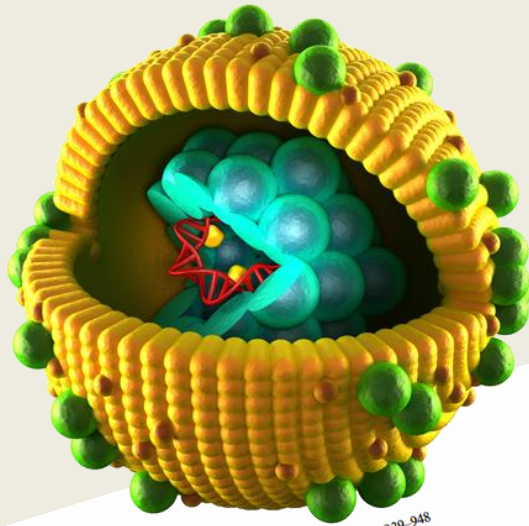


Hépatite C

diagnostic, bilan, traitement

Prof. L.Spahr
Service de Gastroentérologie et
d'Hépatologie
HUG

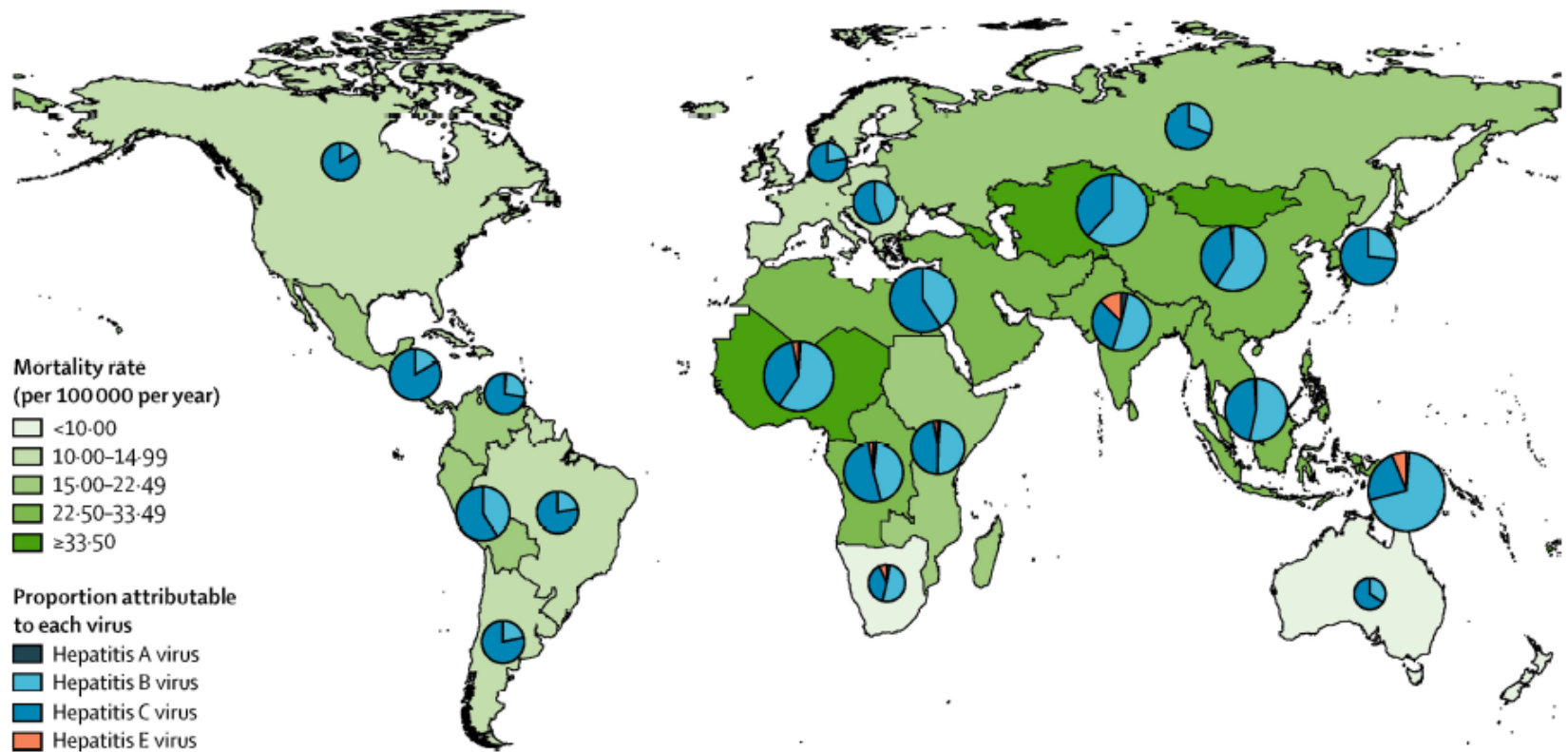
Le virus de l'hépatite C (VHC)



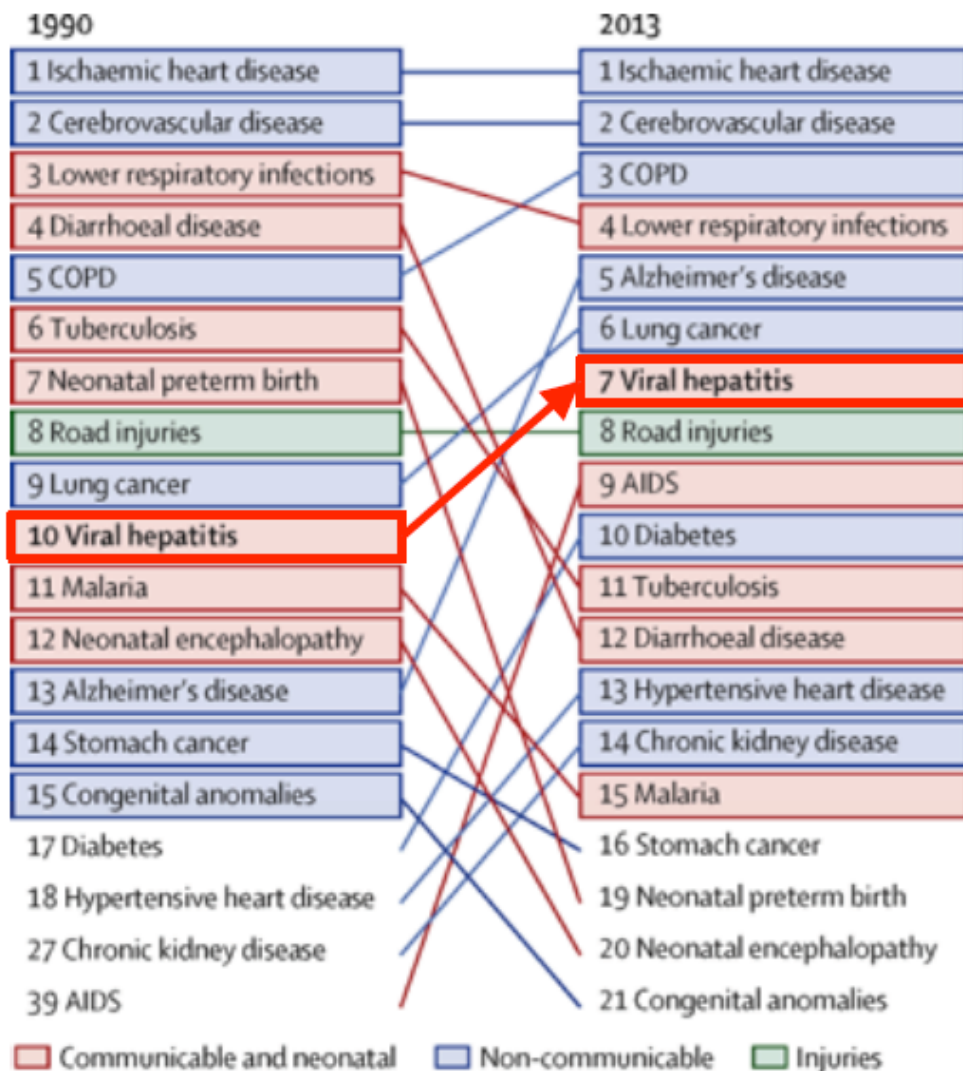
- Découverte publiée en 1989
- Pathogène responsable de l'hépatite C (anciennement hépatite non A non B)
- Matériel génétique: acide ribonucléique (ARN) – ARN du VHC
- Grande variabilité génétique, classification en génotypes 1 à 6
- Infection des hépatocytes
- L'homme est le seul hôte naturel
- Propagation dans le monde entier
- Aucun vaccin disponible à ce jour

- Institut Robert Koch. Hepatitis C RKI Ratgeber für Ärzte. [Guide de l'Institut Robert Koch pour les médecins: hépatite C.] http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html

Global Burden of Viral Hepatitis

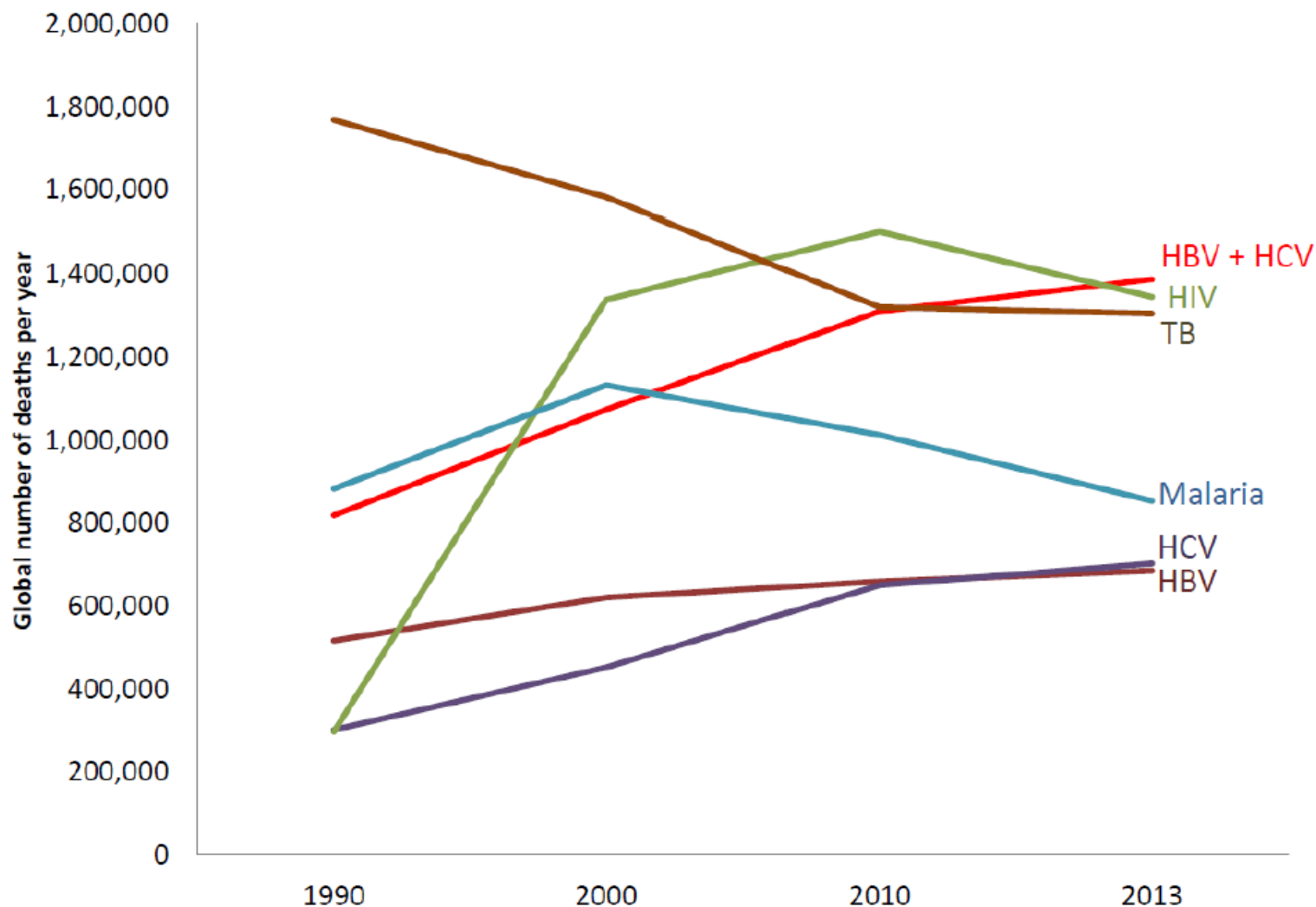


HEPATITES VIRALES REPERCUSSIONS SUR LA MORTALITE



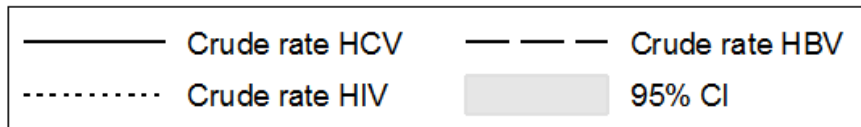
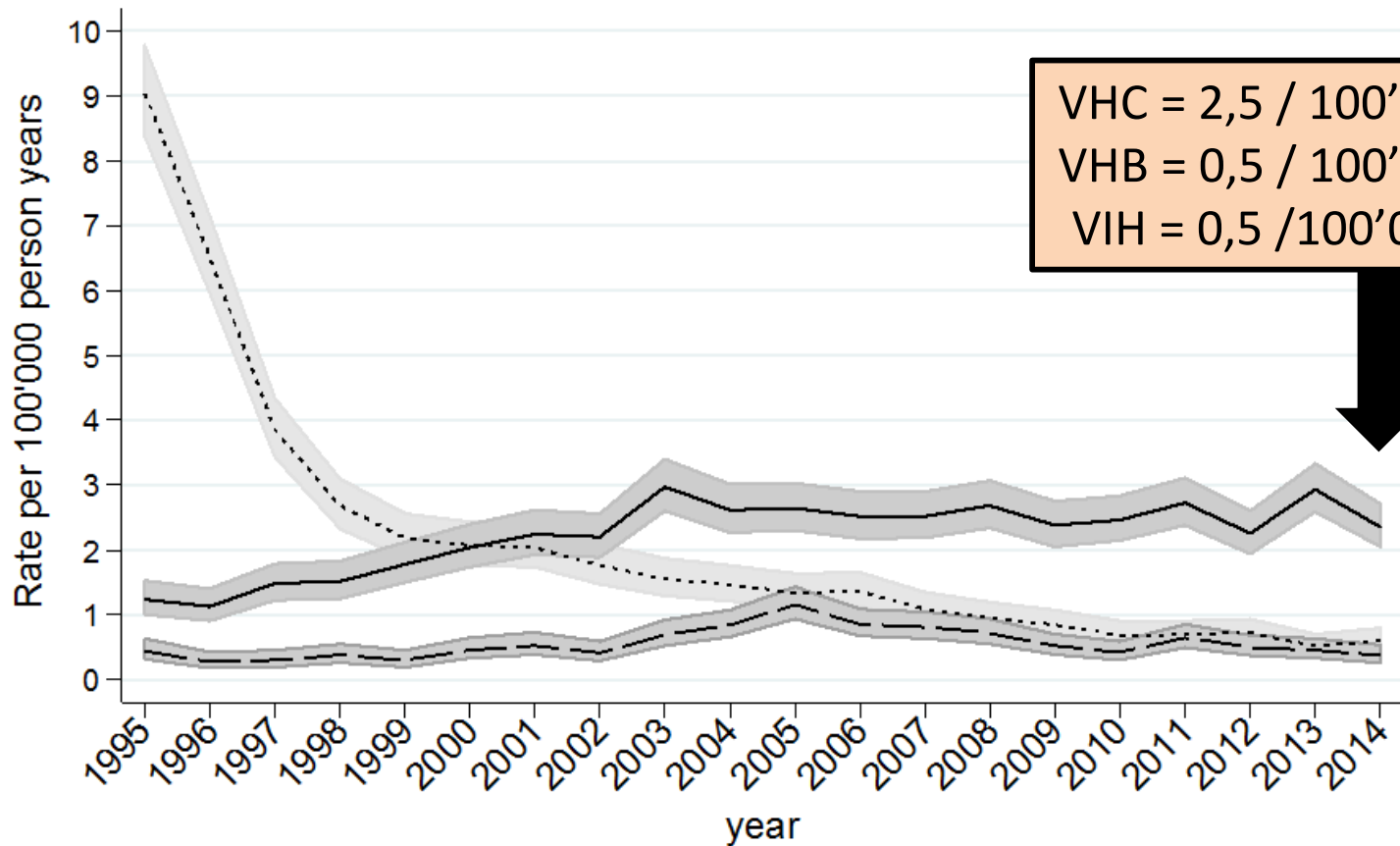
- Global deaths from viral hepatitis have increased by 63% between 1990 and 2013
- Viral hepatitis is now the 7th leading cause of death worldwide (before HIV/AIDS, tuberculosis and malaria!)
- Viral hepatitis should now be considered as one of the "big four".

Worldwide deaths from HCV, HBV, HIV, tuberculosis and malaria (Global Burden of Disease Study, 1990-2013)



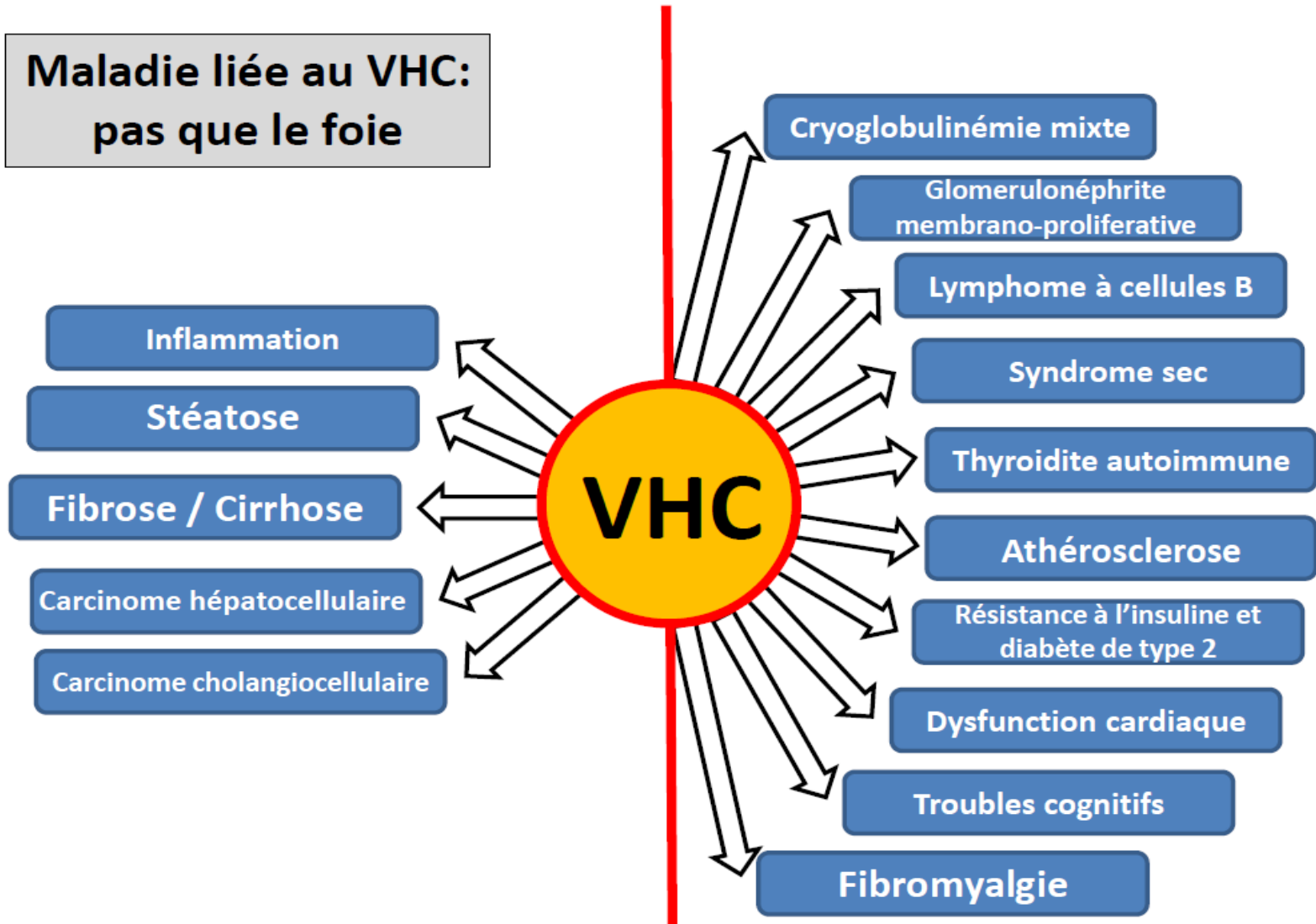
Mortalité liée aux VHC, VHB et VIH

(Suisse, 1995 - 2014)



Hépatite C: répercussions sur la santé

Maladie liée au VHC:
pas que le foie



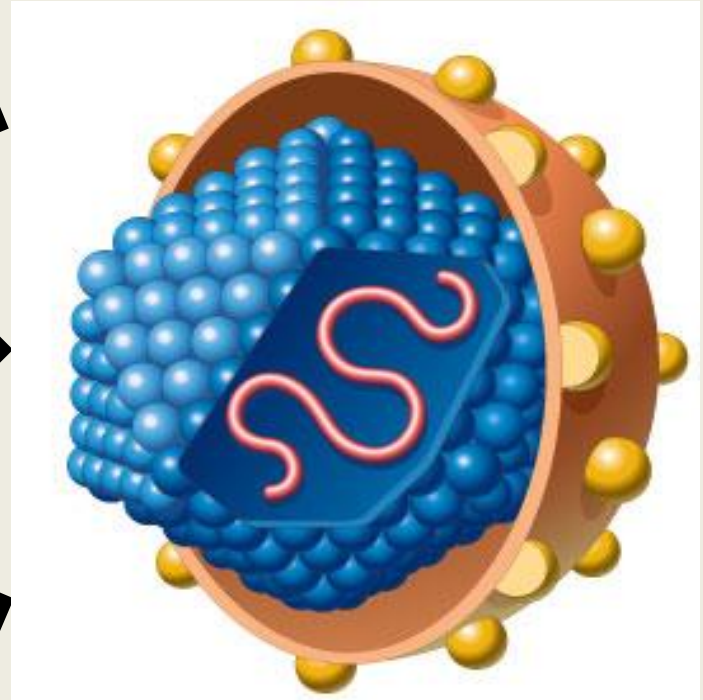
ATTEINTE HEPATIQUE

ATTEINTE EXTRAHEPATIQUE

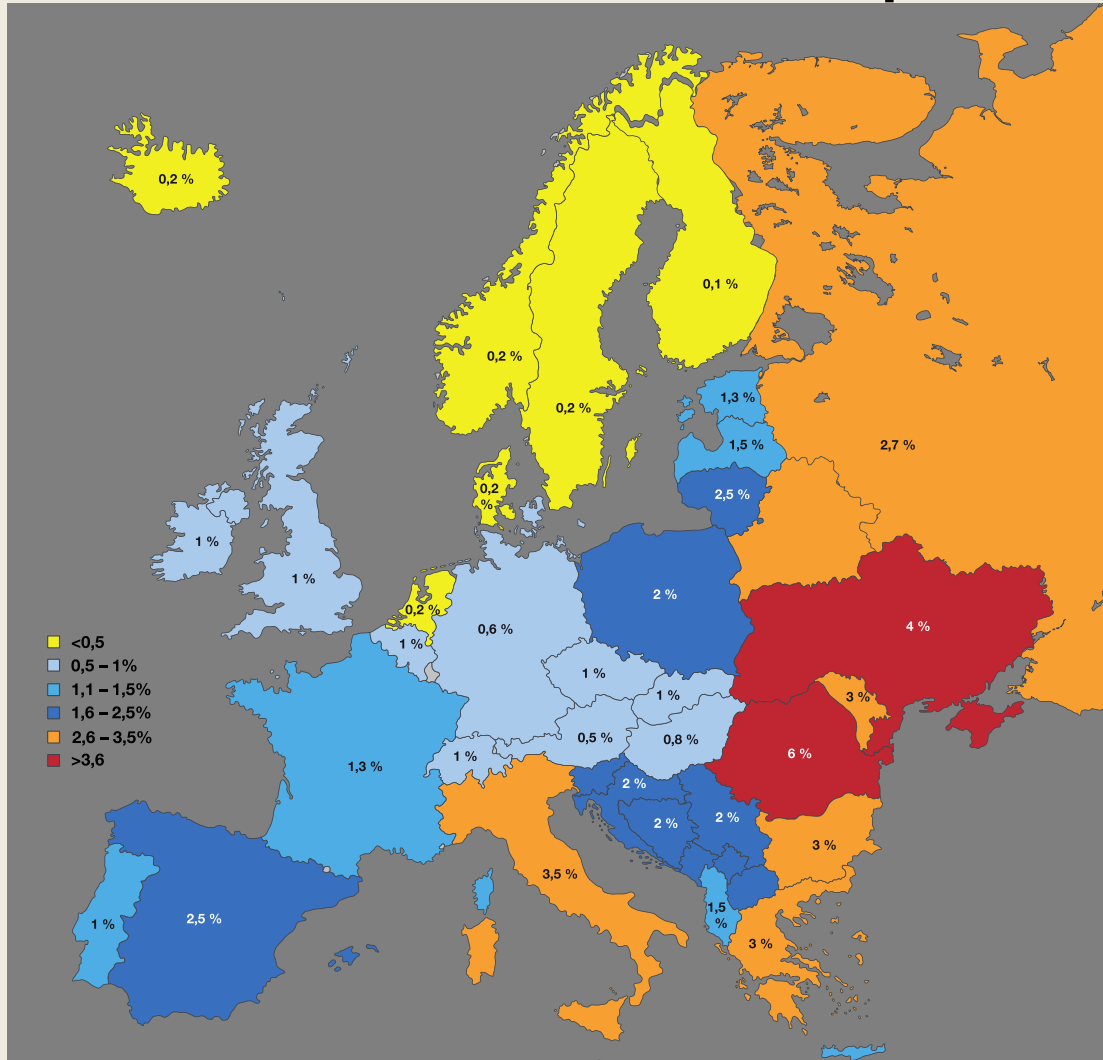
Unprotected
sexual intercourse

Contact with
infected blood

Mother-to-child
transmission



Prévalence de l'hépatite C en Europe



- À l'échelle mondiale, l'infection chronique par le VHB ou le VHC affecte 1 personne sur 12 (soit 480 à 520 millions de personnes).
- Plus de **9 millions** de personnes en Europe sont atteintes d'une infection chronique à VHC.

D'après Esteban JI et al. J Hepatology 2008; 48: 148-162

•Esteban JI et al. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. Journal of Hepatology, 2008; 48(1): 148–162.

•Fretz R et al. Hepatitis B and C in Switzerland – healthcareprovider initiated testing for chronic hepatitis Band C infection. Swiss Medical Weekly 2013; 143: w13793.

Épidémiologie de l'hépatite C en Suisse



- Séroprévalence dans la population générale: ~0,7 à 1,8 %²
- Séroprévalence chez les consommateurs de drogues intraveineuses: 56,4 à 82,2 %²
- Au total ~41'300 personnes en Suisse ont une infection à VHC diagnostiquée.¹
- **il semble que plus de 60 % des personnes infectées par le VHC ignorent qu'elles sont porteuses du virus.¹**

¹ Bruggmann P et al. Bith cohort distribution and screening for viraemic hepatitis C virus infections in Switzerland. Swiss Medical Weekly 2015; 145: w14221.

² Fretz R et al. Hepatitis B and C in Switzerland – healthcareprovider initiated testing for chronic hepatitis Band C infection. Swiss Medical Weekly 2013; 143: w13793.

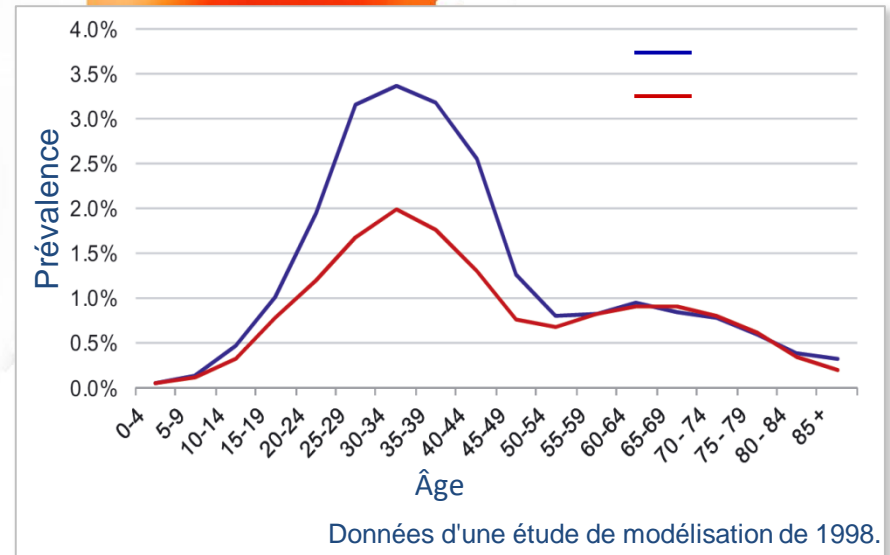
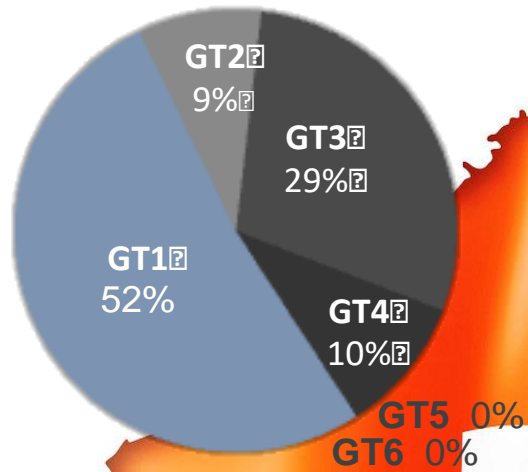
Hépatite C: l'essentiel

- 71,000,000 de personnes infectées
- Transmissible essentiellement par le sang, car:
 - Transmission sexuelle rare sauf chez les HHS VIH+
 - Transmission mère-enfant peu fréquente (3%; 20% si VIH+)
- Jusqu'à 30% des personnes infectées par le VHC développent une séquelle de l'hépatite C chronique (cirrhose et/ou carcinome hépatocellulaire)
- En Europe, 20-40% des cas de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire sont liés au VHC
- 700'000 décès par an

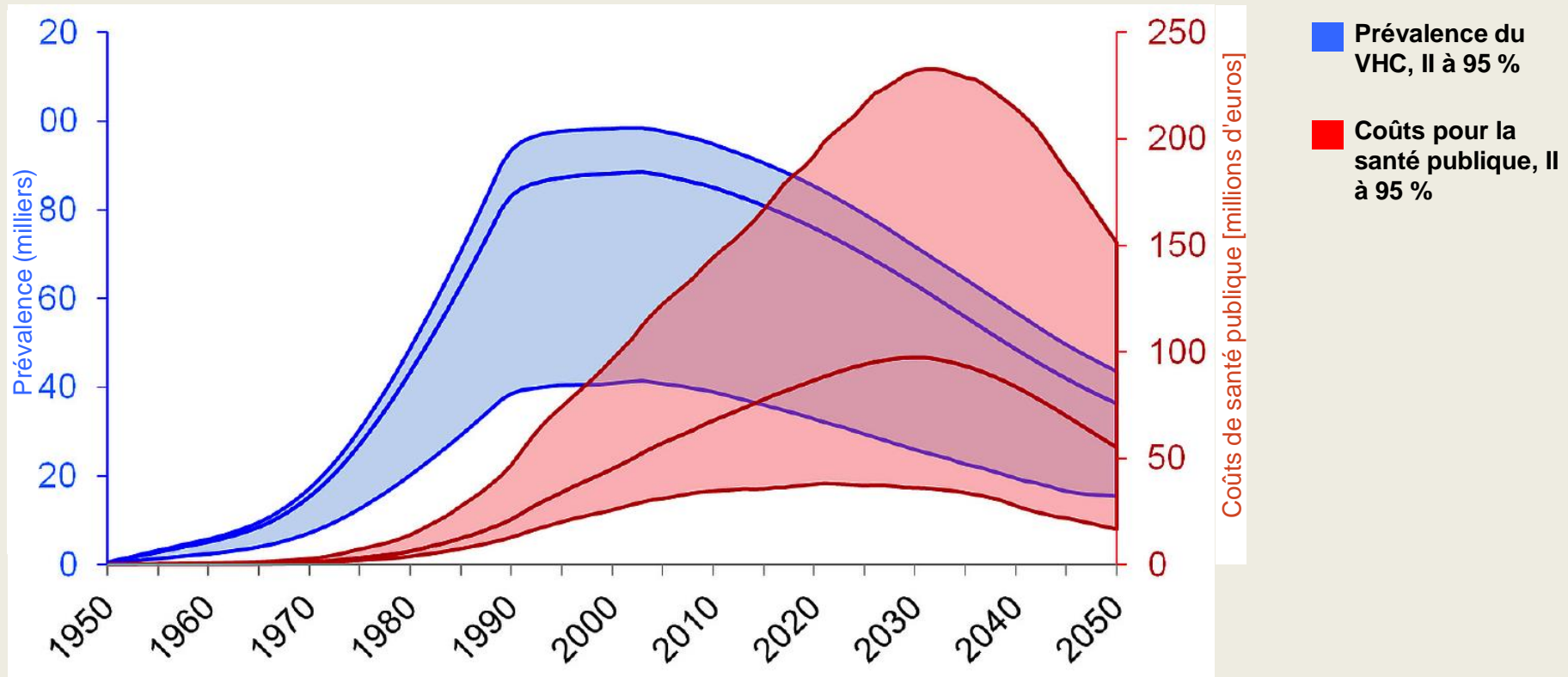
- ~1% de la population suisse infectée par HCV
- ~50% ne le savent pas...
- Pic de « l'épidémie » attendu vers 2030...

Epidémiologie de l'hépatite C en Suisse

Génotypes

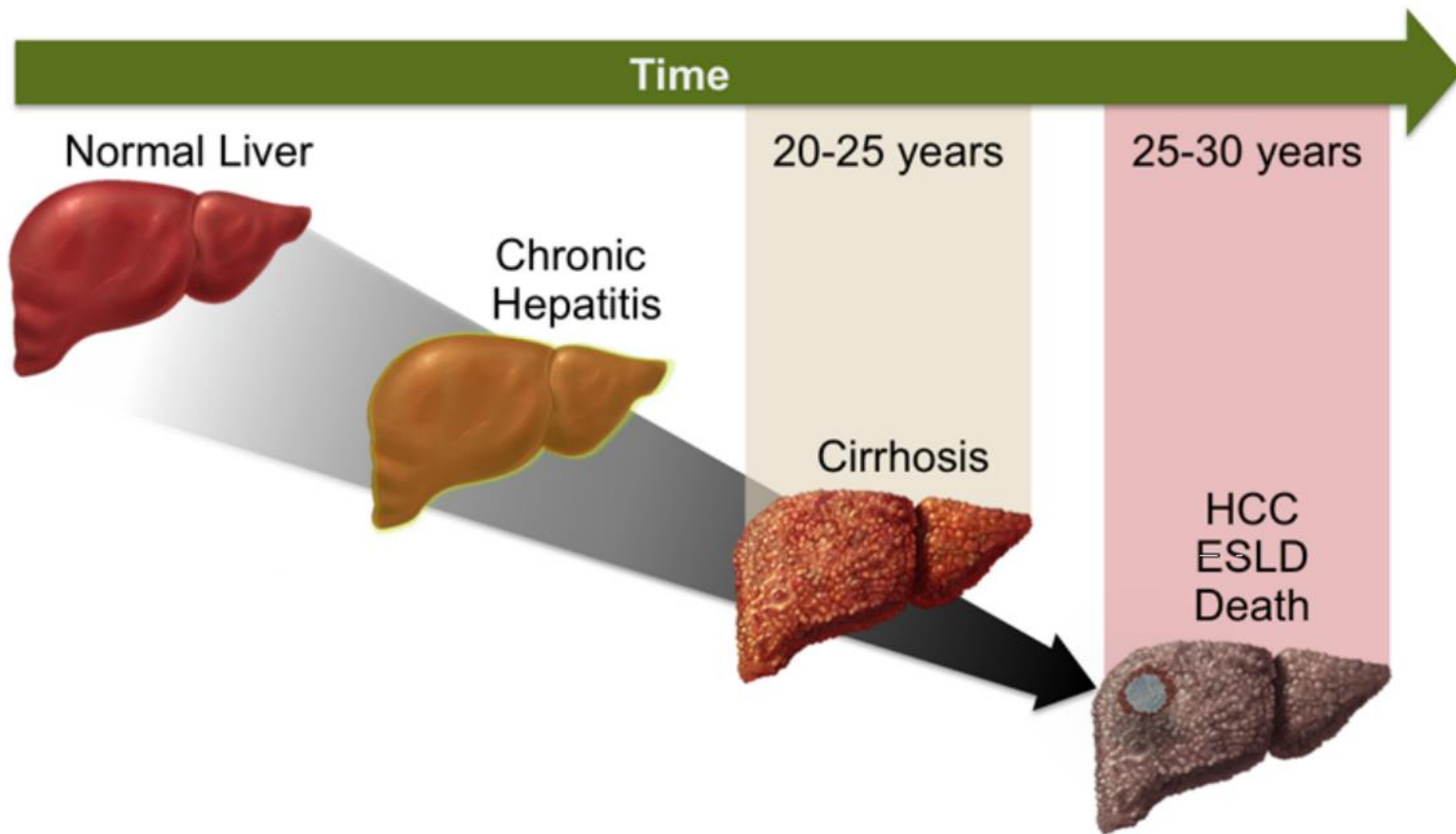


Fardeau de l'hépatite C pour la santé publique et l'économie en Suisse



- Les courbes supérieures et inférieures décrivent dans les deux cas un intervalle d'incertitude [II] à 95 %.
- Modifié d'après Müllhaupt B et al. Modeling the Health and Economic Burden of Hepatitis C Virus in Switzerland. PLoS ONE, 2015; 10(6): e0125214.

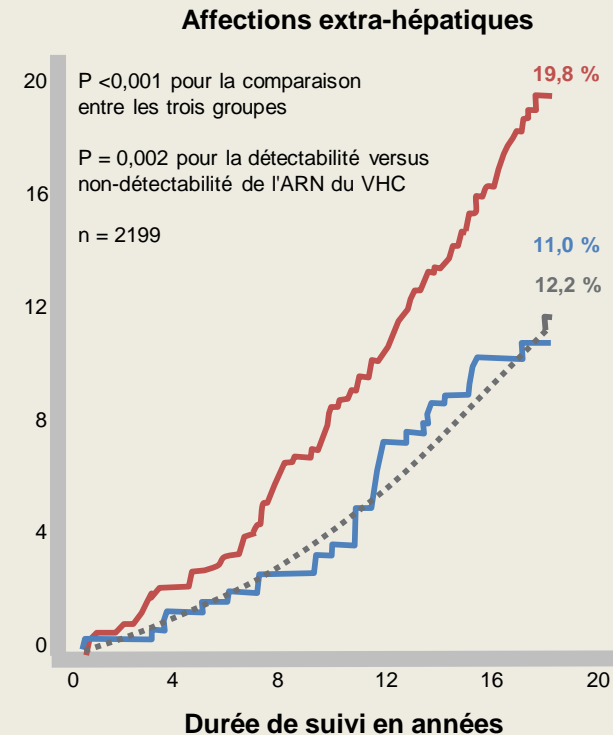
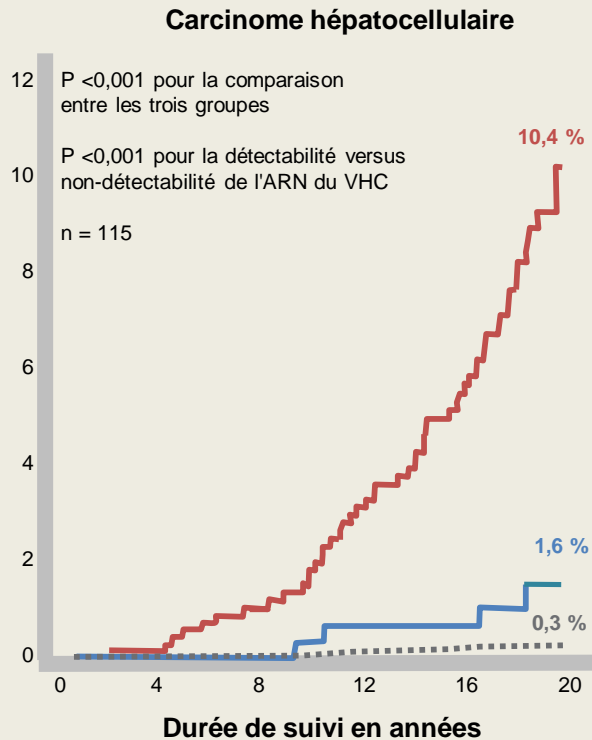
Natural history of chronic viral hepatitis



Conséquences de l'infection à VHC

L'infection chronique par le VHC accroît la mortalité de causes hépatiques et de causes extra-hépatiques

- Séropositivité anti-ARN du VHC, ARN du VHC détectable
- Séropositivité anti-ARN du VHC, ARN du VHC non détectable
- Séronégativité anti-ARN du VHC



VIRAL HEPATITIS SUSPECTS



MYTH:

Viral hepatitis is a rare disease, so I am **not** likely to come into contact with it.

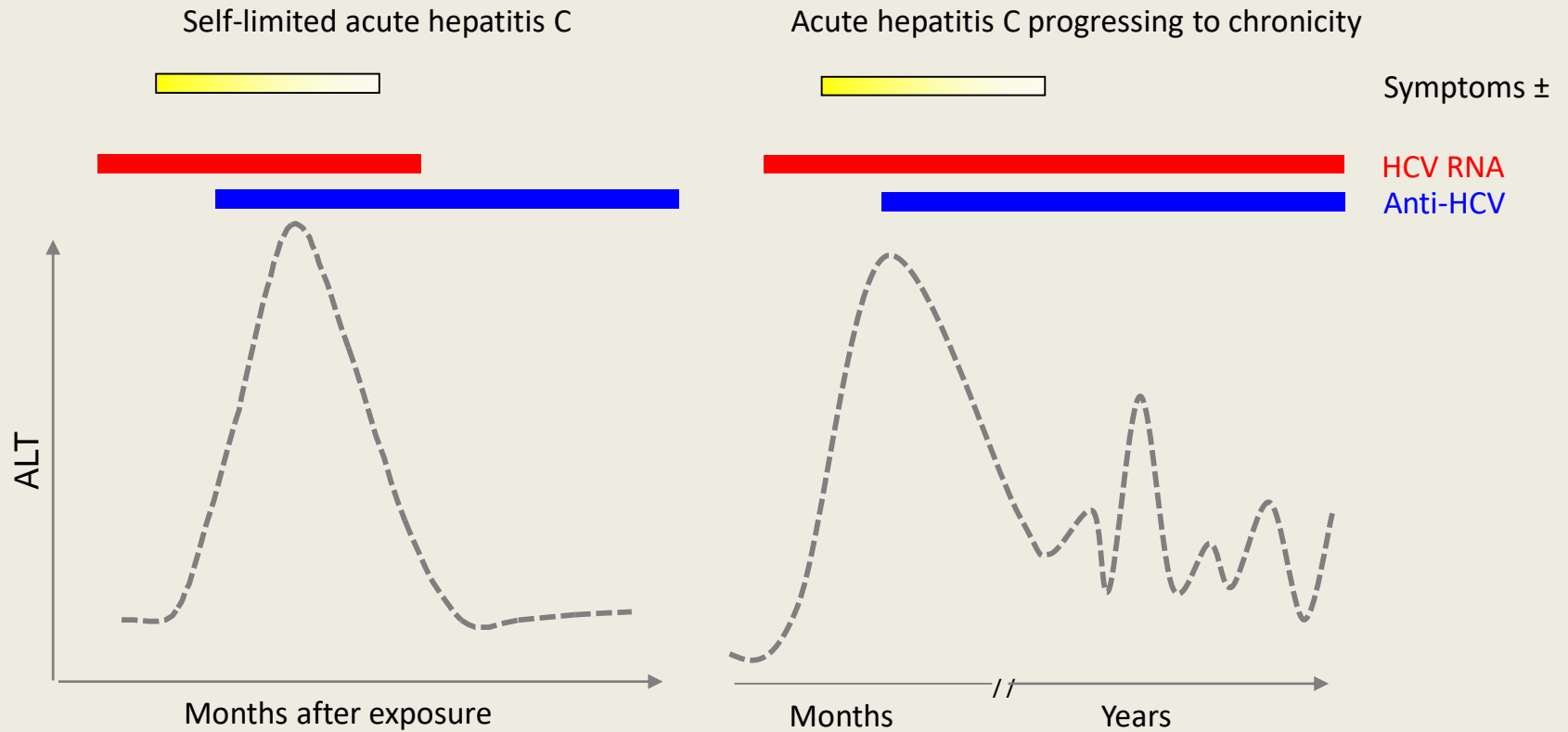
FACT:

Viral hepatitis is one of the most common infectious diseases in the world. **1 in 12** live with disease.

CHEZ QUI RECHERCHER UNE HEPATITE C ?

- Signes cliniques d'une hépatite
- Facteurs de risques
- **Médicaux**: reçu transfusions ou greffe d'organes solides < 1992, hémodialysés, individus atteints d'HBV ou d'HIV
- Zone à haute **prévalence**..
- **Comportement** (IVDU ou drogue par voie nasale, partenaires sexuels...
- **Autre**: individus emprisonnés, piercing/tattoos, enfants de mère infectés par le HCV

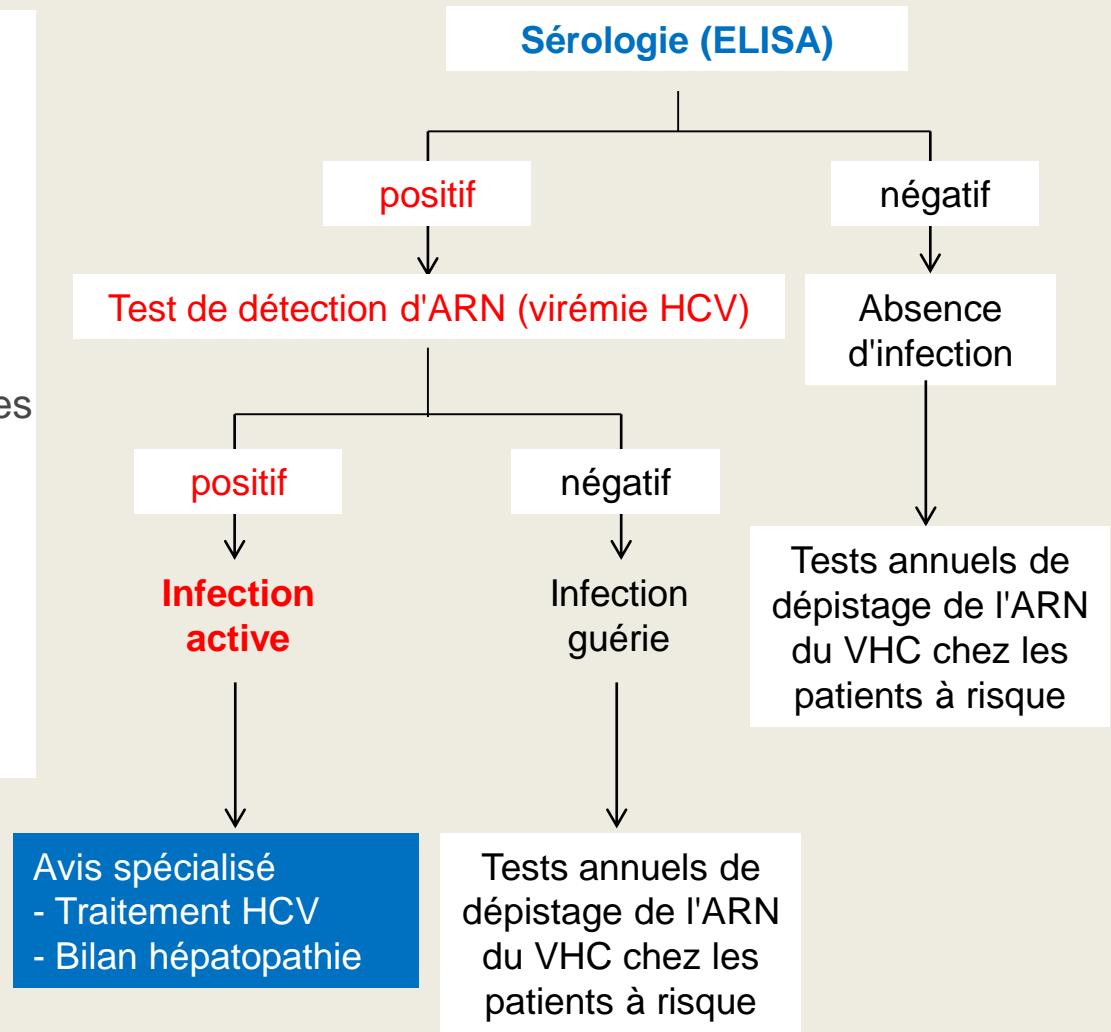
The diagnosis of HCV infection requires two markers



The chronicity rate among adults is 55-85%

Diagnostic de l'infection par le VHC

- **Test à la recherche d'anticorps**
sérologie HCV (IgG)
- **ARN du VHC (test par PCR)**
 - Détection du matériel génétique du VHC (virémie)
 - **Identification du génotype** du virus impliqué (parmi 6 génotypes possibles) afin d'y adapter le traitement
 - (Dosage de la charge virale (virémie) afin d'y adapter le traitement)
- **Tests hépatiques**



Elastométrie par Fibroscan

Fibroscan (méthode non invasive)

- Mesure de l'élasticité tissulaire (kPa) (principe d'echo-Doppler)
- Evaluation du stade de la fibrose



Fibroscan: stades de la maladie

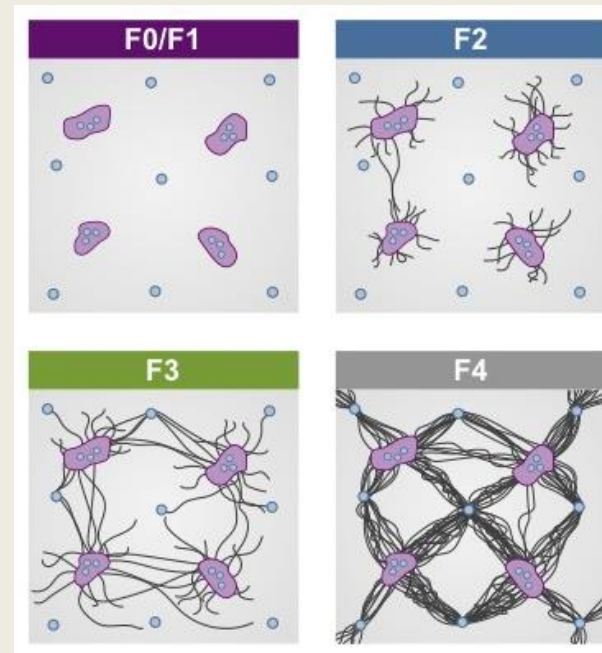
F0 = aucune fibrose

F1 = fibrose légère

F2 = fibrose modérée

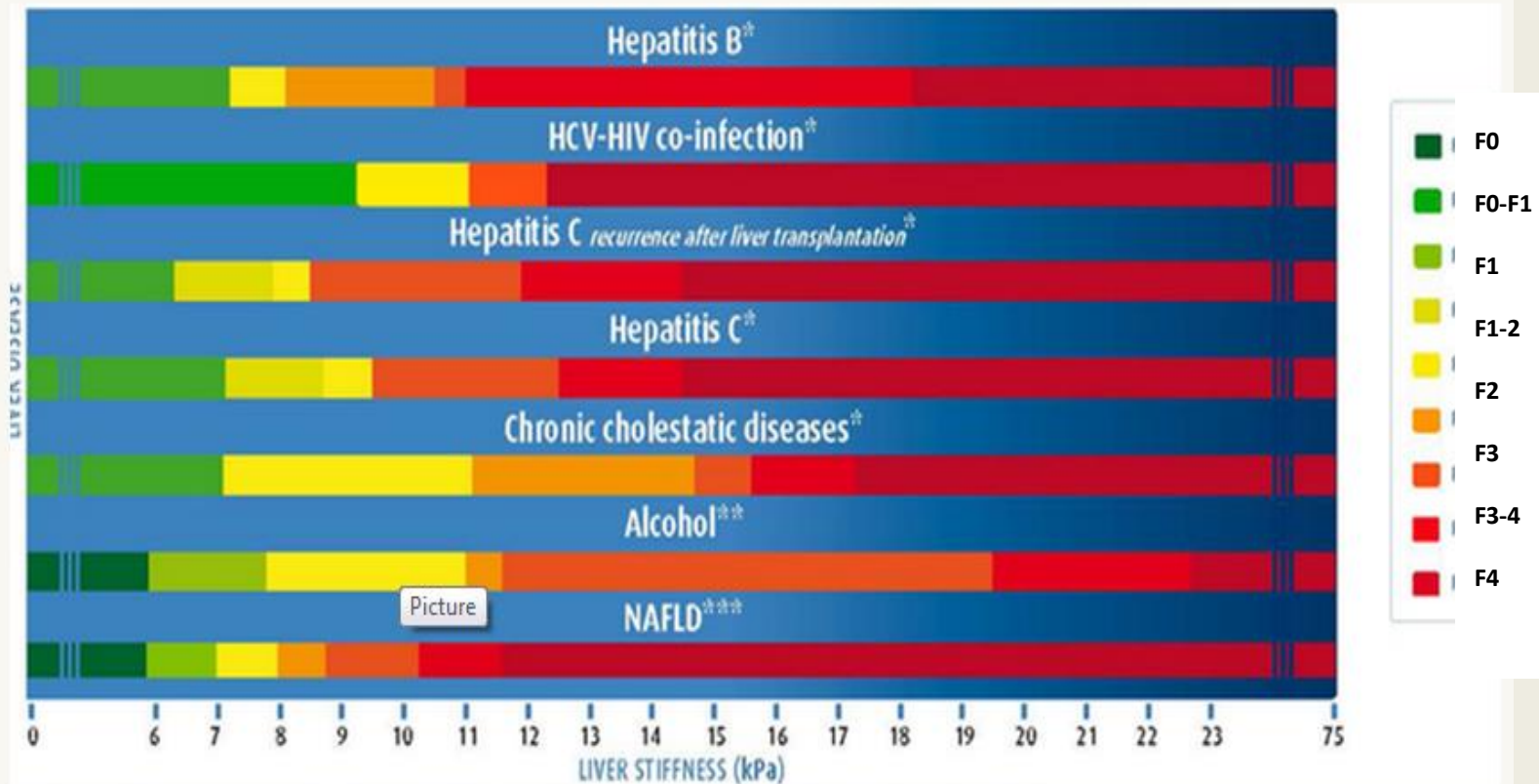
F3 = fibrose sévère

F4 = cirrhose

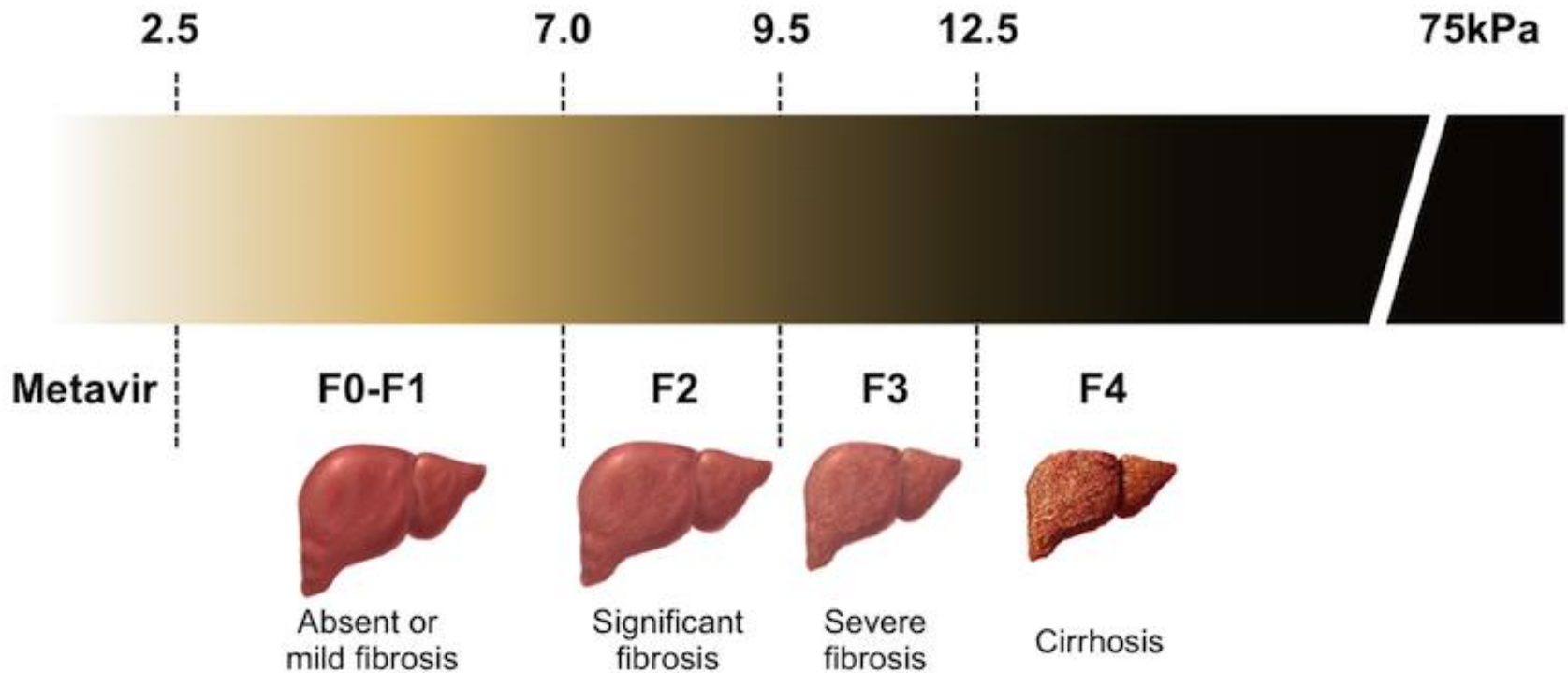


SEUIL DE FIBROSE (Fibroscan) ET CAUSES DE MALADIE CHRONIQUE DU FOIE

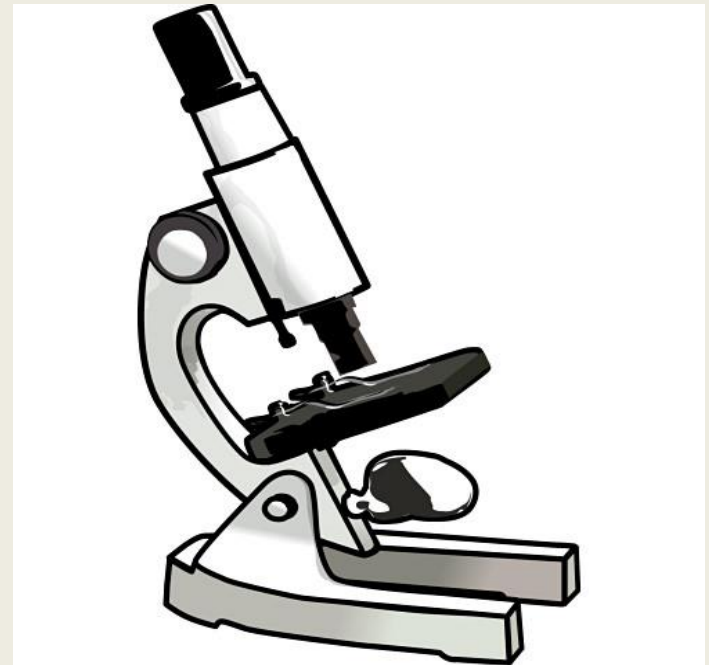
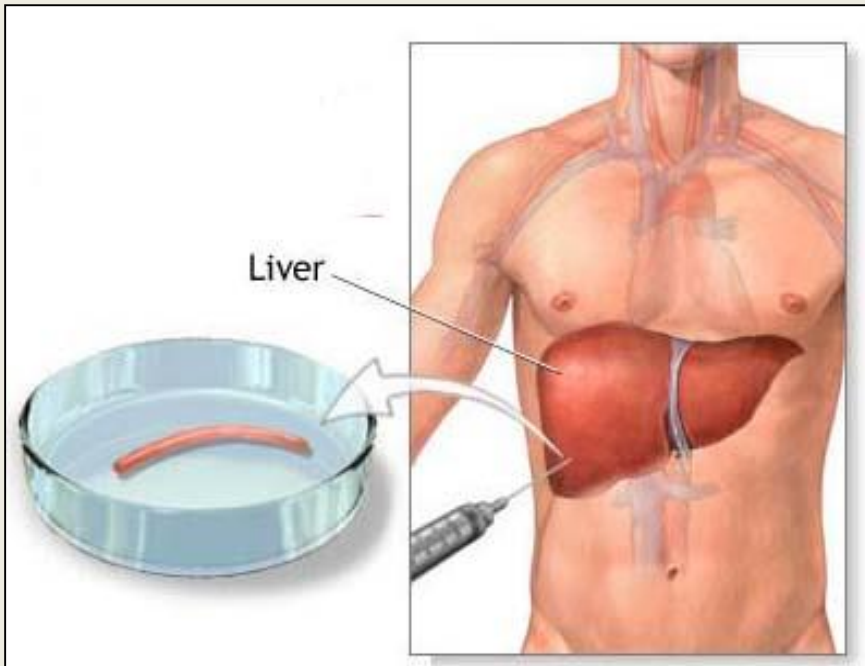
CORRELATION BETWEEN LIVER STIFFNESS (kPa) & FIBROSIS STAGE



Evaluation non invasive de la fibrose hépatique par élastométrie



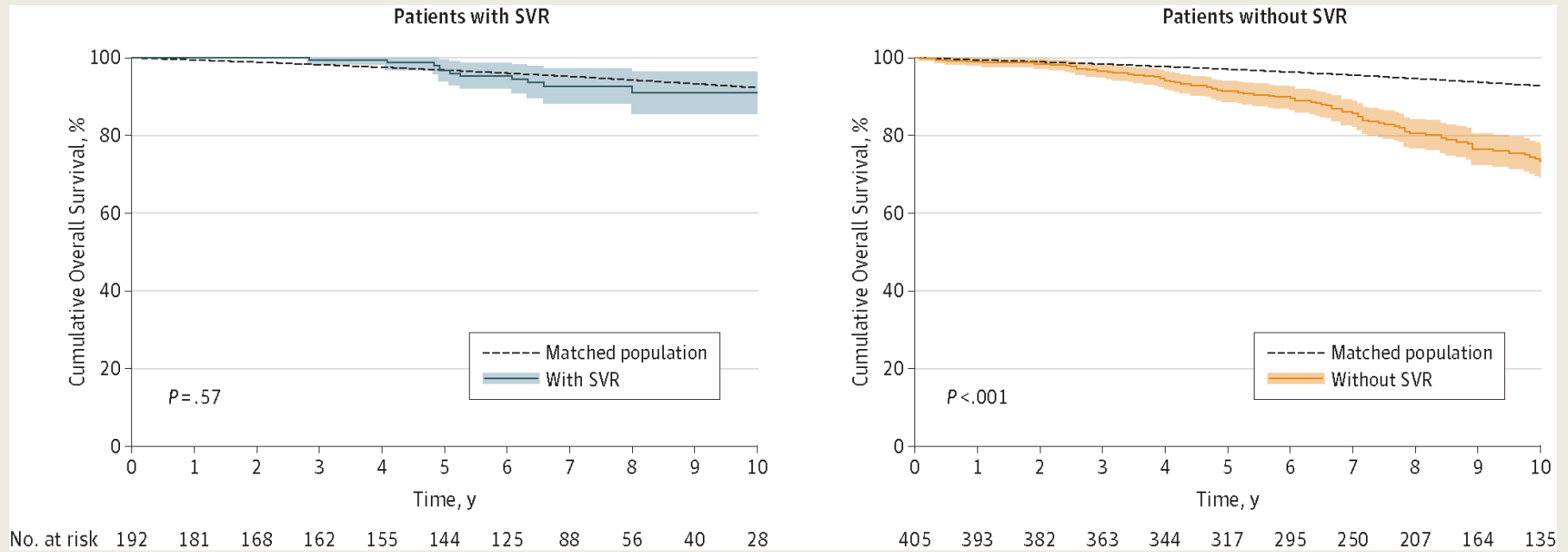
LA BIOPSIE DE FOIE



Les buts du traitement de l'hépatite C

- Le but du traitement de l'hépatite est l'éradication de l'infection par HCV, afin d'éviter la progression vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire
- L'éradication survient lorsque le HCV RNA n'est plus décelable dans le sérum 12 ou 24 semaines après la fin du traitement (réponse virologique soutenue, ou *sustained virological response*, SVR)
- L'éradication (SVR) est définitive chez 99% des patients, et est associée à l'amélioration du pronostic

Survival of chronic hepatitis C patients with sustained viral response is comparable to that of a matched* general population



*Matched age-, sex- and calendar time-specific death rates of the general population in the Netherlands

Guérir de l'hépatite C, cela veut dire...

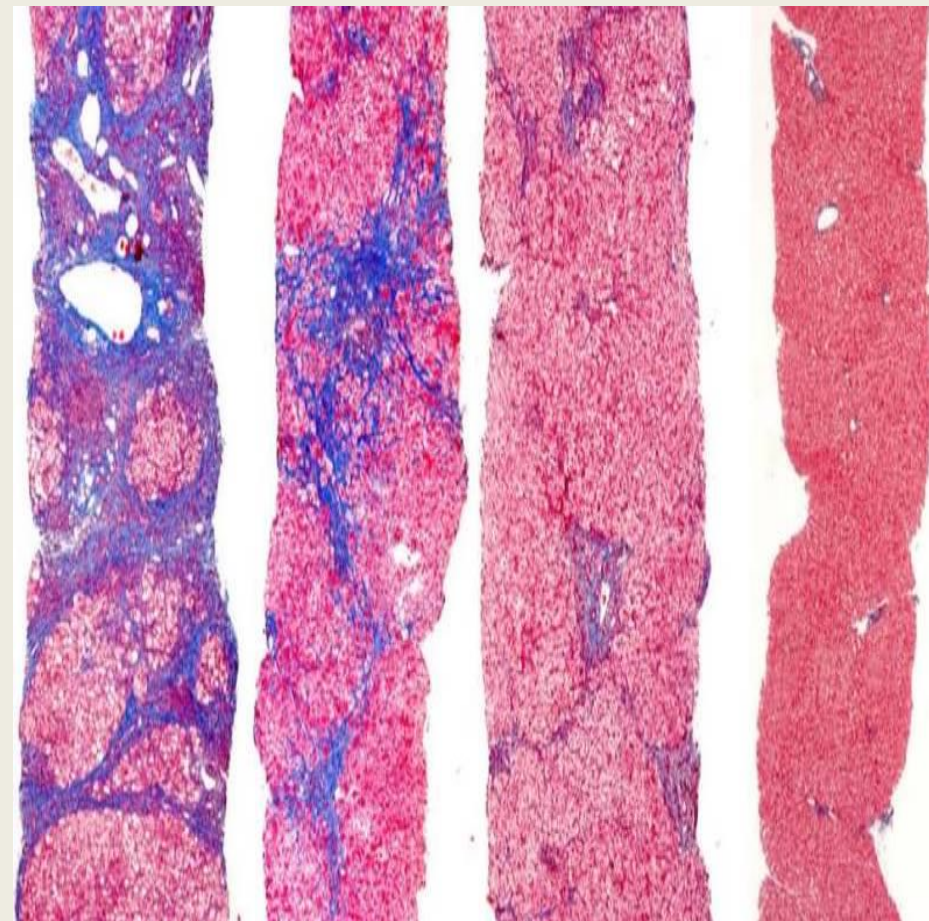
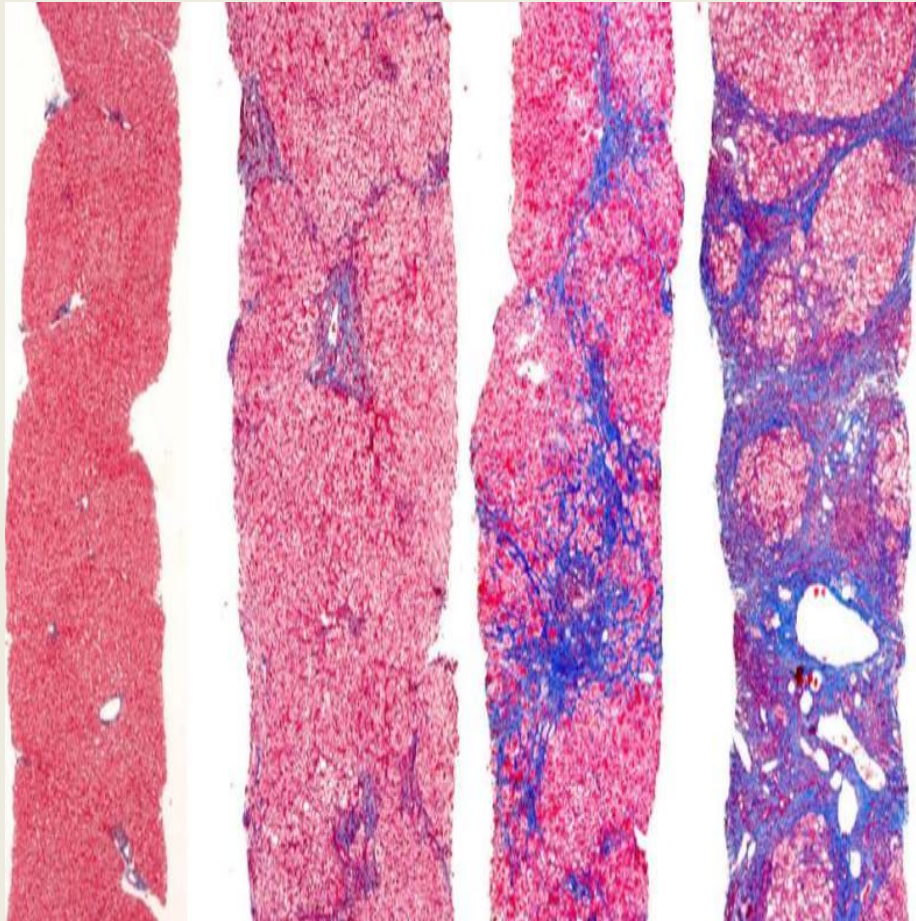
- **Régression de l'inflammation et autres lésions hépatiques¹**
- **Réduction du risque de complications (décompensation, cancer) et de décès^{2,3}**
- **Fin de la stigmatisation**
- **Disparition du risque de contagion**
- **Meilleur bien-être physique...**
- **Résultat gratifiant et motivant pour le médecin et le patient**

¹ D'Ambrosio R et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. Hepatology 2012; ² EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol 2015. ³ van der Meer AJ et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA 2012

Evolution de la fibrose dans les hépatites chroniques virales

Histoire naturelle →

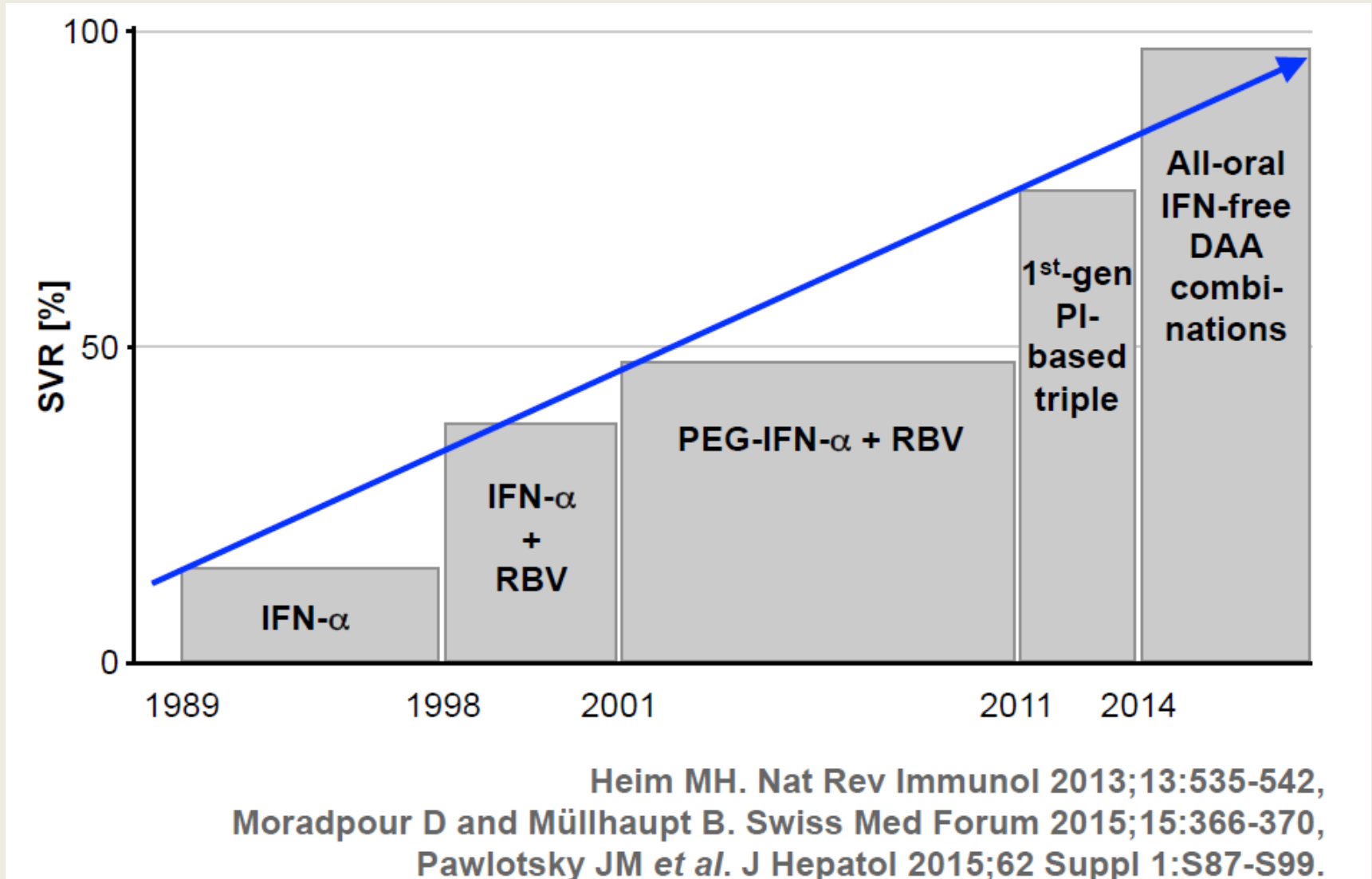
Traitement →



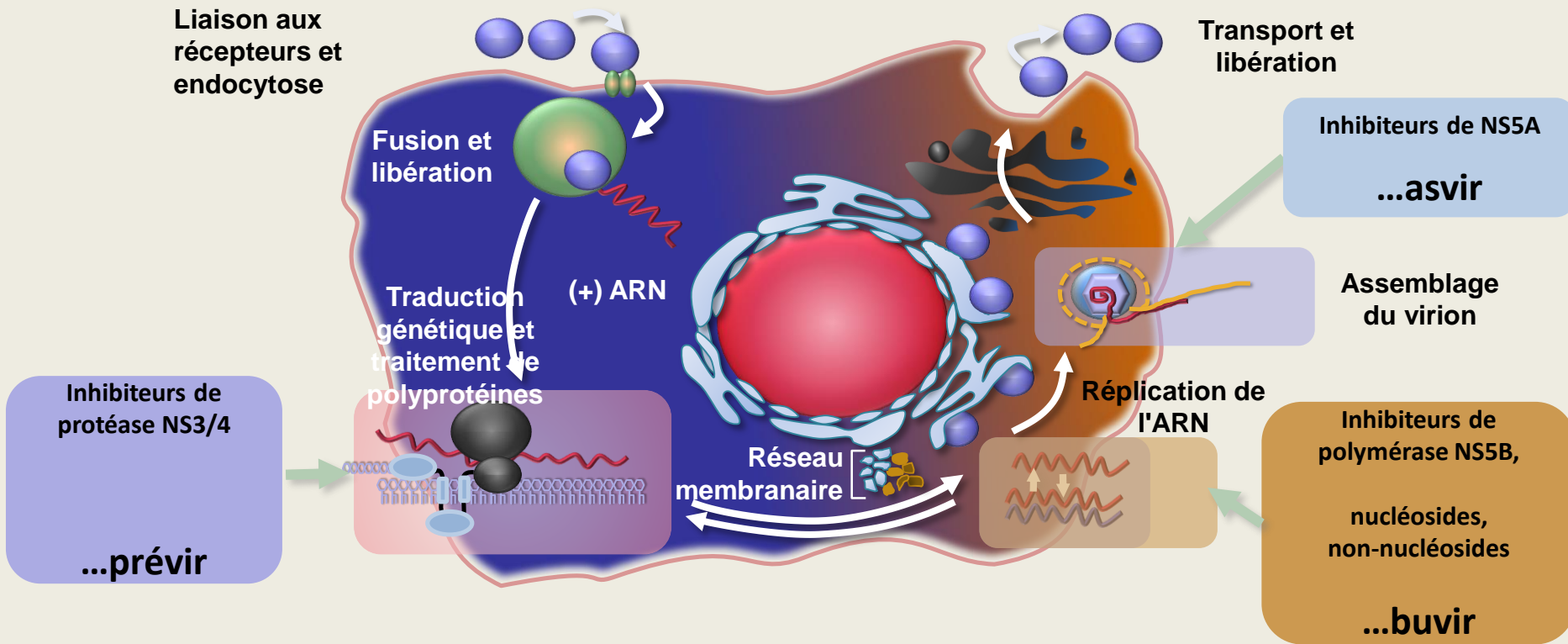
Patients qui devraient être traités **sans délai**

- Fibrose significative ou cirrhose (METAVIR F2, F3, F4), y compris ceux qui sont atteints d'une cirrhose décompensée
- Manifestations extra-hépatiques cliniquement significatives
- Hépatite C post-greffe
- Personnes à risque de transmettre le VHC:
 - Toxicomanes actifs par injection
 - MSM aux pratiques sexuelles à haut risque
 - Femmes en âge fertile qui souhaitent une grossesse
 - Patients en hémodialyse
 - Patients en prison

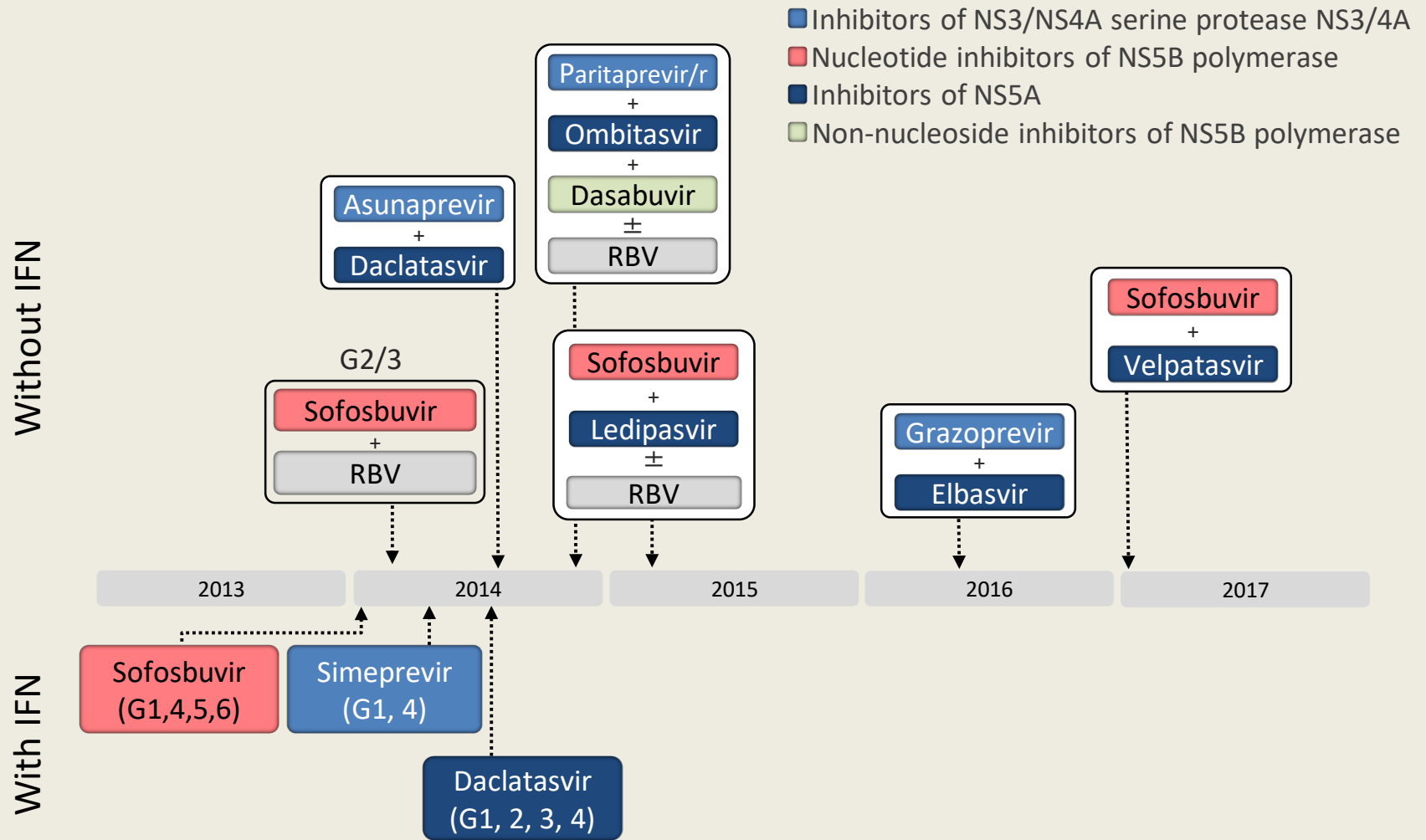
Le traitement de l'Hépatite C la route fut longue.. mais les progrès majeurs!



Cycle de vie du VHC: cibles des médicaments antiviraux directs (DAA)



Les antiviraux directs dans l'hépatite C



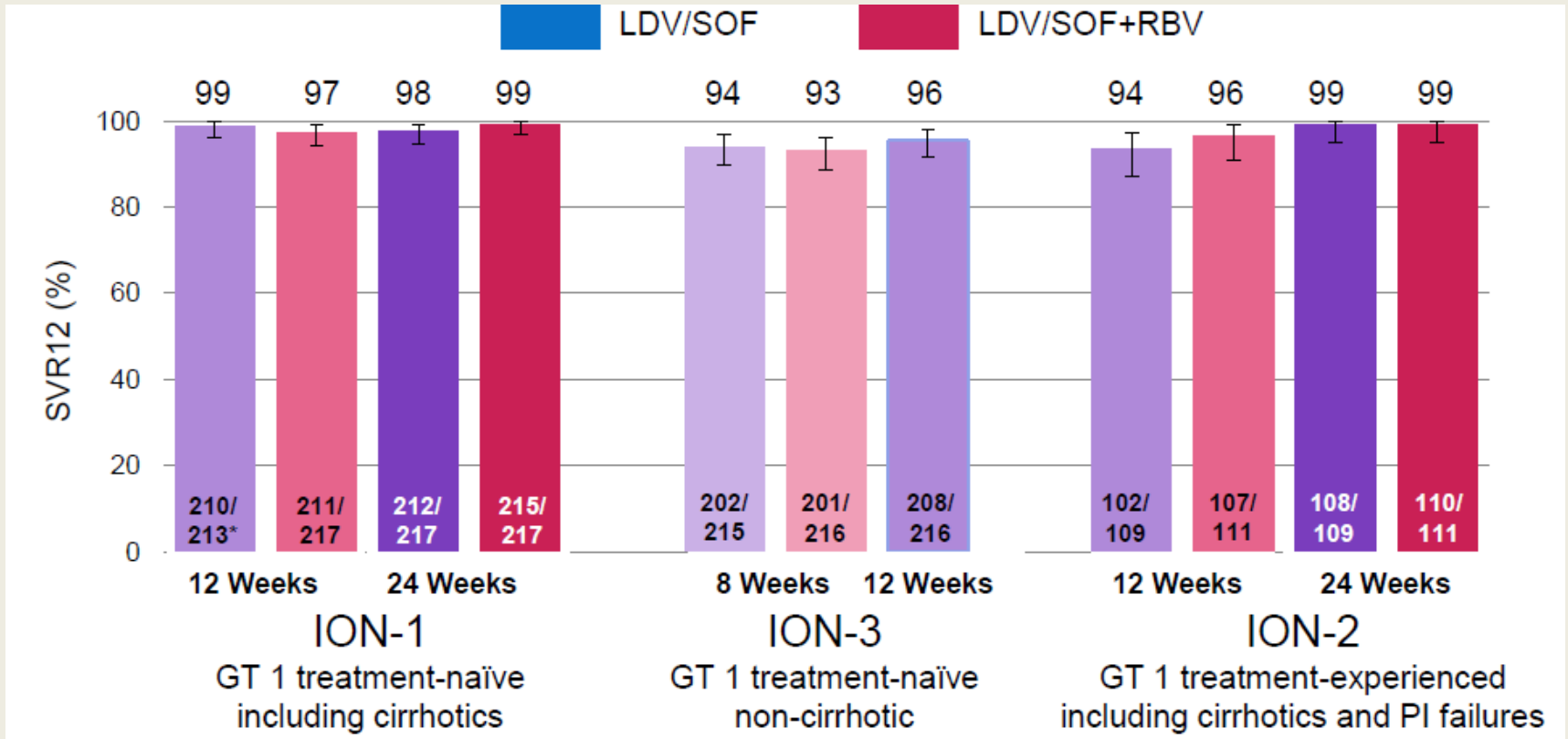
New G/P combo (AbbVie) = glecaprevir (ABT-493) + pibrentasvir (ABT-530)
 New MK-3 combo (Merck) = ruzasvir + grazoprevir + uprifosbuvir (MK-3682)

Génotype 1

~50% en CH

Sofosbuvir + ledipasvir (400/90 mg/jour) ± RBV

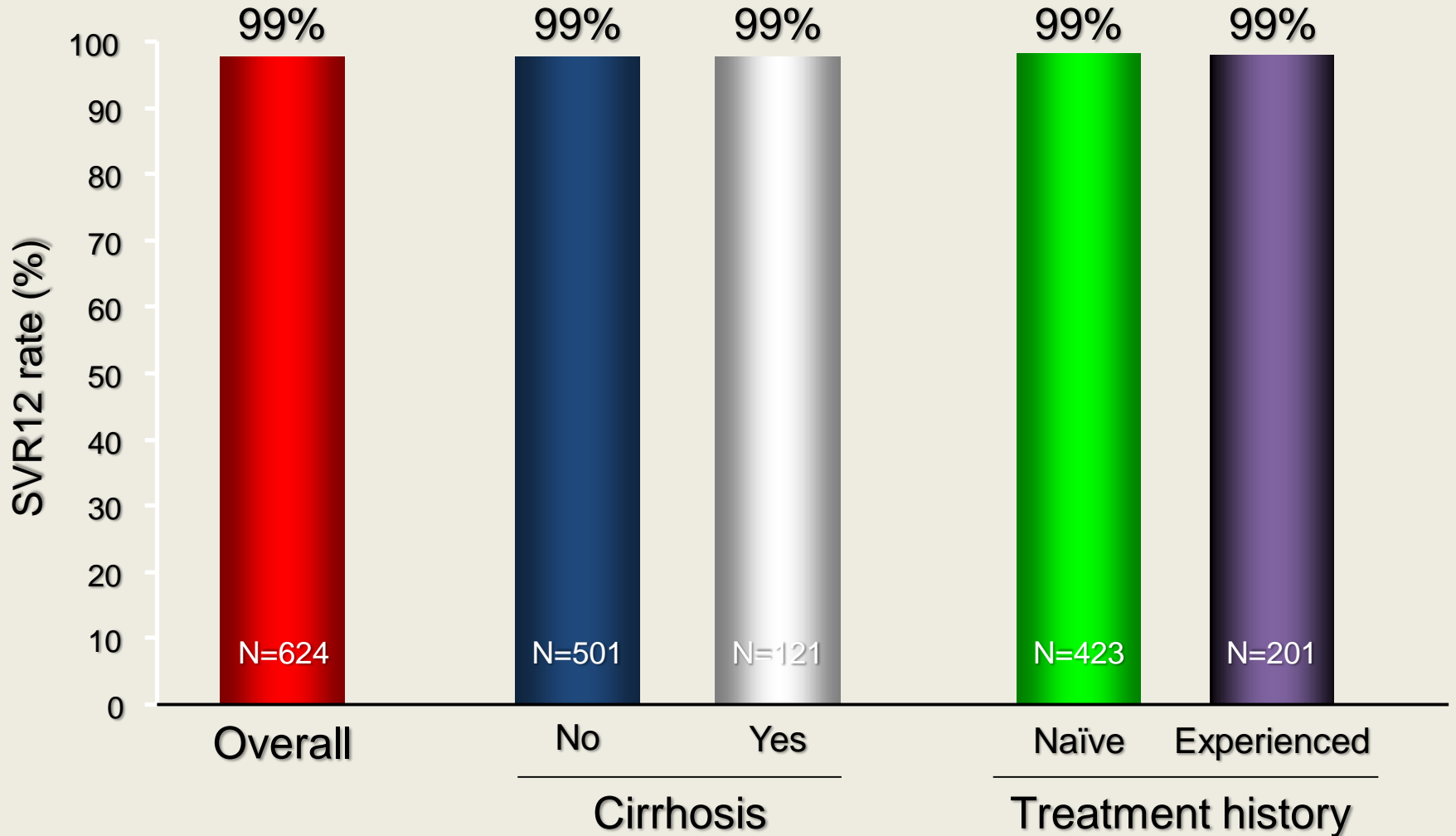
Résultats des études d'enregistrement (ION-1, -2, -3)



Rechute virologique (per protocol) = 36/1951 (1.8%)

Sofosbuvir + Velpatasvir

ASTRAL-1– Phase III, TN and TE (32%), Gt 1,2,4,5,6, 19% cirrhosis, 12 wks

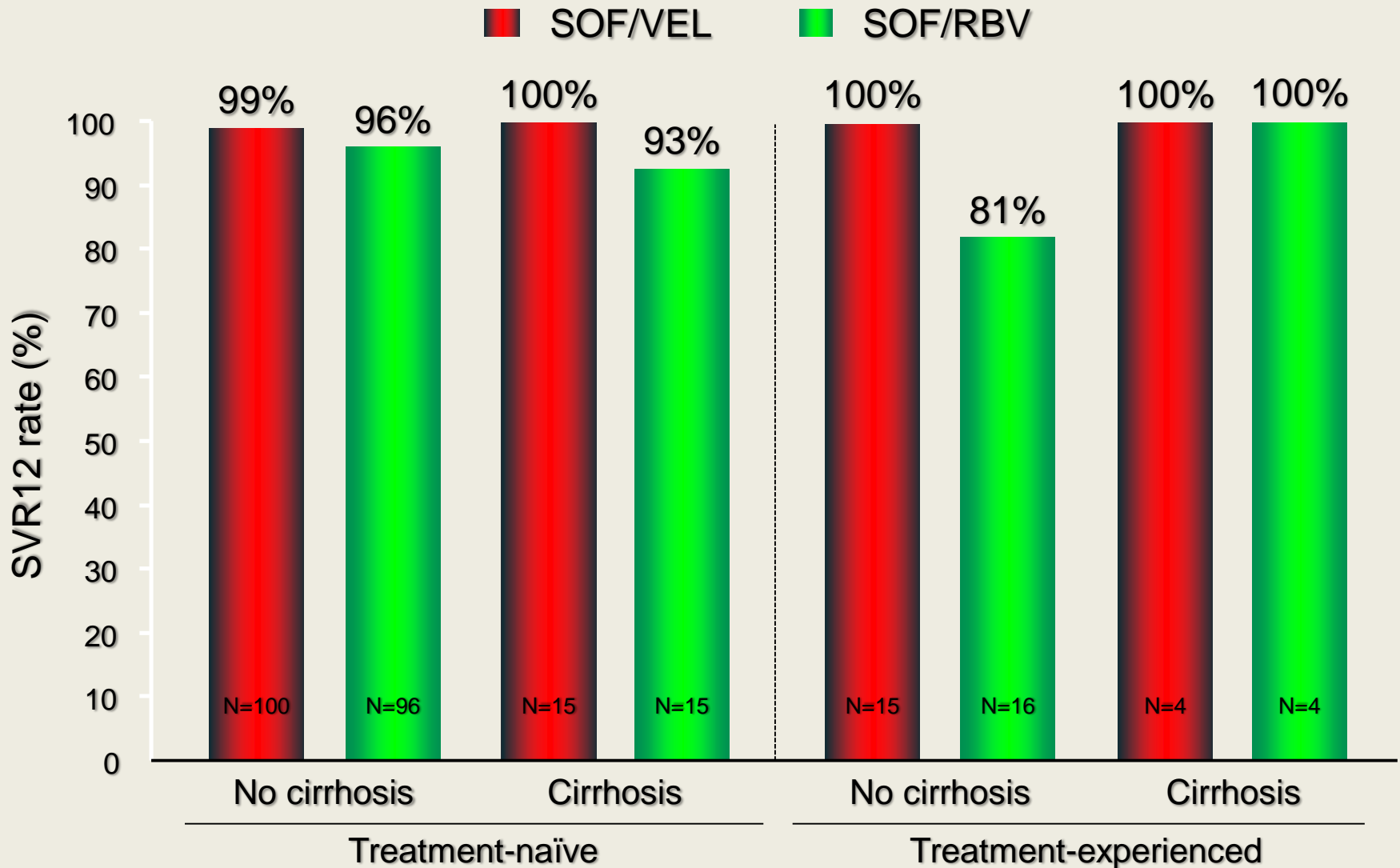


Génotype 2

~8% en CH

Sofosbuvir + Velpatasvir

ASTRAL-2– Phase III, TN and TE (14%), Gt 2, 14% cirrhosis, 12 weeks

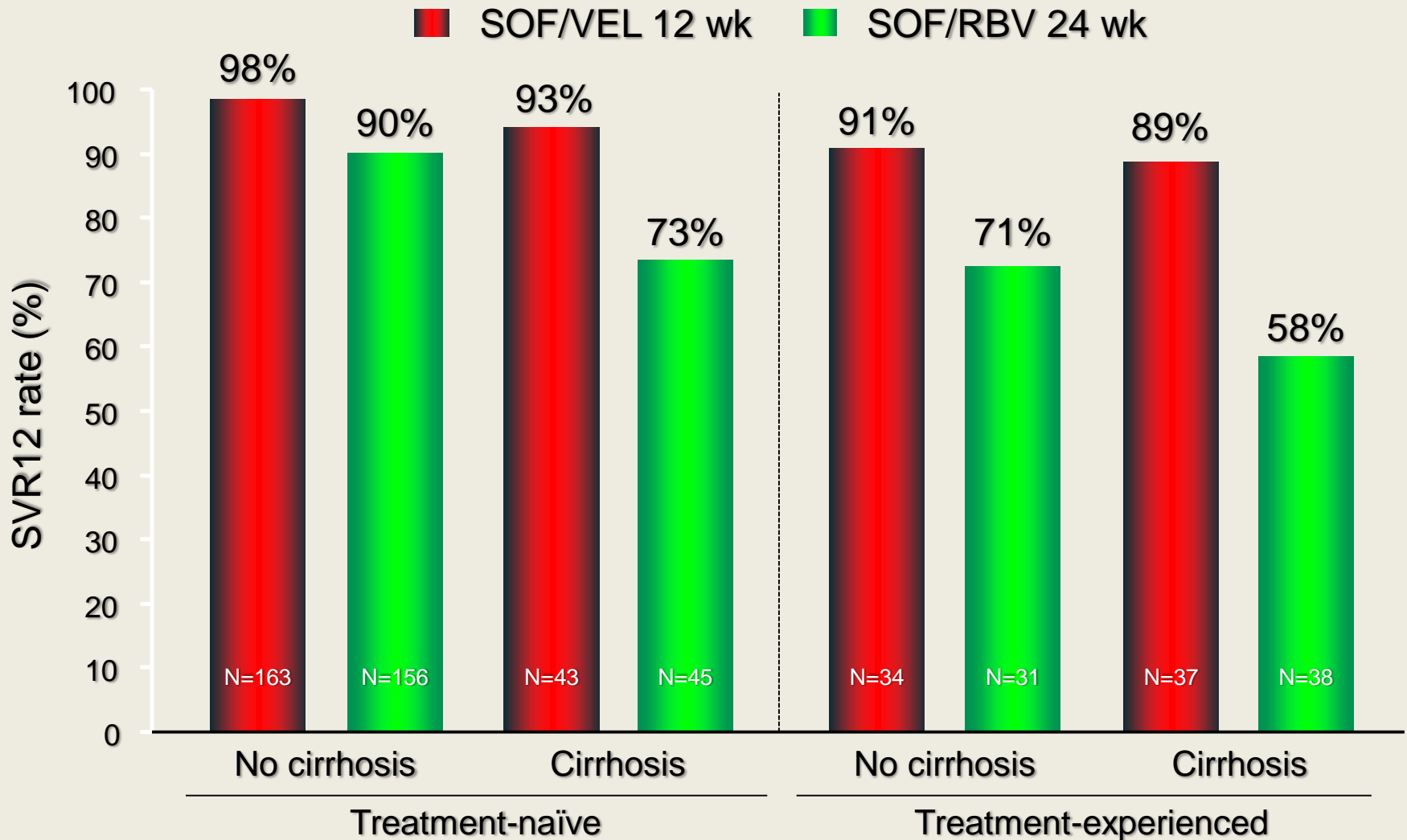


Génotype 3

~30% en CH

Sofosbuvir + Velpatasvir

ASTRAL-3– Phase III, TN and TE (26%), Gt 3, 30% cirrhosis, 12 weeks

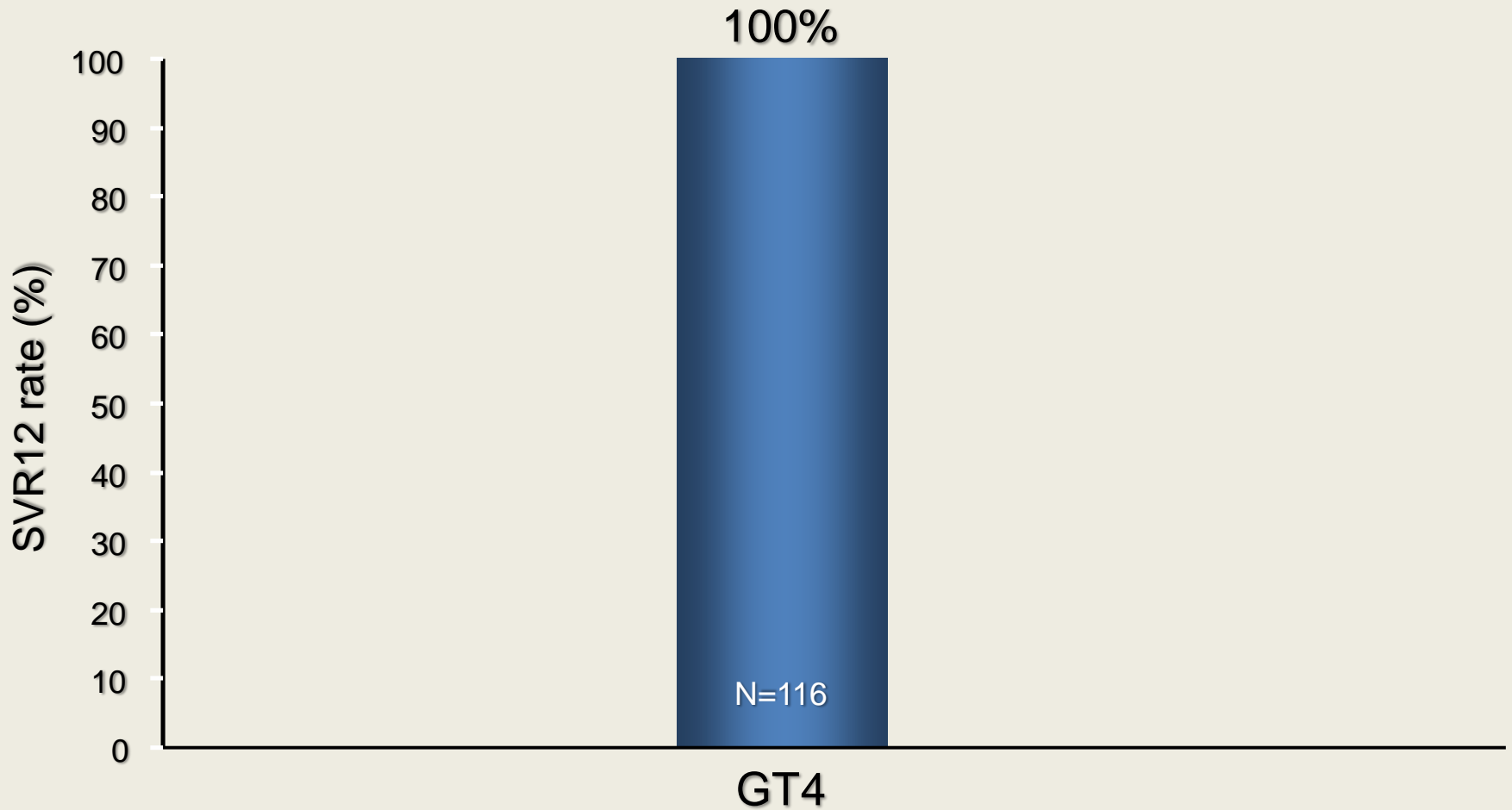


Génotype 4

~10% en CH

Sofosbuvir + Velpatasvir

ASTRAL-1– Phase III, TN and TE (32%), Gt 4, 19% cirrhosis, 12 wks



LES TRAITEMENTS ANTI-HCV DISPONIBLES EN SUISSE

Table 2. Current reimbursement limitations of approved DAA according to Metavir stage (criteria for reimbursement independently of Metavir are listed above, p.2).

DAA	Genotype	Metavir F0-F1	Metavir F2-F4 Liver stiffness $\geq 7.5^1$
SOF	1-6	not reimbursed	reimbursed
LDV/SOF	1	not reimbursed	reimbursed ²
PTV/r/OBV + DSV	1	reimbursed	reimbursed
PTV/r/OBV	4	reimbursed	reimbursed
SMV ³	1 and 4	not reimbursed	not reimbursed
DCV ⁴	3 and 4	not reimbursed	reimbursed
GZR/EBR	1 and 4	reimbursed	reimbursed
VEL/SOF	1-6	not reimbursed	reimbursed

INDIVIDUALISATION DU TRAITEMENT ANTI-HCV

Table 3. Recommended treatment options for patients with chronic hepatitis C.

A. Treatment-naïve patients

Genotype	Non-cirrhotic	Cirrhotic (Child-Pugh A)
1a	<p>VEL/SOF for 12 wks</p> <p>LDV/SOF for 8-12 wks¹</p> <p>GZR/EBR ± RBV for 12-16 wks²</p> <p>PTV/r/OBV+DSV+RBV 12 wks</p> <p>DCV + SOF for 12 wks</p>	<p>VEL/SOF for 12 wks</p> <p>LDV/SOF ± RBV for 12(-24) wks³</p> <p>GZR/EBR ± RBV for 12-16 wks²</p> <p>PTV/r/OBV+DSV + RBV 12-24 wks⁴</p> <p>DCV + SOF ± RBV for 12(-24) wks³</p>
1b	<p>VEL/SOF for 12 wks</p> <p>LDV/SOF for 8-12 wks¹</p> <p>GZR/EBR for 12 wks</p> <p>PTV/r/OBV + DSV 8-12 wks⁵</p> <p>DCV + SOF for 12 wks</p>	<p>VEL/SOF for 12 wks</p> <p>LDV/SOF ± RBV for 12(-24) wks³</p> <p>GZR/EBR for 12 wks</p> <p>PTV/r/OBV + DSV 12 wks</p> <p>DCV+SOE ± RBV for 12(-24) wks³</p>
2	VEL/SOF for 12 wks ⁶	VEL/SOF for 12 wks ⁶
3	<p>VEL/SOF for 12 wks</p> <p>DCV + SOF for 12 wks</p>	<p>VEL/SOF ± RBV for 12(-24) wks⁷</p> <p>DCV + SOF + RBV for 24 wks</p>
4	<p>GZR/EBR for 12 wks</p> <p>VEL/SOF for 12 wks</p> <p>PTV/r/OBV + RBV for 12 wks</p>	<p>GZR/EBR for 12 wks</p> <p>VEL/SOF for 12 wks</p> <p>PTV/r/OBV + RBV for 12 wks</p>
5 and 6	VEL/SOF for 12 wks	VEL/SOF for 12 wks

B. Treatment-experienced patients ([PEG-]IFN-α/RBV-experienced, DAA-naïve)

Geno-type	Non-cirrhotic	Cirrhotic (Child-Pugh A)
1a	<p>VEL/SOF for 12 wks</p> <p>LDV/SOF ± RBV for 12(-24) wks⁸</p> <p>GZR/EBR ± RBV for 12-16 wks⁹</p> <p>PTV/r/OBV + DSV + RBV 12 wks</p> <p>DCV + SOF ± RBV for 12(-24) wks⁸</p>	<p>VEL/SOF for 12 wks</p> <p>LDV/SOF ± RBV for 12(-24) wks⁸</p> <p>GZR/EBR ± RBV for 12-16 wks⁹</p> <p>PTV/r/OBV+DSV+RBV 12-24 wks¹⁰</p> <p>DCV + SOF ± RBV for 12(-24) wks⁸</p>
1b	<p>VEL/SOF for 12 wks</p> <p>LDV/SOF for 12 wks</p> <p>GZR/EBR for 12 wks</p> <p>PTV/r/OBV + DSV 12 wks</p> <p>DCV + SOF for 12 wks</p>	<p>VEL/SOF for 12 wks</p> <p>LDV/SOF ± RBV for 12(-24) wks¹¹</p> <p>GZR/EBR for 12 wks</p> <p>PTV/r/OBV + DSV 12 wks</p> <p>DCV+SOE ± RBV for 12(-24) wks¹¹</p>
2	VEL/SOF for 12 wks ¹²	VEL/SOF for 12 wks ¹²
3	<p>VEL/SOF ± RBV for 12(-24) wks¹³</p> <p>DCV + SOF ± RBV for 12(-24) wks⁸</p>	<p>VEL/SOF ± RBV for 12(-24) wks¹³</p> <p>DCV + SOF + RBV for 24 wks</p>
4	<p>GZR/EBR + RBV for 12-16 wks¹⁴</p> <p>VEL/SOF for 12 wks</p> <p>PTV/r/OBV + RBV for 12 wks</p>	<p>GZR/EBR + RBV for 16 wks¹⁴</p> <p>VEL/SOF for 12 wks</p> <p>PTV/r/OBV + RBV for 12 wks</p>
5 and 6	VEL/SOF for 12 wks	VEL/SOF for 12 wks

Depuis quelques mois en Suisse...

Génotype 1, 4

GZR/EBR (Zepatier)

→ **pas de limitation pour le traitement**

PTV/OBV/DSV (Viekirax-Exviera)

→ **pas de limitation pour le traitement**



Depuis le 19 septembre 2017 (communiqué OFSP)

Génotype 1 à 6

VEL/SOF (Epclusa)

→ **pas de limitation pour le traitement**

Génotype 1

LED/SOF (Harvoni)

→ **pas de limitation pour le traitement**

Prendre en charge un patient avec HCV

Médecin non spécialiste

- Patient à risque?
- Sérologie HCV (HBV, HIV..)
- Si IgG+
 - HCV RNA (virémie), génotype
- Cofacteurs de maladie chronique du foie? Alcool,...
- Imagerie (US): signes de maladie chronique du foie?

Gastroentérologue

- Infection par le virus HCV
- Symptômes, atteinte extra-hépatique?
- Stade de la maladie du foie
 - Non invasif, invasif..
- Rôle/importance de cofacteurs
 - Alcool, problèmes métaboliques, HBV, HIV..
- Bilan complémentaire
 - Hypertension portale, dépistage du CHC

Démarche auprès de l'assurance...

BILAN SANGUIN DURANT LE TRAITEMENT? APRES?

It is recommended to determine HCV RNA at baseline, week 2 or 4 (assessment of adherence, optional), week 12 or 24 (end of treatment), and 12 or 24 weeks after the end of treatment (SVR12 or SVR24, respectively).

Viral kinetics do NOT predict SVR / relapse

There is NO response-guided therapy

Antirétroviraux HIV et traitements antiHCV attention risque d'interactions

		SOF	SOF + Velpar	SOF + Velpar + Paritaprevir	SOF + Velpar + Paritaprevir + Delamanvir	SIM
NRTIS	Abacavir	◆				◆
	Emtricitabine					◆
	Lamivudine					◆
	Tenofovir					◆
NNRTIS	Efavirenz					●
	Etravirine					●
Protease inhibitors	Dolutegravir					◆
	Lopinavir					●
	Dolutegravir					◆
Entry/Integrase inhibitors	Elvitegravir/ciklitépivir/fémavir/rilpivirine		◆	●	■	●
	Elvitegravir/ciklitépivir/fémavir/rilpivirine/Tenofovir		◆	●	■	●
	Maraviroc	◆	◆	■	◆	◆
	Raltegravir	◆	◆	◆	◆	◆

Drug-Drug Interactions
www.hep-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

DRUG INTERACTION CHARTS

Access our comprehensive, user-friendly, free, drug interaction charts

CLICK HERE

Providing clinically useful, reliable, up-to-date, evidence-based information

UNIVERSITY OF LIVERPOOL HEP iChart

Welcome to Liverpool HEP iChart

Providing summary data of drug interactions. Full details available at www.hep-druginteractions.org

Sponsors

Start Drug Interactions

Disclaimer

Egypt – Sharm el Sheik

We offer a great variety of solutions to transform your medical travel in an unforgettable enjoyable vacation, healthy, inspiring, relaxing, affordable.

By implementing 5 key service coverage targets, 7.1 million deaths would be averted between 2015 and 2030 at the cost of 11.9 billion USD

Target areas			Baseline 2015	2020 target	2030 target
Service coverage	Prevention	① Three-dose hepatitis B vaccine for infants (coverage %)	82%	90%	90%
		② Prevention of mother-to-child transmission of HBV: hepatitis B birth-dose vaccination or other approaches (coverage %)	38%	50%	90%
	③ Blood and injection safety (coverage %)	Blood safety: donations screened with quality assurance	89%	95%	100%
		Injection safety: use of engineered devices	5%	50%	90%
		④ Harm reduction (sterile syringe/needle set distributed per person per year for people who inject drugs [PWID])	20	200	300
	⑤ Treatment	5a. Diagnosis of HBV and HCV (coverage %)	<5%	30%	90%
	5b. Treatment of HBV and HCV (coverage %)	<1%	5 million (HBV) 3 million (HCV)	80% eligible treated	
Impact leading to elimination	Incidence of chronic HBV and HCV infections		6–10 million	30% reduction	90% reduction
	Mortality from chronic HBV and HCV infections		1.46 million	10% reduction	65% reduction

Hépatite C : remboursement sans restriction des nouveaux médicaments pour toutes les personnes concernées

Berne, 19.09.2017 - L'OFSP lève les restrictions concernant le remboursement des médicaments EPCLUSA et HARVONI. En contrepartie, Gilead est disposé à accepter des baisses de prix conséquentes. À partir du 1er octobre 2017, toute personne souffrant d'une hépatite C chronique pourra donc être traitée, quels que soient le type de virus et le stade d'avancement de la maladie. L'OFSP estime que les coûts supplémentaires seront limités malgré un doublement du nombre de traitements.

Jusqu'au 1er juillet 2017, l'assurance obligatoire des soins (AOS, assurance de base), pour des raisons médicales et économiques, n'a remboursé les nouveaux médicaments contre l'hépatite C, efficaces et très chers, que lorsque la maladie était à un stade intermédiaire au niveau hépatique ou qu'elle présentait des symptômes extra-hépatiques.

Au 1er juillet 2017 et au 1er septembre 2017, cette limitation a pu être levée pour les deux premiers médicaments, ce qui a permis de les utiliser pour traiter 63 % des personnes infectées. ZEPATIER, de Merck Sharp & Dohme, et la combinaison VIEKIRAX + EXVIERA, d'AbbVie, ont donc été les deux médicaments remboursés sans restriction à disposition pour traiter les personnes infectées par les génotypes 1 et 4 du virus.

Au 1er octobre 2017, les limitations seront également levées pour les médicaments HARVONI et EPCLUSA. HARVONI permet de traiter les personnes souffrant d'une hépatite C chronique infectées par le génotype 1 du virus ; EPCLUSA est efficace contre tous les génotypes 1 à 6. Ainsi, à l'avenir, toutes les personnes infectées pourront être traitées avec les nouveaux médicaments indépendamment du génotype et du stade d'avancement de la maladie. La levée de la limitation résulte des discussions de l'OFSP avec Gilead qui ont permis de fixer des prix économiquement viables pour HARVONI et EPCLUSA.