



# **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<sup>®</sup> : 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](http://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**

---