

**ACTUALISATION STGE 2021
DES RECOMMANDATIONS
DU TRAITEMENT
DE L'HEPATITE VIRALE C**

SOMMAIRE

- I.** INTRODUCTION
- II.** BUT DU TRAITEMENT
- III.** INDICATIONS ET CONTRE INDICATIONS DU TRAITEMENT
- IV.** BILAN PRETHERAPEUTIQUE
- V.** MOYENS THERAPEUTIQUES
- VI.** MODALITES THERAPEUTIQUES CHEZ LE NON CIRRHOTIQUE
ET EN CAS DE CIRRHOSE COMPENSEE CHILD PUGH A
- VII.** SURVEILLANCE DES PATIENTS TRAITES
- VIII.** TRAITEMENT DES GROUPES PARTICULIERS
- IX.** RETRAITEMENT APRES ECHEC D'UN TRAITEMENT ORAL
- X.** TRAITEMENT DE L'HEPATITE AIGUE C

TRAITEMENT DE L'HEPATITE VIRALE C

I. INTRODUCTION

L'hépatite virale C constitue un problème de santé publique ; selon les données de l'enquête nationale Tunisienne sa prévalence en Tunisie serait de 0,87% dans la population générale.

Après une infection aiguë par le virus de l'hépatite C (VHC), plus de 2/3 des patients évoluent vers la chronicité et de là vers la cirrhose exposant le malade aux risques de complications liées à l'hypertension portale et à l'insuffisance hépatocellulaire et au risque de dégénérescence. Le retentissement économique de l'infection par le VHC est considérable du fait d'une importante morbidité et mortalité associées à la cirrhose et au carcinome hépatocellulaire.

La Tunisie s'est engagée de mettre en application un plan national d'élimination de l'hépatite virale C 2016-2023. L'objectif de ce plan national est d'éliminer cette infection en se basant sur, un accès universel à des soins et à un traitement efficace selon le consensus national de 2015. L'élimination est définie comme une diminution de 90 % des nouvelles infections, associée à une réduction de la mortalité liée au VHC de 65 %.

Depuis le consensus de la STGE 2015, plusieurs progrès thérapeutiques ont été réalisés, notamment après l'introduction du traitement oral en 2016. De même, les différentes sociétés savantes internationales ont actualisé leurs recommandations. Il est devenu alors nécessaire d'actualiser notre consensus national.

Les experts se sont

proposé de répondre aux questions suivantes:

- 1- Quel est le but du traitement de l'hépatite chronique virale C (HCVC) ?
- 2- Quelles sont les indications et les contre-indications du traitement de l'hépatite chronique virale C?
- 3- Quel bilan pré thérapeutique réalisé?
- 4- Quels sont les moyens et les modalités thérapeutiques actuellement validés?
- 5- Comment surveiller un patient sous traitement ?
- 6- Comment traiter les formes particulières d'HCVC?
- 7- Quelle conduite à tenir après échec d'un traitement oral ?
- 8- Comment traiter l'hépatite aigue C ?

II. BUT DU TRAITEMENT DE L'HEPATITE CHRONIQUE C

Le but du traitement de l'hépatite chronique C est de guérir l'infection par le VHC, afin de prévenir les complications hépatiques et les maladies extra-hépatiques liées au virus. Le traitement permettra également d'améliorer la qualité de vie et de prévenir la transmission du VHC.

Le but du traitement est l'obtention d'une **réponse virologique soutenue (RVS)** définie par un ARN du VHC indétectable 12 ou 24 semaines après la fin du traitement.

III. INDICATIONS ET CONTRE INDICATIONS DU TRAITEMENT

1. Indications

En Tunisie, tous les patients porteurs du VHC ayant un bilan pré thérapeutique complet sont éligibles au traitement indépendamment du stade de la fibrose.

Toutefois, le traitement doit être envisagé sans délai chez les patients:

- avec fibrose sévère (score METAVIR F3) ou cirrhose
- avec des manifestations extra-hépatiques cliniquement significatives
- avec récurrence de l'hépatite virale C après transplantation hépatique
- à risque d'évolution rapide en raison de comorbidités concomitantes (receveurs d'organes solides ou de cellules souches non hépatiques, co-infection VHB, diabète) et chez les personnes à haut risque de transmission du VHC (femmes enceintes, hémodialysés, personnes incarcérées).

2. Contre-indications

Le traitement n'est généralement pas recommandé chez les patients avec espérance de vie limitée en raison de comorbidités non liées au foie.

Les contre-indications au traitement par les antiviraux à action directe (AAD) sont peu nombreuses. L'utilisation de certains inducteurs du cytochrome P450 (CYP) / glycoprotéine P (P-gp) (comme la carbamazépine et la phénytoïne) sont des contre-indications avec tous les schémas thérapeutiques avec un risque élevé d'échec virologique.

Les schémas thérapeutiques comprenant un inhibiteur de protéase NS3-4A, ne doivent pas être utilisés chez les patients atteints d'une cirrhose Child-Pugh B ou C décompensée, en raison d'une concentration plus élevée chez ces patients avec un risque de toxicité associé.

Le Sofosbuvir doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale ($DFGe < 30 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$).

IV. BILAN PRE THERAPEUTIQUE

1. Evaluation virologique

- Quantification de l'ARN du VHC (exprimée en UI/ml) par une technique sensible dont le seuil de détection est ≤ 15 UI/ml.
Si la charge virale est indétectable, un contrôle de la virémie après 12 (24 semaines) est nécessaire afin de confirmer l'éradication du VHC.
- Détermination du génotype du VHC (et de ses sous-types) en utilisant une technique de dernière génération (non indispensable si un traitement anti-viral pangénotypique est disponible).

2. Recherche et évaluation des co-morbidités

Cette étape consiste à rechercher les facteurs aggravant l'évolution de la fibrose hépatique, une autre maladie hépatique ou une co-morbidité qui pourraient conditionner le choix du traitement anti-viral et la surveillance ultérieure.

- La recherche d'une association à une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) par le dosage de : AgHBs, Ac anti-HBc et Ac anti HBs. Les patients n'ayant pas eu de contact avec le VHB devraient être vaccinés contre le VHB.
- La recherche d'une coinfection VHC-VIH par la réalisation d'une sérologie HIV.
- La réalisation d'une sérologie de l'hépatite A (IgG anti-VHA), une vaccination contre le VHA devrait être réalisée si cette sérologie est négative.
- La recherche et la quantification de la consommation éthylique. Une consommation de plus de 21 verres par semaine chez l'homme et de plus de 14 verres par semaine chez la femme ou plus de 6 verres en une seule occasion définit une consommation excessive d'alcool selon les critères de l'OMS. Une consultation d'addictologie est parfois nécessaire.
- La recherche d'une intoxication tabagique et d'une consommation de cannabis. Le sevrage doit être fortement conseillé. Une consultation d'addictologie est parfois nécessaire.

- La recherche d'un diabète, d'un surpoids ou d'une obésité, d'une dyslipidémie, d'une maladie métabolique ou d'une cardiopathie. Ces co-morbidités doivent être évaluées, une prise en charge spécialisée est nécessaire.
- La recherche d'une manifestation extra-hépatique du VHC en cas de symptômes évocateurs.
- L'évaluation de la fonction rénale par le calcul de la clairance rénale.
- L'information complète sur les médicaments pris par le patient et la recherche d'une éventuelle automédication. Pour vérifier une interaction médicamenteuse ou une contre-indication à une Co-médication, veuillez consulter ce site: www.hep-druginteractions.org

3. Evaluation de la sévérité de la maladie hépatique

L'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique doit être systématique avant d'entreprendre un traitement antiviral. Elle permet de rechercher une fibrose avancée (F3 ou F4) qui constitue un facteur pronostique impliquant une surveillance ultérieure prolongée et pourrait modifier le choix thérapeutique. L'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique doit rechercher en premier lieu des signes cliniques, biologiques, radiologiques faisant évoquer le diagnostic de cirrhose. Même si la cirrhose est cliniquement évidente, les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique ont un intérêt pronostique.

En cas de cirrhose, le dépistage des varices œsophagiennes repose sur l'endoscopie oeso-gastro-duodénale. L'adoption des critères de Baveno VI pourrait nous permettre d'éviter la réalisation d'une endoscopie digestive haute dans 21% des cas avec un risque de manquer des varices nécessitant un traitement de 1,6%.

Les performances des tests non invasifs dans l'évaluation de la fibrose dans l'infection virale C et particulièrement dans le diagnostic de la fibrose sévère sont actuellement validées et ne sont plus à confronter aux performances de la ponction biopsie hépatique (PBH). Cela repose sur des marqueurs sanguins ou des méthodes

physiques reposant sur la mesure de l'élasticité hépatique.

Plusieurs marqueurs sériques ou biomarqueurs ont été évalués au cours de l'HCC. Il s'agit soit marqueurs directs mesurant la dégradation de la matrice extracellulaire ou du collagène soit indirects reposant principalement sur des scores intégrant plusieurs paramètres.

Ces scores sont soit calculés facilement à partir de paramètres sériques simples (APRI, FIB-4) soit plus complexes calculés par des logiciels intégrant plusieurs paramètres biologiques (Fibrotest[®], Fibromètre[®],...).

Les scores APRI et FIB-4 sont simples, peu coûteux, et les informations qu'ils fournissent sont fiables, mais elles peuvent manquer de sensibilité dans les populations africaines. En effet, dans une étude Tunisienne publiée en 2012, des performances médiocres du score APRI comparativement à la PBH ont été retrouvées chez 140 patients, ces performances étaient encore plus faibles en cas de cirrhose.

Les méthodes physiques reposent sur la mesure de la vitesse de propagation d'une onde de cisaillement créée dans le parenchyme hépatique. La vitesse de propagation de cette onde est proportionnelle à la dureté du parenchyme.

La technique la plus ancienne est la « Vibration Controlled Transient Elastography » (VCTE) sur laquelle repose l'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan[®])

Ce module est de plus en plus intégré dans les échographes permettant l'étude d'une fenêtre plus large choisie par l'opérateur et l'obtention d'une cartographie précise. Deux techniques d'élastométrie ultrasonore associées à des échographes ont été largement évaluées et validées: ARFI de Siemens (VTQ[®]) et SWE de Supersonic Imagine (Aixplorer[®]).

La combinaison de différents tests sanguins ou la combinaison de mesure de l'élasticité hépatique et d'un test sanguin améliore la précision.

La ponction biopsie hépatique n'est pas indiquée en première intention dans le bilan pré-thérapeutique d'une infection virale C (caractère invasif, problème d'échantillonnage et disponibilité de moyens non invasifs performants). Elle est indiquée en cas de suspicion d'une maladie hépatique associée.

En pratique, le bilan pré-thérapeutique systématique d'une infection virale C doit comprendre :

- Interrogatoire : quantification de la consommation d'alcool, du tabagisme, recherche d'une consommation de cannabis ou autre drogue ; recherche de tares associées ; information complète sur la prise médicamenteuse
- Examen : Indice de masse corporelle, examen du foie, recherche de signes cliniques d'hypertension portale et d'insuffisance hépato-cellulaire
- Bilan : PCR quantitative de l'ARN du VHC, génotypage du VHC, NFS, TP, Albuminémie, ASAT, ALAT, GGT, PAL, Bilirubinémie, Glycémie à jeun, cholestérolémie, triglycéridémie, créatininémie, sérologie virale B, sérologie virale A, sérologie HIV, Cryoglobulinémie.
- Evaluation de la fibrose par un moyen non invasif : biomarqueurs et/ou mesure de l'élasticité hépatique
- Echographie abdominale pour le dépistage du carcinome hépato-cellulaire en cas de fibrose sévère (>F3).
- Dépistage des varices œsophagiennes par une endoscopie digestive haute en cas de cirrhose.

V. MOYENSTHERAPEUTIQUES

1-Sofosbuvir (SOF)

- Présentation: Comprimés à 400 mg
- Posologie : 1 comprimé par jour le matin (avec la nourriture)
- Mécanisme d'action: c'est un agent antiviral direct, inhibiteur nucléotidique de laNS5B
- Spectre d'action : Il a une action pangénotypique
- Métabolisme : cette prodrogue nucléotidique est rapidement absorbée dans les 2 heures qui suivent la prise et subit un effet de premier passage hépatique important aboutissant à la formation du métabolite actif (Analogue nucléotidique de l'uridine triphosphate) mais aussi de métabolites inactifs notamment le GS- 331007 qui représente 90 % de l'exposition systémique aux composés issus du Sofosbuvir.
- Élimination: le Sofosbuvir a une élimination rénale (80%) et fécale (15%). La majorité du Sofosbuvir urinaire est son métabolite le GS-331007 (78%).La clairance rénale étant la voie principale d'élimination du Sofosbuvir GS- 331007.
- Les principaux effets indésirables sont l'asthénie et les céphalées (> 20%).
- Interactions médicamenteuses : Le Sofosbuvir n'est pas métabolisé par le cytochrome P450. Il est transporté par la protéine P-gp (P-glycoprotéine). Ainsi les médicaments qui sont de puissants inducteurs de P-gp (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne) diminuent significativement les concentrations plasmatiques de Sofosbuvir et pourraient ainsi diminuer son efficacité.

De ce fait, le Sofosbuvir ne doit pas être administré avec les médicaments inducteurs de P-gp. Le Sofosbuvir ne doit pas être administré avec l'amiodarone du fait du risque de bradycardie sévère.

2. Sofosbuvir (SOF)/Ledipasvir (LDV)

- Présentation : comprimés associant Sofosbuvir 400 mg et Ledipasvir 90 mg
- Posologie : 1 comprimé par jour.
- Mécanisme d'action : Le **Ledipasvir** est un médicament de la classe des inhibiteurs de NS5A.
- Élimination : L'élimination du Ledipasvir est principalement biliaire sous forme inchangée. Les demi-vies médianes de Sofosbuvir et de son métabolite principal (GS- 331007) après administration de Sofosbuvir+Ledipasvir sont respectivement de 0,5 et 27 heures.

L'exposition plasmatique au Ledipasvir (AUC) est identique chez les sujets contrôles et chez les sujets avec insuffisance hépatique sévère.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients avec insuffisance rénale minime ou modérée.

- Les principaux effets indésirables de l'association Sofosbuvir + Ledipasvir sont l'asthénie et les céphalées.
- Les interactions médicamenteuses décrites avec le Sofosbuvir sont aussi décrites avec l'association Sofosbuvir + Ledipasvir. Les transporteurs de cette association sont la P-gp et la BCRP (Breast Cancer Resistant Protein).

La co-administration de médicaments qui inhibent P-gp et/ou BCRP pourrait augmenter l'exposition au Sofosbuvir et au Ledipasvir avec cependant un retentissement clinique peu important. Par contre, il faut être prudent avec les substrats de P-gp comme la digoxine et le dabigatran mais aussi d'autres médicaments transportés par ces protéines (amlodipine, buprenorphine, carvedilol, ciclosporine).

La co-administration d'amiodarone est contre-indiquée du fait du risque de bradycardie. L'utilisation de rosuvastatine n'est pas recommandée et des interactions avec d'autres statines ne sont pas exclues.

La solubilité du Ledipasvir diminue lorsque le pH augmente. Les médicaments

qui augmentent le pH intra-gastrique pourraient donc diminuer les concentrations de Ledipasvir. Les anti-H2 ou les inhibiteurs de la pompe à protons doivent donc être pris soit en même temps que le Ledipasvir soit 12 heures plus tard.

3. Sofosbuvir (SOF) / Velpatasvir (VEL)

- Présentation: Le Sofosbuvir et le Velpatasvir sont disponibles en un seul comprimé contenant une association à dose fixe de 400 mg de Sofosbuvir et 100 mg de Velpatasvir.
- Posologie : un comprimé une fois par jour avec ou sans nourriture.
- Mécanisme d'action : le Sofosbuvir est un inhibiteur de l'ARN polymérase ou protéine NS5B qui est une protéine non structurale du virus de l'hépatite C. Le Velpatasvir est un inhibiteur du VHC ciblant la protéine NS5A, qui est essentielle pour la réplication de l'ARN et l'assemblage des virions du VHC.
- Cible génotypique : le Sofosbuvir et le Velpatasvir ont une action pangénotypique.
- Métabolisme : le Velpatasvir est métabolisé in vitro par les cytochromes CYP2B6, CYP2C8 et CYP3A4.

Le Velpatasvir est rapidement absorbé avec une concentration plasmatique maximale 1,5 à 2,5 heures après l'absorption. Dans le plasma, il est transporté essentiellement par les protéines P-gp et BCRP. La demi-vie médiane du Velpatasvir après administration du Sofosbuvir et du Velpatasvir est d'environ 15 h.

- Élimination : L'excrétion biliaire est la voie principale d'élimination pour le Velpatasvir. Aucune modification de dose n'est nécessaire chez les patients avec insuffisance hépatique même sévère (cirrhose Child C).
- Interactions médicamenteuses et contre indications : Les médicaments contre-indiqués avec la prise de Velpatasvir sont les suivants : rifampicine,

rifabutine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, et le millepertuis.

La solubilité du Velpatasvir diminue avec l'augmentation du pH. La prise d'inhibiteurs de la pompe à protons est fortement déconseillée au cours du traitement par Velpatasvir. En cas de nécessité, le Velpatasvir doit être pris avec de la nourriture et 4 heures avant la prise de l'inhibiteur de la pompe à protons avec une dose maximale équivalente à 20 mg d'oméprazole. L'association Sofosbuvir/Velpatasvir augmente l'exposition au Tenofovir. De ce fait, la fonction rénale doit être surveillée chez les patients traités par Tenofovir.

- **Effets indésirables** : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques de phase III sont les céphalées et la fatigue. La fréquence de ces événements est similaire chez les patients qui ont reçu le placebo.

4. Sofosbuvir (SOF) / Velpatasvir (VEL)/Voxilaprevir (VOX)

- **Présentation**: le Sofosbuvir, le Velpatasvir, et le Voxilaprevir sont disponibles en un seul comprimé contenant une association à dose fixe de 400mg de Sofosbuvir, 100 mg de Velpatasvir et 100 mg de Voxilaprevir.
- **Posologie** : un comprimé une fois par jour à prendre avec de la nourriture.
- **Mécanisme d'action** : Cette combinaison comporte en plus de l'association Sofosbuvir/Velpatasvir décrite plus haut du Voxilaprevir qui est un inhibiteur pangénotypique de la protéase NS3/4A du VHC.
- **Métabolisme**: le Voxilaprevir est métabolisé lentement in vitro par le cytochrome CYP3A4. Le Voxilaprevir est rapidement absorbé avec des pics plasmatiques médians atteints 4 heures après l'administration de la dose. L'AUC du Voxilaprevir était de 112 % à 435 % plus élevée en cas d'administration avec de la nourriture. La demi-vie médiane du Voxilaprevir après administration en association avec du Sofosbuvir et du

Velpatasvir est d'environ 33 h. La concentration plasmatique du Voxilaprevir est peu modifiée en cas d'insuffisance rénale sévère. L'insuffisance hépatique modérée ou sévère augmente l'AUC plasmatique du Voxilaprevir d'un facteur 3 à 5 et constitue donc une contre-indication à sa prescription.

- Élimination : le Voxilaprevir est éliminé principalement par voie biliaire sous forme inchangée.
- Interactions médicamenteuses et contre indications : le Velpatasvir et le Voxilaprevir sont des inhibiteurs des transporteurs de médicaments P-gp, de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), du polypeptide de transport d'anions organiques (OATP) 1B1 et OATP1B3. Leur co-administration avec des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs peut augmenter l'exposition à ces médicaments. Le dabigatranétexilate (un substrat du P-gp) et la rosuvastatine (substrats de l'OATP1B et du BCRP) sont contre-indiqués. La co-administration avec des médicaments qui sont de puissants inducteurs de la glycoprotéine P (P-gp) et/ou de puissants inducteurs du cytochrome P450 n'est pas recommandée. La co-administration avec des médicaments contenant de l'éthinylestradiol comme les contraceptifs oraux combinés ou les anneaux vaginaux contraceptifs est contre indiquée.
- Effets indésirables : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les céphalées, les nausées et la diarrhée. Les troubles digestifs sont plus fréquents avec l'association Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir par rapport à l'association Sofosbuvir/Velpatasvir.

5. Glecaprevir (GLE)/ Pibrentasvir(PIB)

- Présentation et Posologie : la dose recommandée est de 300mg/120mg (trois comprimés de 100mg/40mg) pris oralement, une fois par jour avec de

la nourriture.

- Mécanisme d'action: Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB) est une association fixe de deux antiviraux d'action directe (AAD):
 - LePibrentasvir, inhibiteur de la polymérase NS5A
 - LeGlecaprevir, inhibiteur de la protéase NS3A/4A
- Cible génotypique: Action pan-génotypique
- Métabolisme: Le GLE et le PIB ont un métabolisme faible. Ils ont une faible activité inhibitrice des CYP1A2 et CYP3A, n'inhibent pas CYP2D6 et CYP2C19, et n'affectent pas CYP2C9.
- Élimination: le GLE et le PIB sont principalement excrétés par voie bilio-fécale avec récupération de 92,1% et 96,6% de la dose administrée dans les fèces, respectivement. La demi-vie de l'élimination du GLE et du PIB est respectivement de 6 et de 13 heures.
- Interactions médicamenteuse: Le Glecaprevir et le pibrentasvir sont des inhibiteurs de la P-gp, du BCRP, OATP1B1 et OATP1B3.
 - La Co-administration avec le GLE/PIB peut augmenter la concentration de médicaments qui sont des substrats de la P-gp (exemple le dabigatranetexilate qui est contre-indiqué en raison d'une augmentation de son exposition de 2,4 fois), le BCRP (tel que la rosuvastatine qui nécessite une réduction de dose), ou OATP1B1/3 (tel que l'atorvastatine ou simvastatine qui sont contre-indiquées). Pour les autres substrats de P-gp, BCRP ou OATP1B1/3, l'adaptation de la dose doit être considérée.
 - Les concentrations de GLE/PIB peuvent être réduites par des médicaments inducteurs puissants de la P-gp et du CYP3A tels que la rifampicine, la carbamazépine, le millepertuis ou la phénytoïne, entraînant une réduction de l'effet thérapeutique ou une perte de réponse virologique. La Co-administration avec ceux-ci, ou d'autres inducteurs puissants, est contre-indiqué. Un effet similaire ne peut être exclu avec des inducteurs modérés,

comme l'oxcarbazépine et l'eslicarbazépine, et la Co-administration de ces médicaments n'est pas recommandée.

- Les médicaments qui inhibent la Pgp et le BCRP peuvent augmenter l'exposition plasmatique du GLE/PIB. De même, les inhibiteurs d'OATP1B1/3, tels que la cyclosporine, le darunavir et le lopinavir peuvent également augmenter la concentration de glecaprevir.
 - Il faut être prudent lors de la co-administration de médicaments qui utilisent le CYP3A.
 - Pour les femmes en âge de procréation, une utilisation concomitante avec des molécules de contraception contenant de l'éthinylestradiol est contre-indiquée en raison du risque d'élévation des ALAT. La contraception par un progestatif est autorisée.
 - Comme pour les autres AAD, la solubilité du glecaprevir diminue lorsque le pH augmente. La Cmax du glecaprevir diminue en moyenne de 64% lorsqu'il est Co-administré avec de l'oméprazole à 40 mg. La licence indique qu'aucun changement de dose n'est recommandé. Cependant, la prescription de doses d'oméprazole supérieures à 40 mg ou équivalent avec le Glecaprevir/Glecaprevir/et le pibrentasvir n'a pas été étudiée et peut conduire à une diminution plus importante de la concentration du Glecaprevir.
- Contre-indications :
- GLE/PIB est contre-indiqué chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh classe B-C)
 - Une adaptation de la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale n'est pas nécessaire. GLE/PIB peut donc être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale avancée.
- Effets indésirables : GLE/PIB est généralement bien toléré ; les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les céphalées et une fatigue.

6. Grazoprevir (GZR) /Elbasvir (EBR)

- Présentation et Posologie : Le Grazoprevir (100 mg) est associé à l'Elbasvir (50 mg) sous forme d'un comprimé avec une seule prise par jour.
- Mécanisme d'action : Le Grazoprevir est un inhibiteur de protéase NS3/4A. L'Elbasvir est un inhibiteur de la polymérase NS5A.
- Cible génotypique : L'association Grazoprevir et Elbasvir n'a une action que sur les génotypes 1 et 4 du VHC.
- Métabolisme : Le métabolisme de ces deux molécules est essentiellement hépatique. Le Grazoprevir est un substrat du CYP3A4, de la P-gp et de l'OATP1B1/3, et un inhibiteur de CYP2C8, 3A4 et UGT1A1.

L'Elbasvir est un substrat du CYP3A4, de la P-gp et de l'OATP. La demi-vie du Grazoprevir est de 24 h et celle de l'Elbasvir est de 31 heures.

- Élimination : Le Grazoprevir et l'Elbasvir sont partiellement métabolisés par le CYP3A4, mais aucun métabolite circulant n'est détecté dans le plasma. La principale voie d'élimination est biliaire.
- Interactions médicamenteuses et contre indications : L'association Grazoprevir/Elbasvir est contre-indiquée avec un certain nombre de médicaments pouvant influencer les concentrations plasmatiques de deux molécules et en modifier l'efficacité. C'est le cas de : phénytoïne, carbamazépine, bosentan, étravirine, modafinil, millepertuis, rifampicine, efavirenz, névirapine, étravirine, atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir, cobicistat, ciclosporine. Les données pharmacocinétiques issues d'études réalisées chez des patients avec une insuffisance hépatique ont démontré une diminution des concentrations plasmatiques d'Elbasvir en cas de cirrhose Child-Pugh A (40%), Child-Pugh B (28%) et Child-Pugh C (12%).

En revanche, l'exposition au Grazoprevir est augmentée chez les patients avec une cirrhose Child-Pugh A (70%), Child-Pugh B (5 fois) et Child-

Pugh C (12 fois).

Ainsi, il n'est pas recommandé d'utiliser l'association Grazoprévir/ Elbasvir chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) ou sévère (Child-Pugh C). Cependant, son utilisation est possible en cas de cirrhose Child A et chez les sujets ayant une insuffisance rénale, sans aucune modification de dose.

Cette association peut être utilisée chez les patients hémodialysés.

- Effets indésirables : Dans les essais cliniques de phase II et III, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la fatigue et les céphalées. Moins de 1% des sujets ont eu un taux de transaminases supérieur à 5 N sans conséquence clinique et se normalisant à l'arrêt du traitement.

7. Paritaprevir (PTV), Ritonavir, Ombitasvir (OBV) et Dasabuvir (DSV)

- Mécanisme d'action et présentations :
 - Le Paritaprevir est un inhibiteur de la protéase(NS3A). Il est métabolisé par le CYP 3 A4 et il est administré avec une faible dose de Ritonavir qui n'a pas d'action antivirale mais qui est un booster pharmacocinétique.
 - Ombitasvir est un inhibiteur de la NS5A, il est administré à dose fixe en association avec le Paritaprevir /Ritonavir dans un même comprimé (Viekirax®). Le comprimé contient 75mg de Paritaprevir ,50mg de Ritonavir et 12,5mg d'Ombitasvir.
 - Le Dasabuvir est un inhibiteur non nucléosidique de la RNA polymérase(NS5B). Il se présente sous forme de comprimé de 250mg (Exviera®).
- Posologies: La dose de l'association Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir est de 2 comprimés une fois/j (le matin avec le petit déjeuner).
La dose recommandée du Dasabuvir est de 1 comprimé deux fois par jour (matin et soir) avec les repas.

- Cible génotypique : L'association Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir et Dasabuvir est appelée 3D et agit sur le génotype 1.
L'association Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir est appelée 2D et agit sur le génotype 4.
- Métabolisme et élimination : Le Paritaprevir et l'Ombitasvir sont excrétés principalement dans les selles.
Le Dasabuvir est métabolisé dans le foie et son principal métabolite est éliminé par voie biliaire et fécale.
- Contre indications :
Chez les sujets ayant une cirrhose compensée (Child Pugh A) aucun ajustement des doses n'est nécessaire.
Par contre cette association n'est pas recommandée chez les cirrhotiques Child Pugh B et est contre indiquée chez les cirrhotiques Child Pugh C.
- Interactions médicamenteuses : (Atorvastatine, Simvastatine, Lovastatine), le Gemfibrozil, la Quétiapine et certains antirétroviraux.
- Effets indésirables : les plus fréquents sont l'asthénie, les nausées, l'insomnie et le prurit. Les effets indésirables sévères sont rares <2.5%.

VI. MODALITES THERAPEUTIQUES CHEZ LES PATIENTS AYANT UNE HEPATITE CHRONIQUE VIRALE NON CIRRHOTIQUE ET AYANT UNE CIRRHOSE COMPENSEE CHILD A

Le traitement actuel de l'HVC a beaucoup progressé après l'apparition des nouveaux antiviraux directs. Ces antiviraux directs et surtout de 2^{ème} génération ont permis d'obtenir des résultats supérieurs à ceux des traitements précédents avec des RVS souvent supérieures à 90%. Des associations thérapeutiques ont permis d'administrer ces médicaments pendant une durée plus courte et sont mieux tolérés.

Ainsi, à l'ère où il est possible de traiter par des médicaments mieux tolérés et significativement plus efficaces, **les traitements à base d'interféron ne doivent plus être proposés.**

Les modalités thérapeutiques dépendent de 3 éléments :

1. Le génotype viral
2. La sévérité de l'hépatopathie sous-jacente (absence ou présence de cirrhose)
3. Le statut naïf* ou pré-traité**

*patient jamais traité pour l'infection virale C

** patient pré traité par IFNPEG, IFN PEG et Ribavirine

Vu le développement récent des associations pangénotypiques, celles-ci devraient être privilégiées et recommandées de première intention.

En attendant la mise à disposition des associations pangénotypiques, l'administration de traitements combinés comportant deux molécules est à préférer par rapport aux combinaisons comportant trois molécules et incluant la Ribavirine et ceci afin de limiter les interactions médicamenteuses.

La Ribavirine est administrée à la dose de 1 000 ou 1 200 mg chez les patients <75 kg ou ≥ 75 kg, respectivement.

Par ailleurs, il est recommandé de privilégier les combinaisons comportant le Sofosbuvir à celles sans Sofosbuvir.

1. Génotype 1,2, 4, 5 et6

1.1. Associations pangénotypiques : option à privilégier

➤ ***Absence de cirrhose (Naïf ou Pré traité):***

- ✓ Sofosbuvir + Velpatasvir x 12 semaines
- ✓ Glecaprevir +Pibrentasvir x 8 semaines

➤ ***Cirrhose compensée :***

- ✓ Sofosbuvir + Velpatasvir x 12 semaines
- ✓ Glecaprevir +Pibrentasvir
 - naïf : x 8 semaines
 - pré-traité : x12 semaines

1.2. Dans l'attente de la mise à disposition des associations pangénotypiques

1.2.1. Génotypes 1, 4, 5,6 : Sofosbuvir +Ledipasvir

1.2.1.1. Génotype 1b : Sofosbuvir +Ledipasvir

- Absence de cirrhose
 - Naïf : Sofosbuvir +Ledipasvir x8 semaines
 - Pré-traité : Sofosbuvir+Ledipasvir x12 semaines
- Cirrhose compensée
 - Sofosbuvir+Ledipasvir x12 semaines

1.2.1.2. Génotype non 1b (1a, 4, 5,6)

- Absence de cirrhose ou cirrhose compensée
 - Naïf : Sofosbuvir +Ledipasvir x12 semaines
 - Pré-traité : Sofosbuvir+Ledipasvir+ Ribavirine x12 semaines
Sofosbuvir + Ledipasvir x 24 si contre-indication ou effets indésirables sévères de la Ribavirine

1.2.2. Génotypes 1, 4 : 3D /2D

3D (Paritaprevir , Ritonavir /Ombitasvir et Dasabuvir) ou 2D (Paritaprevir , Ritonavir /Ombitasvir) sont une option thérapeutique chez les patients non cirrhotiques ou avec cirrhose compensée .

- Génotype 1b : 3D x12 semaines
- Génotype 1a :3D +**Ribavirine** :
 - Pas de cirrhose : x12 semaines
 - Cirrhose compensée : x 24 semaines
- Génotype 4: 2D + **Ribavirine** x12 semaines

A noter que chez les patients de génotype 1a et 4 avec contre-indications ou effets indésirables sévères de laRibavirine , la durée du traitement sans Ribavirine est prolongée à 24 semaines.

1.2.3. Génotypes 2 : Sofosbuvir+Ribavirine

- Absence de cirrhose :
 - Sofosbuvir+Ribavirine x 12 semaines
- Cirrhose compensée:
 - Sofosbuvir+Ribavirine x 24 semaines

2. **Génotype 3**

2.1. **Associations pangénotypiques disponibles : option à privilégier**

➤ *Absence de cirrhose*

- ✓ Sofosbuvir + Velpatasvir x 12 semaines
- ✓ Glecaprevir +Pibrentasvir
 - Naïfs : x 8 semaines
 - pré-traité : x12 semaines

➤ *Cirrhose Compensée*

- Sofosbuvir + Velpatasvir + Ribavirine x 12 semaines
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir x 12 semaines
- Glecaprevir +Pibrentasvir
 - Naïf : x 12 semaines
 - pré-traité : x16 semaines

2. 2. **Dans l'attente de la mise à disposition des associations pangénotypiques**

- Sofosbuvir+Ribavirine x 24 semaines

Ci-dessous tableau des recommandations du traitement

Consensus Tunisien de l'HVC 2021

Génotype	Statut cirrhose	Naïf ou prétraité	Sofosbuvir/ Velpatasvir	Glecaprevir/ Pibrentasvir	Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir	Sofosbuvir/ Ledipasvir	Sofosbuvir/ Ribavirine	3D 2D							
1b	Pas de cirrhose	Naïf	12 semaines	8 semaines	Non	8 semaines	Non	12 semaines 3D							
		Prétraité				12 semaines									
	Cirrhose compensée	Naïf		12 semaines											
		Prétraité													
1a, 4,5,6	Pas de cirrhose	Naïf	12 semaines	8 semaines	Non	12 semaines	Non	1a 12 semaines 3D + RBV 4 12 semaines 2D + RBV							
		Prétraité				12 semaines + RBV									
	Cirrhose compensée	Naïf		12 semaines		12 semaines		12 semaines + RBV	12 semaines	1a 24 semaines 3D + RBV 4 12 semaines 2D + RBV					
		Prétraité													
		Pas de cirrhose				Naïf			12 semaines		8 semaines	Non	Non	12 semaines	Non
						Prétraité									
Cirrhose compensée	Naïf	12 semaines	12 semaines	Non	Non	24 semaines	Non								
	Prétraité														
3	Pas de cirrhose	Naïf	12 semaines	8 semaines	Non	Non	24 semaines	Non							
		Prétraité							12 semaines						
	Cirrhose compensée	Naïf		12 semaines + Ribavirine					12 semaines	12 semaines					
		Prétraité									16 semaines				

Recommandations du traitement guidé par le génotype chez l'adulte mono-infecté par le virus de l'hépatite C

VII. SURVEILLANCE DES PATIENTS TRAITES

La surveillance du traitement a pour buts de :

1. Apprécier l'efficacité du traitement
2. Apprécier la tolérance du traitement
3. Suivre au long cours les patients traités en RVS

1. APPRECIER L'EFFICACITE DU TRAITEMENT

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

La RVS repose sur la recherche quantitative d'ARN du VHC qui doit être réalisée à S12 ou S24 après la fin du traitement antiviral.

La guérison est attestée par une charge virale négative à un an du traitement.

2. APPRECIER LA TOLERANCE DU TRAITEMENT ET VERIFIER LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les nouveaux AAD du VHC ont un très bon profil de tolérance et les interruptions thérapeutiques secondaires à des effets indésirables sévères sont rares avec les protocoles sans Interféron. Les effets indésirables les plus courants des AAD sont mineurs et comprennent fatigue, maux de tête, insomnie et nausées.

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

La réalisation d'un hémogramme, un dosage de la créatinine avec calcul de la clairance et un bilan hépatique est recommandée à l'initiation puis à la fin du traitement. En cas de traitement par Ribavirine une surveillance de l'hémogramme est indiquée de façon plus rapprochée.

3. SUIVI AU LONG COURS DES PATIENTS TRAITES EN RVS

- Les patients doivent être informés de la persistance des anticorps anti-VHC après guérison virologique.
- **Les patients ayant des comportements à risque et des risques de réinfection** (tels que toxicomanie, dialyse, polytransfusion...) nécessitent une surveillance annuelle par la recherche quantitative régulière de l'ARN du VHC.
- **Les patients qui ont une réponse virologique soutenue :**
 - **N'ayant pas de fibrose avancée** (c'est-à-dire ceux ayant un stade Metavir F0-F2 ou Fibrotest® $\leq 0,58$ ou FibroScan® < 10 kPa), **ni comorbidités** (consommation d'alcool, syndrome métabolique, co-infection VHB...) sont considérés guéris et doivent être suivis comme des individus qui n'ont jamais eu d'infection par le VHC.
 - **Ayant une maladie hépatique sévère et les patients ayant des comorbidités hépatiques** doivent continuer à bénéficier d'un suivi régulier, et d'une éducation thérapeutique adaptée.
- **Chez les malades cirrhotiques et chez ceux qui présentent une fibrose F3**, il est nécessaire de poursuivre une surveillance périodique semestrielle échographique pour le dépistage du carcinome hépatocellulaire (CHC).
Le contrôle des tests non-invasifs de fibrose n'est pas recommandé.

VIII. TRAITEMENT DES GROUPESPARTICULIERS

1- *TRAITEMENT DE L'HEPATITE CHRONIQUE C AU STADE DE CIRRHOSE DECOMPENSEE :*

Les schémas sans IFN sont les seules options chez les patients infectés par le VHC au stade de cirrhose décompensée (Child-Pugh B ou C), avec ou sans indication pour la transplantation hépatique (TH) , et chez les patients après TH en raison de leur efficacité virologique, facilité d'utilisation, sécurité et tolérance.

Les schémas thérapeutiques contenant des inhibiteurs de protéase sont contre-indiqués chez les patients avec une cirrhose décompensée (Child-Pugh B ou C).

Les patients présentant une cirrhose décompensée ont un plus grand risque de survenue d'événements indésirables d'où la nécessité d'une surveillance clinique et biologique plus étroite.

1.1. Indications du traitement

Le traitement est indiqué qu'il y ait ou non une indication de TH.

Le traitement de l'infection par le VHC avant la transplantation chez les patients en attente de TH a 2 objectifs complémentaires :

- Prévenir l'infection du greffon hépatique après TH
- Stabilisation ou amélioration de la fonction hépatique avant la TH, mais cela pourrait entraîner la sortie du patient de la liste des patients à transplanter.

1.2. Le moment d'instaurer le traitement anti viral

- *Les patients ayant une cirrhose décompensée (Child-Pugh B ou C) et ne figurant pas sur la liste d'attente pour une TH et sans comorbidités concomitantes* qui pourraient avoir un impact sur leur survie doivent être traités en urgence.

- *Les patients ayant une cirrhose décompensée (Child-Pugh B ou C) sans CHC en attente TH avec un score MELD <18–20* doivent être traités avant la transplantation.
- *Les patients ayant une cirrhose décompensés (Child-Pugh B ou C) sans CHC en attente de TH avec un score MELD >18–20* doivent être traités avant transplantation, si le temps d'attente sur la liste de TH dépasse 6 mois.

Dans le cas contraire, ces patients peuvent être transplantés en premier si le greffon est disponible et l'infection par le VHC sera traitée après TH.

1.3. Les moyens thérapeutiques

1.3.1. Associations pangénotypiques: option à privilégier

- ✓ Sofosbuvir + Velpatasvir + Ribavirine x 12 semaines
- ✓ Sofosbuvir + Velpatasvir x 24 semaines (si contre-indication ou effets indésirables sévères de la Ribavirine)

La Ribavirine est prescrite à la posologie de 1000 mg/j si poids < 75 Kg, 1200 mg/j si poids > 75 Kg et peut être débutée à la posologie de 600mg/j puis ajustée progressivement en fonction de la tolérance.

1.3.2. Dans l'attente de la mise à disposition des associations pangénotypiques

➤ *Génotypes 1, 4, 5 et 6*

- ✓ Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirine x 12 semaines
- ✓ Sofosbuvir + Ledipasvir x 24 semaines (si contre-indication ou effets indésirables sévères de la Ribavirine)

➤ *Génotypes 2 et 3*

- ✓ Sofosbuvir + Ribavirine x 24 semaines

2- RECIDIVE DE L'INFECTION VIRALE C APRES TH

La réinfection du greffon par le VHC est universelle chez les patients virémiques au moment de la transplantation.

L'immunosuppression antirejet est associée à une progression rapide de la fibrose avec un risque de cirrhose estimé à 30% à 5 ans. En plus près de 10% des malades développent une hépatite cholestatique fibrosante caractérisée par une cholestase marquée et une évolution rapidement progressive.

L'éradication virale C après TH est associée à une amélioration notable de la survie.

Avec l'avènement d'antiviraux directs hautement efficaces et bien tolérés, le traitement est désormais indiqué pour tous les patients avec une réinfection du greffon et ceci dès que possible dans les suites postopératoires.

Toutefois, les malades transplantés demeurent une population difficile à traiter en raison des interactions potentielles avec les traitements immunosuppresseurs. Le risque d'interactions entre les antiviraux directs et les médicaments antirejets est variable en fonction des molécules. Le Sofosbuvir, le Ledipasvir, le Velpatasvir, et la Ribavirine n'ont pas d'interaction significative avec les anticalcineurines et les antimétabolites. Les combinaisons contenant une antiprotéase et particulièrement les schémas 2D et 3D contenant en plus le Ritonavir, un inhibiteur CYP3A, interagissent avec la majorité des médicaments antirejets et des ajustements posologiques sont nécessaires. Contrairement à l'interféron qui s'associe à un risque accru de rejet de greffe par le biais d'un mécanisme immunologique, le risque de rejet est faible avec les antiviraux directs et serait lié à une clairance augmentée des antirejets soit du fait d'une interaction médicamenteuse soit par une amélioration de la fonction métabolique du foie d'où l'intérêt d'un monitoring rapproché des taux résiduels des immunosuppresseurs en cours du traitement.

Recommandations :

- Le traitement antiviral C doit être considéré chez tous les malades avec une réinfection du greffon.
- Pour les malades nouvellement transplantés, le traitement doit être initié le plus tôt possible après transplantation dès la stabilisation du malade. Le traitement doit être instauré rapidement pour les malades avec une hépatite cholestatique fibrosante ; une fibrose avancée ou une hypertension portale.
- Les schémas thérapeutiques sont les mêmes que ceux recommandés pour les malades avec un foie natif (cf. chapitres IV et VIII-1). Un ajustement préalable des antirejets n'est pas nécessaire avec les associations à base de Sofosbuvir sous réserve d'un monitoring rapproché des concentrations résiduelles. Un ajustement préalable des antirejets et un monitoring rapproché de leurs concentrations résiduelles sont nécessaires avec les associations contenant une antiprotéase.

3- HCC CHEZ LES PATIENTS AVEC CARCINOME HEPATOCELLULAIRE (CHC)

Le risque de CHC dépend de plusieurs facteurs : La sévérité de la fibrose, le genre, l'âge, le diabète et la réponse au traitement. La RVS est associée à une réduction du risque d'incidence de CHC (de novo). Le risque de CHC n'est cependant pas éliminé après une RVS à moyen et à long terme.

3.1. CHC sans cirrhose ou cirrhose compensée avec indication d'un traitement curateur :

Le traitement du CHC sans cirrhose ou cirrhose compensée avec indication d'un traitement curateur sera conduit selon les recommandations générales du traitement de l'hépatite chronique C sans CHC. Le moment idéal d'instaurer le traitement antiviral varie au cas par cas :

3.1.1. Résection hépatique ou ablation percutanée: le traitement antiviral est différé jusqu'à la fin du traitement du CHC. Chez ce groupe de patients, le traitement anti viral peut être différé de 4 à 6 mois afin de consolider le traitement et de confirmer la réponse au traitement curateur du CHC.

3.1.2. Transplantation hépatique : Chez les patients ayant un CHC, sans cirrhose ou avec cirrhose compensée chez qui une TH est indiquée, le moment idéal d'instaurer un traitement antiviral (avant ou après la TH) reste débattu. L'instauration du traitement antiviral ne doit pas interférer avec la prise en charge du patient sur la liste d'attente de TH. Si les délais d'attente sont longs, le traitement antiviral doit être instauré avant la TH.

Après RVS, le risque de récurrence du CHC impose une surveillance étroite par la réalisation d'une échographie tous les 6 mois chez ces patients.

3.2. CHC avec cirrhose décompensée, avec indication d'une TH

Chez les patients cirrhotiques décompensés, le score MELD conditionne l'accès à la TH.

3.2.1. Patients en attente de TH avec CHC et un score MELD ≤ 10 : le traitement est recommandé.

3.2.2. Patients en attente de TH avec un CHC et un score MELD > 10 : le traitement doit être discuté avec l'équipe de transplantation.

4- PRISE EN CHARGE DES CO-INFECTIIONS VHC-VIH

4.1. Problématique

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

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

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

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

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

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

La prise en charge de l'infection VIH n'est plus conditionnée par le stade de la maladie. Tout PVVIH testé doit être mis sous ARV après avoir éliminé/contrôlé une infection opportuniste évolutive. Les interactions médicamenteuses entre ARV et AAD doivent être prises en compte et recherchées pour assurer l'activité des traitements sur les deux virus mais aussi éviter les effets indésirables et la majoration des complications.

La prise en charge de l'infection par VHC doit être rapide chez tout PVVIH et

non retardée vu la morbi-mortalité importante liée à l'association des deux virus. Si elle doit être différée pour une raison quelconque, la surveillance hépatique doit être étroite.

4.2. Situation en Tunisie

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

4.3. Indications

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

Le traitement ARV est indiqué désormais à partir du moment où le PVVIH est testé. Selon le degré d'immunodépression, nous proposons ce qui suit :

- a- $CD4 > 500/\mu l$: Si le patient accepte les deux traitements et en l'absence d'interactions médicamenteuses notables, les deux protocoles sont démarrés conjointement. Le traitement ARV peut être différé de quelques semaines en présence d'une intolérance médicamenteuse ou d'interactions majeures, les AAD sont dans ce cas débutés en premier.
- b- $CD4 < 200/\mu l$: Au cas où les interactions médicamenteuses le permettent, les ARV et AAD sont débutés conjointement. En présence d'interactions majeures ou d'intolérance, il faut commencer par le traitement ARV, vérifier l'augmentation des CD4 au bout de 3 et 6 mois, demander la CVP du VIH à 1 mois, 3 mois et 6 mois afin de vérifier le contrôle de la multiplication virale (CVP du VIH doit être indétectable à 6 mois).
Dans le cas d'une bonne réponse immuno-virologique, avec une CVP indétectable, le traitement anti-VHC peut être débuté.

c- CD4 entre 200 et 500/ μ l : les deux traitements peuvent être débutés simultanément, à adapter au cas par cas selon les pathologies opportunistes associées et les interactions médicamenteuses.

4.4. Interactions médicamenteuses et associations à éviter

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

L'association Sofosbuvir/Velpatasvir peut aussi être utilisée avec la majorité des antirétroviraux à part les INNTI qui diminuent Velpatasvir de 50%. Cette même association augmente les concentrations de TDF majorant ainsi sa toxicité rénale.

L'association Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir n'est pas recommandée avec les INNTI, atazanavir/r et lopinavir/r. Elle peut être utilisée avec ABC, FTC, 3TC, dolutegravir, raltegravir et rilpivirine.

Paritaprevir, ombitasvir et dasabuvir sont des IP utilisés boostés par ritonavir. Leur utilisation chez un PVVIH sous IP/r majore l'effet du ritonavir. Dans ce cas, atazanavir et darunavir doivent être pris sans ritonavir et les autres IP sont contre indiqués.

Glecaprevir/pibrentasvir est contre indiqué avec atazanavir et INNTI, il n'est pas recommandé avec les autres IP.

Les associations Elbasvir/grazoprevir et Glecaprevir/pibrentasvir peuvent être utilisées avec ABC, FTC, 3TC, TDF, dolutegravir, raltegravir et rilpivirine.

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

La prise en charge des addictions est recommandée avant de débiter le traitement ou en parallèle.

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

A retenir
Interrompre les ARV pour permettre de traiter VHC n'est pas recommandé
Elbasvir/grazoprevir n'est pas recommandé en association avec cobicistat, efavirenz, etravirine et les IP
Glecaprevir/pibrentasvir n'est pas recommandé avec atazanavir, efavirenz, etravirine et toute IP/ritonavir
Sofosbuvir/velpatasvir n'est pas recommandé avec INNTI
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir n'est pas recommandé avec efavirenz, etravirine, atazanavir/r et lopinavir/r

4.5. Molécules anti-rétrovirales disponibles en Tunisie

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

- a- Les INTI : Zidovudine, Lamivudine, Tenofovir, Abacavir,
Zidovudine-lamivudine, Tenofovir-emtricitabine, Lamivudine-abacavir
- b- Les INNTI : Efavirenz, Etravirine (sur demande)
- c- Les IP : Lopinavir/ritonavir, Ritonavir, Darunavir (sur demande),
Atazanavir (sur demande),
- d- Les Inh d'intégrase : raltegravir (sur demande)
- e- Association triple : Tenofovir-emtricitabine-efavirenz

V. Recommandations générales et outils

Il faut éviter et évaluer les interactions médicamenteuses en consultant les sites et applications suivantes afin d'adapter les ARV au traitement de l'infection par le VHC:

www.hep-druginteractions.org

<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

www.afef.asso.fr

www.infectiologie.com

HEP iChart (disponible sur iOS et androïde)

HIV iChart (disponible sur iOS et androïde)

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

Liste des abréviations

ARV : anti-rétroviral

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

PVVIH : personne vivant avec le VIH

CVP : charge virale plasmatique

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

INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

IP : inhibiteur de protéase

Inhd'intégrase : inhibiteur d'intégrase

IFN : interféron

AZT : zidovudine

3TC : lamivudine

ABC : abacavir

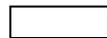
FTC : emtricitabine

LPV/R : lopinavir/ritonavir

Consensus Tunisien de l'HVC 2021

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

		Siméprévir	Daclatasvir	Sofosbuvir	Sofosbuvir + Ledipasvir	3D	Sofosbuvir /Velpatasvir	Ombitasvir/Pa ritaprevir/r + Dasabuvir	Grazoprevir/ Elbasvir	Sofosbuvir /Velpatasvir/ voxilaprevir	Glecaprevir/ Pibrentasvir
INTI	Abacavir										
	Emtricitabine										
	Lamivudine										
	Tenofovir										
	Zidovudine										
INNTI	Efavirenz										
	Etravirine										
	Nevirapine										
	Rilpivirine										
IP	Atazanavir/r										
	Darunavir/r										
	Darunavir/cobi										
	Lopinavir/r										
Inhintégrase	Dolutegravir										
	Elvitegravir/cobi/FTC/TDF										
	Raltegravir										
Inhd'entree	Maraviroc										



Pas d'interactions



Association à utiliser avec attention



Association contre indiquée

5- PRISE EN CHARGE DES CO-INFECTIONS VHC-VHB

La co-infection VHC-VHB s'observe dans 8-10% des cas, le virus B devient quiescent, son ADN est généralement bas ou même indétectable mais avec des fluctuations et parfois des rebonds. Des réactivations avant, pendant et après le traitement anti-VHC sont observées.

En cas de co-infection, le traitement doit débiter pour le virus dominant qui est le plus souvent le virus C et rarement le B. En cas d'augmentation de la charge virale du virus non traité, il faut débiter le traitement de ce deuxième virus. Les taux de RVS pour le VHC chez les patients co-infectés VHB-VHC sont comparables à ceux des patients mono-infectés par le VHC.

✓ *Indications et précautions*

Le traitement du VHC doit être indiqué indépendamment de la fibrose hépatique.

Le traitement du VHB chez les patients co-infectés est déterminé par les taux de l'ADN VHB et des transaminases selon les mêmes recommandations du traitement des patients mono-infectés par le VHB.

Le traitement du VHC par les AAD peut entraîner une réactivation du VHB. Les patients qui remplissent les critères standards du traitement du VHB doivent recevoir un traitement par les analogues nucléotidi(si)ques.

- ***Les patients Ag HBs positifs*** candidats à un traitement par les AAD doivent être considérés pour une prophylaxie concomitante par des analogues et qui sera maintenue jusqu'à 12 semaines après l'arrêt du traitement par AAD. Ils doivent être surveillés de façon rapprochée.
- ***Les patients AgHBs négatifs, Anti HBc positifs*** candidats à un traitement par les AAD doivent être surveillés par le dosage mensuel des ALAT. En présence d'une augmentation de leur valeur ou d'absence de normalisation, la recherche de l'AgHBs et une Charge virale du VHB sont indiquées. Les analogues

nucleo(t)sidiques sont indiqués en présence d'Ag HBs et/ou charge virale B positifs.

6- INSUFFISANCE RENALE ET HEMODIALYSE

Le traitement antiviral C est indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale quel que soit sa sévérité ; y compris ceux avec insuffisance rénale sévère ou terminale.

6.1. Pour les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min/1,73 m²), le traitement repose sur les mêmes modalités (mêmes associations, même dose, même durée) que les patients sans insuffisance rénale.

6.2. Pour les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73m²) ou terminale (clairance de la créatinine <15 ml/min/1,73m² ou dialyse) :

6.2.1. L'indication du traitement : Le traitement anti viral C est indiqué qu'il y est ou non une indication de greffe rénale.

6.2.2. Le moment de traitement :

Chez les dialysés qui ont une indication de greffe rénale, le moment de traiter (avant ou après la greffe rénale) peut être discuté en tenant compte de certains facteurs individuels (type du donneur vivant ou cadavérique, délai d'attente sur liste, génotype viral, sévérité de la fibrose).

6.2.3. Les moyens thérapeutiques

Des interrogations étaient posées par rapport à l'innocuité des associations à base de **Sofosbuvir** étant donné son élimination principalement rénale. Jusqu'à récemment (EASL 2018), les associations sans Sofosbuvir étaient recommandées

de façon préférentielle, celles à base de Sofosbuvir n'étaient permises qu'en l'absence d'autres options thérapeutiques et sous stricte surveillance.

Néanmoins des études récentes ont montré l'innocuité et l'efficacité de ces associations dans le groupe de patients avec insuffisance rénale sévère et terminale.

Il a été par ailleurs mentionné dans la licence de l'association **Sofosbuvir + Velpatasvir** que le produit peut être utilisé dans ce groupe de patients, sans ajustement de dose, quand aucune autre option thérapeutique n'est disponible, en se basant sur des données pharmacocinétiques, et ce malgré les données encore limitées sur l'innocuité de cette association.

L'association **Glecaprevir +Pibrentasvir** est cependant l'option thérapeutique de choix dans ce groupe de patients. Elle est utilisée sans ajustement de dose. Elle est néanmoins contre indiquée en cas de cirrhose décompensée.

Chez les patients de génotype 1 et 4, non cirrhotiques ou avec cirrhose compensée, l'association **3D** (génotype 1) ou **2D** (génotype 4) est utilisée sans ajustement de dose. Elle est néanmoins contre indiquée en cas de cirrhose décompensée.

Chez les patients de génotype 1 et 4, L'association **Grazoprevir + Elbasvir** est une option thérapeutique

L'utilisation de la **Ribavirine** est problématique dans ce groupe de patients du fait du risque accru d'anémie. Ceci limite sa prescription aux patients avec $Hb > 10g/dl$, impose le recours à des doses faibles (la dose maximale recommandée est de 200mg/j), nécessite une surveillance régulière du taux d'hémoglobine avec parfois un support hématopoïétique (transfusions et érythropoïétine à forte dose) et impose l'interruption de la Ribavirine en cas d'anémie sévère ($Hb < 8.5g/dl$).

De ce fait les dernières recommandations européennes de 2020 préconisent d'éviter la Ribavirine chez ces patients en prolongeant la durée du traitement sans Ribavirine à 24 semaines.

Recommandations :

6.1. Les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min/1,73 m²) doivent être traités selon les recommandations générales sans ajustement des doses des AAD.

Aussi bien en l'absence de cirrhose, en cas de cirrhose compensée, et en cas de cirrhose décompensée

6.2. Les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min/1,73 m²) ou terminale (clairance de la créatinine <15 ml/min/1,73m² ou dialyse) doivent être traités dans des centres experts avec une surveillance rapprochée au cours du traitement et après l'arrêt du traitement, selon les recommandations générales, sans ajustement des doses des AAD.

6.2.1. Chez le non cirrhotique et en cas de cirrhose compensée

➤ Les Associations pangénotypiques :

L'association pangénotypique **Glecaprevir +Pibrentasvir** est l'option thérapeutique de choix et doit être utilisée de façon préférentielle selon les mêmes modalités que les patients sans insuffisance rénale.

En alternatif, L'association pangénotypique **Sofosbuvir +Velpatasvir** peut être utilisée selon les mêmes modalités que les patients sans insuffisance rénale

Dans l'attente de la mise à disposition des associations pangénotypiques

✓ Génotype 1b :

- 3D x12 semaines
- Grazoprevir + Elbasvir x12 semaines
- Sofosbuvir +Ledipasvir selon les mêmes modalités que les patients sans insuffisance rénale si non disponibilité des associations précédentes

✓ Génotype 1a :

- 3D +Ribavirine (200mg/j)
 - Pas de cirrhose : x12 semaines
 - Cirrhose compensée: x 24 semaines
- 3D x24 semaines si contre-indications ou effets indésirables sévères de la Ribavirine
- Grazoprevir + Elbasvir x12 semaines
- Sofosbuvir +Ledipasvir selon les mêmes modalités que les patients sans insuffisance rénale si non disponibilité des associations précédentes.

✓ Génotype 4:

- 2D + Ribavirine (200mg/j) x12 semaines
- 2D x 24 semaines si contre-indications ou effets indésirables sévères de la Ribavirine
- Grazoprevir + Elbasvir x12 semaines
- Sofosbuvir +Ledipasvir selon les mêmes modalités que les patients sans insuffisance rénale si non disponibilité des associations précédentes.

✓ **Génotype 5 et 6:**

- Sofosbuvir +Ledipasvir selon les mêmes modalités que les patients sans insuffisance rénale

✓ **Génotype 2 :**

- Sofosbuvir + Ribavirine(200mg/j) x12 semaines en l'absence de cirrhose et x24 semaines en cas de cirrhose compensée

✓ **Génotype 3 :**

- Sofosbuvir + Ribavirine (200mg/j) x24 semaines

6.2.2. En cas de cirrhose décompensée : *Les inhibiteurs de protéase sont contre indiqués*

L'association pangénotypique recommandée :

Sofosbuvir + Velpatasvir x 24 semaines

Dans l'attente de la mise à disposition de l'association pangénotypique

✓ **Génotype 1,4,5 et 6 :**

- Sofosbuvir +Ledipasvir x24 semaines

✓ **Génotype 2 et 3 :**

- Sofosbuvir + Ribavirine x 24 semaines

7- PATIENTS TRANSPLANTES D'ORGANES (HORS TH)

- Chez les greffés du rein, l'infection virale C peut être associée à un risque de progression de la fibrose hépatique.

Plusieurs études ont montré que l'infection virale C, chez des greffés du rein, est associée à une altération du greffon rénal, en particulier chez les patients au stade de cirrhose.

L'hépatite C peut être associée à des glomérulonéphrites avec un sur-risque de diabète. Ces deux facteurs peuvent altérer la qualité du greffon.

Puisque la cirrhose est un facteur de mauvais pronostic après transplantation rénale (TR), il est recommandé d'évaluer le degré de fibrose hépatique, chez les patients ayant une infection virale C dans le cadre du bilan pré-TR.

Pour les patients cirrhotiques en échec du traitement, une transplantation combinée foie-rein doit être envisagée.

Après TR, les antiviraux directs (association Sofosbuvir-Ledipasvir ou autres régimes) ont prouvé leurs efficacités et leurs tolérances (pas de modification de la clairance de la créatinine durant et après traitement).

- Les données concernant l'infection virale C après transplantation cardiaque sont rares et controversées.

Quelques études ont montré que les associations Sofosbuvir/Ledipasvir ou Sofosbuvir/Daclatasvir étaient efficaces et bien tolérées chez ces patients.

- Les données concernant l'hépatite C et son traitement chez les transplantés du poumon sont rares. Les régimes à base de Sofosbuvir étaient efficaces et bien tolérés dans quelques cas report.
- Il n'y a pas de données sur l'effet de l'hépatite C et son traitement après transplantation pancréatique et de l'intestin grêle.

Par analogie à la transplantation hépatique, les transplantés d'organes autres que le foie, peuvent être traités vu les taux élevés de RVS et de la tolérance du traitement. L'association Sofosbuvir/ inhibiteur NS5A (Ledipasvir ou Velpatasvir) ne nécessite pas un ajustement des doses d'immunosuppresseurs et par conséquent, doit être utilisée de 1^{ère} attention.

- Les patients ayant une clairance de la créatinine <30 ml/mn peuvent être traités par l'association Glecaprevir/ Pibrentasvir pendant 12 semaines, mais les doses d'immunosuppresseurs durant et après le traitement antiviral doivent être réévaluées.

Recommandations :

Les patients candidats à une transplantation d'organes solides autres que le foie, y compris le rein, le cœur, les poumons, le pancréas ou l'intestin grêle, doivent être traités pour leur infection virale C avant ou après la transplantation, à condition que leur espérance de vie dépasse un an.

Avant transplantation des reins, du cœur, des poumons, du pancréas ou de l'intestin grêle, les patients sur la liste d'attente peuvent être traités selon les recommandations générales décrites ci-dessus, en fonction du génotype, de la sévérité de l'hépatopathie et du traitement antiviral antérieur.

Après la transplantation d'organes solides, les sujets greffés doivent être traités par l'association Sofosbuvir /Ledipasvir (génotypes 1, 4, 5 et 6) ou l'association pangénotypique Sofosbuvir/Velpatasvir, sans ajustement des doses d'immunosuppresseurs.

Après la transplantation d'organe solide, les receveurs ayant un DFG_e<30 ml / min / 1,73 m², peuvent être traités par l'association pangénotypique Glecaprevir/Pibrentasvir pendant 12 semaines. Un ajustement des doses d'immunosuppresseurs avec surveillance sous et après traitement est nécessaire.

8. *DONNEURS D'ORGANES INFECTES PAR LE VHC*

Les organes provenant de donneurs positifs aux anticorps anti-VHC et ayant une charge virale du VHC positive peuvent être transplantés à des receveurs positifs à l'ARN du VHC.

L'utilisation d'organes de donneurs ayant une charge virale positive du VHC pour les receveurs négatifs à l'ARN du VHC est possible, à condition que les autorités locales le permettent, qu'un consentement éclairé a été obtenu et qu'un traitement par AAD post-transplantation peut être prescrit dans les plus brefs délais.

9. *TRAITEMENT DE L'HEPATITE C CHEZ LES USAGERS DE DROGUES INJECTABLES ET DES PATIENTS SOUS TRAITEMENT SUBSTITUTIF*

Les usagers de drogues injectables (UDI) constituent un groupe à haut risque de contamination par le VHC. En effet, la séroprévalence mondiale de l'hépatite C parmi les UDI est estimée à 52,3%.

En Tunisie, selon une enquête réalisée en 2011 auprès de 800 UDI, la prévalence du VHC était de 36,5%.

L'instauration du traitement anti viral est possible chez les UDI, qu'ils soient des usagers actifs, sevrés, ou sous traitement substitutif.

En effet, les essais cliniques et les études de cohortes menés chez les UDI traités par les antiviraux directs ont montré des taux de RVS > 95%.

Les schémas thérapeutiques sont identiques à ceux de la population générale. Une équipe multidisciplinaire s'avère toutefois indispensable pour prendre en charge à la fois l'hépatite C, le problème d'addiction, et les comorbidités psychiatriques fréquemment associées.

La co-prescription d'un traitement substitutif (méthadone ou buprénorphine) n'impose pas d'ajustement thérapeutique particulier. Cependant, la surveillance

des signes de toxicité ou de sevrage aux opioïdes est nécessaire.

Après RVS, les patients doivent être informés du risque de réinfection et bénéficier d'un dépistage régulier en cas d'usage actif. Un traitement antiviral est recommandé en cas de ré-infection.

10. HEMOGLOBINOPATHIES ET HEMOPHILIE

Les indications et les modalités du traitement rejoignent celles des patients sans hémoglobinopathies et troubles de l'hémostase.

Un traitement antiviral sans Ribavirine est à privilégier en cas d'hémoglobinopathie, néanmoins quand sa prescription est nécessaire, une surveillance et un monitoring rapproché est indiquée.

11. MANIFESTATIONS MEDIÉES PAR LES COMPLEXES IMMUNS DE L'HEPATITE C

Plusieurs manifestations systémiques sévères médiées par les complexes immuns ont été décrites au cours de l'infection par le VHC. La production d'une cryoglobulinémie mixte (CM) représente la plus fréquente manifestation extra hépatique associée VHC.

Plusieurs facteurs épidémiologiques, cliniques et biologiques sont fortement associés à la production d'une CM : le sexe féminin, une consommation d'alcool supérieure à 50 g/jour, un génotype 2 ou 3, une fibrose hépatique extensive, la présence d'une stéatose.

Le caractère symptomatique de la CM traduit par une vascularite est significativement associé à l'âge avancé, une plus longue durée d'infection, et surtout aux caractéristiques de la CM (type II, isotype IgM kappa, taux sériques élevés). Il est important de ne pas confondre l'anomalie biologique (positivité de la recherche de cryoglobuline) avec les manifestations cliniques de vascularite cryoglobulinémique.

Les CM ne justifient un traitement que si elles sont symptomatiques. Le traitement de la CM repose sur un lien de causalité entre le traitement anti viral et / ou un traitement immunosuppresseur et l'amélioration des symptômes.

Des études récentes ont suggéré qu'une réponse virologique soutenue (RVS) induite par des schémas sans interféron et sans Ribavirine a été associée à une rémission complète et prolongée des vascularites cryoglobulinémiques et des manifestations associées.

Plusieurs études ont suggéré l'intérêt du Rituximab (anti-CD20) dans le traitement des vascularites cryoglobulinémiques.

L'association de l'infection chronique par le VHC et une atteinte rénale chronique est bien établie. Les glomérulonéphrites cryoglobulinémiques sont de loin les plus fréquentes. Il s'agit d'une néphropathie glomérulaire membrano-proliférative, d'évolution chronique, entrecoupée d'épisodes aigus.

Quelques cas de glomérulonéphrites extra-membraneuses, mésangio-prolifératives et de hyalinose segmentaire et focale sont rapportés chez des patients infectés par le VHC, non cryoglobulinémiques, faisant suspecter un possible rôle direct du VHC dans leur genèse. Les approches thérapeutiques des atteintes rénales dues au VHC englobent le traitement antiviral à action directe, le rituximab, la plasmaphérèse, les corticostéroïdes et le cyclophosphamide. Il est possible qu'une RVS obtenue rapidement sous un régime antiviral sans interféron améliorerait l'efficacité thérapeutique des néphropathies cryoglobulinémiques.

Il existe une association significative entre l'hépatite chronique C non traitée ou sans RVS et la survenue d'un lymphome non hodgkinien à cellules B. La maladie est traitée avec un régime de soin standard basé sur une polychimiothérapie type R-CHOP. L'association traitement anti viral et le rituximab semble améliorer l'efficacité de la chimiothérapie malgré l'implication du rituximab dans l'augmentation de la réplication virale.

Des cas de régression des lymphomes de bas grade ont été observés après une RVS obtenue par un traitement antiviral sans IFN.

Dans une étude récente, le traitement par les antiviraux à action directe s'est avéré être un facteur prédictif indépendant de la survie sans maladie lorsqu'il est combiné avec une chimiothérapie spécifique.

Recommandations :

- Les cryoglobulinémies mixtes symptomatiques et l'atteinte rénale associée au VHC doivent être traitées par un traitement antiviral par les AAD moyennant une surveillance attentive des effets indésirables.
- Le rituximab (anti-CD20) peut être indiqué dans le traitement des vascularites cryoglobulinémiques sévères et résistantes à un traitement anti-VHC.
- Les patients avec un lymphome associé au VHC doit être traités avec des AAD pangénotypiques, selon les recommandations générales, en association avec la chimiothérapie, en tenant compte des éventuelles interactions médicamenteuses.

12. TRAITEMENT DE L'HEPATITE C CHEZ LES ENFANTS ET LES ADOLESCENTS

On estime à 3,5 millions le nombre d'enfants âgés entre 1 et 15 ans infectés chroniquement par le VHC dans le monde. Quatre-vingt pour cent des enfants infectés développent une infection chronique et parmi eux, 1 à 2% évoluent vers la cirrhose notamment en cas de surcharge en fer, de co-infection avec le VIH, de chimiothérapie ou d'obésité.

Les traitements classiques à base d'interféron pegylé et de Ribavirine permettent d'obtenir une RVS dans 45 à 95% des cas selon le génotype mais ne sont plus recommandés depuis l'avènement des AAD qui sont bien plus efficaces et mieux tolérées.

Recommandations :

Tous les enfants nés de mères infectées par le VHC doivent être testé pour le VHC à partir de l'âge de 18 mois.

- **Les adolescents âgés de 12 à 17 ans**, naïfs ou en situation d'échec, sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (Child-PughA), doivent être traités selon les recommandations générales chez les patients adultes.
- **Les enfants entre 3 et 11 ans**, naïfs ou en situation d'échec, sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (Child-Pugh A), les associations pan-génotypiques peuvent être utilisées en ajustant la posologie au poids.

X. RETRAITEMENT APRES ECHEC D'UN TRAITEMENT ORAL

1. Définition de l'échec

L'échec au traitement est défini par la non obtention d'une RVS après un traitement antiviral associant des AAD. Cette éventualité est certes rare notamment avec les associations pan-génotypiques.

2. Les causes potentielles d'échec au traitement :

- **Une mauvaise observance**
- **Des interactions médicamenteuses**
- **Un arrêt prématuré**
- **Une résistance virologique**

Le VHC possède une grande diversité génétique due à l'absence d'activité exonucléasique correctrice 5'-3' de l'ARN polymérase. Les mutations de résistance surviennent du fait d'erreurs spontanées de la polymérase virale et de l'absence d'activité correctrice. Ces mutations spontanées peuvent survenir sur l'ensemble du génome viral y compris dans les domaines NS3, NS4, NS5B. Chaque famille de molécules thérapeutiques va posséder son propre profil de mutation spécifique, ce dernier peut être influencé par le génotype et/ou le sous type viral. Ces mutations seront retrouvées à des positions différentes dans la

protéase NS3, dans la région NS5A et au niveau de la polymérase NS5B provoquant ainsi une résistance aux antiviraux directs.

Les mutations de résistance n'apparaissent pas seulement après un traitement par AAD, elles ont été retrouvées chez des patients naïfs de tout traitement et en l'absence de toute pression médicamenteuse. Selon le niveau de barrière génétique à la résistance des AAD utilisés et la capacité de réplication des souches résistantes, ces substitutions peuvent conduire à l'émergence de souches virales dominantes et à un échec thérapeutique. Les souches résistantes aux inhibiteurs du complexe NS5A persistent longtemps après l'échec et la fin d'un schéma thérapeutique comportant l'un de ces inhibiteurs.

3. Conduite à tenir devant un échec de traitement

Les dossiers des patients en échec à un traitement par AAD doivent être présentés en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire. En cas de cirrhose décompensée, les dossiers doivent être discutés avec une équipe de transplantation hépatique.

Il est recommandé de:

- **Reprendre avec précision l'historique du traitement** (*observance, interactions médicamenteuses, schéma non optimal, arrêt prématuré*) ou identifier une ré-infection virale
- **Faire une évaluation des mutations de résistance** au plus près de l'initiation d'un nouveau traitement, s'il est envisagé.

Cette recherche peut aider à la prise de décision quant au choix de l'association d'agents antiviraux directs. C'est le cas chez les patients en échec d'un traitement comprenant des AAD anti-NS5A (Ledipasvir, elbasvir, Pibrentasvir, Velpatasvir) pour lesquels les résistances persistent dans le temps. En cas de retraitement, la recherche de résistance devra se faire dès son initiation.

- **Proposer un retraitement de ces patients**

4. Modalités du retraitement

4.1. Les patients sans cirrhose ou avec cirrhose compensée (Child Pugh A) en échec de traitement par des AAD (inhibiteurs de protéase et / ou NS5A)

Les association pangénotypiques sont recommandées :

- Sofosbuvir + Velpatasvir+Voxilaprevirx x12 semaines
- Sofosbuvir + Glecaprevir+ Pibrentasvir x12 semaines si facteurs prédictifs de mauvaise réponse (maladie hépatique avancée, plusieurs cures AAD , résistance NS5A)

***Pour les patients très difficiles à traiter (patients avec résistance NS5A ou qui ont échoué deux fois ou plus à atteindre la RVS après une association d'AAD comprenant une inhibiteur de protéase et / ou un inhibiteur de la NS5A)**

- Sofosbuvir + Velpatasvir+Voxilaprevirx+ Ribavirine x12 semaines
- Sofosbuvir + Glecaprevir+ Pibrentasvir+Ribavirine x12 semaines

La Ribavirine est prescrite à la posologie de 1000 mg/j si poids<75 Kg, 1200 mg/j si poids>75 Kg . La durée du traitement peut être prolongée à 16 – 24semaines.

Dans l'attente de la mise à disposition des associations pangénotypiques

✓ *Patients de génotype 1 ou 4 :*

- association **3D (génotype 1) ou 2D (génotype 4) + Sofosbuvir + Ribavirine**
 - 12 semaines (génotype 1b ou 4 et F0F2)
 - 24 semaines (génotype 1b ou 4 et F3F4, si génotype 1a quelque soit le stade de fibrose)

- Génotype 1b : SOF +3D + Ribavirine
 - F0-F2 x12 semaines
 - F3-F4 x24semaines
- Génotype 1a : SOF +3D +Ribavirine x 24 semaines
- Génotype 4: SOF +2D + Ribavirine
 - F0-F2 x12 semaines
 - F3-F4 x24semaines

✓ *Patients de génotype 5 ou 6*

La prolongation du traitement initial par AAD à 24 semaines, l'ajout de la Ribavirine, tout en renforçant l'adhésion au traitement, pourraient constituer une option alternative

- Sofosbuvir +Ledipasvir+ Ribavirine x 24 semaines

✓ *Patients de génotype 2 ou 3*

- Sofosbuvir + Ribavirine x 24 semaines

4.2. Les patients avec une cirrhose décompensée (Child-Pugh B ou C) en échec de traitement ont une contre indication aux inhibiteurs de protéases

l'association pangénotypique recommandée :

Sofosbuvir+Velpatasvir+Ribavirinex24 semaines

Dans l'attente de la mise à disposition des associations pangénotypiques

- ✓ *génotype 1,4,5 ou 6* :Sofosbuvir +Ledipasvir+ Ribavirine x 24 semaines
- ✓ *génotype 2 ou 3* :Sofosbuvir +Ribavirine x 24 semaines

XI. TRAITEMENT DE L'HEPATITE AIGUE C

Le diagnostic d'hépatite aigue virale C peut être posé avec certitude en cas de séroconversion récente et documentée des anticorps anti VHC. Toutefois, ces anticorps peuvent être absents dans les 6 premières semaines suivant l'exposition au virus. Ainsi, en présence d'éléments de suspicion d'une hépatite aigue C, le diagnostic repose sur la détection de l'ARN viral C.

Ces éléments évocateurs sont : Une augmentation des ALAT > 10 fois la limite supérieure de la normale et/ou un ictère en l'absence d'antécédents d'hépatopathie chronique et/ou si une source de contamination récente a été identifiée. Il est à signaler, qu'au cours d'une HVC aigue, les taux d'ARN du VHC sont très variables et fluctuants avec des phases possibles de virémie même indétectable. Ainsi, afin de confirmer la clairance définitive du virus de l'hépatite C, sont exigés **2 contrôles négatifs de l'ARN du VHC persistants à 12 et 24 semaines** après première constatation de la négativation de la charge virale.

Les facteurs prédictifs d'une clairance virale spontanée sont : l'ictère, l'élévation des ALAT, la positivité de l'antigène HBs, le sexe féminin, l'âge jeune, le génotype 1 et le polymorphisme génétique du gène de l'Interleukine 28B.

Malgré la possibilité de clairance spontanée dans les 6 à 12 mois suivant l'infection aigue par le VHC, il est actuellement recommandé de débiter sans retard le traitement antiviral une fois le diagnostic d'hépatite virale aigue C posé et ce, pour les raisons suivantes :

- des études de modélisation mathématique ont montré que la généralisation du traitement antiviral de l'hépatite virale aigue C peut réduire l'incidence et la prévalence de l'HVC particulièrement chez les populations à haut risque de retransmission (MSM, Toxicomane IV).
- Le traitement précoce de l'HVC aigue améliore l'évolution clinique et

serait plus rentable sur le plan économique.

- Le retard de traitement augmente le nombre de perdus de vue au cours du suivi.

Les modalités thérapeutiques de l'HVC aigue recommandées actuellement sont:

➤ **Pangénotypiques :**

Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 8 semaines

Glecaprevir + Pibentasvir pendant 8 semaines

➤ **En attendant la mise à disposition des molécules pan-génotypiques :**

Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 semaines (génotypes 1, 4, 5 et 6).

Des mesures préventives doivent être expliquées à tout patient atteint d'une HVC aigue afin d'éviter toute agression hépatique notamment par l'utilisation de médicaments hépatotoxiques ou la consommation d'alcool et afin d'éviter la transmission du virus à son entourage.

- Il n'est pas recommandé de prescrire un traitement antiviral en prophylaxie post exposition en l'absence d'une transmission prouvée du VHC

**Ont contribué à l'Actualisation du Consensus du
Traitement de l'Hépatite Virale C en 2021 :**

MEMBRES DU CLUB HEPATOLOGIE

- ABDELLI N.
- AKKARI I.
- BEN MUSTAPHAN.
- BOUCHABBOU B.
- BRAHAMA.
- BOUDABBOUS M.
- DAHMANI W.
- EL EUCH N.
- JAZIRI H.
- MAHMOUDI M.
- MENSI A.
- MOHAMED G
- MRABET S.
- OUKAA A.
- KCHAOU M.
- KCHIR H.
- SABBEH M.
- SAID Y.
- TRAD A.

COMITE DE LECTURE

- BRAHAM A.
- SAID Y.
- ELEUCH N.
- MOHAMED GH.

INFECTIOLOGUE : ABDELMLAK R.