



Recommandations de la SMMAD de prise en charge de l'hépatite virale chronique C à l'ère des agents antiviraux directs

COMITE DE REDACTION

7 mai 2016

SMMAD Casablanca

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Introduction

- Mise à jour : R.BP.M 2010
- HVC priorité de problème de santé au Maroc
- % élevé non diagnostiqué (dépistage : Rôle du P.S.N 2017 – 2021)
- OMS → 1,2% (HVC). (Etude nationale de séroprévalence : PSN)
- A.A.D → RVS > 90%
- A.A.D : Commercialisation Nationale
- D'autres options : non exclues

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Objectifs

- Guérison virale : ARN (-) (Fin Tt)
- Guérison virologique / sans cirrhose
 - Amélioration clinique
 - Régression de la fibrose
- Guérison virologique : cirrhose
 - CHC reste une menace
- Guérison virologique / comorbidités à impact hépatique

➔ **Prise en charge de l'HVC doit être guidée en visant l'amélioration de la maladie hépatique : Le traitement est recommandé le plus tôt possible**

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Diagnostic

Dépistage : Ac anti HVC

- groupes à haut risque
 - comportement avec risque d'exposition à la contamination HVC
 - Elisa 3ème génération
 - **TROD : s et s \geq 95%**
- [ORAQUICK[®] : validé par le FDA]

Diagnostic : Ac anti HVC et ARN

- ARN par PCR (s \leq 15 UI /ml)
 - ARN (-) \rightarrow contrôler à 6 mois
- [Ac anti HVC non immunisants : Risque de réinfection]**

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Evaluation pré-thérapeutique

Evaluation virologique

Charge virale : $s \leq 15$ UI/ml

Génotype viral (1-2-3-4-5-6). Sous type G1 : 1a ou 1b

2. Evaluation des comorbidités : modifie, aggrave l'histoire naturelle
coïnfection VHB / VIH
Sd métabolique / dyslipidémie
Diabète / Obésité / maladie alcoolique
Toutes les maladie hépatiques auto-immunes
Tous les médicaments hépatotoxiques
Fonction rénale

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Evaluation pré-thérapeutique

Sévérité de l'atteinte hépatique : Fibrose F0 à F4

Intérêt pronostique

Guide le schéma et la durée du Tt

Tests non invasifs

- Fibrotest > 0,48
- Fibromètre > 0,41
- FibroScan > 7KPa

F2

Combinaison de **test sérologique** et **le FibroScan** améliorent les chances de bien classer la fibrose hépatique : **cirrhose**

Si discordance entre les 2 tests, considérer la valeur la + élevée

PBH : comorbidités

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Evaluation pré-thérapeutique

Facteurs aggravants la fibrose du foie : virus / hôte

A côté des comorbidités avec un impact hépatique direct, certains facteurs peuvent aggraver la fibrose hépatique tel que :

- **Génotype 3 / coïnfection VHB, VIH**
- **Age avancé à la contamination**
- **Sexe masculin**
- **Transplantation d'organe**
- **Inflammation intra-hépatique**
- **Cirrhose**
- **Alcool**
- **Syndrome métabolique ; HTA**

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Evaluation pré-thérapeutique

5. Evaluer la sévérité non hépatique de l'infection virale C

Cryoglobulinémie

Asthénie importante

Manifestations psychiatriques

Diabète

Manifestations cardio-vasculaires

6. Evaluer la qualité de vie physique et mentale du patient

par le patient lui-même

tests reproductibles

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Indications du traitement par les A.A.D

Accès à tous : Ac et ARN - naïfs / échec - avec ou sans cirrhose

Disparition de l'épidémie HVC en 2030

Réduction du réservoir viral

Diminution de la mortalité hépatique et extra-hépatique

2. Accès priorisé

coïnfection VHB / VIH ; génotype 3

en attente de transplantation d'organe

manifestations extra-hépatiques

personnes à risque de transmettre le virus

désir de grossesse - professionnels de santé

asthénie importante

hémodialysé ?

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Les agents antiviraux directs

3 principales classes thérapeutiques:

- **Inhibiteurs de protéase NS3/4A**
- **Inhibiteurs de NS5A**
- **Inhibiteurs de NS5B**

Au Maroc :

- **A.A.D en AMM**
- **A.A.D en ATU**
- **A.A.D non disponibles**

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Les options thérapeutiques

Recommandations Générales : de la SMMAD

Traiter le plus tôt possible (F0 – F1)

Schémas sans Interféron : G1-2-4 [sauf exception : G3]

A.A.D disponibles au Maroc

D'autres options ? Non exclues

Molécules retenues : RVS > 90%

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Les options thérapeutiques / Génotype 1

1. Génotype 1 : naïfs / sans cirrhose

- Options disponibles au Maroc
 - Sofosbuvir + Daclatasvir x 12s
 - Sofosbuvir + Simeprevir x 12s
 - Sofosbuvir + Ledipasvir x 8 à 12s
(charge virale < ou > 6 M UI/ml)
 - Paritaprevir / Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir ± Ribavirine (G1a / G1b) x 12s
- Autres options
 - Grazoprevir + Elbasvir x 12s (G1b)
 - Grazoprevir + Elbasvir + Ribavirine x 16s (G1a)
 - Sofosbuvir + Velpatasvir x 12s

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Les options thérapeutiques / Génotype 1

2. Génotype 1 : en échec / sans cirrhose

- Options disponibles au Maroc
 - Sofosbuvir + Daclatasvir x 12s
 - Sofosbuvir + Ledipasvir x 12s
 - Paritaprevir /Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir ± Ribavirine x 12s (G1a ; G1b)
- Autres options
 - Grazoprevir + Elbasvir x 12s (G1b)
 - Grazoprevir + Elbasvir + Ribavirine x 16s (G1a)
 - Sofosbuvir + Velpatasvir x 12s

Si échec Boceprevir/Telaprevir -> **Simeprevir ou Paritaprevir C.I**



Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Les options thérapeutiques / Génotype 1

3. Génotype 1 : naïfs / cirrhose compensée (Child A)

- Options disponibles au Maroc
 - Sofosbuvir + Daclatasvir x 24s
 - Sofosbuvir + Ledipasvir x 12s
 - Paritaprevir / Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir ± Ribavirine (G1a / G1b) x 12s
- Autres options
 - Grazoprevir + Elbasvir x 12s (G1b)
 - Grazoprevir + Elbasvir + Ribavirine x 16s (G1a)
 - Sofosbuvir + Velpatasvir x 12s

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Les options thérapeutiques / Génotype 1

4. Génotype 1 : en échec / cirrhose compensée (Child A)

● Options disponibles au Maroc

- Sofosbuvir + Daclatasvir x 24s
- Sofosbuvir + Ledipasvir x 24s
- Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirine x 12s
- Paritaprevir /Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir x 12s (G1b)
- Paritaprevir /Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + Ribavirine x24s (G1a)

● Autres options

- Grazoprevir + Elbasvir x 12s (G1b)
- Grazoprevir + Elbasvir + Ribavirine x 16s (G1a)
- Sofosbuvir + Velpatasvir x 12s

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Les options thérapeutiques / Génotype 1

4. Génotype 1 : en échec / cirrhose compensée (Child A) (suite)

- **Recommandations générales:**

- durée plus longue

- ajouter la Ribavirine

 si échec Boceprevir/Telaprevir -> **ne pas utiliser Simeprevir ou Paritaprevir**

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Les options thérapeutiques / Génotype 1

5. Génotype 1 : cirrhose décompensée (Child B/C : Meld <12)

- Options disponibles au Maroc
 - Sofosbuvir + Daclatasvir x 24s
 - Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirine x 12s
 - Sofosbuvir + Ledipasvir x 24s
 - Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirine x 12s
- Autre option pour le Child B
 - Sofosbuvir + Velpatasvir ± Ribavirine (12 à 24s)
- Recommandations générales :
 - Ribavirine : dose progressive
 - Centres experts : Transplantation hépatique
 - Paritaprevir /Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir : **Contre-indiquée**



Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Les options thérapeutiques / Génotype 2

1. Génotype 2 : naïfs et échec/ sans cirrhose

- Options disponibles au Maroc
 - Sofosbuvir + Ribavirine x 12s
 - Sofosbuvir + Daclatasvir x 12s (intolérance à la Ribavirine)
- Autre option
 - Sofosbuvir + Velpatasvir x 12s

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Les options thérapeutiques / Génotype 2

2. Génotype 2 : naïfs et échec / cirrhose compensée (Child A)

- Options disponibles au Maroc
 - Sofosbuvir + Ribavirine x 24s
 - Sofosbuvir + Daclatasvir x 12s
- Autre option
 - Sofosbuvir + Velpatasvir x 12s

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Les options thérapeutiques / Génotype 2

3. Génotype 2 : cirrhose décompensée (Child B/C : Meld <12)

- Recommandation générale:

 **Paritaprevir /Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir : Contre-indiquée**

- Option disponible au Maroc

- Sofosbuvir + Daclatasvir x 24s

Si le patient supporte la Ribavirine, le Tt peut être raccourci à 12s

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Les options thérapeutiques / Génotype 3

1. Génotype 3 : naïfs ou en échec/ sans cirrhose

- Option disponible au Maroc
 - Sofosbuvir + Daclatasvir x 12s
- Autre option
 - Sofosbuvir + Velpatasvir x 12s

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Les options thérapeutiques / Génotype 3

2. Génotype 3 : naïfs ou en échec/ cirrhose compensée (Child A)

- Option disponible au Maroc
 - Sofosbuvir + Daclatasvir x 24s
- Autre option
 - Sofosbuvir + Velpatasvir + Ribavirine x 12s

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Les options thérapeutiques / Génotype 3

3. Génotype 3 : cirrhose décompensée (Child B/C : Meld <12)

- Recommandation générale :

 **Paritaprevir /Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir : Contre-indiquée**

- Option disponible au Maroc

- Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirine x 24s

- Autre option

- Sofosbuvir + Velpatasvir + Ribavirine x 12s

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Les options thérapeutiques / Génotype 4

1. Génotype 4 : naïfs et en échec / sans cirrhose

- Options disponibles au Maroc
 - Sofosbuvir + Daclatasvir x 12s
 - Sofosbuvir + Ledipasvir x 12s
 - Paritaprevir / Ritonavir + Ombitasvir + Ribavirine x 12s
- Autres options
 - Grazoprevir + Elbasvir x 12s
 - Sofosbuvir + Velpatasvir x 12s

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Les options thérapeutiques / Génotype 4

2. Génotype 4 : naïfs et en échec/ cirrhose compensée (Child A)

● Options disponibles au Maroc

- Sofosbuvir + Daclatasvir x 24s
- Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirine x 12s
- Sofosbuvir + Ledipasvir x 24s
- Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirine x 12s
- Paritaprevir / Ritonavir + Ombitasvir + Ribavirine x 12s (échec bithérapie)

● Autres options

- Grazoprevir + Elbasvir x 12s
- Sofosbuvir + Velpatasvir x 12s

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Les options thérapeutiques / Génotype 4

3. Génotype 4 : cirrhose décompensée (Child B/C : Meld <12)

- Options disponibles au Maroc
- Sofosbuvir + Daclatasvir x 24s
- Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirine x 12s
- Sofosbuvir + Ledipasvir x 24s
- Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirine x 12s

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Traitement de l'HVC : situations particulières

Insuffisance rénale et hémodialysés

Traiter le F0

Ajuster les doses du Sofosbuvir en fonction de la clearance de la créatinine

Si clearance < 30ml/min => privilégier les options sans Sofosbuvir

Privilégier les régimes sans Ribavirine chez les hémodialysés

Option G1b : Paritaprevir / Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir x
12s

Option G1 : Grazoprevir + Elbasvir x 12s

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Traitement de l'HVC : situations particulières

2. Cryoglobulinémie

Ne pas tenir compte du degré de la fibrose : F0

Mêmes options que le patient sans cryoglobulinémie

3. Lymphome NH

Discussion multidisciplinaire

Ne pas tenir compte du degré de la fibrose : F0

Mêmes options que chez les autres patients

Asthénie invalidante : qualité de vie très altérée

Ne pas tenir compte de la fibrose : F0

Mêmes options que chez les autres patients

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Traitement de l'HVC : situations particulières

5. Syndrome métabolique / Diabète type 2

Mortalité extra-hépatique élevée

Ne pas tenir compte du degré de la fibrose : F0

Mêmes options que chez les autres patients

6. coïnfection VHC / VHB (\pm VHD)

Ne pas tenir compte du degré de la fibrose : F0

Porteurs inactifs du VHB : risque de réactivation sous A.A.D
(patients à surveiller)

Mêmes options que chez les autres patients

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Traitement de l'HVC : situations particulières

7. Coïnfection VHC / VIH

Ne pas tenir compte du degré de la fibrose : F0
Mêmes options que chez les patients sans VIH
Privilégier les options qui ont le moins d'interactions
médicamenteuses

Maintenir le contrôle de l'infection VIH pendant le traitement du
VHC

Collaborer avec le médecin référent pour le VIH pour toute
modification anti rétrovirale nécessaire avant la prescription
d'agents anti viraux directs pour virus C

Si échec aux A.A.D, il faut rechercher les mutations

Risque de réinfection après la RVS => ARN (VHC) tous les ans

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Traitement de l'HVC : situations particulières

8. Transplantés d'organes

Ne pas tenir compte du degré de la fibrose : F0

On doit tenir compte des interactions médicamenteuses :

immunosuppresseurs (dosages plus fréquents)

Mêmes options que chez les autres patients

9. Hémoglobinopathie ou Hémophilie

Ne pas tenir compte du degré de la fibrose : F0

Privilégier les combinaisons **sans Ribavirine**

Mêmes options que chez les autres patients

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Traitement de l'HVC : situations particulières

10. Personnel soignant

Ne pas tenir compte du degré de la fibrose : F0
Mêmes options que chez les autres patients

11. Usagers de drogue : IV ou Nasal

Ne pas tenir compte du degré de la fibrose : F0
Mêmes options que chez les autres patients non toxicomanes

12. Détenus

Ne pas tenir compte du degré de la fibrose : F0
Mêmes options que chez les autres patients

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Traitement de l'HVC : situations particulières

13. Enfants / Adolescents

- Traiter l'enfant : **si fibrose \geq F2 ou une activité \geq A2**
- Traiter l'adolescent avec même schéma que l'adulte

14. Hépatite virale C aigüe

- **Traiter tous les ARN**
- Options proposées (études à faire pour le G1)
 - Sofosbuvir + Ledipasvir x 4s
 - Sofosbuvir + Simeprevir x 8s
- Option à ne pas prescrire
 - Sofosbuvir + Ribavirine

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Suivi des patients HVC traités par A.A.D

1. Pendant la durée du traitement : Consultation toutes les 4s

- Observance thérapeutique
- Tolérance du traitement
- Interactions médicamenteuses
- Evaluer les règles d'arrêt

1.1 Observance thérapeutique

- Interrogatoire
- Charge virale à S4 (diminuée ou négative)
- Charge virale à S12 (RVS)

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Suivi des patients HVC traités par A.A.D

1.2. Tolérance

- Ribavirine : hémogramme régulier : Ajuster les doses
- A.A.D : bien tolérés (fatigue, céphalée, nausées, insomnie, prurit, rash, photosensibilité, ...)
- Clearance de la créatinine (sofosbuvir)
- Dosage des T.A, Bilirubine, phosphatase alcaline

1.3. Interactions médicamenteuses

- Listing de tous les médicaments que le patient prend doit être fait avant le traitement par les A.A.D
- une évaluation d'une interaction médicamenteuse doit être systématique avant la prescription des A.A.D et chaque fois qu'un nouveau médicament est introduit durant le traitement
- Grâce au site www.hep-druginteractions.org

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Suivi des patients HVC traités par A.A.D

1.4. Règles d'arrêt du traitement par agents antiviraux directs

- ARN détectable à S4 ou S8 n'est pas une règle d'arrêt sauf $> 1 \log$
- $TA > 10 N$: \rightarrow arrêt du traitement
- $TA < 10N$ + symptômes \rightarrow arrêt du traitement
- $TA < 10N$ sans symptômes : \rightarrow surveiller

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Suivi des patients HVC traités par A.A.D

1. Après le traitement:

- Charge virale (-) à S12 et S48 = réponse virologique soutenue
- Charge virale recommandée tous les ans pour les personnes qui restent exposées à une réinfection
- Dépistage du CHC chez les patients ayant une fibrose sévère doit être maintenu même en cas de RVS

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Gestion des patients en échec de traitement par agents antiviraux directs

**Confirmer la résistance :
vérifier :**

Observance

Interaction

Schéma optimal

Arrêt prématuré

Réinfection

**Evaluer les mutations (RAV) avant retraitement du patient, en
fonction des classes thérapeutiques**

**Recherche de mutations non justifiée chez un patient qui n'a pas
été traité par un agent antiviral direct**

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Gestion des patients en échec de traitement par agents antiviraux directs : G1

Options thérapeutiques

Si RAV : NS5A => option :

Sofosbuvir (anti NS5B) + agent anti NS3 + Ribavirine x 24s

Si RAV : NS3 => option :

Sofosbuvir (anti NS5B) + agent anti NS5A + Ribavirine x24s

Si RAV : NS5B => option :

Sofosbuvir + agent anti NS5A + agent anti NS3 + Ribavirine x 24s

Si RAV : NS3 + RAV : NS5A => option :

Sofosbuvir + agent anti NS5A + agent antiNS3 + Ribavirine x24s

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Gestion des patients en échec de traitement par agents antiviraux directs : G1

3. *Recommandations générales*

Retraiter par 2 agents antiviraux directs sans résistance croisée et ajouter la Ribavirine pendant 24 s

Un avis d'expert incluant un virologue est recommandé

L'option Paritaprevir /Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir est contre-indiquée pour le retraitement d'un patient en échec d'un traitement par une combinaison d'agents antiviraux directs

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

Gestion des patients en échec de traitement par agents antiviraux directs : G2 et G3

Options recommandées pour le G2 :

Sofosbuvir+ interféron Pegylé+ Ribavirine x 12s
sofosbuvir +daclatasvir+Ribavirine pendant 24 sem

Option recommandée pour le G3:

Sofosbuvir+ interféron Pegylé+ Ribavirine x 12s

Recommandations : SMMAD HVC / AAD

CONCLUSION : questions soulevées

**Le dépistage : place des tests d'orientation
diagnostiques (tests rapides)**

Qui fait le dépistage ?

Où se fait le dépistage ?

Qui traite le patient ?

Dossiers en RCP pour tous ou pour les cas difficiles ?

MERCI POUR VOTRE ATTENTION