



Traitement de l'hépatite C

Vincent Leroy

Conflits d'intérêts

Roche : Speaker symposium, board

BMS : Speaker symposium, board , soutien recherche

MSD : speaker symposium , board

Gilead : speaker symposium, board

Bayer : speaker symposium

Janssen : speaker symposium, board

Objectifs pédagogiques

- 1) Connaitre les indications de traitement
- 2) Savoir faire un bilan pré-thérapeutique
- 3) Connaitre les conditions de remboursement
- 4) Connaitre les associations médicamenteuses et leur résultats
- 5) Savoir effectuer le suivi du traitement
- 6) Savoir effectuer le suivi après traitement

Prise en charge des malades

Traitements avec RVS >90%

Avant



Evaluation de la fibrose
Indication de traitement
Bilan pré-thérapeutique
Choix du schéma

Pendant



Monitoring virologique
Tolérance
Observance

Après



Eradication virale
Evolution fibrose ?
Risque résiduel ?

Recommandations AFEF

- Un traitement antiviral doit être proposé à tous les patients qui ont une hépatite chronique C, naïfs ou en échec d'un précédent traitement, avec une maladie hépatique compensée ou décompensée, à l'exception de ceux qui ont une comorbidité limitant leur espérance de vie à court terme.

Critères de remboursement (JO avril 2015)

Adultes ayant un score de fibrose F3 ou F4

Adultes ayant un score de fibrose F2 sévère*

Adulte atteint d'hépatite chronique C infecté VIH quel que soit le score de fibrose

Adulte atteint d'hépatite chronique C avec cryoglobulinémie symptomatique

Adulte atteint d'hépatite chronique C avec lymphome B associé au VHC

* D'après le texte officiel, le score de fibrose F2 sévère est défini au cas par cas et doit tenir compte de l'état clinique et des tests non invasifs de fibrose dont les résultats à deux reprises concordent pour prédire une évolutivité de la fibrose

Indication de traitement validée en RCP

Evaluation de la sévérité de l'hépatite C

- | | | | |
|--------------|--------|--------|--------|
| • Fibroscan | > 9,5 | > 7,0 | < 7,0 |
| • Fibrotest | > 0,59 | > 0,48 | < 0,48 |
| • Fibromètre | > 0,63 | > 0,41 | < 0,41 |

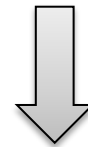


Maladie hépatique

F3F4

F2

F0F1



Traitement
Dépistage du CHC

Traitement

Surveillance

Bilan pré-thérapeutique

- Bilan virologique : génotype, ARN VHC, VIH, VHB
- ALAT ASAT NFS Plaq, Bilirubine, Ionogramme créatinine
- Si F3/F4 : échographie hépatique / 6 mois
- Si F4
 - Albumine, alpha-foetoprotéine, TP (Child, Meld)
 - Gastroskopie si fibroscan > 20 kPa et/ou plaquettes < 150
- Antécédent de traitement anti-VHC
- Comorbidités
- Co-médications


Troubles du rythme cardiaque : comment prévenir?

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
AVD	SOF + DCV	SOF + DCV + RBV	SOF + SMV puis SOF + RBV*	SOF + DCV	SOF + DCV
Amiodarone	Non	Non	Oui	Non	Non
Diagnostic cardiologique	Dysfonction sinusale avec échappement jonctionnel FC = 30/mn	Tachycardie jonctionnelle FC = 172/mn	Dysfonction sinusale FC = 30 /mn syncopale Récidive à la réintroduction	BAV 1 avec BAV3 paroxystique syncopal	Flutter auriculaire
Délai d'apparition	J10	J14	J1 puis J6	J6	J5
Pace-maker	Oui (J4)	Non	Oui (J6 de la récurrence)	Oui (J1)	Non
Evolution virologique	RVS12	RVS12	RVS12	RVS12	Échec

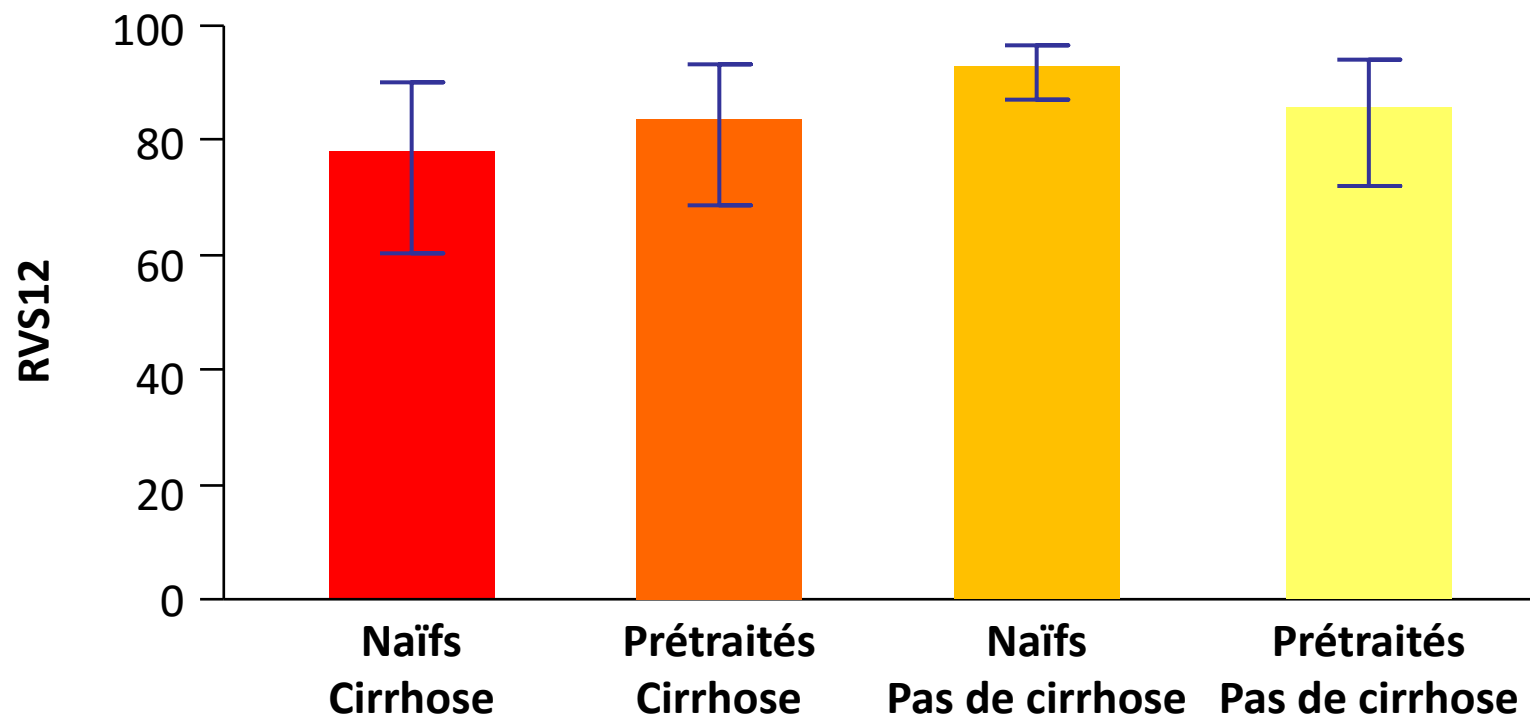
→ ECG chez cirrhotiques et avis cardiologique si antécédents

Options thérapeutiques

	NS5b	NS5a	NS3	Génotypes
SOF / SMV	Sofosbuvir		Simeprevir	1,4
SOF / DCV	Sofosbuvir	Daclatasvir		1,3,4
SOF / LDV	Sofosbuvir	Ledipasvir		1,4
3D	Dasabuvir	Ombitasvir	Paritaprévir/r	1,4



Sofosbuvir + ribavirine : génotype 2

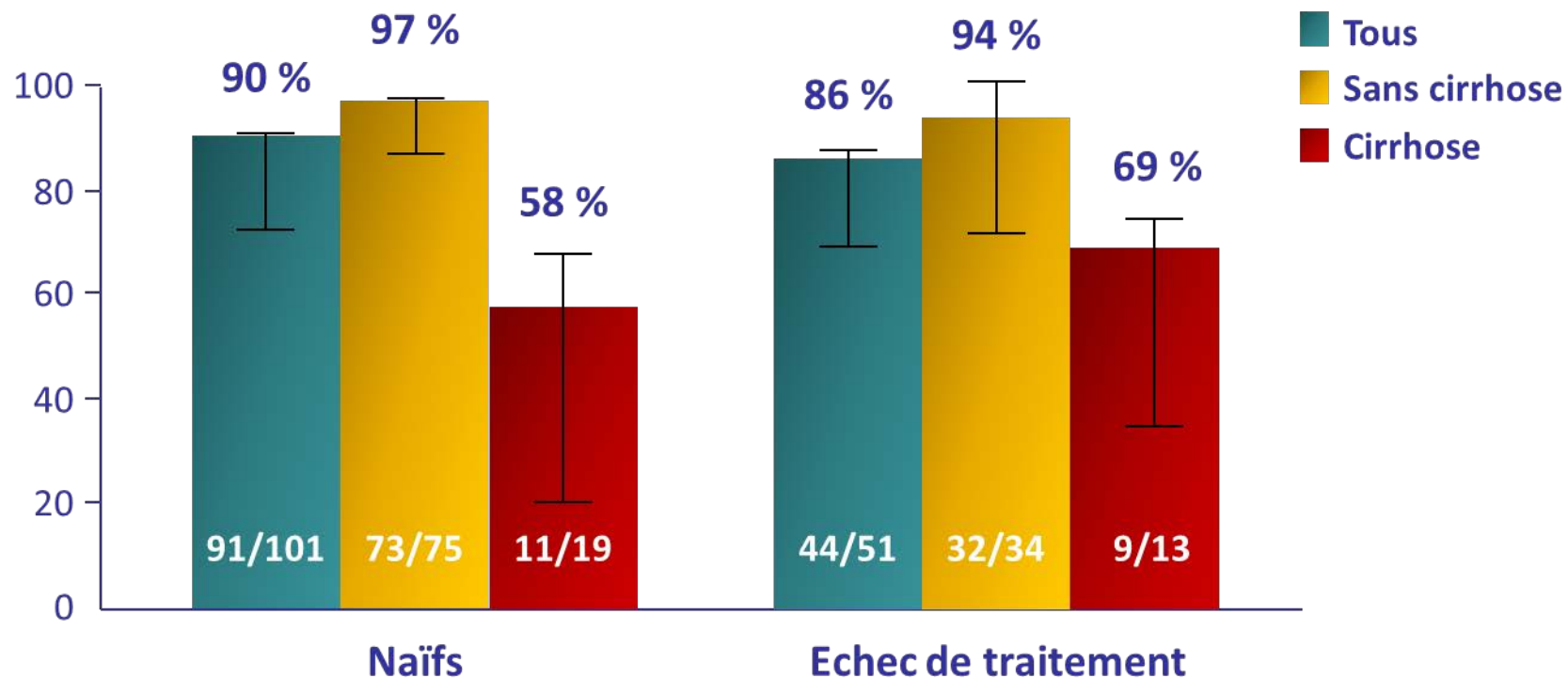


RVS 12	27 (77 %)	37 (82 %)	150 (92 %)	44 (85 %)
Rechuteurs	5 (14 %)	2 (4 %)	6 (4 %)	6 (12 %)
Echappeurs	1 (3 %)	1 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Non répondeurs	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (2 %)

* Les résultats 12 et 16 semaines ont été poolés

Sofosbuvir + daclatasvir : génotype 3

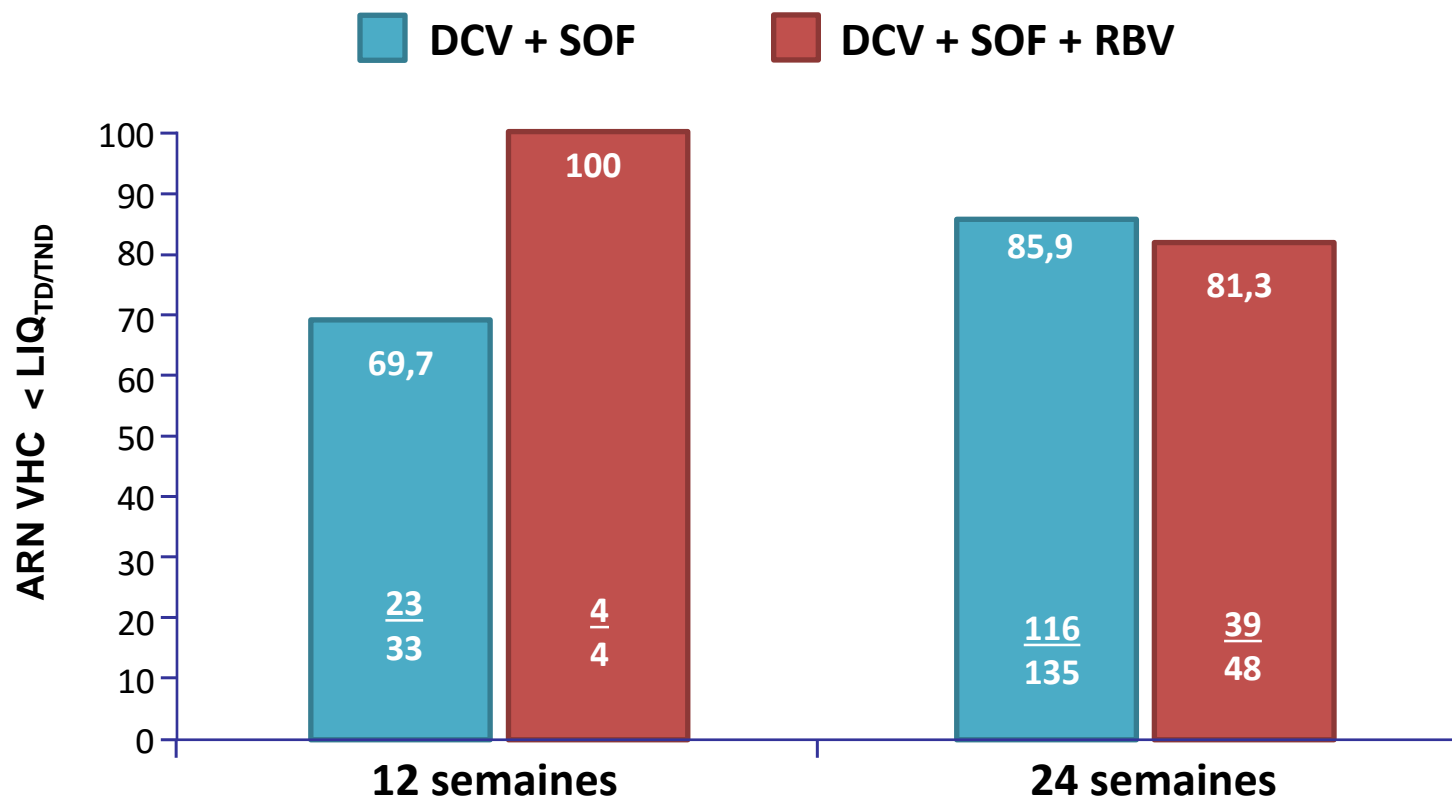
- **152 patients** G3 naïfs ou en échec de peg riba traités 12 semaines
Sans Ribavirine



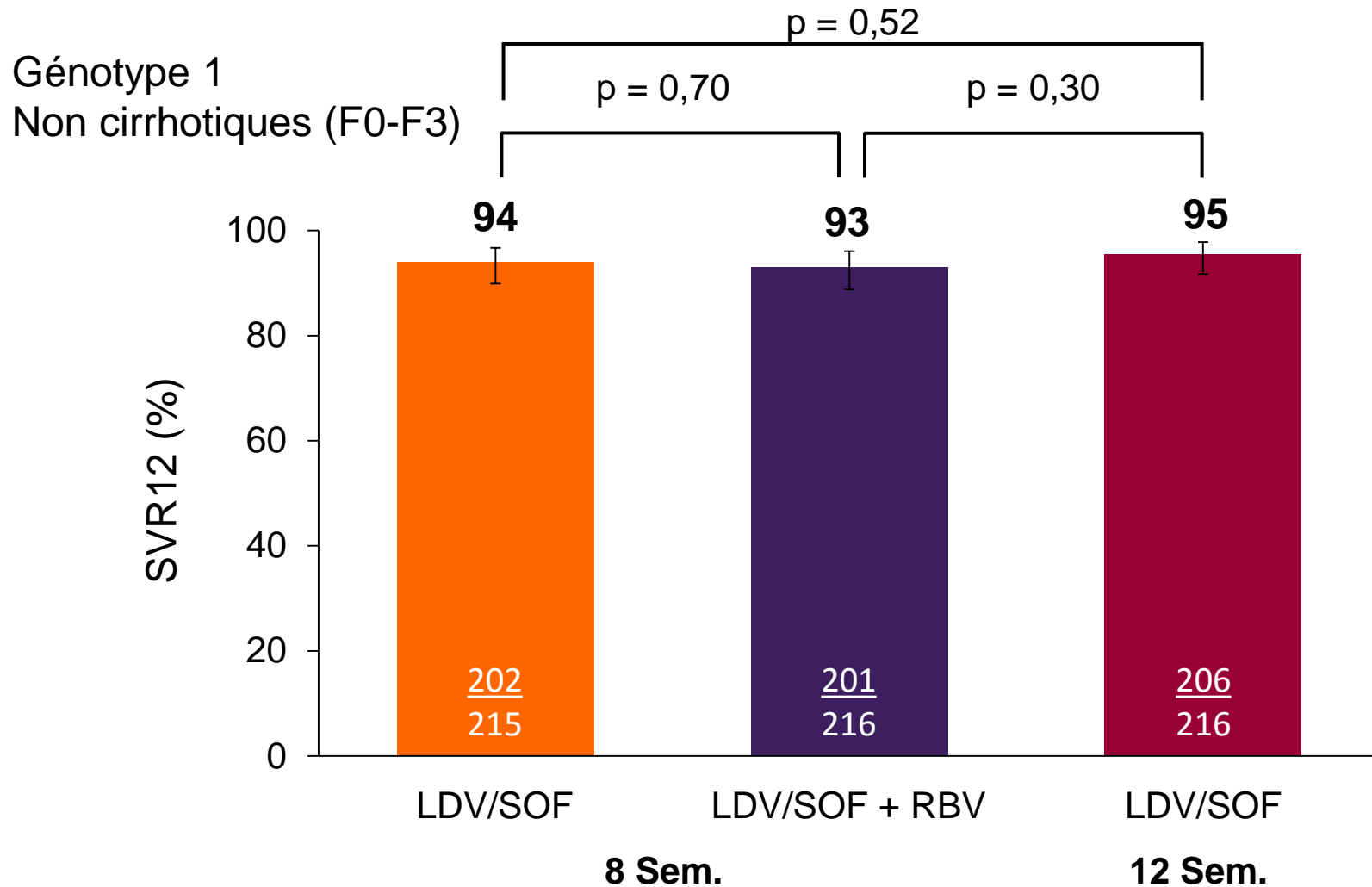
➔ SOF + DCV pendant 12 semaines est efficace chez les patients G3 non-cirrhotiques

Sofosbuvir + daclatasvir : génotype 3

Malades cirrhotiques



Sofosbuvir + ledipasvir : génotypes 1,4,5,6

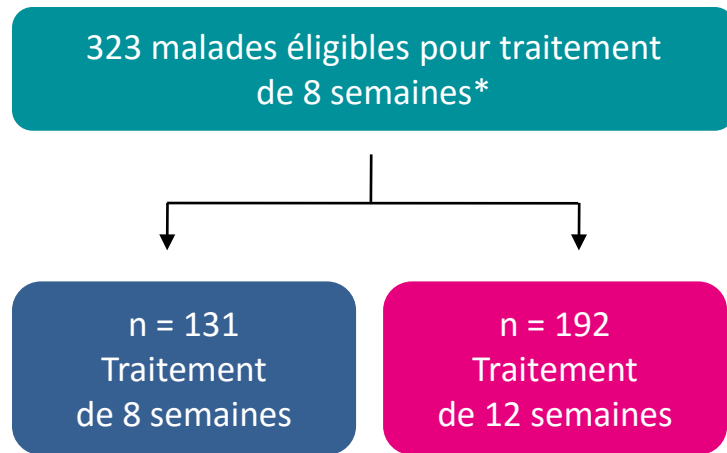


Seuil de 6 MUI/ml pour prédire la rechute

Kowdley KV et al. N Engl J Med 2014

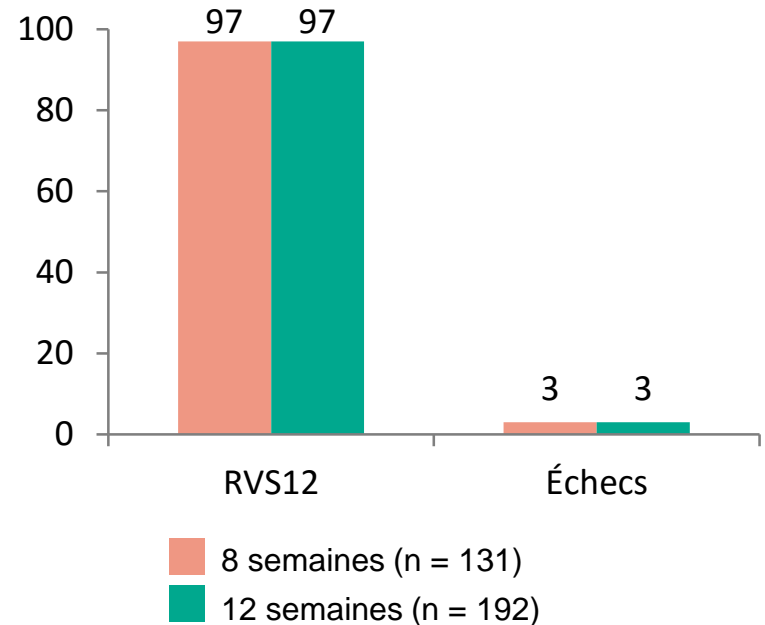
Sofosbuvir + ledipasvir 8 semaines : génotype 1

8 ou 12 semaines ?



(* Naïfs, sans cirrhose, ARN VHC \leq 6 MUI/ml)

RVS 12 selon la durée du traitement (8 vs 12)

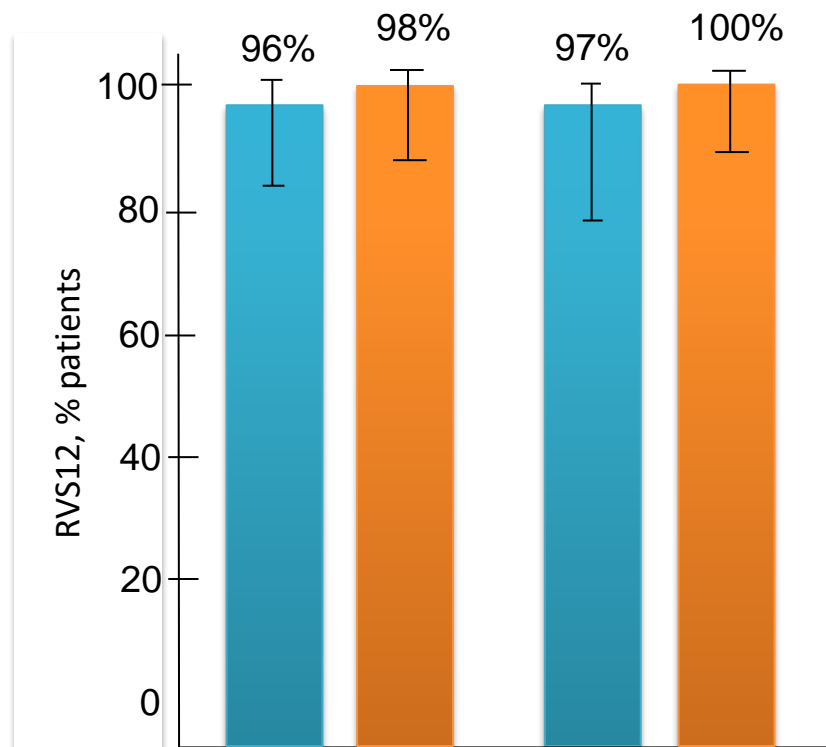


- RVS identique après 8 ou 12 semaines de traitement chez les patients naïfs, non-cirrhotiques ayant une charge virale VHC \leq 6 MUI/ml
- 192 patients auraient donc pu bénéficier d'un traitement plus court

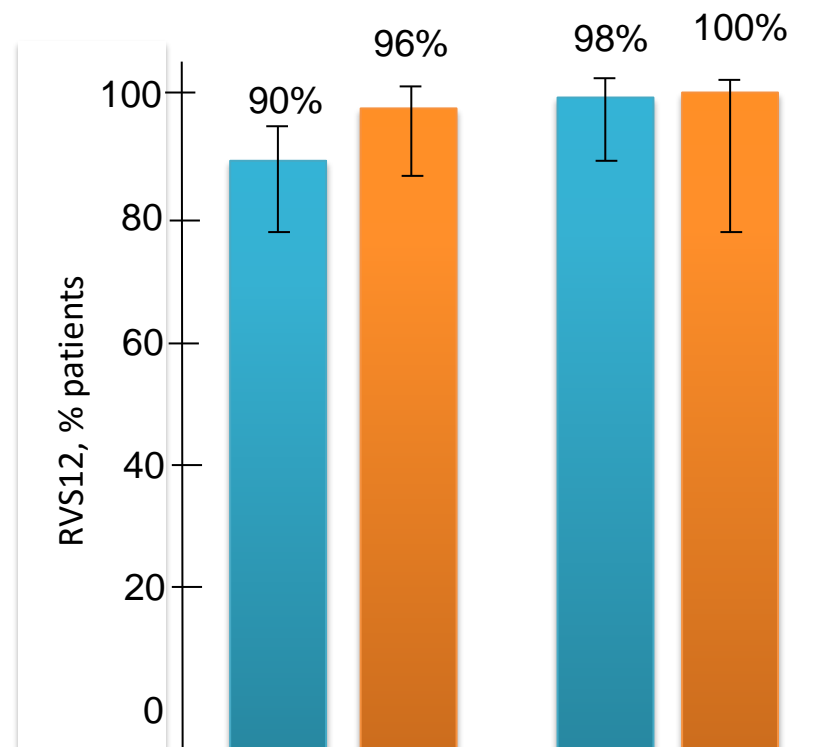
Sofosbuvir + ledipasvir : génotypes 1,4,5,6

Malades cirrhotiques de génotype 1

Malades naïfs



Malades en échec



Durée (S)

12

24

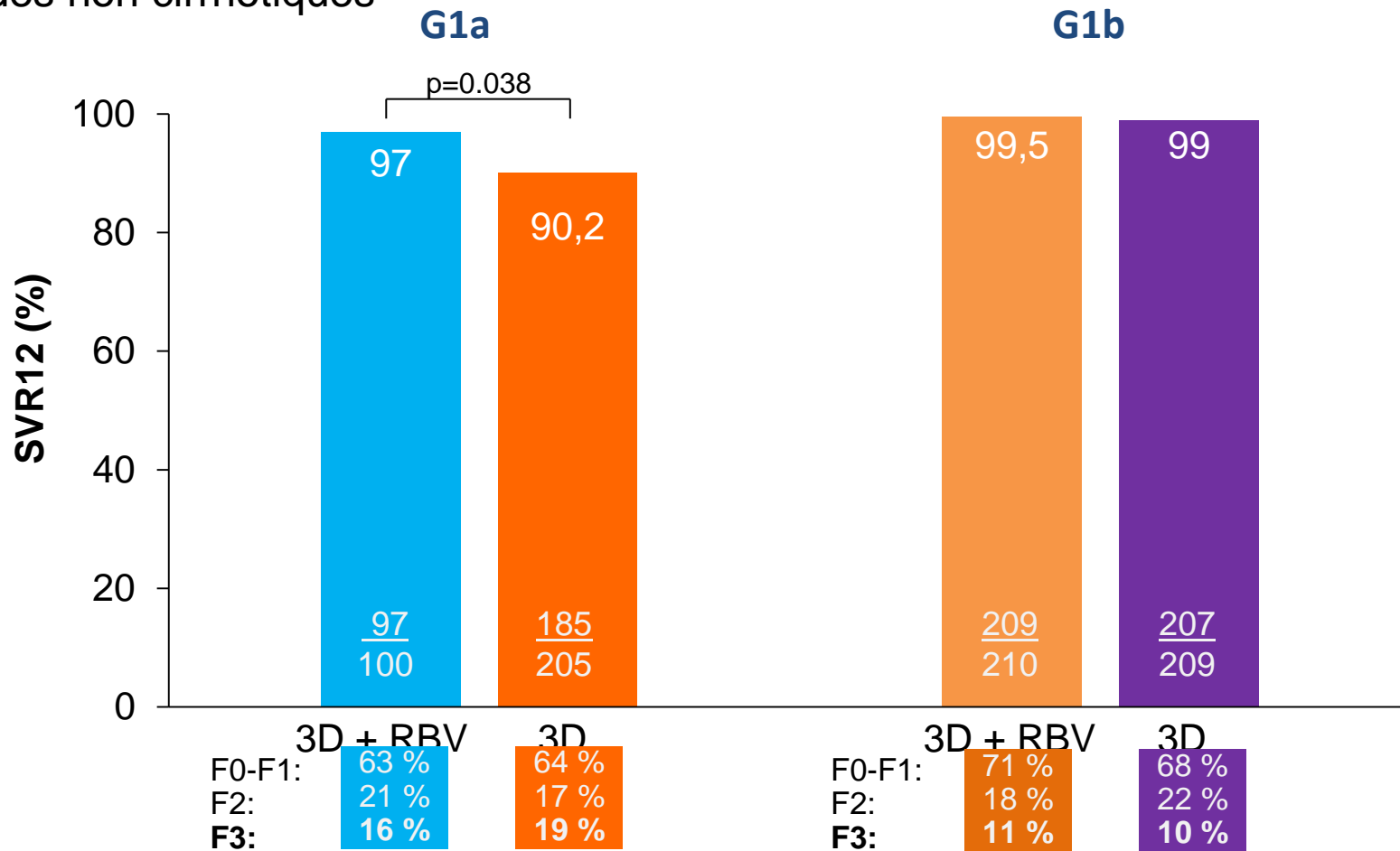
■ Sans ribavirine ■ Avec ribavirine

12

24

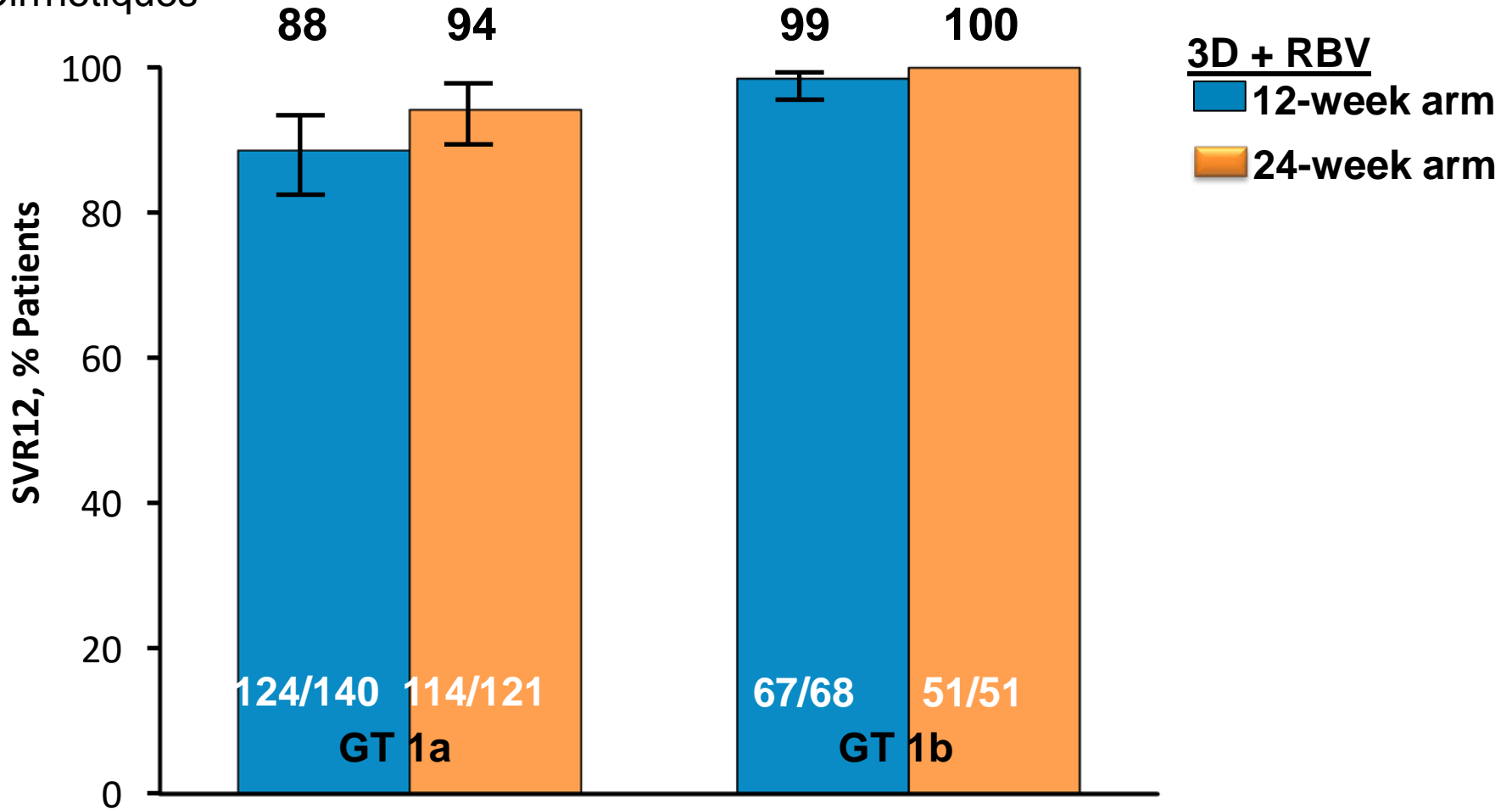
Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir

Malades non cirrhotiques



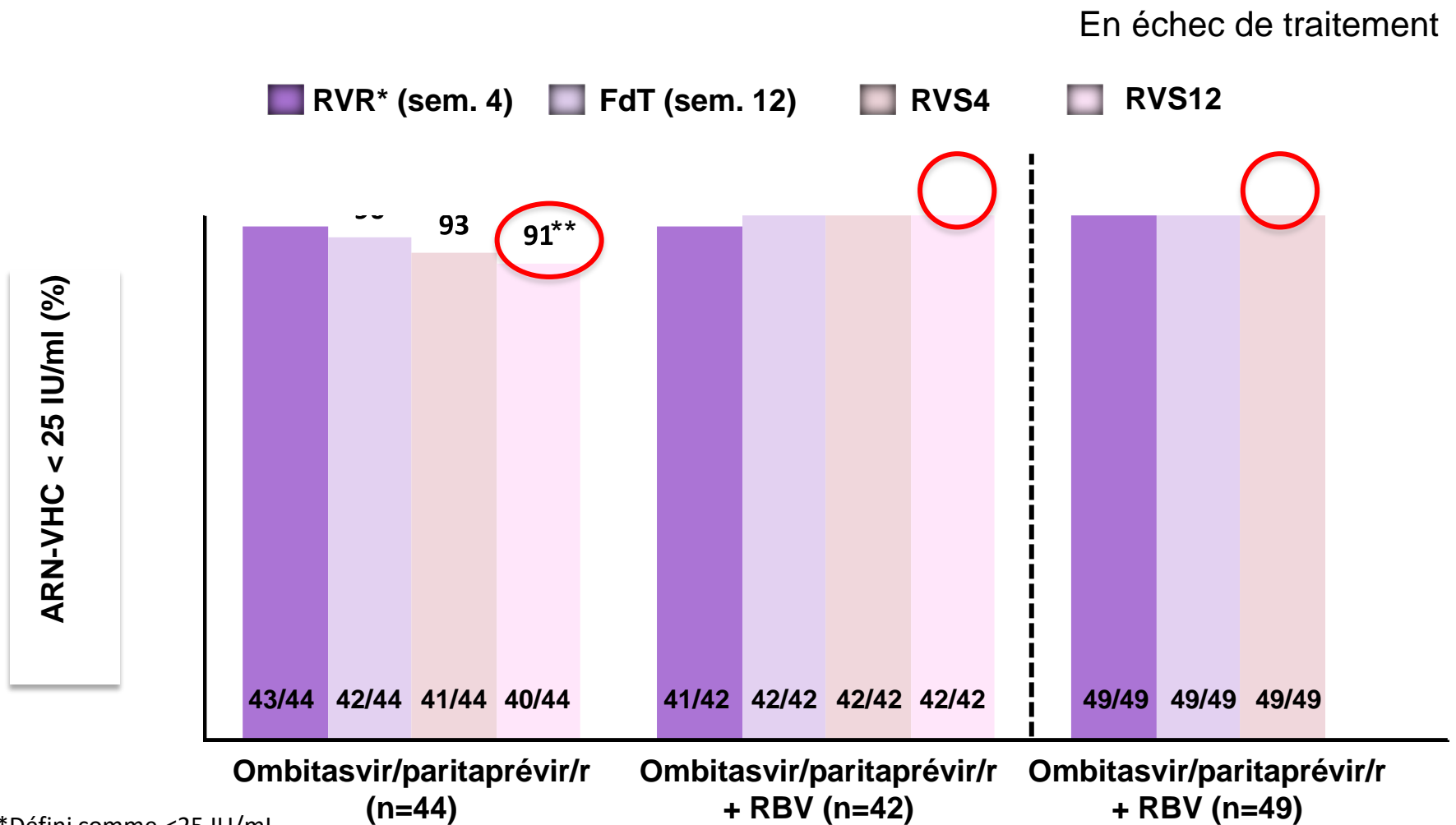
Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir

Cirrhétiques



3D + RBV
■ 12-week arm
■ 24-week arm

Paritaprevir/r + Ombitasvir + RBV: génotype 4

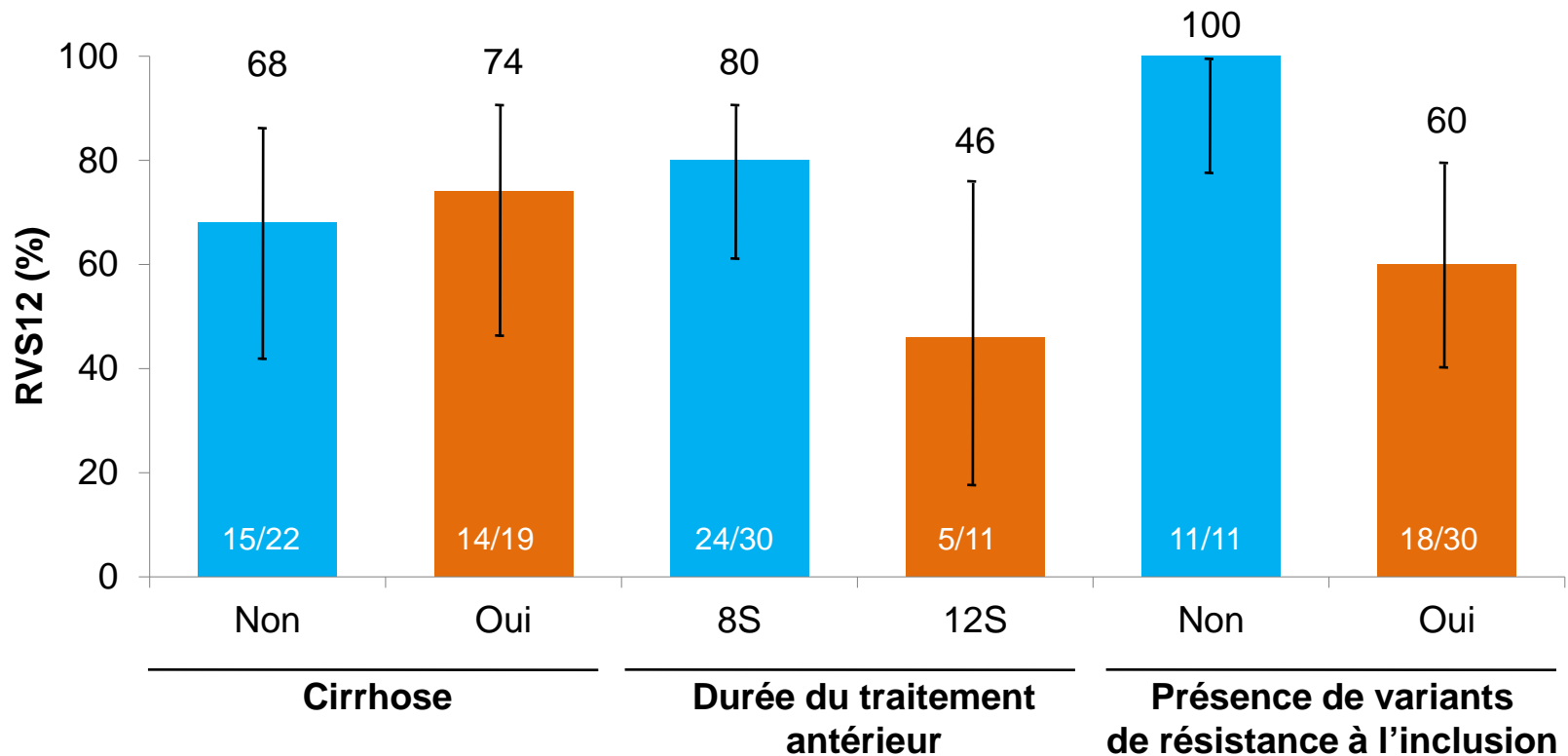


*Défini comme <25 IU/mL

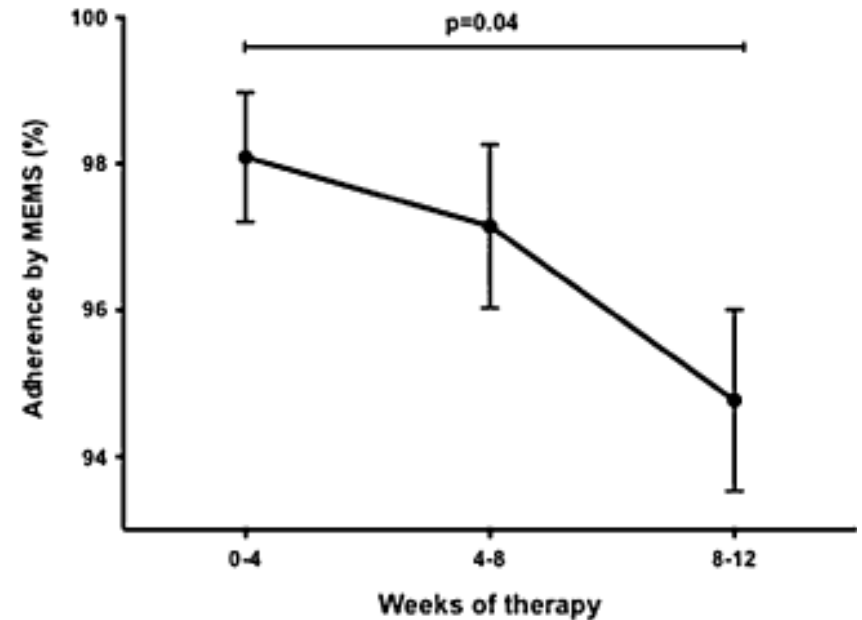
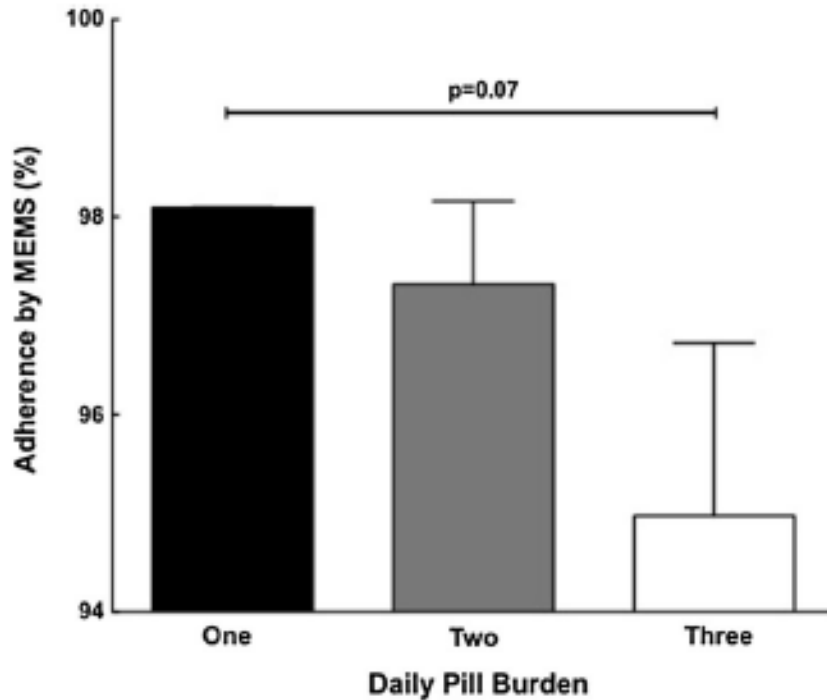
**Rechute (n=2), échappement (n=1), perdu de vue (n=1)

Malades en échec de SOF + anti-NS5a

- 41 patients en échec de SOF + LDV 8 à 12 semaines
- Retraités par LDV/SOF pendant 24 semaines

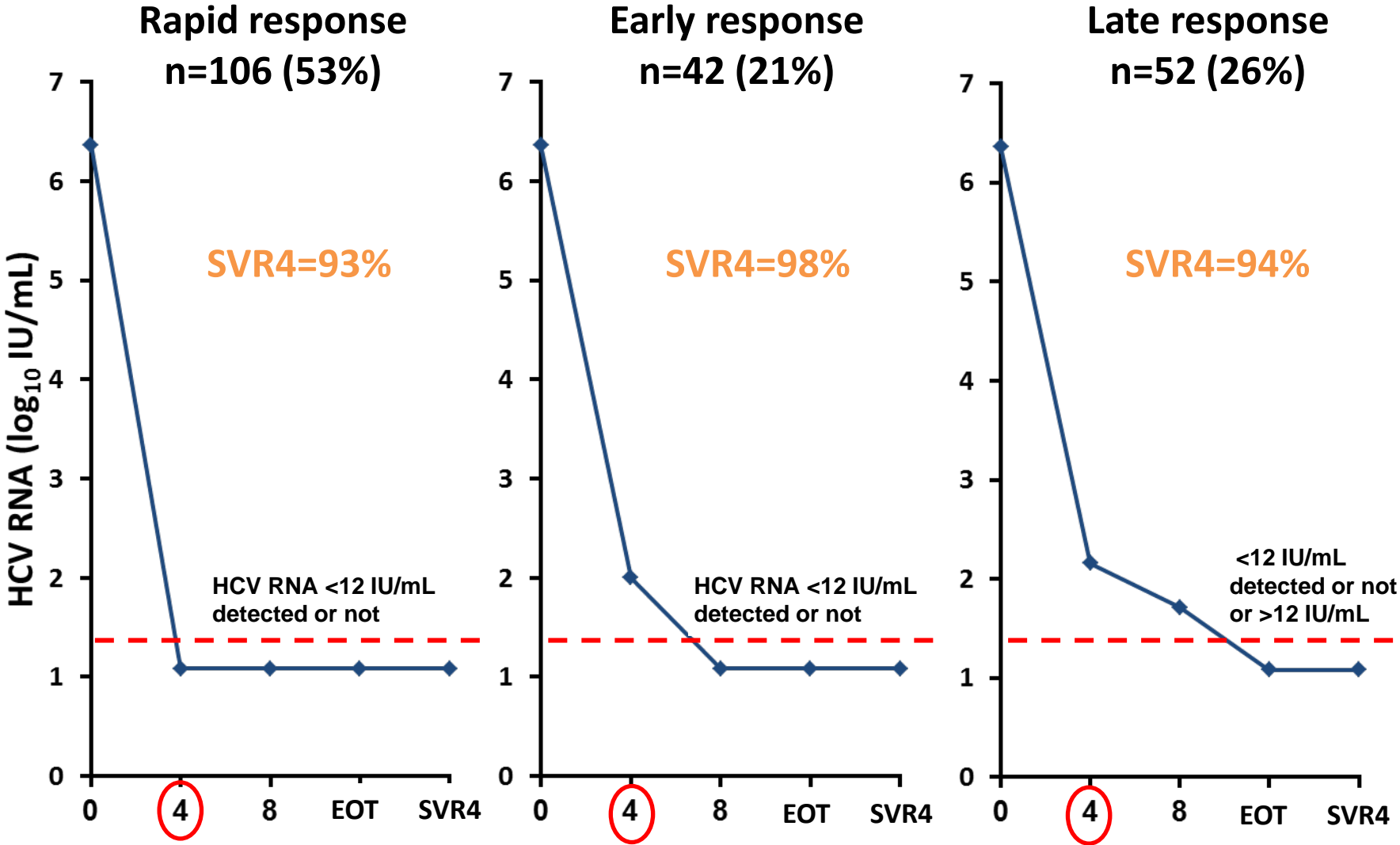


Suivi du traitement : observance

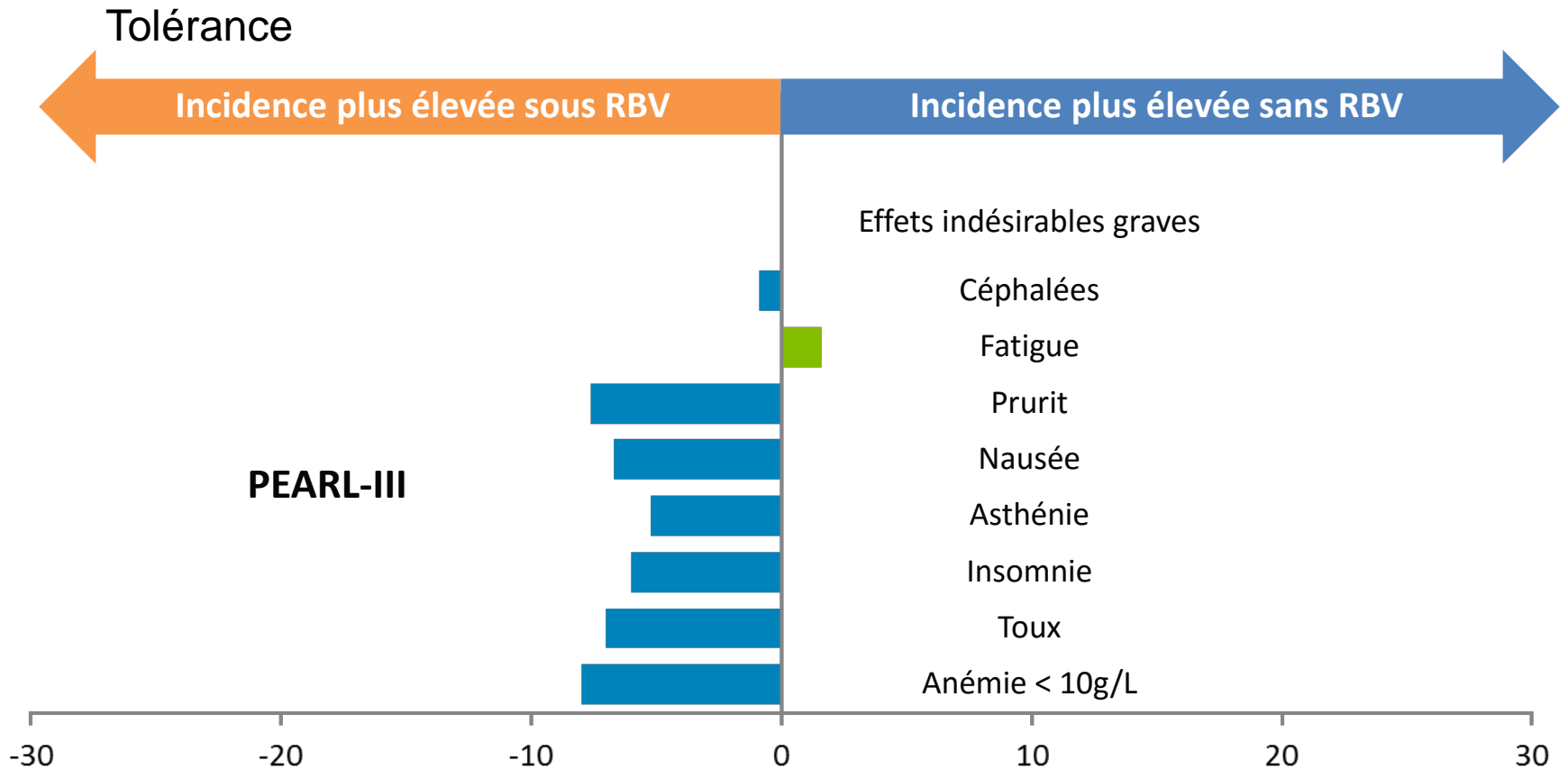


- Bonne observance globale sans influence sur la RVS
- Intérêt des piluliers électroniques ?
- Influence de la durée du traitement et du nombre de comprimés

Suivi virologique : S0 S4 S12



Tolérance : exemple 3D : 10% d'anémie si RBV



Absence d'impact de la réduction de dose de RBV en cas d'anémie

Quand affirmer l'éradication virale ?

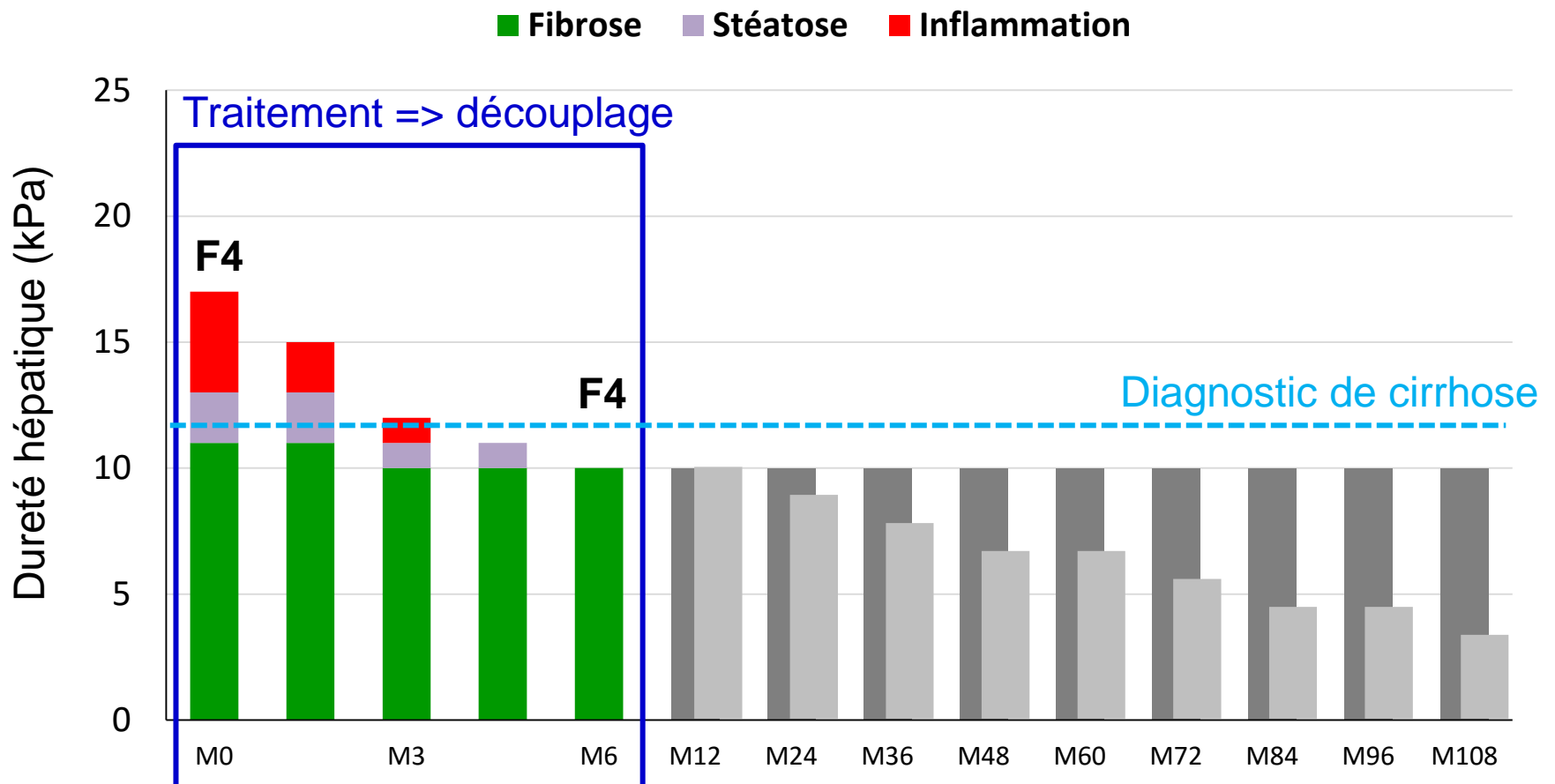
12 semaines après la fin du traitement

Génotype	Traitement	Rechutes (n)		
		Entre EoT et FU4	Entre FU4 et FU12	Entre FU1 et FU24
1, 4-6	SOF + pegIFN/RBV 12 sem	22	6	0
2	SOF + RBV 12 sem	15	6	0
3	SOF + RBV 24 sem	29	5	2

Dernier contrôle 48 semaines après la fin du traitement

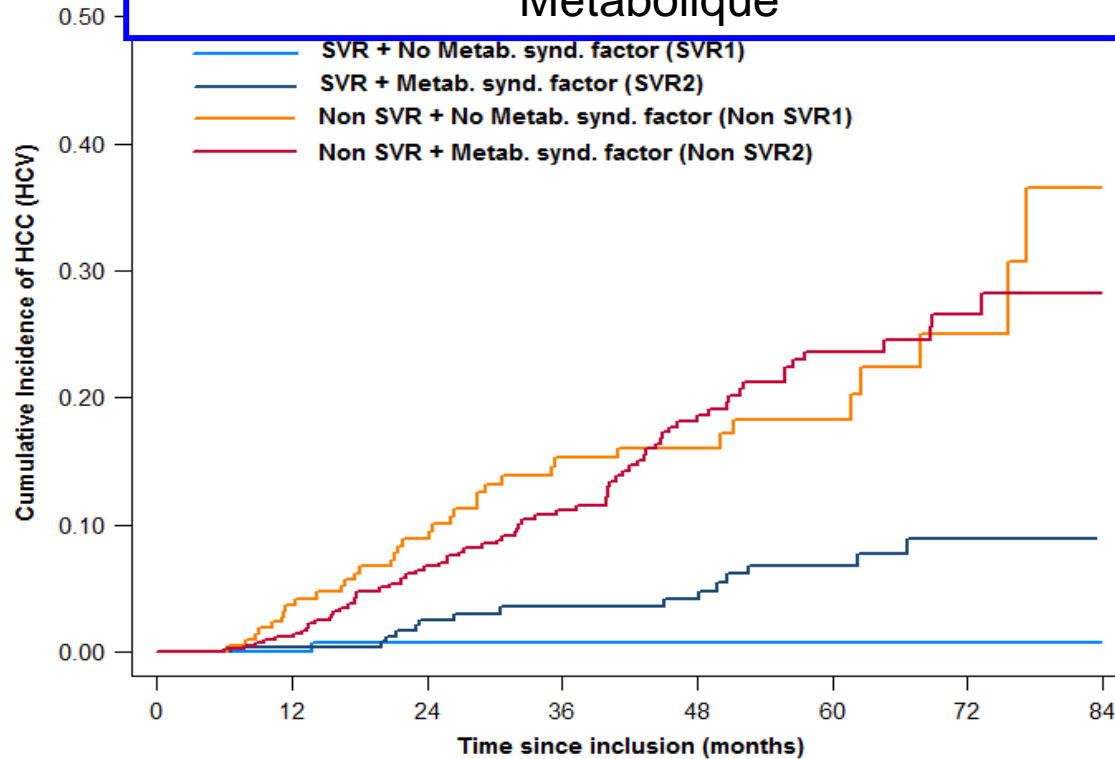
Surveillance des tests non invasifs post-RVS

Pour l'instant ne change pas les modalités de surveillance



Risque résiduel de CHC post éradication-virale

Risque de CHC en fonction RVS et Sd Métabolique



	At-risk patients (events)														
SVR1	144	(0)	135	(1)	119	(0)	84	(0)	57	(0)	43	(0)	22	(0)	1
SVR2	281	(1)	257	(5)	215	(2)	187	(1)	152	(4)	110	(2)	51	(0)	5
Non SVR1	232	(8)	203	(10)	159	(10)	118	(1)	84	(2)	49	(3)	23	(2)	3
Non SVR2	447	(5)	398	(21)	330	(14)	249	(18)	172	(9)	115	(3)	52	(1)	7

2 Messages

1- Continuer le dépistage du CHC

2- Identifier de nouveaux facteurs de risques

- 1) Les indications de traitement actuelles sont restreintes aux malades ayant une fibrose F2 sévère, F3 et F4, des manifestations extra-hépatiques sévères (cryoglobulinémie et lymphome) ou une co-infection VIH. Elles sont conditionnées par une validation en RCP virologique.
- 2) Le stade de fibrose est déterminant pour l'indication de traitement, le choix du schéma thérapeutique et les modalités de surveillance. Lorsqu'il est difficile de trancher entre les scores F3 et F4, les schémas thérapeutiques spécifiques de la cirrhose doivent être appliqués pour le bénéfice du patient.
- 3) Lorsqu'un schéma thérapeutique à base de sofosbuvir est utilisé pour un malade ayant un génotype 1,3,4 ou 5, la durée du traitement est de 12 (parfois 8) semaines sans ribavirine chez les non cirrhotiques et de 12 semaines avec ribavirine chez les malades cirrhotiques. Si la ribavirine est contre-indiquée, la durée du traitement doit être étendue à 24 semaines. (pour l'harvoni aussi ?)
- 4) La durée du traitement antiviral n'est pas influencée par les événements per-thérapeutiques tels qu'une cinétique de décroissance virale lente ou une réduction des doses de ribavirine
- 5) Le dépistage échographique semestriel du carcinome hépato-cellulaire doit être poursuivi après éradication virale chez les malades ayant une fibrose F3 ou F4 quelle que soit l'évolution des tests non invasifs de fibrose