

Conduite à tenir devant un échec du  
traitement de 1<sup>ère</sup> intention de l'infection  
par le VHC

Pr M.KSIAA

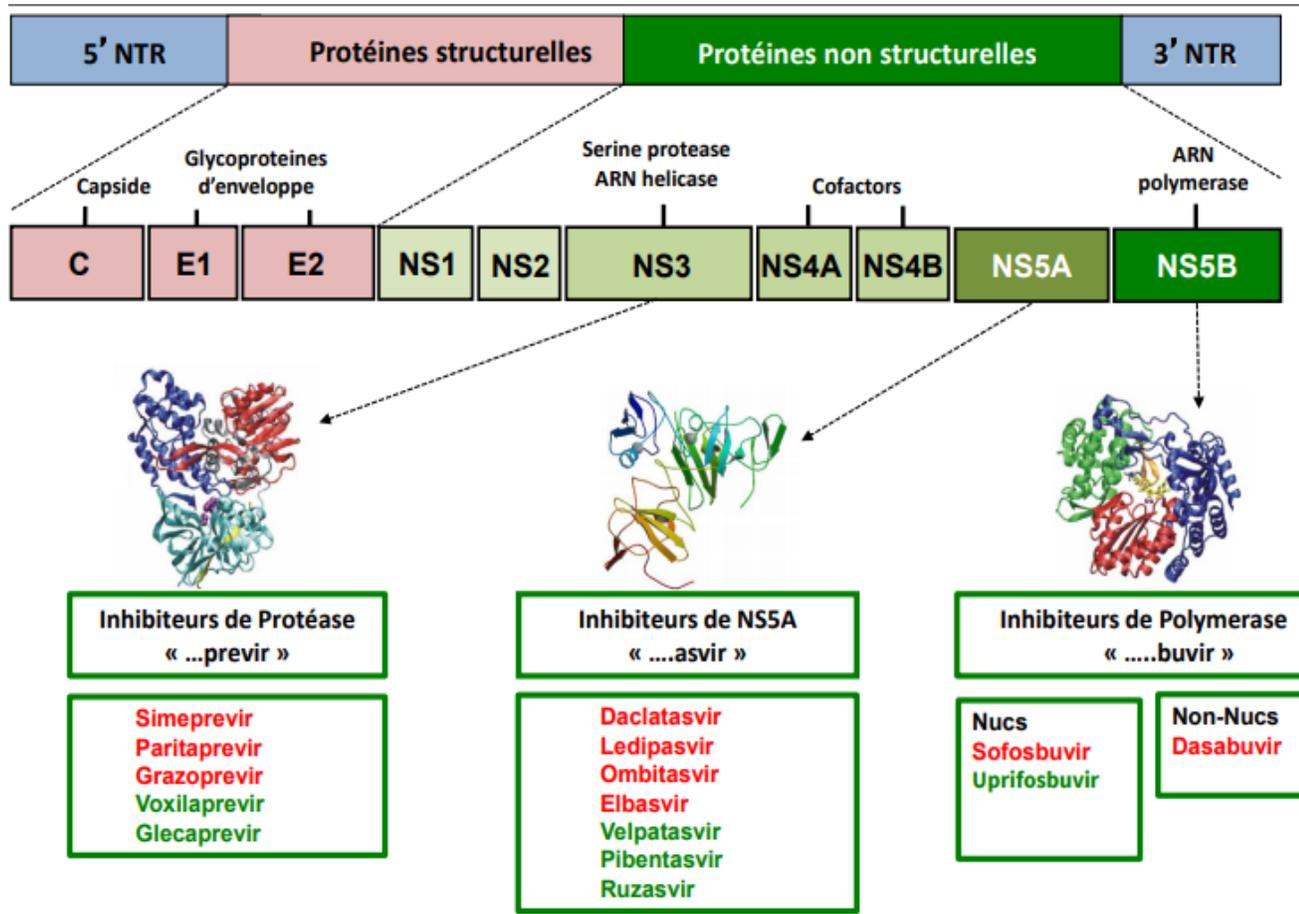
# Echec des AAD

---

- ▶ Phénomène rare
- ▶ Défini par:

Terme	Définition
Réponse virologique à la fin du traitement (EOT)	ARN du VHC non détecté à la fin du traitement
Réponse virologique soutenue (RVS)	ARN du VHC non détecté 12 semaines* après la fin du traitement (synonyme de guérison)
Rechute	Réapparition de l'ARN du VHC dans les trois mois* qui suivent la fin du traitement, après obtention d'une réponse virologique à la fin du traitement (EOT) et en l'absence de suspicion clinique de réinfection
Réponse nulle**	Déclin de l'ARN du VHC $< 2 \log_{10}$ après 12 semaines de traitement
Réponse partielle**	Déclin de l'ARN du VHC $\geq 2 \log_{10}$ après 12 semaines, mais toujours détecté à la semaine 24
Échappement	Réapparition de l'ARN du VHC pendant le traitement, après obtention d'une charge virale indétectable

# Les antiviraux à action directe: Une révolution



# Etat des lieux

---



**2016**

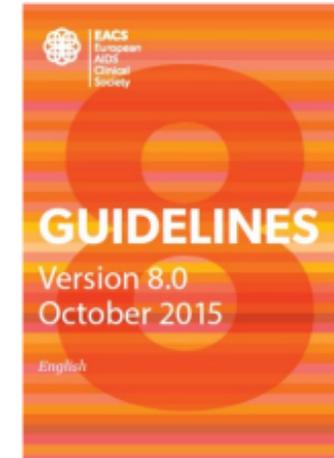
**Recommendations for Testing,  
Managing, and Treating Hepatitis C**

Guidelines



**EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018**

European Association for the Study of the Liver\*



**2020 .....**



## Facteurs de non réponse

---

### Les causes potentielles d'échec au traitement:

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

**Effet cumulatif des FR**

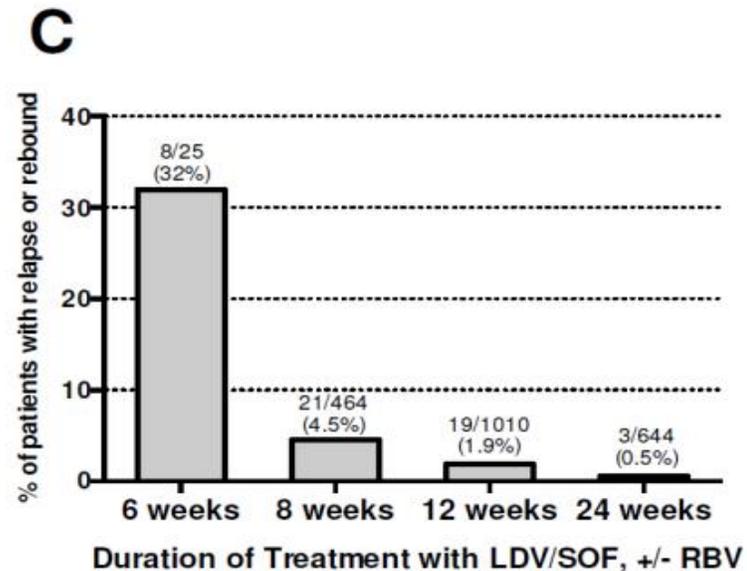
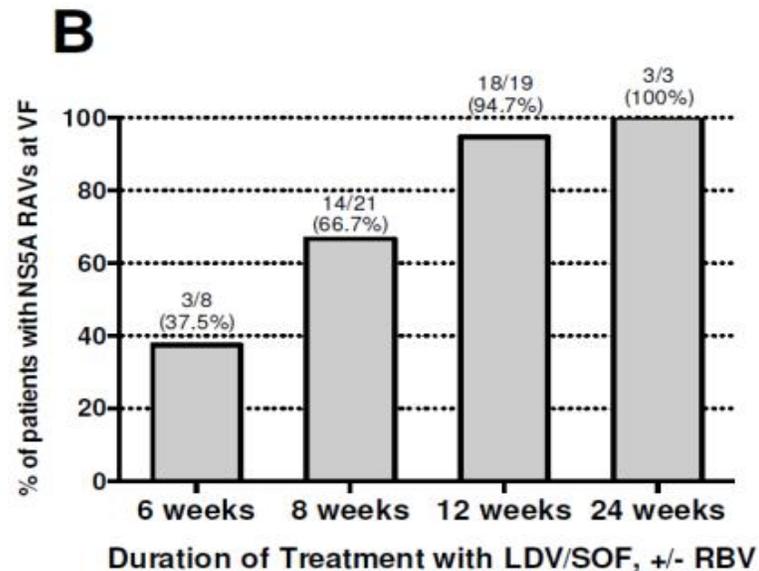
---



# Facteurs de non réponse

## Mauvaise observance

Post-Treatment Resistance Analysis of Hepatitis C Virus from Phase 2 and 3 Clinical Trials of Ledipasvir/ Sofosbuvir



→ Corrélation inverse durée de traitement - risque d'échec

→ Corrélation inverse durée de traitement – risque sélection virus mutés

# Facteurs de non réponse

---

## Interactions médicamenteuses

### Réduisent la concentration des AAD

- **Lédipasvir, velpatasvir**: nécessitent un milieu gastrique acide pour être absorbés
- Agents modifiant l'acidité gastrique peuvent ↓ l'absorption de ces deux AAD
- **Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, avec ou sans dasabuvir**

responsable de nombreuses interactions médicamenteuses car le ritonavir est un puissant inhibiteur ou inducteur de plusieurs enzymes métaboliques et transporteurs

---



# Facteurs de non réponse

## Résistance virologique

Antiviraux	Pangénotypique	Efficacité	Résistance	Tolérance
<b>Inhibiteurs protéase 1<sup>ère</sup> génération/vague</b> <i>Boceprevir, Telaprevir</i>				
<b>Nouveaux Inhibiteurs protéase</b> <i>Simeprevir</i>				
<b>Inhibiteurs NS5A</b> <i>Daclatasvir, Ledipasvir,</i>				
<b>Inhibiteurs polymérase non-nuc</b>				
<b>Inhibiteurs polymérase nucléotidique</b> <i>Sofosbuvir</i>				

 Profil favorable     Profil intermédiaire     Profil moins favorable

# Facteurs de non réponse

## Résistance croisée

Target	Variant	NS3 Linear Télaprévir Bocéprévir	NS3 Macrocycli c	NS5A inhibitor	NS5B nucleoside	NS5B Palm	NS5B Thumb	NS5B Finger	IFN	RBV
NS3 Protease	V36M	R	S	S	S	S	S	S	S	S
	T54A	R	S	S	S	S	S	S	S	S
	R155K	R	R	S	S	S	S	S	S	S
	A156T	R	R	S	S	S	S	S	S	S
	D168V	S	R	S	S	S	S	S	S	S
NS5A	L28V	S	S	R	S	S	S	S	S	S
	Y93H	S	S	R	S	S	S	S	S	S
NS5B	S282T	S	S	S	R	S	S	S	S	S
	C316Y	S	S	S	S	R	S	S	S	S
	M414T	S	S	S	S	R	S	S	S	S
	R422K	S	S	S	S	S	R	S	S	S
	M423T	S	S	S	S	S	R	S	S	S
	P495S	S	S	S	S	S	S	R	S	S

## Que faire en cas d'échec des AAD?

---

### **Il est recommandé de:**

- Reprendre précisément l'historique du traitement :  
( *observance, interactions médicamenteuses, schéma non optimal, arrêt prématuré*) ou d'identifier une ré-infection virale
- Discuter en RCP les dossiers des patients en échec d'un traitement par AAD
- Faire une évaluation des mutations de résistance au plus près de l'initiation d'un nouveau traitement, s'il est envisagé



## Comment retraiter?

---

**Le schéma adopté dépend du type de traitement initial adopté:**

Recommendations	Grade of evidence	Grade of recommendation
After failure of PEG-IFN $\alpha$ + RBV, SOF + PEG-IFN $\alpha$ /RBV or SOF + RBV <ul style="list-style-type: none"><li>Retreat according to recommendations for TE patients, by HCV genotype</li></ul>	A	1



# Comment retraiter?

---

## Le schéma adopté dépend du type de traitement initial adopté:

Recommendations	Grade of evidence	Grade of recommendation
After failure of PEG-IFN $\alpha$ + RBV, SOF + PEG-IFN $\alpha$ /RBV or SOF + RBV <ul style="list-style-type: none"><li>Retreat according to recommendations for TE patients, by HCV genotype</li></ul>	A	1
HCV resistance testing after failure of any DAA-based regimen (excluding regimens with SOF as the only DAA) is a useful guide to retreatment	B	2



# Comment retraiter?

## Le schéma adopté dépend du type de traitement initial adopté:

Recommendations	Grade of evidence	Grade of recommendation
After failure of PEG-IFN $\alpha$ + RBV, SOF + PEG-IFN $\alpha$ /RBV or SOF + RBV <ul style="list-style-type: none"><li>Retreat according to recommendations for TE patients, by HCV genotype</li></ul>	A	1
HCV resistance testing after failure of any DAA-based regimen (excluding regimens with SOF as the only DAA) is a useful guide to retreatment	B	2
After failure of DAA (PI and/or NS5A inhibitor)-containing regimen <ul style="list-style-type: none"><li>First-line retreatment<ul style="list-style-type: none"><li>SOF/VEL/VOX for 12 weeks (without cirrhosis/with compensated cirrhosis)</li><li>SOF/VEL + RBV* for 24 weeks (decompensated cirrhosis)</li></ul></li></ul>	A B	1 2

# Comment retraiter?

## Le schéma adopté dépend du type de traitement initial adopté:

Recommendations	Grade of evidence	Grade of recommendation
After failure of PEG-IFN $\alpha$ + RBV, SOF + PEG-IFN $\alpha$ /RBV or SOF + RBV <ul style="list-style-type: none"><li>Retreat according to recommendations for TE patients, by HCV genotype</li></ul>	A	1
HCV resistance testing after failure of any DAA-based regimen (excluding regimens with SOF as the only DAA) is a useful guide to retreatment	B	2
After failure of DAA (PI and/or NS5A inhibitor)-containing regimen <ul style="list-style-type: none"><li>First-line retreatment<ul style="list-style-type: none"><li>SOF/VEL/VOX for 12 weeks (without cirrhosis/with compensated cirrhosis)</li><li>SOF/VEL + RBV* for 24 weeks (decompensated cirrhosis)</li></ul></li><li>Patients with predictors of poor response, SOF + GLE/PIB for 12 weeks:<ul style="list-style-type: none"><li>Advanced liver disease</li><li>Multiple courses of DAA-based treatment</li><li>Complex NS5A RAS profile</li></ul></li></ul>	A B B	1 2 2

# Comment retraiter?

## Le schéma adopté dépend du type de traitement initial adopté:

Recommendations	Grade of evidence	Grade of recommendation
After failure of PEG-IFN $\alpha$ + RBV, SOF + PEG-IFN $\alpha$ /RBV or SOF + RBV <ul style="list-style-type: none"> <li>Retreat according to recommendations for TE patients, by HCV genotype</li> </ul>	A	1
HCV resistance testing after failure of any DAA-based regimen (excluding regimens with SOF as the only DAA) is a useful guide to retreatment	B	2
After failure of DAA (PI and/or NS5A inhibitor)-containing regimen <ul style="list-style-type: none"> <li>First-line retreatment               <ul style="list-style-type: none"> <li>SOF/VEL/VOX for 12 weeks (without cirrhosis/with compensated cirrhosis)</li> <li>SOF/VEL + RBV* for 24 weeks (decompensated cirrhosis)</li> </ul> </li> <li>Patients with predictors of poor response, SOF + GLE/PIB for 12 weeks:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Advanced liver disease</li> <li>Multiple courses of DAA-based treatment</li> <li>Complex NS5A RAS profile</li> </ul> </li> <li>Very difficult-to-cure patients:<sup>†</sup> SOF/VEL/VOX + RBV or SOF + GLE/PIB + RBV for 12 weeks or for 16 or 24 weeks</li> </ul>	A B B C	1 2 2 2

# Etat de lieux en Tunisie

---

## Molécules disponibles

- Sofosbuvir
- Ledipasvir+ Sofosbuvir
- 3D
- 2D



**ACTUALISATION STGE 2015  
DES RECOMMANDATIONS  
DU TRAITEMENT  
DE L'HEPATITE VIRALE C**

**Echec des AAD → Non abordé**

---



# Comment améliorer la réponse au traitement

---

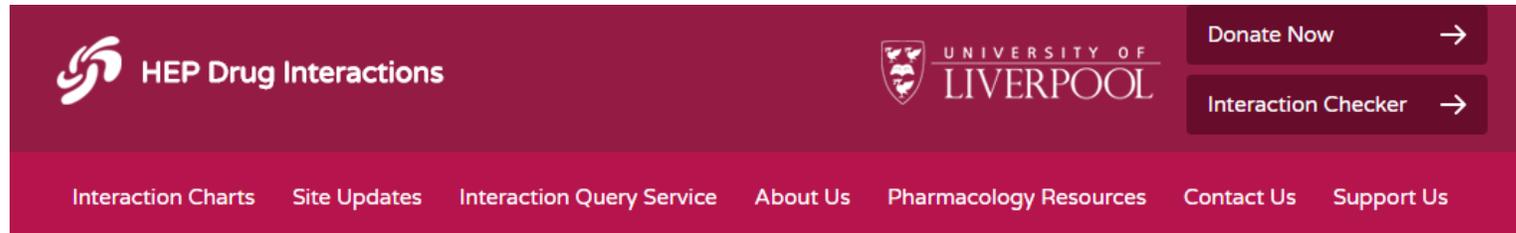
## Connaitre les interactions médicamenteuses

- ▶ Nombreuses et complexes
- ▶ Une évaluation complète des interactions médicamenteuses avant le début du traitement et avant de débiter d'autres médicaments
- ▶ Un site Internet peut être consulté où les informations sont mises à jour régulièrement [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)



# Comment améliorer la réponse au traitement

## Liste non exhaustive...



The screenshot shows the top navigation bar of the HEP Drug Interactions website. On the left is the logo for HEP Drug Interactions. In the center is the University of Liverpool logo. On the right are two buttons: "Donate Now" and "Interaction Checker", both with right-pointing arrows. Below these is a horizontal navigation menu with the following items: "Interaction Charts", "Site Updates", "Interaction Query Service", "About Us", "Pharmacology Resources", "Contact Us", and "Support Us".



The LiverTox banner features an illustration of a human liver and several pills. The text reads "LiverTox" in a large, bold font, with "Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury" in a smaller font below it.

**Base LIVERTO<sup>X</sup>®**



The BDSP banner includes the logo for the Banque de Données en Santé Publique (BDSP), which consists of a grid of colored squares. To the right is a photograph of a person using a laptop. The text "BDSP" is prominently displayed in the center.

[Accueil](#) » [Base documentaire](#) » [Affichage de la notice](#)

**HEPATOX<sup>°</sup>. Banque de données bibliographiques des atteintes hépatiques et des médicaments responsables. Intérêts de son utilisation, en physiopathologie, en épidémiologie et en santé publique.**

# Comment améliorer la réponse au traitement

## Comment améliorer l'adhérence ?

Recommendations		
HCV treatment should be delivered within a MDT setting, with experience in HCV assessment and therapy	A	1
HCV-infected patients should be counselled on the importance of adherence for attaining an SVR	A	1
Social support services should be a component of HCV clinical management for patients with socioeconomic disadvantages, migrants	B	1
Peer-based support and patient activation assessment are recommended to improve HCV clinical management	B	2
Patients with harmful alcohol consumption should receive additional support during antiviral therapy	B	1

# Stratégies pan-génomiques

Patients	MAVIRET®	EPCLUSA®
Naïfs, non-cirrhotiques Tous génotypes	8 semaines	12 semaines
Naïfs, cirrhotiques Tous génotypes	12 semaines	12 semaines
Pré-traités*, non-cirrhotiques Génotype 1, 2, 4, 5, 6	8 semaines	12 semaines
Pré-traités*, cirrhotiques Génotype 1, 2, 4, 5, 6	12 semaines	12 semaines
Pré-traités*, génotype 3	16 semaines	12 semaines

## MAVIRET:

- ✓ Pibrentasvir: 40 mg
- ✓ Glécaprévir: 100 mg

## EPCLUSA:

- ✓ Sofosbuvir: 400 mg
- ✓ Velpatasvir: 100 mg

# Conclusions

---

- ▶ Echec: rare
- ▶ Discussion en RCP
- ▶ Reprendre précisément l'historique du traitement
- ▶ Identifier les marqueurs prédictifs de bonne réponse
- ▶ Réduire les risques de réinfection
- ▶ Ce qui reste à faire:
  - ✓ Réduire les couts des traitements
  - ✓ Affiner les stratégies de traitement des situations complexes
  - ✓ Développer un vaccin efficace
  - ✓ Actualiser le consensus Tunisien

