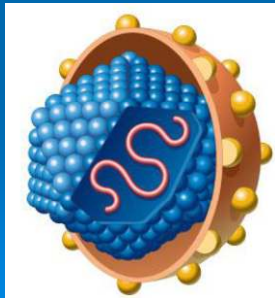


Hépatites virales chroniques

Mise à jour thérapeutique

6 mars 2019



Expert: Dr M. Rougemont
Animateur : Dre P. Della Santa

PLAN DE LA PRESENTATION

1. Données épidémiologiques (Suisse)
2. Considérations sur le dépistage (MPR)
3. Bilan clinique et paraclinique
4. Quand et comment référer au spécialiste?
5. Traitement: indications, nouveautés et suivi

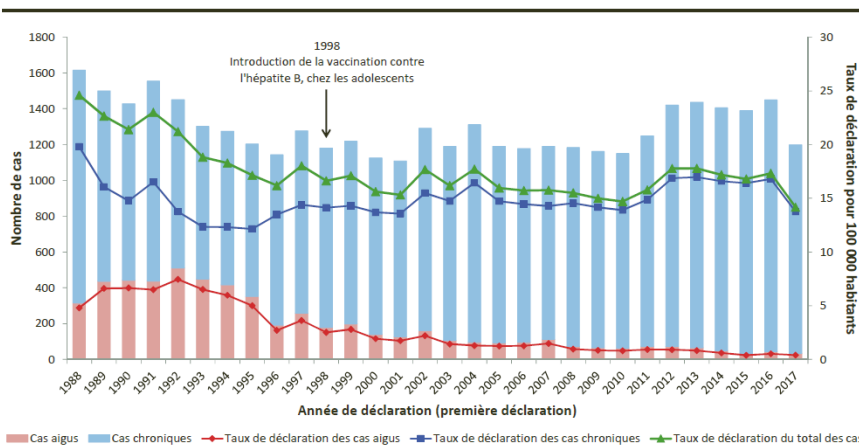
La situation de l'hépatite B en Suisse

- Prévalence:
 - HBsAg : 0,53% (env. 44'100 personnes)
 - anti-HBc : 3,81% (env. 317'000 personnes)
- Incidence à la baisse (50 cas rapportés/an d'hépatite aiguë B)
- Apport de l'immigration: 82,4% des cas chroniques sont nés à l'étranger
- Proportion de patients identifiés: ~80%
- Proportion d'infections chroniques (porteurs inactifs): ~75%?
- Proportion de patients traités: <10%

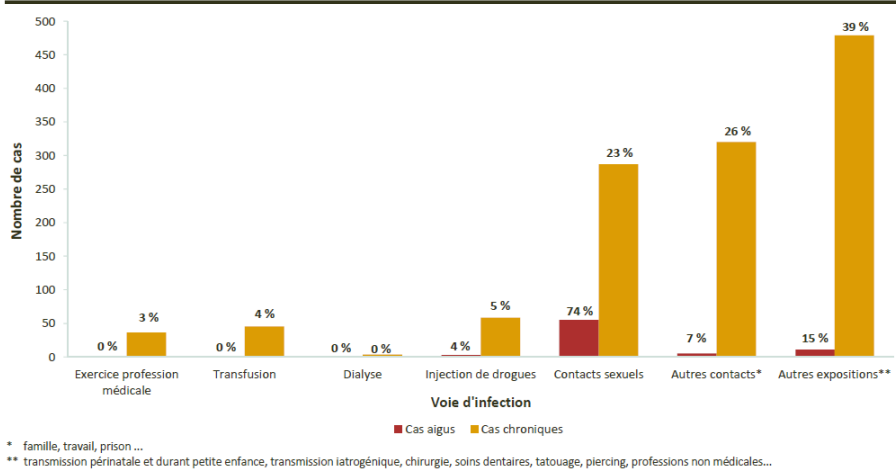
<https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/service/publikationen/forschungsberichte/forschungsberichte-uebertragbare-krankheiten/situationsanalyse-hepatitis.html>
 SCHÄTTI C, et al, communication personnelle
 Polaris Observatory, 2017

La situation de l'hépatite B en Suisse

Cas déclarés d'hépatite B aiguë et chronique avec taux de déclaration correspondants, par année, Suisse, 1988-2017



Cas d'hépatite B aiguë et chronique en CH, par voie d'infection présumée 2014–2017

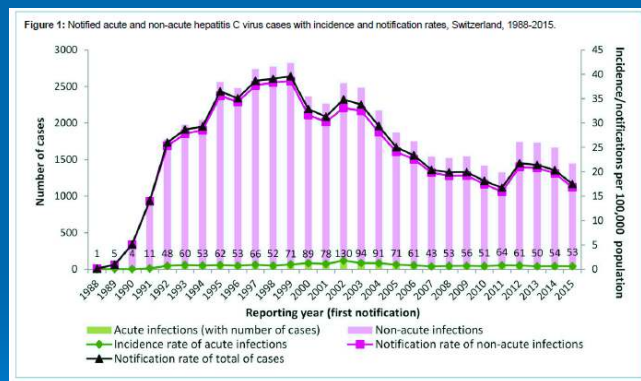


* famille, travail, prison ...

** transmission périnatale et durant petite enfance, transmission iatrogénique, chirurgie, soins dentaires, tatouage, piercing, professions non médicales...

OFSP-Bulletin 35 2018

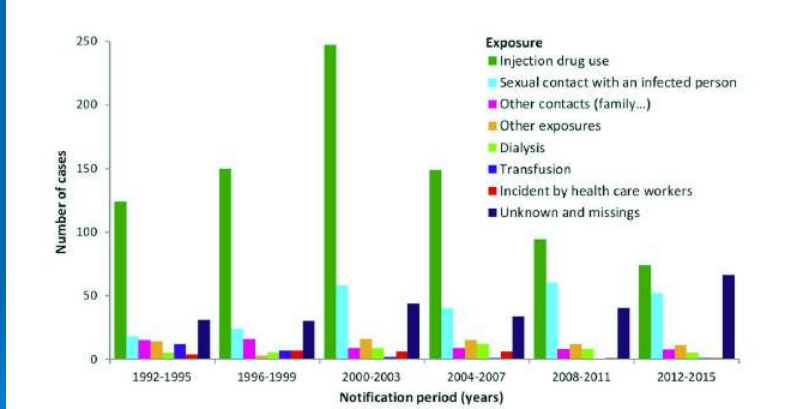
HCV, évolution des cas rapportés 1988-2015



JL Richard, Swiss Med Wkly. 2018;148

Cause présumées d'hépatite C aigue entre 1992-2015

Figure 4: Numbers of acute hepatitis C virus cases by exposure and notification period, Switzerland, 1992-2015. Other exposures cover especially exposure by medical injections, surgery, dental care, tattooing or perinatal transmission.



JL Richard, Swiss Med Wkly. 2018;148

Combien de personnes sont porteuses du VHC en Suisse?

	Total estimé
Anti-HCV+, population à bas risque (2015)*	58'000
HCV RNA+, population à bas risque**	~46,230
HCV RNA+, population à haut risque (PWID)***	4,270
HCV RNA+, à haut risque (non-PWID)*	~800
Traitées et guéries à la fin du 2017****	~16,700
Décédées*	~4,000
Nouvelles infections (aiguës + immigration)	~900 par an
Pool virémique résiduel (fin 2017)	30,600 – 32,400

*Analyse de la situation (KEISER *et al* 2017); **Anti-HCV+ x 0.797 (ARMSTRONG *et al* 2006)

42% of 10,160 (BRUGGMANN *et al* 2017); *Analyse de la situation (KEISER *et al* 2017), en assumant 2000 traitements/an

Cas N° 1: Mr M. 1994

- Né en Côte-d'Ivoire, adopté en Suisse, étudiant
- Consulte pour consommation OH problématique (environ 1.5 litre de bière par jour les vendredis, samedis et dimanches)
- Cannabis: 2-3 joints par jour
- Tabac: 2-3 cigarettes par jour
- Cocaïne en sniff occasionnelle, jamais injecté de drogues
- Rapports sexuels hétéro, toujours protégés

Question: qui d'entre vous le dépisterait pour

Hépatite B?

Hépatite B?

VIH?

Les trois?

Dépistage des hépatites virales en CH (OFSP)

1) Dépistage systématique de:

- Femmes enceintes (HBV)
- Donneurs de sang (HIV/HBV/HCV)
- PWID dans programmes de substitution(HIV/HBV/HCV)
- Cohorte Suisse VIH (HBV/HCV)

2) Provider-Initiated Counselling and Testing (PICT) pour la population générale, pas de dépistage universel ni de «birth cohort»

3) Nécessité d'évaluer d'évaluer et d'améliorer l'implémentation de ce PICT de discuter d'élargir le dépistage à d'autres groupes (personnes à risques «cachés»): femmes enceintes, prisons, accueil migrants...

OFSP: Analyse de la situation des hépatites B et C en Suisse (KEISER *et al* 2017)

PICT selon l'OFSP

Table 1: Populations at risk of hepatitis B virus (HBV) infection.
A. Clinical signs or symptoms of hepatitis
Persons with elevated liver enzymes (transaminases)
Persons with clinical signs or symptoms of hepatitis
Patients with liver cirrhosis, fibrosis or hepatocellular carcinoma
B. Risk factors
Medical
Persons who have chronic liver disease
Persons who are undergoing or have undergone haemodialysis
Persons with HIV or other sexually transmitted infections
Persons with HCV infection
Patients before or during immunosuppressive treatment or chemotherapy
Recipients of organ transplants and blood products
Demographic
Persons and migrants born or having lived during childhood in geographic regions with HBsAg prevalence ≥2%
Persons and migrants visiting their relatives in geographic regions with HBsAg prevalence ≥2%
Behavioural
Families and household members of persons infected with HBV
Sexual partners of persons infected with HBV
Heterosexual persons with multiple sex partners
Men who have sex with men
People who inject or have ever injected drugs (injection drug users)
Long-stay travellers with contact with the local population in geographic regions with HBsAg prevalence ≥2%
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 of occupational exposure to blood or blood-contaminated body fluids
Staff in psychiatric institutions or residents of welfare institutions for mentally disabled persons
Others
Newborns of HBV-infected mothers
Patients in psychiatric institutions or residents of welfare institutions for mentally disabled persons
Persons with imprisonment history
Persons with body piercings or tattoos if performed in poor hygienic environments
Victims of rape
Persons with accidental needlestick injury in public places (e.g. park or street)
From references [3, 11, 50, 55, 56], modified.
HBsAg = hepatitis B virus surface antigen, HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus.

Table 2: At-risk populations for hepatitis C virus (HCV) infection.
A. Clinical signs or symptoms of hepatitis
Persons with elevated liver enzymes (transaminases)
Persons with clinical signs or symptoms of hepatitis
Patients with liver cirrhosis, fibrosis or hepatocellular carcinoma
B. Risk factors
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
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)

Fretz R, SMW, May 2013

Mais...

1. Facteurs de risques multiples et différents pour HBV, HCV, HIV complexifiant la tâche du clinicien
2. Anamnèse délicate et souvent biaisée pour l'évaluation des patients à risque: Biais de rappel, désirabilité sociale etc
3. Une proportion importante des patients infectés ignorent leur diagnostic, élargissement du dépistage est une des priorité pour objectifs OMS à l'horizon 2013
4. Les groupes à risque évidents sont déjà dépistés dans le cadre de programme spécifique (IDU, MSM HIV+...)
5. Proportion des patients détectés positifs SANS facteurs de risque traditionnels en augmentation ces dernières années

Dépistage: Pour une approche pragmatique?

1. **Chez les patients à faible risque,**
on dépiste 1x pour HIV/HBV/HCV
2. Dépistage à répéter chez les patients à plus haut risque:
 - Consommateurs de drogue (pas seulement IDU)
 - Comportements sexuels à risque
 - Nouvelle exposition à risque
 - Nouvelle perturbation des transaminases inexplicée

Cas N° 2: Mr D. 1965

Cuisinier, marié, deux enfants, passé trouble,
« a fait pas mal de conneries quand il était jeune »

Connu pour HTA, RGO traités

Dépistage de l'hépatite C positif (HIV/HBV nég):

- Anticorps anti-HCV IgG +
- PCR HCV RNA: positive à 230'000 UI/ml
- Génotype 1a

➤ Comment complétez-vous le bilan?

Patient avec HCV chronique: évaluation initiale

- 1) **Anamnèse complète:** sexuelle, addictologique, psychiatrique, co-médication
- 2) **Examen clinique:** signes cliniques de cirrhose, stigmates OH ou d'IDU
- 3) **Evaluation du degré de fibrose hépatique:**

All patients	Abdominal ultrasound	Screen for hepatic tumors, ascites
Comprehensive metabolic panel	Liver function, including synthetic function	
Complete blood count	Assess for possible cirrhosis (thrombocytopenia)	Assess necroinflammation, fibrosis stage, concurrent steatosis and iron overload
Prothrombin time / International normalized ratio	Synthetic function	Alternatives to liver biopsy to assess liver fibrosis Transient elastography (Fibroscan®)*

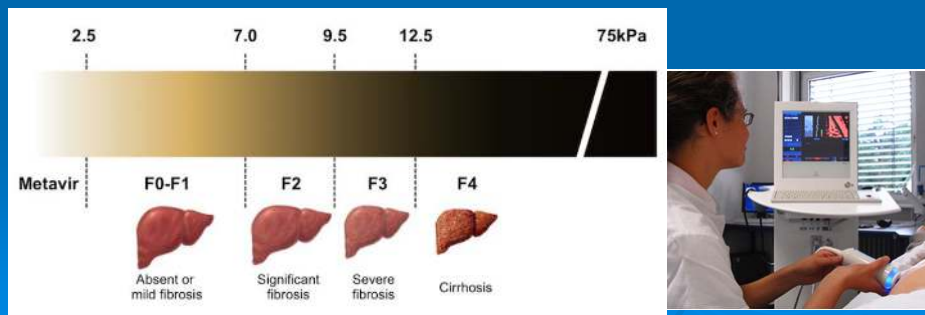
4) Bilan étiologique élargi et co-facteur de progression de la fibrose

- Anti-HAV
- HBsAg, anti-HBc, anti-HBs
- HIV
- CDT
- Ferritine
- Sérologies auto-immunes: ANA, Ac antiADN natif, Anti-Mitochondries, Anti-LKM, Antimuscles lisses
- Alpha-1 antitrypsine
- Céruloplasmine

Bräu CID 2013

Le fibroscan

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



Le fibroscan

- Méthode de choix par rapport aux marqueurs sanguins non-invasifs (mieux étudiés et remboursé)
- Moins fiables si consommation OH ++ récente ou pas fait à jeun
- Disponibilités à GE:
 - HUG (Secretariat.Endoscopie@hcuge.ch)
 - Centre d'Imagerie d'Onex
 - Institut d'Imagerie Médicale (Jean-Violette)
 - Gastro-entérologue privé

Cas N° 2: Mr D. 1965, suite...

- Consommation OH environ 4-5 Unités OH/j
- Co-médication: Pantoprazol, Atacand
- Examen clinique normal
- FSC aligné, ASAT, ALAT discrètement perturbés, INR 1
- CDT 2%
- US abdo montrant une discrète stéatose hépatique, pas de nodule suspect, Fibroscan à 7.2 kPA

Que faites-vous?

- A. Vous rassurez le patient: votre foie ne va pas si mal!
- B. Vous le reconvoquer dans 6 mois pour refaire les tests, en lui prescrivant une abstinence OH absolue!
- C. Vous le référer au Professeur Negro pour introduire un traitement antiviral au plus vite
- D. Vous lui prenez rendez-vous en gastroentérologie au HUG pour une PBF

Les indications au traitement de l'hépatite C

(recommandations européennes 2017)

TOUS les patients atteints d'une hépatopathie chronique compensée ou décompensée due au VHC (jamais traités auparavant et/ou en échec thérapeutique) DOIVENT être considérés pour un traitement

ACCES UNIVERSEL

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. J Hepatol 2017;66:153-194

Expansion of Treatment for Hepatitis C Virus Infection by Task Shifting to Community-Based Nonspecialist Providers: A Nonrandomized Clinical Trial

Sarah Kattakuzhy, MD; Chloe Gross, RN; Benjamin Emmanuel, MPH; Gebeyehu Teferi, MD; Veronica Jenkins, MD; Rachel Silk, RN, MPH; Elizabeth Akoth, RN, MS; Aurielle Thomas, BA; Charisse Ahmed, BS; Michelle Espinosa; Angie Price, CRNP; Elana Rosenthal, MD; Lydia Tang, MD; Eleanor Wilson, MD, MS; Soren Bentzen, PhD; Henry Masur, MD; Shyam Kottihalli, MD, PhD; and the ASCEND Providers *
 Article, Author, and Disclosure Information

SVR, by Subgroup

Subgroup	Patients, n/N	SVR (95% CI), %
Overall	516/600	86.0 (83.0–88.7)
Provider type		
NP	134/150	89.3 (83.3–93.8)
PCP	139/160	86.9 (80.6–91.7)
Specialist	243/290	83.8 (79.0–87.8)

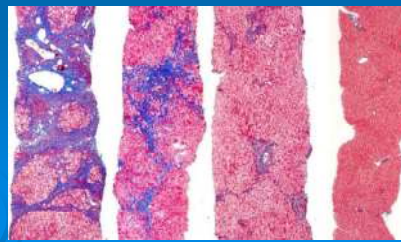
- 600 patients assignés de manière non randomisés à:
 - Spécialistes
 - Généralistes
 - Infirmières cliniques
- Patients avec cirrhose et co-infection VIH inclus
- Pas de différence de taux de guérison entre les différents type de soignant
- Taux de SVR «real life», liés aux LTFU après fin de tx

Référez au spécialiste

- Maladie hépatique avancée: F4 ou cirrhose
- Echecs préalable de traitement antiviral
- Présence d'une autre maladie hépatique concomitante (p.ex. surcharge en fer, stéatose), indiquant la nécessité d'une PBF
- Co-infection avec autre hépatite virale ou VIH, nécessitant une prise en charge infectiologique
- Facteur de progression de la fibrose hépatique devant être pris en charge à long terme: obésité, OH chronique
- Autres cas à présenter sur dossier au consilium hépatites HUG: mathieu.rougemont@hcuge.ch
aude.nguyen@hcuge.ch

Les buts du traitement de l'hépatite C

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



Courtesy: Prof. Negro, colloque du Mardi, 2018

Les coûts estimés du VHC (CH 2030)

	Estimation (Milliards de CHF)
Coûts directs¹	0.9 – 1.75
Coûts estimés pour traiter tous les patients virémiques (~31,500 patients x 31,000 CHF)	~0.99
Coûts indirects²	5 – 9.9

Régime	RVS moyenne (95% CI)	Coût moyen pour une RVS (USD) (95% CI)
IFN-α, monothérapie	12 (5 – 19)	81,026 (74,128 – 87,925)
IFN-α et RBV	35 (28 – 41)	65,018 (58,120 – 71,916)
pegIFN-α et RBV	48 (44 – 52)	72,013 (68,030 – 75,996)
First PI, pegIFN-α et RBV	75 (71 – 79)	61,151 (57,169 – 65,134)
DAA ± pegIFN-α et RBV	96 (92 – 100)	65,422 (61,440 – 69,405)
Régime pangénotypique	99 (95 – 100)	31,382 (31,068 – 32,703)

1. MULLHAUPT *et al*, PLoS One 2015;10:e0125214 and 50% prevalence sensitivity analysis
2. VIETRI *et al*, BMC Gastroenterology 2013, 13:16

Antiviraux à Action Direct (DAA)

- 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
- Peu d'interactions, mais à vérifier: <https://www.hep-druginteractions.org/>

Courtesy: Prof. Negro, colloque du Mardi, 2018

Traitement HCV 2019

Table 1. Recommended treatment options for patients with chronic hepatitis C.
A. Treatment-naïve patients

Genotype	Non-cirrhotic 8 semaines	Cirrhotic 12 semaines
1a	VEL/SOF for 12 wks GLE/PIB for 8 wks	VEL/SOF for 12 wks GLE/PIB for 12 wks
1b	GZR/EBR for 12 wks ¹ VEL/SOF for 12 wks GLE/PIB for 8 wks	GZR/EBR for 12 wks VEL/SOF for 12 wks GLE/PIB for 12 wks
2	VEL/SOF for 12 wks GLE/PIB for 8 wks	VEL/SOF for 12 wks GLE/PIB for 12 wks
3	VEL/SOF for 12 wks GLE/PIB for 8 wks	VEL/SOF ± RBV for 12(-24) wks ² GLE/PIB for 12 wks VOX/VEL/SOF for 12 wks
4	VEL/SOF for 12 wks GLE/PIB for 8 wks	VEL/SOF for 12 wks GLE/PIB for 12 wks
5 and 6	VEL/SOF for 12 wks GLE/PIB for 8 wks	VEL/SOF for 12 wks GLE/PIB for 12 wks

VEL/SOF:
Epclusa®

GLE/PIB:
Maviret®

GZR/EBR:
Zepatier®

Treatment of Chronic Hepatitis C: SASL-SSI Expert Opinion Statement (08.2018)

Surveillance: patients avec RVS

Si pas de cirrhose:

- HCV RNA 12 et 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)

Retour au cas N° 1 Mr M. 1994

- **Dépistage HBV positif:** AgHBs +, anti-HBs -, anti-HBc +
- Hb 151g/l, plaquettes 418 G/l, leucos 4.9 G/l
- ASAT 15U/l, ALAT 34U/l, GGT 39U/l, bili totale 6.3umol/l
- ADN HBV 680 UI/ml
- HIV -, anti-HCV -
- US adominal sp, Fibroscan 5.4 kPa

- **Traitement? Suivi?**

Quels sont les buts du traitement de l'hépatite B?

- Réduire la charge virale circulante, ce qui correspond à une réduction du nombre des hépatocytes infectés et de l'inflammation associée, afin d'améliorer la qualité de vie, arrêter la progression de la maladie vers la cirrhose et le carcinome primaire du foie, et réduire la mortalité
- Idéalement, éradiquer l'HBsAg (**rare!**)
- De façon plus réaliste, Chez les HBeAg+, séroconversion à anti-HBe et suppression stable de la multiplication virale

Chez la plupart des patients, le traitement est à vie!

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on HBV, J Hepatol 2017;67-370-98

Indications au traitement de l'hépatite B

- 1) Tous les patients atteints d'une hépatite chronique B, ayant un ADN viral B >2,000 IU/ml, des transaminases (ALAT) élevées et/ou une necroinflammation hépatique modérée ou une fibrose, devraient être traités
- 2) Les patients avec cirrhose compensée ou décompensée doivent être traités quel que soit le niveau de la charge virale et même si les ALAT sont normales
- 3) Les patients avec ADN viral B >20,000 IU/ml et ALAT >2x la norme devraient être traités indépendamment de la fibrose hépatique

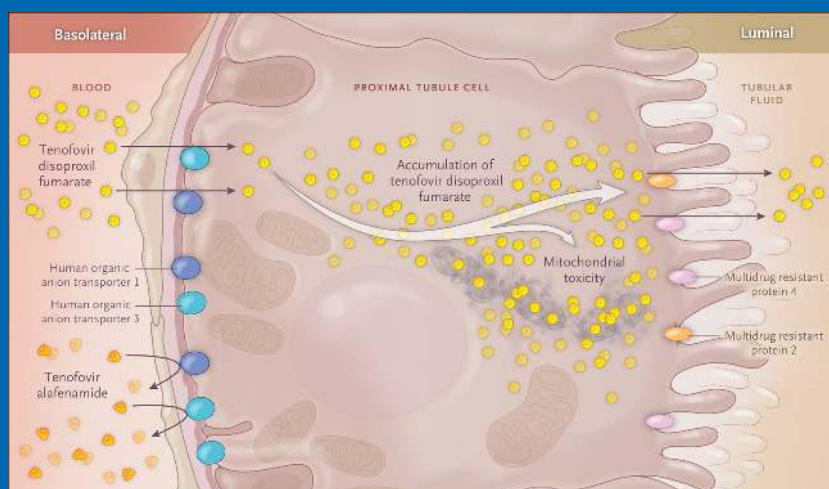
EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on HBV, J Hepatol 2017;67-370-98

Le choix des analogues nucleos(t)idiques pour le premier traitement d'une hépatite B chronique

- 1) Prise à long terme d'un analogue nucléos(t)idique puissant, ayant une barrière élevée à la résistance, indépendamment de la sévérité de la maladie hépatique
- 2) Les molécules de choix sont l'Entécavir (ETV), le Ténofovir Disoproxil Fumarate (TDF) et le Ténofovir Alafenamide (TAF) en monothérapie
- 3) La lamivudine, l'adéfovir et la telbivudine ne sont plus recommandés

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on HBV, J Hepatol 2017;67:370-98

Néphrotoxicité: Ténofovir Alafenamide (TAF) vs. Disoproxil Fumarate (TDF)



COHEN *et al*, N Eng J Med 2017;377:2363-74

TAF plutôt que TDF* ?

1. Age >60 year

2. Bone disease

Chronic steroid use or use of other medications that worsen bone density

History of fragility fracture

Osteoporosis

3. Renal alteration**

eGFR <60 ml/min/1.73 m²

Albuminuria >30 mg or moderate dipstick proteinuria

Low phosphate (<2.5 mg/dl)

Hemodialysis

* Le TAF devrait être préféré à l'ETV chez les patients ayant déjà été traités par analogues nucléosidiques

** La dose d'ETV doit être réduite en cas de eGFR <50 ml/min; pas d'ajustement de dose du TAF nécessaire chez les adultes et les adolescents (>12 ans ou >35 kg de poids corporel) avec clearance de la créatinine >15 ml/min ou <15 ml/min si sous dialyse

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on HBV, J Hepatol 2017;67-370-98

Références

- OFSP-Bulletin 35 du 27 août 2018
- Analyse de la situation des hépatite B et C en Suisse (OFSP, KEISER *et al* 2017)
- Fretz R, Swiss Med Wkly : 10.4414/smw.2013.13793
- Bräu N, Clinical Infectious Diseases 2013;56(6); 853
Evaluation of the Hepatitis C Virus–Infected Patient: The Initial Encounter
- Treatment of Chronic Hepatitis C: SASL-SSI Expert Opinion Statement (08.2018)
- EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on HBV, J Hepatol 2017; 67