

Les Hépatites virales en 2019

Service Expert de Lutte contre les Hépatites Virales
d'Alsace



Dominique PAYA - Mars 2019

VIRUS DES HEPATITES

Le début de l' alphabet



Virus	Date de découverte	Génome	Voies de transmission	Evolution chronique	Vaccin
A	1977	ARN	entérale	-	+
B	1967	ADN	materno-foetale sexuelle sanguine	+	+
C	1989	ARN	sanguine ⁽¹⁾	+	-
D	1977	ARN	idem que B	+	+ (2)
E	1990	ARN	entérale	- (3)	- (4)

(1) non exclusive (sexuelle et foeto-maternelle si immunosuppression)

(2) protection assurée par vaccination contre hépatite B, (3) sauf si immunosuppression

(4) non commercialisé

Hépatites virales B et C : un enjeu de santé publique

- A l' échelle mondiale au même titre que VIH, tuberculose et paludisme (OMS 2012)
 - En France, déploiement de plans nationaux successifs depuis 1999
-

Epidémiologie en France (1)

	VHB	VHC	VIH
Nombre de nouvelles infections par an (1)	2 578	4 400	6 500
Nombre de personnes ayant une infection chronique	280 821	232 196	150 000
Nombre de décès par an (2)			
- imputables directement au virus	1 327	2 646	396
- associés au virus	1 507	3 618	
Nombre de personnes ignorant leur séropositivité	154 000 (55%)	100 000 (43%)	50 000

^[1] BEH N° 27 du 01/07/2008

^[2] BEH N° 19 du 21/05/2013 - Dépistage des hépatites B et C en France en 2010, enquête LaboHep 2010

Epidémiologie en France (2)

Prévalence (%)	VHB	VHC
- Population générale (1)	0,65	0,84
- Usagers de Drogues (2)	1,90	44,00
- Migrants (1) moyenne endémicité	0,43 (Moyen Orient)	1,69 (Asie, Afrique,..)
forte endémicité	4,01 (Asie, Afrique,..)	10,17 (Moyen Orient)
- Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) (3)	1,37	1,00
- Détenus (4)	-	4,80
- Pop en situation de précarité (CMUc+) (1)	1,80	2,49
- Population « psychiatrique » (2)		7

(1) InVs, 2004

(2) Coquelicot, 2011

(3) Rapport Dhumeaux, 2014

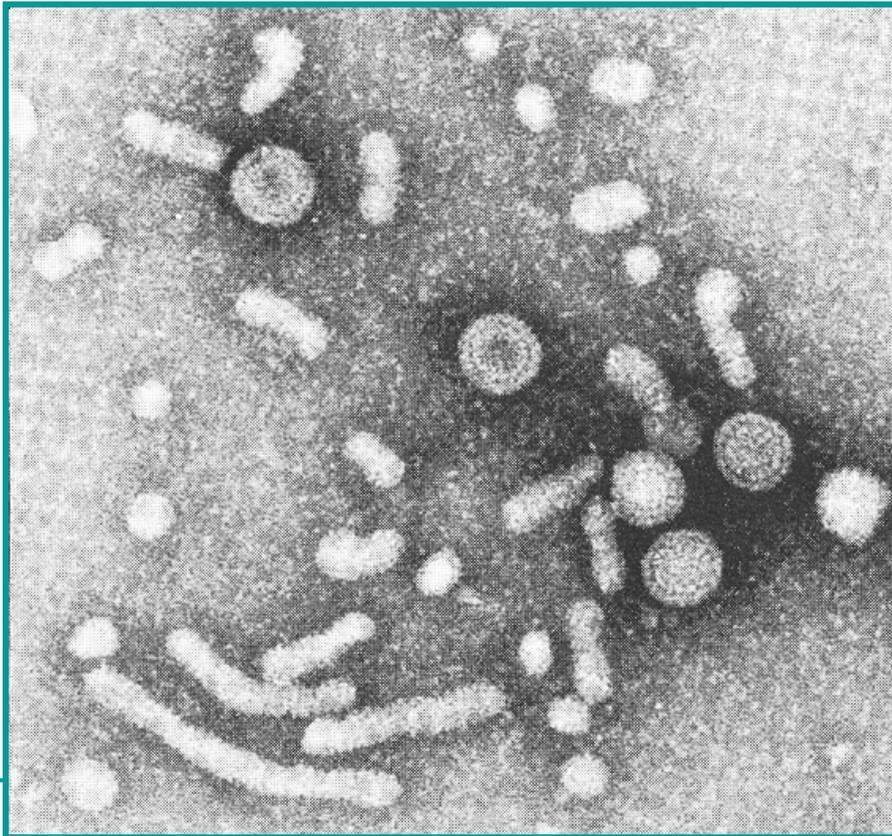
(4) Prevacar, 2010

Virologie

VHB

Génome = ADN

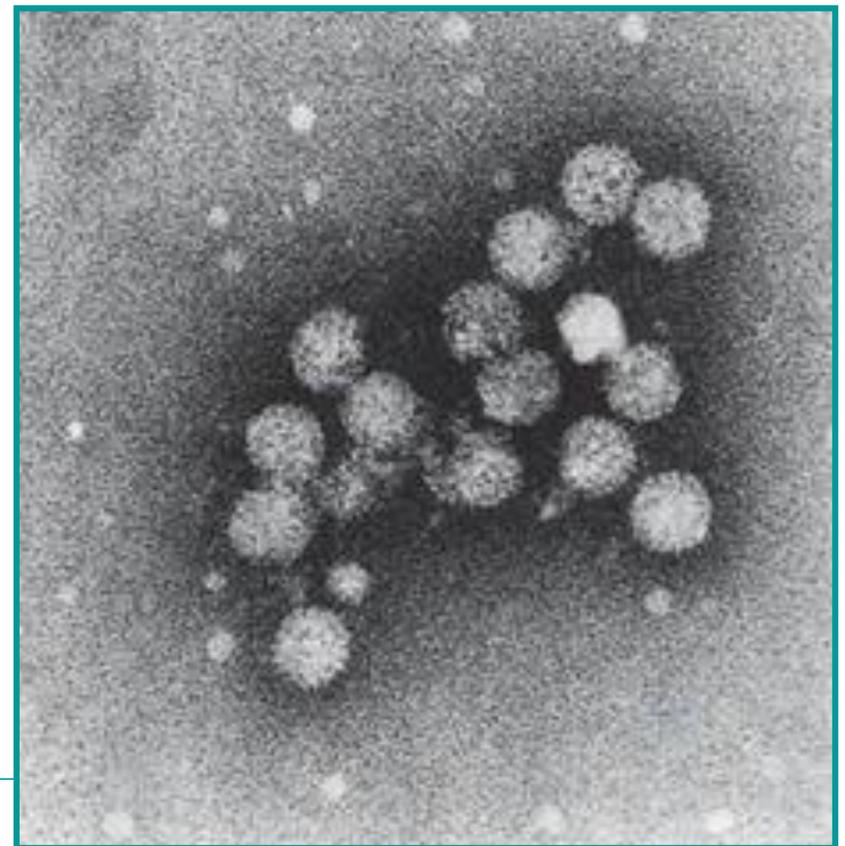
6 génotypes connus (A à F)



VHC

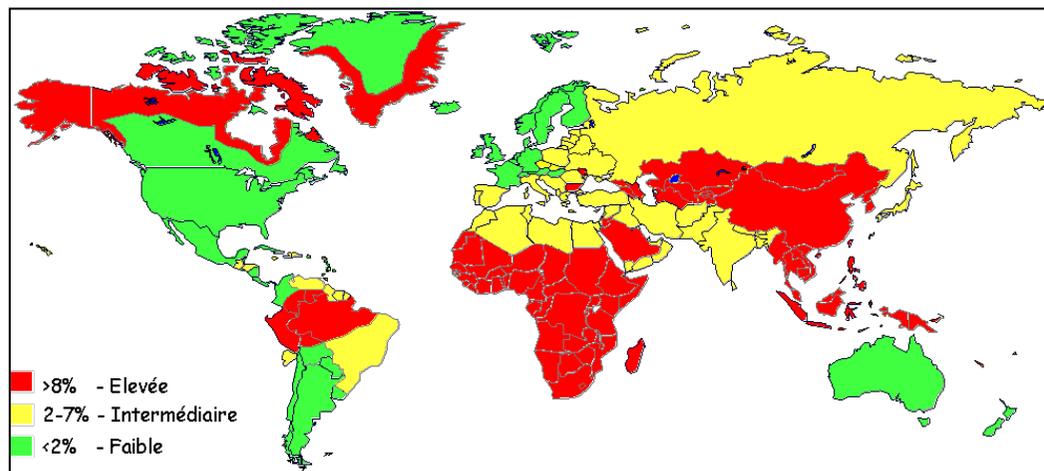
Génome = ARN

6 génotypes connus (1 à 6)

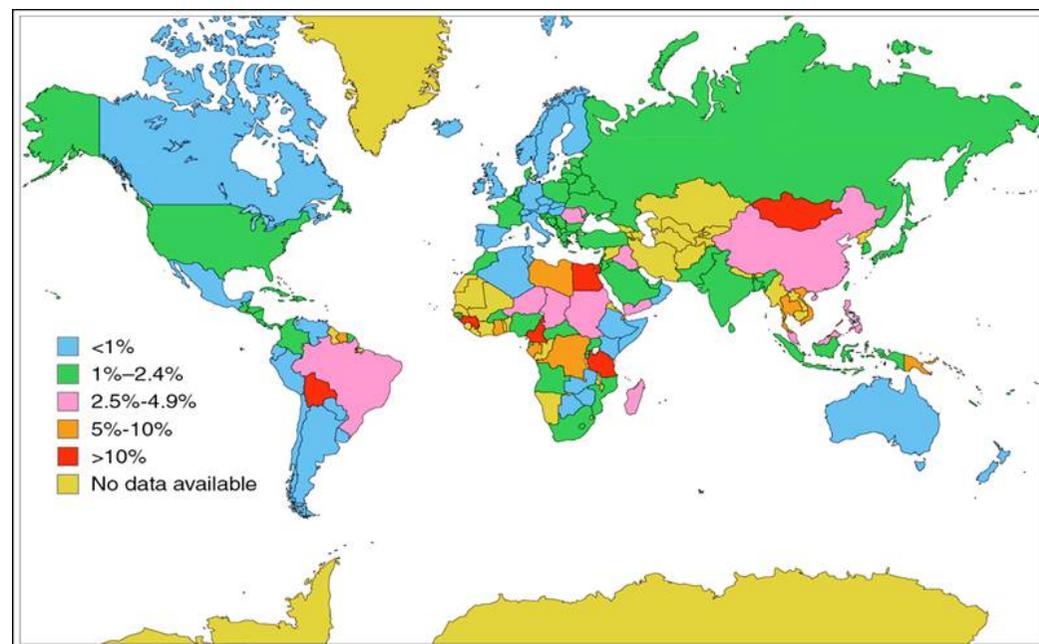


Prévalence mondiale des hépatites B et C

Hépatite B



Hépatite C



Données OMS

Histoire naturelle chez l'adulte

VHB

Hépatite aiguë

VHC

6 mois

5-10 %

Hépatite chronique

70 %

10-20 ans

20 %

Cirrhose

20 %

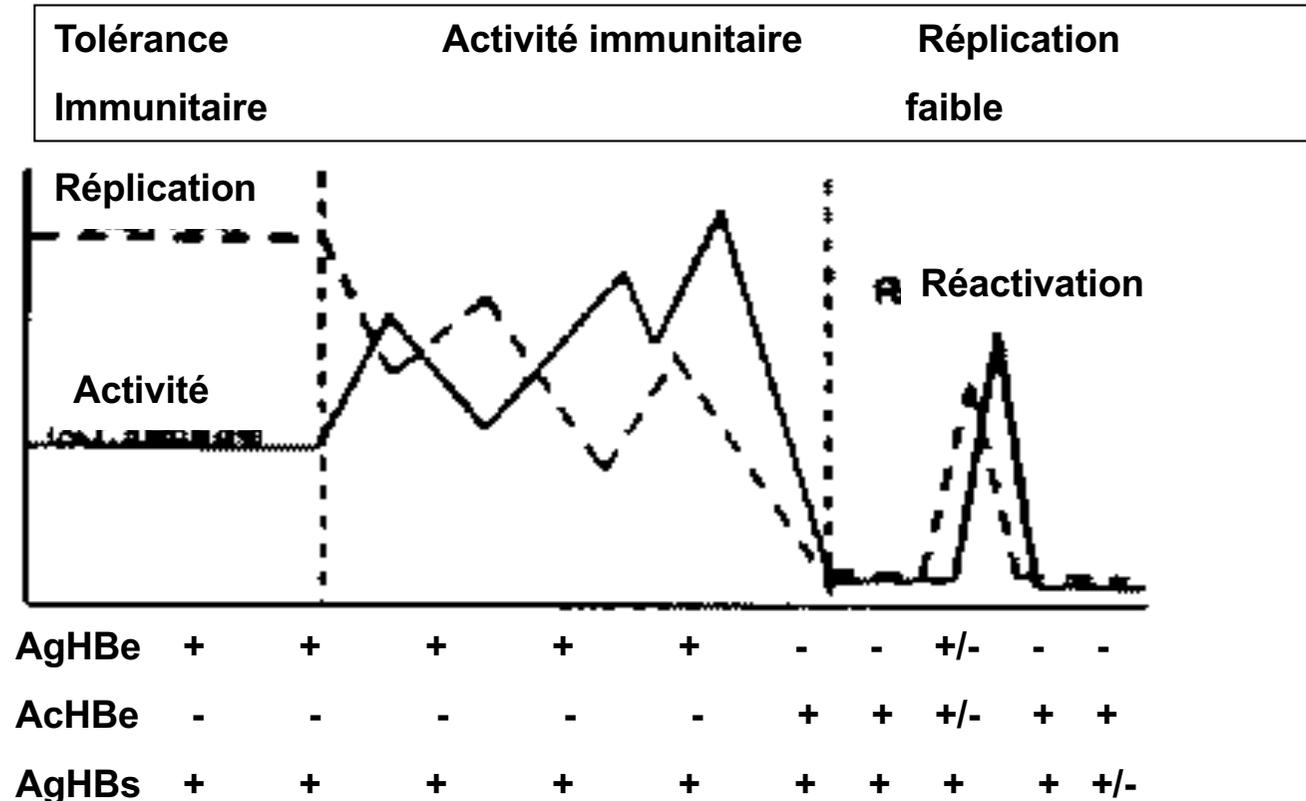
10 ans

40 %

Carcinome
hépato-cellulaire

40 %

Histoire naturelle de l'Hépatite B



Réplication = Nbre de copies de VHB / ml de sérum

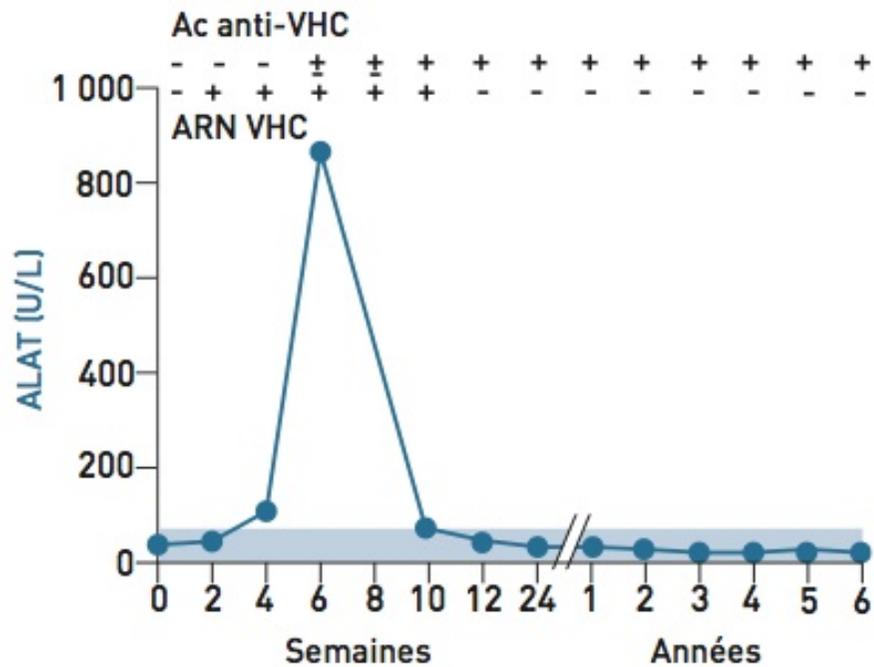
Activité = AT et histologie

3 phases (virus B sauvage) :

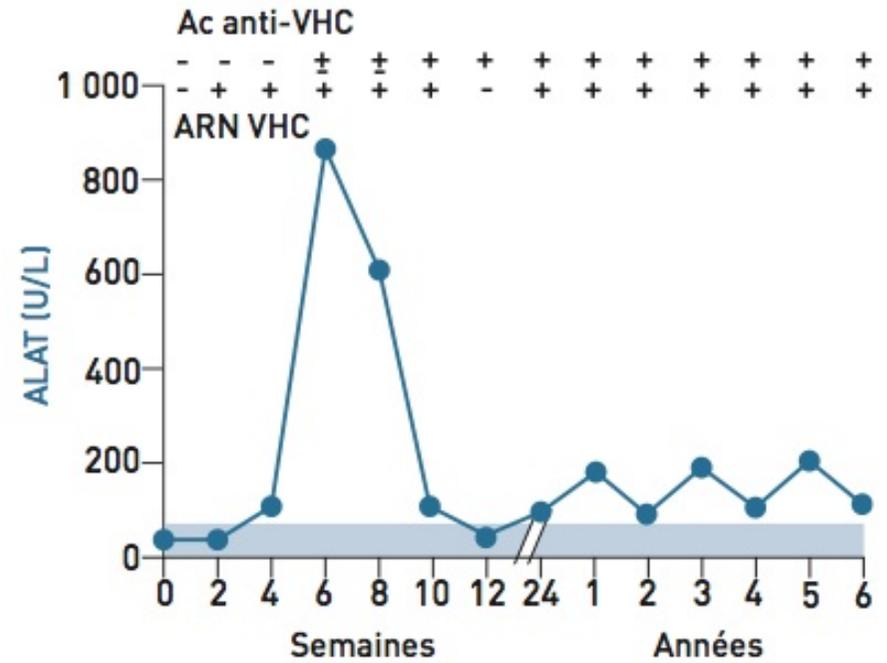
- 1 = AT normales, forte réplication virale et peu de fibrose
- 2 = AT élevées, diminution de la réplication virale et fibrose (risque cirrhose)
- 3 = AT normales ou modérément élevées et charge virale basse où des réactivations peuvent survenir

Histoire naturelle de l'Hépatite C

Marqueurs biologiques d'une hépatite virale C aiguë qui va évoluer vers une hépatite chronique (INPES - 2007)

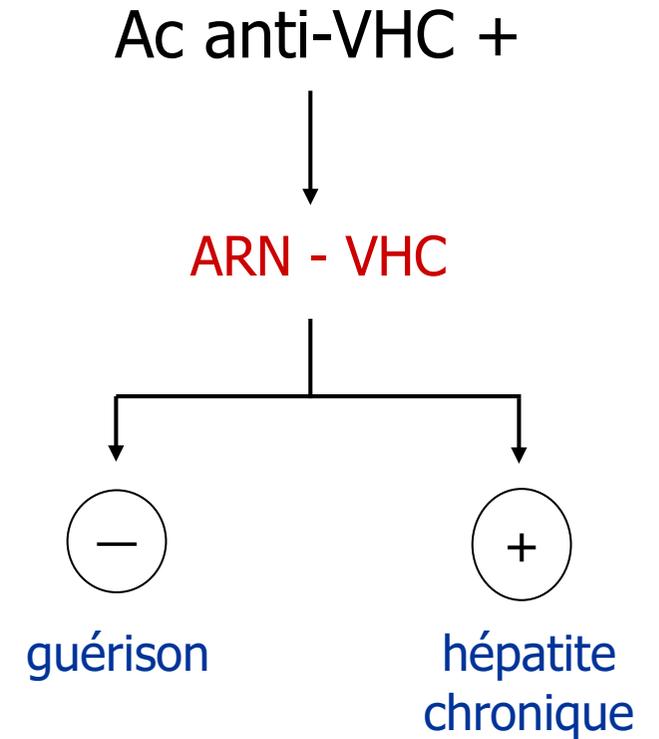
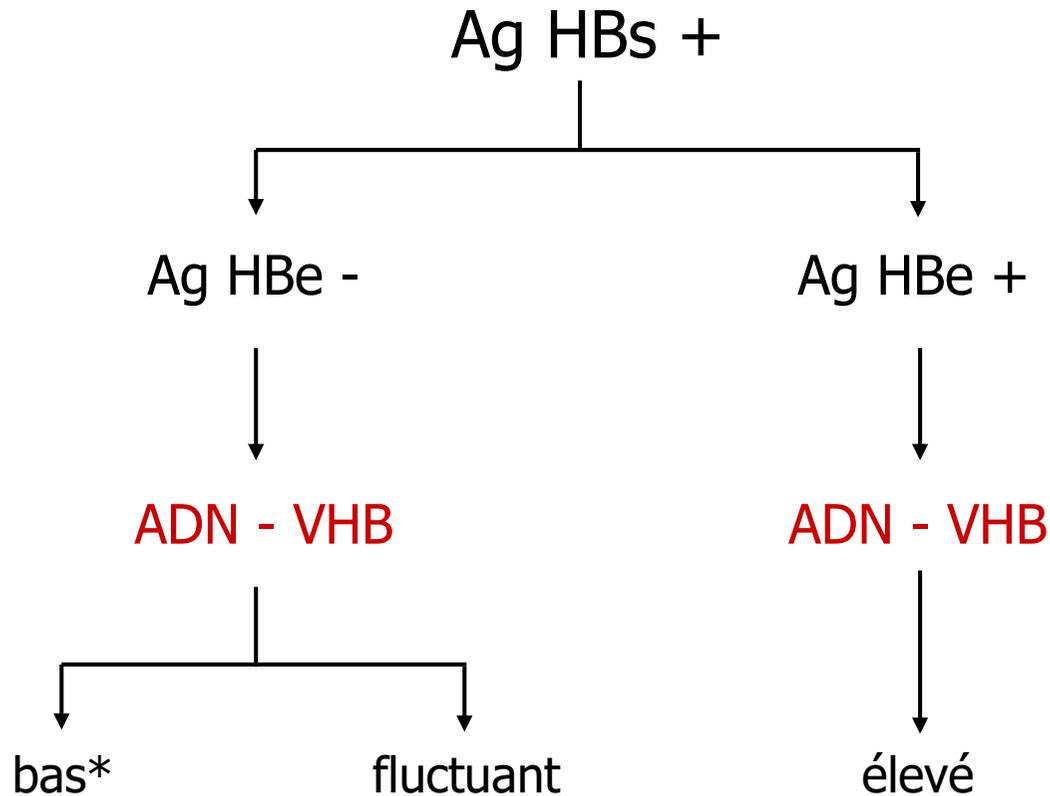


Hépatite aiguë évoluant vers la guérison



Hépatite devenant chronique

Affirmer la multiplication virale



Portage inactif Hépatite chronique virus mutant Hépatite chronique virus sauvage

*généralement < 2000 UI/ml, mais peut monter jusqu'à 20 000 UI/ml

Evaluer la sévérité de l'hépatite chronique

C'est préciser le degré de fibrose hépatique

- Biopsie hépatique
 - Tests non invasifs
 - marqueurs sériques : FibroTest®, FibroMètre®
 - élastométrie : FibroScan®
-

Rechercher une co-infection ou une co-morbidité

- Co-infection virale : VIH, VHC et VHD si VHB, VHB si VHC
 - Co-morbidité : alcool, syndrome métabolique (insulinorésistance)
-

Traitement de l'hépatite chronique B en 2019

Service Expert de Lutte contre
les Hépatites Virales d'Alsace



Mars 2019

Traitement de l'hépatite chronique B

Objectifs généraux

Obtenir une virosuppression et la maintenir (ADN-VHB indétectable)

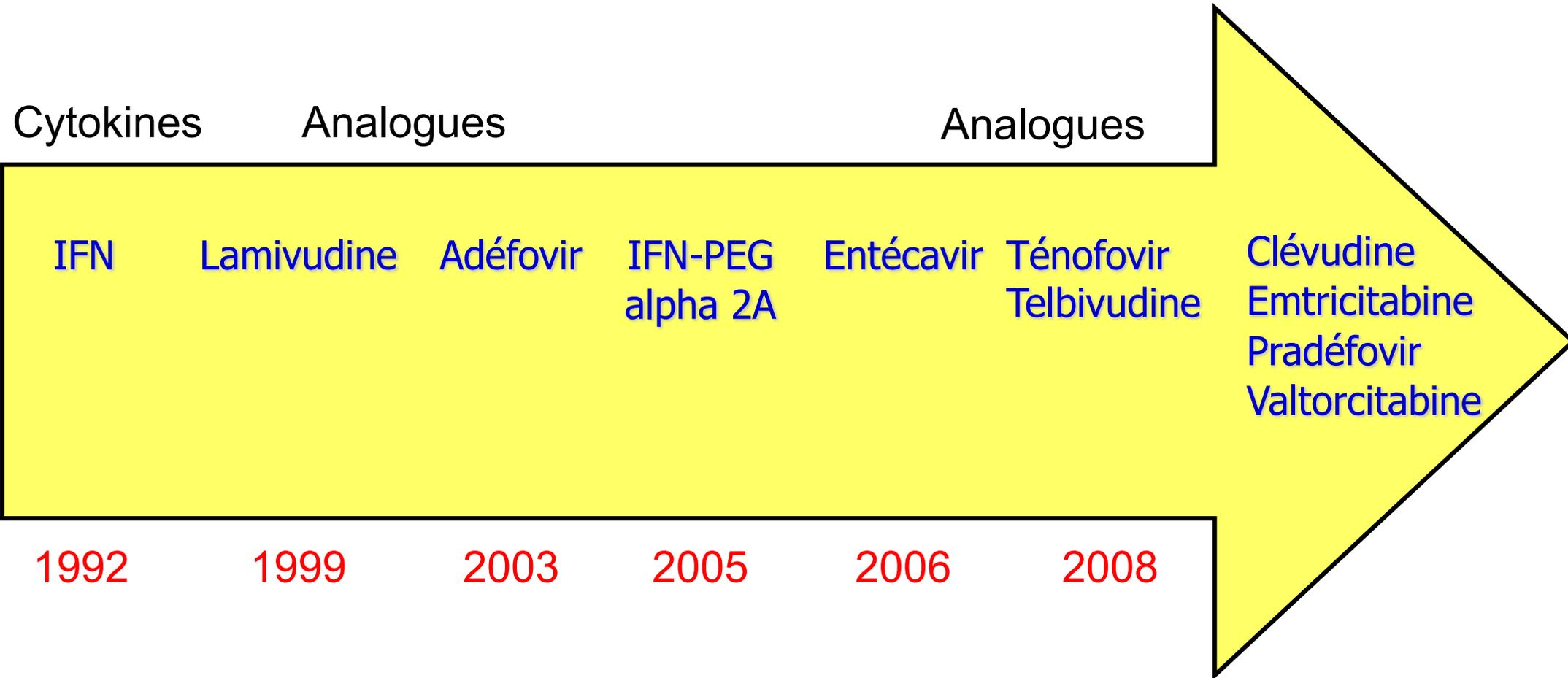


Prévenir, stabiliser, voire faire régresser la fibrose



Améliorer la survie et la qualité de vie

Les progrès thérapeutiques



Traitement de l'hépatite chronique B

Avantages et inconvénients du PEG-IFN et des NUCs

PEG-IFN

NUCs

Avantages

- Durée limitée
- Absence de résistance

- Puissance antivirale forte
- Bonne tolérance
- Voie orale
- Pas de CI en cas de cirrhose décompensée

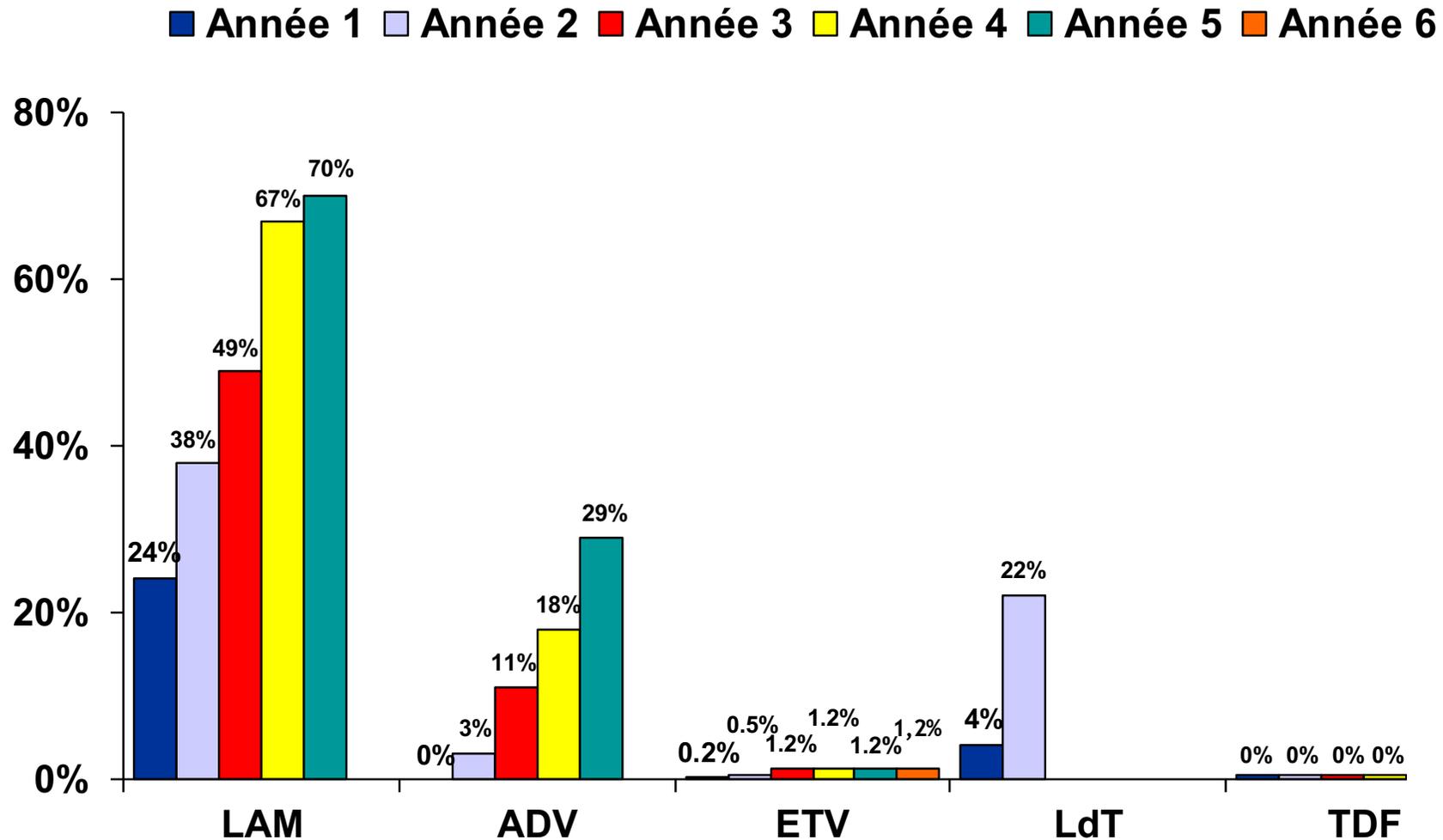
Inconvénients

- Puissance antivirale faible
- Mauvaise tolérance
- Voie injectable
- CI : cirrhose décompensée

- Durée indéfinie
- Risque de résistance

Traitement de l'hépatite chronique B

Incidence cumulée de résistance du VHB avec les NUCs



Asselah T et al. In : Hépatite B. Pawlotsky JM, Dhumeaux D. EDK Ed. 2009, 211-40

Traitement de l'hépatite chronique B

Tolérance à long terme des NUCs

- Tolérance rénale
 - Atteinte tubulaire $\leq 5\%$, atteinte glomérulaire $\leq 1\%$
 - Avant instauration du TTT : bilan rénal avec clearance calculée de la créatinine, dosage P et bandelette urinaire ; recherche comorbidités (diabète, HTA) et TTT concomitants (AINS)
 - Réduction dose NUC si clearance de la créatinine < 50 ml/min. ou P < 20 mg/L
 - Tolérance osseuse : risque de déminéralisation (?)
-

Traitement de l'hépatite chronique B en 2019

- **Baraclude** (entecavir) 0,5 ou 1 mg : 1 cp/j sans repas
 - **Sebivo** (telbivudine) 600 mg : 1 cp/j avec ou sans repas
 - prescription initiale semestrielle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en gastro-entérologie, hépatologie, médecine interne ou infectiologie – remb 65%
 - **Viread** (tenofovir) 245 mg : 1 cp/j avec de la nourriture
 - Prescription initiale hospitalière annuelle – remb 100%
 - Pendant au moins 2 ans et 6 à 12 mois après séroconversion
 - 400 à 500 €/mois
-

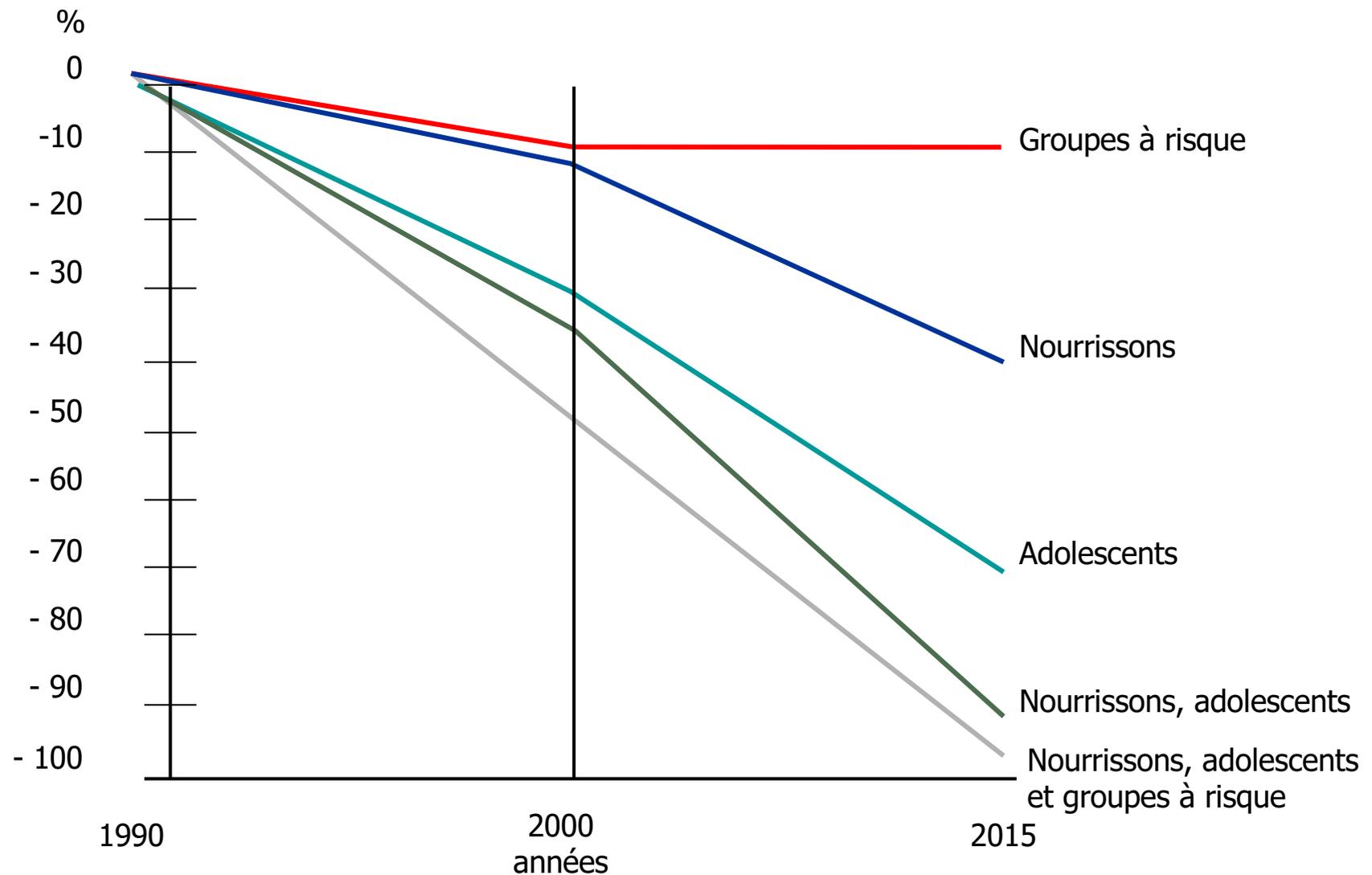
Vaccins hépatites B

Nb de bénéficiaires

	2014	2013	2012	2011
Adultes	8307	8 369	?	9 752
Enfants	38261	37 727	?	36 244
TOTAL	46568	46 096	?	45 996

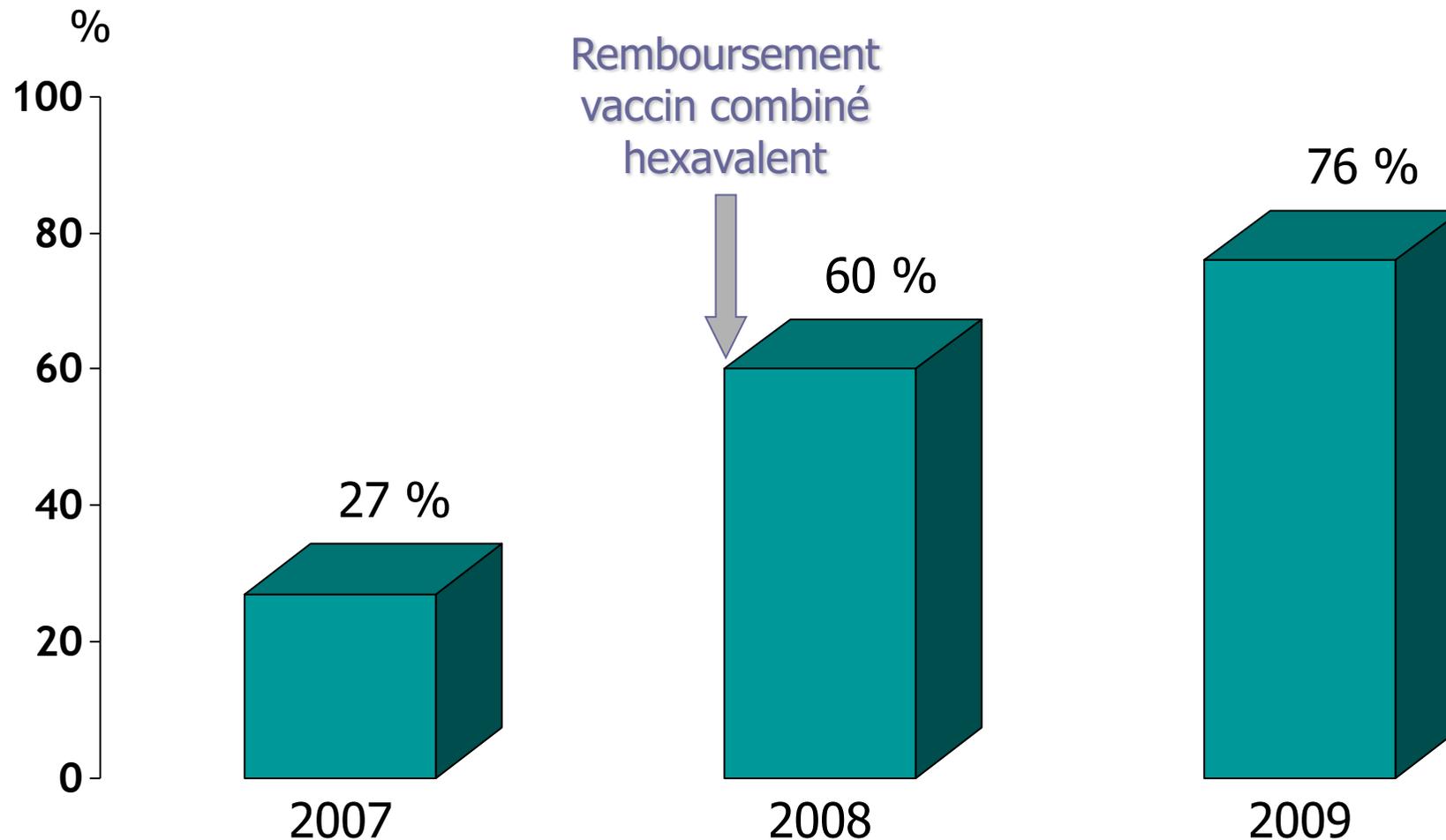
Soit une augmentation de 1,20% entre 2011 et 2014

Réduction estimée des cas d'hépatite B en fonction de la stratégie vaccinale (OMS 1990)



Couverture vaccinale contre l'hépatite B

1^{ère} dose de vaccin à 6 mois



Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2012 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. BEH 2012 ; 14-15 : 161-88.

Couverture vaccinale des adolescents et des populations à risque

- Insuffisante
 - Adolescents $\approx 40\%$, arrêt de la vaccination en milieu scolaire en 1998
 - Usagers de drogues $\approx 30\%$
 - Mais meilleure adhésion des MG à la vaccination
 - Importance du rapport bénéfice/risque
 - 60 % des hépatites aiguës B déclarées auraient pu être évités si les recommandations vaccinales avaient été suivies
-

Traitement de l'hépatite chronique C en 2019

Service Expert de Lutte contre
les Hépatites Virales d'Alsace

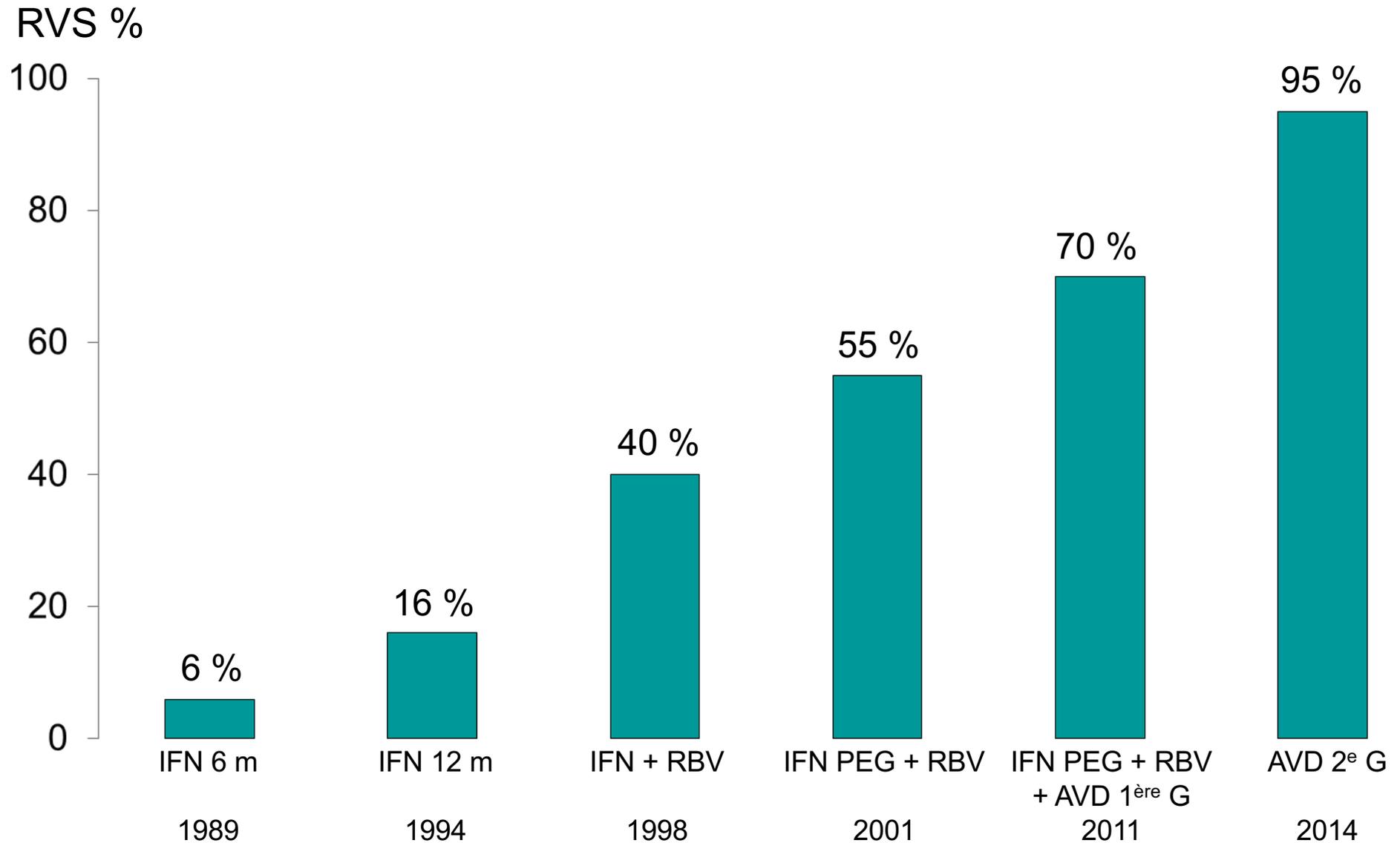


Mars 2019

Objectifs

- Eradication virale : ARN-VHC indétectable 12 semaines (RVS 12) et 24 semaines (RVS 24) après l'arrêt du traitement
 - Régression de la fibrose et réversibilité de la cirrhose
 - Diminution de l'incidence des complications, du CHC et de la mortalité
 - Amélioration de la qualité de vie
-

Progrès thérapeutiques

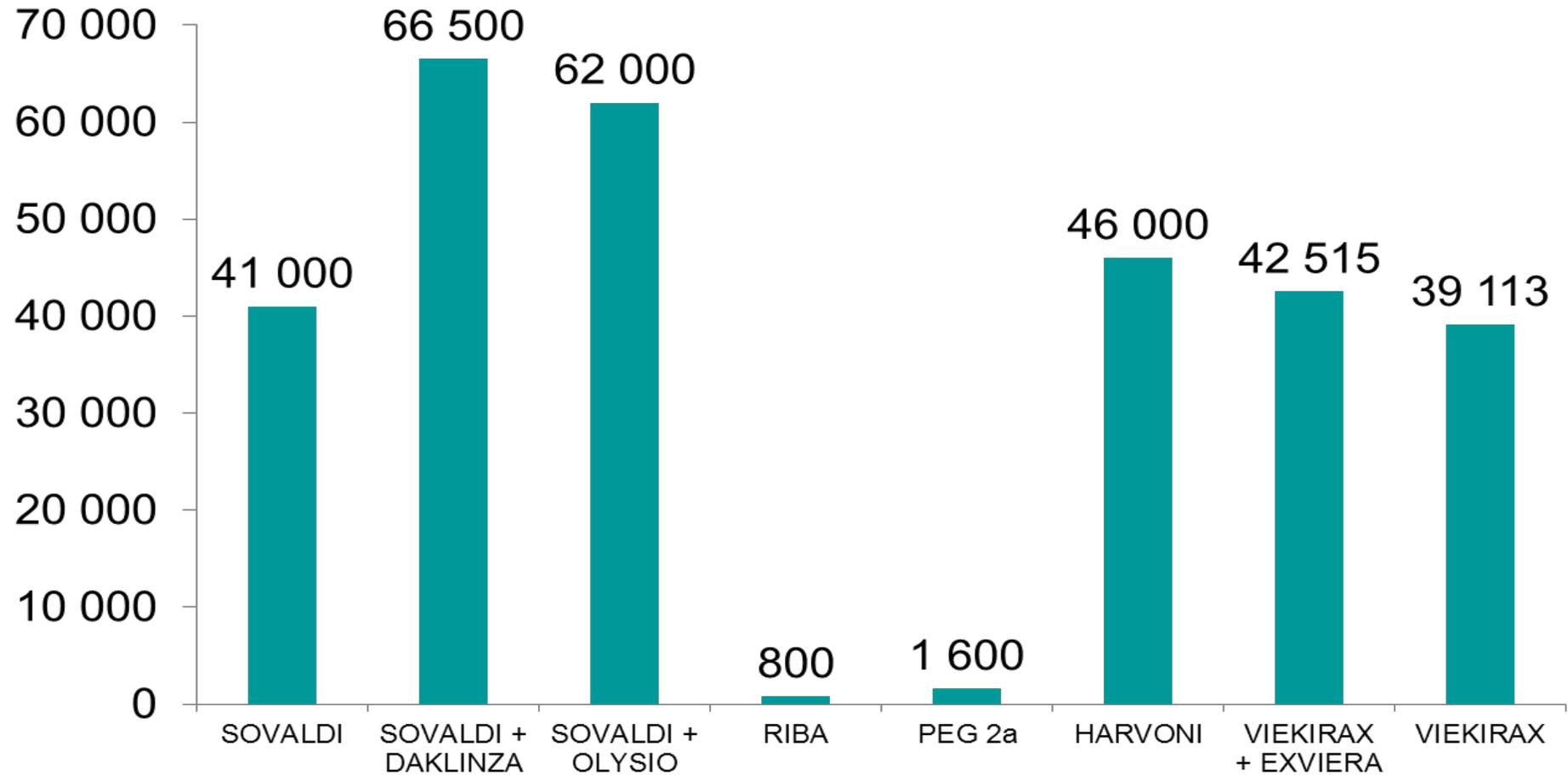


Une révolution thérapeutique en 2014

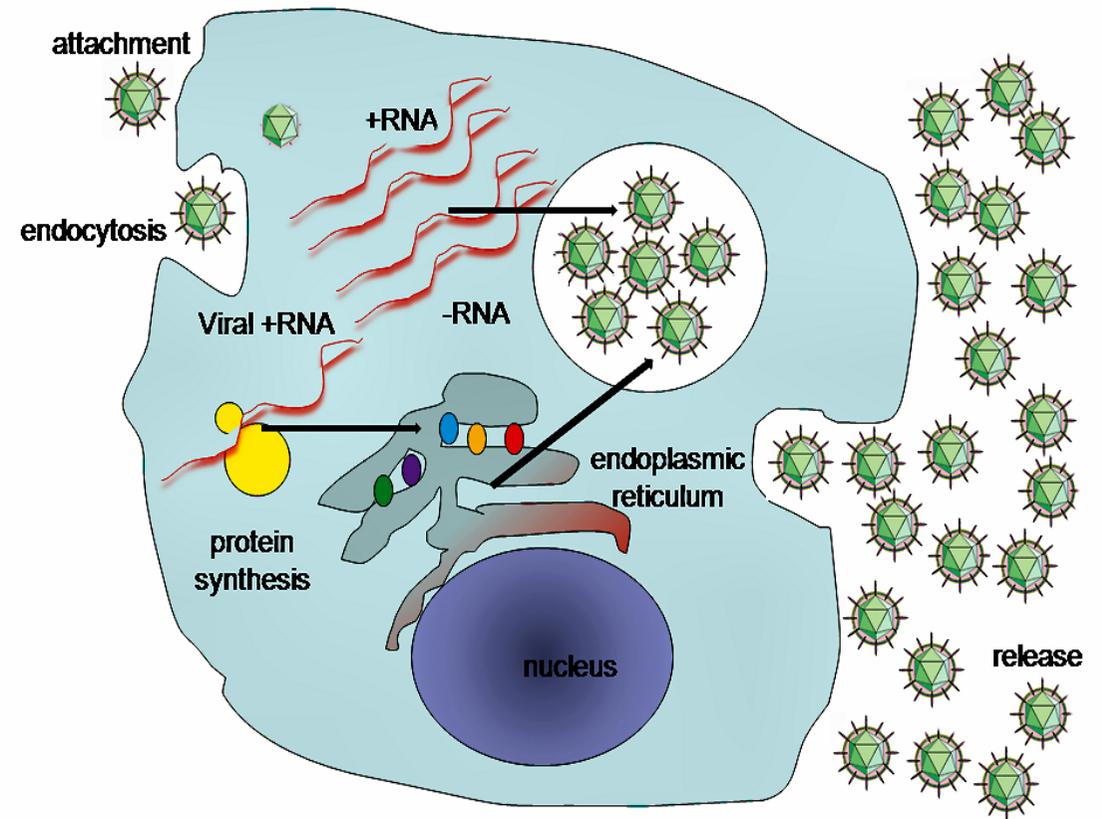
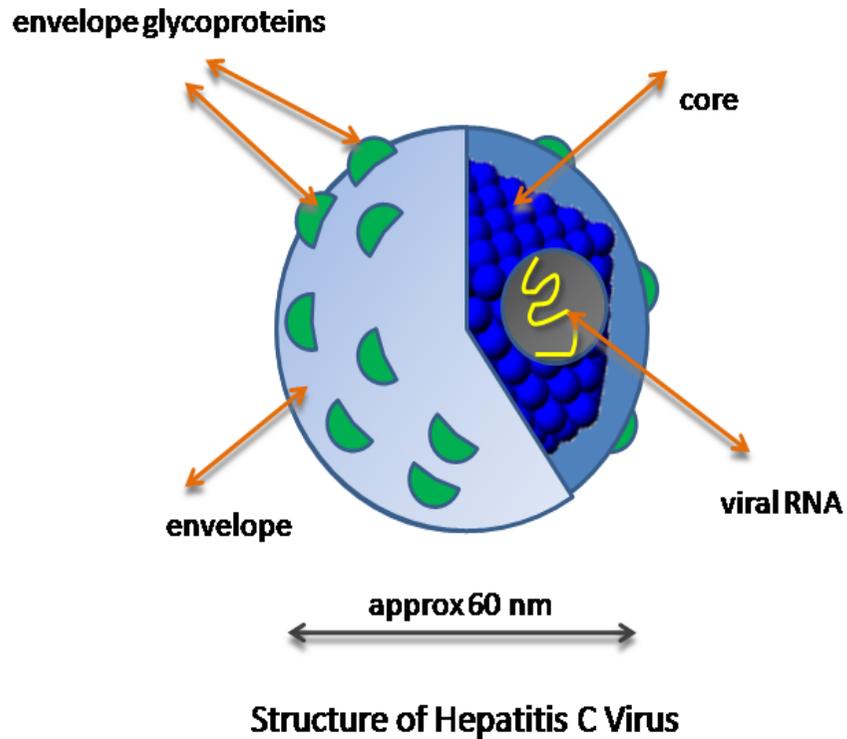
- Arrivée des AVD de 2nde génération utilisés en association
 - Efficacité avec 95 % d'éradication virale
 - Administration par voie orale
 - Durée limitée à 12 ou 24 semaines
 - Bonne tolérance
 - Interactions médicamenteuses \pm
 - Coût élevé
-

Coût des traitements en € (1)

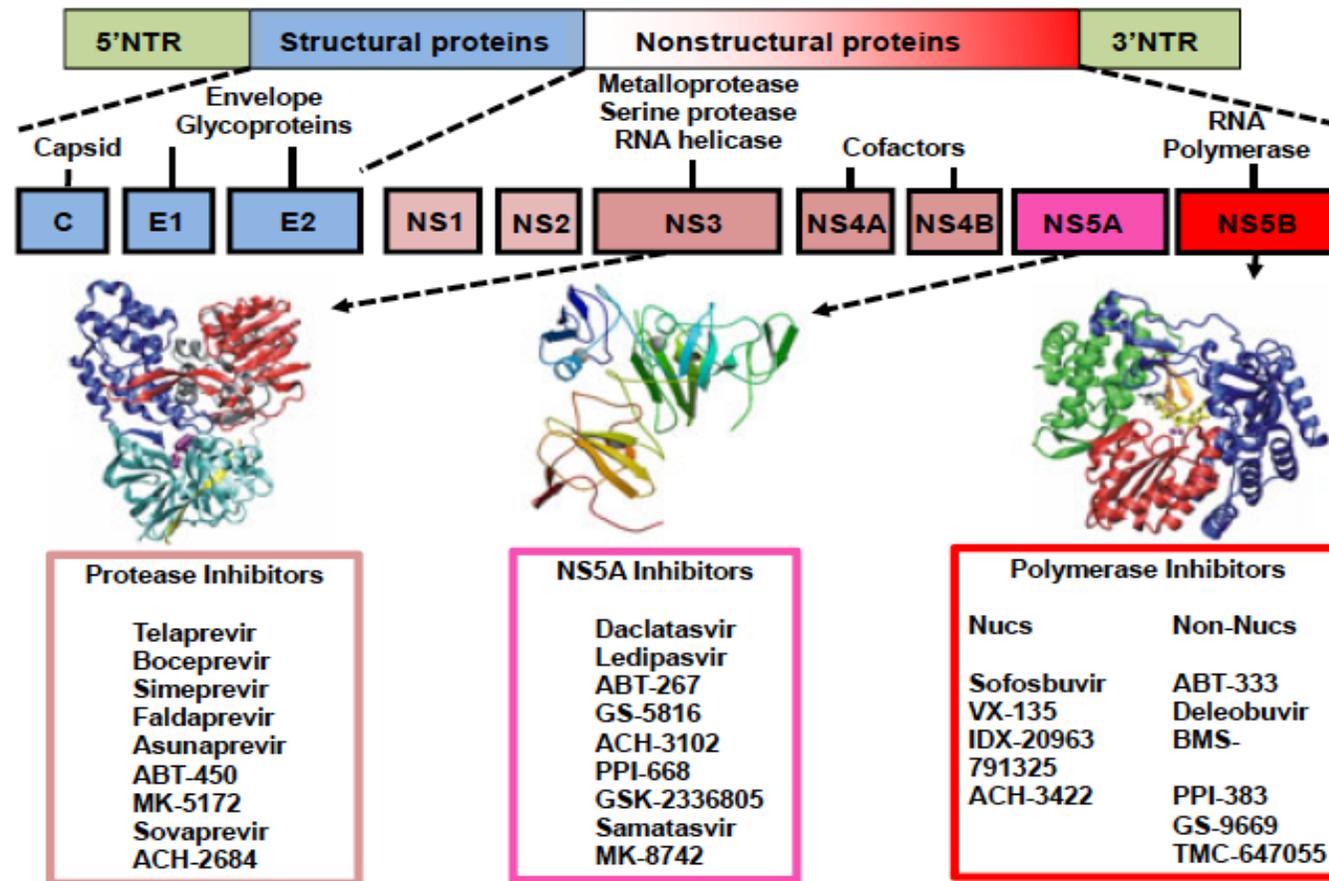
12 sem



Virus de l'hépatite C : cibles des antiviraux



Virus de l'hépatite C : les antiviraux directs



Conditions de prescription

- Prescription hospitalière sur ordonnance ALD
 - Spécialistes en HGE, médecine interne ou infectiologie
 - Sur avis d'une RCP obligatoire dans les cas complexes
 - Dispensation limitée à 4 semaines
 - par pharmacie hospitalière au début, puis en double circuit depuis mai 2018
 - Si possible programme d'éducation thérapeutique
-

Une évolution très rapide entre 2014 et 2018 nécessitant une Implication des pharmaciens

- Interface avec l'ANSM / laboratoire pour l'octroi d'ATU
- Participation aux RCP
- Suivi des évolutions réglementaires, des conditions de prise en charge
- Approvisionnement et stockage des traitements
- Dispensation des traitements



Schéma d'organisation des RCP en Alsace

- Instaurées en avril 2014
- Réunions bimensuelles à compter de janvier 2015
- En visioconférence avec les Centres Hospitaliers Généraux de la région
- Ouvertes aux Hépatogastroentérologues libéraux
- Hépatites B et C
- Proposition de prise en soins et de mise sous traitement selon avis des experts de l'AFEF

Composition

- Médecins hépatologues, psychiatres, addictologues, soignants d'éducation thérapeutique, virologues, pharmaciens, travailleurs sociaux, attachés de recherche clinique...
-

ATTESTATION MEDICALE - Hépatite C

À joindre avec l'ordonnance du patient pour faciliter la délivrance des médicaments en PUI

Patient

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Génotype	1a	1b	2	3	4	5	6
ARN du VHC (UI/ml)							
Niveau de Fibrose	0-1		2		3		4
Traitement	ZEPATIER		VIEKIRAX		VIEKIRAX + EXVIERA		
	HARVONI		SOVALDI + DAKLINZA		EPCLUSA		
Durée traitement							

Je certifie que l'initiation du traitement de ce patient **n'est pas subordonnée** à la tenue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Il n'entre pas dans les critères suivants :

- en échec d'un premier traitement par antiviraux d'action directe ;
- insuffisants rénaux (si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 mL/min), hémodialysés chroniques ou transplantés rénaux ;
- ayant une cirrhose grave, compliquée MELD > 18 ou avec facteurs d'aggravation ou ayant des antécédents de cirrhose grave ;
- en pré ou post-transplantation hépatique ;
- ayant un carcinome hépatocellulaire ou un antécédent de carcinome hépatocellulaire ;
- co-infectés par le VIH, le VHB ou un autre virus à tropisme hépatique ;
- dont l'état de santé ou le traitement peuvent interférer avec la prise en charge de l'hépatite C.

Médecin prescripteur (hépato gastroentérologue, interniste, infectiologue) :

Nom

Prénom

Date :

Cachet du Médecin	Signature

NB : Les AAD doivent être prescrits sur une ordonnance hospitalière d'un établissement public ou privé

Implication des pharmaciens

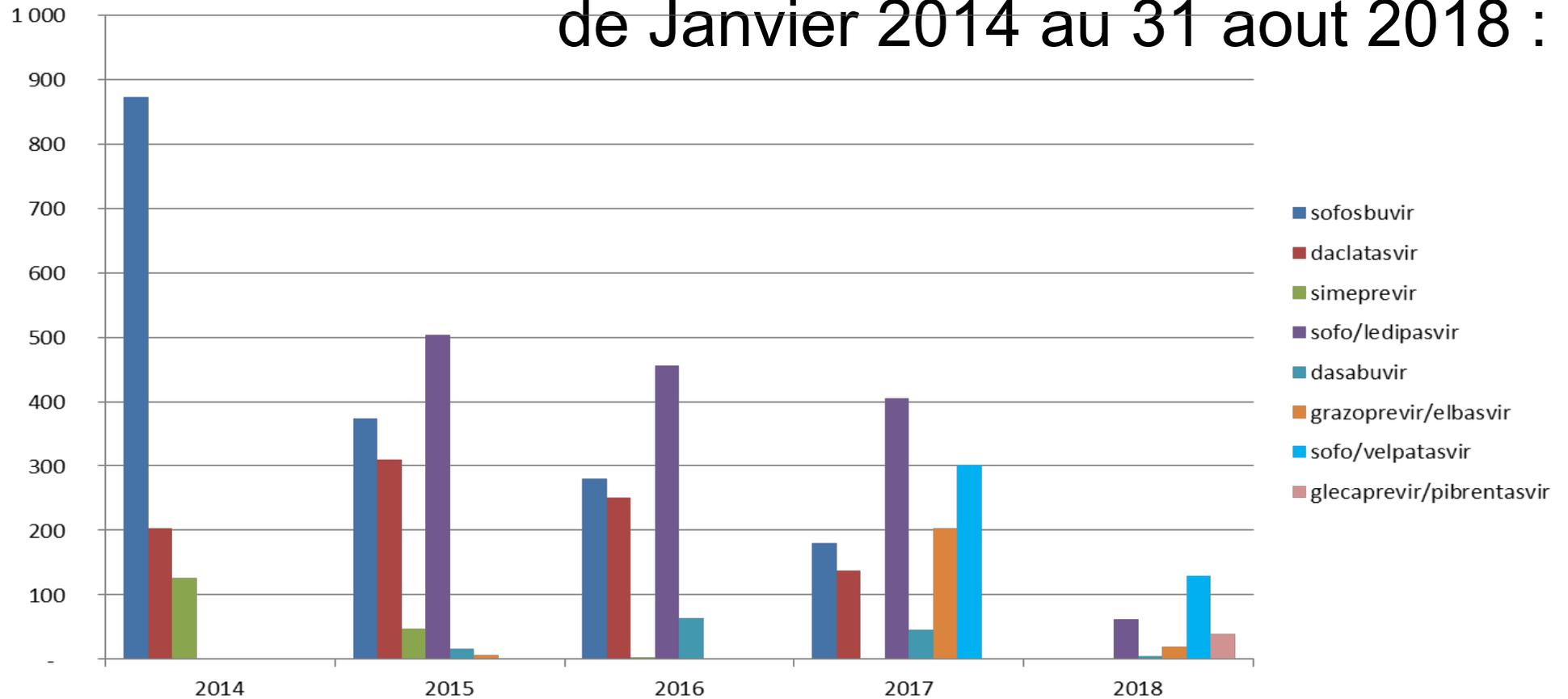


- Participation aux RCP
- Interface avec l'ANSM / laboratoire pour l'octroi d'ATU
- Suivi des évolutions réglementaires, des conditions de prise en charge
- **Approvisionnement et stockage des traitements**
- Dispensation des traitements

Quelques chiffres

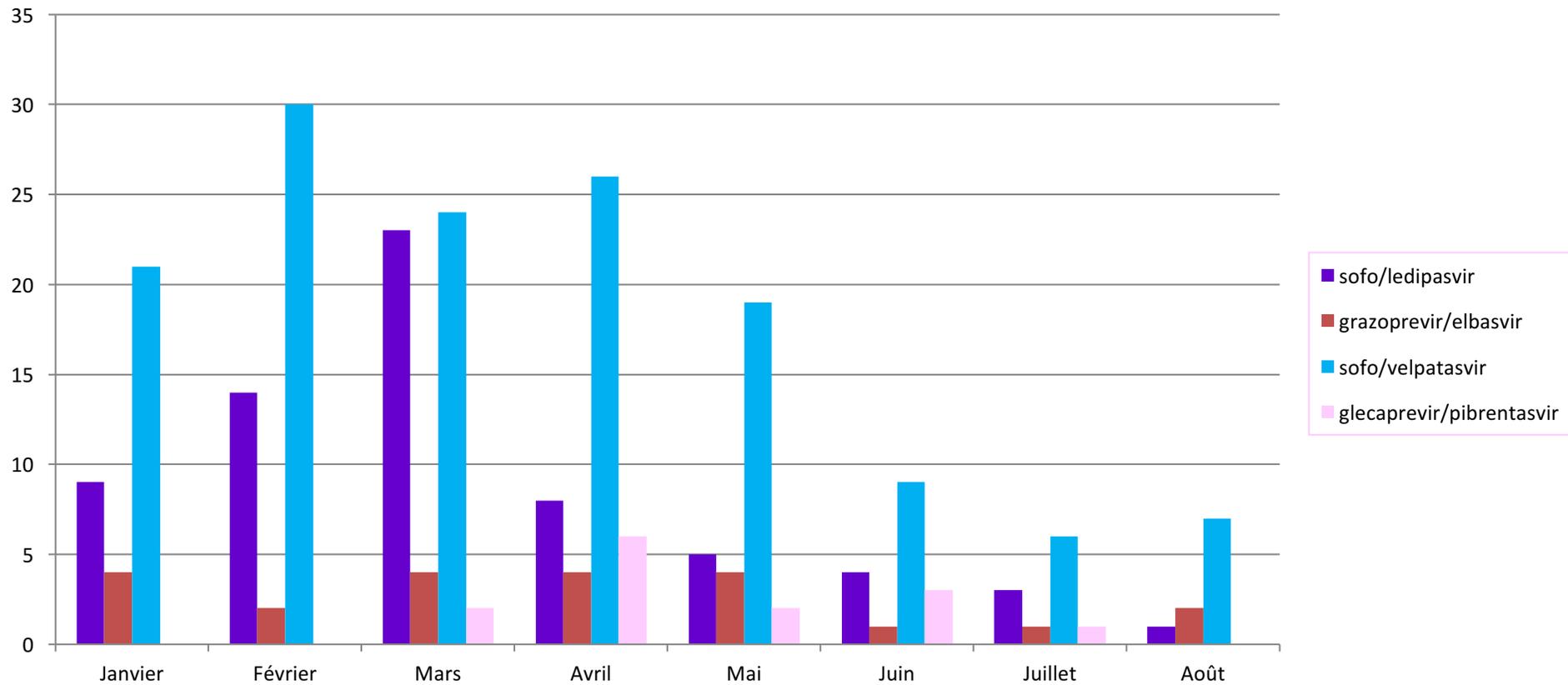
Boîtes dispensées

de Janvier 2014 au 31 aout 2018 :



Quelques chiffres

Boîtes dispensées de Janvier au 31 aout 2018 :

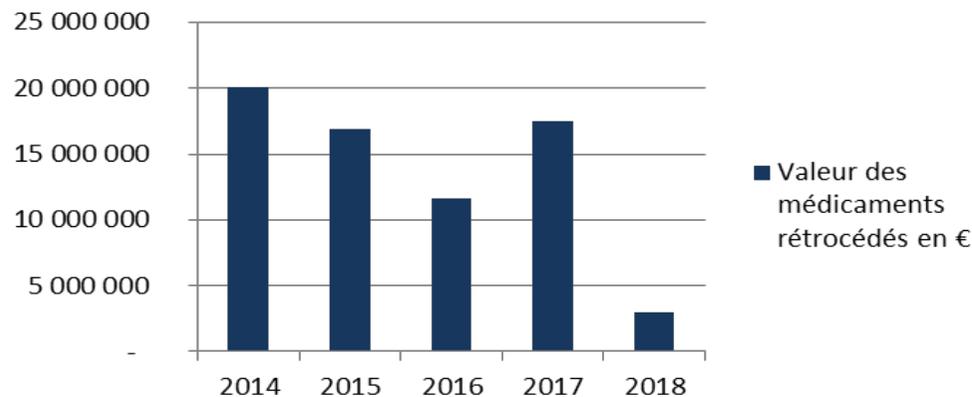


Etat du stock le 3 juin 2017 :		le 31 aout 2018	Le 7 mars 2019
Valeur :	831 164 €	115 000 €	146 000 €
Nombre de boîtes :	76 boîtes	13 boites	15 boites
Nombre de mois de traitement :	66 mois de traitement	11 mois de traitement	15 mois de ttt
Couverture de stock :	10,6 jours		

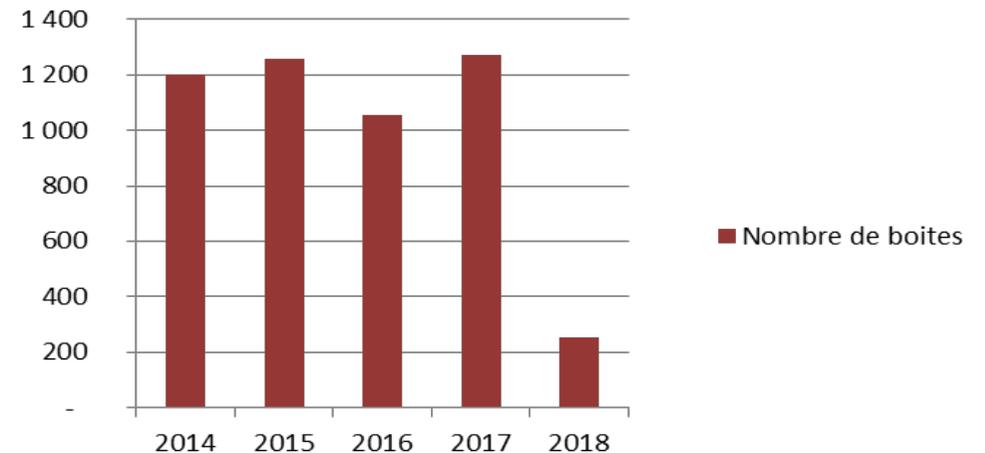
Quelques chiffres

- De Janvier 2014 au 31 aout 2018 :
 - 1352 patients

**Valeur des médicaments
rétrocédés en €**



Nombre de boîtes



Implication des pharmaciens

- Participation aux RCP
- Interface avec l'ANSM / laboratoire pour l'octroi d'ATU
- Suivi des évolutions réglementaires, des conditions de prise en charge
- Approvisionnement et stockage des traitements
- Rétrocession des traitements



Les étapes

Accueil

- Récupération de la carte vitale, ordonnance et RCP ou attestation dérogatoire

Gestion
informatique

- Vérification de l'ouverture des droits au remboursement
- Création d'un dossier si 1^{ère} délivrance

Analyse
réglementaire

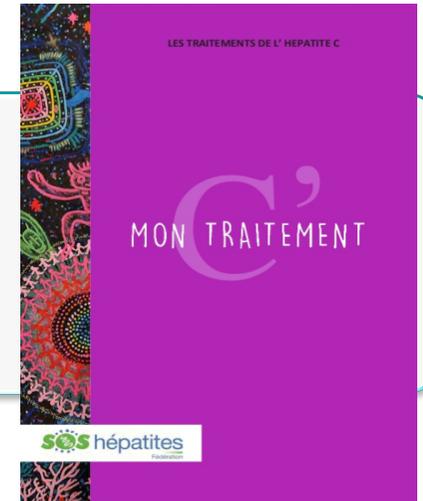
- Conformité de l'ordonnance
- Historique de délivrance

Analyse pharmaceutique

- Concordance ordonnance/RCP/recommandations
- Validation pharmaceutique

Conseils

- Remise / explication du carnet « C'mon traitement » :
 - Rappel des modalités de prise
 - Rappel sur EI possibles
 - IAM millepertuis, pamplemousse, IPP



Fin de Facturation

- Traçabilité de la dispensation sur l'ordonnance
- Traçabilité sur le tableau des RCP de la première délivrance
- Remise du traitement , de l'ordonnance, RCP et carte vitale

Les points d'attention et difficultés

- Gastroentérologues de ville, vacataires en cliniques
 - Ordonnances « hospitalières » non conformes
 - Soumission en RCP complexe
 - Attestations de dispense de RCP non conforme
 - Vol de médicament
 - Nécessité de déposer plainte
 - Patients hospitalisés
 - Patients UCSA :
 - Facturation en rétrocession mais circuit de dispensation particulier
-

Conclusion : vers une éradication de l'hépatite C...

- Amélioration du dépistage
 - Diagnostic non invasif de plus en plus fréquent
 - Poursuite des progrès thérapeutiques
 - Optimisation de l'organisation des soins
 - Vaccination
-

Association de patients

Lieu d'accueil et d'information
à Strasbourg

23 Rue de la 1ère Armée
Tram A/D –Porte de l'Hôpital

Lieux de rencontres,
d'écoute, de soutien
à Nancy, Colmar
et Mulhouse



03 88 24 26 01
alsace@soshepatites.fr
<http://alsace.soshepatites.fr>

Coordonnées



Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Nouvel Hôpital Civil - Pôle Hépato Digestif

Service Expert de Lutte contre les Hépatites Virales d'Alsace (UF2098 -**SELHVA**)

Frédéric CHAFFRAIX, Coordonnateur Administratif

Michel DOFFOEL, Coordonnateur Médical

François HABERSETZER, Responsable RCP

1 place de l'hôpital

67091 Strasbourg Cedex

03 69 55 06 59

SELHVA@chru-strasbourg.fr

etp-selhva@chru-strasbourg.fr

RCP-SELHVA@chru-strasbourg.fr
