

FICHE

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

Validée par le Collège le 21 septembre 2023

L'essentiel

- La mise à disposition, en 2017, de traitements antiviraux à action directe (AAD) pangénotypiques, très efficaces et bien tolérés et la capacité de proposer un traitement pour tous, a permis d'envisager un contrôle de l'hépatite C en France.
- L'hépatite C est une maladie virale, et également hépatique, justifiant l'évaluation de l'atteinte hépatique pré-thérapeutique, qui permettra de définir la durée et la fréquence du suivi.
- Le diagnostic d'une hépatite C se pose sur la présence d'anticorps anti-VHC dans le sérum ou le plasma détectés, par des tests immunologiques de 3^e ou 4^e génération, associée à la détection dans le sérum et/ou le plasma de l'ARN du VHC.
- Un traitement par AAD pangénotypiques permet une réponse virologique soutenue (RVS), signant la guérison virologique, chez la majorité des patients (environ 98%)
- La guérison de l'infection virale C permet de prévenir, réduire ou annuler les complications hépatiques, les manifestations extra hépatiques et les décès liés au VHC, d'améliorer la qualité de vie des personnes et d'éviter la transmission du virus.

Bilan pré-thérapeutique

Il devra comporter :

1. Un bilan viral : recherche d'ARN-VHC dont la présence doit être prouvée avant d'initier un traitement antiviral. En revanche, l'évaluation du génotype viral et du sous-type avant traitement n'est habituellement pas nécessaire. Elle peut être intéressante pour les migrants originaires de régions où des sous-types non usuels, moins sensibles au traitement sont fréquents.
2. Une évaluation de la sévérité de la maladie hépatique : un bilan biologique, une échographie hépatique, une évaluation de la fibrose par Fibroscan® ou test sanguin (Fibrotest® ou Fibromètre®). L'existence d'une fibrose F3 ou F4 justifiera la recherche d'un CHC.
3. La recherche de comorbidités : co-infection virale (VHB +/-VHD, VIH), consommation d'alcool et/ou de drogues, obésité, diabète.
4. Il est recommandé de proposer une vaccination contre le VHA et le VHB.

Recommandations pour le diagnostic non invasif d'une maladie hépatique sévère F3-F4

Test	Fibrose F3 F4
Fibroscan®	≥ 10 kPa
Fibromètre®	> 0,786
Fibrotest®	> 0,58

Traitements disponibles en France

Traitements <u>pangénotypiques</u>	Traitements non <u>pangénotypiques</u>
Sofosbuvir SOF <u>Sovaldi®</u>	Grazoprevir/elbasvir GZR/EBR <u>Zepatier®</u>
Sofosbuvir/ledipasvir SOF/LDV <u>Harvoni®</u>	
Sofosbuvir/velpatasvir SOF/VEL <u>Epclusa®</u>	
<u>Glecaprevir/pibrentasvir</u> GLE/PIB <u>Maviret®</u>	Ribavirine RBV
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir SOF/VEL/VOX <u>Vosevi®</u>	

Traitement chez les patients n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child Pugh A

Chez les patients n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child Pugh A, le choix de traitement est entre :

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

- dans certains cas une dose fixe de SOF (400 mg) + VEL (100 mg) + VOX (100 mg) en 1 seul comprimé 1 fois par jour avec de la nourriture.

1. Sans présentation du dossier en RCP : (voir fiche mémo hépatite C-2019)¹

Patients naïfs, n'ayant pas de fibrose avancée F3-F4, ni co-infection par le VIH pour le VHB, ni insuffisance rénale sévère, ni comorbidité mal contrôlée, ne venant pas de zones géographiques (Chine, Asie du Sud-Est, Afrique subsaharienne) à risque d'infection par des génotypes non usuels.

Deux schémas thérapeutiques de choix :

une dose fixe de SOF (400 mg) + VEL (100 mg) en 1 seul comprimé 1 fois par jour pendant 12 semaines

ou une dose fixe de GLE (300mg) + PIB (120 mg) en 3 comprimés (GLE/PIB 100/40) 1 fois par jour avec de la nourriture pendant 8 semaines.

Prescription possible par médecin de premier recours : MG formé ou addictologue

2. Après présentation du dossier en RCP :

Patients prétraités par INF ou IFN peg ± RBV ± inhibiteur de protéase de 1ère génération (TPV ou BOC) ou ± SOF ou SOF + RBV., ou ayant une fibrose F3-F4, ou une co-infection par le VIH ou le VHB, ou une insuffisance rénale sévère, ou une comorbidité mal contrôlée.

Trois schémas thérapeutiques de choix :

une dose fixe de SOF (400 mg) + VEL (100 mg) en 1 seul comprimé 1 fois par jour pendant 12 semaines en l'absence d'insuffisance rénale sévère (définie par un DFGe > 30 ml/min/1,73m²). (Grade A)

ou une dose fixe de GLE (300 mg) + PIB (120 mg) en 3 comprimés (GLE/PIB 100/40) 1 fois par jour avec de la nourriture pendant 8 à 12 semaines selon l'existence ou non d'un traitement antérieur et le stade de fibrose :

- naïfs, n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A : 8 semaines
- pré-traités n'ayant pas de cirrhose : 8 semaines
- pré-traités ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A : 12 semaines.

ou une dose fixe de GLE (300 mg) + PIB (120 mg) en 3 comprimés (GLE/PIB 100/40) 1 fois par jour avec de la nourriture pendant 16 semaines chez les patients prétraités n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child Pugh A en cas de génotype 3a antérieurement connu.

La prescription sera faite par un spécialiste, après discussion en RCP.

Pour les migrants de zone à risque, Il est recommandé de discuter au cas par cas en RCP, en cas de sous-type non usuel, un traitement renforcé par SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines.

¹ Haute Autorité de Santé. Hépatite C : prise en charge simplifiée chez l'adulte. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019.

Traitement chez les patients ayant une cirrhose Child Pugh B ou C

Les patients ayant une cirrhose Child Pugh B doivent être traités sans délai. Pour les patients ayant une cirrhose Child Pugh C, la place du traitement avant ou après transplantation doit se discuter en RCP. L'utilisation d'anti-protéases (GLE et VOX) étant contre-indiquée en raison de leur toxicité en cas de cirrhose décompensée, le traitement de choix repose donc sur la combinaison à dose fixe SOF/VEL associée à la RBV adaptée au poids (1000 mg si < 75 kg et 1200 mg si ≥ 75 kg) pendant 12 semaines, ou sans RBV pendant 24 semaines en cas d'intolérance à la RBV.

Avant toute initiation de traitement antiviral, et pendant le traitement en cas d'introduction d'un nouveau médicament :

les interactions médicamenteuses potentielles doivent être systématiquement évaluées : utiliser www.hep-druginteractions.org ou application smartphone HEP iChart

12 à 24 semaines après la fin du traitement, la RVS doit être déterminée par la recherche d'ARN-VHC

Traitement en cas de carcinome hépatocellulaire (CHC)

Chez les malades ayant un CHC éligible à un traitement curatif, la place du traitement antiviral par rapport à celui du CHC se discute en RCP hépatique et oncologique. Le traitement antiviral peut préférentiellement être débuté avant le traitement du CHC s'il ne le retarde pas. Quoi qu'il en soit, il n'y a pas lieu d'attendre 4 à 6 mois avant de traiter le VHC après traitement du CHC, en l'absence de sur risque probant de récurrence du CHC après traitement antiviral.

Traitement en cas d'usage de drogue ou de traitement de substitution

Les patients UDIV doivent être dépistés pour le VHC au moins une fois par an, voire tous les 6 mois ou après injection à risque, par recherche d'anticorps anti-VHC puis ARN-VHC en cas de sérologie positive, ou directement par ARN-VHC en cas de sérologie VHC préalablement connue positive. Ils doivent tous être traités selon les recommandations générales, qu'ils soient usagers actifs, usagers anciens ou sous traitement de substitution.

Après obtention d'une RVS, une recherche d'ARN-VHC doit être pratiquée au moins une fois par an en cas de persistance de pratiques à risque, à la recherche d'une réinfection qui devra être traitée.

Traitement des patients ayant des manifestations hépatiques ou des comorbidités

1. Manifestations extra-hépatiques : elles doivent toutes être traitées par AADs selon les recommandations générales. Des traitements spécifiques pourront être associés aux AADs, traitement des lymphomes associés au VHC, traitement systémique (corticothérapie, RTX, endoxan...) en cas de maladie rénale liée au VHC

2. Comorbidités

En cas d'insuffisance rénale (IR) sévère (stade 4 ou 5), et en l'absence de cirrhose décompensée, le traitement antiviral de choix est la combinaison GLE/PIB. En cas de cirrhose décompensée

associée, le seul traitement possible est la combinaison SOF/VEL pendant 12 semaines avec RBV en cas d'IR modérée et 24 semaines sans RBV en cas d'IR sévère.

Une co-infection par le VHB (+/-VHD) doit être systématiquement recherchée chez tous les patients qui ont une hépatite C. En cas de co-infection, le VHC sera traité selon les recommandations générales après discussion en RCP. Les patients ayant les critères de traitement du VHB seront traités par analogues nucléos(t)idiques. Les malades n'ayant pas les critères d'éligibilité à un traitement du VHB devront être surveillés de façon rapprochée par dosage mensuel des ALAT et de l'ADN du VHB pendant le traitement par AAD et jusqu'à 12 à 24 semaines après leur arrêt ou en cas de symptômes pendant le traitement, afin de dépister une éventuelle réactivation du VHB. Si cette surveillance rapprochée n'est pas possible, ils devront être traités par analogues nucléos(t)idiques jusqu'à 12 semaines après l'arrêt des AAD puis surveillés une fois par mois pendant 6 mois après l'arrêt du traitement du VHB si celui-ci est stoppé.

Tous les patients co-infectés par le VHC et le VIH devront être traités par AADs selon les mêmes indications et les mêmes recommandations que la population générale, après discussion en RCP. Une attention particulière devra être apportée aux risques d'interaction médicamenteuse.

Tous patients ayant un mésusage de l'alcool devront être traités selon les mêmes indications et les mêmes recommandations que la population générale. Il n'existe pas d'interaction entre AAD et médicaments utilisés dans la dépendance à l'alcool.

Les populations ayant une comorbidité psychiatrique seront traitées par AADs selon les mêmes indications et selon les mêmes recommandations que dans la population générale après discussion en RCP. Une identification de tous les traitements devra être faite et les interactions avec les AADs recherchées.

Traitement des populations spécifiques

1. Les patients atteints d'hémoglobinopathie ou de troubles de l'hémostase seront traités selon les mêmes indications et selon les mêmes recommandations que dans la population générale ; en cas de cirrhose Child Pugh B ou C, des schémas thérapeutiques sans RBV seront privilégiés
2. Les populations âgées (>65 ans) seront traitées selon les mêmes indications et selon les mêmes recommandations que dans la population générale. En cas de cirrhose Child Pugh B ou C, des schémas thérapeutiques sans RBV seront privilégiés
3. Chez des patients migrants venant de Chine, d'Asie du Sud-Est ou d'Afrique subsaharienne, un génotypage/sous-typage du VHC par analyse phylogénique d'une portion de la région codant la protéine NS5B, si elle est possible, permettra d'adapter le traitement en cas de génotype/sous-type non usuel et de proposer dans ce cas un traitement renforcé par SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines en RCP

Traitement en cas d'échec des traitements antiviraux

Après échec d'un traitement par AAD, les patients pourront être retraités, en s'aidant des résultats des tests de résistance et de l'avis d'une RCP associant des virologues.

Traitement d'une hépatite C récemment acquise

Une hépatite C récemment acquise sera traitée dès le diagnostic, comme une hépatite chronique, par SOF/VEL 12 semaines ou GLE/PIB 8 semaines.

Il n'y a pas de justification à un traitement antiviral C prophylactique post exposition, en l'absence d'infection documentée par le VHC.

Suivi des patients pendant et après le traitement de l'hépatite C

1. Pendant le traitement

Une évaluation de l'observance, des effets secondaires et des interactions médicamenteuses potentielles sera faite à chaque visite, à un rythme adapté au cas par cas.

Un dosage des ALAT sera effectué en cas de symptôme.

En cas d'augmentation des ALAT > 10N, les AAD devront être arrêtés et un bilan d'hépatite aiguë effectué, notamment à la recherche d'une réactivation du VHB chez un patient AgHBs+ ou anti-HBc+ isolé ou ayant une hépatite B occulte et ne recevant pas de traitement préemptif par analogues nucléos(t)idiques

Une mesure mensuelle du DFG doit être effectuée en cas d'insuffisance rénale

2. Après le traitement en cas de RVS

Un ARN du VHC négatif 12 ou 24 semaines après la fin du traitement permet d'affirmer la RVS12 ou RVS24.

Chez les patients ayant une fibrose minimale ou modérée en pré-thérapeutique (F0-F2) et l'absence de comorbidités hépatiques, la surveillance peut être arrêtée car ils sont considérés comme définitivement guéris.

En cas de comorbidités hépatiques, un suivi spécialisé doit être poursuivi.

Chez les patients ayant une fibrose sévère F3 ou une cirrhose en pré-thérapeutique, un dépistage semestriel du CHC (échographie +/- AFP) devra être poursuivi à vie, en raison d'un risque faible mais persistant de CHC après RVS

3. Après le traitement en l'absence de RVS

Les patients en échec d'AAD devront être suivis une fois par an, avec évaluation de la fibrose.

En cas de fibrose F3 ou F4, un dépistage semestriel du CHC (échographie +/- AFP) devra être poursuivi à vie ainsi qu'une recherche d'hypertension portale en cas de cirrhose selon les critères Baveno VII.

Liste des abréviations :

ADN	Acide désoxyribonucléique
AgHBs	Antigène HBs
ALAT	Alanine amino-transférase
ARN	Acide ribonucléique
BOC	Bocéprévir
CHC	Carcinome hépatocellulaire
DFGe	Débit de filtration glomérulaire estimé
GLE	Glecaprevir
IFN	Interféron alpha
IFN PEG	Interféron pégylé
PIB	Pibrentasvir
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RVS	Réponse virologique soutenue
SOF	Sofosbuvir
UDIV	Usager de drogue intraveineuse
VEL	Velpatasvir
VOX	Voxilaprevir

Ce document présente les points essentiels de la publication : **Recommandations de prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite C, Méthode, septembre 2023**

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr