

PROSPECT

Hépatite*

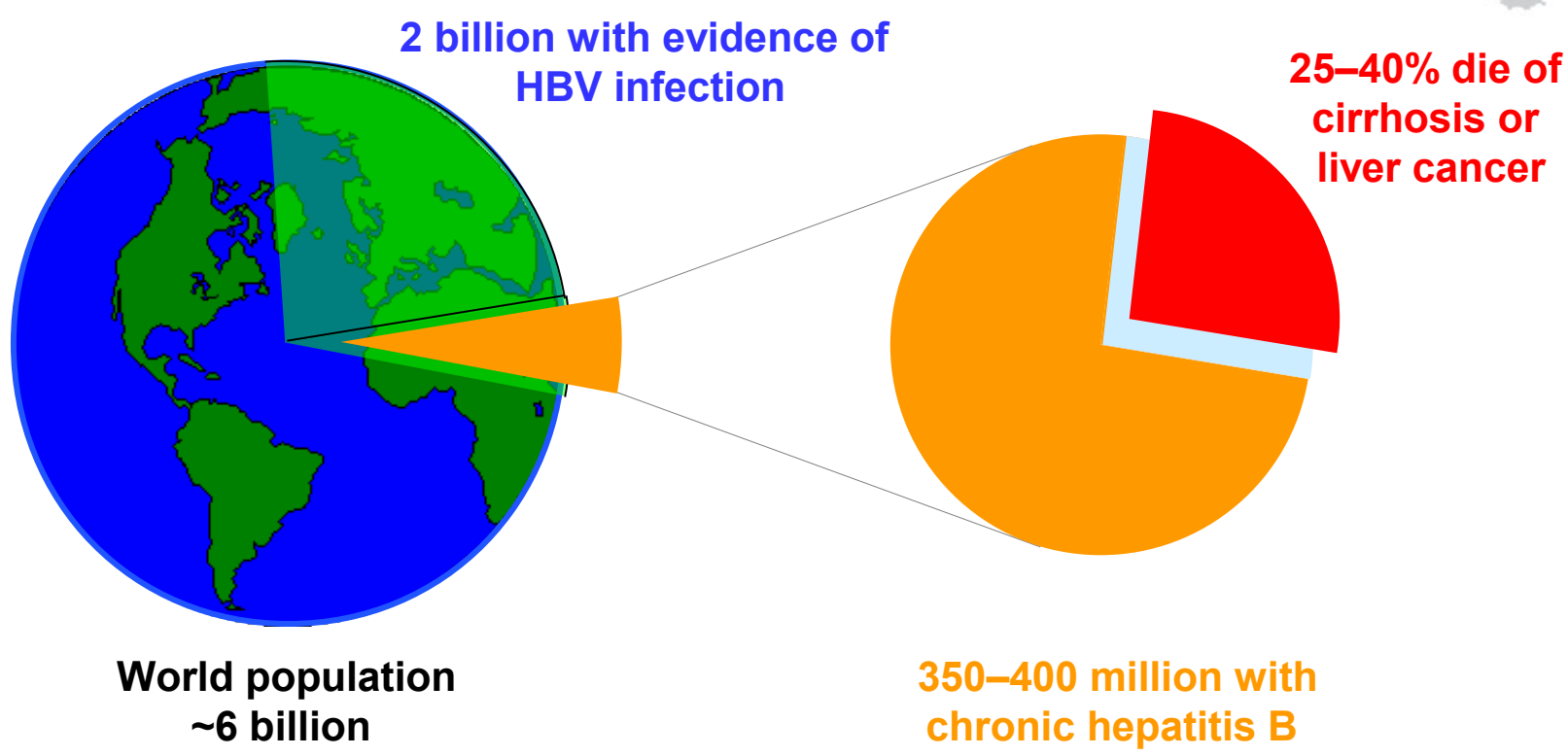
Traitement de l'hépatite chronique B

Dr François Habersetzer

Pôle Hépato-digestif

NHC, Strasbourg

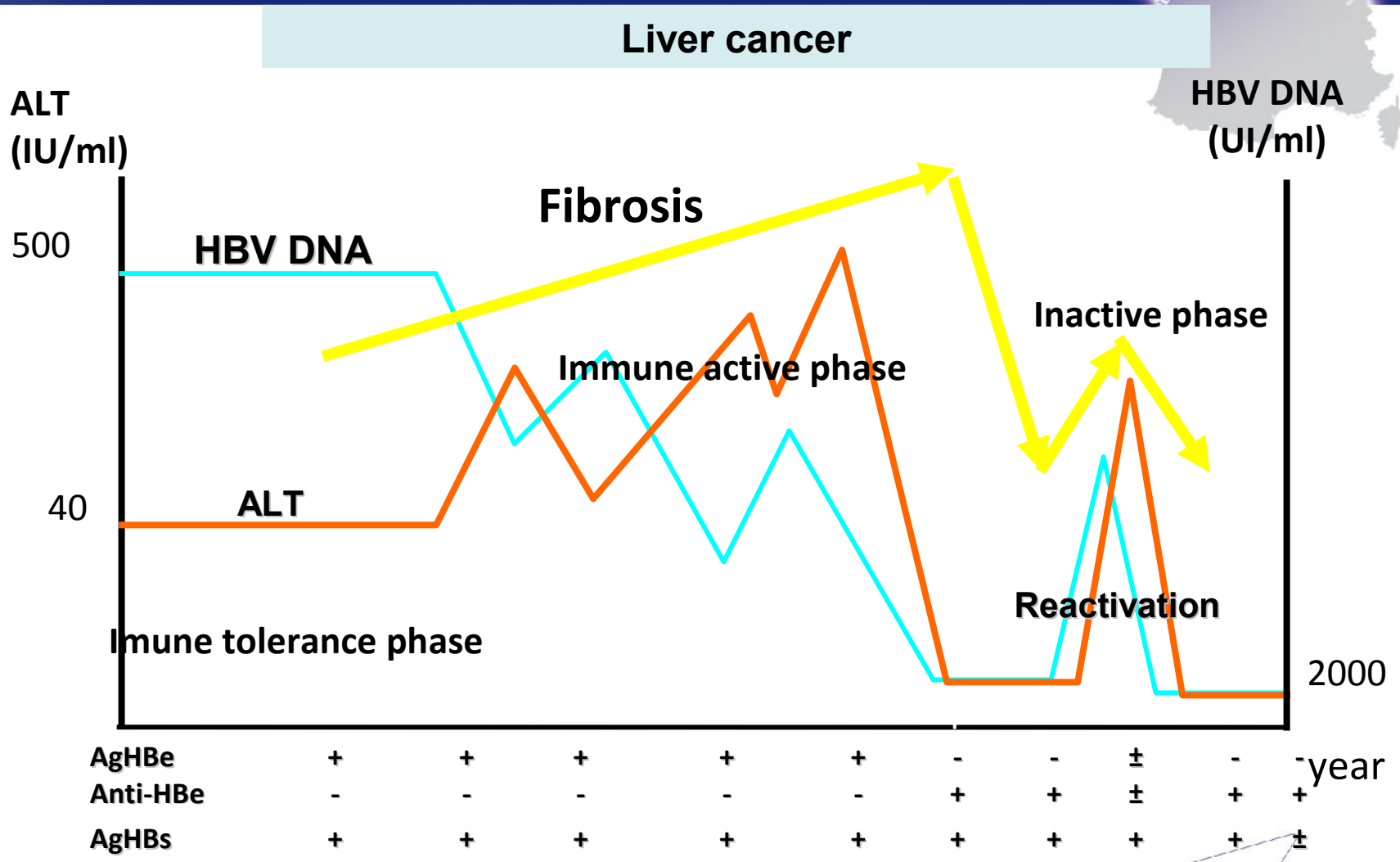
The global impact of HBV disease



WHO, Fact sheet No. 204; CDC, Viral hepatitis B fact sheet; Conjeevaram HS, Lok AS. J Hepatol. 2003;38:S90–103
 Lee WM. N Engl J Med. 1997;337:1733–45. Lok AS. N Engl J Med. 2002;346:1682–3

Chronic HBV infection : a complex natural history

A dynamic illness



Easl J Hepatol 2009; 50: 227-242

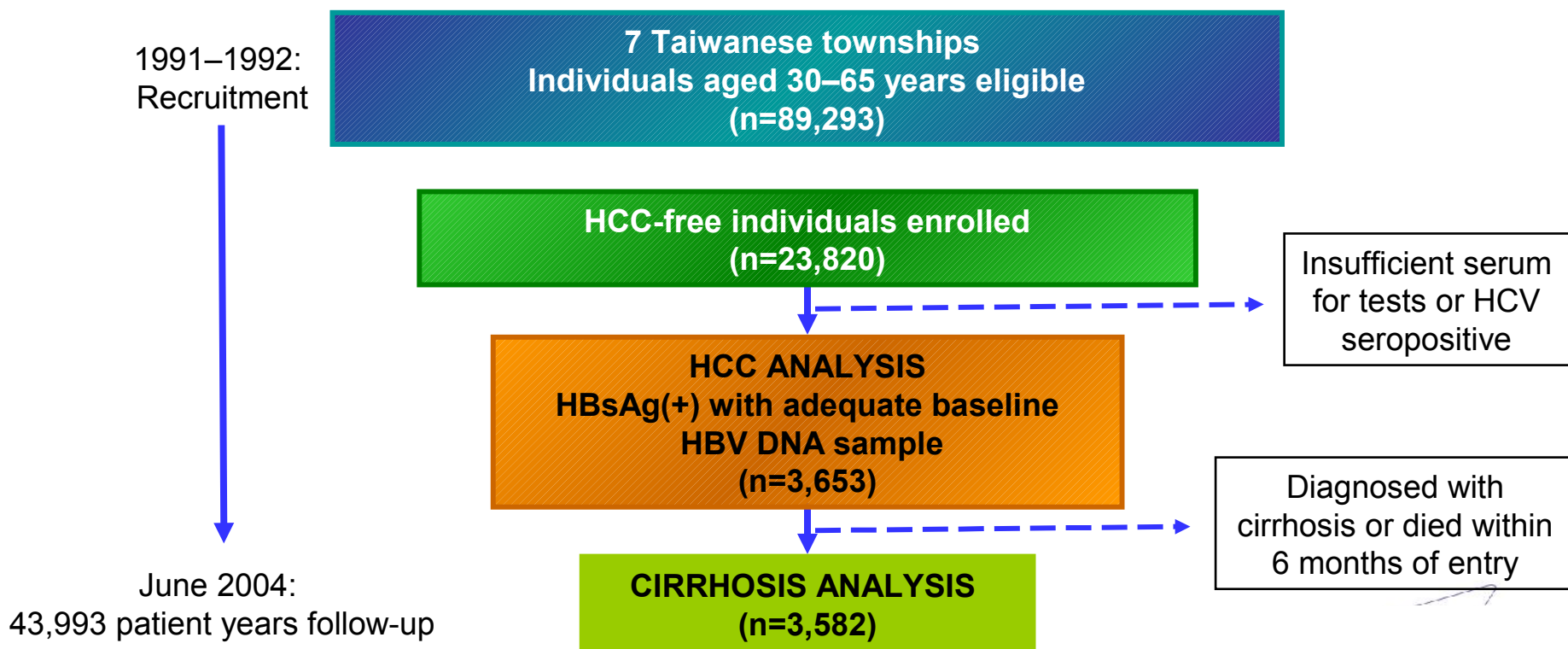
Hoofnagle JH et al. Hepatology 2007; 45: 1056-1075

McMahon Hepatology 2009; 49: S47-S53

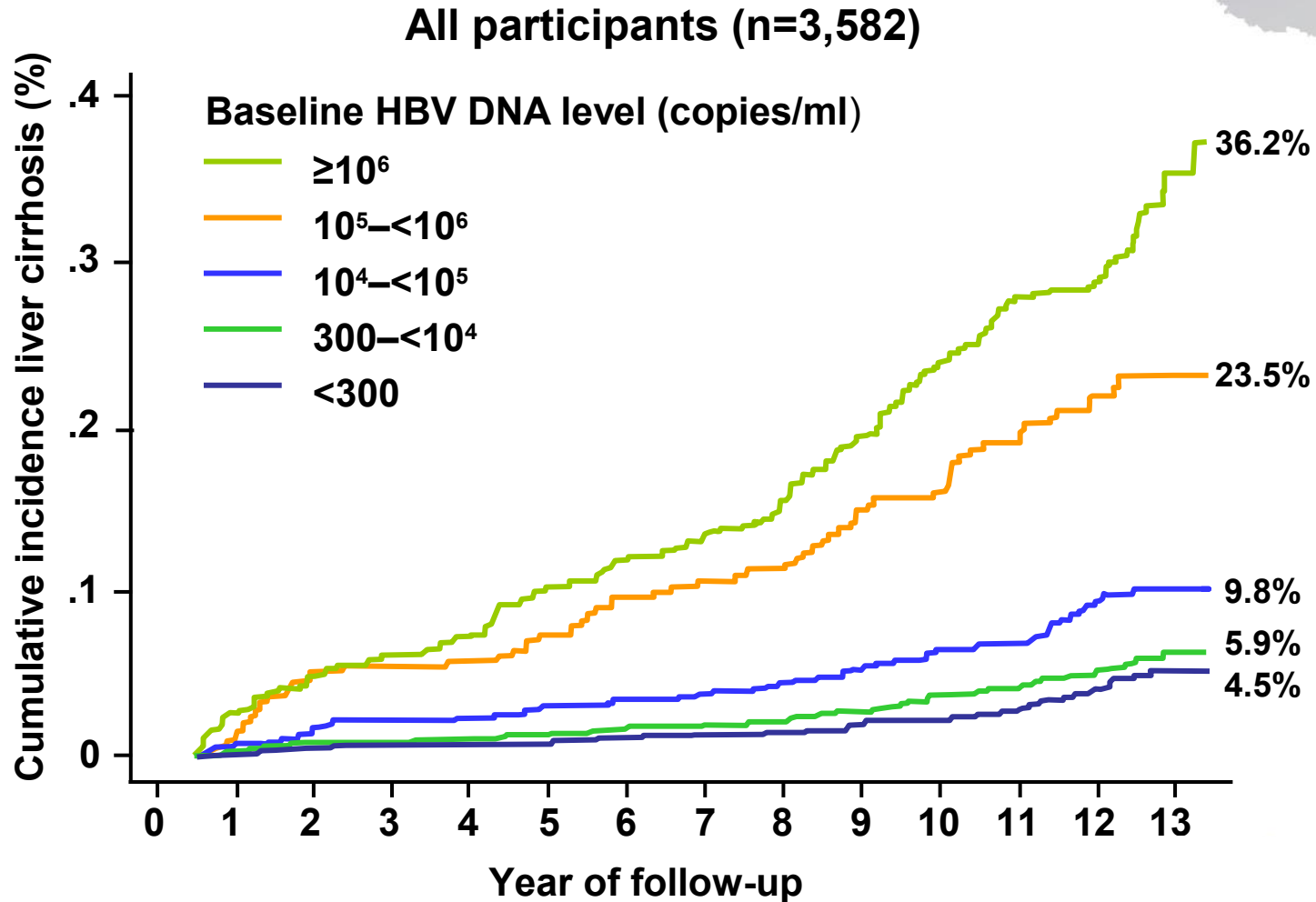
The REVEAL-HBV study, Taiwan

The **R**isk **E**valuation of **V**iral Load **E**levation and **A**ssociated **L**iver Disease /Cancer-HBV Study

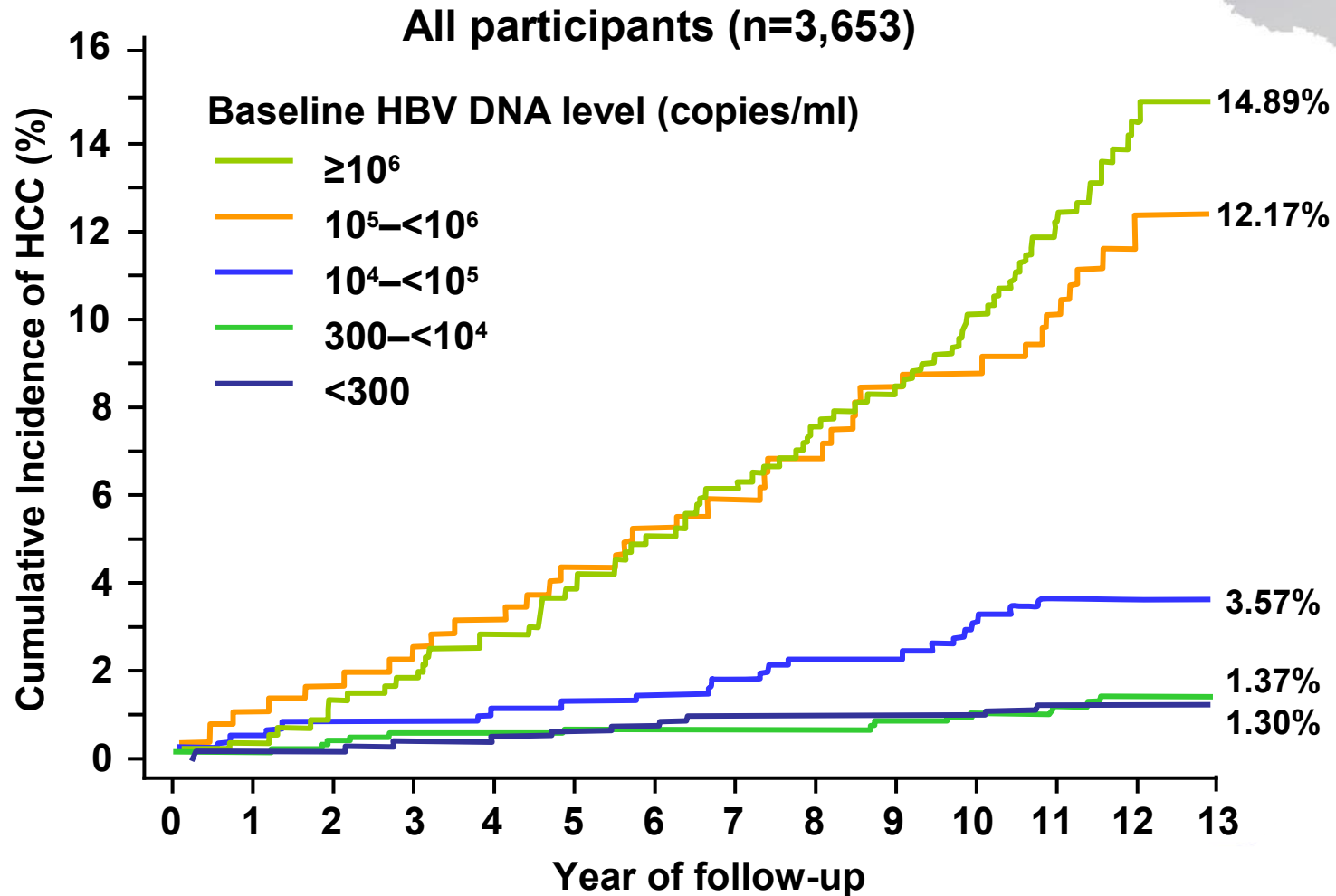
Prospective, multicentre, observational cohort study



REVEAL: High HBV viral load associated with increased incidence of cirrhosis



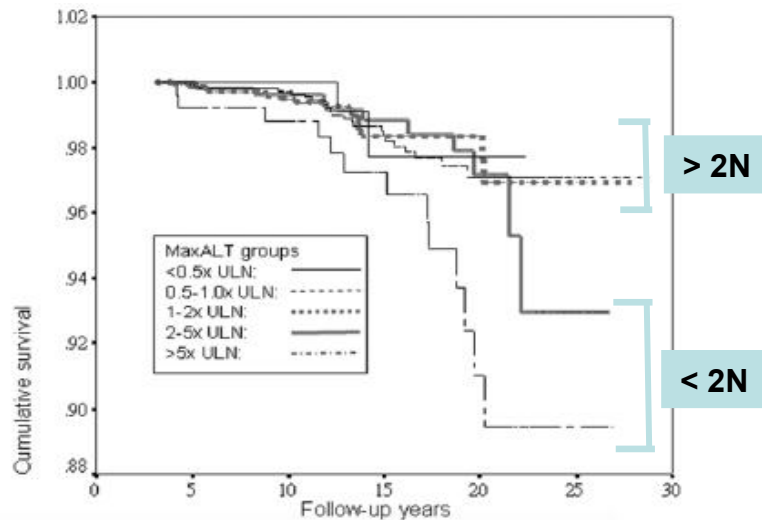
REVEAL: High HBV viral load associated with increased incidence of HCC



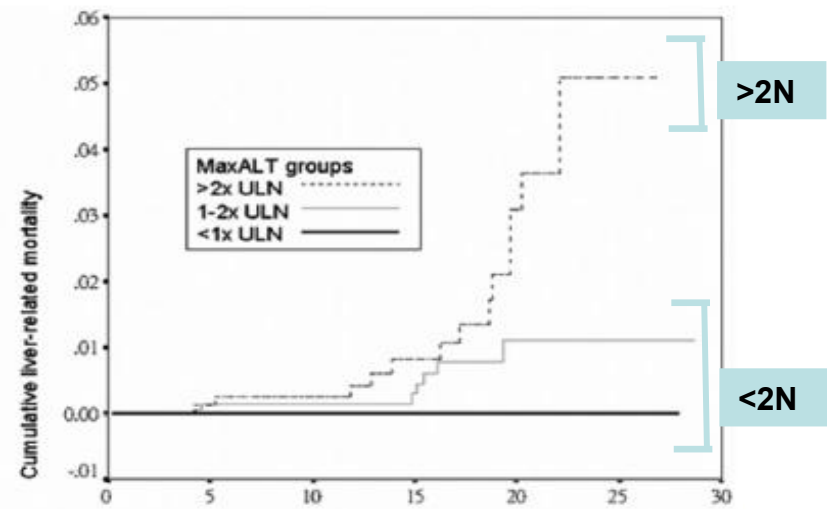
Hépatite minime :



- Importance des transaminases initialement et au cours du suivi
- Étude pronostique chez 4376 patients AgHBe- des complications et de la survie selon le taux maximum des transaminases au cours du suivi



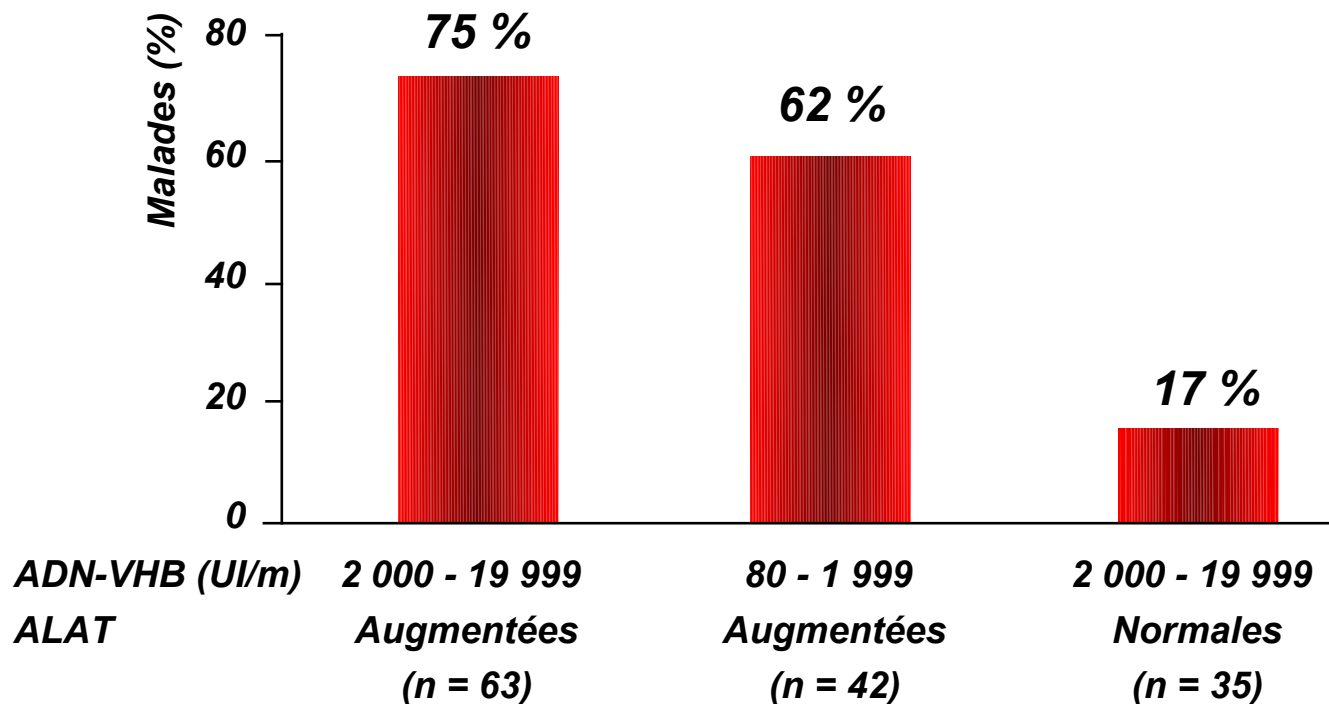
Survie cumulée



Mortalité en fonction des ALT

Histologie chez les malades VHB, AgHBe- avec ADN VHB < 20 000 UI/ml

% de malades ayant un grade nécrotico-inflammatoire ≥ 7
+ un stade de fibrose ≥ 2 (indication histologique de traitement)

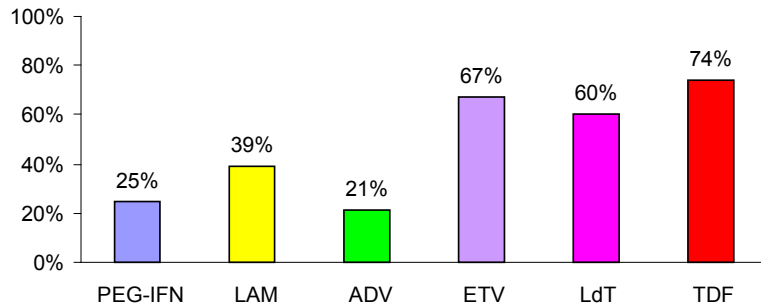


Résultats à 1 an, des thérapies actuelles population AgHBe+

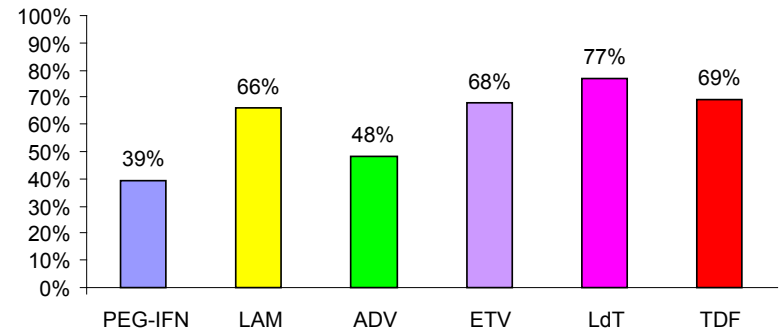


Répondeurs partiels $\geq 25\%$

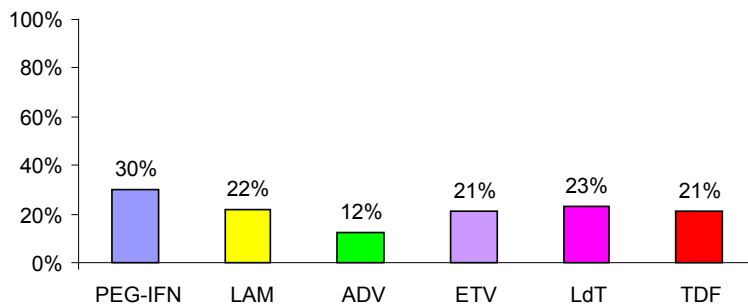
Charge virale indetectable



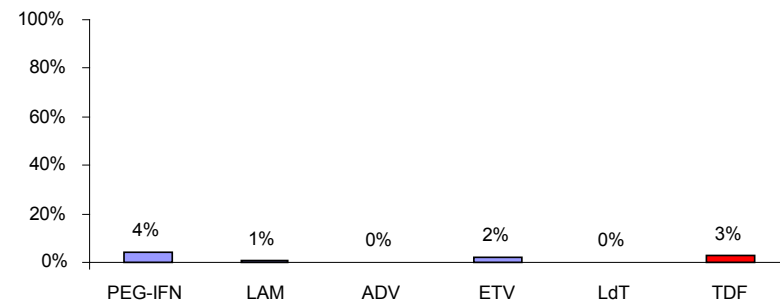
Normalisation ALAT (AgHB e+)



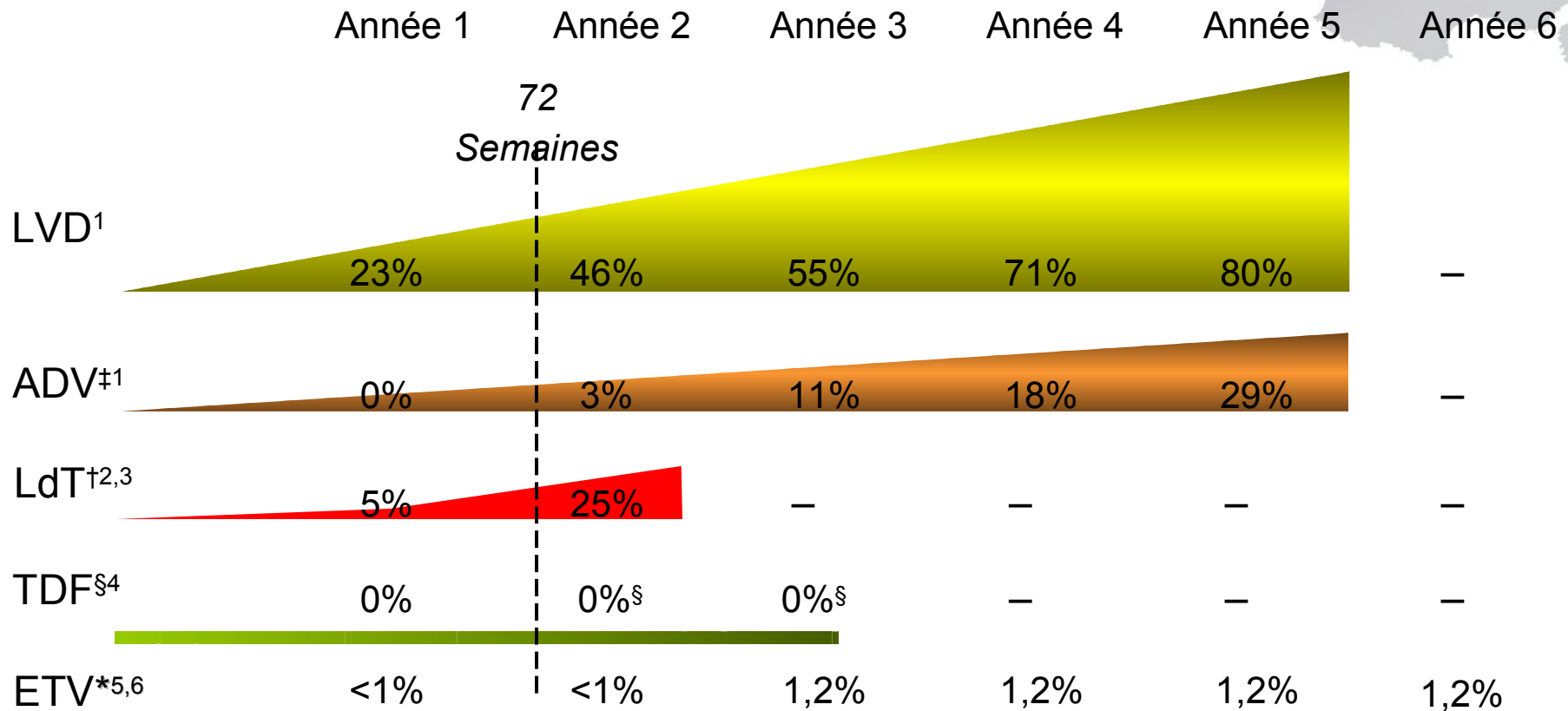
Seroconversion HBe



Negativation AgHBs (AgHBe+)



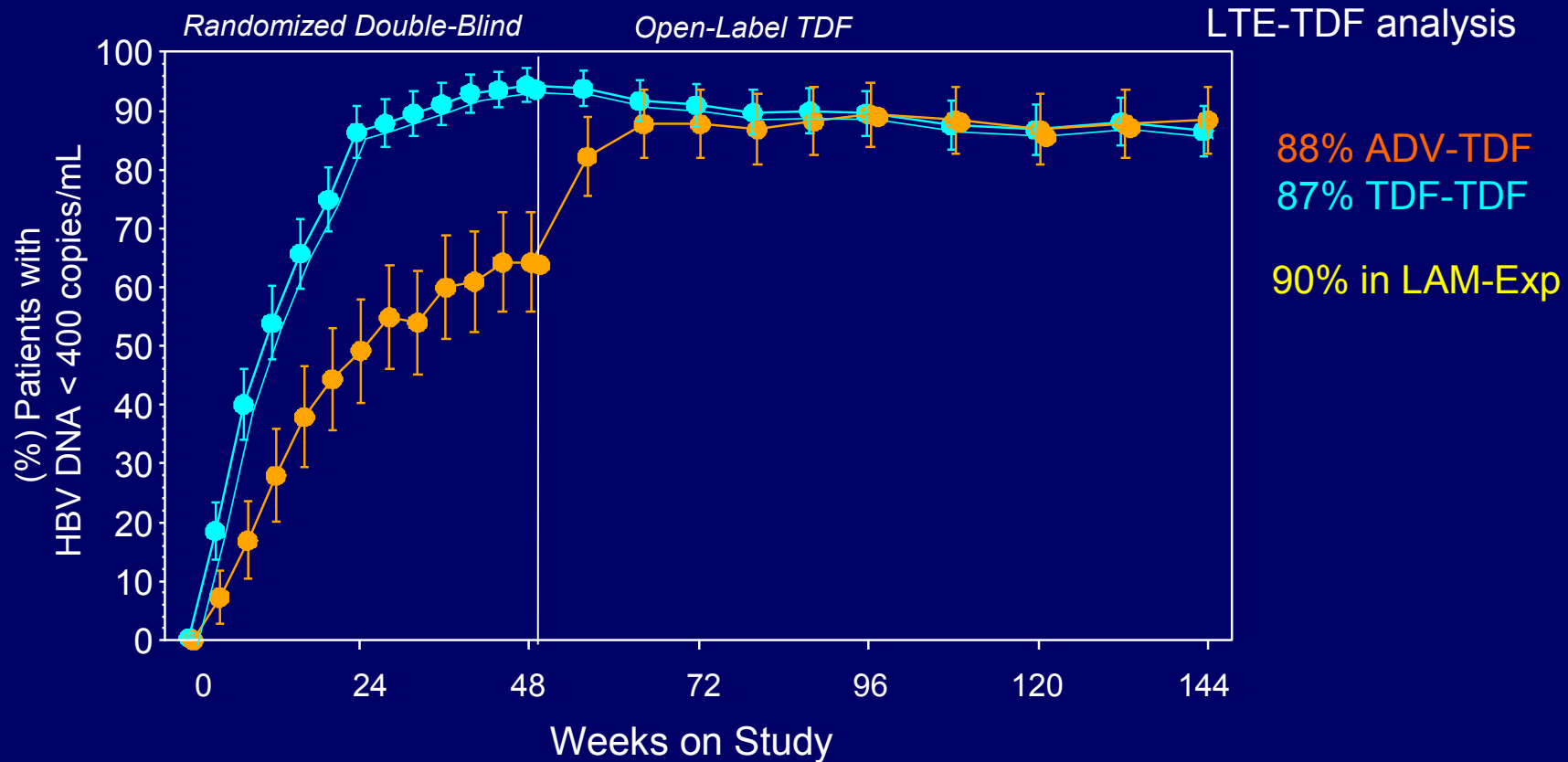
Taux de résistance sur 6 ans chez des patients naïfs de nucléos(t)ides



[§] Patients avec ADN VHB ≥400 copies/mL à S72 peuvent ajouter FTC au TDF; ainsi la résistance au TDF monothérapie après 72 semaines ne peut pas être totalement certifiée^{5,6} * probabilité cumulée d'apparition de résistance; [†] AgHBe (+) naïf; [‡] AgHBe(-) Naïf; N/A non disponible

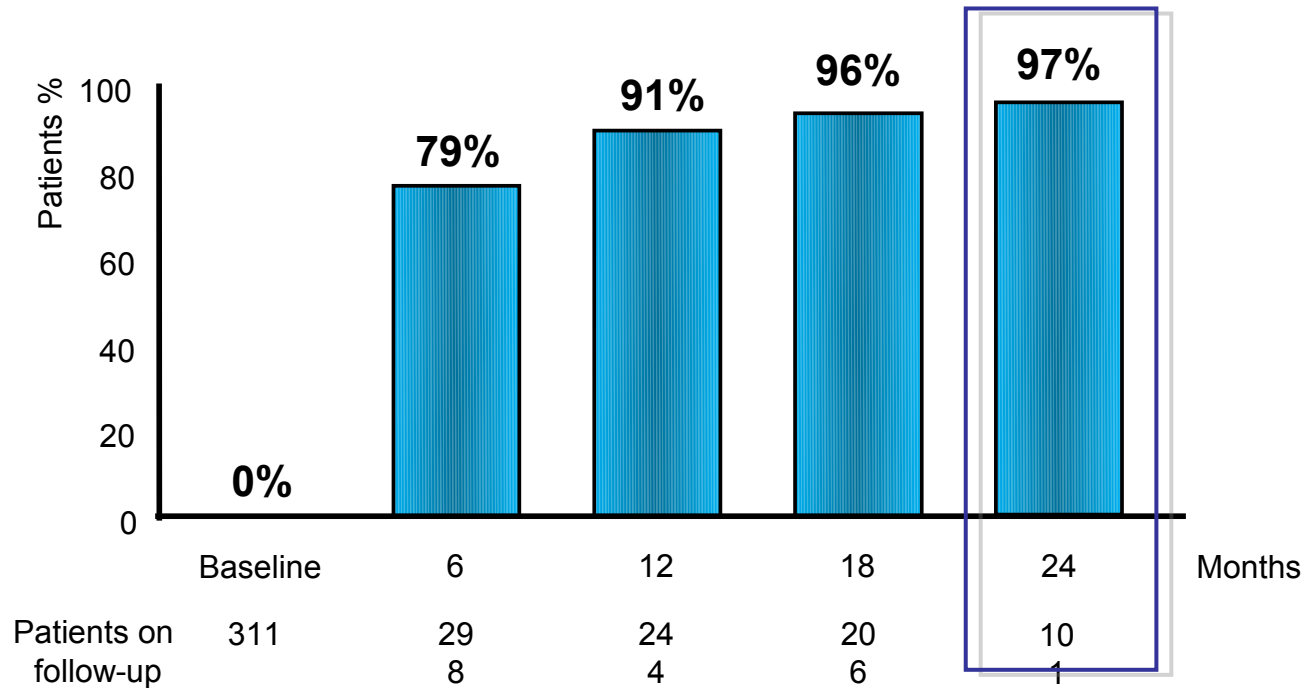
1. Locarnini S. *Hepatology* 2008;2:147-51. 2. Lai CL, et al. *N Engl J Med*, 2007;357:2576-8. 3. Liaw YF, et al. *Gastroenterology* 2009;136:486-95. 4. Snow-Lampart A, et al. *AASLD Oct 31–Nov 4, 2008, San Francisco, USA. Oral Presentation 977 Hepatology* 2008;48:745A. 5. Baraclude EU SmPC, February 2009. 6. Tenney et al. *EASL April 22–26, 2009, Copenhagen, Denmark, Oral Presentation 1761*.

Study 102: HBV DNA Remains Suppressed With Up To 3 Years Of TDF Treatment



AgHB e negative: ETV demonstrated high and continuing rates of virological response through Month 24

Virological response through month 24 (HBV DNA < 12 IU/ml)

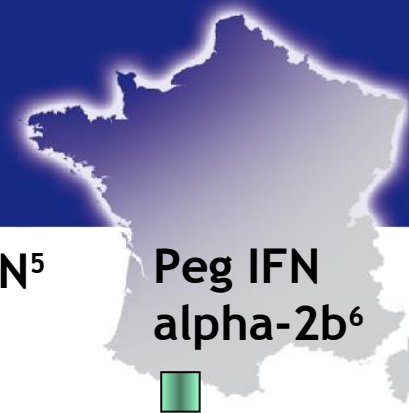


2 (0.6%) patients had a Primary Non Response at week 12

Lampertico P et al. 45th EASL 14–18 April 2010. Poster 1009.

COMPARAISON DES MOLECULES

Séroconversion HBe



Peg IFN
alpha-2b⁶

Lamivudine¹



Adéfovir²



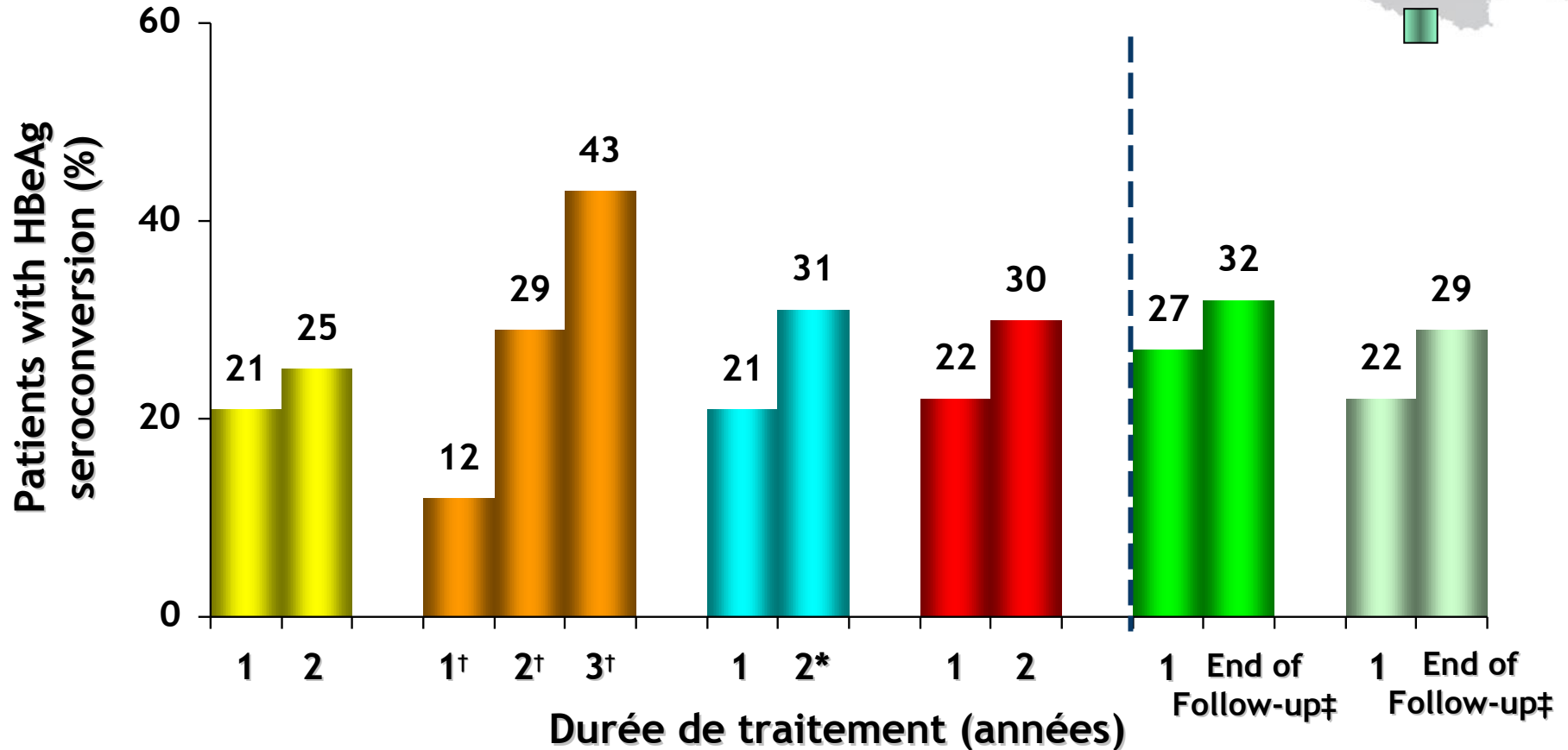
Entécavir³⁻⁴



Telbivudine¹



Peg-IFN⁵



[†] Kaplan-Meier analysis

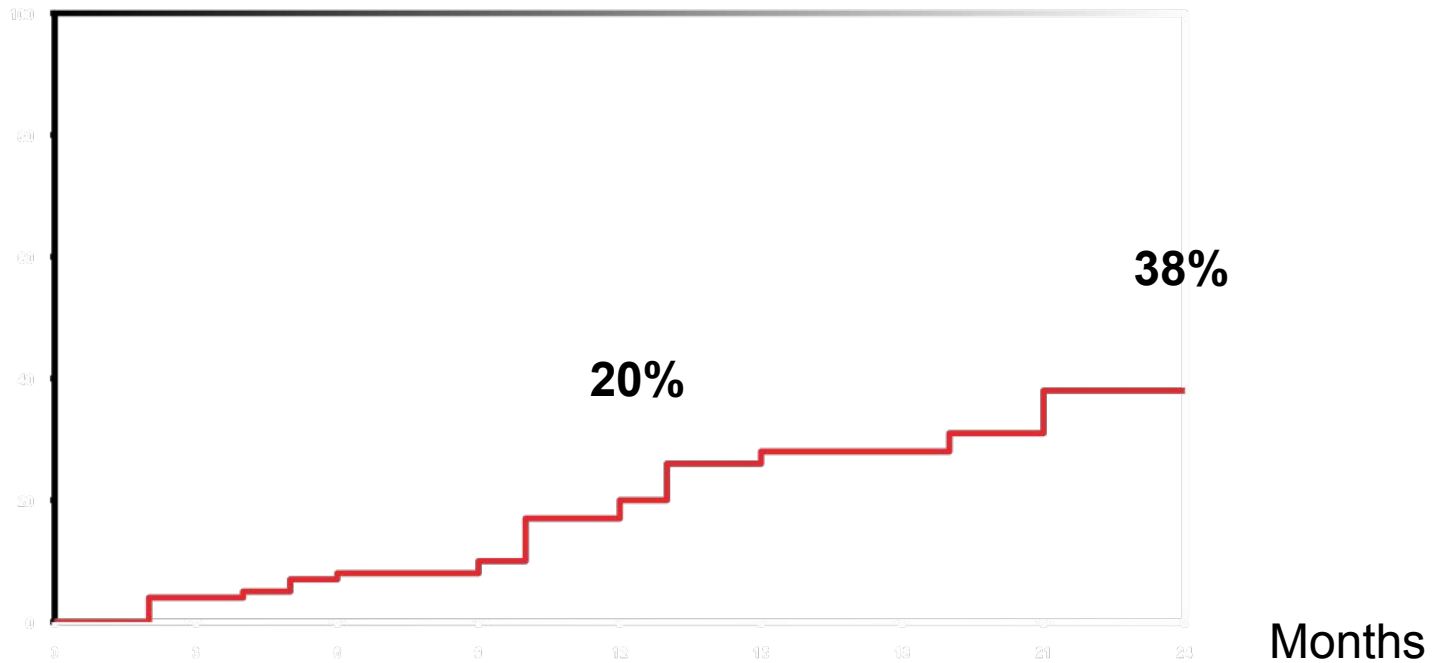
^{*} cumulative confirmed

[‡] 24-26 weeks off treatment

Incidence cumulée de séroconversion HBe sous Entécavir



Patients with HBeAg seroconversion



Patients :

-At risk	65	59	44	23	6
-On f-up	65	60	53	38	18



1. Lampertico P, et al. 60th AASLD, Oct 30 – Nov 3, 2009, Boston, USA. Oral presentation 220. Available at http://www.natap.org/2009/AASLD/AASLD_46.htm (accessed February 2010).

DISPARITION DE l'AgHBs et de l'AgHBe SOUS TRAITEMENT (≈1 AN)



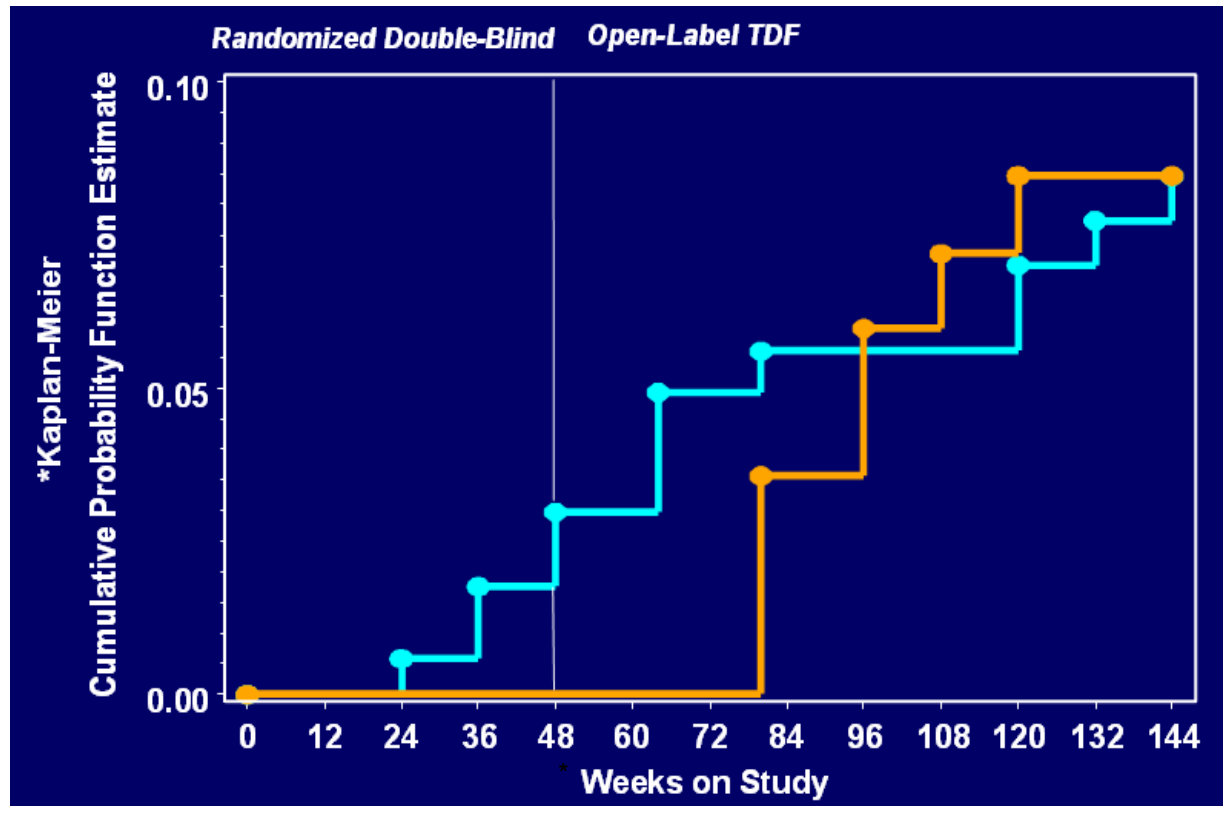
%	<u>Lam</u> ¹	<u>ADV</u> ²	LdT ³	ETV ⁴	<u>Peg ~2a</u> ⁵
AgHBe	18	12	25*	21	32
AgHBs	0	0	0	0	3

*perte AgHBe

¹Lai et al NEJM 1998, ²Marcellin et al NEJM 2003, ³Poynard et al. J Hepatol 2004,
⁴Chang et al. Hepatology 2004, ⁵Lau et al. NEJM 2005, ⁶ Lau et al Gastroenterology 2002



Cumulative Probability* of HBsAg Loss



8%

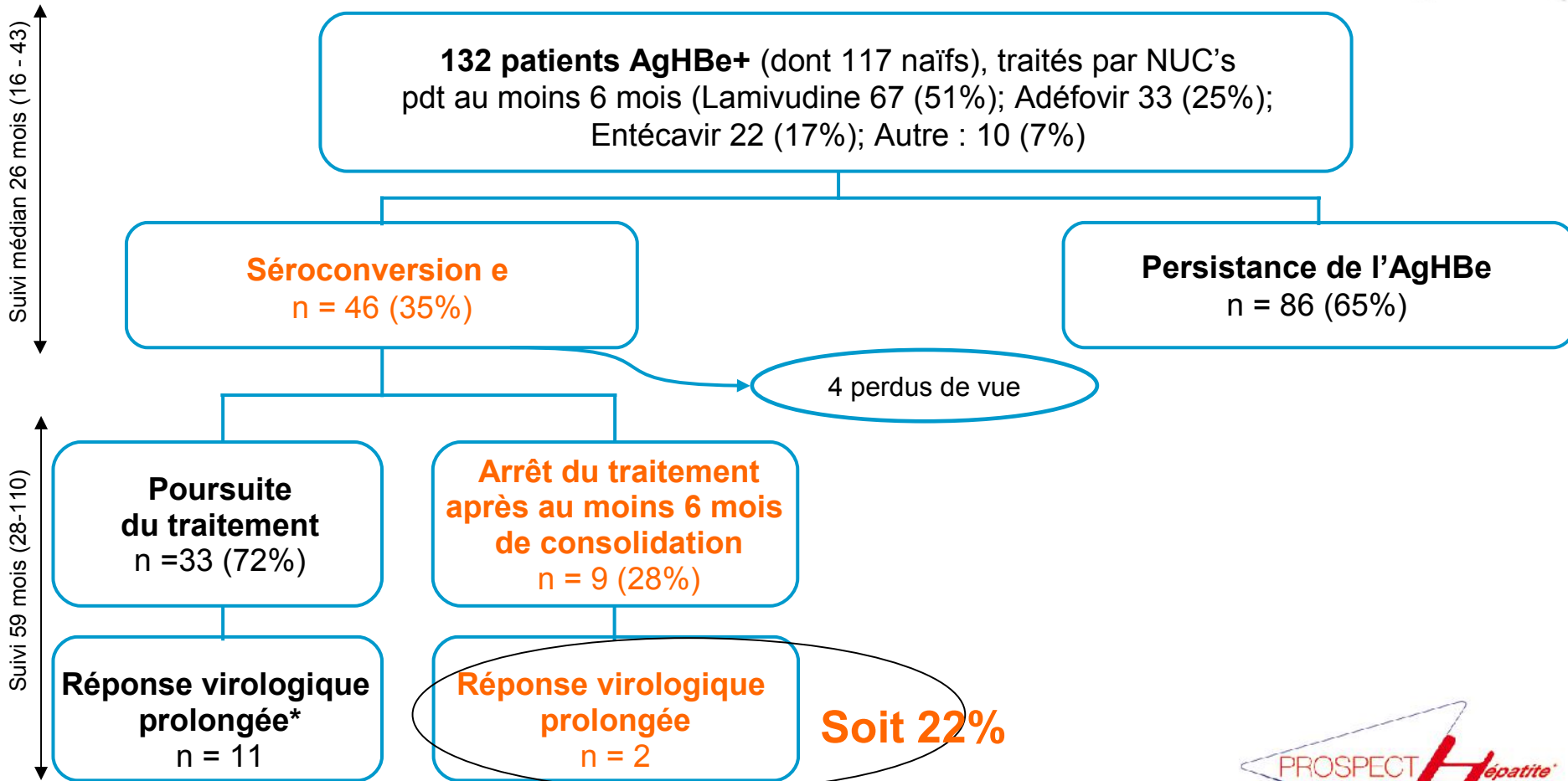
Originally Randomized Treatment:

TDF — ADV —

- 14/20 HBeAg+ patients with HBsAg loss discontinued treatment and entered treatment free follow-up; mean 171 days off treatment
- 2 patients who seroconverted to anti-HBs have discontinued from the study



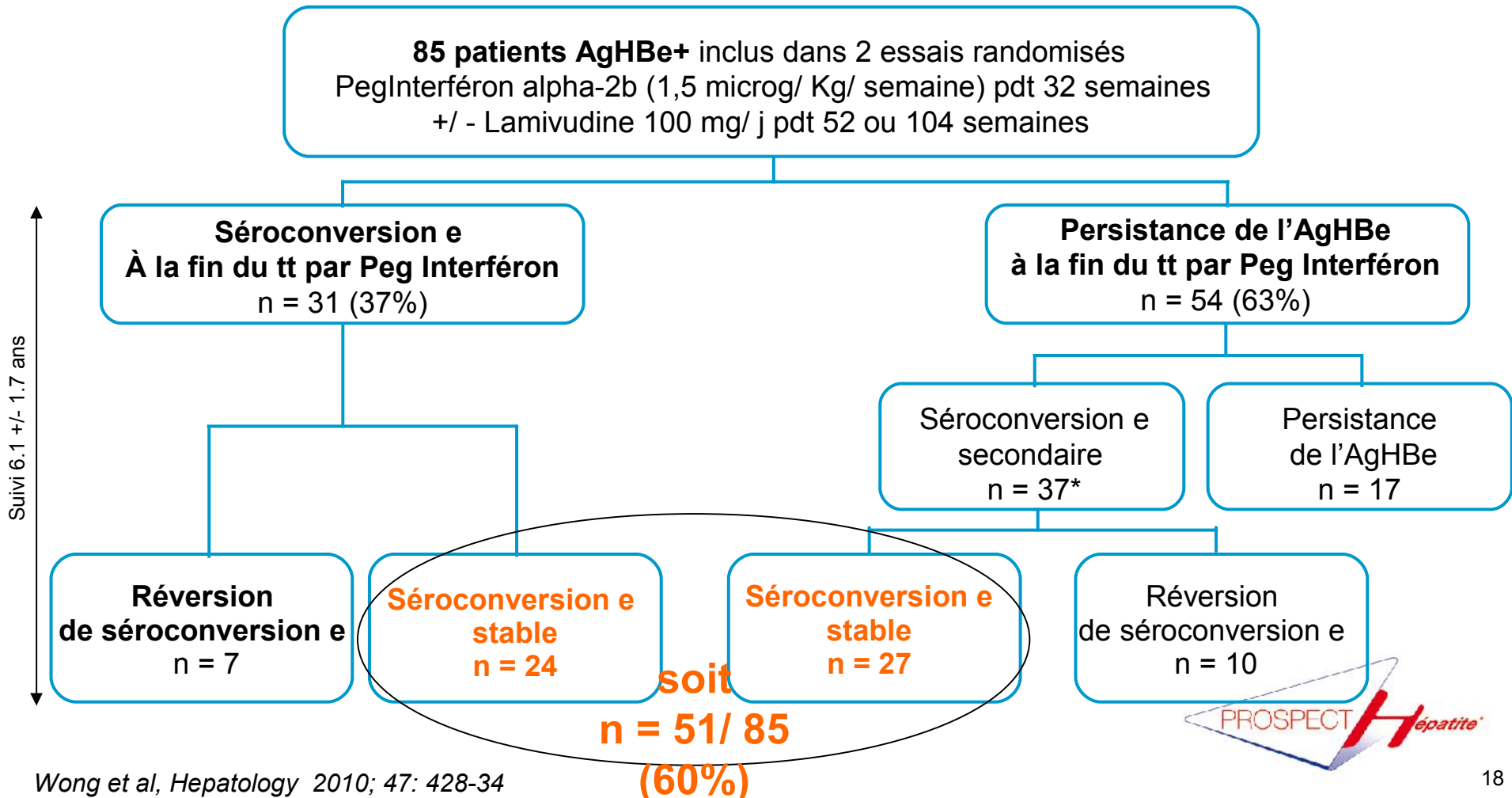
Durabilité de la séroconversion HBe après NUCs



Durabilité de la séroconversion HBe après traitement



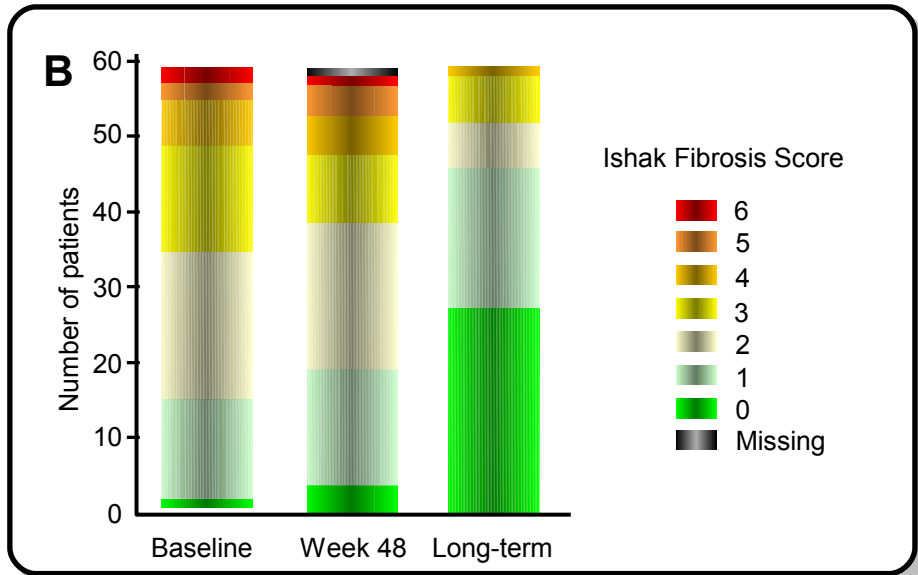
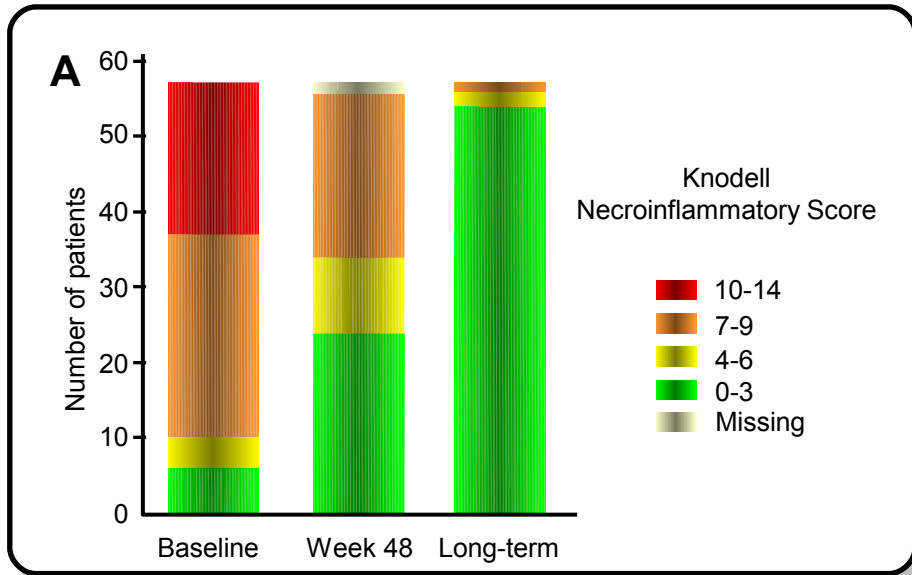
Durabilité de la séroconversion HBe obtenue après traitement par **Peginterféron**



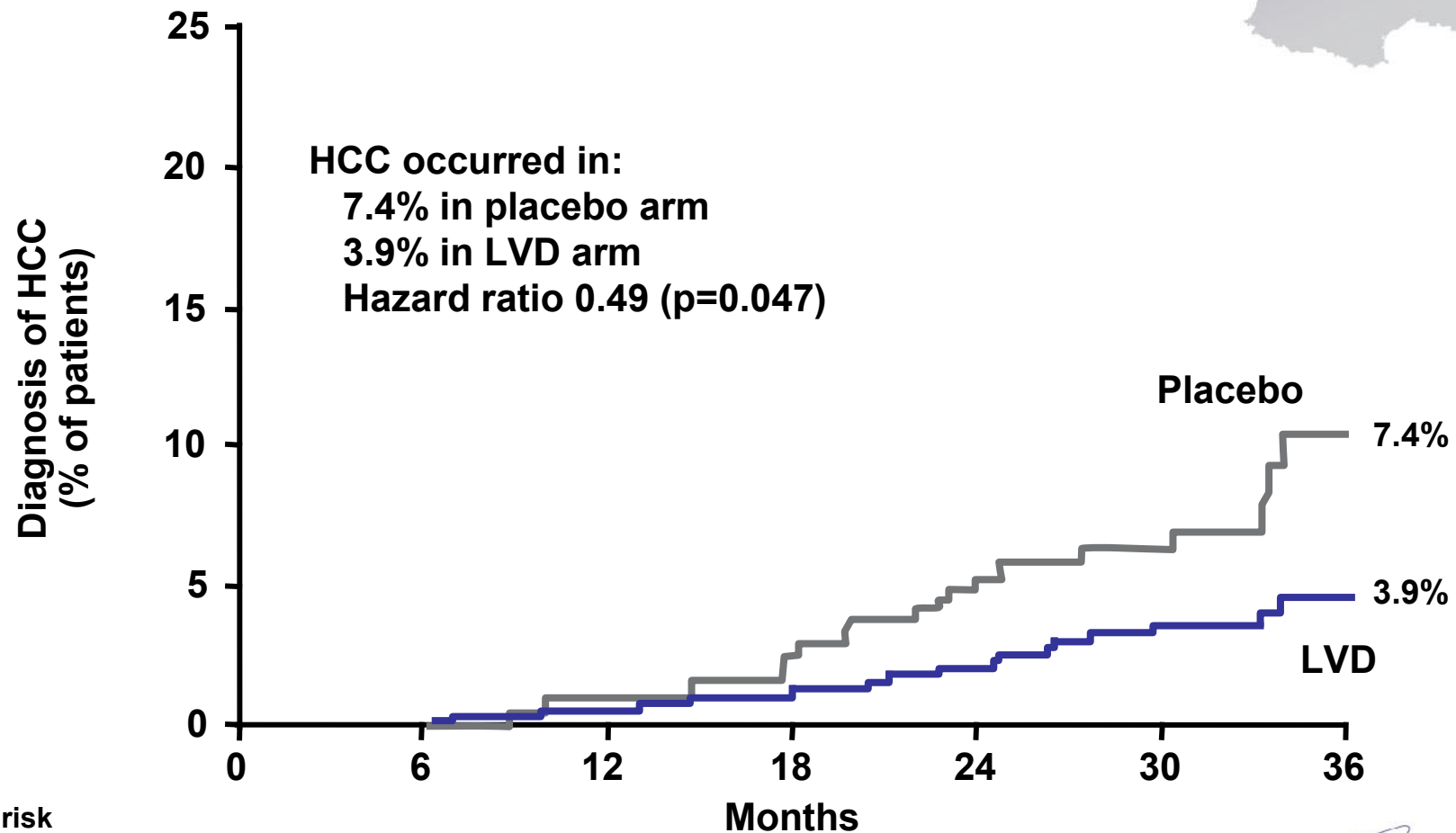
ENTECAVIR : effets sur l'histologie à long terme



- Effet sur histologie : données à 6 ans
 - 96% d'amélioration de l'inflammation (diminution de 2 points ou plus du score de Knodell)
 - 88% de d'amélioration de la fibrose (diminution de 1 points ou plus du score d'Ishak)

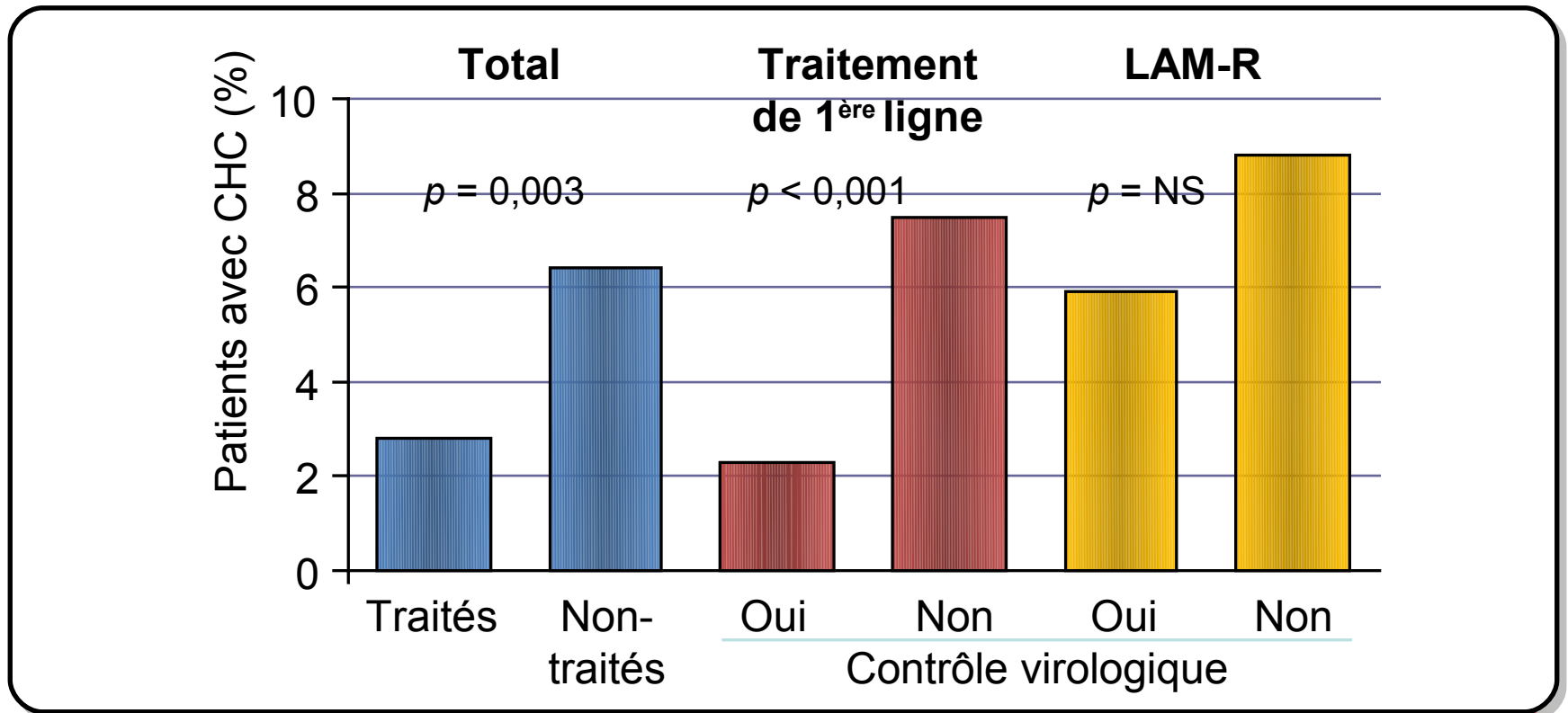


Antiviral therapy reduced progression to HCC



Risque de carcinome hépatocellulaire

- Patients AgHBs + traités par analogues ≥ 24 mois
- 21 études (3.881 patients traités et 534 patients non-traités)



International guidelines



Guidelines	Recommendation for liver biopsy
EASL¹	<ul style="list-style-type: none"> • Liver biopsy (or non-invasive markers) is recommended before treatment for determining the degree of necroinflammation and fibrosis in patients with either increased ALT or HBV DNA levels >2,000 IU/mL. • Liver biopsy is usually not required in patients with clinical evidence of cirrhosis or in those in whom treatment is indicated irrespective of the grade of activity or the stage of fibrosis.
APASL²	<ul style="list-style-type: none"> • Liver biopsy in patients above 40 years old with HBV replication and who show persistently elevated ALTs ($\geq 2 \times$ ULN).
AASLD Update 2009³	<ul style="list-style-type: none"> • Patients who remain HBeAg positive with HBV DNA levels > 20,000 IU/mL after a 3-6 month period of elevated ALT levels between 1-2 ULN, or who remain HBeAg positive with HBV DNA levels > 20,000 IU/mL and are > 40 years old, should be considered for liver biopsy. • Patients HBeAg negative with persistent elevated ALT levels between 1-2 ULN and HBV DNA levels between 2,000-20,000 IU/mL should be considered for liver biopsy.



1. EASL Clinical Practice Guidelines Panel. *J Hepatol.* 2009;50:227-42. 2. Liaw Y-F et al., *Hepatol Int.* 2008;2:263-283
 3. Lok ASF & McMahon BJ, *Hepatology.* 2009;50:507-539.

International guidelines



Treatment guidelines	Recommendation for treatment
EASL¹	<ul style="list-style-type: none">• At least grade A2 or stage F2 by METAVIR score
APASL²	<ul style="list-style-type: none">• Treat if moderate or greater inflammation, or fibrosis on biopsy
AASLD Update 2009³	<ul style="list-style-type: none">• Treatment may be initiated if there is moderate or severe necroinflammation or significant fibrosis on liver biopsy• Patients who remain HBeAg positive with HBV DNA levels > 20,000 IU/mL after a 3-6 month period of elevated ALT levels > 2 ULN should be considered for treatment (liver biopsy optional)• Patients HBeAg negative with HBV DNA levels > 20,000 IU/mL after a 3-6 month period of elevated ALT levels > 2 ULN should be considered for treatment (liver biopsy optional)

1. EASL Clinical Practice Guidelines Panel. *J Hepatol.* 2009;50:227-42. 2. Liaw Y-F et al., *Hepatol Int.* 2008;2:263-283
3. Lok ASF & McMahon BJ, *Hepatology.* 2009;50:507-539.



Stratégies thérapeutiques chez les naïfs

	PEG-IFN	Analogues
Avantages	Durée limitée Absence de résistance Taux élevé de séroconversion	Puissance anti-virale forte Bonne tolérance Voie orale
Inconvénients	Puissance anti-virale faible Mauvaise tolérance Voie injectable	Durée indéfinie Risque de résistance Taux faible de séroconversion

Recommandations internationales



Points Finaux d'Evaluation thérapeutique

- AASLD¹

Pour les patients Ag HBe (+), le traitement peut être arrêté :

1. En cas de séroconversion HBe confirmée
ie disparition de l'Ag HBe et détection d'AC anti-HBe à 2 reprises à 1 à 3 mois d'intervalle
2. Après un traitement consolidation de 6 mois après l'apparition des anti-HBe

- EASL²

Chez les malades antigène HBe positif

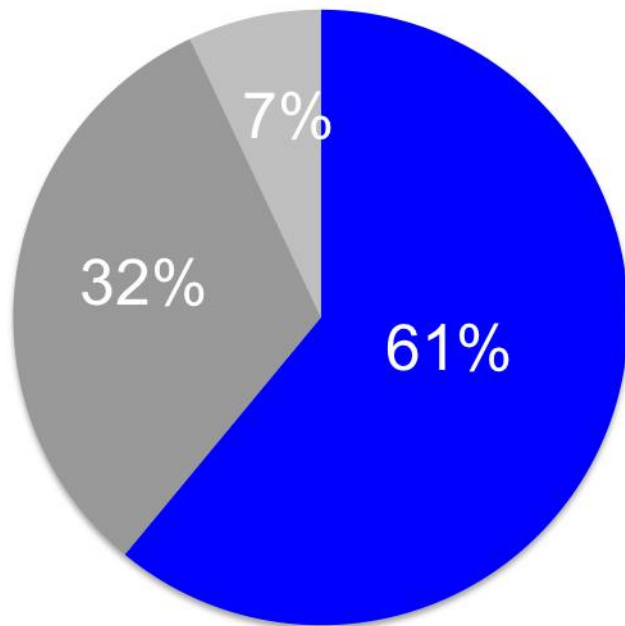
- La perte soutenue de l'antigène HBs avec ou sans séroconversion HBs est l'objectif thérapeutique final
- La séroconversion HBe durable est un point final satisfaisant car elle est associée à une amélioration du pronostic

1. Lok ASF & McMahon B. 2009. AASLD Practice Guidelines : http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/Chronic_Hep_B_Update_2009%208_24_2009.pdf [accessed May 2010].

2. EASL Clinical Practice Guidelines Panel: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009;50:227-42.



Observance : 190 patients traités par analogues



Observance complète

Respect de 100% des prises

Observance moyenne

Une dose manquée les 4 derniers jours ou le dernier week-end

Observance qualifiée de '*presque parfaite*' par les patients, EVA > 8 et < 10

Non-observance

Plus d'une dose manquée les 4 derniers jours ou le dernier week-end

Observance qualifiée '*d'imparfaite*' par le patient,



Classes d'observances



Observance totale

- Aucune dose oubliée et
- Score d'EVA = 10

Observance modérée

- 1 dose oubliée durant les 4 derniers jours ou
- 1 dose oubliée durant le WE ou
- Respecté globalement les prises durant les 4 dernières semaines ou
- score d'EVA de 8,1 à 9,9

Non observance

- > 1 dose oubliée durant les 4 derniers jours ou
- > 1 dose oubliée durant le WE ou
- souvent modifié les prises, rarement respecté les prises, arrêté tout traitement de ma propre initiative, arrêté le traitement pour d'autres raisons durant les 4 dernières semaines ou
- score d'EVA ≤ 8

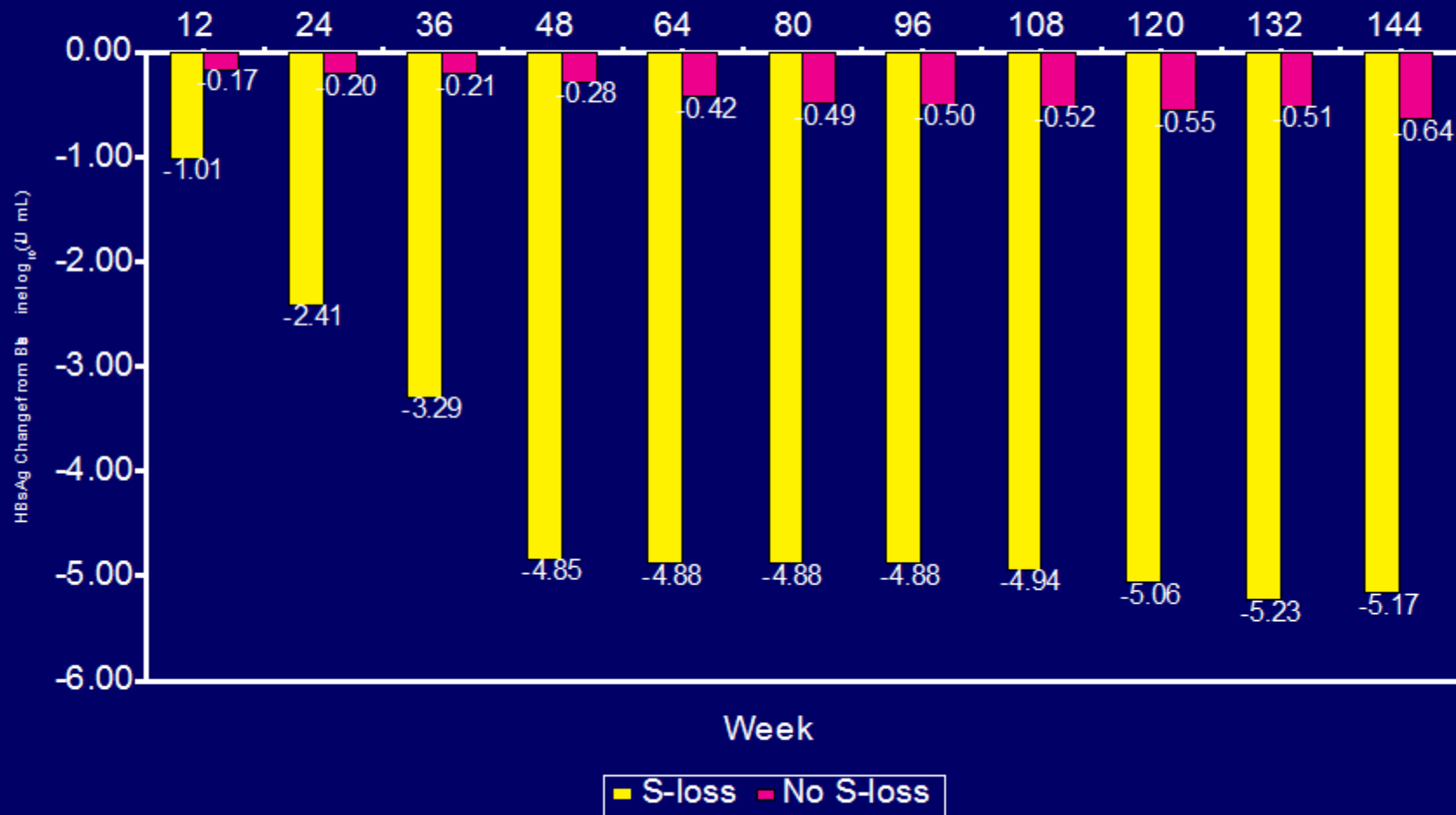


Facteurs associés à ADN VHB < 12 UI/ml; analyse multivariée



	Risque	Intervalle de confiance	P
Charge virale initiale	0,74	0,64 – 0,98	0,035
Au moins un changement de régime	3,03	1,19 – 7,69	0,021
Classe “non-adhérent”	0,23	0,06 – 0,91	0,036

Median Decline in HBsAg by HBsAg Status at Week 144 (TDF-TDF)



Les traitements futurs



- Association pegIFN + NUC
- Association NUC + immunothérapie visant à corriger le déficit immunitaire T dans l'infection chronique par le VHB.
- Anticorps anti-PDL-1
- Vaccins DNA, viraux, cytokines....
- Activation des cellules T ex vivo
- Thérapie génique

L'heur(e) est au dépistage intensif !

Jean-Marie Lang
Professeur honoraire
Université de Strasbourg



Enjeux du dépistage

Le contexte épidémiologique 1

- **Incidence de l'infection VIH (2004-2007)**
 - 7000-8000 nouvelles contaminations par an
 - Taux d'incidence de 17 à 19/100 000 par an
 - 10/1000 pour HSH * 40-50% des contaminations
 - 2,4/1000 pour sujets originaires de l'Afrique subsaharienne
 - 0,9/1000 pour UDVI
 - 0,04/1000 chez femmes hétérosexuelles françaises
 - 0,06/1000 chez hommes hétérosexuels français

Enjeux du dépistage

Le contexte épidémiologique 2

- **6700 nouvelles infections VIH** découvertes en 2009 : insuffisant pour diminuer le nombre de personnes ignorant leur infection
- **29 % de patients pris en soins tardivement :**
 - CD4 < 200/mm³ et/ou SIDA
 - 21 % de dépistages tardifs et 8% qui se savaient VIH+
 - 48% pour les UDVI
 - 39% pour les hommes hétérosexuels
 - 29% pour les femmes hétérosexuelles
 - 18% pour les HSH
- **1 patient sur 2 avec des CD4 < 350/mm³ au diagnostic**

Enjeux du dépistage

Le contexte épidémiologique 3

- **Prévalence estimée : 152 000 personnes VIH+**
- **Dont 50 000 ignorent leur infection par le VIH**
- **Ces 50 000 sont à l'origine de plus de 2/3 des nouvelles contaminations**
- **Et pourtant, l'activité de dépistage est élevée en France: 5 millions de tests par an (80/1000 hab)**
- **Plus de 50% des personnes dépistées + ne se reconnaissent pas de facteur de risque**

Enjeux du dépistage

Les constats épidémiologiques

- **On ne dépiste pas suffisamment tôt l'ensemble des personnes contaminées**
- **Dépistage trop orienté par facteurs de risque**
- **Il nous faut dépister mieux, plus, et plus précocément**
- **Dépister tardivement coûte cher**

Dépistage tardif : conséquences individuelles

- $\frac{2}{8}$ du risque relatif de mortalité (FHDH) surtout dans 6 premiers mois
- $\frac{2}{8}$ du risque relatif de morbidité ajoutée, SIDA et non SIDA (FHDH)
- Traitements plus difficiles :
 - Charge virale plus élevée: certaines combinaisons insuffisantes
 - Interactions médicamenteuses: TARV + les autres
 - Effets secondaires : inversement corrélés au nombre de CD4
 - Risque plus élevé d'échec virologique
 - Restauration immunitaire beaucoup plus lente
 - Risque élevé de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS)
- Inefficacité des vaccins protecteurs contre les infections

Dépistage tardif : conséquences collectives

- Impact épidémiologique :
 - Méconnaissance VIH = sous-évaluation des risques
 - Connaissance séropositivité : $\frac{235}{92}$ conduites à risques
 - Efficacité virologique du TARV: $\frac{235}{92}$ risque de transmission :
 - Mère-enfant ++++
 - Transmission hétérosexuelle dans couple séro-différent et stable: bénéfice collectif démontré mais risque individuel non exclu
- Impact économique :
 - coût prise en soins des maladies induites (SIDA et non SIDA)
 - Coût social : professionnel, précarité

Alors ?

On se met au travail ?

Comment ?

Chez qui ?

Les outils du dépistage

3 innovations

- **Un seul réactif** de type ELISA : détection combinée des Ac anti-VIH-1 et 2 et de l'Ag p24 : test combiné de 4^{ième} génération : délai maximum de séro-conversion de 6 semaines
- **Recours à des TROD :**
 - Toujours associés à un test de dépistage classique si TROD +
- **Levée possible de l'anonymat dans CDAG et CIDDIST** en cas de nécessité thérapeutique ou dans l'intérêt du patient « sous réserve du consentement exprimé, libre et éclairé de la personne intéressée »

Proposition de dépistage en population générale

- **Etendre, généraliser, banaliser** l'offre de dépistage du VIH
- **Proposer systématiquement** à l'ensemble de la population générale de 15 à 70 ans
 - Expliciter la proposition
 - Remettre le résultat + ou – à la personne
 - Orienter la personne dépistée + vers une prise en soin spécialisée
- **Indépendamment de l'évaluation du risque** d'exposition ou de contamination par le VIH
- **Coût-efficacité démontré** (HAS 2009)
- **Evaluation** après 5 ans d'application

Dépistage ciblé et régulier 1

- A développer et à inscrire dans la durée
- **Selon les populations :**
 - 1 x /an: HSH et personnes hétérosexuelles si > 1 partenaire au cours de la dernière année
 - Populations des DFA
 - Usagers de drogues : 1 x /an
 - Personnes originaires de zones à haute prévalence dont Afrique subsaharienne et Caraïbes : 1 x/an si multipartenaires
 - Personnes pratiquant des relations sexuelles tarifées
 - Personnes dont les partenaires sexuels sont infectés par le VIH.

Dépistage ciblé et régulier 2

- Mais aussi **selon les circonstances** quelle que soit la population:
 - Suspicion ou diagnostic d'IST ou d'hépatite B ou C,
 - Suspicion ou diagnostic de tuberculose
 - Projet de grossesse
 - Première consultation prénatale
 - M6 de grossesse si négative avant
 - Le père à M4 de la grossesse
 - Première prescription d'une contraception
 - IVG
 - Viol
 - A l'entrée en détention ou en cours d'incarcération.

Recours volontaire au dépistage orienté en fonction d'un risque

- Doit être encouragé et facilité
 - Dans les dispositifs non dédiés :
 - Cabinets médicaux (TROD)
 - Laboratoires d'analyses de biologie médicale sans prescription: mais respect des conditions de rendu du résultat
 - Dans les dispositifs dédiés (CDAG/CIDDIST):
 - Renforcement des capacités d'assurer la continuité des soins
 - Prise en charge des AES
 - Réalisation des bilans initiaux
 - Début de prise en charge thérapeutique
 - D'où moyens adaptés, formation adéquate, renforcement de la professionnalisation

Les acteurs du dépistage

- Professionnels de santé :
 - Médecins généralistes (proposition du dépistage)
 - Gynécologues
 - Dispositifs d'accès aux soins primaires : PASS et dispensaires, dispositifs en direction des migrants
 - Centres de planification et d'éducation familiale
 - Centres de médecine universitaire
 - Services d'urgences (prévalence de 4 à 9/1000 dans expérience pilote de 6 services d'urgence de la région parisienne)
 - Tous recours à des soins hospitaliers
- Les associations : expérience du conseil de prévention par les pairs (dépistage communautaire)

Et quand on dépiste...

- On ne se limite pas à sa cible favorite en fonction de sa spécificité professionnelle
- On dépiste systématiquement VIH, VHC et VHB
- Et pour le VHB en utilisant les 3 marqueurs sérologiques : Ag HBs, Ac HBs et Ac HBc
- Et on ajoute, si le risque est sexuel, la syphilis et , le cas échéant, les autres IST

Sans oublier les situations de diagnostic étiologique

- Signes évocateurs de primo-infection par VIH
- Maladies classant SIDA chez VIH+
- Manifestations plus banales du groupe B de la classification des CDC de 1993
- Celles qui signent des risques: VHB, VHC, IST
- Les maladies courantes mais en excès si infection VIH
- Que d'occasions manquées !!!

Les Liaisons Dangereuses ..!

- VIH/SIDA et Tuberculose
- VIH/SIDA et Paludisme
- VIH/SIDA et Usage de drogues
- VIH/SIDA et Maladies psychiatriques
- VIH/SIDA et Hépatites B et C
- VIH/SIDA et Précarité

MERCI de votre ATTENTION

Écoute, Soutien, Conseil :
Accompagner sans assister

Information :
Informer de façon juste et accessible

Prévention :
Accompagner dans le Dépistage
et à la Vaccination

Rassembler sans exclure

EN ALSACE-LORRAINE, C'EST...

Depuis sa création en 2006 :

- ✓ des missions d'accueil, d'écoute et de soutien à Strasbourg, Colmar, Hayange, Thionville, Nancy,...
- ✓ un lieu d'accueil et de permanences téléphoniques pour informer et accompagner les usagers dans le dépistage et dans le soin,
- ✓ des permanences mensuelles au NHC de Strasbourg, au CH de Colmar, CH de Nancy
- ✓ des interventions d'information et de prévention dans : collèges, lycées, universités structures médico-sociales, associations, milieu carcéral.

EN ALSACE-LORRAINE, C'EST AUSSI...

- ✓ 20 militants engagés et formés,
- ✓ 1,43 Equivalent Temps Plein
- ✓ Un développement de partenariats pour informer et prévenir avec SIDA INFO SERVICE, les SUMPS
- ✓ Des conventions avec les HUS (PRHA), la Maison d'Arrêt de l'Elsau à Strasbourg, et des associations partenaires.
- ✓ Un contrat avec l'Etat (Agence Régionale de Santé) pour assurer certaines missions de l'association pour 2012-2014
 - importance des hépatites dans la région et validation des actions proposées par l'association

AUTRES ACTIONS...

- ✓ Défense des intérêts collectifs et individuels des usagers: CISS Alsace et CISS Lorraine, Conférence Régionale de Santé et de l'Autonomie, Conférences de Territoire, CRCI, ONIAM, MDPH, GALA, FNH VIH et autres pathologies, ...
- ✓ Implication dans les réseaux hépatites et COREVIH (Coordination Régionale contre le VIH/SIDA)

NOS PUBLICATIONS

Elles ont été imaginées et conçues par des membres de l'Association SOS hépatites, par des personnes atteintes par le virus d'une hépatite virale et par leurs proches.

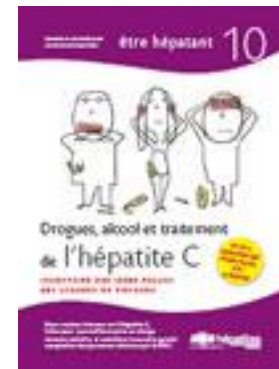
Notre objectif :

- ✓ Informer sur les hépatites,
- ✓ Lutter pour un meilleur accompagnement dans le soin,
- ✓ Contribuer à une plus grande intégration des personnes atteintes et une amélioration de leur qualité de vie avec ou sans traitement

Ces publications sont validées par des médecins et téléchargeables gratuitement en PDF sur notre site.

NOS PUBLICATIONS

- La collection de 14 Livrets « Etre Hépatant »



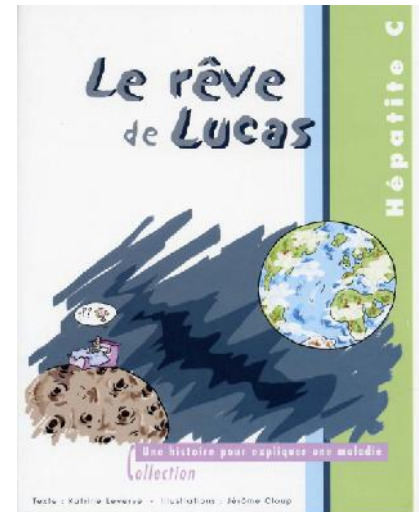
NOS PUBLICATIONS

- La série «Hépatite Conseil» - 9 numéros



NOS PUBLICATIONS

- ❑ Les albums:
 - ✓ « Histoire de Max »
 - ✓ « Le Rêve de Lucas »



NOS PUBLICATIONS

❑ 3 brochures d'accompagnement :
de la bithérapie Interféron pégylé/Ribavirine

✓ Pegasys/Copégus en pratique

✓ Viraféronpeg/Rébétol en pratique

et

✓ Un livret sur la trithérapie
Interféron/ Ribavirine/ Télaprévir



COMMENT PRENDRE MON TRAITEMENT CONTRE L'HEPATITE C

Mon traitement est une combinaison de 2 ou 3 médicaments.

L'interféron est une substance naturellement produite par certains cellules du système immunitaire. Il stimule l'immunité et bloque la multiplication de certains virus.

La ribavirine est une substance antivirale qui augmente les effets de l'interféron.

Le télaprévir est une substance antivirale qui bloque la multiplication du virus de l'hépatite C. Il fait partie de la famille des anti protéases antivirales.

N° Vert 0 800 004 372

EPHEC - CANTON DE PARIS - 100000

NOS PUBLICATIONS

- ✓ Notre Site Internet Régional

<http://alsace.soshepatites.org>

- ✓ Notre Page Facebook

<http://www.facebook.com/pages/Association-SOS-hepatites-Alsace>

- ✓ Notre Site Internet National

www.soshepatites.org

- ✓ « L'hépatant »: notre Journal d'Information National

NOTRE RECHERCHE

Bénévoles pour les actions

- de soutien à la personne
- d'information et de prévention

Nos outils:

- Charte du bénévolat de l'association
- Convention d'engagement réciproque
- Formation biomédicale de base sur les hépatites virales et à l'écoute

RENCONTREZ NOUS



À Strasbourg:

Lieu de rencontre, d'écoute et d'information

23 Rue de la 1^{ère} Armée

67000 STRASBOURG

03 88 24 26 01

alsace@soshepatites.org

<http://alsace.soshepatites.org>

Tram A/D –Porte de l'Hôpital

RENCONTREZ NOUS

À Strasbourg:

- Séances ETP : accompagnement des patients dans l'initiation au traitement avec les infirmières en ETP du service de l'hôpital de jour des HUS.

À Mulhouse:

Lieu de rencontre, d'écoute et d'information

- Permanences mensuelles

RENCONTREZ NOUS

À Colmar :

Lieu de rencontre, d'écoute et d'information

- Permanences au CH le 1^{er} vendredi de chaque mois lors des consultations dans le service d'hépatogastroentérologie.
- Séances ETP : accompagnement des patients dans l'initiation et le suivi du traitement avec les infirmières en ETP du service de consultation d'hépatogastroentérologie.

A BIENTÔT !

Les bénévoles de



**vous remercient et espèrent vous
rencontrer prochainement...**



Impact des addictions sur l'évolution, le dépistage et le traitement de l'hépatite C

Michel DOFFOEL

Service Expert de Lutte contre les
Hépatites Virales Alsace (SELHVA)
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives en France métropolitaine parmi les 11-75 ans

	Produits illicites				Produits licites	
	Cannabis	Cocaïne	Ectasy	Héroïne	Alcool	Tabac
Expérimentateurs	13,4 M	1,5 M	1,1 M	500 000	44,4 M	35,5 M
dont usagers dans l'année	3,8 M	400 000	150 000	//	41,3 M	15,8 M
dont usagers réguliers	1,2 M*	//	//	//	8,8 M**	13,4 M***
dont usagers quotidiens	550 000	//	//	//	5,0 M	13,4 M

Sources : Baromètre santé 2010 (INPES), ESCAPAD 2008 (OFDT), ESPAD 2007 (OFDT), HBSC 2006 (service médical du rectorat de Toulouse)

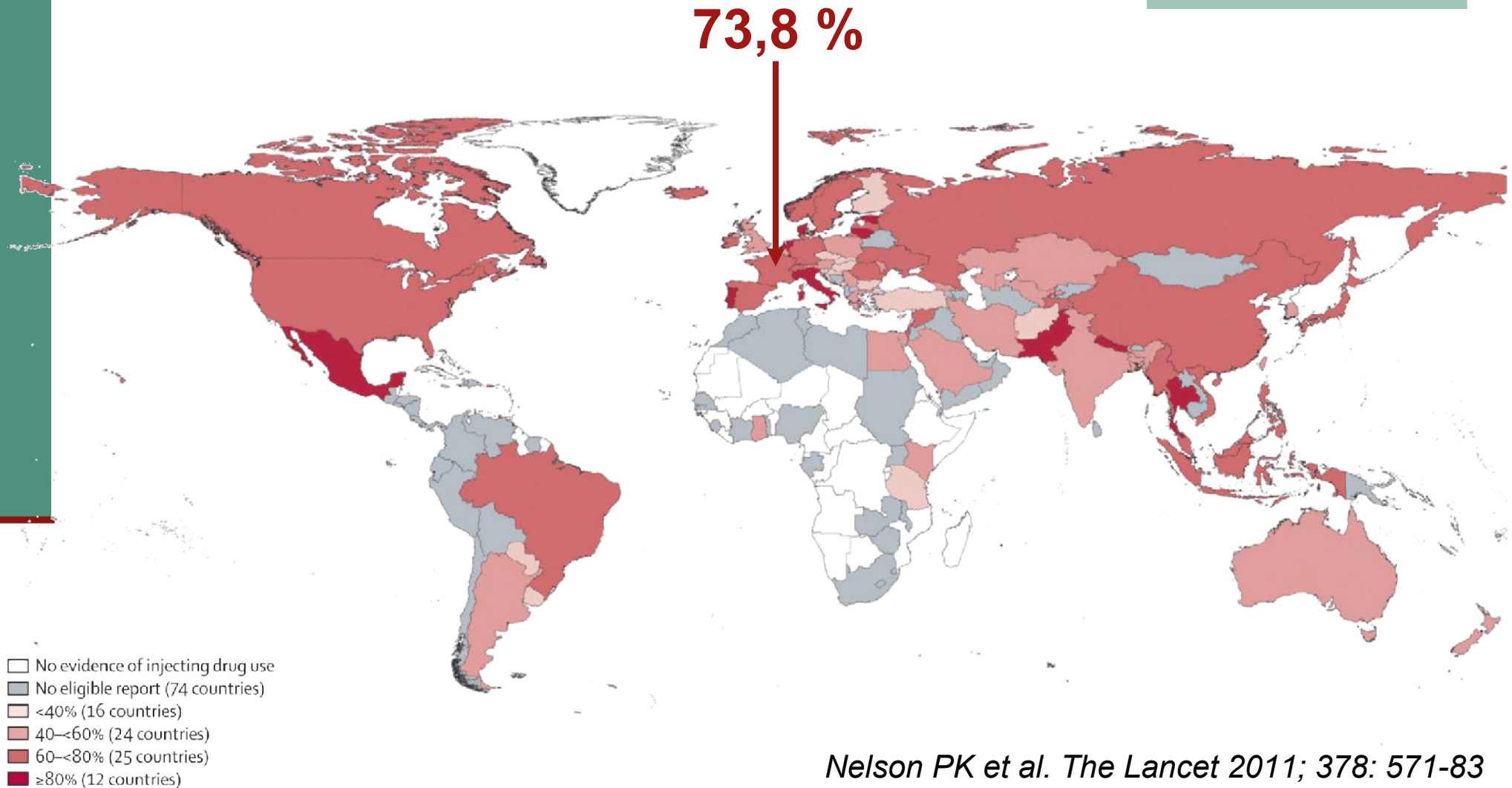
* $\frac{24}{12}$ 10 x au cours du mois ou $\frac{24}{12}$ 120 x au cours de l'année ; ** $\frac{24}{12}$ 3 consommations dans la semaine ;

*** quotidien

// : non disponible

Beck F et al. Tendances 2011; 76: 1-6

Prévalence des anticorps anti-VHC chez les UVDI

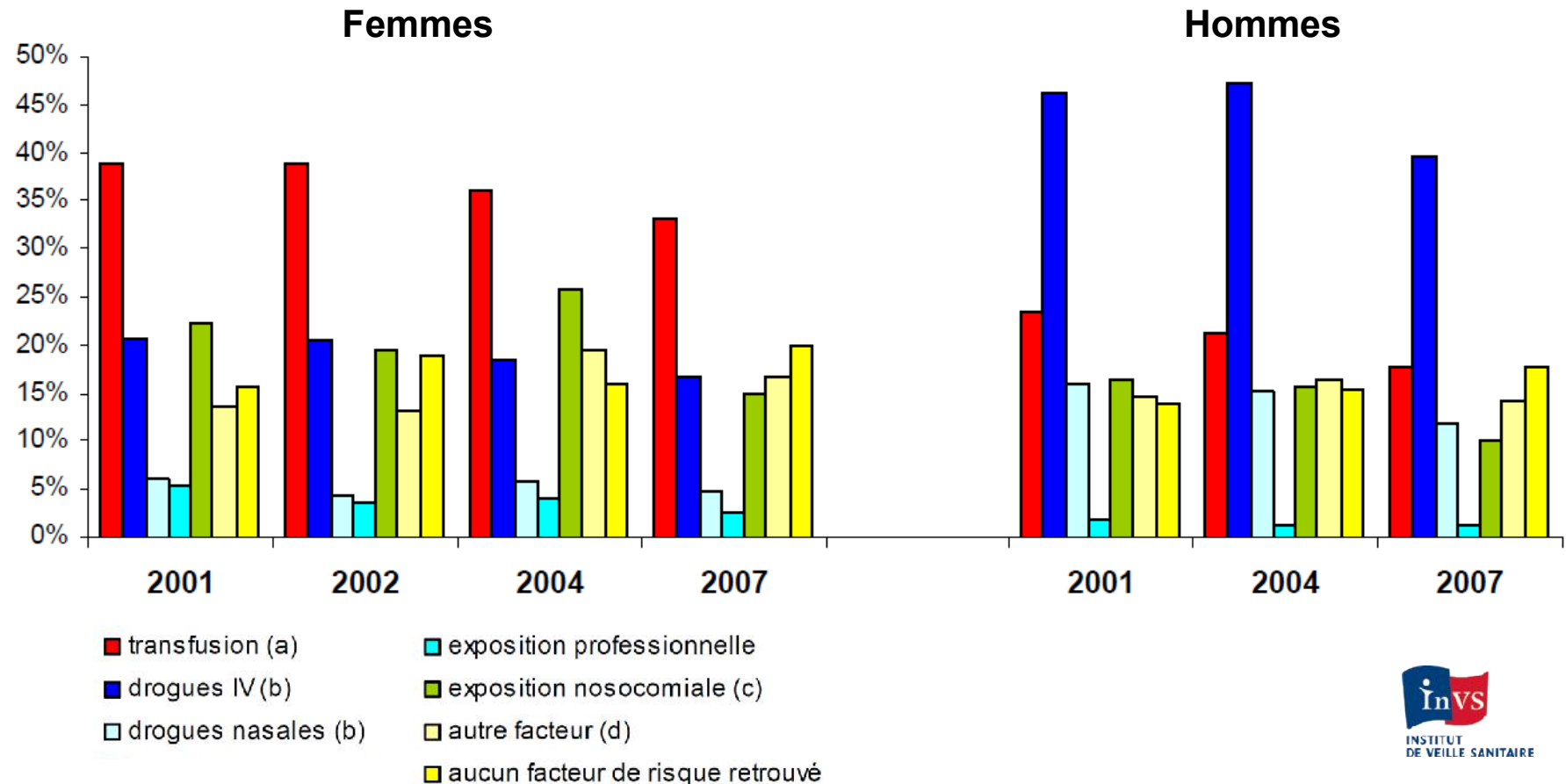


Nelson PK et al. *The Lancet* 2011; 378: 571-83

Surveillance nationale de l'hépatite C à partir des pôles de référence

Données épidémiologiques 2001-2007

Répartition par sexe des expositions à risque des patients nouvellement pris en charge pour une hépatite C au sein des pôles de référence 2001 (N=3336) / 2004 (N=2791) et 2007 (N=2423) – Données 2001-2007



Histoire naturelle de l'hépatite C chez les UD



Délai	6 mois	20 ans	30 ans
Fréquence	70 %	5-8 %	40 %
Fibrose	F0 - F3	F4	F4

*Rodger AJ et al. Hepatology 2000; 32: 582-7. Poynard T et al. J Hepatol 2001; 34: 730-9.
Larsen C et al. J Med Virol 2010; 82 : 1647-54*

Facteurs prédictifs de progression de la fibrose

Chez UD

- | | | | |
|------------------------|---|----------------------------|---|
| - Sexe masculin | + | - Insulinorésistance | + |
| - Age de contamination | - | - Stéatose | + |
| - Durée de l'infection | - | - Activité nécrotico-infl. | + |
| - Alcool | + | - Coinfection VIH, VHB | + |

Facteurs associés à une atteinte hépatique sévère chez UD

Etude multicentrique française (N = 4065)

	aOR _{MI}	IC 95 %	P
Génotype 3	1,6	1,2 – 2,1	0,003
Coinfection VIH	1,8	1,2 – 2,8	0,005
Sexe masculin	2,0	1,4 – 2,8	< 0,001
Age > 40 A	2,1	1,6 – 2,9	< 0,001
Alcool	2,8	2,1 – 3,7	< 0,001
Durée de l'infection > 18 A	2,9	2,0 – 4,3	< 0,001

Facteurs associés à une fibrose sévère (F $\frac{24}{12}$ 3)

N = 270 – UDVI 53,3 % - MSO 9,3 %

	OR	IC 95 %	P
Cannabis quotidien*	2,3	1,1 – 4,8	0,034
Age de la biopsie > 40 A	2,2	1,0 – 4,8	0,035
Activité Métavir $\frac{24}{12}$ 2	5,6	2,3 – 13,8	< 0,001
Alcool > 30 g/j	2,1	1,0 – 4,2	0,05
Stéatose (modérée – sévère)	2,0	0,97 – 4,0	0,06
Tabac > 20 PA	3,1	1,2 – 7,8	0,02

*> 1 joint/j

Hezode C et al. Hepatology 2005; 42: 63-71

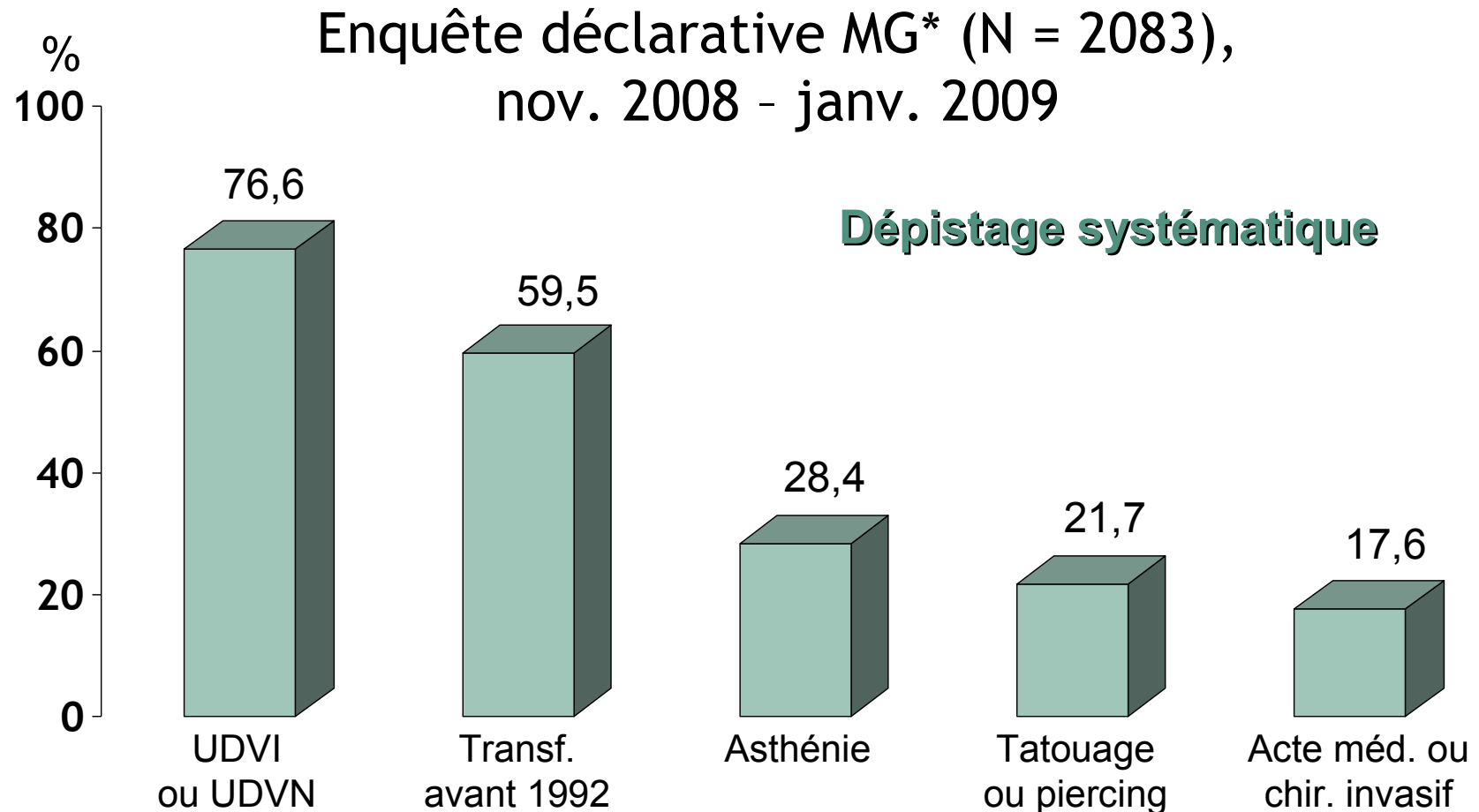
Facteurs prédictifs de fibrose

N = 204 - UDVI 70,1 %

Fibrose modérée (F1-2)		Fibrose sévère (F ₁₂ 3)	
	OR		OR
Charge virale C	1,99	Cannabis quotidien	6,78
Espaces portes > 11	5,76	Durée cons. alcool*	1,72
Nécroinfl > 5	19,01	Espaces portes > 11	6,92
Cannabis quotidien	1,01		

* > 2 verres/j chez F, > 4 verres/j chez H

Prescription du dépistage de l'hépatite C



*dont 2,1 % participent à un réseau de soins Hépatites

Gautier A, Jestin C. BEH Web 2011 (1)
www.invs.sante.fr/behweb/2011/01/r-2.htm

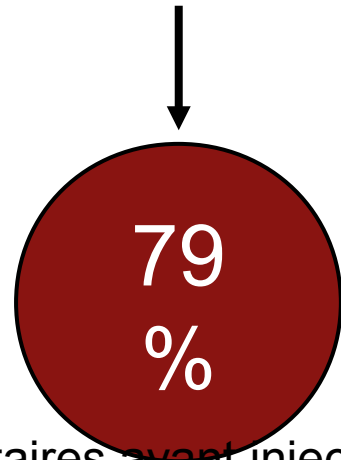
Facteurs intervenant dans la prescription du dépistage systématique de l'hépatite C par les MG

- Age > 50 ans
- > 10 % de la patientèle bénéficiant de la CMU
- Participation à un réseau de soins Hépatites

Pratique du dépistage de l'hépatite C chez les UD*

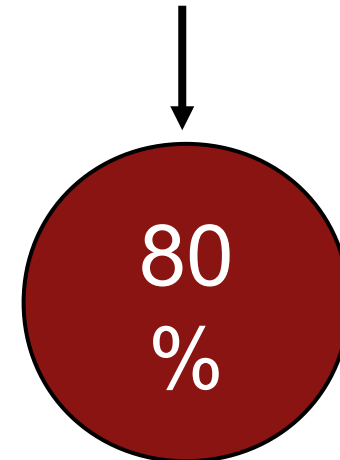
Enquête Coquelicot (1)

N = 1462



RMS (2)

N = 526



*UD volontaires ayant injecté et/ou sniffé au moins une fois dans leur vie

Prélèvement capillaire

(1) Jauffret-Roustide M. et al. BEH 2006; 33: 244-7

(2) Di Nino F et al. BEH 2009; 37: 400-4

Facteurs intervenant dans le dépistage de l'hépatite C chez les UD

	Dépistage + N = 421	Dépistage – N = 105	p
Age	32,8 ± 8,2	28,7 ± 9,6	< 0,001
Sniff	48 %	73 %	< 0,001
TSO	90 %	73 %	< 0,001

Comment dépister l'hépatite C chez les UD ?

- Anticorps anti-VHC
 - Prélèvement sanguin capillaire au bout du doigt
 - Prélèvement de liquide craviculaire
 - (Prélèvement veineux)
- Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD)

Systemes de depistage des Ac anti-VHC

Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD)

Test ELISA 3^e generation

Avantages

- Facilité d'utilisation
 - Stockage à t° ambiante
 - Réalisable partout
 - Sp et Se satisfaisantes
- Excellente Sp
 - Grande Se
 - Automatisation (haut débit)
 - Réalisation à 37°C
 - Bonne traçabilité (enregistrement automatique des résultats)

Inconvénients

- Absence de traçabilité
 - Lecture subjective (dépendante de l'opérateur)
 - Elimination des déchets infectieux
 - Prix élevé (> 10 €)
- Nécessité de chaînes du froid
 - Matériel (centrifugeuses)

Test OraQuick HCV

- Résultats en 20 min.
- Matrices : sérum¹, plasma¹, sang total veineux^{1,2}, sang total capillaire^{1,2} et salive¹
- Se = 98,1 – 99,9 %
- Sp = 99,6 – 99,9 %
- Détection plus précoce par rapport aux méthodes ELISA de 3^e génération

¹Marquage CE ; ²Approbation FDA

Lee SR et al. J Clin Virol 2010;48: 15-7

Lee SR et al. J Virol Methods 2011; 172: 27-31

Amélioration du taux de dépistage chez les UDVI par le papier buvard

Etude contrôlée randomisée sur 28 centres appariés (laboratoire d'analyse, type de structure et zone géographique, dont 6 prisons)

	Détection Ac anti-VHC (6 mois)	
	Papier buvard	Groupe témoin
Nb total de tests	529	243
Pourcentage de tests pratiqués	20,6 %	5,4 %
Evolution des pratiques / M-6	+ 12,2 %*	- 2,3 %*

*différence : 14,5 % (IC 95 % : 1,3-28 %), $p = 0,033$

Le Fibroscan : un outil pour amener au dépistage de l'hépatite C chez les UD

- permet de visualiser l'état du foie et d'inciter « sur preuve » à poursuivre les explorations
- dans structure de 1^{ère} ligne
- acceptabilité +++

Fréquence des addictions dans l'hépatite chronique C traitée

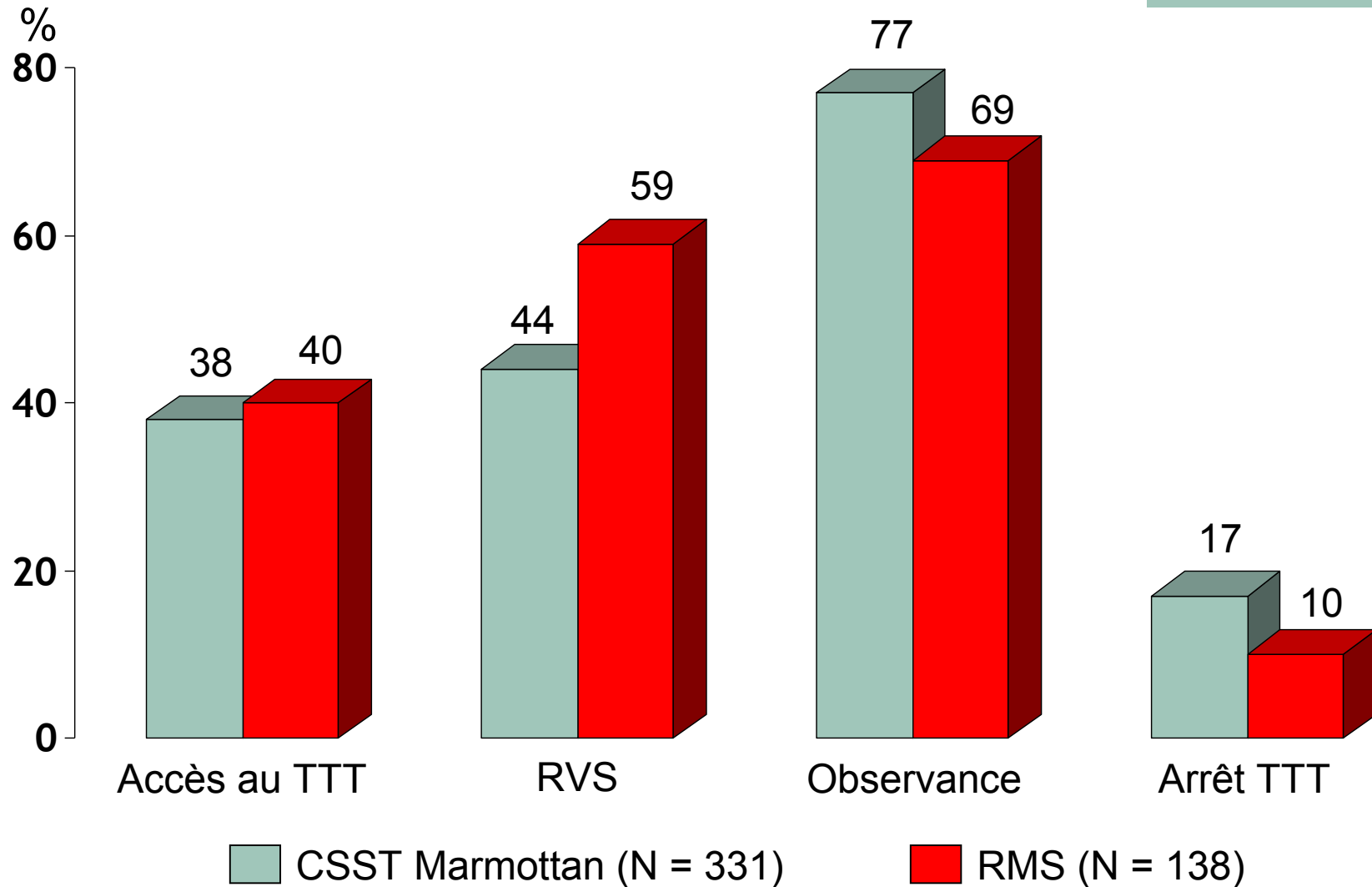
	CHEOBS (1) N = 1860	HEPATYS (2) N = 2066
Usage de drogues par voie iv	44 %*	40 %
Alcool > 20 g/j	23 %	6 %
Tabac	47 %	51 %
Cannabis	?	13 %

*ou intranasale

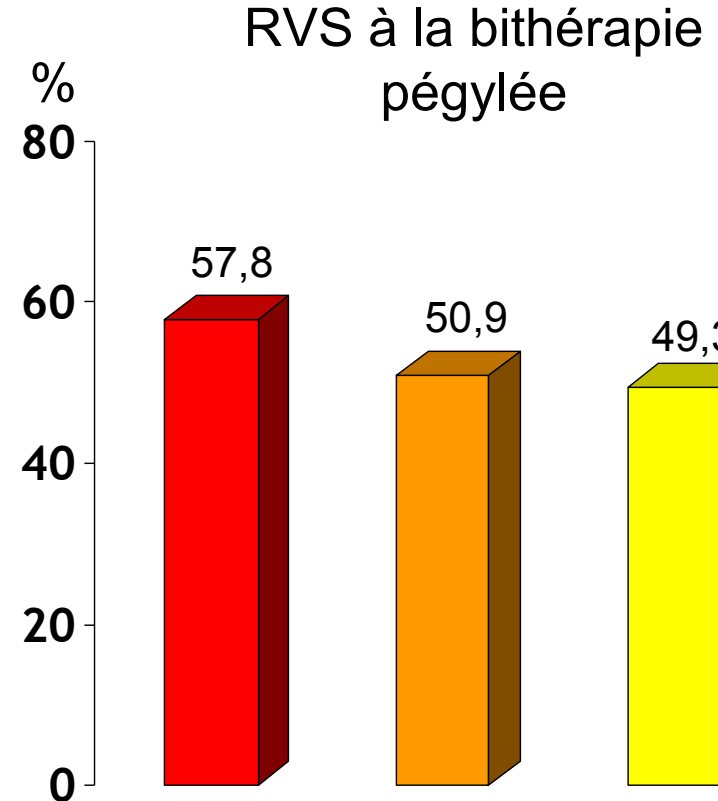
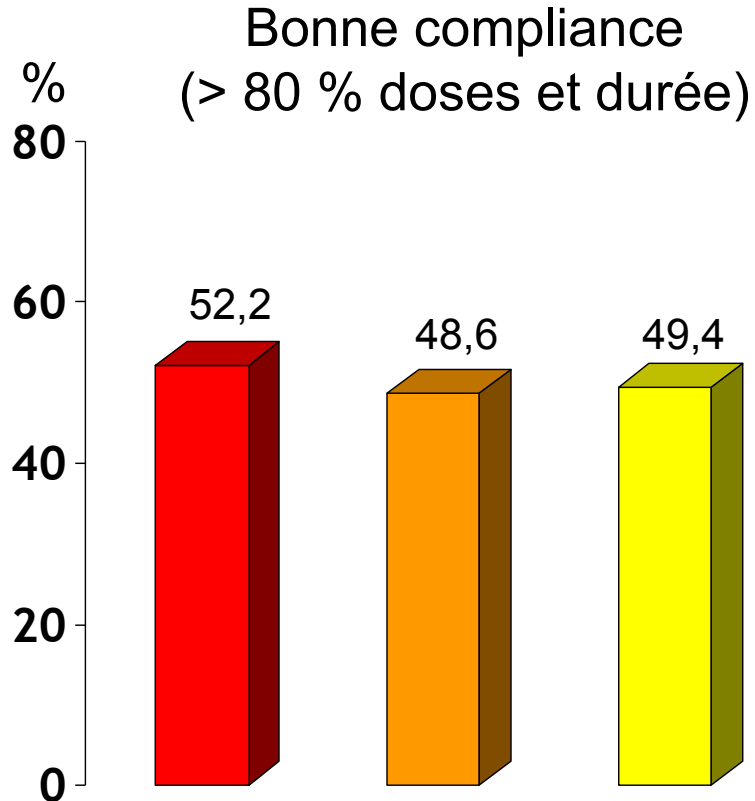
(1) Marcellin P et al. *Liver Int* 2011; 31: 516-24

(2) Bourlière M et al. *Antiviral Therapy* 2011; sous presse

Accès et résultats du traitement chez les UD

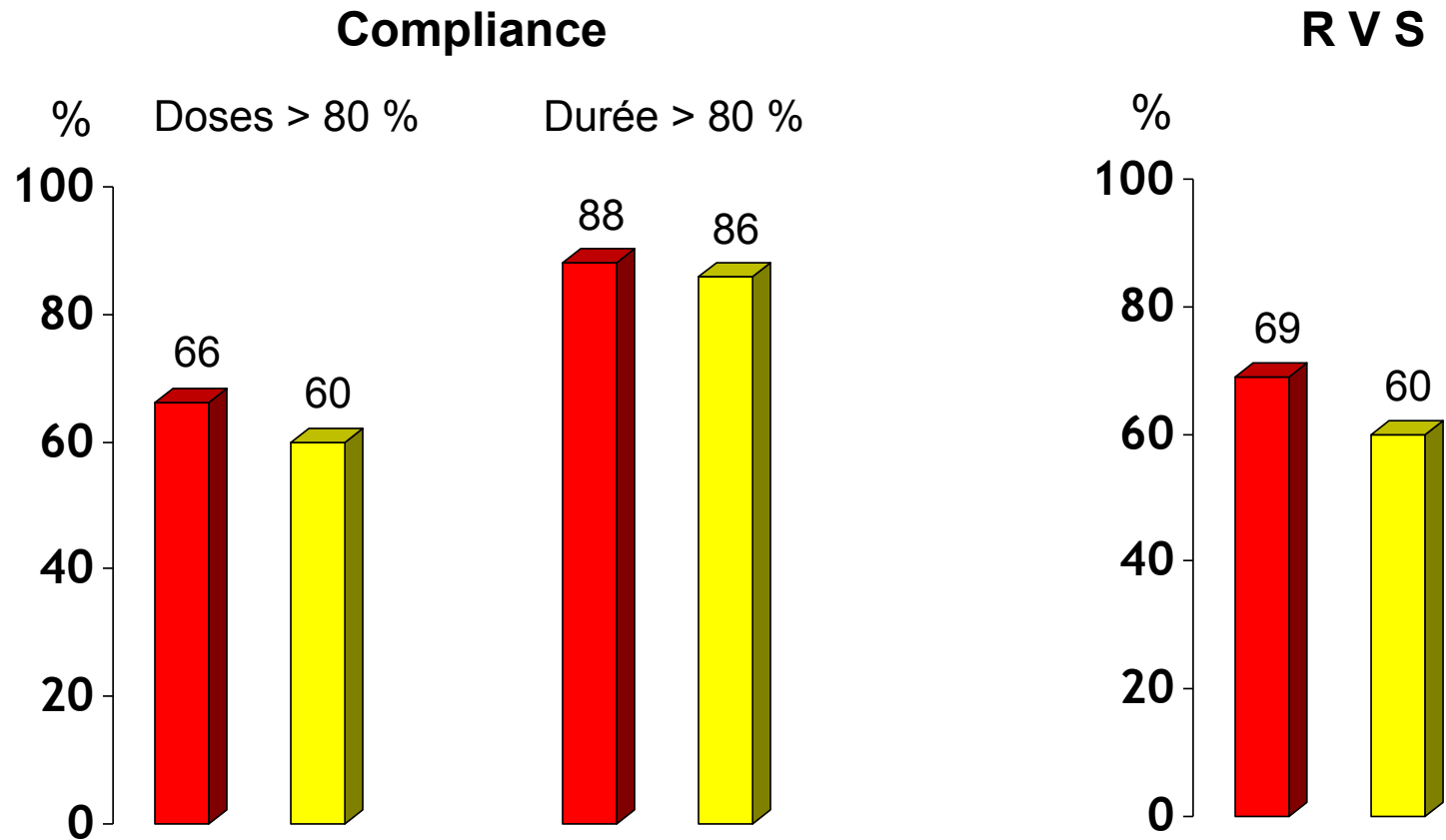


Etude CHEOBS



- UD actifs ou substitués (N = 244)
- Ex-UD (N = 578)
- Non-UD (N = 1038)

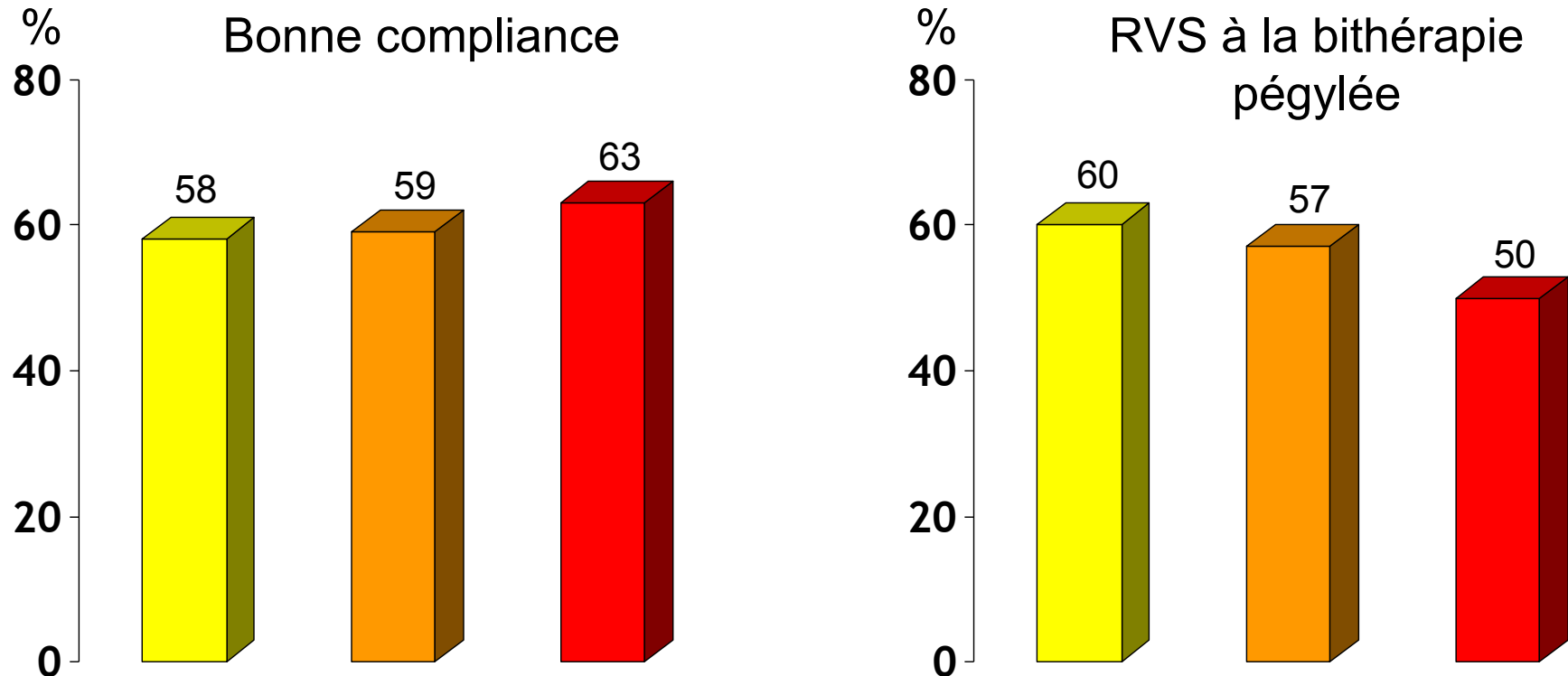
Résultats du traitement chez les UD actifs



■ UD actifs (N = 199)
■ Groupe contrôle (N = 301)

Impact de la consommation d'alcool sur le traitement de l'hépatite C

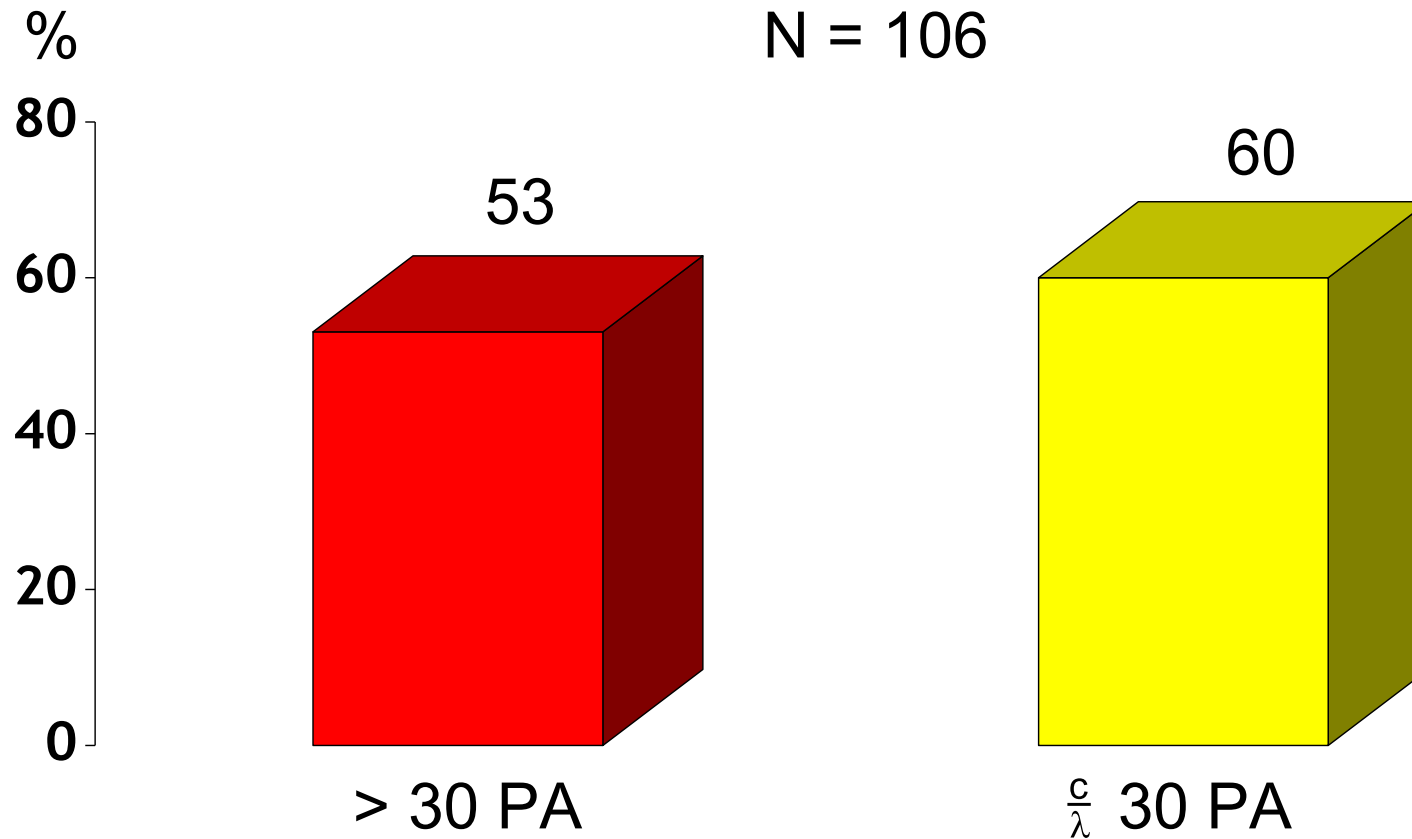
Cohorte suisse (N = 554)



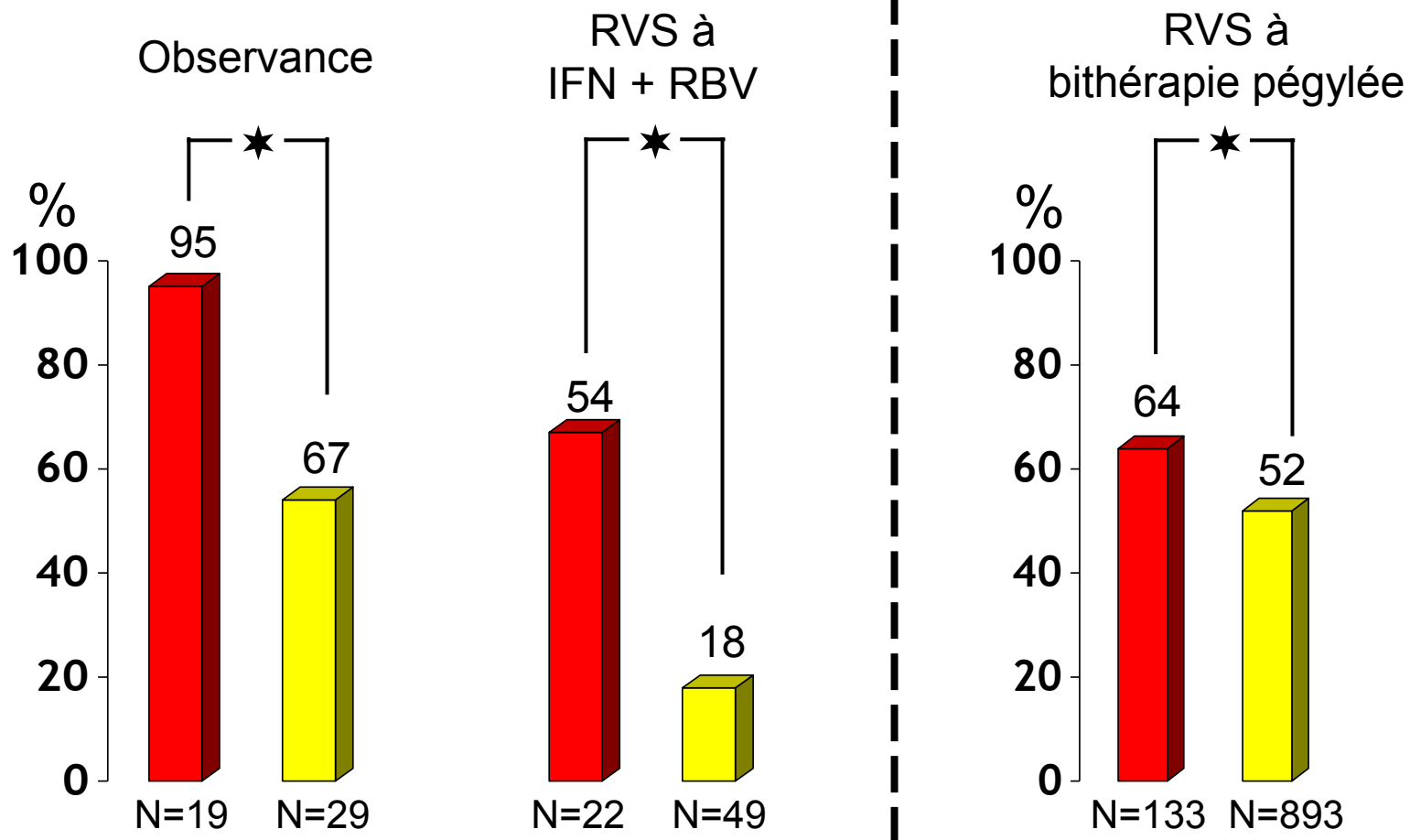
■ pas d'alcool (N = 447)
■ alcool ≤ 24 g/j (N = 91)
■ alcool > 24 g/j (N = 16)

*Bruggmann P et al.
Drug Alcohol Depend 2010; 110: 167-71*

Impact de la consommation de tabac sur la RVS



Le cannabis est associé à une meilleure observance et à une meilleure RVS



Sylvestre DL et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 1057-63

Bourlière M et al. *Antiviral Therapy* 2011

■ Cannabis (+) ■ Cannabis (-) *p = 0,01

Contre indications avec Télaprévir et Bocéprévir

Classe	Télaprévir	Bocéprévir
Anxiolytiques	Midazolam p.o, triazolam	Midazolam p.o, triazolam
Antagoniste du récepteur Alpha 1	Alfuzosine	Alfuzosine
Anti-arrhythmique	Amiodarone, quinidine, flecainide, propafenone, <i>bepidil</i>	
Anticonvulsant		Carbamazepine, phenobarbital, phénytoïne
Antimycobactériens	Rifampicine	Rifampicine
Antihistaminiques	<i>Terfenadine, astemizole</i>	
Antipsychotiques	Pimozide	Pimozide
Contraceptifs (oraux)		Drospirenone
Stimulants de la motilité digestive	<i>Cisapride</i>	<i>Cisapride</i>
Dérivés de l'ergot du seigle	Dihydroergotamine, <i>ergonovine</i> , ergotamine, methylergonovine	Dihydroergotamine, <i>ergonovine</i> , ergotamine, methylergonovine
Produits végétaux	Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)
Hypolipémiants (inhibiteurs HMG CoA)	Simvastatine, <i>lovastatine</i>	Simvastatine, <i>lovastatine</i>
Inhibiteurs PDE-5	Sildenafil (Hypertension pulmonaire artérielle)	Sildenafil, tadalafil (Hypertension pulmonaire artérielle)



LATEST ARTICLES

- Meeting Report - 46th EASL, Berlin.
 - Meeting Report - 18th CROI, Boston
 - Review - Using direct-acting drugs for HCV
 - New Drugs - IDX184, a nucleotide prodrug HCV polymerase inhibitor.
 - Pharmacokinetics - Nalraprevir (SCH 900518) and ritonavir
 - Metabolism - Biotransformation of boceprevir
- [Click here for previous news items](#)

SITE UPDATES

Chart Updates

The interaction charts have been updated to included data presented at recent meetings. A n...

[>>more](#)

Customised Interaction Charts and PDF Generator

The interaction charts now have the option to build a customised table of interactions.

DRUG INTERACTION CHARTS



Access our comprehensive, user-friendly, free, drug interaction charts

[CLICK HERE](#)

Providing clinically useful, reliable, up-to-date, evidence-based information



ASSOCIATED SITES

www.hiv-druginteractions.org
A comprehensive HIV drug-drug interaction resource, freely available to healthcare workers, patients and researchers.

FOLLOW US ON TWITTER



For the latest additions and updates to the site, click the button to follow [hepinteractions](#) on Twitter.

EMAIL UPDATES



Click here to register for monthly updates.

INTERACTIONS WITH TELAPREVIR AND BOCEPREVIR

Telaprevir & Boceprevir Interactions

A chart summarising the interactions of telaprevir and boceprevir with other drugs has been produced from data in the public domain. Telaprevir and boceprevir will be added as columns to the interaction charts when licensed.

[Click here for telaprevir & boceprevir interactions \(pdf file\).](#)

Major Sponsors



[Terms & Conditions](#)

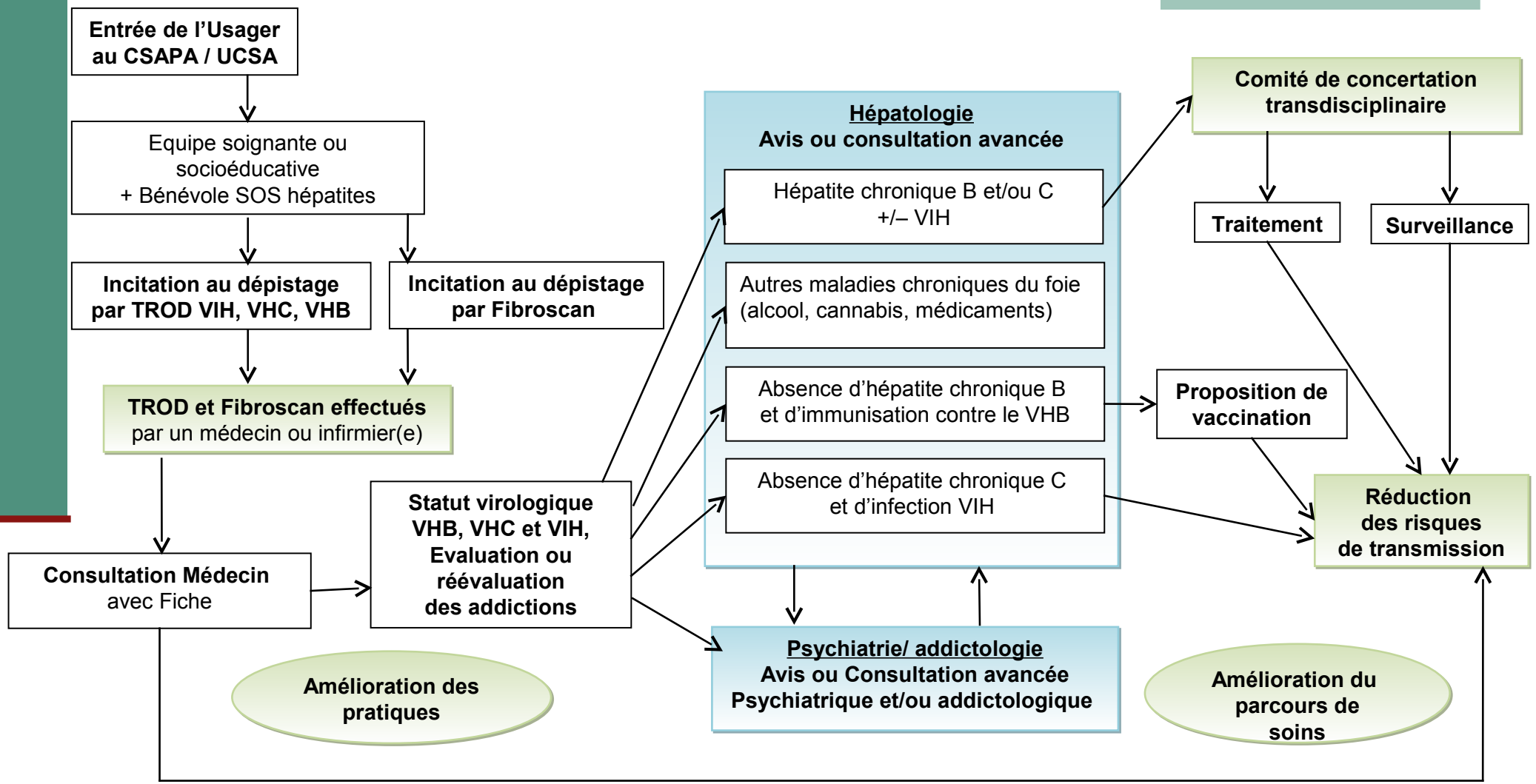
Conclusions

- La prévalence des Ac anti-VHC est de 75 % chez les UDVI.
- Chez les UD, le risque de cirrhose après 20 ans est compris entre 5 et 8 %.
- L'alcool, le cannabis (et le tabac) favorisent la progression de la fibrose.
- Le dépistage de l'hépatite C est pratiqué chez 80 % des UD. Ce taux pourrait être augmenté avec les TROD.

Conclusions

- 40 % des UD peuvent accéder au TTT antiviral C, sous réserve d'être pris en charge dans des structures adaptées.
- La RVS après bithérapie pégylée n'est pas diminuée chez les UD, les consommateurs (excessifs) d'alcool ou de tabac sous réserve d'une bonne compliance.
- Le cannabis est associé à une meilleure observance et à une meilleure RVS à la bithérapie pégylée.
- La trithérapie est possible chez les UD substitués, mais reste à évaluer.

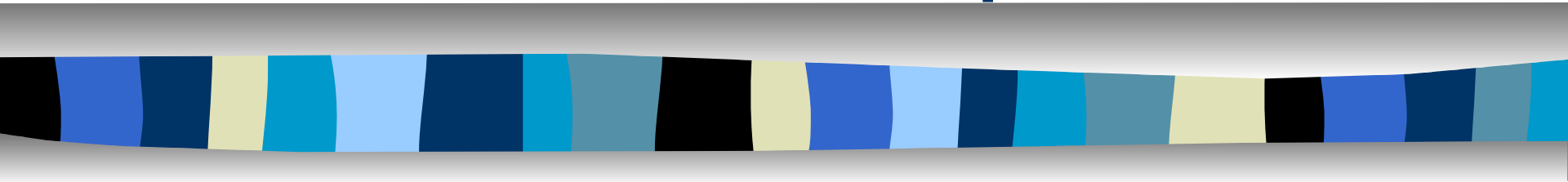
Schéma d'organisation du dépistage des maladies chroniques du foie par Fibroscan en CSAPA / UCSA



Présentation de l'Unité de Prise en charge des Addictions



Historique





Historique

1ères consultations d'alcoologie dans les années 70
en 1984 au CHA (Centre d'Hygiène Alimentaire) de
l'Hôpital de Haguenau

Transformation en CCAA (Centre de Cure
Ambulatoire en Alcoologie) et puis CCAAT (Centre
de Cure Ambulatoire en Alcoologie et Tabacologie)
en 1998

ASTUS (Antenne de Soins en Toxicomanie et
Usagers de drogues) : premières consultations dès
1997



Historique

Création d'une équipe ELA (Equipe de Liaison en Addictologie) en 2002

Fusion CCAAT – ASTUS – ELA en 2003 avec la création de l'UPA (Unité de Prise en charge des Addictions)



Historique

Ouverture des consultations jeunes consommateurs ou consultations « Cannabis » en 2005

Ouverture de l'Hôpital de Jour d'Addictologie en janvier 2009

Transformation du CCAAT en CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) en novembre 2009



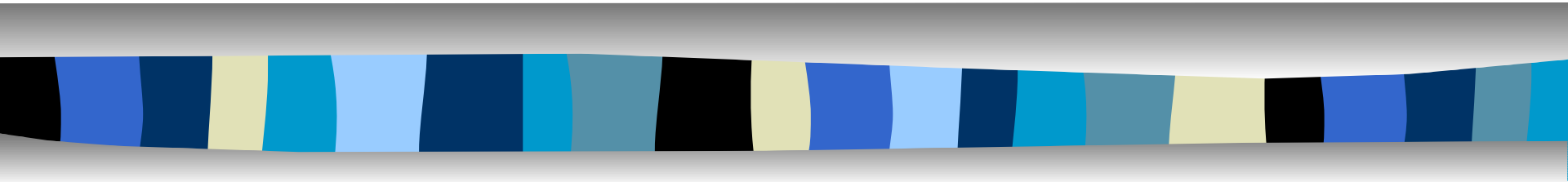
Historique

Ouverture d'une consultation addiction sans produit en 2011

Ouverture de 6 lits de sevrages complexes en 2013

Ouverture d'une consultation délocalisée de la consultation jeunes consommateurs à la maison de quartier « les Pins » septembre 2013

Description du service





Description de service

L'Unité de Prise en charge des Addictions (UPA) est intégrée au Pôle de Médecine Interne – Hépato- Gastro – Entérologie – Endocrinologie – Oncologie

L'Unité est située au 1er étage de l'Hôpital de Haguenau (prochain déménagement prévu dans l'année 2014 au RDC haut)



Description du service

L'Unité est ouverte

du lundi au vendredi de 08h30 à 19h

Elle comprend :

un CSAPA

(Centre de Soins, d'Accompagnement et de
Prévention en Addictologie)

une ELA

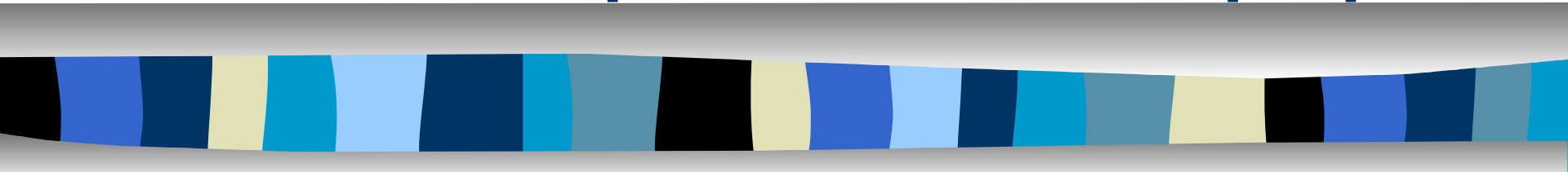
(Equipe de Liaison en Addictologie)

un Hôpital de Jour d'Addictologie

des lits d'hospitalisation dans les 3 services de

Médecine B permettant la réalisation de sevrages
simples et complexes

Description de l'Equipe





Description de l'équipe

Il s'agit d'une équipe pluridisciplinaire qui comprend :

Secrétariat : 1,6 ETP

IDE : 3,8 ETP

Psychologue : 2 ETP

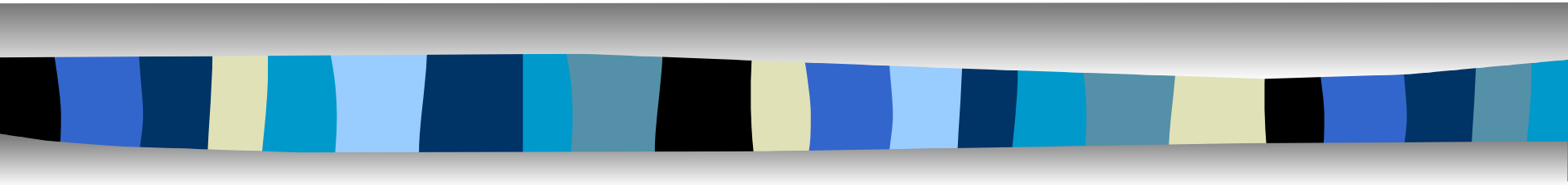
Assistante Sociale : 0,5 ETP

Kinésithérapeute : 0,3 ETP

Diététicienne : 0,2 ETP

Médecin : 2,2 ETP

Publics accueillis



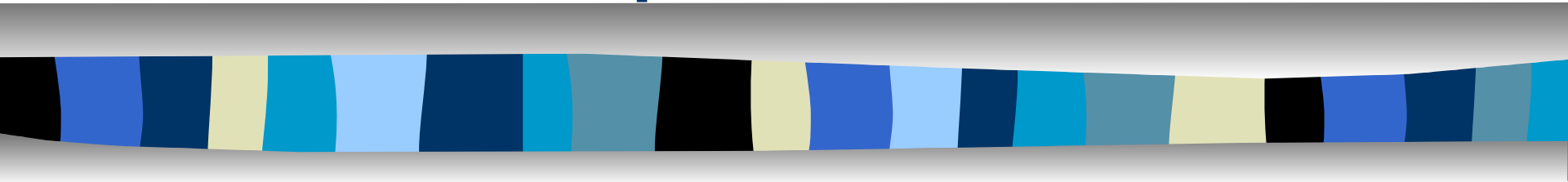


Publics accueillis

Toutes personnes (y compris les mineurs) ayant une consommation excessive ou une dépendance à des substances psychoactives ou souffrant d'autres addictions dites sans produits (jeux d'argent, jeux vidéos, jeux de hasard, troubles des conduites alimentaires...)

L'entourage (conjoint, famille, ami....)

Principales missions





Principales missions

Accueillir

Informer

Orienter les personnes présentant un mésusage d'une substance avec ou non une dépendance ou souffrant d'une addiction sans produit et/ou leur entourage



Principales missions

Evaluer la situation :

d'un point de vue médical (somatique et/ou
psychiatrique)

d'un point de vue psychologique

d'un point de vue social



Principales missions

Mettre en place avec le patient

un accompagnement médico-psycho-social en vue
de permettre une réduction

et /ou

un arrêt de la consommation de la substance
psychoactive ou du comportement posant problème
(sevrage ambulatoire, sevrage hospitalier, soins de
suite et de réadaptation, Hôpital de Jour....)



Principales missions

Initier des traitements de substitutions comme la Buprénorphine Haut Dosage et/ou la Méthadone

Assurer une mission de Réduction de Risque alcool et toxicomanie (alcootest, échange de seringues, dépistage VHC, VIH, VHB, vaccination VHB)

Réaliser des actions de prévention universelle, de prévention sélective et indiquée

Réaliser des formations en intra et extra hospitalier pour les différents professionnels