

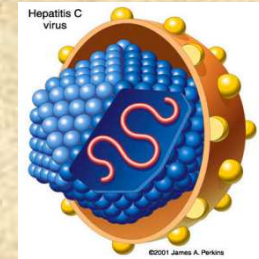


Formation TROD VIH - VHC

Montpellier le 18 février 2019

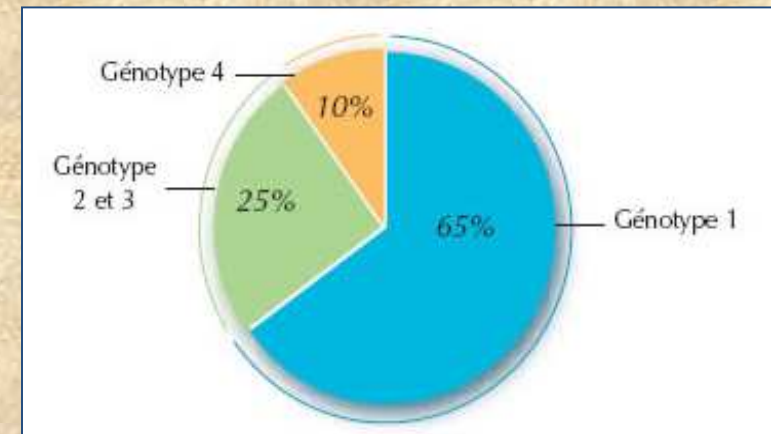
L'hépatite C en 2019

Virus de l'hépatite C



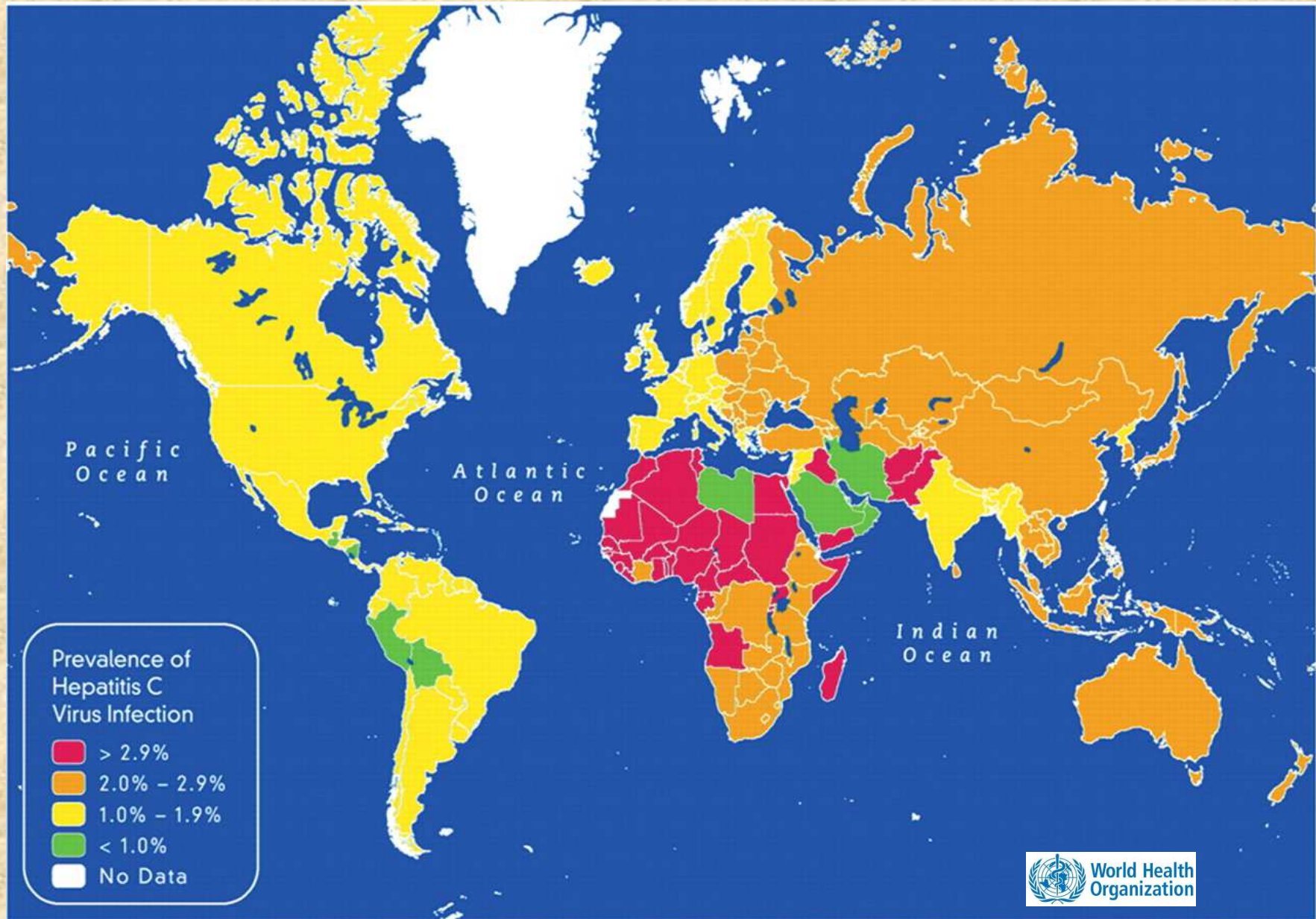
- Le VHC est un **virus à ARN** et présente une **large diversité nucléotidique** :
 - **6 génotypes viraux**
➔ génotype 1 à 6
 - Plus de 80 sous types (a, b, c...)
 - Les génotypes sont associés à des tableaux cliniques et des réponses thérapeutiques différents

En France



Séroprévalence du VHC dans le monde

environ 130-150 millions de personnes atteintes



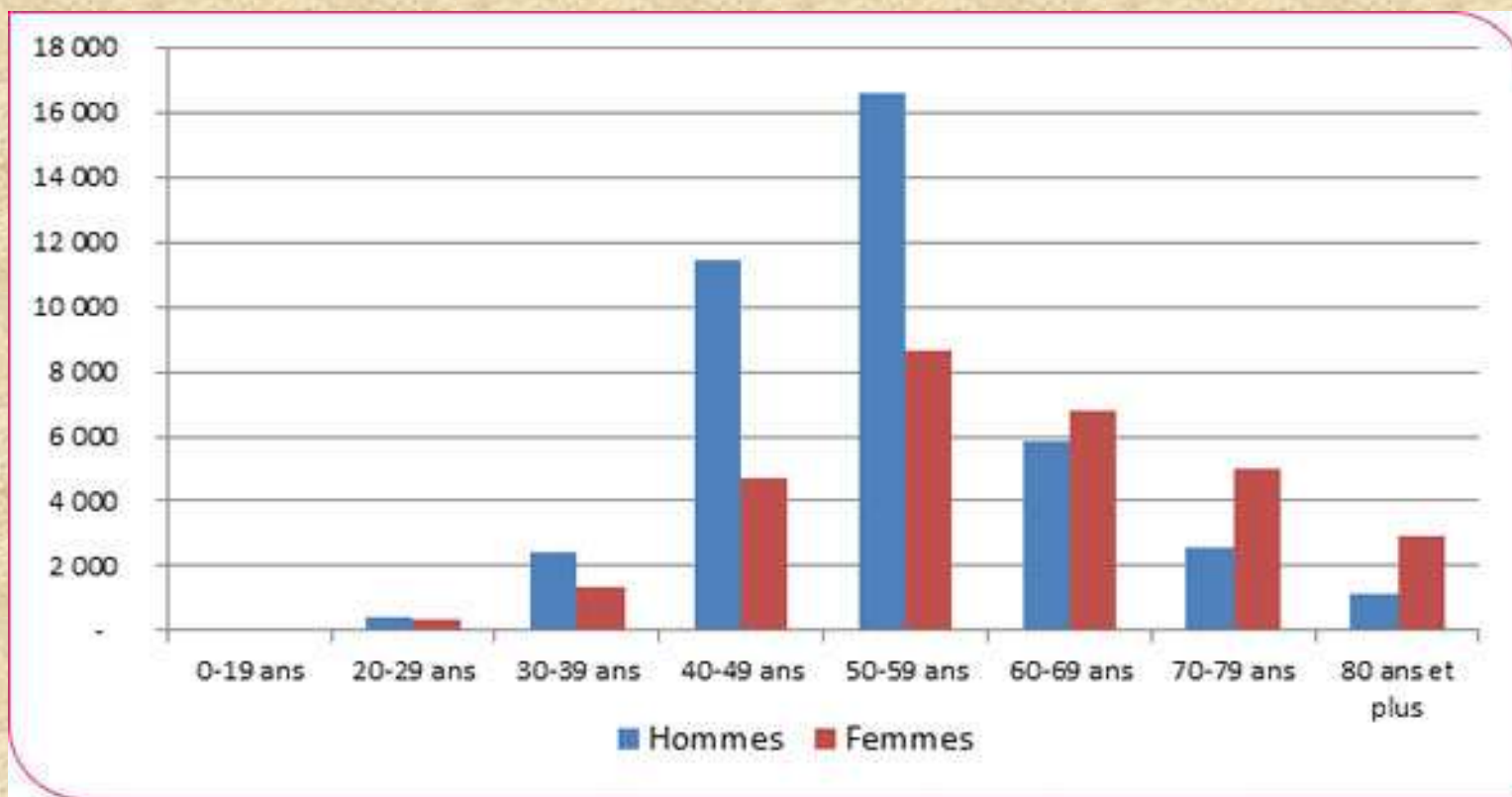
Epidémiologie du VHC en France

En population générale métropolitaine de 18-80 ans, la prévalence de l'hépatite C en 2011 a été estimée par modélisation à environ 190 000 personnes

Estimation des nombres de personnes Ac anti-VHC positives et ARN VHC positives chez les 18-80 ans, France métropolitaine, 2011

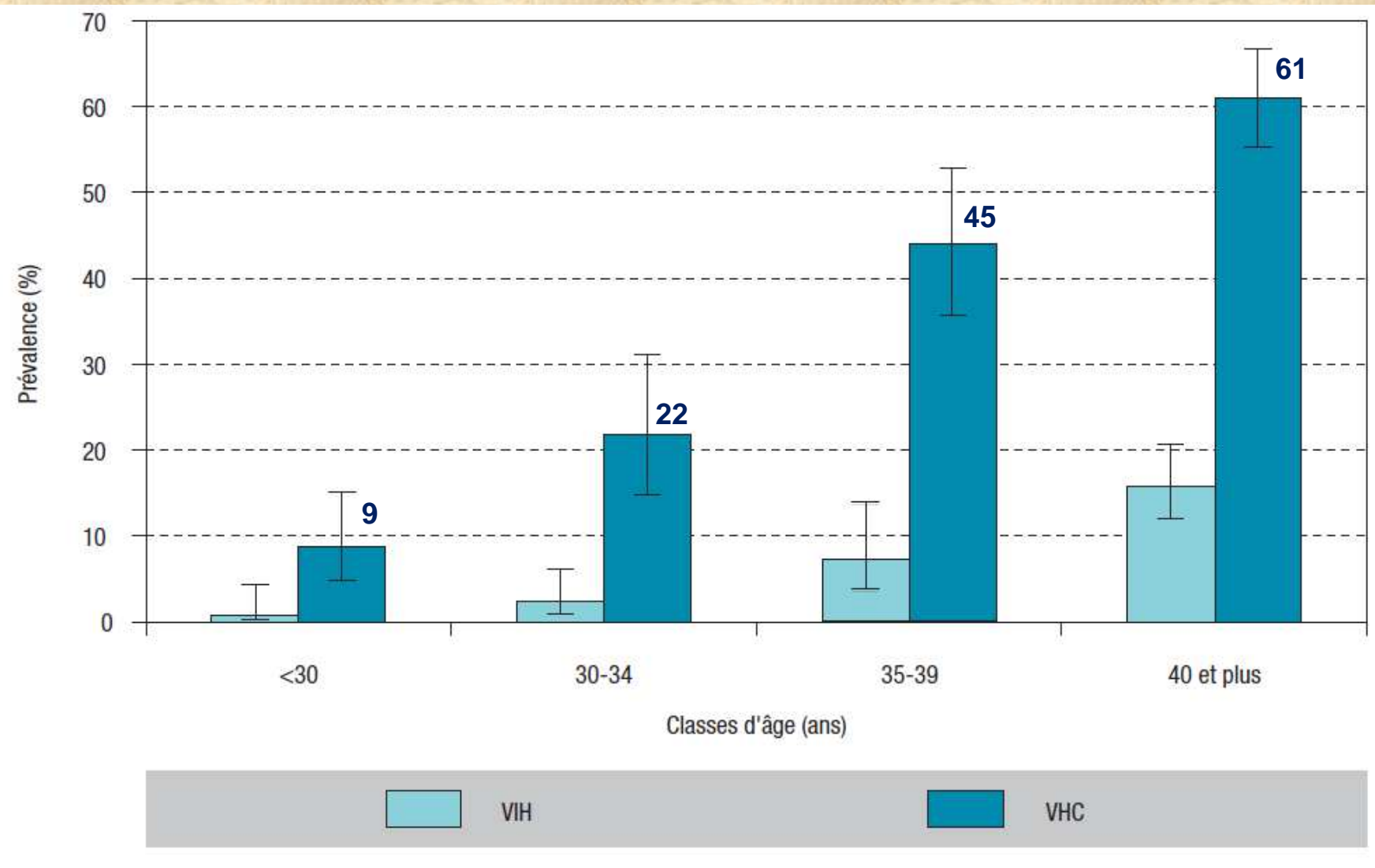
	Ac anti-VHC		ARN VHC	
	Estimation (médiane)	ICr95%	Estimation (médiane)	ICr95%
Usagers de drogues injecteurs	94 450	[87 732-100 900]	43 860	[37 513-50 532]
Usagers de drogues non injecteurs	6 325	[3 573-10 155]	2 935	[1 632-4 797]
Personnes transfusées avant 1992	93 219	[44 652-167 123]	59 859	[29 485-105 356]
Personnes immigrées	90 035	[75 151-108 902]	51 166	[36 169-69 834]
Personnes sans les principaux facteurs de risque vis-à-vis du VHC	58 718	[39 587-83 579]	33 210	[20 443-51 455]
Ensemble de la population	344 503*	[287 373-423 549]	192 737*	[150 935-246 055]

Distribution par sexe et classe d'âge des personnes en ALD pour hépatite chronique C (ALD 6) au 31 décembre 2014, CnamTS et MSA, France entière



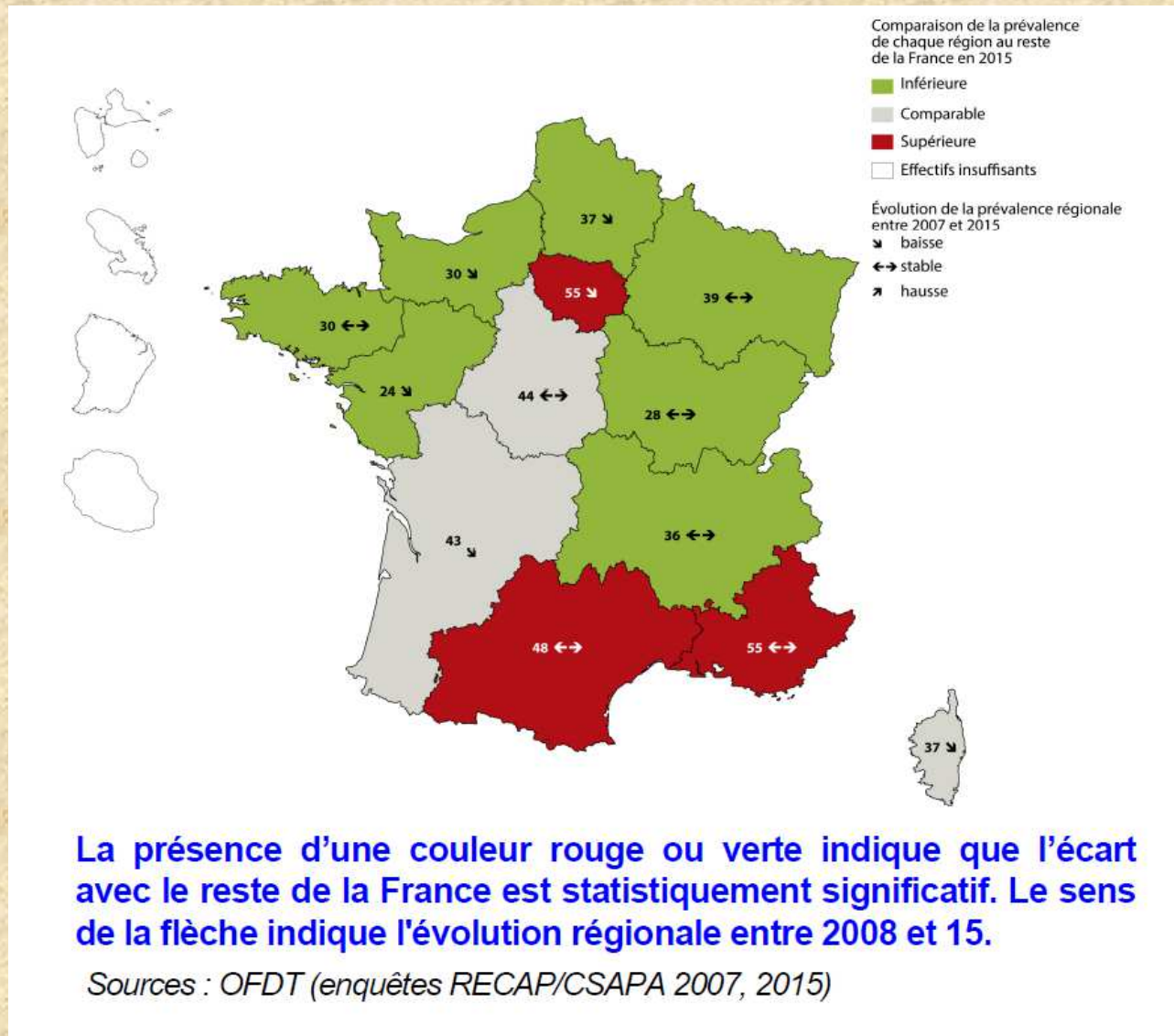
Sources : CnamTS et MSA, exploitation InVS

Séroprévalence du VIH et du VHC par classes d'âge chez les usagers de drogues testés. Enquête Coquelicot 2011, France



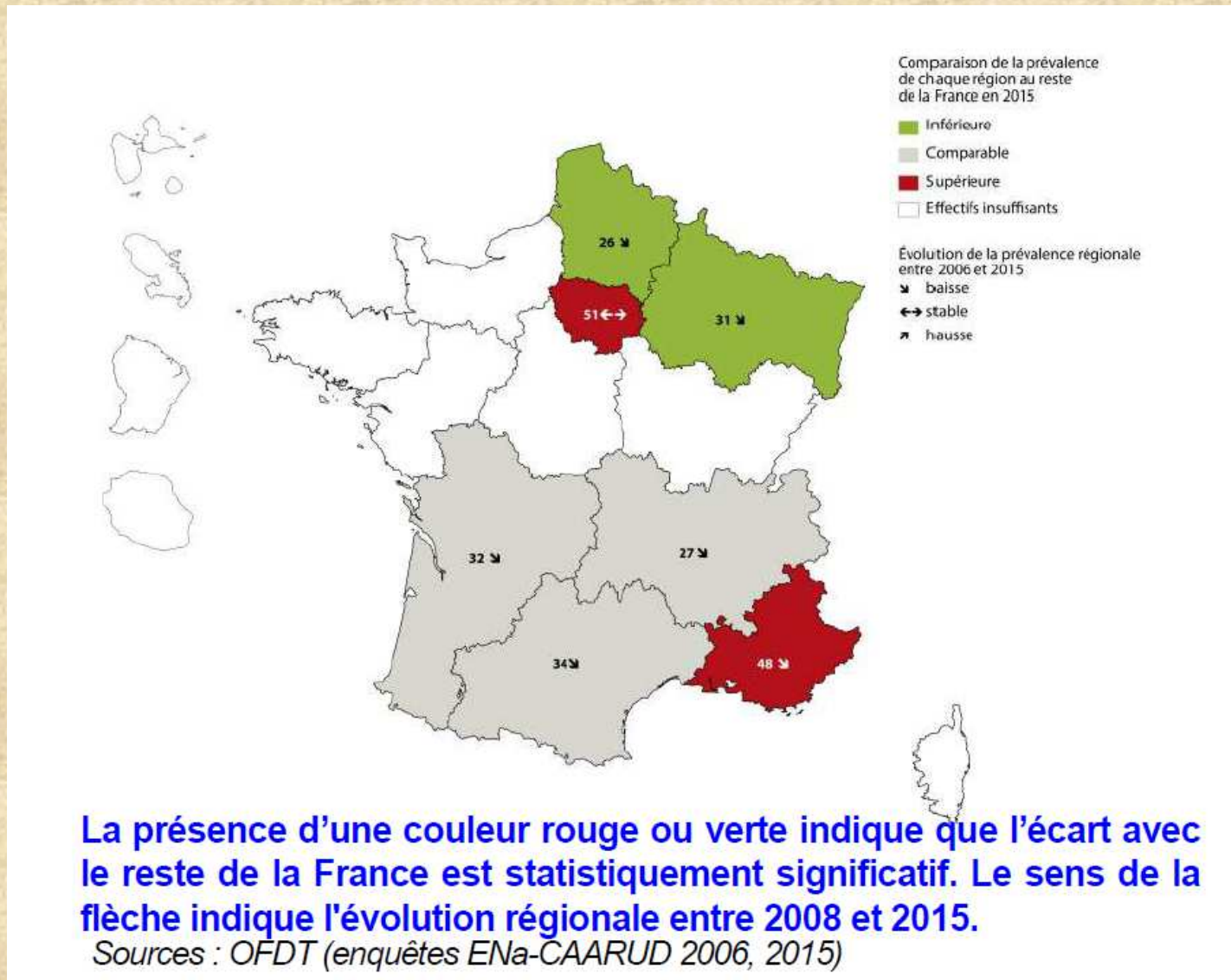
Jauffret-Roustide M et al. Estimation de la séroprévalence du VIH et de l'hépatite C chez les usagers de drogues en France Premiers résultats de l'enquête ANRS-Coquelicot 2011. Bull Epidémiol Hebd. 2013;(39-40):504-9.

Prévalence déclarée de l'infection par le virus de l'hépatite C chez les UDI en CSAPA, France, 2015.

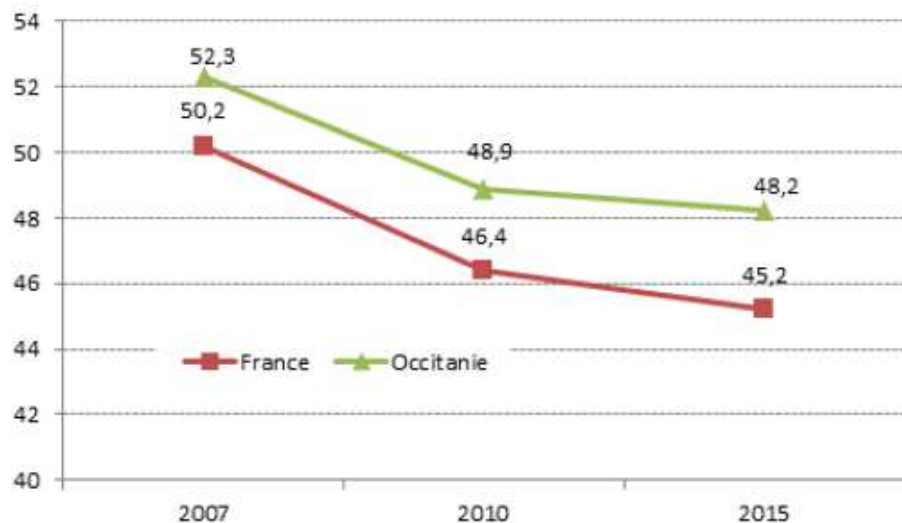


En Occitanie, la prévalence déclarée en 2015 de l'infection par le VHC chez les UDI dans les CSAPA (48,2 %) est significativement supérieure à l'estimation nationale (45,2 %)

Prévalence déclarée de l'infection par le virus de l'hépatite C chez les UDI en CAARUD, France, 2015.



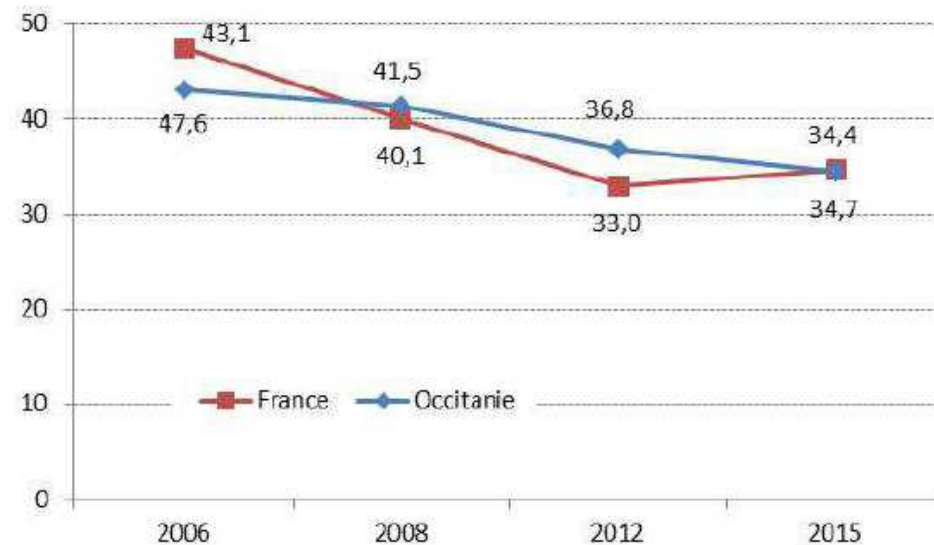
La prévalence déclarée de l'infection par le virus de l'hépatite C chez les UDI en CAARUD en Occitanie (34,4%) est comparable à celle rapportée dans le reste de la France



Evolution de la prévalence déclarée (%) de l'infection par le virus de l'hépatite C parmi les UDI en CSAPA, Occitanie et France, 2007, 2010 et 2015

Source : OFDT (enquêtes RECAP/CSAPA 2007, 2010, 2015)

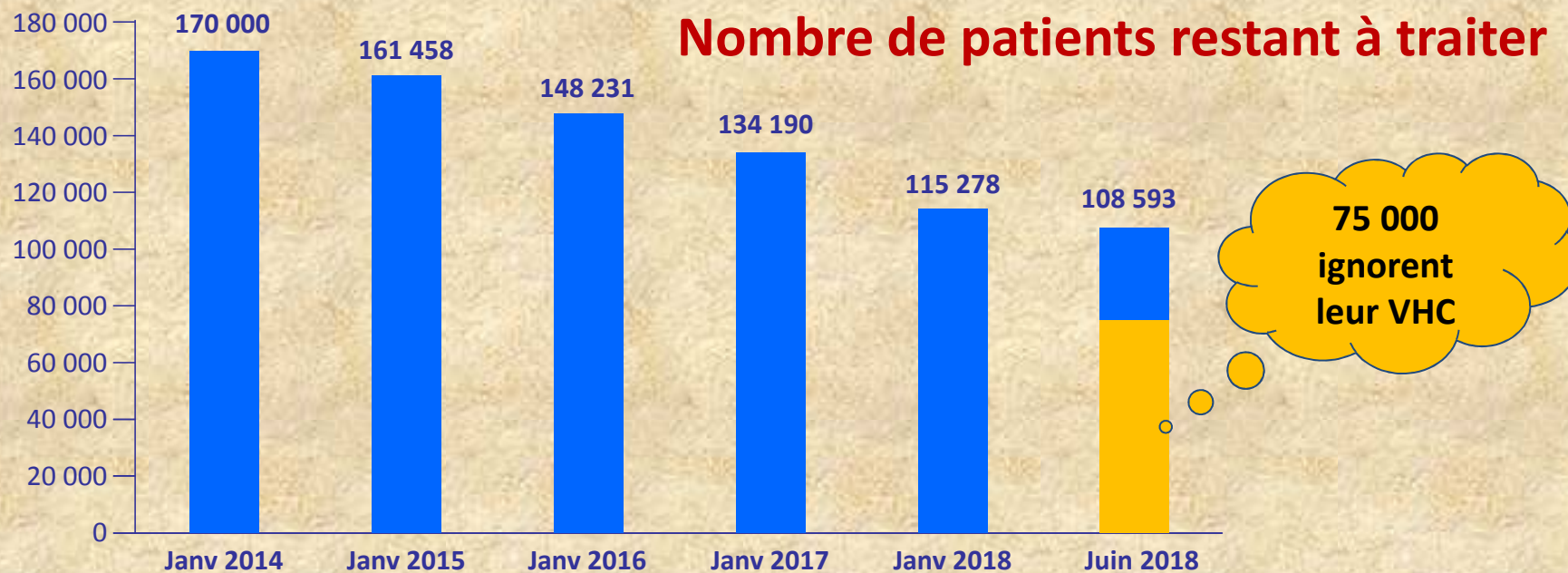
Evolution de la prévalence déclarée (%) de l'infection par le virus de l'hépatite C parmi les UDI en CAARUD, Occitanie et France, 2006, 2008, 2012 et 2015



Sources : OFDT (enquêtes ENa-CAARUD 2006, 2008, 2012 et 2015)

Depuis 2014 de nombreux patients ont été traités par anti-viraux directs

- **Modélisation des patients VHC restant à traiter en France à partir :**
 - de l'extrapolation des données épidémiologiques
 - du nombre d'unités de traitement dispensé en France



- ➔ Depuis janvier 2014, 62 000 patients VHC ont été traités
- ➔ Atteindre l'élimination du VHC en France en 2025 implique : un dépistage universel, des campagnes d'information et l'élargissement des prescripteurs

Evolution des modes de contamination par le virus de l'hépatite C

La transmission du virus de l'hépatite C se fait par contact direct avec le sang d'une personne contaminée

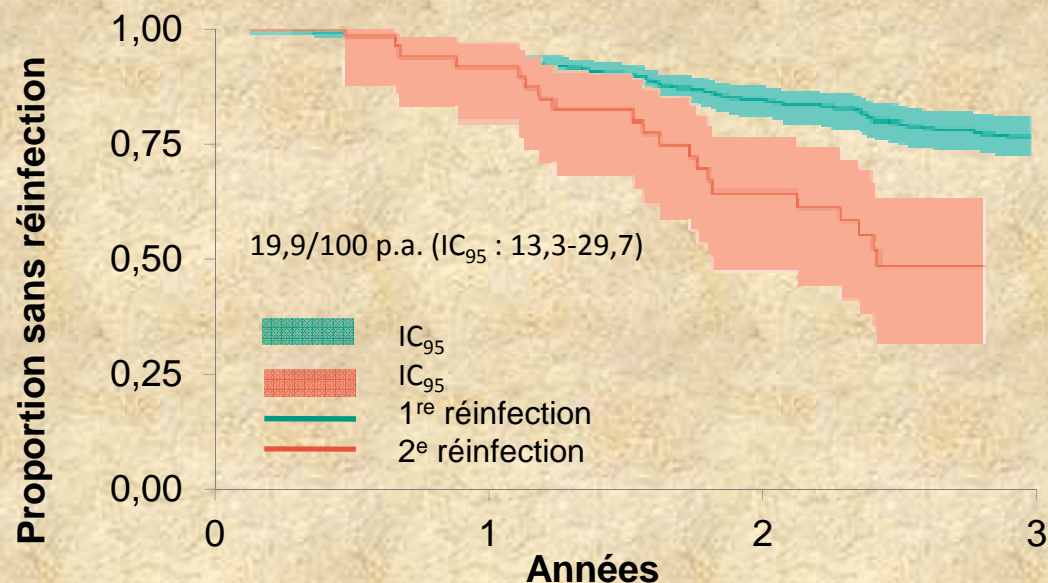
- **La transmission par transfusion de produits sanguins « historiquement » considérable a aujourd'hui disparu**
- **Du fait d'un renforcement des précautions universelles d'asepsie, la transmission du VHC par certains actes de soins (dialyse et endoscopie notamment), qui ont pu jouer un rôle important jusque dans les années 1990 est devenue exceptionnelle.**

- **La toxicomanie intraveineuse est en 2018 le principal mode de contamination par le VHC
(partage petit matériel : cuillère, compresse, filtre)**
- **La transmission du VHC par les actes de tatouage ou de *piercing*, surtout s'ils sont réalisés dans des conditions d'asepsie non optimales, est possible**

- **Le risque de transmission de la mère à l'enfant durant la grossesse ou lors de l'accouchement est rare (1-3 %)**
- **Le risque de transmission sexuelle du VHC est extrêmement faible chez les couples hétérosexuels stables (moins d'un cas de transmission pour dix millions de contacts sexuels)**
- **Mais il est devenu non exceptionnel chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) avec pratiques sexuelles à risque.**

Réinfection VHC chez les HSH - VIH+ en Europe de l'Ouest

Courbes de Kaplan-Meier comparant l'incidence de la 1^{re} et de la 2^e réinfection



Patients à risque (n)	0	1	2	3
— (1 ^{re} réinfection)	482	405	313	219
— (2 ^e réinfection)	56	40	24	12

- Incidence de la 1^{re} réinfection : 7,6/100 p.a. = 25 % de réinfection à 3 ans
- Incidence de la 2^e réinfection : 19,9/100 p.a.
- Facteurs associés à la guérison spontanée
 - ALAT à la réinfection \geq 1 000 UI/l
 - Guérison spontanée lors de l'infection initiale

606 VIH guéris VHC

1^{re} réinfection
149 (24,6%)

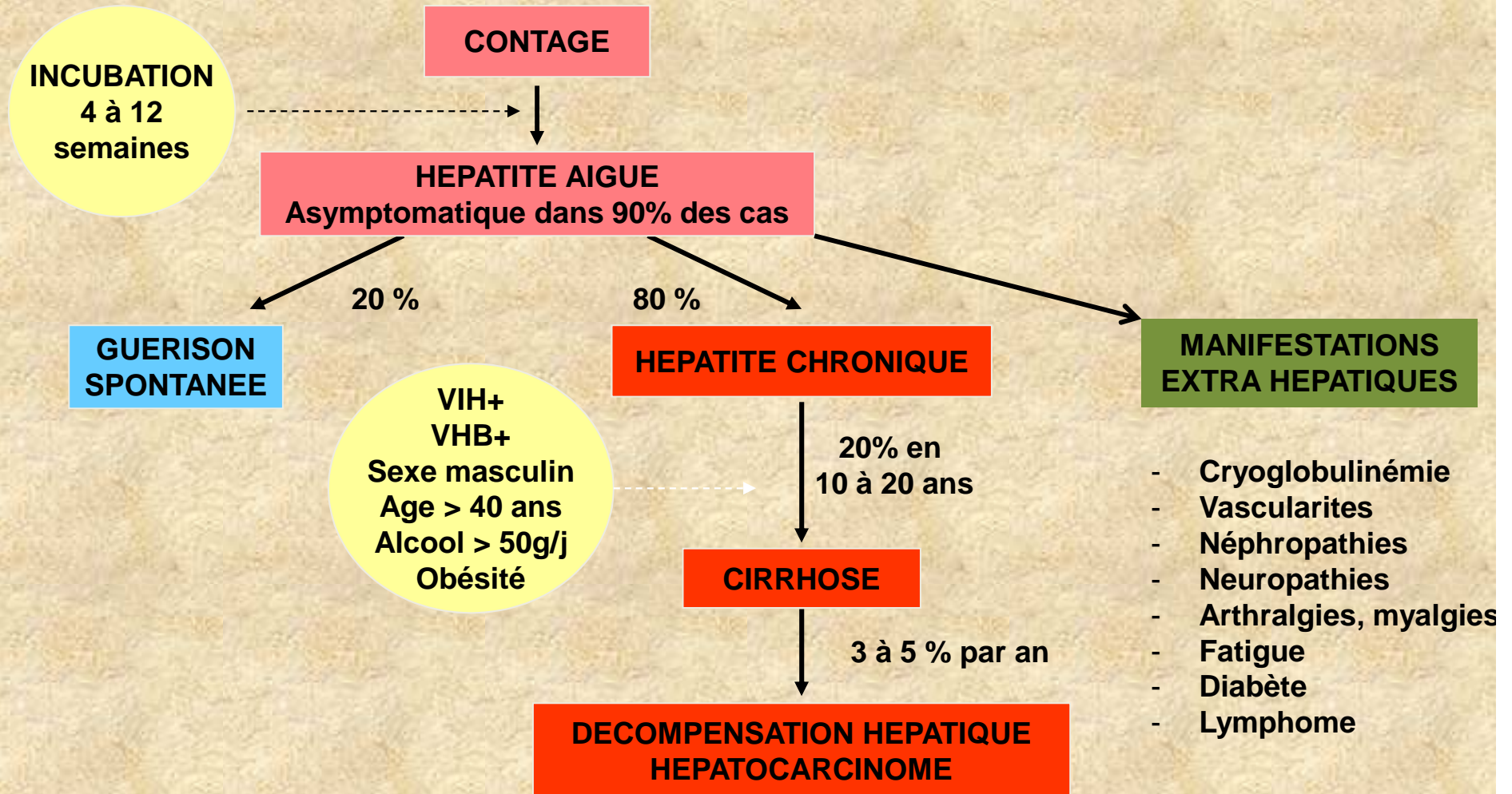
2^{ème} réinfection
47/87 (54%)

3^{ème} réinfection
4/13 (30,8%)

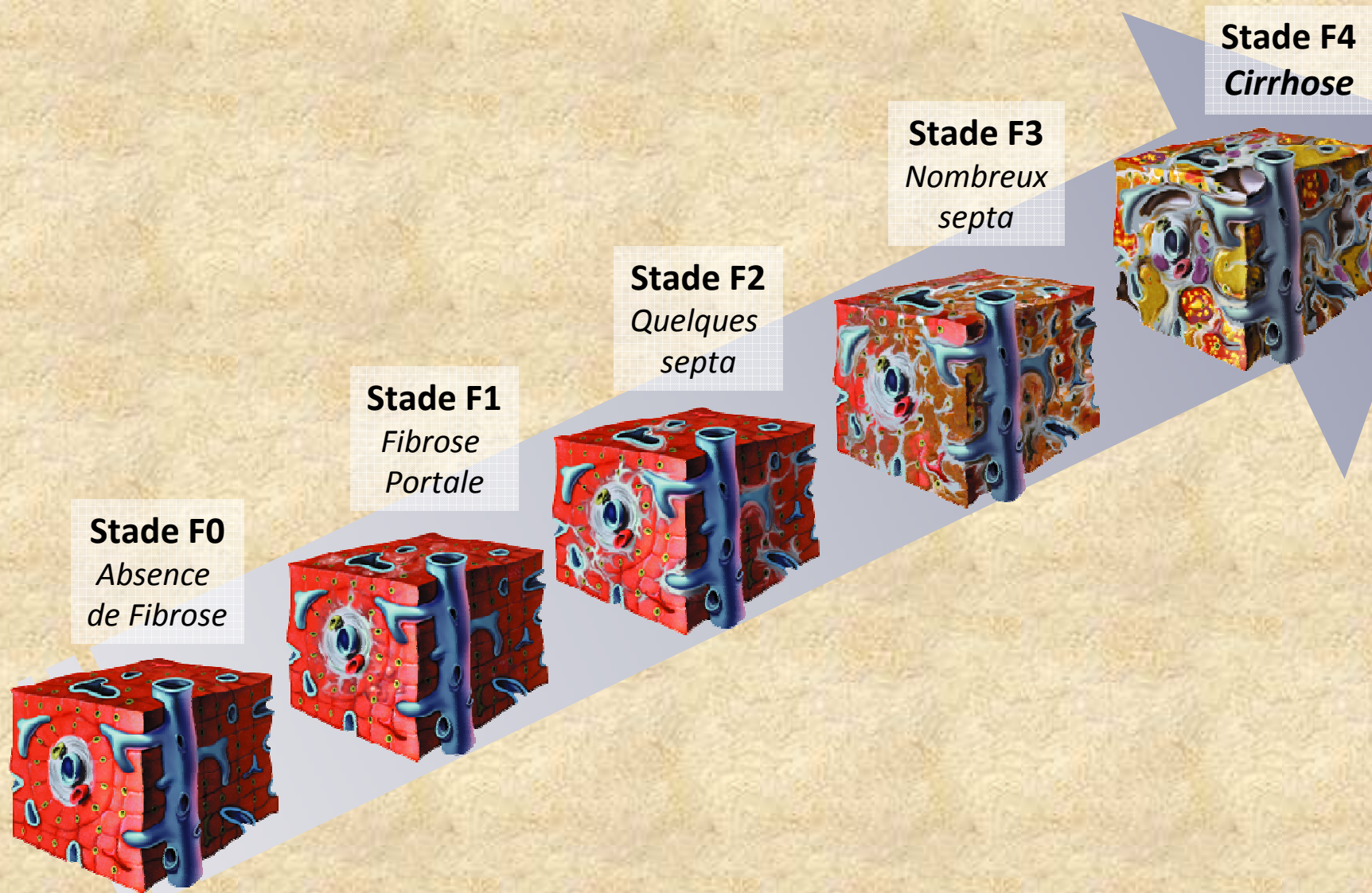
4^{ème} réinfection
1/2 (50%)

Histoire naturelle de l'hépatite C chronique

Histoire naturelle de l'hépatite C

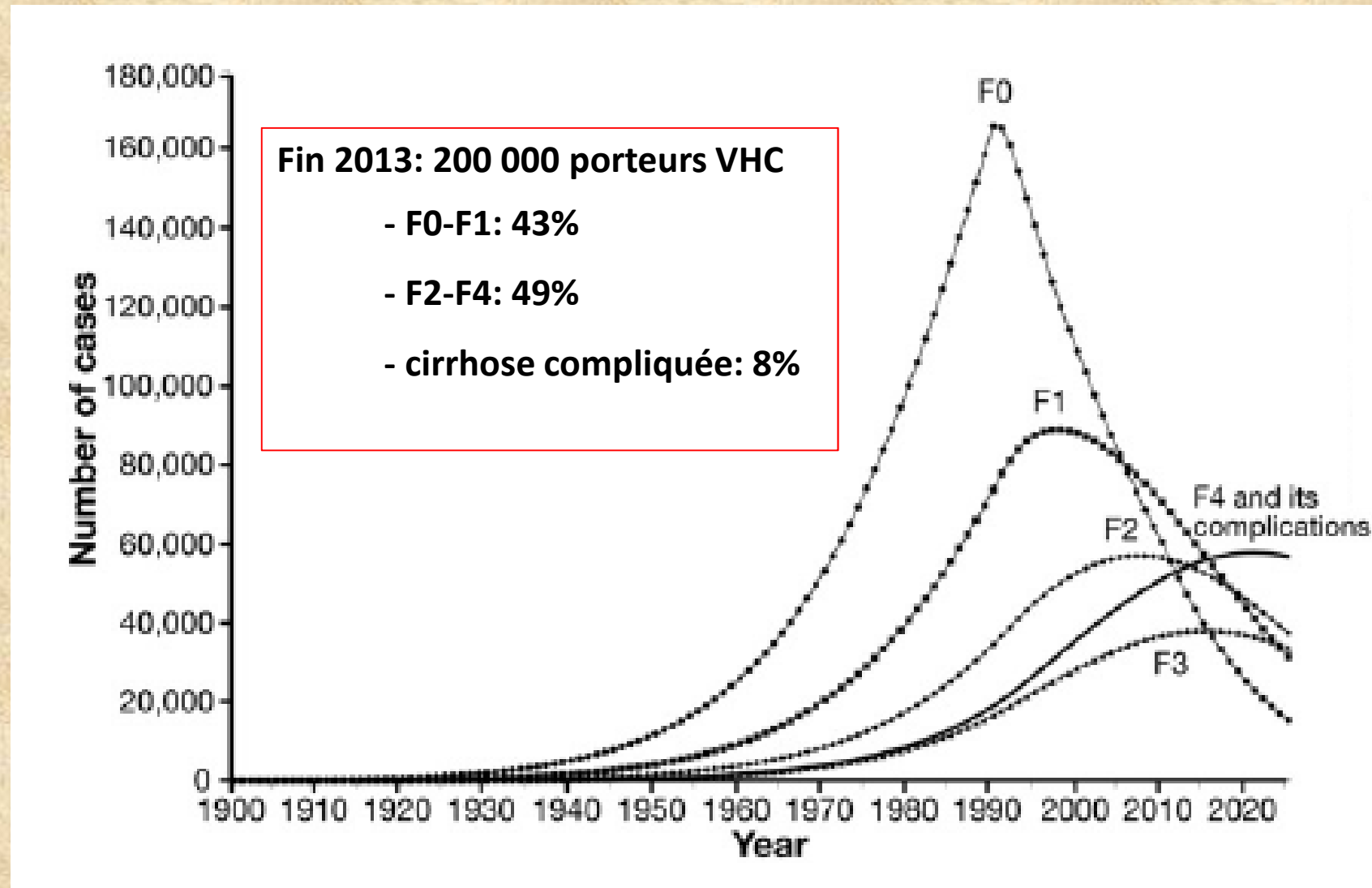


Stades de fibrose



Adapté de: Ghany MG et al. *Hepatology* 2009; 49 (4): 1335-74

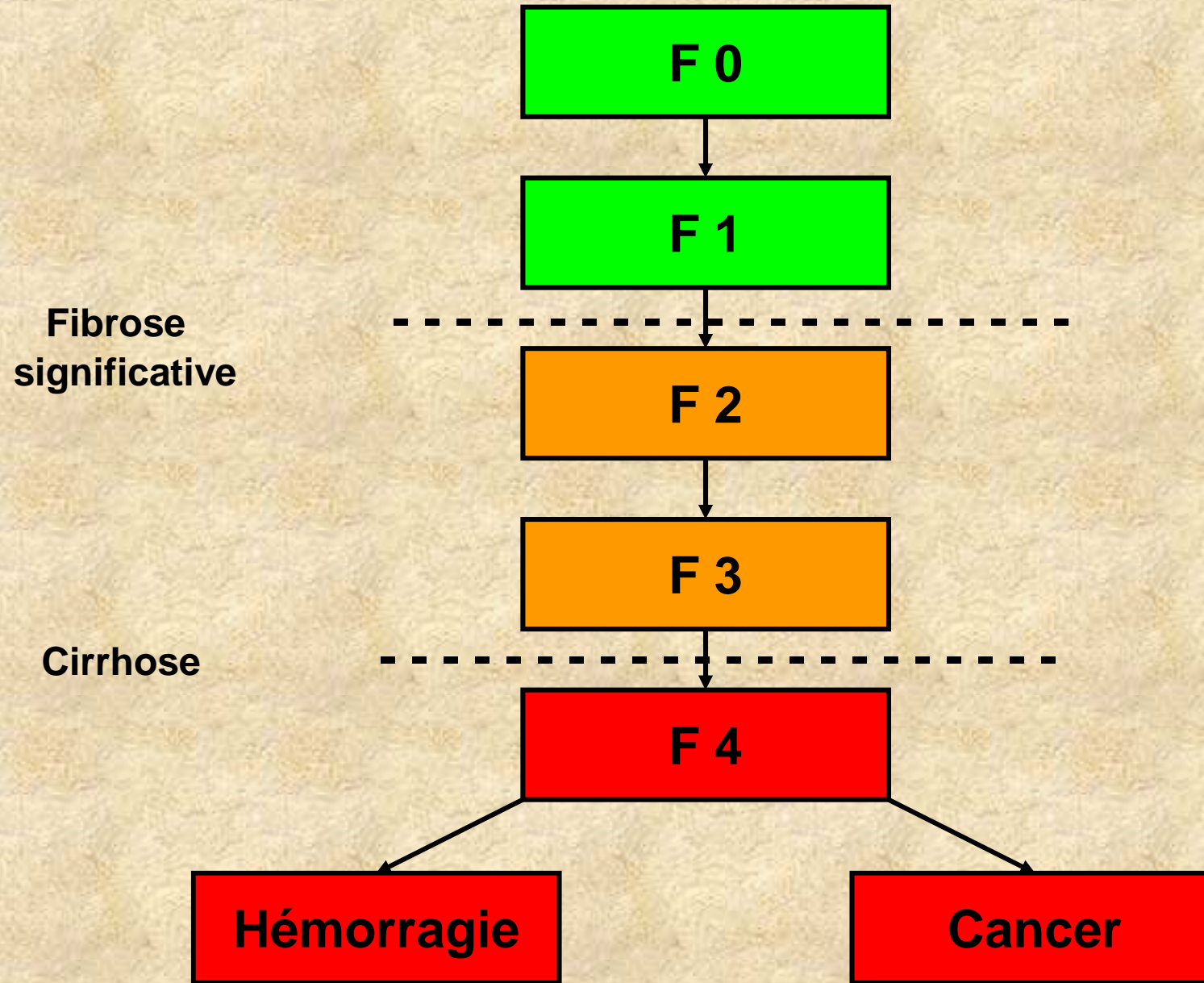
Distribution des scores de Fibrose en l'absence de traitement chez les patients ayant une hépatite C chronique en France



D'après S. Deuffic-Burban et al. *Gastroenterology* 2012; 143: 974-975

Stadification de l'hépatite chronique

Fibrose Hépatique



Les techniques d'évaluation non invasives de la fibrose hépatique se sont imposées.

Le recours à la biopsie hépatique est devenu exceptionnel.

Tests sanguins

Évaluation de la fibrose hépatique

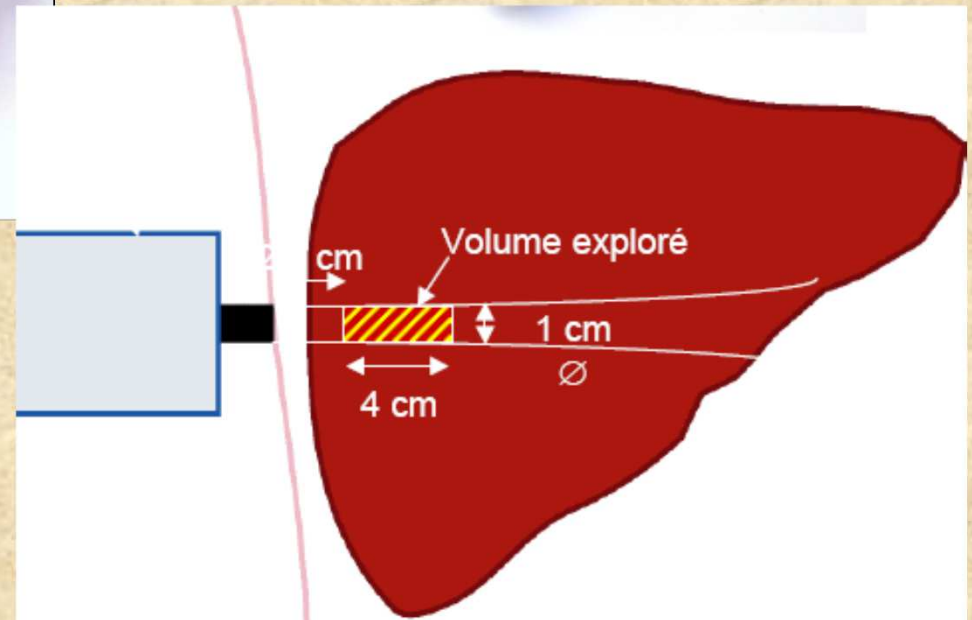
Tableau 1. Tests sanguins les plus étudiés dans l'hépatite chronique C (en italique : tests sanguins de première génération ; autres : tests sanguins de seconde génération).

Test sanguin	Marqueurs
<i>APRI</i> [41]	ASAT, plaquettes
<i>Fib4</i> [42]	Âge, ASAT, ALAT, plaquettes
FibroTest® [10]	Âge, sexe, GGT, bilirubine, apolipoprotéine A1, haptoglobine, α 2-macroglobuline
Forns index [43]	Âge, plaquettes, GGT, cholestérol
Fibrospect [44]	Acide hyaluronique, TIMP-1, α 2-macroglobuline
ELF [45]	Âge, acide hyaluronique, PIIINP, TIMP-1
FibroMètre® [46]	Âge, sexe, ASAT, urée, taux de prothrombine, plaquettes, acide hyaluronique, α 2-macroglobuline
Hépascore [8]	Âge, sexe, GGT, bilirubine, α 2-macroglobuline, acide hyaluronique

GGT : gamma-glutamyl-transpeptidase, TIMP : *tissue inhibitor of metalloproteinases*, PIIINP : peptide amino-terminal du procollagène III.

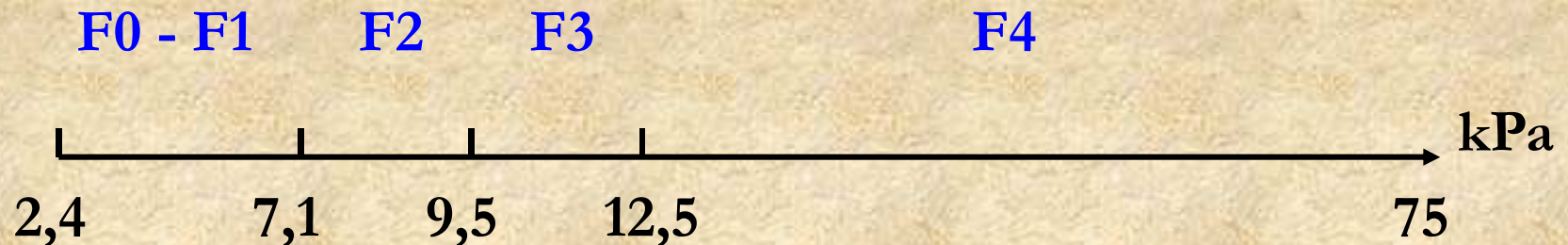
FIBROSCAN®

- Mesure de l'élasticité du parenchyme hépatique
- Indolore et reproductible
- Résultat disponible immédiatement



Principe :

- Mesure la dureté du foie par élastométrie impulsionnelle
(plus le foie est dur , plus la fibrose est importante)
- Le résultat est exprimé en kPa :
- Bonne valeur prédictive pour F1 et F4



Recommandations HAS

En cas d'infection chronique C chez un malade non traité et en l'absence de cause ou de comorbidité associée

- L'évaluation de la fibrose hépatique peut reposer en première intention sur la réalisation d'un test non invasif, Fibroscan[®], Fibrotest[®], Fibromètre[®] ou Hépascore.
- En cas de non-concordance du résultat du test non invasif avec la situation clinique, en cas d'échec technique de sa réalisation (Fibroscan[®]) ou en cas d'anomalie associée perturbant son interprétation (Fibrotest[®]), la réalisation d'une autre méthode diagnostique est nécessaire

Méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose/cirrhose hépatique. HAS; 2006

Méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique, HAS;

Actualisation - Décembre 2008

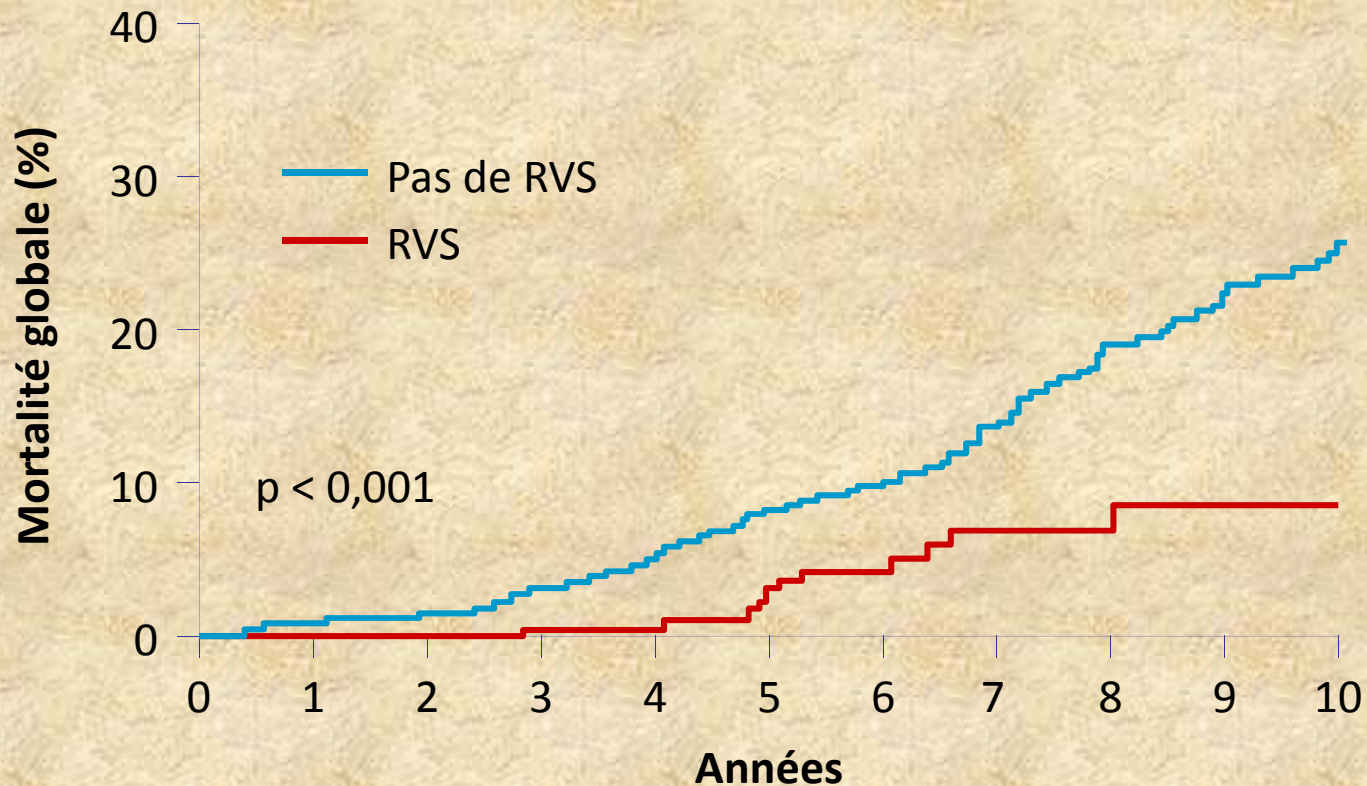
Traitement de l'hépatite C chronique

Objectifs du traitement

- Inhibition de la replication virale et éradication virale
- Régression de la fibrose et réversibilité de la cirrhose
- Diminution de l'incidence des complications, du carcinome hépatocellulaire et de la mortalité

Après éradication virale la survie des patients ayant une fibrose extensive rejoint celle de la population générale

Mortalité globale en fonction de la réponse virologique



Qui traiter ?

RECOMMANDATIONS

LE TRAITEMENT DE L'HEPATITE C EST RECOMMANDE POUR TOUS LES PATIENTS

RECOMMANDATIONS

1. Le traitement n'est pas recommandé chez les patients qui ont une espérance de vie limitée (A)

Comment traiter ?

**L'arrivée des nouveaux anti-viraux directs a bouleversé
la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C**

Caractéristiques générales des nouveaux anti-viraux directs

- **Très grande efficacité > 90% de guérison virologique**
- **Bonne / très bonne tolérance**
- **Interactions médicamenteuses mineures à modérées**
- **Facilité de prise (orale)**
- **Traitement court :**
 - **8 ou 12 semaines.**
- **Cout élevé**

Stratégies non pangénotypiques

Sofosbuvir - Lédipasvir (Harvoni®)

- Durée : 8 semaines
- Génotype 1
- Naïfs, non cirrhotiques

Grazoprevir - Elbasvir (Zepatier®)

- Durée : 12 semaines
- Génotypes 1b
 - 1a (CV <800000 UI/ml)
 - 4 (naïfs)

Stratégies pangénotypiques

Traitement universel de l'hépatite C

Deux schémas thérapeutiques:

Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®) pendant 12 semaines



Glecaprevir + Pibrentasvir (Maviret®) pendant

- 8 semaines chez le non cirrhotique
- 12 à 16 semaines chez le cirrhotique



- Une prise quotidienne
- Bonne tolérance
- Interactions médicamenteuses limitées
- Efficacité +++ (RVS > 98%)

Le choix du traitement se fait en fonction :

- Du stade de fibrose du patient (cirrhose ou non)**
- Du statut du patient (déjà traité par le passé ou jamais traité)**
- D'éventuelles interactions médicamenteuses.**
- Du génotype du virus pour les molécules non pangénotypiques**

NB: chez les usagers de drogue sous traitement de substitution aux opiacés (TSO), il n'est en général pas nécessaire de modifier la posologie de la méthadone ou de la buprénorphine.

Prescription d'origine hospitalière et par un médecin spécialiste autorisé (hépato-gastroentérologue, interniste, infectiologue).

Le passage en RCP n'est plus indispensable pour les patients « simples »

Mais la RCP reste obligatoire pour les patients « complexes »

- en échec d'un premier traitement par antiviraux d'action directe
- insuffisants rénaux (si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 mL/min), hémodialysés chroniques ou transplantés rénaux
- ayant une cirrhose grave, compliquée MELD supérieur à 18 ou avec facteurs d'aggravation ou ayant des antécédents de cirrhose grave
- en pré ou post-transplantation hépatique
- ayant un carcinome hépatocellulaire ou un antécédent de carcinome hépatocellulaire ;
- co-infectés par le VIH, le VHB ou un autre virus à tropisme hépatique
- dont l'état de santé ou le traitement peuvent interférer avec la prise en charge de l'hépatite C.

Ces traitements font désormais l'objet d'une double dispensation

- Pharmacies hospitalières
- Officines de ville

Prix du traitement : ~ 28 000 €

Surveillance des patients non traités

- **En l'absence de cirrhose, une surveillance annuelle paraît suffisante (avec réalisation d'un test non invasif d'évaluation de la fibrose hépatique)**

Pas d'intérêt à mesurer la charge virale du VHC

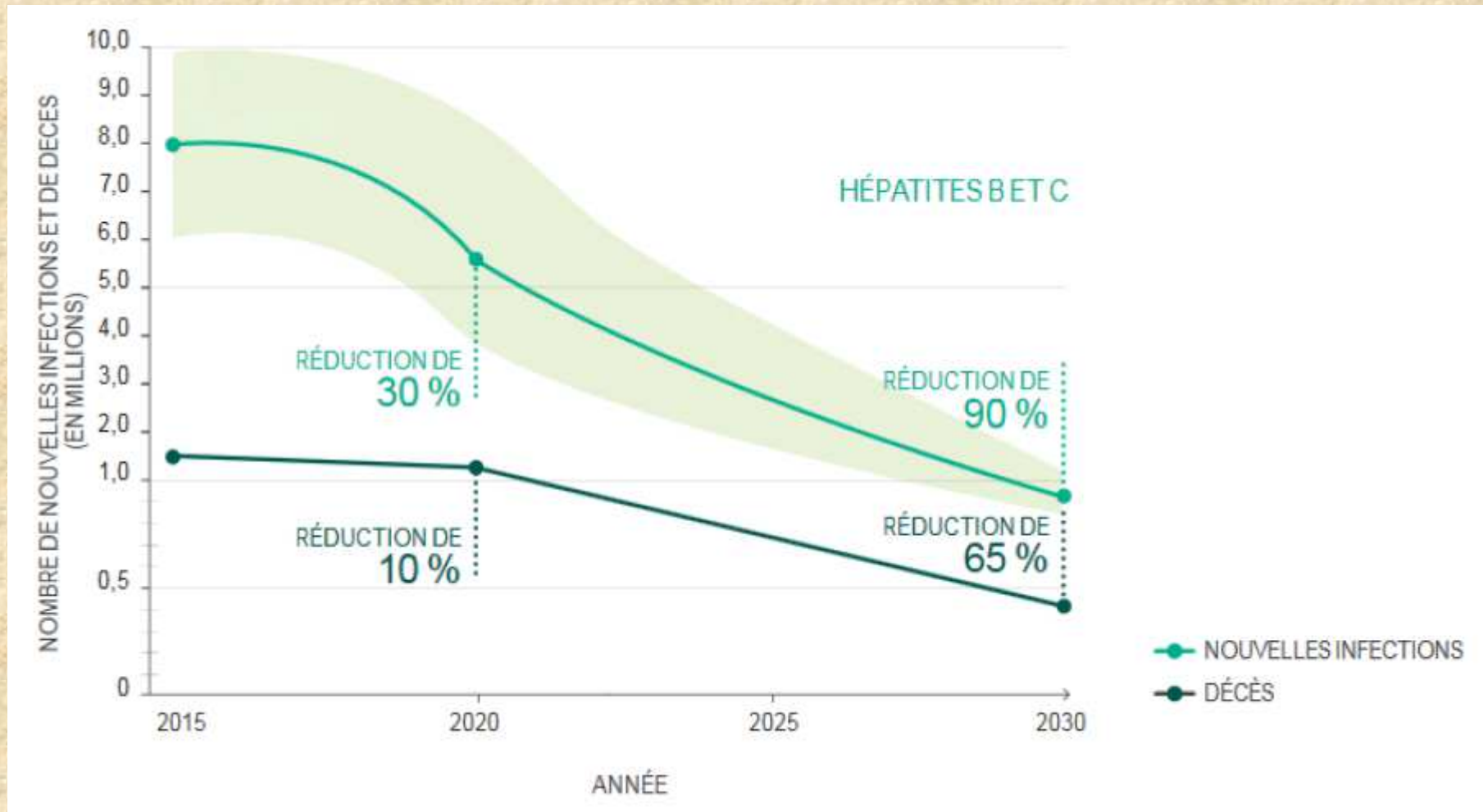
- **En cas de cirrhose:**

Surveillance bi-annuelle +++

- **bilan biologique**
- **échographie hépatique (dépistage hépatocarcinome)**

**En route pour l'élimination de
l'hépatite C**

Objectif : élimination de l'infection par le VHC



Plan d'action de l'OMS pour 2020 et 2030

WHO: *Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030. Advocacy brief, 2016.*

Vers une élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) en France, d'ici 2025

L'élimination est définie comme une diminution de 90 % des nouvelles infections, associée à une réduction de la mortalité liée au VHC de 65 % *

Deux axes:

- Amélioration du dépistage
- Traitement universel

Vers une élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France, d'ici 2025

Objectif : Eliminer l'hépatite C d'ici 2025.

Mesures : L'élimination de l'hépatite C à l'horizon 2025 repose sur 3 actions principales :

- renforcer l'accessibilité aux traitements de l'hépatite C par l'ouverture à de **nouveaux prescripteurs** en favorisant les réseaux ville-hôpital ;
- renforcer le dépistage de proximité par test rapide d'orientation diagnostique (TROD) dans une approche combinée du VIH, VHC, VHB ;
- renforcer la prévention par des **actions innovantes « d'aller-vers »** pour toucher les publics prioritaires et éloignés du système de santé.

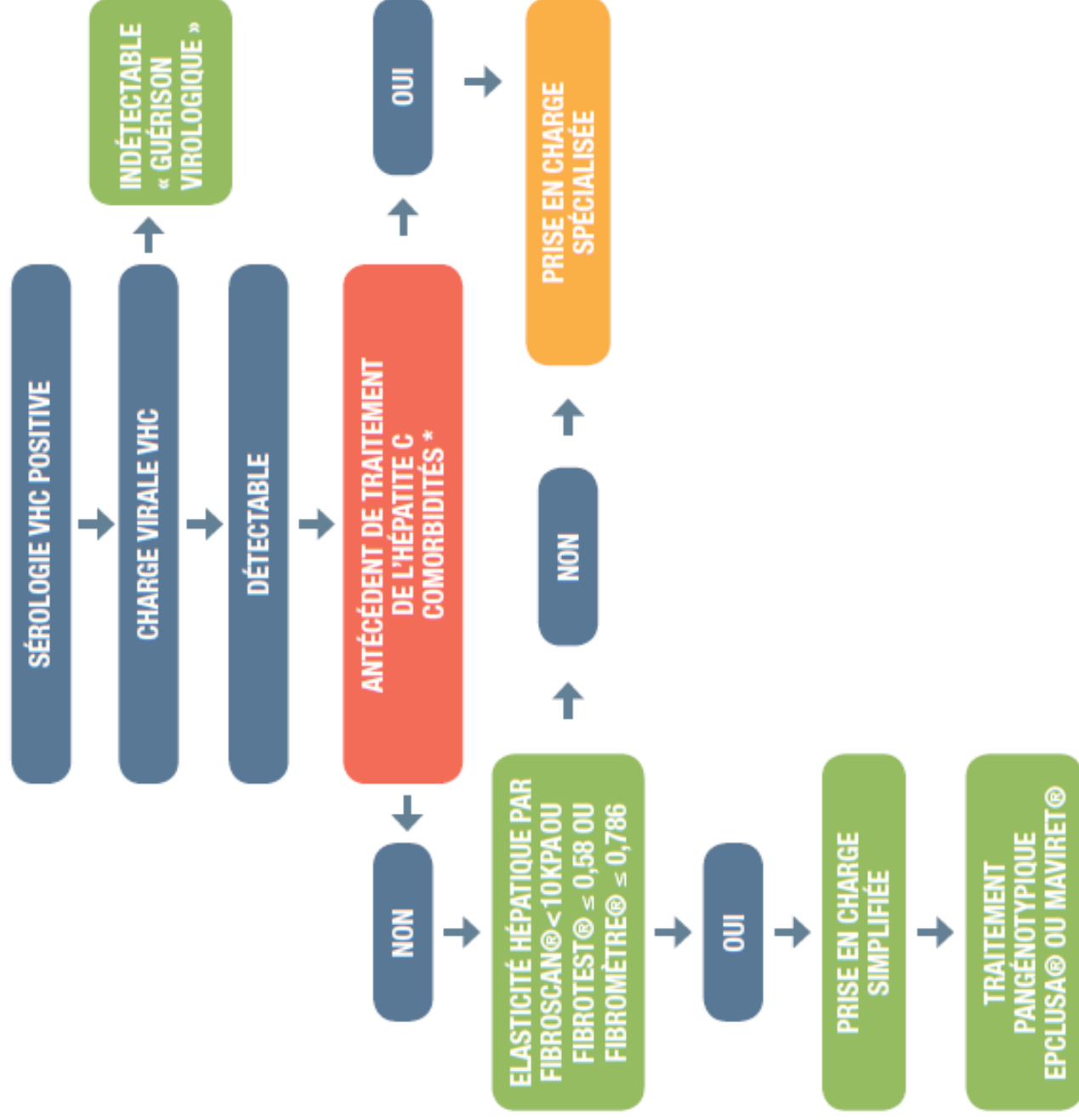
Discours d'ouverture du Pr Jérôme Salomon, Directeur général de la Santé
Journée nationale de lutte contre les hépatites virales
Mardi 15 mai 2018

I – Aujourd'hui, l'évolution épidémiologique de l'hépatite C et la disponibilité de nouvelles thérapeutiques impliquent donc de renforcer l'offre de proximité au plus près des personnes exposées, proximité pour laquelle je sais combien vous êtes déjà engagés. Il faut reconsidérer notre modèle de prise en charge thérapeutique hospitalière spécialisée pour rapprocher prévention, dépistage, traitement et suivi au plus près des personnes.

Pour cela, ouvrir la prescription des antiviraux à action directe à tous les médecins permettra de simplifier les parcours de soins de proximité. Ainsi, le traitement de l'hépatite C pourra faire partie des soins de premier recours pour les patients sans complication. L'ANSM, à notre demande, travaille donc actuellement à cette évolution dans des conditions offrant toutes les garanties de sécurité et de qualité de prise en charge des patients.

Bien sûr, les nouveaux prescripteurs, au premier rang desquels les médecins généralistes, devront être accompagnés. Dans cette optique, la ministre a demandé à la HAS de produire des documents de bonnes pratiques de prescription en lien avec les documents de réduction des risques de l'ANSM.

ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE



Conclusion (1):

La guérison de pratiquement tous les patients atteints d'hépatite C est possible avec les traitements actuels

- **Associant des médicaments avec une très forte efficacité anti-virale et une forte barrière de résistance**
- **De durée relativement brève**
- **Avec une bonne tolérance**
- **Avec des interactions médicamenteuses à ne pas méconnaître**

Conclusion (2):

- . L'accès à ces traitements est devenu possible pour tous les patients.**
- . L'élimination de l'hépatite C dans les années à venir est désormais envisageable, mais nécessitera**
 - un renforcement du dépistage**
 - l'élargissement des prescripteurs**

Merci de votre attention !