

Hépatite C chronique

Experts: Prof F. Negro
Dr M. Rougemont
Animateur : Dr M Besson
Colloque de MPR 18 juin 2014

Cas 1 au cabinet

- Mr M. âgé de 52 ans, connu pour une HTA, des lombalgies chroniques
- Vous consultez pour contrôle annuel et premier contact de plaintes spontanée. Pas
- TT: lisinopril 10 mg/j, Ibuprofène, paracétamol en réserve
- Habitudes: OH 2-3 verres de vin/j, ancienne consommation festive de cocaïne sniffée en soirée
- Marié, employé commerce, deux enfants.
- Examen clinique sp
- FSC: Macrocytose sans anémie, thrombopénie 130 G/l
- ASAT / ALAT/ GGT / discrètement perturbés.
- Bili, phosp alcaline et quick sp.

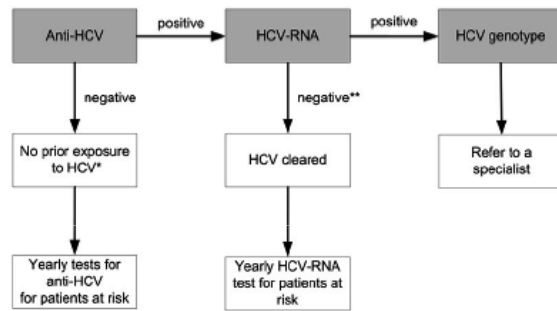
Cas 1 au cabinet

- Quels autres éléments anamnestiques seraient utiles à connaître?
- Proposez-vous un dépistage HCV?
- Si oui, par quels tests et dans quelle séquence?

Quelle population cible pour le screening de l'hépatite C ?

Medical
Recipients of clotting-factor concentrates and blood products before 1987
Recipients of blood transfusions before July 1992
Recipients of solid-organ transplants before July 1992
Patients who are undergoing or have undergone haemodialysis
Persons with HIV infection
Persons with HBV infection
Persons who have received repeated percutaneous injections
Persons who have had invasive medical and paramedical or dental work in settings with high prevalence or poor infection control practices
Demographic
Persons and migrants born or having lived in regions of high HCV endemicity
Behavioural
Persons who inject or have ever injected drugs (injection drug users)
Persons who use or have ever used intranasal drugs
Men who have sex with men
Household members or sexual partners of persons with HCV infection
Occupational
Healthcare workers at risk for occupational exposure to blood or blood-contaminated body fluids
Healthcare workers after exposure to blood or blood-contaminated body fluids (e.g. needlestick injury)
Public-safety workers at risk for occupational exposure to blood or blood-contaminated body fluids
Others
Persons with imprisonment history
Persons with body piercings or tattoos if being performed in poor hygienic environments
Children of HCV-infected mothers
Persons with accidental needlestick injury in public places (e.g. park or street)

Séquence pour le diagnostic



* HIV-HCV coinfectd patients (especially those with low CD4 counts) and patients with very recent exposure (e.g. IDUs) to HCV may have HCV antibody titers below the detection limit and should be tested for HCV RNA.

** Two consecutively conducted negative tests to exclude transient decline in viral level below the detection limit.

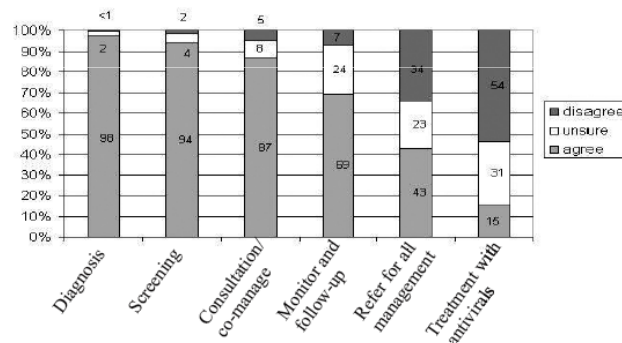
Fretz R, SMW, May 2013

Cas 1 suite

- Résultats du dépistage de l'hépatite C:
 - Anticorps anti-HCV IgG +
 - PCR HCV RNA: positive à 230'000 UI/ml
 - Génotype 1a
- Comment poursuivez-vous la prise en charge?
- Comment complétez-vous le bilan?

Rôle du MPR dans la prise en charge de l'hépatite C

Family Physicians' Beliefs About Appropriate Roles of Family Physicians in Caring for Patients With Hepatitis C



Clark EC, Fam Med 2005;37(9):644-9)

Evaluation: anamnèse suite

Symptômes liés à l'infection chronique:

fatigue, nausées, perte d'appétit, perte pondérale, arthralgies...

myalgie:

Événements suggestifs d'une maladie du foie avancée ou décompensation (HDH, ascite, encéphalopathie)

Autres co-morbidités influençant l'évolution de la maladie:

- Surpoids pondéral? Obésité?
- Risque CV global

Evaluation: anamnèse suite

Comportement à risque persistant ? (hétéro ou réinfection)

- Utilisation drogues IV
- Partage matériel de consommation de drogues
- Rapport MSM

Comorbidités psychiatriques ? (adhérence et EIs)

Hépatotoxiques ? (rapidité d'évolution et interactions)

- Antalgiques: AINS, Paracétamol
- Autres médicaments: prescrit ou accès libre
- Phytothérapie, médecine traditionnelle
- Consommation OH (AUDIT), cannabis, BDZ

Evaluation: examen clinique

Signes cliniques de cirrhose:

- Ictère
- érythème palmaire
- télangiectasies
- gynécomastie
- splénomégalie
- ascite
- flapping tremor

• Manifestations extrahépatiques:

- Cryoglobulinémie mixte: Purpura palpable, hyperpigmentation jambes, HTA, polyneuropathie
- Diabète

• Signes de sevrage ou de stigmates OH

• Traces d'injections récentes

Evaluation initiale: le labo

Table 2. Initial Tests to Assess Chronically Hepatitis C Virus-Infected Patients

Test	Purpose
All patients	
Comprehensive metabolic panel	Liver function, including synthetic function
Complete blood count	Assess for possible cirrhosis (thrombocytopenia)
Prothrombin time / International normalized ratio	Synthetic function
Anti-HAV, HBsAg, anti-HBc, anti-HBs	Immunity against Hepatitis A and B and need for vaccination Screen for HBV coinfection
HIV	Screen for HIV coinfection
Anti-nuclear antibody	Screen for concurrent autoimmune hepatitis
25-hydroxy-vitamin D3 level	Screen for vitamin D deficiency
Drug screen	Screen for substance abuse
AUDIT-C	Screen for unhealthy alcohol consumption
Abdominal ultrasound	Screen for hepatic tumors, ascites
Transient elastography (Fibroscan®)*	
Specialized serum tests (fibrotest or enhanced liver fibrosis test)	

Tests additionnels:

- Dépistage diabète / résistance à l'insuline (HOMA)
- Bilan martial
- Electrophorèse des protéines
- Sérologies auto-immunes
- Alpha-1 antitrypsine
- Céruloplasmine
- Bilan lipidique complet (risque CV)

Utilisation des tests non-invasifs (TNI)

- But: Différencier les patients sans (ou peu) de fibrose (F0-F1) de ceux avec fibrose significative (F2-F4), potentiellement éligible au traitement.
- On distingue principalement 2 types de tests:
 - **Marqueurs sanguins**, pouvant se combiner en Scores
 - **Marqueur physique** (fibroscan)
- Leur combinaison (score + Fibroscan) augmente la performance diagnostic (AUC ~ 0.9)
- Ces TNI peuvent éviter une PBF chez les patients:
 - En cas de crainte non modifiable de la PBF
 - Sans cofacteurs associés (excepté VIH)
 - Si les 2 types de test sont congruent

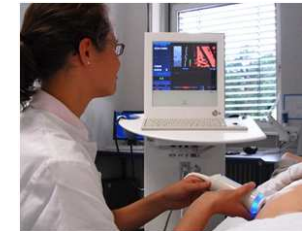
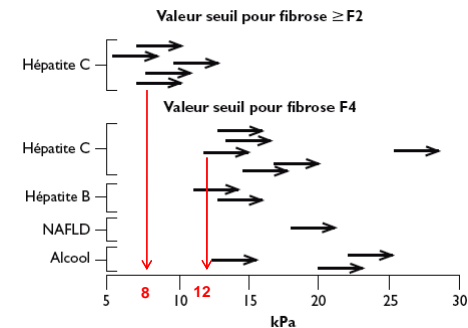
Les marqueurs sanguins

- Ce sont des produits de synthèse et de dégradation du collagène et des composants de la matrice extracellulaire pouvant indiquer le degré de fibrose hépatique.
- On distingue les **marqueurs directs**, en lien avec la synthèse ou la dégradation de la matrice extracellulaire et les **marqueurs indirectes**, conséquence d'une fibrose extensive sur la fonction hépatocellulaire
- Aucun n'est suffisamment performant pris isolément, raison pour laquelle il sont **combinés en Score**, dont les + utilisés sont:
 - Le **score APRI**: $\frac{\text{ALAT/ULN} \times 100}{\text{Nb Plaquettes}}$
 - Le **Fibrotest**, combinant GGT, haptoglobine, bilirubine, apolipoprotéine A1, alpha-2 macroglobuline
 - Le **Fibromètre**, combinant plaquettes, TP, ASAT, alphamacroglobuline, acide hyaluronique, urée, âge.

Restellini S, RMS 2012

Le fibroscan

- Méthode diagnostique récente, non invasive et non-irradiante, particulièrement bien étudiée dans l'hépatite C
- Basée sur le principe de l'ultrason, qui permet de quantifier l'élasticité tissulaire du foie à l'aide d'une sonde d'échographie modifiée, et d'en évaluer la fibrose.
- Meilleur dans les extrêmes: Fibrose débutante ou avancée



Limites des TNI

- En cas d'indication correcte, les TNI permettraient d'éviter le recours à la PBF dans 90% des cas
- Interprétation limitée en cas de Fibroscan et tests sériques discordants
- **Mauvaise performance dans les stades intermédiaires (F2-F3)**, avec une discordance avec le score Metavir dans 50%
- Fibroscan de performance limitée en cas d'ascite, de stéatose ou d'insuffisance cardiaque droite (stase)
- Un certain nombre de modifications physiologiques ou pathologiques influencent les marqueurs sériques: médicaments, alcool, syndrome inflammatoire, hémolyse, hépatite aigue, cholestase, maladies rhumatologiques
- Ne permettent pas de d'identifier les parts respectives de perturbations dans les causes mixtes (par ex stéatohépatite) et donc non indiquée chez les patients avec comorbidités hépatiques

Cas 1 suite

- Résultats du dépistage des tests non invasifs:
 - APRI score: 0.7
 - Fibroscan: 8 kPa
- US abdominal: pas de lésion focale, pas de signe d'hypertension portale, stéatose

Référer au spécialiste

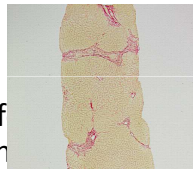
- Si le patient est anti-HCV+ et HCV RNA positif et il existe une indication au traitement
- Si le patient est *demandeur* d'un traitement, indépendamment de l'indication
- Si le bilan initial montre des résultats de tests non invasifs discordant ou dans la zone grise
- Si le patient montre des signes suggérant une cirrhose
- Si le bilan suggère la présence d'une maladie hépatique concomitante (p.ex. surcharge en fer, stéatose), indiquant la nécessité d'une PBF
- Si le patient est co-infecté avec l'HBV ou l'HIV

Ne pas référer au spécialiste

- Si le patient est anti-HCV+ mais HCV RNA négatif et les transaminases sont normales:
 - Répéter la détermination du HCV RNA 4-6 mois plus tard: si toujours négatif, rassurer le patient
 - CAVE: la guérison spontanée (ou induite par traitement antiviral) ne met pas à l'abri d'une réinfection !!

Cas 1 suite

- Le résultat de la PBF de ce patient montre:
 - Une score Metavir A2F2 (fibrose modérée)
 - Stéatose mixte de prédominance microvésiculaire, d'intensité modérée.
 - Signes de cytolyse récente.
- Le patient est très inquiet par ces résultats et veut absolument débuter un traitement au plus vite.
- Il ne veut en revanche pas entendre parler d'interf... ces amis ayant « perdu 10kg, tous ses cheveux et h... pour dépression »

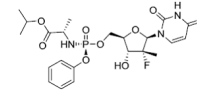


Indications au traitement

- Tous les patients atteints d'une hépatite C (jamais traités ou ayant essuyé un échec thérapeutique) devraient être évalués pour un traitement antiviral
- Priorité: fibrose avancée (Metavir F3 ou F4)
- Le traitement est **justifié** lors d'un score Metavir F2
- L'indication au traitement et le moment de son début doivent être personnalisés si le score Metavir est F0-F1

But du traitement

- Le but du traitement est l'éradication du HCV, afin d'arrêter l'évolution vers une cirrhose, le développement d'une insuffisance hépatique, d'un CHC, et de réduire la mortalité liée au foie
- Le patient est considéré comme étant guéri lorsque son HCV RNA est négatif 12-24 semaines après la fin du traitement (réponse virologique soutenue = RVS)
- Chez 99% des cas, la RVS est définitive, et est associée à une amélioration du pronostic



2014

Sofosbuvir (Sovaldi™)

Nucleotide polymerase inhibitor
400 mg qd, all genotypes
High barrier to resistance

Simeprevir (Olysio™)

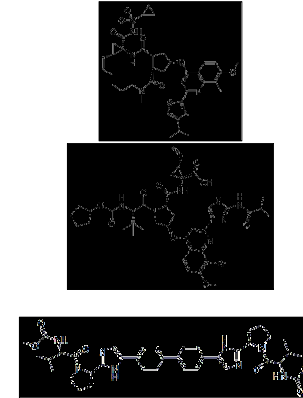
NS3/NS4A serine protease inhibitor
150 mg qd, genotypes 1 and 4
Low barrier to resistance

Faldaprevir

NS3/NS4A serine protease inhibitor
120-240 mg qd, genotypes 1, 2, 4, 5 and 6
Low barrier to resistance

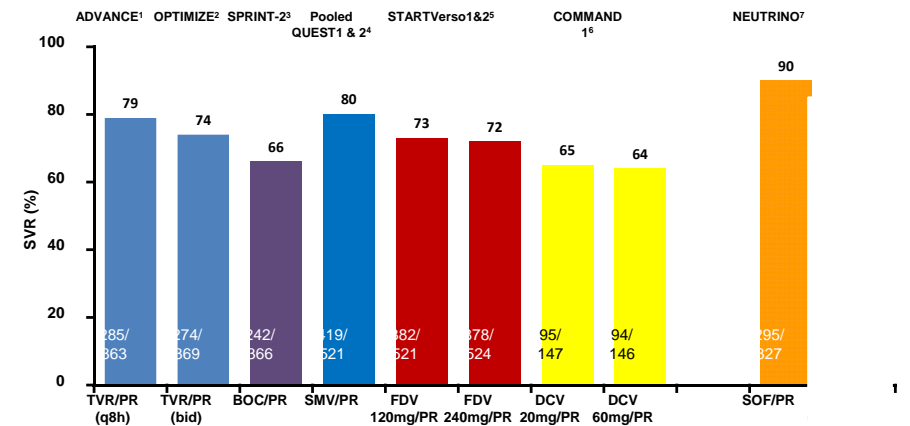
Daclatasvir (Daklinza™)

NS5A inhibitor
60 mg qd, all genotypes
Low barrier to resistance



Le scénario le plus banal: HCV-1,
jamais traité

IFN-based options for HCV genotype 1 treatment-naïve patients



1. Telaprevir EU SmPC; 2. Buti M, Gastroenterology 2014;146:744-53

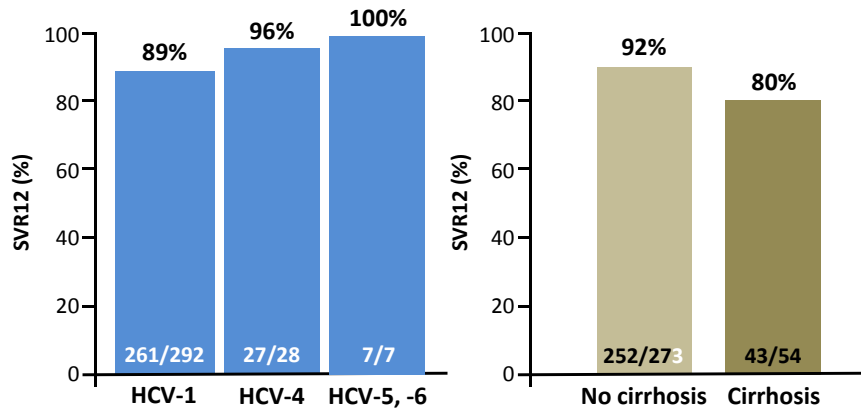
3. Boceprevir SmPC; 4. Jacobson J, et al. AASLD 2013. Poster 1122

5. Jensen DM, et al. AASLD 2013. Abstract 1088

6. Hézode, et al. AASLD 2012: Abstract 755; 7. Lawitz E, et al. N Engl J Med 2013;368:1878-87

P + R + sofosbuvir, 12 weeks (NEUTRINO study)

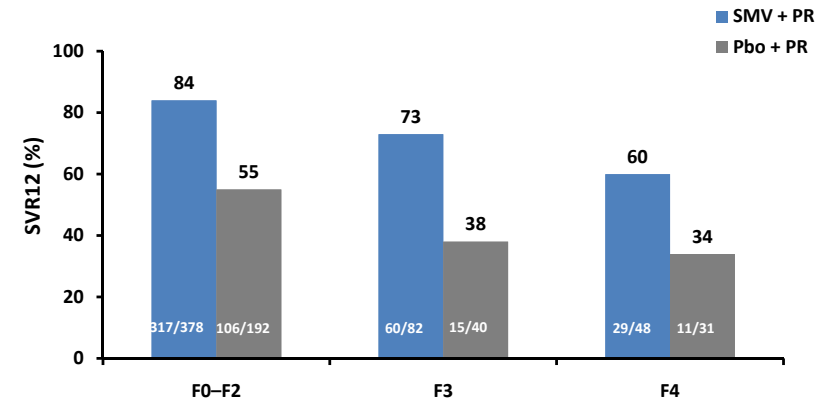
(HCV genotypes 1, 4-6; treatment-naïve)



LAWITZ *et al*, N Eng J Med 2013

SMV + PR: pooled QUEST 1 and 2

SVR by fibrosis stage



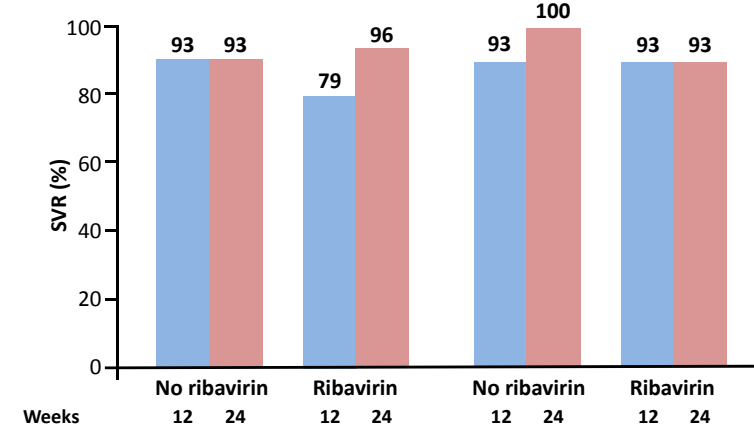
JACOBSON *et al*, AASLD 2013, Poster 1122

HCV-1, intolérants à l'IFN ou si l'IFN est contre-indiqué

SMV + SOF ± RBV in treatment-naïve and prior null responders, HCV-1 (COSMOS phase II study)

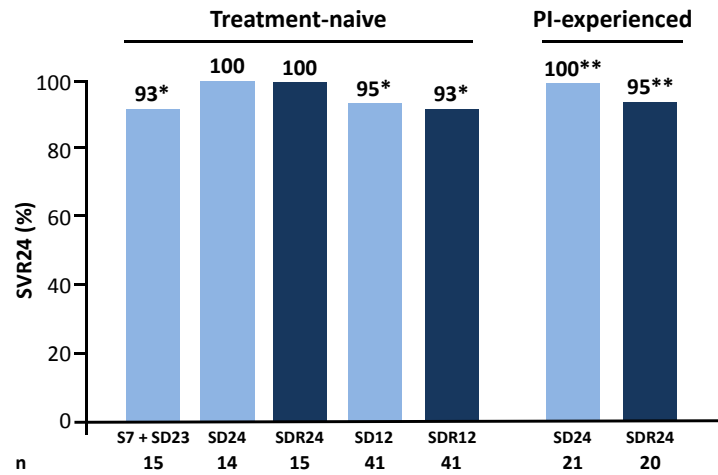
COHORT 1
NR, F0-F2 (n=80) SVR12

COHORT 2
Treatment-naïve + NR, F3-F4 (n=84) SVR12



SULKOWSKI *et al*, EASL 2014; LAWITZ *et al*, EASL 2014

Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirin in HCV-1 (126 naive + 41 PI-experienced; AI444040 phase II study, NO cirrhosis)



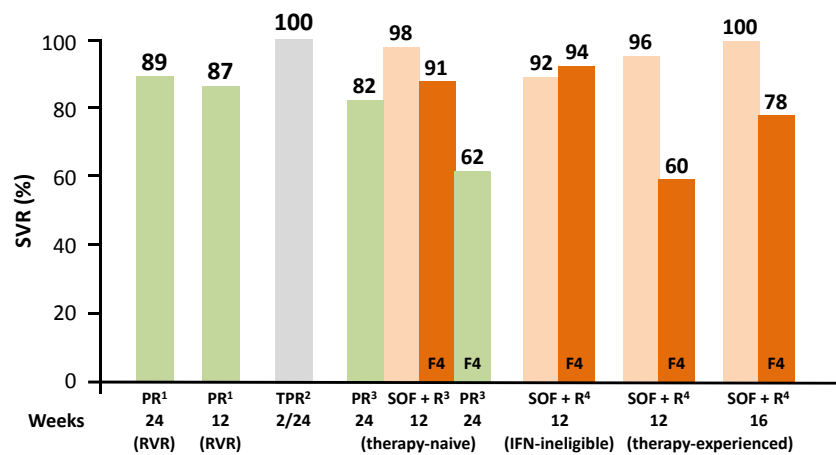
*Considering 4 SVR36 and 1 reinfection, true SVR = 99% (125/126)

**SVR12 available only; considering 1 SVR24, true SVR = 100%

SULKOWSKI *et al*, N Engl J Med 2014 Jan 16 [ePub ahead of print]

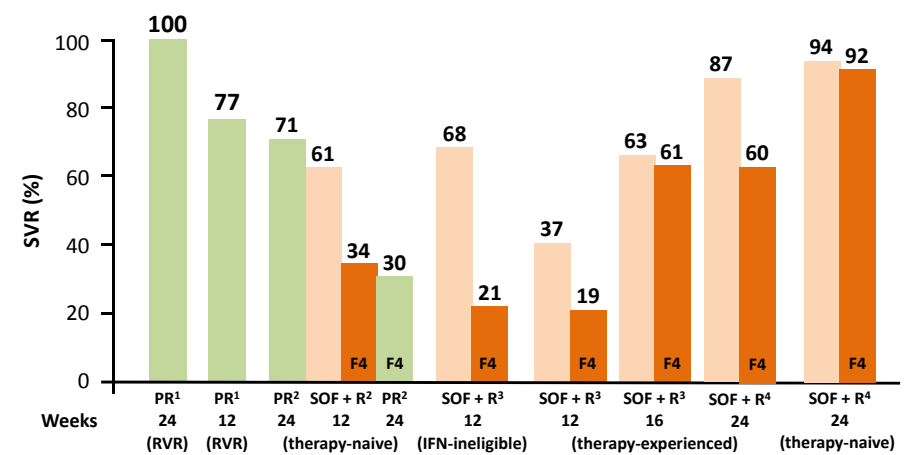
Autre génotype fréquent: HCV-2 et HCV-3

2014: the different options for HCV-2



1. MANGIA *et al*, N Engl J Med 2005;352:2609-17; 2. FOSTER *et al*, Gastroenterology 2011;141:881-9
3. LAWITZ *et al*, N Engl J Med 2013;368:1878-87; 4. JACOBSON *et al*, N Engl J Med 2013;368:1867-77

2014: the different options for HCV-3

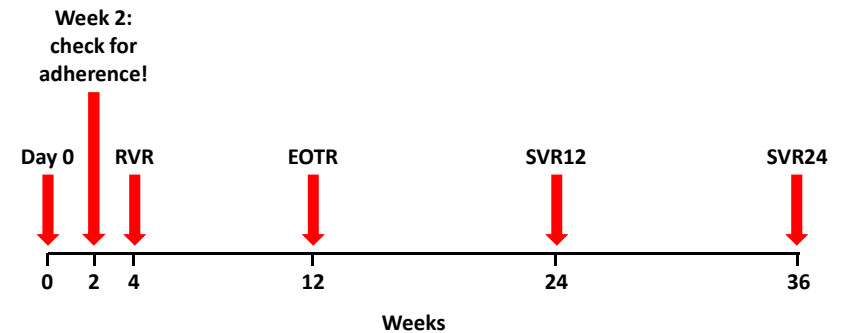


1. MANGIA *et al*, N Engl J Med 2005;352:2609-17; 2. LAWITZ *et al*, N Engl J Med 2013;368:1878-87
3. JACOBSON *et al*, N Engl J Med 2013;368:1867-77; 4. ZEUZEM *et al*, AASLD 2013, abs. 1085

Les traitements sans interféron, en peu de mots

- Très efficaces (RVS >90%)
- Presque pas d'effets secondaires
- Schémas thérapeutiques simplifiés
 - Courte durée, peu de comprimés
 - Pas besoin de surveiller la réponse pendant traitement
 - Peu d'influence de la part des caractéristiques au basal (cirrhose, HCV-3)
- Presque pas de résistance

HCV RNA monitoring using IFN-free regimens



Surveillance: patients virémiques non traités

Si pas de cirrhose:

- Bilan biologique une fois par an, avec Fibroscan

Si cirrhose:

- Surveillance échographique + AFP de CHC tous les 6 mois
- OGD si signes d'hypertension portale
- Attention aux signes de décompensation

Pour tous les patients:

- Contrôle des cofacteurs de progression

Surveillance: patients avec RVS

Si pas de cirrhose:

- HCV RNA 24 semaines après la fin du traitement, ensuite stop

Si cirrhose:

- Poursuivre la surveillance échographique + AFP de CHC tous les 6 mois (surtout si homme, >60 ans)
- Correction des cofacteurs de progression (CAVE: diabète, obésité, alcool, cannabis)

Any IVDU paraphernalia – if shared – can transmit HCV

Aiguilles
Seringues
Cuillères
Filtres (e.g. coton)
Eau de mixte
Tampons alcoolisé
Paille à sniff....



HAGAN *et al*, Am J Public Health 2001;91:42-6

Transmission sexuelle de l'HCV: normalement pas de problème!

- Etude transversale sur 500 couples monogames, hétérosexuels, cas index HCV négatifs et leur conjoint (prévalence HCV 4%)
- Durée médiane d'activité sexuelle de 15 ans (2-52)
- 8,377 personne-année d'observation
- 9 couples avaient des génotypes/sérotypes concordant
- Séquences virales compatibles avec une transmission intraconjugale chez 3 couples (0.6%)
- Taux d'incidence de transmission HCV par contact sexuel: 0.07% par année (95% CI 0.01-0.13) (1 par 190,000 contacts sexuels)
- Pas de pratiques sexuelles particulières chez les couples dont le cas index avait séroconverti

TERRAULT *et al*, Hepatology 2013;57:881-9

**Messages aux couples sérodiscordants
mais monogames:
ne changez surtout pas vos habitudes**

Transmission sexuel de l'hépatite C: Chaque règle a ses exceptions...

- La propagation de l'hépatite C s'est répandue chez les HSH séropositif pour le VIH, avec 85% des nouvelles infections apparaissant après 1996¹
- L'incidence de l'HCV a depuis lors augmenté de ~20x:
 - 0.23 (95% credible interval [CrI], .08-.54) par 100 py (1998)²
 - 4.09 (95% CrI, 2.57-6.18) par 100 py (2011)²
- Les facteurs prédisposant à une séroconversion HCV:
 - Utilisation sporadique du préservatif²
 - Antécédent de syphilis²
 - Rapports anaux non protégés avec partenaires multiples³

¹VAN DE LAAR *et al*, Gastroenterology 2009;136:1609-17

²WANDELER *et al*, Clin Infect Dis 2012;55:1408-16

³COTTE *et al*, Gastroenterol Clin Biol 2009;33:977-80

Références

- <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C>
- <http://www.cdc.gov/hepatitis/C/PatientEduC.htm>
- Bräu N, Clinical Infectious Diseases 2013;56(6);853
Evaluation of the Hepatitis C Virus–Infected Patient: The Initial Encounter
- Restellini S, Rev Med Suisse 2012; 8:1411
Les tests non invasifs de fibrose vont-ils remplacer la biopsie hépatique ?
- www.hcvguidelines.org
- Fretz R, Swiss Med Wkly : [10.4414/smw.2013.13793](https://doi.org/10.4414/smw.2013.13793)