ACTUALITÉS 2017/RÉFLEXIONS 2018

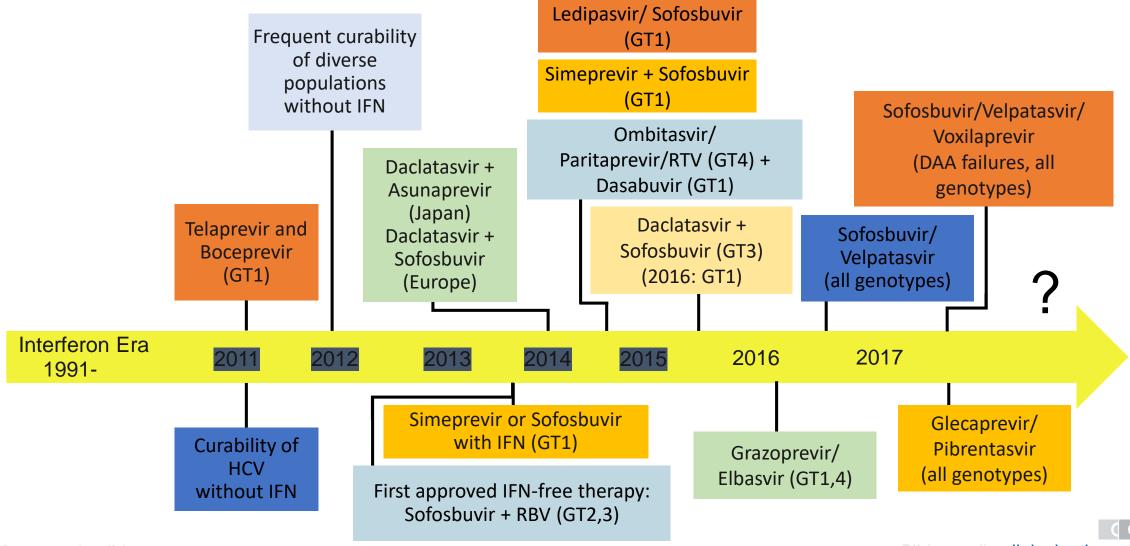
SAVOIR POUR AGIR

ET

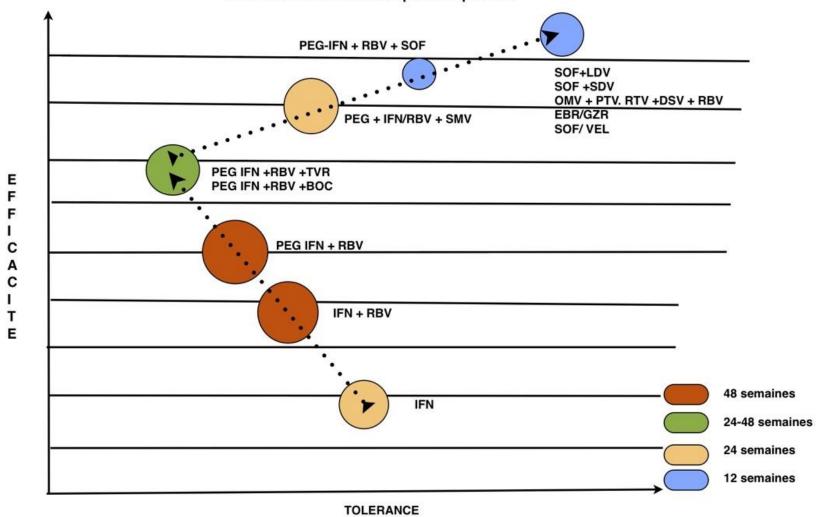
AGIR POUR SAVOIR

HÉPATITE C

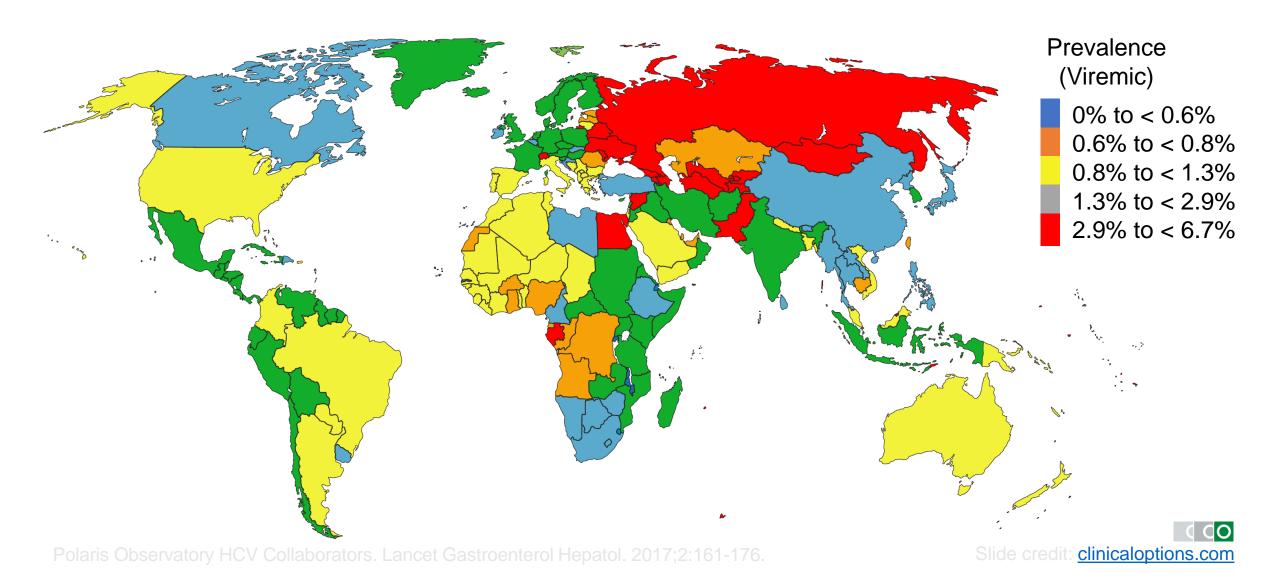
The Evolution of HCV Therapy



Evolution des traitements pour l'hépatite C

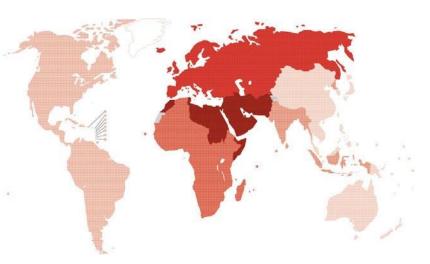


On estime à 70 Millions de personnes vivant avec le VHC



Actualisation épidémiologique et perspectives OMS : Global Hepatitis Report 2017

- Actualisation des données épidémiologiques du VHC
 - Plus de 1 750 000 nouvelles infections en 2015 (absence d'hémovigilance et risque parentéral lié à l'usage de drogues)
 - 1 % de la population mondiale infectée par le VHC (71 millions)
 - 2,3 millions de sujets co-infectés VIH/VHC

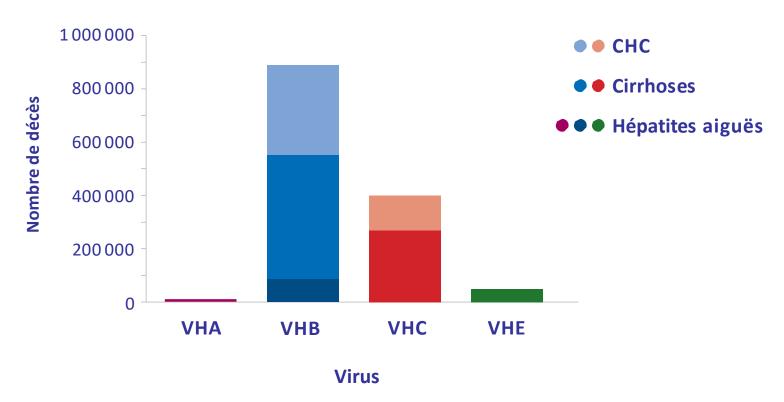


Incidence of HCV infection

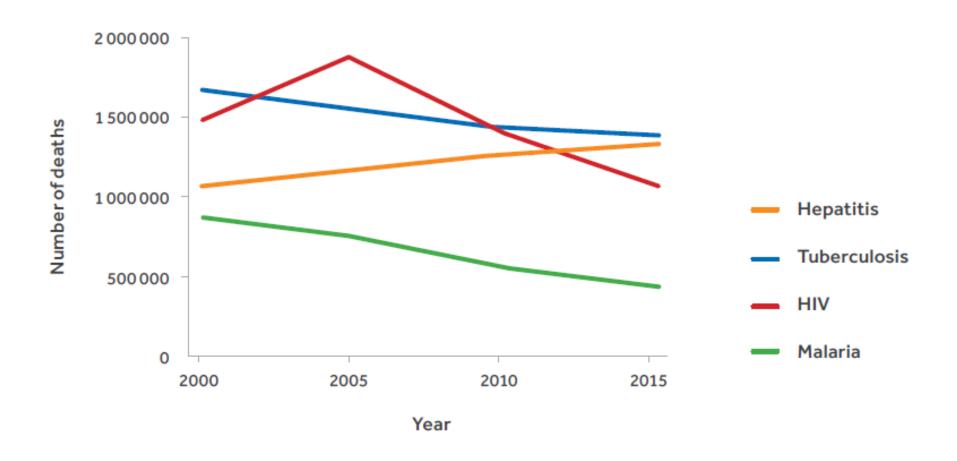
		Incidence rate (per 100 000)		Total number (000)	
WHO region	Map key	Best estimate	Uncertainty interval	Best estimate	Uncertainty interval
Afrique	•	31,0	22,5–54,4	309	222–544
Amériques	(ii)	6,4	5,9–7,0	63	59–69
Moyen Orient	•	62,5	55,6–65,2	409	363-426
Europe	•	61,8	50,3-66,0	565	460-603
Asie du Sud-Est	0	14,8	12,5–26,9	287	243-524
Ouest Pacifique	0	6,0	5,6–6,6	111	104–124
Total		23,7	21,3-28,7	1 751	1 572–2 120

Actualisation épidémiologique et perspectives OMS : Global Hepatitis Report 2017

- Mortalité attribuable aux hépatites virales en 2015
- 720 000 décès par cirrhose
- 470 000 décès par carcinome hépatocellulaire
- Augmentation de 22 % depuis 2000

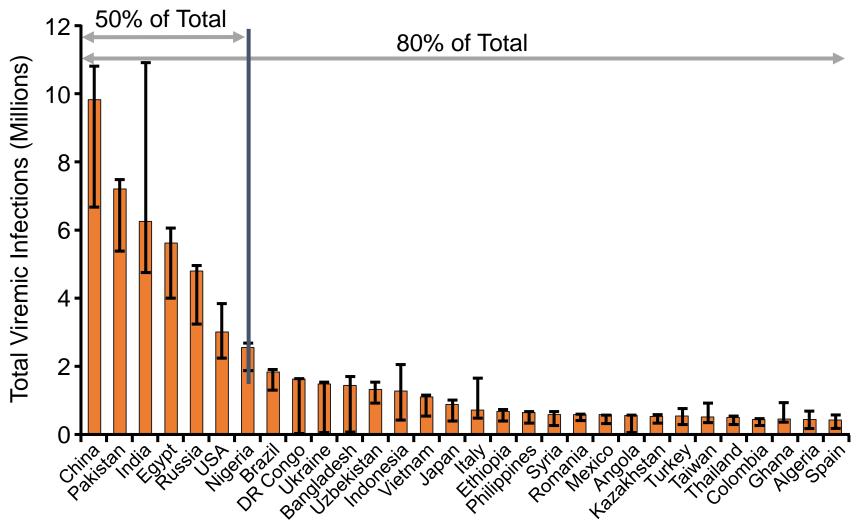


Global annual mortality from hepatitis, HIV, tuberculosis and malaria, 2000–2015:unlike HIV, tuberculosis and malaria, the trend in mortality from viral hepatitis is increasing



Source: WHO global health estimates (Global Health Estimates 2015: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2015. Geneva: World Health Organization; 2016.)

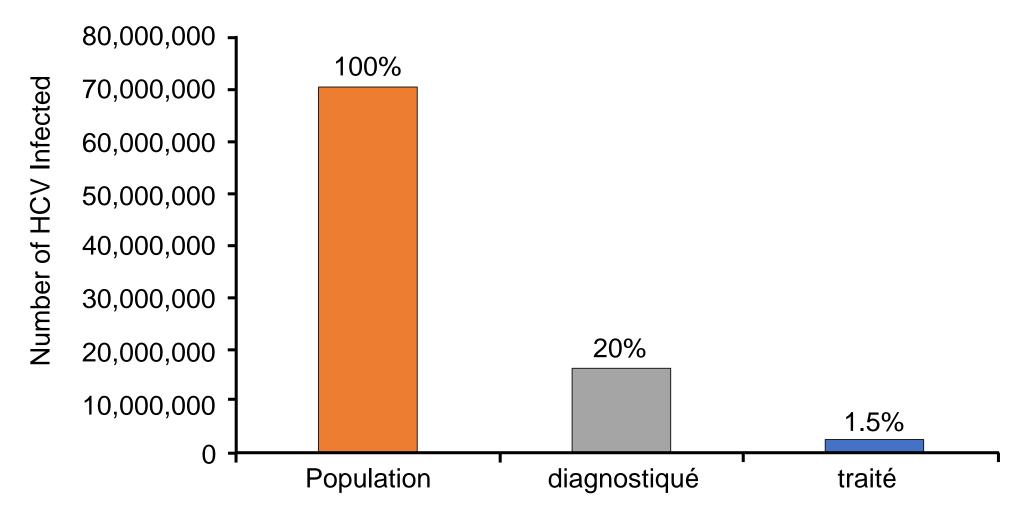
30 Pays représentent plus de 80% des Infections VHC





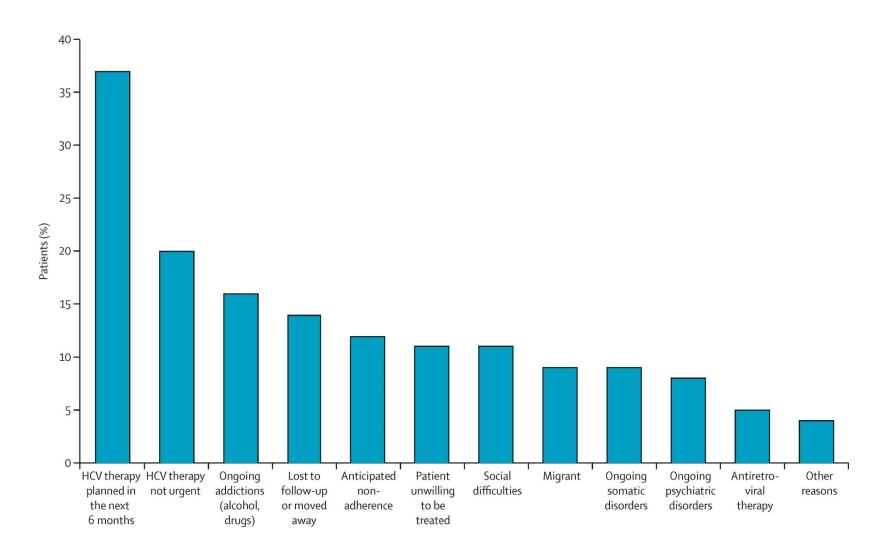


Estimation Globale de la Cascade de prise en charge VHC





Principaux motifs d'absence de traitement anti-VHC chez 183 VIH/VHC suivies dans la cohorte ICONE Nord-Est avec ARN du VHC positif et n'ayant pas encore été traitées par AAD en juin 2016



VHC et Parkinson: association fortuite?

• Méta-analyse des études évaluant le risque de maladie de Parkinson en fonction du statut VHC (5 études – 323 974 patients)

				Odds ratio		Odds	s ratio	
Etude ou sous-groupe	log (OR)	SE	poids	IV, Random, IC 95	% Année	IV, Rando	m, IC 95 %	
Wu et al.	0,3293	0,1335	21,3 %	1,39 (1,07-1,81)	2015			
Tsai et al.	0,2546	0,1002	36,7 %	1,29 (1,06-1,57)	2015		_	
Kim et al.	0,6678	0,3306	3,6 %	1,95 (1,02-3,73)	2016		-	
Golabi et al.	0,0802	0,1617	14,7 %	1,08 (0,79-1,49)	2017			
Pakpoor et al.	0,4121	0,1258	23,8 %	1,51 (1,18-1,93)	2017			
Total (IC 95 %)			100 %	1,35 [1,19-1,52]			•	
Hétérogénéité : Tau ² = 0,00 ; 0	Chi ² = 4,13, d	f = 4 (p =	: 0,39) ; (0,2	0,5 1	2	5
						noins de e Parkinson	VHC : p maladie de	

- Analyse des cohortes administratives américaines (347 052 patients VHC+ vs 715 220 contrôles aléatoires)
 - VHC+ vs VHC- : RR : 1,62 [1,45 1,82]
 - VHC traités AAD vs VHC non traités : RR : 0,60 [0,33-1,06]
 - VHC traités IFN vs VHC non traités : RR : 0,92 [0,47-1,77]
- → Association statistique entre VHC et maladie de Parkinson
- → Pas d'influence significative des traitements du VHC (IFN ou AAD)

HÉPATITE B

L'imiquimod augmente l'efficacité vaccinale anti-VHB chez les patients hémodialysés

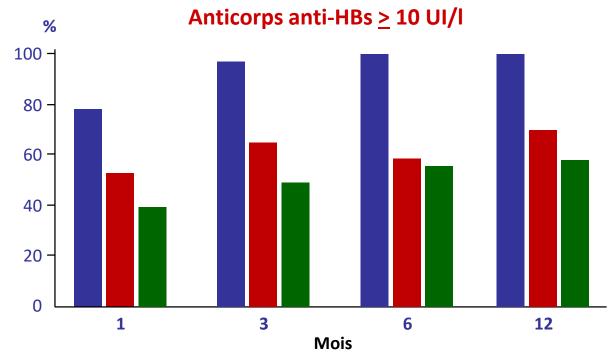
4 doses de vaccin Sci-B-Vac
(0, 1, 3, 6 mois)

Vaccin 10 μg ID + imiquimod (n = 32)

Vaccin 10 μg ID + placebo (n = 31)

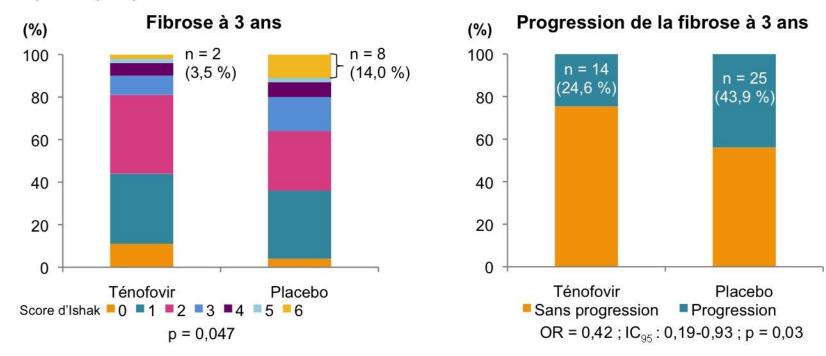
Vaccin 10 μg IM + placebo (n = 31)

Mois 1, 3, 6 : p < 0,01 Mois 12 : p = 0,02



L'administration locale d'imiquimod 5 min avant l'injection intradermique du vaccin Sci-B-Vac 10 μg augmente la protection vaccinale des patients hémodialysés à 12 mois

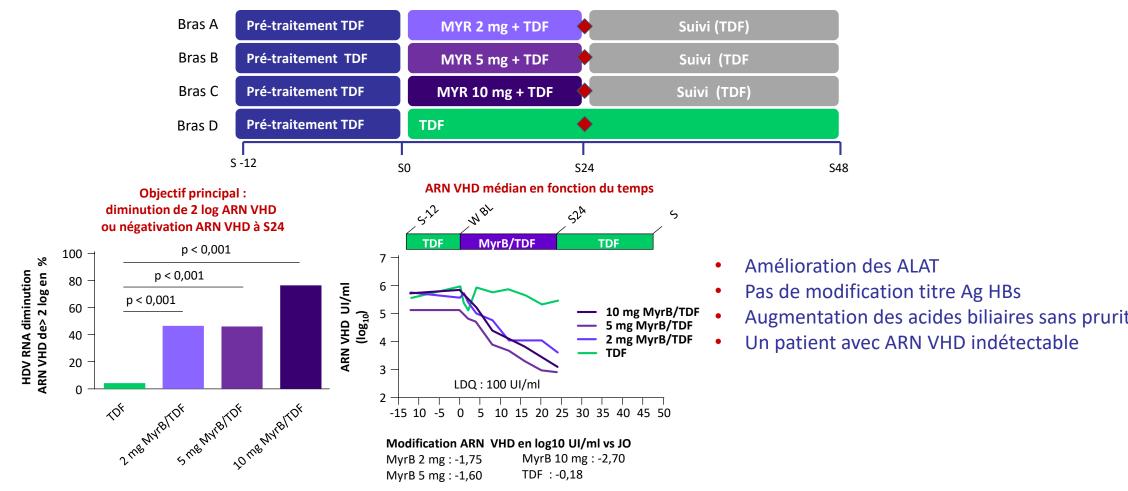
- Étude randomisée versus placebo
- 114 patients non cirrhotiques (hommes: 81 %; âge: 45 ans; Ag Hbe+: 21 %;
 ADN: 5,4 log d'Ul/ml)
 - ALAT < 2N
 - Biopsie hépatique à 3 ans



→ Le ténofovir diminue la progression de la fibrose chez les patients atteints d'une hépatite B non sévère, suggérant son intérêt dans cette population

Hépatite Delta : Myrcludex B + TDF

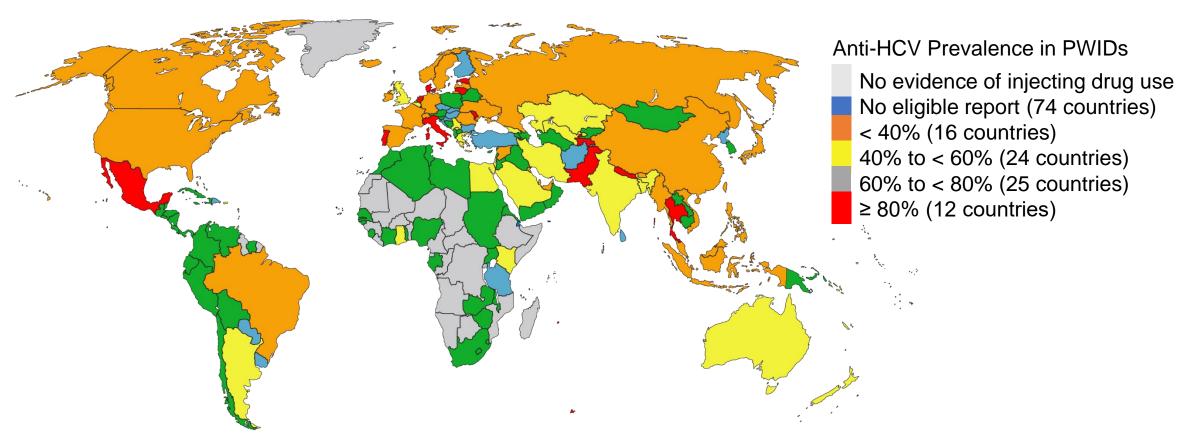
- Myrcludex B : inhibiteur d'entrée du VHB
- Étude phase 2b



→ Résultats encourageants, mais on attend le suivi post-traitement

USAGE DE DROGUE

Pourcentage d'injecteur de drogue porteur du VHC



- In most developing countries, injection drug use is primary source of new infections
- HCV treatment must be coupled with harm reduction measures to reduce total infections



Programme d'Échanges de Seringues (PES) et TSO en prévention de la transmission VHC chez les UDI (1/4)

• Méta-analyse d'études observationnelles et interventionnelles évaluant l'accès à un programme d'échange de seringues et/ou d'OST parmi les UD sur l'incidence du VHC: 28 études retenues (21 publiées, 7 non publiées) / Amérique du nord (13), Royaume-Uni (5), autre européenne (4), Australie (5), Chine (1)

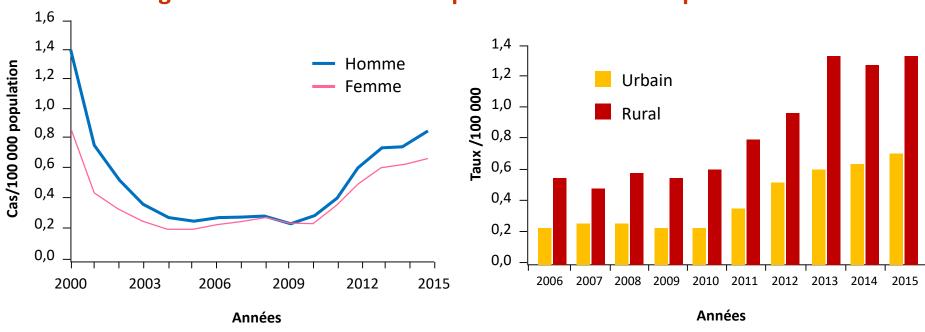
Impact des différentes stratégies

			TSO + PES		
	TSO	PES	TSO + Faible niveau PES	TSO + Haut niveau PES	
Etudes	12	7	4	4	
Nombre de participants	6 361	-	3 071	3 356	
Nombre de VHC	1 030	-	449	518	
% réduction du risque de transmission du VHC	50 %	66 %	24 %	71 %	

La stratégie la plus efficace de prévention de la transmission du VHC = **Association** (TSO + haut niveau PES)

Augmentation des infections par le VHC en Amérique du Nord due à l'épidémie d'UDI d'opioïdes antalgiques (1/2)

Augmentation des infections par le VHC en Amérique du Nord



- 31 000 nouvelles infections en 2015
- Touchant préférentiellement les blancs de 20 à 29 ans, vivant en zone rurale avec un sexe-ratio 1:1
- Responsable également d'une augmentation du nombre de décès par overdose

Diminuer le passage à l'injection

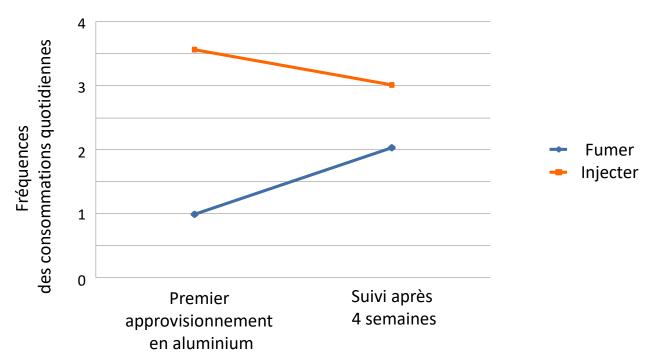
- Les données américaines montrent que les UDI en zone rurale aux USA sont initiés à l'injection :
 - pour 30 % par internet (vidéos mais qui souvent montrent comment atteindre la veine mais pas comment faire un shoot propre)
 - pour 60 % par un ami ou une relation
- Le projet évalue une formation des UDI actifs par des pairs, afin de les inciter à éviter :
 - de parler de façon positive de l'injection
 - de s'injecter devant un non injecteur
 - de montrer à un injecteur comment s'injecter
 - d'aider un UD non injecteur lors de la 1ère injection
- Évaluation par auto-questionnaires
- Résultat :

 de 72 % des passages à l'injection des UD non injecteurs

Réduire l'injection de drogue en proposant de la fumer : Etude pilote Ecossaise

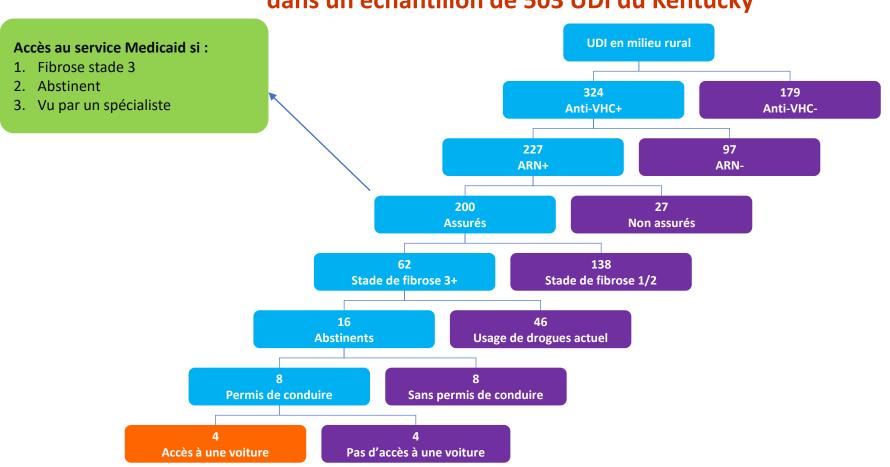
- Étude écossaise sur un nouveau programme de réduction des risques : proposer à des usagers, un programme d'échange de seringue contre du matériel pour fumer l'héroïne (feuille d'aluminium)
- Parmi les 54 injecteurs passant à l'aluminium, 45 ont été suivis pendant 4 semaines.

Comportements des usagers après 4 semaines



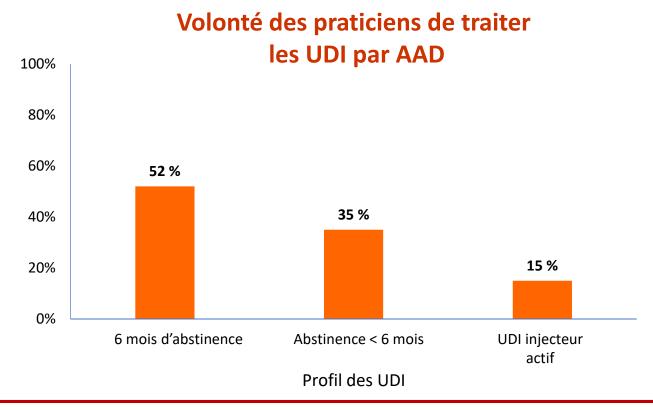
Exemple des barrières pour l'accès aux AAD chez les UDI en milieu rural

Éligibilité au traitement de l'hépatite C dans un échantillon de 503 UDI du Kentucky



Traitement des UDI: il faut convaincre les prescripteurs aussi!

Enquête de pratiques réalisée auprès de prescripteurs d'AAD aux Etats-Unis



 Pour mémoire toutes les recommandations de prise en charge du VHC préconisent le traitement des UDI quelque soit l'importance de leur addiction

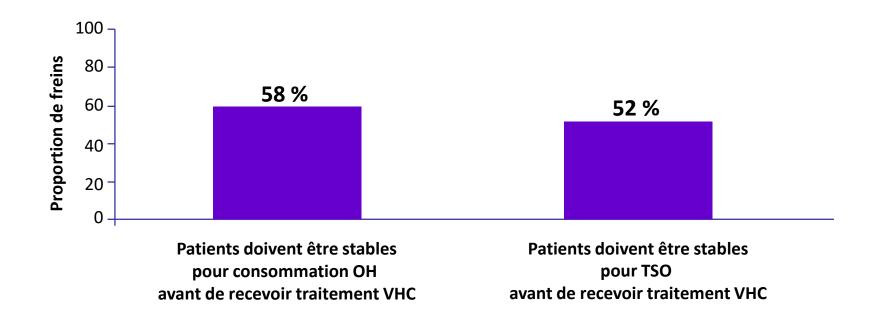
Les freins au parcours de soins chez les patients VHC sous TSO (1)

• Enquête internationale chez 203 praticiens

Caractéristiques de	Total (n = 203)	
Type de service	Centre de substitution	31 (15 %)
	Clinique d'addiction	77 (38 %)
	Service traitant patients sous TSO (traitement substitutif opiacé)	41 (20 %)
	Autre institution traitant patients sous TSO	54 (26 %)
Localisation	Métropole majeure (> 500 000)	82 (40 %)
	Zone urbaine (> 100 000 et < 500 000)	59 (29 %)
	Banlieue ou grande ville (> 100 000)	26 (13 %)
	Petite ville (> 30 000 et < 100 000)	27 (13 %)
	Rurale ou petite ville (< 30 000)	9 (4 %)
Région	Etats-Unis	82 (40 %)
	Europe	92 (45 %)
	Canada/Australie	29 (14 %)
Spécialité	Addictologue	43 (21 %)
	Psychiatre addictologue	40 (20 %)
	Psychiatre	58 (29 %)
	Médecin généraliste/médecin interniste	53 (26 %)
	Autre	9 (4 %)

Les freins au parcours de soins chez les patients VHC sous TSO (2)

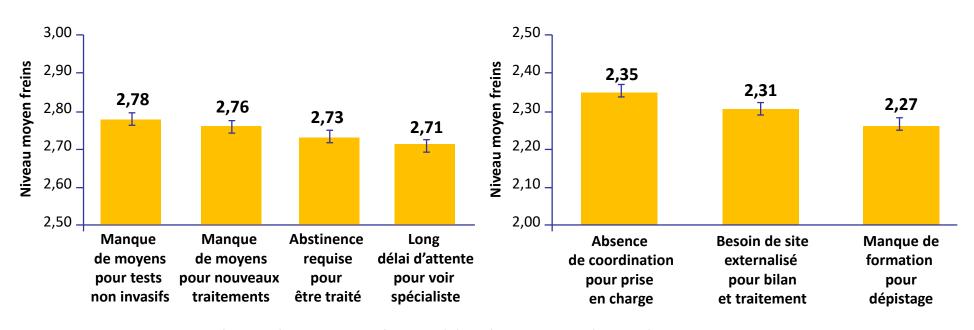
Freins au dépistage et au traitement



→ Il faut intensifier l'éducation des médecins

Les freins au parcours de soins chez les patients VHC sous TSO (3)

Freins au dépistage, à l'évaluation et au traitement des systèmes de santé

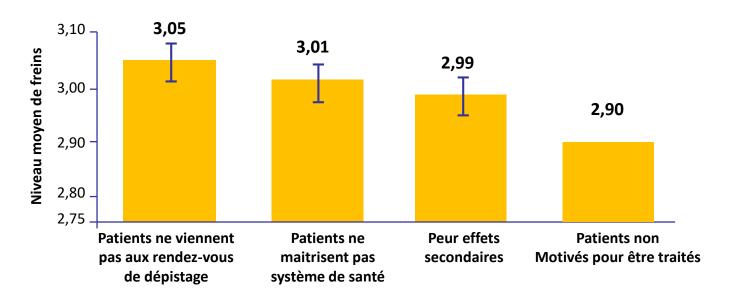


Echelle de cotation : 1 = pas de frein, 2 = frein minime, 3 = frein modéré, 4 = frein majeur, 5 = frein extrême

- > Nombreux problèmes de ressources humaines et de parcours de soin
- → La solution : traiter les patients par les ressources médicales de proximité ?

Les freins au parcours de soins chez les patients VHC sous TSO (4)

Freins des patients (évalués par les médecins) au dépistage à l'évaluation et au traitement



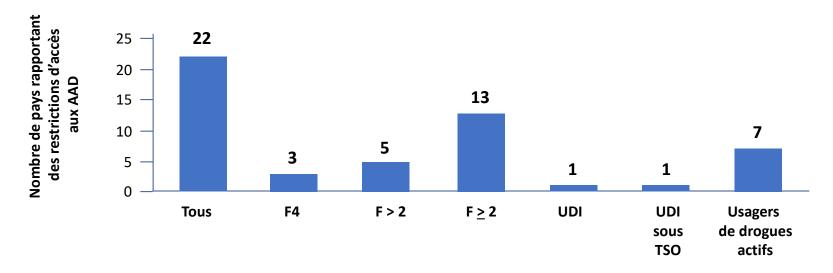
Echelle de cotation : 1 = pas de frein, 2 = frein minime, 3 = frein modéré, 4 = frein majeur, 5 = frein extrême

→ Il faut intensifier l'éducation de la population sur le VHC

États des lieux des politiques européennes de prise en charge du VHC (1)

- Étude européenne répétée en 2013 et 2016 par questionnaires en ligne adressés à 38 organisations de santé publique concernées par les UDI; 33 pays européens
 - 16 questions sur les politiques et recommandations pour le traitement du VHC
- Pour 31 pays, les restrictions d'accès aux AAD pour le VHC étaient :

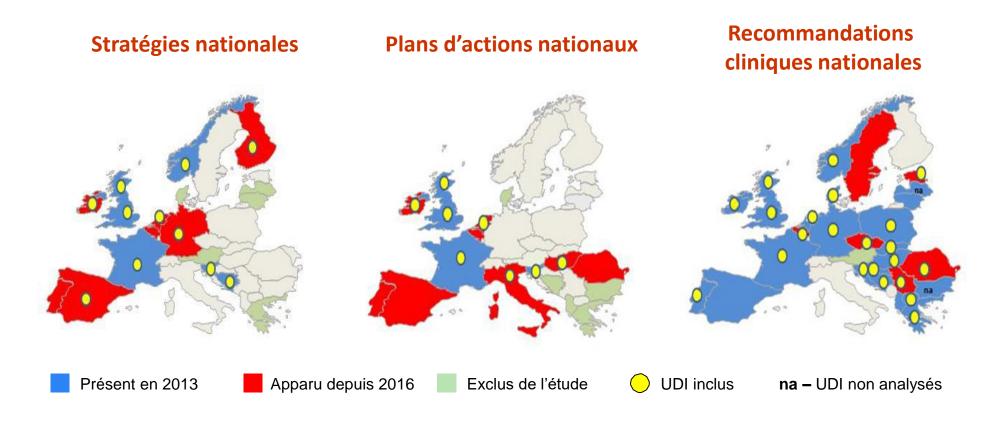
Critères de restriction d'accès ou d'exclusion au traitement



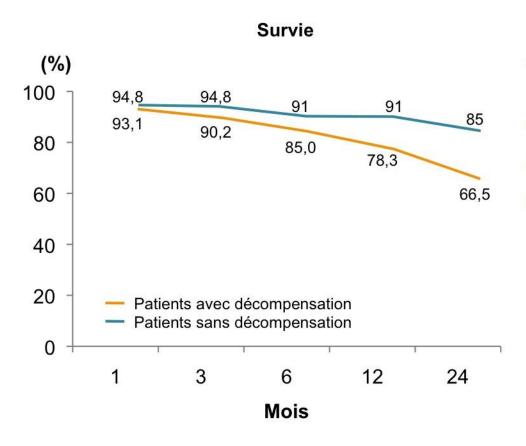
 Des progrès ont été réalisés entre 2013 et 2016. Cependant, malgré les recommandations internationales, les UDI restent exclus du traitement dans quelques pays

États des lieux des politiques européennes de prise en charge du VHC (2)

• Présence rapportée au niveau national de stratégies, plans d'actions et recommandations cliniques en 2013 et 2016



ALCOOL



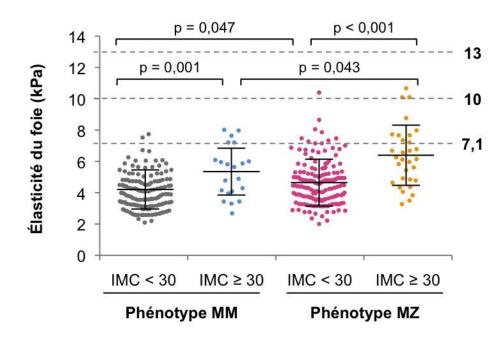
- 134 patients atteints d'une hépatite alcoolique prouvée histologiquement
- Score de Maddrey < 32
- Décès liés au foie : 73 % des cas
- Facteurs prédictifs de décès
 à 2 ans : albumine (OR = 0,93 ;
 p = 0,04) et absence de sevrage
 (OR = 4,21 ; p = 0,01)

→ Les patients atteints d'une hépatite alcoolique non sévère ont un risque de décès de 10 à 15 % à 6 mois, augmentant à plus de 30 % à 2 ans chez ceux ayant une maladie initialement décompensée

2 cohortes européennes

- Cohorte de sujets hétérozygotes MZ (n = 176) et cohorte contrôle sans mutation (n = 176)
- Cohorte de sujets atteints d'une stéatose hépatique (n = 643) ou ayant un mésusage d'alcool (n = 2 462)
- Prévalence des atteintes hépatiques parmi les hétérozygotes MZ, impact du phénotype MZ sur le développement d'une atteinte hépatique chez les sujets ayant une stéatose ou un mésusage d'alcool

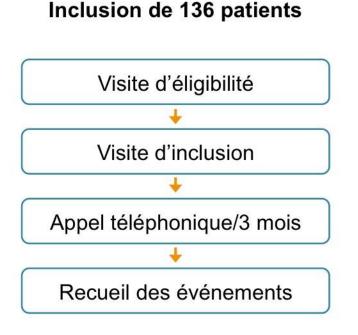
Élasticité hépatique en fonction du phénotype de l'α1-AT et de l'IMC

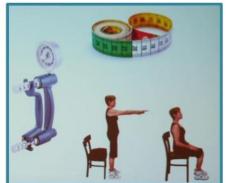


- → Le phénotype MZ est associé à un risque plus élevé de maladie hépatique
- → Chez les patients ayant une stéatose ou un mésusage d'alcool, le phénotype MZ est associé à un risque accru de cirrhose
- → Une surveillance hépatique pourrait être proposée à ces patients

- Objectif : déterminer les facteurs prédictifs d'EH et de chute chez des patients atteints d'une cirrhose compensée
- Étude prospective observationnelle



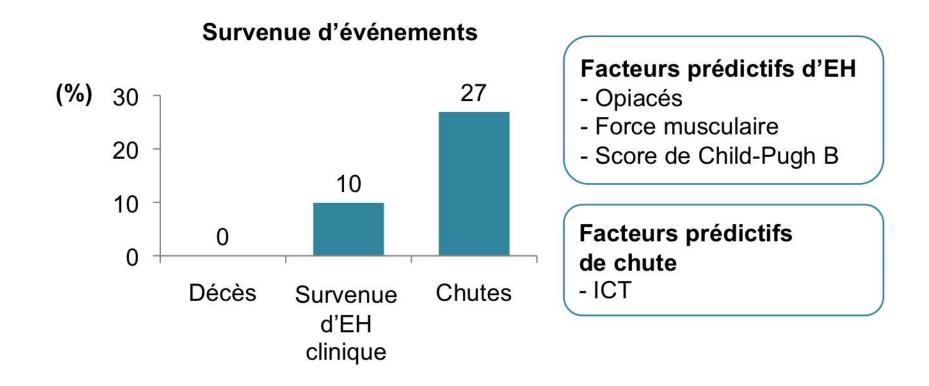




Test cognitif ICT (Inhibitor Control Test)



Facteurs prédictifs d'encéphalopathie hépatique clinique : attention à rechercher la sarcopénie et la prise d'opiacés ! (2)

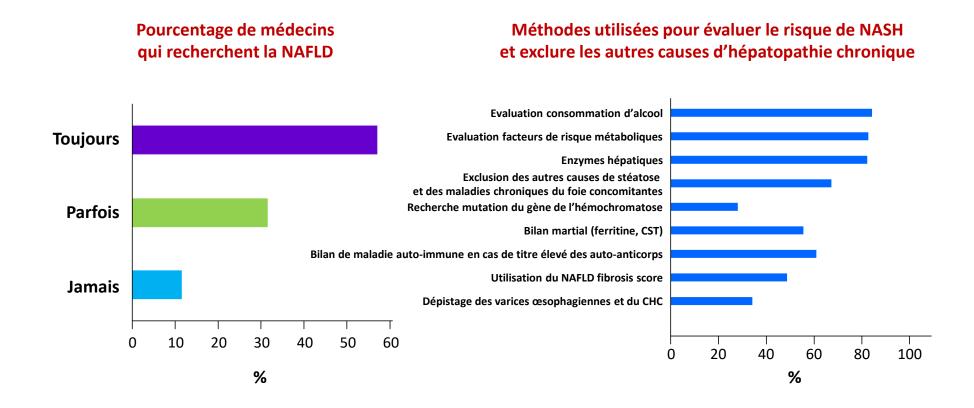


→ La sarcopénie et la prise d'opiacés, ainsi que la sévérité de la cirrhose étaient des facteurs prédictifs d'EH clinique

NASH

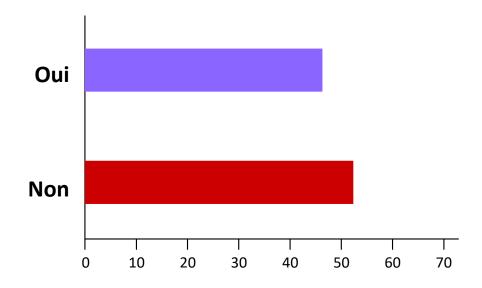
La NASH: une entité encore mal connue! (1)

Questionnaire rempli par 396 médecins aux USA (hépato-gastroentérologues, endocrinologues, internistes, radiologues, médecins généralistes...)



La NASH, une entité encore mal connue! (2)

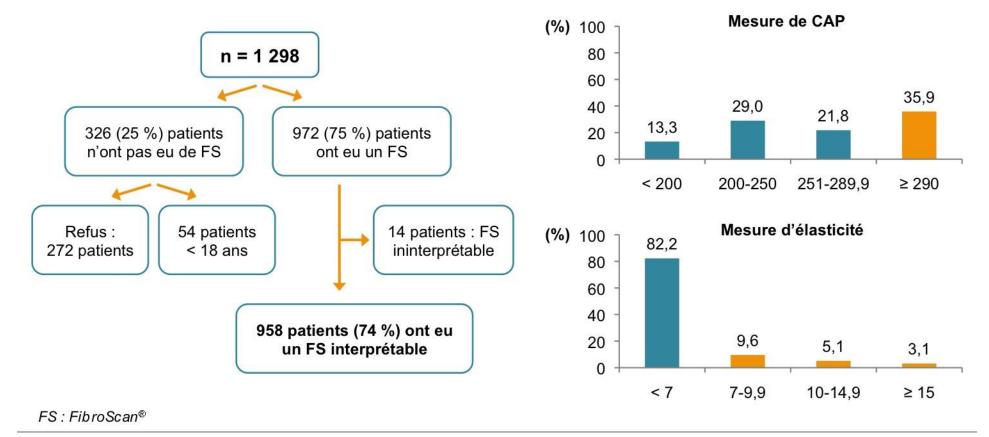
 58 % des médecins ne savaient pas que des essais thérapeutiques dans la NASH étaient en cours

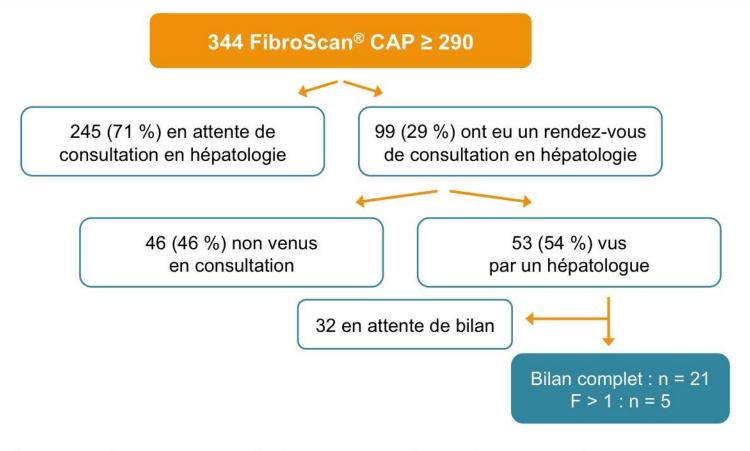


- Suite à ces résultats, un programme éducatif a été mis en place avec la création de 50 emails vidéo envoyés en 3 vagues à 21 649 médecins installés à 50-100 miles des sites où les essais thérapeutiques étaient ouverts.
- 3 902 médecins ont participé à ce programme éducatif. Les investigateurs des essais cliniques ont constaté une augmentation de 20 % de leur recrutement.

Dépistage de la stéatopathie métabolique par le généraliste : une preuve de concept (1)

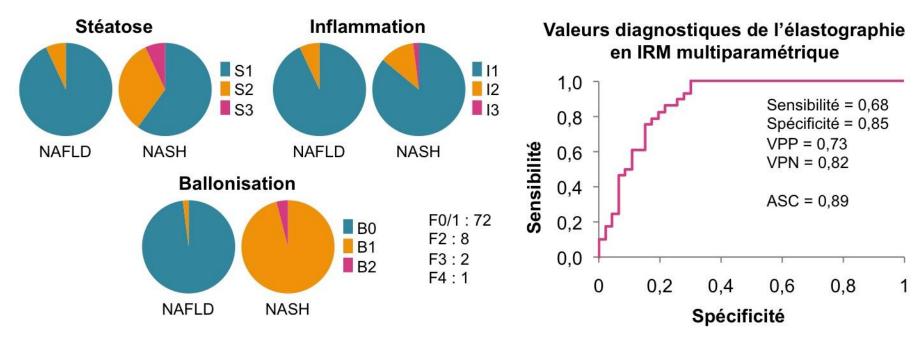
- Objectifs : déterminer (1) la prévalence de la fibrose et de la stéatose en population générale ; (2) la proportion de patients qui ont besoin d'être référés à un spécialiste
- Méthode : mesure d'élasticité du foie par FibroScan® (FS) offert à tous les patients se présentant dans un centre de soins entre mars 2017 et juin 2017





- → Dans cette étude de dépistage par le généraliste, une stéatose était retrouvée dans plus d'un tiers des cas alors que > 90 % des patients avaient des tests hépatiques normaux
- → Seuls 15 % des patients à risque de NASH ont consulté un spécialiste, ce qui souligne la difficulté à dépister cette pathologie dans une si grande population à risque

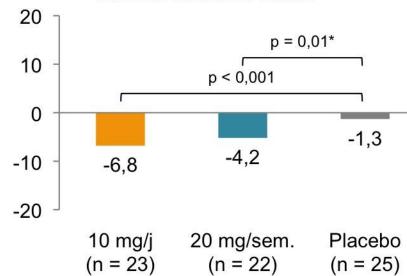
- 83 patients obèses ayant une chirurgie bariatrique (femmes : 75 %, âge moyen : 47 ans, IMC : 47 kg/m², NASH histologique : 44 %)
- Technique d'élastographie par IRM multiparamétrique



- L'IRM prédit la sévérité des lésions inflammatoires avec 73 % bien classées,
 24 % sous-estimées et 3 % surestimées
- → Cette technique d'élastographie par IRM multiparamétrique pourrait remplacer la biopsie hépatique pour le diagnostic des lésions précoces de NASH

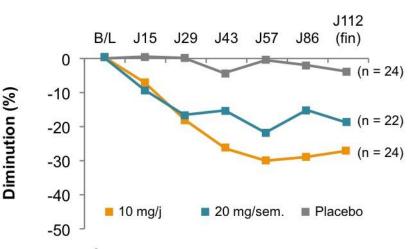
Diminution de la stéatose (IMC)

- Critères d'inclusion
 - Stéatohépatite prouvée histologiquement avec fibrose F1-F3 ET
 - Stéatose à plus de 10% en IRM (MRI-PDFF)
 Critères de jugement principal : baisse de la stéatose en IRM

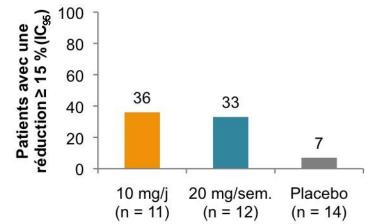


 Tolérance bonne, aucun événement indésirable considéré comme grave

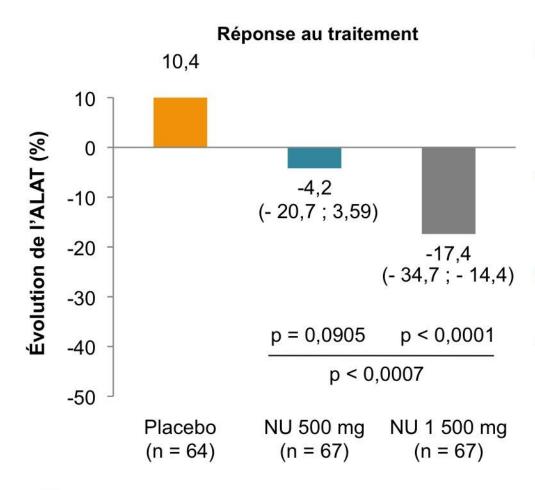
Évolution des transaminases



Évolution de l'élastométrie (ERM)



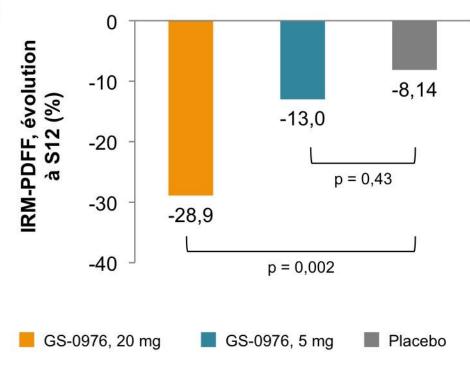
→ L'administration de l'agoniste FGF21 BMS-986036 améliore la stéatose et réduit la cytolyse chez les patients atteints d'une stéatohépatite non alcoolique



- Critères d'inclusion
 - Stéatose (échographie, IRM, CAP ou biopsie)
 - ALAT > 0,8N
- Baisse non significative de l'élastométrie dans le bras 1 500 mg/j
- Augmentation modérée du cholestérol LDL sous traitement
- Tolérance clinique bonne

L'acide nor-ursodésoxycholique à la dose de 1 500 mg/j améliore les transaminases dans la stéatopathie métabolique

- Critères d'inclusion
 - Stéatose > 8 % en IRM (MRI-PDFF) et ERM > 2,5 kPa ou biopsie montrant une NASH avec fibrose F1-F3
- Baisse significative de la stéatose en IRM
- Pas de baisse de l'élastométrie (ERM ou FibroScan®)
- Pas de baisse des transaminases sous traitement
- Augmentation des triglycérides sous traitement (effet indésirable attendu de la molécule), à évaluer à plus long terme
- Tolérance clinique satisfaisante



→ L'inhibition de l'ACC dans le foie par le GS-0976 entraîne une amélioration de la stéatose sur des critères non invasifs