

2^e

SYMPOSIUM

**SUR LA PRISE EN
CHARGE MÉDICALE
DE LA DÉPENDANCE
AU QUÉBEC**

10
NOVEMBRE
2017

Hôtel Marriott
Château Champlain
Montréal

Organisé par la
**COMMUNAUTÉ DE
PRATIQUE MÉDICALE
EN DÉPENDANCE**

Centre intégré
universitaire de santé
et de services sociaux
du Centre-Sud-
de-l'île-de-Montréal

Québec 

10 novembre 2017
Montréal

TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C

Nouveautés et qui traiter

Dusanka Grbic, MD FRCPC
Université de Sherbrooke, CIUSSS de l'Estrie



2^e Symposium sur la prise en charge médicale
de la dépendance au Québec

Déclaration des conflits d'intérêt réels ou potentiels



Au cours des deux dernières années, j'ai eu ou j'ai, présentement, une affiliation, des intérêts financiers ou autres avec une entreprise commerciale ou je reçois une rémunération, des redevances ou des octrois de recherche d'une entreprise commerciale en lien avec le contenu de cette présentation :

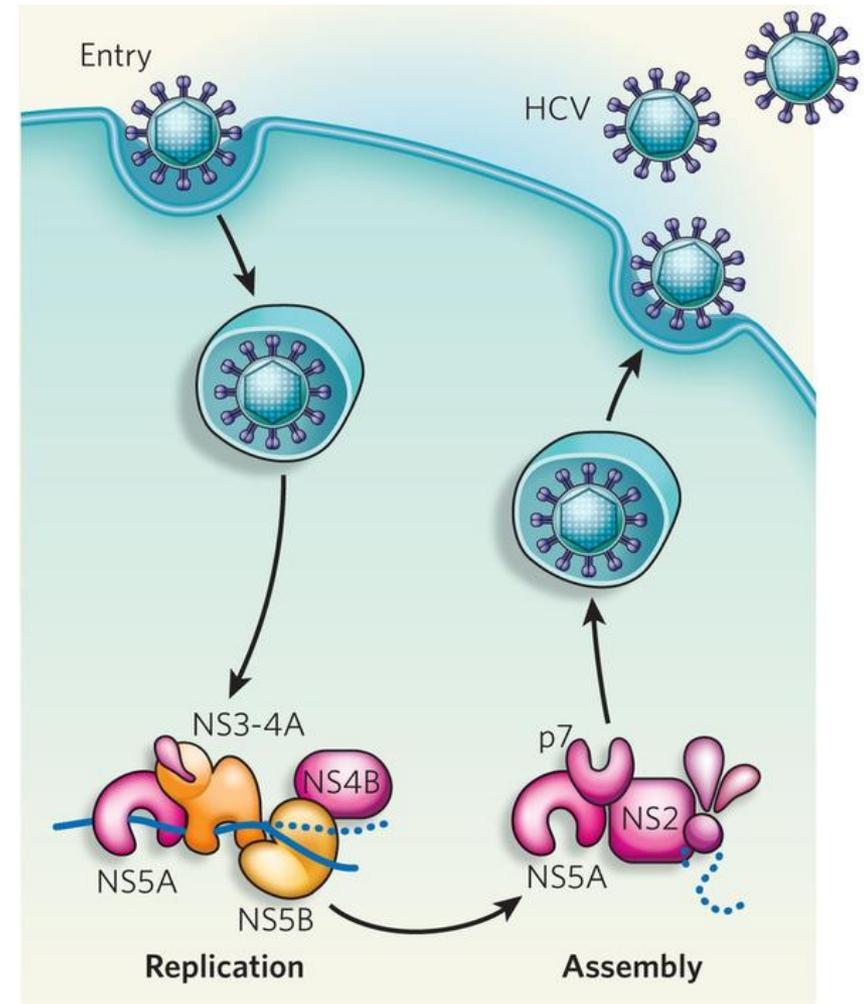
Noms des entreprises	Type d'affiliation (Subvention, honoraires, conférenciers, actionnariat majoritaire, autres...)	Date
Gilead	Conférencière	2017
Merck	Conférencière	2017
Abbvie	Recherche	2016

Objectifs

- Savoir comment dépister et effectuer le suivi et/ou la référence des patients à risque d'être porteurs du virus de l'hépatite C
- Nommer les nouvelles molécules pour le traitement de l'hépatite C et celle en développement
- Identifier les patients qui seraient candidats au traitement
- Discuter brièvement des conclusions des études réalisées auprès des personnes utilisatrices de substances en traitement
- Décrire les caractéristiques importantes pour la collaboration entre les services pour les conditions gagnantes de la prise en charge

Hépatite C

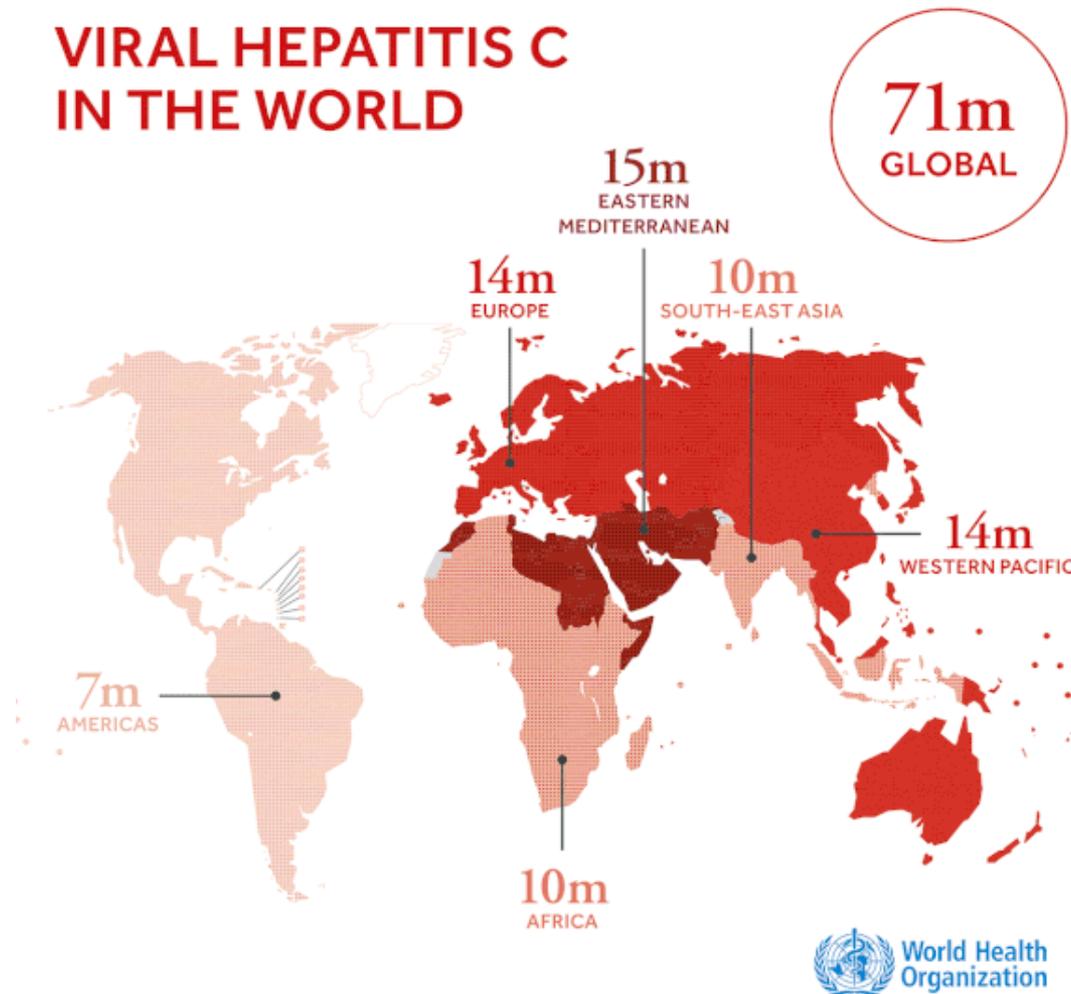
- Virus à ARN
- Anti-HCV
 - Séroconversion 3 semaines à 3 mois
- ARN HCV
 - détectable après 2-3 semaines post exposition



Source : Murray, C. L., & Rice, C. M. (2010). Hepatitis C: An unsuspected drug target. *Nature*, 465(7294), 42-44.

Epidémiologie

VIRAL HEPATITIS C IN THE WORLD



Source: OMS: Global hepatitis report, 2017

Centre intégré
universitaire de santé
et de services sociaux
du Centre-Sud-
de-l'Île-de-Montréal

Québec

Répartition des génotypes dans le monde

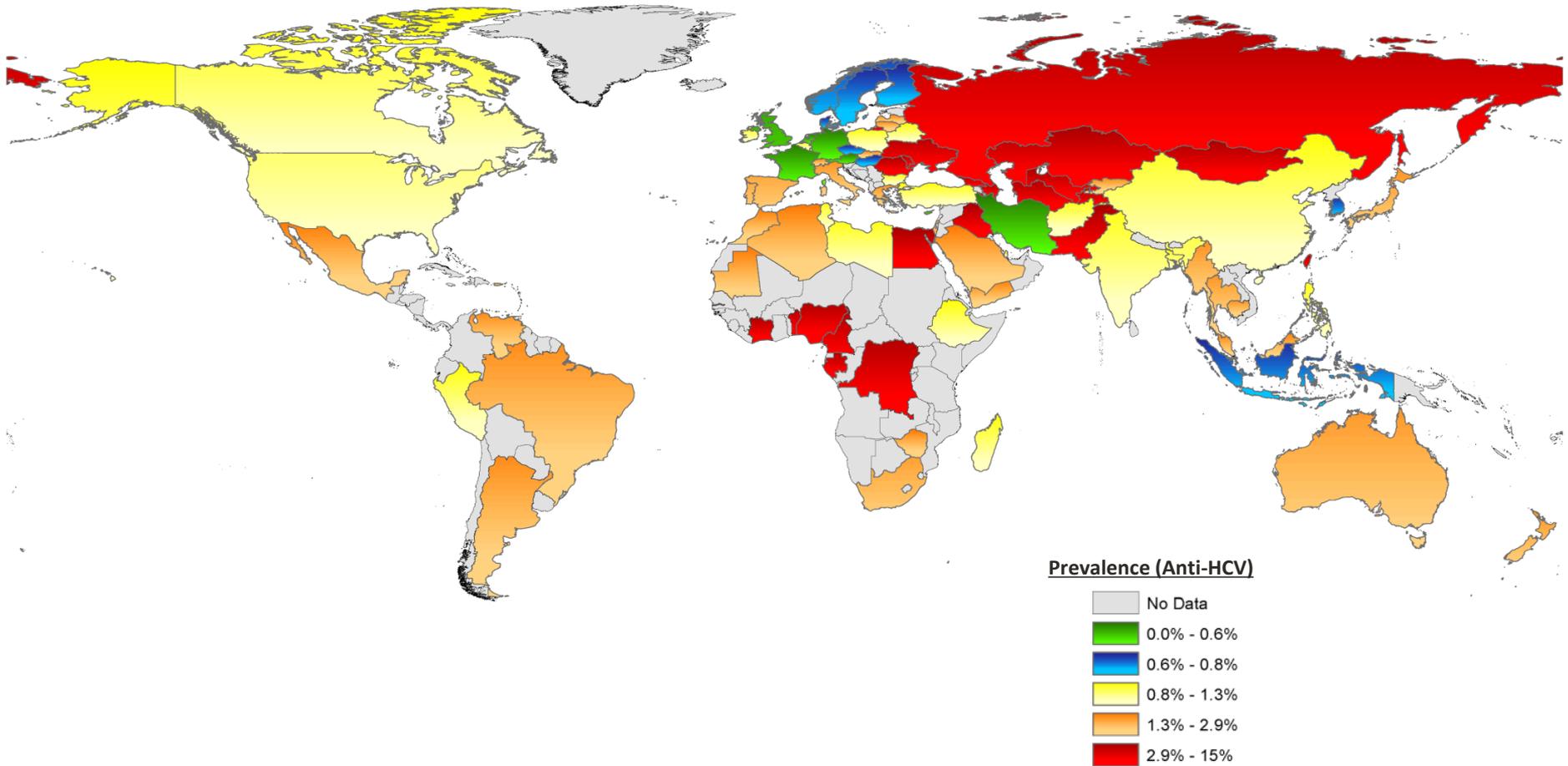


Gower, E et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus. *Journal of Hepatology* 2014

Centre intégré
universitaire de santé
et de services sociaux
du Centre-Sud-
de-l'Île-de-Montréal

Québec 

Epidémiologie, prévalence anti HCV



Source: Center for disease analysis
<http://centerforda.com/downloads.htm>

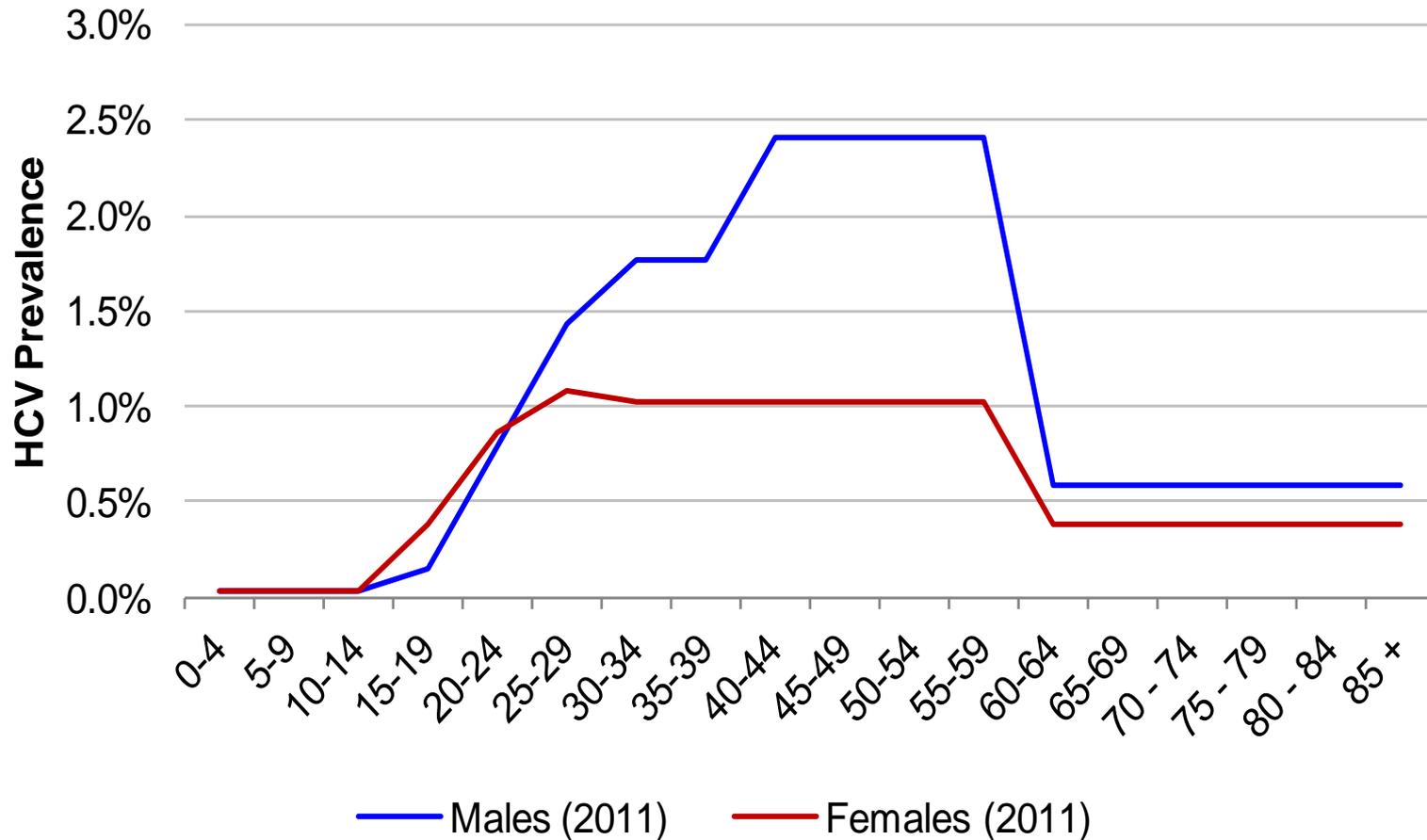
Centre intégré
universitaire de santé
et de services sociaux
du Centre-Sud-
de-l'Île-de-Montréal

Québec

Au Canada

- Prévalence de l'infection chronique : 0,64-0,71%
- Séropositivité : 1% population canadienne
- 44% non diagnostiqués
- Prévalence la plus importante: cohorte née 1955-1959
- Entre 54 % et 70 % des infections par le VHC déclarées entre 2005 et 2010 étaient dues à l'usage de drogues injectables
- Prévalence du VHC de 1 sur 4 chez les détenus sous responsabilité fédérale (2005-2012)

Répartition des cas selon l'âge et le sexe au Canada 2011



Myers R, et al. *Can J Gastroenterol Hepatol*
2014;28(5):243-50

Centre intégré
universitaire de santé
et de services sociaux
du Centre-Sud-
de-l'Île-de-Montréal

Québec

Au Québec

- Plus de 40 000 cas d'hépatite C ont été déclarés au Québec depuis 1990
- Prévalence de 0.49%
- Total de 1073 cas déclarés en 2015
- Seulement 6 cas d'hépatite C aigue

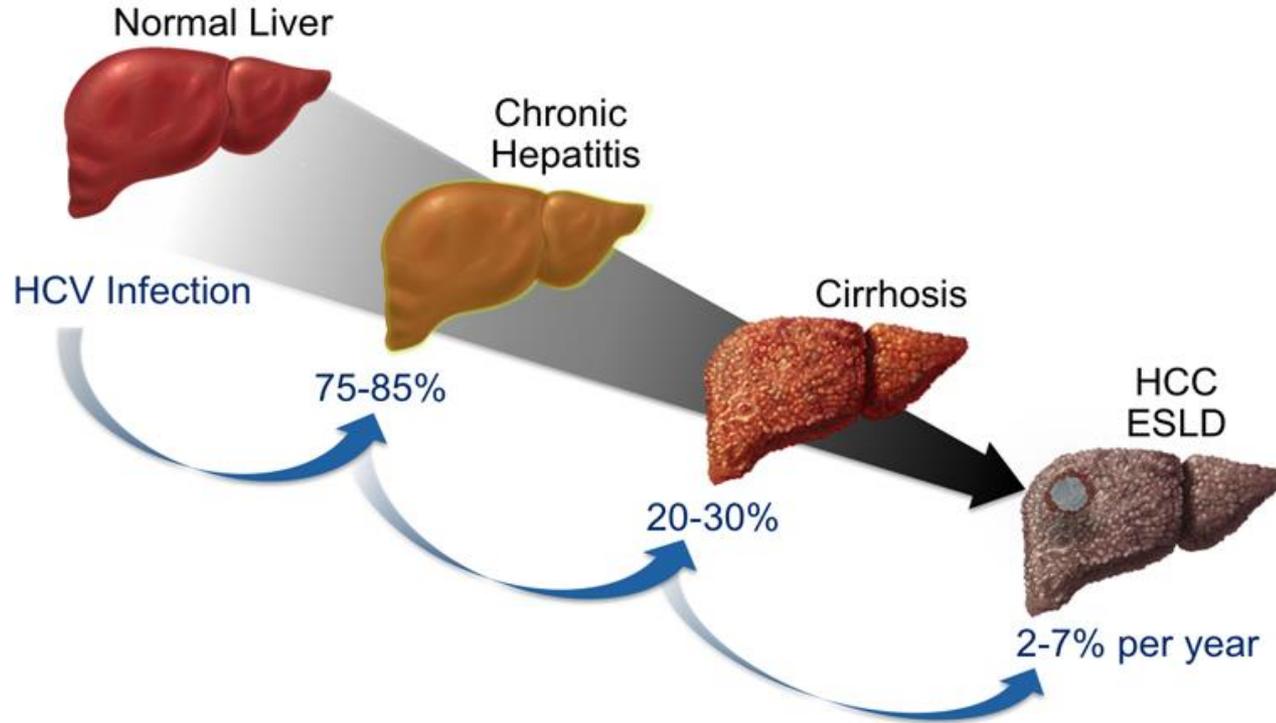
Recommandations canadiennes pour le dépistage hépatite C

- Les individus utilisant actuellement ou ayant des antécédents d'utilisation de drogues injectables
- Les individus ayant été incarcérés
- Les individus qui sont nés, ont voyagé ou ont résidé dans un pays où le VHC est endémique
- Les individus ayant reçu des soins de santé à un endroit où les précautions universelles sont inadéquates
- Les individus ayant reçu une transfusion sanguine, des produits du sang ou une greffe d'organe avant 1992 au Canada

Recommandations canadiennes pour le dépistage hépatite C

- Les patients en hémodialyse
- Les individus ayant été blessés par une aiguille
- Les individus exposés à d'autres risques parfois associés à l'exposition au VHC, comme les pratiques sexuelles à risque élevé, l'itinérance, l'utilisation de drogues intranasales ou par inhalation, le tatouage, le perçage corporel ou le partage d'instruments tranchants ou de matériel d'hygiène personnelle avec une personne atteinte du VHC.
- Quiconque ayant des indices cliniques laissant soupçonner une infection au VHC (et au-delà des facteurs de risque).

Évolution naturelle



- Maladie lentement évolutive
- ≈10-30% cirrhose à 20 ans
- 1-4% hépatocarcinome

Source:

<http://www.hepatitisc.uw.edu/process.php?action=getDoc&ID=34&name.jpg>

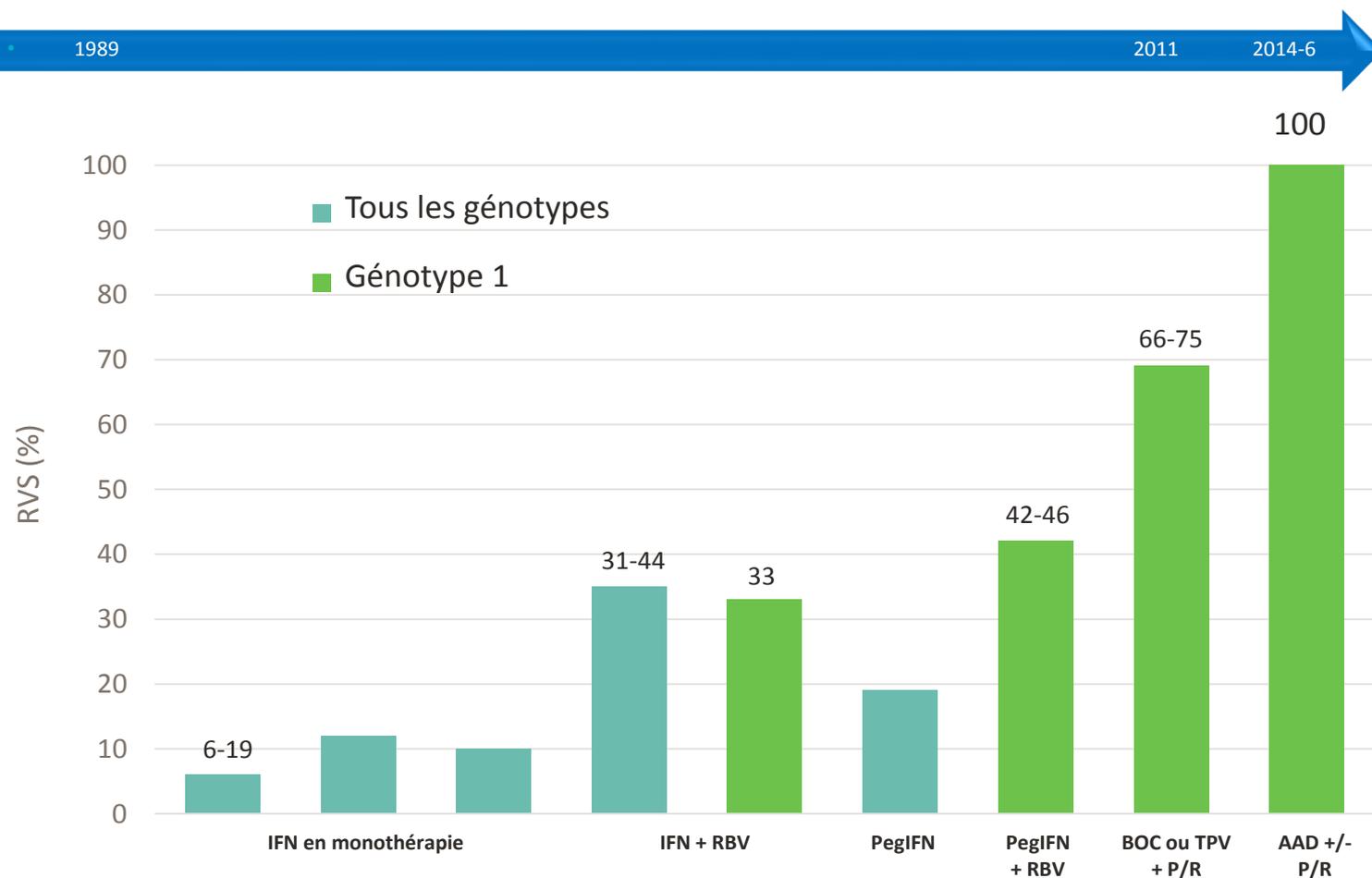
Centre intégré
universitaire de santé
et de services sociaux
du Centre-Sud-
de-l'Île-de-Montréal

Québec 

Historique de l'hépatite C

- Les années 1970: l'hépatite non A non B
- 1989: découverte du virus HCV
- 1992: HCV éliminé des banques de sang
- 2007: la mortalité par hépatite C surpasse celle du VIH aux É-U

Historique du traitement



Effets secondaires de l'interféron

- Myalgies
- Fièvre
- Céphalées
- Nausée
- Perte de poids
- Perte d'appétit
- Myélosuppression (anémie, thrombopénie, leucopénie)
- Réactivation de maladie autoimmunes
- Trouble d'humeur (dépression, psychose)
- Trouble rétiniens
- Rash
- Effets cardiaques
- Dysthyroïdie
- Alopécie

Effets secondaires de la Ribavirine

- Anémie hémolytique
- Rash
- Prurit
- Dyspnée
- Toux
- Tératogène
- Surdose en IRC

Traitements approuvés contre les génotypes 1 à 6 du VHC : Patients atteints de cirrhose ou non

Taux globaux d'éradication de 93 à 99 % (par ordre d'approbation) :

- Génotype 1 :
 - Sofosbuvir + ledipsavir; paritaprévir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir +/- ribavirine; elbasvir + grazoprévir; sofosbuvir + velpatasvir
- Génotype 3 :
 - Sofosbuvir + ribavirin; Sofosbuvir +Daclatasvir, elbasvir + grazoprévir + sofosbuvir; sofosbuvir + velpatasvir
- Pangénotypique : Sofosbuvir+ Velpatasvir

Approuvés par Santé Canada

- Pangénotypique (naïf et échec DAA)
 - Sofosbuvir+Velpatasvir+Voxilaprevir
 - Glecaprevir+Pibrentasvir

Antiviraux à action directe

- Tous administrés par voie orale
- Vérifier les interactions médicamenteuses
- Généralement d'une durée de 12 semaines (de 8-24 sem) parfois en association avec Ribavirine
- Effets secondaires chez environ 20%
 - Fatigue
 - Céphalées
 - Diarrhée
 - Nausées
 - Insomnie
 - Anémie si ribavirine

Critères de remboursement RAMQ

- F2, 3 et 4
- F1 avec facteur de mauvais pronostic:
 - Coinfection VIH ou VHB
 - Stéatose hépatique
 - Manifestations extra hépatiques d'HCV
 - Diabète traité
 - IRC stade 3,4 et 5
 - Femme qui planifie une grossesse dans la prochaine année

La fibrose hépatique

- Traditionnellement, fait par biopsie hépatique
- Gradé de F0-4
- Score histologique Metavir
- Estimé par les méthodes non invasives
 - Élastographie

Élastographie hépatique

- Technique non invasive d'évaluation de fibrose hépatique
- Se fait avec des logiciels d'élastographie intégrés à un appareil d'écho ou le FibroScan
- Échantillonne 1:500 du foie (Bx 1:50000)
- Évalue la dureté du foie par 10 mesures successives
- Résultat en kPa transposé sur une charte selon l'étiologie d'atteinte hépatique: grader de F0-4
- Prends 5-10 min
- Sans douleur

FibroScan

FibroScan

TECHNOLOGIE

La palpation quantitative par élastométrie

- 1 Le FibroScan utilise une technologie de rupture pour quantifier la fibrose hépatique : l'élastométrie.
- 2 Une impulsion mécanique à la surface de la peau détermine dans le foie la propagation d'une onde élastique dont la vitesse est mesurée par ultrasons.
- 3 La vitesse de cette onde est déterminée par la dureté du milieu qu'elle traverse.
- 4 Celle du foie est directement corrélée au degré de fibrose : plus le foie est dur, plus la fibrose est sévère.

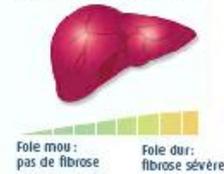
CONFORT

Absence de risque pour le patient

- 1 L'examen est totalement non-invasif.
- 2 L'examen est parfaitement indolore.
- 3 Il n'y a aucun effet secondaire.



PALPATION QUANTITATIVE



Sonde à ultrasons montée sur un système vibrant appliquée à la surface de la peau

Durée maximum de l'examen : 5 minutes

APPLICATION

Meilleure prise en charge thérapeutique

- 1 Le diagnostic peut être élargi aux sujets à risque pour lesquels la biopsie n'est pas prescrite comme les hémophiles, ou aux patients qui la refusent comme les toxicomanes ou les alcoolodépendants.
- 2 Le suivi est renforcé : l'examen, dont le résultat est instantané, peut être réalisé autant de fois que nécessaire.
- 3 Le diagnostic n'est pas perturbé par un traitement ou par une pathologie associée.

SANTÉ PUBLIQUE

Prévention accrue et réduction des dépenses

- 1 Des campagnes de dépistage de la cirrhose dans la population générale sont désormais possibles.
- 2 Le coût de l'examen est très faible :
 - pas de consommable,
 - pas d'hospitalisation,
 - pas d'infrastructure dédiée.

Centre intégré
universitaire de santé
et de services sociaux
du Centre-Sud-
de-l'Île-de-Montréal

Québec

Traitement chez les patients avec consommation

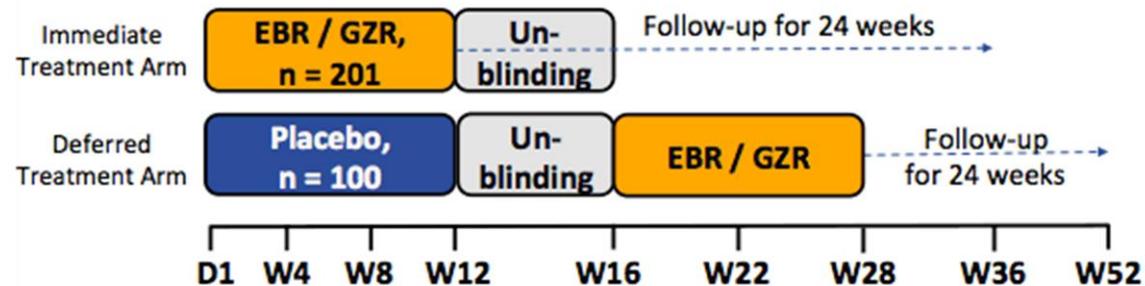
- Alcool n'a pas d'impact négatif sur l'efficacité du traitement
- Les utilisateurs actifs de drogues sont à risque de transmettre l'infection
- Risque de réinfection 1-5% par année
- Importance d'une prise en charge globale car à risque de réinfection même si guérison complète

C-EDGE CO-STAR

TRIAL DESIGN

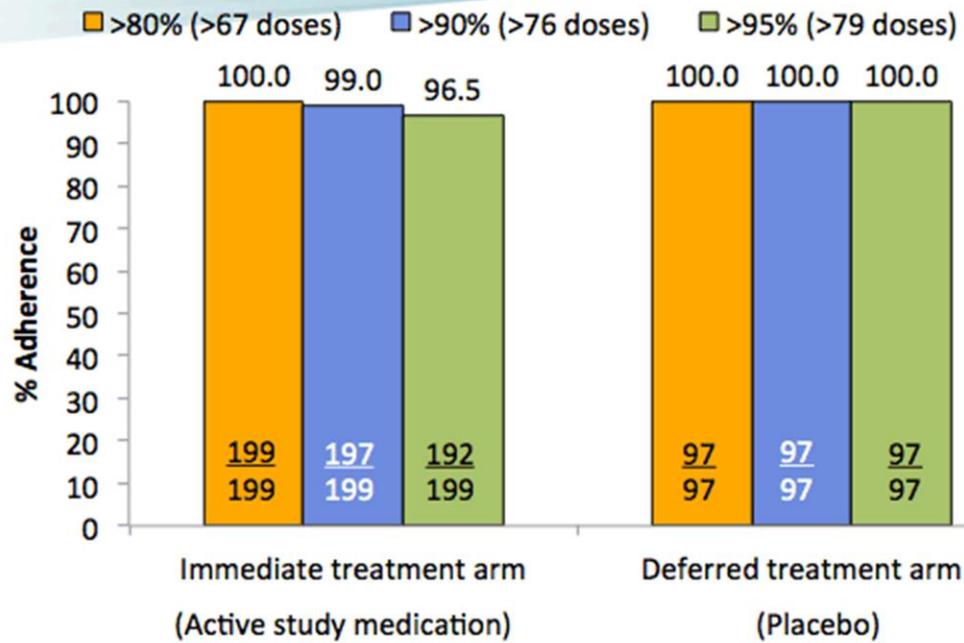
AASLD 2015
San Francisco

- Phase 3, randomized, parallel-group, placebo-controlled, double-blind trial
- Treatment naïve, GT1, 4, 6; mixed genotypes of 1, 4, and 6 allowed
- On opiate agonist therapy (OAT) for at least 3 months, and consistently kept at least 80% of scheduled appointments while on OAT
- Goal of 20% with cirrhosis and may be co-infected with HIV



ADHERENCE

AASLD 2015
San Francisco



PERCENTAGE OF PATIENTS WHO MISSED DOSES OF STUDY MEDICATION

AASLD 2015
San Francisco

Number of missed doses	Number (%) of Patients with Number of Missed Doses	
	Immediate treatment arm (n=199)	Deferred treatment arm (n=97)
0	153 (76.9)	80 (82.5)
1	23 (11.6)	8 (8.2)
2	8 (4.0)	6 (6.2)
3	8 (4.0)	0
4	1 (0.5)	3 (3.1)
5	0	0
6	2 (1.0)	0
7	1 (0.5)	0
8	1 (0.5)	0
9	0	0
10	0	0
11	2 (1.0)	0
≥12	0	0

96.5%

96.9%

15

Résultats

- SVR 12: 91.5% et 89.5%
- 18 patients sur 301 avec réinfection à 24 semaines de suivi post traitement

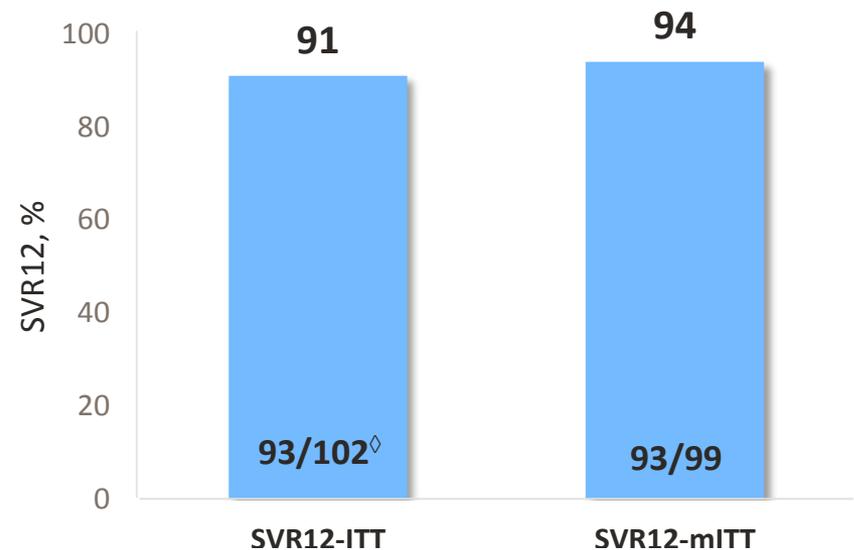
SOF/VEL in Patients with HCV and Recent Injecting Drug Use

International Phase 2, open-label study of 103 patients with recent injection drug use and HCV GT 1–6 who received SOF/VEL for 12 weeks

Baseline Demographics

	SOF/VEL n=103
Age <40 years, n (%)	25 (24)
Male, %	72
F4 Fibrosis stage (METAVIR)*	9 (9)
GT 1 / 2 / 3 / 4, %	35 / 5 / 58 / 2
OST and injecting drug use (in the last month)	
No OST, no injecting	12 (12)
No OST, injecting	33 (32)
OST, no injecting	15 (15)
OST, injecting	43 (42)

SVR12



ITT analysis includes all patients who should have reached SVR12 time-point by data extraction. mITT : analysis excludes individuals with an ETR but no SVR12 assessment yet (n=3)

[◇]1 patient with died due to overdose and excluded from ITT

*At study screening

Inclusion criteria: Age >18 years, HCV GT1-6, recent injection drug use (last 6 months), compensated liver disease, and informed written consent.

Organisation des soins en Estrie

- Traitement de l'hépatite C prescrit en clinique externe de l'hôpital par infectiologie ou gastroentérologie pour la majorité des patients
- Pour les patients avec une problématique récente ou active de consommation: clinique externe au CRDE
- Support de 2 infirmières

Conclusion

- Les traitements de l'hépatite C ont des taux d'efficacité très élevés et ce sans effets secondaires graves
- La clé du succès est dans l'observance au traitement et une prise en charge globale

Bibliographie

- Agence de la santé publique du Canada: Rapport sur l'hépatite B et l'hépatite C au Canada 2014.
<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/publications/diseases-and-conditions/report-hepatitis-b-c-canada-2014-fra.pdf>
- Agence de la santé publique du Canada. L'hépatite C au Canada. Rapport de surveillance 2005-2010. Ottawa: ASPC, 2011.
- Portrait des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) au Québec : année 2015 (et projections 2016).
- Gower, E., Estes C., Hindman, S., Razavi-Shearer, K., Razavi, H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus. Journal of Hepatology 2014

Bibliographie

- Myers RP et al. Burden of Disease and Cost of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Canada. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* Volume 28 (2014), Issue 5, Pages 243-250
- Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendation on hepatitis C screening for adults. *CMAJ* 2017 April 24;189:E594-604
- Dore GJ et al. Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2016;165:625-34.
- Grebely J et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir in people with chronic hepatitis C virus infection and recent injecting drug use: the SIMPLIFY study. *Journal of Hepatology.* 2017; 66:513.
- Grebely J et al. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *International Journal of Drug Policy.* 2015;25:1028-1035.