

# Hépatite C

## Il faut penser à tout...



Victor de Lédighen

Centre Expert Hépatites Virales Aquitaine

CHU Bordeaux

France

# Molécules anti-virales C



## Inhibiteurs de protéase

**SimePREVIR**  
**AsunaPREVIR**  
**SovaPREVIR**  
**VedroPREVIR**  
**VaniPREVIR**  
**ParitaPREVIR**  
**GrazoPREVIR**

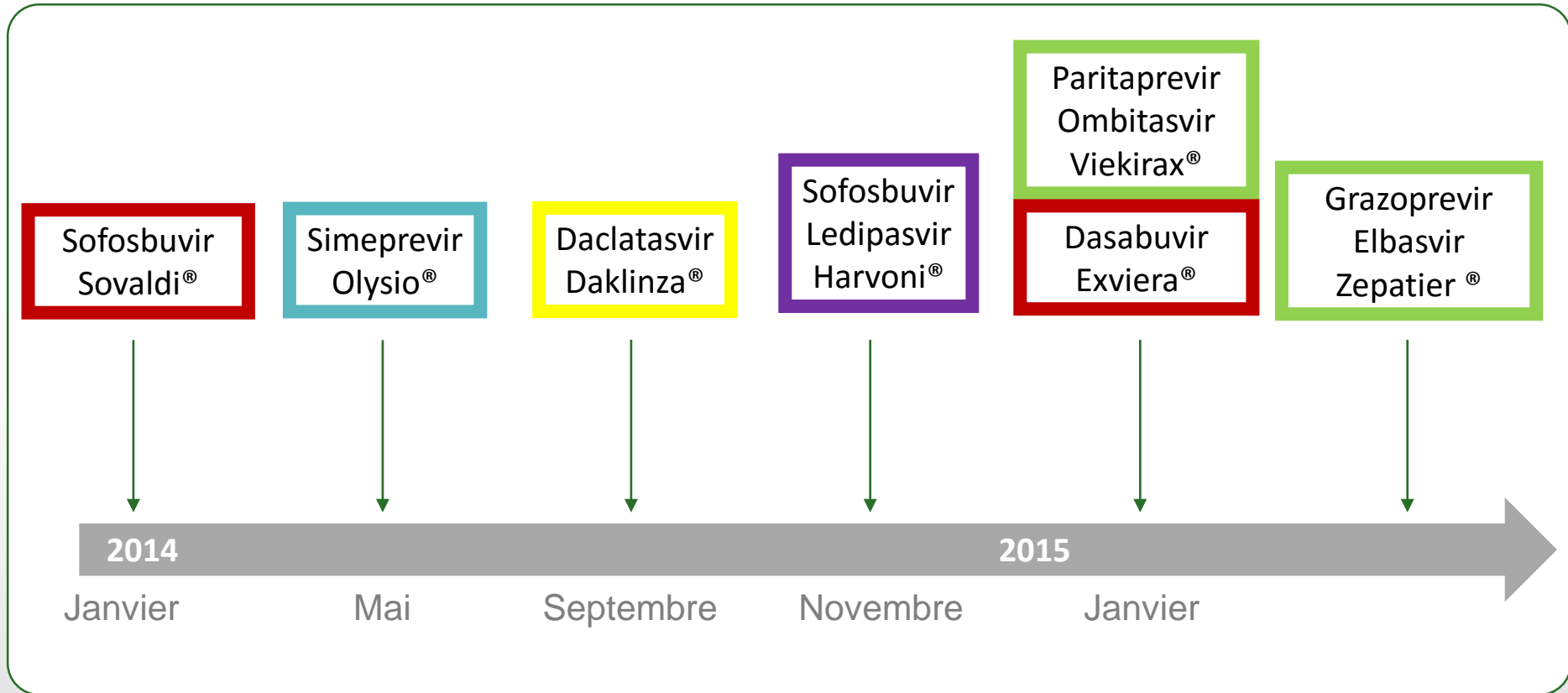
## Inhibiteurs de NS5A

**DaclatASVIR**  
**LedipASVIR**  
**OmbitASVIR**  
**SamatASVIR**  
**EibASVIR**  
**VelpatASVIR**

## Inhibiteurs de NS5B

**SofosBUVIR**  
**DeleoBUVIR**  
**DasaBUVIR**  
**SetroBUVIR**

# Molécules disponibles (ou bientôt disponibles) en France



# Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C

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

# Comment traiter?

- ❑ Selon le génotype et la présence ou non d'une cirrhose
- ❑ 12 ou 24 semaines
- ❑ Avec ou sans ribavirine

# Andrea, 68 ans en 2004

- ❑ Hépatite chronique virale C
- ❑ Génotype 1b
- ❑ Transfusion
- ❑ Ni alcool, ni tabac
- ❑ BMI 22 kg/m<sup>2</sup>
- ❑ PBH en 1992 : A2F2
- ❑ Pas de varices oesophagiennes
- ❑ Fibroscan 9,8 kPa

# Andrea et son traitement de l'hépatite C...

- ✓ Traitement par interféron standard (06.1992-01.1993) : NR
- ✓ Traitement par interféron standard et ribavirine (09.1997-09.1998) : NR
- ✓ Traitement par interféron retard et ribavirine (03.2001-03.2002) : NR
- ✓ Traitement par Pégasys et ribavirine (04.2003-08.2003) : NR
- ✓ Traitement par Pégasys et ribavirine (01.2005-06.2006) : échappement en cours de traitement

# Andrea en 2011 a 74 ans

- ✓ Fibroscan 12,7 kPa
- ✓ Echographie abdominale normale
- ✓ Traitement par ViraferonPeg + Rebetol + Boceprevir  
(04.2011 - 08.2011) : NR partielle



# Comorbidités

- ❑ Les comorbidités sont un facteur aggravant la progression de la fibrose hépatique (A)
  
- ❑ Les comorbidités associées à l'hépatite chronique virale C (consommation d'alcool, surpoids, diabète, dyslipidémie, coïnfections virales) doivent être évaluées et prises en charge (A)

# Andrea en 2013 a 76 ans....

- Fibroscan 9,6 kPa
- Echographie abdominale normale
- Fibroscopie digestive haute : pas de varices oesophagiennes
- Traitement habituel : Levothyrox

Les médicaments contre-indiqués de façon absolue au traitement par Sofosbuvir + anti-NS5A sont :

1. Simvastatine
2. Amiodarone
3. Propranolol
4. Levothyrox
5. Buprénorphine

Les médicaments contre-indiqués de façon absolue au traitement par Sofosbuvir + anti-NS5A sont :

1. Simvastatine
2. **Amiodarone**
3. Propranolol
4. Levothyrox
5. Buprénorphine

# Contre-indication au traitement

1. Il est contre-indiqué d'utiliser les combinaisons contenant du Sofosbuvir chez les patients qui prennent de l'amiodarone (A)
2. Il est contre-indiqué d'utiliser la combinaison Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir  $\pm$  Dasabuvir chez les patients qui ont une cirrhose Child B ou C (A)

# Interactions médicamenteuses

← Pas d'interaction  
← Interaction potentielle  
← Contre indication

## ❑ Interaction SIMVASTATINE / AAD :

### PRECAUTION D'EMPLOI

→ simvastatine + daclatasvir = ↑ [simvastatine] par inhibition OATP1B1 et BCRP par daclatasvir : surveillance lipide et CK, réduction statine, surveillance survenue de myopathie et de rhabdomyolyse

→ simvastatine + lédipasvir = ↑ [simvastatine] par inhibition P-gp et BCRP par lédipasvir : surveillance lipide et CK, réduction statine, surveillance survenue de myopathie et de rhabdomyolyse

# Interactions médicamenteuses

← Pas d'interaction  
← Interaction potentielle  
← Contre indication

## □ Interaction PROPRANOLOL / AAD :

**PAS D'INTERACTION**

→ Pas d'interaction cliniquement significative

# Interactions médicamenteuses

← Pas d'interaction  
← Interaction potentielle  
← Contre indication

## ❑ Interaction LEVOTHYROXINE / AAD :

**PRECAUTION D'EMPLOI**

→ daclatasvir peut modifier le transport de T3 et T4 par inhibition

OATP1B1 : surveiller la fonction thyroïdienne

## ❑ Interaction LEVOTHYROXINE / RIBAVIRINE :

**PRECAUTION D'EMPLOI**

→ ribavirine peut provoquer des hypo ou des hyperthyroïdies :

surveiller la fonction thyroïdienne



# Interactions médicamenteuses

← Pas d'interaction  
← Interaction potentielle  
← Contre indication

## □ Interaction BUPRENORPHINE / AAD :

### PRECAUTION D'EMPLOI

→ buprénorphine + lédipasvir = ↑ [buprénorphine] par inhibition P-gp par lédipasvir : surveillance des effets indésirables,  
réduction dose buprénorphine si besoin

# Nous sommes en janvier 2014

- ✓ Sofosbuvir, Simeprevir et Daclatasvir sont pour bientôt....
- ✓ Mais si nous avons été en 2015?
  - Sofosbuvir + Simeprevir?
  - Sofosbuvir + Daclatasvir?
  - Sofosbuvir + Ledipasvir?
  - Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir?
- ✓ Deux questions essentielles :
  - 12 ou 24 semaines?
  - Avec ou sans ribavirine?

En avril 2016, cirrhose compensée génotype 1b, NAIF, quel traitement prescrivez-vous?

1. Sofosbuvir + Simeprevir
2. Sofosbuvir + Daclatasvir
3. Sofosbuvir + Ledipasvir
4. Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir
5. 12 semaines avec de la ribavirine
6. 12 semaines sans ribavirine
7. 24 semaines sans ribavirine

En avril 2016, cirrhose compensée génotype 1b NAIF, quel traitement prescrivez-vous?

1. Sofosbuvir + Simeprevir
2. Sofosbuvir + Daclatasvir
3. Sofosbuvir + Ledipasvir
4. Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir
5. 12 semaines avec de la ribavirine
6. 12 semaines sans ribavirine
7. 24 semaines sans ribavirine

# Traitement génotype 1 cirrhose compensée

	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
<b>Naifs &amp; Pré-traités</b>	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	A
	Sofosbuvir + Ledipasvir (+ ribavirine)	12	A
	Sofosbuvir + Ledipasvir (pré-traités)	24	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a)*	24	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1b)*	12	B
	<i>Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine (G1a)*</i>	16	A
	<i>Grazoprevir + Elbasvir (G1b)*</i>	12	A
	<i>Sofosbuvir + Velpatasvir</i>	12	A

\* Chez les patients pré-traités, uniquement lorsqu'il s'agit d'un échec à un traitement par interféron pégylé + ribavirine

# Andrea, 7 mai 2014, le grand jour....

- ❑ Début du traitement par Sofosbuvir + Daclatasvir pour 24 semaines
- ❑ Tolérance correcte
- ❑ ARN VHC 92 UI/ml à S4

# Andrea est à la semaine 8

- ❑ Tout va bien
- ❑ Elle ne ressent plus la fatigue qui pèse depuis 25 ans
- ❑ Mais elle signale des douleurs épigastriques depuis quelques jours que son médecin traite par ezomeprazole et une insomnie qu'elle traite par zolpidem
- ❑ Elle prend aussi du desmodium et boit beaucoup de jus d'oranges de Séville

# Quels sont les substances potentiellement à risque d'interactions?

1. Desmodium
2. Jus d'oranges de Séville
3. Ezomeprazole
4. Zolpidem



# Quels sont les substances potentiellement à risque d'interactions?

1. Desmodium
2. Jus d'oranges de Séville
3. Ezomeprazole
4. Zolpidem

# Interactions médicamenteuses

← Pas d'interaction  
← Interaction potentielle  
← Contre indication

## ❑ Interaction ORANGE DE SEVILLE / SOFO-DACLA :

### PRECAUTION D'EMPLOI

→ L'orange de Séville, comme le pamplemousse peut entraîner une augmentation ou, moins fréquemment, une diminution des effets de certains médicaments (à partir de 250 mL)

→ Orange de Séville + daclatasvir = ↑ [daclatasvir] significative par inhibition du CYP3A4 par l'orange de Séville

**→ Arrêt impératif de la consommation d'oranges de Séville durant 2-3 jours avant la mise sous AAD**

# Interactions médicamenteuses

← Pas d'interaction  
← Interaction potentielle  
← Contre indication

## □ Interaction ESOMEPRAZOLE / SOFO-DACLA :

**PAS D'INTERACTION**

→ Pas d'interaction cliniquement significative attendue

# Interactions médicamenteuses

← Pas d'interaction  
← Interaction potentielle  
← Contre indication

- **ATTENTION** : Interaction IPP / LEDIPASVIR :

## PRECAUTION D'EMPLOI

→ Diminution de la solubilité du Lédipasvir lors de l'augmentation du pH gastrique, donc diminution de l'absorption du Lédipasvir

→ ↓ [lédipasvir]

→ Administration des **IPP possible** à des doses comparables à 20 mg d'oméprazole/esoméprazole en même temps que Sofosbuvir/Ledipavir (ou à distance, mais jamais avant SOF/LDV).

# Interactions médicamenteuses

← Pas d'interaction  
← Interaction potentielle  
← Contre indication

## ❑ Interaction ZOLPIDEM / AAD :

**PAS D'INTERACTION**

→ zolpidem + daclatasvir = ↓ **faible** [zolpidem] par induction faible du CYP3A4 par daclatasvir

→ Pas d'interaction cliniquement significative attendue

# Interactions médicamenteuses

## ARV / AAD

Effet sur ARV		Effet sur anti-VHC	Ribavirine (RBV)	Siméprévir (SMV)	Daclatasvir (DCV)	Sofosbuvir (SOF)	Sofosbuvir (SOF) / Ledipasvir (LDV)	Grazoprévir/ Elbasvir	Paripatrevir/ritonavir (PTV/r) / Ombitasvir (OBV) / Dasabuvir (DBV) - 2D	Paripatrevir/ritonavir (PTV/r) / Ombitasvir (OBV) / Dasabuvir (DBV) - 3D
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)	Zidovudine (ZDV)	Deconseillé	Deconseillé si RBV associée	Deconseillé si RBV associée	Deconseillé si RBV associée	Deconseillé si RBV associée	Deconseillé si RBV associée	Deconseillé si RBV associée	Deconseillé si RBV associée	Deconseillé si RBV associée
	Didanosine (ddI)	Deconseillé	Deconseillé si RBV associée	Deconseillé si RBV associée	Deconseillé si RBV associée	Deconseillé si RBV associée	Deconseillé si RBV associée	Deconseillé si RBV associée	Deconseillé si RBV associée	Deconseillé si RBV associée
	Tenofovir (TDF)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible STP + surveillance rénale Eviter si clairance < 60 ml/min	Possible	Possible	Possible
	Emtricitabine (FTC)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Lamivudine (3TC)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Abacavir (ABC)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	Efavirenz (EFV)	Possible	Deconseillé	Possible ⚠ DCV à 90 mg qd	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Nevirapine (NVP)	Possible	Deconseillé	Possible avec ajustement de dose DCV + STP	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Etravirine (ETR)	Possible	Deconseillé	Possible avec ajustement de dose DCV + STP	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Deconseillé	Deconseillé
	Rilpivirine (RPV)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible STP RPV++ + surveillance ECG	Possible STP RPV++ + surveillance ECG
Inhibiteurs de protéase du VIH (IP)	Atazanavir/r (ATV/r)	Possible	Deconseillé	Possible ⚠ DCV à 30mg qd	Possible	Possible	Possible STP ATV + risque augmenté d'ictère	Contre-indiquée	Deconseillé	Possible ATV 300mg sans RTV, en même temps que le 3D +STP
	Darunavir/r (DRV/r)	Possible	Deconseillé	Possible DVC 60mg qd + STP	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Deconseillé	Possible DRV 800mg qd sans RTV, en même temps que le 3D + STP et pas de résistance élargie aux IP
	Lopinavir/r (LPV/r)	Possible	Deconseillé	Possible DVC 60mg qd +STP	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Fosamprenavir/r (FPV/r)	Possible	Deconseillé	Deconseillé	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
Inhibiteurs d'intégrase	Raltegravir (RAL)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Dolutegravir (DTG)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Elvitegravir/Cobicistat (EVG/c)	Possible	Deconseillé	Possible ⚠ DVC 30 mg qd + STP	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
Inhibiteurs d'entrée/fusion	Maraviroc (MVC)	Possible	Possible MVC 150mg bid + STP	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible MVC 150mg bid + STP	Possible MVC 150mg bid + STP
	Enfuvirtide (T20)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible

# Interactions médicamenteuses

1. De multiples interactions entre les agents antiviraux directs et certains médicaments ont été décrites. Il est recommandé d'évaluer toutes les interactions potentielles entre le traitement antiviral C et le traitement habituel du patient sur le site [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (A)
2. En cas d'introduction d'un nouveau médicament en cours de traitement antiviral, une évaluation des interactions potentielles est nécessaire (A)
3. La fonction rénale doit être surveillée lors du traitement par Sofosbuvir (B)
4. La prise d'inhibiteurs de la pompe à protons est déconseillée pendant un traitement par Ledipasvir (B)
5. En cas de prise d'inhibiteurs de la pompe à protons, il est recommandé de prendre ce traitement au même moment que le Ledipasvir (AE)

# Andrea, 21 octobre 2014...

- ❑ Fin du traitement
- ❑ ARN VHC indétectable
- ❑ Plaquettes 82 G/L
- ❑ ASAT 48 UI/L
- ❑ ALAT 26 UI/L
- ❑ Fibroscan 7.6 kPa



# Andrea, 7 avril 2015. C'est la guérison!

- ❑ ARN VHC indétectable
- ❑ Fibroscan 13 kPa
- ❑ Plaquettes 64 G/L
- ❑ ASAT 49 UI/L
- ❑ ALAT 22 UI/L

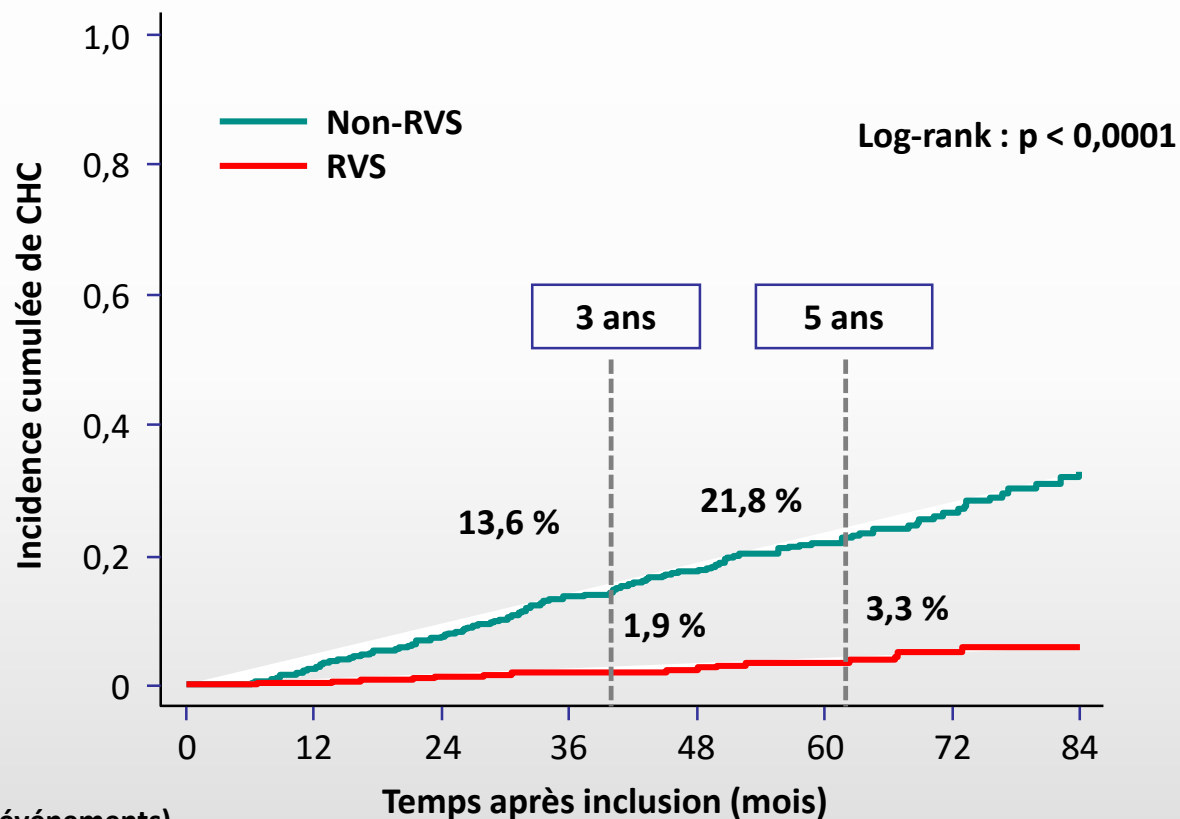
# Suivi après RVS

1. Après RVS, les patients sans fibrose sévère ou cirrhose et sans comorbidité hépatique (consommation d'alcool, syndrome métabolique) ne nécessitent plus de surveillance particulière s'ils ont des transaminases normales et une virémie indétectable 48 semaines après l'arrêt du traitement (B)
2. Après RVS, les patients sans fibrose sévère ou cirrhose mais avec comorbidité hépatique (consommation d'alcool, syndrome métabolique) doivent bénéficier d'un suivi hépatologique à long terme (AE)
3. Après RVS, les patients avec fibrose sévère ou cirrhose doivent être surveillés durablement (dépistage du carcinome hépatocellulaire, surveillance d'une hypertension portale) (A)
4. Après RVS, les patients qui ont des pratiques à risque (usagers de drogues actifs, comportements sexuels à risque) doivent être informés du risque de réinfection et bénéficier d'une recherche au moins annuelle d'ARN viral C (A)

# Cirrhoses virales C après RVS

## Le risque de CHC n'est pas nul !

### Diminution du risque de CHC après RVS



Patients à risque (événements)

<b>Non-RVS</b>	747 (17)	678 (33)	585 (36)	444 (19)	341 (15)	239 (11)	136 (9)	65
<b>RVS</b>	482 (1)	464 (5)	420 (2)	348 (1)	272 (3)	208 (3)	140 (1)	62

# Après la guérison, il faut suivre les malades

- ❑ Cirrhose : le risque de CHC persiste





AFEFoie



@AFEFoie

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

79<sup>EMES</sup> JOURNÉES SCIENTIFIQUES DE L'AFEF

17<sup>ème</sup> journée de Formation Médicale Continue en Hépatologie

40<sup>èmes</sup> journées de l'AFIH

  
AFEF  
SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HÉPATOLOGIE

du 28 septembre  
au 1<sup>er</sup> octobre 2016  
**Bordeaux**  
Centre des congrès