



Suivi post guérison hépatite C



Dr Didier RIBARD. Service d'hépto-gastro-entérologie. CHU Caremeau. Nîmes
& Coordination hépatites Occitanie

Liens d'intérêt :

- Gilead

- Abbvie

- MSD

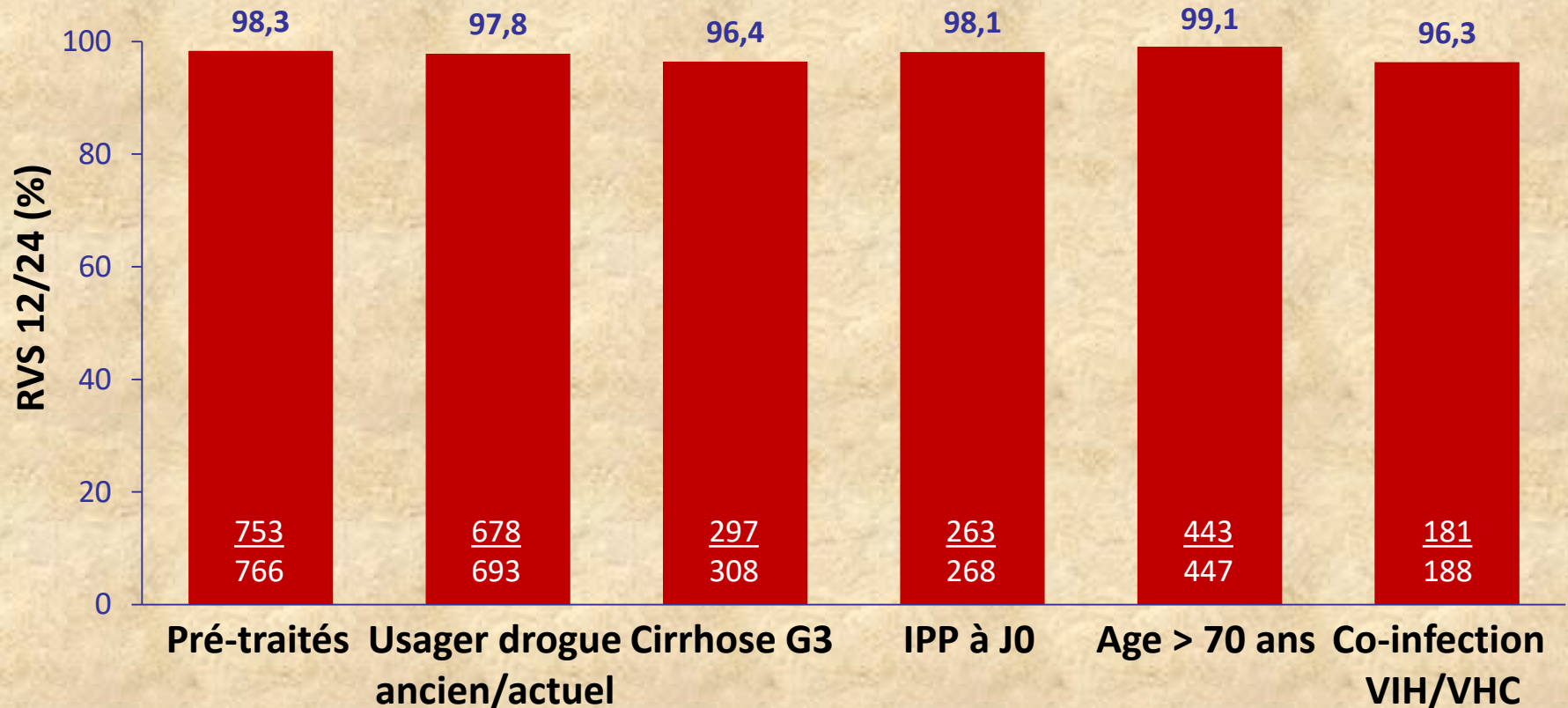
Avec les anti viraux directs (AVD) de dernière génération, la guérison de l'hépatite C est devenue la règle.

L'indétectabilité de l'ARN du VHC 12 semaines après la fin du traitement définit une réponse virologique soutenue (**RVS**)

= guérison virologique

Sofosbuvir/Velpatasvir dans la vraie vie : analyse poolée de 12 études observationnelles

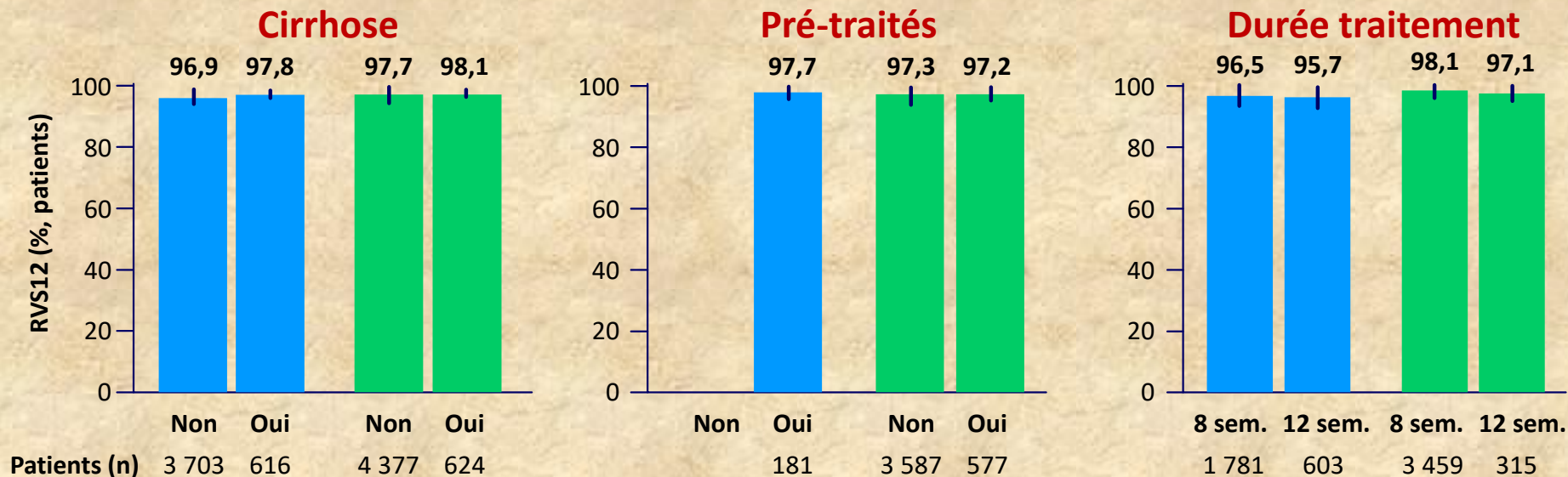
RVS dans différentes populations



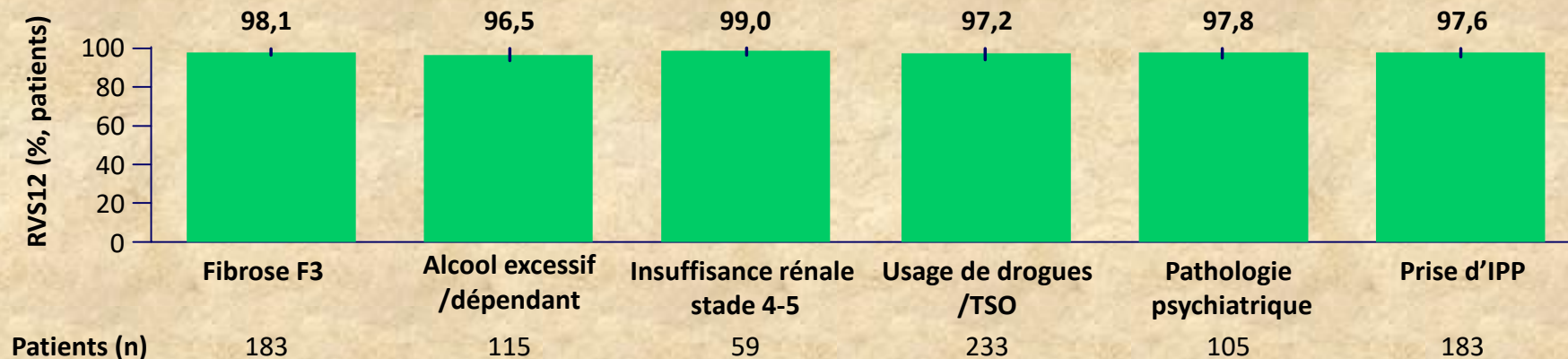
Glécaprévir/Pibrentasvir dans la vraie vie : méta-analyse de 16 cohortes

Efficacité

■ ITT ■ ITTm



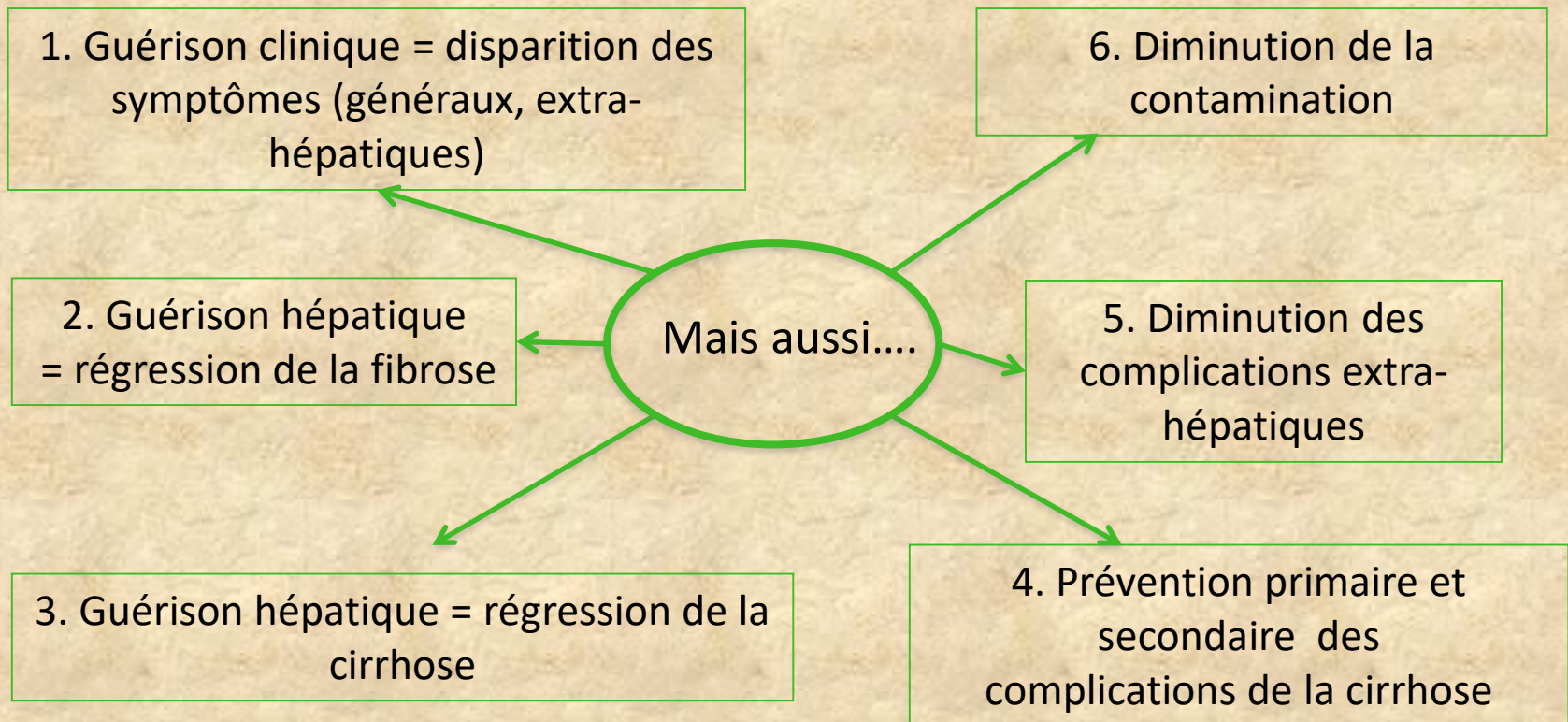
Efficacité en fonction des comorbidités



Guérir du VHC signifie ...

Définition de la guérison

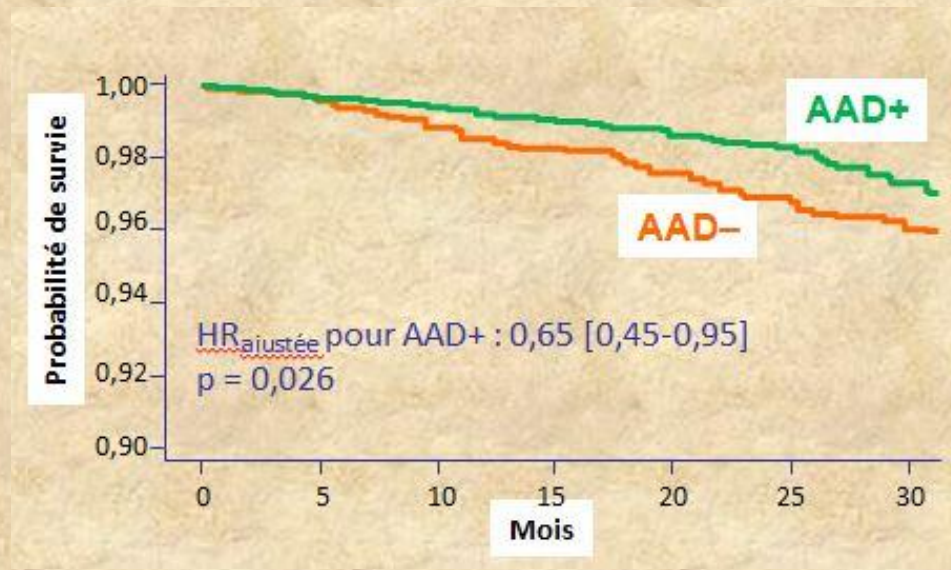
ARN indétectable 12 semaines après l'arrêt du traitement



Bénéfices du traitement par AAD

- L'expérience française : ANRS – AFEF HEPATHER CO22
- Suivi prospectif de 9 295 patients VHC+ (exclusion des patients co-infectés VHB, avec ATCD de décompensation ou CHC ou TH, avec ATCD de traitement par PEG)
- 90 décès chez 6 460 patients traités par AAD et 78 décès chez les 2 835 patients non traités

Décès toutes causes

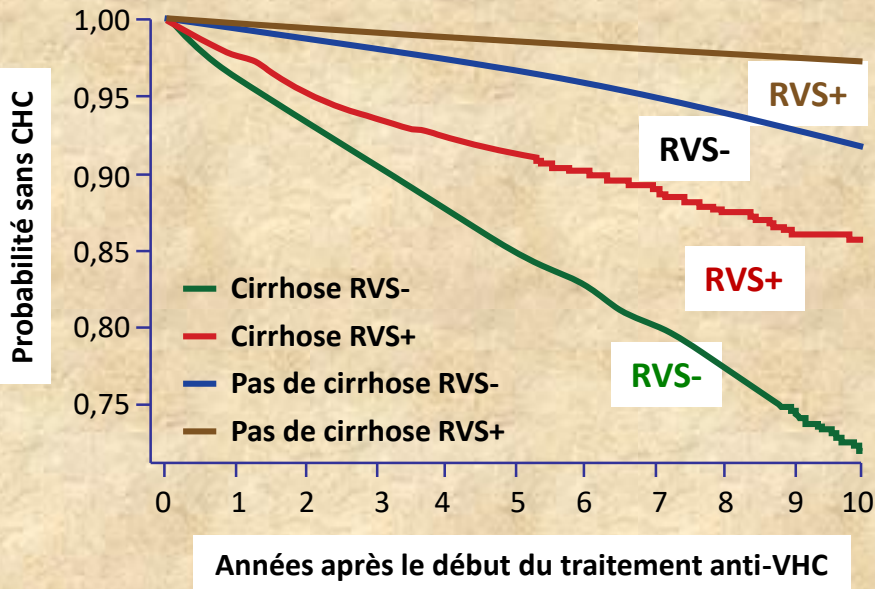


Survie ajustée
(score propension)

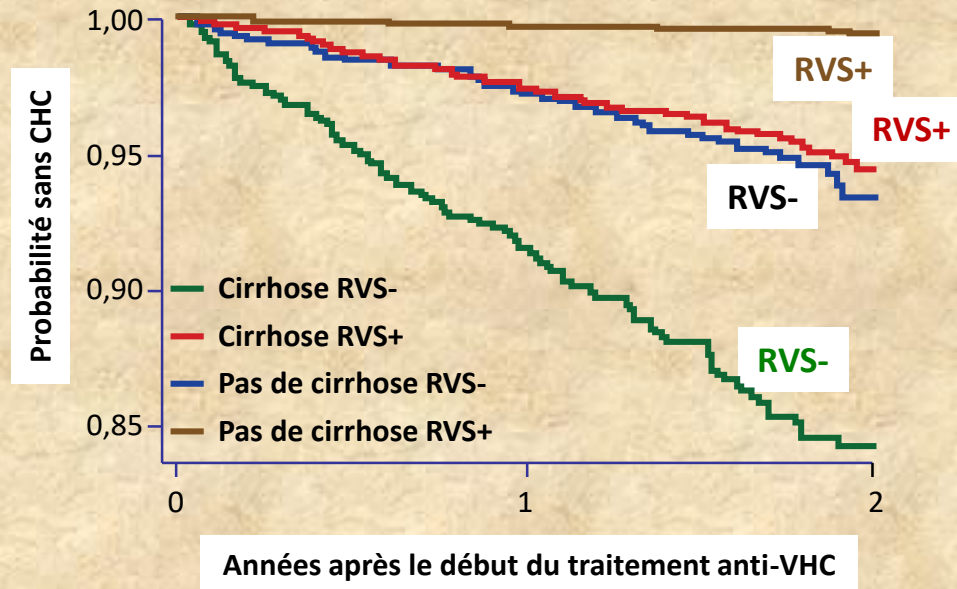
➔ Le traitement par AAD est associé à une diminution du risque de décès toute cause et de cause hépatique

Traitement par AAD : amélioration du pronostic

RVS et incidence du CHC



RVS avec AAD et incidence du CHC



- Ajustement sur : cirrhose décompensée, âge, sexe, ethnie, IMC, génotype, CV-VHC, co-infection VIH, co-infection VHB, diabète, alcool, usage de drogue, créatinine, plaquettes, bilirubine, ASAT/ALAT, INR, hémoglobine

➔ La réponse au traitement diminue le risque de carcinome hépatocellulaire de novo

- avec IFN : ➔ 68 %
- avec IFN + AAD : ➔ 52 %
- avec AAD : ➔ 71 %

Suivi des patients après la guérison

Suivi des patients sans maladie hépatique sévère:

- Après RVS les patients sans maladie hépatique sévère* et **sans comorbidité hépatique** (syndrome métabolique, consommation à risque d'alcool, VHB) ne nécessitent plus de surveillance particulière

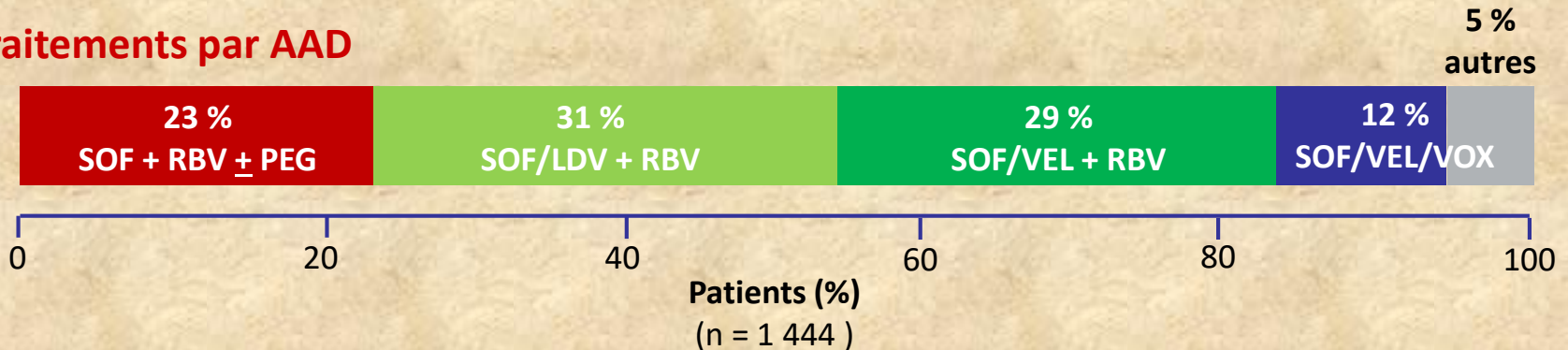
* Le diagnostic de maladie hépatique sévère est écarté si les valeurs sont inférieures aux seuils suivants :

- Fibrotest[®] $\leq 0,58$
- ou Fibromètre[®] $\leq 0,786$
- ou FibroScan[®] < 10 kPa

Suivi des patients F0-F1 ayant une RVS après AAD

- 1 444 patients F0-F1 suivis 144 semaines après RVS sous combinaisons à base de sofosbuvir
 - F0-F1 définie par FibroTest® (0-0,21)
 - 580 patients S144, 545 en cours de suivi et 319 sortis prématurément
 - Visite toutes les 24 semaines (examen clinique, biologie, imagerie)
 - Suivi médian 1,9 ans (0-3,3)

Traitements par AAD



3 patients (0,2 %) ont présenté des « événements hépatiques »

6 patients sont décédés de cause non hépatique.

Aucun CHC dans le suivi

1 patiente a présenté une rechute tardive, 7 patients ont eu une réinfection

➔ Les patients F0-F1 guéris par AAD ne présentent plus de maladie hépatique en l'absence de comorbidités

➔ Aucun suivi pour le CHC n'est nécessaire

Suivi des patients sans maladie hépatique sévère:

- Après RVS les patients sans maladie hépatique sévère* mais avec **comorbidité hépatique** (syndrome métabolique, consommation à risque d'alcool, VHB) doivent continuer à bénéficier d'un suivi régulier et une éducation à la santé adaptée doit leur être proposée.
 - Quel suivi ?
 - Par qui ?

NAFLD et mortalité

Etude suédoise portant sur 229 patients avec suivi de 33 années.

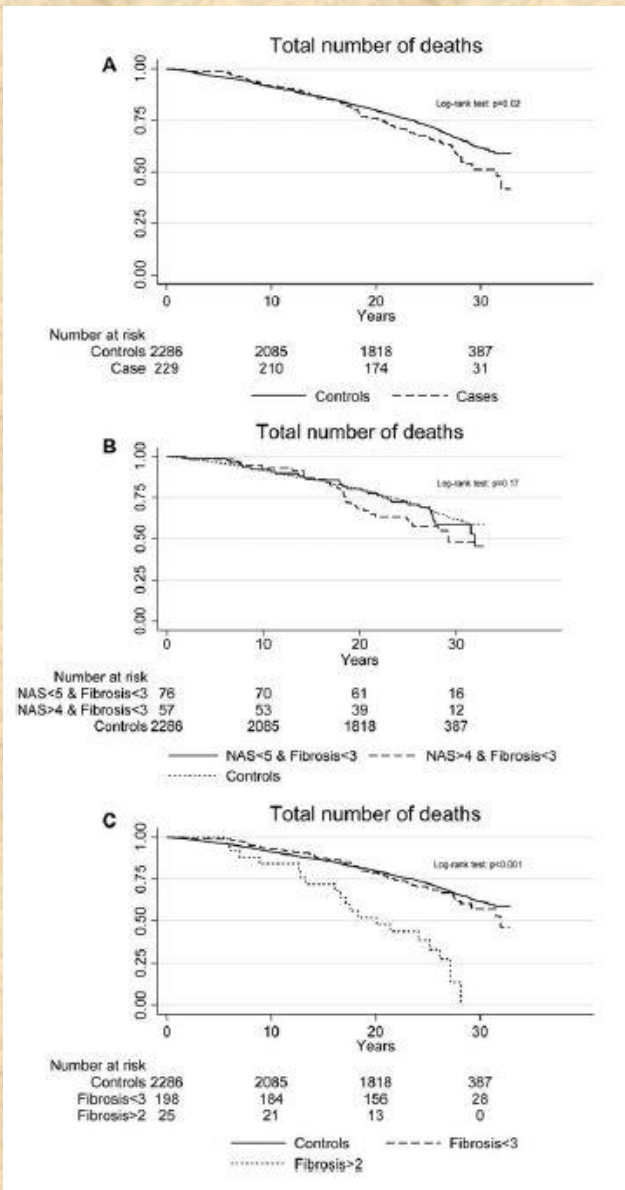


Table 3. Causes of Death in NAFLD Patients [n (%)]

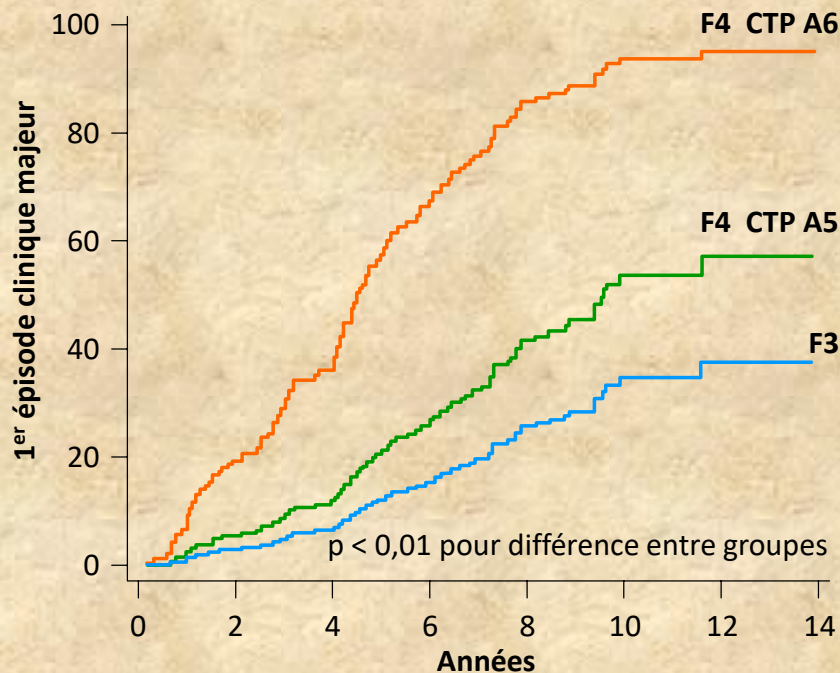
Cause of Death	Number of Patients (n = 96)
Cardiovascular disease	41 (43%)
Non-gastrointestinal malignancy	18 (19%)
Hepatocellular carcinoma	5 (5%)
Infection	5 (5%)
Gastrointestinal malignancy	4 (4%)
Cirrhosis	4 (4%)
Endocrine	3 (3%)*
Respiratory	3 (3%)
Other	7 (7%)
Missing	6 (6%)

*All three patients died from complications related to type 2 diabetes.

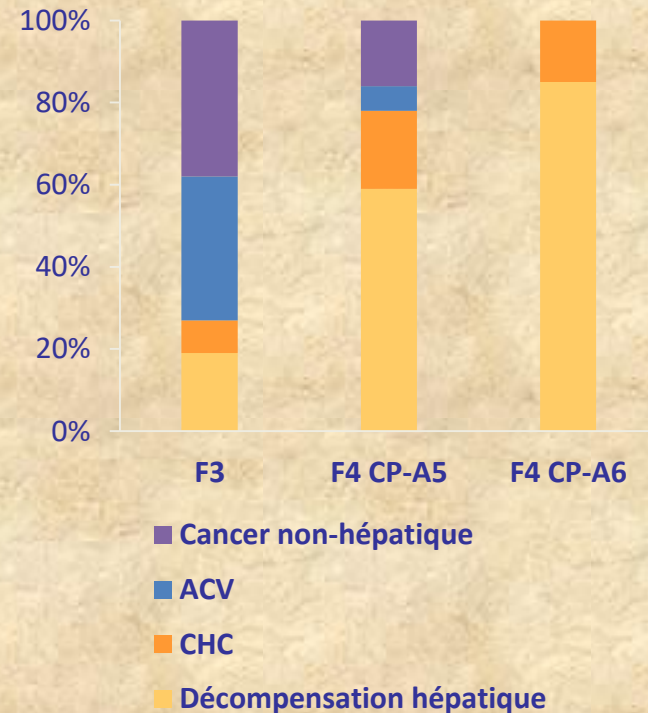
Les patients NAFLD non-cirrhotiques ont plus de complications cardiaques qu'hépatiques

- Cohorte multicentrique internationale de 458 patients NAFLD avec fibrose avancée à la biopsie hépatique
- F3 : 35 %, F4 Child-Pugh A5 : 48 %, F4 Child-Pugh A6 : 17 %
- Suivi moyen : 5,7 années

Incidence événements cliniques



141 événements cliniques au cours du suivi



Suivi des patients sans maladie hépatique sévère:

- Après RVS les patients sans maladie hépatique sévère* mais avec **comorbidité hépatique** (syndrome métabolique, consommation à risque d'alcool, VHB) doivent continuer à bénéficier d'un suivi régulier et une éducation à la santé adaptée doit leur être proposée.
 - Quel suivi ?
 - Par qui ?

—————> Rôle essentiel du médecin généraliste

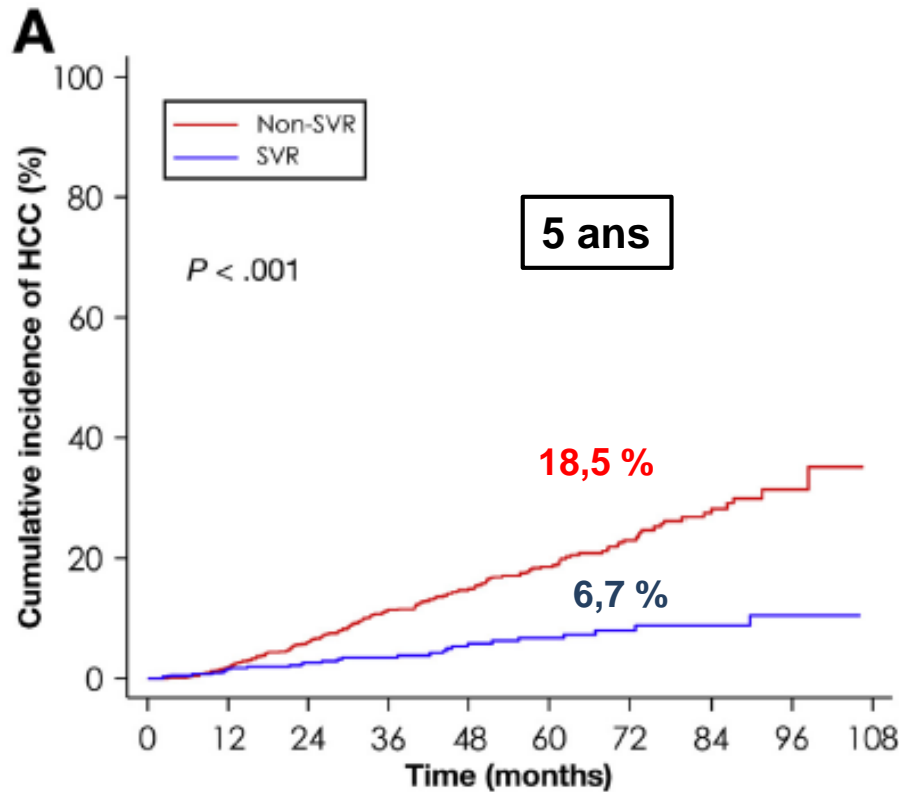
Suivi des patients avec une maladie hépatique sévère:

Les patients avec une maladie hépatique sévère (F3, F4) doivent avoir un suivi hépatologique régulier

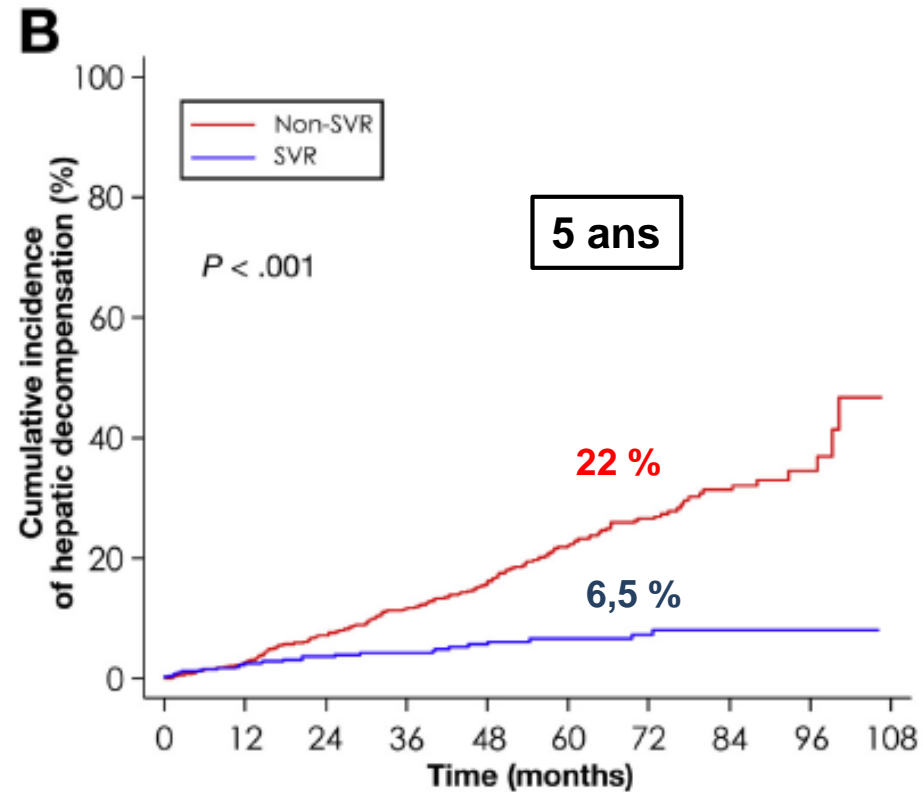
- dépistage **semestriel** du carcinome hépato-cellulaire par échographie
- suivi de l'hypertension portale chez les patients cirrhotiques selon la situation pré-thérapeutique
(recommandations Baveno VI)

Incidence cumulée de la survenue de CHC et de décompensation chez les patients cirrhotiques après RVS

Données issues de la cohorte CIRVIR



	Number at risk (events)													
Non-SVR	1033 (17)	866 (34)	731 (38)	562 (20)	447 (17)	311 (14)	192 (10)	99 (3)	26 (1)	2				
SVR	653 (8)	483 (5)	381 (3)	296 (6)	221 (2)	174 (2)	123 (1)	73 (1)	30 (0)	3				



	Number at risk (events)													
Non-SVR	1032 (25)	859 (38)	722 (31)	574 (26)	448 (27)	301 (16)	189 (10)	104 (3)	28 (3)	2				
SVR	645 (14)	474 (5)	373 (2)	292 (4)	223 (2)	173 (1)	124 (1)	75 (0)	31 (0)	3				

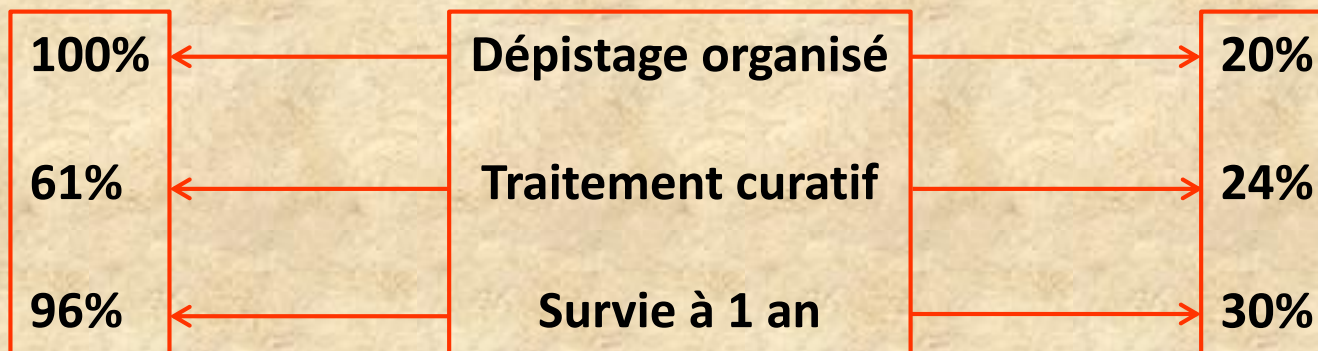
Mais dans la vraie vie le dépistage du CHC est loin d'être optimal en France

Essai CHC 2000

43 hôpitaux
(France, Belgique)
CHC: n = 123

Observatoire CHANGH

103 hôpitaux
(France)
CHC: n = 1287



Trinchet & al. Hepatology.
2011; 54: 1987-97

Rosa & al,
Observatoire CHANGH
JFHOD 2011 et 2012

Faut il réévaluer la fibrose hépatique après la RVS

- Les tests non invasifs de fibrose ne semblent pas fiables pour l'évaluation de la régression de la fibrose hépatique après SVR et leur intérêt reste très débattu.
- La surveillance par FibroScan[®] n'est pas indiquée après éradication virale dans les recommandations de l'Association française pour l'étude du foie (AFEF) 2018.
- L'élasticité hépatique évaluée par Fibroscan diminue au cours du traitement et après RVS chez les malades traitées pour hépatite C chronique
- Mais l'évolution des valeurs de Fibroscan après la guérison n'est pas prédictive du risque de survenue du CHC et ne doit pas être utilisée pour évaluer ce risque au cours du suivi*.

→ **La surveillance et le dépistage du CHC doivent être poursuivis chez les patients initialement F3 ou F4**

Suivi des patients à risque de réinfection par le VHC:

Chez les patients avec des comportements à risque de réinfection une détermination régulière de la charge virale du VHC est recommandée.

- Usagers de drogue par voie intra veineuse (UDIV)
- Hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH) avec pratiques à risque (Chemsex, Slam)

Incidence de la réinfection par le VHC chez les UDIV et les HSH

Table 2. Incidence estimates of hepatitis C virus reinfection after sustained virological response and applied methods in studies among people who inject drugs and men who have sex with men.

Study	Population	SVR	FU, mean yr	PYFU/PYFU post-SVR risk	Method	Testing interval, yr	Reinfections	Incidence (overall/post-SVR risk), per 100 PY
Dalgard <i>et al.</i> 2002 [118]	PWID	27	5.4	118/40	Genotyping Risk factors	1-7	1	0.8/2.5
Backmund <i>et al.</i> 2004 [119]	PWID	18	2.8	51/24	Genotyping Risk factors	1	2	3.9/8.4
Curie <i>et al.</i> 2008 [120]	PWID	9	3.6	38/3.5	HCV RNA Risk factors	0.5	1	0.56/1.89
Grebely <i>et al.</i> 2010 [121]	PWID	35	2.0	63/38	Genotyping Risk factors	1	2	3.2/5.3
Grady <i>et al.</i> 2012 [122]	PWID	42	2.5	132/32	Sequencing	0.5-1	1	0.8/3.4
Grebely <i>et al.</i> 2012 [123]	PWID	67	1.1	140/56	Sequencing Risk factors	0-2	5	12.3/7.3
Hilsden <i>et al.</i> 2013 [124]	PWID	23	1.8	36/n.r.	HCV RNA	n.r.	1	2.8/n.r.
Pineda <i>et al.</i> 2015 [125]	PWID	84	2.8	330/n.r.	Sequencing Risk factors	0.5	4	1.2/8.7
Midgard <i>et al.</i> 2016 [126]	PWID	94	7.1	593/206	Sequencing Risk factors	0.5-8	10*	1.7/4.9
Weir <i>et al.</i> 2016 [127]	PWID	277	4.5	410/n.r.	Genotyping Risk factors	n.r.	7	1.7/5.7
Bate <i>et al.</i> 2010 [128]	Prisoners	53	3.4	n.r.	Genotyping	n.r.	5	n.r.
Marco <i>et al.</i> 2013 [129]	Prisoners	119	1.4	171/n.r.	Genotyping Risk factors	1	9	5.3/n.r.
Lambers <i>et al.</i> 2011 [98]	MSM	55	1.3	72/n.r.	Sequencing Risk factors	0.25	11	15.2/n.r.
Martin <i>et al.</i> 2013 [7]	MSM	114	1.6	224/n.r.	HCV RNA	n.r.	27	9.6/n.r.
Vanhommerig <i>et al.</i> 2014 [130]	MSM	31	4.0	n.r.	Sequencing	0.5	8	n.r.

*Persistent reinfections.

PWID, people who inject drugs; MSM, men who have sex with men; SVR, sustained virological response; FU, follow-up; PYFU, person-years of follow-up; PY, person-years; n.r., not reported.

Incidence de la réinfection par le VHC chez les UDIV et les HSH

Table 2. Incidence estimates of hepatitis C virus reinfection after sustained virological response and applied methods in studies among people who inject drugs and men who have sex with men.

Study	Population	SVR	FU, mean yr	PYFU/PYFU post-SVR risk	Method	Testing interval, yr	Reinfections	Incidence (overall/post-SVR risk), per 100 PY
Dalgard <i>et al.</i> 2002 [118]	PWID	27	5.4	118/40	Genotyping Risk factors	1-7	1	0.8/2.5
Backmund <i>et al.</i> 2004 [119]	PWID	18	2.8	51/24	Genotyping Risk factors	1	2	3.9/8.4
Curie <i>et al.</i> 2008 [120]	PWID	9	3.6	38/3.5	HCV RNA Risk factors	0.5	1	0.56/1.89
Grebely <i>et al.</i> 2010 [121]	PWID	35	2.0	63/38	Genotyping Risk factors	1	2	3.2/5.3
Grady <i>et al.</i> 2012 [122]	PWID	42	2.5	132/32	Sequencing	0.5-1	1	0.8/3.4
Grebely <i>et al.</i> 2012 [123]	PWID	67	1.1	140/56	Sequencing Risk factors	0-2	5	12.3/7.3
Hilsden <i>et al.</i> 2013 [124]	PWID	23	1.8	36/n.r.	HCV RNA	n.r.	1	2.8/n.r.
Pineda <i>et al.</i> 2015 [125]	PWID	84	2.8	330/n.r.	Sequencing Risk factors	0.5	4	1.2/8.7
Midgard <i>et al.</i> 2016 [126]	PWID	94	7.1	593/206	Sequencing Risk factors	0.5-8	10*	1.7/4.9
Weir <i>et al.</i> 2016 [127]	PWID	277	4.5	410/n.r.	Genotyping Risk factors	n.r.	7	1.7/5.7
Bate <i>et al.</i> 2010 [128]	Prisoners	53	3.4	n.r.	Genotyping	n.r.	5	n.r.
Marco <i>et al.</i> 2013 [129]	Prisoners	119	1.4	171/n.r.	Genotyping Risk factors	1	9	5.3/n.r.
Lambers <i>et al.</i> 2011 [98]	MSM	55	1.3	72/n.r.	Sequencing Risk factors	0.25	11	15.2/n.r.
Martin <i>et al.</i> 2013 [7]	MSM	114	1.6	224/n.r.	HCV RNA	n.r.	27	9.6/n.r.
Vanhommerig <i>et al.</i> 2014 [130]	MSM	31	4.0	n.r.	Sequencing	0.5	8	n.r.

*Persistent reinfections.

PWID, people who inject drugs; MSM, men who have sex with men; SVR, sustained virological response; FU, follow-up; PYFU, person-years of follow-up; PY, person-years; n.r., not reported.

Incidence de la réinfection par le VHC chez les UDIV et les HSH

Table 2. Incidence estimates of hepatitis C virus reinfection after sustained virological response and applied methods in studies among people who inject drugs and men who have sex with men.

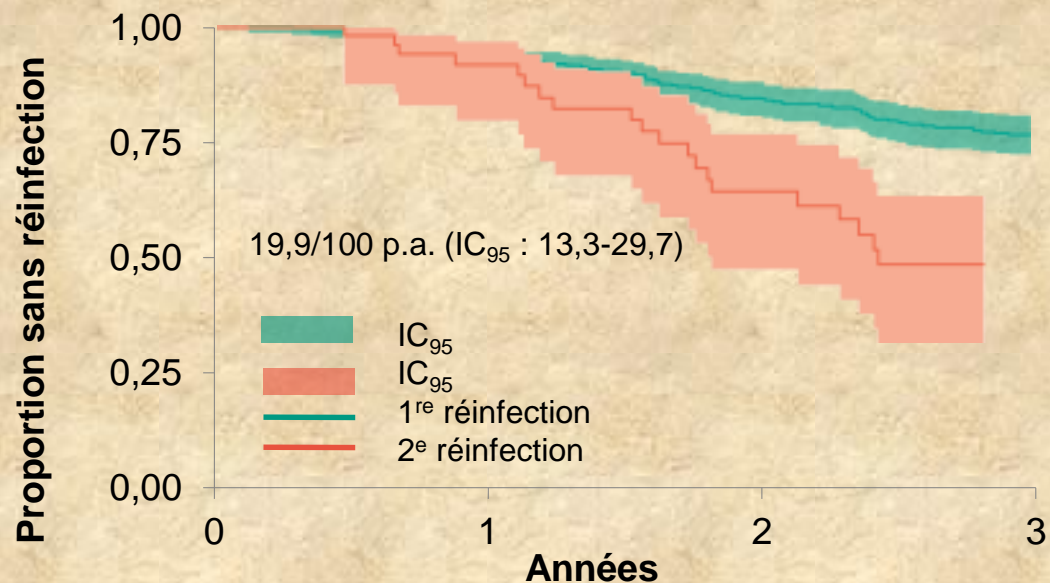
Study	Population	SVR	FU, mean yr	PYFU/PYFU post-SVR risk	Method	Testing interval, yr	Reinfections	Incidence (overall/post-SVR risk), per 100 PY
Dalgard <i>et al.</i> 2002 [118]	PWID	27	5.4	118/40	Genotyping Risk factors	1-7	1	0.8/2.5
Backmund <i>et al.</i> 2004 [119]	PWID	18	2.8	51/24	Genotyping Risk factors	1	2	3.9/8.4
Curie <i>et al.</i> 2008 [120]	PWID	9	3.6	38/3.5	HCV RNA Risk factors	0.5	1	0.56/1.89
Grebely <i>et al.</i> 2010 [121]	PWID	35	2.0	63/38	Genotyping Risk factors	1	2	3.2/5.3
Grady <i>et al.</i> 2012 [122]	PWID	42	2.5	132/32	Sequencing	0.5-1	1	0.8/3.4
Grebely <i>et al.</i> 2012 [123]	PWID	67	1.1	140/56	Sequencing Risk factors	0-2	5	12.3/7.3
Hilsden <i>et al.</i> 2013 [124]	PWID	23	1.8	36/n.r.	HCV RNA	n.r.	1	2.8/n.r.
Pineda <i>et al.</i> 2015 [125]	PWID	84	2.8	330/n.r.	Sequencing Risk factors	0.5	4	1.2/8.7
Midgard <i>et al.</i> 2016 [126]	PWID	94	7.1	593/206	Sequencing Risk factors	0.5-8	10*	1.7/4.9
Weir <i>et al.</i> 2016 [127]	PWID	277	4.5	410/n.r.	Genotyping Risk factors	n.r.	7	1.7/5.7
Bate <i>et al.</i> 2010 [128]	Prisoners	53	3.4	n.r.	Genotyping	n.r.	5	n.r.
Marco <i>et al.</i> 2013 [129]	Prisoners	119	1.4	171/n.r.	Genotyping Risk factors	1	9	5.3/n.r.
Lambers <i>et al.</i> 2011 [98]	MSM	55	1.3	72/n.r.	Sequencing Risk factors	0.25	11	15.2/n.r.
Martin <i>et al.</i> 2013 [7]	MSM	114	1.6	224/n.r.	HCV RNA	n.r.	27	9.6/n.r.
Vanhommerig <i>et al.</i> 2014 [130]	MSM	31	4.0	n.r.	Sequencing	0.5	8	n.r.

*Persistent reinfections.

PWID, people who inject drugs; MSM, men who have sex with men; SVR, sustained virological response; FU, follow-up; PYFU, person-years of follow-up; PY, person-years; n.r., not reported.

Réinfection par le VHC chez les HSH - VIH+ en Europe de l'Ouest

Courbes de Kaplan-Meier comparant l'incidence de la 1^{re} et de la 2^e réinfection



Patients à risque (n)

—	482	405	313	219
—	56	40	24	12

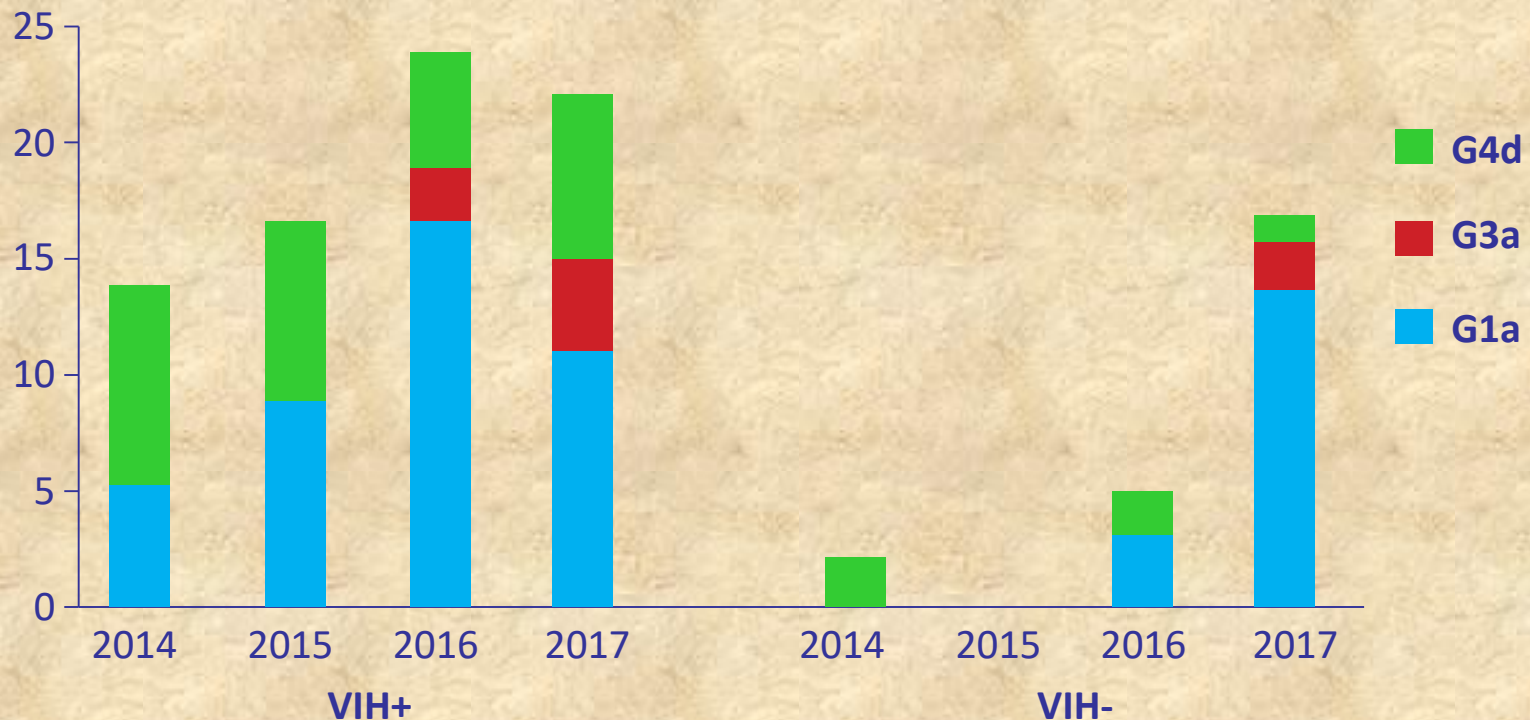
- Incidence de la 1^{re} réinfection : 7,6/100 p.a. = 25 % de réinfection à 3 ans
- Incidence de la 2^e réinfection : 19,9/100 p.a.
- Facteurs associés à la guérison spontanée
 - ALAT à la réinfection $\geq 1\ 000$ UI/l
 - Guérison spontanée lors de l'infection initiale



Hépatites aiguës C chez HSH en France

- Hépatites C aiguës chez HSH diagnostiquées à Lyon (01/2014 – 12/2017)
- 108 cas : 80 primo-infections et 28 réinfections (VIH+ 72 et VIH- 24)

Nombre d'hépatites aiguës C



➔ Augmentation de l'incidence chez les patients VIH+ et VIH- PrEP

Conclusion (1):

- Après RVS les patients sans maladie hépatique sévère et sans comorbidité hépatique ne nécessitent plus de surveillance particulière
- Après RVS les patients sans maladie hépatique sévère mais avec comorbidité hépatique doivent continuer à bénéficier d'un suivi régulier, pour lequel le médecin généraliste a un rôle essentiel à jouer.

Conclusion (2):

- Les patients avec une maladie hépatique sévère (F3, F4) doivent avoir un suivi hépatologique régulier
- Les patients avec des comportements à risque de réinfection doivent être surveillés et régulièrement dépistés.

Merci de votre attention !