

HEPATITES VIRALES C

Quoi de neuf dans la prise en charge?

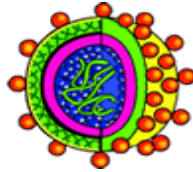
Dr Joseph-Reinette Cathia
Service d'hépatogastro-entérologie
Hôpital d'Argenteuil
CMS Fernand Goulène, Argenteuil

Le 7 février 2016
17^{ème} journée de formation des associations du Val d'Oise

- ▶ Rappels
- ▶ Quelques chiffres
- ▶ Historique du traitement
- ▶ Les nouvelles molécules antivirales C directes
- ▶ Le traitement en 2016: qui et comment traiter?
- ▶ Le dépistage en quelques mots

Rappel:

- ▶ Virus à ARN transmis par le sang contaminé directement ou par l'intermédiaire d'un objet contaminé

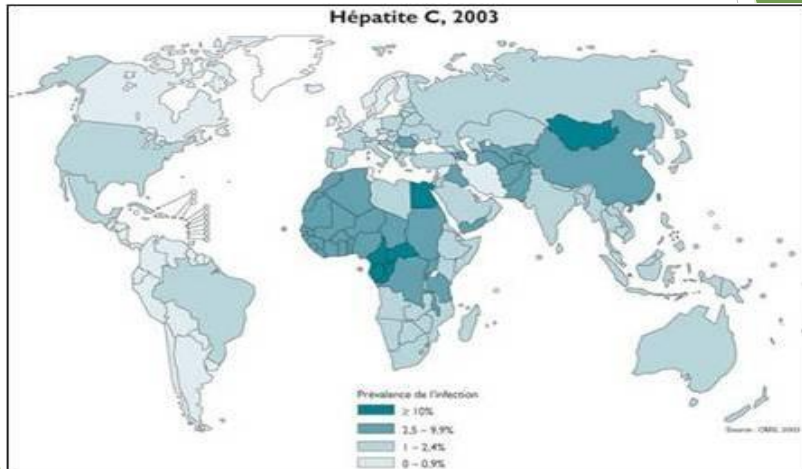


- ▶ 7 géotypes différents en fonction du mode de contamination
 - 1a, 3 et 4: usagers de drogues et contamination nosocomiale
 - 1b, 2 et 5: transfusion sanguine

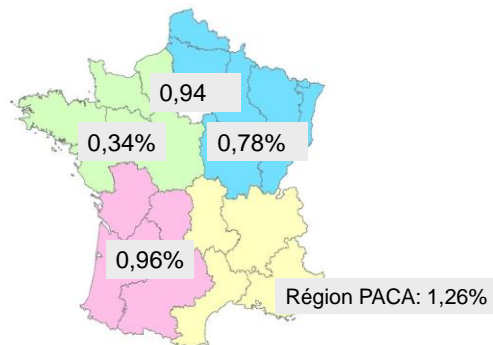
- ▶ France = pays de faible endémie (prévalence <1%)
- ▶ L'incidence des infections a diminué depuis 2 décennies
- ▶ L'usage de drogues par voie injectable reste la principale situation à risque
 - ▶ La transmission materno-fœtale < 5%
 - ▶ La transmission hétérosexuel couple stable < 1%

Hépatite chronique C dans le monde

Prévalence mondiale: 120-130 millions (2,2-2,4%)
 5,3% en Afrique- 22% en Egypte
 1,03 en Europe



Prévalence en France (2003-2004)



► Prévalence France en 2004 (adultes de 18-80 ans):
 367 055 personnes acanti-VHC+
 dont 65% patients virémiques

- La majorité des infections virales en France concerne les personnes nées dans les pays de moyenne et forte prévalence:

Afrique subsaharienne
 Afrique du nord
 Pacifique
 sous-continent indien,
 Asie du sud est
 Europe de l'Est,
 Moyen Orient

- Et la prévalence des anticorps antiVHC est plus élevée dans certaines populations:

usagers de drogues (55,7%)

les détenus (25%)

les personnes nées en pays de forte endémie (10,17%)

La prévalence de l'HCV

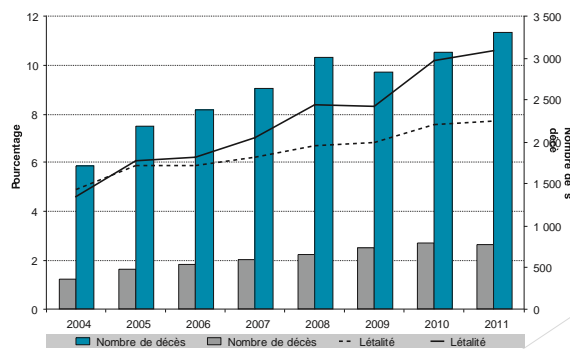
diminue de 2004 (0,45%) à 2011 (0,33%) en 2011

MAIS

la mortalité liée au VHC

passé de 4,6% en 2004 à 10,6% en 2011

- avec cirrhose dans 95 % des cas
- 33% des pts porteurs d'un CHC
- l'alcool abaissait l'âge de décès de 12 ans



Source :
 Atih

- ▶ L'évolution se fait toujours vers l'aggravation

facteurs de risque de progression de la fibrose:

- contamination après 40 ans
- le sexe masculin
- l'alcool
- le surpoids
- les co-infections virales (VIH et/ou VHB)
- consommation quotidienne de cannabis
- probablement le tabac

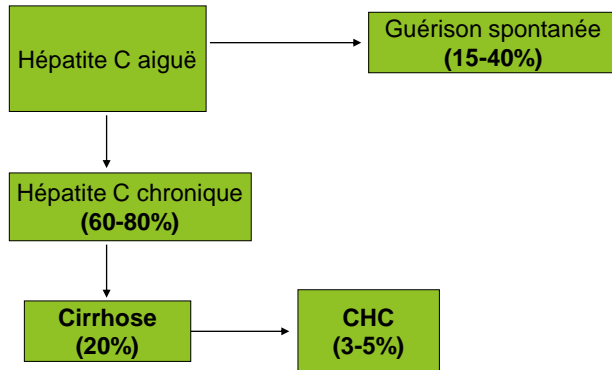
morbidité:



Foie normal

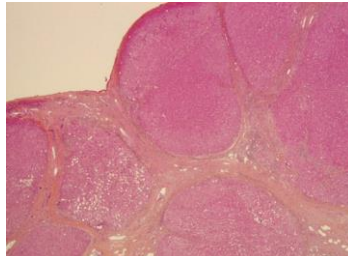


Foie de cirrhose



L'évaluation de la sévérité de la maladie passe par l'évaluation de l'atteinte hépatique

Technique directe: PBH (méthode de référence)



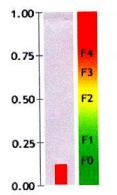
Cirrhose: F4

Evaluation non invasive de la fibrose: méthode indirecte

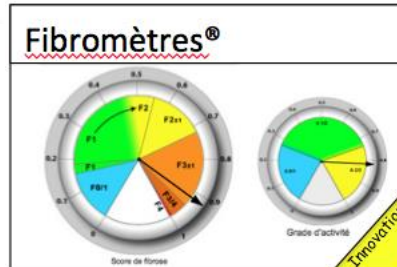
Méthode biologique:
Fibrotest et fibromètre

Méthode physique:
Fibroscan

FibroTest



Score : 0.12
(F0)



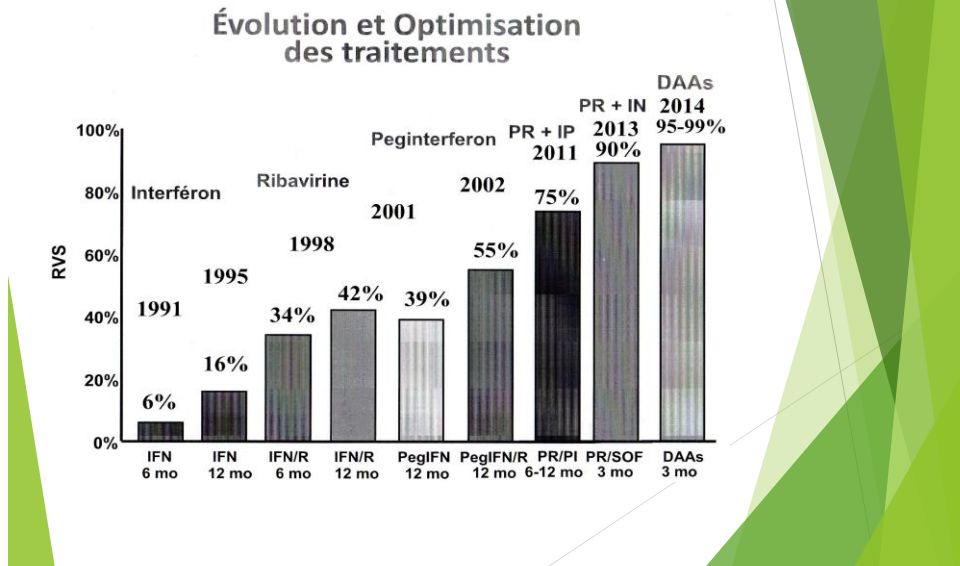
Maladie peu sévère: F0-F1
Maladie sévère: F3-F4



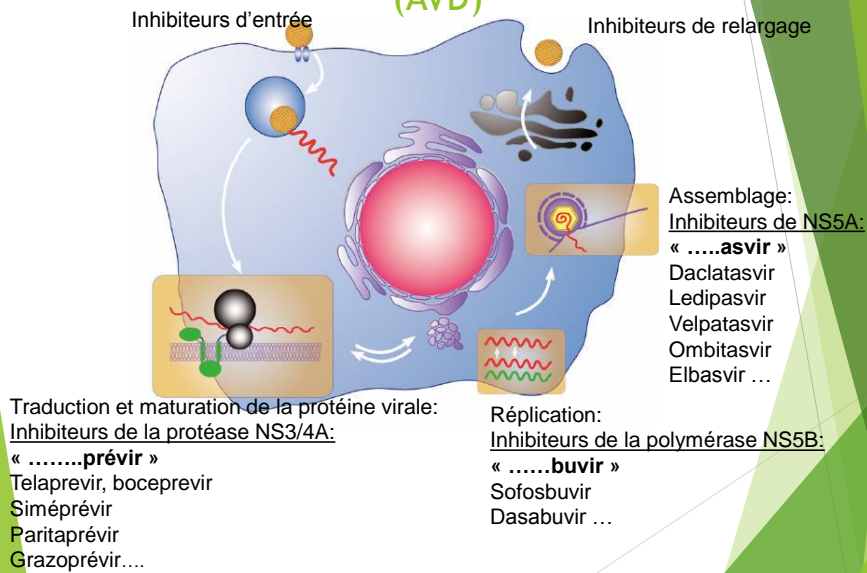
Indication actuelle du traitement:

PBH antérieure F3 ou F4	Traitement à court terme
Ou Fibroscan $\geq 9,5$ kPa	
Ou FibroTest $\geq 0,59$	
Ou FibroMètre $\geq 0,63$	

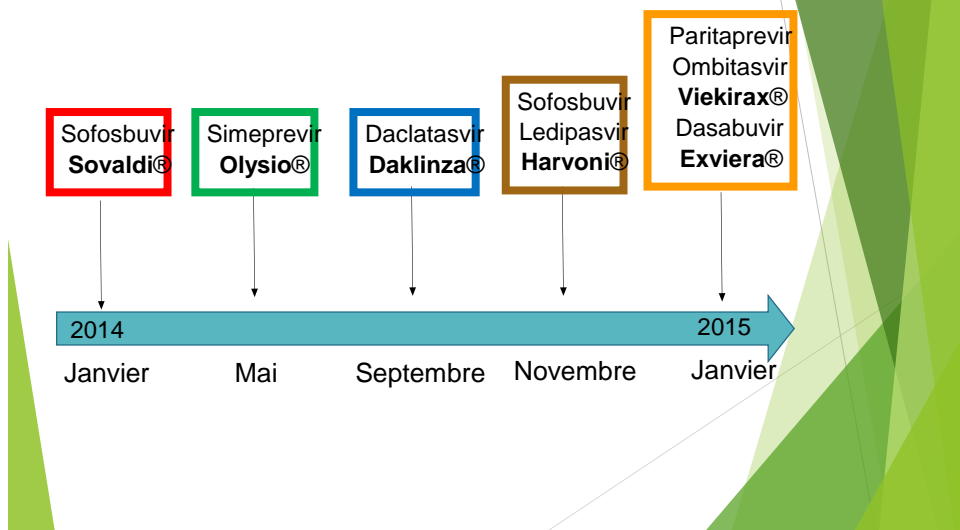
Historique du traitement antiviral C



Nouvelles molécules antivirales C directes (AVD)



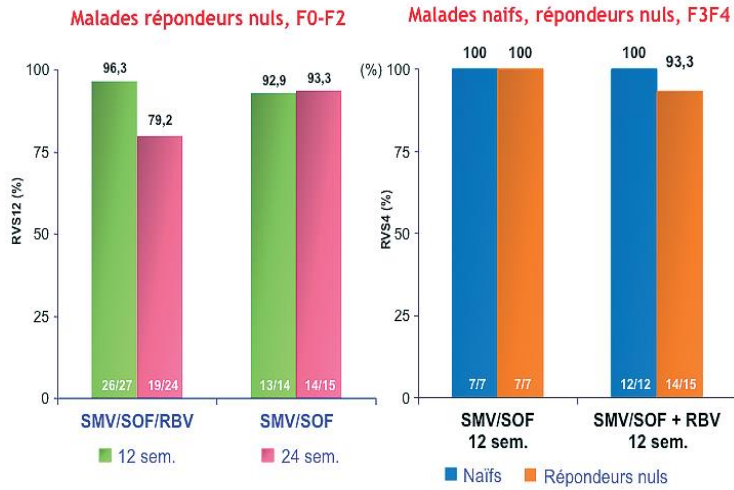
Nouvelles molécules antivirales C directes



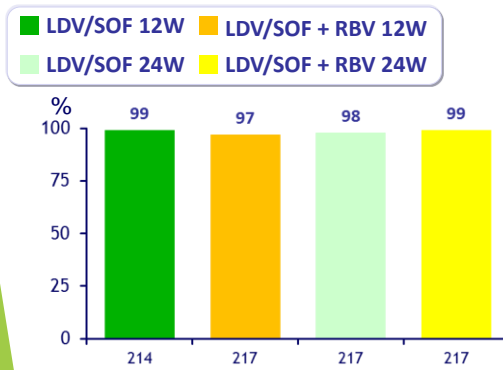
Nouvelles molécules antivirales C directes



Génotype 1
 Smv: siméprévir
 Sof: sofosbuvir
 Rbv: ribavirine



Essai ION-1: LDV/SOF(harvoni®)± RBV génotype 1

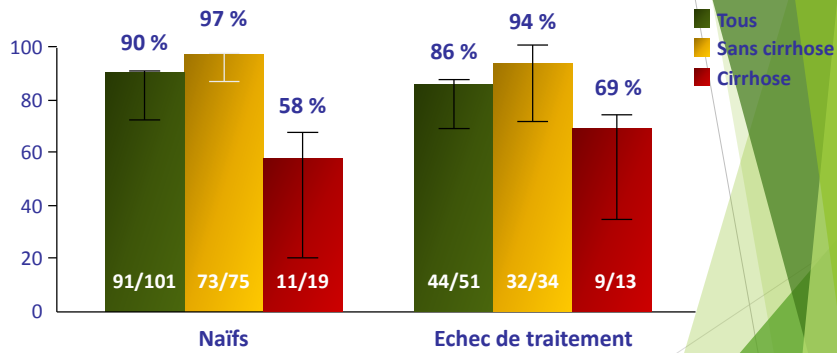


SVR₁₂ : 99% to 100% in patients without cirrhosis ;
 97% to 100% in patients with cirrhosis

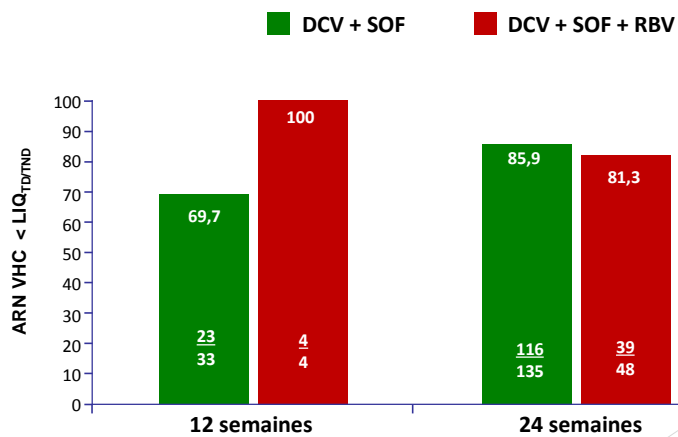
ION-1

Afdhal N. NEJM 2014;370:1889-98

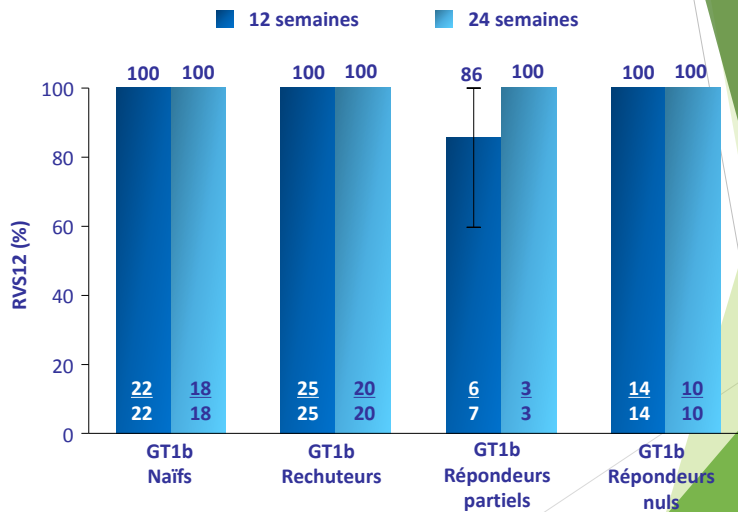
Essai ALLY-3: sofosbuvir/daclatasvir 12 semaines de traitement , génotype 3



Sofosbuvir/daclatasvir: ATU de cohorte génotype 3, cirrhotique



Essai turquoise II: Génotype 1b avec cirrhose ombitasvir/ritonavir/paritaprévir +dasabuvir et RBV



Le traitement antiviral C en 2016

Condition de prise en charge des AVD: JO juin 2015

Traitement de l'hépatite C chronique de l'adulte

- subordonnée à la tenue d'une RCP de centre expert
- stade de fibrose hépatique F2 sévère, F3, F4
- co-infecté par le VIH quelque soit le stade de fibrose
- en cas de manifestations extra-hépatiques: (cryoglobulinémie, lymphome...) quelque soit le stade de fibrose

Fiche RCP

REUNION DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE HEPATITE C
 Date de la RCP :


Nom et prénom :
Date de naissance Homme Femme
Médecin traitant :
Médecin présentant le dossier :
Maladie virale
 Génotype du VHC : 1a 1b 2 3 4 5 6 autre ARN du VHC (UI/ml) :
 Mode de contamination (et année) :
Maladie hépatique
 Cirrhose : non oui Cryoglobulinémie : non oui
 Fibroscan (kPa) : Fibrotect : Fibromètre : PBH (date :) : A F
 Endoscopie (date) : / varices œsophagiennes : non oui (si oui, grade :)
 CHC : non oui Acute : non oui Patient sur liste d'attente de greffe : non oui
 Greffe hépatique : non oui (si oui, date :)
Co-morbidités
 Taille (m) : 1, Poids (kg) : Diabète : non oui
 Alcool (verres/semaine) : Usage de drogue en cours : non oui
 Infection VIH : non oui si oui, CD4 (mm3) : ARN VIH (UI/ml) :
 Traitement anti-VIH :
 Traitement habituel :

ASAT (mM)	ALAT (mM)	GGT (mM)
Plaquettes (G/L)	TP (s)	Albumine (g/L)
Bilirubine totale (µmol/L)	Score de Child	Score de MELD

Statut thérapeutique de la maladie Non traitée antérieurement Déjà traitée*
***Traitements déjà réalisés**

	Durée (semaines)	Réponse
PEG-IFN + ribavirine		
Inhibiteur de protéase + PEG-IFN + ribavirine		
Inhibiteur de NS5B		
Autre :		

Proposition de prise en charge Surveillance Nécessité d'examen complémentaires Mise en traitement
 Application du référentiel Mise sous traitement Traitement hors référentiel Essai thérapeutique

Proposition de traitement (mettre une croix dans les cases souhaitées)

Inhibiteur protéase	Inhibiteur de NS5A	Inhibiteur de NS5B	Interféron	Ribavirine	Autre

Schéma thérapeutique proposé :
 Durée du traitement (en semaines) :
 Médecins présents à la RCP :

Le traitement antiviral C en 2016

Génotype 1	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Génotype 1 non cirrhotique			
Naïfs	Sofosbuvir + Simeprevir (G1b)	12	A
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	A
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a)	12	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1b)	12	A
	Grazoprevir + Elbasvir	12	A
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir + ribavirine (G1a)	12	A
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir (G1b)	12	A
	Sofosbuvir + GS-5816	12	B
	Pré-traités PEG ribavirine ± Telaprevir ou Boceprevir	Sofosbuvir + Simeprevir (G1b, échec PEG ribavirine)	12
Sofosbuvir + Daclatasvir		12	A
Sofosbuvir + Ledipasvir		12	A
Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a échec PEG ribavirine)		12	A
Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1b échec PEG ribavirine)		12	A
Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine		12	A
Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir (G1b échec PEG ribavirine)		12	C
Sofosbuvir + GS-5816		12	B

Génotype 2	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Pas de cirrhose			
Naïfs	Sofosbuvir + ribavirine	12	A
Pré-traités	Sofosbuvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	AE
Cirrhose compensée			
Naïfs	Sofosbuvir + ribavirine	12	A
Pré-traités	Sofosbuvir + ribavirine	24	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	AE
Cirrhose décompensée			
Naïfs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	AE

Génotype 3	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Pas de cirrhose			
Naïfs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	A
	Sofosbuvir + GS-5816	12	B
Cirrhose compensée			
Naïfs & pré-traités	Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	12	B
	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24	B
	Sofosbuvir + GS-5816 + ribavirine	12	B
Cirrhose décompensée			
Naïfs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24	AE

Génotype 4	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Pas de cirrhose			
Naïfs & pré-traités	Sofosbuvir + Simeprevir	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	B
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + ribavirine	12	A
Naïfs	Grazoprevir + Elbasvir	12	C
	Sofosbuvir + GS-5816	12	C
Cirrhose compensée			
Naïfs & pré-traités	Sofosbuvir + Simeprevir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Simeprevir	24	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	AE
Cirrhose décompensée			
Naïfs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	AE
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	24	C

Le prix (euros)

	Prix par cp	Prix pour 3 mois
Sofosbuvir (Sovaldi®)	488,107	41 000
Daclatasvir (Daklinza®)	303,571	25 499
Siméprevir (Olysio®)	250	21 000
sofo/ lédipasvir (Harvoni®)	547,619	46 000
Paritaprevir/r/ombistavir (Viekirax®):	232,820	19 556
Dasabuvir (Exviera®):	20,5	1722

Le traitement antiviral C en 2016

- Les molécules à venir....encore plus efficaces

Grazoprevir: inhibiteur de la protéase NS3/4A

Elbasvir: inhibiteur de NS5A

Velpatasvir: inhibiteur de NS5A

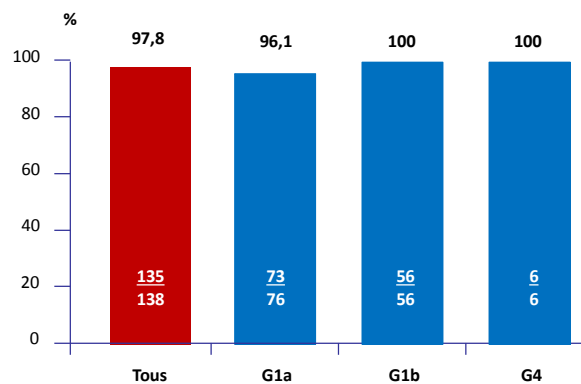
Asunaprevir: inhibiteur de la protéase NS3/4A

Beclabuvir: inhibiteur de NS5B

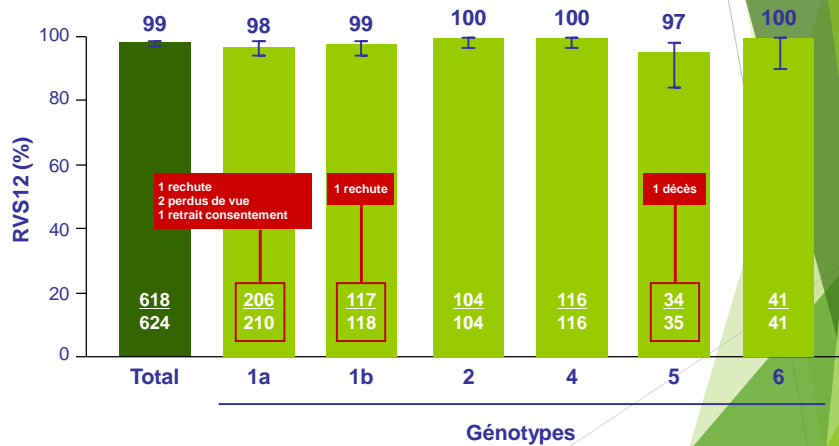
.....

- Avec des durée de traitement encore plus courts (8 semaines)

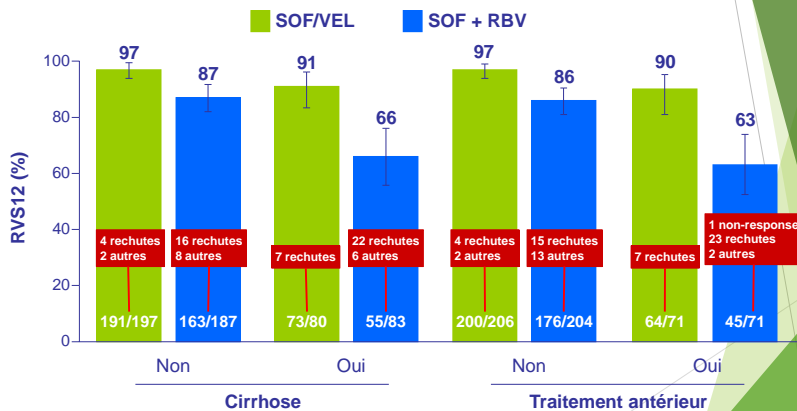
Grazoprevir/elbasvir chez cirrhotiques naïfs génotype 1, 4, 6



Essai ASTRAL 1: génotype 1, 2, 4, 5 et 6 sofosbuvir et velpatasvir 12 semaines de ttt



Essai ASTRAL 3: sofo/velpatasvir génotype 3



Le dépistage

- ▶ Pourquoi dépister:
 - ▶ prise en charge précoce de la maladie permettant une diminution de la mortalité et de la morbidité
 - ▶ réduction du risque de transmission
 - ▶ éradication virale totale
 - ▶ Diminution du coût de la prise en charge

Le dépistage

- ▶ La proportion de personnes porteuses du VHC en 2004 et qui ne connaissait pas leur statut était estimée à 43 %



Le dépistage

Enquête téléphonique/Internet
auprès de 2083 MG
(novembre 2008-janvier 2009):

- 38,6 % proposaient un dépistage ciblé à leur pts originaires de pays de forte endémie pour le VHC
- 76,6 % pour les UDIV
- 59,5 % pour les TS avant 1992

Enquête auprès de 27 MG en 2009:

- 34% (sur 453) des pts à « risques » on eu un test de dépistage

Enquête auprès de 80 MG en 2005 appartenant à un réseau de soins centré sur les maladies virales chroniques:

- 40% (sur 4400) des pts étaient dépistés

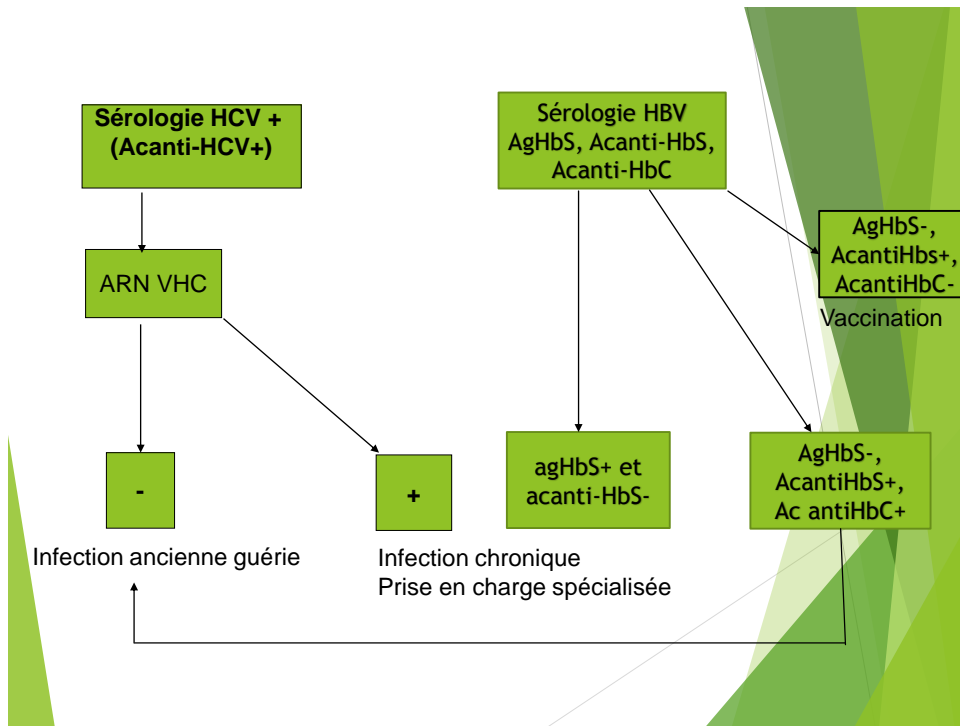
Le principal frein au dépistage était la méconnaissance des FDR de contamination

Le dépistage

► **Recommandations actuelles:**

- **Dépistage ciblé pour les groupes à risque**
- **compléter et renforcer ce dépistage**

1. **dépistage couplé des 3 virus VIH/VHB/VHC**
2. **renouveler 1/an le dépistage chez les sujets les plus à risque (UDIV)**
3. **Dépister les hommes entre 18 et 60 ans**
4. **Dépister la femme enceinte lors de la 1^{ère} consultation prénatale**



Le dépistage

► Autres tests de dépistage:

Tests rapides d'orientation diagnostique (**TROD**)

Sur sang capillaire prélevé au bout du doigt ou liquide

cravicaire prélevé entre le sillon des gencives et des lèvres

- Simples
- Rapides (résultat en 30 min)
- Utilisables hors des structures de soins

Mais

Sensibilité < 100%

hors nomenclature (15 euros)

lecture subjective

conclusions

- ▶ Révolution dans la prise en charge des malades

Plus d'Interféron

Traitements courts (12-24 semaines et bientôt 8 semaines)

Bien tolérés

Taux d'efficacité entre 90% et 100%

conclusions

- ▶ En 2025, l'hépatite C serait une maladie sporadique?
 - ▶ Grâce à un traitement efficace simple court et bien toléré
 - ▶ Élargi à tous les porteurs chroniques
 - ▶ à condition d'améliorer le dépistage
- ▶ la multiplication des molécules devrait permettre une baisse du prix
- ▶ Suivi nécessaire au long court des patients cirrhotique
 - ▶ persistance du risque de carcinome hépatocellulaire