

# Le VHC: données épidémiologiques, histoire naturelle et traitement Modes de transmission

Dr Sophie Metivier, centre Expert Hépatites virales Midi Pyrénées, service HGE,  
CHU Purpan Toulouse

Pour en savoir plus...



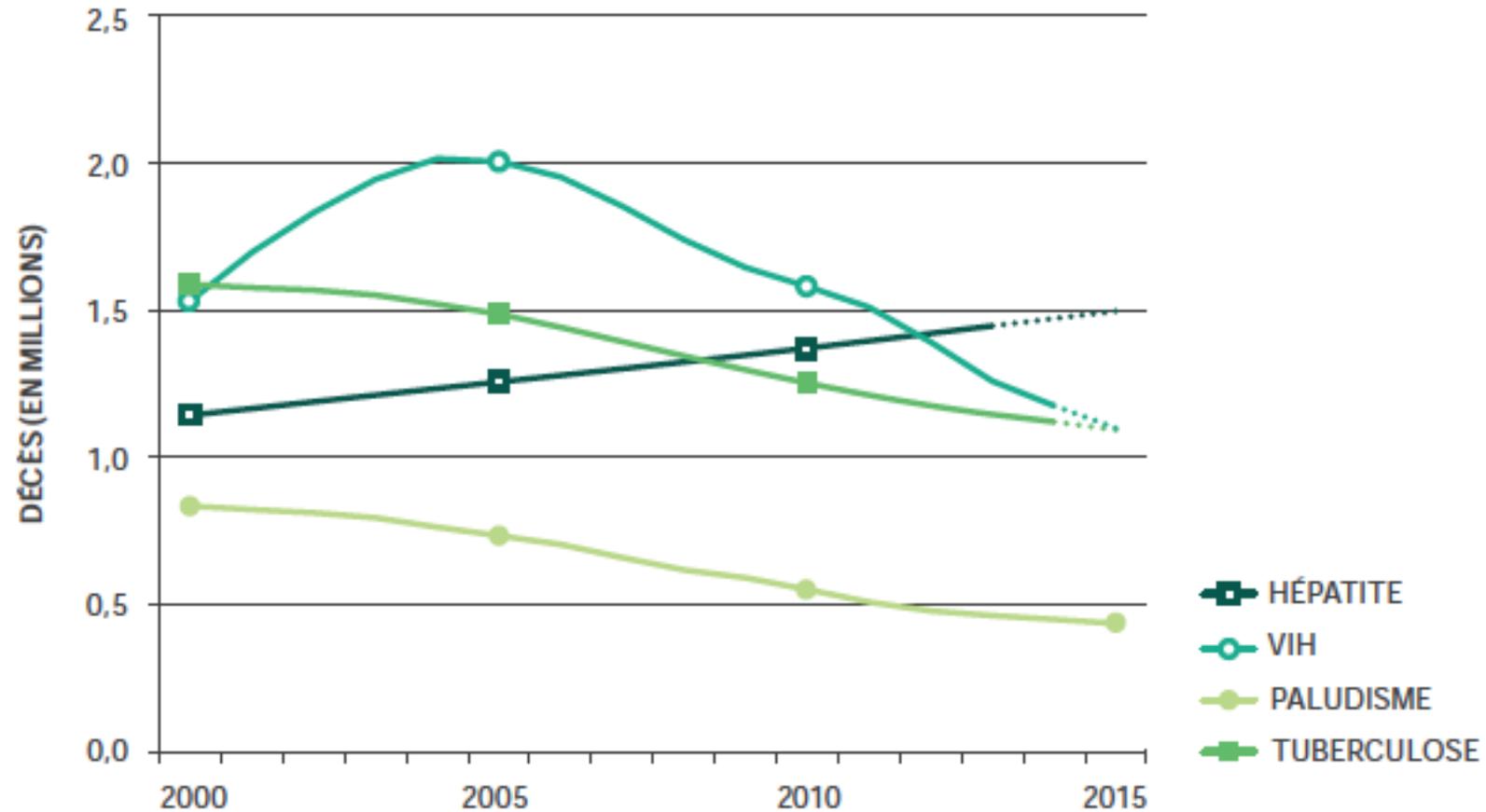
**RECOMMANDATIONS AFEF  
POUR L'ÉLIMINATION DE L'INFECTION  
PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE C  
EN FRANCE**



**Mars 2018**  
Avec le soutien de la SPILF  
(Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française)

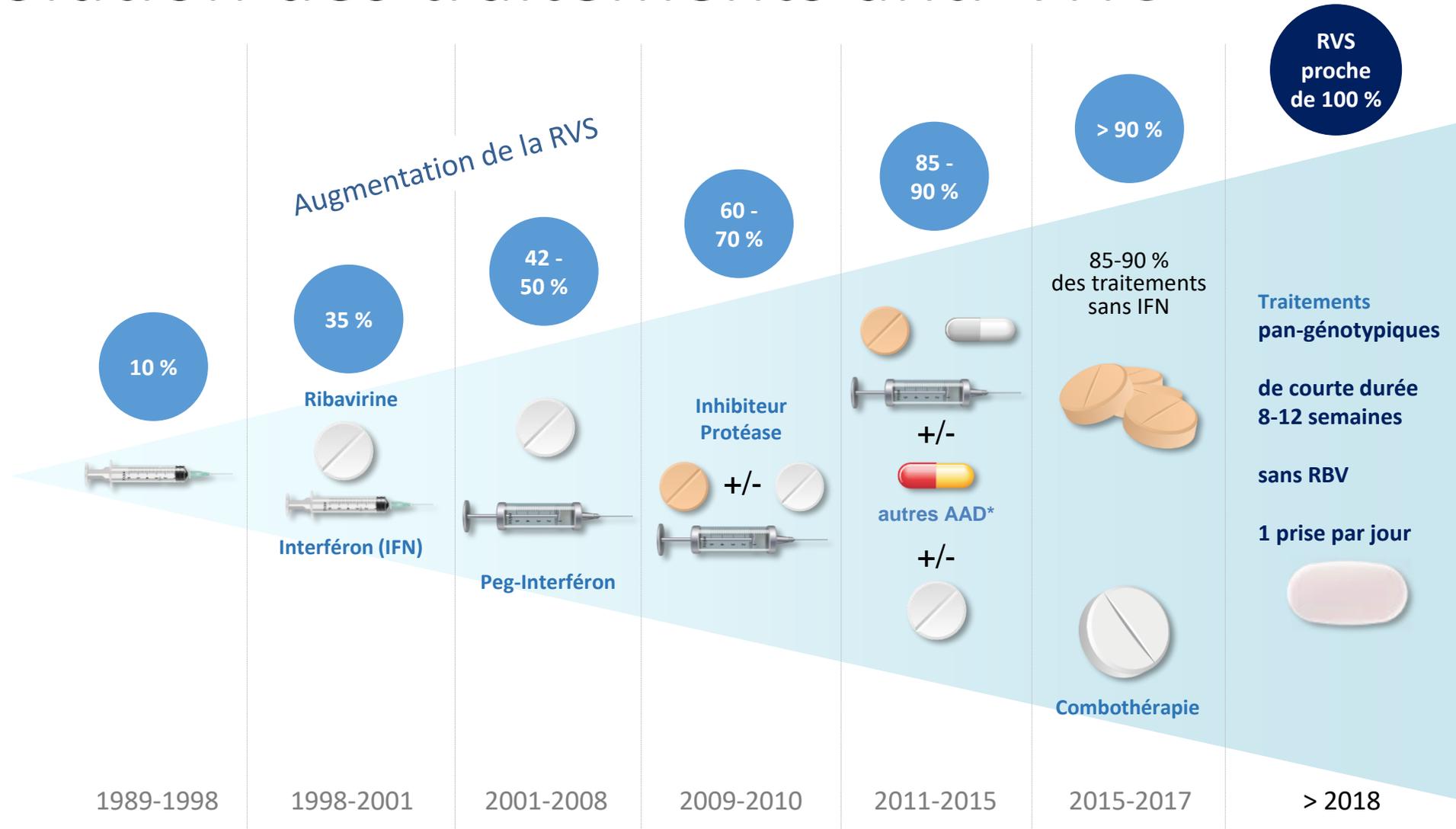
[www.afef.asso.fr](http://www.afef.asso.fr)

# Nombre de décès dans le monde entre 2000 et 2015



7e cause de DC dans le monde en 2013  
47 % liés au virus B et 48 % liés au virus C

# Évolution des traitements anti-VHC

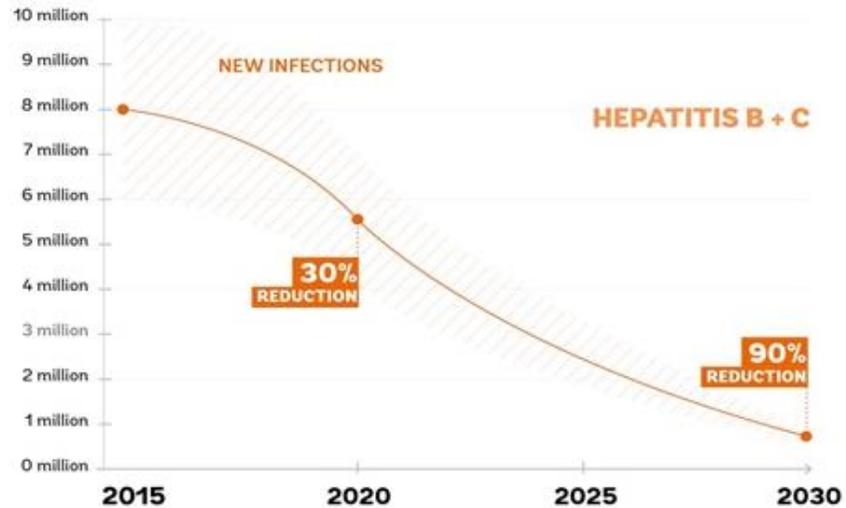


<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result>  
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=67042907>

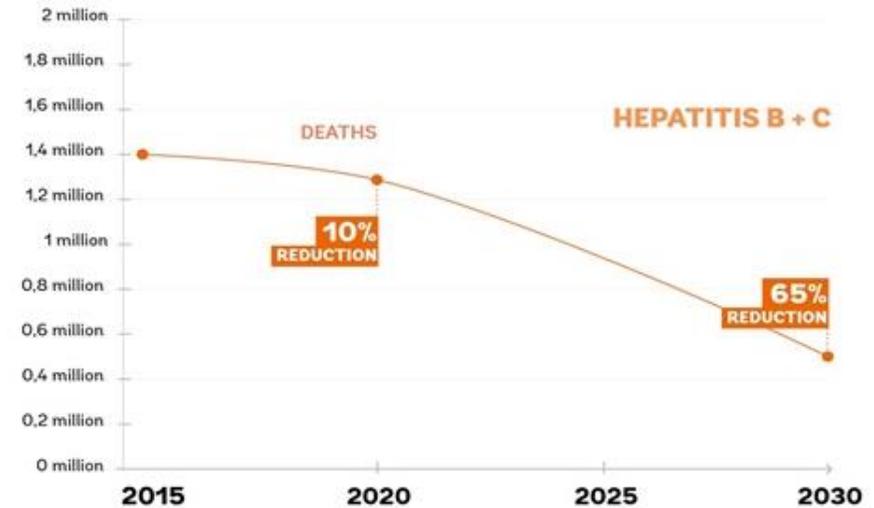
\* Antiviraux à Action Direct

# Objectifs WHO: élimination

90 % de réduction des nouveaux cas



65 % de réduction de la mortalité

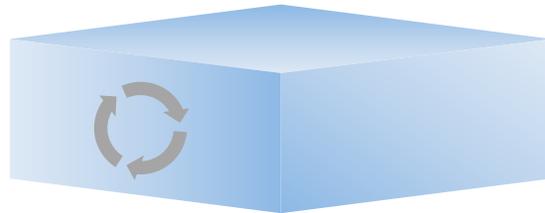


# Dépistage et organisation des soins: 2 éléments clés



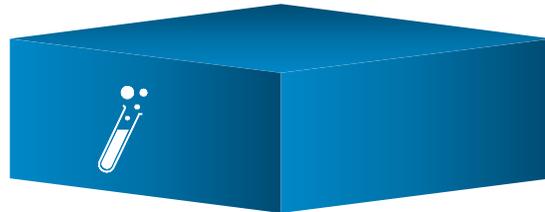
## Objectif **ELIMINER L'HEPATITE C** :

Les recommandations du rapport Dhumeaux 2016 mettent en exergue deux axes prioritaires de travail\*



### ORGANISATION DES SOINS

La décision de proposer un traitement à chaque personne infectée par le VHC implique à chaque étape du parcours de soins une optimisation de l'organisation des soins – notamment **via une coordination des acteurs de la prise en charge et le renforcement du rôle du médecin généraliste**



### DEPISTAGE\*

L'éradication de l'hépatite C passe par le dépistage des personnes infectées par le VHC, mais dont le statut est inconnu à ce jour.



L'optimisation de la prise en charge de l'hépatite C relève d'une double dynamique:

- ✓ le renforcement de la prévention et du dépistage
- ✓ et la politique d'ouverture et d'organisation des soins

\* Rapport de recommandations 2016 - Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C - Sous la direction du Pr Daniel Dhumeaux



Direction générale de la Santé

**Discours d'ouverture du Pr Jérôme Salomon, Directeur général de la Santé**

**Journée nationale de lutte contre les hépatites virales**

*Mardi 15 mai 2018*

Parmi les mesures phares de ce plan « priorité prévention », une action forte en faveur de l'élimination de l'hépatite C à l'horizon 2025 est inscrite.

**I – Aujourd'hui, l'évolution épidémiologique de l'hépatite C et la disponibilité de nouvelles thérapeutiques impliquent donc de renforcer l'offre de proximité au plus près des personnes exposées, proximité pour laquelle je sais combien vous êtes déjà engagés. Il faut reconsidérer notre modèle de prise en charge thérapeutique hospitalière spécialisée pour rapprocher prévention, dépistage, traitement et suivi au plus près des personnes.**

Pour cela, ouvrir la prescription des antiviraux à action directe à tous les médecins permettra de simplifier les parcours de soins de proximité. Ainsi, le traitement de l'hépatite C pourra faire partie des soins de premier recours pour les patients sans complication. L'ANSM, à notre demande, travaille donc actuellement à cette évolution dans des conditions offrant toutes les garanties de sécurité et de qualité de prise en charge des patients.

Pour les Centres Experts:  
Développer les actions  
« d'aller vers »

Pour les médecins  
généralistes: permettre  
la prescription



Direction générale de la Santé

**Discours d'ouverture du Pr Jérôme Salomon, Directeur général de la Santé**

**Journée nationale de lutte contre les hépatites virales**

*Mardi 15 mai 2018*

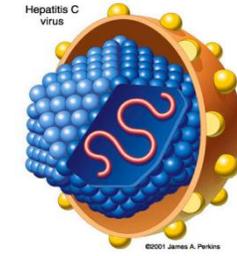
Le dépistage de proximité par test rapide d'orientation diagnostique (TROD) de l'hépatite C est disponible depuis 2017, mais le niveau d'appropriation par les acteurs de terrain, associatifs ou médico-sociaux spécialisés est variable. Une montée en charge est nécessaire. Elle est d'autant plus attendue dans la perspective prochaine de l'arrivée des TROD pour l'hépatite B, qui en plus d'une orientation diagnostique des porteurs chroniques, favorisera l'orientation pour un rattrapage vaccinal des adultes à risque.

**Pour mieux prévenir, mieux dépister, il nous faut aussi mieux informer.**

**III – Mais au-delà de ce défi collectif pour éliminer l'hépatite C, il nous faut poursuivre nos actions sur l'hépatite B**

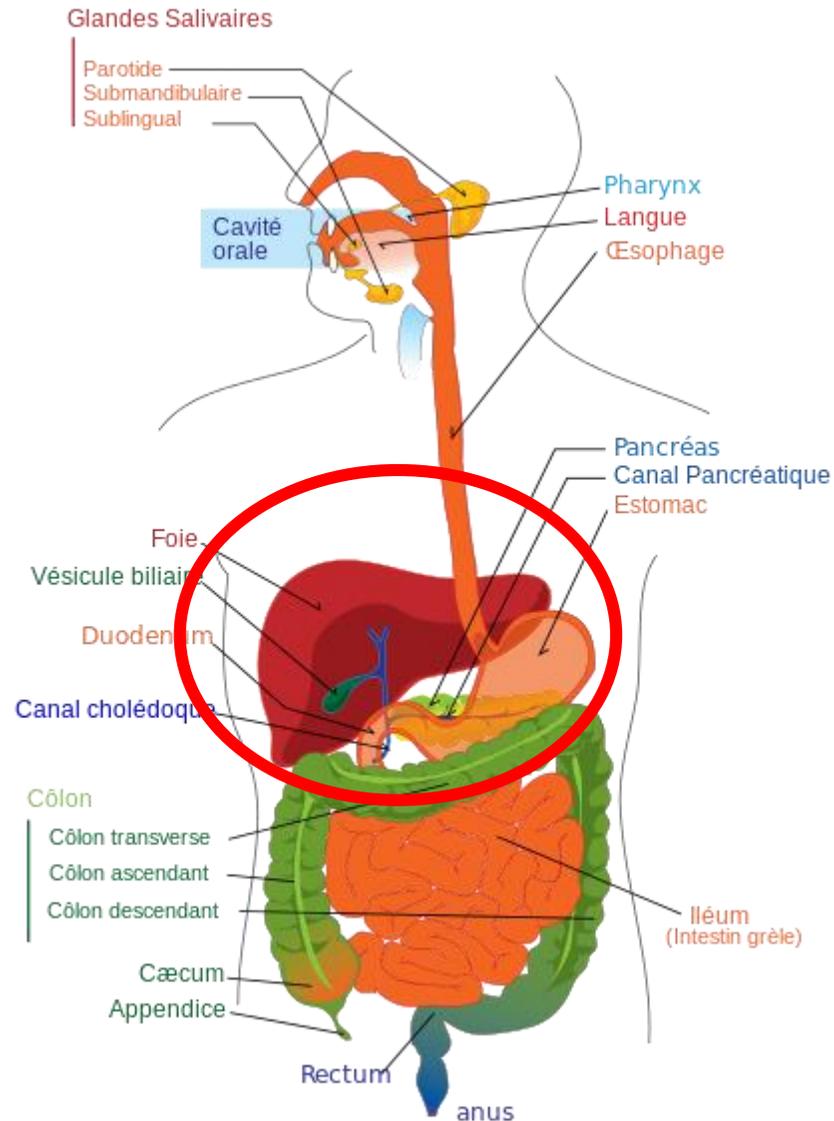
VHC : rappels

# Virus de l'hépatite C



- Le VHC est un **virus à ARN** et présente une **large diversité nucléotidique** :
  - **6 (7) génotypes viraux**
    - ➡ génotype 1 à 6
  - Plus de 80 sous types (a, b, c...)
  - Les génotypes ne sont plus associés à des types de traitement et à des réponses aux traitements différents: intérêt limité dans une prise en charge simplifiée

# Sa cible: le foie



- Le foie est un des plus gros organes du corps:
- Il est nourri par une veine (porte) et une artère
- Il **transforme** les médicaments pris par voie orale, les nutriments de l'alimentation, l'alcool
- Il **élimine** les déchets provenant du tube digestif
- Il **stocke** le sucre et le **régule**
- Il **fabrique** des protéines et la bile pour digérer les graisses et vitamines

# Modes de contamination

La transmission du virus de l'hépatite C  
se fait par contact direct avec le sang  
d'une personne contaminée

# Par le sang

## Parentérale :

- Transfusion avant 1992 (actuellement risque # nul)
- Usage de drogues en intraveineuse ou par sniff favorisée par partage de petit matériel et paille



## Materno-fœtale :

- 3-5%, 20% si co-infection VIH



## Nosocomiale favorisée par l'absence d'utilisation de matériel à usage unique

- Hospitalisations répétées, chirurgie lourde, examens invasifs, acupuncture, soins dentaires, tatouages, piercing jusqu'à la fin des années 90



## par voie sexuelle, en cas de :

- co-infection VIH et
- rapports anaux et/ou traumatismes et IST associées (syphilis...)

➤ **Il n'existe aucun risque de contamination dans la plupart des gestes de la vie quotidienne : s'embrasser, manger ensemble, partager le même verre ou les mêmes couverts, se serrer la main, aller aux toilettes...**

- La transmission par **transfusion** de produits sanguins a aujourd'hui disparu
- Du fait d'un renforcement des précautions universelles d'asepsie, la transmission du VHC par certains **actes de soins invasifs**, (dialyse, Endoscopie) est devenue exceptionnelle.
- les actes de **tatouage ou de piercing** sont soumis à des règles rigoureuses d'hygiène et matériel à usage unique, mais, s'ils sont réalisés dans des conditions d'asepsie non optimales, peut être un vecteur de transmission
- **La toxicomanie (intraveineuse) est aujourd'hui le principal mode** de contamination par le VHC (partage petit matériel : cuillère, compresse, filtre)

# Transmission sexuelle?

- Le risque de transmission sexuelle du VHC est extrêmement faible chez les couples hétérosexuels stables (moins d'un cas de transmission pour dix millions de contacts sexuels)  
(la transmission intrafamiliale peut être le fait du partage de brosses à dents, rasoirs etc...)
- Mais il est **devenu non exceptionnel chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes ( HSH) avec pratiques sexuelles à risque.**

# Des populations à risque identifiées



Les usagers de drogues<sup>2</sup>



Les migrants, notamment originaires d'un pays de forte endémie<sup>1</sup>



Les personnes ayant fait un séjour en milieu carcéral<sup>2-4</sup>



Les personnes ayant eu certains soins avant les années 90 (chirurgie, transfusion, dialyse...)<sup>2</sup>

## Estimation du nombre de personnes ARN VHC + en France<sup>3</sup> en 2011

Usagers de drogues (24,3 %)	Migrants (26,54 %)	Transfusés avant 1990 (31 %)	Personnes sans les principaux facteurs de risques (17,23 %)	Total (100 %)
UDI : 43 860 + autres UD : 2 985	51 166	59 859	33 210	192 737

UDI : Usagers de drogues injectables

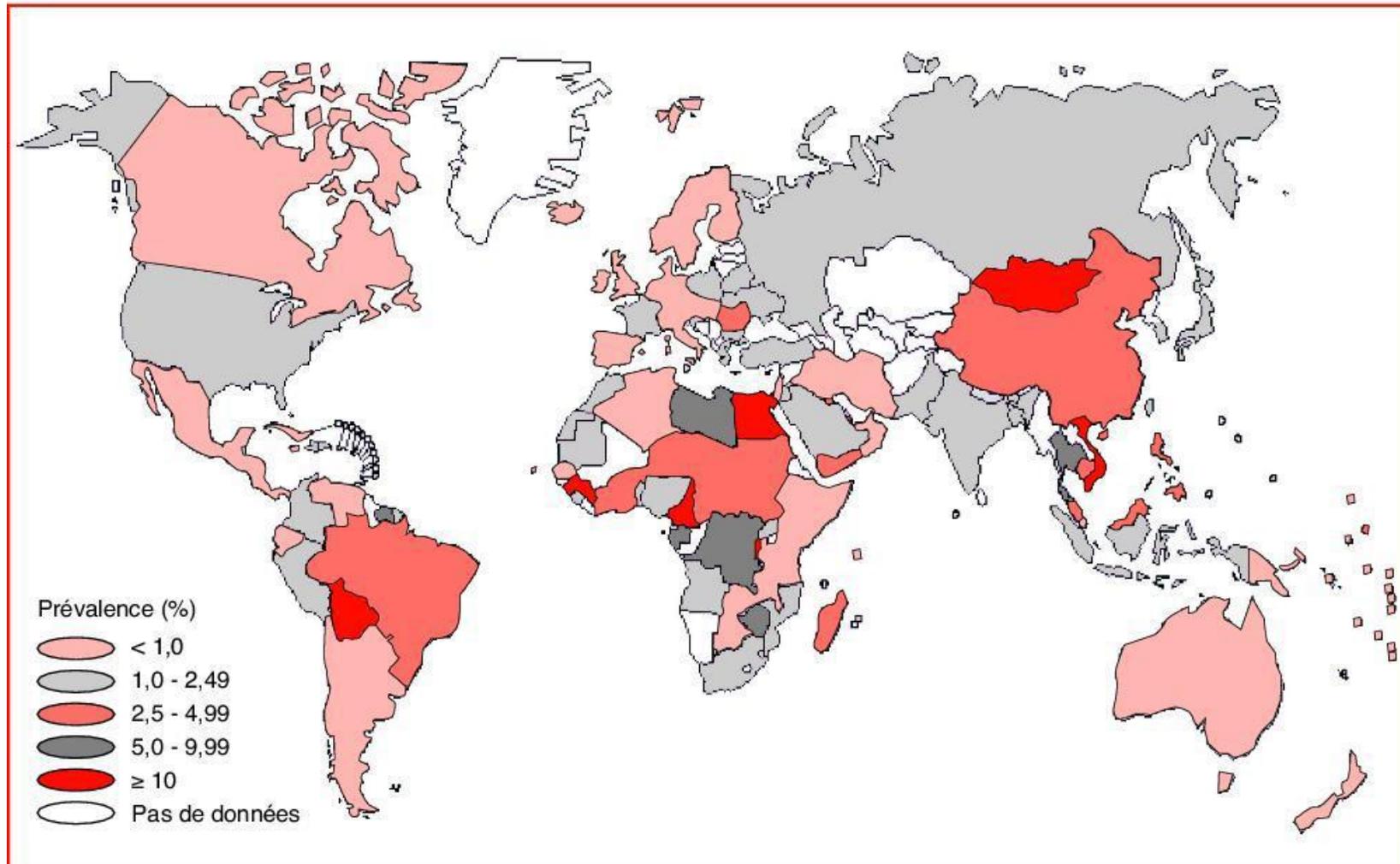
1. Revault Infections par les VHB et VHC chez les personnes migrantes BEH 1'-15 Juin 2017.

2. Rapport Pr Daniel Dhumeaux 2016

3. Pioche C. Bull Epidémiol Hebd. 2016;(13-14):224-9

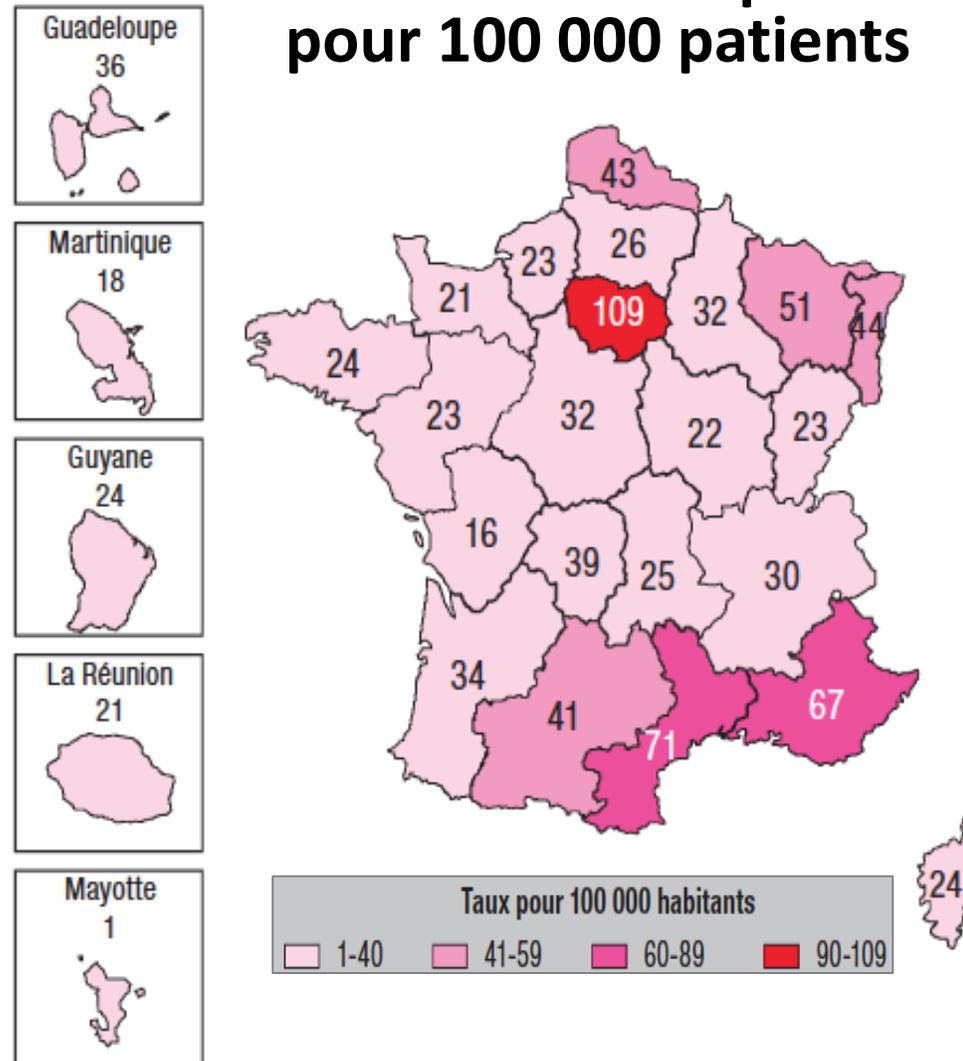
4. Chiron E, et al. Prévalence de l'infection par le VIH et le virus de l'hépatite C chez les personnes détenues en France. Résultats de l'enquête Prévacar 2010. InVS BEH 5 novembre 2013;35-36:445-50.

# Pays à forte prévalence

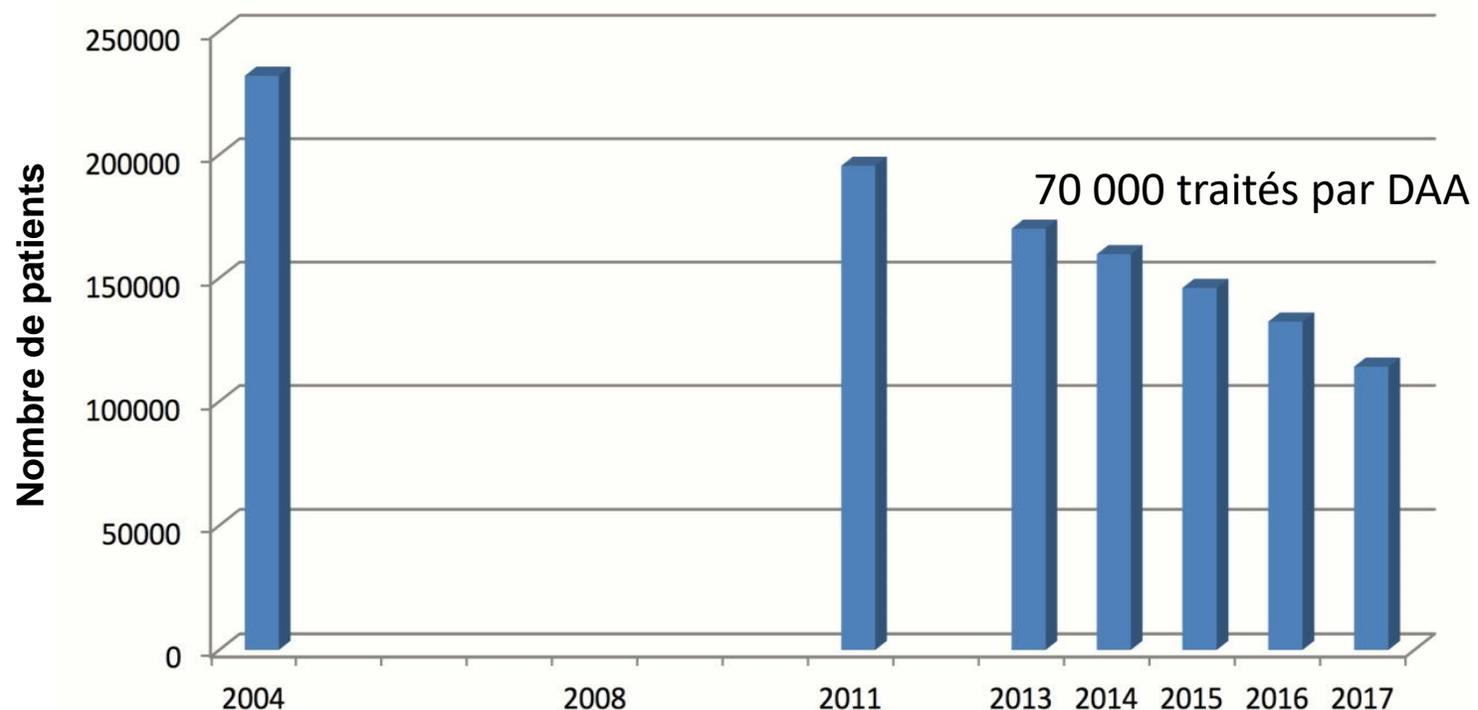


# Prévalence élevée du VHC dans certaines régions

## Nombre de tests positifs pour 100 000 patients



# Combien de patients reste-il à traiter ?



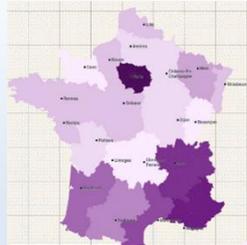
Juin 2018  
**108 593 patients**

**70 000 ignorent  
leur statut viral**

40 000 connaissent leur  
séropositivité

# Epidémiologie en Occitanie et Midi-Pyrénées

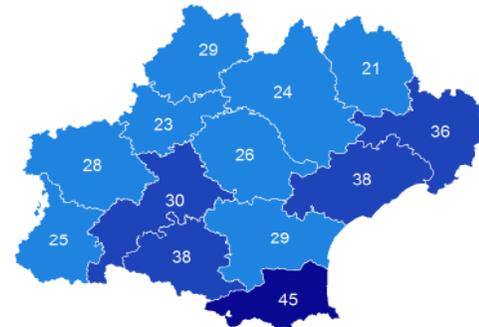
## L'Occitanie est la 3ème région la plus touchée en France



Une prévalence de l'hépatite C historiquement élevée en Occitanie avec le **groupe des usagers de drogue par voie injectable étant le plus touché** – En Occitanie, en 2015, la prévalence déclarée en 2015 de l'infection par le VHC chez les UDI dans les CSAPA (48,2 %) est significativement supérieure à l'estimation nationale (45,2 %)

Figure 18 | Nombre annuel de patients ayant initié un traitement anti-VHC à action directe de 2<sup>nd</sup>e génération par département, (/ 100 000 hab), Occitanie, 2015

patients traités par AAD en 2015 en Midi-Pyrénées

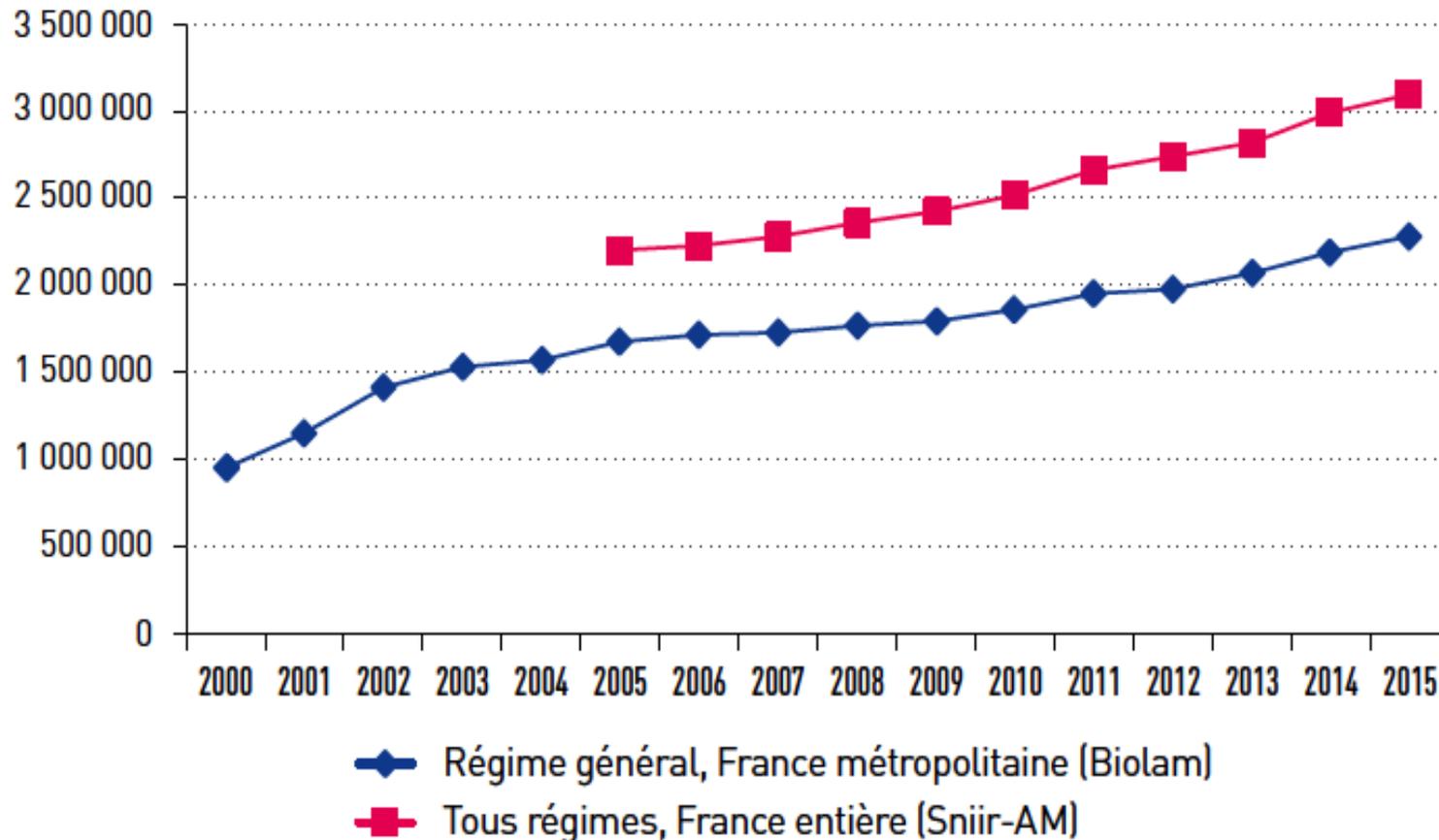


**En Occitanie, le nombre de personnes traitées par AAD est estimé à 33/100 000 en 2015, ce qui est supérieur à la moyenne nationale (22/100 000).**

# Dépistage du VHC en France

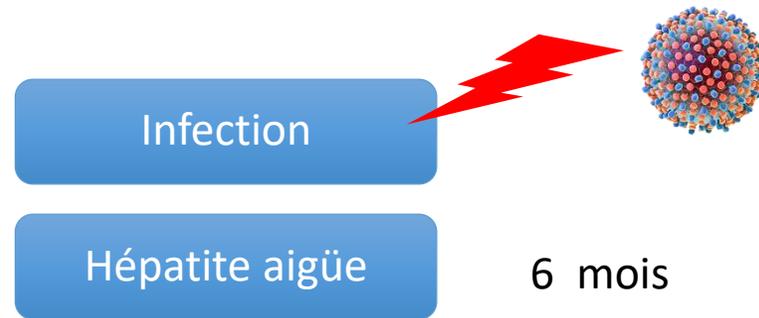
## Activité de dépistage des Ac anti-VHC (nombre de tests)

France, 2000-2015 (Sniiram, Biolam)



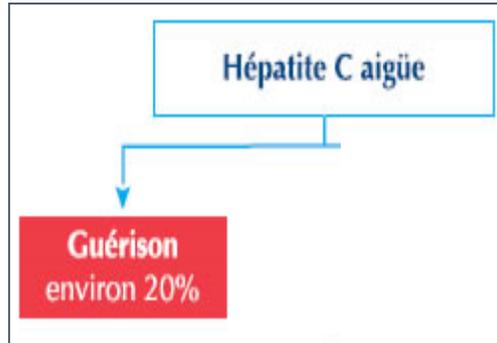
Mais diminution du nombre de tests +

# Histoire naturelle



Entre le moment où on se contamine et l'apparition d'anticorps (sérologie +) il peut se passer trois mois

# Peut on guérir spontanément de l'hépatite C?



Oui,

dans 20 à 30 % des infections aiguës, l'organisme peut se débarrasser du virus au cours des 6 mois qui suivent la contamination

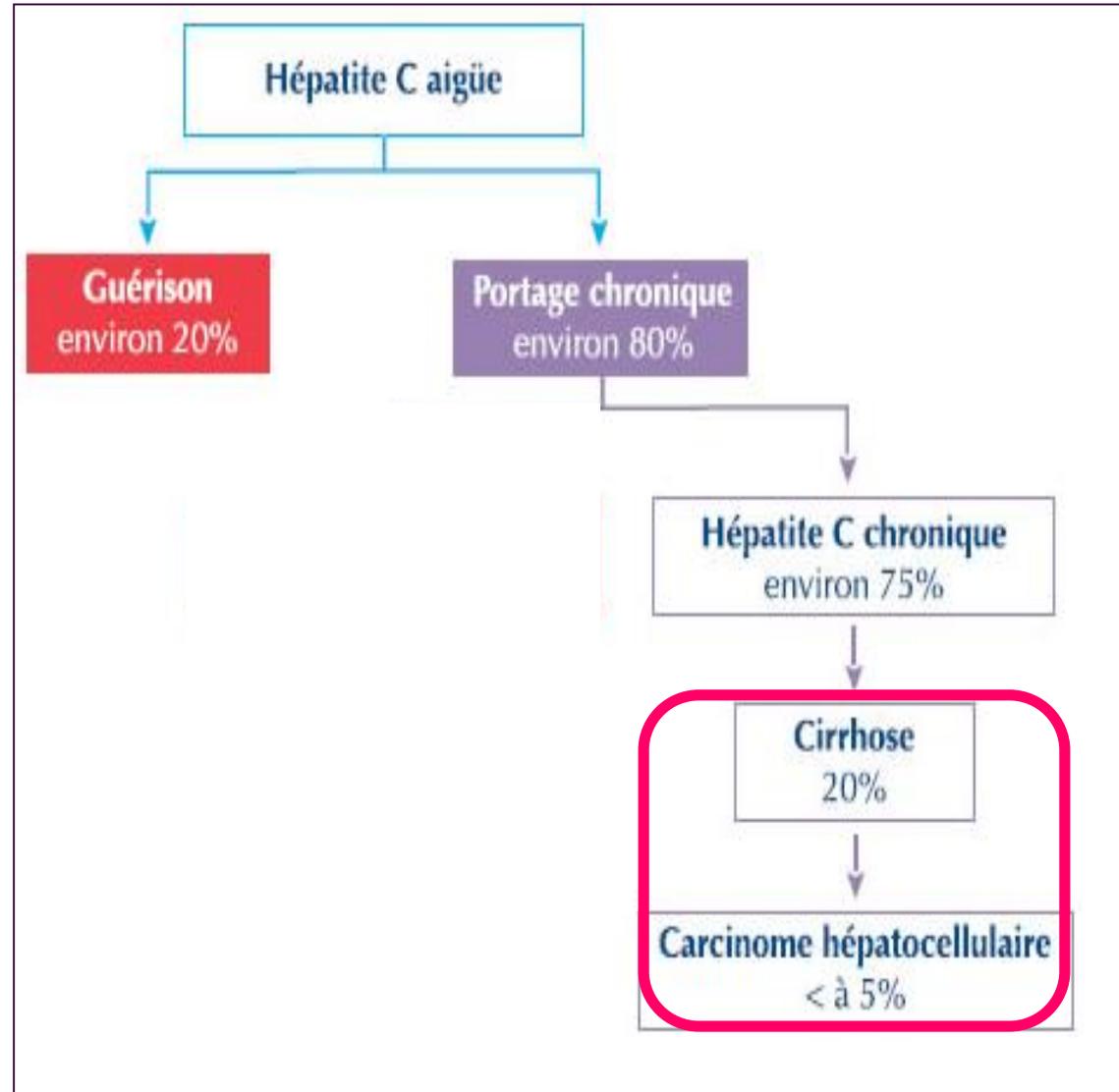
Comment le sait on?

La sérologie (anticorps) de l'hépatite C est positive mais la recherche de l'ARN du virus par PCR est négative

Est-ce que l'hépatite aigüe peut passer inaperçue?

Oui, la plupart du temps, il n'y a pas de gros symptômes, il peut y avoir une jaunisse (ce sont les formes les plus bruyantes qui donnent des guérisons)

# Histoire naturelle du VHC



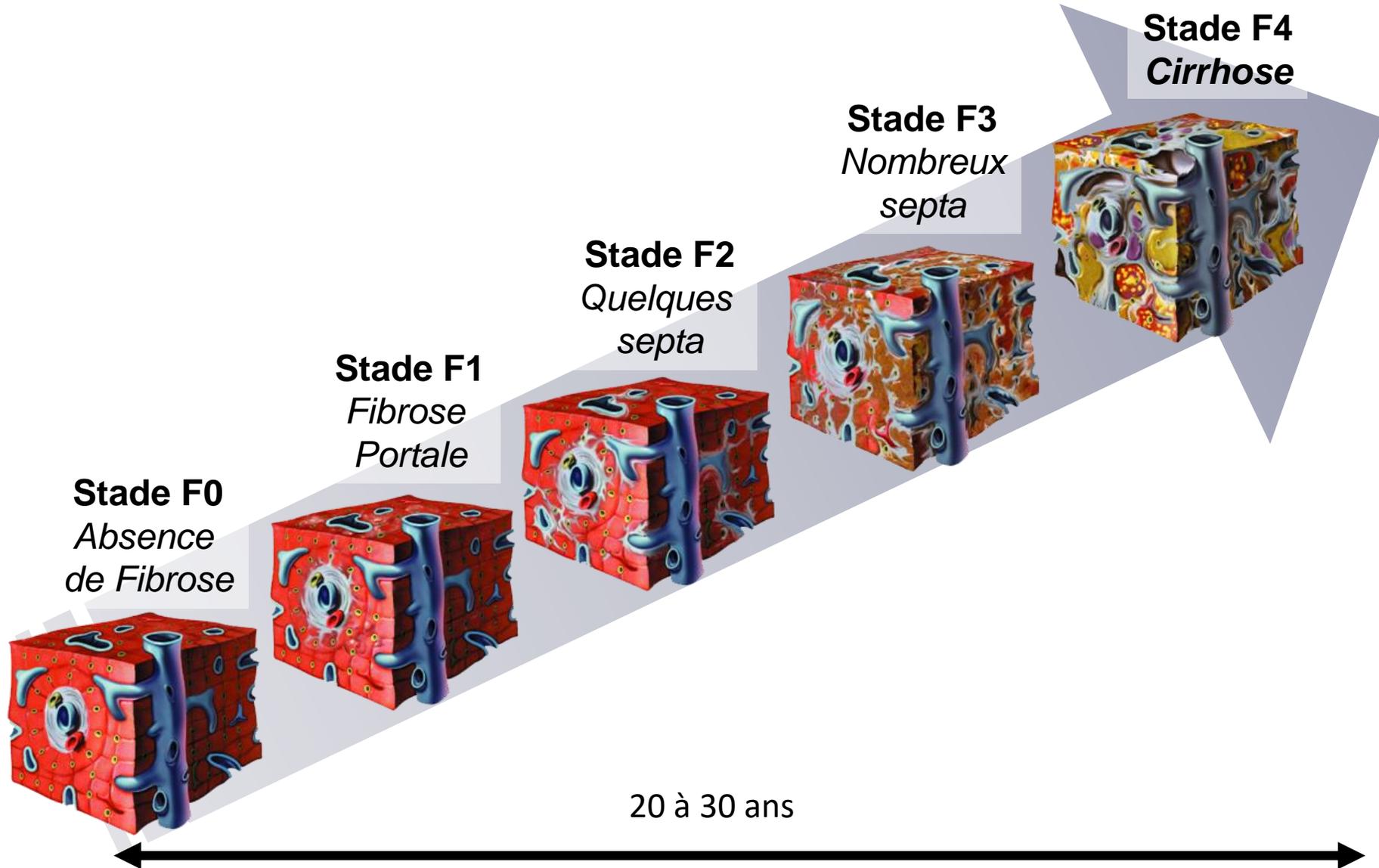
# Histoire naturelle de l'hépatite C

En cas de chronicité, avec le temps temps, sous l'influence de la réaction de notre système de défense naturelle (immunitaire), les cellules du foie se détruisent

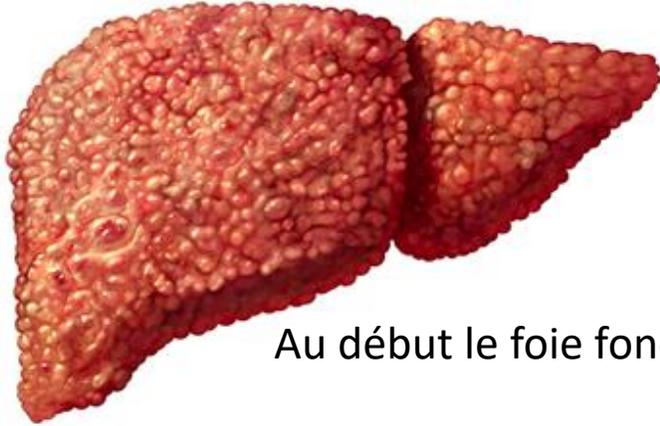
Les cellules régénèrent mais:

La cicatrisation suite à la destruction de ces cellules s'appelle la FIBROSE

# Stades de fibrose



# La cirrhose



Au début le foie fonctionne normalement

Puis, il ne « digère » plus normalement les médicaments, les nutriments, les toxiques, qui vont s'accumuler dans le corps

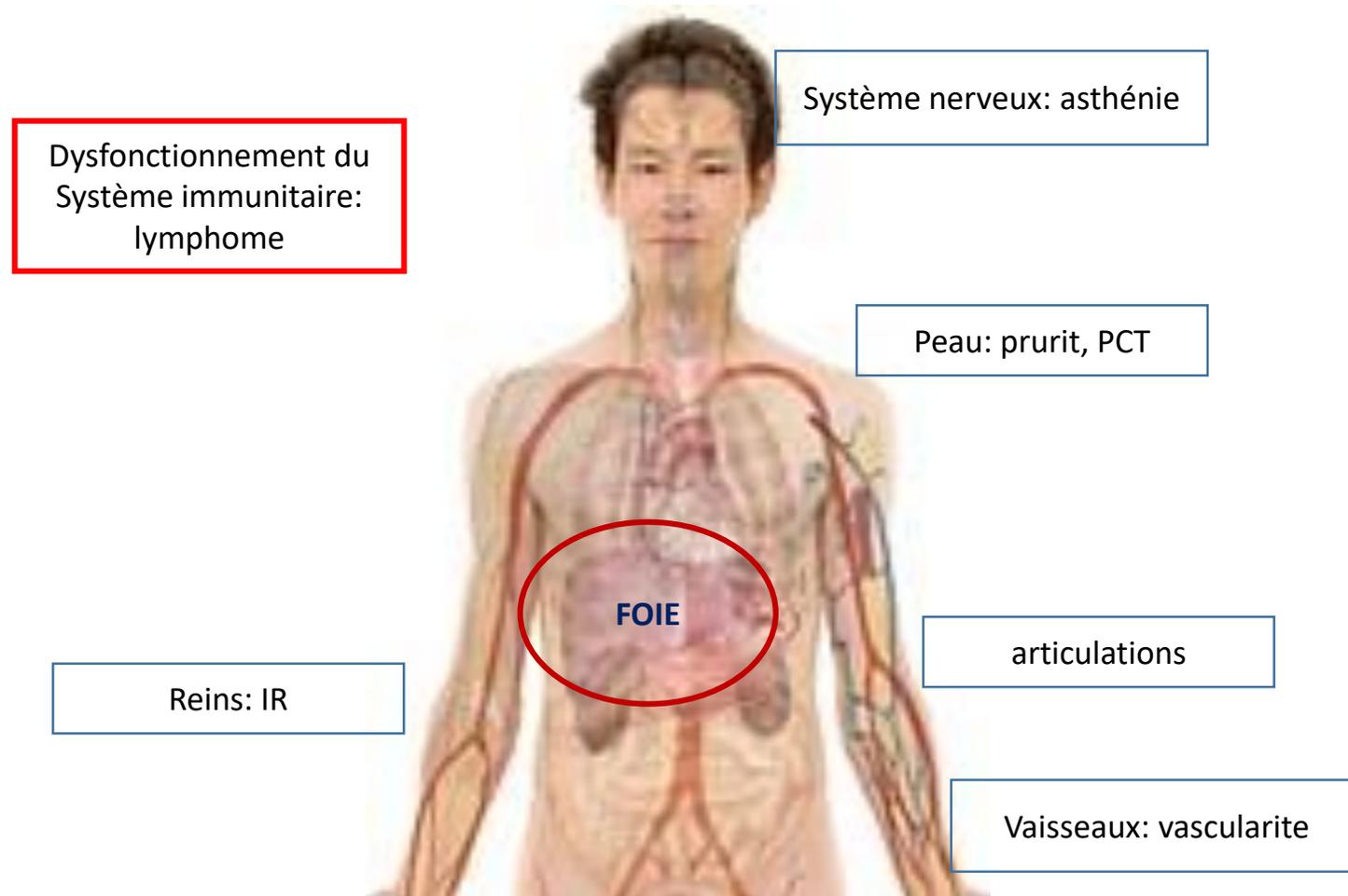
Il ne se laisse plus traverser correctement par la veine porte qui gonfle:  
apparition de varices œsophage (fibroscopie gastrique)  
Ascite  
Chute des plaquettes

Il y a un risque de cancer  
nécessité de faire des échographies (6 mois)

# Y a-t-il des facteurs d'accélération de la fibrose vers la cirrhose?

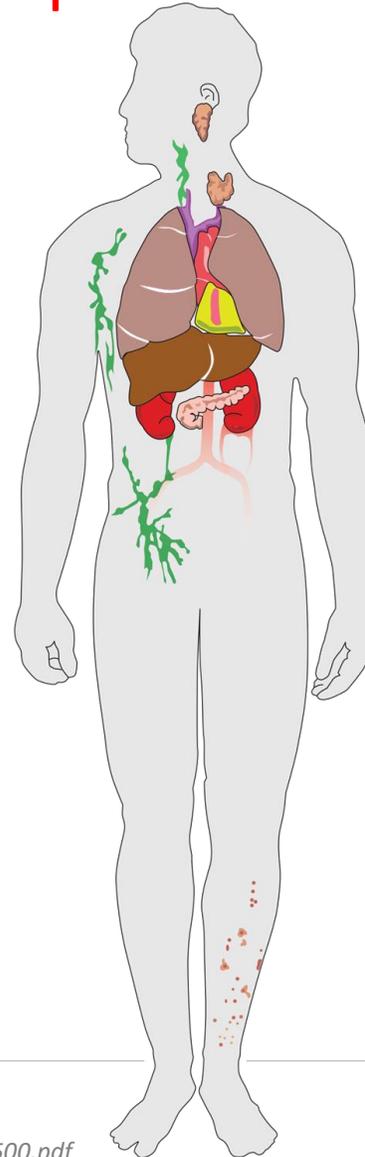
- Oui
  - La consommation d'alcool
  - L'infection par un autre virus (VIH, VHB)
  - L'obésité
  - L'âge (>40 ans)
  - Le sexe masculin

# L'hépatite C: manifestations extra hépatiques



# VHC une maladie systémique

- **Fatigue** [35-67 %]
- **Cryoglobulinémies mixtes** [36-55 %]
- **Arthralgies-myalgies** [23-35 %]
- **Diabète sucré** [14-33 %]
- **Prurit** [15-20 %]
- **Neuropathies périphériques** [9-45 %]
- **Thrombopénies auto-immunes** [10 %]
- **Néphropathies glomérulaires membrano-prolifératives** [4-6 %]



- **Syndromes secs** [9-67 %]
- **Production d'auto-anticorps :**  
*antinucléaires [17-41 %], anti-cardiolipine [3-44 %], anti-muscle lisse [9-40 %], anti-thyroglobuline [8-13 %], anti-LKM1 [3-6 %]*
- **Vascularites systémiques de type périartérite noueuse** [1-2 %]
- **Lymphoproliférations malignes** [0-39 %]
- **Porphyries cutanées tardives** [1-5 %]

# Dysfonctionnement du système immunitaire

- Cryoglobulinémie
- Lymphomes malins non hodgkiniens
- Thrombopénie
- Fabrication anormale d'auto anticorps

# Cryoglobuline

Présente chez un patient sur deux, symptomatique dans 25% des cas

Superstimulation du système immunitaire liée à la présence du virus, avec multiplication de lymphocytes B qui vont fabriquer des immunoglobulines en grande quantité,

Les Immunoglobulines se lient a des particules virales vont créer les cryoglobulines (qui se solidifient à froid) provoquant une atteinte des petits vaisseaux (vascularite)

Elle est plus souvent responsable de symptômes en cas de maladie évoluant depuis longtemps, chez la femme, et chez les patients âgés

# cryoglobulinémie

- Atteinte cutanée: purpura surtout au niveau des jambes, ulcères de la peau, syndrome de raynaud
- Atteinte articulaire: douleurs des grosses articulations, mains et genoux , mimant une polyarthrite rhumatoïde
- Fatigue
- Atteintes des nerfs: neuropathie, atteinte cérébrale (troubles de l'attention)
- Atteinte rénale: risque d'insuffisance rénale

# lymphomes

- La sérologie VHC + est plus fréquente chez les patients ayant un lymphome malin non hodgkiniens
- Certains types de LNH régressent avec le traitement de l'hépatite C,
- D'autres nécessitent un traitement plus agressif

# Fatigue chronique

- Présente dans 35 à 65% des cas
- Avec parfois retentissement sévère sur vie sociale et professionnelle, et ce indépendamment de la sévérité de l'atteinte hépatique
- Plus fréquente chez la femme et lorsque l'infection est ancienne
- Disparaît dans la plupart des cas lorsque le virus est éradiqué( flagrant avec les nouveaux antiviraux directs)
- En l'absence de traitement, c'est le principal facteur d'altération de la qualité de vie des patients, avec parfois de vraies dépressions

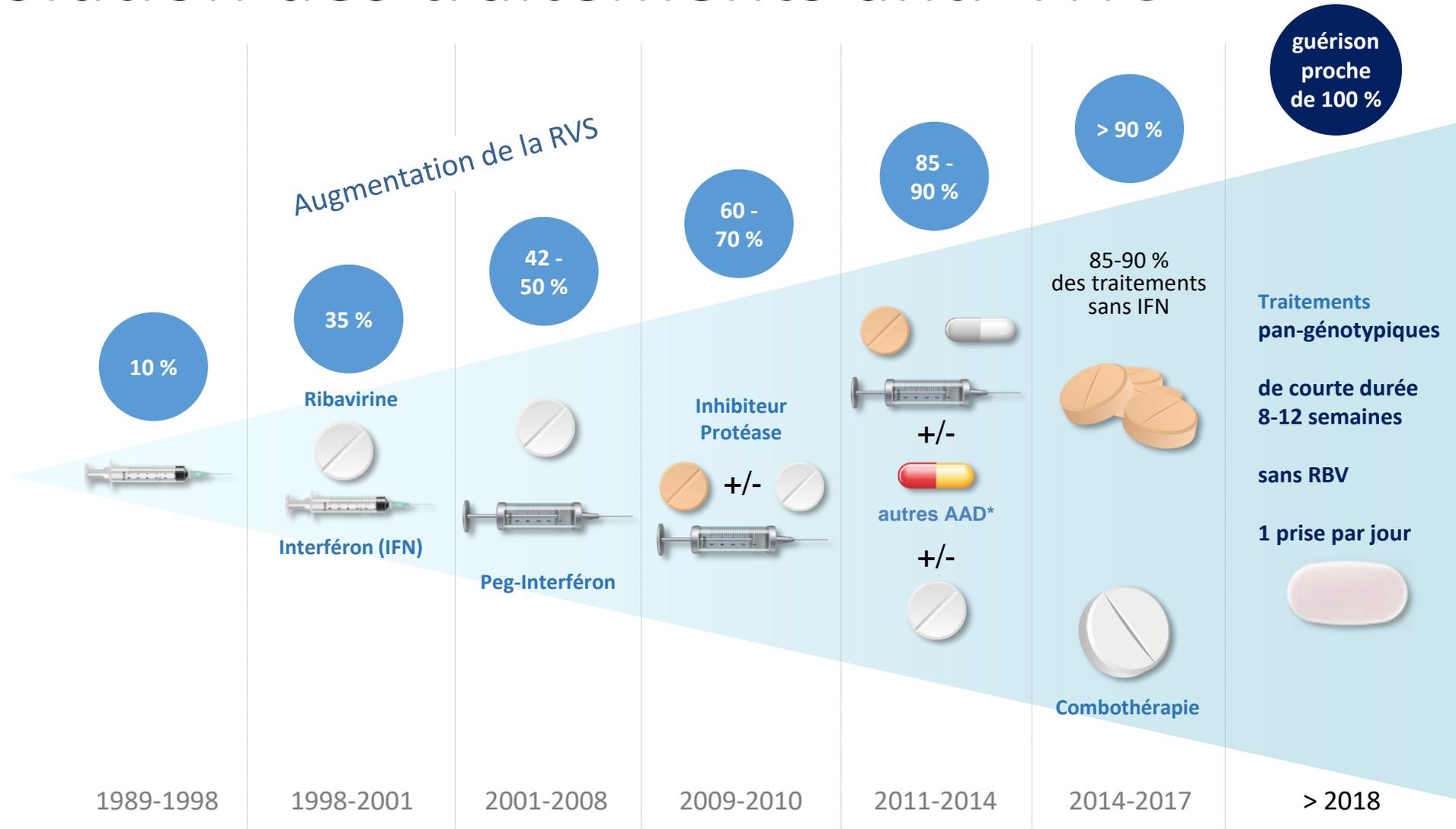
# Atteinte de la peau

- Prurit:
  - 10% des cas, parfois isolé, mode de découverte de l'hépatite C
- Porphyrie cutanée tardive:
  - 5% des hépatites C, apparition de vésicules fragiles sur les zones exposées au soleil, souvent multifactorielles ( alcool, médicaments, soleil, virus...)
- Lichen Plan: petits boutons qui démangent, surtout au niveau des poignets , du dos, des épaules et la bouche
- Syndrome de raynaud:
  - Sous l'effet du froid, les extrémités deviennent blanches puis bleues puis rouges avec sensation de brûlure
- Purpura:
  - La plupart du temps associé à la CM

# Autres

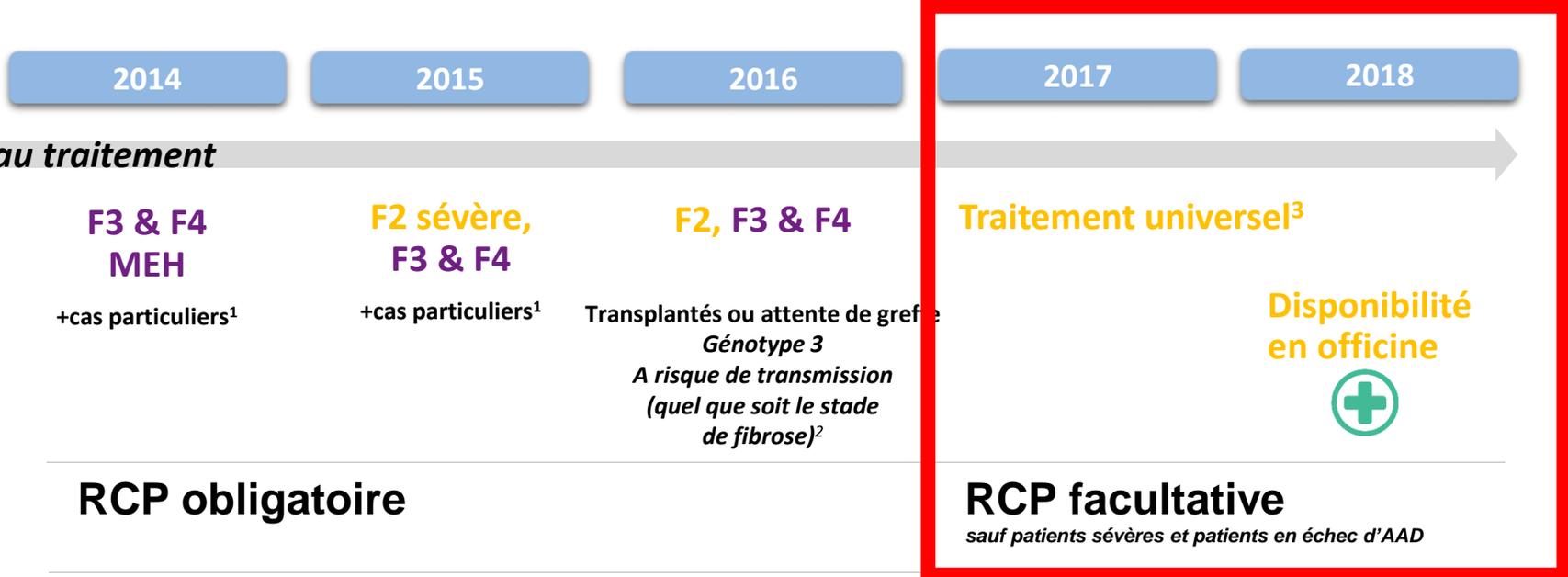
- Syndrome sec:
  - Dans 10-15% des cas
  - Secheresse de la bouche et des yeux, ne disparaît pas forcément après guérison
  - Retrouvé plus fréquemment en cas de cryoglobulinémie
- Douleurs articulaires et musculaires:
  - Fréquentes, entre 15 et 25% des patients
  - Sans cryoglobulinémie
- Diabète et insulino résistance:
  - Rôle direct du virus possible

# Évolution des traitements anti-VHC



<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result>  
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=67042907>

\* Antiviraux à Action Direct



# Traitement simple, pangénotypique



**MAVIRET**  
glécaprévir/pibrentasvir en comprimés

8 à 12 semaines



**EPCLUSA**  
sofosbuvir/velpatasvir  
400 mg/100 mg tablets

12 semaines

# Avant le traitement: Enquêter sur les auto-médications

Automédications pouvant interférer avec certains traitement anti-VHC :

⚠ Complément alimentaire : millepertuis



⚠ Aliments: jus de pamplemousse, jus d'orange sanguine, jus d'orange de Séville, levure de riz rouge (lovastatine)

⚠ Médicament: IPP



⚠ Naturothérapie



# Prescription simplifiée



**MAVIRET**  
glécoprévir / pibrentasvir en comprimés

8 à 16 semaines

ou



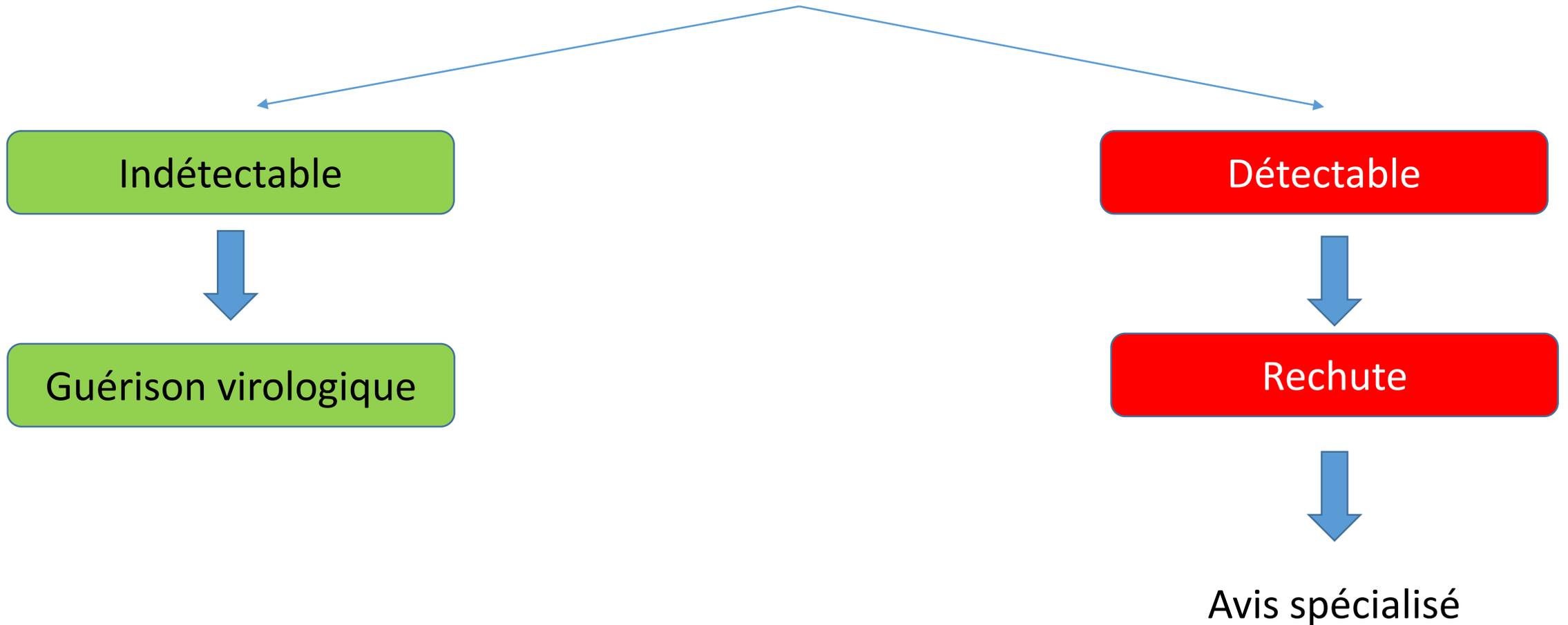
**EPCLUSA**  
sofosbuvir / velpatasvir  
400 mg / 100 mg tablets

12 semaines

Prescription d'emblée pour la durée du traitement  
L'ALD n'est pas obligatoire  
Pris en charge quoiqu'il en soit à 100%  
Une couverture sociale si (AME, CMU SS...)  
Pas de bilan pendant le traitement

# Après le traitement

Charge virale du VHC 12 semaines après l'arrêt du traitement





Parcours de soin

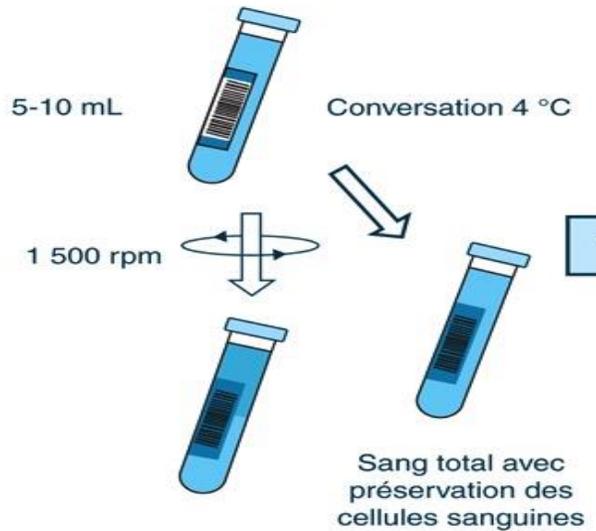
# Dépistage



**= Recherche des Anticorps dirigés contre le virus**

# COMMENT dépister ? Les outils

## Bilan sanguin : sérologie

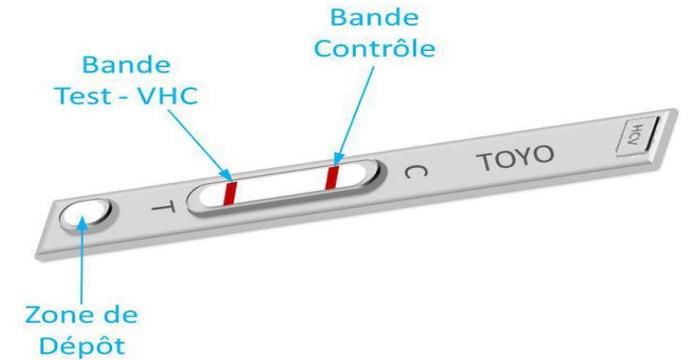


## Buvards



Sensibilité = 98,1 %  
Spécificité = 99,7 %

## TROD



Sensibilité = 98,6-100 %  
Spécificité = 100 %

# Diagnostic

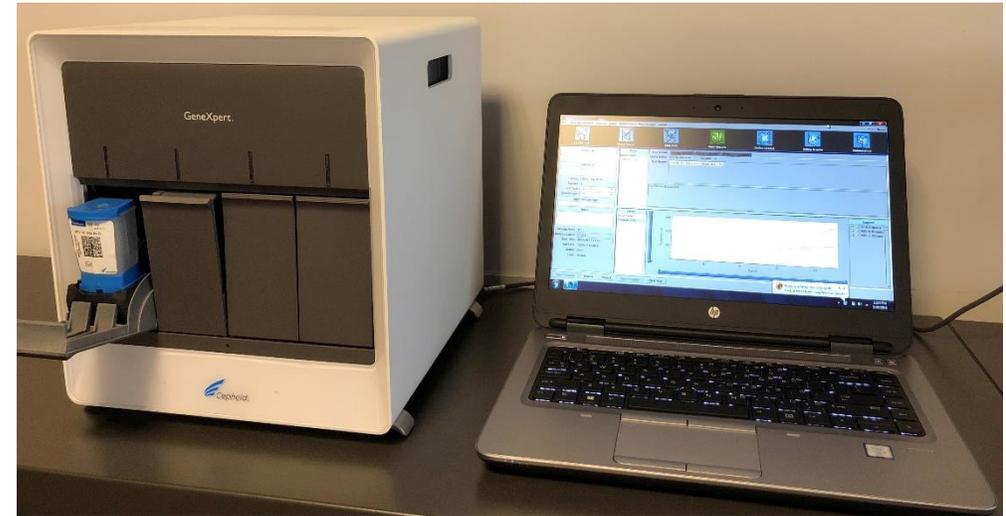
- = Recherche du virus (ARN)
- = PCR=Charge virale=virémie

# Comment affirmer le diagnostic d'infection à VHC...

Recherche d'ARN du VHC (= PCR=Charge virale)

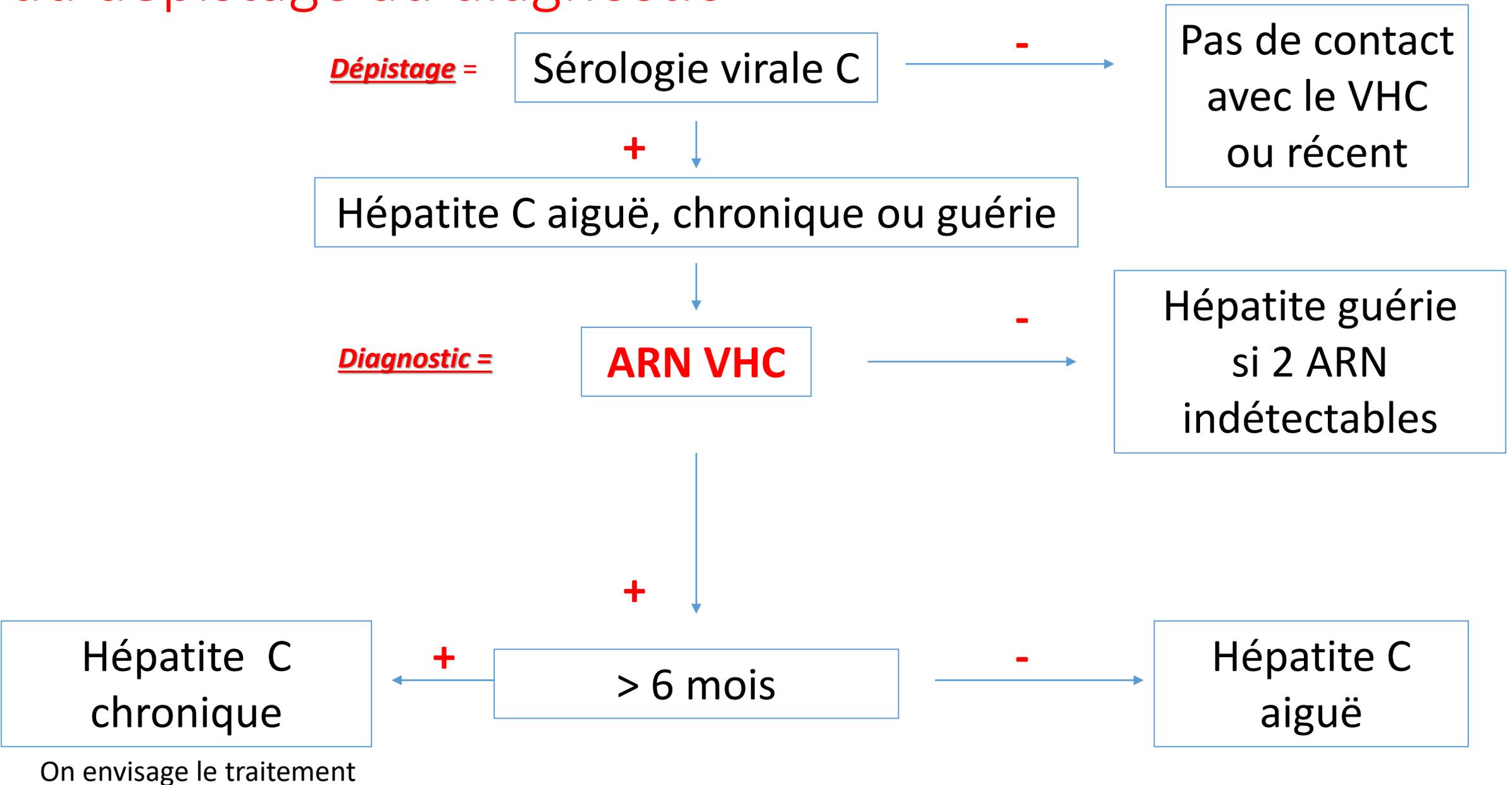


et la détection de l'ARN sur sang capillaire?



Outil pour les actions  
« d'aller vers »

# du dépistage au diagnostic



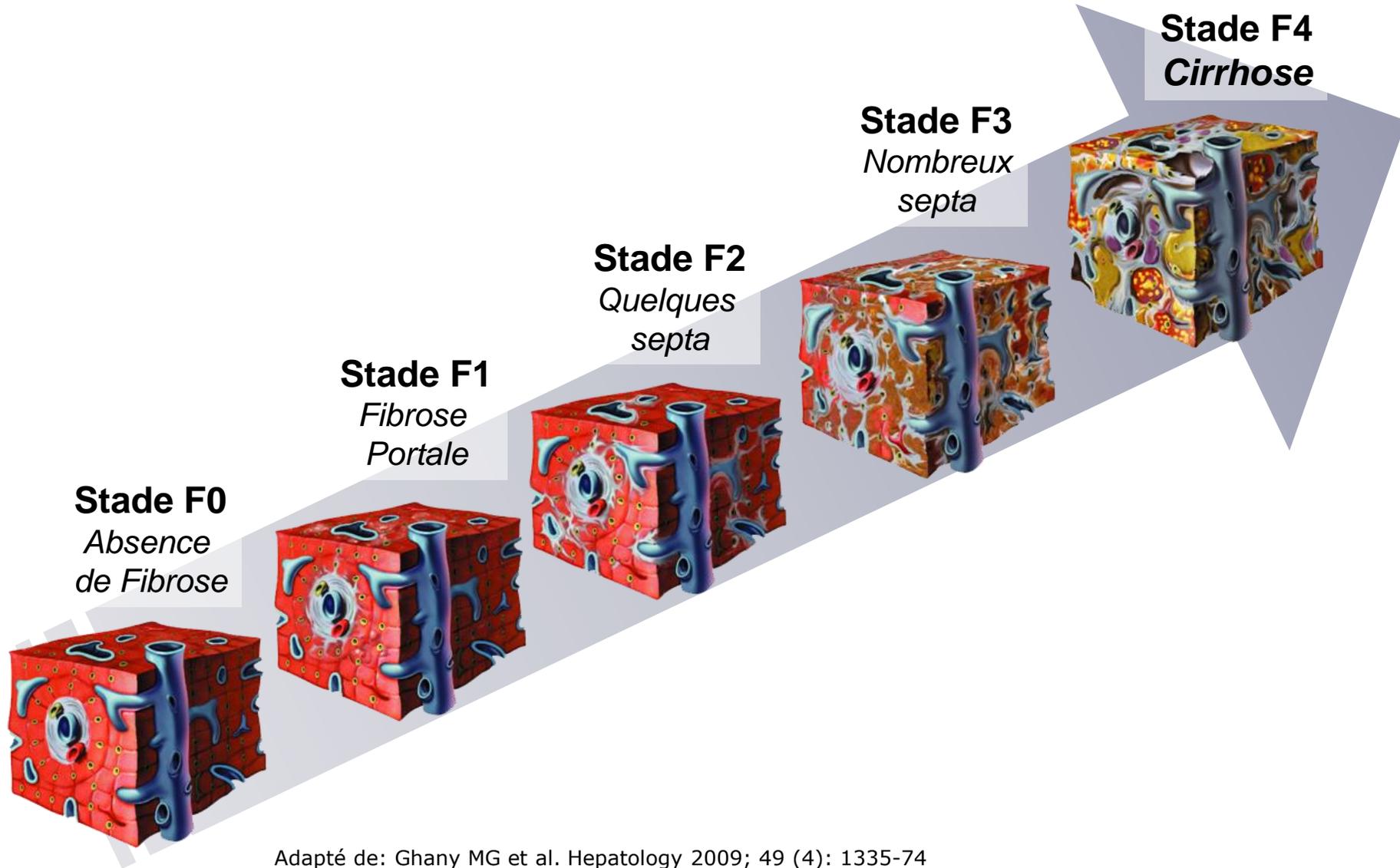
Le bilan médical



# Bilan de première intention chez un patient infecté par le VHC

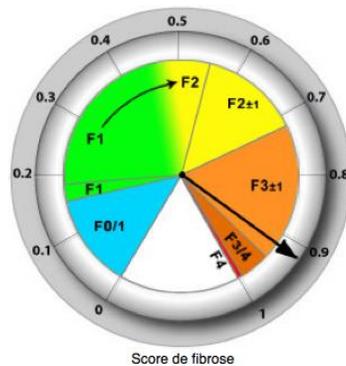
- Recherche d'autres infections virales:
  - Séro VIH (accord du patient)
  - AgHBs, AcHBc, AcHBs (pour dépistage et éventuelle vaccination)
- Recherche autres facteurs d'hépatopathie chronique (alcool, dysmétabolisme, diabète....)
- Bilan général ( fonction rénale, NFS pq, bilan hépatique)
- évaluation de la fibrose

# Dépistage de la fibrose



# Evaluation de la fibrose

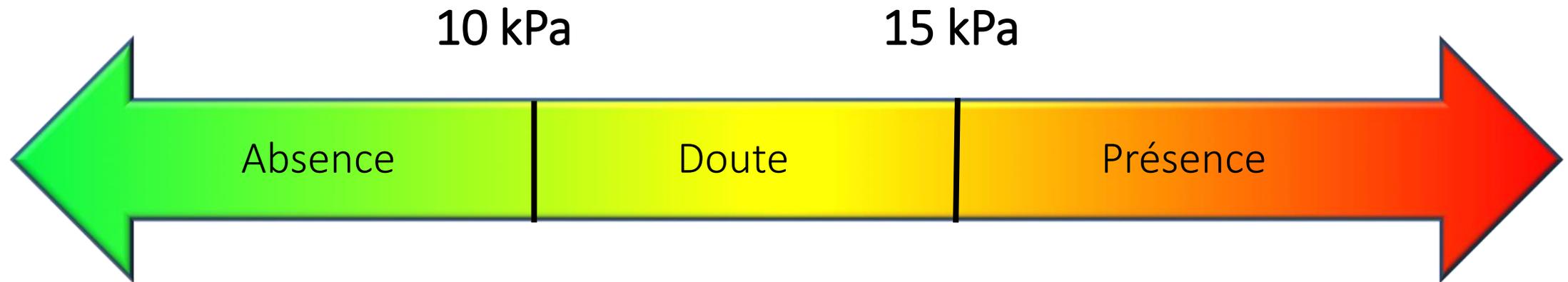
- ~~La biopsie du foie:~~
  - ~~Évaluation de la fibrose:~~
  - ~~établissement du score METAVIR~~  
(prise en compte de l'activité A0 à A4 et de la fibrose F0 à F4)
- Tests non invasifs (fibrotest, fibromètre, fibroscan)



Outil pour les actions  
« d'aller vers »

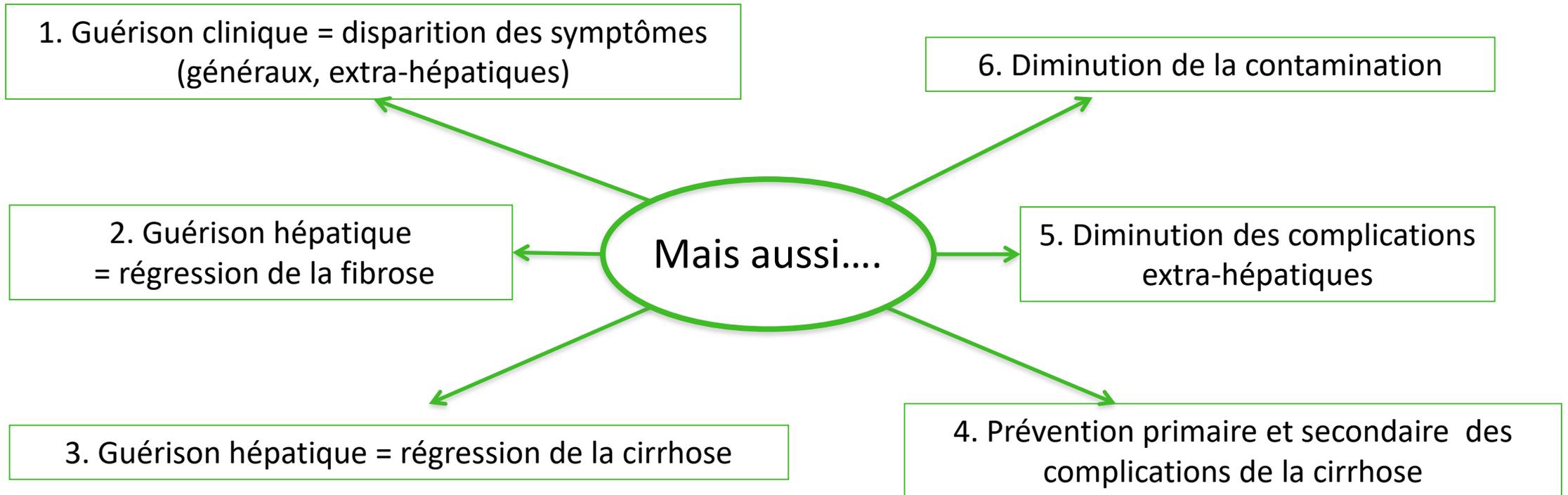
# Diagnostic de maladie hépatique sévère

- L'élasticité hépatique seule est suffisante
- Si indisponible, tests sanguins



Traitement

# Guérir du VHC signifie ...



## Traitement dans un schéma simplifié (MG?)

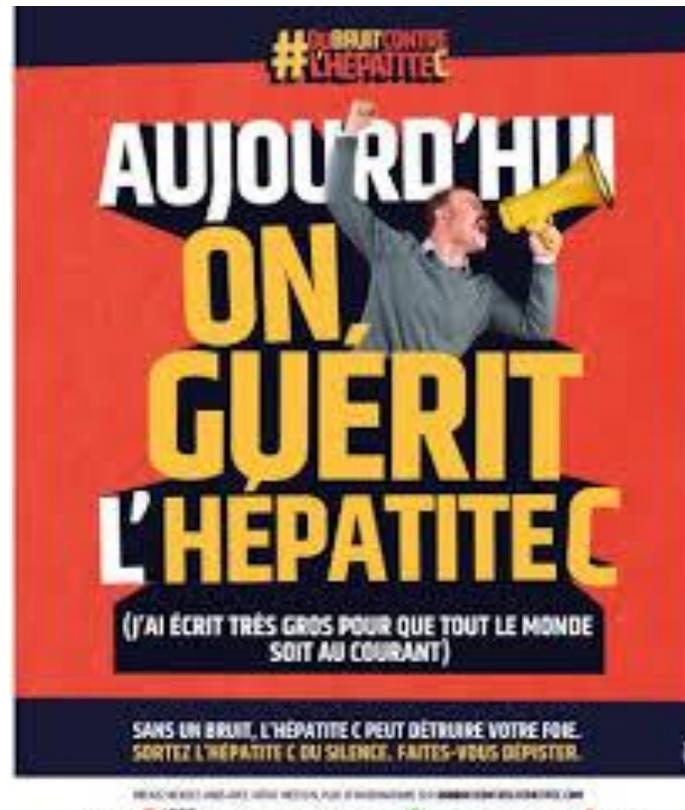
- Ecrire sur une ordonnance bizona

- Epclusa<sup>®</sup> 1 cp par jour pendant 12 semaines

OU

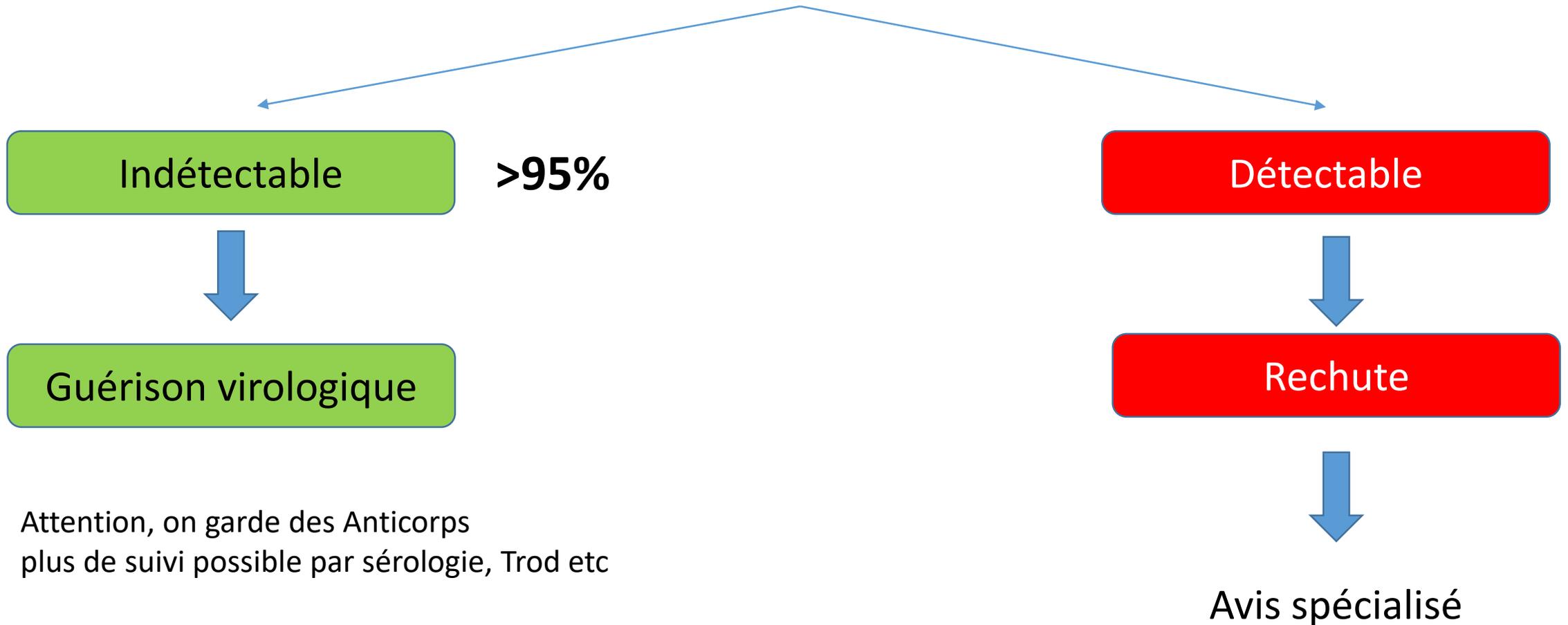
- Maviret<sup>®</sup> 3 cp par jour en une prise, avec de la nourriture, pendant 8 semaines

La guérison



# Après le traitement

Charge virale du VHC 12 semaines après l'arrêt du traitement



Attention, on garde des Anticorps plus de suivi possible par sérologie, Trod etc

Avis spécialisé

## Suivi après réponse virologique soutenue (RVS)

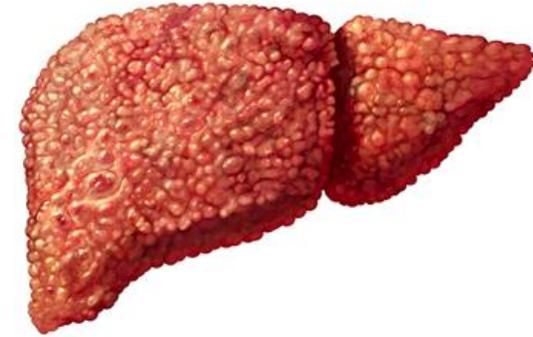
- Après RVS, les patients sans maladie hépatique sévère et **sans comorbidité hépatique** (consommation d'alcool, syndrome métabolique, VHB) ne nécessitent plus de surveillance particulière

## Suivi après réponse virologique soutenue (RVS)

- Après RVS, les patients sans maladie hépatique sévère mais **avec comorbidité hépatique** (consommation d'alcool, syndrome métabolique, VHB) doivent bénéficier d'un suivi hépatologique à long terme

# Surveillance cancer du foie

- Indépendamment de la guérison virologique:



Un dépistage du CHC par échographie abdominale semestrielle doit être initié et maintenu pendant une durée prolongée sans limitation dans le temps chez tous les patients pris en charge pour hépatite chronique C et ayant les résultats des tests réalisés AVANT traitement suivants :

**Ponction Biopsie Hépatique avec fibrose F3 ou F4**  
**ou Elasticité hépatique mesurée par FibroScan > 9,5 kPa**  
**ou Fibrotest  $\geq 0.59$**   
**ou FibroMeter  $\geq 0.63$**

**AFEF**  
ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ETUDE DU FOIE

Evaluation de la sévérité de la maladie hépatique pour initier le dépistage du carcinome hépatocellulaire au cours de l'hépatite C

Avis d'experts – Juillet 2015

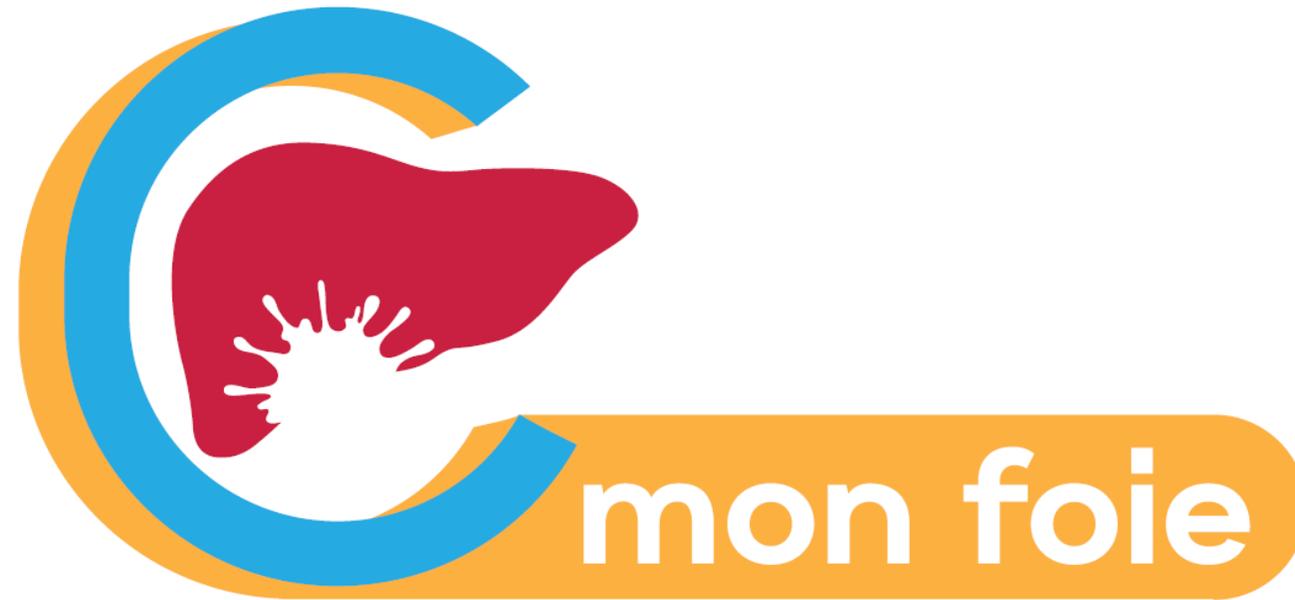
## Suivi après réponse virologique soutenue (RVS)

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

# Dépistage universel

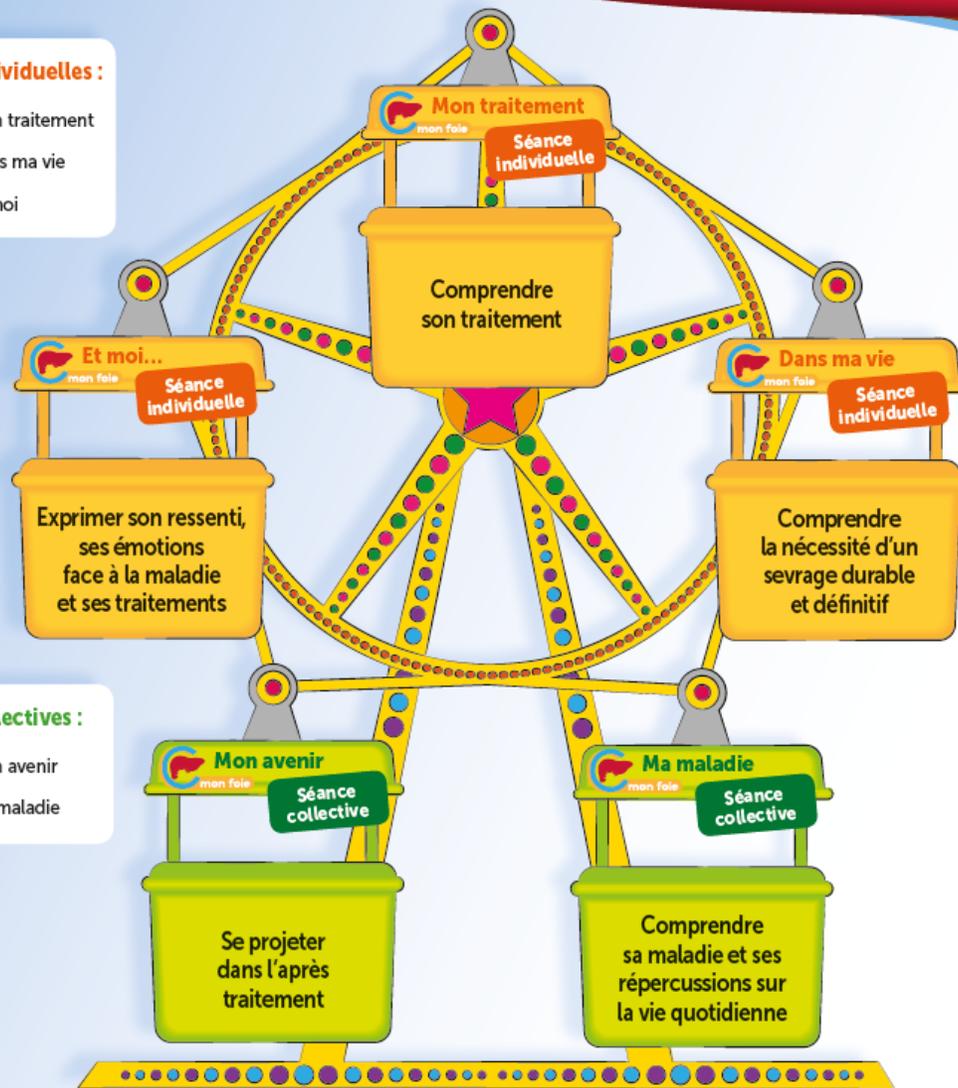
- Le dépistage universel de l'hépatite C est une étape indispensable pour espérer une élimination du VHC en France avant 2025.
- Le dépistage de chaque adulte au moins une fois dans sa vie est nécessaire pour atteindre cet objectif.

L'éducation thérapeutique



### Séances individuelles :

-  Mon traitement
-  Dans ma vie
-  Et moi



### Séances collectives :

-  Mon avenir
-  Ma maladie



## Comment se compose le programme d'éducation thérapeutique du patient ?

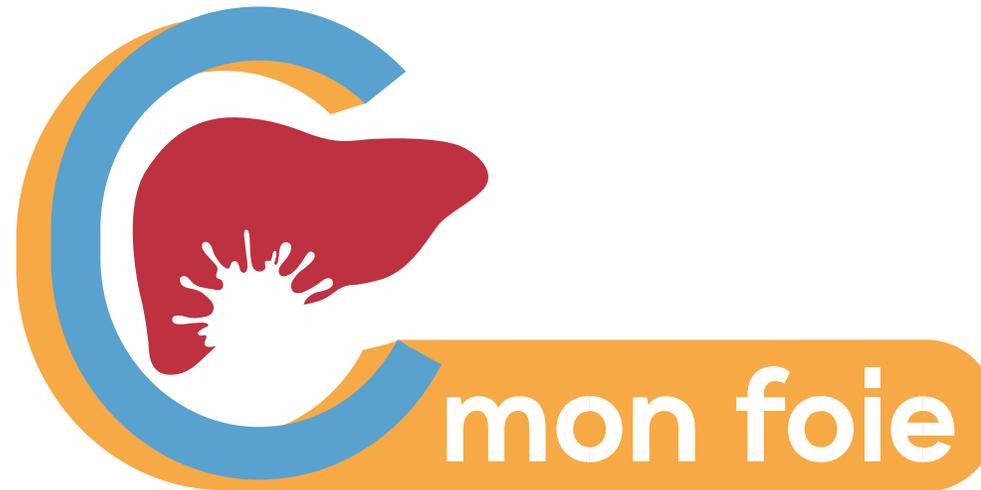
En pratique, le programme comporte 3 étapes :

- Un entretien individuel avec un membre de l'équipe qui nous permettra de mieux faire connaissance et d'identifier ensemble vos besoins et définir vos priorités,
- de plusieurs séances éducatives individuelles et/ou collectives (avec d'autres patients pour partager) pour répondre à vos attentes identifiées ensemble (dont le nombre de séances dépend de vos besoins),
- d'entretiens individuels pour faire le point avec vous sur ce que le programme vous a apporté.

La participation à ce programme ne modifie en rien la prise en charge habituelle de votre maladie. Vous avez la possibilité d'interrompre à tout moment et sans justification votre participation, tout comme vous pouvez le réintégrer à n'importe quel moment de votre parcours de soins

L'ensemble de ce programme est réalisé dans des conditions strictes de confidentialité, toutefois, avec votre accord, certaines informations peuvent être transmises à votre médecin traitant.

# DÉPISTAGE DES MALADIES DU FOIE



Dépistage des **MALADIES DU FOIE**  
sans biopsie



Dépistage et Diagnostic de l'**HÉPATITE C**  
sans prise de sang

