Traitement de l'hépatite C en 2018

Objectifs pédagogiques

- Connaître les différents traitements disponibles et leurs modalités de prescription
- Connaître la prise en charge des comorbidités
- Quels sont les dossiers à présenter en RCP ?
- Connaître les modalités de suivi en particulier dans les groupes à risque

LIENS D'INTÉRÊT

- Participation à des boards, congrès, présentations orales :

  Laboratoires Abbvie, Gilead, Indivior, Intercept, Merck

Mr H 45 ans marié, 2 enfants,
Consulte pour hépatite C

- Ingénieur automobile
- ATCD d'HTA traitée par Irbesartan

- Très bon état général,
- 91 kilos 1m 78, TA 14/9
- Ne fume plus
- Consommation d'alcool 8 verres le week-end
  - « mais j'ai beaucoup ralenti, trop de contrôles sur les routes !! »

Mr H 45 ans marié, 2 enfants

- Hépatite C diagnostiquée il y a 10 ans sur perturbations du bilan hépatique
- Contamination probable par injection « juste 1 fois »

- A vu un gastroentérologue il y a 10 ans. Avait fait un bilan

« Mon foie n'était pas malade, il n'y avait rien à faire »

- « Je viens parce que j'ai changé de médecin traitant et il m'a dit qu'il fallait que je m'occupe de mon hépatite»

Prévalence selon les populations

70 000 personnes non diagnostiquées

	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]**

Pioche C, et al. Bull Epidémiol Hebd. 2016;(13-14):224-9

- Bilan par médecin traitant
- ALAT 93 U/l, ASAT 70 U/l, gGT 110 U/l
- NFS normale
- ARN VHC 675 800 UI/ml

- Echographie hépatique: pas de dysmorphie, discrète stéatose

Que faites vous ?

- Je prescris un traitement par antiviraux directs
- Je présente le dossier à ma RCP locale pour valider le traitement VHC
- J'évalue la fibrose hépatique par FibroScan et on en rediscute après
- Je lui propose de revenir dans 1 an, quand tous les médicaments seront disponibles

Que faites vous ?

- Je prescris un traitement par antiviraux directs
- Je présente le dossier à ma RCP locale pour valider le traitement VHC
- J'évalue la fibrose hépatique par FibroScan et on en rediscute après
- Je lui propose de revenir dans 1 an, quand tous les médicaments seront disponibles

L'hépatite C est une maladie du foie

CHU Hôpitaux de Bordeaux

Facteurs associés à la progression de la fibrose

Hôte	Virus
Sexe masculin	Génotype 3
Age élevé lors de la contamination	Coinfection avec le VHB ou le VIH
Inflammation intra-hépatique	
Stade de fibrose	
Transplantation d'organe	
Consommation d'alcool	
Syndrome métabolique	

CHU Hôpitaux de Bordeaux

La stéatose augmente la progression de la fibrose hépatique

Table 2 Incidence of Steatosis in HCV

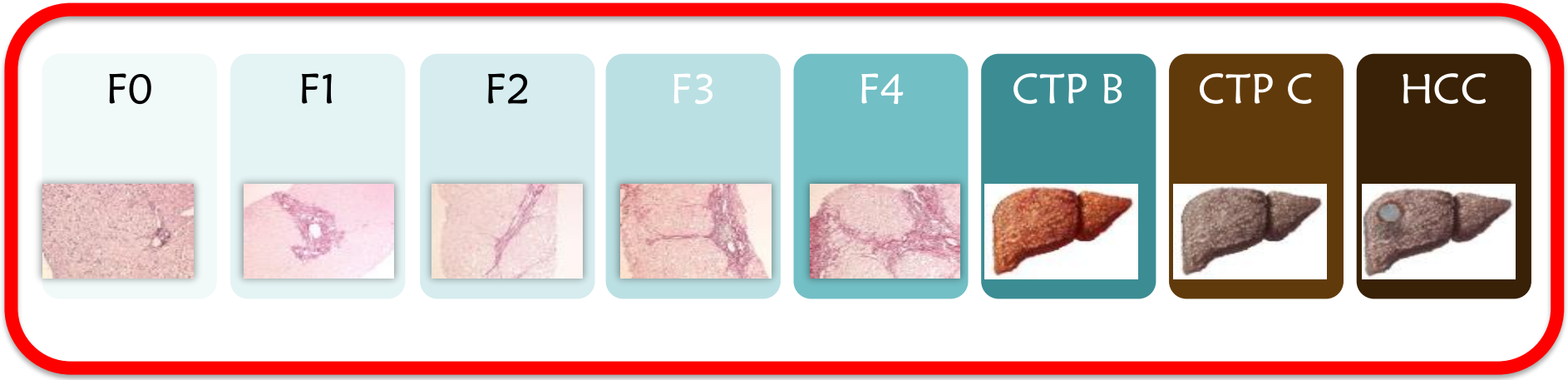
Study Ref.	No. of Patients	Steatosis (% of patients)	Factors Associated with Hepatic Steatosis					Association of Steatosis with Fibrosis
			BMI	Alcohol	DM	Genotype	Viral Load	
Fiore[21]	121	60	Yes	No	No	NA	NA	Yes
Wong[111]	200	38	NA	NA	NA	NA	NA	Yes
Czaja[110]	60	52	Yes	NA	Yes	NA	NA	NA
Giannini[109]	172	70	NA	NA	NA	No	NA	Yes
Hourigan[112]	148	61	Yes	No	No	Yes, 3a	No	Yes
Rubbia-Brandt[113]	254	43	NA	NA	NA	Yes, 3a	Yes	Yes
Hwang[18]	106	52	Yes	NA	NA	No	No	Yes
Ong[96]	170	53	Yes	No	No	NA	NA	Yes
Adinolfi[114]	180	48	Yes	NA	NA	Yes, 3a	Yes	Yes
Sanyal[71]	1536	7	Yes	Yes	Yes	Yes	NA	Yes
Monto[84]	297	57	Yes	Yes	Yes	Yes	NA	Yes
Sharma[115]	293	90	Yes	Yes	Yes	Yes	NA	Yes
Adinolfi[114]	221	48	Yes	Yes		Yes	Yes	Yes
Westin[116]	98	42	Yes	Yes		Yes	Yes	Yes
Castera[117]	96	54	Yes	Yes		Yes	Yes	Yes

HCV, hepatitis C virus; BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; NA, not applicable.

Ramesh S , Sanyal A. Sem Liver Dis 2004

CHU Hôpitaux de Bordeaux

Histoire naturelle de l'hépatite C

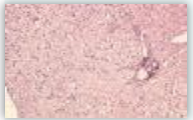


(Adapted from Asselah T, et al. J Hepatol 2014;61:193–5)
EASL 2015 : recommendation on treatment of Hepatitis C . J Hepatol 2015

CHU Hôpitaux de Bordeaux

Evaluation de la fibrose

F0



F1

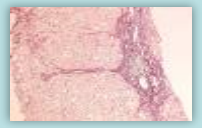
F2

(Adapted from Asselah T, et al. J Hepatol 2014;61:193–5)
EASL 2015 : recommendation on treatment of Hepatitis C . J Hepatol 2015

CHU Hôpitaux de Bordeaux

Evaluation de la fibrose

F3



F4

CTP B

CTP C

HCC

(Adapted from Asselah T, et al. J Hepatol 2014;61:193–5)
EASL 2015 : recommendation on treatment of Hepatitis C . J Hepatol 2015

CHU Hôpitaux de Bordeaux

Evaluation de la fibrose

- FibroScan
- FibroTest
- Fibromètre

RECOMMANDATION :

Pour écarter le diagnostic de maladie hépatique sévère, le résultat de l'une des méthodes suivantes doit être utilisé :

- **FibroScan® < 10 kPa (A)**
- **Fibrotest® ≤ 0,58 (AE)**
- **Fibromètre® ≤ 0,786 (AE)**

Recommandations AFEF Mars 2018

Mr H, FibroScan 10,1 +/- 1,2 kPa, CAP 310
Peut-on prescrire un traitement de l'hépatite C ?

- Oui, car traitement disponible pour tous
- Non car nécessite une avis d'une RCP
- Non, il faut maigrir d'abord et arrêter l'alcool
- Oui, le traitement va le faire maigrir

CHU Hôpitaux de Bordeaux

Mr H, FibroScan 10,1 +/- 1,2 kPa, CAP 310
Peut-on prescrire un traitement de l'hépatite C ?

- Oui, car traitement disponible pour tous
- Non car nécessite une avis d'une RCP
- Non, il faut maigrir d'abord et arrêter l'alcool
- Oui, le traitement va le faire maigrir

CHU Hôpitaux de Bordeaux

RCP ou pas RCP ???

- Depuis avril 2017, **pas de RCP obligatoire SAUF…**

- Cirrhose grave
- Coinfection VIH ou VHB
- ATCD de CHC
- Pré-post transplantation hépatique
- Échec de traitement par anti-viraux directs
- Insuffisants rénaux, dialyse ou transplantation rénale
- Etat de santé ou traitement pouvant interférer avec la prise en charge de l'hépatite C

Fiche RCP

AFEF

REUNION DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE HEPATITE C

Date de la RCP :

Nom et prénom :
Date de naissance ☐ **Homme** ☐ **Femme**
Médecin traitant :
Médecin présentant le dossier :

	Oui	Non		Oui	Non
	Valeur			Valeur	
MOTIF DE LA RCP			Génotype du VHC		
Echec d'un premier traitement par antiviraux d'action directe			ARN VHC (UI/ml)		
Insuffisant rénal, hémodialysé chronique ou transplanté rénal			Hépatite aiguë		
Cirrhose grave, MELD > 18 ou avec facteurs d'aggravation ou avec antécédent de cirrhose grave			Ré-infection par le VHC		
Pré ou post-transplantation hépatique			Usage de drogues en cours		
Carcinome hépatocellulaire ou antécédent de CHC			Alcool (verres par semaine)		
Co-infecté par le VIH, le VHB ou un autre virus à tropisme hépatique			Diabète		
Etat de santé ou traitement pouvant interférer avec la prise en charge de l'hépatite C			Varices œsophagiennes		
Souhait du praticien			Ascite		
Cirrhose			Plaquettes (G/L)		
Fibroscan (kPa)			TP (%) ou INR		
Fibrotest			Créatinine (µmol/l)		
Fibromètre			Clairance créatinine (ml/mn)		
PBH			Bilirubine (µmol/l)		
Taille (m)			Albumine (g/l)		
Poids (kg)			Score de Child		
Traitement en cours			Score de MELD		

En cas d'antécédent de traitement			Réponse au précédent traitement
PEG-IFN + ribavirine ± Telaprevir ou Boceprevir			
Traitement sans inhibiteur NS5A (préciser)			
Traitement avec inhibiteur NS5A (préciser)			
Présence de RAS (*si oui, joindre une copie du résultat*)			

Proposition de prise en charge

Schémas thérapeutiques possibles :

Interactions médicamenteuses potentielles :

Surveillance particulière :

Accompagnement (éducation thérapeutique, soutien social, suivi addictologique) :

Personnes présentes à la RCP :

CREGG

WebStaff Commission Hépatologie
v 13-03-2018-web

Informations générales :
Nom, prénom (initiales) : **Année naissance :** ☐ **Homme** ☐ **Femme**
Médecin présentant le dossier : **Région :**
Coordonnées *(mail ou fax, lisible : important pour recevoir la conclusion du staff)* **:**
Téléphone portable *(important si besoin de précisions pour discuter le dossier) :*

Maladie virale C :
Génotype ☐ **1** ☐ **1a** ☐ **1b** ☐ **2** ☐ **3** ☐ **4** ☐ **5** ☐ **6** ☐ **autre** **ARN du VHC (UI/ml) :**
Mode de contamination/année :

Maladie hépatique :
Fibroscan (en kPa) : **Fibrotest (val. absolue) :** **Fibromètre (val. absolue) :**
PBH : A F **Autres constatations histologiques**
Varices oesogastriques ☐ **oui (grade :)** ☐ **non**
Cirrhose évidente : ☐ **oui** ☐ **non** ☐ **CHC** ☐ **listé greffe** ☐ **post transplant** ☐ **décompensation**

Statut thérapeutique de la maladie : ☐ **non traitée antérieurement** ☐ **traitée**

Co-morbidités :
Taille : **Poids (kg) :** **IMC :** **Diabète :** ☐ **oui** ☐ **non**
Dylipidémie : ☐ **oui** ☐ **non**
Alcool (verres/sem.) : **Usage drogues :** ☐ **oui** ☐ **non** ☐ **Substitution** ☐ **Usager ancien/sevré**
Infection VIH : ☐ **oui** ☐ **non** **Infection VHB :** ☐ **oui** ☐ **non**

Pathologies non hépatiques associées :
Médicaments : merci de préciser tous les traitements du patient :

Bilan biologique actuel :

ASAT (UI/l)		ALAT (UI/l)		GGT (UI/l)	
Phosphatases alcalines (UI/l) :			Bili tot. (µmol/l) :		
Plaquettes (G/l)		TP (%)		Albumine	
Créat (µmol/l)		Clairance créat		Score de Child	
Score MELD					

Proposition(s) thérapeutique(s) du médecin traitant	
Sofosbuvir + Lédipasvir (Harvoni®)	☐ 8 sem
Paritaprévir/rito/ombitasvir (Viekirax®) + Dasabuvir (Exviera®)	☐ 8 sem ☐ 12 sem
Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier®)	☐ 12 sem
Sofosbuvir (Solvadi®) + Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier®) + Riba	☐ 16 sem
Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®)	☐ 12 sem
Glecaprevir + Pibrentasvir (Maviret®)	☐ 8 sem ☐ 12 sem ☐ 16 sem
Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir (Vosevi®)	☐ 12 sem

Question(s) ou remarque(s) :

CHU Hôpitaux de Bordeaux

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 :

	Oui	Non		Oui	Non
	Valeur			Valeur	
MOTIF DE LA RCP			Génotype du VHC		
Echec d'un premier traitement par antiviraux d'action directe			ARN VHC (UI/ml)		
Insuffisant rénal, hémodialysé chronique ou transplanté rénal			Hépatite aigüe		
Cirrhose grave, MELD > 18 ou avec facteurs d'aggravation ou avec antécédent de cirrhose grave			Ré-infection par le VHC		
Pré ou post-transplantation hépatique			Usage de drogues en cours		
Carcinome hépatocellulaire ou antécédent de CHC			Alcool (verres par semaine)		
Co-infecté par le VIH, le VHB ou un autre virus à tropisme hépatique			Diabète		
Etat de santé ou traitement pouvant interférer avec la prise en charge de l'hépatite C			Varices œsophagiennes		
Souhait du praticien			Ascite		
Cirrhose			Plaquettes (G/L)		
Fibroscan (kPa)			TP (%) ou INR		
Fibrotest			Créatinine (µmol/l)		
Fibromètre			Clairance créatinine (ml/mn)		
PBH			Bilirubine (µmol/l)		
Taille (m)			Albumine (g/l)		
Poids (kg)			Score de Child		
Traitement en cours			Score de MELD		
En cas d'antécédent de traitement			Réponse au précédent traitement		
PEG-IFN + ribavirine ± Telaprevir ou boceprevir					
Traitement sans inhibiteur NS5A (préciser)					
Traitement avec inhibiteur NS5A (préciser)					
Présence de RAS (*si oui, joindre une copie du résultat*)					

Proposition de prise en charge

Schémas thérapeutiques possibles :

Interactions médicamenteuses potentielles :

CHU Hôpitaux de Bordeaux

Interactions médicamenteuses

- Risque de diminution de l'efficacité des AVD
  - IPP
  - Pansements gastriques
- Risque de potentialisation des médicaments associés
  - Statines
- Plantes et compléments alimentaires
  - Argile, millepertuis
  - Pamplemousse, orange sanguine

Interrogatoire policier !!!!

Evaluation avant traitement

- Charge virale du VHC, antigène HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc, sérologie VIH
- NFS plaquettes, ASAT, ALAT, GGT, bilirubine, débit de filtration glomérulaire, albumine, taux de prothrombine, INR
- Evaluation de la sévérité de la maladie hépatique : Fibroscan® ou Fibrotest® ou Fibromètre®

Evaluation avant traitement

- Charge virale du VHC, antigène HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc, sérologie VIH

Génotype VHC ??

- NFS plaquettes, ASAT, ALAT, GGT, bilirubine, débit de filtration glomérulaire, albumine, taux de prothrombine, INR

- Evaluation de la sévérité de la maladie hépatique : Fibroscan® ou Fibrotest® ou Fibromètre®

Evaluation avant traitement

- Charge virale du VHC, antigène HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc, sérologie VIH

Génotype VHC ??

Pas obligatoire si ttt pangénotypique

- NFS plaquettes, ASAT, ALAT, GGT, bilirubine, débit de filtration glomérulaire, albumine, taux de prothrombine, INR

- Evaluation de la sévérité de la maladie hépatique : Fibroscan® ou Fibrotest® ou Fibromètre®

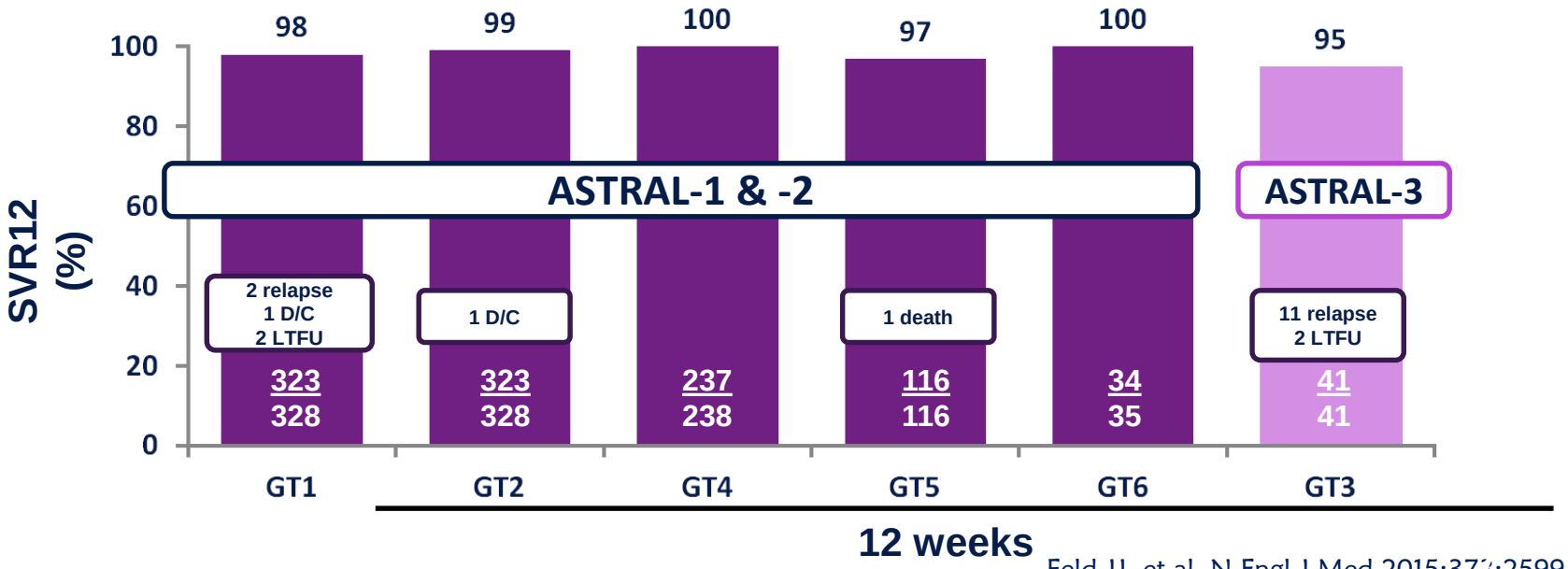
Mr H va débuter un traitement.
Vous lui prescrivez…

- Harvoni 8 semaines
- Maviret 8 semaines
- Epclusa 12 semaines
- Zepatier 12 semaines

Mr H va débuter un traitement.
Vous lui prescrivez…

- Harvoni 8 semaines
- Maviret 8 semaines
- Epclusa 12 semaines
- Zepatier 12 semaines

SOF/VEL (EPCLUSA) 12 sem chez des patients génotypes 1-6, naifs ou déjà traités , avec ou sans cirrhose

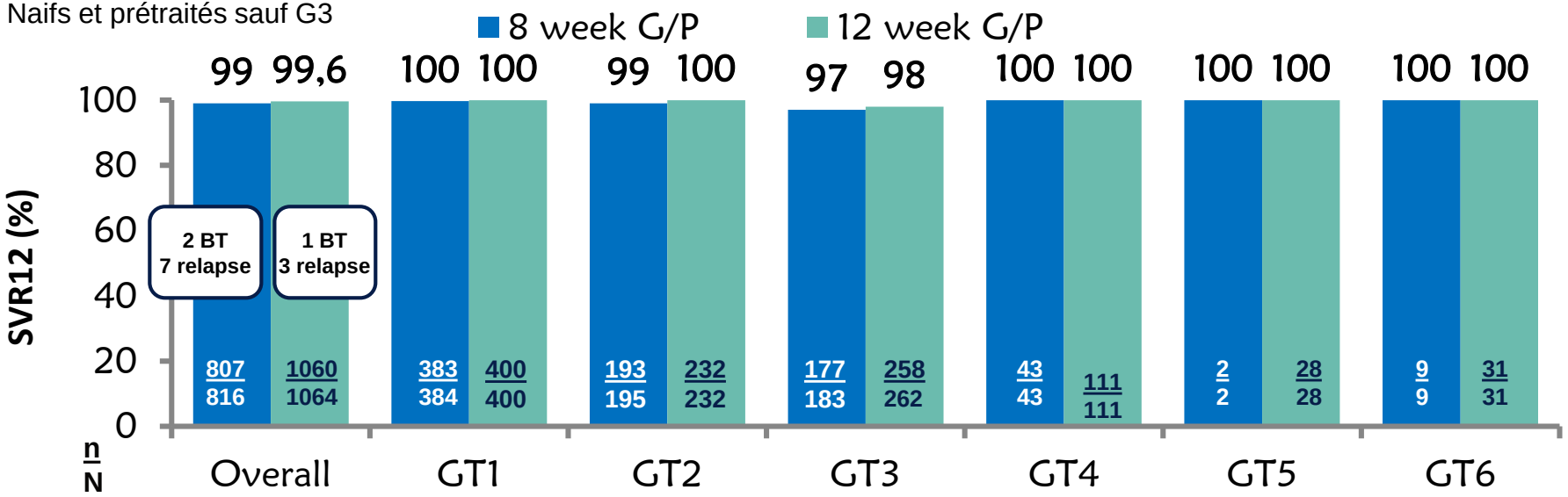


Feld JJ, et al. N Engl J Med 2015;373:2599–607
Foster GR, et al. N Engl J Med 2015;373:2608–17

CHU Hôpitaux de Bordeaux

Analyse poolée de l'efficacité 8 et 12 sem de traitement Maviret chez les patients génotype 1-6 non cirrhotiques

Naifs et prétraités sauf G3



Puoti M, *et al. J Hepatol* 2018

CHU Hôpitaux de Bordeaux

Stratégies pangénotypiques

Recommandations AFEF Mars 2018

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

*Echec Peg-IFN/RBV

CHU Hôpitaux de Bordeaux

Stratégies non pangénotypiques (non privilégiées)

Recommandations AFEF Mars 2018

Stratégies	Patients	Patients	Patients
HARNONI® 8 semaines	Génotype 1 Non-cirrhotiques	-	-
ZEPATIER® 12 semaines	Génotype 1b*	Génotype 1a* CV <800000 UI/ml	Génotype 4* Naïfs

*Maladie hépatique compensée

CHU Hôpitaux de Bordeaux

Mr H repart avec une ordonnance de Maviret
(ou Epclusa…ça marche aussi pour la suite ☺)
Quelle surveillance ?

- Consultation et bilan sanguin toutes les 4 sem pendant le traitement puis 12 et 48 sem après l'arrêt avec FibroScan
- Consultation et bilan 12 et 48 semaines après l'arrêt
- Consultation et bilan 12 semaines après l'arrêt
- Consultation et bilan 12 sem après l'arret et 48 sem avec bilan et FibroScan

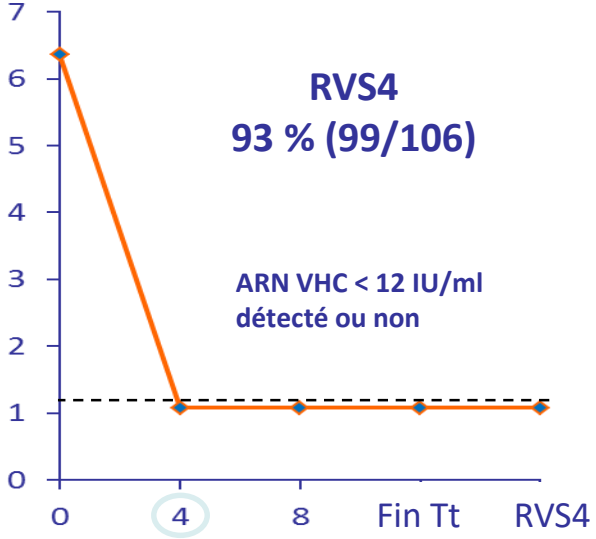
Mr H repart avec une ordonnance de Maviret
(ou Epclusa…ça marche aussi pour la suite ☺)
Quelle surveillance ?

- Consultation et bilan sanguin toutes les 4 sem pendant le traitement puis 12 et 48 sem après l'arrêt avec FibroScan
- Consultation et bilan 12 et 48 semaines après l'arrêt
- Consultation et bilan 12 semaines après l'arrêt
- Consultation et bilan 12 sem après l'arret et 48 sem avec bilan et FibroScan

CHU Hôpitaux de Bordeaux

Réponse virologique sous traitement et RVS4

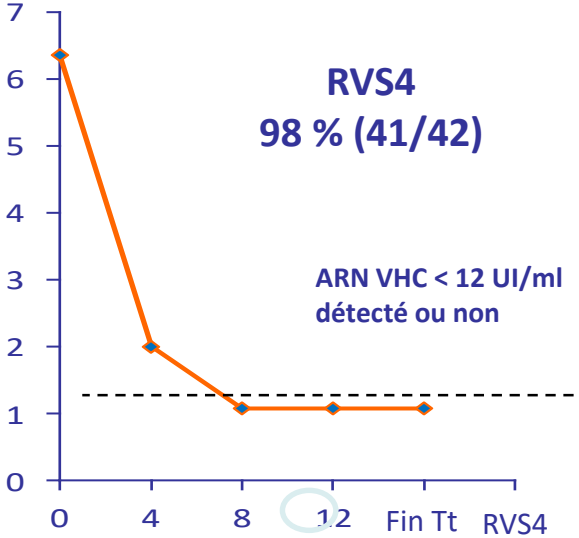
Réponse rapide
(n = 106) [53 %]



RVS4
93 % (99/106)

ARN VHC < 12 IU/ml
détecté ou non

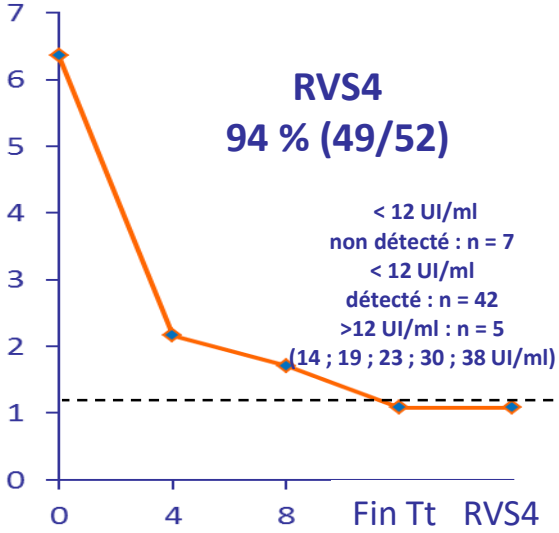
Réponse précoce
(n = 42) [21 %]



RVS4
98 % (41/42)

ARN VHC < 12 UI/ml
détecté ou non

Réponse lente
(n = 52) [26 %]



RVS4
94 % (49/52)

< 12 UI/ml
non détecté : n = 7
< 12 UI/ml
détecté : n = 42
>12 UI/ml : n = 5
(14 ; 19 ; 23 ; 30 ; 38 UI/ml)

Hézode C, Créteil, EASL 2015, Abs. P0843 actualisé

CHU Hôpitaux de Bordeaux

Détectabilité fin de traitement

Patients traités par sofosbuvir + ledipasvir n=20
ARN détectable en fin de traitement

SOFOSBUVIR + LEDIPASVIR

Day 0	Wk 2	Wk 4	Wk 6	Wk 8	Wk 12	SVR2	SVR4	SVR8	SVR12
665,703	1,704	833	316	85	TD	TD	TND	TND	TND
4,844,596	441	78	36	26	TD	TD	TND	TND	TND
3,067,577	188	80	46	15	TD	TND	TND	TND	TND
2,807,294	80	58	26	19	TD	TND	TND	TND	TND
1,851,819	34	TD	TD	TND	TD	TND	TND	TND	TND
4,844,596	258	93	30	15	TD	TND	TND	TND	TND
12,502,372	1,086	101	15	TD	TD	TD	TND	TND	TND

Sidharthan et al, Clin Infect Dis, 2015 Jun 15;60(12):1743-51

CHU Hôpitaux de Bordeaux

Reste –t-il une place pour l'éducation thérapeutique ?

- Avant
  - Expliquer la maladie
  - Expliquer les traitements
  - Favoriser l'observance
- Pendant
  - Répondre aux questions
- Après
  - Deuil de la maladie
  - Surveillance de l'hépatopathie

Quelle surveillance pendant le traitement ?

- Ce qui est nécessaire
  - J0 : consultation et ARN VHC
  - FU12: consultation et ARN VHC

- Ce qui est optionnel…
  - Tout le reste !!!
  - S4 (S8), fin de traitement

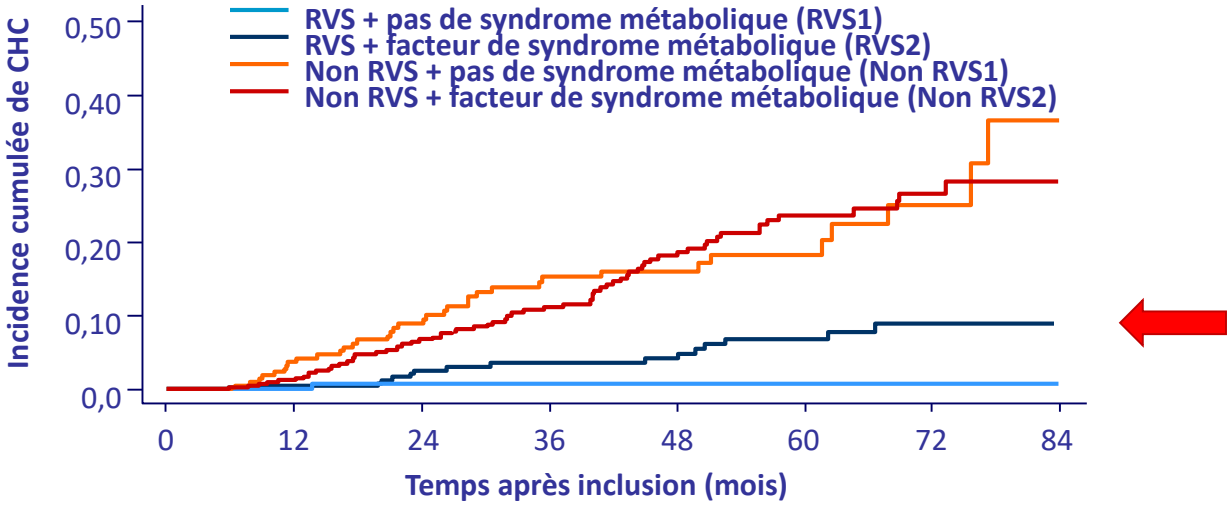
Après la guérison

4. Après RVS, les patients sans maladie hépatique sévère et sans comorbidité hépatique (consommation d'alcool, syndrome métabolique, co-infection VHB) ne nécessitent plus de surveillance particulière (AE)

- Surveillance de la maladie du foie ++
- Indispensable si
  - Fibrose sévère avant traitement
  - Comorbidité
  - Syndrome métabolique ++

Cirrhoses virales C après RVS

Incidence du CHC en fonction de la RVS et de la présence du syndrome métabolique



➔ **Après RVS, le risque de CHC est plus important chez les patients avec syndrome métabolique**

Nahon et al, Gastroenterology 2017

CHU Hôpitaux de Bordeaux

Facteurs de risque de CHC chez les patients cirrhotiques

Variables	HR [95% CI]	P
Age	1.91 [1.31; 2.79]	.001
Plaquettes ($10^3/mm^3$)		< .001
<100	2.26 [1.53;3.33]	< .001
[100;150]	1.73 [1.17; 2.55]	.006
> 150	Ref	
GGT		.003
≤ N	Ref	
]N;2N]	2.15 [1.27; 3.64]	.004
> 2N	2.38 [1.45; 3.89]	.001
Consommation passée d'alcool	1.57 [1.1; 2.15]4	.005
SVR	0.41 [0.27; 0.63]	< .001

Nahon P et al. Gastroenterology 2017

Cohorte CirVir (n=1323 patients)
Suivi médian : 58 mois
RVS : 50%

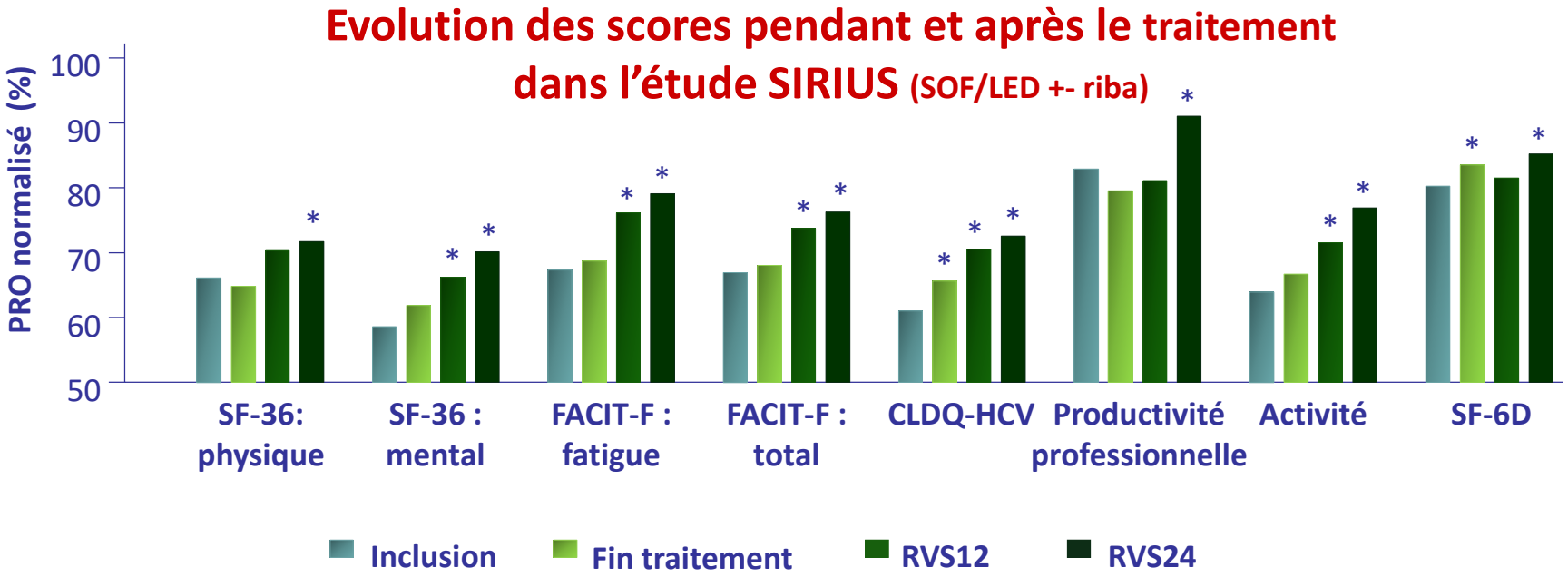
CHU Hôpitaux de Bordeaux

Place du FibroScan après la guérison

- Non recommandé
- Baisse de l'élasticité
- Ne permet pas d'affirmer la régression de la fibrose
- Risque corrélé à l'élasticité avant traitement

5. Après RVS, les patients sans maladie hépatique sévère mais avec comorbidité hépatique (consommation d'alcool, syndrome métabolique) doivent bénéficier d'un suivi hépatologique à long terme (AE)

Amélioration après la guérison



* p < 0,05 par rapport à l'inclusion

Younossi Z et al, J Hepatol 2016

CHU Hôpitaux de Bordeaux

Mr H, fin de l'histoire…

- ARN VHC négatif 12 et 48 semaines après traitement
- Guérison de l'hépatite C
- +6 kg quelques mois après l'arrêt du traitement…

- Élévation isolée des gGT
- Surveillance par échographie semestrielle jusqu'à ?????

POINTS FORTS

- Le traitement de l'hépatite chronique C est accessible à tous.
- L'évaluation de la fibrose est primordiale pour le suivi des patients.
- Les comorbidités et les interactions médicamenteuses doivent systématiquement être recherchées.
- Les traitements actuels sont pangénotypiques, d'utilisation simple et de durée courte.
- La surveillance à long terme de la fibrose sévère et de la cirrhose ne doit pas être oubliée une fois la réponse virologique obtenue.