

Prise en charge de l'hépatite C chronique en 2016

Management of chronic hepatitis C in 2016

C. Moreno¹ et D. Domngang²

¹Clinique d'Hépatologie, Service de Gastroentérologie, Hépatopancréatologie et Oncologie digestive, ²Département des Produits Médico-Pharmaceutiques, Hôpital Erasme, ULB

RESUME

L'infection chronique par le virus de l'hépatite C est un problème majeur de santé publique. On estime que 15 à 35 % des malades développent une cirrhose après 30 ans d'évolution. La fibrose doit être évaluée chez tout malade porteur d'une hépatite C chronique, quel que soit le taux des transaminases sériques. Des techniques non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique ont été développées. Il existe des marqueurs sériques et l'élastographie hépatique ou FibroScan™. Le but du traitement est l'obtention d'une réponse virologique soutenue définie par un ARN du virus C indétectable dans le sérum 12 semaines après l'arrêt du traitement antiviral. Elle est synonyme de guérison virologique. Le traitement de l'hépatite C chronique vit une véritable révolution. Les nouveaux traitements consistent en l'association d'antiviraux à action directe. Ces traitements offrent des chances d'éradication virale très élevées (supérieure à 90 %) et sont excessivement bien tolérés. Le remboursement de ces nouveaux antiviraux est actuellement limité en Belgique aux patients avec une fibrose avancée ou une cirrhose (F3-F4), mais ces critères devraient changer dans un avenir très proche, permettant à plus de patients de bénéficier de ces traitements. Une élimination du virus de l'hépatite C à l'échelle de la population Belge est possible d'ici 15 ans mais implique une amélioration significative du dépistage et de l'accès au traitement.

Rev Med Brux 2016 ; 37 : 283-8

ABSTRACT

Chronic hepatitis C virus infection is a major public health problem. It is estimated that 15 to 35 % of infected patients will develop cirrhosis after a period of 30 years. Fibrosis stage must be evaluated in all hepatitis-C-infected patients, even in patients with normal serum transaminases. Non-invasive methods for the evaluation of liver fibrosis have been developed, mainly serum markers and transient elastography or Fibroscan™. The goal of therapy is to achieve a sustained virological response, defined by hepatitis C RNA undetectable in serum 12 weeks after the end of therapy. This indicates viral eradication. Treatment of chronic hepatitis C is a real revolution. New therapies consist in direct acting antivirals. These treatments offer high chance of viral eradication (> 90 %), and are very well tolerated. In Belgium, at the moment, reimbursement of new antiviral therapies is limited to patients with advanced fibrosis or cirrhosis. Those reimbursement criteria would change in a very near future, allowing more patients to be treated. Hepatitis C viral elimination is possible in the next 15 years at a population level in Belgium, but this implies a significant improvement in screening and access to therapy.

Rev Med Brux 2016 ; 37 : 283-8

Key words : chronic hepatitis C, direct acting antiviral, sustained virological response, viral eradication

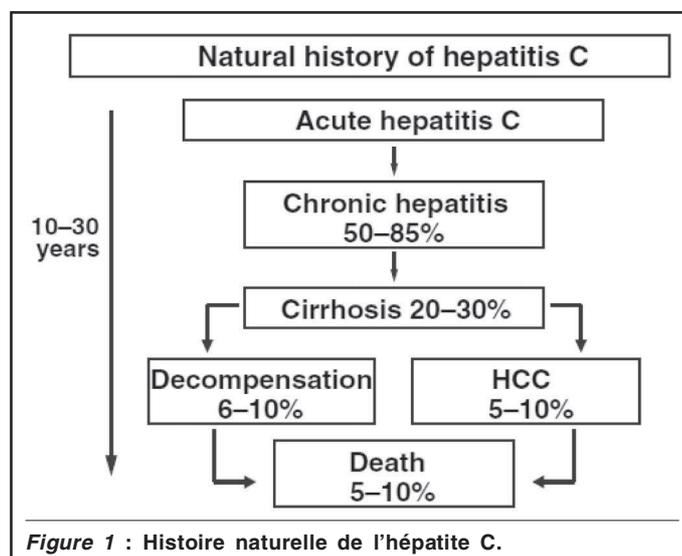
INTRODUCTION

L'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) est un problème majeur de santé publique. Elle affecte environ 170 millions de personnes dans le monde. Elle concerne près de 1 % de la population belge¹ et est une des premières causes de cirrhose en Europe². Si le nombre de nouvelles infections a drastiquement diminué depuis la découverte du virus en 1989, on estime que la prévalence de l'infection (le nombre total de personnes infectées) est actuellement à son maximum et que le nombre de malades atteints de complications augmentera jusqu'en 2020^{3,4}.

On estime que l'infection passe à la chronicité chez 75 à 80 % des malades⁵. Les lésions de fibrose ne se développent qu'en cas d'hépatite C chronique. La fibrose est le résultat d'une accumulation excessive de protéines de la matrice extra-cellulaire dont le collagène fait partie⁶. La fibrose doit être évaluée chez tout malade porteur d'une hépatite C chronique, indépendamment de la valeur des transaminases⁷. La biopsie hépatique est l'examen de référence. La biopsie hépatique présente cependant certaines limites, principalement liée au fait qu'il s'agit d'une procédure invasive, pouvant générer anxiété et douleur. C'est pour cette raison que des techniques non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique ont été développées. Il existe des marqueurs sériques et l'élastométrie hépatique ou FibroScanTM. Les marqueurs sériques sont basés sur le dosage biologique de composants de la matrice extra-cellulaire dont le taux varie au cours de la progression de la fibrose ou sur l'altération de tests de la fonction hépatique. Le plus fréquemment utilisé est le Fibrotest[®] (BioPredictive, Paris, France) évaluant 5 paramètres (haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine, GGT, alpha 2 macroglobulines). Ce test est bien validé dans l'évaluation de la fibrose en cas d'hépatite C chronique. Le FibroScanTM (Echosens, Paris, France) estime le degré d'élasticité du foie à l'aide d'une sonde d'échographie modifiée en mesurant la vitesse de propagation d'ondes à travers le parenchyme hépatique. Plus la fibrose hépatique est importante, plus l'élasticité est élevée et plus la vitesse de propagation des ondes est importante. De manière similaire aux marqueurs sériques, le FibroScanTM a montré sa capacité à diagnostiquer une fibrose particulièrement avancée ou une cirrhose dans les principales pathologies hépatiques chroniques, en particulier l'hépatite C chronique.

On estime que 15 à 35 % des malades développent une cirrhose après 30 ans d'évolution⁸. Ce pourcentage peut atteindre 60 % après 40 ans d'évolution⁹. En cas de cirrhose, le taux annuel de décompensation hépatique est de 4 à 5 % par an¹⁰ et celui de carcinome hépatocellulaire est de 2 à 4 % par an^{11,12}. La survenue d'une décompensation ou d'un carcinome hépatocellulaire péjore nettement le pronostic des malades. Chez les malades présentant un carcinome hépatocellulaire, la mortalité est de 70 % la 1^{re} année qui suit le diagnostic¹³. La mortalité des

malades présentant une cirrhose décompensée est de 39 % la 1^{re} année qui suit la décompensation et de 11 % par année les années suivantes¹⁴. Globalement, le risque de décès chez les malades porteurs d'une cirrhose C est de l'ordre de 2 à 5 % par an¹⁵. On estime que l'infection par le VHC s'accompagne d'une réduction de l'espérance de vie de 8 à 12 ans⁸ (figure 1).



Le VHC a une variabilité génétique importante à l'origine de l'existence de plusieurs génotypes et sous-types. Six principaux génotypes ont été officiellement classifiés. Selon ICTV (*International Committee for Taxonomy of Viruses*), un génotype 7 aurait été identifié portant à sept le nombre total de génotypes existants. La détermination du génotype est importante pour le choix du traitement antiviral C.

LE DEPISTAGE

Actuellement en Belgique, il existe des recommandations de bonnes pratiques cliniques concernant le dépistage du VHC mais aucun consensus. Les groupes à risque sont les principaux concernés. En cas de contamination par le VHC, les tests recommandés pour le diagnostic sont :

- Les tests sérologiques de recherche d'anticorps anti-VHC.
- Les tests moléculaires de détection de l'ARN viral (PCR) et de génotypage du VHC permettant de confirmer l'infection chronique car dans 20 à 30 % des cas, les patients éliminent spontanément le virus mais gardent une sérologie positive.

Il est impossible de pratiquer un dépistage systématique dans la population générale. Un ciblage des groupes à risque serait plus approprié (tableau). Par ailleurs, des données suggèrent fortement que 70 % des patients ayant une infection par le VHC sont nés entre 1950 et 1979. Les personnes nées durant cette période représentent donc une population intéressante à dépister.

Tableau : Les groupes à risque hépatite C virale.

GROUPES A RISQUE
Personnes transfusées avant 1992 ou ayant subi des actes chirurgicaux, dentaires, endoscopie avec du matériel mal stérilisé
Patients nés entre 1950 et 1979
Usagers de drogues dures par injection intraveineuse ou par voie intranasale
Patients dialysés
Patients transplantés
Entourage familial de patients porteurs du VHC
Professionnel de la santé (procédure médicale accidentelle)
Personnes avec tatouage, piercing, pratique de l'acupuncture avec usage d'aiguilles non stérilisées
Promiscuité sexuelle (homosexuels, patients VIH et partenaires multiples)
Enfant né de mère infectée par le VHC

ANTIVIRAUX À ACTION DIRECTE : UNE REVOLUTION THERAPEUTIQUE

L'association d'interféron pégylé (IFN-Peg) et de ribavirine a été longtemps le traitement de référence de l'hépatite C chronique. Le but du traitement est l'obtention d'une réponse virologique soutenue (RVS) définie par un ARN du VHC indétectable (seuil de détection < 12-50 UI/ml) dans le sérum 12 semaines après l'arrêt du traitement antiviral. Elle est synonyme de guérison virologique¹⁶ (figure 2).

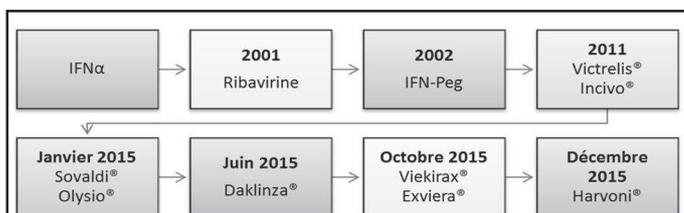


Figure 2 : Traitements antiviraux à action directe de 2001 à décembre 2015.

En 2015, plusieurs nouveaux antiviraux à action directe (AAD) sont arrivés sur le marché pharmaceutique belge. Ces derniers sont actuellement remboursés uniquement chez les patients ayant un stade de fibrose F3 ou F4 (score de METAVIR).

Ces nouveaux médicaments contre le VHC sont prescrits en association, pour une durée de 12 semaines dans la majorité des cas (24 semaines dans certains cas). En Belgique, les génotypes les plus fréquemment rencontrés sont le 1, 2, 3 et 4. Plusieurs combinaisons de traitement sont possibles selon le génotype et le stade de la maladie (figure 3).

C'est une avancée thérapeutique majeure car ces nouveaux antiviraux à action directe comparés à leurs

	Génotype 1	Génotype 2	Génotype 3	Génotype 4
Sovaldi® + RBV + IFN-Peg			✓	
Olysio® + Sovaldi® ± RBV	✓			✓
Sovaldi® + RBV		✓		
Daklinza® + Sovaldi® ± RBV	✓	✓	✓	✓
Viekirax® + Exviera® ± RBV	✓			
Viekirax® + RBV				✓
Harvoni® ± RBV	✓			✓

Figure 3 : Combinaisons de traitement selon le génotype et le stade de la maladie.

prédécesseurs sont beaucoup plus efficaces et ont moins d'effets indésirables. Cela entraîne une meilleure tolérance, un des facteurs indispensables à l'adhésion du patient à son traitement thérapeutique. La RVS est de l'ordre de 90 % avec une durée de traitement réduite (12 à 24 semaines).

La guérison virologique (RVS12) permet une meilleure prévention des complications hépatiques (cirrhose, décompensation hépatique et carcinome hépatocellulaire) et extra-hépatiques. Cela se traduit de façon globale par une diminution de la morbidité et de la mortalité des patients atteints d'hépatite C chronique à long terme¹⁷.

En Belgique, suite à la prescription de ces nouveaux AAD avec ou sans ribavirine, la fatigue et le prurit restent les 2 principaux effets indésirables les plus rapportés par les patients quel que soit le traitement antiviral initié. Les autres effets indésirables rencontrés reflètent ceux précédemment décrits dans la littérature scientifique et dans les notices de médicaments.

Les patients traités ont en moyenne 6 comédications prescrites pour d'autres pathologies associées, d'où l'importance de la vérification des interactions médicamenteuses potentielles avant l'initiation de tout traitement contre le VHC.

Malgré le profil de sécurité nettement améliorée, les risques d'interactions médicamenteuses sont multiples et nécessitent un suivi particulier à l'initiation et pendant toute la durée du traitement antiviral C. La pharmacocinétique particulière de ces nouveaux médicaments (bio transformation hépatique principalement au niveau du CYP3A et transport au niveau de la P-glycoprotéine) est la cause principale de ces risques. Le développement de résistance avec ces nouveaux AAD est possible d'où l'importance de l'adhésion du patient à son traitement, un point clé pour le succès et l'atteinte de l'objectif d'éradication virale.

Le médicament contre le VHC idéal (actif sur tous les génotypes, prise unique journalière, sans effet indésirable et sans interaction médicamenteuse) n'existe pas encore. Mais, les perspectives dans le traitement de l'hépatite C chronique sont de bon augure. Les études cliniques en cours avancent à grands pas et de nouveaux médicaments arriveront bientôt sur le marché pharmaceutique belge en 2017.

Le velpatasvir est un nouvel inhibiteur de la protéine NS5A et le sofosbuvir déjà commercialisé, est un inhibiteur de la polymérase NS5B. La combinaison de ces deux AAD dans un comprimé unique est l'un des médicaments prometteurs avec des résultats concluants¹⁸ :

- Plus efficace car actif sur tous les génotypes (pan-génotypique).
- Durée de traitement de 8 à 12 semaines.
- Une seule prise journalière.

L'ERADICATION DU VIRUS DE L'HEPATITE C : UN OBJECTIF REALISABLE ?

Au vu des progrès majeurs réalisés dans le traitement du VHC, il paraît logique d'envisager l'éradication de cette maladie à l'échelle de la population dans un futur proche.

En effet, très peu de patients ne vont pas obtenir une guérison avec les nouveaux AAD et les rares patients n'obtenant pas une RVS pourront bénéficier de traitements antiviraux de seconde ligne grâce aux progrès qui continuent à être réalisés.

En 2014, un groupe belge de travail dans le domaine du virus de l'hépatite C de différentes universités belges a publié une série de papiers sur les données épidémiologiques existantes en Belgique et a modélisé l'impact des nouveaux traitements sur les complications de la maladie ainsi que sur la possibilité d'une éradication virale¹⁹.

Différents scénarios ont été envisagés :

1. Un premier scénario est d'atteindre une " *presque élimination virale C* ", définie par une réduction de 90 % du nombre de patients avec un ARN viral C positif dans 15 ans soit en 2031.
2. Un objectif moins optimiste qui est de prévenir la mortalité et la morbidité associées au virus de l'hépatite C, définies comme une réduction de 90 % des complications de la maladie incluant le développement d'un carcinome hépatocellulaire, le nombre de transplantation hépatique pour VHC et la mortalité liée à l'infection par le VHC, également dans 15 ans, c'est-à-dire en 2031.

Pour atteindre le 1^{er} objectif c'est-à-dire une élimination virale en 2031, il faudrait pour cela traiter 2.000 patients en 2016, 3.000 patients en 2017 et ensuite 5.000 patients par an à partir de 2018. Pour cela, il faudra également étendre le remboursement des traitements aux patients ayant une fibrose modérée F2 dès 2016-2017 et élargir les remboursements à tous les patients VHC (quel que soit le stade de fibrose) à partir de 2020.

Parallèlement à cette augmentation du nombre de patients traités, il faudrait également pour atteindre cet objectif augmenter le nombre de patients diagnostiqués annuellement (qui est actuellement estimé à 2.850 par an) à 3.130 patients par an en 2017, 3.440 patients par an en 2018 et 3.790 patients

par an à partir de 2020. Ces chiffres mettent en évidence que, pour obtenir une élimination virale en 2031, des efforts importants devront être réalisés en terme budgétaire, en termes d'accès au traitement mais également en termes de dépistage de la maladie.

Pour atteindre l'objectif du scénario 2, moins optimiste, à savoir obtenir une réduction de 90 % de la mortalité et du nombre d'hépatocarcinome lié au virus de l'hépatite C en 15 ans, il faudra également augmenter le nombre de patients traités à 2.500 patients en 2017, 3.250 annuellement à partir de 2018 et uniquement élargir les remboursements des nouveaux antiviraux aux patients avec une fibrose modérée F2 à partir de 2017. Par ailleurs, pour atteindre cet objectif, il ne faudrait pas augmenter le nombre de nouveaux patients diagnostiqués annuellement estimés à 2.850. Cette deuxième stratégie est donc clairement moins coûteuse et demande moins d'effort de dépistage en comparaison à la volonté d'éliminer le virus de l'hépatite C en Belgique.

Les obstacles potentiels pour pouvoir obtenir dans 15 ans une élimination du virus de l'hépatite C sont donc :

- Le coût des traitements ainsi que leur impact sur l'enveloppe budgétaire. Le coût de ces traitements devrait cependant diminuer dans les années qui viennent.
- Un 2^e obstacle est le dépistage du virus puisque pour obtenir une élimination virale une augmentation substantielle du nombre de cas dépistés annuellement devra être observée.

Il est estimé qu'environ 50 % des patients atteints d'hépatite C chronique sont dépistés en Belgique, ce qui signifie que la moitié des patients infectés ignorent leur maladie. Pour améliorer le dépistage de l'hépatite C en Belgique, il faudra clairement améliorer la connaissance des Belges mais aussi du milieu médical sur cette maladie.

Un récent baromètre " hépatite C " a été réalisé auprès de la population belge et de médecins généralistes. Cette enquête montre que plus de la moitié de la population belge ne connaît pas les modes de transmission du virus de l'hépatite C, que 2/3 des Belges ne savent pas comment se protéger contre le virus de l'hépatite C et que seulement 45 % des Belges savent que l'hépatite C est une maladie curable. Ceci peut bien entendu avoir un impact négatif sur la motivation à être dépisté et à être traité. L'enquête auprès des médecins révèle que 20 % pensent qu'il existe un vaccin contre le virus de l'hépatite C (ce qui malheureusement n'est pas le cas), cette enquête montre aussi que plus de 40 % des médecins pensent que l'hépatite C n'est pas curable dans 90 % des cas, et enfin, 50 % des médecins pensent que le traitement de l'hépatite C a des effets secondaires sévères, ce qui était vrai avec les anciens traitements à base d'Interféron mais qui n'est plus le cas actuellement avec les nouveaux traitements antiviraux à action directe.

Des efforts importants d'information auprès de la population et du monde médical devront donc être réalisés pour obtenir cet objectif d'élimination virale dans 15 ans.

LE ROLE DU MEDECIN GENERALISTE

Le médecin généraliste joue un rôle important dans la prise en charge du VHC et dans une éventuelle future élimination du virus de l'hépatite C.

- **Dépistage** : Le médecin généraliste est en première ligne et joue donc un rôle majeur dans le dépistage de cette maladie souvent asymptomatique. Dépister tous les patients potentiellement à risque d'avoir contracté le VHC est un enjeu majeur. Comme mentionné plus haut, en plus des patients ayant des facteurs de risque bien définis d'infection par le VHC, dépister tous les patients nés entre 1950 et 1979 est une stratégie intéressante puisqu'on estime que 70 % des patients VHC sont nés durant cette période.
- **Prévention** : Le médecin joue également un rôle très important dans la prévention de l'infection par le VHC en informant les patients à risque de transmettre le virus des modes de contamination et des moyens de l'éviter. Cette information permet également d'éviter la stigmatisation. A titre d'exemple, beaucoup de belges pensent que, pour éviter la transmission du VHC, il faut éviter que les patients VHC travaillent dans des cuisines, qu'il faut éviter d'aller dans les mêmes toilettes que les patients VHC et qu'il faut éviter de leur serrer la main.
- **Traitement** : Enfin, le médecin généraliste joue un rôle très important dans le traitement du VHC en informant les patients de l'existence de nouveaux traitements très efficaces et très bien tolérés. En 2016, tout patient VHC doit être considéré comme potentiel candidat à un traitement antiviral. Ceci n'était pas vrai avec les traitements à base d'interféron, qui empêchaient souvent les patients avec une vie professionnelle active d'être traités. Le traitement avec les nouveaux AAD permet de poursuivre une vie normale, sans interruption des activités professionnelles ou sportives. Un des pièges à éviter est d'être faussement rassuré par un taux peu élevé de transaminases qui ne reflète pas le degré de fibrose. Tout patient VHC doit avoir une évaluation de la sévérité de la maladie (degré de fibrose) par des techniques non invasives (Fibroscan™ et/ou tests biologiques), et ce, même en présence de transaminases normales.

CONCLUSION

Le traitement antiviral C a considérablement évolué ces dernières années. Les nouveaux traitements antiviraux à action directe sont très efficaces et excessivement bien tolérés. Tout patient infecté par le VHC doit bénéficier d'une évaluation de la fibrose

hépatique et être évalué pour un traitement antiviral C. Cette révolution thérapeutique devra s'accompagner d'un meilleur screening et d'une plus grande accessibilité au traitement pour que l'épidémie de l'hépatite C puisse être éradiquée à l'échelle de la population dans le futur.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Beutels M, Van Damme P, Aelvoet W *et al.* : Prevalence of hepatitis A, B and C in the Flemish population. *Eur J Epidemiol* 1997 ; 13 : 275-80
2. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E *et al.* : Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France : evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol* 2008 ; 48 : 200-7
3. Deuffic S, Buffat L, Poynard T, Valleron AJ : Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology* 1999 ; 29 : 1596-601
4. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A *et al.* : Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C : a modeling approach in France. *J Hepatol* 2008 ; 49 : 175-83
5. Alberti A, Chemello L, Benvegna L : Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999 ; 31 Suppl 1 : 17-24
6. Friedman SL : Hepatic stellate cells : protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev* 2008 ; 88 : 125-72
7. European Association for the Study of the Liver : EASL Clinical Practice Guidelines : Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011 ; 55 : 245-64
8. Ryder SD : Outcome of hepatitis C infection : bleak or benign ? *J Hepatol* 2007 ; 47 : 4-6
9. Jacobson IM, Davis GL, El-Serag H, Negro F, Trépo C : Prevalence and challenges of liver diseases in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 8 : 924-33
10. Fattovich G, Giustina G, Degos F *et al.* : Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C : a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997 ; 112 : 463-72
11. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N *et al.* : Hepatitis C virus related cirrhosis : time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 2000 ; 47 : 131-6
12. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P *et al.* : The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus : A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006 ; 43 : 1303-10
13. El-Serag HB, Mason AC, Key C : Trends in survival of patients with hepatocellular carcinoma between 1977 and 1996 in the United States. *Hepatology* 2001 ; 33 : 62-5
14. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L : Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis : a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006 ; 44 : 217-31
15. Trinchet JC : Natural history of HCV infection. *Gastroenterol Clin Biol* 2002 ; 26 Spec No 2 : B144-53
16. Deltenre P : Virological tools for optimal management of chronic hepatitis C. *Acta Gastroenterol Belg* 2009 ; 72 : 421-4
17. Alberti A : Impact of a sustained virological response on the long-term outcome of hepatitis C. *Liver Int* 2011 ; 31 Suppl 1 : 18-22

18. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C *et al.* : Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 2599-607
19. Stärkel P, Vandijck D, Laleman W *et al.* : The Disease Burden of Hepatitis C in Belgium: An update of a realistic disease control strategy. *Acta Gastroenterol Belg* 2015 ; 78 : 228-32

Correspondance et tirés à part :

C. MORENO
Hôpital Erasme
Service de Gastroentérologie, Hépatopancréatologie et
Oncologie digestive
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : christophe.moreno@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 21 avril 2016 ; accepté dans sa version définitive le 20 mai 2016.