

-UDIVs- STALINGRAD DE L'HEPATITE C



Professeur Christian TREPO

Docteur Philippe LACK

Docteur François BAILLY

Hôpital de la Croix-Rousse - service Hépatologie CSAPA - Lyon

Inserm 1052 – Unité de recherche sur les hépatites -Lyon

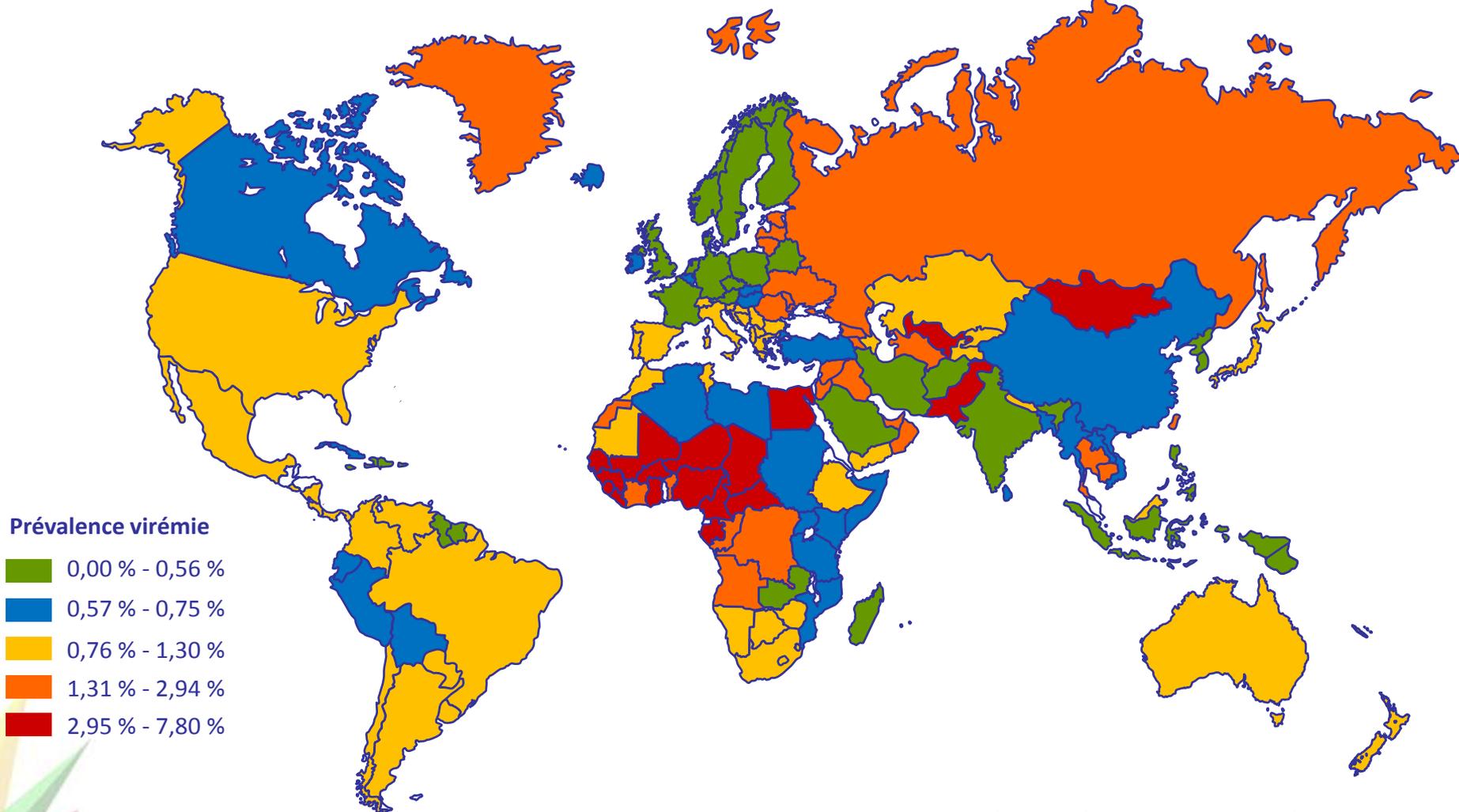


L'hépatite C est un fléau mondial :

- **Plus de 100 millions de VHC+**
- **350.000 morts par an**

Prévalence du VHC dans la population générale

Gower E et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;61(1 Suppl):S45-57



- 1) Cette pandémie **peut et doit être éradiquée**
- 2) Les UDIVs sont le **réservoir** et la source des nouvelles infections
- 3) La capacité d'éradiquer le virus chez les UDIVs est la **clé de la victoire** contre le VHC



Battle of Stalingrad





Vers l'éradication de l'hépatite C chez les UDIVS

1) Les constats

2) La révolution thérapeutique

3) Pourquoi il faut traiter tous les « usagers »

USAGERS DE DROGUE

LES CONSTATS

- **Majorité des nouvelles infections, « réservoir » de contamination** (1,2)
- **Co-morbidités** fréquentes: alcool, VIH, VHB, psychiatriques...
- **Cumul de risques** fréquent: précarité, migrant, sans domicile...
- **Moindre efficacité pour le VHC des stratégies de réduction des risques:**
 - Résistance virale
 - Contamination précoce dans l'histoire de la toxicomanie (3)
 - Caractère asymptomatique et méconnu de l'infection
- **Insuffisance du dépistage y compris pour les sujets substitués**
- **Problèmes d'accès aux soins fréquents après le dépistage** (4, 5)

1. Pouget ER et al. *Addiction* 2012; 107:1057-55
2. Paintsil E et al. *J Infect Dis* 2010; 202: 984-90
3. Valdiserri R et al. *American Journal of Public Health* | May 2014, Vol 104, No. 5
4. Alavi et al *CID* 2013;57 (Suppl 2)
5. Foucher J et al *J Viral Hepat* 2009; 16: 121-31

LES ENJEUX DU DEPISTAGE AU SEIN DES POPULATIONS VULNÉRABLES

- Forte prévalence
- Accès aux soins très hétérogène
- Dépistage intégré à une sensibilisation (éducation) à la santé
- Le dépistage est indissociable de l'accès aux soins
- Place essentielle des TROD
- Stratégie à adapter à chaque population ?

Vers l'éradication de l'hépatite C chez les UDIVS

1) Les constats

2) La révolution thérapeutique

3) Pourquoi il faut traiter tous les « usagers »

LISTAPAD INTERNATIONAL FILM FESTIVAL
MINSK 2009

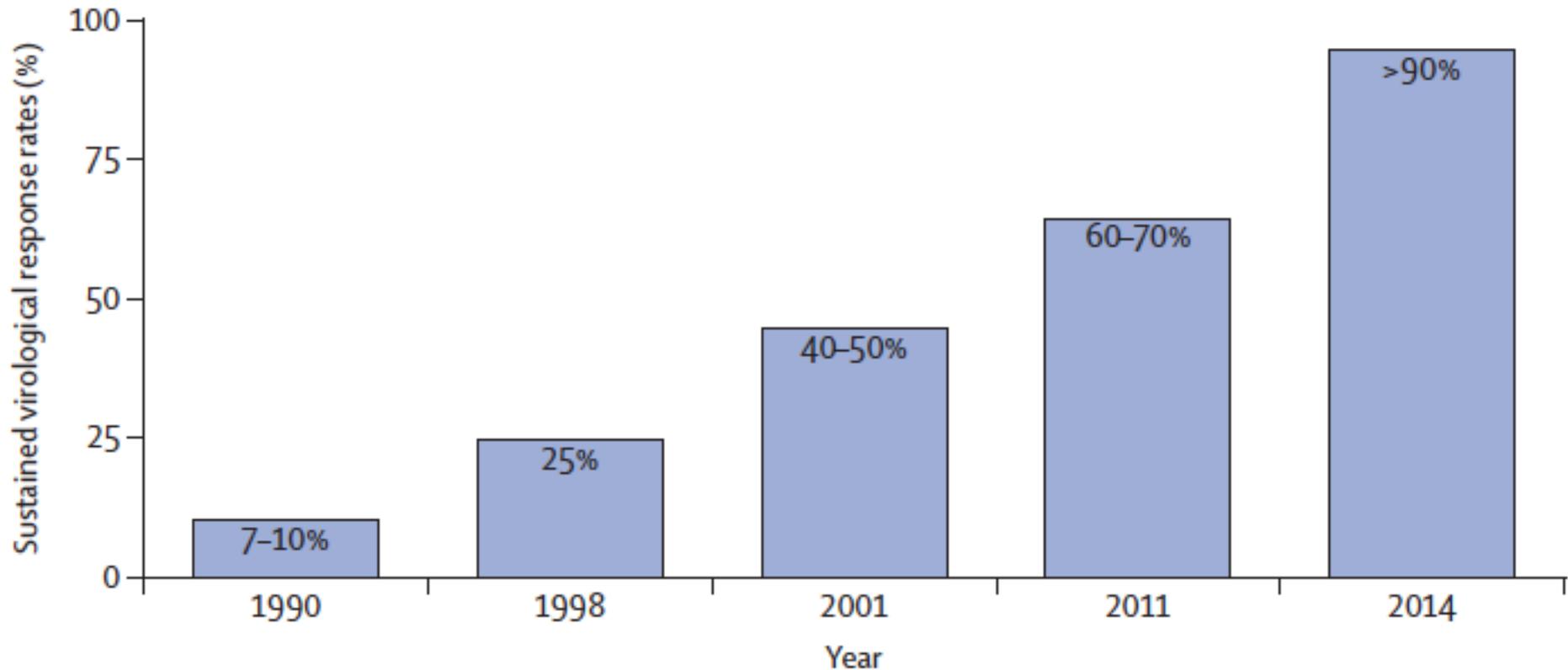
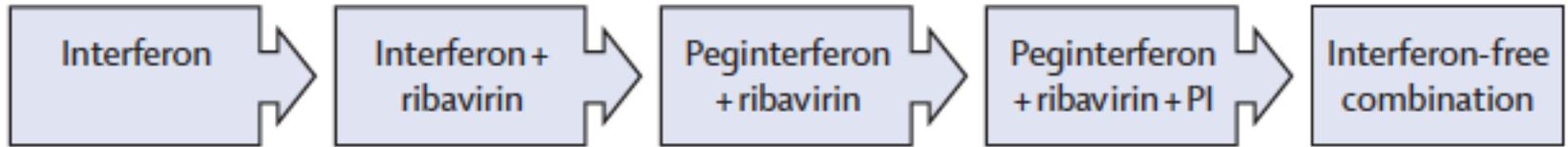
STALINGRAD SNIPERS

UN FILM DE ALEXANDRE EFREMOV

CERTAINS GUERRIERS SONT NÉS
POUR CHANGER L'HISTOIRE

DVD

Evolution de la RVS chez les Patients avec Hépatite Chronique C



Webster Lancet 2015

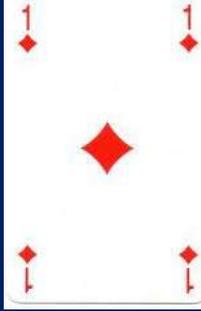
A dream comes true

- Traitement sans IFN
- Barrière génétique élevée → pas de résistance
- Pan génotypique
- 1 cp/jour
- Très bonne tolérance
- Peu/pas d'interaction médicamenteuse
- Durée brève (12 semaines)
- SVR > 90 %
- ~~● "Bon marché"~~



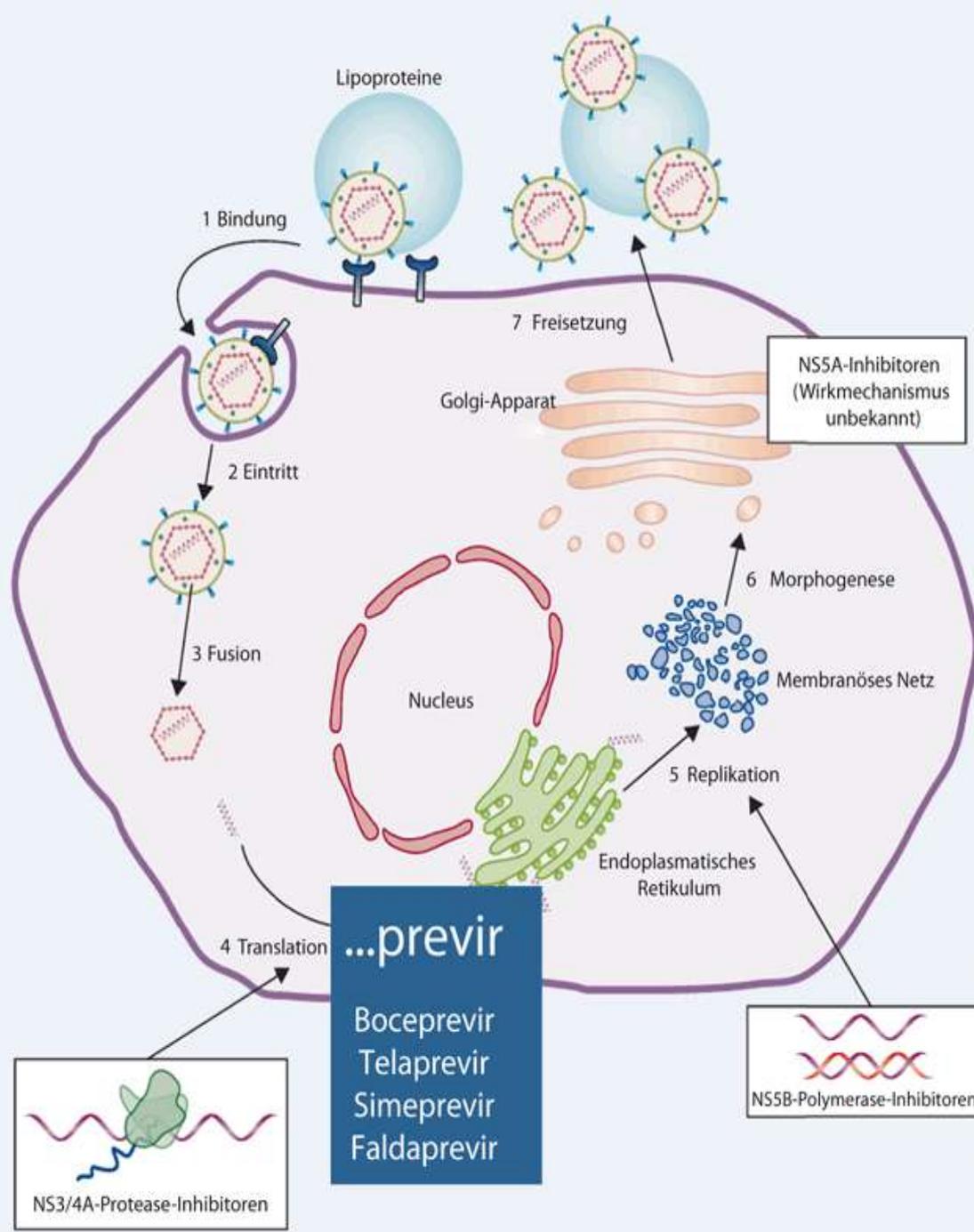


CARRE D'AS



- 1) Perfectovir
- 2) Pas de résistance
- 3) # plus de groupes particuliers, VIH, insuffisants rénaux
- 4) Le meilleur est à venir ?
 - “Concurrence” des titans
 - Raccourcissement du traitement et ↓ du coût





...asvir
Daclatasvir

...previr
Boceprevir
Telaprevir
Simeprevir
Faldaprevir

...buvir
Sofosbuvir



Les combinaisons d'AVD 2014 à 2017

I. NS5A

I. NS5B

I. NS3/4A



Daclatasvir
Lédipasvir
Velpatasvir

Sofosbuvir

Simeprévir



Ombitasvir
Elbasvir

Dasabuvir

Paritaprévir
Grazoprévir



Régime pangénotypique

Les combinaisons d'AVD 2014 à 2018

I. NS5A

I. NS5B

I. NS3/4A



Daclatasvir
Lédipasvir
Velpatasvir

Sofosbuvir

Simeprévir



Ombitasvir

Dasabuvir

Paritaprévir

Elbasvir

Grazoprévir



Pibrentasvir

Glecaprévir



Velpatasvir

Sofosbuvir

Voxilaprévir



Ruzasvir

Uprifosbuvir

Grazoprévir



Régime pangénotypique

Les nouvelles molécules

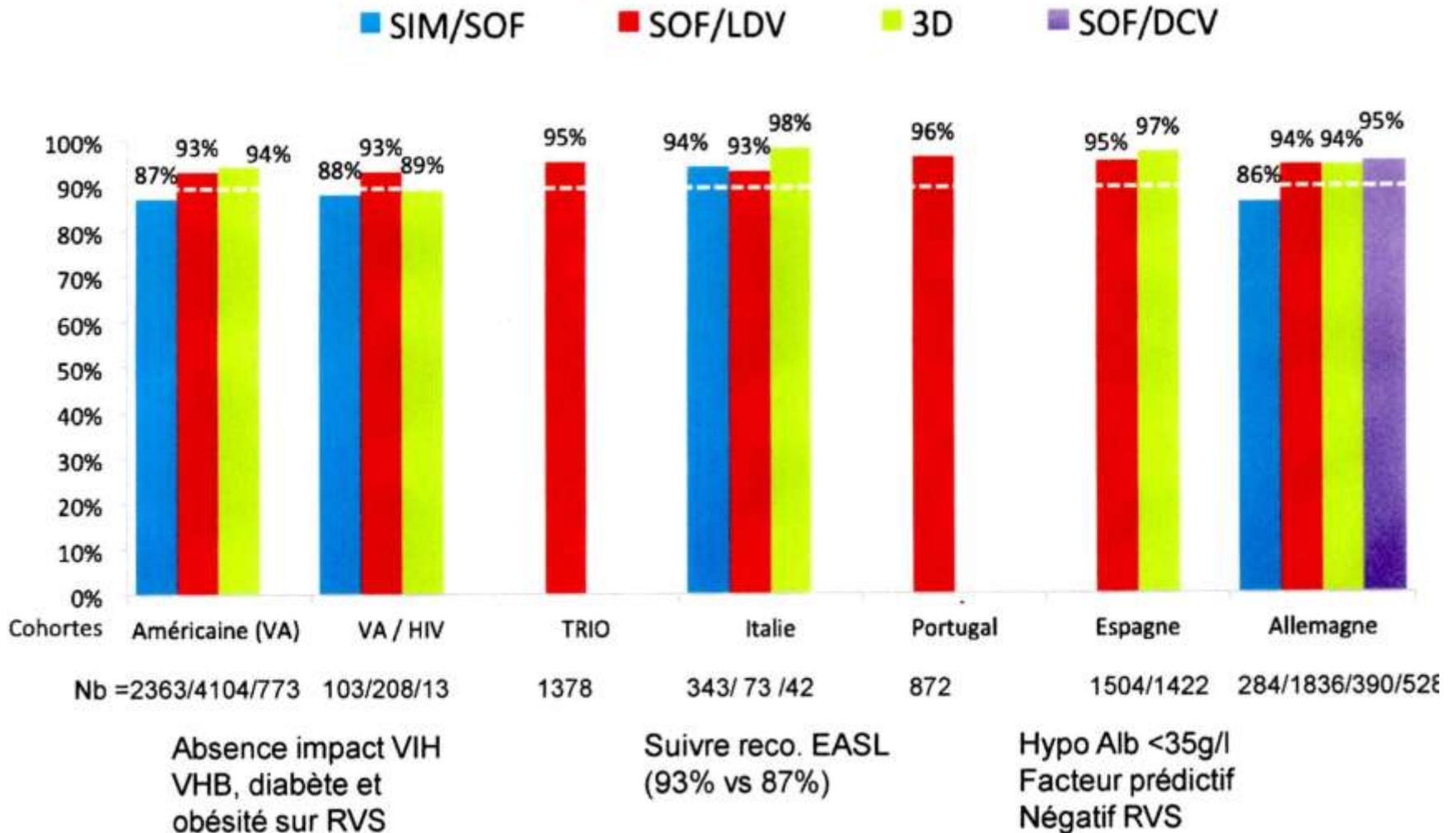
Glecaprevir/Pibrentasvir/ **Maviret[®]**

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir/ **Vosevi[®]**

Uprifosbuvir/Ruzasvir/grazoprevir



Les résultats en vie réelle confirment les essais cliniques : 16 236 patients G1



Aghemo AM, Italie, Abs. LBP 500; McCombs J, USA, Abs. LBP 510; Crespo J, Espagne, Abs. LBP 511; Calleja JL, Espagne, Abs. LBP 512; McGinnis J, USA, Abs. LBP 514; Afdhal N, USA, Abs. LBP 519; Rodrigues J, Portugal, Abs. LBP 523; Mauss S, Allemagne, Abs. SAT-263 actualisés

2016

Génotype 3	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Pas de cirrhose			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	A
	<i>Sofosbuvir + Velpatasvir</i>	12	A
Cirrhose compensée			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	A
	<i>Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine</i>	12	AE
Cirrhose décompensée			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24	C
	<i>Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine</i>	12	C

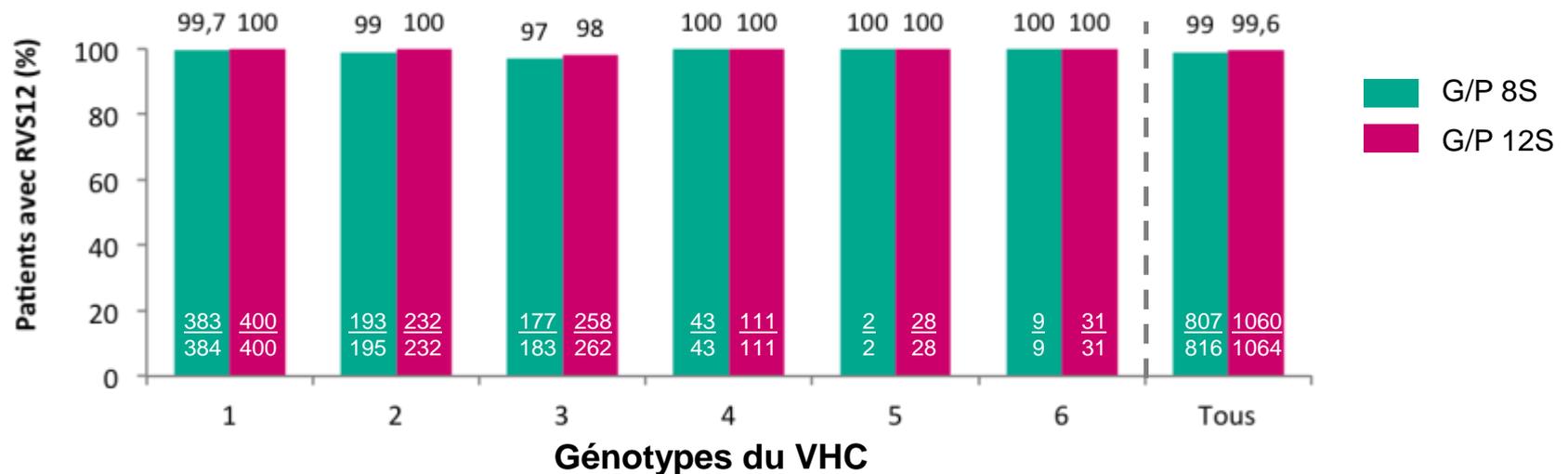
2017

Génotype 3			
	Sofosbuvir + Velpatasvir	12	A
	<i>Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir</i>	8	A
	<i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>	12	A

Analyse poolée du traitement par glécaprévir/pibrentasvir chez les malades non cirrhotiques

- Inclusion de 1 904 malades des études SURVEYOR, ENDURANCE et EXPEDITION

RVS (intention de traiter modifiée)



- Échecs virologiques < 1 %
- ➔ Une excellente efficacité avec une durée unique de 8 semaines chez les non-cirrhotiques

La preuve du concept
de la curabilité ($\geq 95\%$)
pour tous les groupes de patients
est désormais
ETABLIE

Vers l'éradication de l'hépatite C chez les UDIVS

1) Les constats

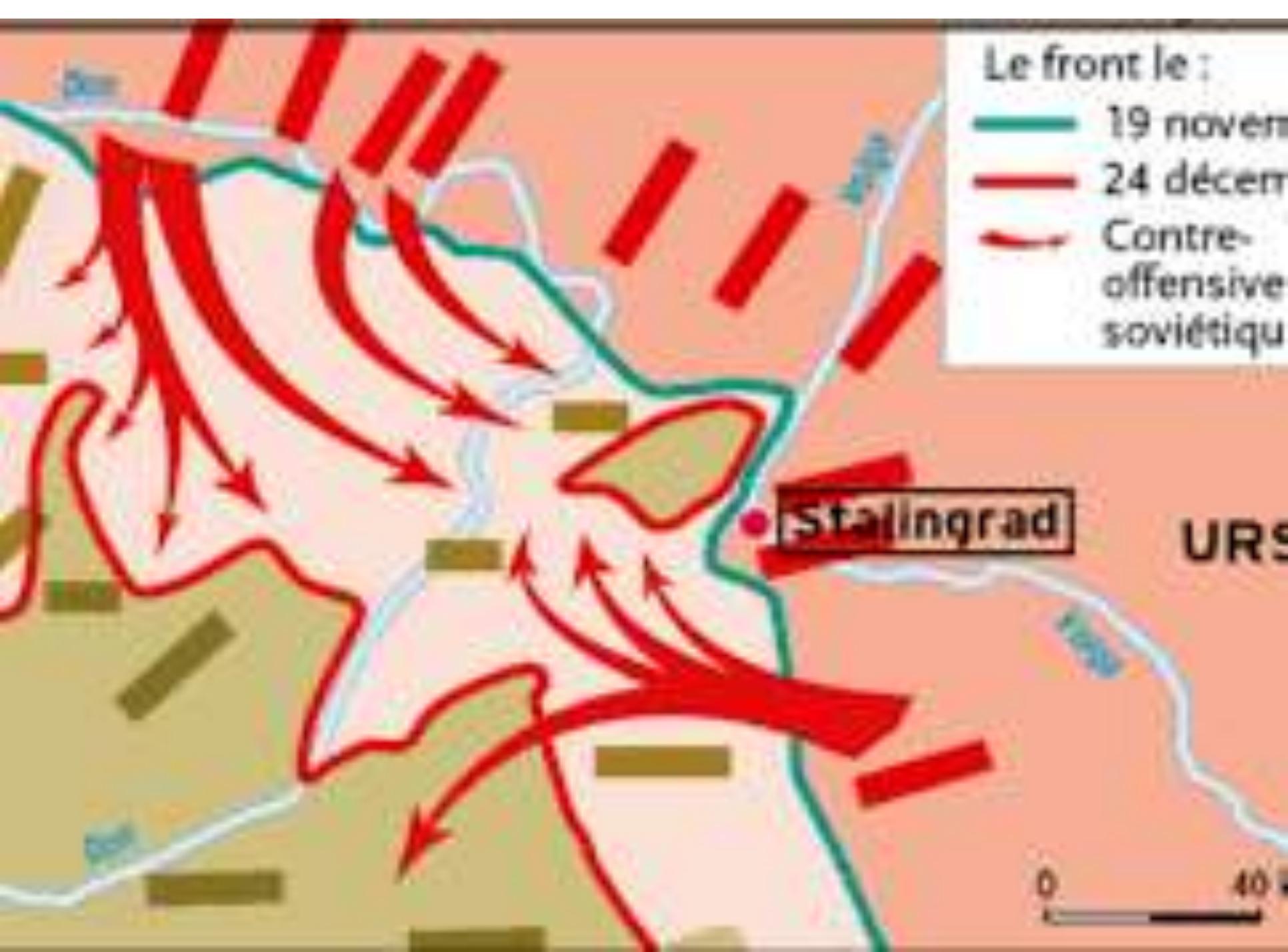
2) La révolution thérapeutique

3) Pourquoi il faut traiter
tous les « usagers »

Traitement collectif de l'infection chronique par le VHC :

Dans une **approche collective** du contrôle du virus de l'hépatite C, les malades à risque élevé de transmission du virus, à savoir :

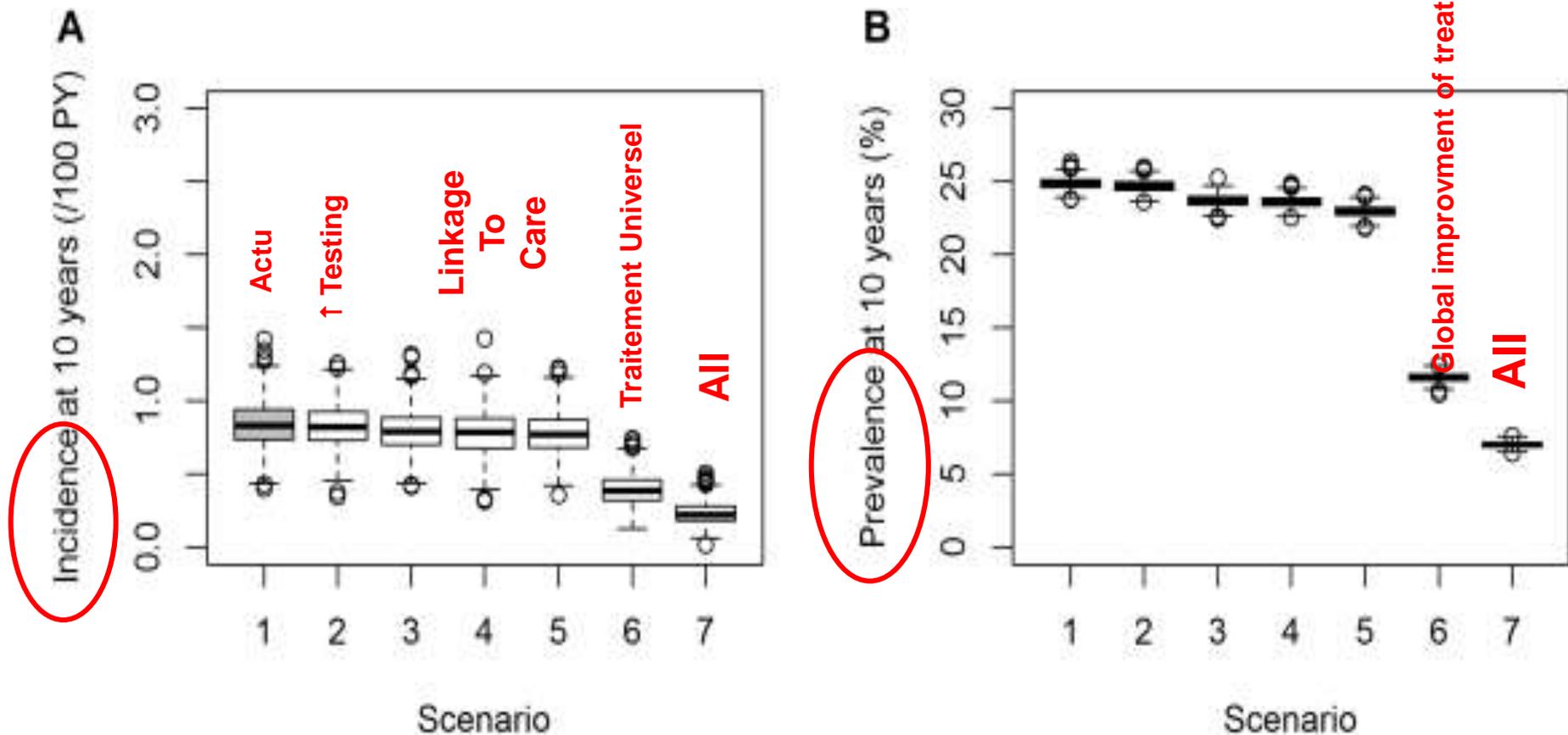
- **les usagers de drogues,**
- les personnes incarcérées,
- ainsi que les autres personnes susceptibles de disséminer l'infection par le VHC, doivent **prioritairement bénéficier des DAAs,** quel que soit leur stade de fibrose hépatique.



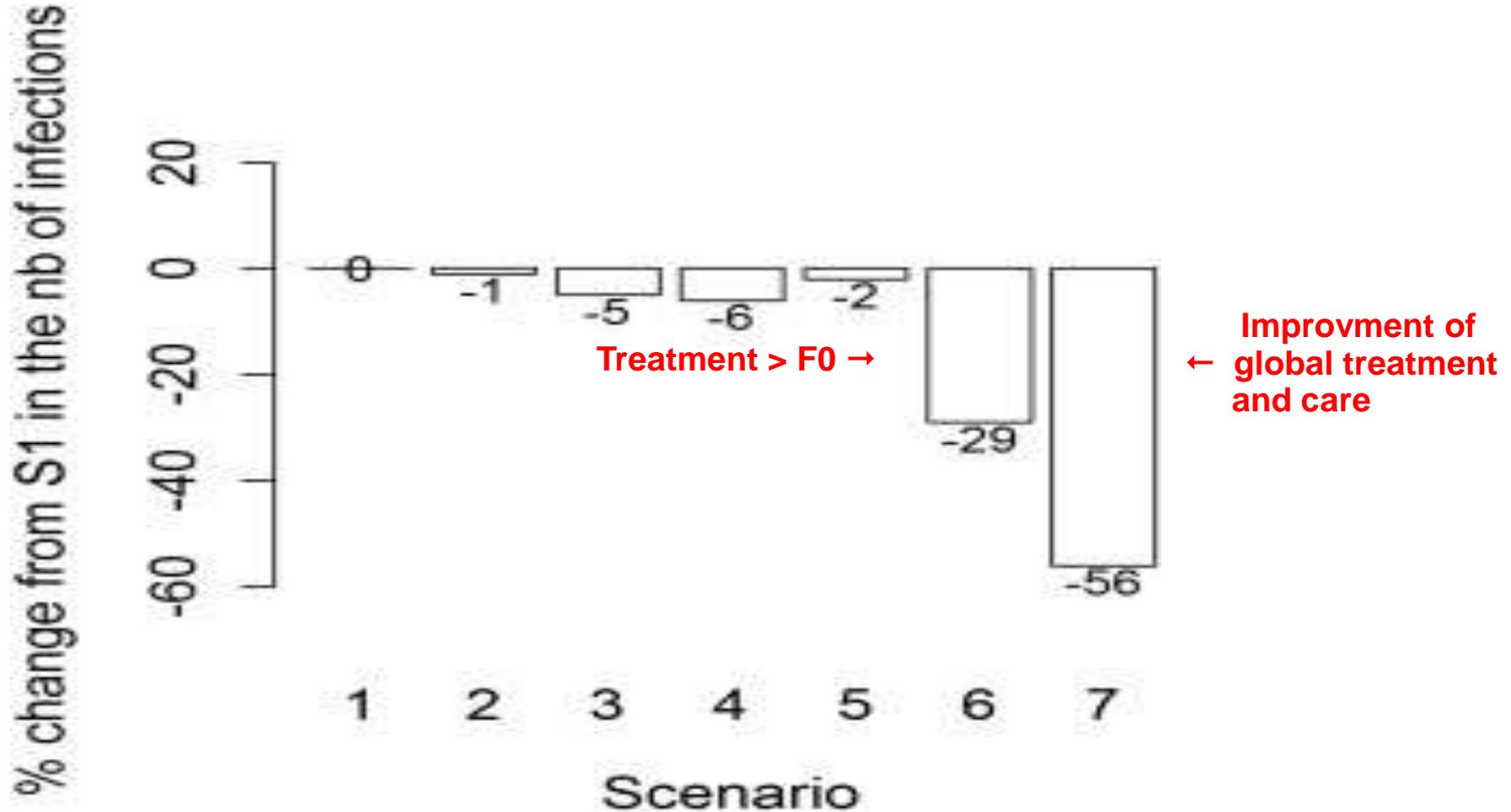
Hepatitis C Treatment as Prevention of Viral Transmission and Liver-Related Morbidity in Persons Who Inject Drugs

Anthony Cousien,^{1,2} Viet Chi Tran,³ Sylvie Deuffic-Burban,^{1,2,4} Marie Jauffret-Roustide,^{5,6} Jean-Stéphane Dhersin,⁷ and Yazdan Yazdanpanah^{1,2,8}

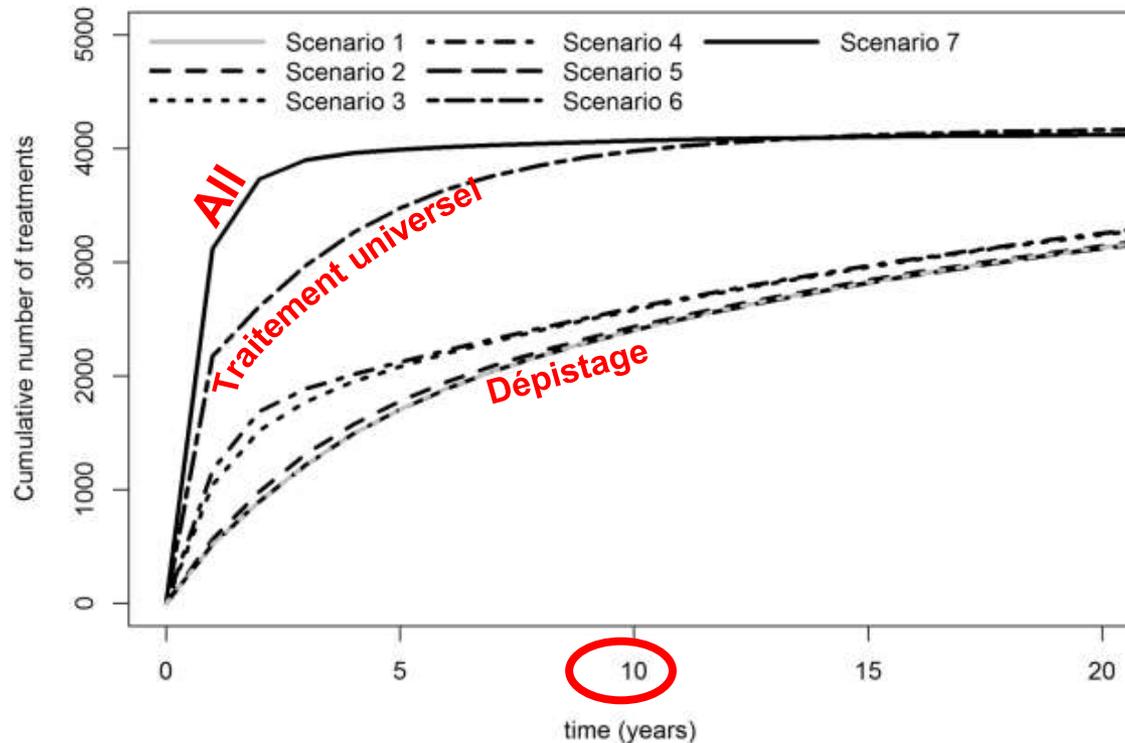
Impact of different interventions on HCV infection prevalence and incidence at 10 years



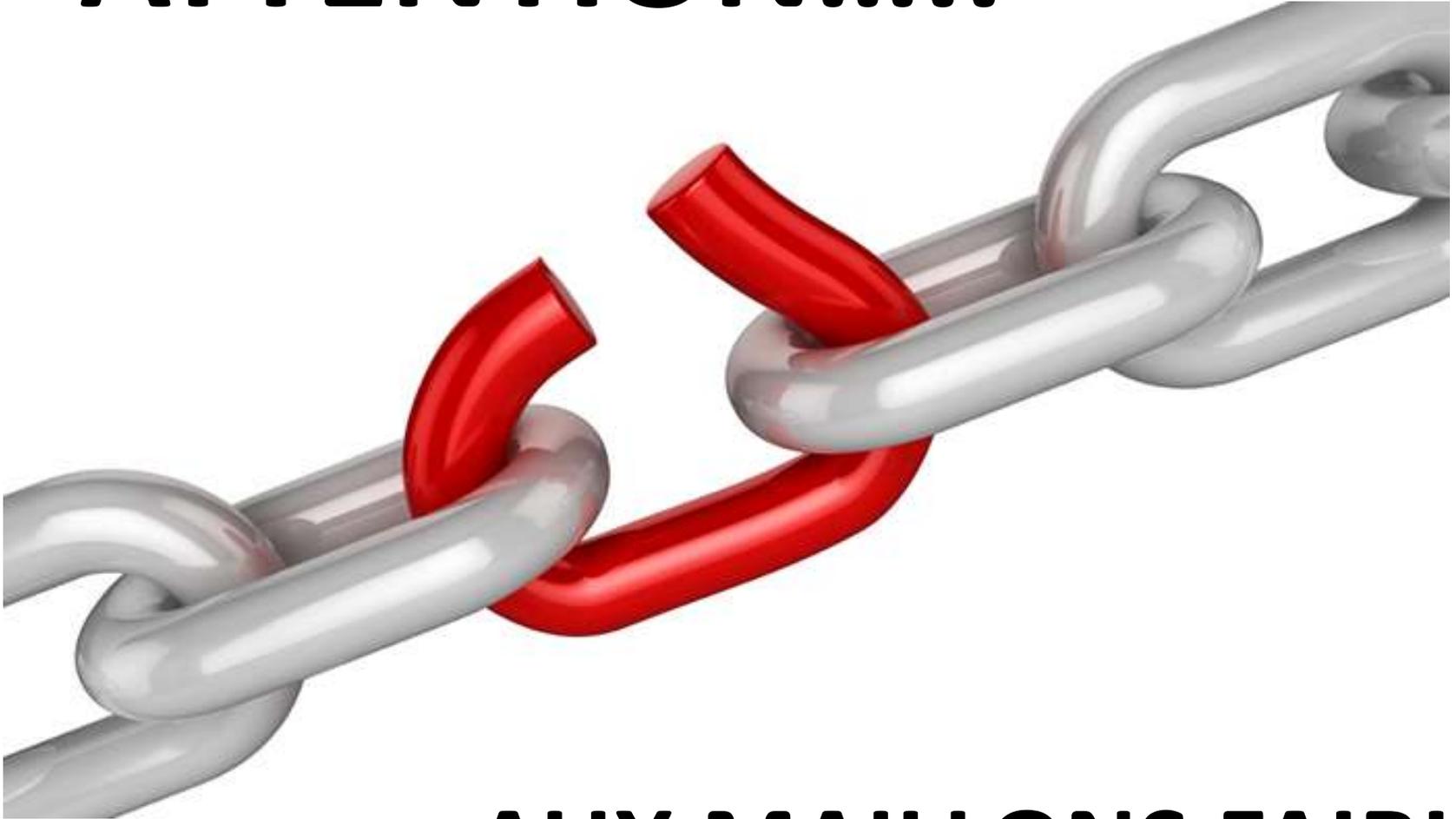
Average number of infections avoided over 10 years for each scenario



Cumulative number of treatment courses initiated over the 10 years of simulations, for each scenario.



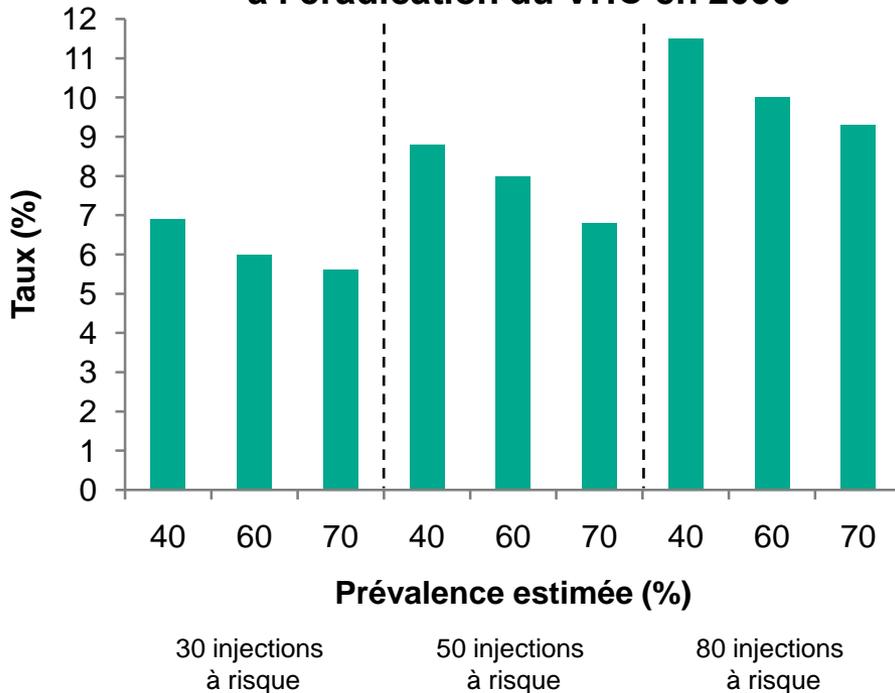
ATTENTION.....



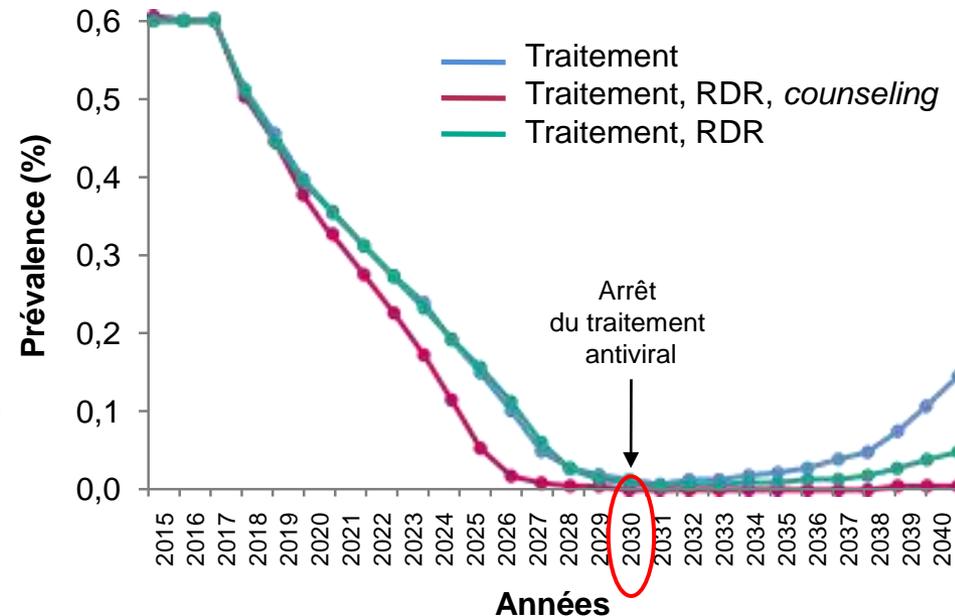
... AUX MAILLONS FAIBLES

- Modèle ayant pour but d'évaluer
 - Le taux de traitement nécessaire à l'éradication virale
 - L'impact des programmes de réduction des risques (RDR)
 - L'impact d'un relâchement de la RDR à l'issue de l'élimination virale

Taux de traitement nécessaire à l'éradication du VHC en 2030

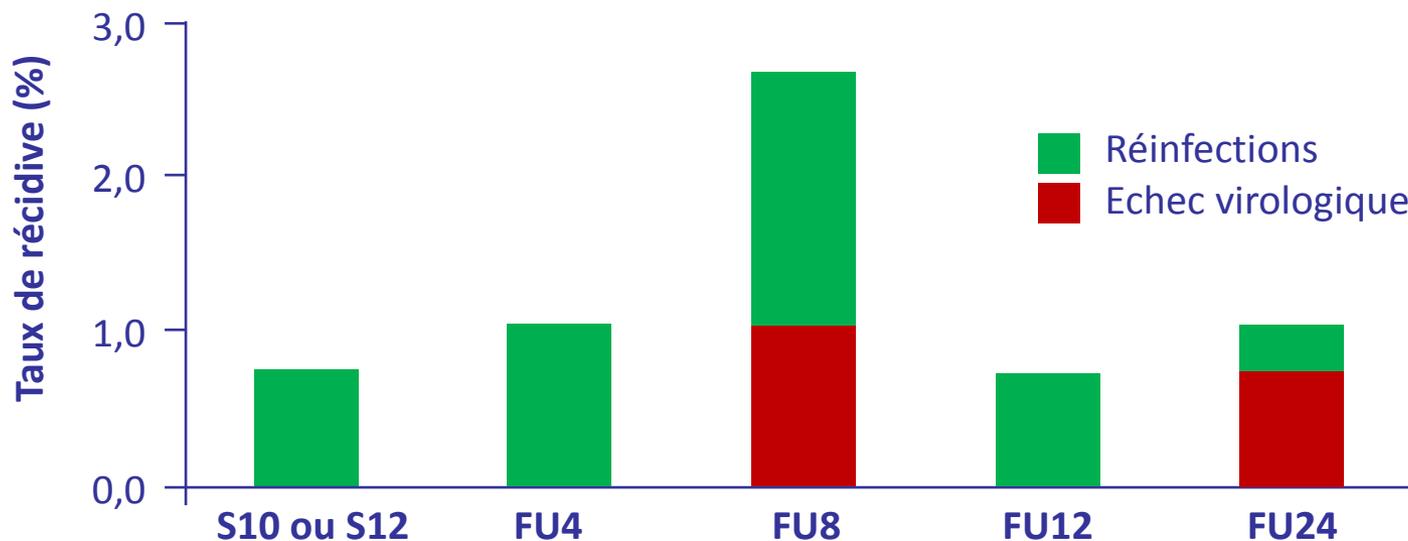


Prévalence du VHC en fonction du temps avec une prévalence initiale de 60 % et 80 injections à risque/an/personne



Le taux de réinfection est faible chez les usagers de drogues sous substitution

- 296 patients G1/G4/G6 usagers de drogues sous substitution traités par grazoprevir/elbasvir dans une étude de phase 3
- Objectif : évaluer le risque de réinfection après une réponse virologique

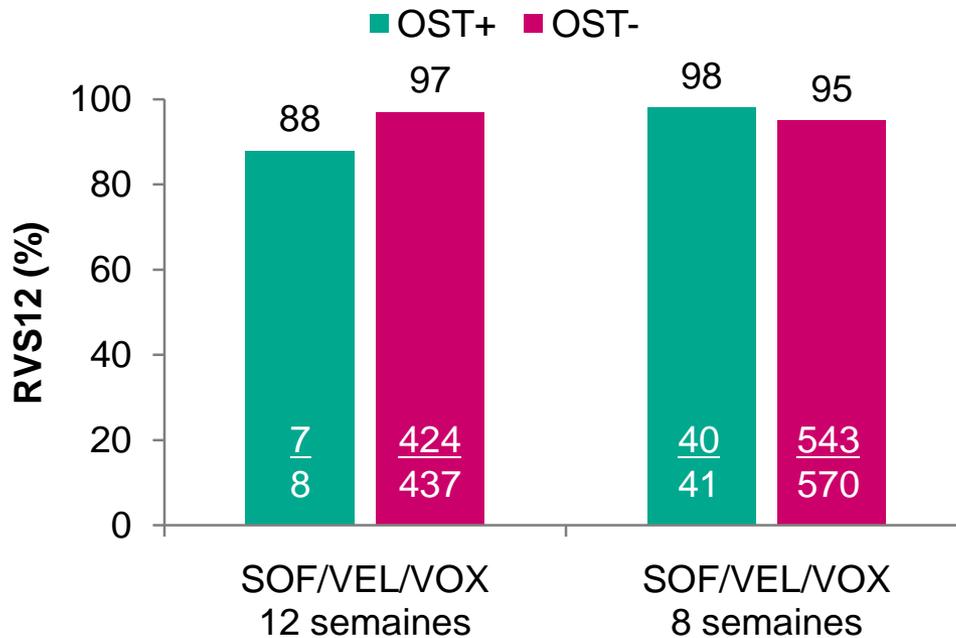


Réinfection, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,7)	0 (0,0)	1 (0,3)
Echec virologique, n (%)	2 (0,7)	3 (1,0)	3 (1,0)	2 (0,7)	2 (0,7)

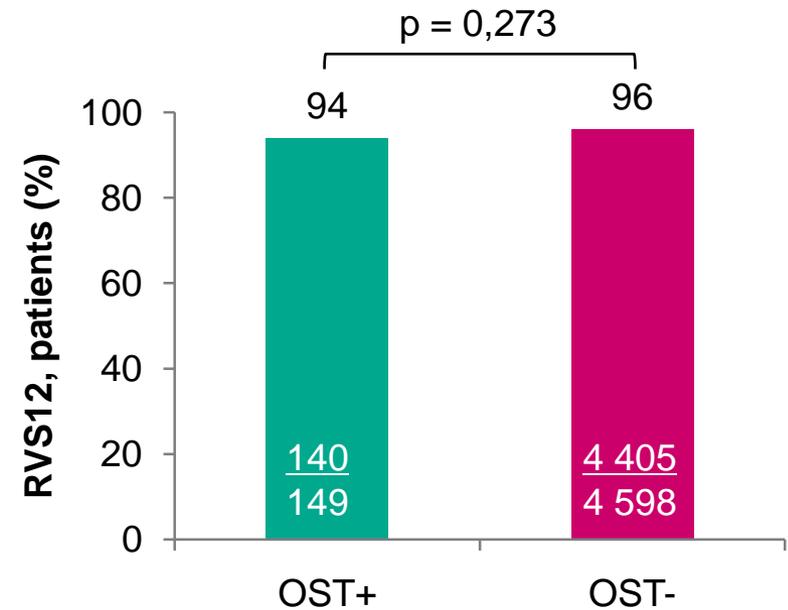
Risque de réinfection faible et précoce : 8,4 pour 100 personnes-années (IC 95 % : 1,3-7,5)

- Analyse rétrospective des essais pivots des associations SOF/VEL/VOX et OBV/PTV/r + DSV ± RBV ayant pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ces associations chez des patients traités par TSO

SOF/VEL/VOX 8 ou 12 semaines
Génotypes 1-6 - Essais POLARIS 1, 2, 3, 4



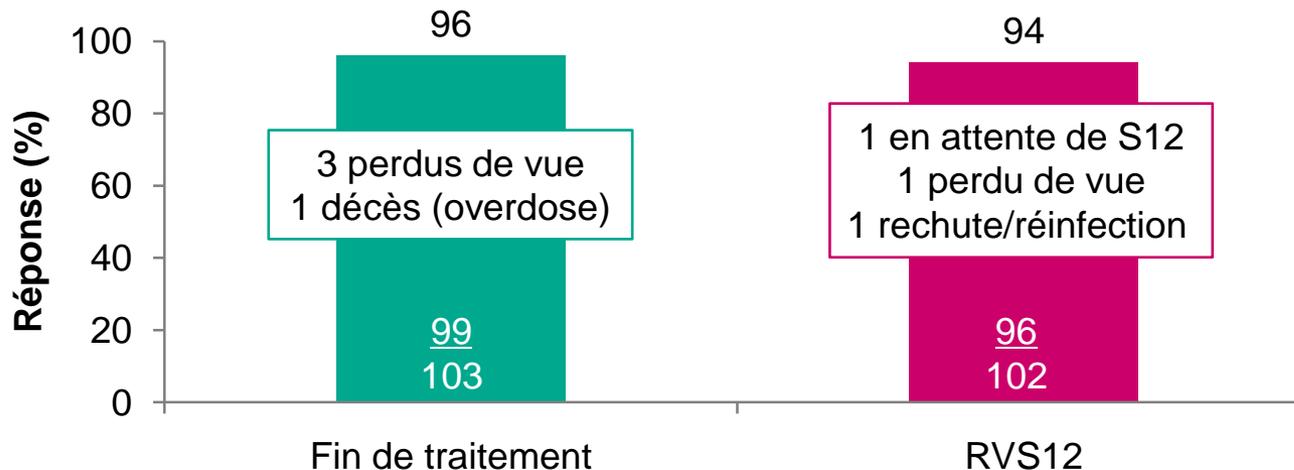
OBV/PTV/r + DSV ± RBV
Génotypes 1 - 12 essais de phase II et III



→ **Efficacité et tolérance identiques des AVD chez les patients traités par TSO**

- Étude ouverte multicentrique ayant pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'une association SOF/VEL pendant 12 semaines chez des patients G1-6 injecteurs récents de drogue (< 6 mois)
- 103 patients ont été traités, 58 % recevaient une substitution et 72 % avaient injecté au cours du dernier mois

Réponse virologique



- ➔ **RVS12 de 94 % chez des usagers de drogue injecteurs**
- ➔ **Chez des patients adhérant aux soins, la poursuite des pratiques d'injection n'est pas un obstacle au traitement antiviral**

- 146 malades ayant une cirrhose compensée traités 12 semaines par G/P
- Naïfs : 75 %, Child A6 : 9 %, plaquettes < 100 G/l : 20 %, RAS NS5A : 40 %



- 1 échec virologique (rechute 8 semaines après le traitement)

→ Une excellente efficacité chez les cirrhotiques avec un traitement de 12 semaines



CONCLUSIONS 1

- 1) **La révolution thérapeutique de l'hépatite C est confirmée :**
 - 95 % des patients sont curables
 - En 8 à 24 semaines (m = 12)
 - Sans effets secondaires notables
- 2) Les usagers de drogue ne font pas exception, pas d'interaction avec le TSO ni les psychotropes
- 3) **Le traitement antiviral doit être intégré à la prise en charge globale de la toxicomanie**
- 4) Le risque de réinfection est de < 5 % dans le cadre d'une rigoureuse stratégie de RDR

CONCLUSIONS 2

- 1) La priorisation du traitement par DAAs chez les usagers s'impose au plan individuel et collectif
- 2) Elle est coûteuse et soutenue dans son principe par les autorités de santé françaises (DGS/HAS), les sociétés savantes et les associations de patients
- 3) Sa mise en œuvre et son succès seront laborieux et doivent être l'objet de tous les efforts eu égard aux enjeux de santé publique et à leurs coûts

- *La guerre contre l'hépatite C
doit être et sera gagnée*
- *L'éradication du virus chez les
UDIVs en sera
la première preuve (et la dernière!)*

