

www.aphc.info



Les maladies du Foie

Silencieuses et potentiellement mortelles
Un diagnostic précoce et
de nouveaux médicaments permettent d'éviter ou de traiter le cancer du foie

Patrick Marcellin

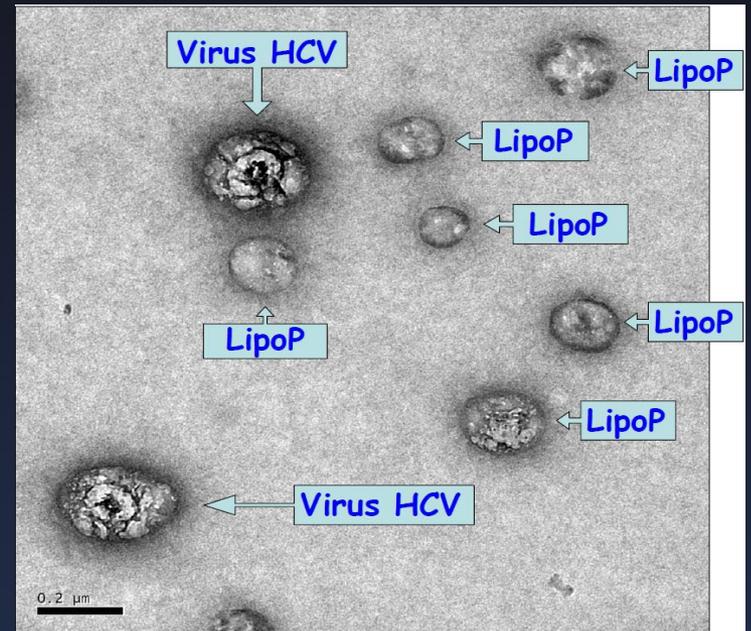
Hépatologue et chercheur
Président du PHC 2019
Hôpital Beaujon, Clichy

Conflits d'intérêt

- Investigateur, orateur ou bénéficiaire de soutiens pour la recherche et l'éducation de:
Gilead, Merck, Abbvie, Janssen, Intercept, Genfit, Eiger

Les maladies du foie
Un problème de santé
majeur et croissant

2009-2019: 30ème anniversaire de la découverte du virus de l'hépatite C



De l'hépatite non-A non-B à l'hépatite C

Les découvreurs du VHC

Award PHC 2009



Harvey Alter



Michael Houghton



Leonard Seeff

Introduction du PHC 2009

Hepatitis C is a model. In twenty years, we moved from a misunderstood and untreatable disease to a well described disease with more than 50% **cure**. Soon, 70% with triple therapy with protease inhibitors. And why not, **almost 100% within the next 10 years. Rendez-vous at the Paris Hepatitis Conference in 2019 !**

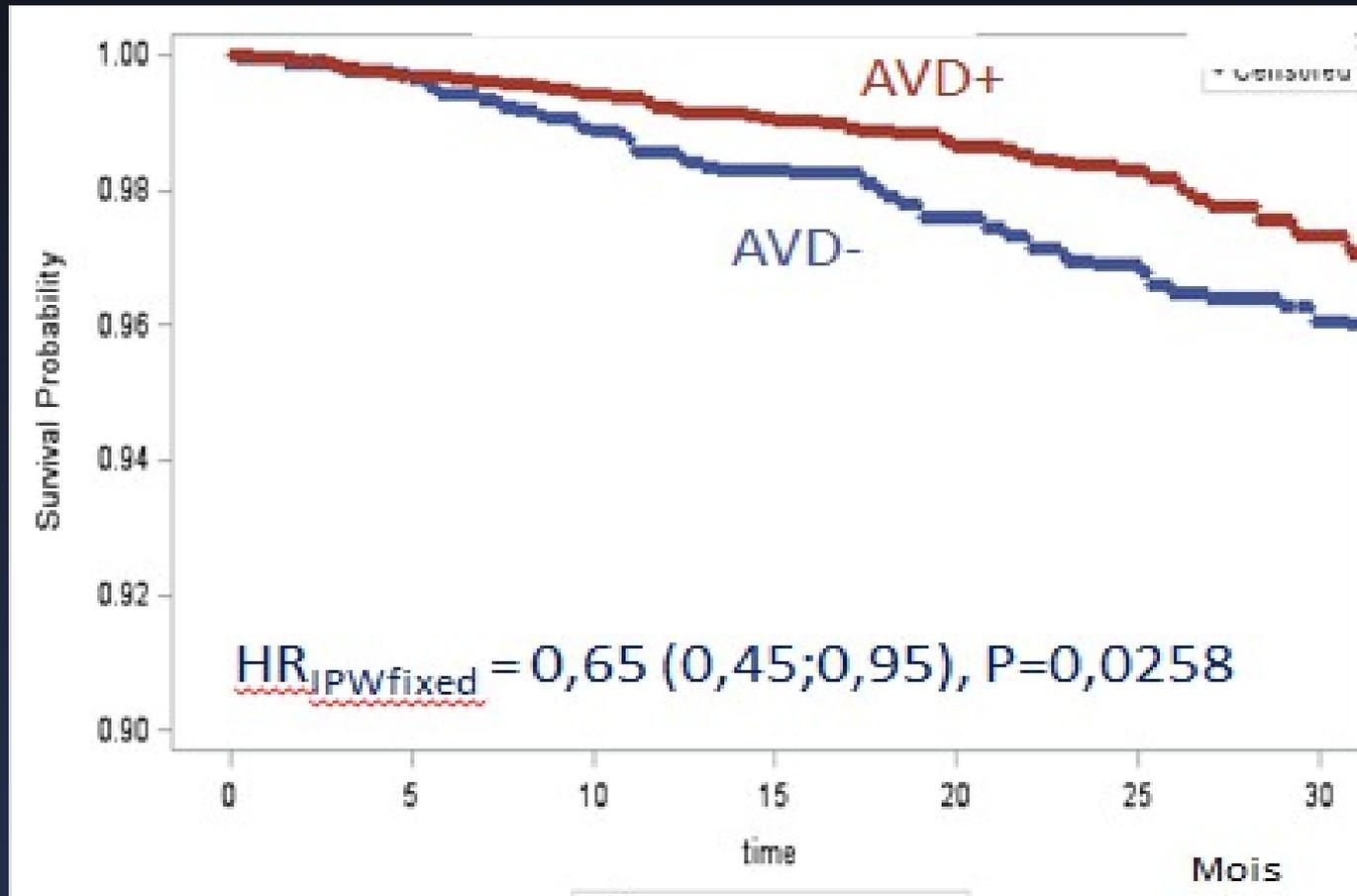
Patrick Marcellin

L'hépatite C aujourd'hui

- TX oral, 3 mois, 100% de guérison, sans ES!
- La guérison signifie:
 - éradication virale
 - régression de la fibrose hépatique
 - la cirrhose est réversible!
 - amélioration de la qualité de vie
 - prévention des complications: cirrhose, cancer

La guérison de l'hépatite C diminue le risque de cancer

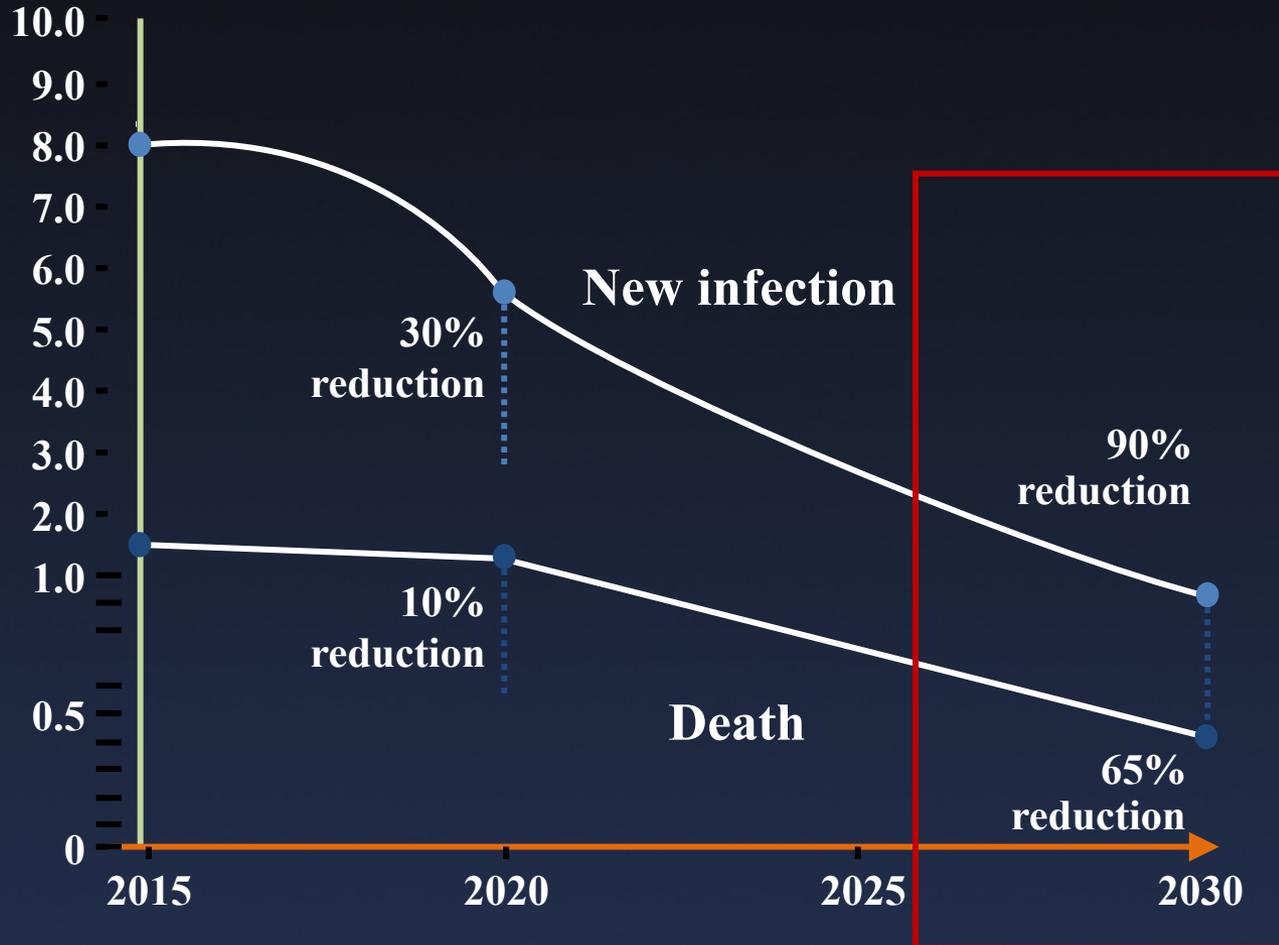
Amélioration de la survie (cohorte française Hepather)



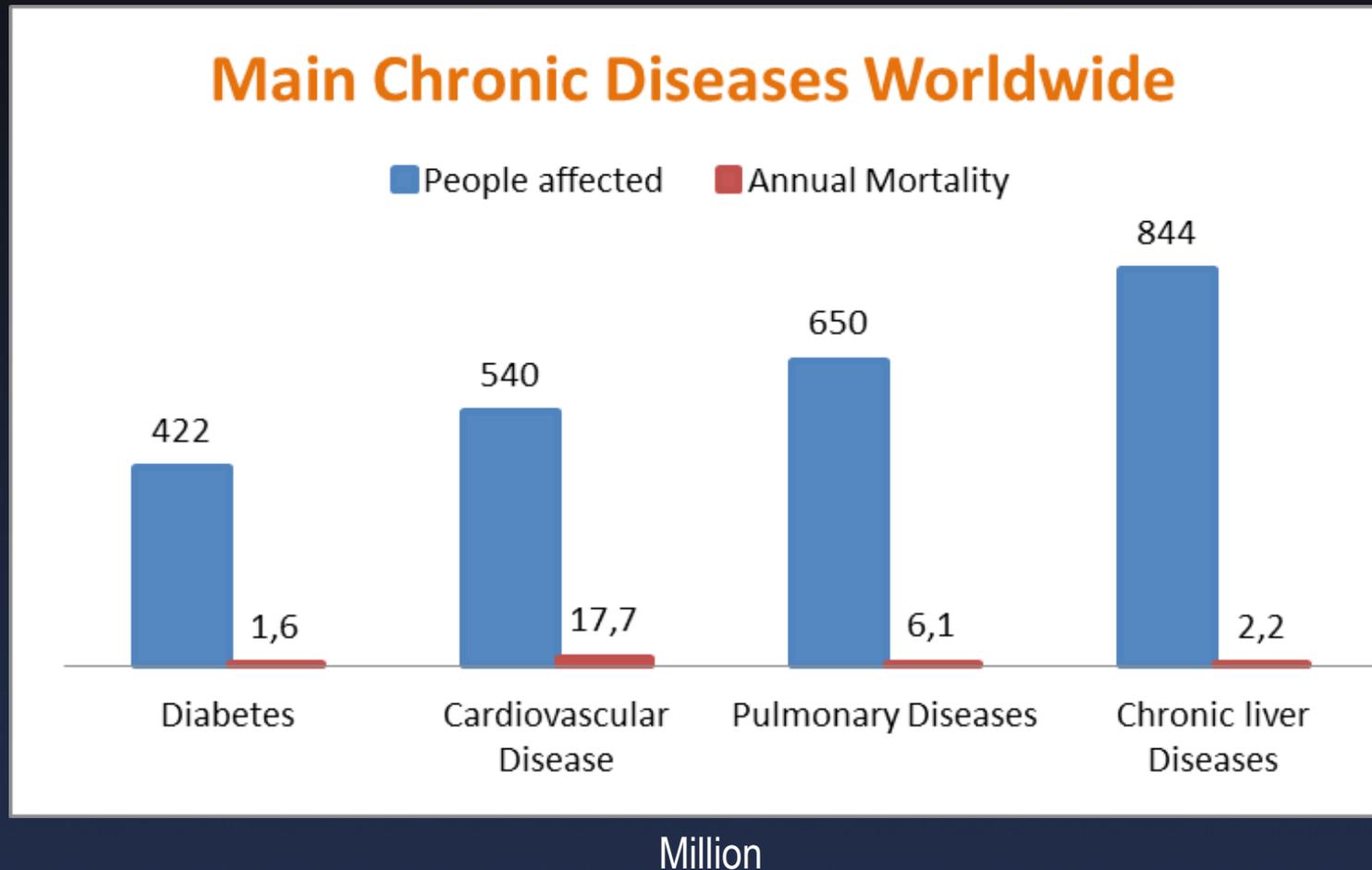
Objectif élimination: un programme mondial OMS

- Dépistage universel
- Diagnostiquer et traiter
- Vaincre les obstacles:
 - Information du public
 - Information des médecins
 - actions des autorités
 - rôle des associations

L'objectif: élimination d'ici 2030 En France 2025!



Les maladies du foie, les plus fréquentes des maladies chroniques, responsables d'une mortalité > diabète



Marcellin et Kutala. Liver Inter 2018. Sarwar, Lancet 2010 Ward, Prev Chronic Dis. 2014
GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Lancet 2017

Les maladies chroniques du foie: un fléau mondial

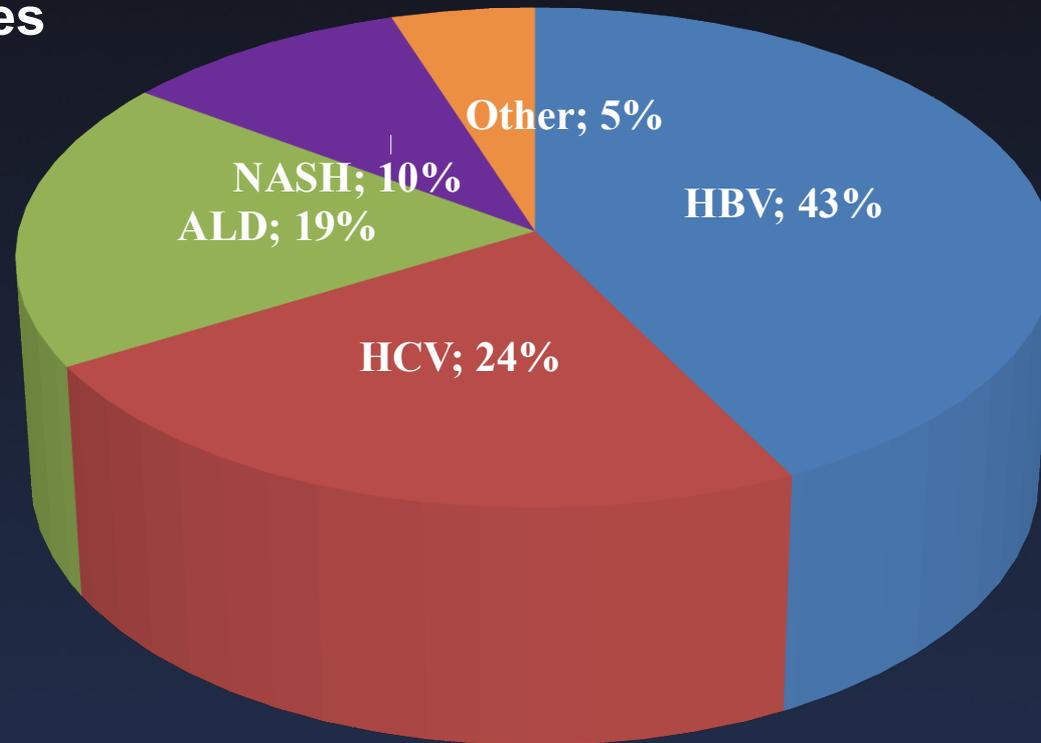
- **Prevalence: 18,5%**
- **Nombre: 0.84-1.13 milliards**
- **Cirrhose: 4.5% to 9.5%**
- **Cancer: 5.6%/an**

Augmentation prévue dans la prochaine décade!

Répartition actuelle des maladies du foie

Non Virales

1/3



HBV; 43%

Other; 5%

NASH; 10%
ALD; 19%

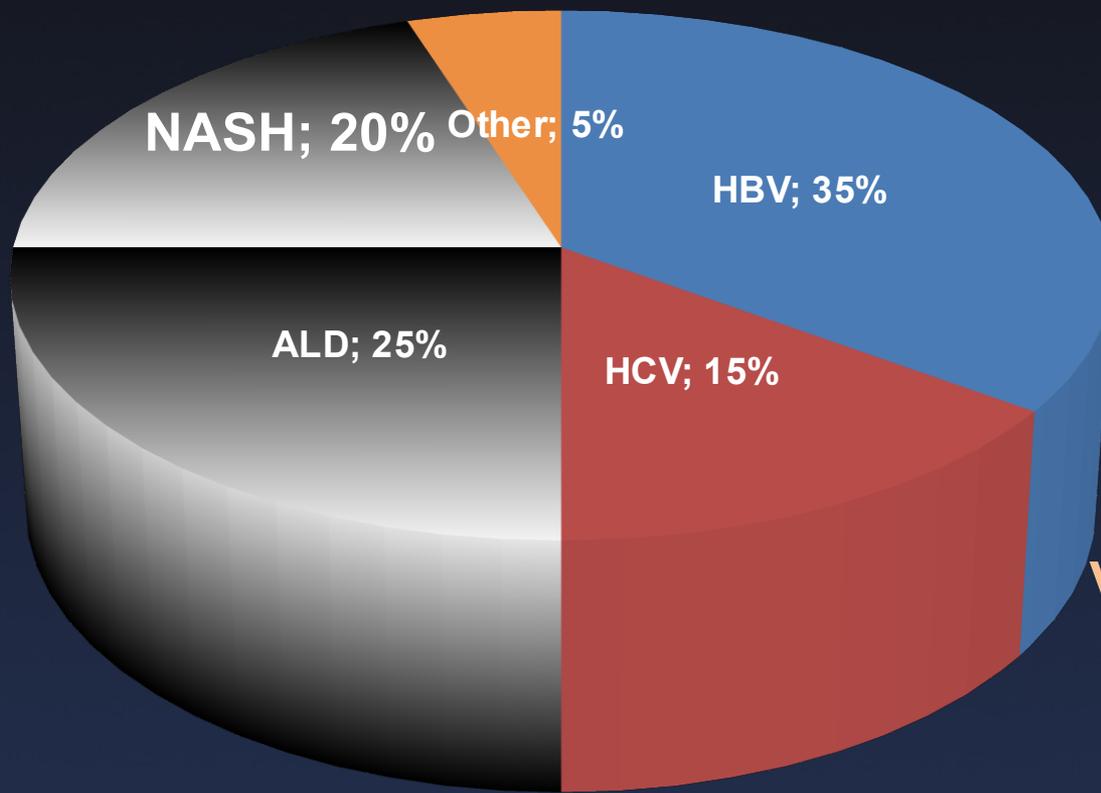
HCV; 24%

2/3

Virales

Une diminution des hépatites virales et une augmentation de la NASH d'ici 5 ans

Information
Education
Dépistage
Mode de vie
Traitement



Vaccination
Prevention
Dépistage
Traitement

Le cancer du foie

Une augmentation inquiétante

- 800 000 cas par an (9000 en France)
- 750 000 morts par an (7000 en France)
- 1,7 millions de nouveaux cas dus à la NASH dans les 20 ans (>30 000 en France)
- Coût gigantesque: 750 milliards €

Les progrès thérapeutiques

L'immunothérapie:

Anticorps très spécifiques stimulant la destruction des cellules cancéreuses par la réponse immunitaire

Des traitements prometteurs

Drug	Key action	Country
Oncolytic virus therapy		
JX-594 (<i>pexastimogene devacirepvec</i>)	Vaccinia virus	USA and Europe
Reolysin (pelareorep)	Reovirus	USA and Europe
CC0070 (Adenovirus)	Adenovirus	USA
T - Vec (<i>talimogene laherparepvec</i>)	HSV - 1	USA
G47Δ	HSV - 1	Japan
Immunotherapy		
Ipilimumab	Targeting T cells	USA /Europe
Durvalumab		USA
Nivolumab		USA
Tremelimumab		USA
BMS-986016		USA/Europe

Traitement de l'hépatite B

De nouveaux traitements à l'horizon

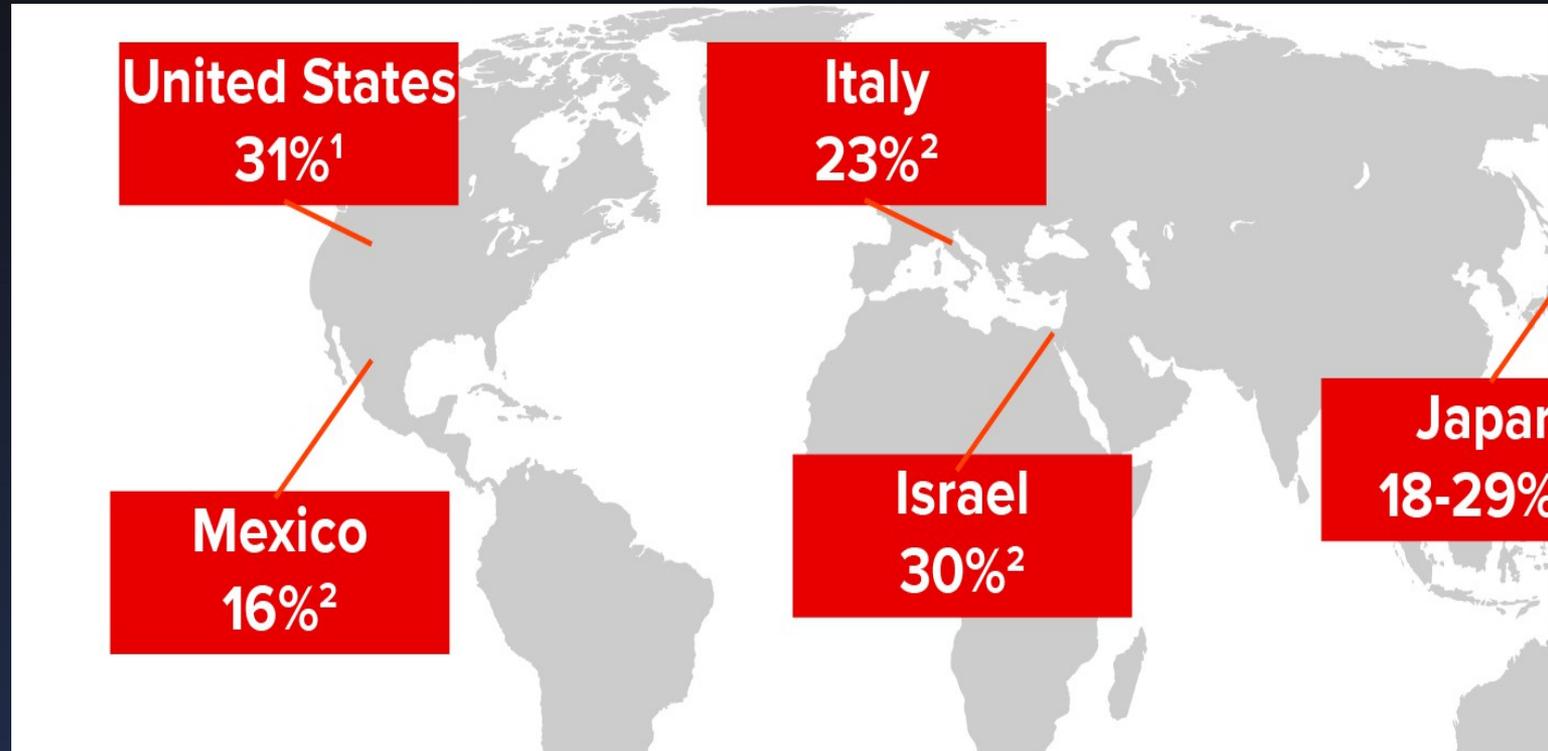
- Vaccin thérapeutique
- Inhibiteurs de l'ADN viral intra-nucléaire
- Inhibiteurs de la synthèse des protéines
- Bloqueurs des récepteurs cellulaires
- Activateurs du système immunitaire

Compounds in Development for Chronic Hepatitis B

Silencing RNA's (siRNAs): Interferes and destroys viral RNA			
ARB-1467	RNAi gene silencer (1.0)	Arbutus Biopharma, USA	Phase II
RG6004	RNAi gene silencer	Roche, Switzerland	Phase I/II
ARO-HBV	RNAi gene silencer	Arrowhead Pharma, USA	Phase I/II
AB-729	RNAi gene silencer	Arbutus Biopharma, USA	Phase I
Entry Inhibitors: Interferes with HBV getting into liver cells			
Myreludex B	Entry inhibitor	Hepatera, Russia with MYR GmbH, Germany	Phase II
Capsid Inhibitors: Interferes with the viral DNA protein shield			
Morphothiadin (GLS4)	Capsid inhibitor	HEC Pharma, PR China	Phase II
JNJ 56136379	Capsid inhibitor	Janssen, Scotland	Phase II
ABI-H0731	Capsid inhibitor	Assembly Biosciences, USA	Phase II
AB-506	Capsid inhibitor	Arbutus Biopharma, USA	Phase I
ABI-H2158	Capsid inhibitor	Assembly Biosciences, USA	Phase I
DC7907	Capsid inhibitor	Roche, Switzerland	Phase I
HBsAg Inhibitors: Interferes with production of HBV surface antigen (sAg)			
REP 2139 / REP 2165	sAg inhibitor	Replicor, Canada	Phase II
Antisense Molecules: Binds to the viral mRNA to prevent it from turning into viral protein			
IONIS-HBVRx (GSK3228836)	Viral protein inhibitor	Ionis Pharma, USA with GSK	Phase II
IONIS-HBVLRx (GSK33389404)	Viral protein inhibitor	Ionis Pharma with GSK	Phase II

La NASH

Une véritable épidémie



Browning, 2004. Hepatology. 2004;40(6):1387-1395. 2. Lazo M. 2008. Semin Liver Dis. 28(4):339-350. 3. Bhala N. 2013. Curr Pharm Des. 19(29):5169-5176. 4. Preiss, Clin Sci. 2008 Argo, Clin Liver Dis 2009

NASH

Épidémie silencieuse... jusqu'au cancer

Estimation aux Etats Unis



NAFLD

~80

million Americans



NASH

~16

million Americans



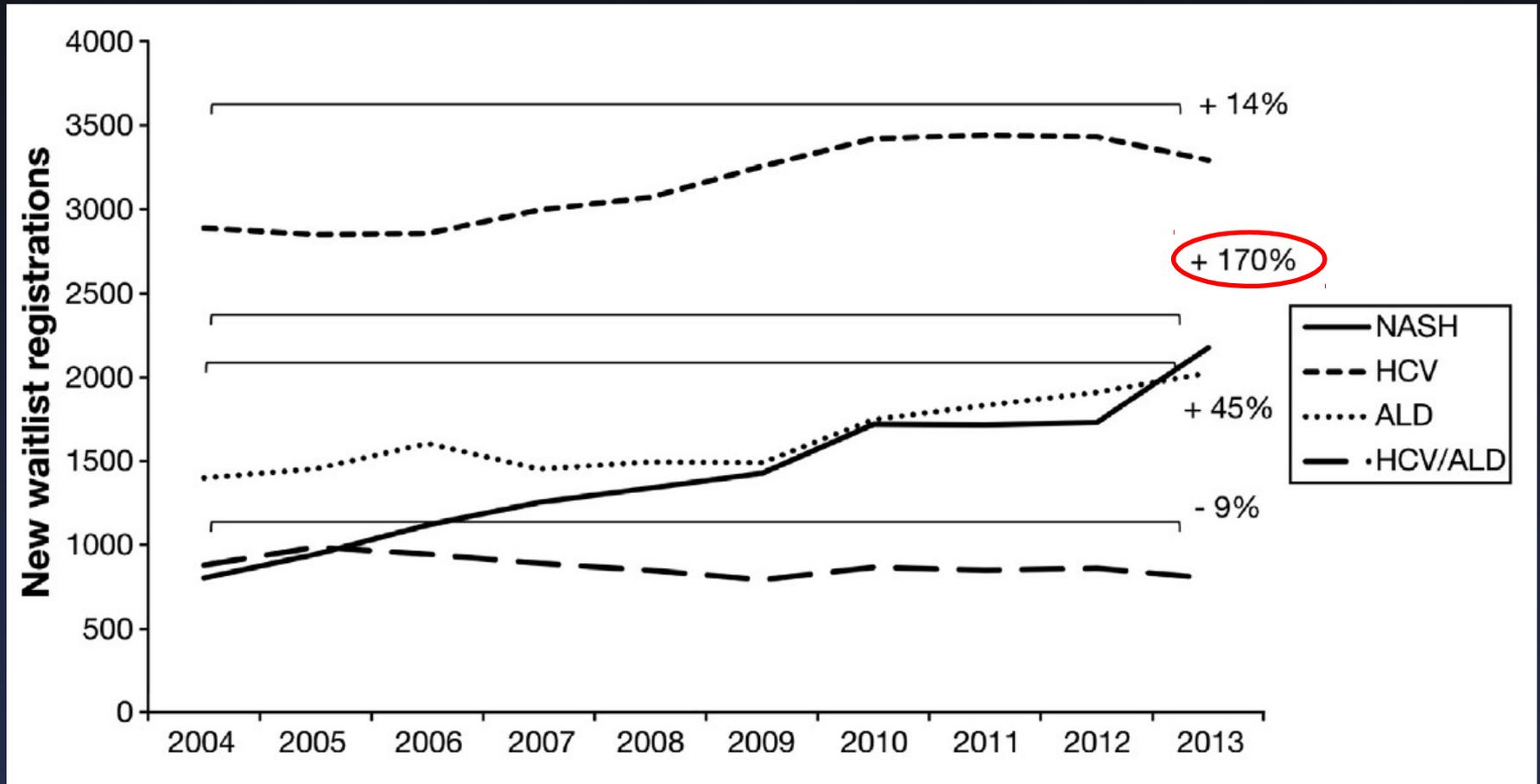
Cirrhosis

~1-3

million Americans

De plus en plus de greffes du foie pour la NASH

US 2004-2013



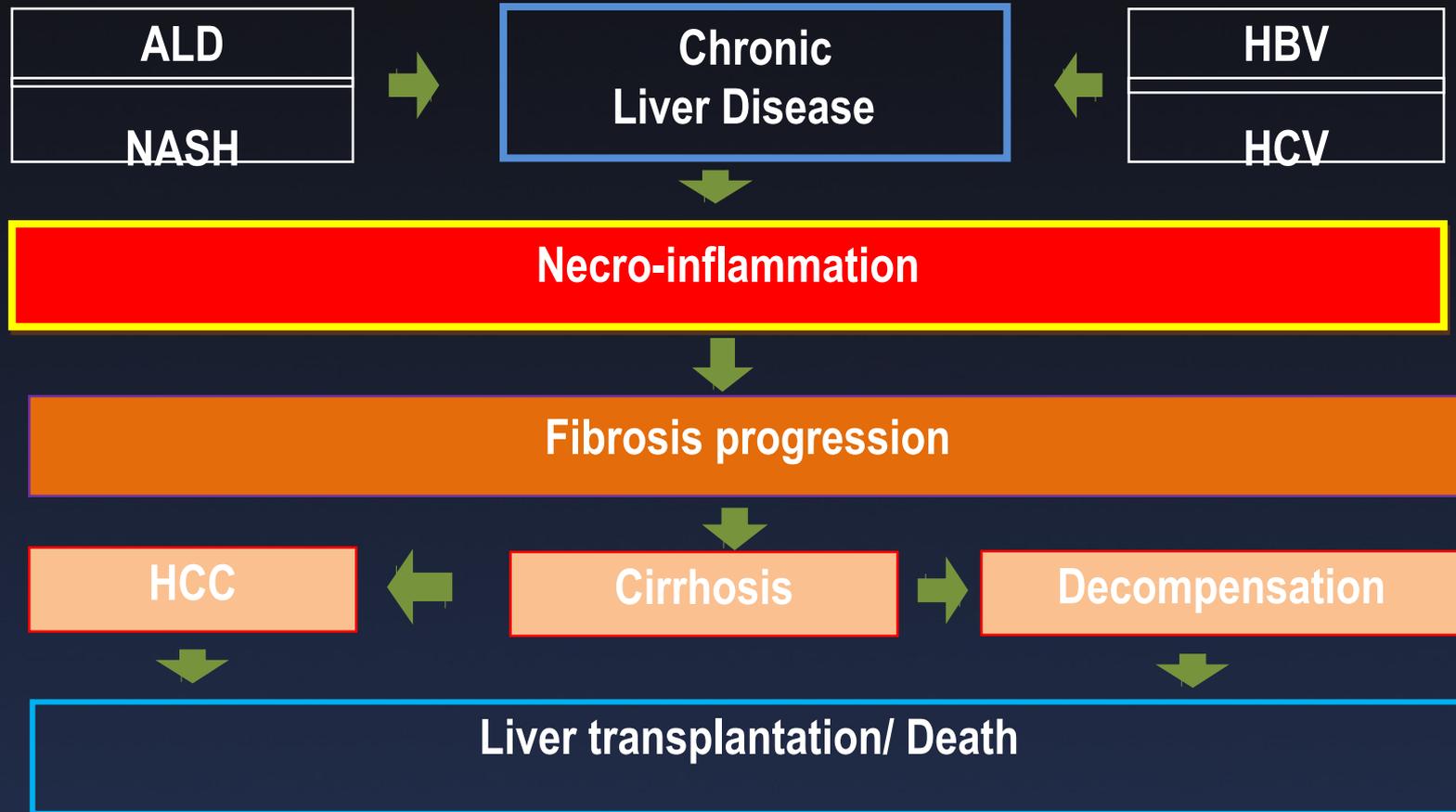
Drugs and Development Status in NASH

Class	Drug	Phase
FXR agonist	Obeticholic acid	III
Anti-LOXL2 monoclonal antibody	Simtuzumab	IIb
Fatty acid/bile acid modifier	Aramchol	IIb
Dual inhibitor of CCR2 and CCR5	Cenicriviroc	IIb
Dual PPAR alpha/delta agonist	Elafibranor	III
Galectin-3-inhibitor	GR-MD-02	Ib
ASK1-Inhibitor	Selonsertib	III

Abbreviations: FXR, Farnesoid X receptor; LOXL2, Lysyl oxidase-like 2; CCR2, C-C chemokine receptor types 2 ; CCR5, C-C chemokine receptor types 5 ; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor.

Inflammation

The key of CLD progression



Future Hepatology needs a solid foundation of progress in basic and translational research on inflammation and fibrosis.

Les transaminases, reflêt de l'inflammation, test simple pour le dépistage des maladies du foie (critères OMS)

- ✓ Ce test est simple, bien standardisé, fiable, rapide et peu coûteux
- ✓ Ce test a une bonne sensibilité, spécificité et valeur prédictive
- ✓ Ce test a une sensibilité $>75\%$, avec peu de faux positifs $< 10\%$ et peu de résultats invalides $< 5\%$

Comment sensibiliser sur le dépistage?

- Information du public
- Information des médecins
- Volonté des autorités de santé

Les transaminases: « la glycémie du foie »!

Conclusion

- HCV: dépister et traiter
- HBV: nouveaux traitements curatifs en évaluation
- NASH: comprendre la maladie, les premiers traitements imminents
- Cancer: enfin de nouveaux traitements prometteurs

Dépister les maladies du foie,
c'est prévenir/traiter la cirrhose et le cancer

Back-up



Surveiller son foie, c'est prendre soin de soi

Lundi 14 Janvier 2019

Palais des Congrès – Porte Maillot



AGENDA

Pr. Patrick Marcellin

Hépatologue, Hôpital Beaujon, Clichy

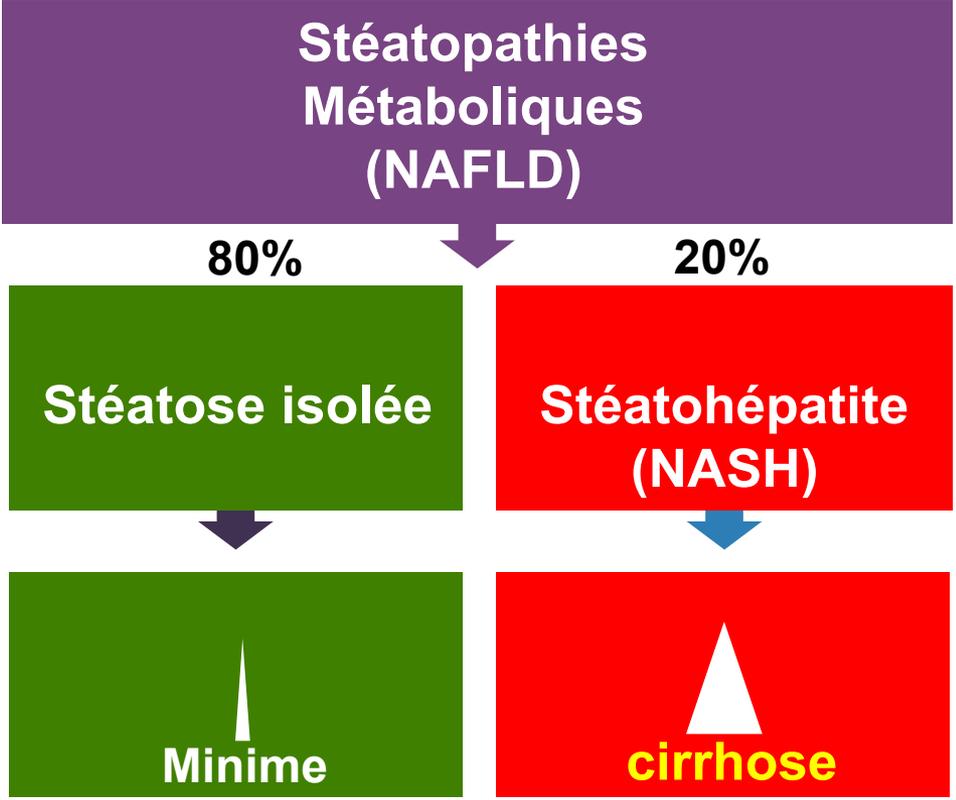
Pr. Lawrence Serfaty

Hépatologue, Hôpital Universitaire, Strasbourg

Liens d'intérêts

- Abbvie
- Allergan
- BMS
- Gilead
- Intercept
- MSD
- Sanofi

Définitions

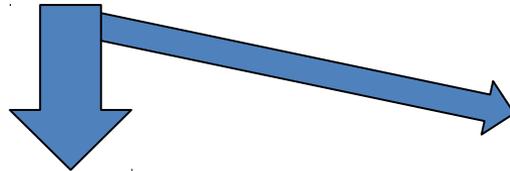


Accumulation excessive de graisse dans le foie, d'origine métabolique, (obésité, diabète, insulino-résistance).

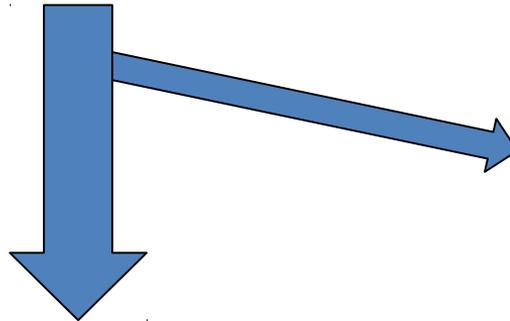
Présence ou non de signes inflammatoires

Risque de fibrose

119 150 sujets
au 01/01/18



118 664 sujets avec
consentement



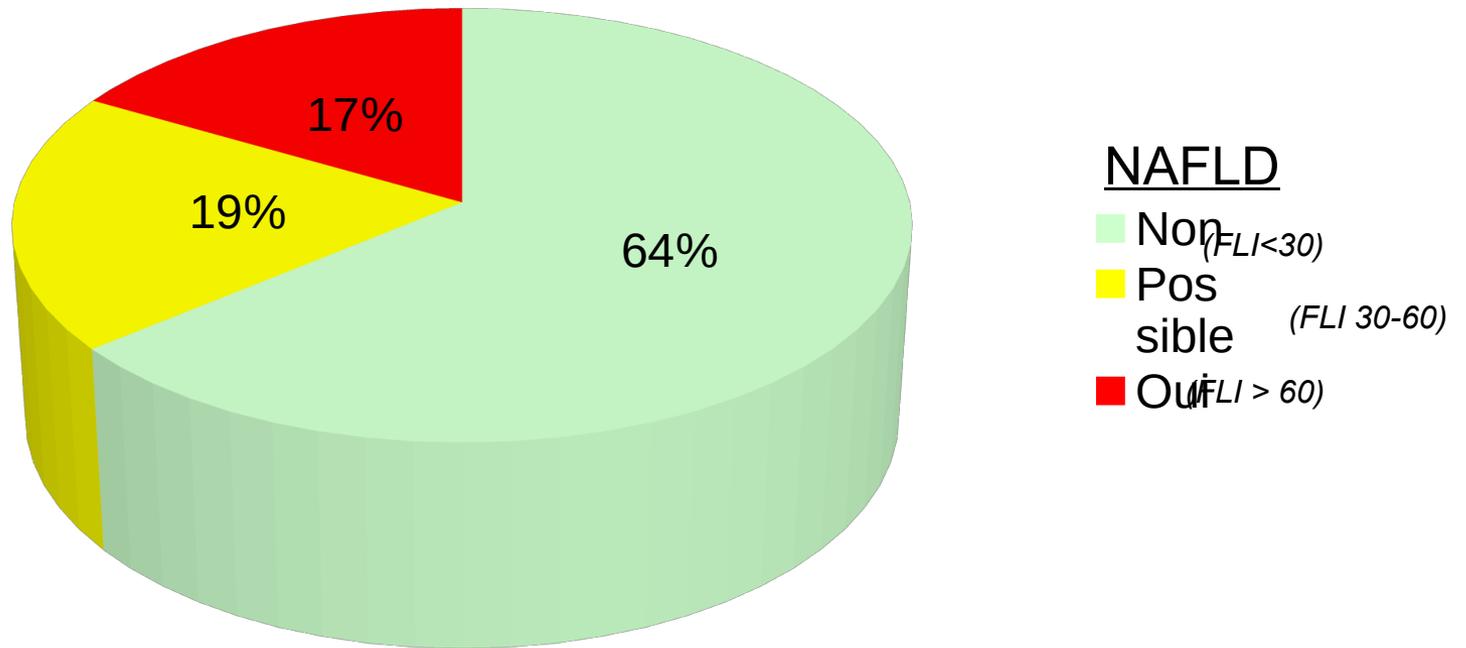
486 exclus pour retrait de
consentement

17087 exclus pour :

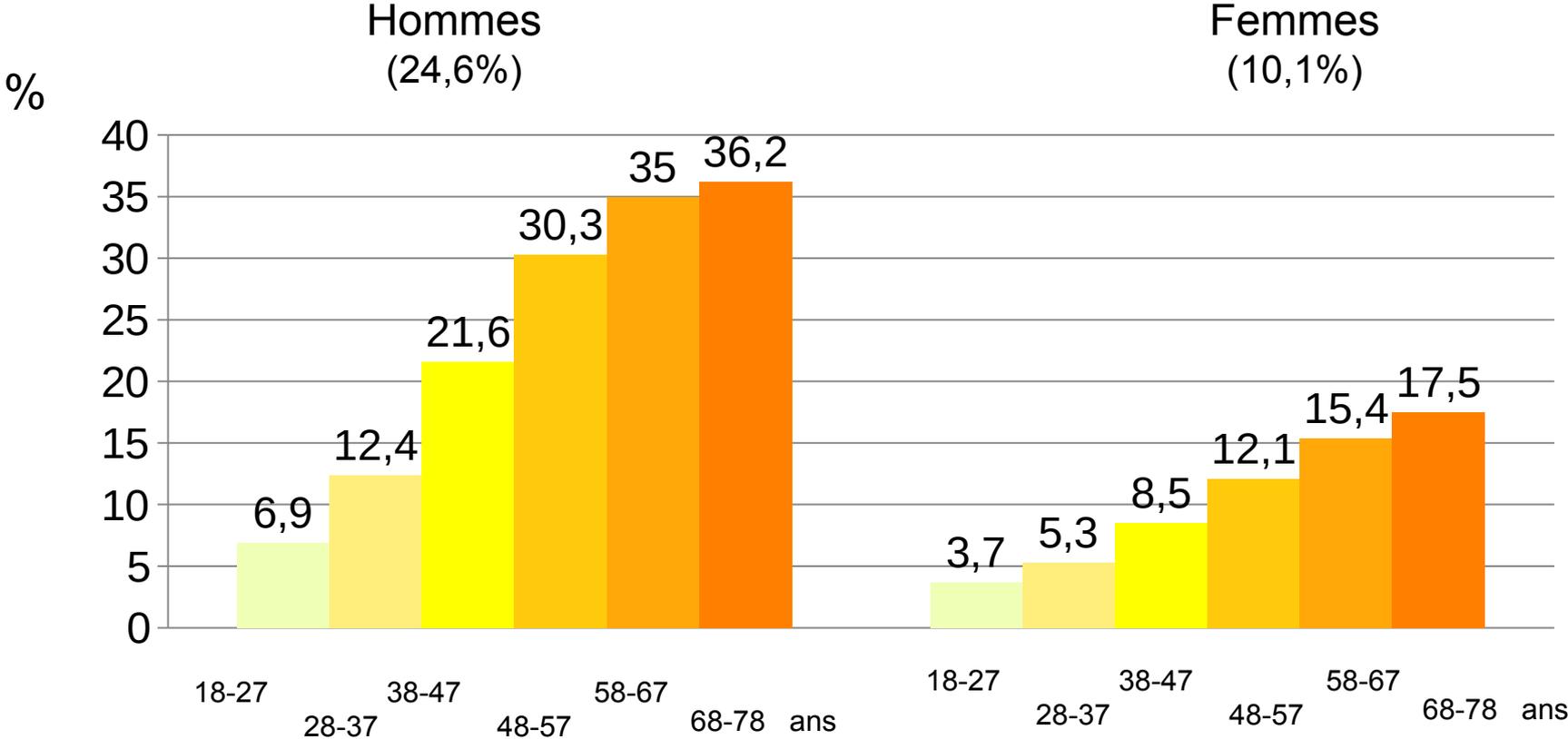
- 1108 hépatite B
- 560 hépatite C
- 11618 consommation excessive d'alcool
- 3801 autre hépatopathie

102 344 sujets inclus dans
l'analyse

Prévalence de la NAFLD dans la population adulte Française en fonction du score Fatty Liver Index

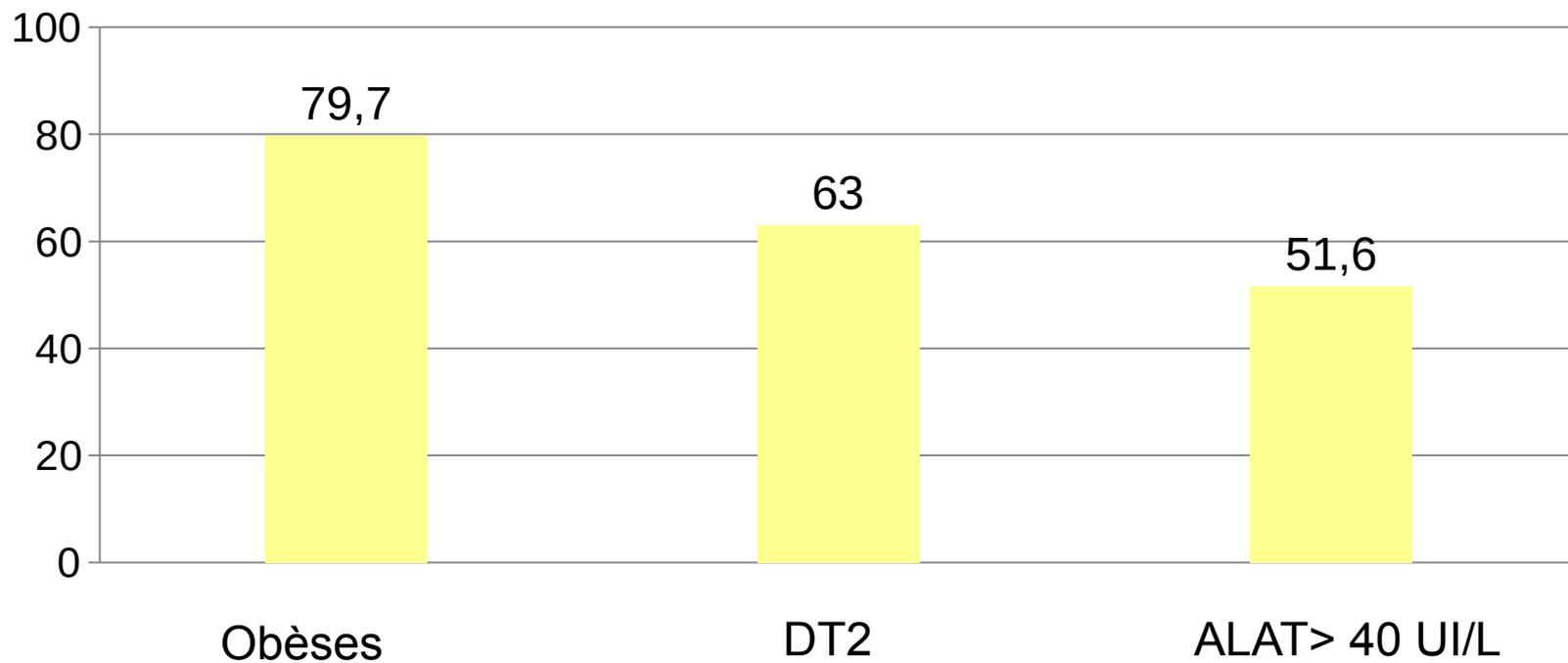


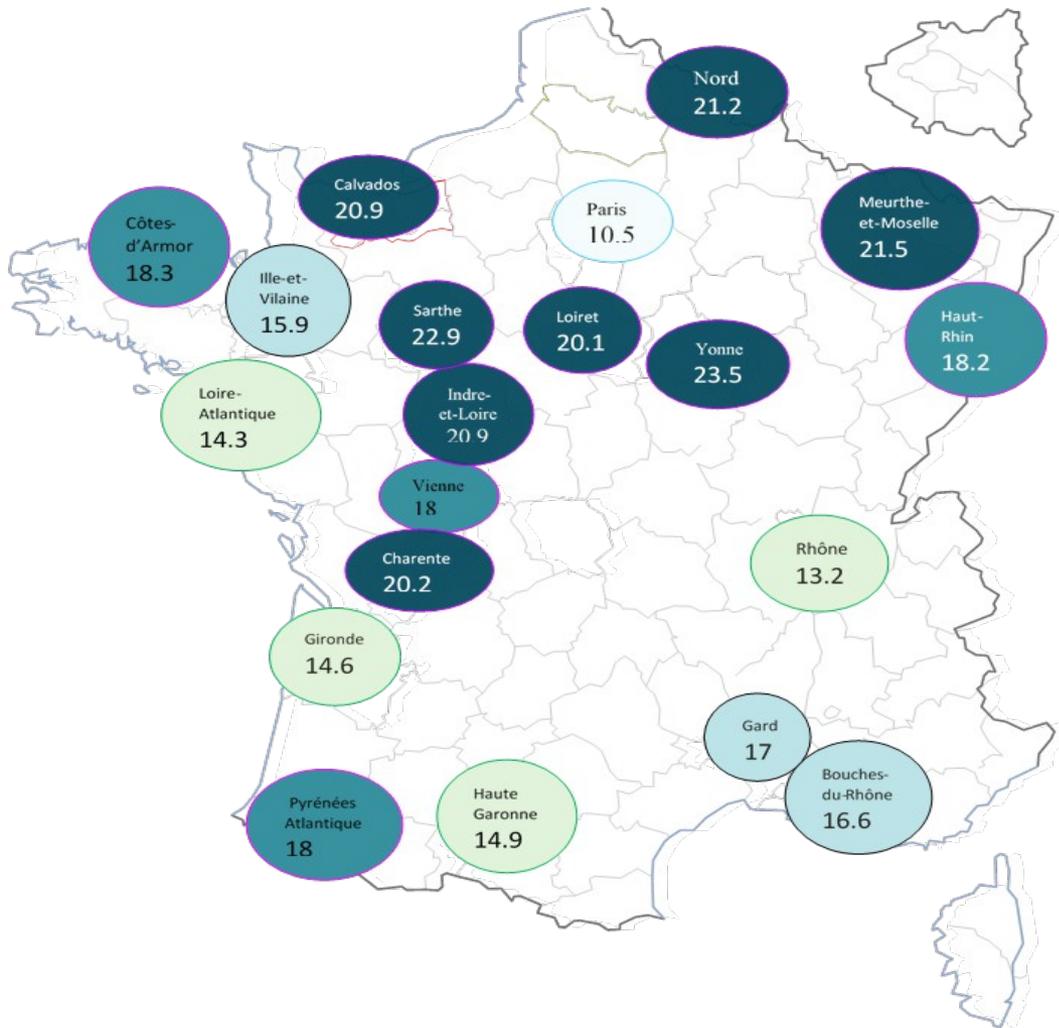
Prévalence de la NAFLD (FLI>60) en fonction de l'âge et du sexe



Prévalence de la NAFLD dans les groupes à risque

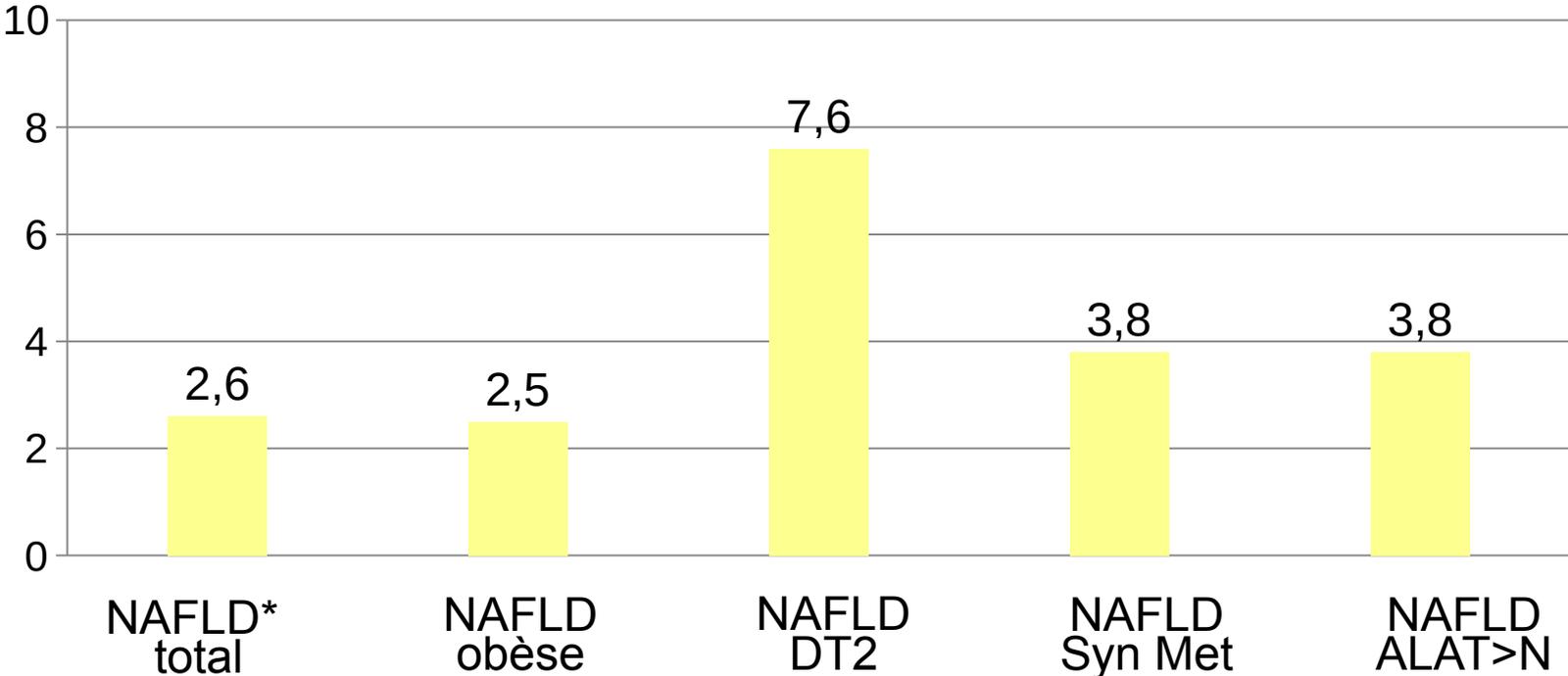
% (IC95%)





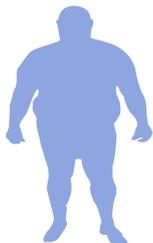
Prévalence de la fibrose avancée (Forns>6,9) chez les patients NAFLD (n=16273)

% (IC95%)

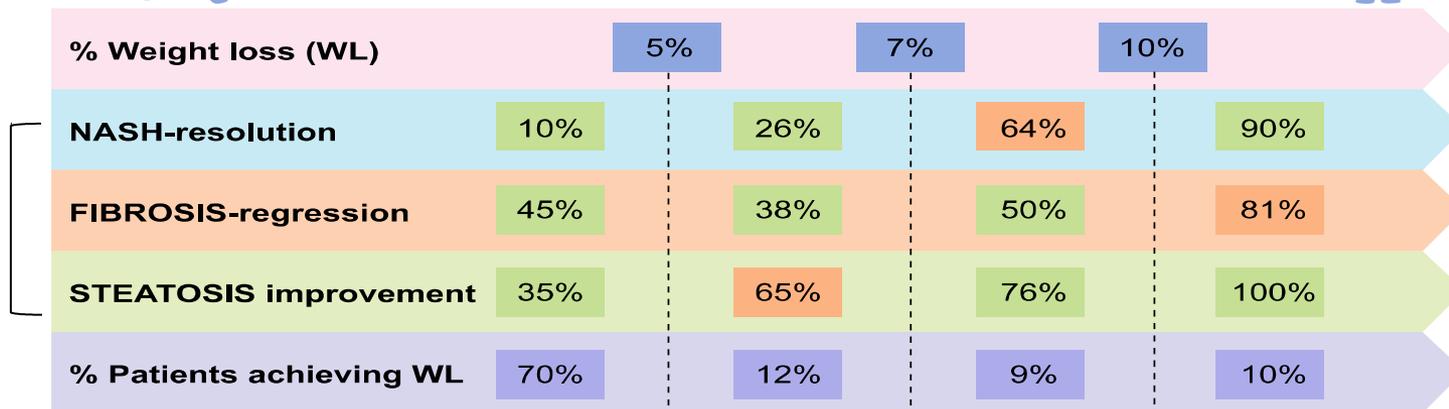


*Un score de Forns>6,9 était exclusivement observé chez les sujets NAFLD

- La NAFLD atteint 1/6 d'une large cohorte en population générale française sans consommation excessive d'alcool ni hépatite virale.
- Une fibrose sévère est observée chez 2,6% des patients ayant une NAFLD, et 7,6% en cas de diabète.
- L'âge, le sexe et les anomalies métaboliques sont les facteurs de risque indépendants de NAFLD et de fibrose sévère.



52 weeks of lifestyle intervention



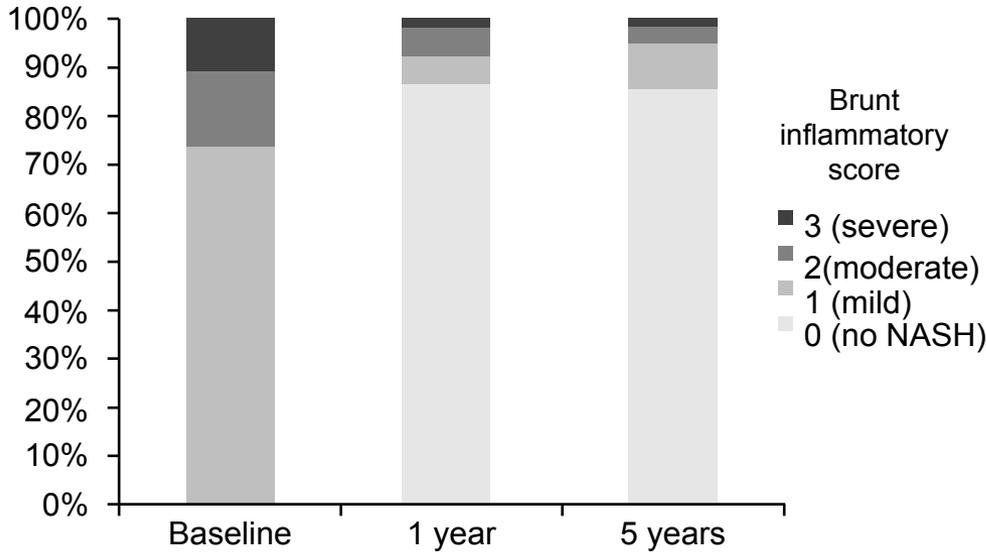
Probability of

Modified from Vilar-Gomez et al

Evolution of NASH

P<0.001

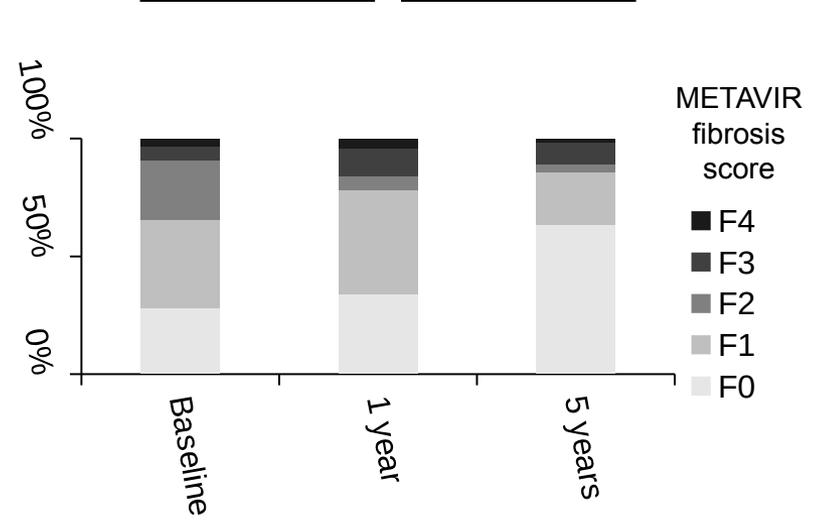
P=NS

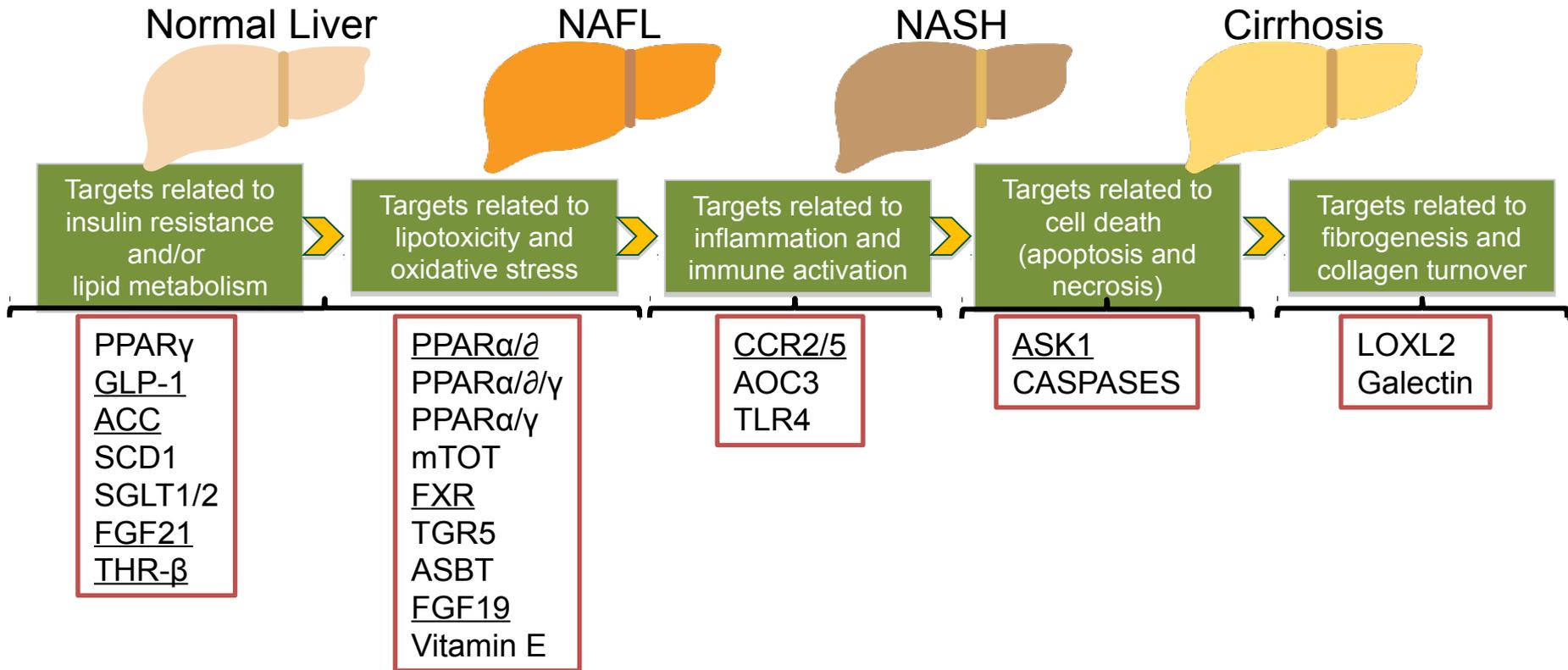


Evolution of fibrosis

P=0.01

P=0.003





Phase of Development (2018)

Phase I

Phase IIa

Phase IIb

Phase III

SGM-1019/ P2X7 Inhibit. SecondGenome
PXS-5382A/LOXL2 inh. Pharmaxis
CM-101/anti-eotaxin mAB ChemomAB
LY-3305677 / GLP-1/GCG Lilly
PF-06882961/ GLP-1 Pfizer
HM-15211/ GLP/ GCG/ GIP Hanmi
JNJ-2463/ CB1 mAB J&J
CORT118335/ cortisol mod. Corcept
DUR-928 Durect Corp
ORMD-0801/ oral insulin Oramed
SNP-610/ CYP2E1 inh. SINew
ZSP1601 Guangdong Zhongsheng

CSTI-100/ MCH-1 Antag. Consignance
NGM313/ FGF1-KLB NGM Bio
KBP-042/ DACRA Eli Lilly
PXL770/ AMPK act. Poxel
TERN101/ FXR Terns Pharm.
CER-209/ P2Y13 agonist Cerenis
TVB-2640/ FASN inh. 3-V Biosciences
Gemcabene Gempfire
PF-06865571/ DGAT2 inh. Pfizer
FT-4101 Celgene
Foralumab/ anti-CD3 mAB Tiziana

GS-0976/ ACC inh. ★ Gilead
GS-9674/ FXR Gilead
LMB-763/ FXR Novartis
LIK066/ SGLT1/ 2 inh. Novartis
NGM282/ FGF19 inh. NGM Bio
PF-05221304/ ACC inh. Pfizer
PF-06835919/ KHK inh. Pfizer
apararenone/ Mineralocortic. Mitsubishi
Semaglutide/ GLP-1 Novo Nordisk
pemafibrate/ PPAR α ago. Kowa

Volixibat/ IBAT inh. ★ Shire
VK-2809/ THR beta ago. Viking
MGL-3196/ THR beta ago. Madrigal
IONIS DGAT2Rx inh. IONIS Pharm
BMS-986263/ Anti-HSP47 BMS ★
Namodenoson / A3AR agonist Can-Fite
BI 1467335/ AOC3 inh. Boehringer ★
Tipelukast/ LCT4/ LTD4 antag. MediciNova ★
GRI-0621/ NKT 1 inh. GRI Bio
IMM-124-E/ anti-LPS Immuron

Aramchol/ SCD-1 inh. ★ Galmed
AKCEA-ANGPTL3-UR/ ANGPTL3 inh. Akcea
emricasan/ Caspase inh. ★ Conatus
Tropifexor/ FXR ★ Novartis
EDP-305/ FXR ★ Enanta
MSDC-0602K/ Insulin sensitizer Grius
BMS-986036/ FGF21 ago. BMS
GR-MD-02/ Galectin-3 inh. ★ Galectin Therap
Lanifibranor/ Pan-PPAR act. Inventiva Pharma
Saroglitazar/ PPAR α/ γ ago. Zydus Cadila
Seladelpar/ PPAR δ ago. Cymabay

Obeticholic acid/ FXR Intercept ★
Genicriviroc/ CCR2/ 5 antag. Allergan ★
Elafibranor / PPAR α/ δ ago. Genfit ★
selonsertib/ ASK-1 inh. Gilead

★ FDA Fast track
★ US Breakthrough Therapy designation

Oral
Injectable

red font indicates marketed drugs in another indication

PPAR modulators

Apoptosis inhib.

Incretins

Antifibrotics & anti-inflammatory

Lipid modulators

Immune modulators

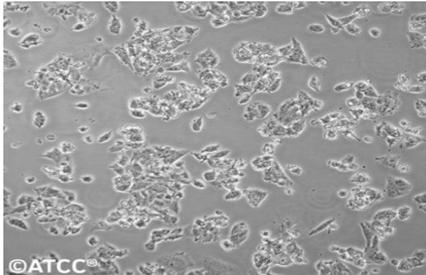
Metabolism mod.

Other MoA

Unknown

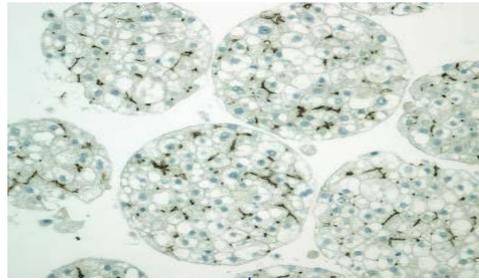
De nouveaux modèles *in vitro* pour l'étude des nouvelles molécules dans le traitement de la NASH

2D culture



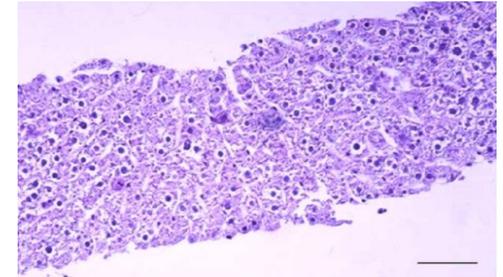
- Hepatocyte-derived cell lines (HepG2, Hepa1-6)
- Primary rodent and human hepatocytes
- Hepatic stellate cells: primary and cell line (LX-2)

3D organoids



- 3D RAFTs: hepatocytes, Kupffer cells, HSCs, endothelial cells
- Liver organoids: Organovo, Insphero

Precision-cut liver slices



- From obese individuals with or w/o NASH (samples taken during bariatric surgery)

Liver Investigation: Testing Marker Utility in Steatohepatitis

- ✓ 47 partners: 29 academic, 17 industry, EASL
- ✓ 5 years (11/17-11/22)
- ✓ Objective: establish a defined set of biomarkers that enable detection and monitoring of disease progression from NAFL through NASH to fibrosis and cirrhosis
- ✓  Discovery, validation and qualification of non-invasive biomarkers

•

•

•

•



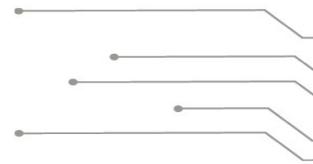
International Think Tank

Paris
NASH
Meeting

SAVE THE DATE !

11 & 12 July, 2019

Institut Pasteur - Paris

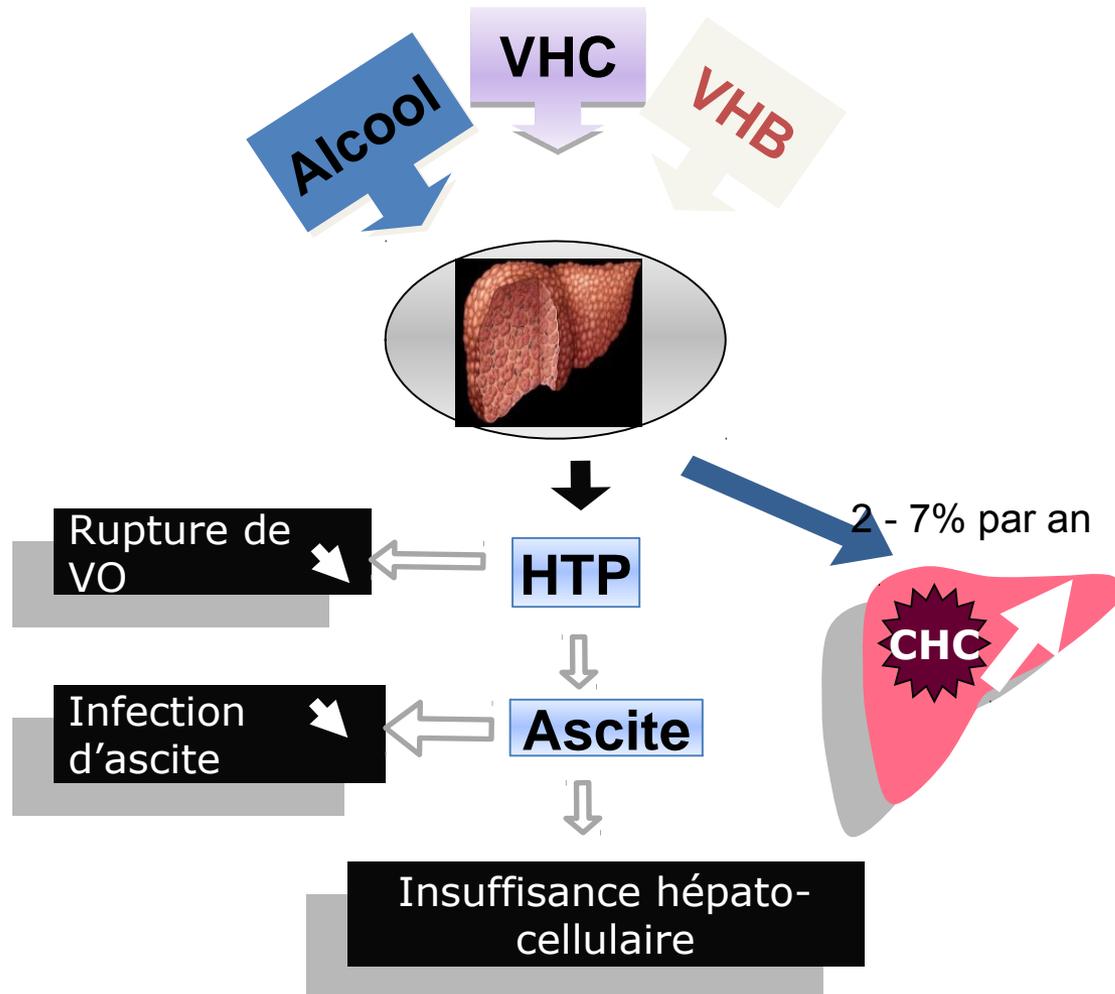


www.paris-nash.org

Pr. François Durand

Hépatologue, Hôpital Beaujon, Clichy

Cirrhose et CHC: histoire naturelle



Carcinome hépatocellulaire parmi les autres cancers

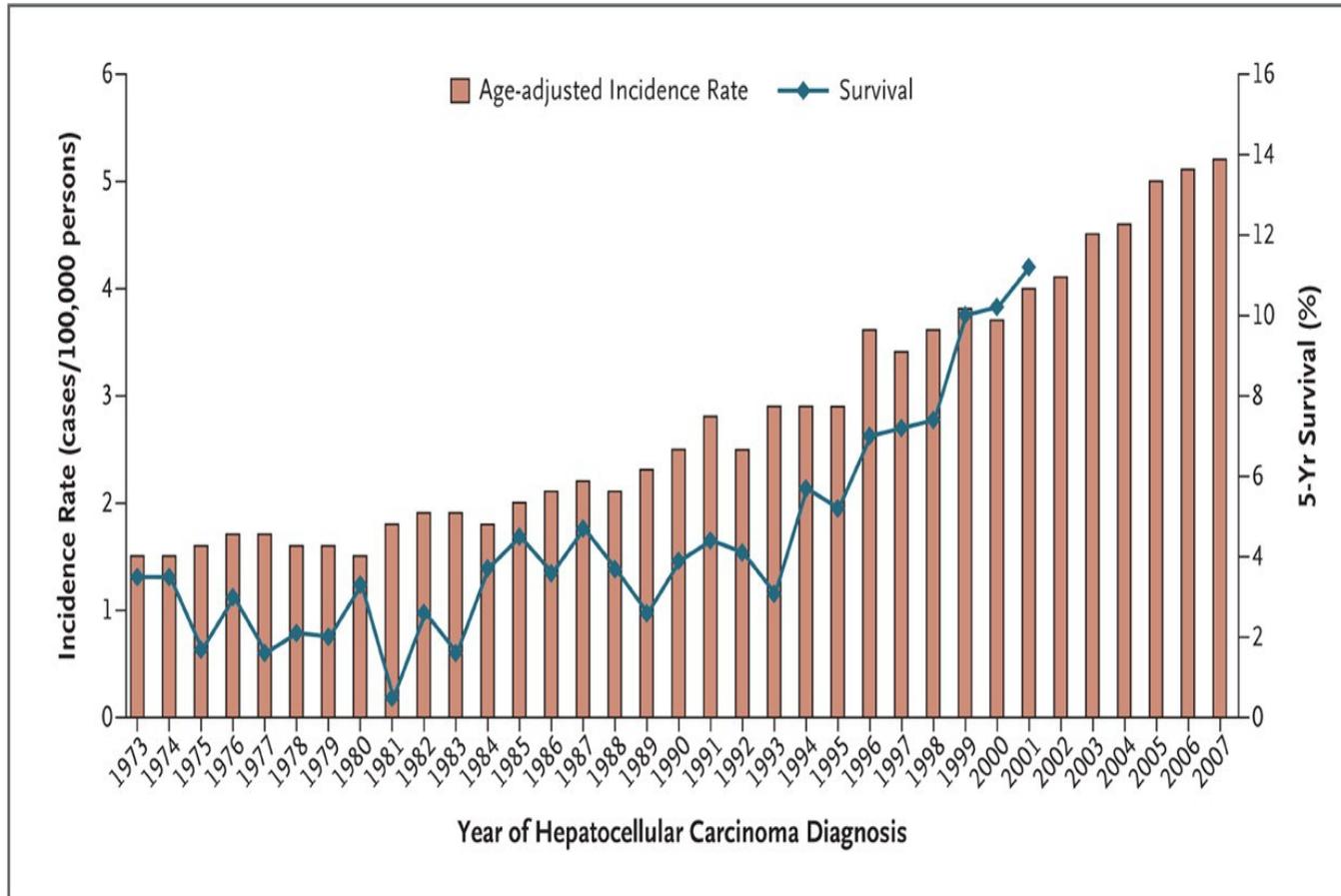
6ème cause de cancer

Type de cancer	Incidence*	%
Poumon	1608	12,7
Sein	1383	10,9
Colorectal	1233	9,7
Estomac	989	7,4
Prostate	913	7,2
Foie**	748	5,9

3ème cause de décès lié au cancer

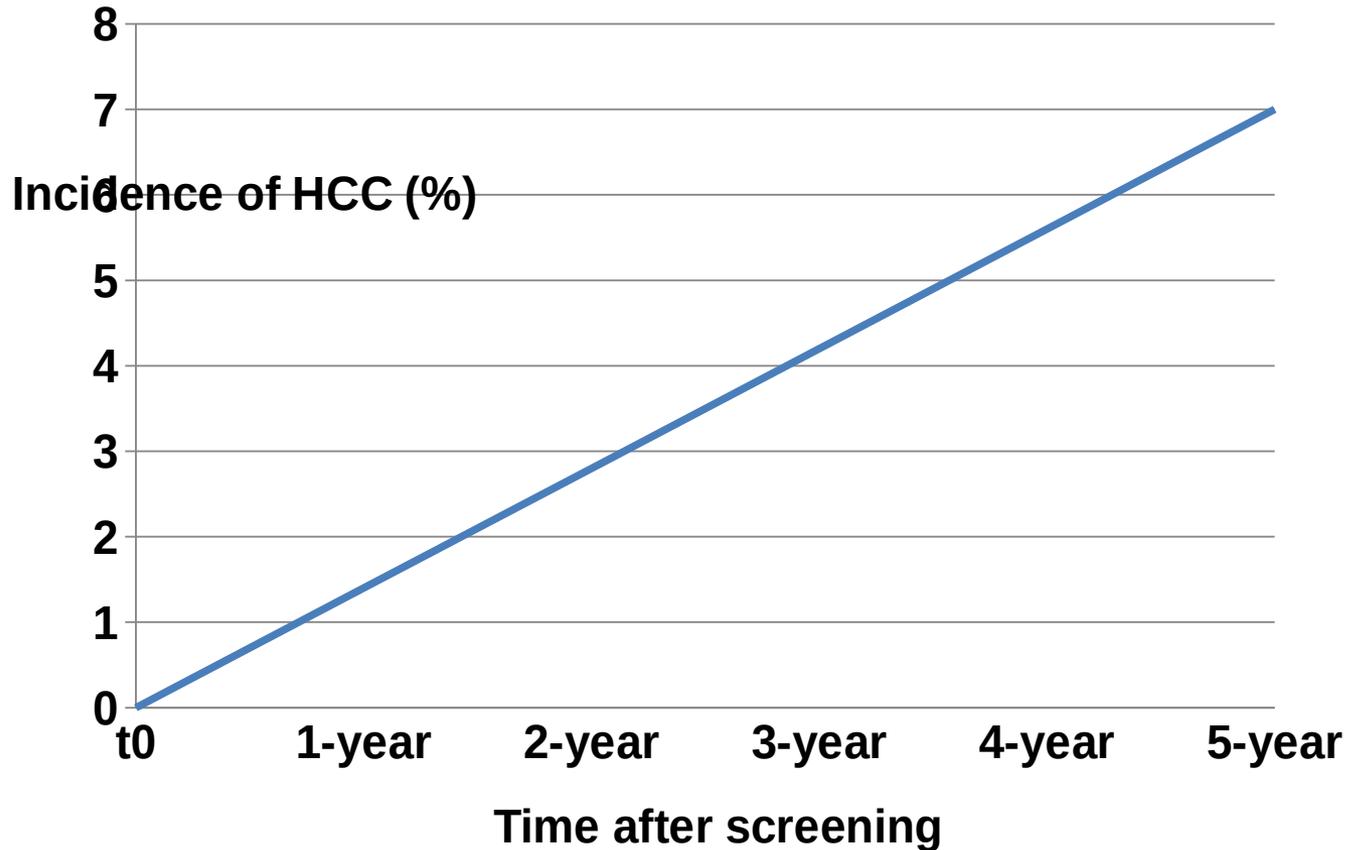
Type de cancer	Décès*	%
Poumon	1378	18,2
Estomac	738	9,7
Foie**	695	9,2
Colorectal	608	8,0
Sein	458	6,0
Prostate	258	3,4

Incidence du carcinome hépatocellulaire aux USA

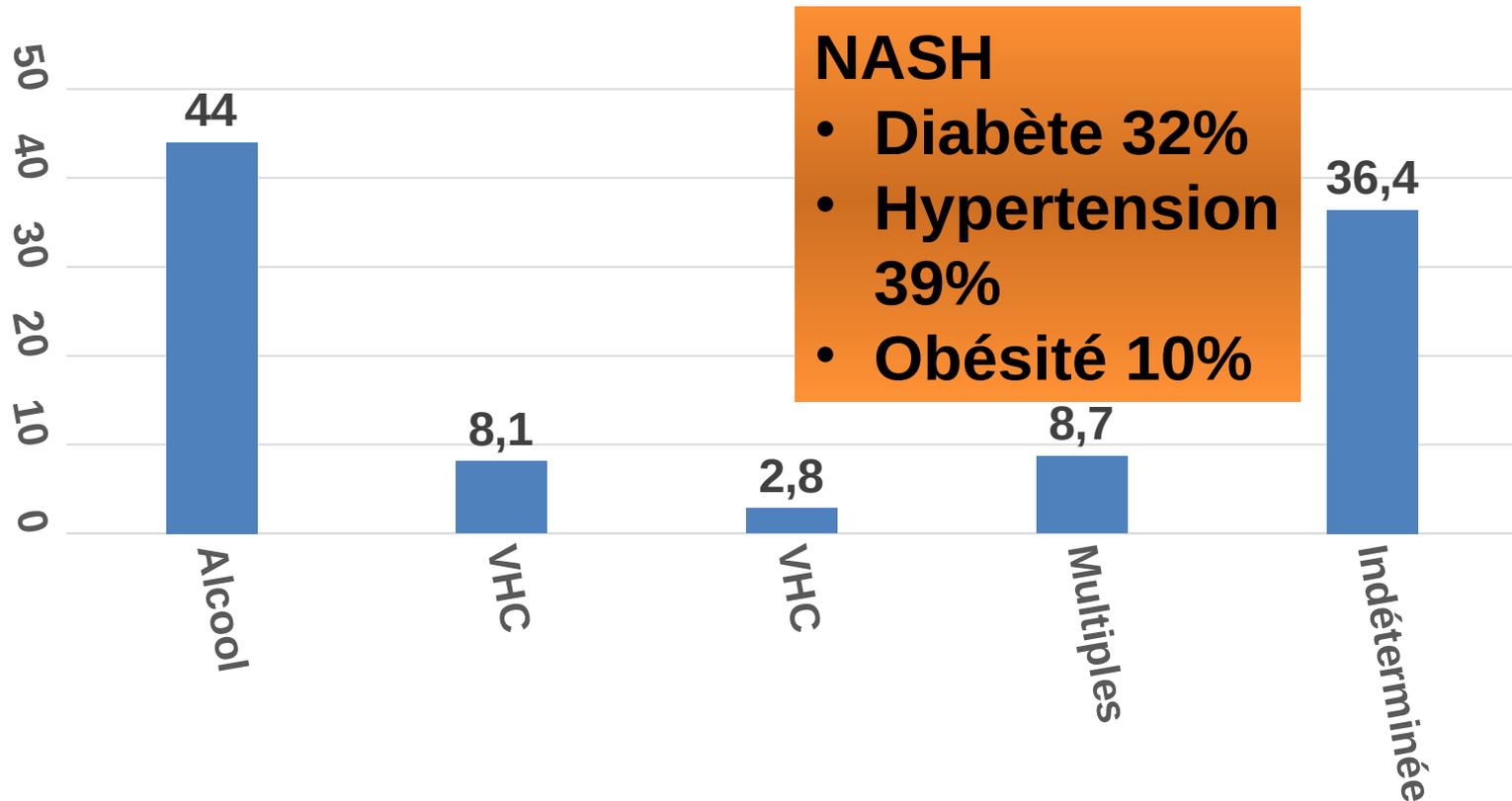


El-Serag HB. N Engl J Med 2011;
365: 1118

Incidence du CHC au cours du temps



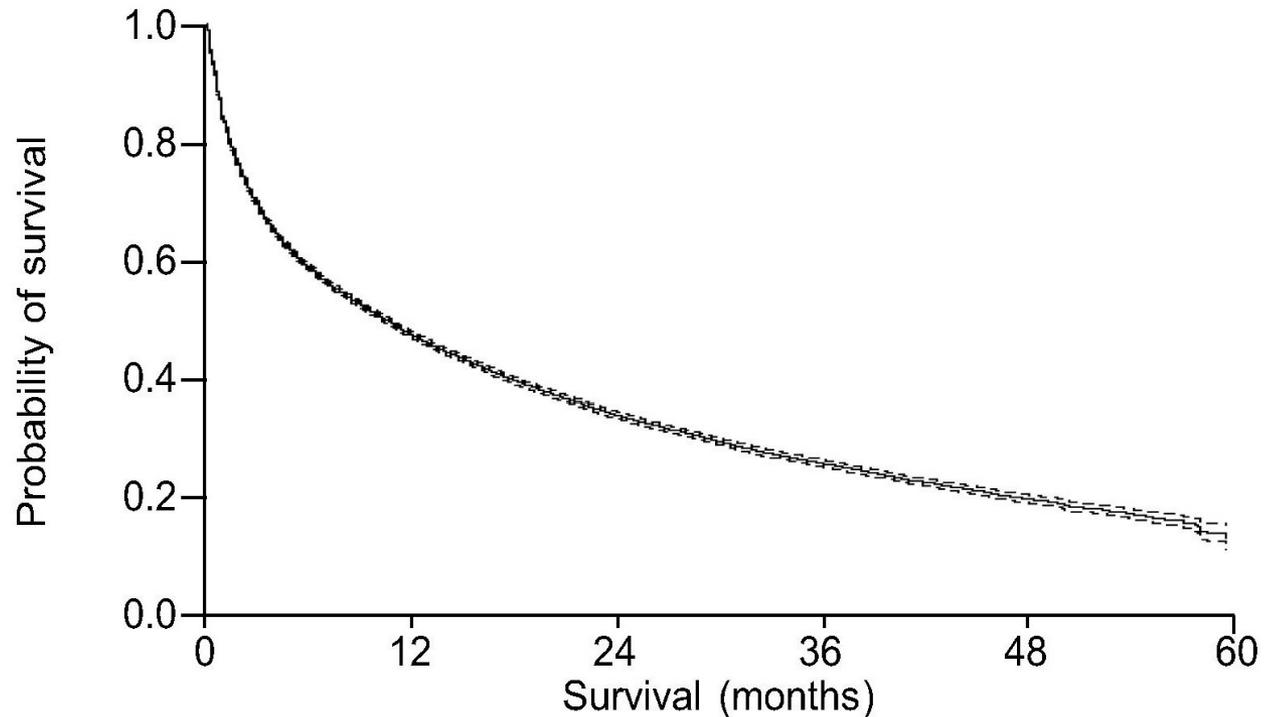
Cause de la cirrhose chez les maladies atteints de CHC en France



Traitement du CHC en France

Traitement curatif	22.8%
Transplantation	3.8%
Résection chirurgicale	11.2%
Ablation percutanée	7.8%
Traitement palliatif	77.2%
Chimio embolisation	12%
Chimiothérapie	8.1%
Traitement symptomatique	57.1%

Survie des maladies atteints de CHC en France



Time (mo)	0	12	24	36	48
Number of patients at risk	31,927	10,653	4895	2078	611

Objectifs

-

-

-

-



Nouveaux traitements du CHC

Agents antitumoraux	Immunothérapie
Sorafenib	Tremelimumab
Regorafenib	Nivolumab
Lenvatinib	Durvalumab
Cabozantinib	Pembrolizumab

Radio embolisation

Dr Pascal Melin

SOS Hépatites

VHC 2018 LA CAMPAGNE BRUYANTE

**NOTRE IDÉE, FAIRE DU BRUIT,
BEAUCOUP DE BRUIT**

**# DU BRUIT CONTRE
L'HÉPATITE C**



NOUS AVONS PORTÉ CE BRUIT SUR LES RÉSEAUX SOCIAUX



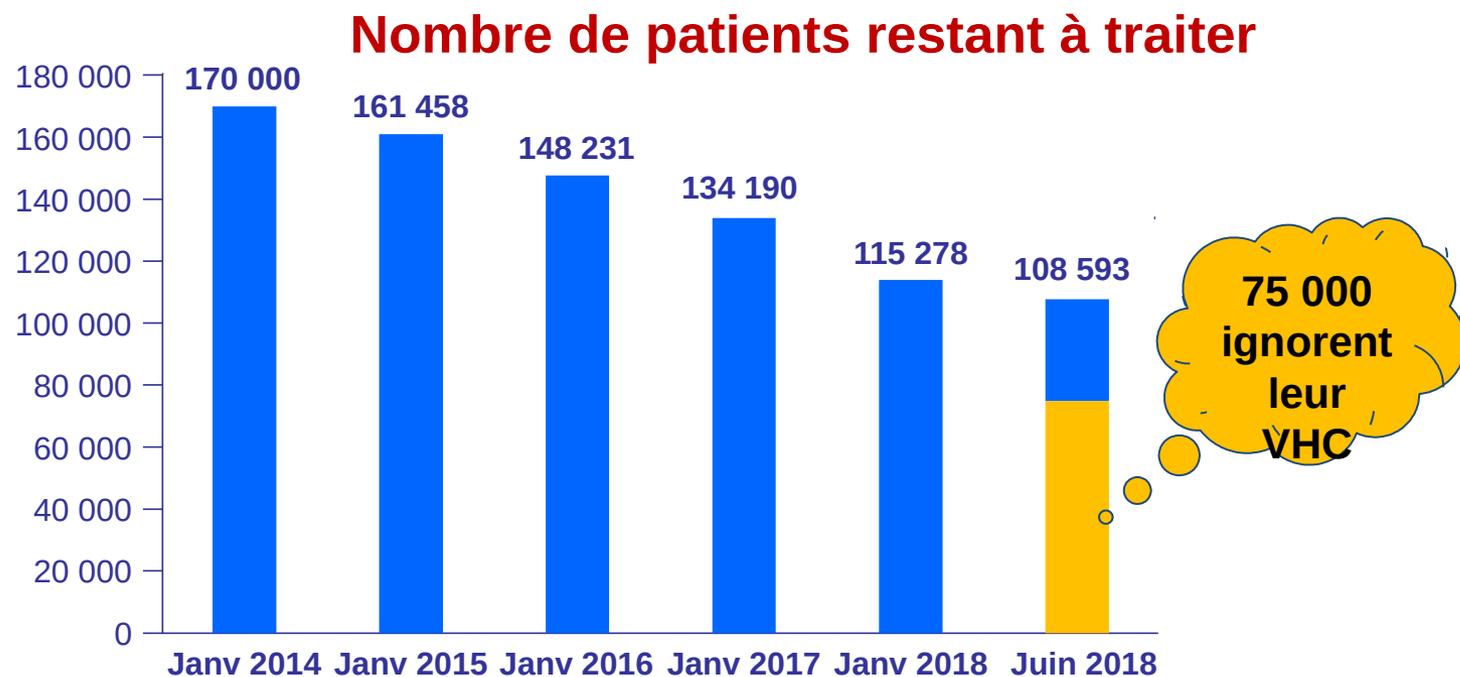
30 publications 2 662 107 vues

SUR LES ROUTES DE FRANCE.



DUBRUIT CONTRE
L'HÉPATITE C

VHC : baromètre de l'élimination en France



- ➔ Depuis janvier 2014, 62 000 patients VHC ont été traités
- ➔ Atteindre l'élimination du VHC en France en 2025 implique : un dépistage universel, des campagnes d'information et l'élargissement des prescripteurs

ET AMPLIFIÉ PAR



#DUBRUITCONTRE
#L'HÉPATITEC

NOUS AVONS FAIT DU BRUIT **EN TÉLÉVISION**

145 M
DE CONTACTS

650 GRP



**#DUBRUITCONTRE
#L'HEPATITES**

ET LARGEMENT DIFFUSÉ

+ 5 MILLIONS
D'IMPRESSIONS DES MESSAGES
ONLINE

+ 7 MILLIONS
DE VUES À DATE ONLINE

+ 200 000
FRANÇAIS QUI SE SONT ENGAGÉS À FAIRE
DU BRUIT CONTRE L'HÉPATITE C

L'hépatite B comme oubliée

LA

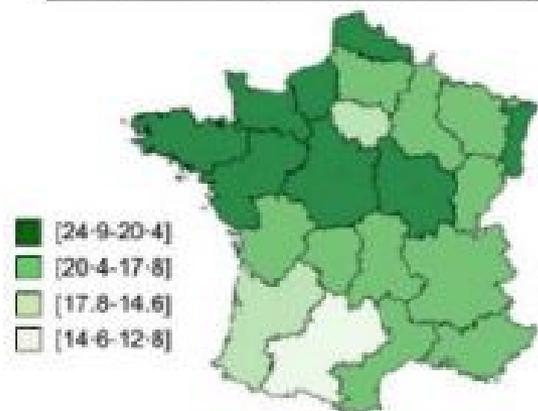
NASH

LE

CANCER

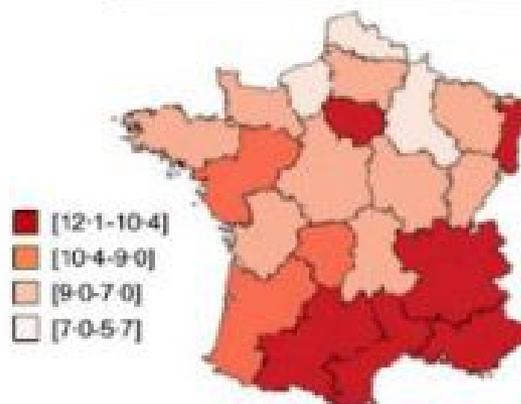
Cancer l'insupportable inégalité

Incidence (/ 100 000 hab)

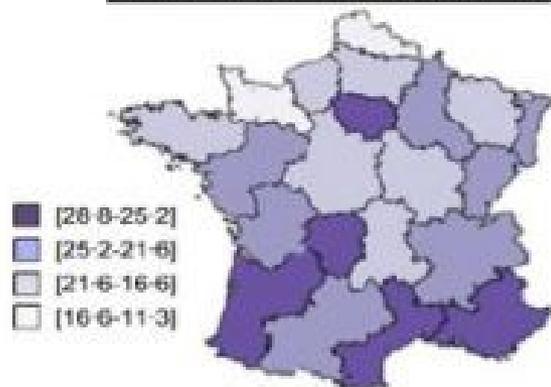


L'accès aux traitements curatifs du CHC et la survie varient beaucoup selon les régions

Survie médiane, mois



Traitement curatif, %



Les raisons de cette disparité sont probablement multiples: statut socio-économique des patients, densité des médecins et spécialistes, etc.

« MON FOIE JE LE CONNAIS J'EN PREND SOIN »

MERCI





Merci pour votre attention

Lundi 14 Janvier 2019

Palais des Congrès – Porte Maillot