

Vers un traitement universel de l'hépatite C

➔ Denis Ouzan

(✉) Saint Laurent du Var

E-mail : denis.ouzan@wanadoo.fr

L'accès universel au traitement de l'hépatite C, recommandé par toutes les sociétés savantes, a été annoncé en France en mai 2016. On dispose depuis trois ans de nouveaux agents antiviraux à action directe (AAD) disponibles par voie orale, très efficaces, bien tolérés, permettant d'obtenir une éradication virale dans la très grande majorité des cas. Les recommandations les plus récentes sur la prise en charge des hépatites virales C ont été publiées en février 2016 par l'association française pour l'étude du foie AFEF [1] et septembre 2016 par l'association européenne des maladies du foie (EASL) [2]. Ces recommandations plaident pour le traitement de tous les malades atteints d'hépatite C [1, 2].

Le dépistage de l'hépatite C

En complément du dépistage ciblé sur les facteurs de risque, le rapport Dhumeaux publié en 2014 [3] recommandait que soit mis en place un dépistage systématique du VHC (associé à celui du VHB et du VIH) chez les hommes de 18 à 60 ans, au moins une fois dans leur vie, et chez les femmes, lors du premier trimestre de leur grossesse. Après l'annonce en mai 2017 d'un traitement universel, le second rapport publié en octobre 2016 recommandait d'élargir la proposition de dépistage du VHC à tous les adultes quel que soit leur sexe [4]. Cette recommandation reposait sur une analyse récente qui a montré que le dépistage de tous les adultes était coût-efficace, à condition que le traitement soit débuté à un stade précoce [5]. Cette efficacité serait accrue par la réduction du risque de transmission du VHC [5]. Ces constatations accréditent très fortement les promesses récentes de nos autorités de santé d'autoriser un traitement universel de l'infection à VHC quel que soit le stade de fibrose.

Indication du traitement

En raison du coût élevé des traitements, une priorisation a été instaurée en France depuis janvier 2014 pour les malades ayant une atteinte hépatique sévère, des manifestations extra-hépatiques ou une co-infection par le VIH. Les malades les plus graves ont été initialement traités et le pourcentage des malades cirrhotiques a progressivement diminué au cours de ces trois dernières années. L'instruction du 28 juillet 2016 [6] a fixé à F2 le score minimal de fibrose à partir duquel les patients peuvent être traités. Indépendamment du degré de fibrose, cette instruction a rendu éligibles au traitement les malades ayant des manifestations extra-hépatiques, un risque évolutif (génotype 3), une comorbidité (cryoglobulinémie, lymphome B, hémodialyse, transplantation) ou le risque de transmettre le virus (usage de drogues avec échange de matériel, détenus et désir de grossesse). Une majorité de malades peut donc dès lors être traitée dans l'attente du texte officiel qui autoriserait le traitement de tous les malades virémiques quel que soit le stade histologique.

Évaluation pré-thérapeutique

L'évaluation pré-thérapeutique permet de définir les comorbidités et les médicaments administrés. La consommation d'alcool doit être évaluée et prise en charge lorsqu'il existe une consommation à risque. Les autres comorbidités (insulinorésistance, diabète, surpoids) doivent également faire l'objet d'une prise en charge. Il faut connaître tous les médicaments pris par le malade. Une sérologie du VHB et du VIH doit être effectuée. Il faut disposer d'une charge virale ainsi qu'un

génotype. La détermination du sous-type viral (en particulier génotype 1a *versus* 1b) influence le choix du schéma thérapeutique, ce qui ne sera plus vrai dans un futur proche avec l'arrivée de nouvelles molécules pangénotypiques. L'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique est toujours nécessaire, et en particulier pour définir le stade de cirrhose. Elle repose sur l'utilisation des tests non invasifs de fibrose, principalement le Fibrotest®, le Fibromètre® et le Fibroscan®. Actuellement, et avant la publication du texte officiel autorisant le traitement pour tous, les patients qui peuvent bénéficier du traitement sont ceux qui ont une élasticité hépatique supérieure à 7 kPa, valeur qui correspond à la valeur seuil du diagnostic de la fibrose F2 [7]. Il en est de même pour les marqueurs sanguins comme le Fibrotest® où la valeur seuil de plus de 0,48, ou le Fibromètre où la valeur seuil de plus de 0,41 sont retenues [8]. S'il existe une cirrhose, la réalisation d'une échographie hépatique tous les 6 mois doit être réalisée pour dépister un carcinome hépatocellulaire. Un avis d'experts AFEF sur les valeurs seuils des méthodes non-invasives à utiliser pour mettre en place un dépistage du carcinome hépatocellulaire est disponible en ligne sur le site de l'AFEF (www.afef.asso.fr). Une gastroscopie à la recherche de signes d'hypertension portale doit être effectuée chez les malades cirrhotiques à l'exception de ceux qui ont un nombre de plaquettes supérieur à 150 G/L et une élasticité hépatique inférieure à 20 kPa, car dans ce cas, la probabilité de détecter des varices de grade 2 ou 3 est nulle [9].

Conditions de prise en charge par l'assurance maladie

Les modalités de prise en charge de l'hépatite C par les nouveaux AAD ont été précisées par une lettre d'instruction publiée au journal officiel le 30 avril 2015 [10]. Les indications de traitement doivent être validées en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Plusieurs centres (en dehors des centres experts) ont obtenu des Agences Régionales de Santé (ARS) un agrément pour la tenue de RCP. La prise en charge par l'assurance maladie du traitement est toujours conditionnée par une validation de l'indication thérapeutique en RCP, même si le

bien-fondé de ces RCP a été remis en cause depuis l'annonce d'un traitement universel. Ces RCP devraient être limités aux cas les plus complexes.

Associations médicamenteuses et résultats

Principes généraux du traitement

L'objectif du traitement est l'obtention d'une éradication virale. Celle-ci est affirmée par la persistance d'un ARN du VHC indétectable 12 semaines après la fin du traitement (RVS12). Les molécules antivirales actuellement disponibles ciblent différents domaines du virus indispensables à la réplication virale. Les antiprotéases ou anti NS3 (simeprevir, paritaprevir, grazoprevir) ciblent le domaine NS3. Leur efficacité est limitée aux génotypes 1 et 4. Les inhibiteurs de NS5A (daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, elbasvir, velpatasvir) inhibent le complexe NS5A indispensable à la fonction de la polymérase. Leur efficacité sur les différents génotypes est variable selon les molécules. Alors que le daclatasvir et le velpatasvir (qui n'est pas encore disponible en France) sont actifs sur tous les génotypes et en particulier sur le génotype 3, l'efficacité du ledipasvir est limitée aux génotypes 1, 4, 5 et 6. Les inhibiteurs de NS5B inhibent la polymérase virale (sofosbuvir, dasabuvir). Le sofosbuvir est actif sur tous les génotypes et présente une barrière très élevée contre la résistance.

Le principe général du traitement de l'hépatite C repose sur une combinaison d'au moins deux molécules (anti NS3 + anti NS5A), (anti NS5B + anti NS3), (anti NS5B + anti NS5A), (anti NS3 + anti NS5A + anti NS5B) pour une durée de 12 semaines, avec ou sans ribavirine selon les schémas thérapeutiques et les profils des patients [1, 2]. La seule exception est le génotype 2, pour lequel la combinaison sofosbuvir + ribavirine a été initialement recommandée mais devrait disparaître. Pour les autres génotypes, le sofosbuvir a été combiné à un inhibiteur de NS5A (daclatasvir ou ledipasvir) ou à un inhibiteur de protéase (simeprevir). L'inhibiteur de NS5A elbasvir est associé au grazoprevir (inhibiteur de protéase) en un seul comprimé dont la commercialisation est récente. L'inhibiteur de NS5A ombitasvir doit

être associé à deux molécules (paritaprevir boosté par le ritonavir et ombitasvir) (3D). Trois nouvelles combinaisons de molécules, formulées en un seul comprimé sont en phase finale d'évaluation. Le sofosbuvir associé au velpatasvir (anti NS5A) et à un inhibiteur de NS3 le voxilaprevir. Le glecaprevir (anti NS3) associé au pibrentasvir (anti-NS5A). Le MK-3682 (anti NS5B) associé au grazoprevir (anti NS3) et au ruzasvir (anti NS5A). Ces trois associations dont les résultats préliminaires ont été présentés au dernier congrès de l'AASLD (Boston 2016) [11] ont la particularité d'être pangénotypiques et de rester actives même lorsqu'il existe des substitutions associées à la résistance (SARs) aux autres AAD de même classe. Aucune d'entre elles ne nécessite une association à la ribavirine.

Sofosbuvir (Sovaldi®) + ribavirine

La seule indication de cette association Sofosbuvir ou Sovaldi® + ribavirine est le génotype 2. Dans l'étude de phase 3 VALENCE, les chances de RVS12 étaient de 94 % chez les non cirrhotiques et 82 % chez les cirrhotiques avec une durée de traitement de 12 semaines [12]. Cette association devrait être abandonnée, en particulier lorsque le velpatasvir sera disponible. L'AFEF et l'EASL proposent chez les malades de génotype 2 les deux schémas suivants : sofosbuvir + daclatasvir ou sofosbuvir + velpatasvir pendant 12 semaines sans ribavirine [1, 2].

Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)

L'association Sofosbuvir + Ledipasvir ou Harvoni® est formulée en un seul comprimé. Les études de phase 3 (ION-1 et ION-2) ont montré que chez les malades non cirrhotiques de génotype 1, les taux de RVS12 avec le schéma de 12 semaines de traitement sans ribavirine étaient de 99 % chez les malades naïfs et de 95 % chez les malades en échec de traitement par Peg-Interféron + ribavirine avec ou sans telaprevir ou boceprevir [13]. La tolérance de l'association était identique à celle du placebo. L'étude ION-3 a également montré qu'une durée de traitement courte de 8 semaines donnait les mêmes résultats chez les malades non cirrhotiques naïfs dont la charge virale initiale était inférieure à 6 MUI/ml [14]. Ces résultats ont récemment été confirmés dans plusieurs études en vie réelle [15]. Cette durée

courte de traitement doit donc être appliquée aux malades non cirrhotiques, naïfs de traitement et ayant une charge virale inférieure à 6 MUI/ml [1, 2].

Chez les malades en échec et /ou cirrhotiques de génotype 1b, le schéma 12 semaines de traitement sans ribavirine est la meilleure option. Chez ces mêmes malades de génotype 1a, l'analyse des essais de phase 2 et 3 suggère qu'il existe un bénéfice à ajouter la ribavirine si la durée de traitement est de 12 semaines [16]. Ainsi, en l'absence de contre-indication à la ribavirine, le schéma 12 semaines de traitement avec ribavirine (génotype 1a) ou sans (génotype 1b) est recommandé chez les malades cirrhotiques en échec [1, 2]. Chez les malades de génotype 4, 5 et 6, les données d'efficacité de la combinaison sofosbuvir + ledipasvir sont beaucoup plus limitées. Les résultats sont toutefois très similaires à ceux observés pour le génotype 1, et les schémas thérapeutiques sont globalement similaires. Il n'existe toutefois aucune donnée avec les traitements courts de 8 semaines qui ne doivent donc pas être utilisés chez les malades de génotype 4, 5 et 6 [1, 2].

Sofosbuvir (Sovaldi®) + Daclatasvir (Daklinza®)

Chez les malades de génotype 1 et 4, les résultats de la combinaison sofosbuvir + daclatasvir ou Sovaldi® + Daklinza® sont globalement similaires à ceux observés avec la combinaison sofosbuvir + ledipasvir [17]. L'AFEF a retenu pour les malades de génotype 1 et 4, les schémas de 12 semaines sans ribavirine chez les non cirrhotiques et de 24 semaines sans ribavirine chez les cirrhotiques [1].

La caractéristique du daclatasvir est son efficacité sur le génotype 3 et cette association est surtout utilisée chez les malades de génotype 3. L'étude ALLY-3 a montré que les taux de RVS 12 de l'association sofosbuvir + daclatasvir pendant 12 semaines étaient de 96 % chez les malades non cirrhotiques [18]. Il s'agit donc aujourd'hui du schéma de référence chez ces malades (AFEF et EASL). En revanche, les résultats étaient très inférieurs chez les malades cirrhotiques, avec un taux de RVS de 63 %. Les données de l'ATU de cohorte française ont confirmé que l'association sofosbuvir + daclatasvir pendant 12 semaines donnaient des résultats

insuffisants chez les cirrhotiques (taux de RVS12 de 70 %) [19]. Les résultats étaient supérieurs lorsque la durée de traitement était de 24 semaines, sans différence selon que les malades aient reçu ou non de la ribavirine (RVS12 de 81 % et 86 %). Ainsi l'AFEF a recommandé chez les malades cirrhotiques de génotype 3, le schéma sofosbuvir daclatasvir 24 semaines sans ribavirine, et l'EASL le même schéma avec ribavirine. L'autre proposition de l'AFEF et de l'EASL est l'association sofosbuvir + velpatasvir pendant 12 semaines (dès que le velpatasvir sera disponible en France).

Sofosbuvir (Sovaldi®) + Simeprevir (Olysio®)

L'association Sofosbuvir + Simeprevir ou Sovaldi® + Olysio® a été évaluée chez les malades non cirrhotiques de génotype 1 dans l'étude OPTIMIST-1 qui a comparé les durées de traitement de 12 et 8 semaines [20]. Les taux de RVS étaient de 97 % dans le bras 12 semaines de traitement, les taux de RVS étaient plus faibles dans le bras 8 semaines (85 %). Il s'agit donc d'un schéma efficace lorsque la durée de 12 semaines est utilisée. Les recommandations de l'AFEF ont néanmoins restreint ce schéma aux seuls patients naïfs de génotype 1b. Chez les malades cirrhotiques, l'étude de phase 3 OPTIMIST-2 utilisant la même association pendant 12 semaines sans ribavirine a montré des taux de RVS de 88 % chez les malades naïfs et de 80 % chez les prétraités [21]. Ces taux sont donc insuffisants pour retenir cette stratégie chez les cirrhotiques. Cette association n'est pratiquement plus utilisée.

Paritaprevir/r /Ombitasvir (Viekirax®) + Dasabuvir (Exviera®) : 3D

L'association Paritaprevir/r /Ombitasvir + Dasabuvir ou Viekirax® + Exviera® : 3D est active chez les malades de génotype 1 et 4. Dans les études PEARL III et IV, les malades de génotype 1b (PEARL-III) et de génotype 1a (PEARL-IV), tous non cirrhotiques, ont été traités par cette association pendant 12 semaines avec ou sans ribavirine. La RVS était de 99 % pour les malades de génotype 1b, sans influence de la ribavirine. Chez les malades de génotype 1a, la RVS était de 97 % chez les patients traités avec de la ribavirine et 90 % chez les patients traités sans

ribavirine, suggérant l'utilité de l'association de la ribavirine chez les malades de génotype 1a, même en l'absence de cirrhose [22, 23]. Dans l'étude TURQUOISE II, les malades, tous cirrhotiques, ont été traités pendant 12 à 24 semaines avec ribavirine [24]. La RVS était de 92 % et 93 % chez les patients infectés par un génotype 1a et de 100 % chez les patients infectés par un génotype 1b. L'étude TURQUOISE III a confirmé l'efficacité de cette association chez les cirrhotiques de génotype 1b, avec à nouveau un taux de RVS de 100 %, pour une durée de traitement de 12 semaines sans ribavirine [25].

Les recommandations de l'AFEF et de l'EASL pour cette association sont d'utiliser 12 semaines de traitement sans ribavirine chez tous les malades de génotype 1b, 12 semaines avec ribavirine chez ceux de génotype 1a sans cirrhose et 24 semaines avec ribavirine chez les cirrhotiques de génotype 1a en échec de traitement préalable.

L'étude GARNET, présentée au cours de la conférence européenne de consensus de septembre 2016, a permis d'apporter une recommandation supplémentaire. Chez 166 malades naïfs de génotype 1b non cirrhotique (F0-F3) traités 8 semaines par cette association le taux de RVS était de 97 %. Treize des 15 malades F3 ont obtenu une RVS [2]. Cette durée courte de 8 semaines de traitement sans ribavirine peut donc selon l'EASL être appliquée aux malades de génotype 1b, naïfs de traitement antérieur et non cirrhotique avec une réserve pour les malades ayant un score de fibrose F3 [2].

Paritaprevir/r /Ombitasvir (Viekirax®) : 2D

Cette association Paritaprevir/r /Ombitasvir ou Viekirax®, issue de la précédente mais simplifiée est très efficace sur le génotype 4. Les études de phase 3 ont montré des taux de RVS de 100 % chez les non cirrhotiques et de 96 % chez les cirrhotiques avec une durée de traitement de 12 semaines en association avec la ribavirine [26, 27].

Elbasvir + Grazoprevir (Zepatier®)

Cette association Elbasvir + Grazoprevir ou Zepatier® a obtenu une AMM au début de l'année 2017 pour le traitement de tous les malades de génotype 1 et 4.

Dans l'étude C-EDGE de phase III, les taux de RVS chez les malades naïfs de génotype 1 traités pendant 12 semaines étaient de 95 %, 92 % chez les malades de génotype 1a et 99 % chez ceux de génotype 1b sans influence de l'existence d'une cirrhose [28]. Les malades en échec ont été traités par cette association pendant 12 à 16 semaines. La RVS était de 97 % chez les patients qui recevaient ce traitement pendant 16 semaines avec la ribavirine. Les taux de RVS étaient de 94 % à 95 % pour les autres combinaisons [29, 30]. Cependant, chez les patients en échec de génotype 1b traités pendant 12 semaines sans ribavirine, la RVS était de 100 %. Une stratégie de 12 semaines sans ribavirine semble adaptée chez les patients en échec de génotype 1b. En revanche, pour les patients en échec de génotype 1a, la prolongation du traitement à 16 semaines avec de la ribavirine pourrait être associée à un bénéfice en cas d'échec et ou de cirrhose [29, 30].

La FDA (Food and Drug Administration) a émis un avis favorable à l'utilisation de l'association Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1b. Pour les patients de génotype 1a, la FDA recommande la recherche de substitutions associées à la résistance : SARs anti-NS5A avant utilisation de l'association Grazoprevir + Elbasvir. S'il n'existe pas de SARs, la FDA recommande le même schéma thérapeutique que pour les patients de génotype 1b. En cas de SARs anti-NS5A, la FDA recommande l'association Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine pendant 16 semaines. La recherche de SARs n'étant pas encore une technique de routine, il a paru raisonnable pour l'AFEF de traiter tous les patients de génotype 1a par l'association Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine pendant 16 semaines [1]. L'EASL recommande, en l'absence de recherche de SARs, de considérer le seuil de charge virale de 800 000 UI/ml pour les malades de génotype 1a afin de distinguer ceux qui doivent recevoir cette association 12 semaines sans ribavirine (charge virale < 800 000 UI/ml) de ceux qui doivent recevoir cette association pendant 16 semaines avec ribavirine (charge virale > 800 000 UI/ml) [2].

Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa)

L'association Sofosbuvir + Velpatasvir ou Epclusa, commercialisée aux États

Unis devrait être disponible en France au courant de l'année 2017. L'étude de phase 3, ASTRAL-1, a inclus 328 malades de génotype 1 dont 218 naïfs de traitement (et 19 % de cirrhotiques) traités pendant 12 semaines. Le taux de RVS était de 99 % [31]. L'étude ASTRAL-2, comparait, chez 266 malades de génotype 2, cette association au traitement de référence par Sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines. Les taux de RVS étaient respectivement de 99 % pour sofosbuvir + velpatasvir et de 94 % pour sofosbuvir + ribavirine. Chez les 60 % de patients qui avaient des substitutions associées à la résistance NS5A au début du traitement, la RVS était de 100 % [32]. Dans l'étude ASTRAL-3, 277 malades (dont 29 % ayant une cirrhose compensée) ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines, et comparés à 275 patients traités par Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines [32]. Les taux de RVS étaient respectivement de 95 % *versus* 80 %. Chez les malades de génotype 4, 5 et 6, les données d'efficacité de cette association sont beaucoup plus limitées. Les résultats sont toutefois très similaires à ceux observés pour le génotype 1, et les schémas thérapeutiques sont globalement similaires. Ainsi la proposition de l'AFEF et de l'EASL pour les malades de génotype 1, 2, 3, 4, 5 est une association sofosbuvir velpatasvir avec un ajout de ribavirine dans le seul cas du génotype 3 associé à une cirrhose et en échec de traitement antérieur [1, 2].

Cas particuliers

Usagers de drogues

Les usagers de drogues sont à haut risque de transmission du fait d'une prévalence élevée du VHC. La majorité des contaminations sont secondaires au partage du matériel et se produisent le plus souvent au début du parcours d'injection. Les traitements substitutifs aux opiacés ou les programmes d'échanges de seringues, ont un impact limité sur la prévention de la diffusion virale C [33]. Les traitements sans interféron, plus simples, d'utilisation et de courte durée, devraient faciliter l'accès aux soins des usagers de drogues. Le traitement de tous les usagers de drogues est l'un des nouveaux enjeux permettant de prévenir la transmis-

sion du VHC, qui en dehors de cette population diffuse peu. Le traitement des usagers de drogues substitués de génotype 1 non cirrhotiques par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine pendant 12 semaines a permis d'obtenir un taux de RVS > 97 % [34]. L'association Grazoprevir + Elbasvir (C-EDGE CO-STAR) pendant 12 semaines est également efficace chez les usagers de drogues substitués, naïfs de traitement, cirrhotiques ou non, de génotype 1, 4 et 6 avec un taux de RVS > 96 % et un taux élevé d'observance thérapeutique [35]. La méthadone et la buprénorphine ne sont pas directement inducteurs ou inhibiteurs des enzymes impliquées dans le métabolisme des AAD. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients traités par buprénorphine ou méthadone. Le choix du traitement doit être le même que celui de la population qui n'utilise pas de drogues. Le traitement doit s'inscrire dans une démarche globale de prise en charge : réduction de la consommation excessive d'alcool, accompagnement social, traitement substitutif [1]. Après RVS, les usagers de drogues doivent être informés du risque de réinfection et bénéficier d'une recherche au moins annuelle de l'ARN du VHC [1].

Coïnfection VIH-VHC

Chez les patients co-infectés VHC-VIH, le risque accru de progression de la fibrose, qui persiste même après contrôle de la charge virale VIH, du fait de l'inflammation chronique et des comorbidités fréquentes sur ce terrain, et le risque de transmission, justifient le traitement de tous les co-infectés [1, 2]. Cet accès a d'ailleurs été autorisé très tôt, dès l'avènement des AAD. Les taux de RVS sont similaires à ceux des malades mono-infectés VHC [1, 2]. Les malades VHC-VIH doivent être traités selon les mêmes schémas thérapeutiques (doses, durées, utilisation de la ribavirine) que les malades mono-infectés VHC. Ce sont les interactions médicamenteuses potentielles entre les combinaisons d'agents antiviraux directs et les traitements antirétroviraux du VIH qui font la principale différence entre simple ou double infection. Il est recommandé d'évaluer les interactions entre les agents antiviraux et tous les médicaments pris par le patient en se référant aux sites www.hep-druginteractions.org ou

www.afef.asso.fr. Les schémas thérapeutiques ayant le moins d'interactions médicamenteuses sont à privilégier [1]. Le traitement de tous les malades co-infectés devrait permettre la disparition des cas de réinfection par voie sexuelle observés dans cette population. Il faut cependant réaliser un suivi au long cours après guérison dans les sous-groupes de malades à risque de réinfection par une recherche annuelle de l'ARN du VHC.

Malades en insuffisance rénale sévère ou hémodialysés

L'infection par le VHC est fréquente chez les patients hémodialysés. Le risque de transmission nosocomiale du VHC est toujours présent dans les centres d'hémodialyse. Après transplantation rénale, les lésions hépatiques peuvent être aggravées par l'immunosuppression. Pour cette raison, les patients hémodialysés, et en particulier les candidats à une transplantation rénale, doivent bénéficier d'un traitement antiviral [1, 2]. Les altérations de la fonction rénale peuvent être observées chez certains patients qui ont une maladie hépatique sévère notamment avec ascite. Récemment, 219 patients traités par des schémas thérapeutiques à base de Sofosbuvir ont bénéficié d'une surveillance rénale [36]. Dans cette étude, 14 % des patients qui ont reçu du Sofosbuvir ont eu une altération réversible de la fonction rénale. Il est donc nécessaire de surveiller la fonction rénale, notamment chez les malades qui ont des lésions hépatiques sévères. Chez les patients qui ont une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min/1,73 m²), aucun ajustement de dose n'est nécessaire [1]. L'utilisation de ribavirine est mal tolérée dans cette population du fait du risque d'anémie. Nous disposons de deux essais chez les malades avec insuffisance rénale sévère. Dans l'étude RUBY-I, 20 patients non cirrhotiques avec insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m², dont 14 patients en dialyse) ont été traités par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 12 semaines avec (patients de génotype 1a) ou sans (patients de génotype 1b) ribavirine à la dose de 200 mg par jour [37]. La ribavirine était arrêtée chez 8/13 patients. Il n'y a pas eu d'effets indésirables sévères. La RVS était de 90 % (18 patients sur 20).

L'association Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines a été évaluée chez des patients infectés par le génotype 1 avec insuffisance rénale terminale, 111 en traitement immédiat, 113 en traitement décalé après une période de placebo (ce groupe servant pour l'analyse de la tolérance). La RVS était de 99 % dans le groupe de traitement immédiat [38]. Aucun ajustement de dose n'a été nécessaire. Les principaux effets indésirables étaient les céphalées, les nausées, et la fatigue avec une fréquence identique à celle du groupe placebo. Ce traitement a reçu l'autorisation de mise sur le marché fin 2016.

Malades en attente de transplantation hépatique

La transplantation hépatique est le traitement de la cirrhose décompensée et du carcinome hépatocellulaire lié au VHC. La récurrence de l'infection virale est constante, responsable d'une diminution de la survie du greffon et du patient. Il est donc pertinent d'essayer d'éradiquer l'infection virale avant la transplantation hépatique, ce qui permet d'améliorer parfois, mais pas toujours, l'état des malades tout en risquant de les faire rétrograder sur la liste d'attente de greffe. Cette stratégie était jusqu'à présent globalement peu efficace et dangereuse (complications infectieuses graves notamment en cas de cirrhose décompensée) avec l'interféron. Avec l'arrivée des nouveaux AAD, cette stratégie devient à nouveau possible. Le traitement par AAD permet de prévenir la réinfection du greffon et a pu dans certains cas d'amélioration importante du score de MELD faire sortir de liste 15 à 20 % des patients [1]. Deux options thérapeutiques sont proposées : Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine et Sofosbuvir + Ledipasvir ± ribavirine, et prochainement sofosbuvir + velpatasvir pendant 12 semaines. Chez les patients cirrhotiques décompensés de score Child B et C, l'utilisation d'une anti protéase est à éviter et le traitement par Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir ± Dasabuvir est contre-indiqué [1]. Chez les patients sur liste d'attente de transplantation hépatique, le moment du traitement avant ou après la transplantation doit être discuté au cas par cas avec l'équipe de transplantation car le traitement antiviral risque de retarder la greffe dans les formes graves où ce traitement est moins efficace.

Récidive après transplantation hépatique

La récurrence est constante après transplantation hépatique. Environ un tiers des patients ont une fibrose sévère dans les 5 ans qui suivent la transplantation. Il existe par ailleurs des formes graves de récurrence sous la forme d'hépatites cholestatiques fibrosantes qui évoluent à court terme soit vers la retransplantation, soit vers le décès. Pour l'ensemble de ces raisons, les patients transplantés pour maladie du foie virale C doivent être traités en priorité. Deux options thérapeutiques sont à privilégier Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine et Sofosbuvir + Ledipasvir ± ribavirine [1]. Les traitements par Sofosbuvir + Simeprevir et paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir ± Dasabuvir ne sont pas recommandés chez les patients transplantés hépatiques [1]. Les stratégies doivent être adaptées au génotype du VHC. Pour les autres transplantations, le traitement est recommandé chez tous les malades transplantés d'organe, quel que soit le stade de fibrose hépatique. Le choix du traitement doit être le même que celui des patients non transplantés. Il doit tenir compte des interactions médicamenteuses potentielles entre les immunosuppresseurs et les agents antiviraux directs avec chez ces malades une surveillance accrue du dosage plasmatique des immunosuppresseurs [1].

Gestion des échecs thérapeutiques aux antiviraux directs

Les malades en échec de traitement PEG interféron + sofosbuvir + ribavirine ou par sofosbuvir ribavirine doivent être traités par une combinaison sofosbuvir et inhibiteur de NS5A. La gestion des échecs aux combinaisons actuelles est en revanche plus complexe [1, 2]. Ces échecs sont le plus souvent liés à l'émergence de substitutions d'acides aminés associées à une résistance (SARs). Pour rechercher ces SARs, il existe plusieurs méthodes non standardisées. Les méthodes disponibles reposent sur : Le séquençage direct (population sequencing) qui permet de détecter les populations virales représentant au moins 15 % de la quasi espèce virale. Le séquençage haut débit (deep-sequencing), utilisé dans le cadre

de la recherche qui permet de détecter les populations virales représentant moins de 1 % de la quasi espèce virale. Les substitutions qui surviennent dans la région NS5A ont la particularité de persister dans le temps. Il n'est pas nécessaire de les rechercher avant traitement, mais leur recherche est recommandée après échec d'une association comportant un inhibiteur de NS5A, par l'AFEF et l'EASL (à condition d'être facilement réalisable pour l'EASL) [1, 2]. Si cette recherche est faite, elle doit être réalisée dans les régions NS3 et NS5A. Les principes généraux du retraitement consistent à utiliser une combinaison basée sur le sofosbuvir (dont la barrière contre la résistance est très élevée), et à utiliser une ou deux autres molécules comprenant au moins une sans résistance croisée (par exemple sofosbuvir + ledipasvir en cas d'échec à sofosbuvir + simeprevir, ou sofosbuvir + simeprevir en cas d'échec à sofosbuvir + ledipasvir). La deuxième option est de renforcer le schéma par adjonction d'une troisième molécule réalisant ainsi une association anti NS3, anti NS5A, anti NS5B. La troisième option est d'attendre, si l'état hépatique le permet l'avènement des nouvelles molécules, qui même en présence de résistances croisées, ont un niveau de résistance beaucoup moins grand que les molécules actuellement disponibles [11].

Suivi du traitement

En cas d'antécédents de cardiopathie, une consultation de cardiologie est indispensable. Des cas de bradycardie sévères ont en effet été rapportés, en particulier chez des malades cirrhotiques recevant de l'amiodarone qui doit être interrompue au minimum 6 mois avant le début du traitement [1]. Il faut également rechercher, sur ce terrain, la prise de statines qui sont contre-indiquées. Les autres co-médications devront être recherchées et toutes les interactions médicamenteuses potentielles systématiquement vérifiées. Certaines co-médications jugées banales peuvent avoir un impact négatif sur l'efficacité du traitement. À titre d'exemple, les inhibiteurs de la pompe à protons semblent diminuer l'efficacité de la combinaison sofosbuvir + ledipasvir (le ledipasvir étant absorbé en milieu acide). S'ils sont indispensables ils doivent être administrés en même temps que le traitement antiviral.

Une fois le traitement débuté, une consultation médicale est réalisée toutes les 4 semaines jusqu'à la fin du traitement. Elle a pour but de vérifier la tolérance du traitement, ainsi que l'observance thérapeutique. Sur le plan biologique un bilan mensuel comprenant un dosage de transaminases, NFS-plaquettes et créatininémie doit être réalisé pendant toute la durée du traitement. En cas d'anémie (hémoglobine < 10 g/dl), la dose de ribavirine doit être diminuée par paliers de 200 mg. L'efficacité virologique du traitement doit être vérifiée par la réalisation d'une charge virale à S2 ou à S4. Le principal intérêt de la charge virale précise est de vérifier l'observance thérapeutique. Il faut noter que les cinétiques virales ne sont pas prédictives des chances de succès thérapeutique et ne doivent pas être utilisées pour ajuster la durée du traitement.

Suivi après traitement

L'éradication virale peut être affirmée par l'absence d'ARN viral détectable 12 semaines après la fin du traitement. La réalisation d'un contrôle 4 semaines après la fin du traitement est prédictive dans 95 % des cas de guérison malgré la possibilité de rechutes (très rares) entre 4 et 12 semaines post-traitement [39]. Par contre, le risque de rechute est exceptionnel au-delà de la semaine 12 post-traitement (il s'agit alors plutôt de recontaminations chez des sujets ayant des conduites à risque), la réalisation d'une dernière recherche de l'ARN du VHC 48 semaines après la fin du traitement reste recommandée et termine le suivi des malades sans comorbidités avec des lésions modérées ou minimales (Fibrose < F3). 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). L'éradication virale s'accompagne en effet d'une réduction du risque de CHC mais celui-ci n'est pas annulé surtout s'il existe des comorbidités (consommation excessive d'alcool ou obésité et insulino-résistance) qu'il faut prendre en charge. Le contrôle des tests non-invasifs de fibrose n'est pas recommandé.

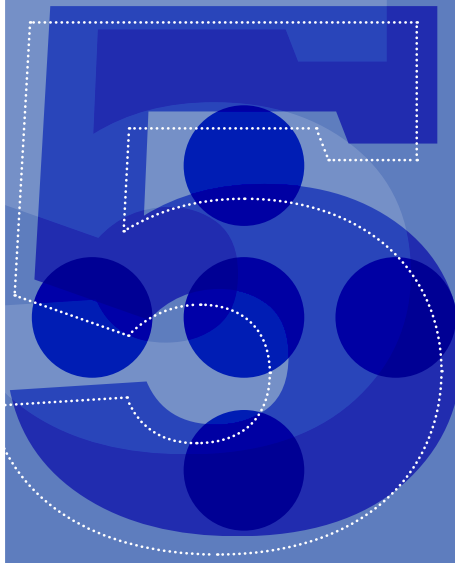
Conclusion

Le traitement de l'hépatite chronique virale C repose sur l'association de 2 ou 3 antiviraux à action directe administrés par voie orale pendant 8 à 12 semaines et bien tolérés. Les associations les plus fréquemment utilisées en 2016, en fonction du génotype viral sont : Harvoni® (génotype 1a et 4), Viekirax® ± Exviera® (génotype 1b et 4) et Sovaldi® + Daklinza® (génotype 2 et 3). Deux nouvelles associations seront disponibles en 2017 : Zepatier® (génotype 1 et 4) et Eplussa (tout génotype). Enfin trois nouvelles associations pangénotypiques verront probablement le jour en 2018. Le traitement de tous les malades de génotype 1 et 4 a été autorisé en janvier 2017 pour les associations Zepatier et Viekirax Exviera. La validation de ces traitements en RCP a été limitée aux cas les plus complexes. L'efficacité quasi constante des AAD actuellement disponibles impliquent un renforcement du dépistage et de l'accès aux soins de tous les malades (et en particulier des usagers de drogue et sujets en grande précarité) dans le cadre d'un plan d'éradication de l'infection à VHC qui reste à définir.

Références

1. Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C. <http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textes-officiels/Recoavrill2016.pdf>
2. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.041>
3. Dhumeaux D. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. 2014. <http://bit.ly/1HZvjzJ>
4. Dhumeaux D. Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. <http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textes-officiels/recommandations/rapportDhumeaux2.pdf>
5. Deuffic-Burban S, Humeau A, Vierlenne A, Brouard C, Pilonel J, Le Strat Y, *et al.* Cost-effectiveness of screening strategy of hepatitis C in France/it is time to change recommendations. *Hepatology* 2016;64:789A.
6. Instruction du 28 juillet 2016 relative à l'organisation de la prise en charge de l'hépatite C par les nouveaux antiviraux d'action directe. http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2016/08/cir_41219.pdf
7. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, *et al.* Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for

- the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-50.
8. Cales P, de Ledinghen V, Halfon P, Bacq Y, Leroy V, Boursier J, Foucher J, *et al.* Evaluating the accuracy and increasing the reliable diagnosis rate of blood tests for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int* 2008;28:1352-62.
 9. De Franchis R, *et al.* Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI consensus workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-52.
 10. L'hépatite C. <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/l-hepatite-c>
 11. The AASLD Meeting Boston November 2016. *Hepatology* 2016 64, 12A, 109A, 110A; 112, 113A, 114A A194, A, 258A.
 12. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M, Sulkowski MS, *et al.* Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370:1604-14.
 13. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889-98.
 14. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, Shiffman ML, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879-88.
 15. Terrault N, Zeuzem S, di Bisceglie AM, Lim J, Pockros P, Frazier L, Kuo A, *et al.* Treatment outcomes with 8, 12 and 24 weeks regimens of ledipasvir/sofosbuvir for the treatment of hepatitis C infection: analysis of a multicenter prospective, observational study. *Hepatology* 2015;62 (Suppl 1):256A.
 16. Reddy KR, Bourliere M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, Lawitz E, *et al.* Ledipasvir and Sofosbuvir in Patients with Genotype 1 HCV and Compensated Cirrhosis: An Integrated Safety and Efficacy Analysis. *Hepatology* 2015;62:79-86.
 17. Pol S, Bourliere M, Lucier S, de Ledinghen V, Zoulim F, Dorival-Mouly C, Métivier S, *et al.* Safety and efficacy of the combination Daclatasvir sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients from the French Observational cohort ANRS CO22. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl2) S258.
 18. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, Freilich BF, *et al.* All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015;61:1127-35.
 19. Hezode C, de Ledinghen V, Fontaine H, Zoulim F, Lebray P, Boyer N, Larrey D, *et al.* Daclatasvir plus Sofosbuvir with or without ribavirin in patients with HCV genotype 3 infection: interim analysis of a French multicenter compassionate use program. *J Hepatol* 2015;60 (Suppl 2):S265.
 20. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Rojter S, Schiff E, Davis M, *et al.* A phase-3, randomised, open-label study to evaluate the efficacy and safety of 8 and 12 weeks of Simeprevir (SMV) plus Sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve and -experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection without cirrhosis. *Optimist-1. J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2): S270.
 21. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, Yoshida E, Felizarta F, Ghalib R, Godofsky E, *et al.* A phase 3, open-label, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of 12 weeks of Simeprevir (SMV) plus Sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve or -experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection and cirrhosis: Optimist-2. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S264.
 22. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, Weiland O, *et al.* Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594-603.
 23. Ferenci P, Berstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C *et al.* ABT450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:1983-92.
 24. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, Shiffman ML, *et al.* ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973-82.
 25. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, Elkhatab M, *et al.* Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol* 2016;64:301-7.
 26. Hezode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniowska K, Marcellin P, *et al.* Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C infection (PEARL-1): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2015;385:2502-9.
 27. Asselah T, Hassanein T, Qaqish R, Feld J, Hézode C, Zeuzem S, Ferenci P, *et al.* Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir co-administered with ribavirin in adults with genotype 4 chronic hepatitis C infection and cirrhosis. *Hepatology* 2015;62 (Suppl 1): 563A.
 28. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, Brown DD, *et al.* Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naïve Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic HCV Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2015;163:1-13.
 29. Kwo P, Gane E, Peng C, Pearlman B, Vireling J, Serfaty L, Buti M, *et al.* Efficacy and safety of Grazoprevir/Elbasvir +/- RBV for 12 weeks in patients with HCV G1 or G4 infection who previously failed PEGinterferon/RBV: C-EDGE treatment-experienced trial. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2): S675.
 30. Forns X, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, Gilbert C, *et al.* Grazoprevir/Elbasvir plus Ribavirin For Chronic HCV Genotype-1 Infection After Failure of Combination Therapy Containing a Direct-Acting Antiviral Agent. *J Hepatol* 2015;63:564-72.
 31. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A, *et al.* Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373:2599-607.
 32. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, Lawitz E, *et al.* Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2608-17.
 33. Vickerman P, Martin N, Turner K, Hickman M. Can needle and syringe programmes and opiate substitution therapy achieve substantial reductions in hepatitis C virus prevalence? Model projections for different epidemic settings. *Addiction* 2012;107:1984-1995.
 34. Lalezari J, Sullivan JG, Varunok P, Galen E, Kowdley KV, Rustgi V, Aguilar H, *et al.* Ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir plus ribavirin in HCV genotype 1-infected patients on methadone or buprenorphine. *J Hepatol* 2015;63:364-9.
 35. Dore G, Altice F, Litwin A, Dalgard O, Gane E, Shibolet O, Luetkemeyer A, *et al.* C-EDGE CO-STAR: Efficacy of grazoprevir and elbasvir in persons who inject drugs (PWID) receiving opioid agonist therapy. *Ann Intern Med*. 2016;165(9):625-34.
 36. Almarzoqi S, Klair J, Karkada J, Maan R, Cerocchi O, Kowgier M, Harrell S, *et al.* Frequency of renal impairment in patients with hepatitis C infection treated with sofosbuvir-based antiviral regimens. *Hepatology* 2015;62 (Suppl 1):750A.
 37. Pockros P, Reddy KR, Mantry P, Cohen E, Bennett M, Sulkowski M, Bernstein D, *et al.* RUBY-1: Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir +/- ribavirin in non-cirrhotic HCV genotype 1-infected patients with severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology*. 2016 Jun;150(7):1590-8.
 38. Roth DA, Nelson D, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H, Martin P, *et al.* C-SURFER: Grazoprevir plus Elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and chronic kidney disease. *J Hepatol* 2015;62 (Suppl 2):S264.
 39. Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ, Herring RW, Jr., Ratziu V, Ding X, Wang J, *et al.* Concordance of sustained virological response 4, 12, and 24 weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;61:41-5.



LES CINQ POINTS FORTS

L'accès au traitement de tous les malades atteints d'hépatite C de génotype 1 et 4 a été autorisé début janvier 2017 pour le Zepatier et Viekirax Exviera.

Le choix du traitement dépend aujourd'hui du génotype viral et repose sur une association de 2 ou 3 antiviraux à action directe (AAD) avec ou sans ribavirine pendant 12 semaines.

La durée du traitement par Harvoni® (génotype 1a et 1b) et Viekirax® Exviera® (génotype 1b) est réduite à 8 semaines chez les malades jamais traités et sans cirrhose.

Les AAD de 2^e génération, actifs sur tous les génotypes, pourraient permettre de guérir les rares cas de rechutes après une association d'AAD de 1^{re} génération.

Le traitement de tous les usagers de drogues devrait permettre de réduire le réservoir de l'infection.

Questions à choix unique

Question 1

Chez un malade ayant une hépatite chronique virale C de génotype 1a, jamais traité, ayant un score de fibrose F2 et une charge virale de 880 000 UI /ml. Quel traitement proposeriez-vous ?

- A. Harvoni® (Sofosbuvir+ledipasvir) 12 semaines
- B. Viekirax® + Exviera® (Paritaprevir/dasabuvir + ombitasvir) 8 semaines
- C. Viekirax® + Exviera® (Paritaprevir/dasabuvir + ombitasvir) 12 semaines
- D. Sovaldi® (Sofosbuvir) + ribavirine 12 semaines
- E. Harvoni® (Sofosbuvir + ledipasvir) 8 semaines

Question 2

Chez un malade ayant une hépatite chronique virale C de génotype 3, cirrhotique en échec de traitement par peginterféron et ribavirine. Quel traitement proposeriez-vous ?

- A. Zepatier® (Grazoprevir + elbasvir) 12 semaines
- B. Viekirax® + Exviera® (Paritaprevir/dasabuvir + ombitasvir) 24 semaines
- C. Sovaldi® (Sofosbuvir) + ribavirine 12 semaines
- D. Sovaldi® + Daklinza® (Sofosbuvir + daclatasvir) 12 semaines
- E. Sovaldi® + Daklinza® (Sofosbuvir + daclatasvir) 24 semaines

Question 3

Chez un malade ayant une hépatite chronique virale C de génotype 4, jamais traité, ayant un score de fibrose F3 et une charge virale de 6 800 000 UI /ml. Quel(s) traitement(s) proposeriez-vous ?

- A. Harvoni® (Sofosbuvir + ledipasvir) 8 semaines
- B. Viekirax® + Exviera® (Paritaprevir/dasabuvir + ombitasvir) 8 semaines
- C. Viekirax® + Exviera® (Paritaprevir/dasabuvir + ombitasvir) 12 semaines
- D. Sovaldi® (Sofosbuvir) + ribavirine 12 semaines
- E. Viekirax® (Paritaprevir/dasabuvir) + ribavirine 12 semaines

Question 4

Chez un malade en hémodialyse ayant une hépatite chronique virale C de génotype 1b, jamais traité, ayant un score de fibrose F1. Quel traitement proposeriez-vous ?

- A. Harvoni® (Sofosbuvir + ledipasvir) 12 semaines
- B. Viekirax® (Paritaprevir/dasabuvir) 8 semaines
- C. Zepatier® (Grazoprevir + elbasvir) 12 semaines
- D. Sovaldi® (Sofosbuvir) + ribavirine 12 semaines
- E. Sovaldi® + Daklinza® (Sofosbuvir + daclatasvir) 12 semaines

Notes
