

L'éradication du VHC : possible ou illusoire ?

Lionel PIROTH

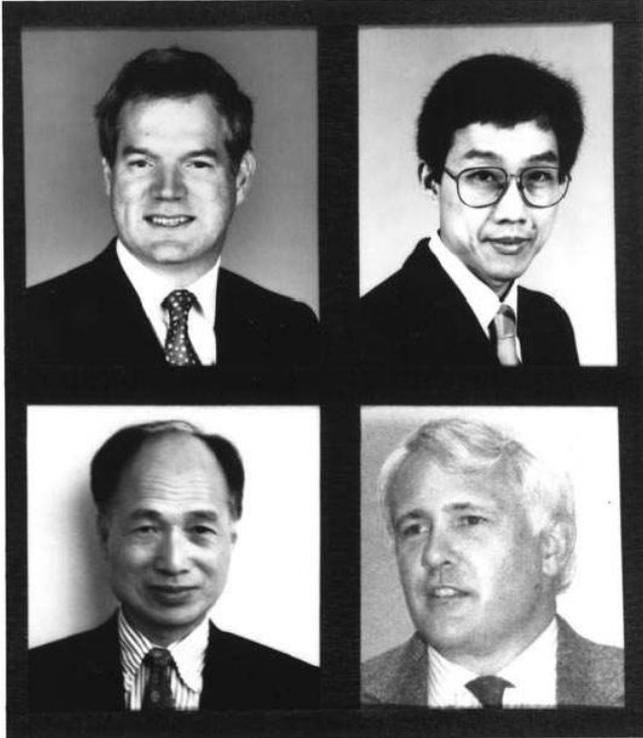
CHU Dijon, Université de Bourgogne

DESC Infectiologie - 31 janvier 2019

De l'hépatite non A non B...



Key contributors to the discovery of HCV



The HCV team (from left to right; M. Houghton, Q-L Choo, G. Kuo and D. Bradley)

Isolation of a cDNA Clone Derived from a Blood-Borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome

QUI-LIM CHOO, GEORGE KUO, AMY J. WEINER, LACY R. OVERBY,
DANIEL W. BRADLEY, MICHAEL HOUGHTON

A random-primed complementary DNA library was constructed from plasma containing the uncharacterized non-A, non-B hepatitis (NANBH) agent and screened with serum from a patient diagnosed with NANBH. A complementary DNA clone was isolated that was shown to encode an antigen associated specifically with NANBH infections. This clone is not derived from host DNA but from an RNA molecule present in NANBH infections that consists of at least 10,000 nucleotides and that is positive-stranded with respect to the encoded NANBH antigen. These data indicate that this clone is derived from the genome of the NANBH agent and are consistent with the agent being similar to the togaviridae or flaviviridae. This molecular approach should be of great value in the isolation and characterization of other unidentified infectious agents.

Choo QL et al., Science 1989

A la fin de l'hépatite C?...

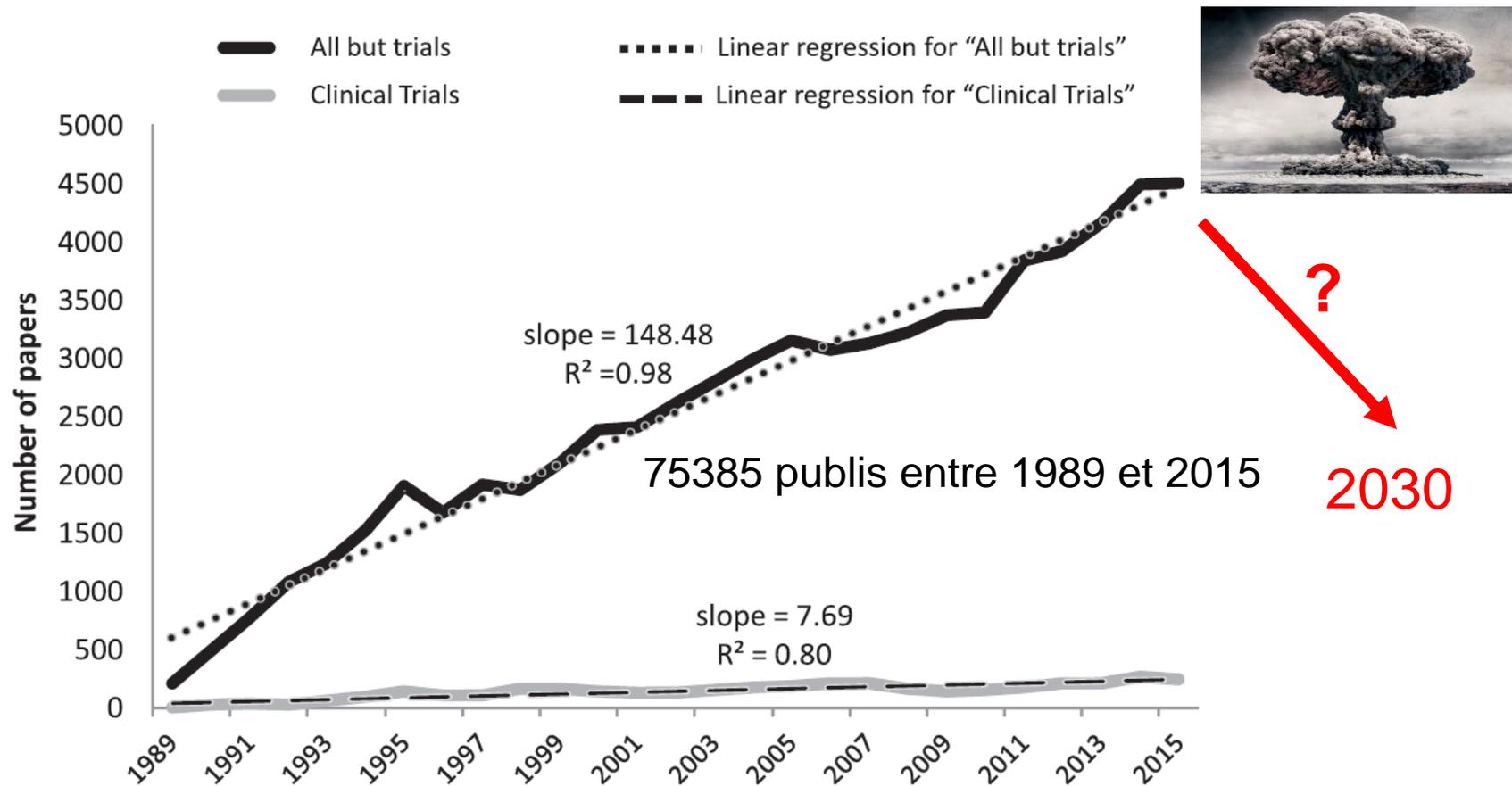


Fig. 1. Temporal trend (linear regression) of papers published in journal indexed on PubMed between 1989 and 2015. The analysis includes 4752 papers of which 244 (5.13%) were clinical trials. Slope represents regression coefficient, representing the mean increase of number of papers published per year. R^2 , coefficient of determination, is a number between 1 and 0 that indicates the proportion of variation of published papers due to time (i.e. a proxy of increasing interest in hepatitis C virus).

TABLE OF CONTENTS

In May 2016, the World Health Assembly endorsed the *Global Health Sector Strategy (GHSS) on viral hepatitis 2016–2021*. The GHSS calls for the elimination of viral hepatitis as a public health threat by 2030 (reducing new infections by 90% and mortality by 65%).

References 16

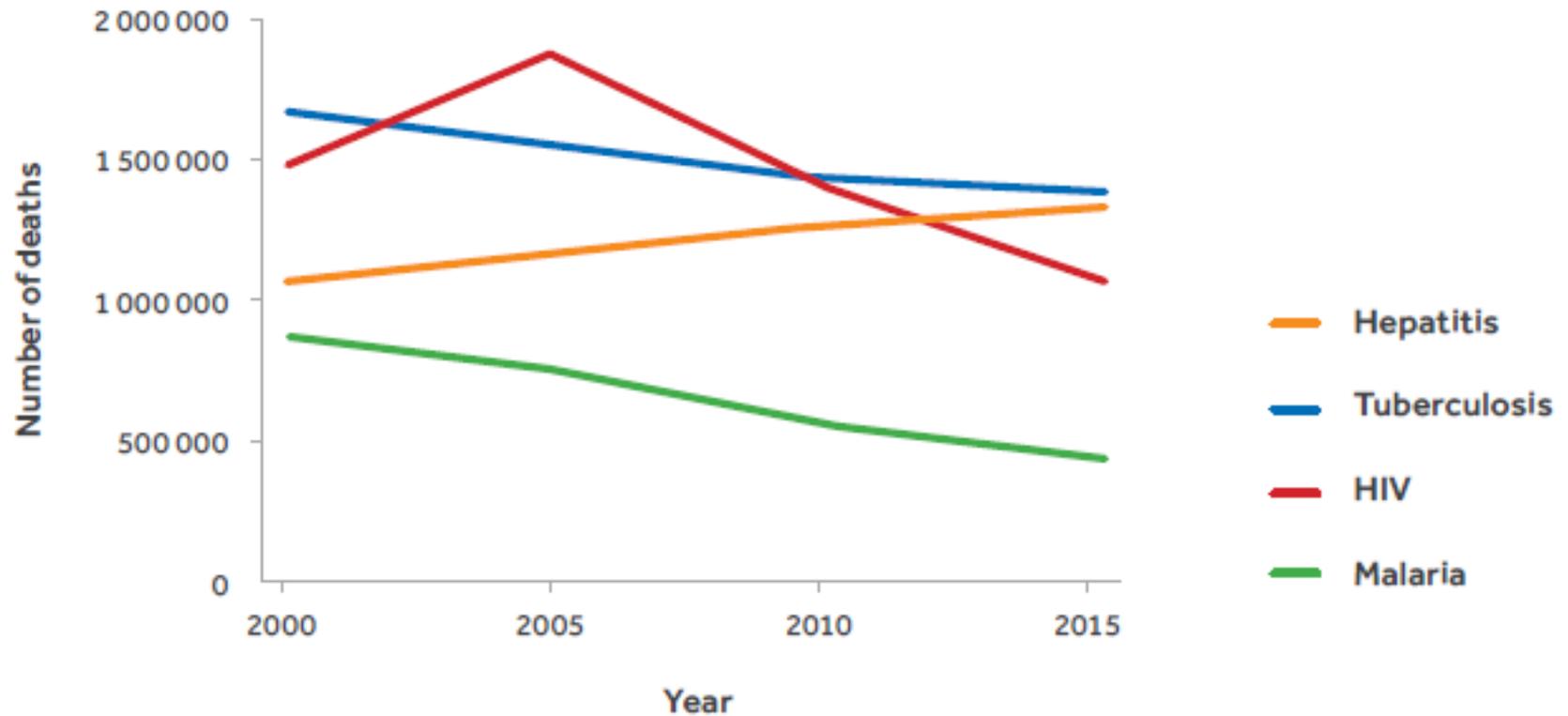
**COMBATING HEPATITIS B AND C
TO REACH ELIMINATION
BY 2030**

MAY 2016

ADVOCACY BRIEF

Pourquoi? Why?

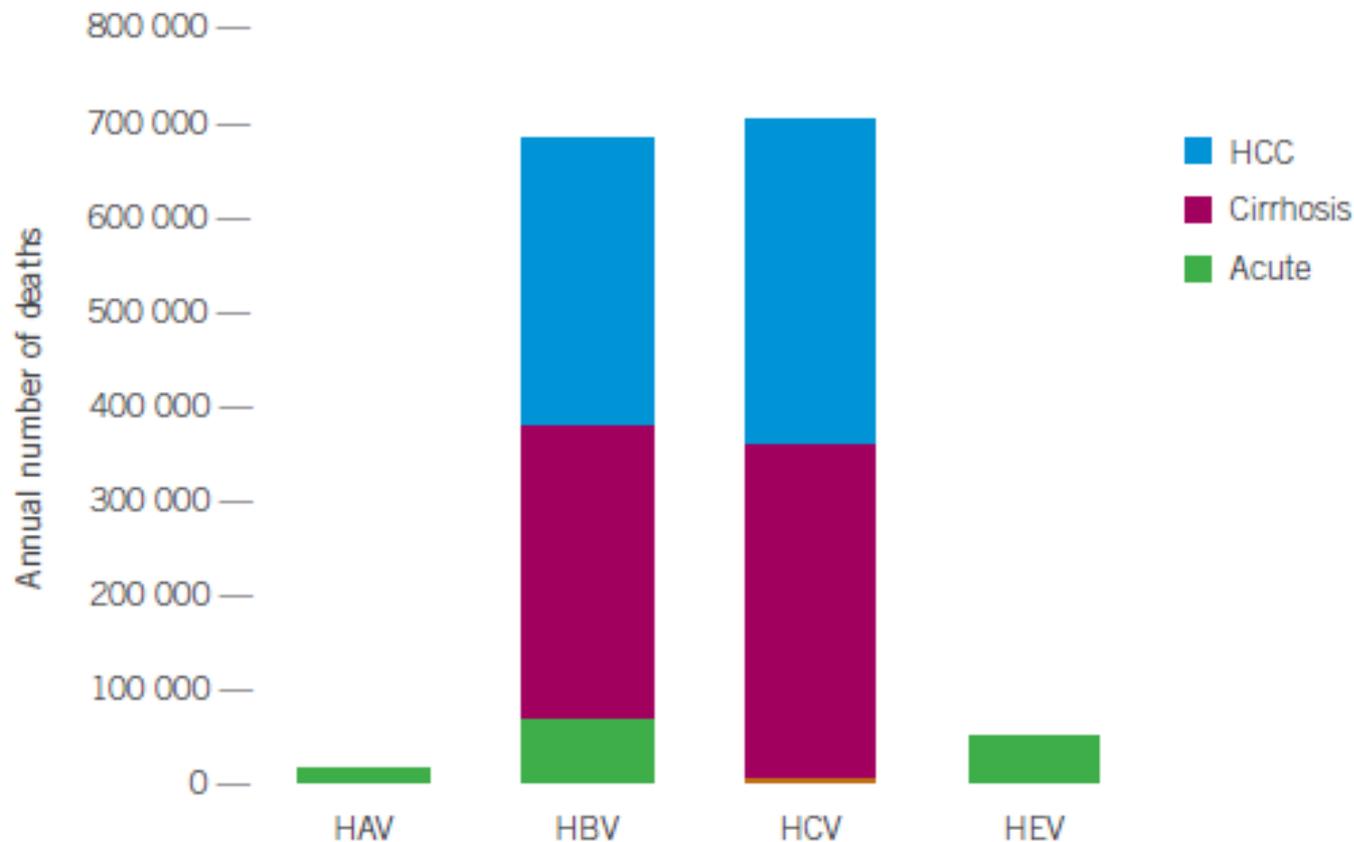
Fig. 2. Global annual mortality from hepatitis, HIV, tuberculosis and malaria, 2000–2015: unlike HIV, tuberculosis and malaria, the trend in mortality from viral hepatitis is increasing



Source: WHO global health estimates (Global Health Estimates 2015: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2015. Geneva: World Health Organization; 2016.)

Pourquoi? Why?

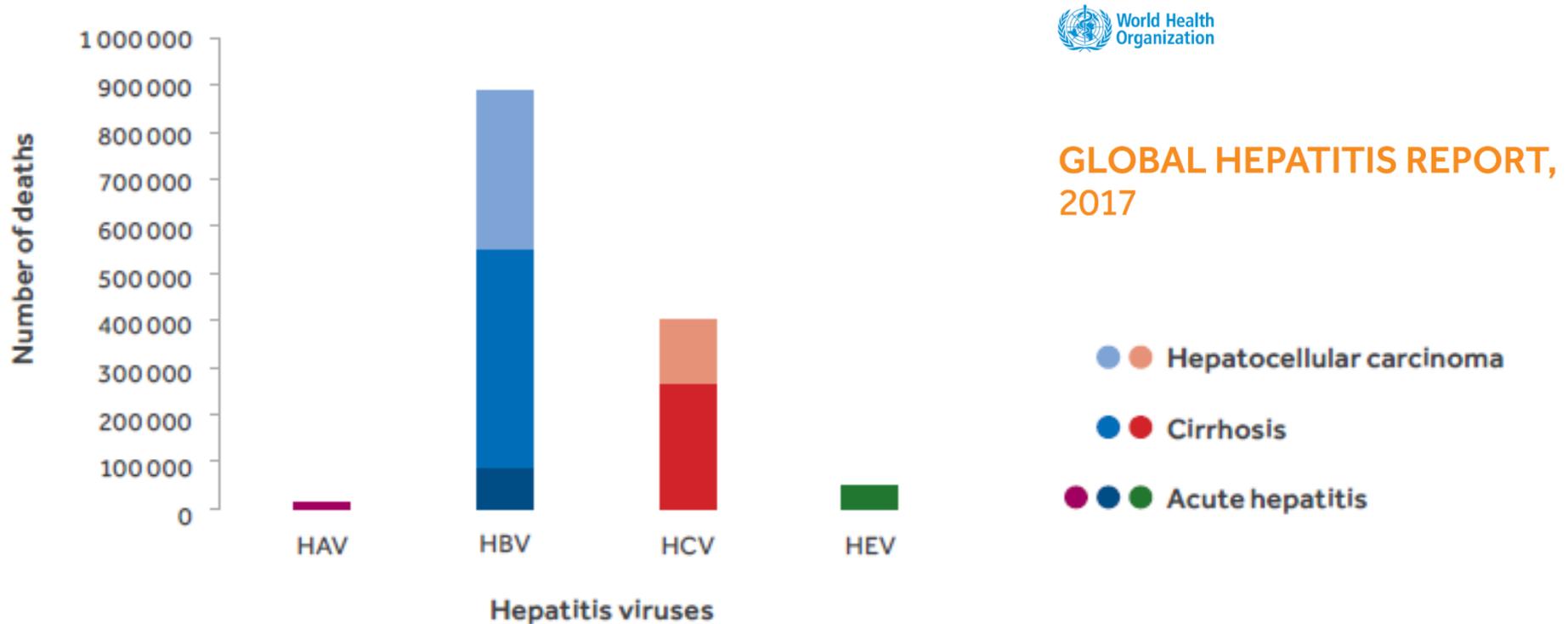
FIGURE 1 Deaths from viral hepatitis, by virus and type of sequelae, 2013 (1)



HAV: hepatitis A virus; HBV: hepatitis B virus; HCC: hepatocellular carcinoma; HCV: hepatitis C virus; HEV: hepatitis E virus.

Pourquoi? Why?

Fig. 1. Deaths from viral hepatitis, by virus and type of sequelae, 2015:
most viral hepatitis deaths are due to the late complications of HBV and HCV infection



GLOBAL HEPATITIS REPORT,
2017

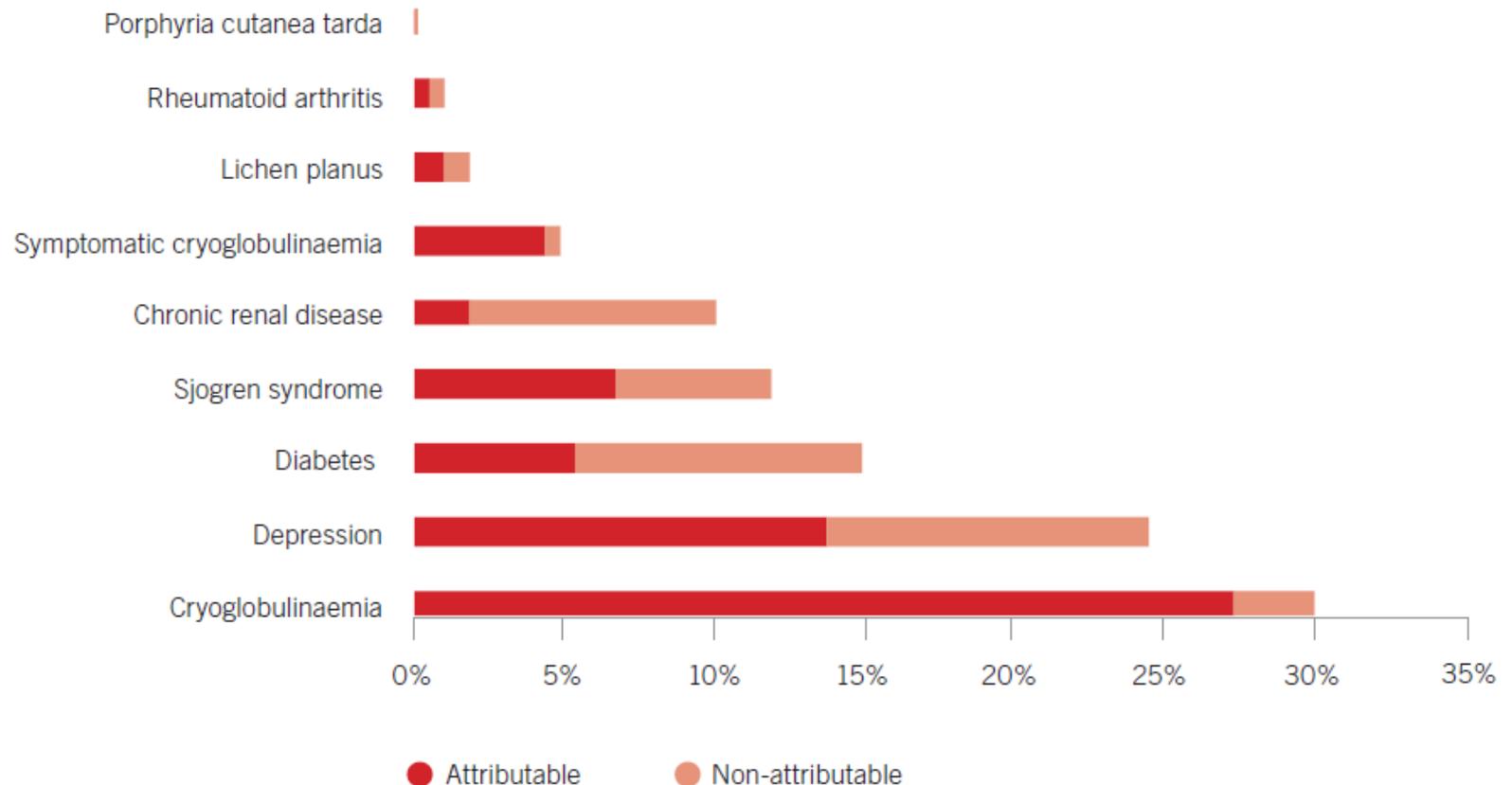
- ● Hepatocellular carcinoma
- ● Cirrhosis
- ● Acute hepatitis

HAV: hepatitis A virus; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; HEV: hepatitis E virus

Source: WHO global health estimates for 2015 published in 2016 (Global Health Estimates 2015: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2015. Geneva: World Health Organization; 2016.)

Pourquoi? Why?

FIG. 2.2 Prevalence of comorbidities among persons with HCV infection, including the fraction that is attributable to HCV infection (calculated on the basis of Younossi et al. 2016, using attributable fractions among those exposed)

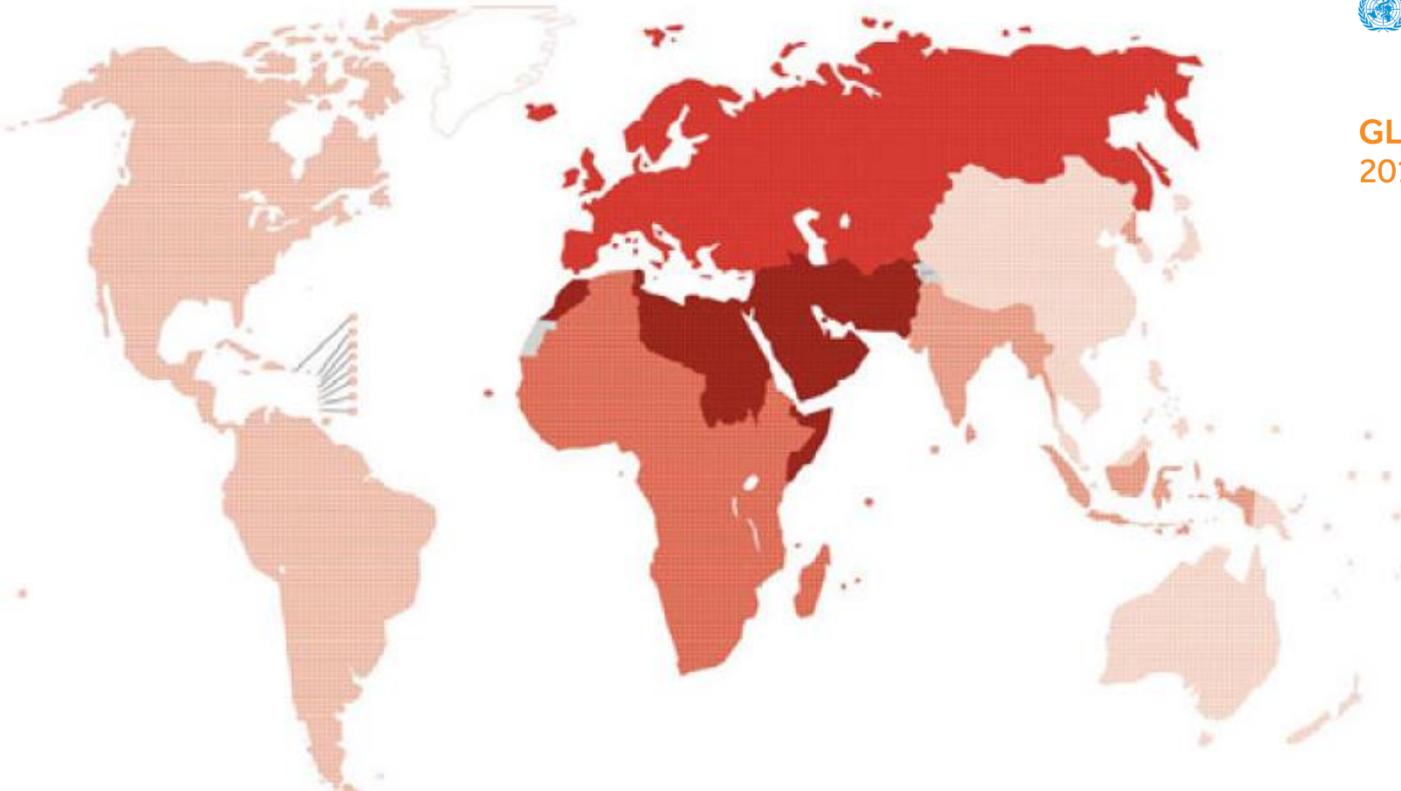


1,75 million de personnes infectées par le VHC chaque année dans le monde

Table 3 (with map). Incidence of HCV infection in the general population, by WHO region, 2015:
1.75 million new infections in 2015



GLOBAL HEPATITIS REPORT,
2017



1,75 million de personnes infectées par le VHC chaque année dans le monde



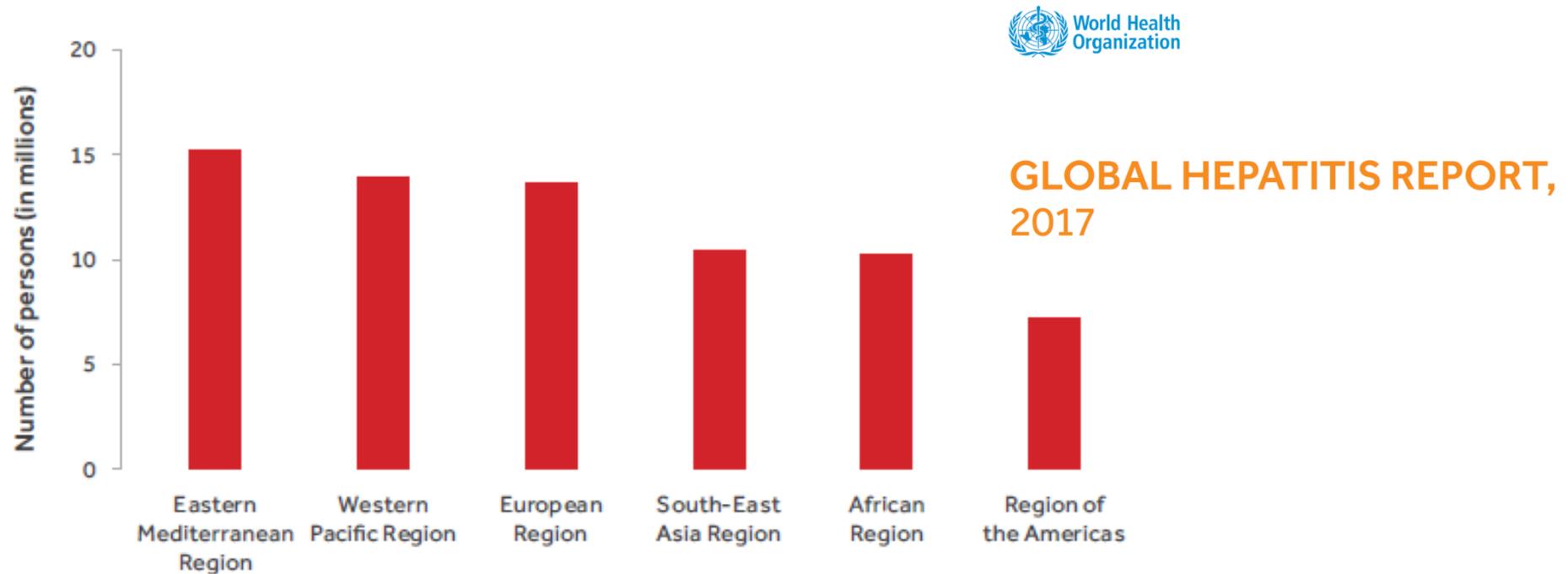
GLOBAL HEPATITIS REPORT,
2017

Incidence of HCV infection

WHO region	Map key	Incidence rate (per 100 000)		Total number (000)	
		Best estimate	Uncertainty interval	Best estimate	Uncertainty interval
African Region		31.0	22.5–54.4	309	222–544
Region of the Americas		6.4	5.9–7.0	63	59–69
Eastern Mediterranean Region		62.5	55.6–65.2	409	363–426
European Region		61.8	50.3–66.0	565	460–603
South-East Asia Region		14.8	12.5–26.9	287	243–524
Western Pacific Region		6.0	5.6–6.6	111	104–124
Global		23.7	21.3–28.7	1 751	1 572–2 120

71 millions de personnes avec une hépatite C chronique dans le monde

Table 4 (with graph). Prevalence of HCV infection (HCV RNA positive) in the general population, by WHO region, with uncertainty intervals, 2015: 71 million persons living with HCV worldwide



(71) millions de personnes avec une hépatite C chronique dans le monde

82 MESSINA ET AL.

HEPATOLOGY, January 2015

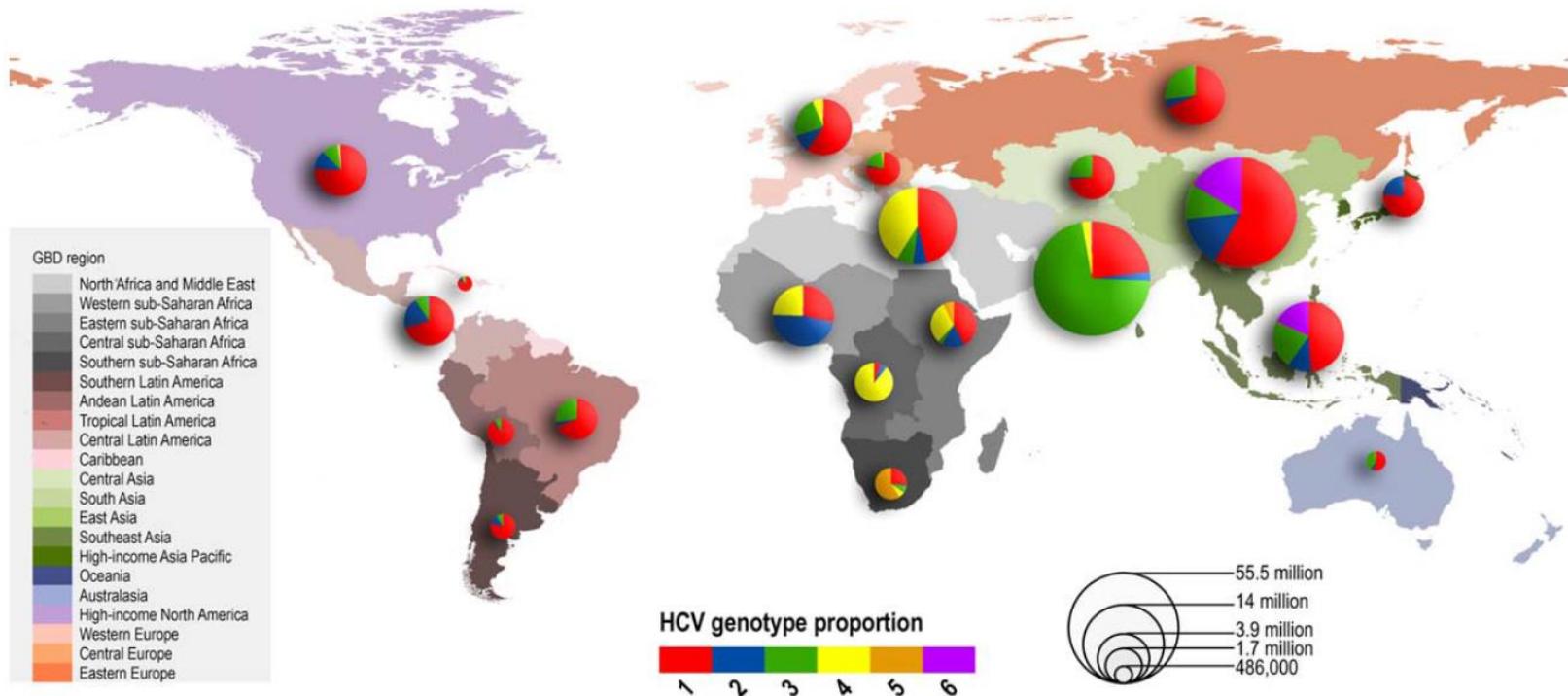


Fig. 1. Relative prevalence of each HCV genotype by GBD region. Size of pie charts is proportional to the number of seroprevalent cases as estimated by Hanafiah et al.²

Mais encore ?

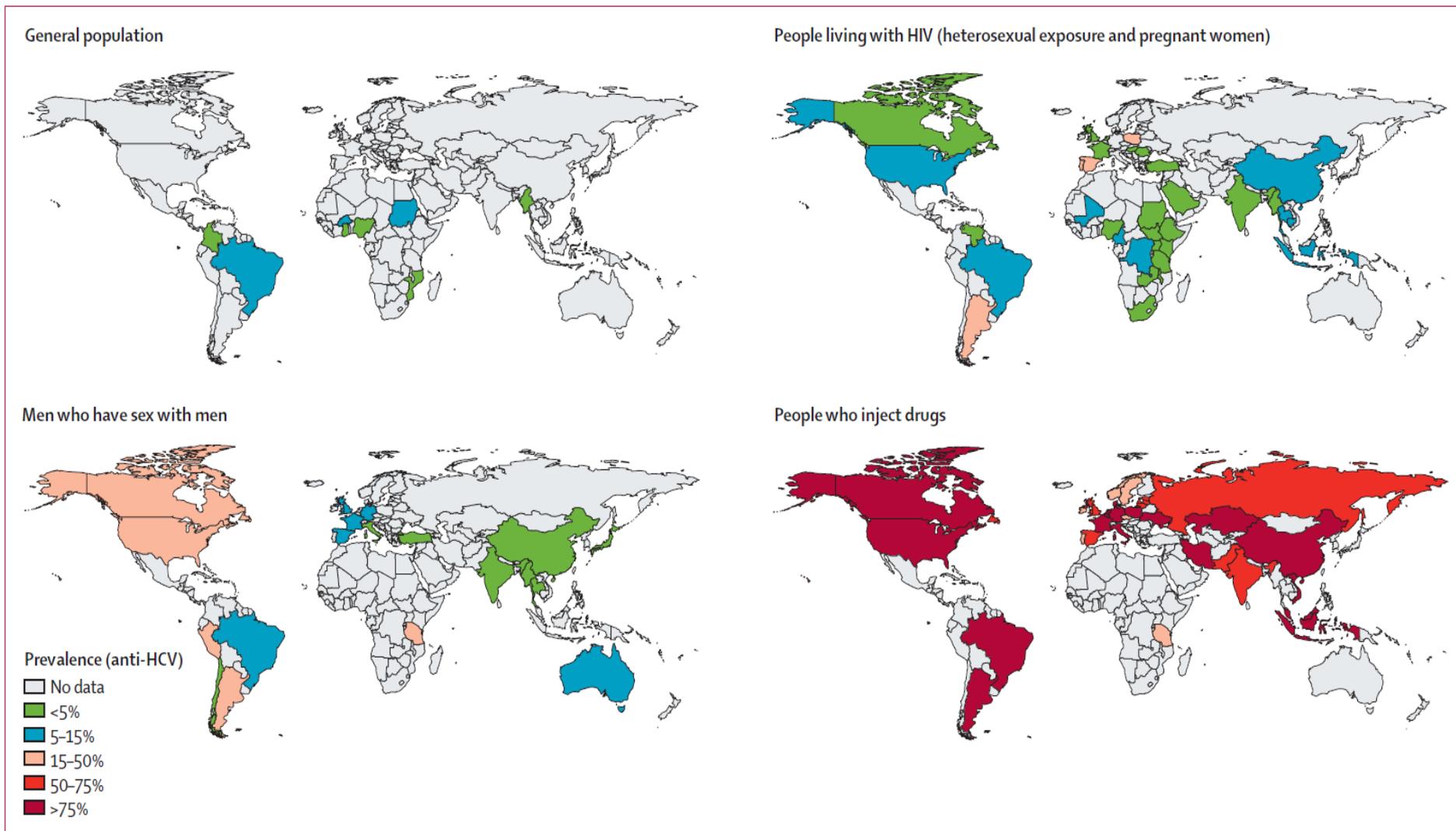
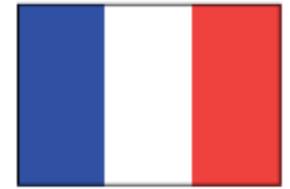


Figure 2: Best estimates of prevalence of hepatitis C virus (HCV) co-infection in four population samples

En France?



PLAN 2018

PRIORITÉ PRÉVENTION

RESTER EN BONNE SANTÉ TOUT AU LONG DE SA VIE



Mieux dépister et traiter pour éradiquer l'hépatite C

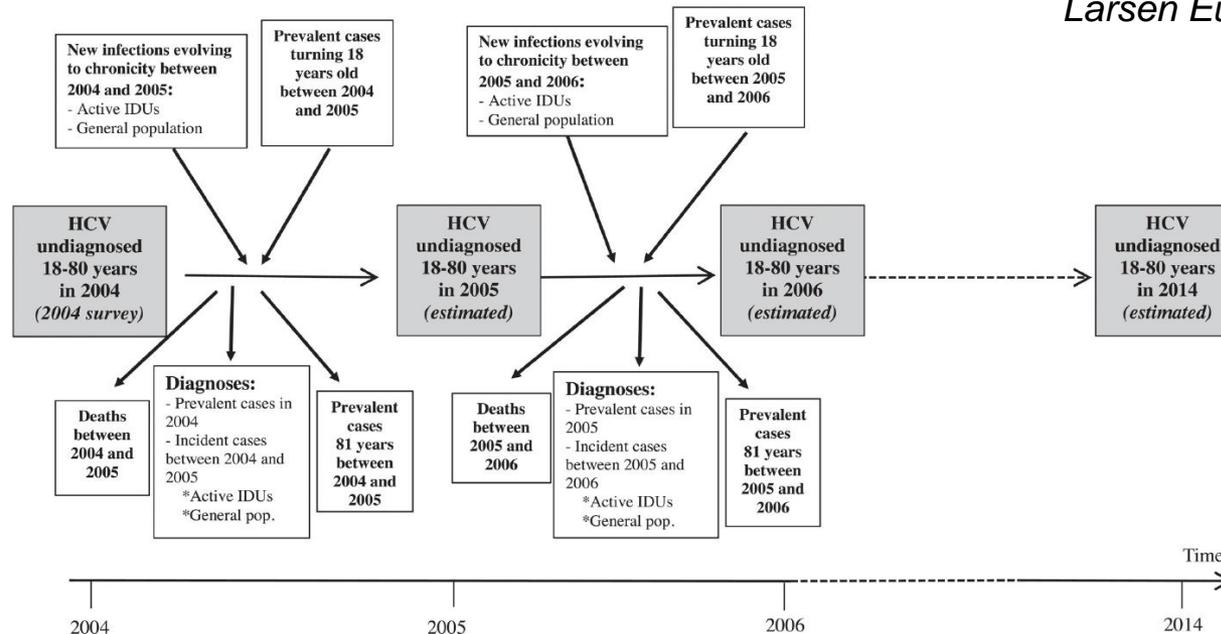
- **Intensifier** les actions de prévention et de dépistage à destination des publics les plus exposés pour contribuer à l'élimination du virus de **l'hépatite C** en France à l'horizon 2025 :



En France?

In 2004, **232,196** (95% CI, 167,869-296,523) **chronically infected HCV** patients, **43%** (=100,868 [95%CI: 58,534- 143,202]) **unaware of their status**

Larsen Euro Surveill. 2008



In 2014, an estimated **74,102** individuals aged 18 to 80 were undiagnosed for chronic HCV infection (plausible interval: 64,920-83,283) = **-27% / 2004**
Men aged 18-59 represented approximately half of the undiagnosed population in 2014.

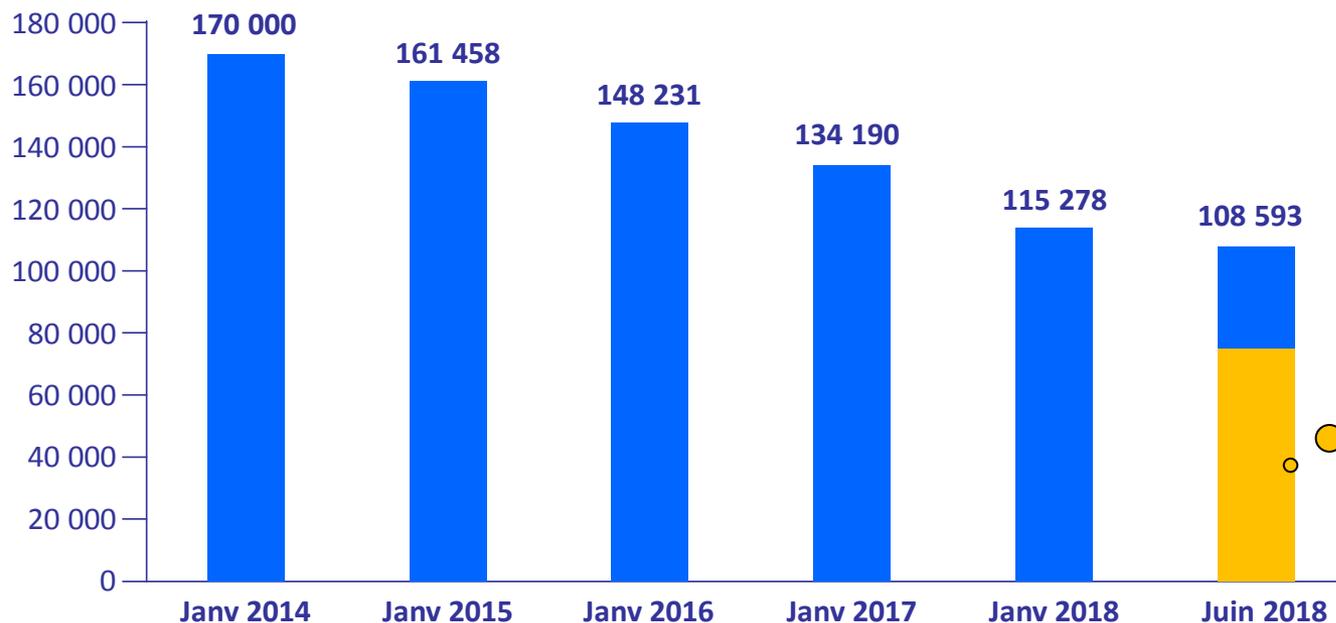
Brouard PlosOne 2015



En France?

- Modélisation des patients VHC restant à traiter en France à partir :
 - de l'extrapolation des données épidémiologiques
 - du nombre d'unités de traitement dispensées en France

Nombre de patients restant à traiter



- ➔ Depuis janvier 2014, 62 000 patients VHC ont été traités
- ➔ Atteindre l'élimination du VHC en France en 2025 implique : un dépistage universel, des campagnes d'information et l'élargissement des prescripteurs

→ 1er problème = dépister



UNE MALADIE SILENCIEUSE.

L'hépatite C est dite « silencieuse » car elle ne donne pas de symptômes, à part de la fatigue dans certains cas.

C'est une maladie virale qui entraîne une inflammation du foie pouvant évoluer vers une cirrhose et un cancer du foie.

ON PEUT L'AVOIR SANS LE SAVOIR.

AUJOURD'HUI, ON GUÉRIT L'HÉPATITE C.

Désormais le traitement agit en quelques semaines et il est bien toléré.

LE DÉPISTAGE POUR SORTIR L'HÉPATITE C DU SILENCE.

En France, 75000 personnes ignorent qu'elles ont l'hépatite C. Se faire dépister, c'est la démasquer et la sortir de son silence.

L'HÉPATITE C ÇA CONCERNE TOUT LE MONDE.

L'hépatite C se transmet par le sang, souvent sans que l'on s'en rende compte. Par exemple :



Opérations chirurgicales dans le passé
Appendicite, amygdales, accouchement...



Partage d'objets de toilette contaminés
Rasoir, brosse à dents...



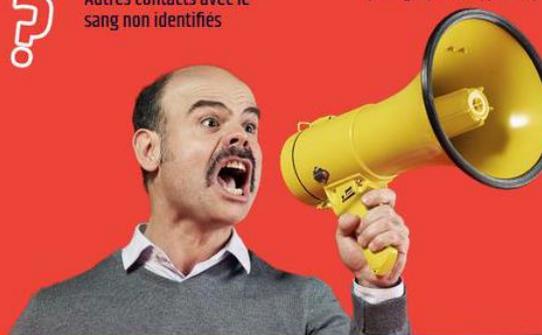
Tatouages et piercings
Matériel ou liquides contaminés



Partage de matériel de consommation de drogues
Contaminé et non stérile (seringue, cuillère, paille...)



Autres contacts avec le sang non identifiés



191898 personnes comptent faire du bruit contre l'hépatite C !

Vous aussi sortez l'hépatite C du silence. Faites-vous dépister.

PRENDRE RENDEZ-VOUS AVEC UN MÉDECIN

→ 1er problème = dépister



→ 75000 personnes à dépister

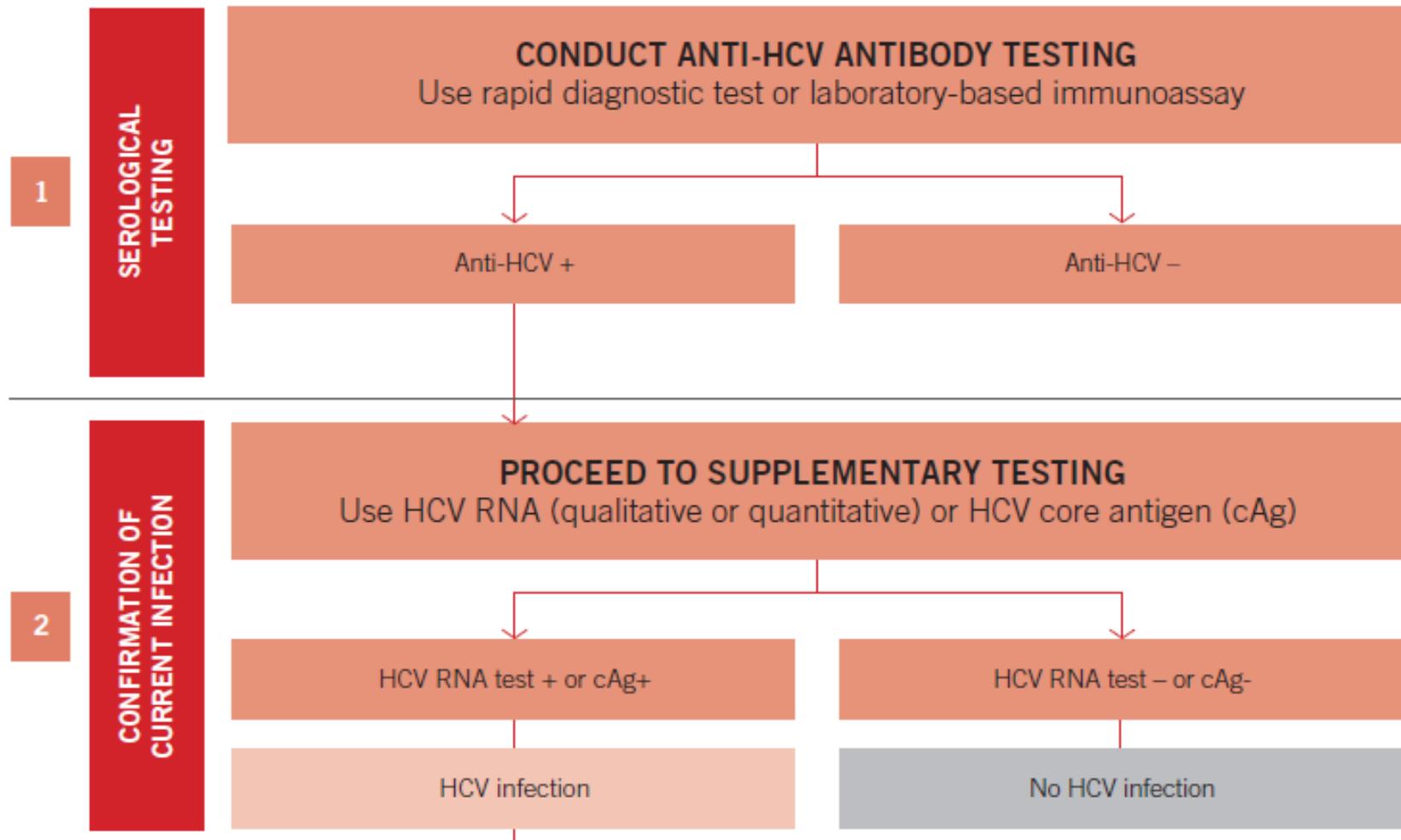
Le **dépistage ciblé** de l'hépatite C chez les personnes qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque est recommandé en France depuis de nombreuses années. Il doit être poursuivi [2]. Cependant, cette stratégie **n'a pas suffi pour dépister l'ensemble des sujets infectés**, notamment du fait de l'absence de facteur de risque de contamination identifié à l'interrogatoire dans 20 à 30 % des cas.

Avec l'évolution récente des traitements et la décision prise que chaque personne infectée par le VHC puisse être traitée, **le présent rapport recommande d'élargir la proposition de dépistage systématique à tous les adultes quel que soit leur sexe.**

Tenant compte de ces résultats et constats, il est recommandé que **le dépistage de l'infection par le VHC soit réalisé dès 2017 chez l'ensemble des adultes n'ayant jamais été dépistés**. Les effets de cette modalité nouvelle devront être évalués.



→ 1er problème = dépister



→ 1er problème = dépister



PLAN 2018

- **Renforcer** l'offre de **dépistage en ville** articulée avec une ouverture des antiviraux à action directe (AAD) à de nouveaux prescripteurs en favorisant les réseaux ville-hôpital ;
- **Renforcer** l'offre de **dépistage de proximité par les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD)** (associations, médico-social) et mener des actions innovantes notamment associatives vers les usagers de drogues, particulièrement exposés, et qui ne fréquentent pas les structures d'addictologie ;
- **Etendre** les missions actuelles des 35 services experts de lutte contre les hépatites virales (SELHV) en place au sein de CHU (amélioration de la prise en charge, coordination des acteurs régionaux, appui à la politique régionale de lutte contre les hépatites virales) vers des **missions hors les murs** notamment dans des structures de proximité des publics exposés aux hépatites virales (CSAPA, CAARUD, USMP...).

→ 1er problème = dépister



- **Sérologie « classique »** sur prise de sang
 - sur prescription
 - anonyme (Centres Gratuits d'Information de Dépistage et de Diagnostic - CeGIDD)

Le 30 janvier 2017

- **TROD**
 - « mono »-TROD

Arrêté du 1er août 2016 fixant les conditions de réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) et de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) en milieu médico-social ou associatif

NOR: AFSP1622318A

Version consolidée au 30 janvier 2017

1° Par un personnel, salarié ou bénévole, exerçant ou intervenant dans un établissement ou service médico-social, impliqué dans la prévention sanitaire ou la réduction des risques et des dommages associés à la consommation de substances psychoactives,

sur sang, plasma, voire liquide cravculaire

Convention d'habilitation

→ « tri- »TROD (+VHB, VIH) ...

→ 1er problème = dépister



- **Comment?**

- **Détection de l'antigène du core du VHC**

Annals of Internal Medicine®

Hepatitis C Core Antigen Testing for Diagnosis of Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review and Meta-analysis

Freiman Ann Intern Med 2016

Test	Sensibilité	Spécificité
Abbott ARCHITECT	93.4% (95% CI, 90.1% to 96.4%)	98.8% (CI, 97.4% to 99.5%)
Ortho ELISA	93.2% (CI, 81.6% to 97.7%)	99.2% (CI, 87.9% to 100%)
Hunan Jynda Bioengineering Group HCV Ag ELISA	59.5% (CI, 46.0% to 71.7%)	82.9% (CI, 58.6% to 94.3%)
Fujirebio Lumipulse Ortho HCV Ag	?	?
Eiken Lumispot HCV Ag assays	?	?

- En + bonne corrélation avec les taux d'ARN VHC quand supérieurs à 3000 UI/mL
 - ont le potentiel remplacer la séquence sérologie/CV VHC dans les situations à forte prévalence du VHC

→ 2ème problème = lier au soin

- **Comment?**



La décision de pouvoir proposer un traitement à chaque personne infectée par le VHC et le renforcement du dépistage devraient conduire à un accroissement significatif du nombre de patients à prendre en charge, impliquant, à chaque étape du parcours du patient, une optimisation de l'organisation des soins.

Le délai de prise en charge par ce médecin spécialiste doit être le plus court possible. Il implique que puissent être organisées dans chaque structure concernée, libérale ou publique, des consultations spécifiques permettant une première rencontre en moins de quinze jours. Le rôle du médecin spécialiste sera d'apporter au patient toutes les informations sur sa prise en charge à venir.

- **Pourquoi ?**
= favoriser l'accès au traitement
- **MAIS ajoute une étape (ie le spécialiste)**

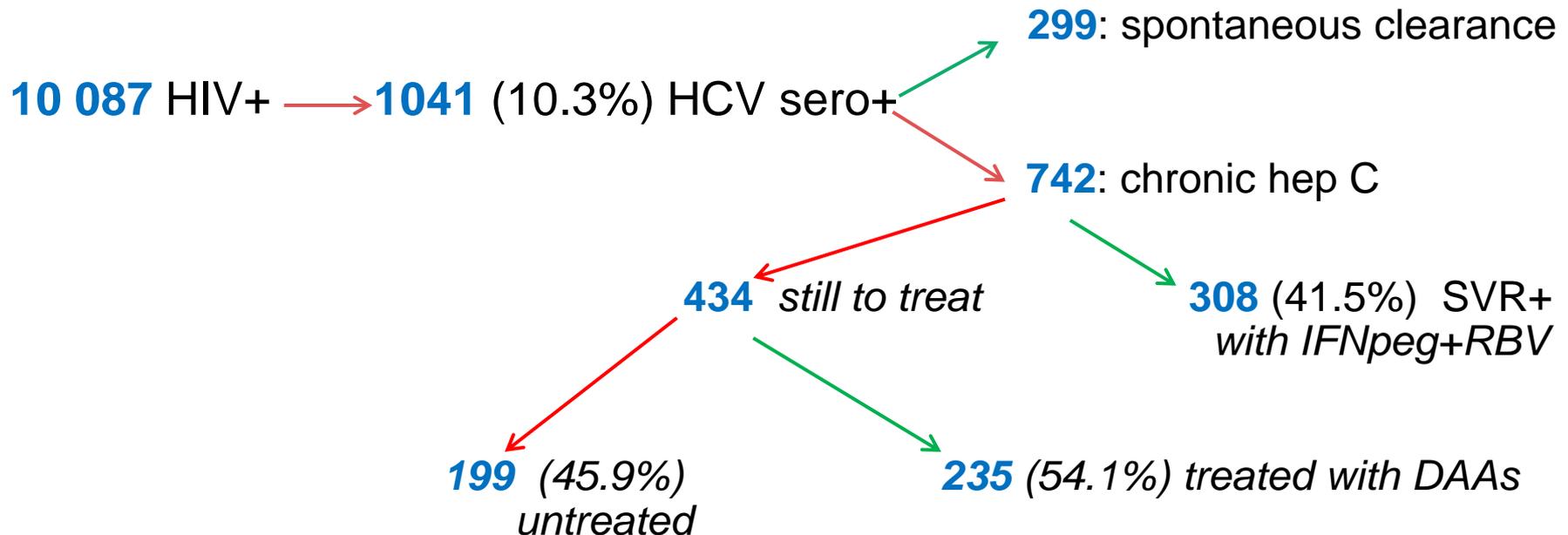


→ 3^{ème} problème = traiter



France = possibility to treat HCV in all HIV coinfecting people since 2014

FRENCH NORTH EAST COHORT (ICONE) – June 2016



→ 3^{ème} problème = traiter

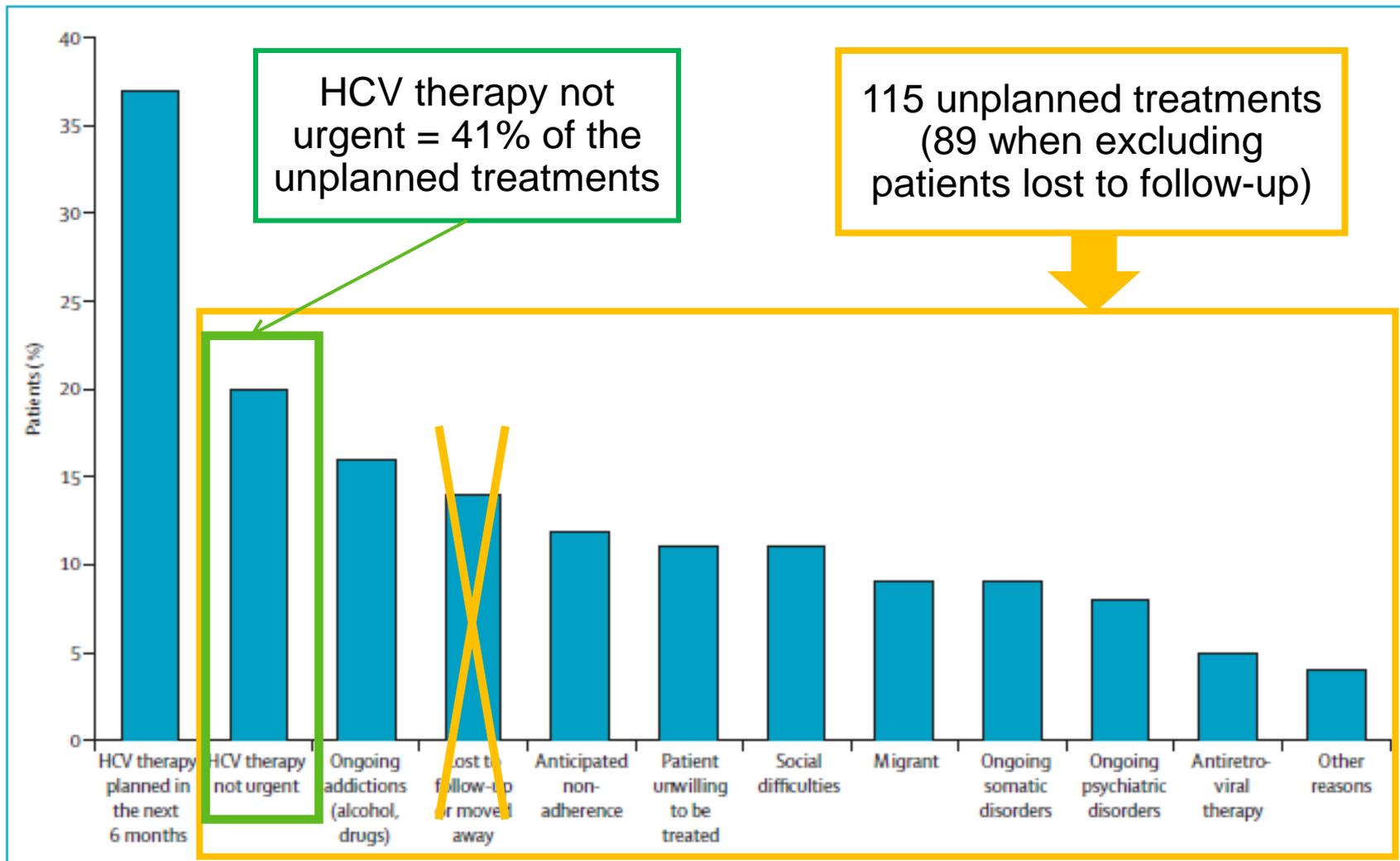


Figure: Main reasons for patients not having treatment in the InterCorevih Nord-Est (ICONE)
Several reasons are possible for each patient. HCV=hepatitis C virus

→ 3^{ème} problème = traiter

La RCP (the famous)

2014



Ministère des finances et des comptes publics
Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes

Paris, le 28 DEC. 2014

3-1 Organisation de la RCP

– dans la mesure du possible, la RCP est composée d'un médecin hépatologue, d'un virologue (ou interniste), un professionnel de santé en charge de l'éducation thérapeutique, un pharmacien, un travailleur social, un attaché de recherche clinique.

2017



Toutefois, avec la décision de l'accès universel au traitement de l'hépatite C, la place des RCP doit évoluer. Les RCP devront dorénavant être réservées aux cas complexes. Ces cas complexes sont les patients en échec d'un précédent traitement par AAD, hémodialysés ou insuffisants rénaux, en attente de transplantation d'organe, transplantés d'organe, ayant une cirrhose décompensée, ayant une addiction en cours ou une pathologie associée nécessitant un traitement pouvant interférer avec la prise en charge de l'hépatite C. Le médecin en charge du patient pourra également présenter en RCP tout autre dossier pour lequel une discussion pluridisciplinaire lui semble utile.

La prise en charge de ZEPATIER est **subordonnée à la tenue d'une réunion de concertation pluridisciplinaires pour certains patients** : échec d'un premier traitement par AAD, insuffisants rénaux, cirrhose grave, pré ou post-transplantation hépatique, carcinome hépatocellulaire ou antécédent de carcinome hépatocellulaire, co-infection par le VIH, le VHB ou un autre virus à tropisme hépatique, état de santé du patient.

→ 3^{ème} problème = traiter



HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

FICHE MÉMO

Hépatite C : Prise en charge simplifiée

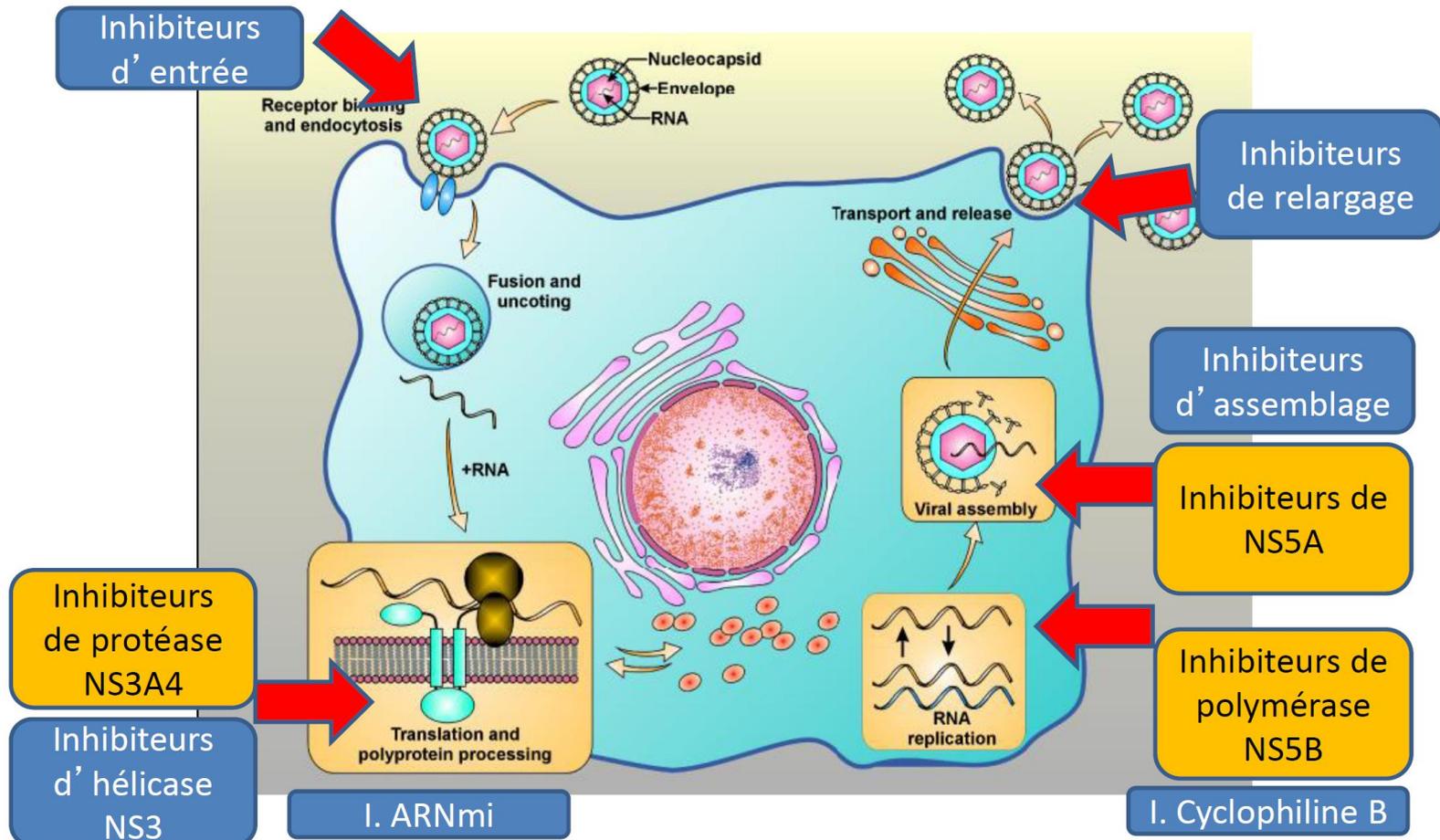
RAPPORT D'ÉLABORATION

Décembre 2018

- Si:
 - Pas de comorbidités (OH, surpoids, diabète, coinfection VHB ou VIH, insuffisance rénale sévère)
 - Pas de fibrose avancée (méthodes non invasives)
 - → traitement « non spécialisé »

→ 3^{ème} problème = traiter

• Les cibles



→ 3^{ème} problème = traiter

- Avec quoi?



Inhibiteurs de protéase

Sime-	PREVIR
Asuna-	PREVIR
Dano-	PREVIR
Sova-	PREVIR
Vedro-	PREVIR
Vani-	PREVIR
Parita-	PREVIR
Grazo-	PREVIR (2°)

Inhibiteurs de NS5A

Daclat-	ASVIR
Ledip-	ASVIR
Ombit-	ASVIR
Samat-	ASVIR
Eib-	ASVIR (2°)
Pibrent-	ASVIR

Inhibiteurs de NS5B (polymérase)

Sofos-	BUVIR
Deleo-	BUVIR
Dasa-	BUVIR (NNI)
Setro-	BUVIR
Becla-	BUVIR

→ 3^{ème} problème = traiter

TABLE 2.1 Direct-acting antivirals (DAAs) according to class

NS3/4A (protease) inhibitors	NS5A inhibitors	NS5B polymerase inhibitor (nucleotide analogue)	NS5B polymerase inhibitor (non-nucleoside analogue)
Glecaprevir	Daclatasvir	Sofosbuvir	Dasabuvir
Voxilaprevir	Velpatasvir		
Grazoprevir	Ledipasvir		
Paritaprevir	Ombitasvir		
Simeprevir	Pibrentasvir		
	Elbasvir		

➔ 3^{ème} problème = traiter



RECOMMANDATIONS AFEF POUR L'ÉLIMINATION DE L'INFECTION
PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE C, EN FRANCE

Mars 2018

RECOMMANDATIONS :

1. Le traitement de l'hépatite C doit pouvoir être prescrit par l'ensemble des médecins (AE)
2. Le suivi du traitement peut être réalisé par du personnel soignant non médical (AE)
3. Les agents antiviraux directs doivent être disponibles dans toutes les pharmacies (AE)

RECOMMANDATIONS :

1. Deux options thérapeutiques pangénotypiques sont recommandées
 - Eplusa® (Sofosbuvir + Velpatasvir) pendant 12 semaines (A)
 - Maviret® (Glecaprevir + Pibrentasvir) pendant 8 semaines (A)
2. Pour évaluer les interactions médicamenteuses, la consultation du site : www.hep-druginteractions.org ou l'utilisation de l'application smartphone HEP iChart sont recommandées (AE)
3. La mesure de la charge virale 12 semaines après l'arrêt du traitement est indispensable (A)

→ 3^{ème} problème = traiter



HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

FICHE MÉMO

Hépatite C : Prise en charge
simplifiée

RAPPORT D'ÉLABORATION

Décembre 2018

- Traitement « non spécialisé »

- Epclusa® (Sofosbuvir + Velpatasvir) pendant 12 semaines
- Maviret® (Glecaprevir + Pibrentasvir) pendant 8 semaines

→ 3^{ème} problème = traiter



**GUIDELINES FOR THE CARE
AND TREATMENT OF PERSONS
DIAGNOSED WITH CHRONIC
HEPATITIS C VIRUS INFECTION**

JULY 2018

Summary of the new recommendations

When to start treatment in adults and adolescents

WHO recommends offering treatment to all individuals diagnosed with HCV infection who are 12 years of age or older,¹ irrespective of disease stage (*Strong recommendation, moderate quality of evidence*)

→ 3^{ème} problème = traiter

WHO recommends the use of pangenotypic DAA regimens for the treatment of persons with chronic HCV infection aged 18 years and above.²

(Conditional recommendation, moderate quality of evidence)

Pangenotypic regimens currently available for use in adults 18 years of age or older

For adults without cirrhosis, the following pangenotypic regimens can be used:

- Sofosbuvir/velpatasvir 12 weeks
- Sofosbuvir/daclatasvir 12 weeks
- Glecaprevir/pibrentasvir 8 weeks³

For adults with compensated cirrhosis, the following pangenotypic regimens can be used:

- Sofosbuvir/velpatasvir 12 weeks
- Glecaprevir/pibrentasvir 12 weeks³
- Sofosbuvir/daclatasvir 24 weeks
- Sofosbuvir/daclatasvir 12 weeks⁴



**GUIDELINES FOR THE CARE
AND TREATMENT OF PERSONS
DIAGNOSED WITH CHRONIC
HEPATITIS C VIRUS INFECTION**

JULY 2018

→ 3^{ème} problème = traiter

TABLE 6.2 Characteristics of available pangenotypic and non-pangenotypic DAAs

	Pangenotypic regimens			Sofosbuvir/ ledipasvir
	Sofosbuvir/ velpatasvir	Sofosbuvir/ daclatasvir	Glecaprevir/ pibrentasvir	
Efficacy in infection with HCV genotypes 1–6	Pangenotypic	Pangenotypic	Pangenotypic	Genotype dependent
Tolerability	High	High	High	High
Registration status in low- and middle-income countries	Very low	Low	Very low	Low
Access plans in low- and middle-income countries	In development	Large number of countries included in voluntary license agreements	No information available	Large proportion of countries included in voluntary license agreements
Acceptability by health providers	Highest	Highest	Highest	High
Health system costs (genotyping; laboratory; personnel)	Low	Low	Low	High

→ 3^{ème} problème = traiter

TABLE 5.4 Monitoring framework before and during DAA treatment

Time	DAA alone	DAA + ribavirin ^a
	Full blood count, renal, liver function	Full blood count, renal, liver function
Baseline	X ^b	X
Week 4		X
Week 12 after end of treatment	X	X

^a Recommended treatment for adolescents with genotypes 2 and 3 HCV infection

^b If Hb >10 g/dL then no need to check again at week 4

→ 4^{ème} problème = rester vigilant

- Pourquoi ?

3004 patients
(essais de p...
→ 12 ARN

Patients	
1	
2	
3	
4	G
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	



Reinfection in
onset After

Chodavarapu,³ Diana M. Brainard,³

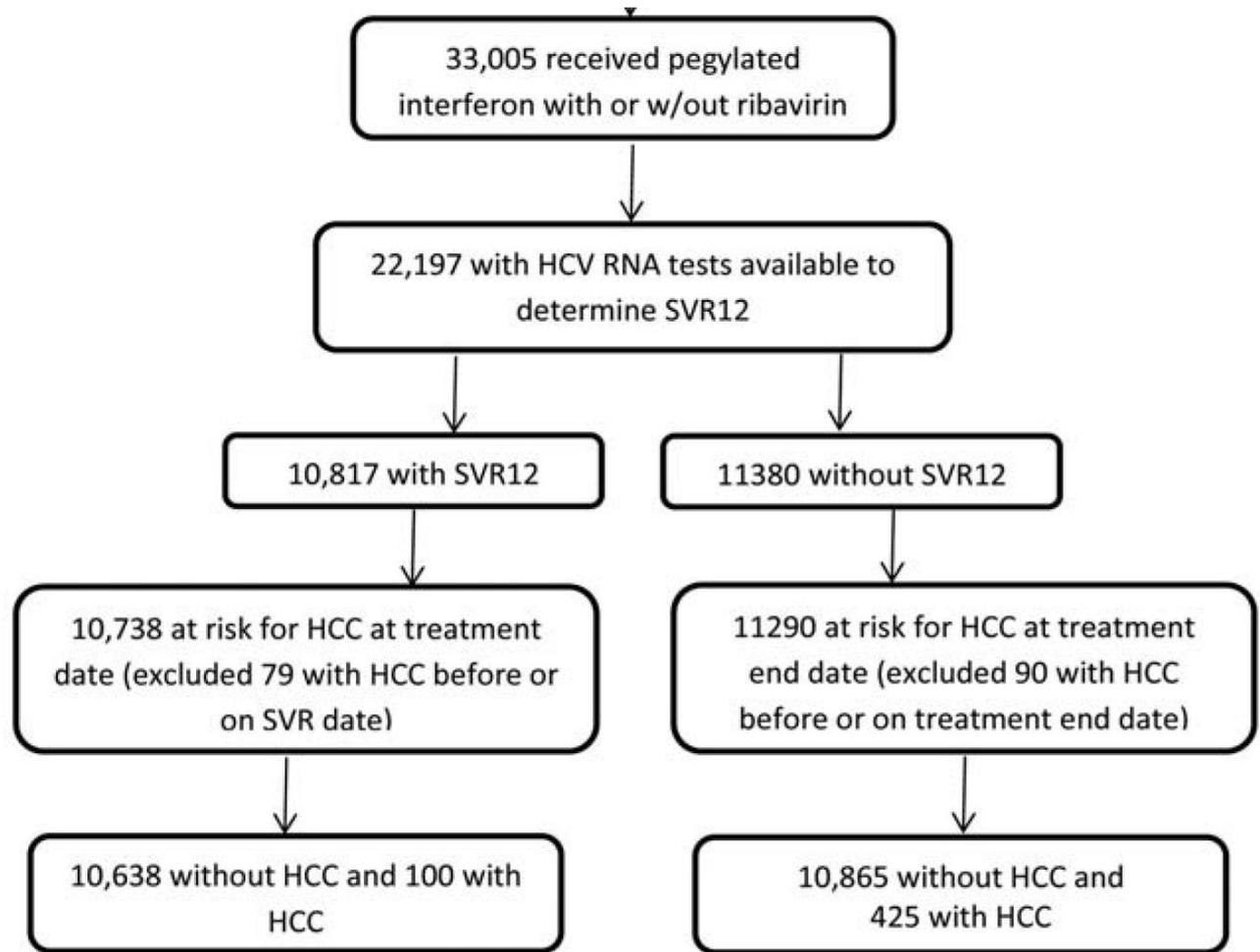
CID 2017

Distance génétique
défini*
défini*
défini*
défini*
défini**
stance
stance
oche
oche
oche
oche
oche*

→ 4^{ème} problème = rester vigilant

= le risque de progression clinique

Hepatocellular carcinoma



II

cirrhotics 1.39/100 p.y

>64 years 0.95/100 p.y

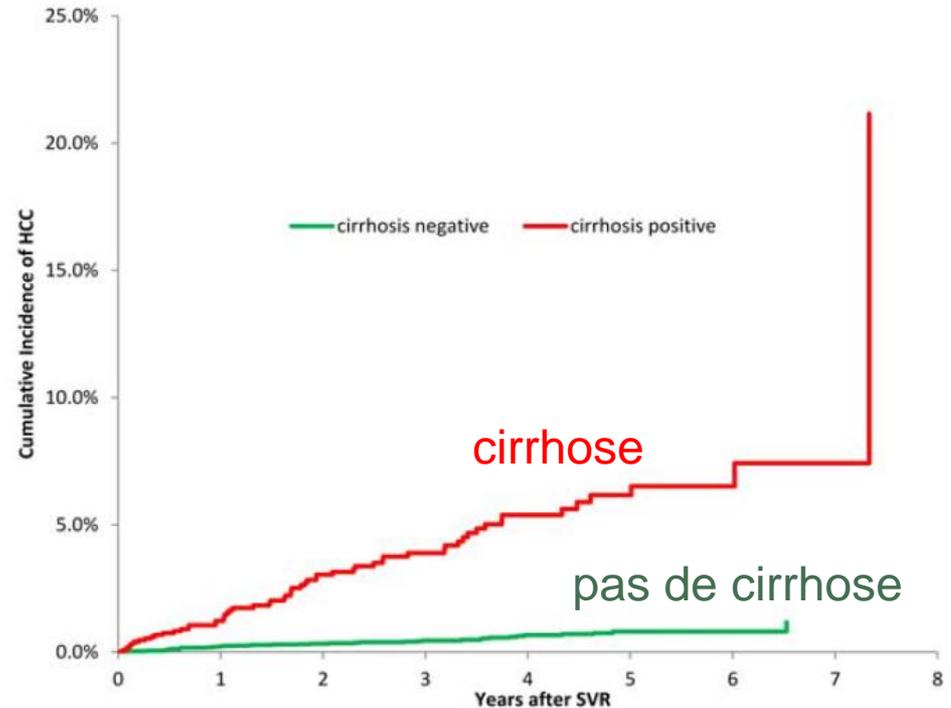
0.33/100 p.y

El-serag H et al, Hepatol 2016;64:130-137

→ 4^{ème} problème = rester vigilant

= le risque de progression clinique

Hepatocellular carcinoma



Cirrhosis neg	at risk	9190	7167	5618	4199	2851	1609	566	73
	HCC	18	7	6	7	3	0	1	0
Cirrhosis pos	at risk	1548	1145	875	643	433	247	95	12
	HCC	17	19	7	9	3	1	1	1

FIG. 2. Cumulative incidence of HCC among patients with HCV who achieved SVR, stratified by the presence or absence of cirrhosis at the time of SVR. Gray's log-rank test, $P < 0.0001$.

→ 4^{ème} problème = rester vigilant

Mild to moderate pre-therapeutic liver fibrosis (F0-F2)

Severe pre-therapeutic liver fibrosis (F3,F4)

Annual screening

Screening for HCC and portal HT

Check for:
drugs, tobacco
and alcohol
consumption +
Clinical exam +
control
comorbidities
(HIV, DM...)

Blood sampling:
Hemogram, PT,
liver biology,
glycemia,
HOMA score

Fibrosis
assessment
(LE++, or
biological
score)

Hepatic
US/TDM/
MRI
/ 6 months

gastroscopy
if needed (!
LE>20kPa or
platelets
<150 G/L, cf
Baveno VI
consensus)

→ 4^{ème} problème = rester vigilant

= le risque de
progression
clinique

4

MONITORING

- **Assess cure:** sustained virological response (SVR) at 12 weeks after the end of treatment (HCV RNA SVR, qualitative or quantitative nucleic acid test [NAT])
- **Detection of hepatocellular carcinoma (HCC)** in persons with cirrhosis (every 6 months) with ultrasound or AFP

→ 4^{ème} problème = rester vigilant

- **Pourquoi ?**
= **le risque de recontamination**

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Late Relapse Versus Hepatitis C Virus Reinfection in Patients With Sustained Virologic Response After Sofosbuvir-Based Therapies

Christoph Sarrazin,¹ Vasily Isakov,² Evguenia S. Svarovskaia,³ Charlotte Hedskog,³ Ross Martin,³ Krishna Chodavarapu,³ Diana M. Brainard,³ Michael D. Miller,³ Hongmei Mo,³ Jean-Michel Molina,⁵ and Mark S. Sulkowski⁴

3004 patients traités par sofosbuvir+/-RBV ou ledipasvir
(essais de phase 2 et 3) avec RVS12
→ 12 ARN VHC à S24 post-traitement

CID 2017

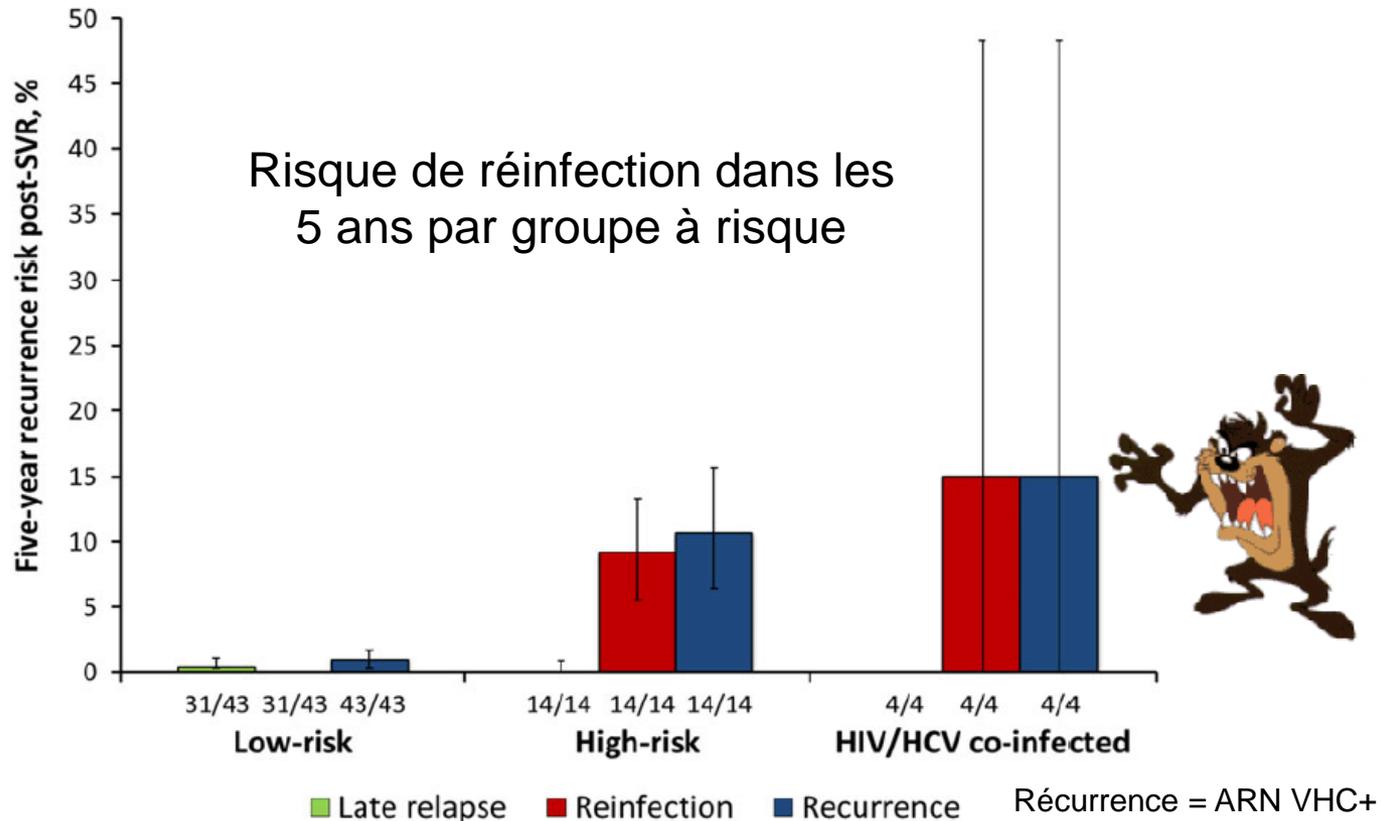
Patients	Études	Génotypes		Distance phylogénétique
		Inclusion	Post-traitement	
1	PHOTON-2	4d	1a	Non défini*
2	PHOTON-1	1a	1a	Non défini*
3	PHOTON-2	1a	1a	Non défini*
4	GS-US-334-0119	1b	1b	Non défini*
5	FUSION	3a	3a	Non défini**
6	PHOTON-2	1a	1a	À distance
7	FUSION	3a	3a	À distance
8	PHOTON-1	3a	3a	Proche
9	VALENCE	3a	3a	Proche
10	VALENCE	3a	3a	Proche
11	FISSION	3a	3a	Proche
12	PHOTON-2	3a	3a	Proche*

→ 4^{ème} problème = rester vigilant

- Pourquoi ? = **le risque de recontamination**

Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus
After Achieving a Sustained Virological Response: A
Systematic Review and Meta-analysis

Simmons B et al, CID 2016

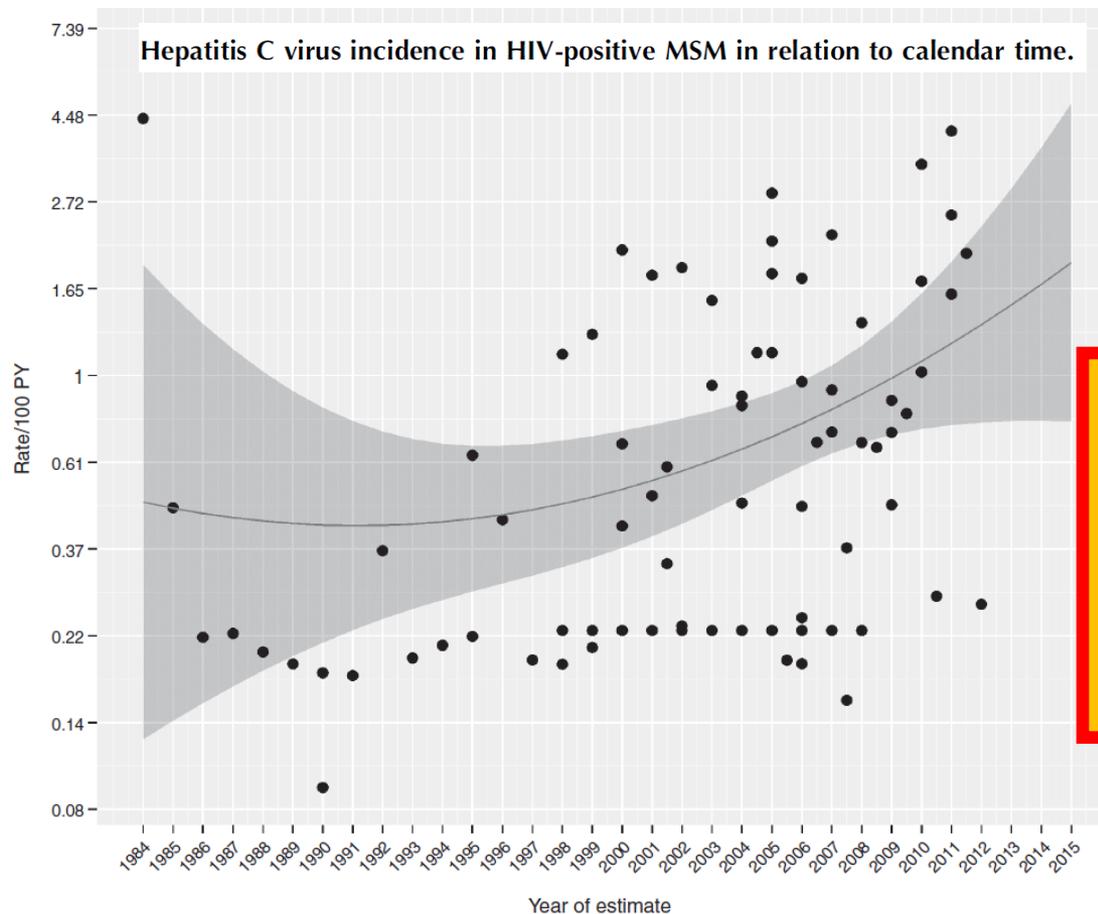


→ 4^{ème} problème = rester vigilant

Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in **HIV-positive men who have sex with men**

Holly Hagan, Ashly E. Jordan, Joshua Neurer and Charles M. Cleland

AIDS 2015, 29:2335–2345



1,34/100 p-a
en 2012

6 études avec taux de
recontamination post
SVR :

**= 10 à 20 fois le
risque initial**

→ 4^{ème} problème = rester vigilant

Risk Factors for Hepatitis C Virus Reinfection After Sustained Virologic Response in Patients Coinfected With HIV

Table 3. Prior and Posterior Estimates of Risk Factors for Reinfection With Hepatitis C in Patients With a Sustained Virologic Response After Treatment

Risk Factor	Prior HR (95% CrI)	Posterior HR (95% CrI)
MSM (vs heterosexual male) ^a	1.5 (0.38–6.0)	1.7 (0.62–3.4)
High-risk sexual behavior in MSM ^{a,b}	1.5 (0.38–6.0)	1.8 (0.56–4.4)
Low frequency IDU ^{a,c}	1.5 (0.38–6.0)	2.3 (0.53–6.3)
High frequency IDU ^{a,d}	2.0 (0.50–8.0)	6.1 (2.5–12)
Shared IDU equipment ^{a,e}	2.0 (0.50–8.0)	2.0 (0.44–5.6)
Female (vs heterosexual male)	1.0 (0.25–4.0)	1.0 (0.32–2.5)
Aboriginal ethnicity	1.0 (0.25–4.0)	1.6 (0.42–4.1)
Age at sustained virologic response (per 10-year increase)	0.67 (0.17–2.7)	0.90 (0.48–1.5)
Latest CD4 ⁺ cell count (per 100 cells/μL increase)	0.67 (0.17–2.7)	0.82 (0.62–1.0)

Recueilli
avant la
réinfection

Recueilli
après la
réinfection

→ 5^{ème} problème = prévenir

Needle and syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing HCV transmission among people who inject drugs: findings from a Cochrane Review and meta-analysis

Lucy Platt¹, Silvia Minozzi², Jennifer Reed³, Peter Vickerman⁴, Holly Hagan³, Clare French⁴, Ashly Jordan³, Louisa Degenhardt⁵, Vivian Hope⁶, Sharon Hutchinson⁷, Lisa Maher⁸, Norah Palmateer⁷, Avril Taylor⁹, Julie Bruneau¹⁰ & Matthew Hickman⁴

Impact des programmes d'échange de seringues sur l'incidence VHC chez les UDIV

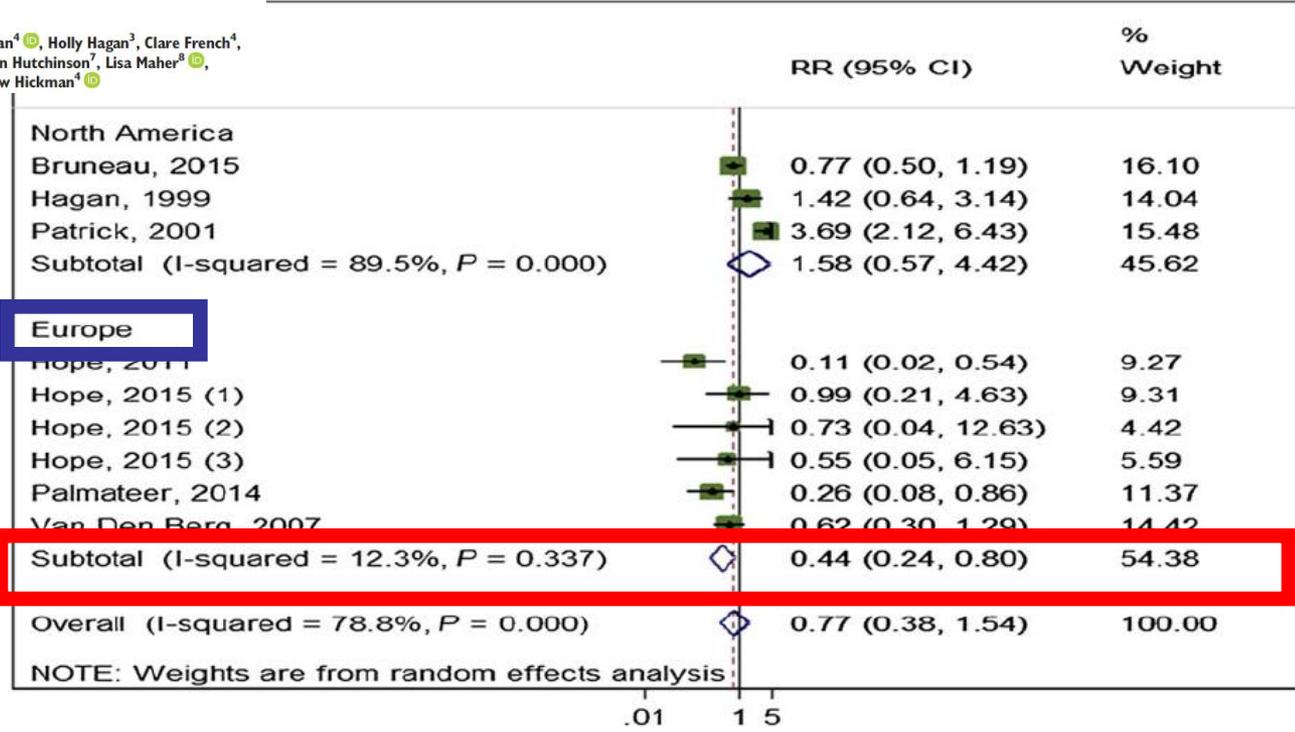


Figure 3 Impact of high-coverage needle and syringe programmes (NSP) versus no/low coverage on hepatitis C virus (HCV) incidence from pooling unadjusted measures by region [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

→ 5^{ème} problème = prévenir

ADDICTION

SSA SOCIETY FOR THE STUDY OF ADDICTION

HCV PREVENTION

doi:10.1111/add.14012

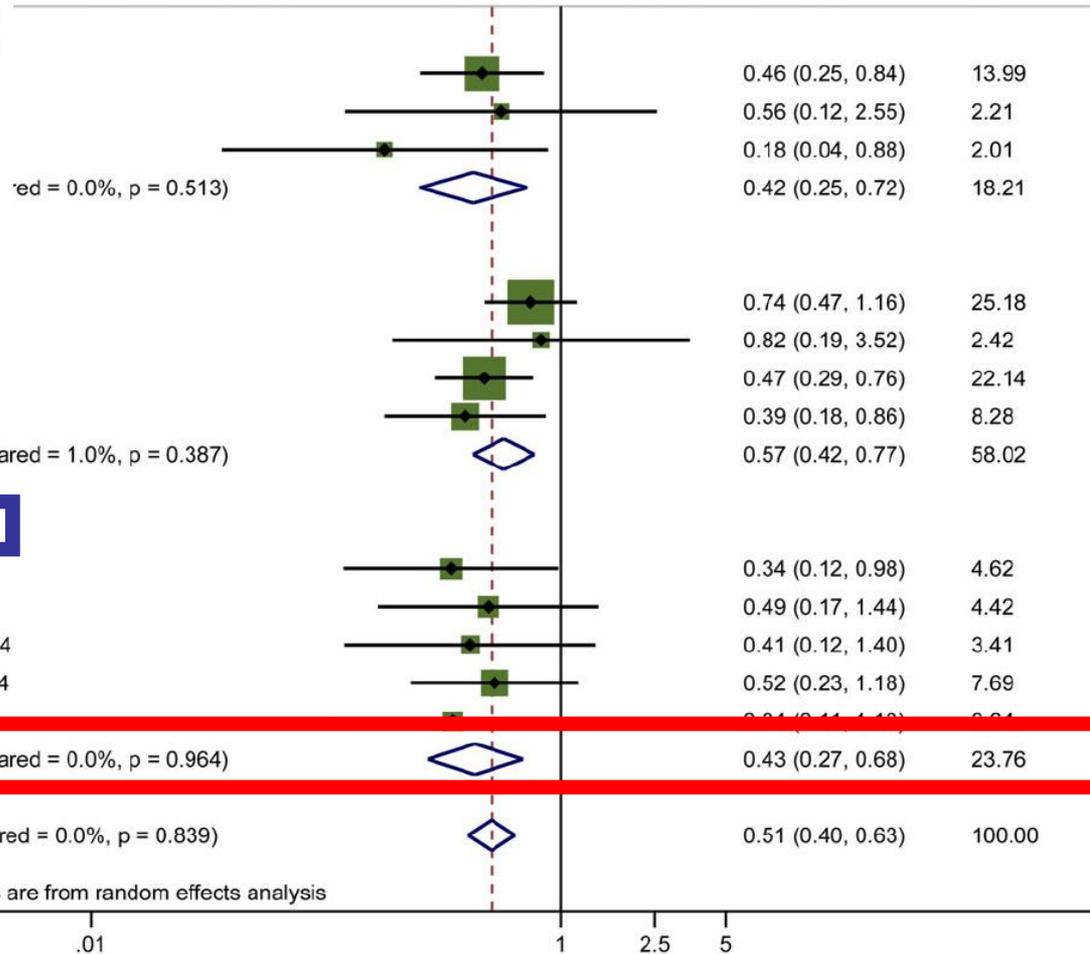
RR (95% CI)

%

Weight

Needle and syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing HCV transmission among people who inject drugs: findings from a Cochrane Review and meta-analysis

Lucy Platt¹, Silvia Minozzi², Jennifer Reed³, Peter Vickerman⁴, Holly Hagan³, Clare French⁴, Ashly Jordan³, Louisa Degenhardt⁵, Vivian Hope⁶, Sharon Hutchinson⁷, Lisa Maher⁸, Norah Palmateer⁷, Avril Taylor⁹, Julie Bruneau¹⁰ & Matthew Hickman¹



Impact des traitements substitutifs aux opiacés sur l'incidence VHC chez les UDIV

Figure 2 Impact of current use of opioid substitution therapy (OST) versus no OST on hepatitis C virus (HCV) incidence from studies adjusted for confounders and stratified by region [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

→ 5^{ème} problème = prévenir

Needle and syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing HCV transmission among people who inject drugs: findings from a Cochrane Review and meta-analysis

Lucy Platt¹, Silvia Minozzi², Jennifer Reed³, Peter Vickerman⁴, Holly Hagan³, Clare French⁴, Ashly Jordan³, Louisa Degenhardt⁵, Vivian Hope⁶, Sharon Hutchinson⁷, Lisa Maher⁸, Norah Palmateer⁷, Avril Taylor⁹, Julie Bruneau¹⁰ & Matthew Hickman⁴

Impact des traitements substitutifs aux opiacés + programme d'échange sur l'incidence VHC chez les UDIV

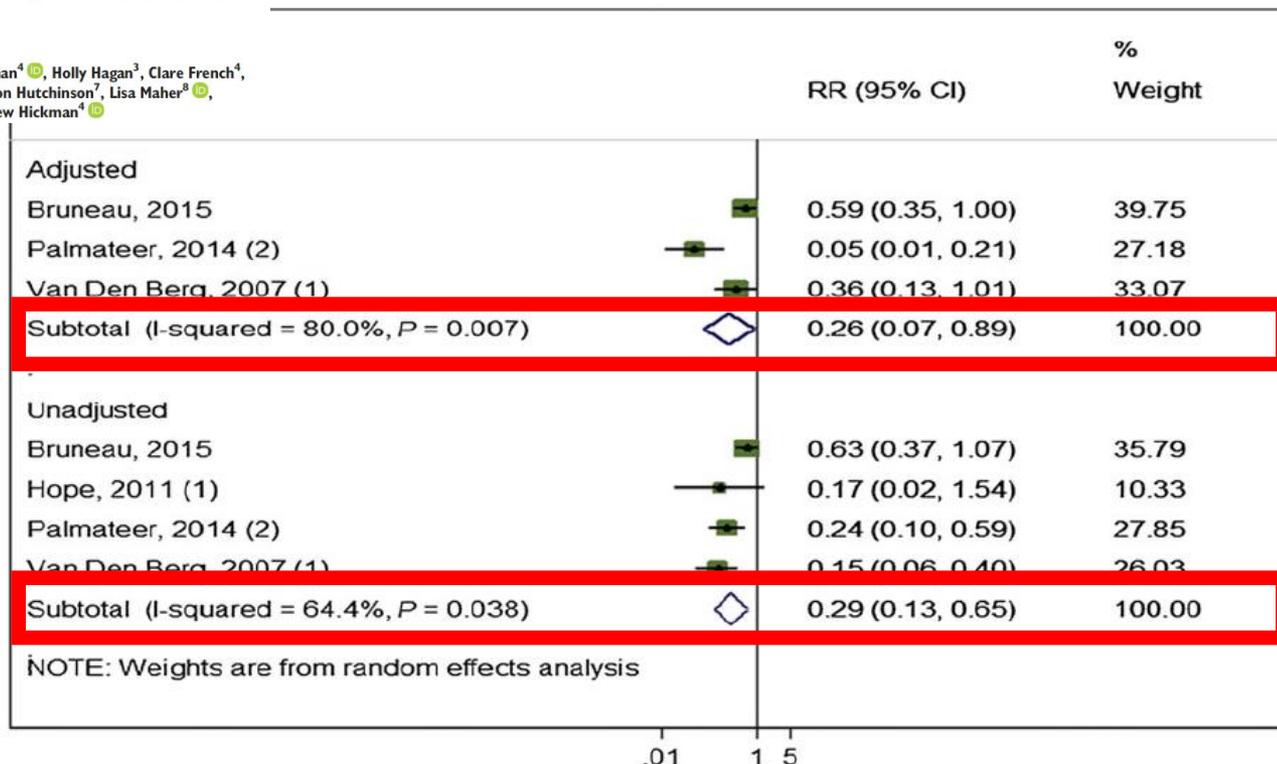


Figure 5 Impact of opioid substitution therapy (OST) combined with high-coverage needle and syringe programmes (NSP) from studies adjusting for confounders and all pooled estimates [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

→ 5^{ème} problème = prévenir

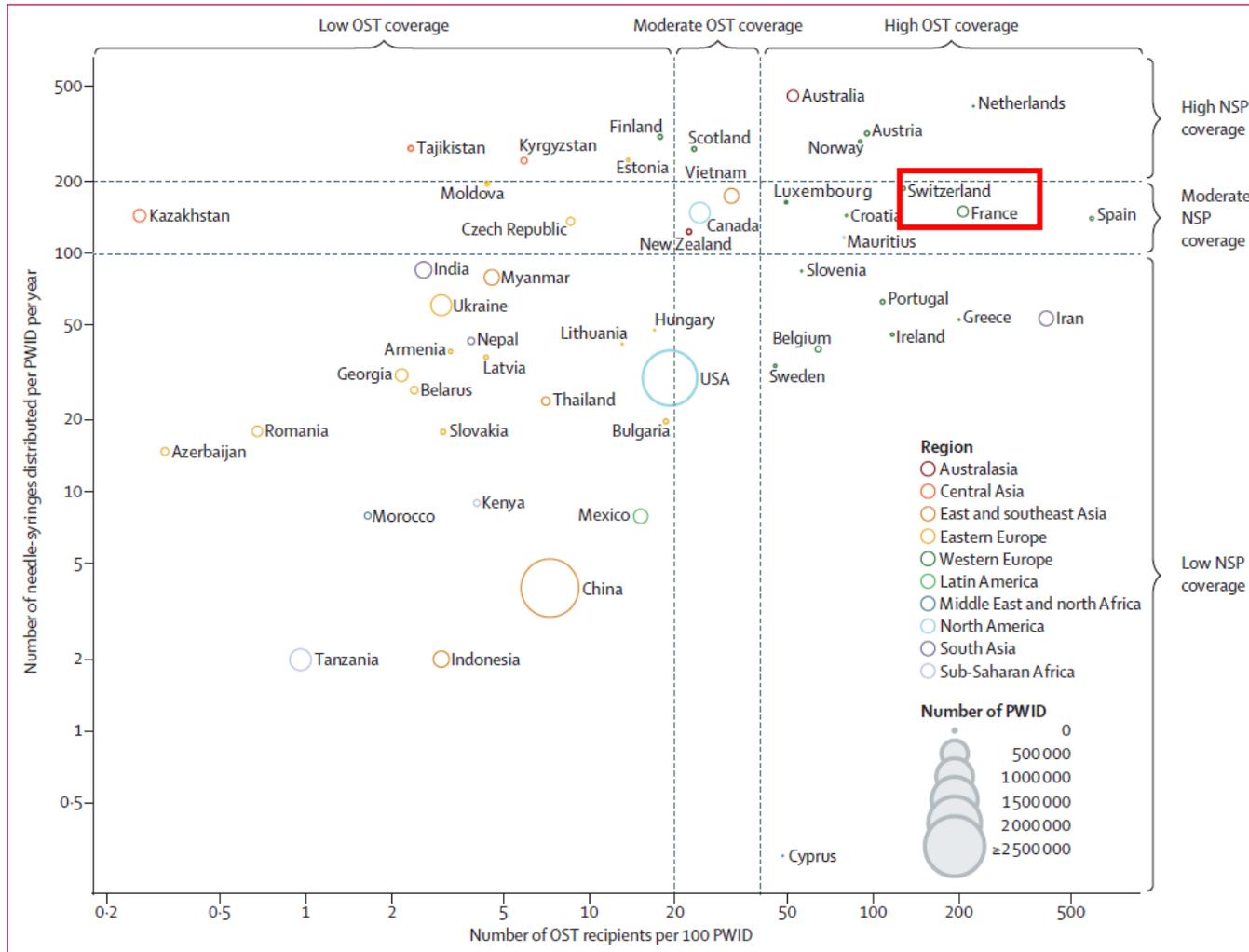
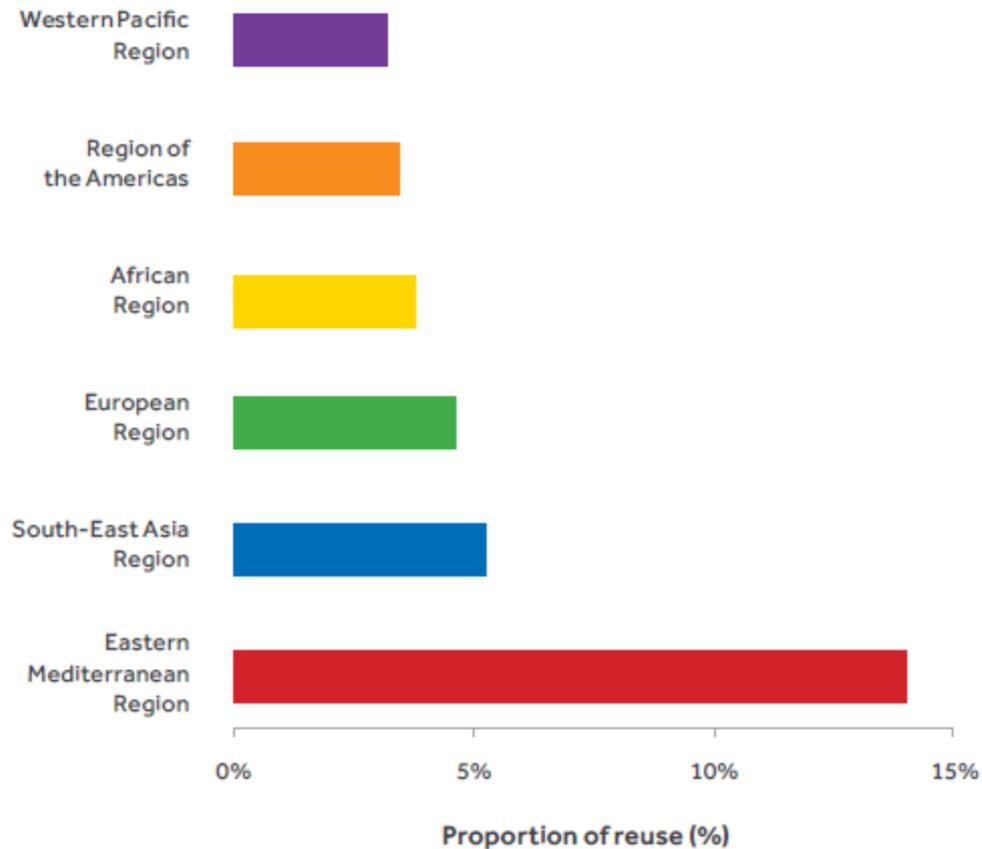


Figure 4: Combination coverage of needle and syringe programmes and opioid substitution therapy for people who inject drugs. Includes only countries with a non-zero estimate of both NSP and OST coverage. Circle area indicates national estimate of population size of PWID. PWID=people who inject drugs. NSP=needle and syringe programmes. OST=opioid substitution therapy.

→ 5^{ème} problème = prévenir

Fig. 6. Proportion of health-care injections given with equipment reused without sterilization, by WHO region, 2010: problems persist specifically in the Eastern Mediterranean and South-East Asia regions



→ 5^{ème} problème = prévenir

Research Article

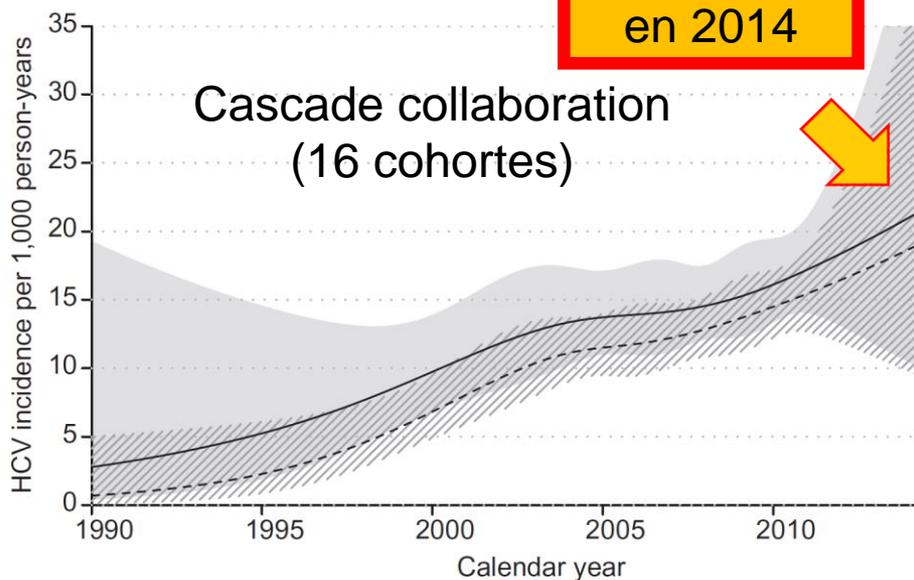


EASL | JOURNAL OF HEPATOLOGY

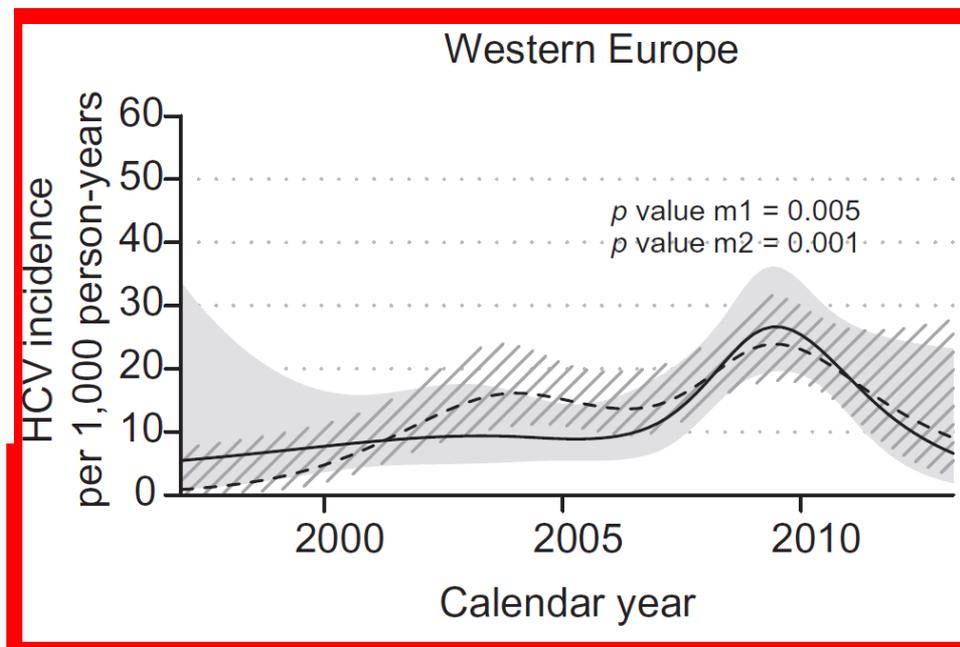
Lack of decline in hepatitis C virus incidence among HIV-positive men who have sex with men during 1990–2014

Daniela Katinka van Santen^{1,*}, Jannie Johanna van der Helm¹, Julia Del Amo², Laurence Meyer³, Antonella D'Arminio Monforte⁴, Matt Price^{5,6}, Charles Antoine Béguelin⁷, Robert Zangerle⁸, Mette Sannes⁹, Kholoud Porter¹⁰, Ronald Bertus Geskus^{1,†}, Maria Prins^{1,1,†}, on behalf of the CASCADE Collaboration in EuroCoord

Journal of Hepatology 2017 vol. 67 j 255–262



= x 20 entre 1991 et 2014



Journal of Hepatology 2017;67: 255–262

→ 5^{ème} problème = prévenir

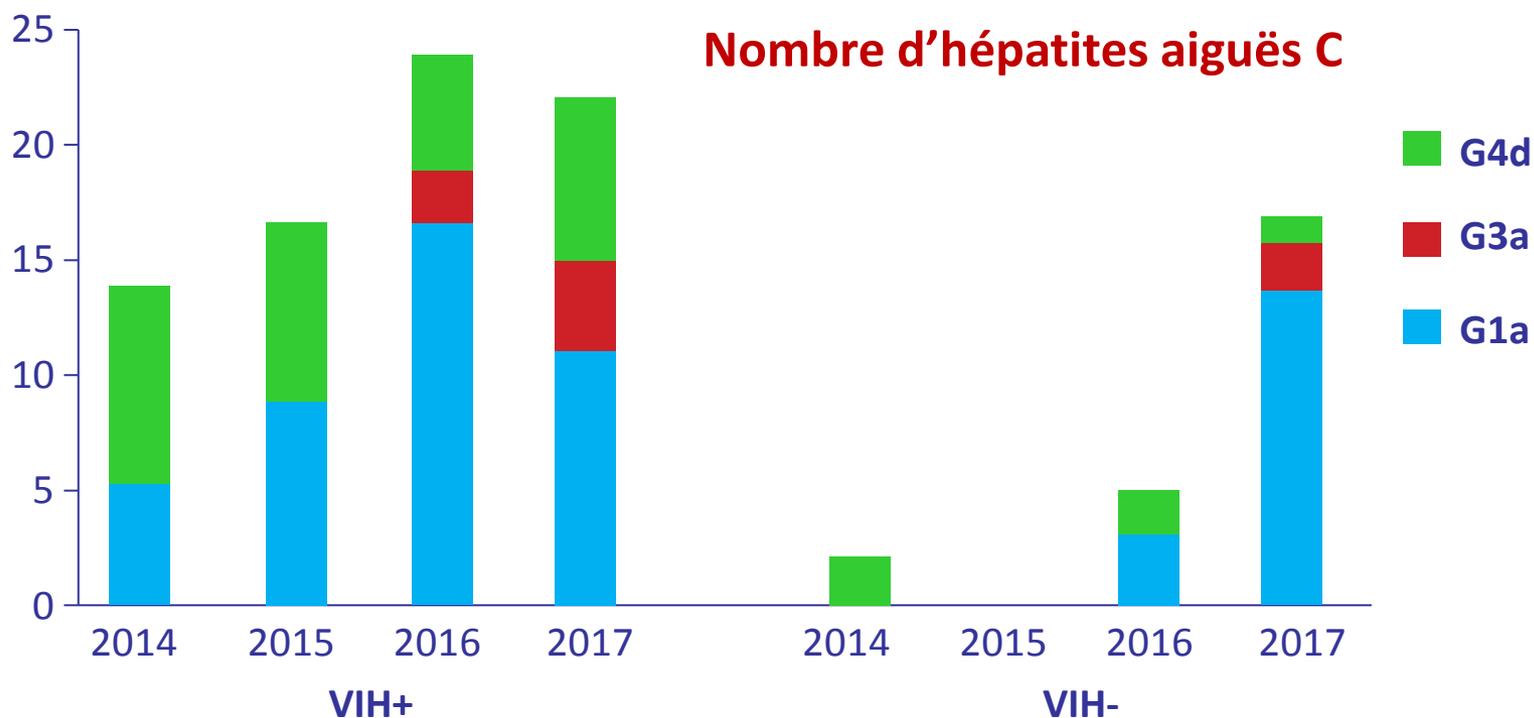
Incidence of hepatitis C in HIV positive and negative men who have sex with men 2000–2016: a systematic review and meta-analysis

	HSH VIH négatifs	HSH VIH positifs	Tous>2010
N études	4	27	7
années	2005-2013	2005-2016	
Taux d'incidence (1000 personnes années)	0,43	7,84	7,20
IC95%	0,01-0,86	6,02-9,65	5,90-8,50

(= 19x plus que VIH négatifs)

→ 5^{ème} problème = prévenir

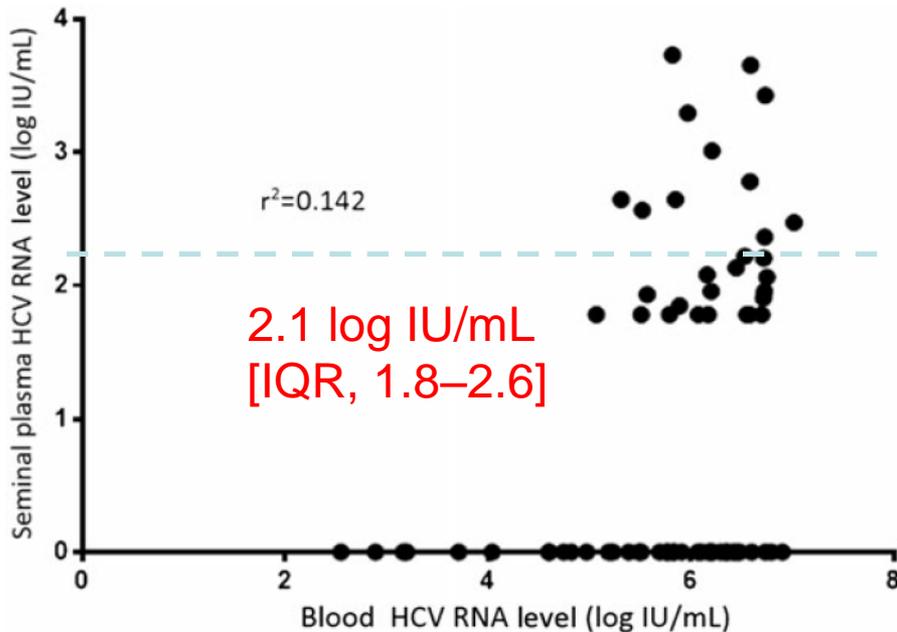
- Hépatites C aiguës chez HSH diagnostiquées à Lyon (01/2014 – 12/2017)
- 108 cas : 80 primo-infections et 28 réinfections (VIH+ 72 et VIH- 24)



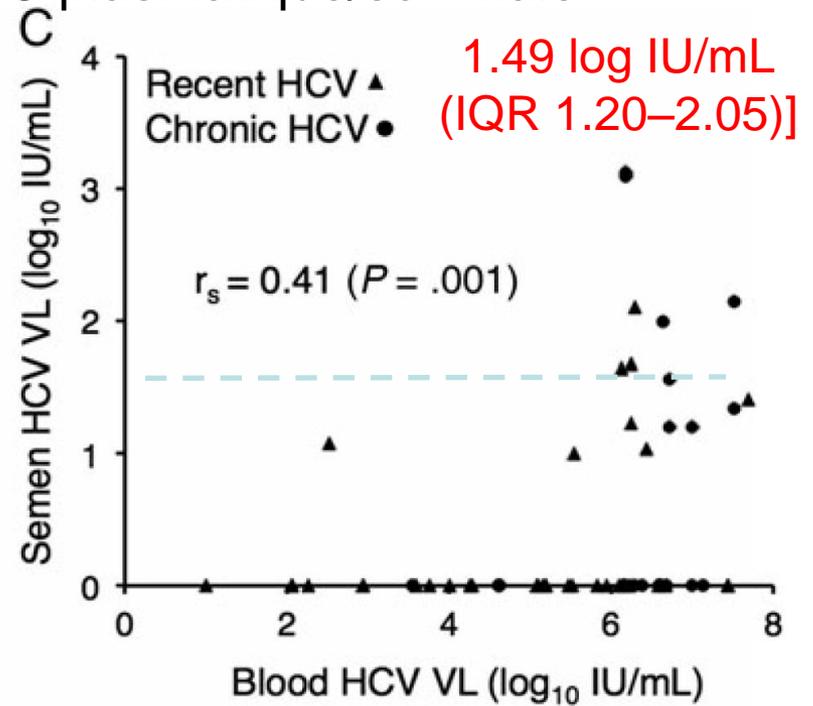
- Augmentation de l'incidence chez les patients VIH+ et VIH- PrEP
- Rôle favorisant des pratiques sexuelles à risque et du chemsex

→ 5^{ème} problème = prévenir

HSH = détection VHC dans sperme chez 33% à 44% des cas
corrélation charge virale VHC plasmatique/séminale



Bradshaw D et al JID 2015:211



Turner S et al OFID 2016

→ 1 éjaculat = 50-6630 UI VHC

→ 5^{ème} problème = prévenir

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Shedding of Hepatitis C Virus Into the Rectum of **HIV-infected Men** Who Have Sex With Men

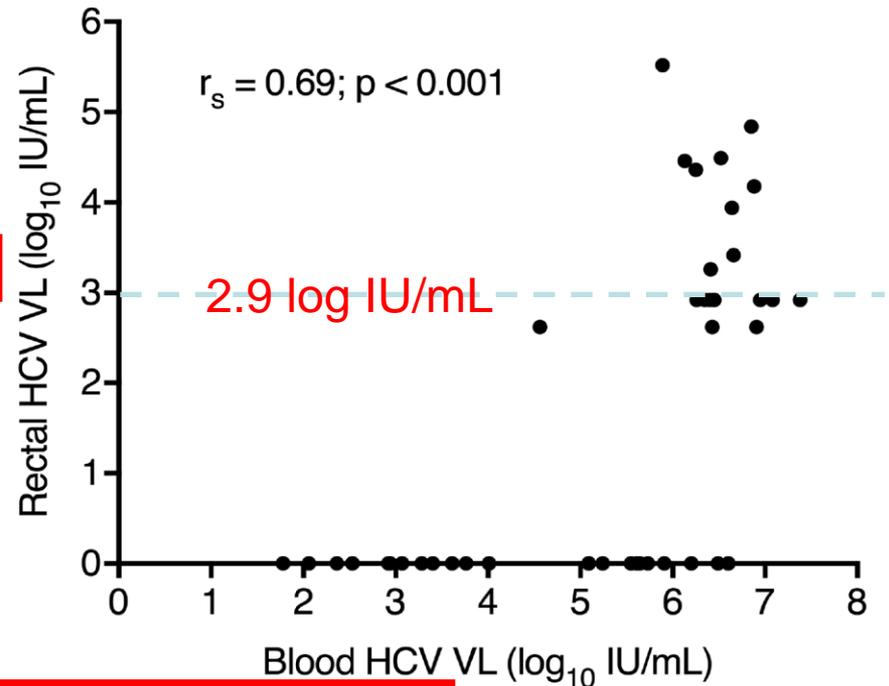
Clinical Infectious Diseases® 2017;64(3):284–8

Andrew L. Foster,¹ Michael M. Gaisa,¹ Rosanne M. Hijdra,¹ Samuel S. Turner,¹ Tristan J. Morey,¹ Karen B. Jacobson,¹ and Daniel S. Fierer¹

Table 2. Factors associated with detection of HCV shedding into rectal fluid of

	Rectal HCV Detected n = 20
Blood HCV VL > 5 log IU/mL (%)	17 (85)
Blood HCV VL > 6 log IU/mL (%)	18 (90)
Rectal STI present (%)	4 (20)
RPR reactive	9 (45)
High-grade dysplasia (%)	
present	5 (25)
unknown	7 (35)
HIV viremia at baseline (%) (n = 42)	12 (60%)
History of AIDS (%)	6 (30)
Median blood HCV VL (IQR), log ₁₀ IU/mL	6.4 (6.3–6.9)

(47%) ←



→ 1 pénis = exposition 2300 UI VHC

→ 5^{ème} problème = prévenir

Clinical Infectious Diseases

INVITED ARTICLE



VIRAL HEPATITIS: Camilla S. Graham, Section Editor

Hepatitis C Virus Postexposure Prophylaxis in the Healthcare Worker: Why Direct-Acting Antivirals Don't Change a Thing

Susanna Naggie,^{1,2} David P. Holland,³ Mark S. Sulkowski,⁴ and David L. Thomas⁴

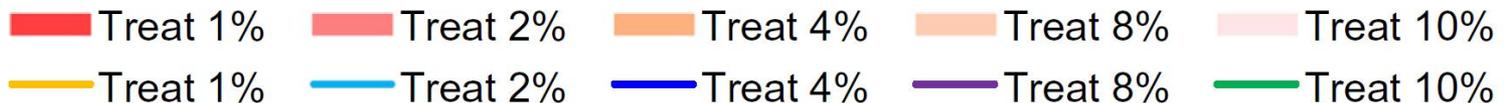
argument. Instead, appropriate follow-up and postexposure testing, reassurance, and early treatment of acquired HCV infection with potent DAA combination therapies should be recommended.

CID 2016

→ 5^{ème} problème = prévenir

Rate of HCV reinfection following HCV treatment scaleup
assuming various rates of treatment uptake (IVDU)

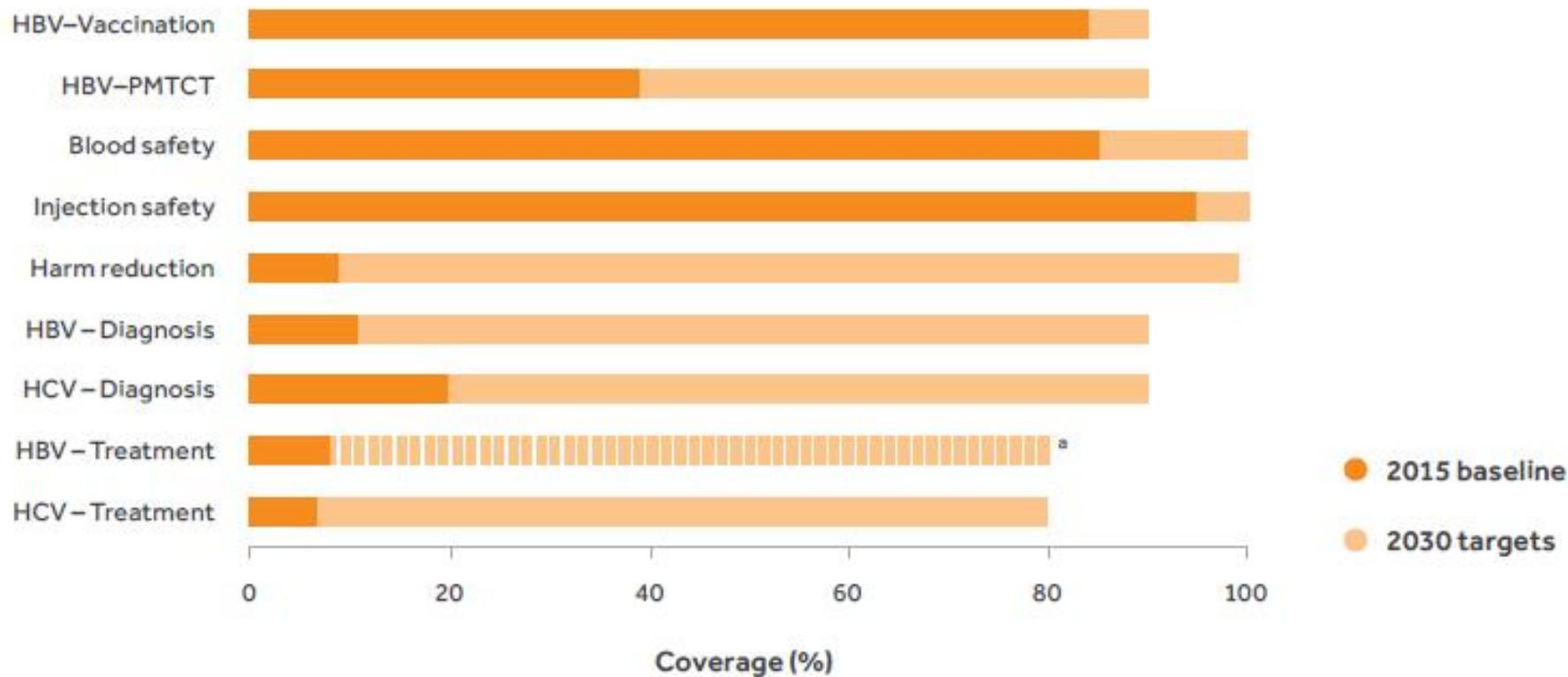
- Gouverner, c'est prévoir
→ (re)traiter, c'est prévenir
→ re-traiter, c'est avancer
- On ne peut voir des réinfections qu'en traitant
- On ne peut voir disparaître les réinfections qu'en re-traitant



Adapté de Ravazzi H /Martinello, Curr HIV/AIDS Rep (2017)

THE ROAD TO ELIMINATION BY 2030

Fig. 12. Global Health Sector Strategy on viral hepatitis: 2015 baseline towards the 2030 targets



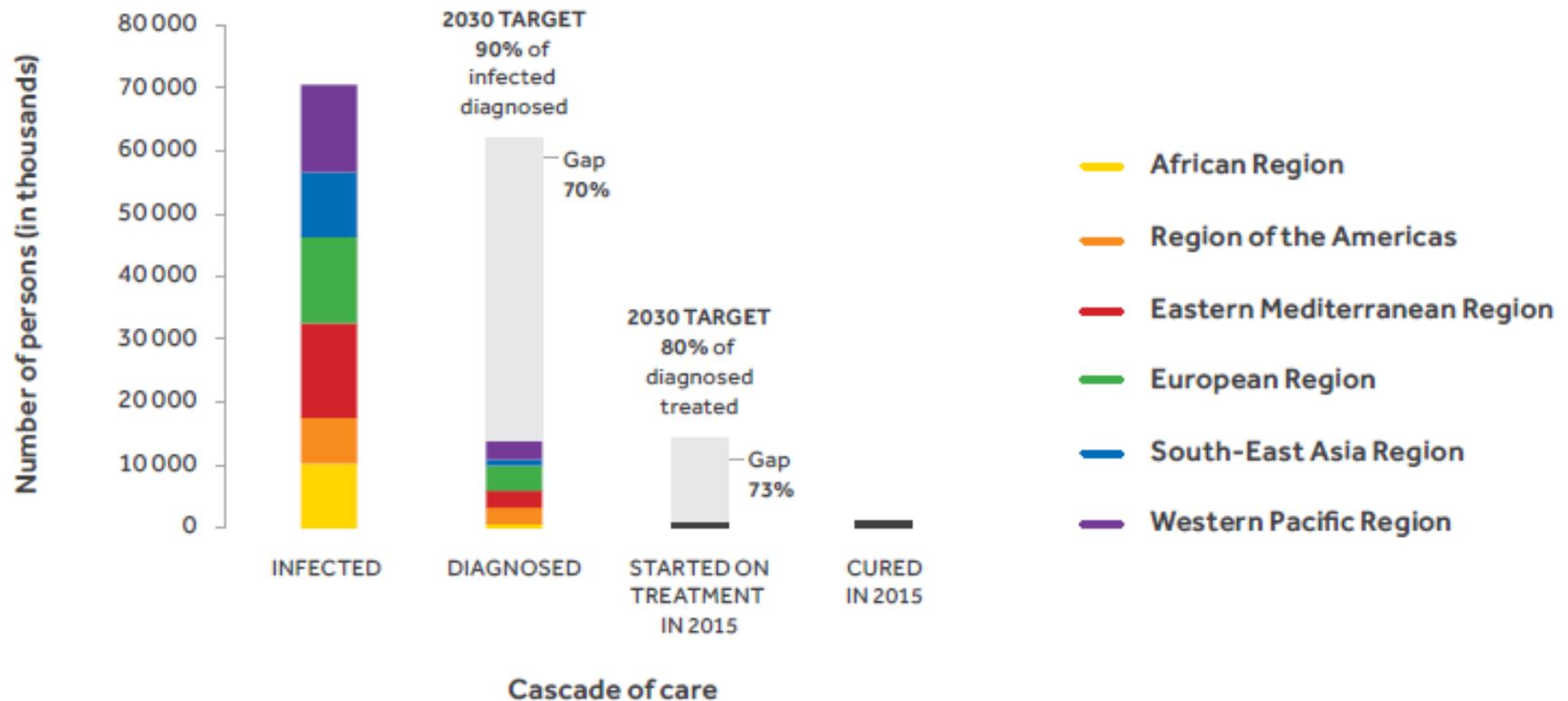
THE ROAD TO ELIMINATION BY 2030

TABLE 2 Deaths prevented as a result of implementation of the Global Health Sector Strategy for Viral Hepatitis, 2015–2030

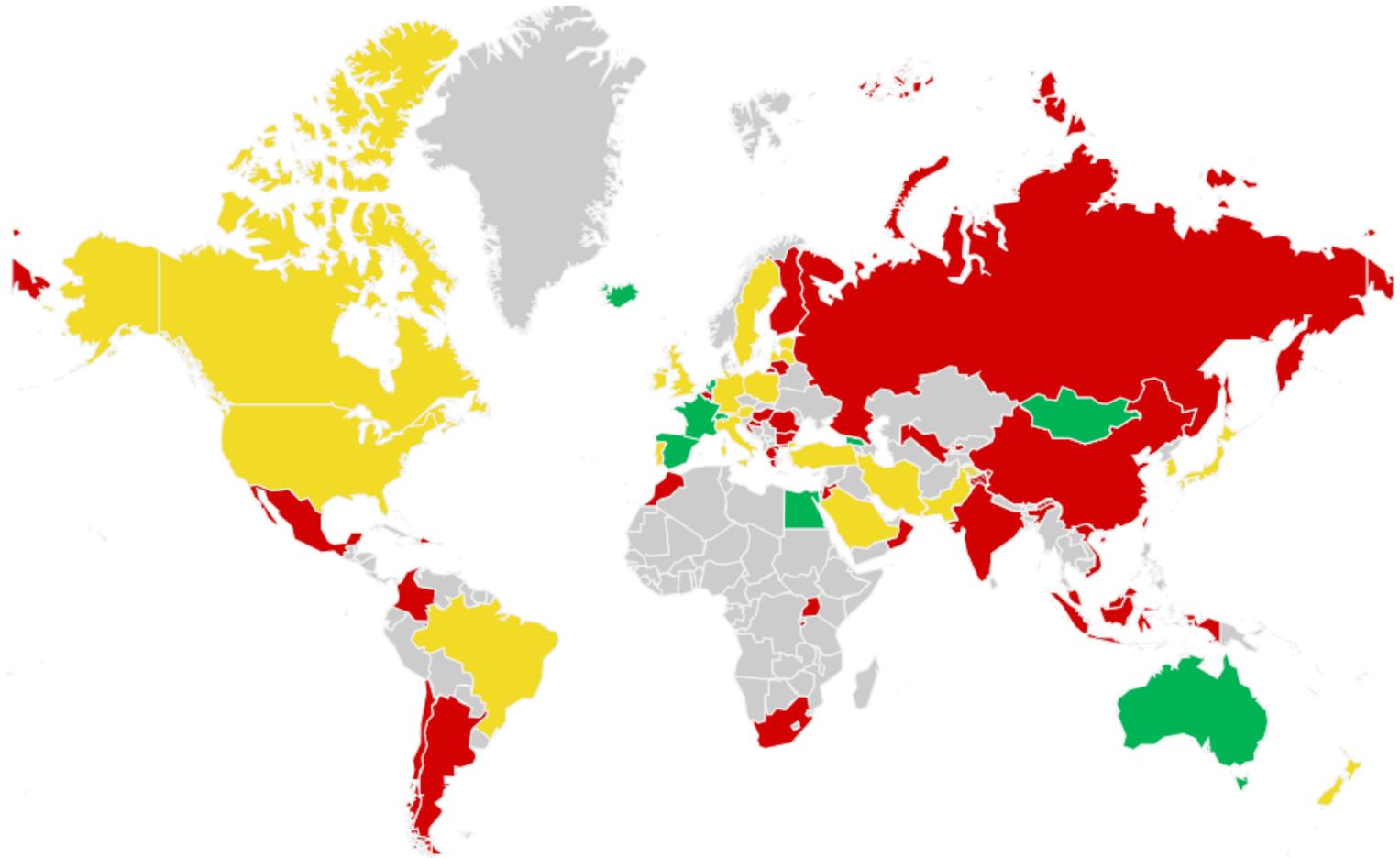
Deaths prevented	Upper-income countries	Middle-income countries		Lower-income countries	Total
		Upper	Lower		
HBV-associated	520 000	2 680 000	1 390 000	420 000	5 000 000
HCV-associated	590 000	750 000	660 000	100 000	2 100 000
Total	1 110 000	3 430 000	2 050 000	520 000	7 100 000

THE ROAD TO ELIMINATION BY 2030

Fig. 8. Cascade of care for HCV infection, by WHO region, 2015



Source: WHO estimates, conducted by the Center for Disease Analysis. See Annex 2.



only 12 countries are on track to eliminate hepatitis C

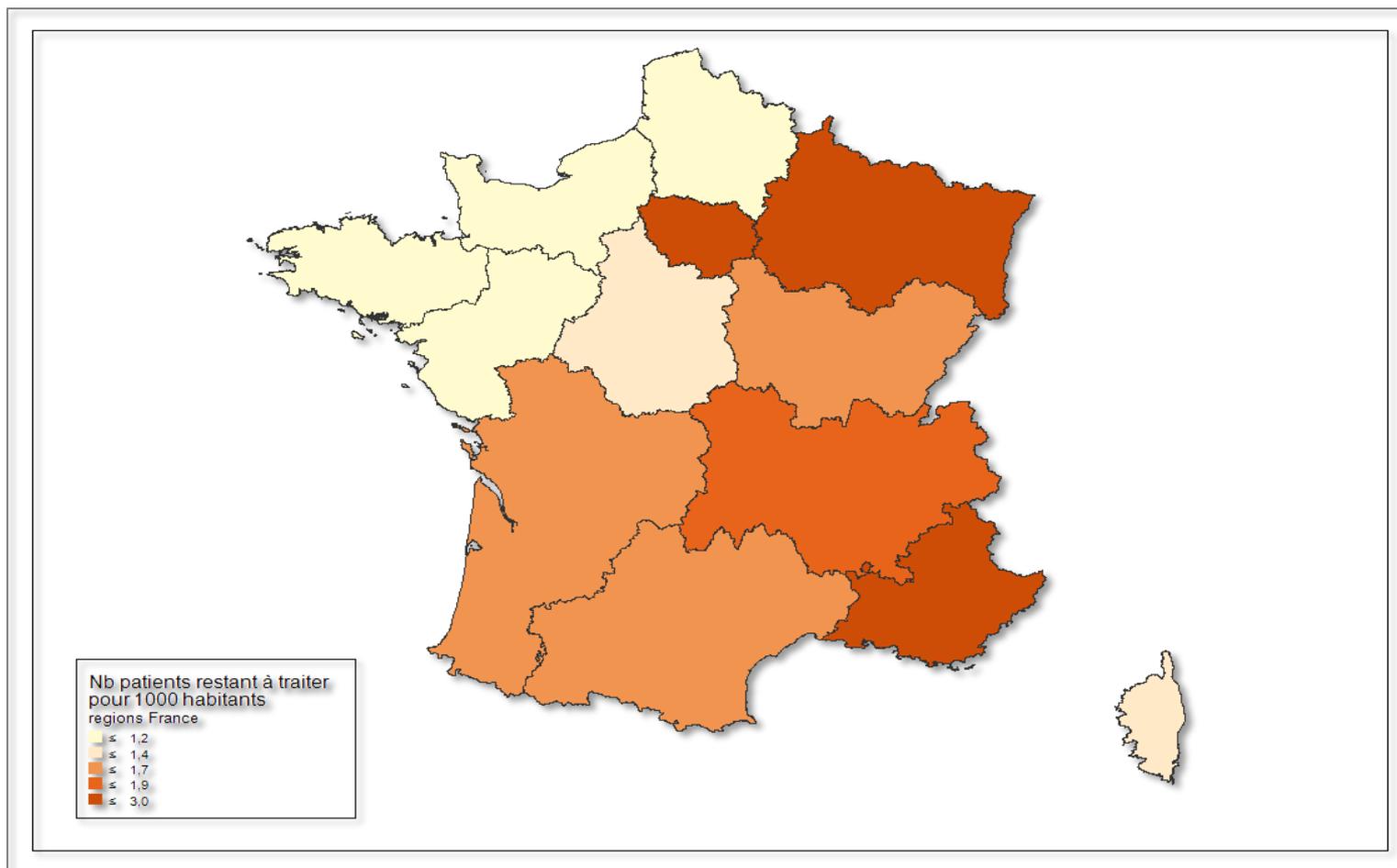
- Countries where elimination is unachievable given present policy
- Countries who treat $\geq 3\%$, with or without fibrosis restrictions
- Countries who treat $> 7\%$ of the infected population and have no fibrosis restrictions
- No data available



THE ROAD TO ELIMINATION BY ~~2030~~

2025

1,8 patients pour 1000 habitants restent à traiter en 2019

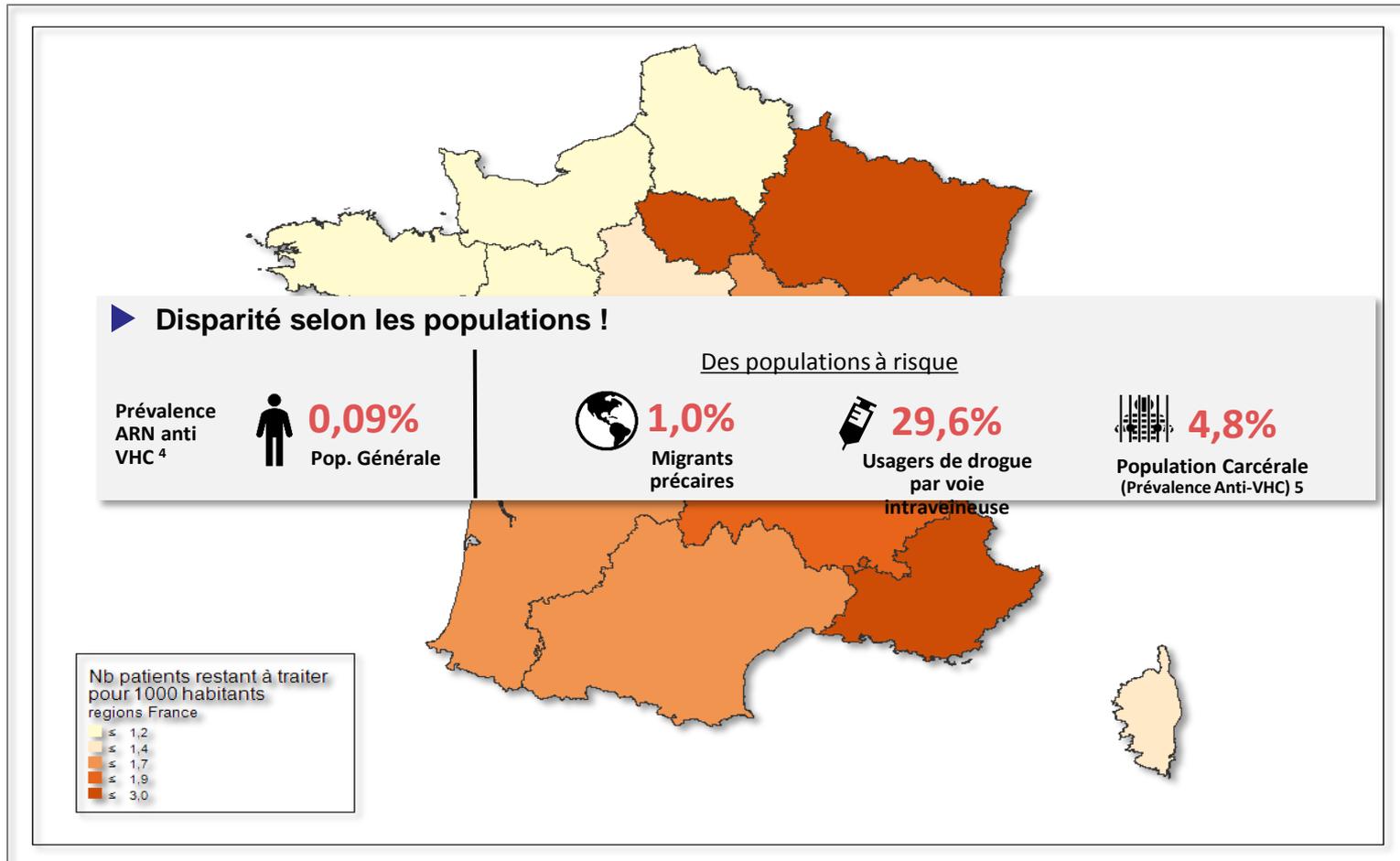




THE ROAD TO ELIMINATION BY ~~2030~~

2025

1,8 patients pour 1000 habitants restent à traiter en 2019



Conclusions

- Hépatite C = infection fréquente avec une morbidité hépatique/extrahépatique conséquente
- Révolution thérapeutique > 95% de RVS sur traitement de première intention
- Obligation d'améliorer le dépistage
 - ➔ universel, populations fragiles - campagnes, TROD,...
- Obligation d'améliorer le lien au soin
 - ➔ implication de tous - MG
- Obligation de traiter effectivement
 - ➔ « éducation » de tous
- Même si :
 - prévention = traitement / pb chemsex ---- manque vaccin !!
 - éradication virale ≠ guérison

Conclusions

- Hépatite C = infection fréquente avec une morbidité hépatique/extrahépatique conséquente
- Révolution thérapeutique > 95% de RVS sur traitement de première intention
- En France environ 100.000 personnes à traiter (incluant 75.000 à dépister)
- Ne pas oublier: éradication virale ≠ guérison

Conclusions

- Obligation d'améliorer le **dépistage**
 - ➔ universel, populations fragiles - campagnes, TROD,...
- Obligation d'améliorer le **lien au soin**
 - ➔ implication de tous - MG
- Obligation de **traiter effectivement**
 - ➔ « éducation » de tous
- Obligation de **prévenir**
 - ➔ en traitant
 - ➔ en utilisant des mesures efficaces (TSO, échanges) / en recherchant des mesures efficaces (chemsex...)
 - ➔ besoin d'un vaccin!

L'éradication du VHC : possible ou illusoire ?

