

3^e édition

AFRAMED

VIH / HÉPATITES

CASABLANCA

du 27 | sept
au 29 | 2019



Bilan de l'utilisation des antiviraux à action direct

28 septembre 2019

AFRAMED / Casablanca

Marc Bourlière

Hôpital Saint Joseph

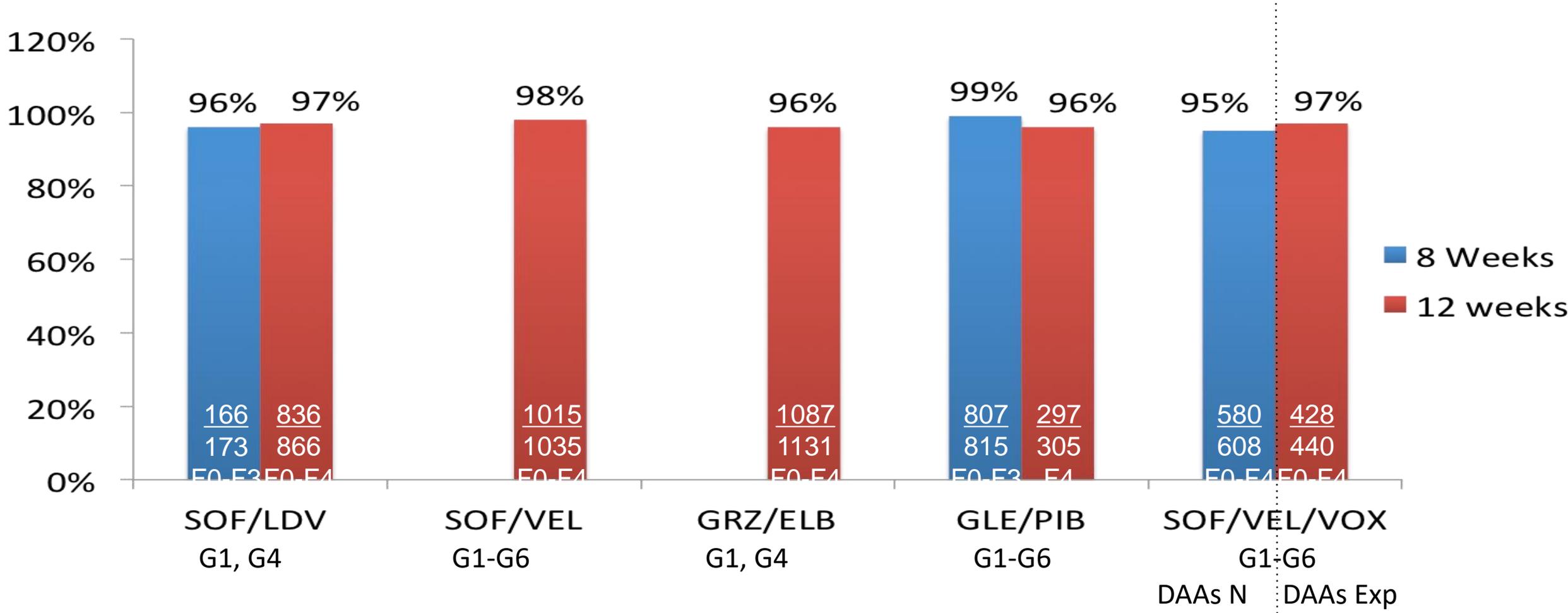
Marseille



Conflits d'intérêts

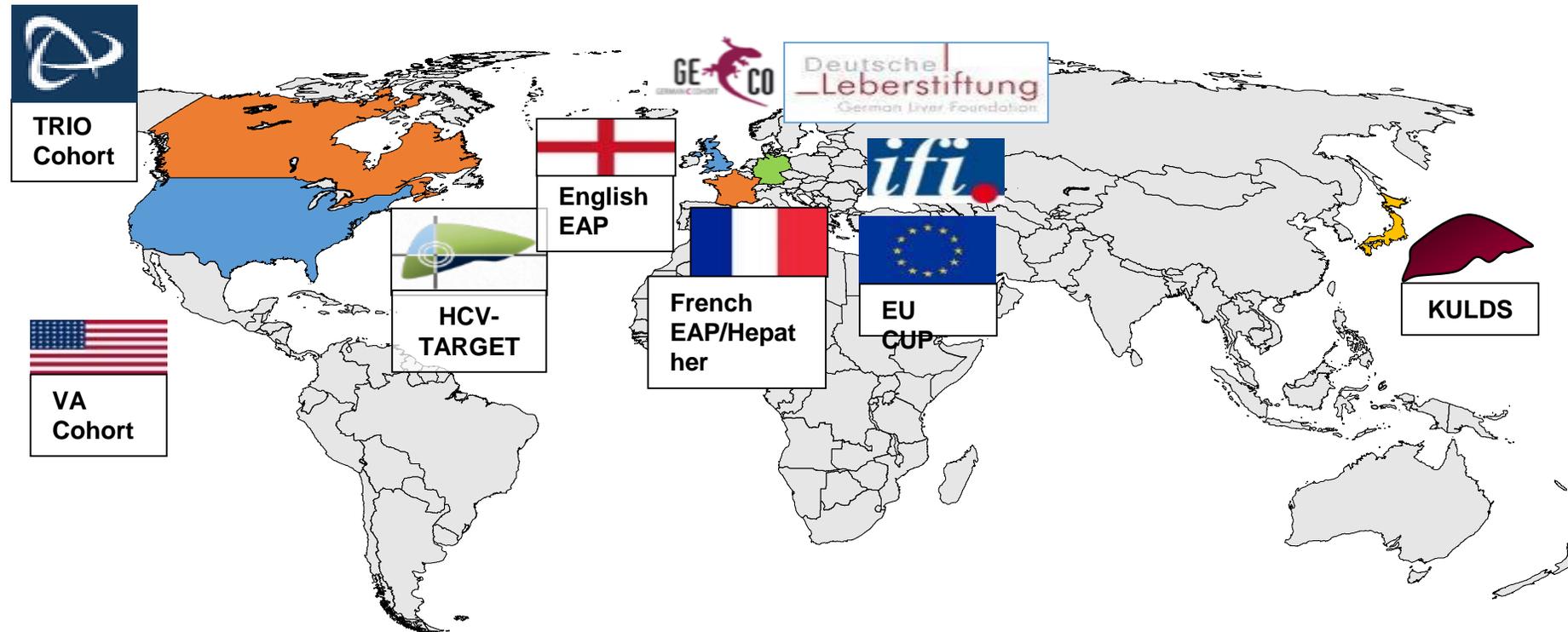
- Consultant : Schering-Plough, Merck, Janssen, Gilead, Boehringer Ingelheim, BMS, Novartis, Roche, AbbVie, GSK, Vertex, Idenix, Intercept,
- Orateur : Roche, Schering-Plough, Merck, Janssen, Gilead, BMS, AbbVie, Intercept

Obtenir une RVS n'est plus un problème !



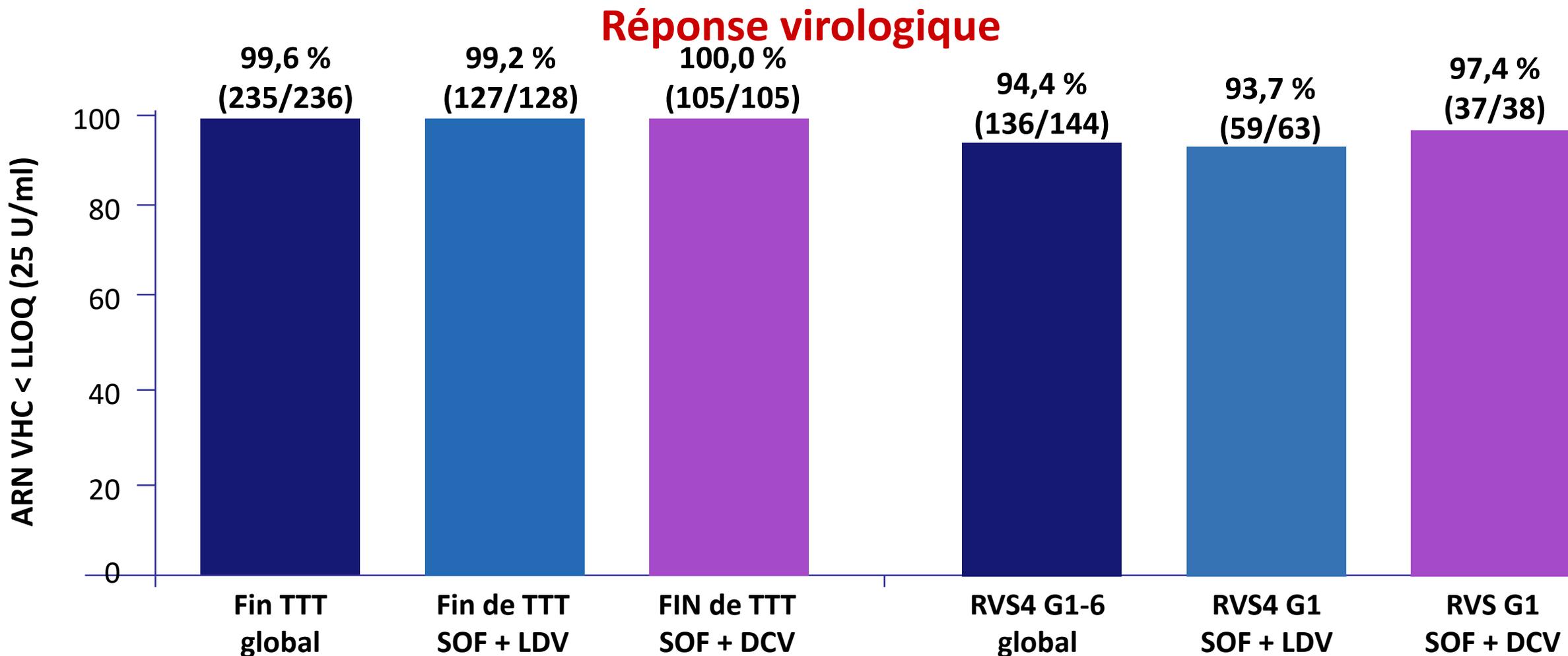
Lawitz E et al EASL 2017; Abs THU-273. Afdhal N et al. NEJM 2014;370: 1889-98. Afdhal N et al. NEJM 2014; 370: 1483-93, Kowdley KU et al. NEJM 2014; 370: 1979-88. Agarwal K et al EASL 2016;: SAT-295. Feld JJ et al NEJM 2015; 373: 2599-607. Komatsu TE et al. Gastroenterology 2016. Puoti M et al. EASL 2017; SAT-233. Gane EJ et al. AASLD 2017 abs 73. Roberts SK et al EASL 2017; SAT-280., Bourlière M et al . NEJM 2017: 376: 2134-2146

Les cohortes de patients traités dans la « vraie vie » ont atteint l'objectif de RVS > 95%



EU CUP (Compassionate Use Programme) includes Austria, Germany, Norway, Sweden, The Netherlands and UK.
EAP: Early Access Programme; KULDS: Kyushu University Liver Disease Study

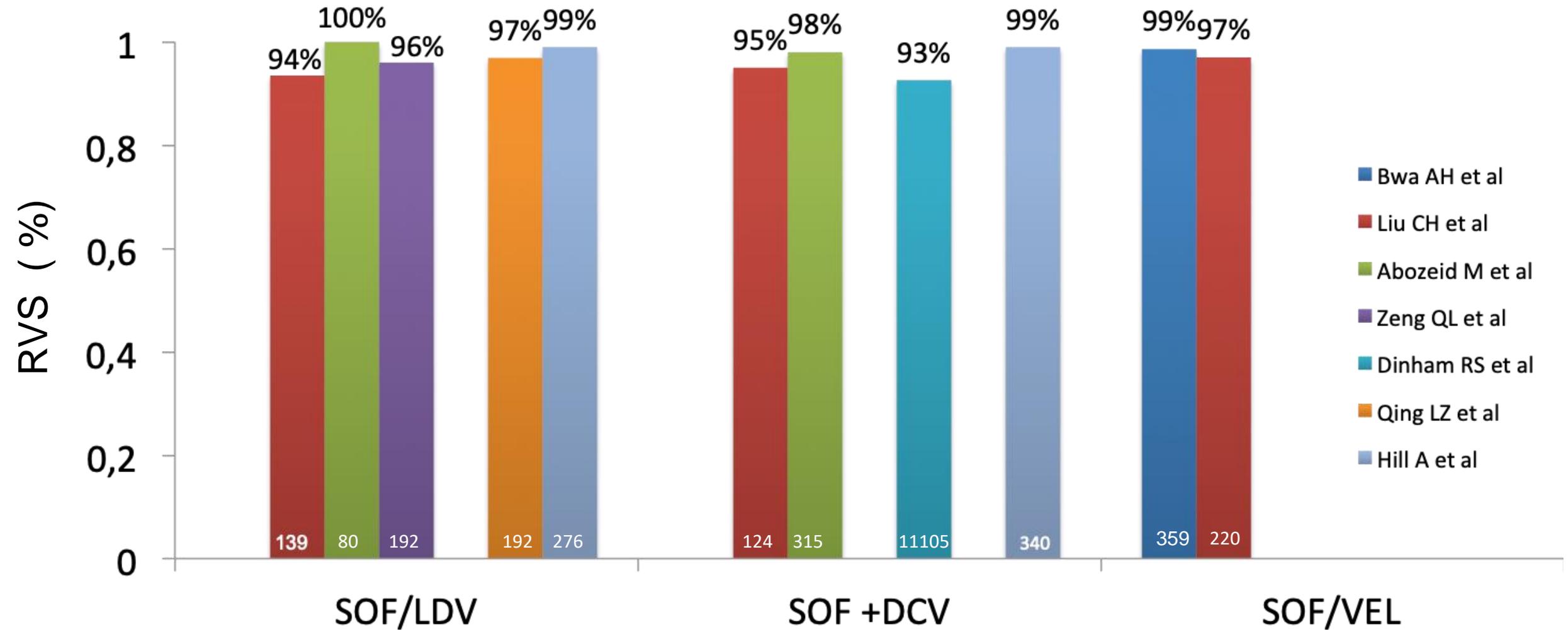
Les génériques sont efficaces (étude « REDEMPTION »)



➔ Résultats très intéressants mais prix encore trop élevé pour les plus pauvres

Freeman J, Australie, EASL 2016, Abs. LBO3 actualisé

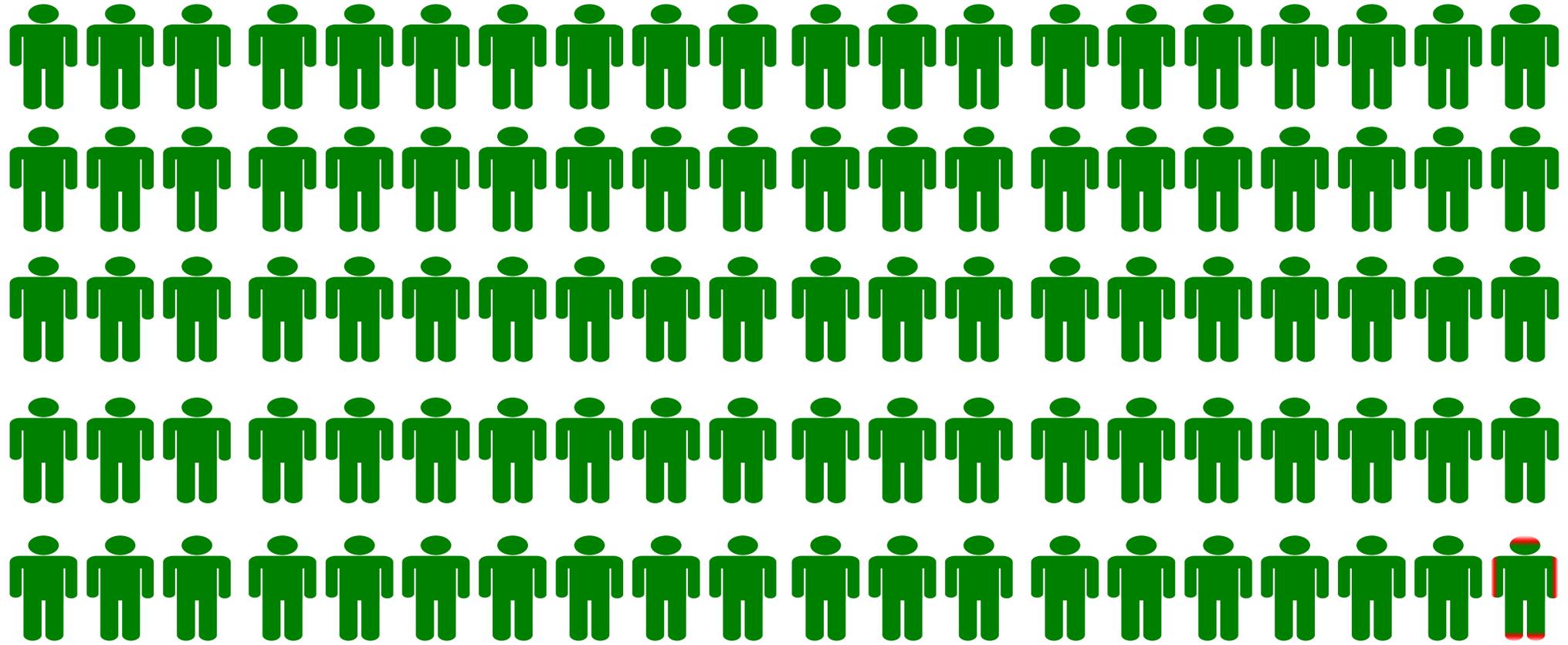
Les génériques d' AAD sont efficaces



Bwa AH et al J Clin Exp Hepatol 2019; 9: 283-293, Liu CH et al . Scientific Repor 2018; 8: 369, Abozeid M et al Int J Infe Dis 2018; 109-114.

Zeng QL et al J Hepatol 2017 ; 66: 1123-1129. Dinham RDS et al in Premkune M et al J Clin Exp Hepatol 2017; 7: 253-261. Qiing LZ et al Hill A et al . J Viro End2017; 3: 200-2003

Guérison du VHC : 99,8 % avec les traitements de « rescue »



Feld JJ et al. NEJM 2015; 373: 2599-607,
Foster GR et al. NEJM 2015: 373; 2608-17
Zeuzem S et al. NEJM 2018; 378: 354-69
Puoti M et al. J Hepatol 2018

Bourliere M et al NEJM 2017 ; 476: 2134-46
Bourliere M et al Lancet GH 2018
Wyles D et al J Hepatol 2018: 68: S23-S24
De Ledinghen V et al . J Hepatol 2018 : 68 : S529

Effets secondaires des AVD

	SOF/Sim	SOF/DCV	SOF/LDV	PrOD	GZR/EBV	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX
EIG liés aux AVD(%)	<1%	<1%	<1%, 4% CPB/C	<1%	<1%	<1%	<0.1%	<1%
céphalées	16%	20%	23%		18%	29%	18%	25%
fatigue	25%	19%	16%	34%	16%	21%	15%	23%
Trouble sommeil	9%		16%	14%	4%	8%		5-7%
Nausées	12%		9%	22%	8%	13%	9%	14%
diarrhée			7%	6%				18%
Eruption	16%			16%				

Jacobson I, et al. EASL 2016; Poster #SAT-168 , Jacobson I et al Gastroenterology 2017; 153: 113-122, Bourliere M et al NEJM 2017; 376: 2134-46, Reddy K ET al. Hepatology 2015; 62: 79-86, Dusheiko GM et al AASLD 2015 Post 715 , Jensen D et al AASLD 2014 PO45. Alqahtani S, et al. AASLD 2014: Poster #1944

Evénements indésirables sévères et AAD : Cohorte Hepather ANRS (2)

EIG cardiaques déclarés chez les patients AAD+

**35 EIG « Arythmie cardiaque »
sous AAD**

**4 liés
aux AAD**

**25 EIG avec des médicaments
cardiotropes**

**10 EIG sans médicaments
cardiotropes**

**1 lié
aux AAD**

5 amiodarone

**8 amiodarone +
bétabloquant**

**1 amiodarone +
ivabradine**

1 verapamil

10 bétabloquant

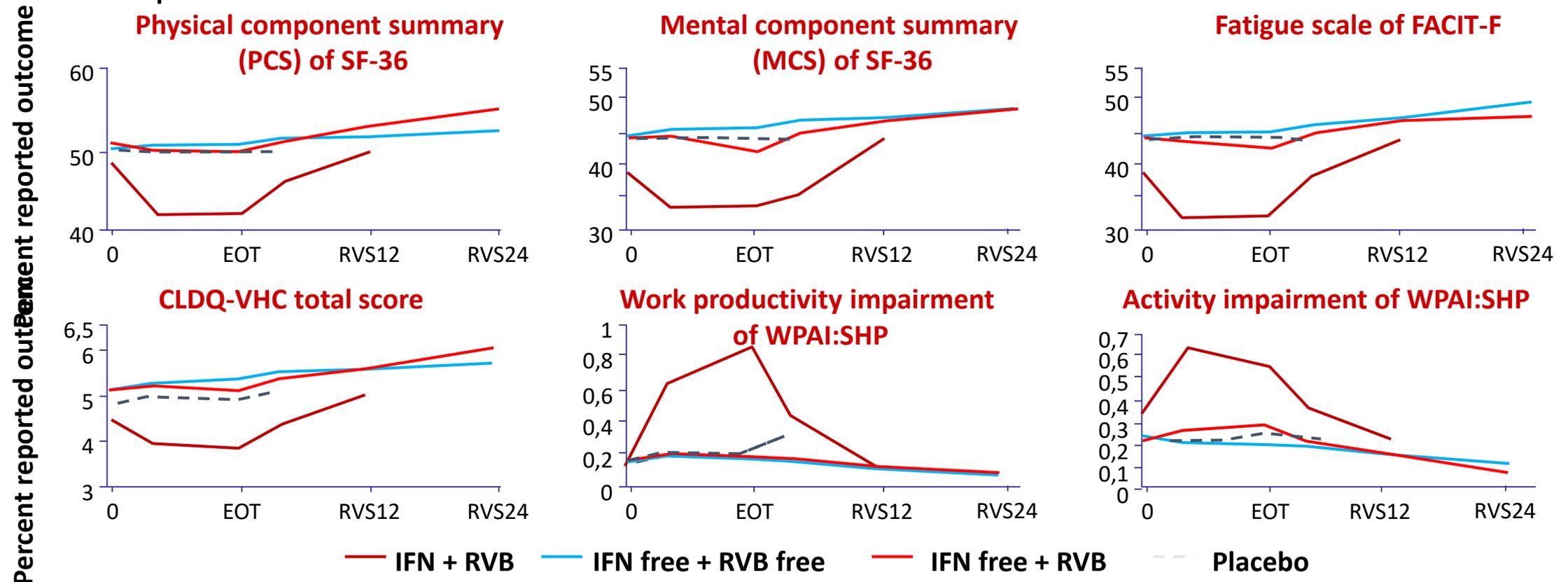
4 bisoprolol
2 nebivolol
1 atenolol
1 propranolol

6 bisoprolol
2 propranolol
1 atenolol
1 nebivolol

- ➔ En dehors de la prudence chez les malades ayant une cardiopathie et/ou des médicaments cardiotropes, peu de soucis avec ces AAD
- ➔ Apparemment pas de confirmation du signal HTAP (qui doit heureusement être rare)

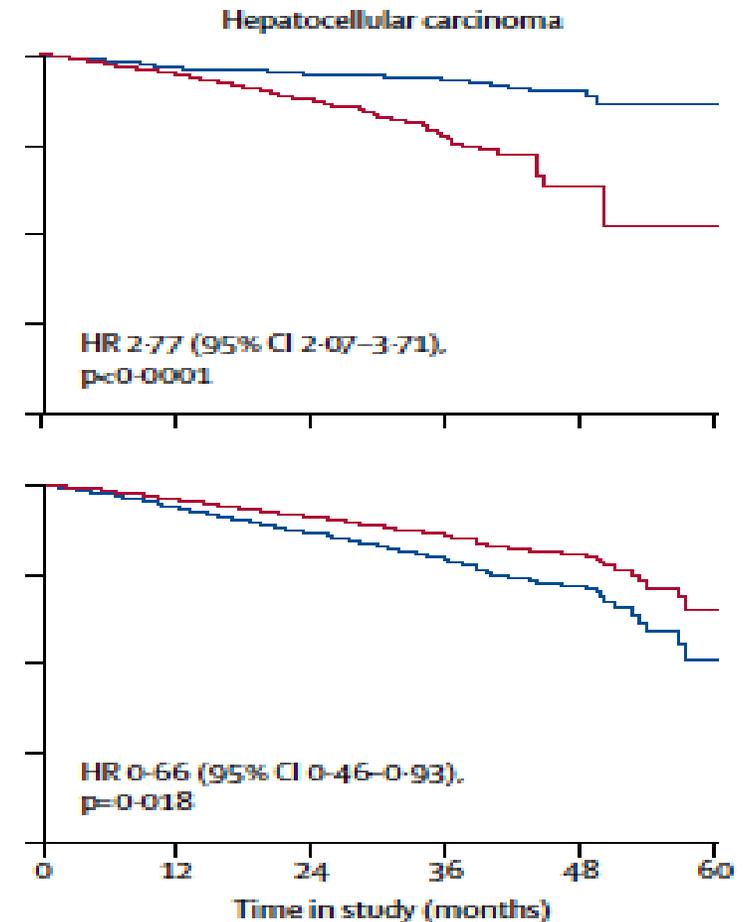
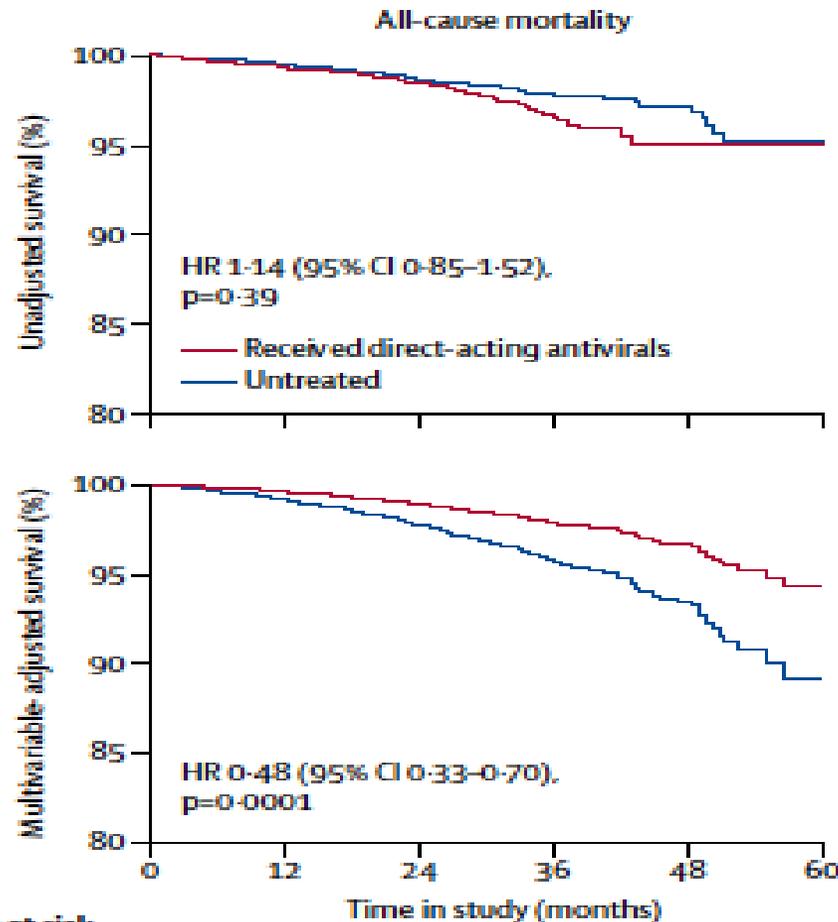
La Qualité de Vie avant/pendant et après un traitement par AAD chez les français

- Après appariement, les PROs des 931 patients français sont initialement moins bons que ceux des patients américains



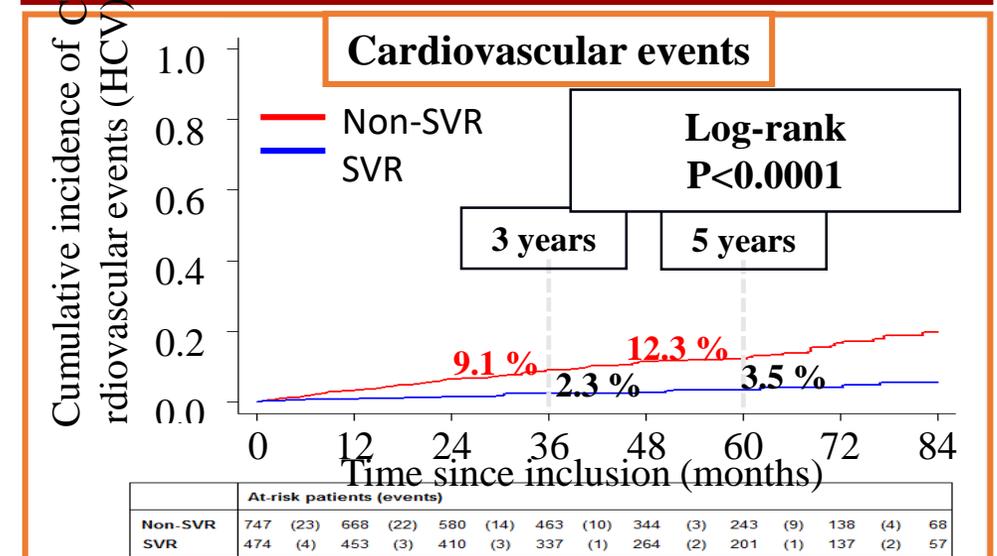
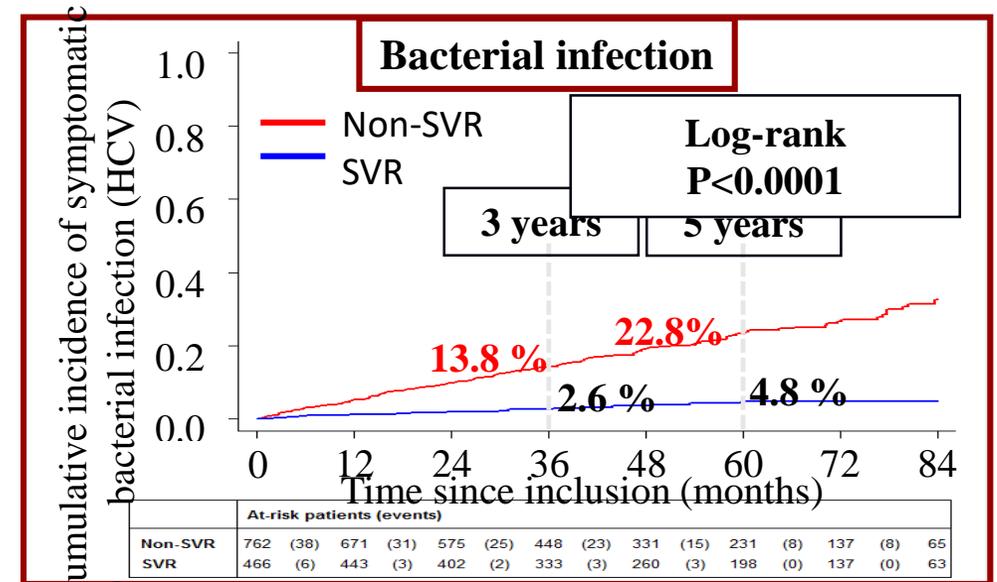
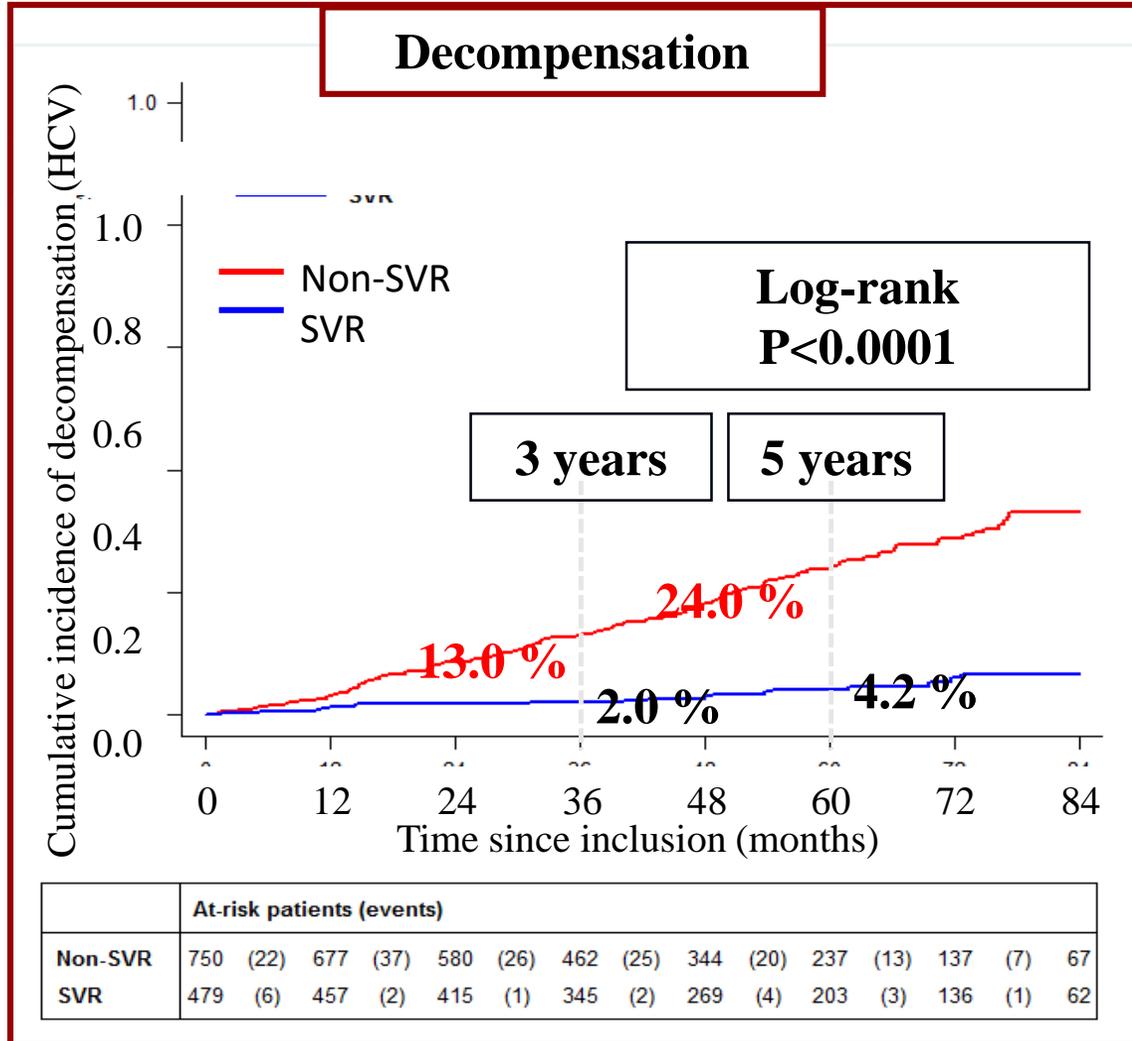
- ➔ Les traitements sans IFN et sans RBV améliorent les PROs pendant et après traitement par AAD
- ➔ L'amélioration est semblable chez les français et les américains

Bénéfices associés à la RVS sous AVD



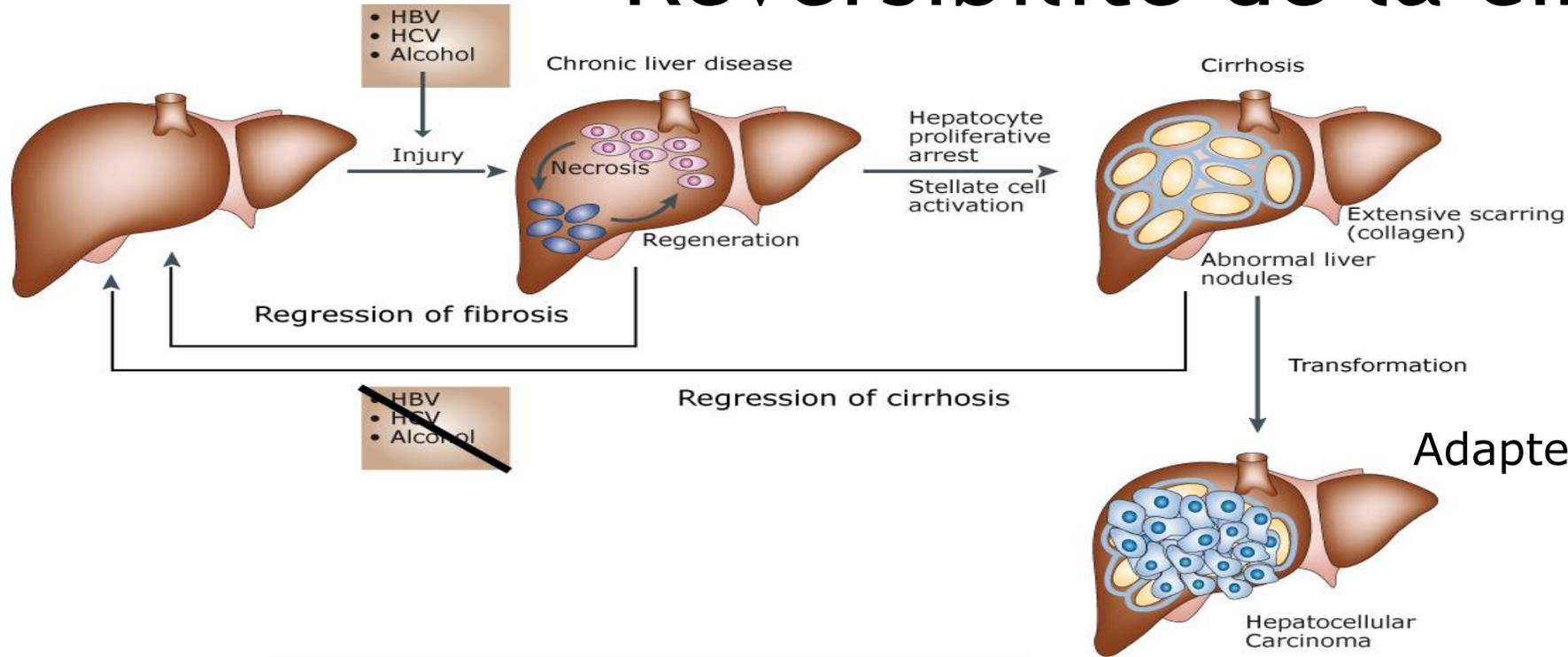
	0	12	24	36	48	60	0	12	24	36	48	60
Number at risk												
(number censored)												
Received direct-acting antivirals	7344	5448	3469	1012	59	6	7308	5366	3368	977	57	6
	(0)	(1853)	(3794)	(6211)	(7156)	(7209)	(0)	(1873)	(3806)	(6156)	(7065)	(7115)
Untreated	9895	4774	2889	1344	360	10	9895	4751	2878	1337	335	10
	(0)	(5094)	(6944)	(8473)	(9451)	(9796)	(0)	(5100)	(6959)	(8495)	(9471)	(9814)

Bénéfices associés aux AVD



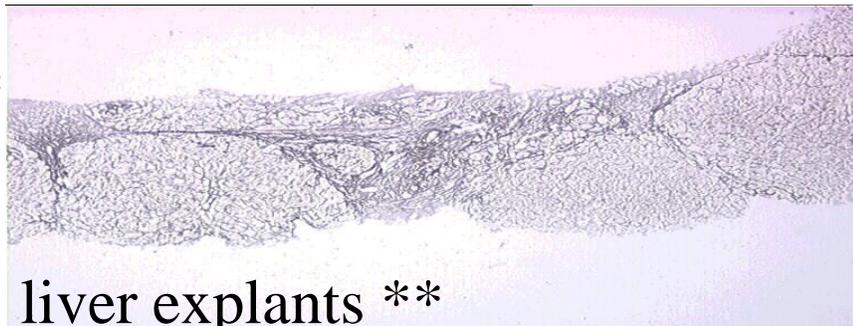
Bénéfices associés à la RVS

Réversibilité de la cirrhose

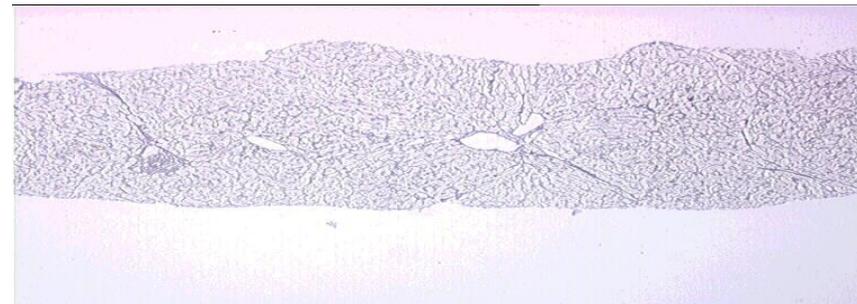


Adapted from Farazi PA et al. 2006

Microscopy*

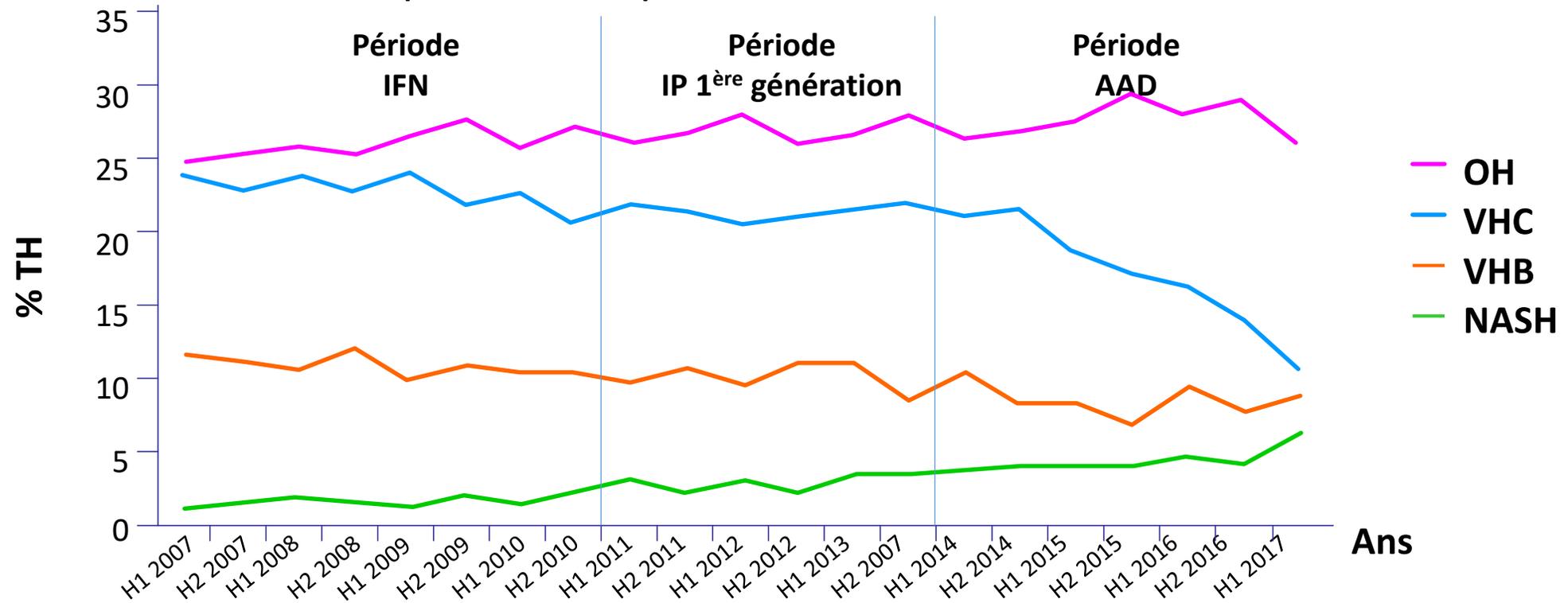


Macroscopy: liver explants **



La fin de la transplantation hépatique pour maladie du foie liée au VHC ?

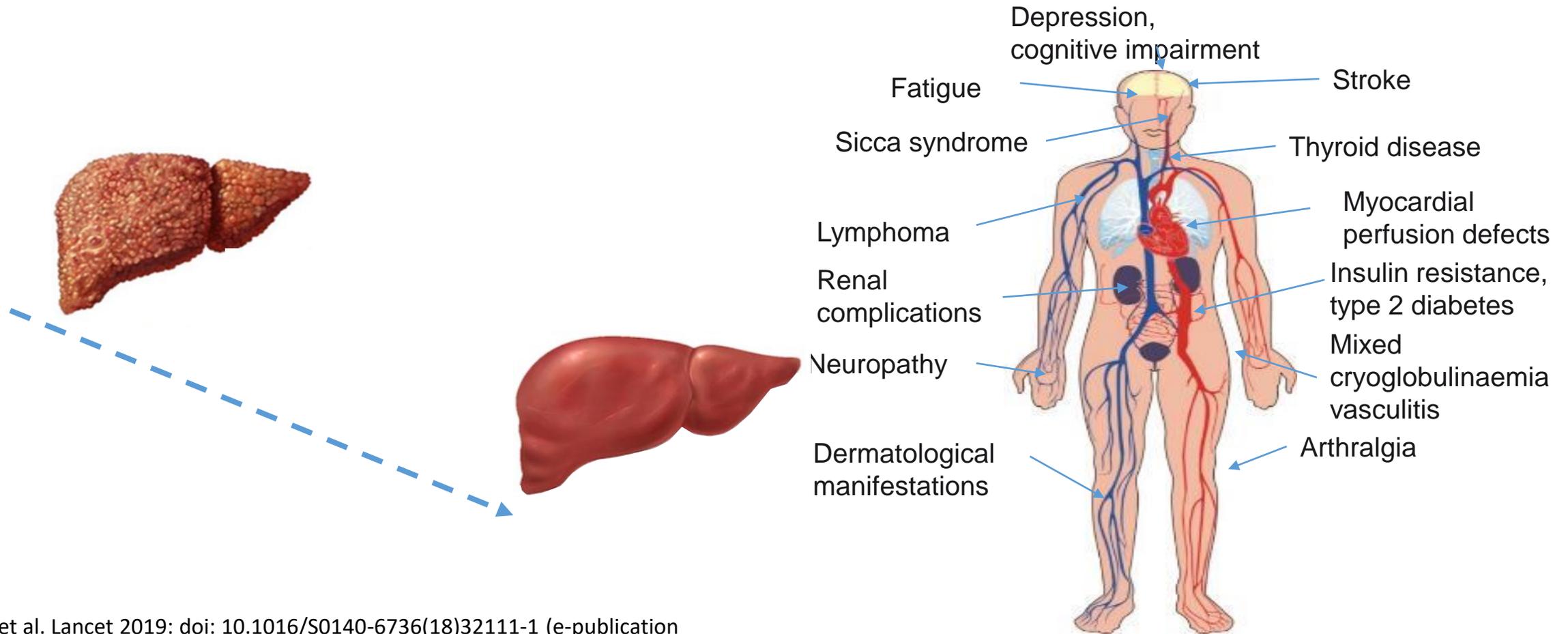
- European Liver Transplant Registry
- 36 382 TH adultes entre 01/2007 et 06/2017



➔ L'indication de TH pour maladie du foie liée au VHC est passée de 22,8 % pendant la période interféron à 10,6 % depuis l'introduction des antiviraux directs

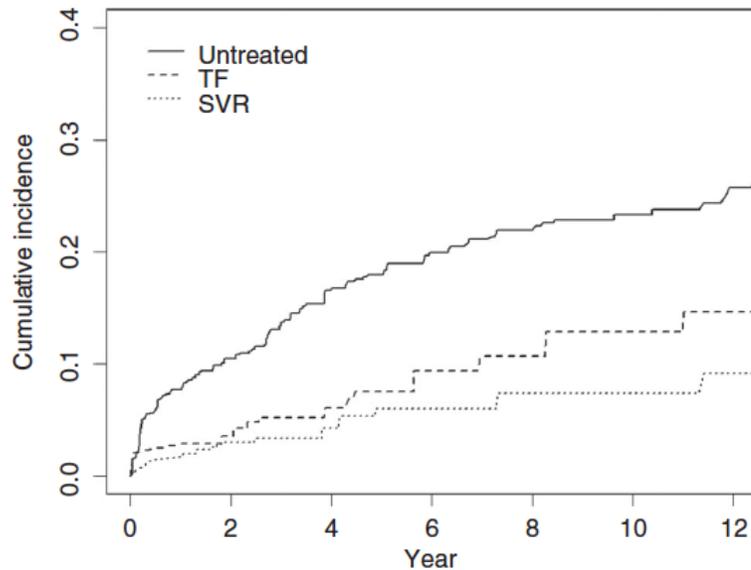
Bénéfices de la guérison du VHC

Réduction de la morbidité et de la mortalité Hépatique et Extra hépatique



Eradication du VHC et manifestations cardiovasculaires, rénales et rétiniennes chez 1395 patients diabétiques VHC+

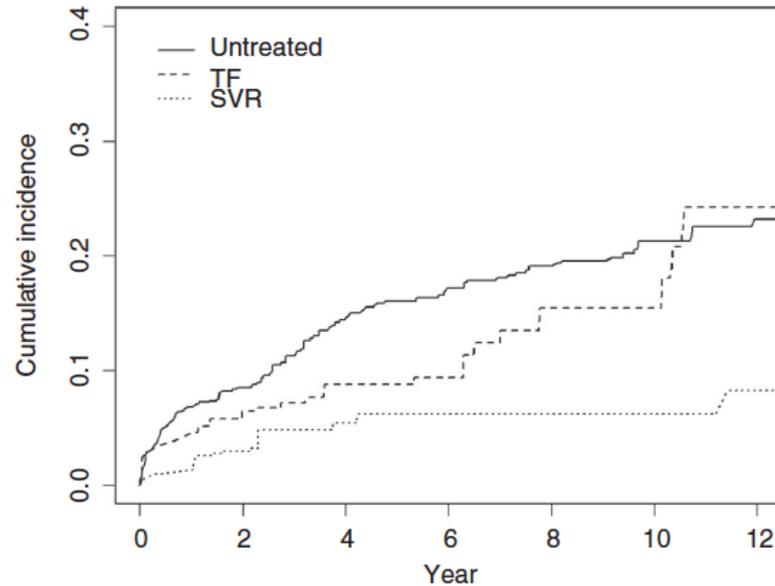
syndrome coronarien aigu



	0	2	4	6	8	10	12
Untreated	521	359	310	268	237	62	26
TF	181	127	115	102	94	27	13
SVR	540	379	117	90	72	36	25

Number at risk* (unweighted)

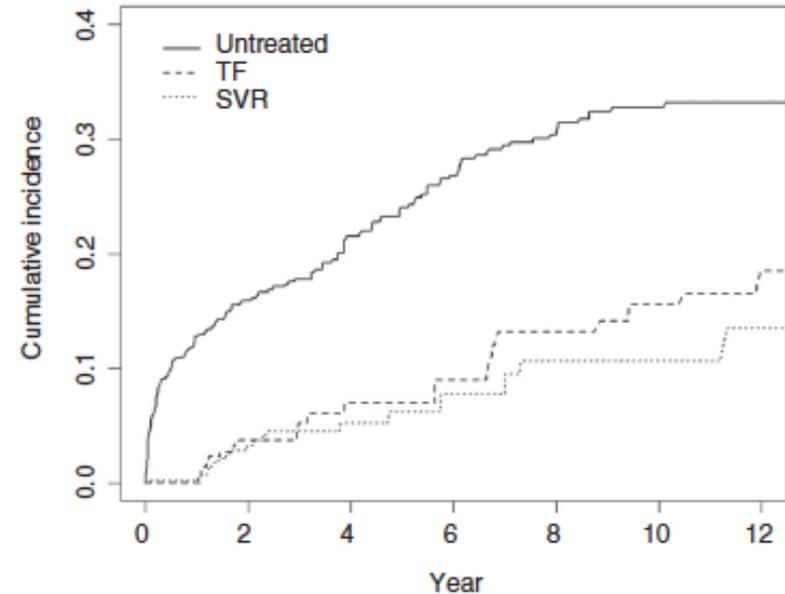
Insuffisance rénale



	0	2	4	6	8	10	12
Untreated	521	418	305	263	232	67	31
TF	181	138	108	98	88	29	14
SVR	540	398	114	89	73	41	27

Number at risk* (unweighted)

Rétinopathie



	0	2	4	6	8	10	12
Untreated	497	299	158	103	184	36	11
TF	171	118	80	63	85	24	11
SVR	492	340	83	59	58	30	19

Number at risk* (unweighted)

Réactivation du VHB sous AVD pour VHC : méta-analyse

Risque de réactivation B (figure A) et d'hépatite liée à la réactivation B (figure B) chez les patients AgHBs+

A

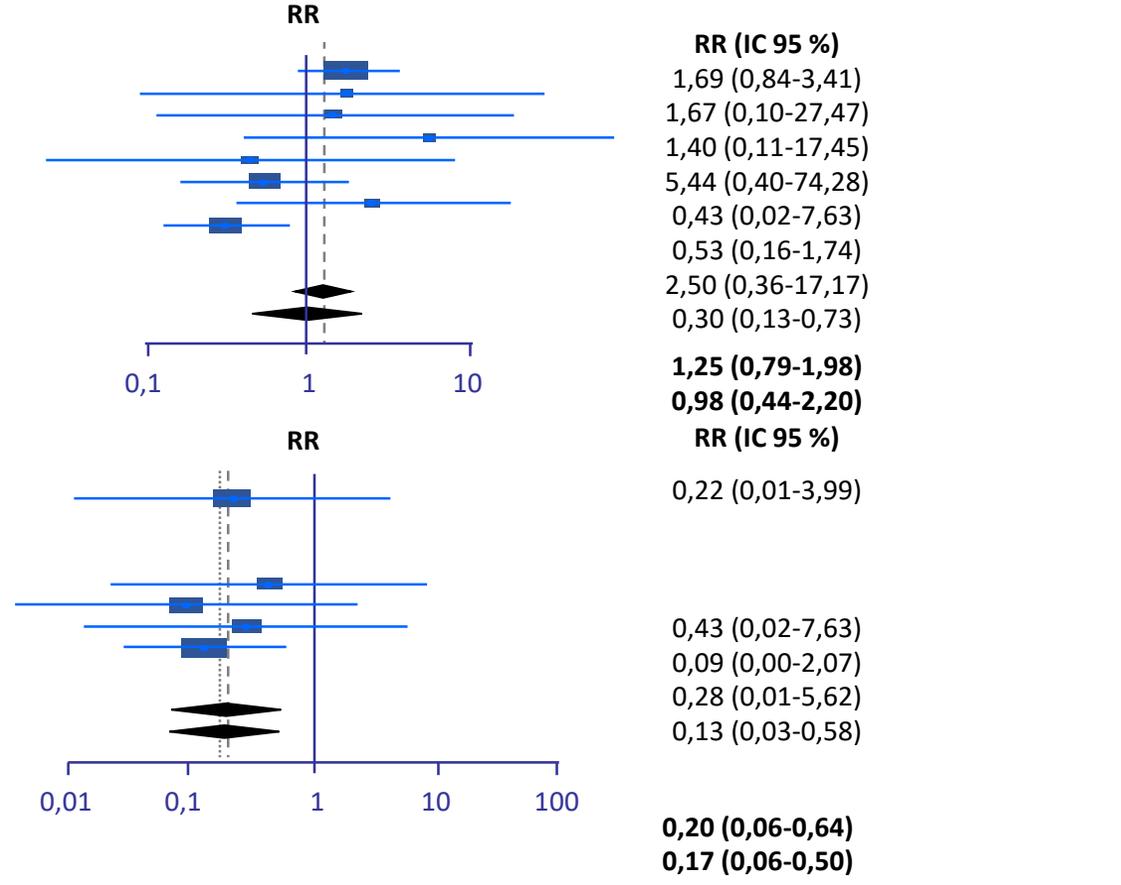
	HBV DNA < LLOQ		HBV DNA ≥ LLOQ	
	Evts	Total	Evts	Total
Liu et al., 2017	11	37	13	74
Londoño at al., 2017	1	4	0	2
Liu et al., 2017	1	5	1	7
Yeh et al., 2017	3	4	0	3
Mücke et al., 2017	0	3	1	4
Belperio et al., 2017	6	38	3	10
Preda et al., 2017	3	6	1	5
Macera et al., 2017	3	11	2	2
Doi et al., 2017	0	4	0	0
Fixed effect model		112		107

Random effects model
Heterogeneity : I-squared = 53,4 %, tau-squared = 0,592, p = 0,0356

B

	HBV DNA < LLOQ		HBV DNA ≥ LLOQ	
	Evts	Total	Evts	Total
Liu et al., 2017	0	37	0	74
Londoño at al., 2017	0	4	0	2
Liu et al., 2017	0	5	0	7
Yeh et al., 2017	0	4	0	3
Mücke et al., 2017	0	3	0	4
Belperio et al., 2017	0	38	0	10
Preda et al., 2017	0	6	0	5
Macera et al., 2017	1	11	1	2
Doi et al., 2017	0	4	0	0
Fixed effect model		112		107

Random effects model
Heterogeneity : I-squared = 0 %, tau-squared = 0, p = 0,9246



➔ 1541 patients : 24% réactivation VHB , et 9% hépatite , 12 patients mis sous NUC

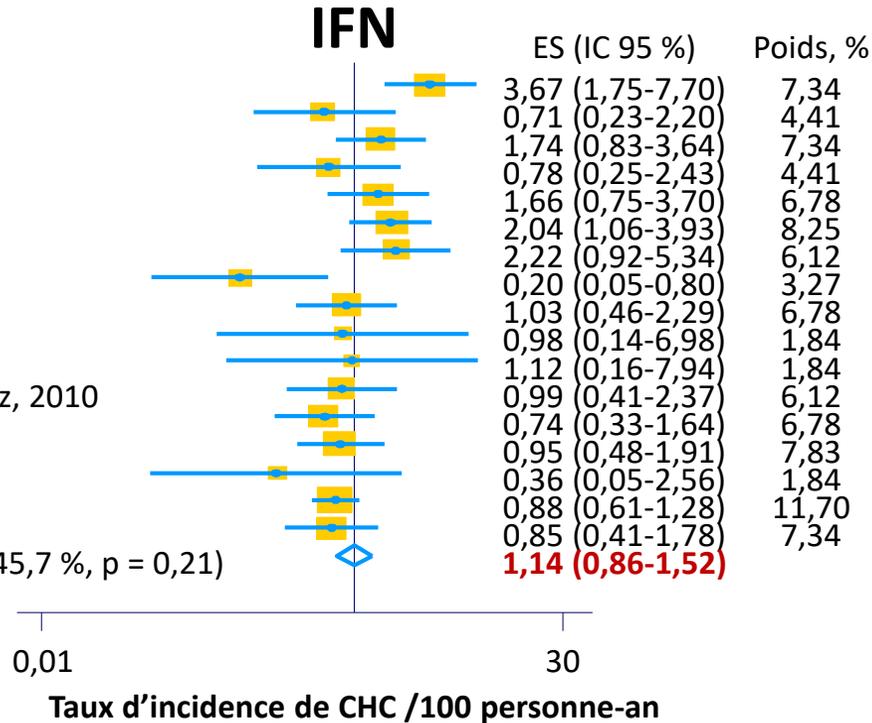
Mucke MM, Allemagne, AASLD 2017, Abs. 1019 actualisé

Pas d'augmentation du risque de CHC après traitement par AAD : une méta-analyse (1)

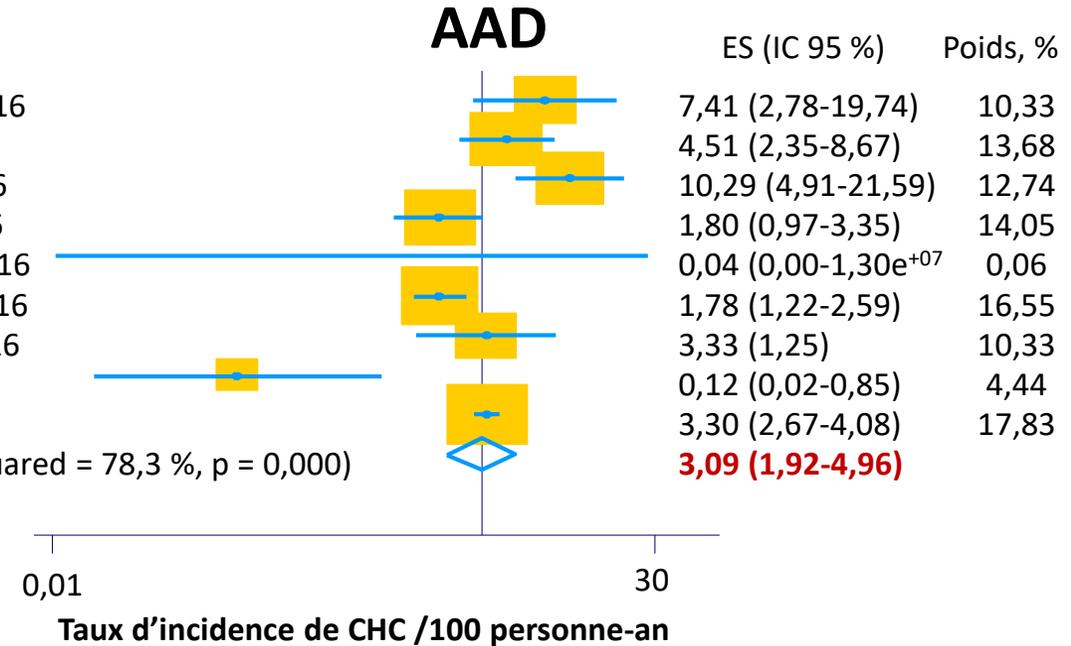
Taux d'incidence du CHC de novo après RVS

Auteur, année

Ogawa, 2013
 D'ambrosio, 2011
 Bruno, 2009
 Mallet, 2006
 Cardoso, 2010
 Yu, 2006
 Hung, 2006
 Morgan, 2010
 Aleman, 2013
 Chenquer, 2010
 Moon, 2015
 Fernandez-Rodriguez, 2010
 Janjua, 2016
 Rutter, 2015
 Velosa, 2011
 Nahon, 2017
 Marco, 2016
 Global (I-squared = 45,7 %, p = 0,21)



Cardoso, 2016
 Conti, 2016
 Rinaldi, 2016
 Kozbal, 2016
 Lei-Zeng, 2016
 Romano, 2016
 Affronti, 2016
 Muir, 2016
 Carrat, 2016
 Global (I-squared = 78,3 %, p = 0,000)

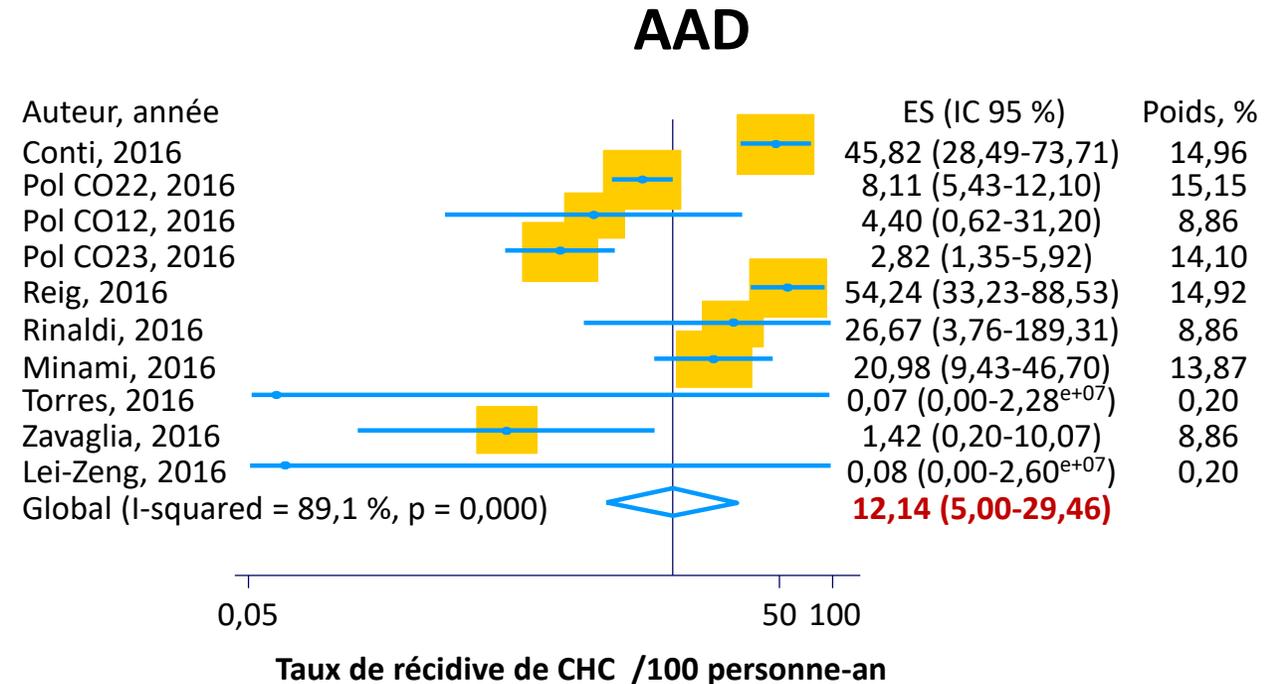
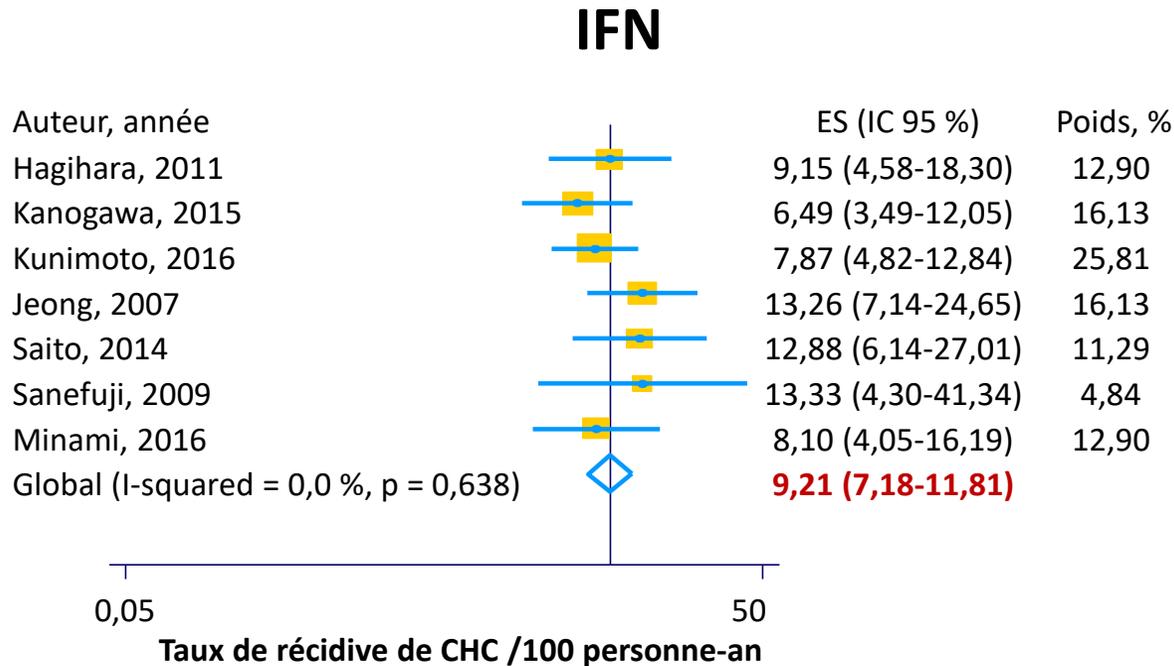


Risque relatif après ajustement (méta-régression)

	RR non ajusté	RR ajusté	IC 95 %	p
Suivi moyen	0,88	0,77	0,62-0,97	0,03
Age moyen	1,11	1,06	0,99-1,14	0,08
Traitement	2,77	0,75	0,22-2,52	0,62

Pas d'augmentation du risque de CHC après traitement par AAD : une méta-analyse (2)

Taux récidive du CHC après traitement curatif et après RVS



Risque relatif après ajustement (méta-régression)

	RR non ajusté	RR ajusté	IC 95 %	p
Suivi moyen	0,86	0,79	0,55-1,15	0,19
Age moyen	1,11	1,11	0,96-1,27	0,14
Traitement	1,36	0,62	0,11-3,45	0,56

Les traitements par AADs sont efficaces, bien tolérés et réduisent la morbidité et la mortalité hépatiques et extra hépatiques

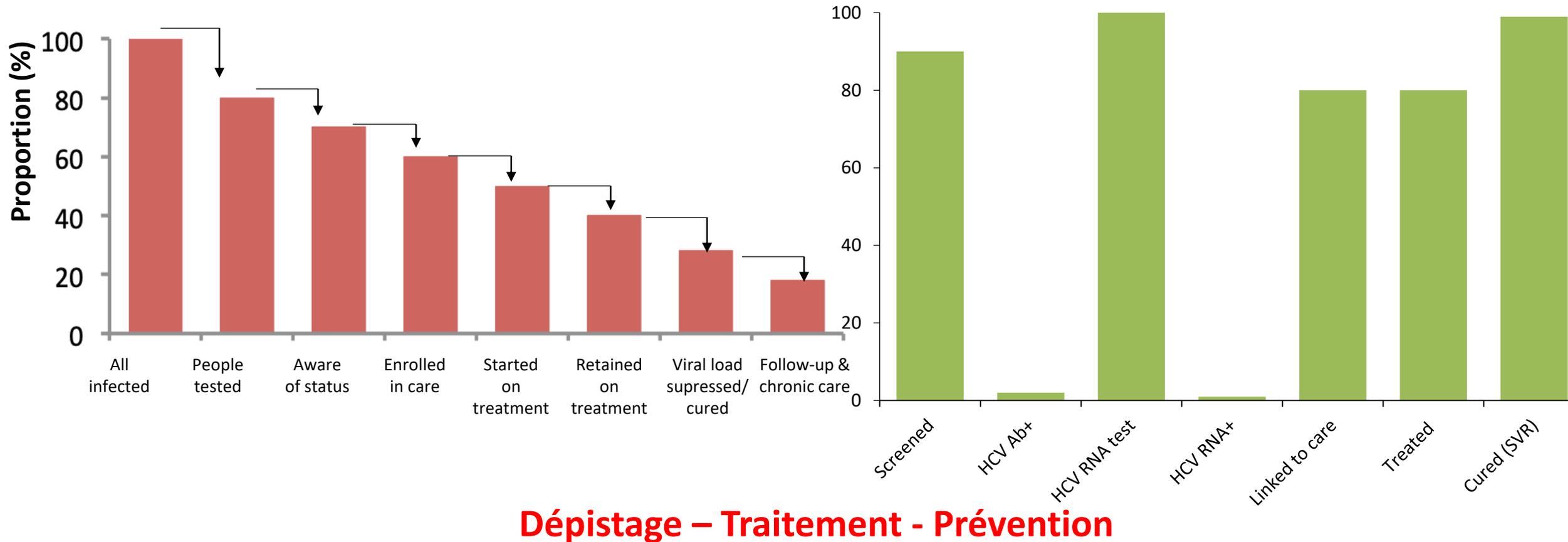
Dépistage

Accès au soins

Traitements accès et coût

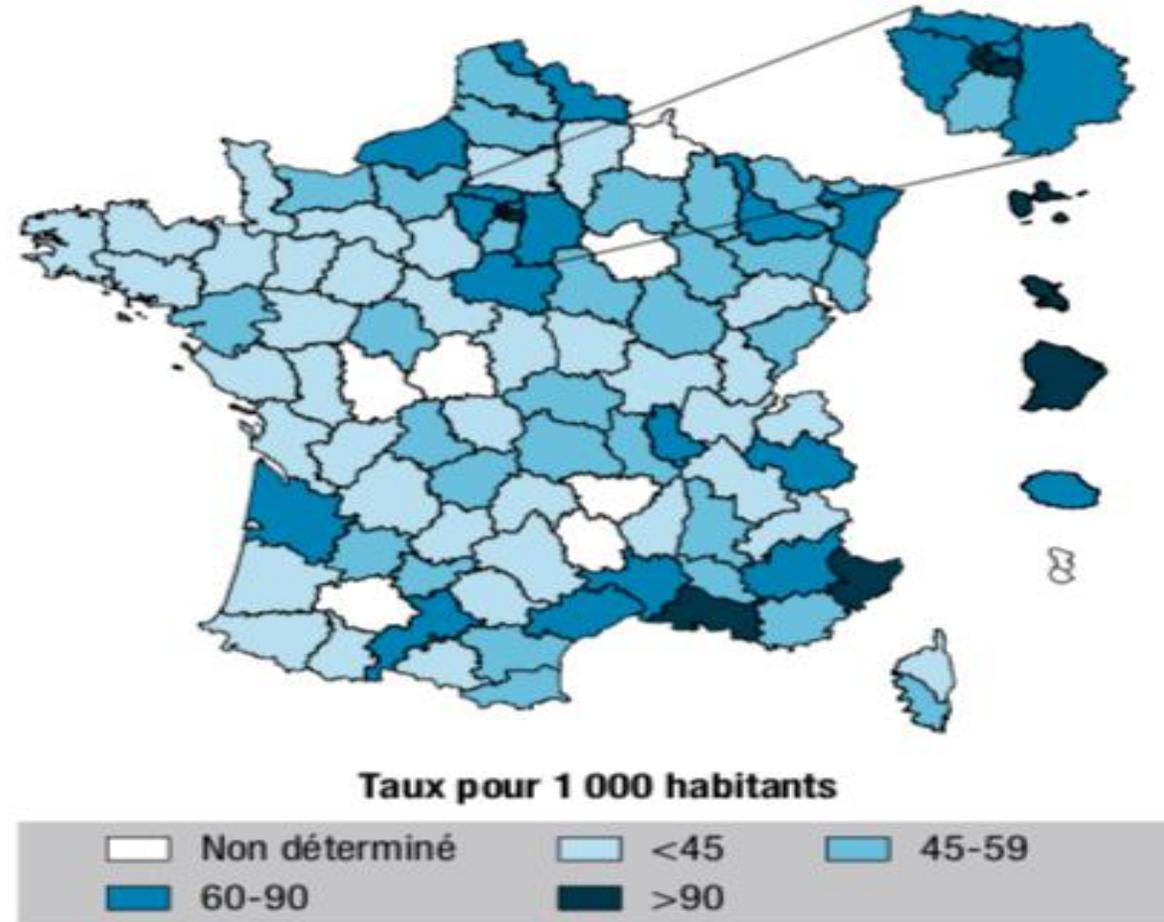
Prévention et réduction des risques

La cascade de l'hépatite C



Dépistage – Traitement - Prévention

Activité de dépistage LABOHEP 2016, SNDS



4,1 millions de tests réalisés (laboratoires privés et publics)

Dépistage du VHC : chez qui ?

Annexe. Personnes à risque d'infection par le virus de l'hépatite C devant être dépistées

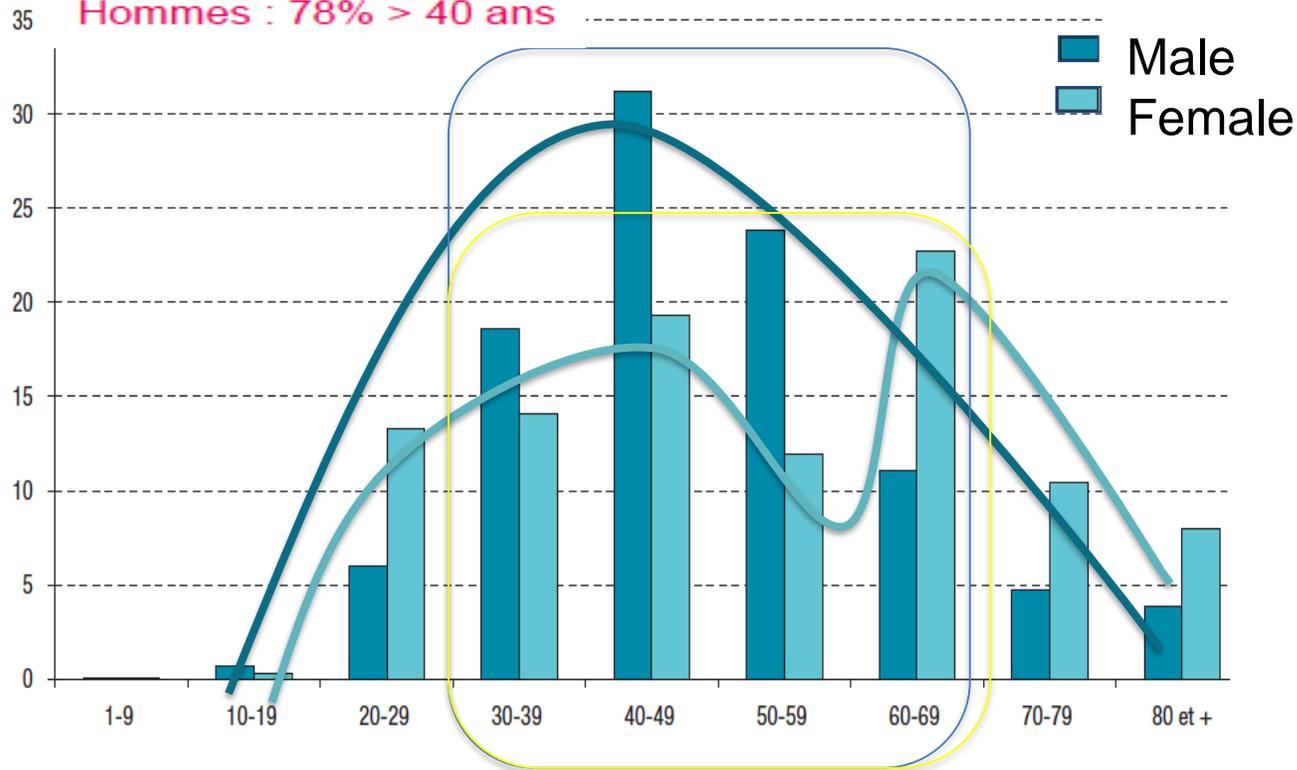
- Personnes ayant eu avant 1992 :
 - une transfusion. La transfusion n'étant pas toujours connue, il convient de dépister le VHC chez les sujets ayant pu être transfusés, du fait de l'importance des traitements médicaux ou chirurgicaux effectués :
 - intervention chirurgicale lourde (cardiaque, vasculaire, cérébrale, digestive, pulmonaire, gynéco-obstétricale, rachidienne, prothèse de hanche ou de genou, etc.),
 - séjour en réanimation,
 - accouchement difficile,
 - hémorragie digestive,
 - des soins à la naissance en néonatalogie ou en pédiatrie (grand prématuré, exsanguino-transfusion) ;
 - une greffe de tissu, cellules ou organe.
- Patients hémodialysés.
- Personnes ayant utilisé une drogue par voie intraveineuse ou pernasale (partage du matériel de préparation et d'injection, partage de paille).
- Enfants nés de mère séropositive pour le VHC.
- Partenaires sexuels des personnes atteintes d'hépatite chronique C.
- Hommes ayant eu des rapports sexuels avec des hommes (HSH).
- Membres de l'entourage familial des personnes atteintes d'hépatite chronique C (partage d'objets pouvant être souillés par du sang tels qu'un rasoir ou une brosse à dents).
- Personnes incarcérées ou l'ayant été (partage d'objets coupants, pratiques addictives).
- Personnes ayant eu un tatouage ou un piercing, de la mésothérapie ou de l'acupuncture, réalisés en l'absence de matériel à usage unique ou personnel.
- Personnes originaires ou ayant séjourné plusieurs années ou ayant reçu des soins (médicaux ou dentaires) dans des pays à forte prévalence du VHC.
- Patients ayant un taux d'alanine-aminotransférase (ALAT) supérieur à la normale, sans cause connue.
- Patients séropositifs pour le VIH ou porteurs du VHB.
- Professionnels de santé en cas d'accident d'exposition au sang.

Le dépistage peut être amélioré...

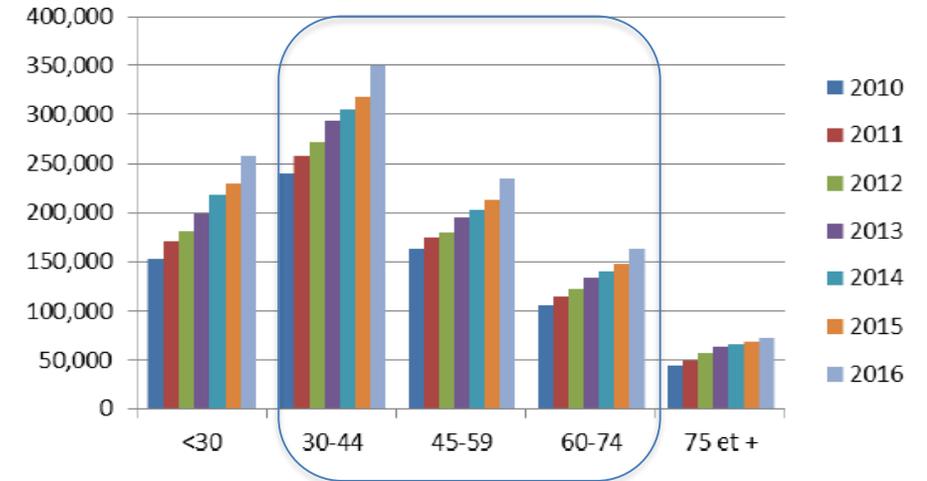
Prévalence du VHC en France

Femmes : 72% > 40 ans

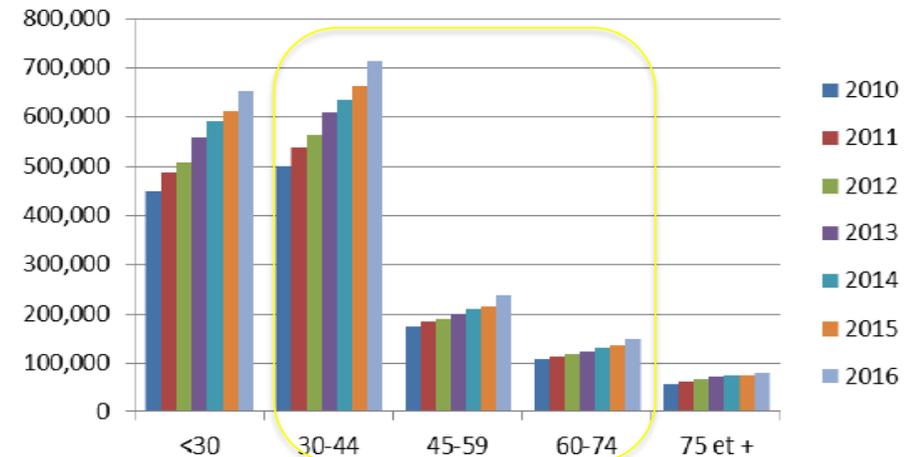
Hommes : 78% > 40 ans



Evolution annuelle du nombre de d'hommes dépistés par classe d'âge



Evolution annuelle du nombre de de femmes dépistées par classe d'âge



Le dépistage peut être amélioré....

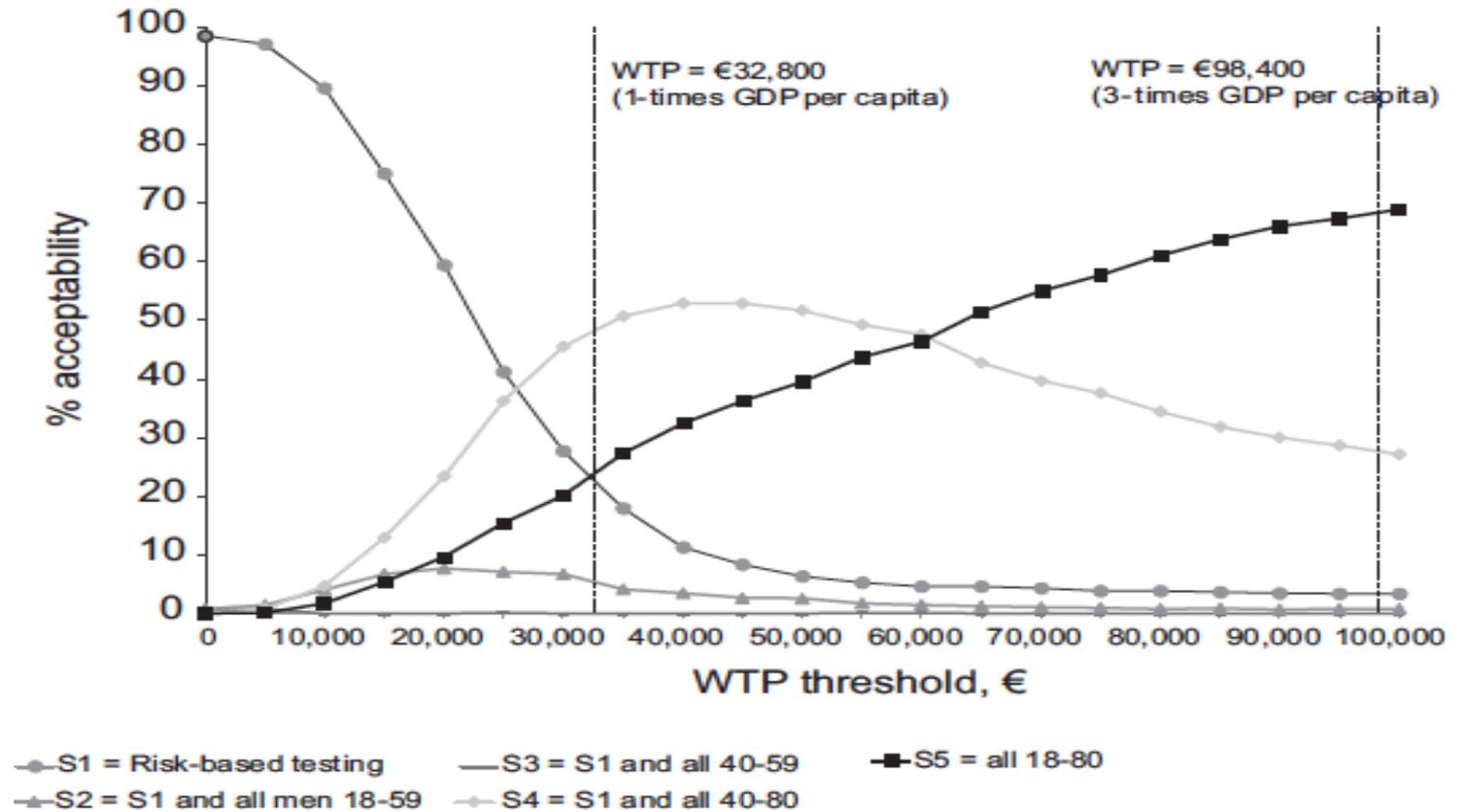
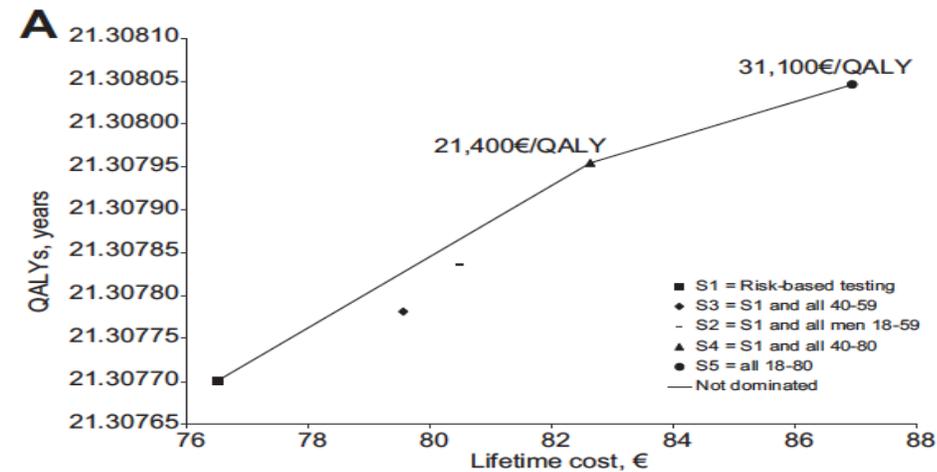
COMPARAISON DONNÉES HISTORIQUES

	Tests Ac anti-VHC positifs		Taux de positivité des tests	
	nb (/10 ⁵ hab.)	Evolution (%)	%	Evolution (%)
2010	46	+ 10%	0,9%	stable
2013	49		0,9%	
2016	45	-7%	0,7%	-20%

Plus fortes diminutions des nb de tests positifs :

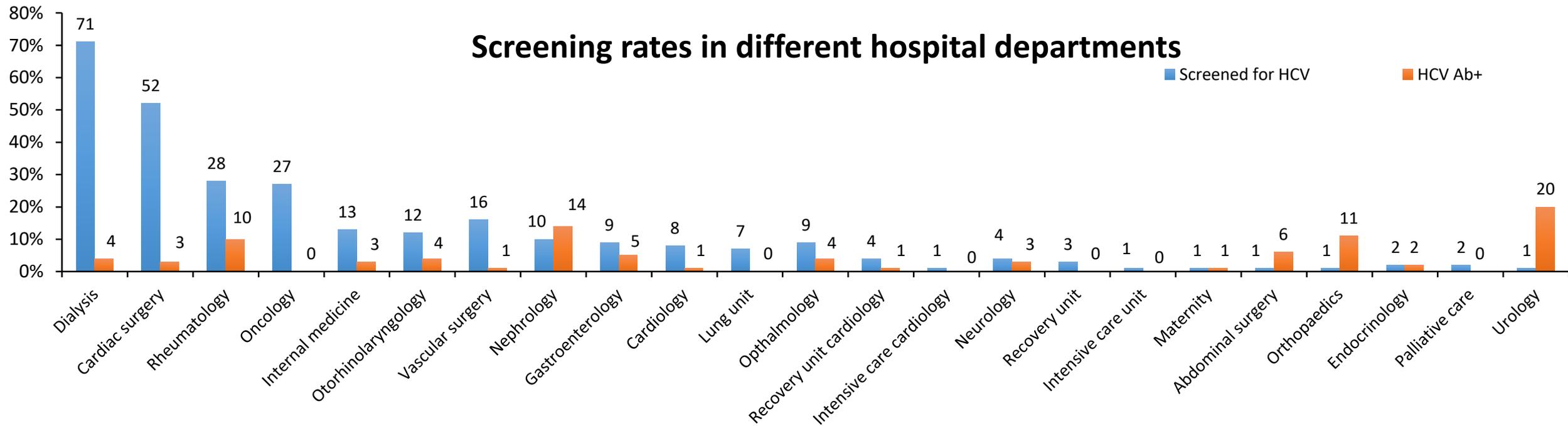
Hommes (-17%) âgés de 20 à 49 ans (- 30%)

Le dépistage universel est la stratégie la plus coût-efficace



Le dépistage peut être amélioré y compris à l'hôpital

- In 2017, 5532 hospitalised patients out of 80,784 were screened for HCV (**6%**)
- 89 (**1.6%**) of these were HCV Ab+ (2x prevalence of general population)



Les traitements par AADs sont efficaces, bien tolérés et réduisent la morbidité et la mortalité hépatiques et extra hépatiques

Dépistage

Accès au soins

Traitements accès et coût

Prévention et réduction des risques

Il reste encore beaucoup de travail pour atteindre l'élimination

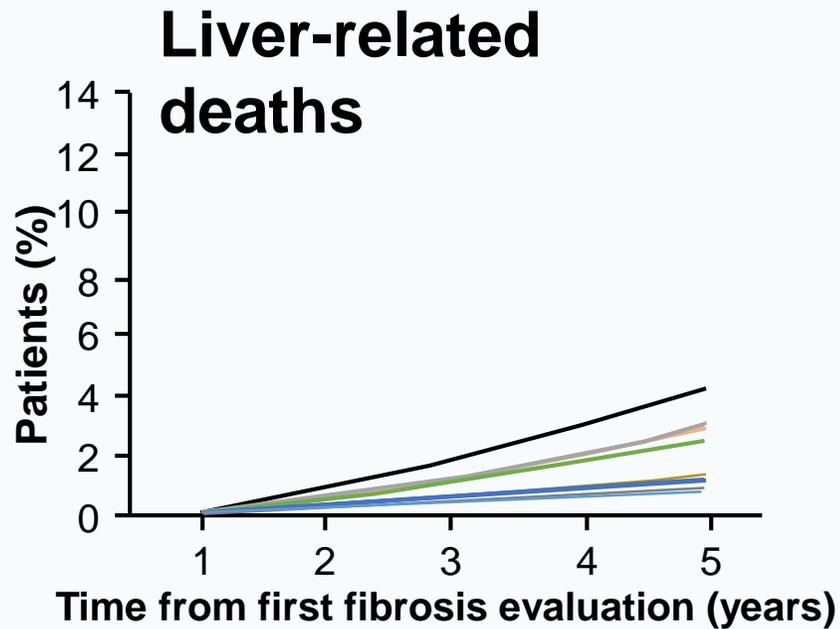
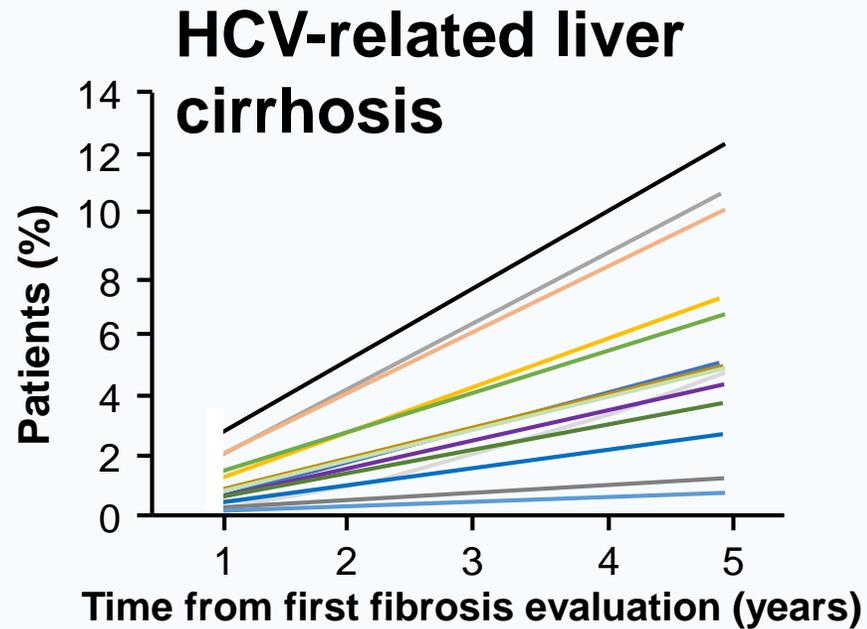


2017

- ✓ 19% (13,1 millions) sont diagnostiqués
- ✓ 5 millions de patients ont été traités par AAD

Le traitement pour tous est la meilleure stratégie pour réduire la morbi/mortalité à 5 ans

Cumulative incidence of clinical outcomes over 5 years



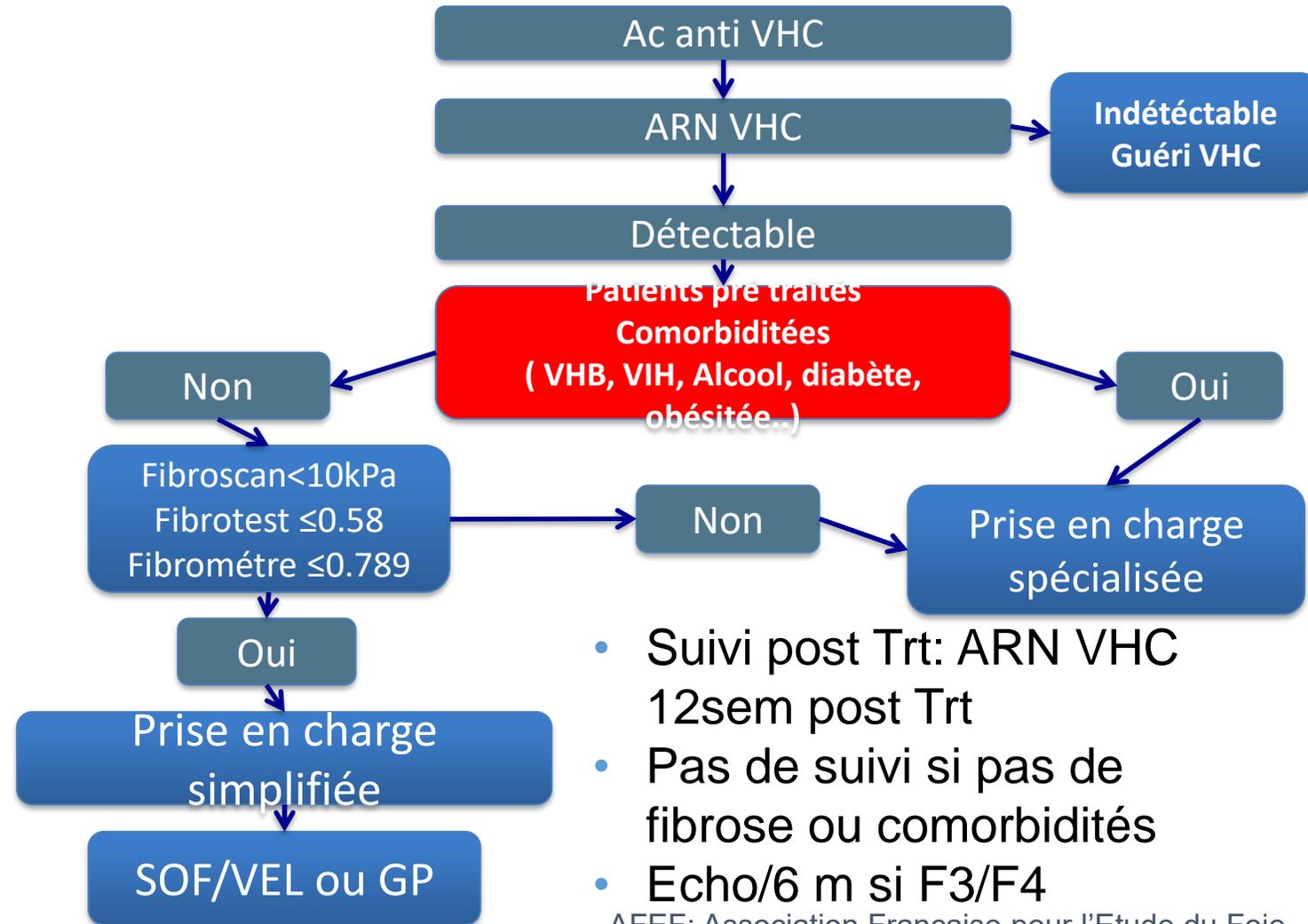
- No treatment
- Treatment when $\geq F2$: APRI-1.5
- Treatment when $\geq F2$: Random test
- Treatment when $\geq F3$: FIB-4-1.45
- Treatment when $\geq F3$: Perfect staging
- Treatment when $\geq F2$: Patented blood biomarkers
- Universal treatment
- Treatment when $\geq F2$: Perfect staging
- Treatment when $\geq F2$: FIB-4-0.6
- Treatment when $\geq F3$: FIB-4-3.25
- Treatment when $\geq F2$: APRI-0.5
- Treatment when $\geq F2$: FibroScan®
- Treatment when $\geq F3$: FibroScan®
- Treatment when $\geq F2$: FIB-4-1.0
- Treatment when $\geq F2$: FIB-4-0.6

APRI: aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index; F: fibrosis stage; FIB-4: Fibrosis-4

Recommandations AFEF 2018

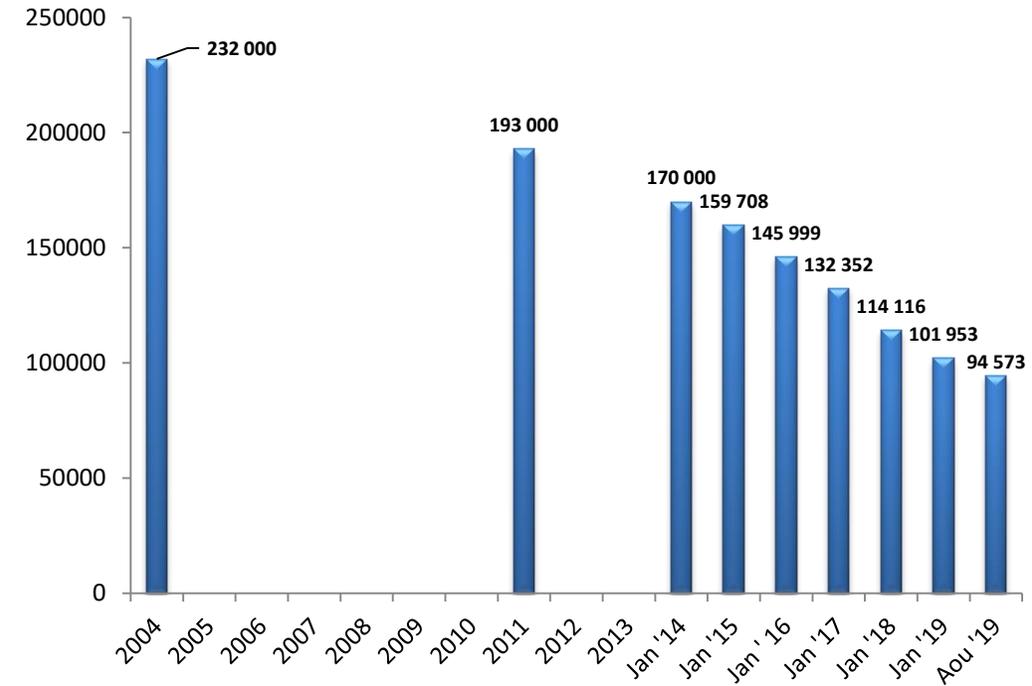
simplicité avec les traitements pangénotypiques

- Dépistage universel
- Plus de génotypage pour la prise en charge simple
- Traitements recommandés
 - Pan génotypique: 1–6 : SOF/VEL, G/P
 - Une fois par jour
 - Durée de traitement : 8-12 semaines
 - Sans ribavirine F0-F4 compensée
 - Evaluer interactions médicamenteuse
- Echecs AVD :
 - SOF/VEL/VOX 12 sem, GT-3 F4 : Plus RBV ou 24sem
 - SOF+GP possible
- Patient pré TH:
 - CHC MELD <10 HCV trt, MELD>10 discussion
 - Cirrhose MELD<18 HCV Trt, MELD>18 Trt VHC post TH



- Suivi post Trt: ARN VHC 12sem post Trt
- Pas de suivi si pas de fibrose ou comorbidités
- Echo/6 m si F3/F4

En France, il reste 94600 patients à traiter !

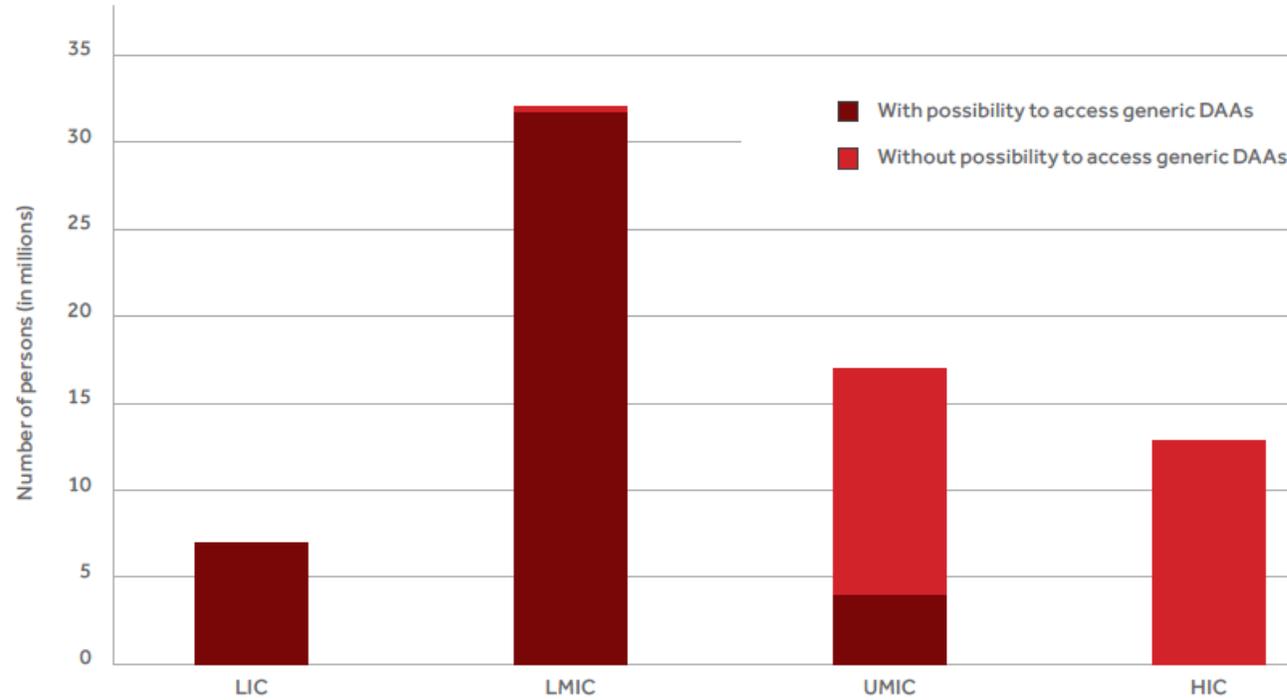


94573

- **79379 patients guéris depuis le 01/2014-08/2019**
- **94.573 patients à traiter**
- **>60.000 patients ignorent leur statut**
- **Mise à jour régulière**

	2014	2015	2016	2017	2018
Nb patients guéris	10 292	13 708	13 648	19 900	12163

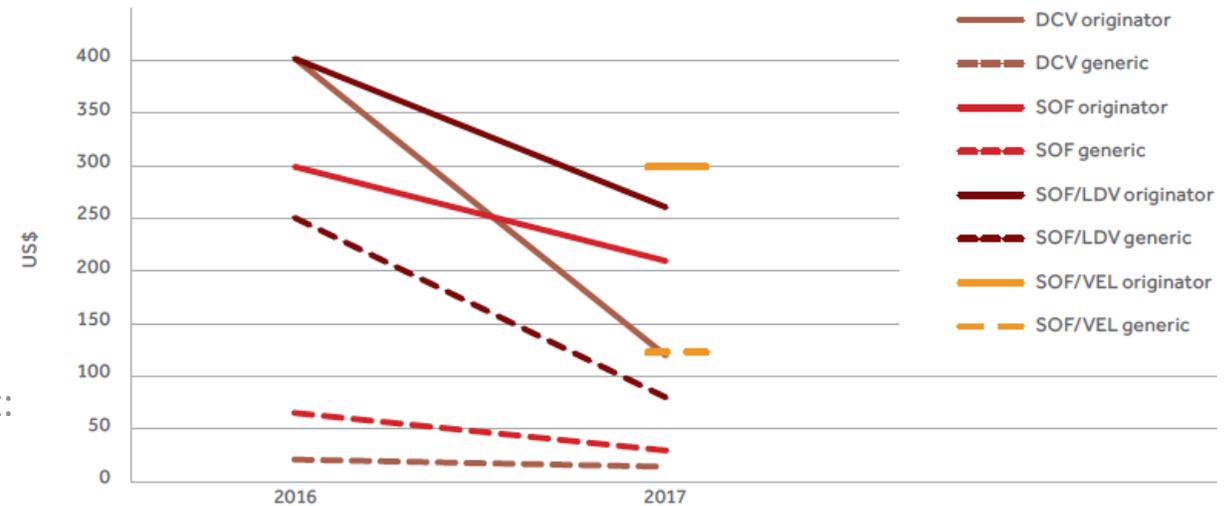
Accès aux AAD



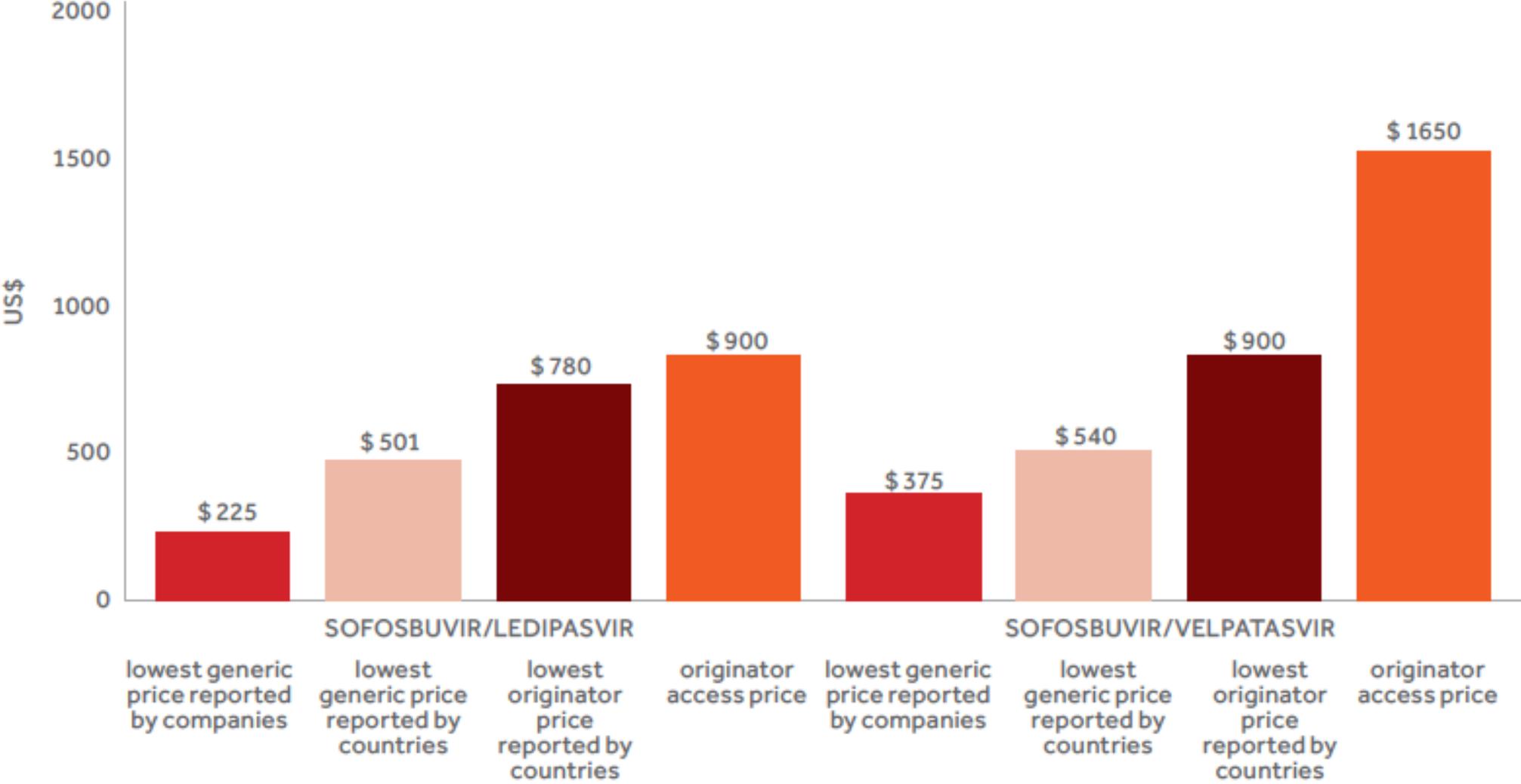
HIC: high-income countries; LIC: low-income countries; LMIC: lower-middle-income countries; UMIC: upper-middle-income countries

WHO. Progress report on HIC , viral hepatitis and STI , 2019. Available at: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (accessed September 2019)

Coûts des AAD

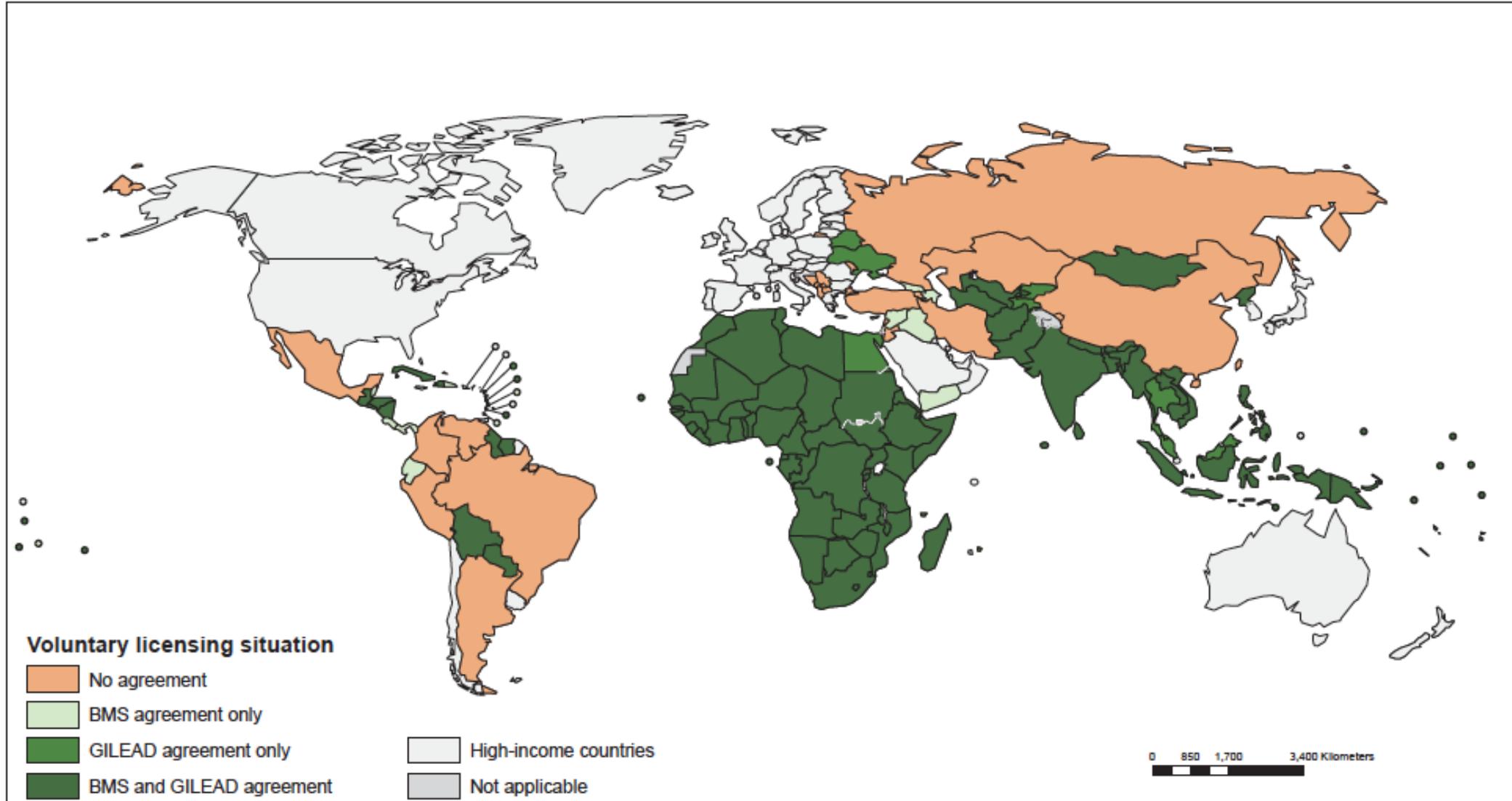


Coûts des AAD



WHO. Progress report on HIC , viral hepatitis and STI , 2019. Available at: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (accessed September 2019)

Accord de licence dans le monde pour daclatasvir, ledipasvir, sofosbuvir et velpatasvir (2017)

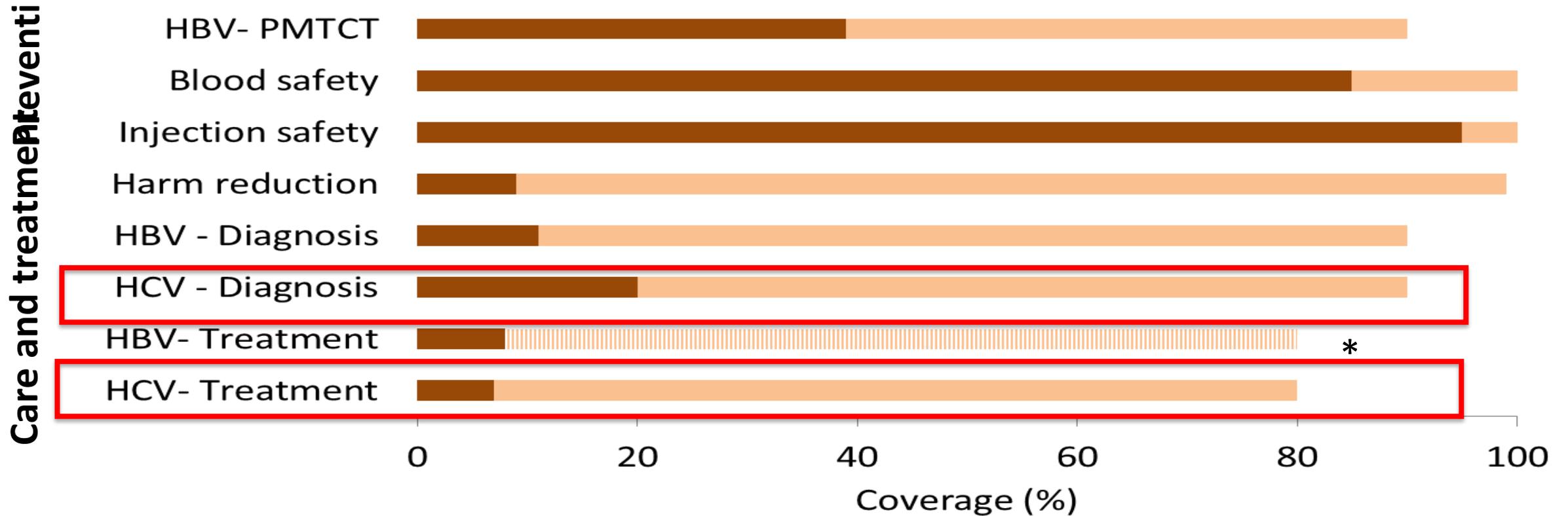


Il reste encore beaucoup de travail pour atteindre l'élimination

WHO Region	Hepatitis B		Hepatitis C	
	Proportion of people infected who are diagnosed, 2015 (%)	Proportion of diagnosed people treated, 2015 (%)	Proportion of people infected who are diagnosed, 2015 (%)	Proportion of diagnosed people treated, 2015 (%)
African Region	0.3	18.4	5.7 [3.9–7.0]	2.2 [0.6–3.0]
Region of the Americas	9.6	16.4	36.3 [33.8–37.4]	11.1 [10.7–11.8]
South-East Asia Region	2.6	6.2	8.7 [6.0–9.8]	7.1 [4.9–8.4]
European Region	13.1	5.0	31.2 [25.2–34.7]	4.9 [4.2–7.2]
Eastern Mediterranean Region	1.7	0.5	17.7 [17.4–18.0]	12.1 [11.2–12.4]
Western Pacific Region	2.3	7.9	21.5 [20.3–21.6]	4.8 [4.7–5.0]

Source: Web Annex C. Estimates of the coverage of diagnosis and treatment for hepatitis B and C virus infection, by WHO region and income group, 2015. In: Global hepatitis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277006/WHO-CDS-HIV-18.47-eng.pdf?ua=1>, accessed 2 May 2019).

Stratégie globale d'élimination de l'OMS de 2015 à 2030



** Measurement of progress on HBV treatment target currently limited by the absence of data on the proportion of persons eligible and the absence of a functional cure*

Les traitements par AADs sont efficaces, bien tolérés et réduisent la morbidité et la mortalité hépatiques et extra hépatiques

Dépistage

Accès au soins

Traitements accès et coût

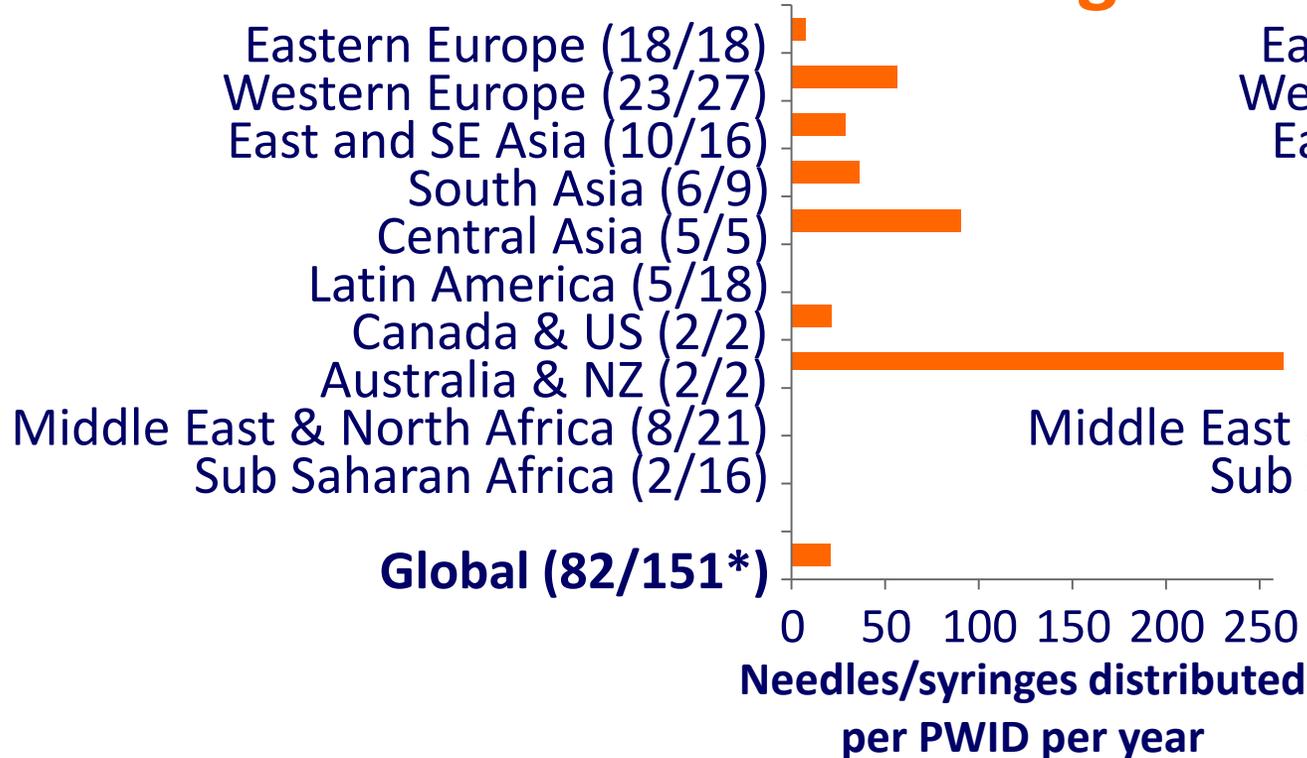
Prévention et réduction des risques

Beaucoup de progrès à réaliser dans la prévention

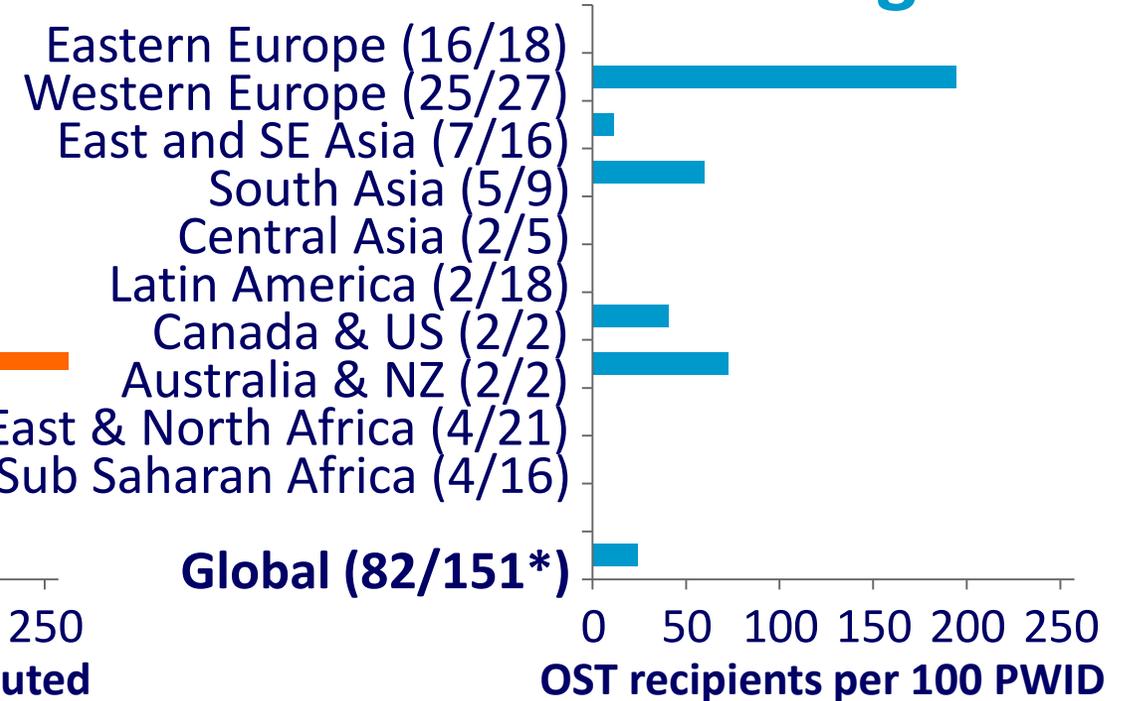
- Dons du sang : 97% de contrôle VHC /VHB en 2015
- 3,9% de réutilisations des matériels d'injection en 2017
- 33 seringues ou kit d'injection par an et par personne usagers de drogues par voie intra veineuse en 2017

Estimation des stratégies de réduction des risques

NSP Coverage



OST Coverage

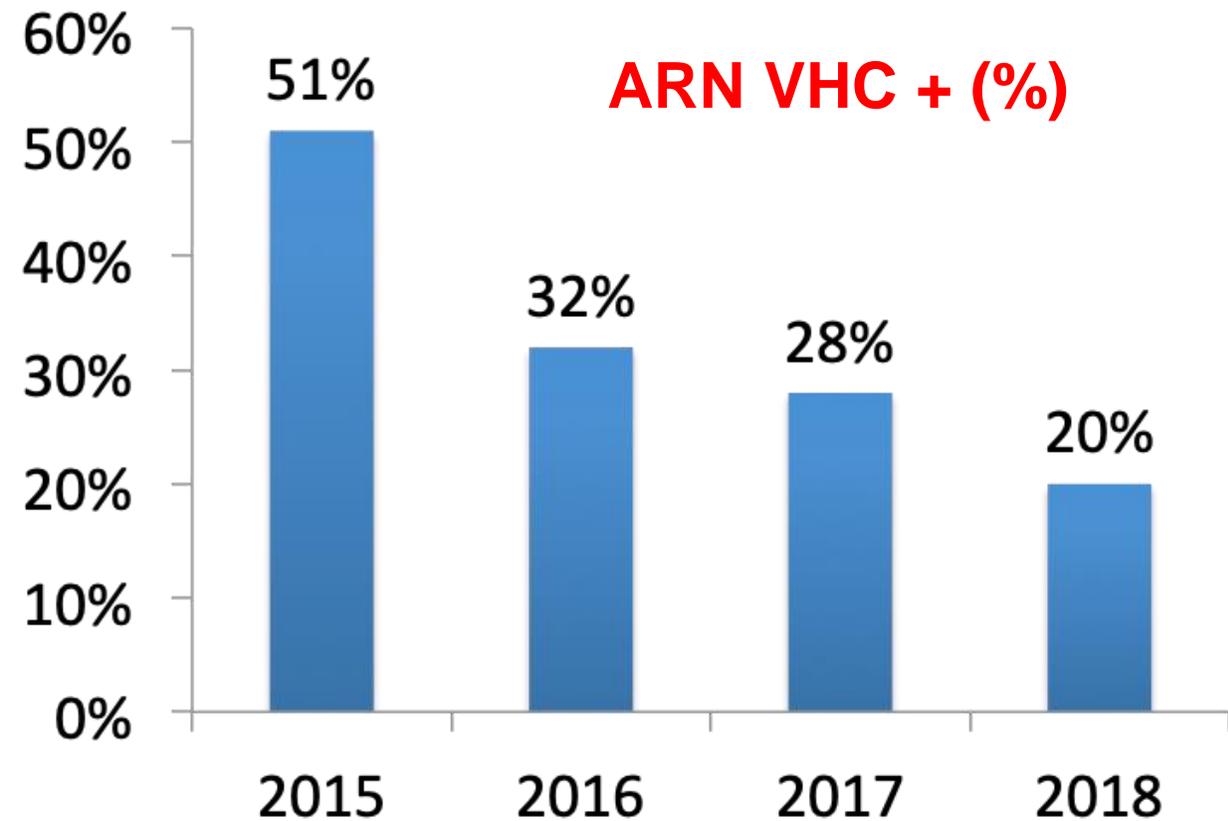
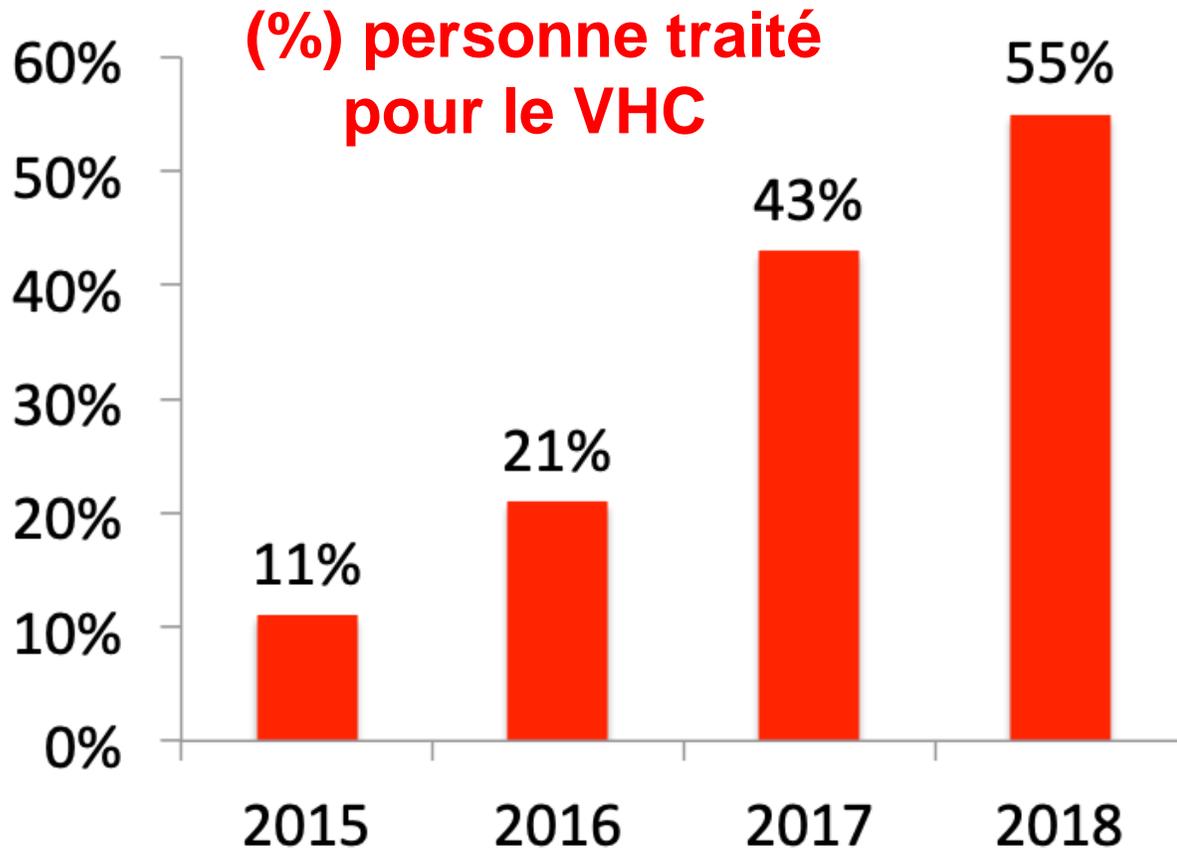


* Number of countries reporting implemented OST, of those with injecting drug use identified

Courtesy of S. Hutchinson

Traitement par AAD et prévalence ARN VHC dans les populations usagers de drogues: exemple Australien

- 400 kit injections par personne et par an
- Enquête national annuelle (2000-2500) : 50 sites Australiens PES



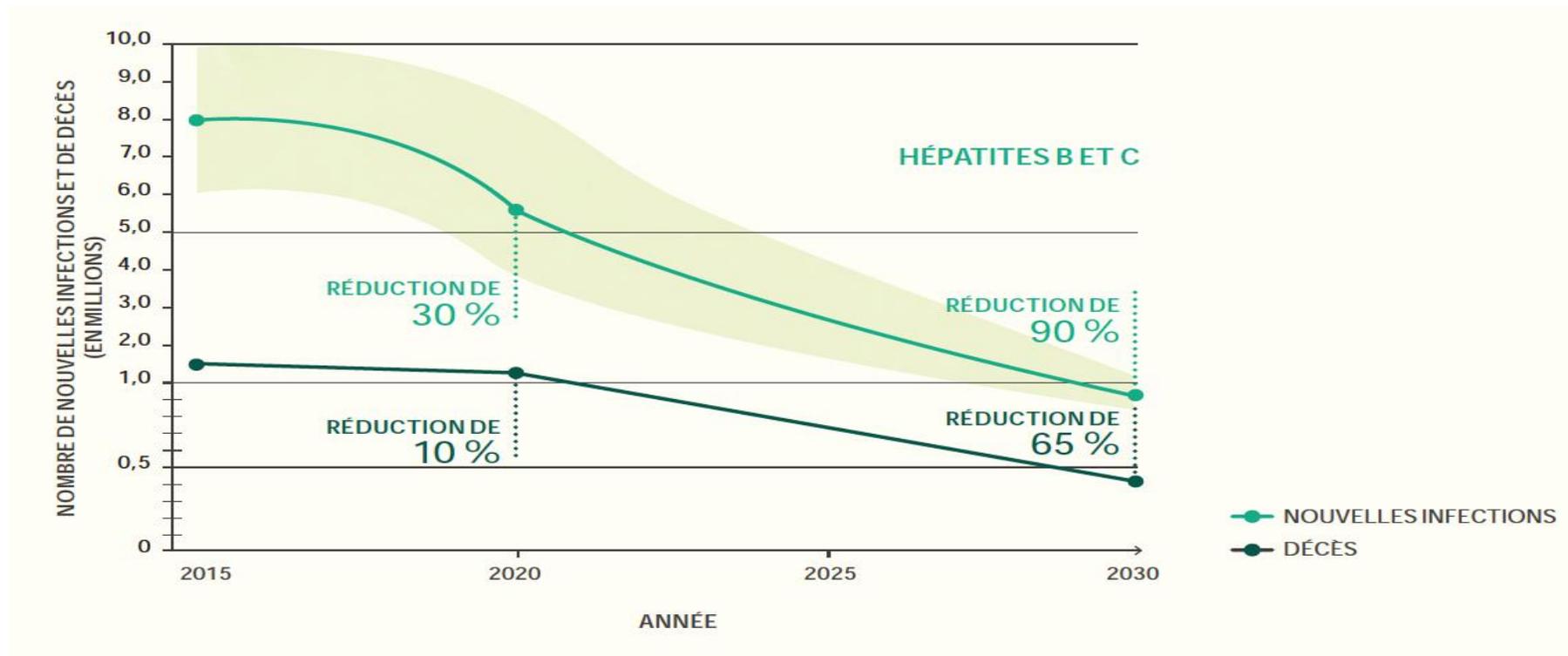
Il reste encore beaucoup de travail pour atteindre l'élimination

OMS : 2019

- ✓ coût global par an d'une prise en charge globale des hépatites B et C 6 milliards US\$: dépense en 2016 : 0,5 milliards US\$
- ✓ Egypte : Plus de 30 millions personnes testé pour le VHC ; 2 millions de patients traités
- ✓ Maroc : 6500 patients traités en 2016 contre 100 en 2015

Objectif d'élimination du VHC en France en 2025

- Elimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France, si possible avant 2025
- Elimination du VHC : diminution de la prévalence de 90% et l'incidence de 65%



Les grands Challenges : Motiver les soignants

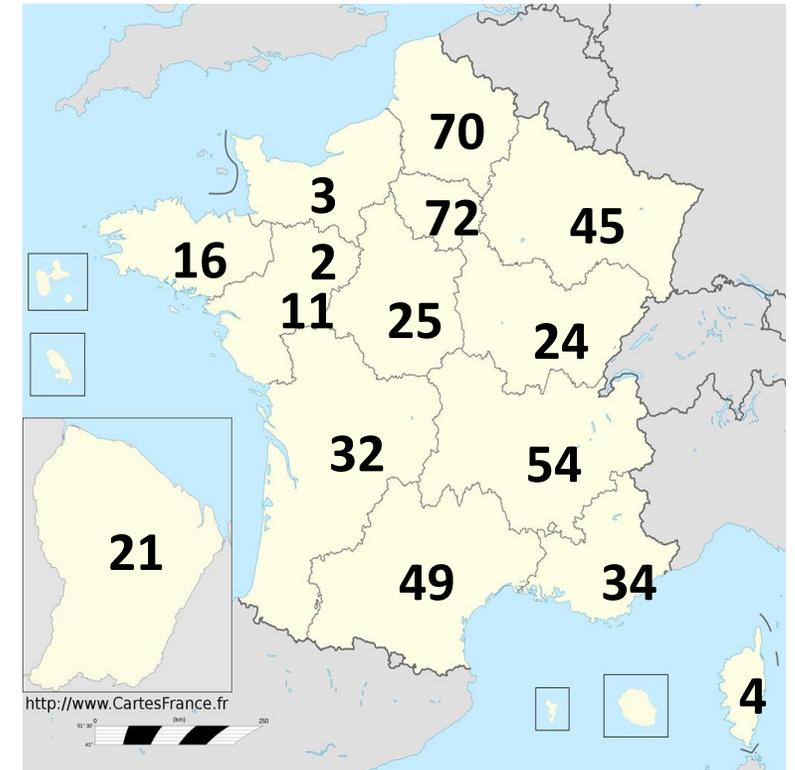
188 prisons en France.

Combien ont pour objectif zéro hépatite C?



489 CSAPA en France.

Combien ont pour objectif zéro hépatite C?



Le grands Challenges : Sensibiliser la population



SAVOIR C GUÉRIR

La campagne nationale d'incitation au dépistage de l'Hépatite C

HYMNE DE LA CAMPAGNE
Composé et interprété par Jewly, marraine de l'association

 **sos hépatites**
Fédération

www.savoir-c-guerir.com



#DUBRUITCONTRE L'HÉPATITE C

GRÂCE À VOUS L'HÉPATITE C DOIT SORTIR DU SILENCE

(ASYMPTOMATIQUE, L'HÉPATITE C EST RESPONSABLE D'ÉPIDÉMIE SILENCIEUSE)

DÉPISTER VOS PATIENTS, C'EST FAIRE DU BRUIT CONTRE LE SILENCE DE L'HÉPATITE C ET PARTICIPER À SON ÉLIMINATION.

UNE CAMPAGNE  **AFEF** (ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE) AVEC  **sos hépatites** SOUTENUE PAR  **abbvie**  **GILEAD**



Conclusions

- Les armes thérapeutiques sont disponibles pour guérir plus de 99% des patients
- Pour la première fois on peut guérir en 8 à 12 semaines une maladie chronique
- Le principale problème aujourd'hui c'est de dépister les patients atteints de VHC

Conclusions

- Le traitement universel de l'hépatite C par les AVDs bien que facile est encore loin d'être atteints
- Lever les freins
 - « ...Il faut reconsidérer notre modèle de prise en charge thérapeutique hospitalière spécialisée pour rapprocher prévention, dépistage, traitement et suivi au plus près des personnes....ouvrir la prescription des antiviraux à action directe à tous les médecins permettra de simplifier les parcours de soins de proximité... »
 - DGS, 15 mai 2018
 - Education des **professionnels** et des **patients** sur la simplicité des traitements par les AVDs +++
- Campagnes d'information chez les soignants et dans la population sont nécessaires