

# Foie & addiction

Philippe Sogni



# Pr Philippe SOGNI, M.D., Ph.D.

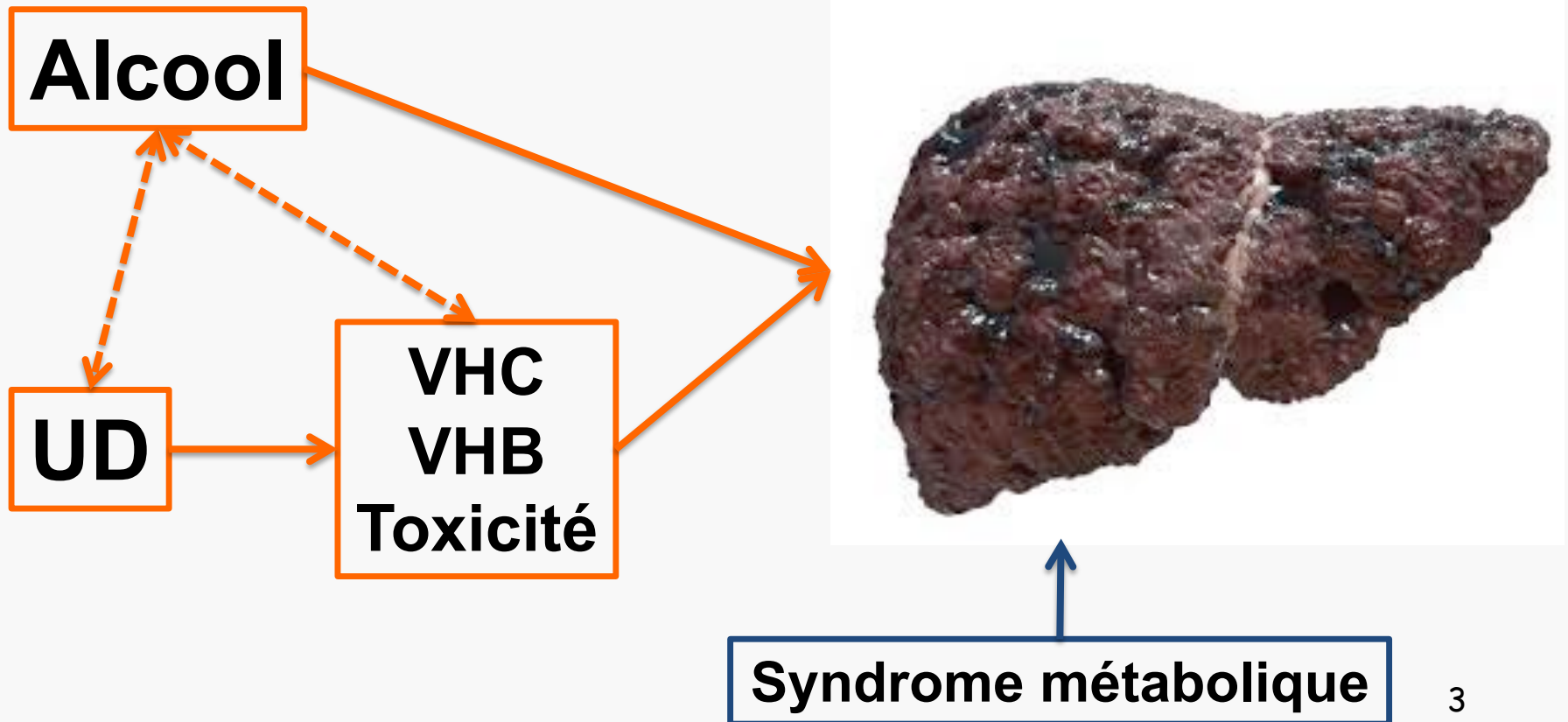
## Affiliations

- Université Paris-Descartes ;
  - INSERM U-1223 – Institut Pasteur ;
  - Service d'Hépatologie et d'Alcoologie, Hôpital Cochin, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
- 

## Liens d'Intérêts

- Boards, workshops ou invitations à des congrès : AbbVie, BMS, GenFit, Gilead, Intercept, Mayoly-Spindler, MSD

# Foie et addiction



# Plan

---

- Maladies du foie
- Alcool
- Autres toxiques
- Hépatites virales
- Alcool et hépatites virales

# MALADIES DU FOIE

# Histoire naturelle

**Maladie chronique**

**Foie  
normal**

**Fibrose**



**Cirrhose**

# Histoire naturelle

**Maladie chronique**

**Foie normal**

**Fibrose**



**Cirrhose**

**Asymptomatiques**

!

# Importance du dépistage

---

- Dépistage de la maladie causale
  - Consommation d'alcool à risque
  - Sérologies VHB et VHB
- Dépistage de l'atteinte hépatique
  - Clinique, biologie standard, échographie
  - Tests non-invasifs de fibrose
  - Biopsie du foie



# Dépistage de la fibrose



**PBH**

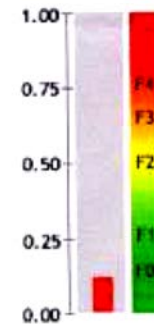
**FIB-4**

$$\frac{\text{Age (ans)} \times \text{AST (UI/L)}}{\text{Plaq. (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (UI/L)}}}$$



**Elastométrie  
(FibroScan®)**

**Fibrotest®**



**Score : 0.12  
(F0)**

α-2-macroglobuline  
haptoglobine  
apolipoprotéine-A1  
bilirubine totale  
gGT

# Surveillance des patients atteints de cirrhose « compensée »

---

- Tous les 6 mois
  - Examen clinique
  - Biologie standard
  - Échographie (dépistage carcinome hépatocellulaire)
- Fibroscopie oeso-gastroduodénale (varices oesophagiennes) versus FibroScan<sup>®</sup> + plaquettes

# Pronostic de la cirrhose

## Score de Child-Pugh

	1	2	3
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Discrète	Modérée
Bilirubine totale ( $\mu\text{mol/l}$ )	< 35	35 - 50	> 50
Albuminémie (g/l)	> 35	28 - 35	< 28
Prothrombine (%)	> 50	40 - 50	< 40

Classe A : score 5 ou 6. Classe B : score 7, 8 ou 9. Classe C : score de 10 à 15

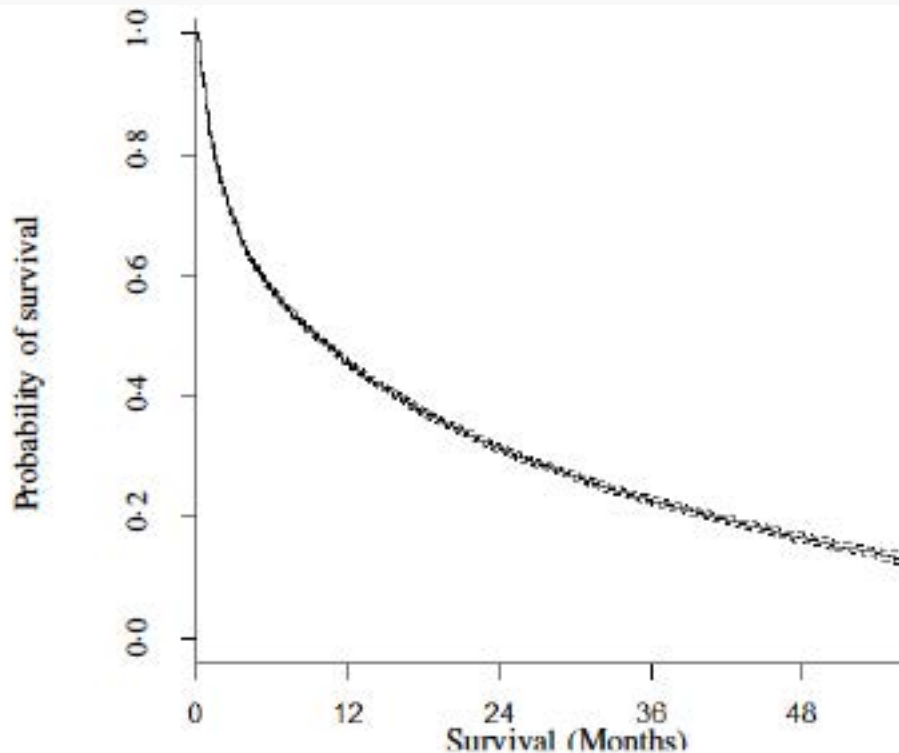
**MELD score** (<http://www.unos.org>) :  $0.957 \times \log(\text{creatinine mg/dL})$   
 $+ 0.378 \times \log(\text{bilirubin mg/dL}) + 1.120 \times \log(\text{INR}) + 0.643$

# Traitements de la cirrhose

---

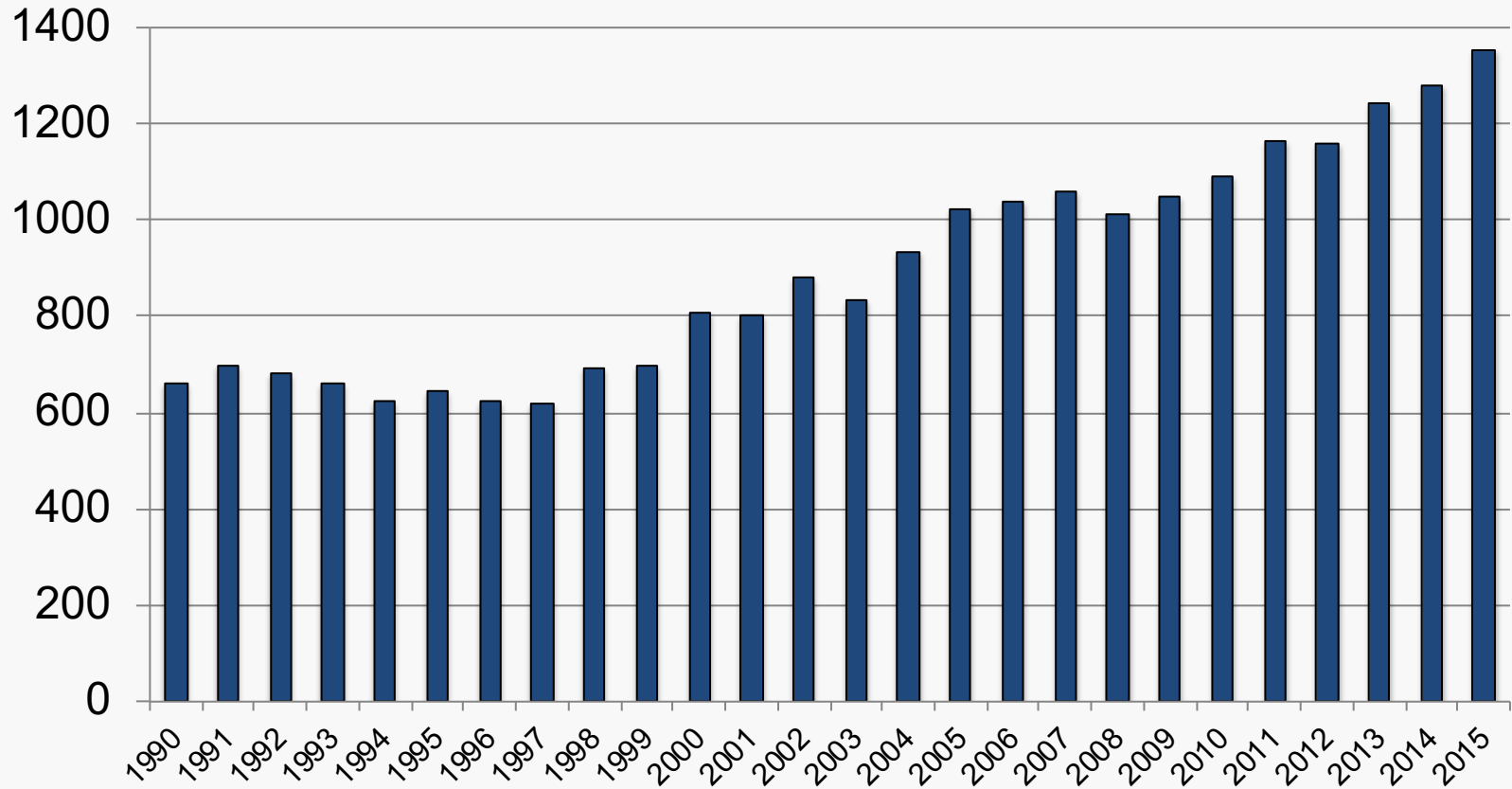
- Traitement de la maladie causale
- Traitement « adjuvant »
  - Éviter médicaments hépatotoxiques, psychotropes...
  - Arrêt de l'alcool
  - Vaccination VHB, grippe
- Dépistage et traitement des complications
  - Prévention des hémorragies digestives (BB, ligatures)
  - Infections
  - Carcinome hépatocellulaire
- Transplantation hépatique

# Pronostic du carcinome hépatocellulaire (France 2009 – 2012)

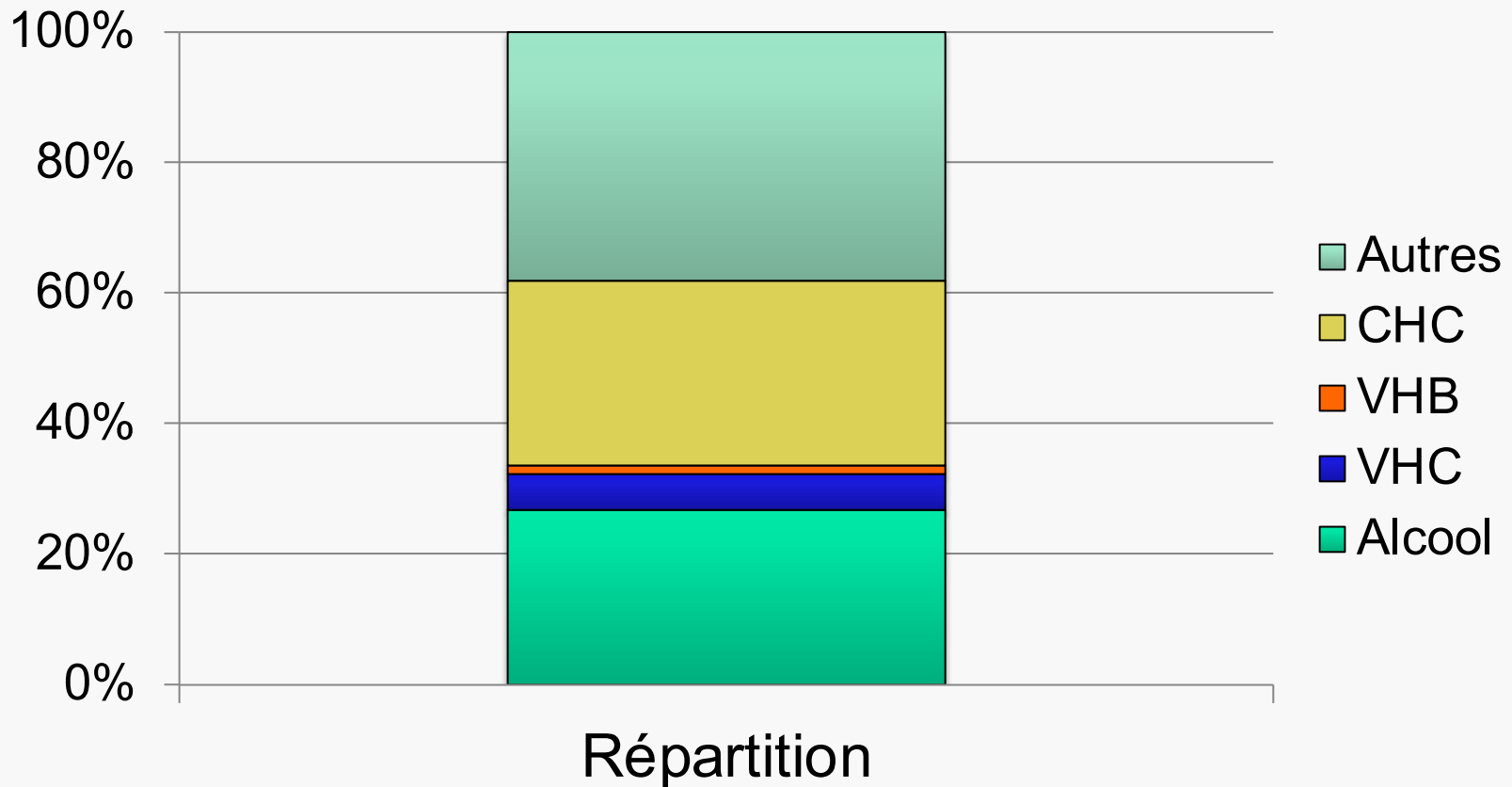


- N : 31.327
- Étiologies
  - Alcool : 44,0%
  - Autres : 19,6%
  - Non rapporté : 36,4%
- Traitements
  - Curatif : 22,8%
  - Autres : 77,2%

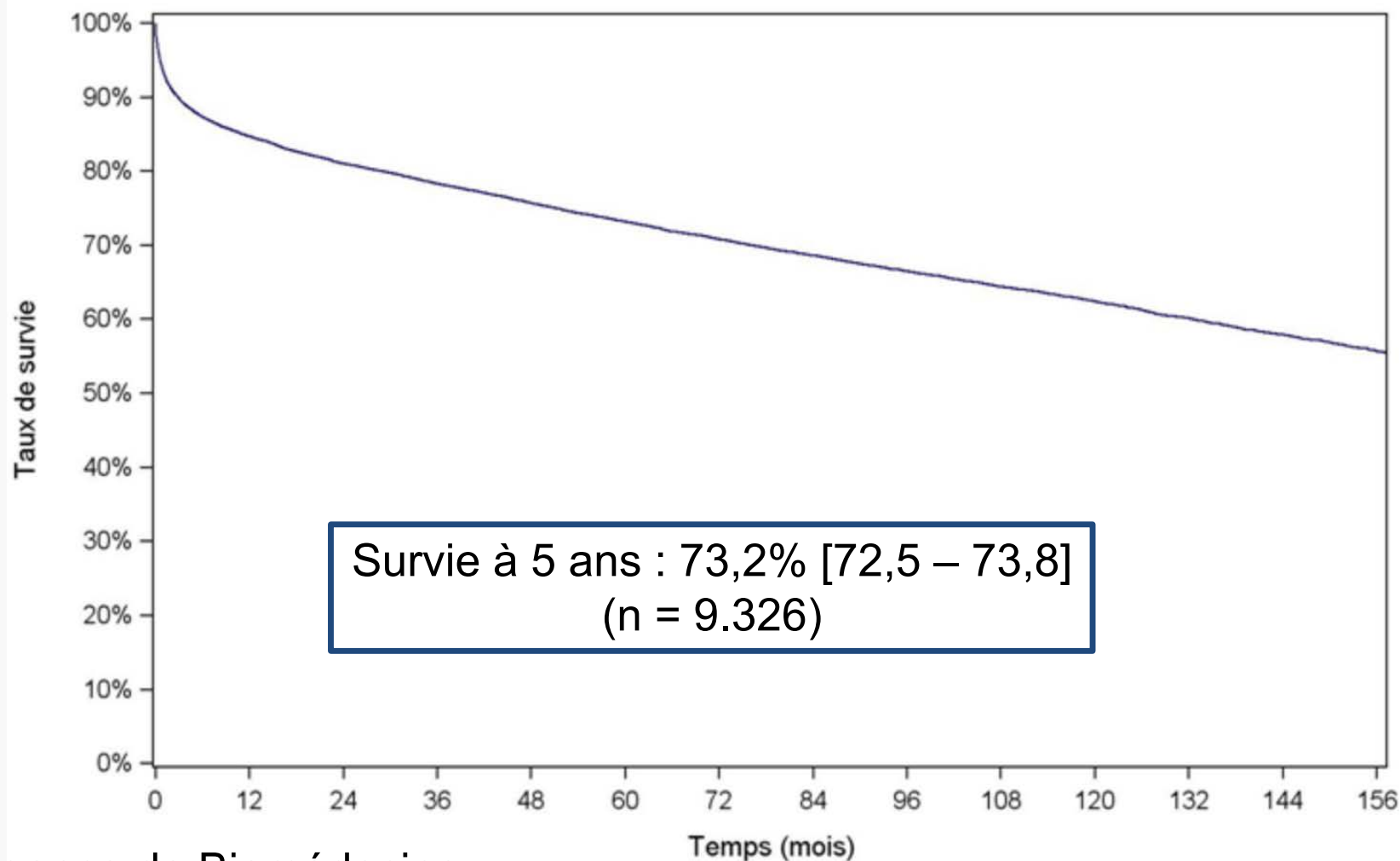
# Nombre annuel de transplantation hépatique en France



# Indication de transplantation hépatique (France – 2015)



# Survie après greffe hépatique (France 1993 – 2014)





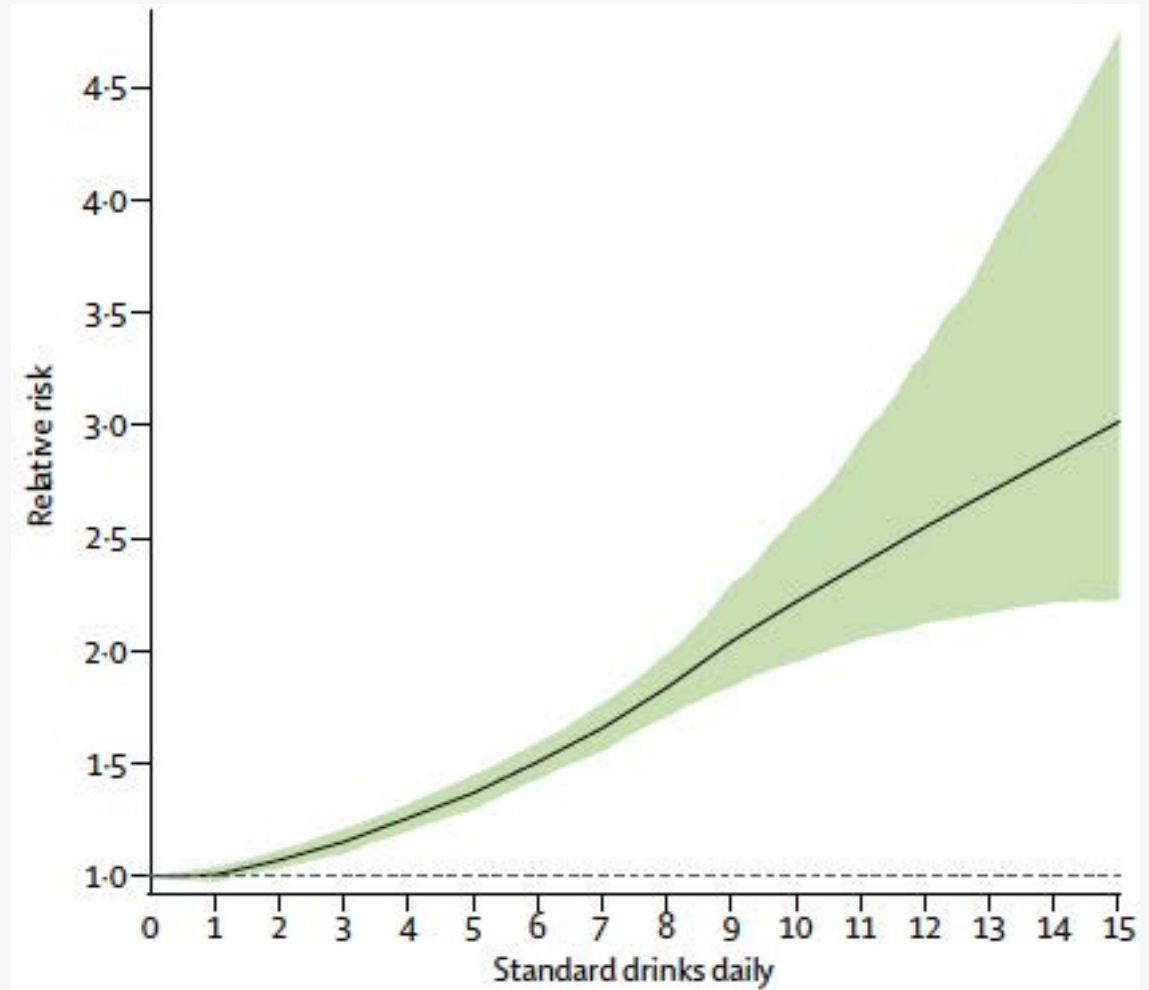
**ALCOOL**

# Global risk factors (1990 – 2010)

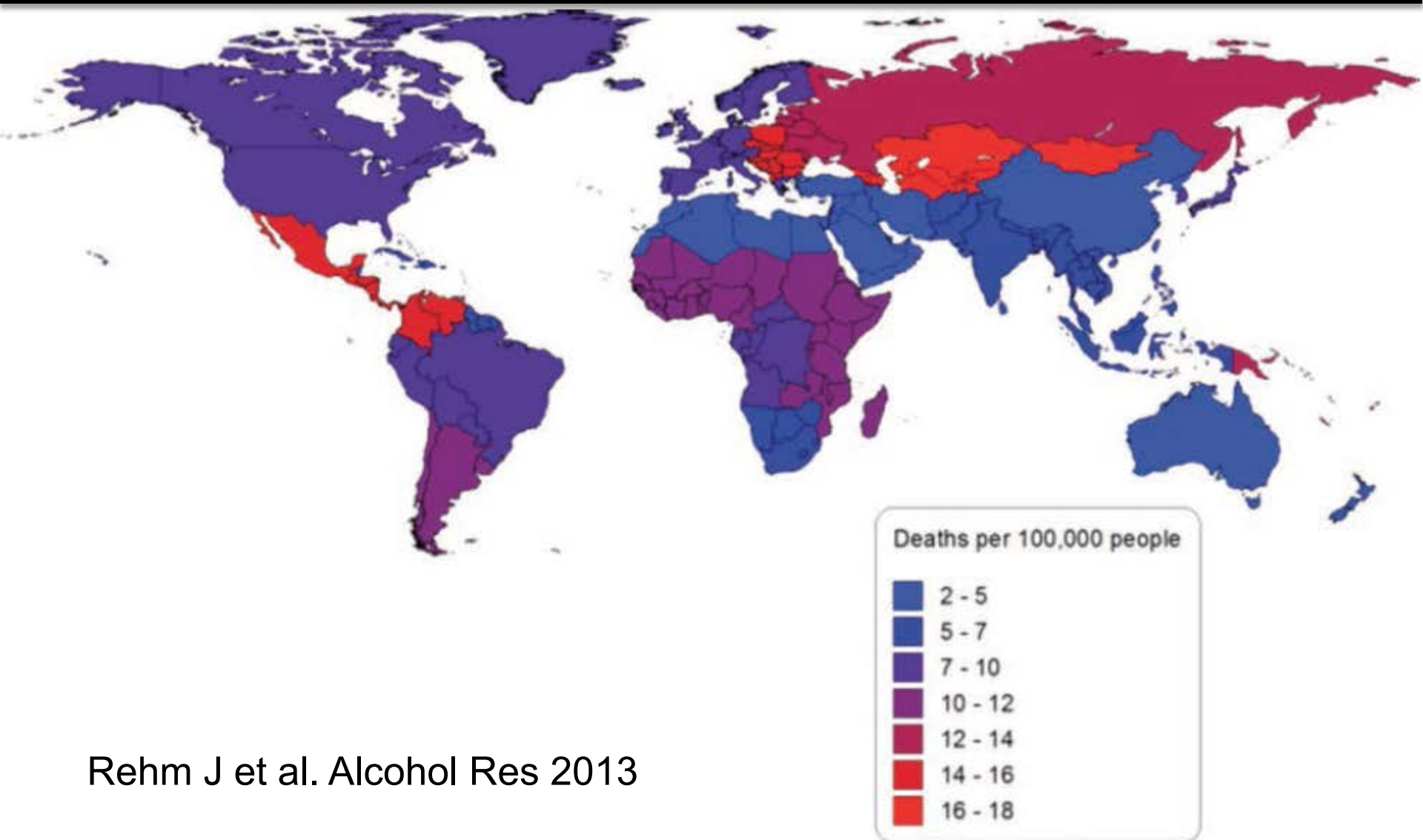
1990		2010		
Mean rank (95% UI)	Risk factor	Risk factor	Mean rank (95% UI)	% change (95% UI)
1-1 (1-2)	1 Childhood underweight	1 High blood pressure	1-1 (1-2)	27% (19 to 34)
2-1 (1-4)	2 Household air pollution	2 Smoking (including SHS)	1-9 (1-2)	3% (-5 to 11)
2-9 (2-4)	3 Smoking (including SHS)	3 Household air pollution	4-6 (3-7)	-37% (-44 to -29)
4-0 (3-5)	4 High blood pressure	4 Low fruit	5-0 (4-8)	29% (25 to 34)
5-5 (3-8)	5 Suboptimal breastfeeding	5 Alcohol use	5-1 (3-7)	32% (17 to 47)
7-4 (6-8)	6 Ambient PM pollution	6 High body-mass index	6-1 (4-8)	82% (71 to 95)
7-5 (6-8)	7 Low fruit	7 High fasting plasma glucose	6-6 (5-8)	58% (43 to 73)
7-7 (6-8)	8 Alcohol use	8 Childhood underweight	8-5 (6-11)	-61% (-66 to -55)
9-7 (9-12)	9 High fasting plasma glucose	9 Ambient PM pollution	8-7 (7-11)	-7% (-13 to -1)
10-9 (9-14)	10 High body-mass index	10 Physical inactivity	10-0 (8-12)	0% (0 to 0)
11-1 (9-15)	11 Iron deficiency	11 High sodium	11-2 (8-15)	33% (27 to 39)
12-3 (9-17)	12 High sodium	12 Low nuts and seeds	12-9 (11-17)	27% (18 to 32)
13-9 (10-19)	13 Low nuts and seeds	13 Iron deficiency	13-5 (11-17)	-7% (-11 to -4)
14-1 (11-17)	14 High total cholesterol	14 Suboptimal breastfeeding	13-8 (10-18)	-57% (-63 to -51)
16-2 (9-38)	15 Sanitation	15 High total cholesterol	15-2 (12-17)	3% (-13 to 19)

# Alcool : risque relatif

Daly 2016  
(disability-adjusted  
life-year)

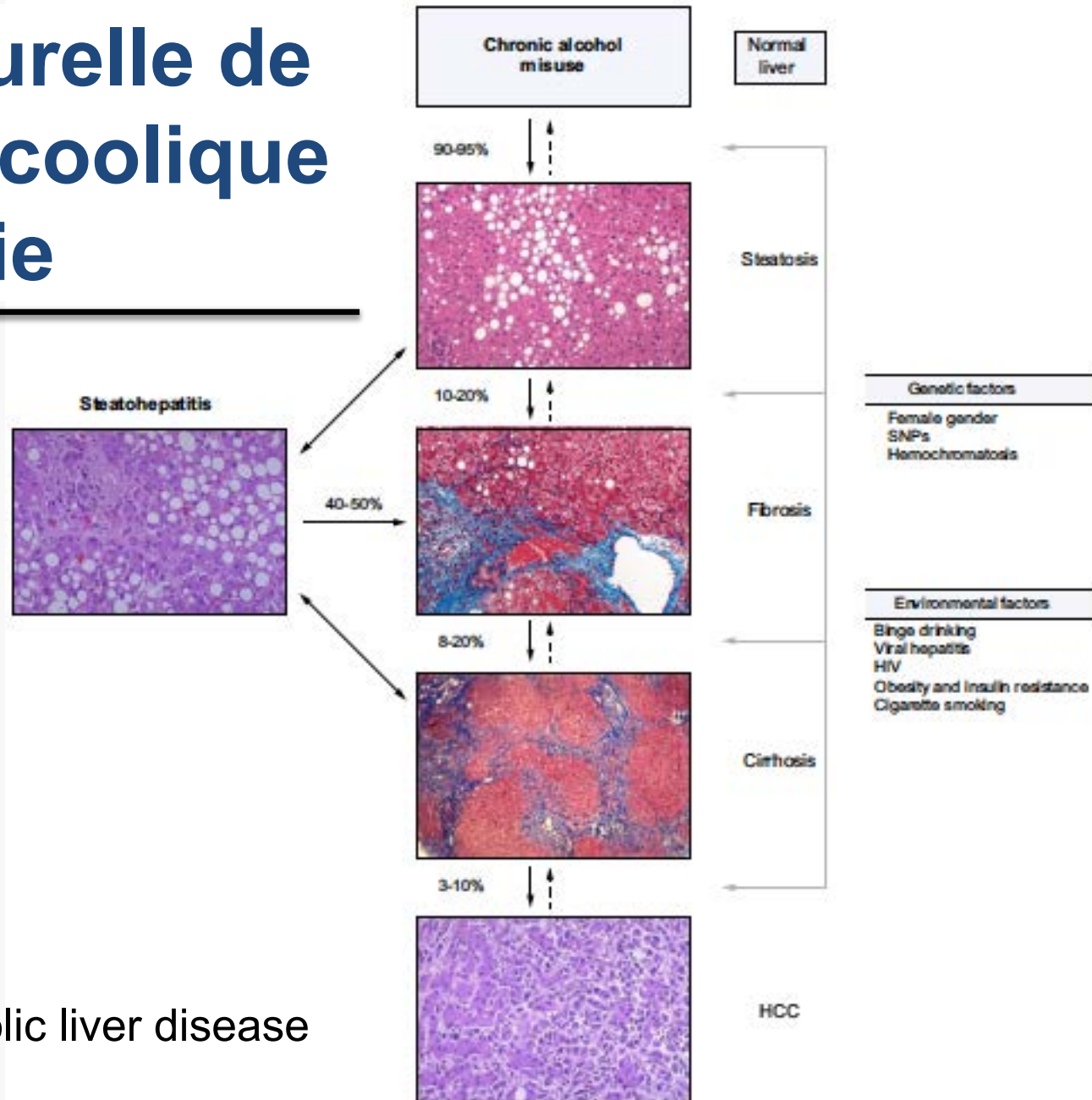


# Alcohol-attributable liver cirrhosis deaths in 2010



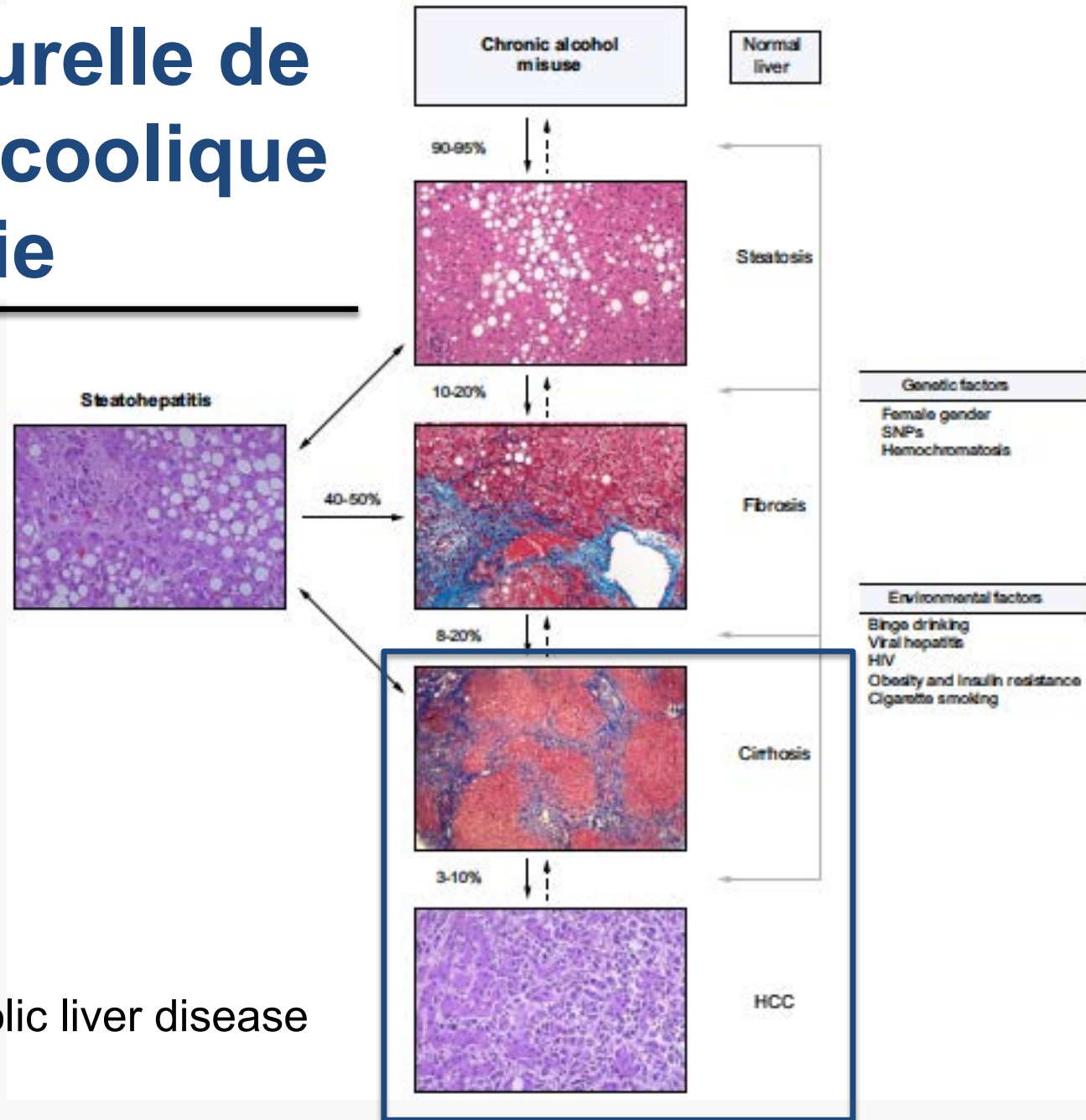
Rehm J et al. Alcohol Res 2013

# Histoire naturelle de la maladie alcoolique du foie



Management of alcoholic liver disease  
CPG (J Hepatol 2012)

# Histoire naturelle de la maladie alcoolique du foie



Management of alcoholic liver disease  
CPG (J Hepatol 2012)

# Quand doit-on orienter un patient porteur d'une cirrhose alcoolique vers la transplantation ?

Multiparamétrique... « dynamique de sevrage »

Prise en charge médicale

Cirrhose sévère/Tale  
Echec traitement  
Pronostic vital engagé

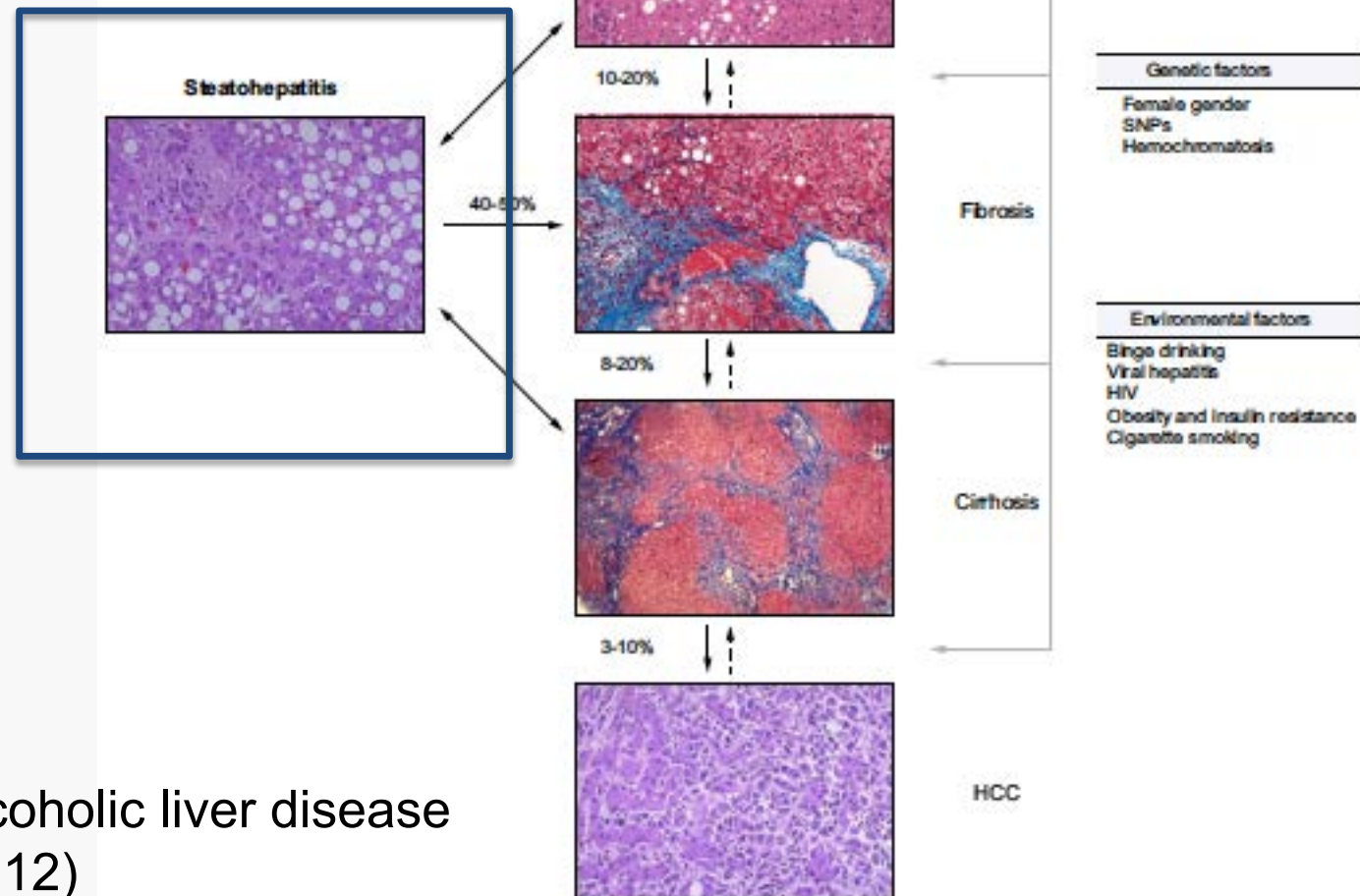
Prise en charge Addiction

Projet de vie sans alcool  
Estimation probabilité rechute  
Suivi à vie

Prise en charge Sociale

Environnement affectif  
Valorisation sociale  
Insertion/Réinsertion

# Histoire naturelle de la maladie alcoolique du foie



Management of alcoholic liver disease  
CPG (J Hepatol 2012)



# Hépatite alcoolique aiguë

## CLINIQUE

OH chronique  
AEG récente, arrêt OH fréquent  
Fébricule  
Ictère  
Signes de cirrhose

## BIOLOGIE

Hyperleucocytose fréquente  
ASAT > ALAT (<5N)  
Bt  
TP  
GGT, PAL

Gravité : Score de maddrey > 32  
(temps de prothrombine et bilirubine)

## DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

PBH (svt transjugulaire):  
foie de cirrhose  
infiltrat inflammatoire (PNN++)  
ballonisation des hépatocytes  
corps de Mallory

## TRAITEMENT

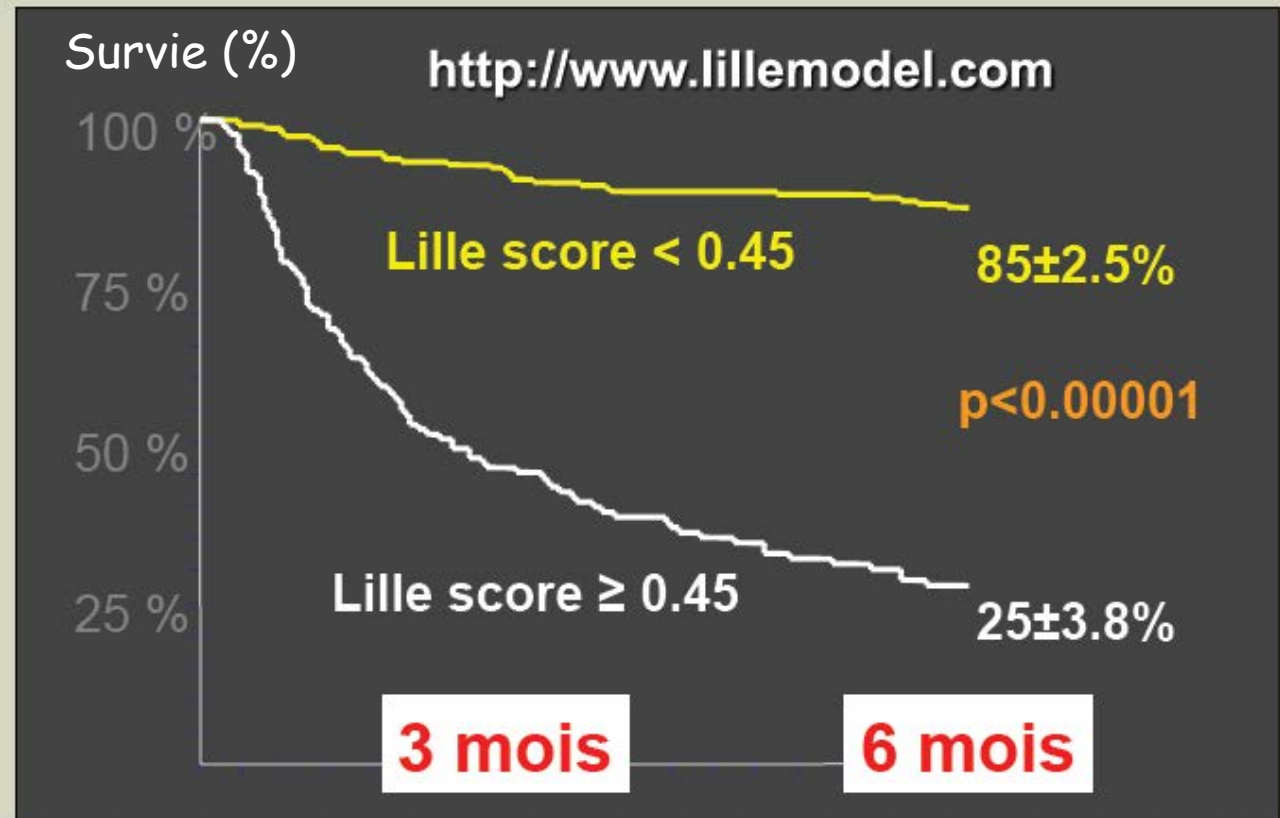
Eliminer et traiter un sepsis  
Evaluer la gravité: score de  
Maddrey > 32 ?  
Corticoïdes 28j  
Transplantation hépatique ?

# HAA sévère - corticoïdes

## Score de Lille

- âge
- Delta bili J1-J7
- Albumine
- Créatinine
- Bilirubine
- TP (sec)

## Evolution des patients en fonction du score de Lille (n=438)



Louvet a et al. Hepatology 2007

# Quand doit-on adresser un patient avec HAA corticorésistante vers la transplantation ?

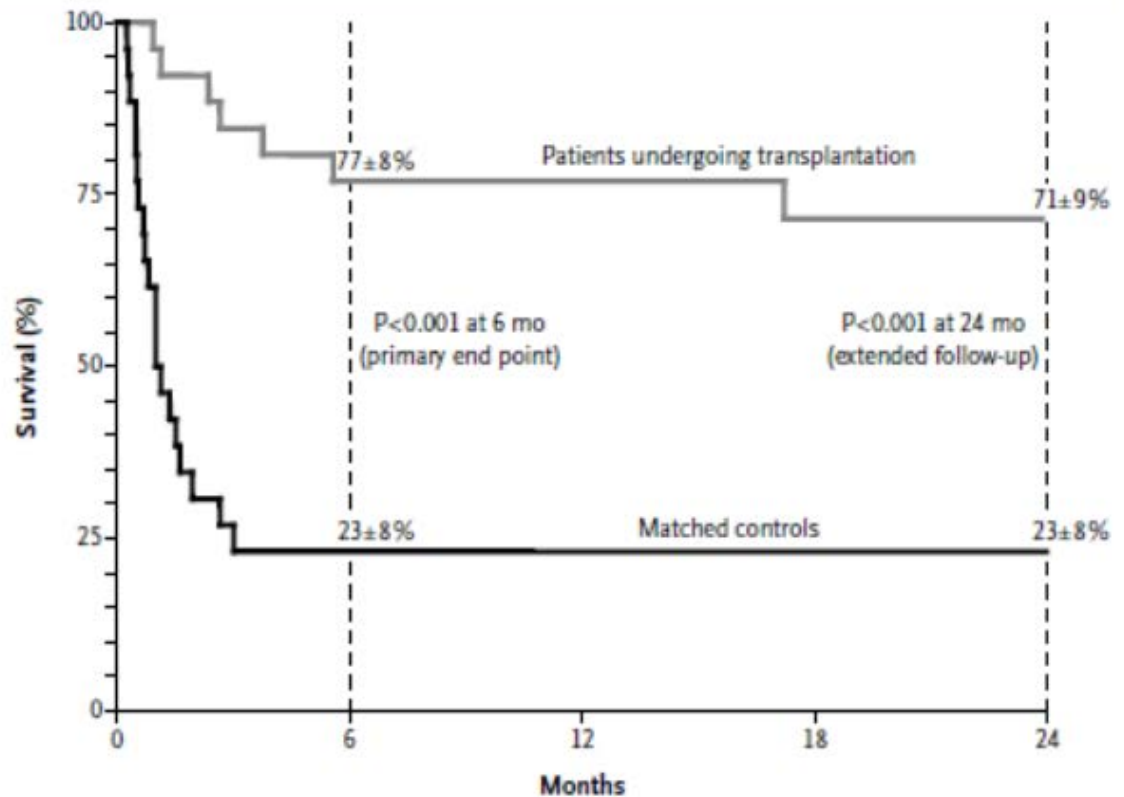
= Rapidement après NR et modèle de Lille  $>0.45$  (J7-J14)  
→ Risque infectieux  
→ Dénutrition

## Quels patients ?

- 1<sup>er</sup> épisode de complication de la MAF
- Entourage supportif
- Peu ou pas comorbidités (bilan accéléré)
- Sphères décisionnelles positives et temps de latence courts

# HAA sévère corticorésistante sélectionnée

## Survie à 2 ans après TH



Mathurin P et al.  
N Engl J Med 2011

### No. at Risk

Patients undergoing transplantation	26	20	15	14	13
Matched controls	26	6	6	5	4

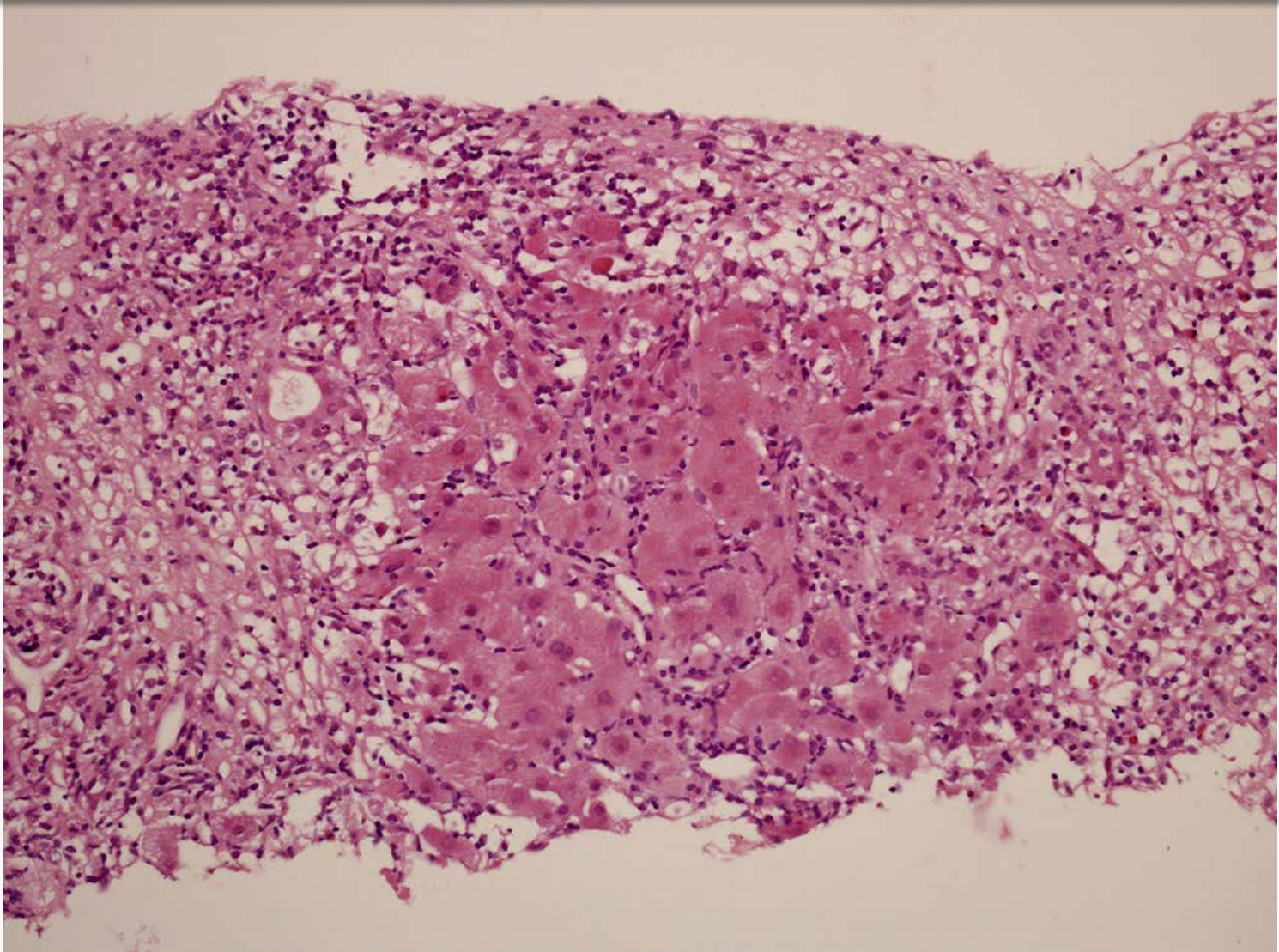
# AUTRES TOXIQUES

# Amphétamine / ecstasy / dérivés

---

- Hépatite cytolytique pouvant aller jusqu'à une hépatite fulminante
- Atteinte hépatique jusqu'à 4 semaines après la prise d'ecstasy (forme mixte cytolytique et cholestatique)
- Autre forme : ischémie hépatique (hyperthermie, choc, insuffisance circulatoire)

# Amphétamine / ecstasy / dérivés



H&E  
x 20

# Cocaines / dérivés

---

- Hépatite cytolytique ou mixte pouvant aller jusqu'à une hépatite fulminante
- Ischémie hépatique par insuffisance circulatoire (ischémie coronarienne)
- Forme particulière : hépatite sévère associée à une rhabdomyolyse et une CIVD (mortalité élevée)



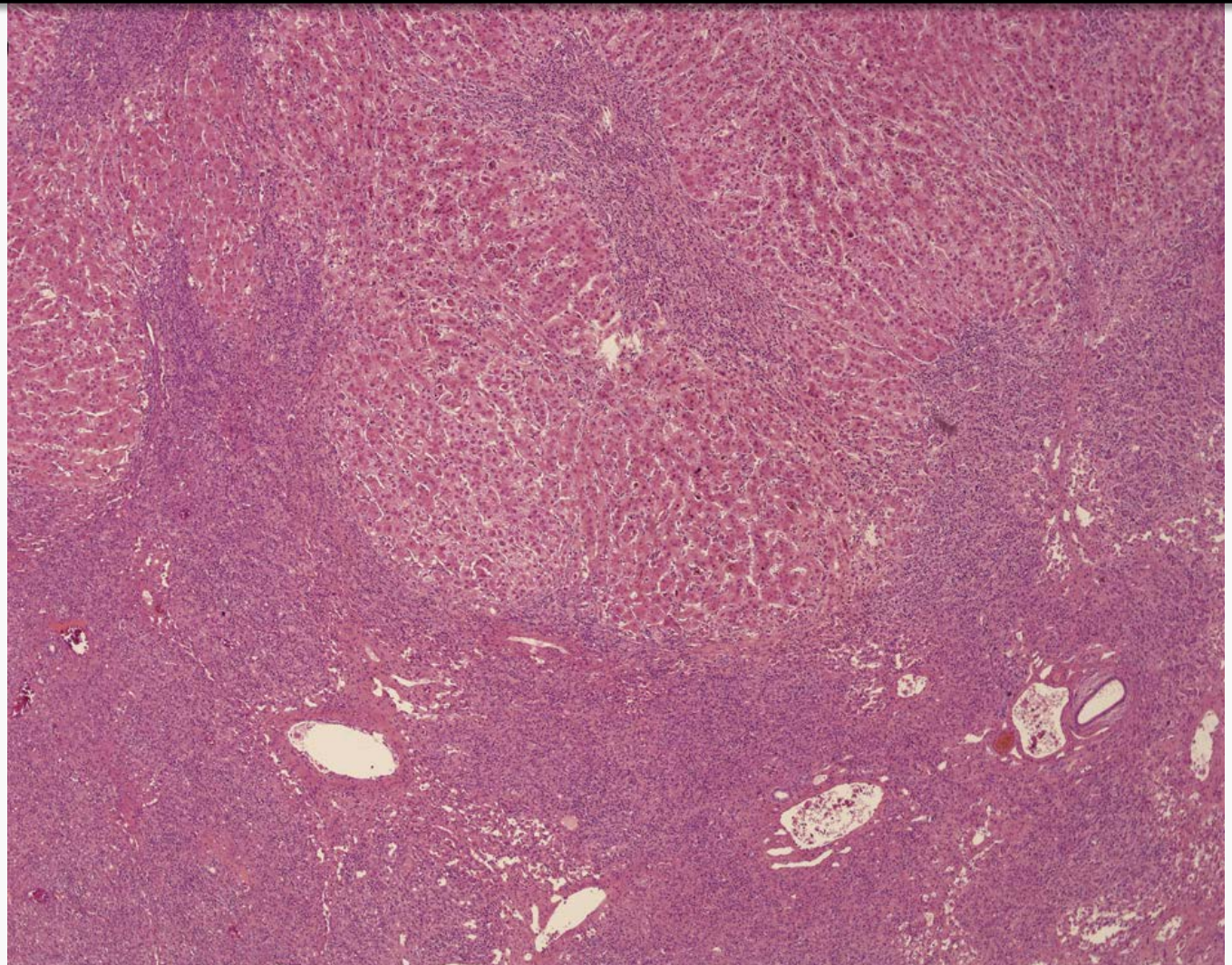
# Khat

---

- Surtout chez les personnes venant d'Afrique de l'Est ou du Yémen
- Cytolyse aiguë
- Fibrose / cirrhose pour certaines consommations chroniques

# Khat

Explant  
H&E x 4



Chapman et al. N Engl J Med 2010

Pateria et al. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2013

# Cannabis / dérivés

---

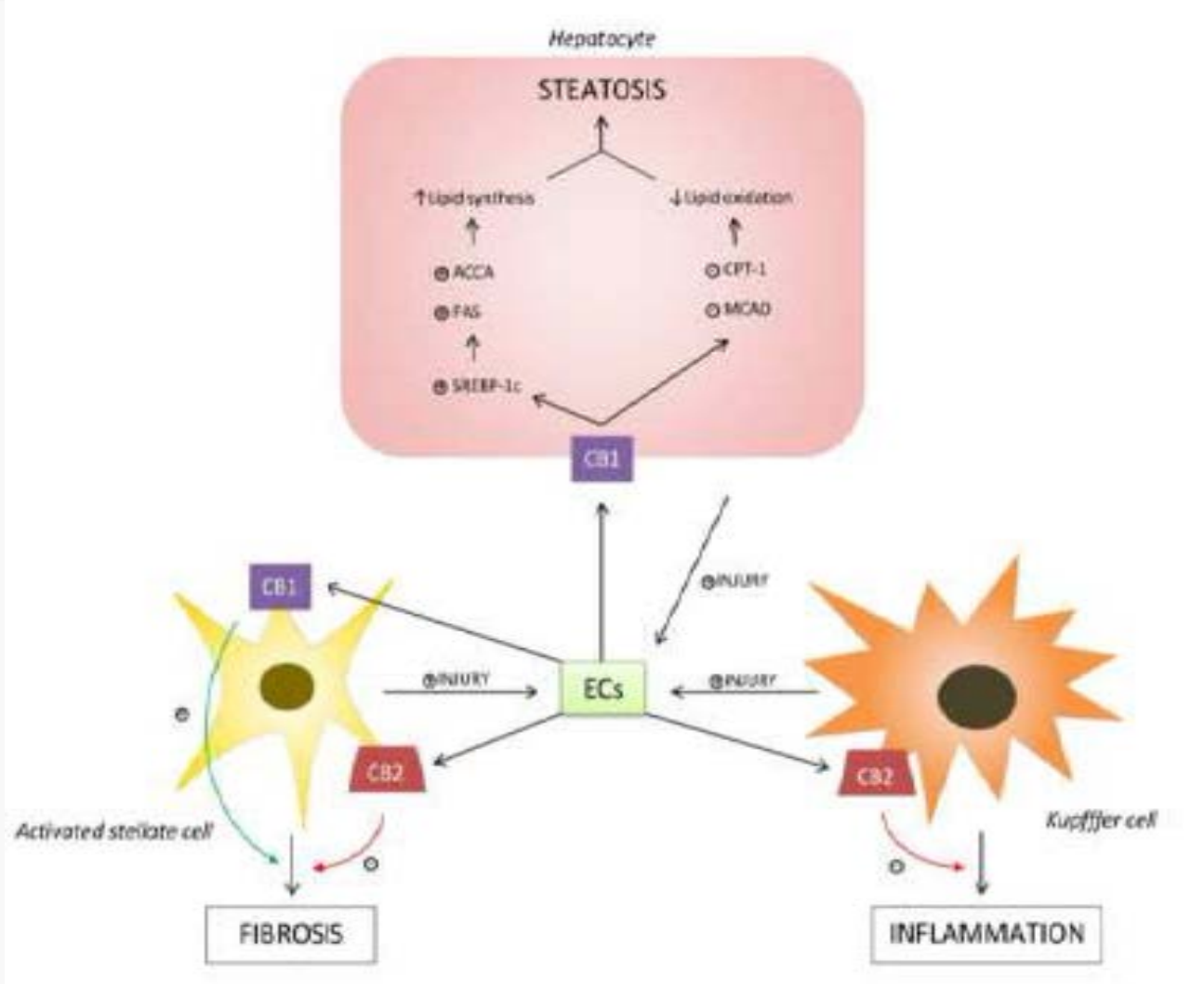
## Effet délétère ?

- Effet profibrosant (hépatite C)
- Récepteur CB1
- Dose élevée

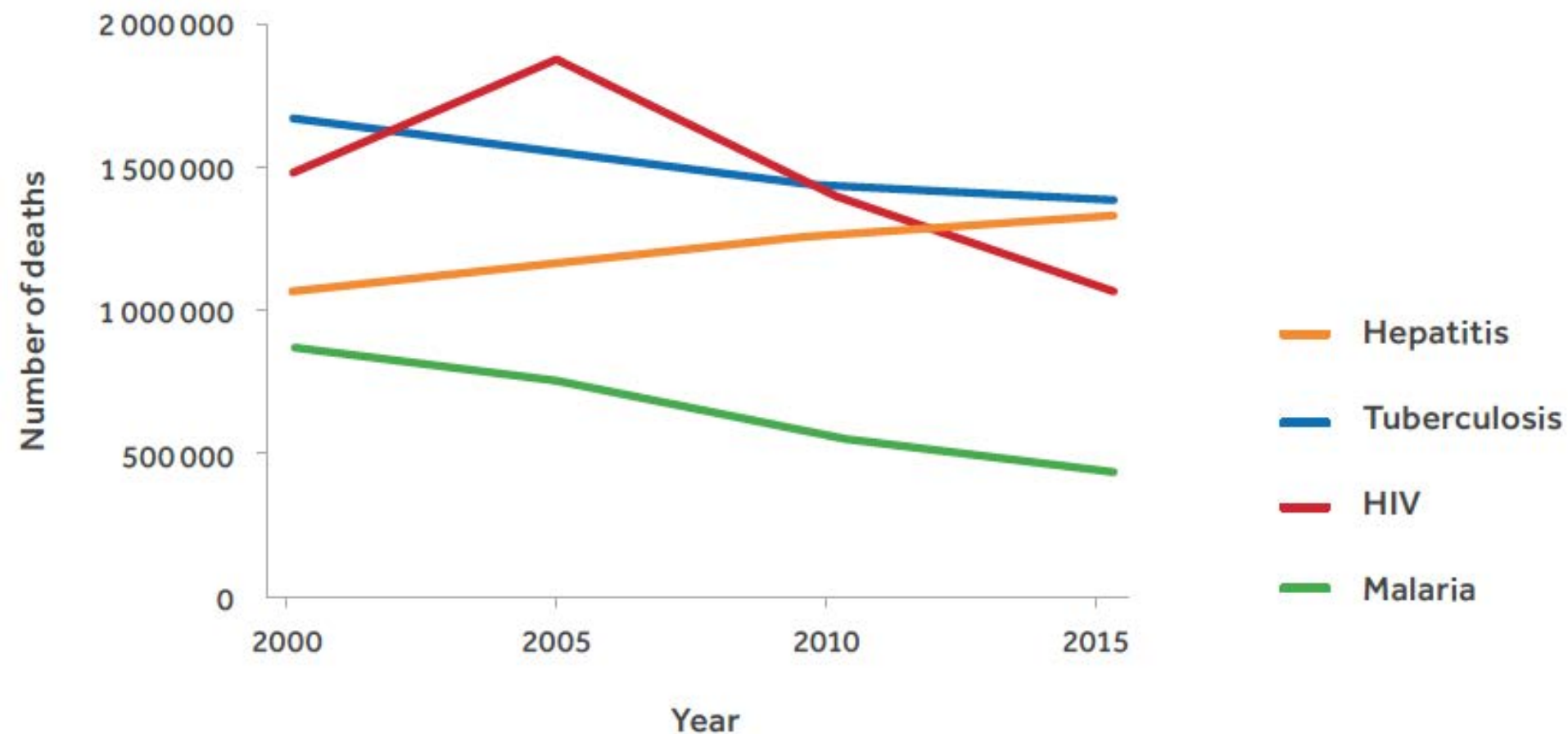
## Effet bénéfique ?

- Effet anti-inflammatoire et anti-stéatogène (?)
- Récepteur CB2 (?)
- Dose faible ?

# Cannabis / dérivés



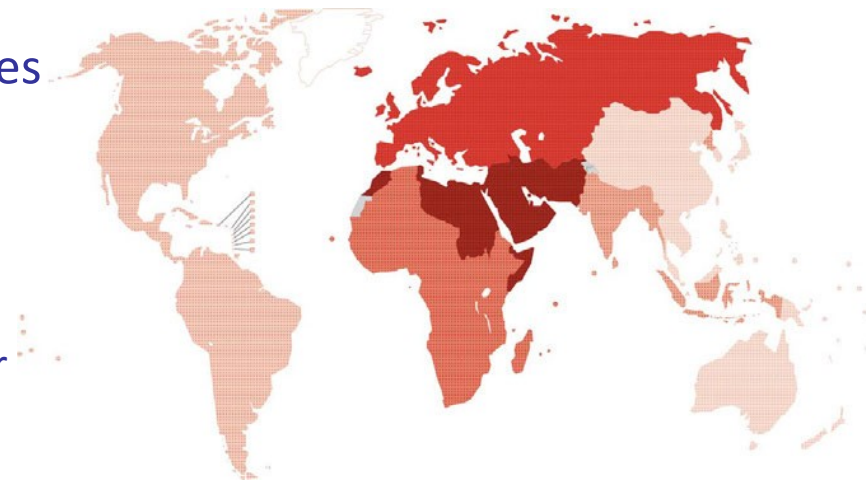
# HEPATITES VIRALES









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.)

- Actualisation des données épidémiologiques du VHC

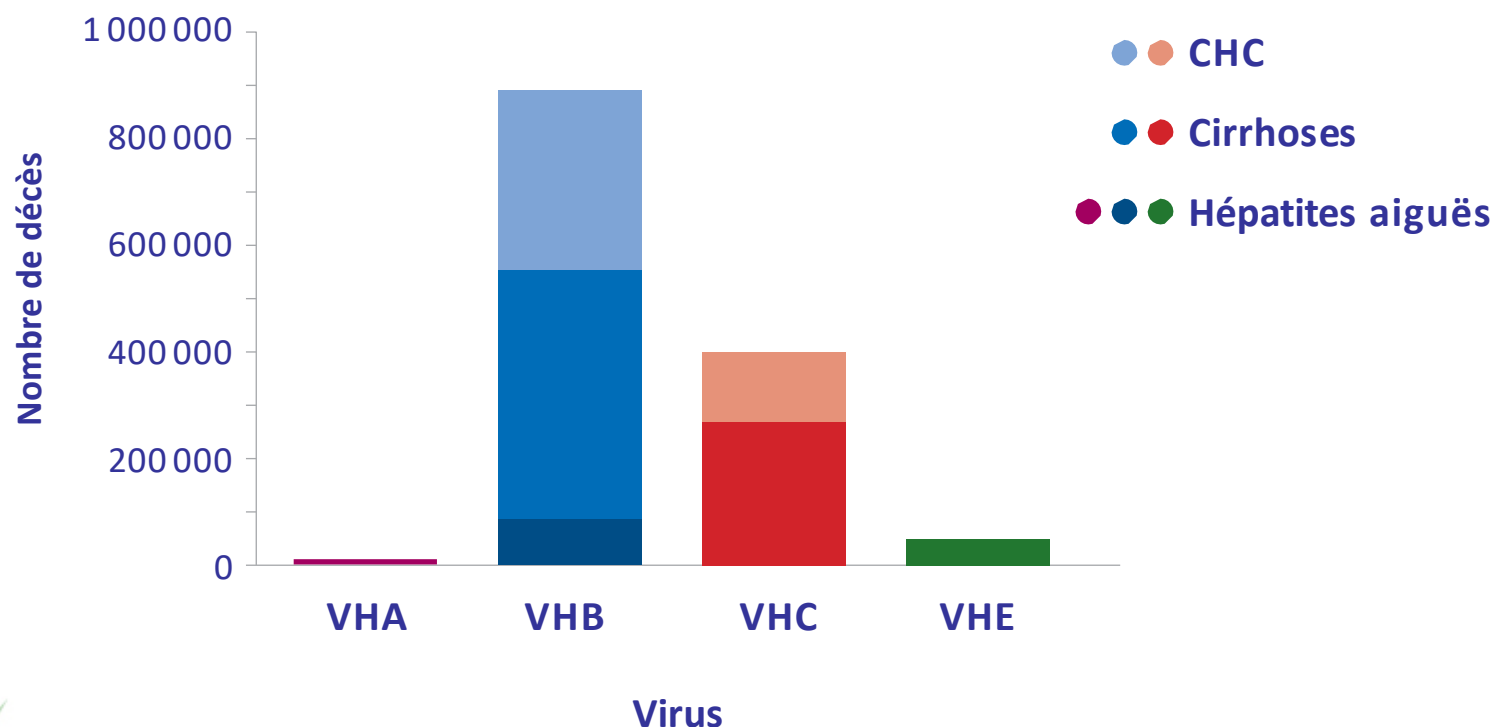
- Plus de 1 750 000 nouvelles infections en 2015 (absence d'hémovigilance et risque parentéral lié à l'usage de drogues)
- 1 % de la population mondiale infectée par le VHC (71 millions)
- 2,3 millions de sujets co-infectés VIH/VHC



Incidence of HCV infection

WHO region	Map key	Incidence rate (per 100000)		Total number (000)	
		Best estimate	Uncertainty interval	Best estimate	Uncertainty interval
Afrique		31,0	22,5–54,4	309	222–544
Amériques		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		14,8	12,5–26,9	287	243–524
Ouest Pacifique		6,0	5,6–6,6	111	104–124
Total		23,7	21,3–28,7	1 751	1 572–2 120

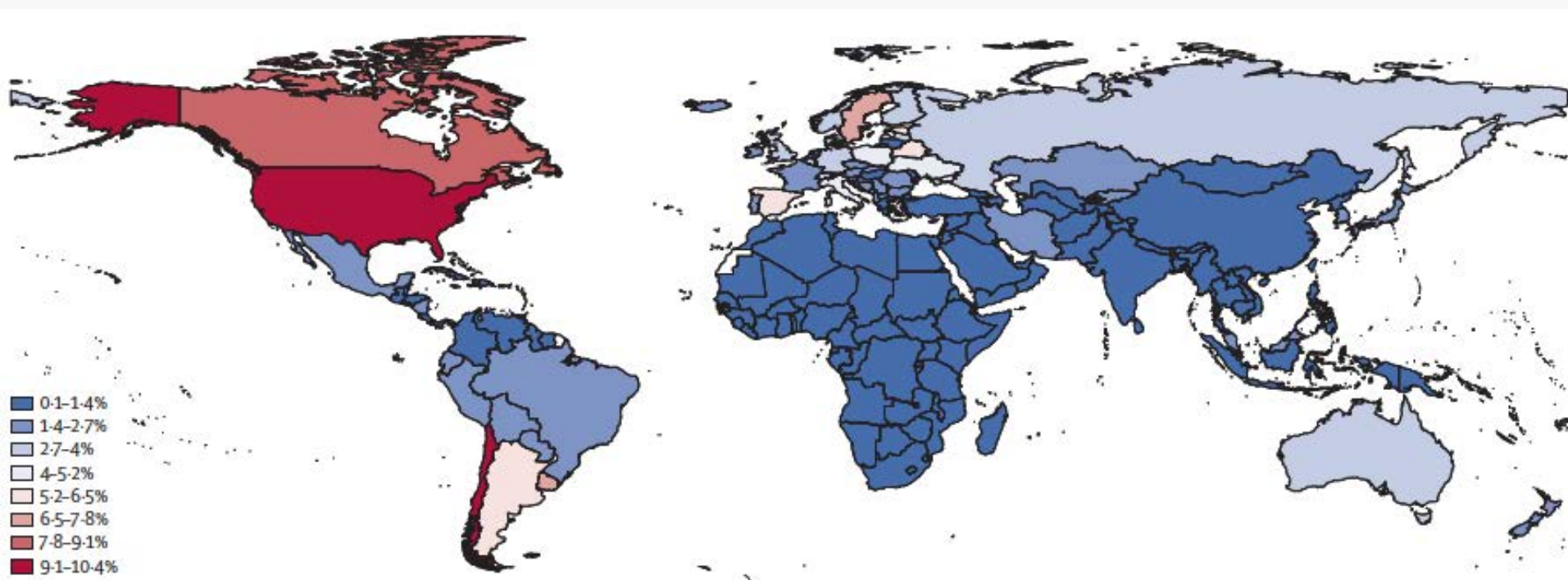
- Mortalité attribuable aux hépatites virales en 2015
- 720 000 décès par cirrhose
- 470 000 décès par carcinome hépatocellulaire
- Augmentation de 22 % depuis 2000





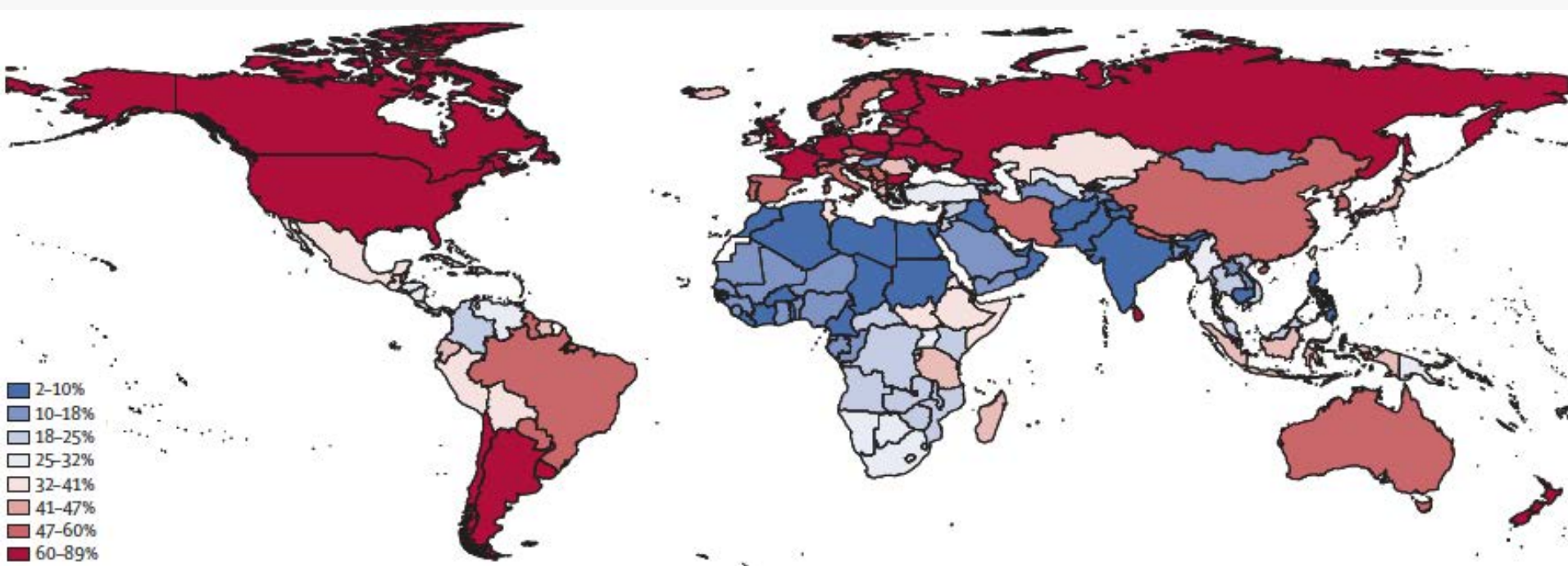
# Burden of hepatitis B virus attributable to injecting drug

Proportion of total burden of hepatitis B virus attributable to injecting drug use by country, 2013

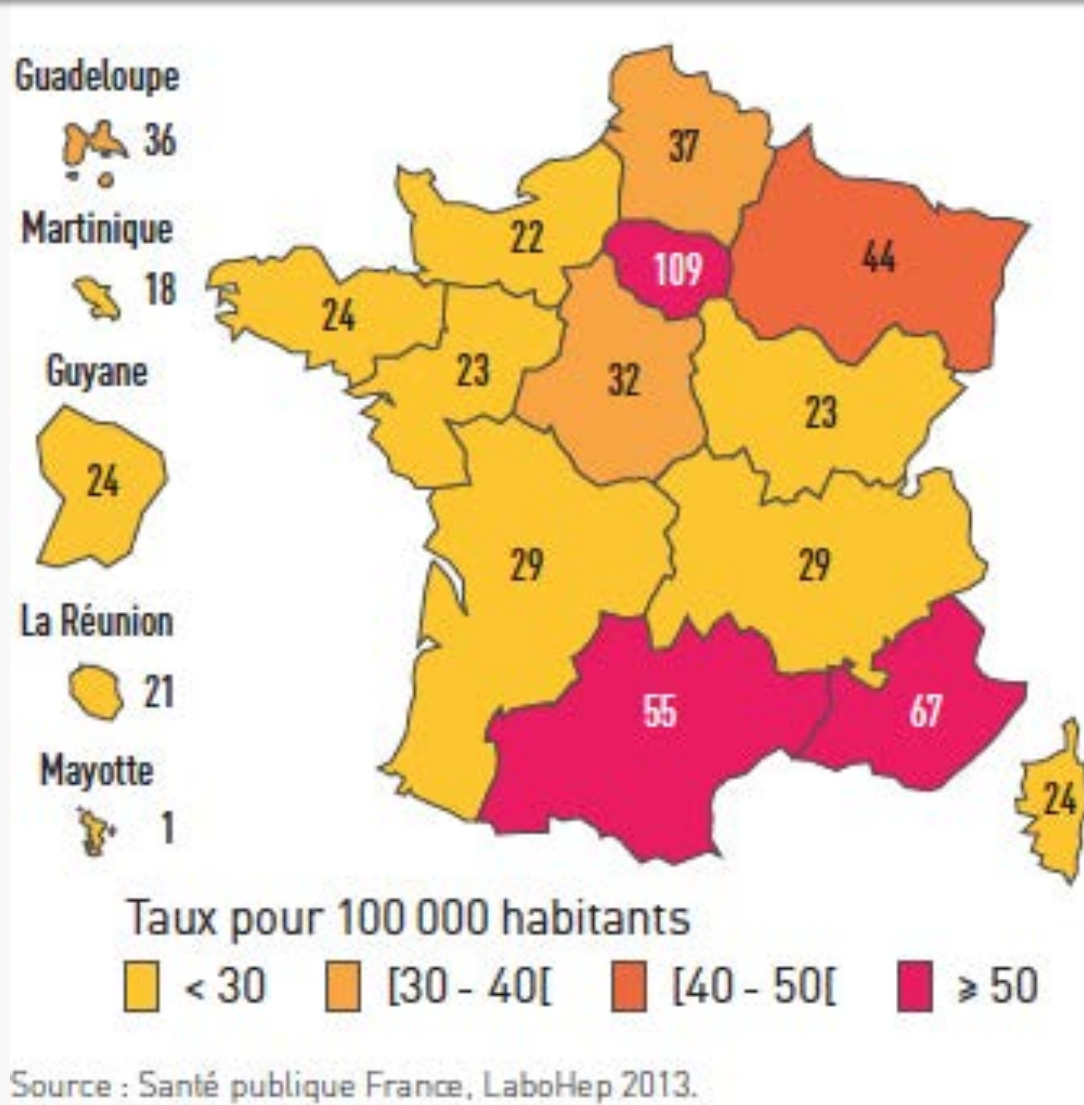


# Burden of hepatitis C virus attributable to injecting drug

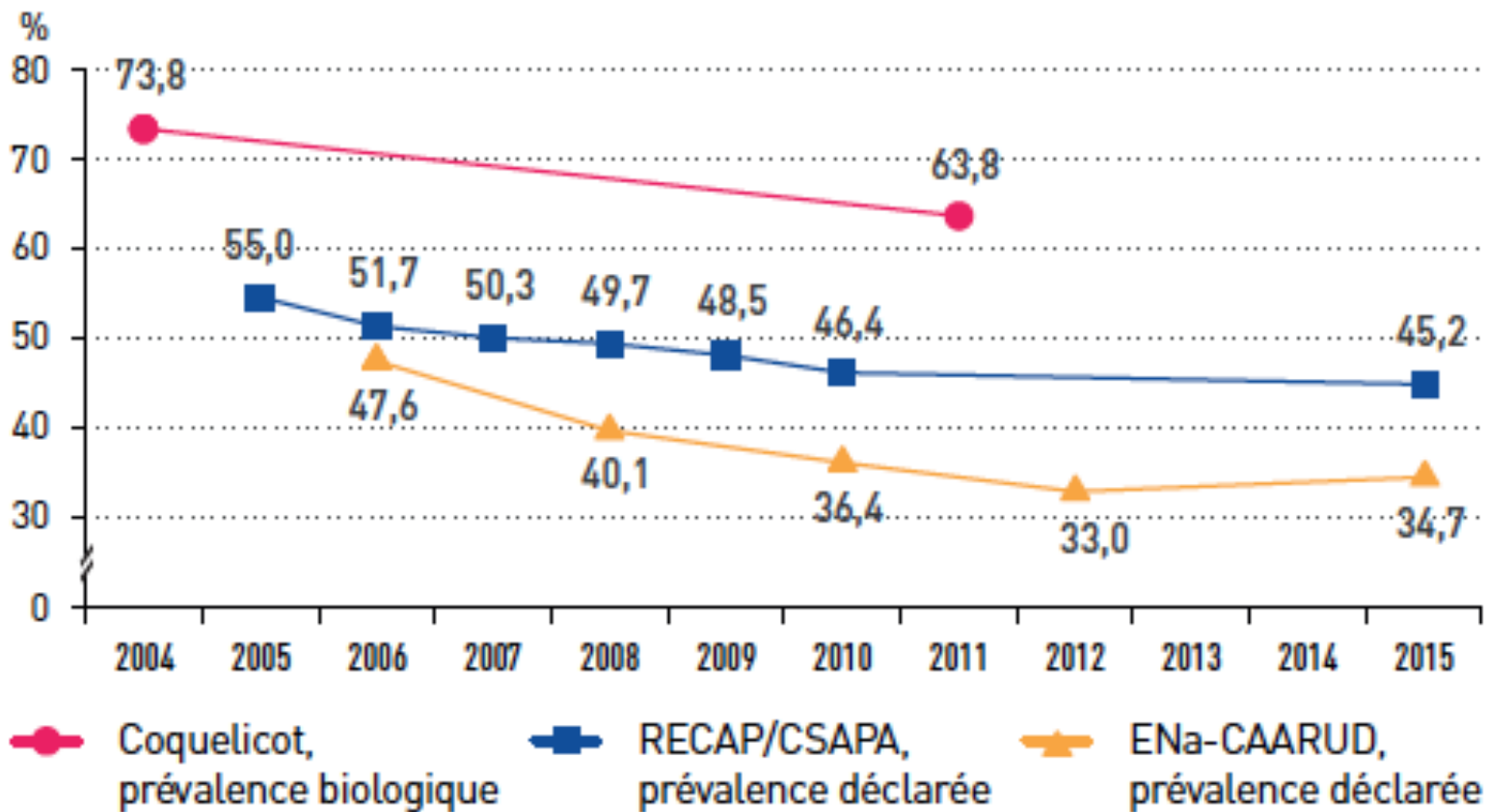
Proportion of total burden of hepatitis C virus attributable to injecting drug use by country, 2013



# Ac anti-VHC confirmés positifs (France – 2013)



# Évolution de la prévalence de l'infection par le VHC parmi les UDI en France



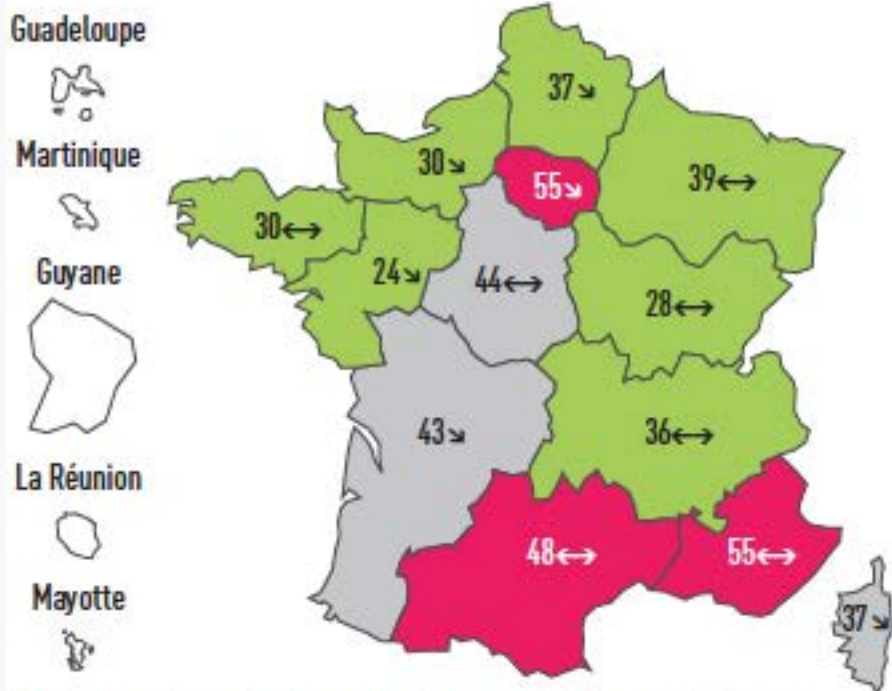
CAARUD : Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogue

CSAPA : Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie

Sources : OFDT (enquêtes ENa-CAARUD et RECAP/CSAPA), Santé publique France (enquête ANRS-Coquelicot)

# Prévalence du VHC chez les UDI

## CSAPA



Comparaison de la prévalence de chaque région au reste de la France en 2015

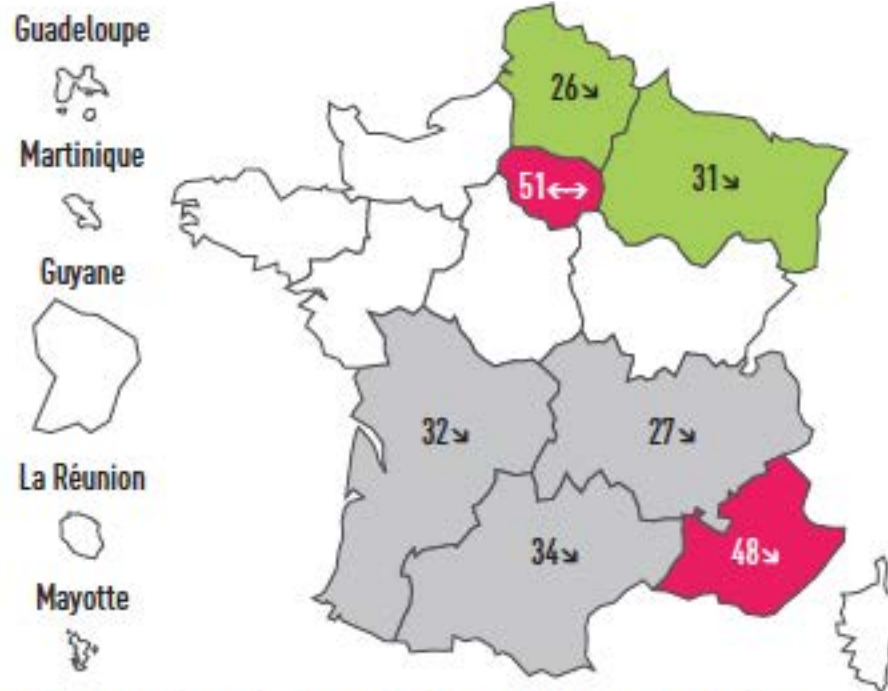
■ Inférieure   ■ Comparable   ■ Supérieure  
□ Effectifs insuffisants

Évolution de la prévalence régionale entre 2007 et 2015

↘ Baisse   ↔ Stable   ↗ Hausse

Source : OFDT (enquêtes RECAP/CSAPA 2007, 2015)

## CAARUD



Comparaison de la prévalence de chaque région au reste de la France en 2015

■ Inférieure   ■ Comparable   ■ Supérieure  
□ Effectifs insuffisants

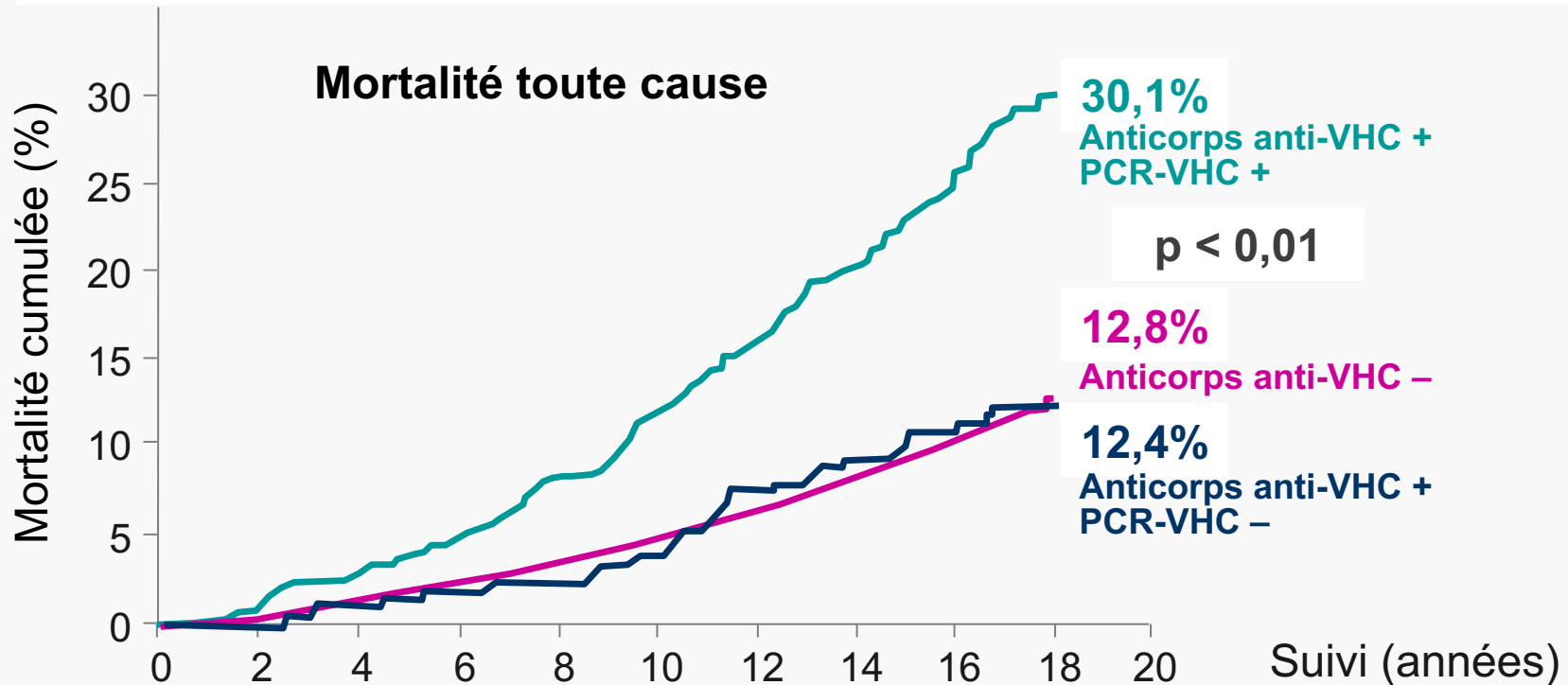
Évolution de la prévalence régionale entre 2006 et 2015

↘ Baisse   ↔ Stable   ↗ Hausse

Source : OFDT (enquêtes ENa-CAARUD 2006, 2015)

# L'hépatite C est une maladie grave

## The REVEAL HCV Cohort Study – Taiwan (19.635 patients)



- mortalité de cause hépatique : cirrhose et carcinome hépatocellulaire
- mortalité de cause extra-hépatique : cardio-vasculaire, rénale et cancers (oesophage, prostate, thyroïde)

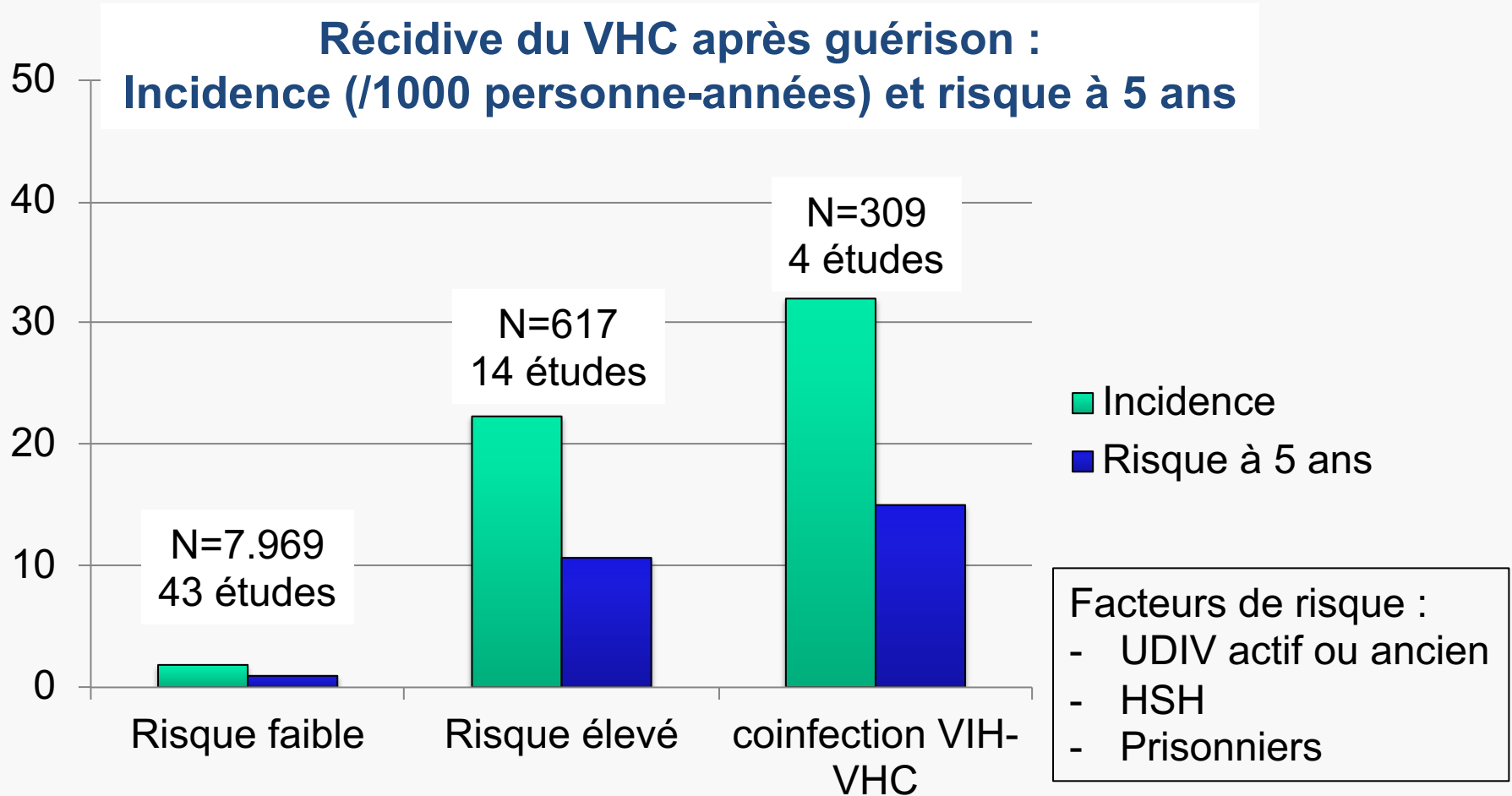
# VHC et UDI

---

- Impact des stratégies maximales de réduction des risques : matériel disponible + TSO
- Modifications des paradigmes du traitement VHC
  - Vers un « Test & Treat »
  - Se rapprocher de la personne / prise en charge adaptée
- Risque de réinfection à prévenir

# Groupes à risque de réinfection

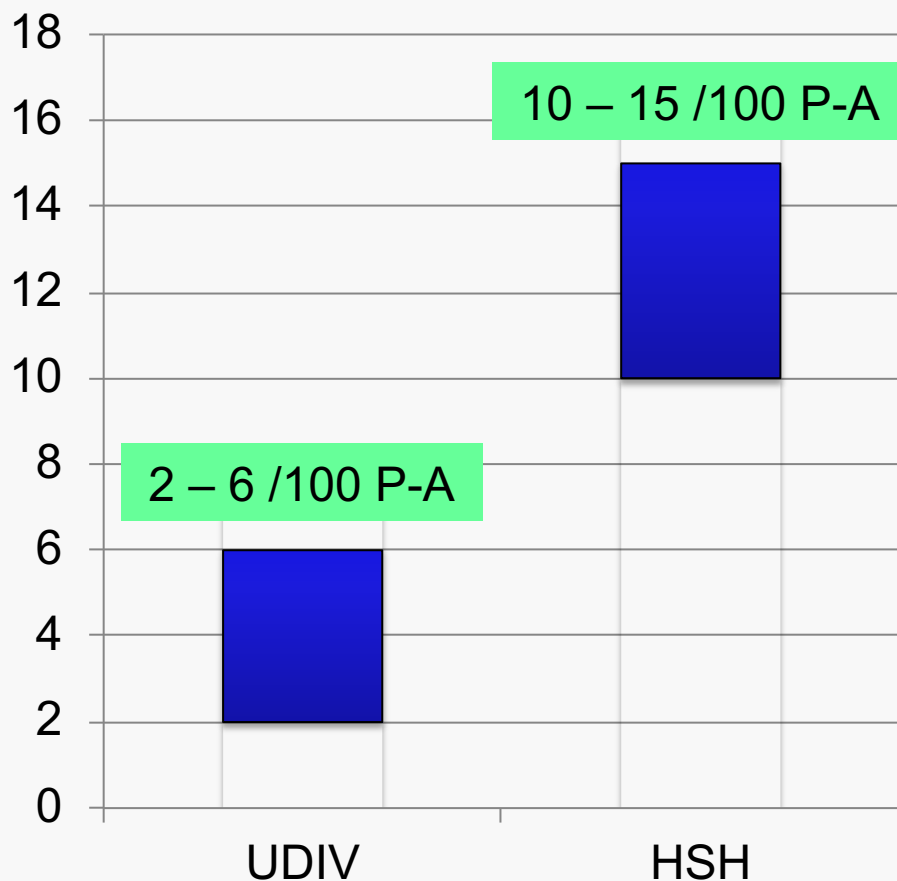
- Meta-analyse de l'incidence de la récurrence du VHC après RVS





# Groupes à risque de réinfection

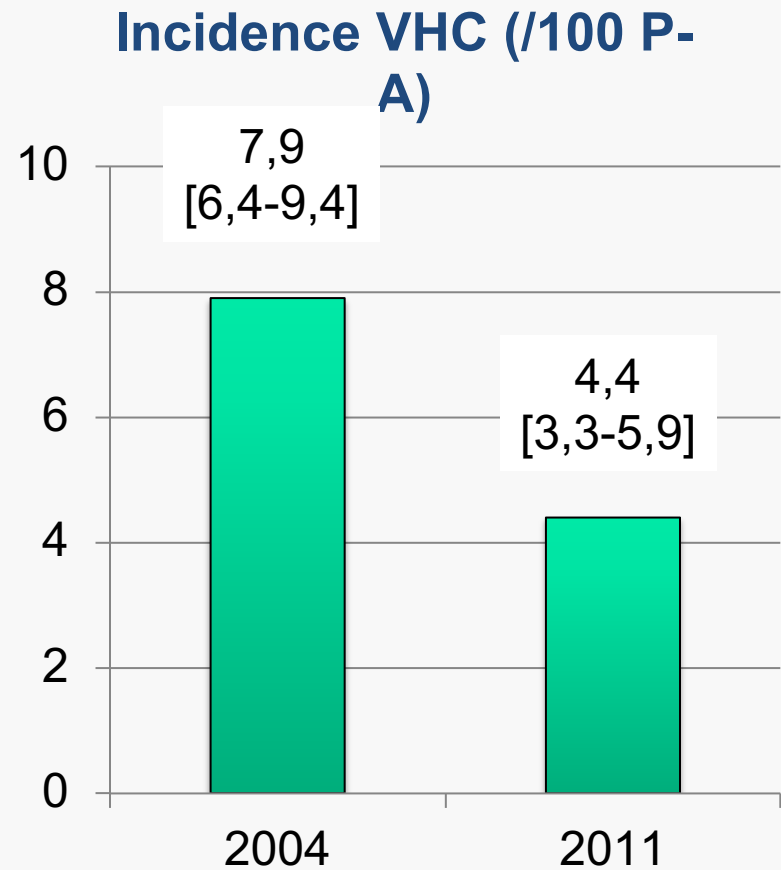
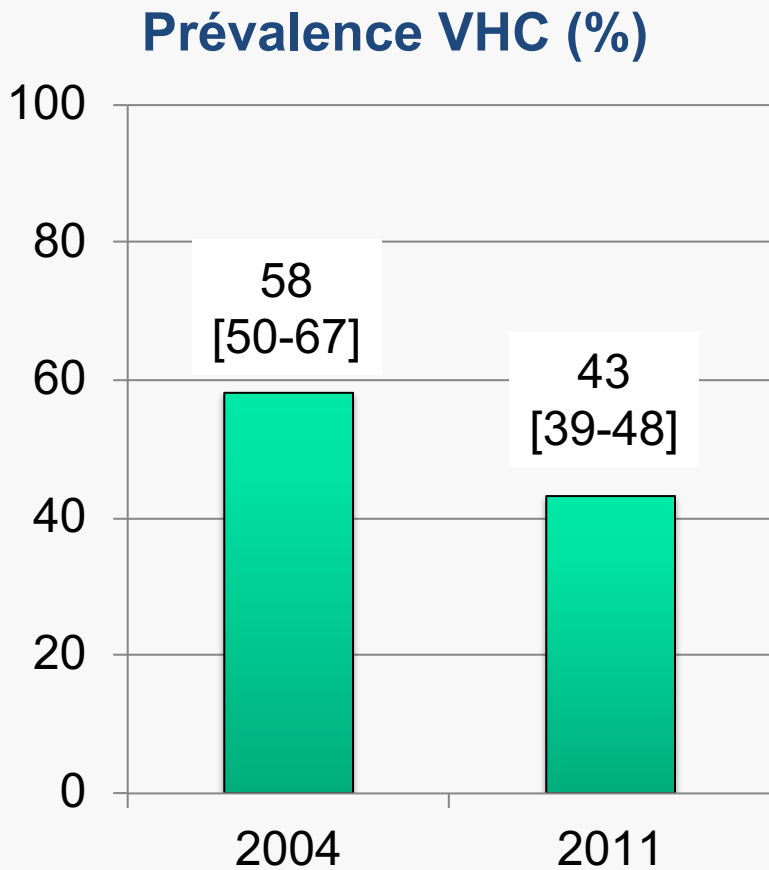
Incidence des réinfections après guérison virologique (/ 100 personne-années)



- Hétérogénéité en fonction des comportements à risque et des mesures de prévention
- Hétérogénéité en fonction du schéma des études (AAD ou IFN / PCR-VHC « protocolisées » ou « au fil de l'eau » / etc...)

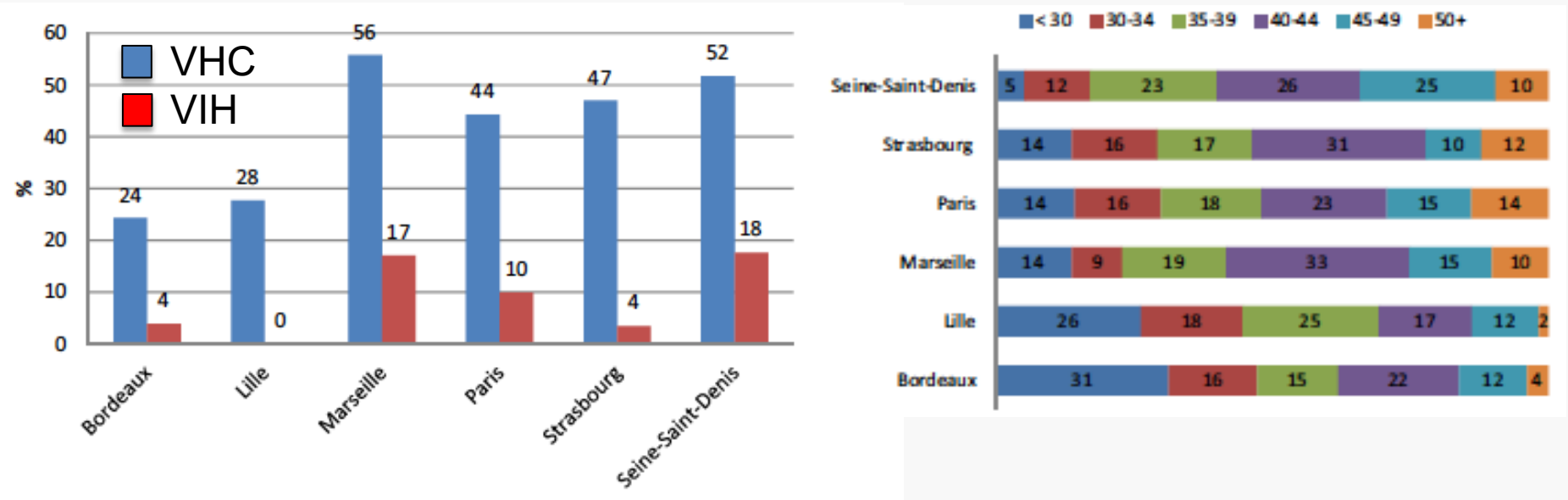
# VHC & UD en France

- Enquêtes transversales en France en 2004 et 2011 (ANRS – Coquelicot)
- Estimation chez UD (IV ou sniff au moins 1 fois dans sa vie)



# VHC & UD en France

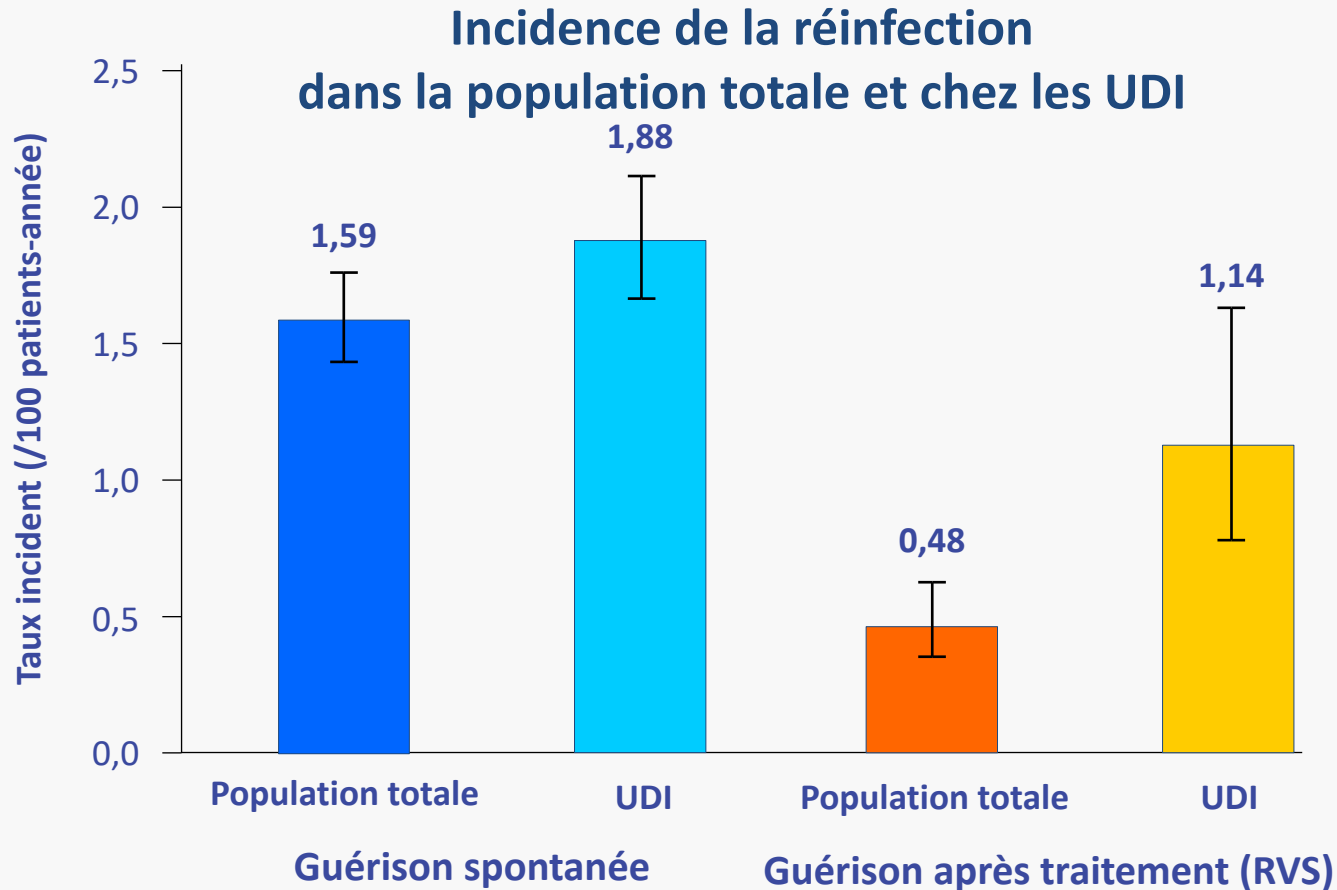
- Enquête transversale en France en 2011 (ANRS – Coquelicot)
- Estimation chez UD (IV ou sniff au moins 1 fois dans sa vie)
- Prévalence selon zones géographiques



- ➔ La prévalence reste élevée en France
- ➔ Elle est variable selon les zones géographiques
- ➔ Cette variabilité est liée à l'âge et aux pratiques spécifiques

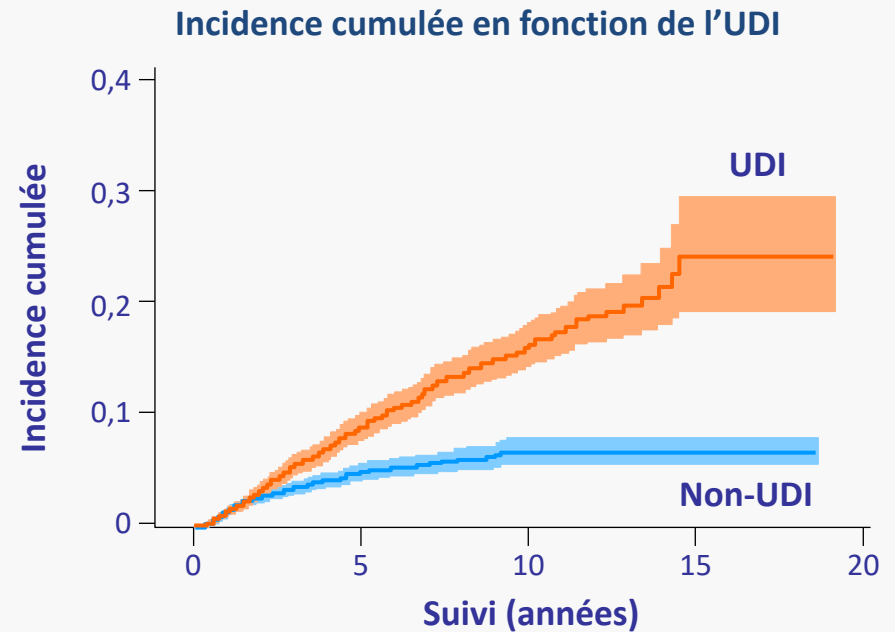
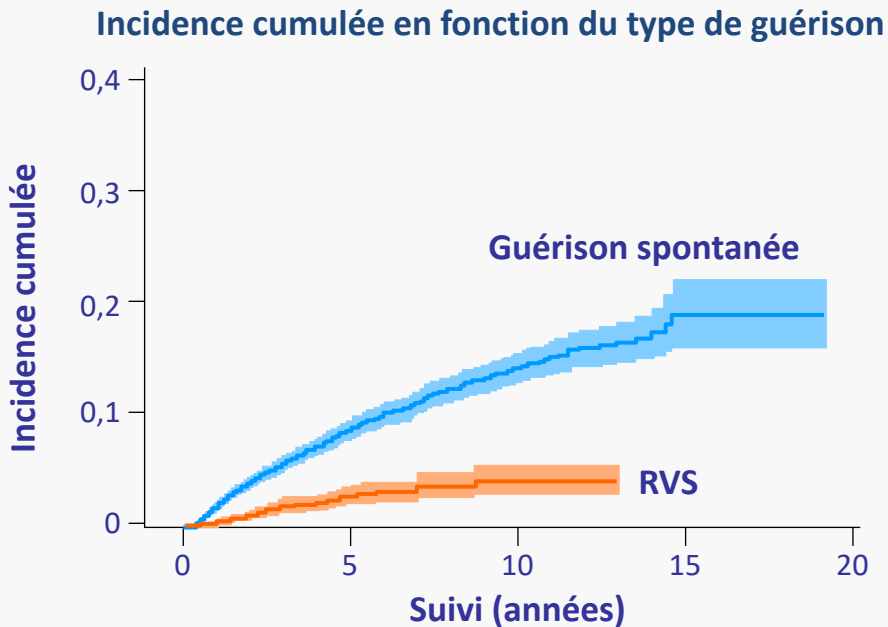
# VHC et UDI : risques de réinfection

- Cohorte de patients testés en Colombie Britannique (1990-2013)
- 1,5 millions de personnes testées → 67 726 personnes VHC+
- Suivi médian de la cohorte 5,4 ans (2,9-8,7)



# VHC et UDI : risques de réinfection

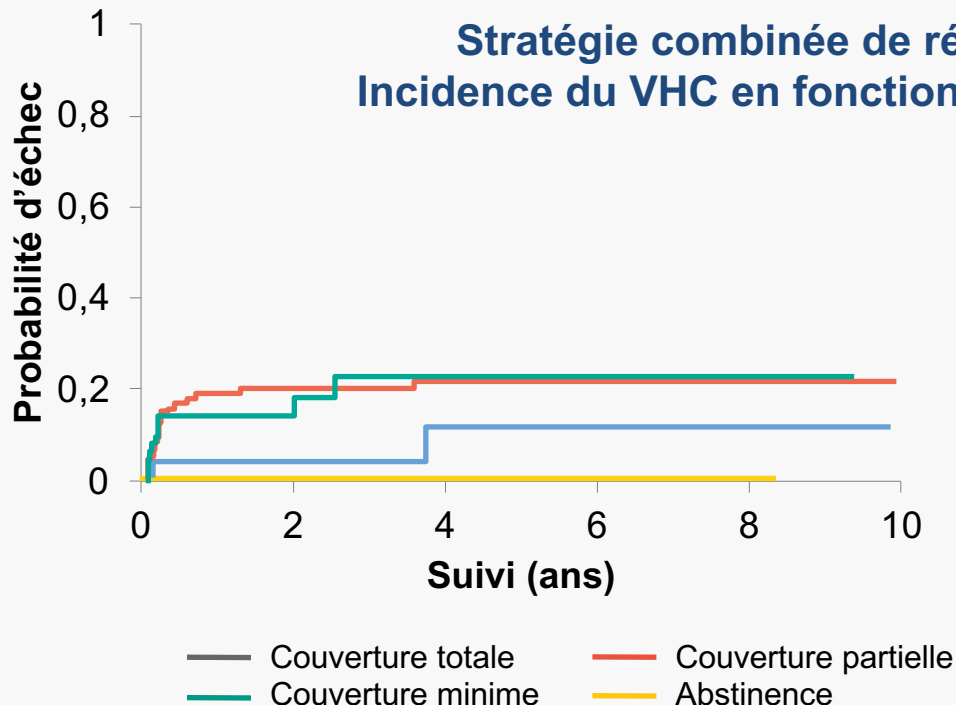
## Incidence cumulée de la réinfection en fonction du type de guérison et de l'usage de drogues IV



- ➔ Le risque de réinfection par le VHC est plus élevé en cas de guérison spontanée et chez les UDI
- ➔ Les traitements de substitution et les interventions de santé mentale sont associés à un risque de réinfection plus faible chez les UDI

# VHC et UDI : impact des interventions

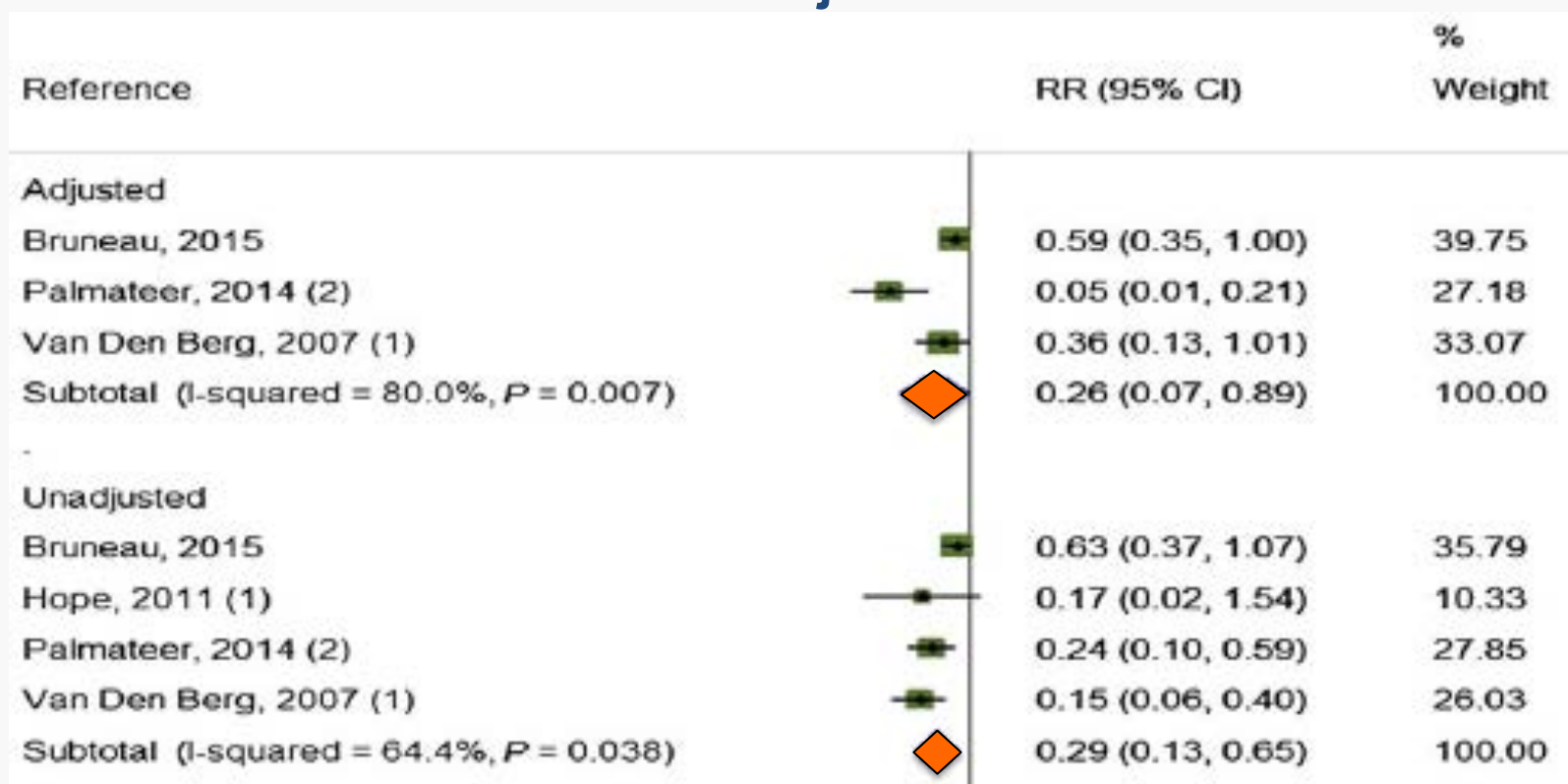
- 313 usagers de drogues VHC négatif suivis prospectivement à Montréal
- Suivi moyen : 27 mois – Incidence : 17,3 pour 100 personnes-années
- Recueil des pratiques de réduction des risques
  - Accès à du matériel d'injection : dans tous les cas ou partiellement
  - TSO : faible dose, forte dose (> 60 mg MTD ou BPN), pas de TSO



Taux d'incidence (/100 p.an) et IC <sub>95</sub>		
Couverture minimale	24,6	15,7-36,9
Couverture partielle	22,3	18,0-27,4
Couverture totale	7,0	3,4-12,8
Abstinence	3,4	0,9 -9,2

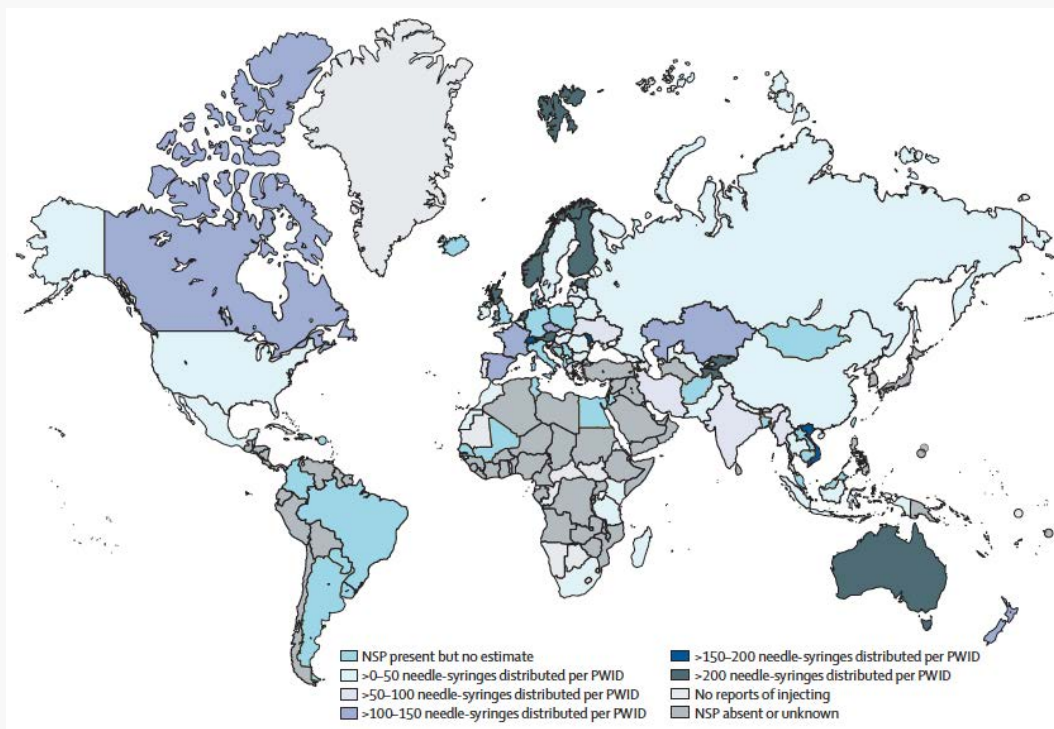
# Impact des TSO & matériel d'injection

## Impact des TSO combinés à une couverture élevée de matériel d'injection stérile

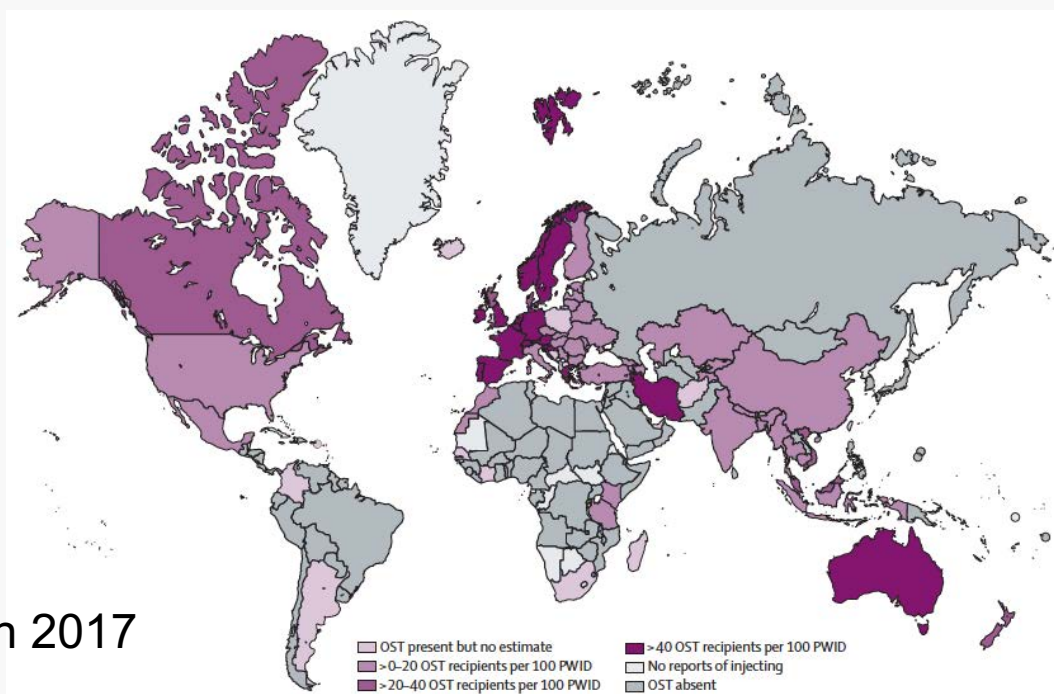


# TSO & matériel d'injection

## Matériel d'injection



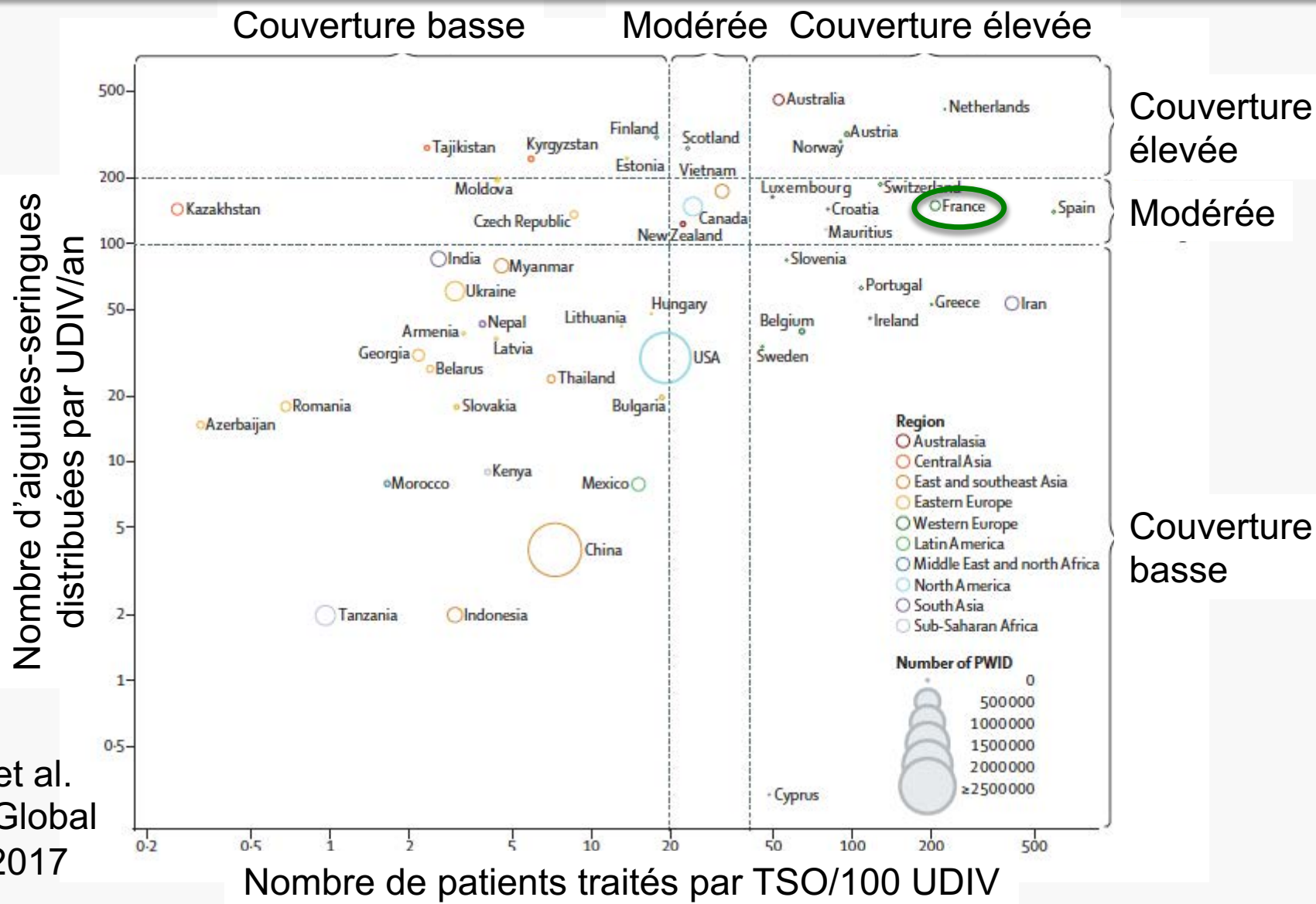
## Traitement Substitutif aux Opiacés



Larney et al. Lancet Global Health 2017



# Combinaison TSO & matériel injection



Larney et al.  
Lancet Global  
Health 2017

# Hépatite chronique C

## Vers un « Test & Treat »

---

- Tests de dépistage rapide
- Nouveaux traitements par anti-viraux directs
  - 1 prise par jour
  - Durée de 8 à 12 semaines
  - 95 – 100% de guérison
  - Bien supportés / peu d'interaction (pas avec TSO)
  - Disponibles en pharmacie hospitalière ou de ville
  - Prescription encore encadrée (Octobre 2018)

# **ALCOOL & HÉPATITES VIRALES**

# Alcohol use disorders in HCV

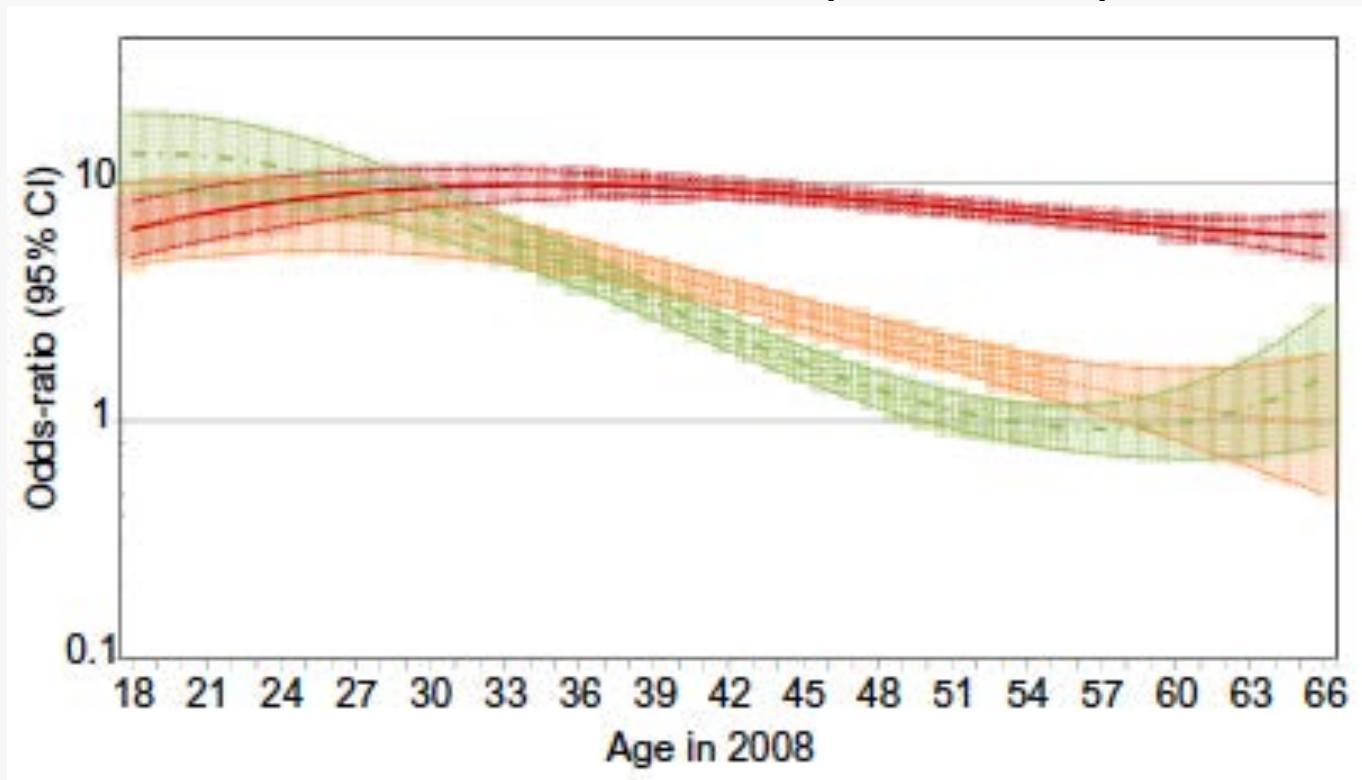
Prevalence of alcohol use disorders in French patients aged 18–65 in 2008 and discharged with chronic HCV infection, by gender (N = 97,347)



Schwarzinger M et al. J Hepatol 2017

# Alcohol use disorders in HCV

**Risk for liver transplantation or premature liver death by alcohol use disorders and age in 2008 in French patients discharged with chronic HCV infection in 2008–2013 (N = 97,347)**

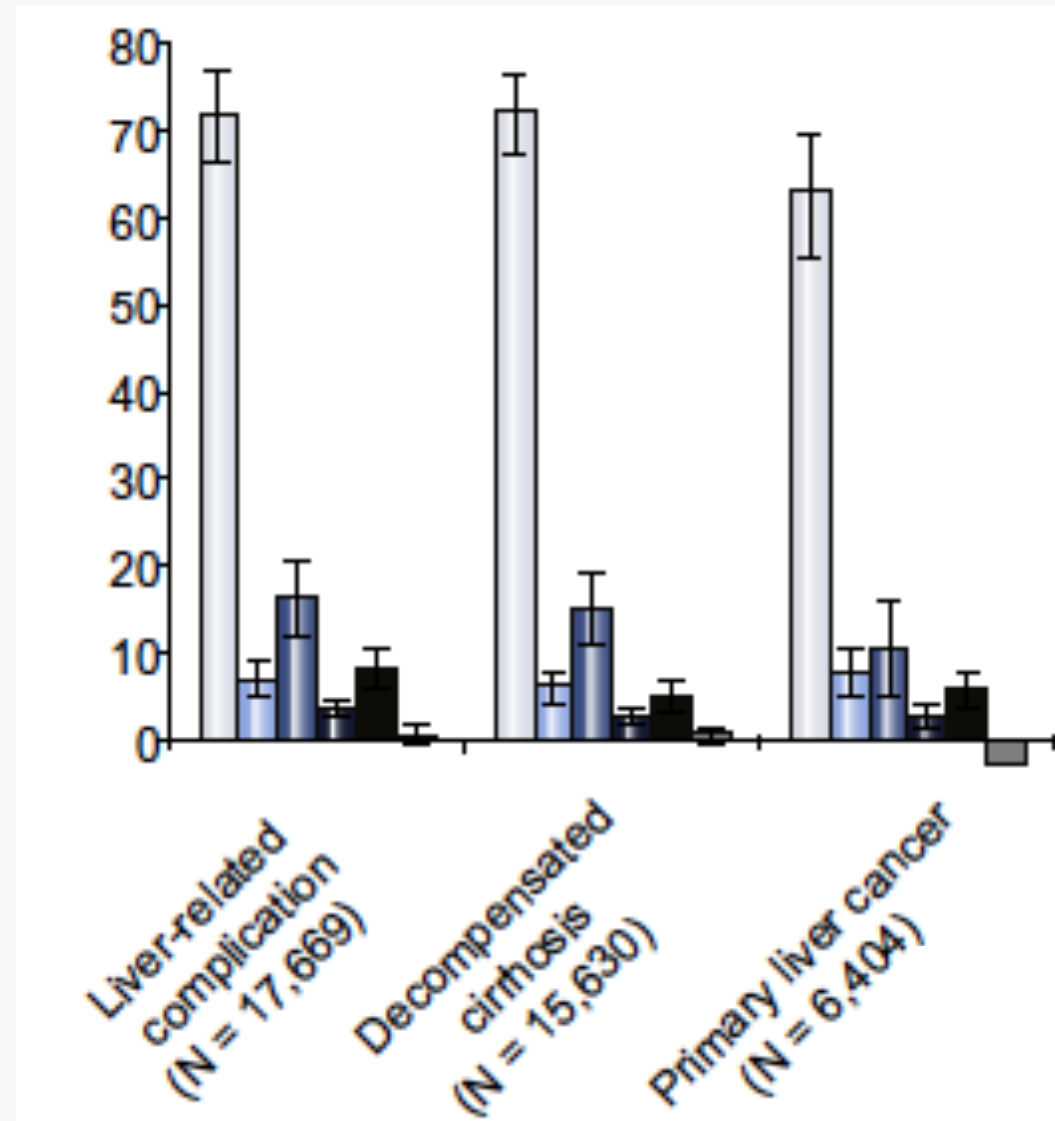
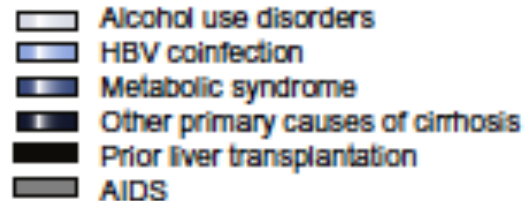


Schwarzinger M et al. J Hepatol 2017

- Uncontrolled alcohol use disorders
- ..... Alcohol rehabilitation
- - - Alcohol abstinence after rehabilitation

# Alcohol use disorders in HCV

Population attributable risks of liver-related complications, in French patients aged 18–65 in 2008 and discharged with chronic HCV infection in 2008–2013 (N = 97,347)



Schwarzinger M et al.  
J Hepatol 2017

# Conclusion

---

- Impact important des addictions sur l'atteinte hépatique
- Prévalence et gravité de l'alcool en France
- Progrès majeur dans la prise en charge du virus de l'hépatite C → « micro-élimination »
- Rôle de l'organisation des soins pour le dépistage et la prise en charge de la maladie causale, et de ses conséquences hépatiques