, Nzinga CL, Ganne N, Samuel D, Dorival C, Zoulim F, et al. Clinical outcomes after treatment with direct antiviral agents: beyond the virological response in patients with previous HCV-related decompensated cirrhosis. *BMC Infect Dis*. 27 janv 2022;22(1):94.
72. Cortesi PA, Belli LS, Facchetti R, Mazzarelli C, Perricone G, De Nicola S, et al. The optimal timing of hepatitis C therapy in liver transplant-eligible patients: Cost-effectiveness analysis of new opportunities. *J Viral Hepat*. juill 2018;25(7):791-801.
73. Garcia-Retortillo M, Fornis X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology Baltim Md*. mars 2002;35(3):680-7.
74. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology*. avr 2002;122(4):889-96.
75. Prieto M, Berenguer M, Rayón JM, Córdoba J, Argüello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology Baltim Md*. janv 1999;29(1):250-6.
76. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayón M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol*. avr 2000;32(4):673-84.
77. Samuel D, Fornis X, Berenguer M, Trautwein C, Burroughs A, Rizzetto M, et al. Report of the monothematic EASL conference on liver transplantation for viral hepatitis (Paris, France, January 12-14, 2006). *J Hepatol*. juill 2006;45(1):127-43.
78. Agarwal K, Castells L, Müllhaupt B, Rosenberg WMC, McNabb B, Arterburn S, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients. *J Hepatol*. sept 2018;69(3):603-7.
79. Reau N, Kwo PY, Rhee S, Brown RS, Agarwal K, Angus P, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology Baltim Md*. oct 2018;68(4):1298-307.
80. Beste LA, Green PK, Berry K, Kogut MJ, Allison SK, Ioannou GN. Effectiveness of hepatitis C antiviral treatment in a USA cohort of veteran patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. juill 2017;67(1):32-9.
81. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 6 avr 2019;393(10179):1453-64.
82. Ioannou GN, Beste LA, Green PK, Singal AG, Tapper EB, Waljee AK, et al. Increased Risk for Hepatocellular Carcinoma Persists Up to 10 Years After HCV Eradication in Patients With Baseline Cirrhosis or High FIB-4 Scores. *Gastroenterology*. nov 2019;157(5):1264-1278.e4.
83. Singal AG, Lim JK, Kanwal F. AGA Clinical Practice Update on Interaction Between Oral Direct-Acting Antivirals for Chronic Hepatitis C Infection and Hepatocellular Carcinoma: Expert Review. *Gastroenterology*. juin 2019;156(8):2149-57.
84. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral

- HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol.* déc 2017;67(6):1204-12.
85. Singal AG, Rich NE, Mehta N, Branch AD, Pillai A, Hoteit M, et al. Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Survival in Patients With a History of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* nov 2019;157(5):1253-1263.e2.
  86. Vallet-Pichard A, Correas JM, Dorival C, Zoulim F, Tran A, Bourlière M, et al. Absence of impact of direct acting antivirals for hepatitis C virus on recurrent hepatocellular carcinoma tumor growth in the AFEF/ANRS CO22 Hepather cohort. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* janv 2021;45(1):101459.
  87. Sapena V, Enea M, Torres F, Celsa C, Rios J, Rizzo GEM, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence after direct-acting antiviral therapy: an individual patient data meta-analysis. *Gut.* mars 2022;71(3):593-604.
  88. Huang AC, Mehta N, Dodge JL, Yao FY, Terrault NA. Direct-acting antivirals do not increase the risk of hepatocellular carcinoma recurrence after local-regional therapy or liver transplant waitlist dropout. *Hepatol Baltim Md.* août 2018;68(2):449-61.
  89. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 14 mars 1996;334(11):693-9.
  90. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology.* oct 2012;143(4):986-994.e3; quiz e14-15.
  91. Bethea ED, Gaj K, Gustafson JL, Axtell A, Lebeis T, Schoenike M, et al. Pre-emptive pangenotypic direct acting antiviral therapy in donor HCV-positive to recipient HCV-negative heart transplantation: an open-label study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* oct 2019;4(10):771-80.
  92. Woolley AE, Singh SK, Goldberg HJ, Mallidi HR, Givertz MM, Mehra MR, et al. Heart and Lung Transplants from HCV-Infected Donors to Uninfected Recipients. *N Engl J Med.* 25 avr 2019;380(17):1606-17.
  93. Feld JJ, Cypel M, Kumar D, Dahari H, Pinto Ribeiro RV, Marks N, et al. Short-course, direct-acting antivirals and ezetimibe to prevent HCV infection in recipients of organs from HCV-infected donors: a phase 3, single-centre, open-label study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* juill 2020;5(7):649-57.
  94. Torres HA, Chong PP, De Lima M, Friedman MS, Giralt S, Hammond SP, et al. Hepatitis C Virus Infection among Hematopoietic Cell Transplant Donors and Recipients: American Society for Blood and Marrow Transplantation Task Force Recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* nov 2015;21(11):1870-82.
  95. Ennishi D, Maeda Y, Niitsu N, Kojima M, Izutsu K, Takizawa J, et al. Hepatic toxicity and prognosis in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis. *Blood.* 9 déc 2010;116(24):5119-25.
  96. Rossotti R, Rusconi C, Baiguera C, Zilioli VR, Grillo G, Merli M, et al. Feasibility of all-oral anti-HCV treatment during DHAP chemotherapy and autologous stem cell transplantation for T-cell lymphoma. *New Microbiol.* juill 2018;41(3):242-5.
  97. Kyvernitakis A, Mahale P, Popat UR, Jiang Y, Hosry J, Champlin RE, et al. Hepatitis C Virus Infection in Patients Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation in the Era of Direct-Acting Antiviral Agents. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* avr 2016;22(4):717-22.

98. Jonas M, Romero R, Sokal EM, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir in pediatric patients 6 to <18 years old with chronic hepatitis C infection [abstract 748]. Boston, Massachusetts; 2019.
99. Jonas MM, Squires RH, Rhee SM, Lin CW, Bessho K, Feiterna-Sperling C, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Virus: Part 1 of the DORA Study. *Hepatology* Baltim Md. févr 2020;71(2):456-62.
100. Jonas MM, Rhee S, Kelly DA, Del Valle-Segarra A, Feiterna-Sperling C, Gilmore S, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Children With Chronic HCV: Part 2 of the DORA Study. *Hepatology* Baltim Md. juill 2021;74(1):19-27.
101. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin CH, Kersey K, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology* Baltim Md. août 2017;66(2):371-8.
102. Murray KF, Balistreri WF, Bansal S, Whitworth S, Evans HM, Gonzalez-Peralta RP, et al. Safety and Efficacy of Ledipasvir-Sofosbuvir With or Without Ribavirin for Chronic Hepatitis C in Children Ages 6-11. *Hepatology* Baltim Md. déc 2018;68(6):2158-66.
103. Schwarz KB, Rosenthal P, Murray KF, Honegger JR, Hardikar W, Hague R, et al. Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 Weeks in Children 3 to <6 Years Old With Chronic Hepatitis C. *Hepatology* Baltim Md. févr 2020;71(2):422-30.
104. Serranti D, Nebbia G, Cananzi M, Nicastro E, Di Dato F, Nuti F, et al. Efficacy of Sofosbuvir/Ledipasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Genotypes 1, 3, and 4: A Real-world Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1 janv 2021;72(1):95-100.
105. Indolfi G, Kelly D, Nebbia G, Iorio R, Mania A, Giacomet V, et al. Sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir in adolescents 12 to 17 years old with HCV infection. *Hepatology* Baltim Md. août 2022;76(2):445-55.
106. Han R, Zhou J, François C, Toumi M. Prevalence of hepatitis C infection among the general population and high-risk groups in the EU/EEA: a systematic review update. *BMC Infect Dis*. 23 juill 2019;19(1):655.
107. Léon L, Pillonel J, Jauffret-Roustide M, Barin F, Le Strat Y. Estimating prevalence from dried blood spots without using biological cut-offs: application of a novel approach to hepatitis C virus in drug users in France (ANRS-Coquelicot survey). *Epidemiol Infect*. janv 2019;147:e220.
108. Chevaliez S, Wlassow M, Volant J, Roudot-Thoraval F, Bachelard A, Poiteau L, et al. Assessing Molecular Point-of-Care Testing and Dried Blood Spot for Hepatitis C Virus Screening in People Who Inject Drugs. *Open Forum Infect Dis*. juin 2020;7(6):ofaa196.
109. Hajarizadeh B, Cunningham EB, Valerio H, Martinello M, Law M, Janjua NZ, et al. Hepatitis C reinfection after successful antiviral treatment among people who inject drugs: A meta-analysis. *J Hepatol*. avr 2020;72(4):643-57.
110. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. 31 déc 2015;373(27):2599-607.
111. Grebely J, Dore GJ, Zeuzem S, Aspinall RJ, Fox R, Han L, et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection Receiving Opioid Substitution Therapy: Analysis of Phase 3 ASTRAL Trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 déc 2016;63(11):1479-81.

112. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med.* 1 juin 2017;376(22):2134-46.
113. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 15 mai 2014;370(20):1889-98.
114. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 17 avr 2014;370(16):1483-93.
115. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med.* 15 mai 2014;370(20):1879-88.
116. Grebely J, Feld JJ, Wyles D, Sulkowski M, Ni L, Llewellyn J, et al. Sofosbuvir-Based Direct-Acting Antiviral Therapies for HCV in People Receiving Opioid Substitution Therapy: An Analysis of Phase 3 Studies. *Open Forum Infect Dis.* févr 2018;5(2):ofy001.
117. Cunningham EB, Amin J, Feld JJ, Bruneau J, Dalgard O, Powis J, et al. Adherence to sofosbuvir and velpatasvir among people with chronic HCV infection and recent injection drug use: The SIMPLIFY study. *Int J Drug Policy.* déc 2018;62:14-23.
118. Foster GR, Dore GJ, Wang S, Grebely J, Sherman KE, Baumgarten A, et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic HCV and recent drug use: An integrated analysis of 7 phase III studies. *Drug Alcohol Depend.* 1 janv 2019;194:487-94.
119. Grebely J, Dore GJ, Alami NN, Conway B, Dillon JF, Gschwantler M, et al. Safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic hepatitis C genotypes 1-6 receiving opioid substitution therapy. *Int J Drug Policy.* avr 2019;66:73-9.
120. Hajarizadeh B, Cunningham EB, Reid H, Law M, Dore GJ, Grebely J. Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C among people who use or inject drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* nov 2018;3(11):754-67.
121. Gonzalez-Serna A, Macias J, Corma-Gomez A, Tellez F, Cucurull J, Real LM, et al. High efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for HCV-infected individuals with active drug use. *J Infect.* sept 2022;85(3):322-6.
122. Macías J, Palacios RB, Claro E, Vargas J, Vergara S, Mira JA, et al. High prevalence of hepatitis C virus infection among noninjecting drug users: association with sharing the inhalation implements of crack. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* juill 2008;28(6):781-6.
123. Scheinmann R, Hagan H, Lelutiu-Weinberger C, Stern R, Des Jarlais DC, Flom PL, et al. Non-injection drug use and Hepatitis C Virus: a systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 15 juin 2007;89(1):1-12.
124. Michel L, Trouiller P, Chollet A, Molinier M, Duchesne L, Jauffret-Roustide M, et al. Self-reported injection practices among people who use drugs in French prisons: Public health implications (ANRS-Coquelicot survey 2011-2013). *Drug Alcohol Rev.* avr 2018;37 Suppl 1:S268-76.
125. Larney S, Kopinski H, Beckwith CG, Zaller ND, Jarlais DD, Hagan H, et al. Incidence and prevalence of hepatitis C in prisons and other closed settings: results of a systematic review and meta-analysis. *Hepatology Baltim Md.* oct 2013;58(4):1215-24.
126. Izquierdo L, Mellon G, Buchaillet C, Fac C, Soutière MP, Pallier C, et al. Prevalence of hepatitis E virus and reassessment of HIV and other hepatitis virus seroprevalences among French prison inmates. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218482.



127. Papaluca T, McDonald L, Craigie A, Gibson A, Desmond P, Wong D, et al. Outcomes of treatment for hepatitis C in prisoners using a nurse-led, statewide model of care. *J Hepatol*. mai 2019;70(5):839-46.
128. Bhandari R, Morey S, Hamoodi A, Thompson C, Jones D, Hewett M, et al. High rate of hepatitis C reinfection following antiviral treatment in the North East England Prisons. *J Viral Hepat*. avr 2020;27(4):449-52.
129. Cacoub P, Si Ahmed SN, Ferfar Y, Pol S, Thabut D, Hezode C, et al. Long-term Efficacy of Interferon-Free Antiviral Treatment Regimens in Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemia Vasculitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. févr 2019;17(3):518-26.
130. Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. déc 2003;125(6):1723-32.
131. Matsuo K, Kusano A, Sugumar A, Nakamura S, Tajima K, Mueller NE. Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci*. sept 2004;95(9):745-52.
132. Merli M, Rattotti S, Spina M, Re F, Motta M, Piazza F, et al. Direct-Acting Antivirals as Primary Treatment for Hepatitis C Virus-Associated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas: The BARt Study of the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 17 juin 2022;JCO2200668.
133. Persico M, Aglitti A, Caruso R, De Renzo A, Selleri C, Califano C, et al. Efficacy and safety of new direct antiviral agents in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Hepatology Baltim Md*. janv 2018;67(1):48-55.
134. El-Serag HB, Christie IC, Puenpatom A, Castillo D, Kanwal F, Kramer JR. The effects of sustained virological response to direct-acting anti-viral therapy on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther*. juin 2019;49(11):1442-7.
135. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med*. 12 oct 2017;377(15):1448-55.
136. Pol S, Pockros P, Pugatch D, Brau N, Landis C, Elkhatab M, et al. SAT-273 - Safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic hepatitis C virus infection genotype 1–6 and chronic kidney disease: an integrated analysis. *J Hepatol*. 1 janv 2017;66(1):S738-S738.
137. Atsukawa M, Tsubota A, Toyoda H, Takaguchi K, Nakamura M, Watanabe T, et al. The efficacy and safety of glecaprevir plus pibrentasvir in 141 patients with severe renal impairment: a prospective, multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther*. mai 2019;49(9):1230-41.
138. Potthoff A, Berg T, Wedemeyer H, HEP-NET B/C Coinfection Study Group. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon-a2b and ribavirin. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(12):1487-90.
139. Liu CJ, Sheen IS, Chen CY, Chuang WL, Wang HY, Tseng KC, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir for Patients Coinfected With Chronic Hepatitis C and Hepatitis B in Taiwan: Follow-up at 108 Weeks Posttreatment. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 31 août 2022;75(3):453-9.
140. Colombatto P, Palmisano E, Ricco G, Cavallone D, Oliveri F, Coco B, et al. Different Kinetics of HBV-DNA and HBsAg in HCV Coinfected Patients during DAAs Therapy. *J Clin Med*. 4 mars 2022;11(5):1406.

141. Wang C, Ji D, Chen J, Shao Q, Li B, Liu J, et al. Hepatitis due to Reactivation of Hepatitis B Virus in Endemic Areas Among Patients With Hepatitis C Treated With Direct-acting Antiviral Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* janv 2017;15(1):132-6.
142. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, Ajao A, Jones SC, Meyer T, et al. Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus: A Review of Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Ann Intern Med.* 6 juin 2017;166(11):792-8.
143. Chen G, Wang C, Chen J, Ji D, Wang Y, Wu V, et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Baltim Md.* juill 2017;66(1):13-26.
144. Mücke MM, Backus LI, Mücke VT, Coppola N, Preda CM, Yeh ML, et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* mars 2018;3(3):172-80.
145. Kim NJ, Pearson M, Vutien P, Su F, Moon AM, Berry K, et al. Alcohol Use and Long-Term Outcomes Among U.S. Veterans Who Received Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C Treatment. *Hepatol Commun.* févr 2020;4(2):314-24.
146. Tsui JI, Williams EC, Green PK, Berry K, Su F, Ioannou GN. Alcohol use and hepatitis C virus treatment outcomes among patients receiving direct antiviral agents. *Drug Alcohol Depend.* 1 déc 2016;169:101-9.
147. de Gennaro N, Diella L, Monno L, Angarano G, Milella M, Saracino A. Efficacy and tolerability of DAAs in HCV-monoinfected and HCV/HIV-coinfecting patients with psychiatric disorders. *BMC Infect Dis.* 6 mars 2020;20(1):196.
148. Fiore V, De Vito A, Colpani A, Manca V, Maida I, Madeddu G, et al. Viral Hepatitis C New Microelimination Pathways Objective: Psychiatric Communities HCV Free. *Life Basel Switz.* 13 nov 2022;12(11):1873.
149. Shiner B, Huybrechts K, Gui J, Rozema L, Forehand J, Watts BV, et al. Comparative Effectiveness of Direct-Acting Antivirals for Posttraumatic Stress Disorder in Veterans Affairs Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Am J Epidemiol.* 22 août 2022;191(9):1614-25.
150. Rolland B, Benabadji E, Lada O, Rabiéga P, Fouad F, Hallouche N, et al. FRI381 - Benefits associated with HCV cure in people with mental disorders. *J Hepatol.* 1 juill 2022;77(Supplement 1):S579-80.
151. Rumi MG, Di Marco V, Colombo M. Management of HCV-Related Liver Disease in Hemophilia and Thalassemia. *Semin Liver Dis.* mai 2018;38(2):112-20.
152. Foster GR, Asselah T, Kopecky-Bromberg S, Lei Y, Asatryan A, Trinh R, et al. Safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C in patients aged 65 years or older. *PLoS One.* 2019;14(1):e0208506.
153. De Santis A, Maggi D, Lubrano Lobianco F. Safety and efficacy of directly-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C virus in elderly people. *Aging Med Milton NSW.* déc 2021;4(4):304-16.
154. Pugliese N, Giorgini A, Maggi D, Capogreco A, Dibenedetto C, Lubrano Lobianco F, et al. Directly acting antivirals are safe and effective in HCV positive patients aged 80 years and older: a multicenter real-life study. *Expert Opin Drug Saf.* juill 2021;20(7):839-43.
155. Pariente A, Arpurt JP, Remy AJ, Rosa-Hezode I, Causse X, Heluwaert F, et al. Effects of Age on Treatment of Chronic Hepatitis C with Direct Acting Antivirals. *Ann Hepatol.* 2019;18(1):193-202.

156. Lee J, Ahn SB, Yim SY, An J, Jun DW, Ko MJ, et al. Efficacy and safety of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus in elderly patients ( $\geq 65$  years old): A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* juill 2022;29(7):496-517.
157. Djaogol T, Fontaine H, Baudoin M, Protopopescu C, Marcellin F, Dorival C, et al. Effectiveness of direct-acting antivirals for chronic hepatitis C treatment in migrant and non-migrant populations in France. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* oct 2021;41(10):2328-40.
158. Doffoel M, Ernwein F, Chaffraix F, Haumesser L, Tripon S, Bader R, et al. Characteristics and care of chronic hepatitis C treated with direct-acting antivirals in migrants. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1 juin 2022;34(6):664-70.
159. Gupta N, Mbituyumuremyi A, Kabahizi J, Ntaganda F, Muvunyi CM, Shumbusho F, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Rwanda with ledipasvir-sofosbuvir (SHARED): a single-arm trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* févr 2019;4(2):119-26.
160. Kateera F, Shumbusho F, Manirambona L, Kabihizi J, Murangwa A, Serumondo J, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-velpatasvir to treat chronic hepatitis C virus infection in treatment-naïve patients in Rwanda (SHARED-3): a single-arm trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* juin 2022;7(6):533-41.
161. Kraiden: Real-world effectiveness of sofosbuvir/velpatasvir... - Google Scholar [Internet]. [cité 4 déc 2022]. Disponible sur: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Real-world%20effectiveness%20of%20sofosbuvir%2Fvelpatasvir%2Fvoxilaprevir%20as%20a%20hepatitis%20C%20virus%20infection%20salvage%20treatment&author=M.%20Kraiden&publication\\_year=2019](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Real-world%20effectiveness%20of%20sofosbuvir%2Fvelpatasvir%2Fvoxilaprevir%20as%20a%20hepatitis%20C%20virus%20infection%20salvage%20treatment&author=M.%20Kraiden&publication_year=2019)
162. Lok AS, Gardiner DF, Hézode C, Lawitz EJ, Bourlière M, Everson GT, et al. Randomized trial of daclatasvir and asunaprevir with or without PegIFN/RBV for hepatitis C virus genotype 1 null responders. *J Hepatol.* 1 mars 2014;60(3):490-9.
163. Wyles D, Weiland O, Yao B, Weilert F, Dufour JF, Gordon SC, et al. Retreatment of patients who failed glecaprevir/pibrentasvir treatment for hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 1 mai 2019;70(5):1019-23.
164. Basu P, Shah NJ, John N, Aloysius M, Brown R. Sofosbuvir and ledipasvir versus sofosbuvir and simeprevir combination therapy in the management of acute hepatitis C: a randomized open label prospective clinical pilot study. SLAM C study. Interim data. In: *Hepatology.* WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2015. p. 736A-736A.
165. Rockstroh JK, Bhagani S, Hyland RH, Yun C, Dvory-Sobol H, Zheng W, et al. Ledipasvir-sofosbuvir for 6 weeks to treat acute hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection in patients with HIV coinfection: an open-label, single-arm trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* mai 2017;2(5):347-53.
166. Deterding K, Spinner CD, Schott E, Welzel TM, Gerken G, Klinker H, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection (HepNet Acute HCV IV): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis.* févr 2017;17(2):215-22.
167. Matthews GV, Bhagani S, Van der Valk M, Rockstroh J, Feld JJ, Rauch A, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 vs. 6 weeks for the treatment of recently acquired hepatitis C infection. *J Hepatol.* oct 2021;75(4):829-39.
168. Martinello M, Orkin C, Cooke G, Bhagani S, Gane E, Kulasegaram R, et al. Short-Duration Pan-Genotypic Therapy With Glecaprevir/Pibrentasvir for 6 Weeks Among People With Recent Hepatitis C Viral Infection. *Hepatol Baltim Md.* juill 2020;72(1):7-18.

169. Khoury J, Nassar G, Kramsky R, Saadi T. Extrahepatic Malignancies After Treatment with Direct Antiviral Agents for Chronic HCV Infection. *J Gastrointest Cancer*. juin 2020;51(2):584-90.
170. Sakai H, Miwa T, Ikoma Y, Hanai T, Nakamura N, Imai K, et al. Development of diffuse large B-cell lymphoma after sofosbuvir-ledipasvir treatment for chronic hepatitis C: A case report and literature review. *Mol Clin Oncol*. sept 2020;13(3):1.
171. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. sept 2015;63(3):743-52.
172. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. avr 2022;76(4):959-74.



# Participants

---

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail/lecture :

AFEF : Association Française pour l'Etude du Foie

SPILF : Société de Pathologie infectieuse de Langue Française

SFV : Société Française de Virologie

FA : Fédération Addiction

FFA : Fédération Française d'Addictologie

SFMG : Société Française de Médecine Générale

Comede : Comité pour la Santé des Exilés

TRT-5 : Traitement et Recherche Thérapeutique-5

AIDES : Association Française de Lutte contre le VIH et les Hépatites Virales

## Coordinateur

Docteur Françoise Roudot-Thoraval, Hépatologue, Créteil, CHU Henri Mondor

## Groupe de travail

Dr Marion Corouge, hépato-gastro-entérologue et addictologue, Paris, CHU Cochin

Mme Carole Damien, associatif, TRT5 CHV – Actions traitements

Dr Laurence Dumé, pharmacienne, Créteil, CHU Mondor

Dr Slim Fourati, médecin virologue, Créteil, CHU Mondor

Dr Caroline de Kerguenec, hépato-gastro-entérologue, CHG Saint Denis

Dr Florence Lacaille, hépato-gastro-entérologue pédiatre, Hôpital Necker, Paris

Mme Marianne L'henaff Associatif TRT5 CHV – Arcat

Dr Anais Vallet-Pichard, hépato-gastro-entérologue; Paris, CHU Cochin

Pr Jean Pierre Vinel, hépato-gastro-entérologue, Toulouse, CHU Purpan

## Groupe de lecture

Dr Hugues Aumaitre, Infectiologue, CH Perpignan

Dr Antoine Bachelard, Généraliste, Hôpital Bichat, Paris

Dr François Bailly, Hépatologue, CHU Lyon

Pr Stéphane Chevaliez, Virologue CHU Henri Mondor, Créteil

Dr Laurent Cuissard, Hépatologue libéral, La Réunion

Dr Françoise Etchebar, MG addictologue libérale Pau

Dr Bruno Girardet, MG addictologue, CH Chalon sur Saône

Dr Olivier Lefebvre, MG, COMEDE, Kremlin Bicêtre

Pr Ariane Mallat, Hépatologue, CHU Henri Mondor, Créteil

Dr Fadi Meroueh, Addictologue, CHU Montpellier

Dr Laurent Michel, Psychiatre addictologue, Paris

Dr David Michels, Aides, TRT-5

Dr Anne Minello, Hépatologue, CHU Dijon

Dr Pascal Pineau, Virologue, Institut Pasteur, Paris

Pr Lionel Piroth, Infectiologue, CHU Dijon

Dr Ghassan Riachi, Hépatologue, CHU Rouen

Pr Dominique Roulot, Hépatologue, Hôpital Avicenne, Bobigny

Pr Christine Sylvain, Hépatologue, CHU Poitiers

## **Remerciements**

Le CNS, l'ANRS-MIE et la HAS tiennent et la HAS tiennent à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

# Abréviations et acronymes

---

AASLD	American Association for the Study of Liver Disease
Ac	<b>Anticorps</b>
ADN	<b>Acide desoxyribonucléique</b>
Ag	<b>Antigène</b>
AgHBs	<b>Antigène HBs</b> quantitatif
AFEF	<b>Association Française d'Etude du Foie</b>
ALAT	<b>Alanine amino-transférase</b>
AMM	<b>Autorisation de mise sur le marché</b>
ANRS MIE	<b>Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales   Maladies Infectieuses Emergentes</b>
ARN	<b>Acide ribonucléique</b>
ARVs	<b>Antirétroviraux</b>
ASAT	Aspartate amino transférase
ATU	<b>Autorisation temporaire d'utilisation</b>
AADs	<b>Catécovirales hépatocellulaire</b>
Bili	Bilirubine
BOC	Bocéprévir
CHC	Carcinome hépatocellulaire
CNS	<b>Conseil National du Sida et des Hépatites virales</b>
DAC	Daclatasvir
DFGe	Débit de filtration glomérulaire estimé
DS	Dérivation standard
DSV	Dasabuvir
EASL	European Association for the Study of the Liver
EBR	Elbasvir
ECG	Electrogardiogramme
EI	Effets indésirables
EH	European Association for the Study of the Liver Europanoamerica Hepatique
ELISA	<b>Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay</b>
G	Génotype
GLE	Glecaprevir

GZR	Grazoprevir
HAS	<b>Haute Autorité de Santé</b>
HGE	Hépatogastro-entérologue
HR	Hazard Ratio
HRa	Hazard Ratio ajusté
HSH	Hommes qui ont des relations sexuelles avec des hommes
INNTI	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
IDE	<b>Infirmier(ière) diplômé(e) d'état</b>
IFN	Interféron alpha
IFN peg	Interféron pégylé
IgG	<b>Immunoglobuline de type G</b>
IgM	<b>Immunoglobuline de type M</b>
IP	Inhibiteur de protéase
IR	Insuffisance rénale
IS	Immuno-suppresseur
ITT	Intention de traiter
IV	Intra veineux
KDIGO	Kidney Disease : Improving Global Outcomes
LDV	Ledipasvir
LNF	<b>Lonafarnib</b>
LZM	Lymphome de la zone marginale
Med	Médian(e)
MELD	Model of End stage Liver Disease
NS5A	Protéine NS5A
NS5B	Protéine NS5B
OBV/PTV/r	Obitavir/Pasitaprevir/ritonavir Analogues Nucleotidiques
ORa	Odds Ratio ajusté
PA	<b>Personnes âgées</b> Interféron alpha pégylé
PBH	<b>Ponction biopsie hépatique</b>
PBO	Placebo
PCR	<b>Polymerase Chain Reaction</b>
PDV	Perdu de vue
PIB	Pibrentasvir
PK	Pharmaco-cinétique

PLQ	Plaquettes
PP	Per protocole
RAS	Mutations de résistance
RBV	Ribavirine
RCP	<b>Réunion de Concertation Pluridisciplinaire</b>
RPC	<b>Recommandations pour la Pratique Clinique</b>
RR	<b>Reverse</b> Transcritase - Polymerase Chain Reaction
RRP	Résultats rapportés par les patients
RT-PCR	Reverse Transcritase -Polymerase Chain Reaction
RTV	<b>Ritonavir</b>
RVS	<b>Réponse virologique soutenue</b>
SC	<b>Sous-cutané</b>
Sd	Syndrome
SIM	Siméprévir
SOF	Sofosbuvir
TAF	Tenofovir alafenamide
TH	Transplantation hépatique
TDF	Ténofovir disoproxil fumarate
TP	Taux de prothrombine
TPV	Télaprévir
TR	Transplantation rénale
TS	Transfusion sanguine
TSO	Traitement de substitution opioïde
UDIV	Usager de drogue intraveineuse
UK	United Kingdom
VEL	Velpatasvir
VHB	<b>Virus de l'hépatite B</b>
VHC	<b>Virus de l'hépatite C</b>
VHD	<b>Virus de l'hépatite delta</b>
VIH	<b>Virus de l'immunodéficience humaine</b>
VOX	Voxilaprevir

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

