

Actualités (choisies) dans les hépatites

Lionel PIROTH

CHU Dijon, Université de Bourgogne

**Cours d'Automne en Chimiothérapie Infectieuse
et Vaccinologie 2020**



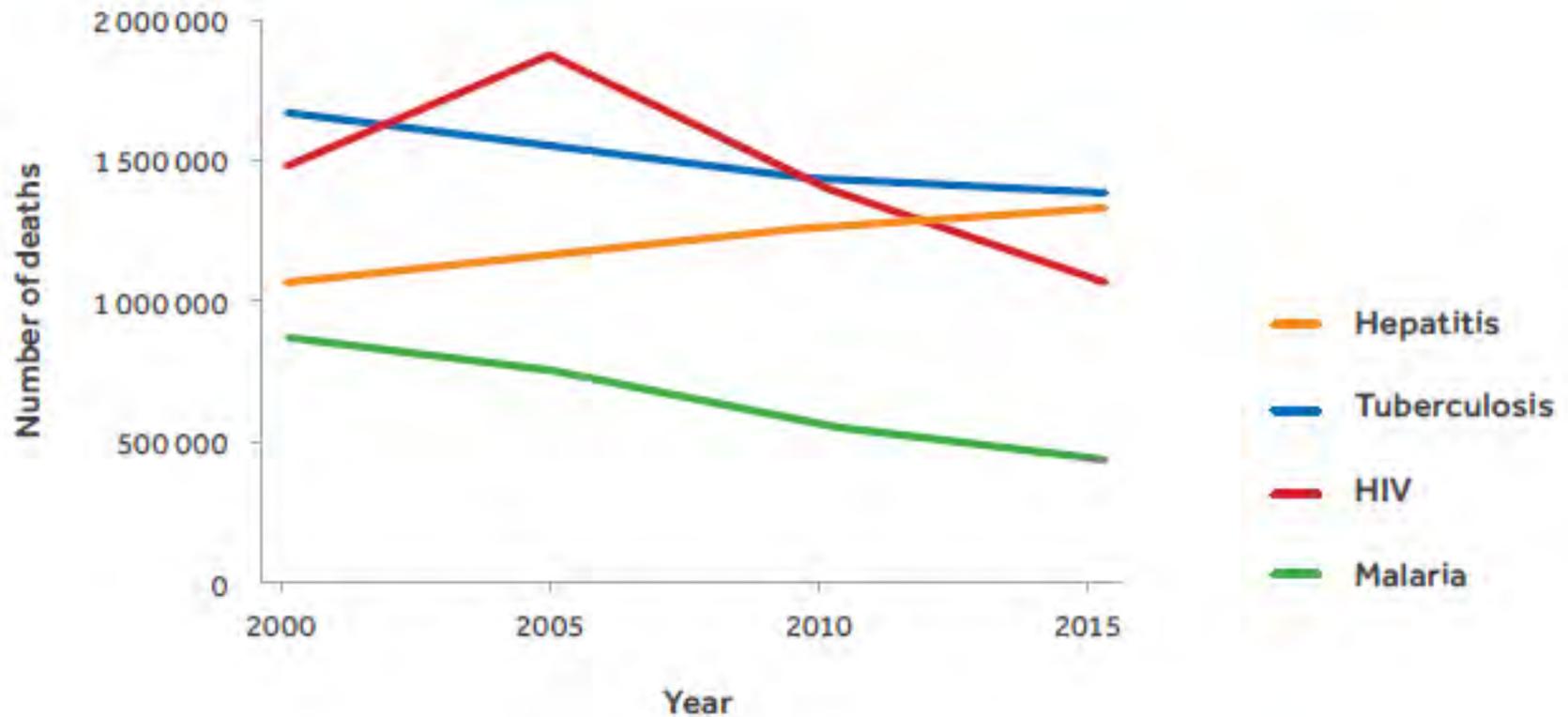
**Les hépatites C (et B):
objectif élimination**

TABLE OF CONTENTS

In May 2016, the World Health Assembly endorsed the *Global Health Sector Strategy (GHSS) on viral hepatitis 2016–2021*. The GHSS calls for the elimination of viral hepatitis as a public health threat by 2030 (reducing new infections by 90% and mortality by 65%).

Pourquoi? Why?

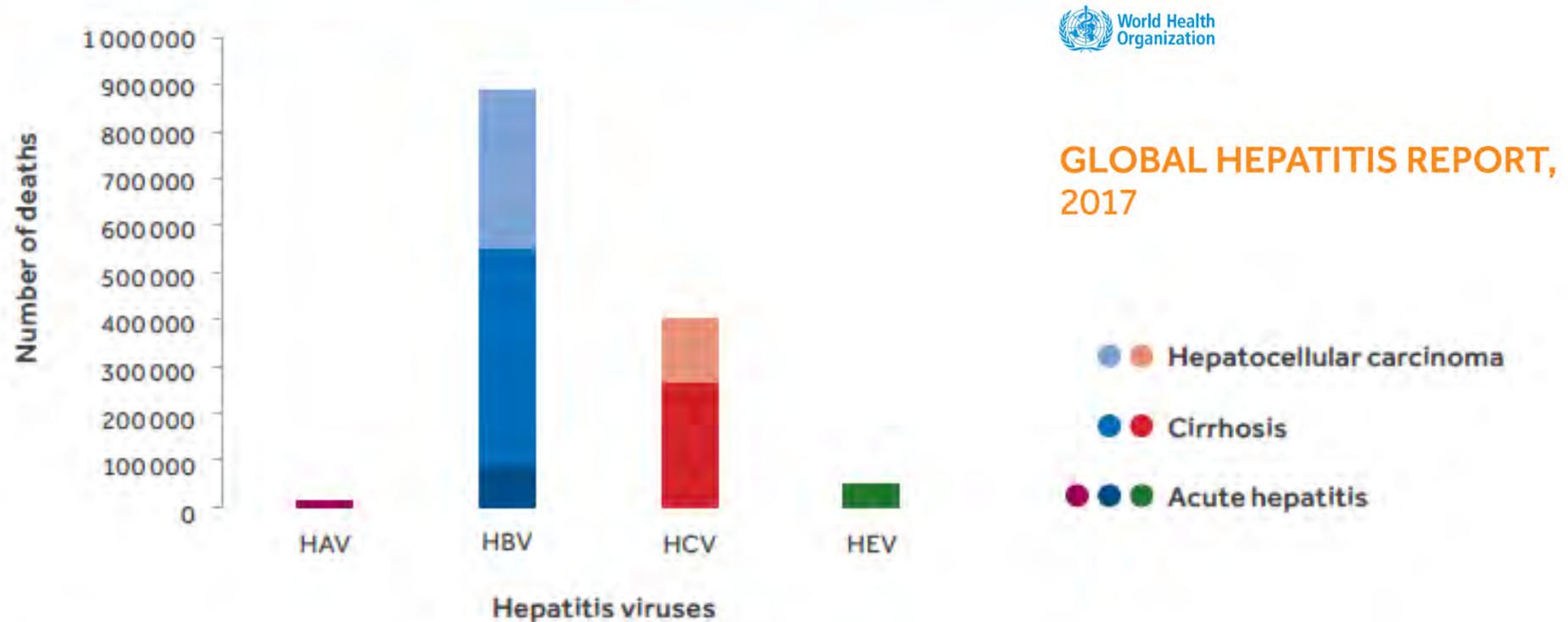
Fig. 2. Global annual mortality from hepatitis, HIV, tuberculosis and malaria, 2000–2015: unlike HIV, tuberculosis and malaria, the trend in mortality from viral hepatitis is increasing



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

Pourquoi? Why?

Fig. 1. Deaths from viral hepatitis, by virus and type of sequelae, 2015:
most viral hepatitis deaths are due to the late complications of HBV and HCV infection



HAV: hepatitis A virus; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; HEV: hepatitis E virus

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

(71) millions de personnes avec une hépatite C chronique dans le monde

82 MESSINA ET AL.

HEPATOLOGY, January 2015

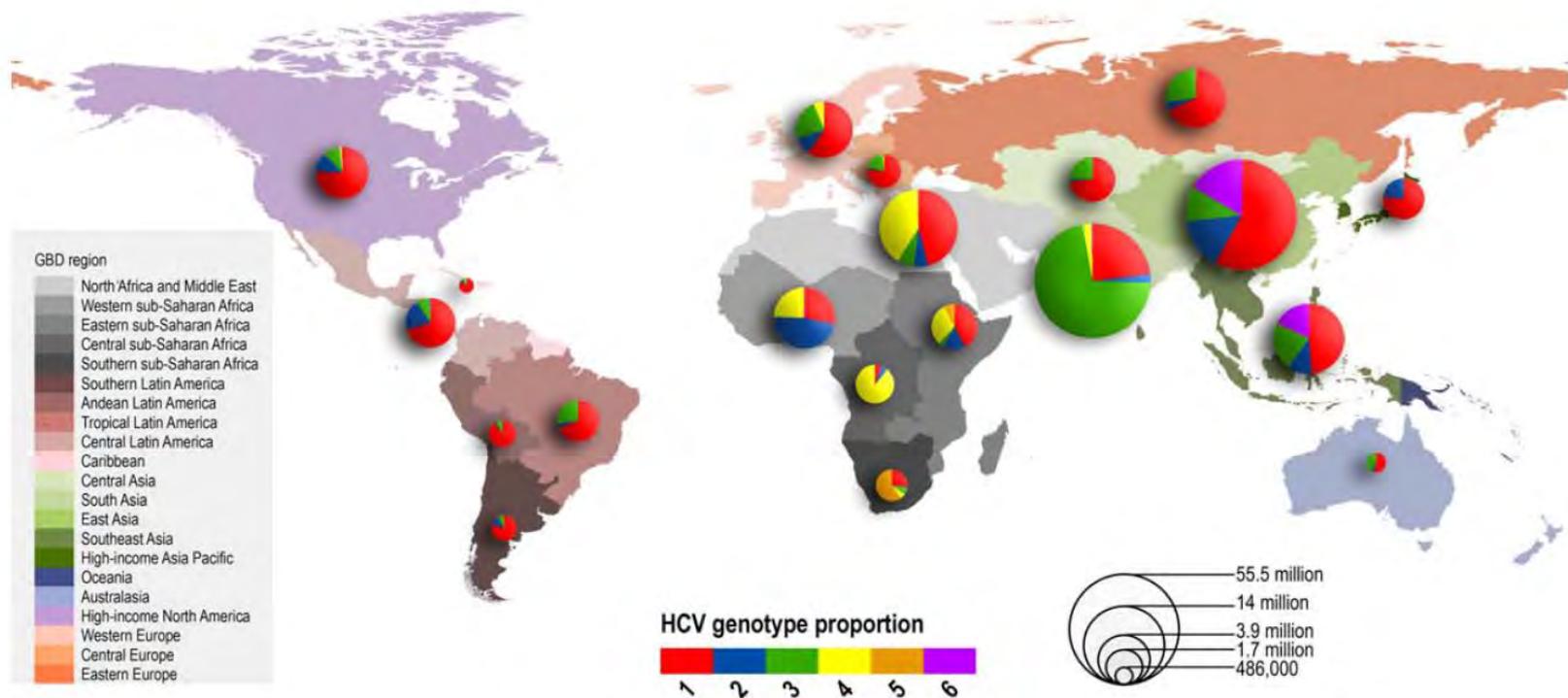


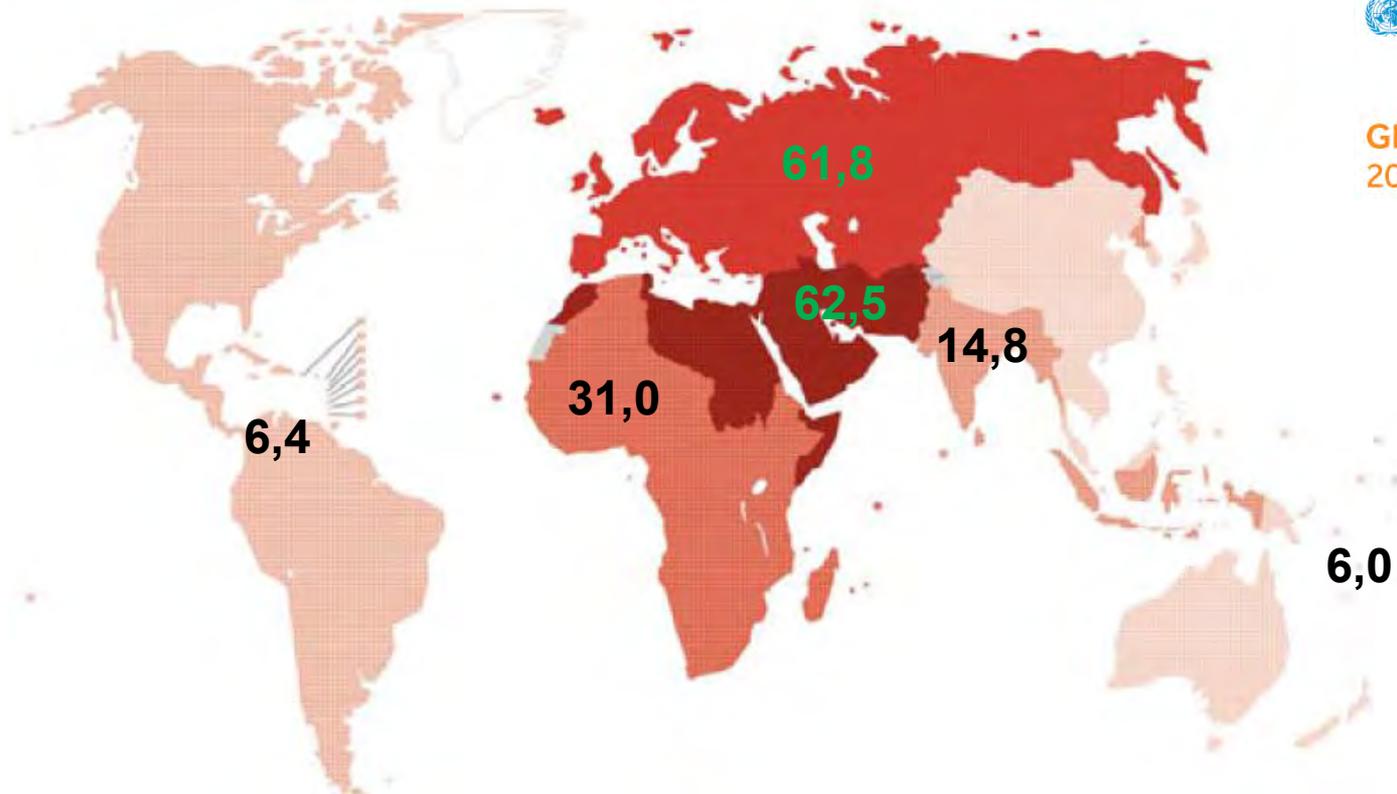
Fig. 1. Relative prevalence of each HCV genotype by GBD region. Size of pie charts is proportional to the number of seroprevalent cases as estimated by Hanafiah et al.²

1,75 million de personnes infectées par le VHC chaque année dans le monde

Table 3 (with map). Incidence of HCV infection in the general population, by WHO region, 2015: 1.75 million new infections in 2015



GLOBAL HEPATITIS REPORT,
2017



Incidence par
100.000
habitants

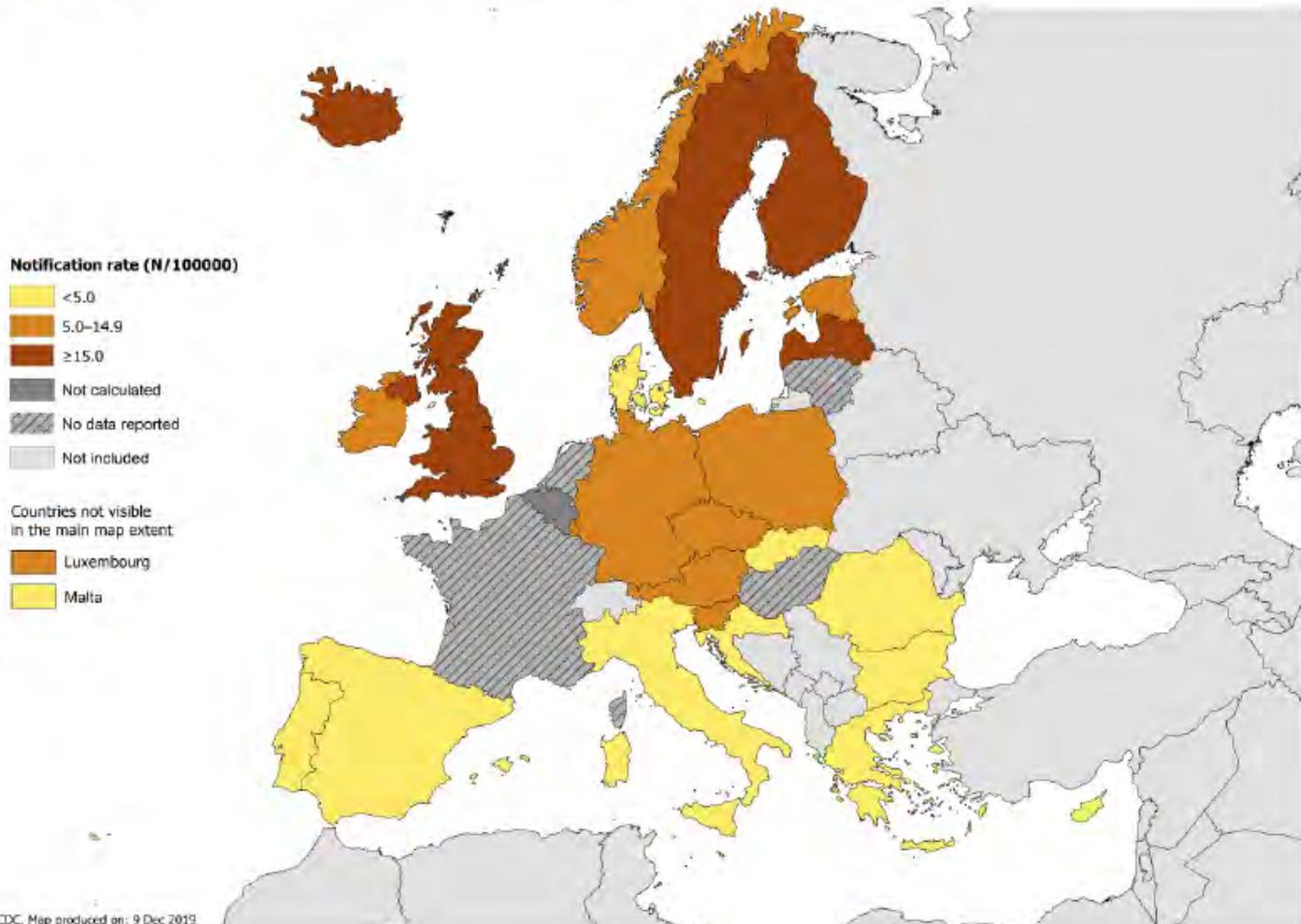
Incidence hépatite C en Europe

SURVEILLANCE REPORT

Hepatitis C

Annual Epidemiological Report for 2018

Figure 2. Notification rate of newly diagnosed hepatitis C cases per 100 000 population by country*, EU/EEA, 2018



En France?



PLAN 2018

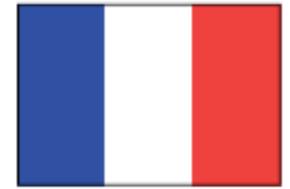
PRIORITÉ PRÉVENTION

RESTER EN BONNE SANTÉ TOUT AU LONG DE SA VIE

Mieux dépister et traiter pour éradiquer l'hépatite C

- **Intensifier** les actions de prévention et de dépistage à destination des publics les plus exposés pour contribuer à l'élimination du virus de **l'hépatite C** en France à l'horizon 2025 :

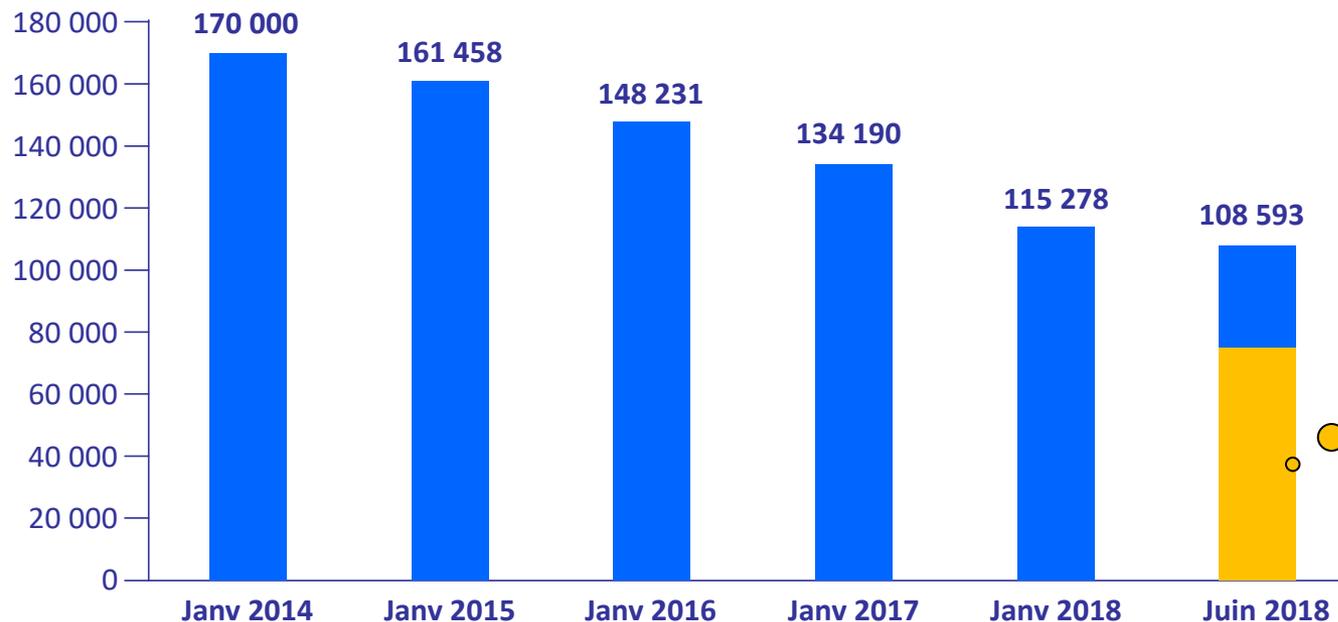




En France?

- Modélisation des patients VHC restant à traiter en France à partir :
 - de l'extrapolation des données épidémiologiques
 - du nombre d'unités de traitement dispensées en France

Nombre de patients restant à traiter



- ➔ 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

→ 1er problème = dépister



→ 75000 personnes à dépister

Le **dépistage ciblé** de l'hépatite C chez les personnes qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque est recommandé en France depuis de nombreuses années. Il doit être poursuivi [2]. Cependant, cette stratégie **n'a pas suffi pour dépister l'ensemble des sujets infectés**, notamment du fait de l'absence de facteur de risque de contamination identifié à l'interrogatoire dans 20 à 30 % des cas.

Avec l'évolution récente des traitements et la décision prise que chaque personne infectée par le VHC puisse être traitée, **le présent rapport recommande d'élargir la proposition de dépistage systématique à tous les adultes quel que soit leur sexe.**



UNE MALADIE SILENCIEUSE.
L'hépatite C est dite « silencieuse » car elle ne donne pas de symptômes, à part de la fatigue dans certains cas. C'est une maladie virale qui entraîne une inflammation du foie pouvant évoluer vers une cirrhose et un cancer de foie.

ON PEUT L'AVOIR SANS LE SAVOIR.
Grossesse échangée sans être le papa.
Appareils, aiguilles, scarification, tatouage.
Tatouages et piercings réalisés au «foyer» communautaire.
Autres contacts avec le sang des autres.

L'HÉPATITE C ÇA CONCERNE TOUT LE MONDE.
Le hépatite C se transmet par le sang, souvent sans que l'on s'en rende compte. Par exemple :
Partage d'aiguilles de seringue contaminées.
Aiguille injectée dans la peau.
Partage de matériel de consommation de drogues (couteaux, seringues, seringues, etc.).

AUJOURD'HUI, ON GUÉRIT L'HÉPATITE C.
Depuis le 1^{er} janvier 2016, on agit en quelques semaines et c'est bien mieux.

LE DÉPISTAGE POUR SORTIR L'HÉPATITE C DU SILENCE.
En France, 75000 personnes ignorent qu'elles sont infectées C. Se faire dépister, c'est la découvrir et la soigner de son silence.

191898 personnes comptent faire du bruit contre l'hépatite C !

Vous aussi sortez l'hépatite C du silence. Faites-vous dépister.
PRENDRE RENDEZ-VOUS AVEC UN MÉDECIN

→ 1er problème = dépister



PLAN 2018

- **Renforcer** l'offre de **dépistage en ville** articulée avec une ouverture des antiviraux à action directe (AAD) à de nouveaux prescripteurs en favorisant les réseaux ville-hôpital ;
- **Renforcer** l'offre de **dépistage de proximité par les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD)** (associations, médico-social) et mener des actions innovantes notamment associatives vers les usagers de drogues, particulièrement exposés, et qui ne fréquentent pas les structures d'addictologie ;
- **Etendre** les missions actuelles des 35 services experts de lutte contre les hépatites virales (SELHV) en place au sein de CHU (amélioration de la prise en charge, coordination des acteurs régionaux, appui à la politique régionale de lutte contre les hépatites virales) vers des **missions hors les murs** notamment dans des structures de proximité des publics exposés aux hépatites virales (CSAPA, CAARUD, USMP...).

→ 2ème problème = lier au soin

- **Comment?**



La décision de pouvoir proposer un traitement à chaque personne infectée par le VHC et le renforcement du dépistage devraient conduire à un accroissement significatif du nombre de patients à prendre en charge, impliquant, à chaque étape du parcours du patient, une optimisation de l'organisation des soins.

Le délai de prise en charge par ce médecin spécialiste doit être le plus court possible. Il implique que puissent être organisées dans chaque structure concernée, libérale ou publique, des consultations spécifiques permettant une première rencontre en moins de quinze jours. Le rôle du médecin spécialiste sera d'apporter au patient toutes les informations sur sa prise en charge à venir.



- **Pourquoi ?**
= favoriser l'accès au traitement
- **MAIS ajoute une étape (ie le spécialiste)**

→ 3^{ème} problème = traiter



HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

FICHE MÉMO

Hépatite C : Prise en charge
simplifiée

RAPPORT D'ÉLABORATION

Décembre 2018

- Si:
 - Pas de comorbidités (OH, surpoids, diabète, coinfection VHB ou VIH, insuffisance rénale sévère)
 - Pas de fibrose avancée (méthodes non invasives)
 - → **traitement**
« non spécialisé »

→ 3^{ème} problème = traiter

TABLE 2.1 Direct-acting antivirals (DAAs) according to class

NS3/4A (protease) inhibitors	NS5A inhibitors	NS5B polymerase inhibitor (nucleotide analogue)	NS5B polymerase inhibitor (non-nucleoside analogue)
Glecaprevir	Daclatasvir	Sofosbuvir	Dasabuvir
Voxilaprevir	Velpatasvir		
Grazoprevir	Ledipasvir		
Paritaprevir	Ombitasvir		
Simeprevir	Pibrentasvir		
	Elbasvir		

→ 3^{ème} problème = traiter

TABLE 6.2 Characteristics of available pangenotypic and non-pangenotypic DAAs

	Pangenotypic regimens			Sofosbuvir/ ledipasvir
	Sofosbuvir/ velpatasvir	Sofosbuvir/ daclatasvir	Glecaprevir/ pibrentasvir	
Efficacy in infection with HCV genotypes 1–6	Pangenotypic	Pangenotypic	Pangenotypic	Genotype dependent
Tolerability	High	High	High	High
Registration status in low- and middle-income countries	Very low	Low	Very low	Low
Access plans in low- and middle-income countries	In development	Large number of countries included in voluntary license agreements	No information available	Large proportion of countries included in voluntary license agreements
Acceptability by health providers	Highest	Highest	Highest	High
Health system costs (genotyping; laboratory; personnel)	Low	Low	Low	High

→ 3^{ème} problème = traiter



RECOMMANDATIONS AFEF POUR L'ÉLIMINATION DE L'INFECTION
PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE C, EN FRANCE

Mars 2018

RECOMMANDATIONS :

- 1. Le traitement de l'hépatite C doit pouvoir être prescrit par l'ensemble des médecins (AE)**
- 2. Le suivi du traitement peut être réalisé par du personnel soignant non médical (AE)**
- 3. Les agents antiviraux directs doivent être disponibles dans toutes les pharmacies (AE)**

RECOMMANDATIONS :

- 1. Deux options thérapeutiques pangénotypiques sont recommandées**
 - Eplusa® (Sofosbuvir + Velpatasvir) pendant 12 semaines (A)**
 - Maviret® (Glecaprevir + Pibrentasvir) pendant 8 semaines (A)**
- 2. Pour évaluer les interactions médicamenteuses, la consultation du site : www.hep-druginteractions.org ou l'utilisation de l'application smartphone HEP iChart sont recommandées (AE)**
- 3. La mesure de la charge virale 12 semaines après l'arrêt du traitement est indispensable (A)**

→ 3^{ème} problème = traiter

TABLE 5.4 Monitoring framework before and during DAA treatment

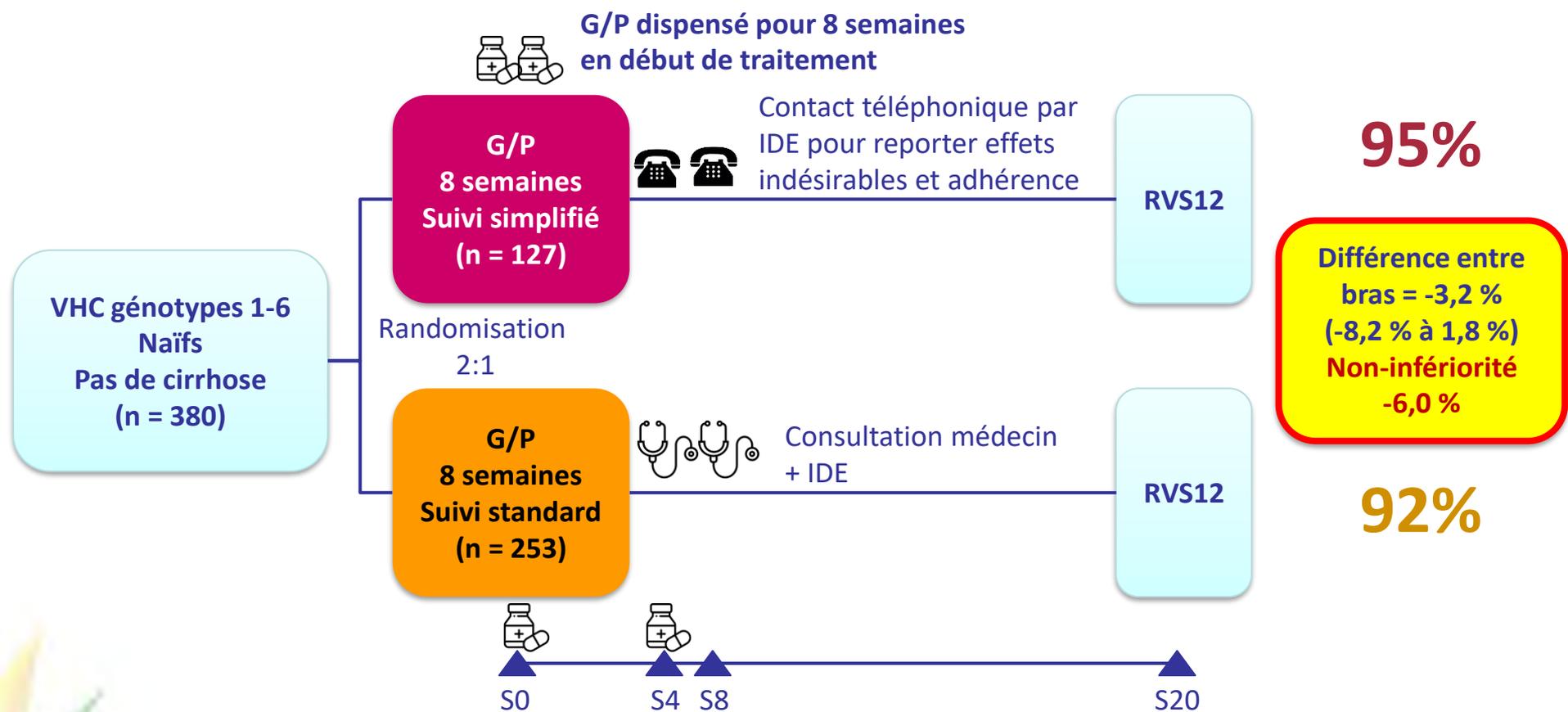
Time	DAA alone	DAA + ribavirin ^a
	Full blood count, renal, liver function	Full blood count, renal, liver function
Baseline	X ^b	X
Week 4		X
Week 12 after end of treatment	X	X

^a Recommended treatment for adolescents with genotypes 2 and 3 HCV infection

^b If Hb >10 g/dL then no need to check again at week 4

- Étude randomisée de phase 3b internationale de non-infériorité

Schéma de l'étude



→ 4^{ème} problème = rester vigilant

Il y a un net bénéfice au traitement....

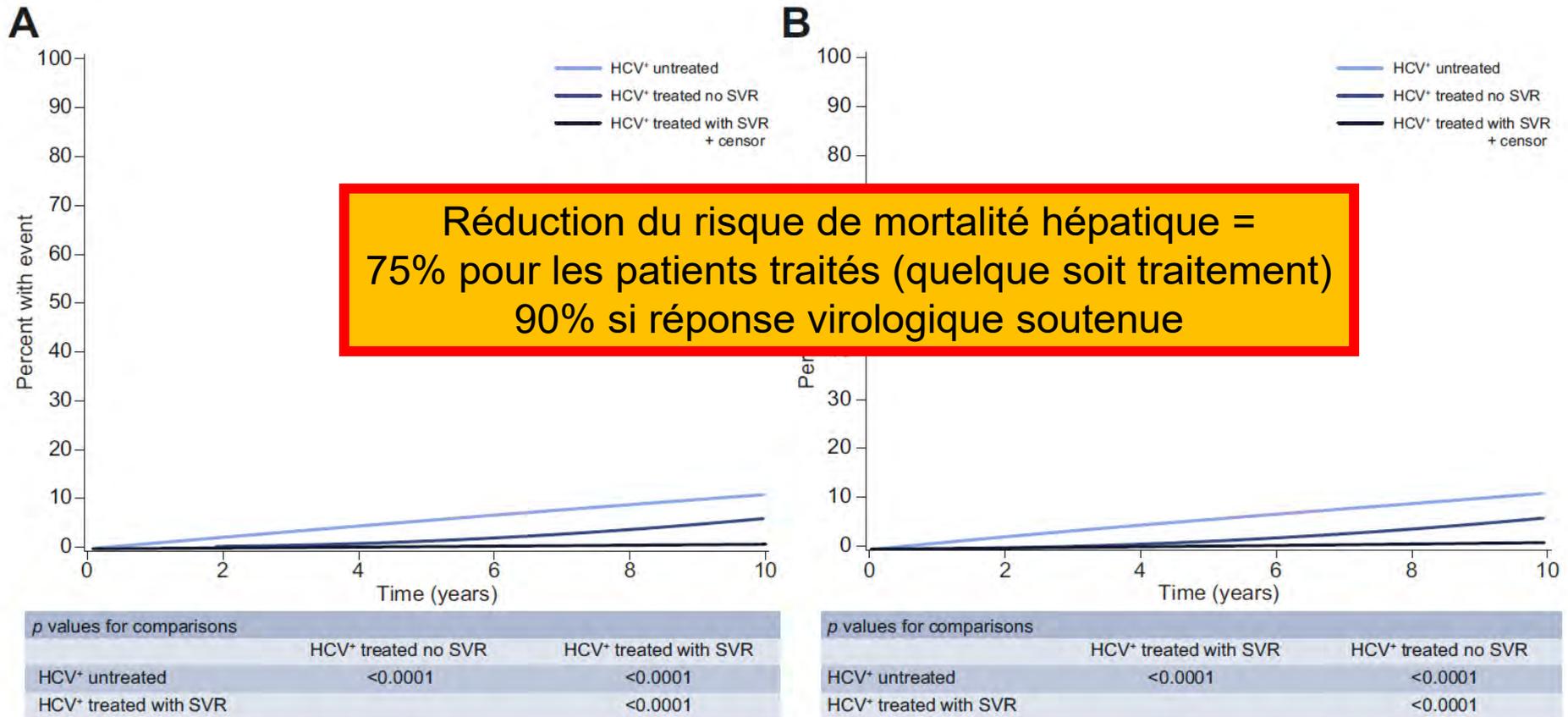


Fig. 3. Cumulative incidence function for liver-related mortality among treated and untreated patients with HCV infection. (A) Based on a conventional model and (B) using IPTCW. IPTCW, inverse probability of treatment and censoring weights.

→ 4^{ème} problème = rester vigilant

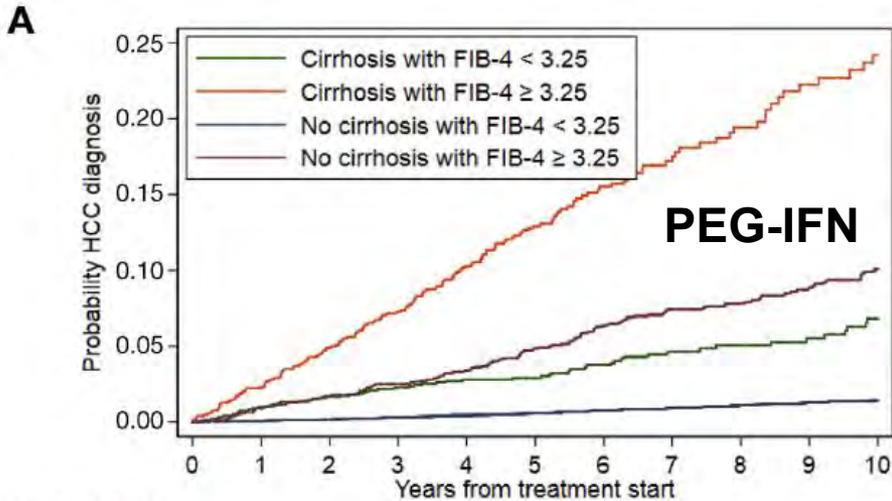
Il y a un net bénéfice au traitement.... **MAIS**



CIRRHOSE

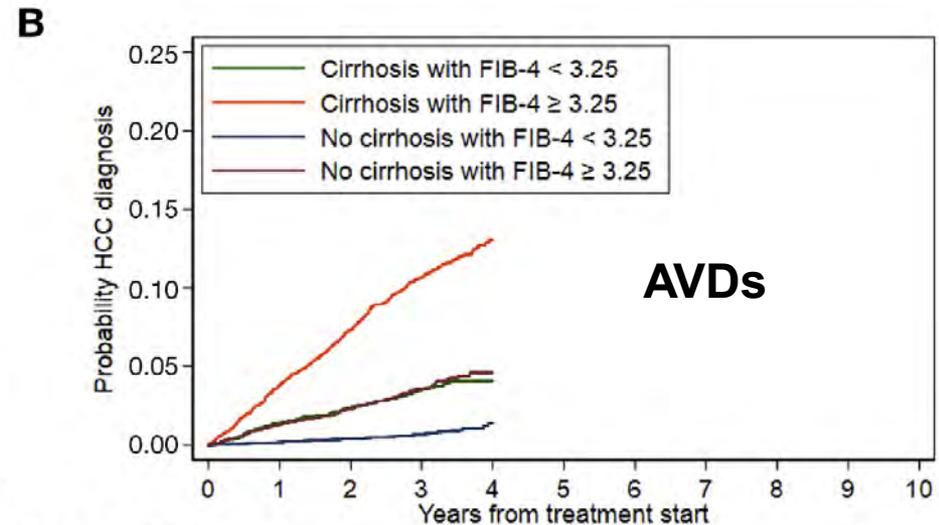


RISQUE HEPATOCARCINOME > 10 ans



Number at risk

Cirr/< 3.25	1208	1188	1162	1131	1044	877	702	518	464	400	338
Cirr/≥ 3.25	1043	998	946	883	766	564	422	280	225	177	149
No cirr/< 3.25	14921	14789	14552	14228	13643	12806	11554	10036	9154	8176	7212
No cirr/≥ 3.25	1930	1895	1844	1784	1659	1461	1250	1005	868	733	610



Number at risk

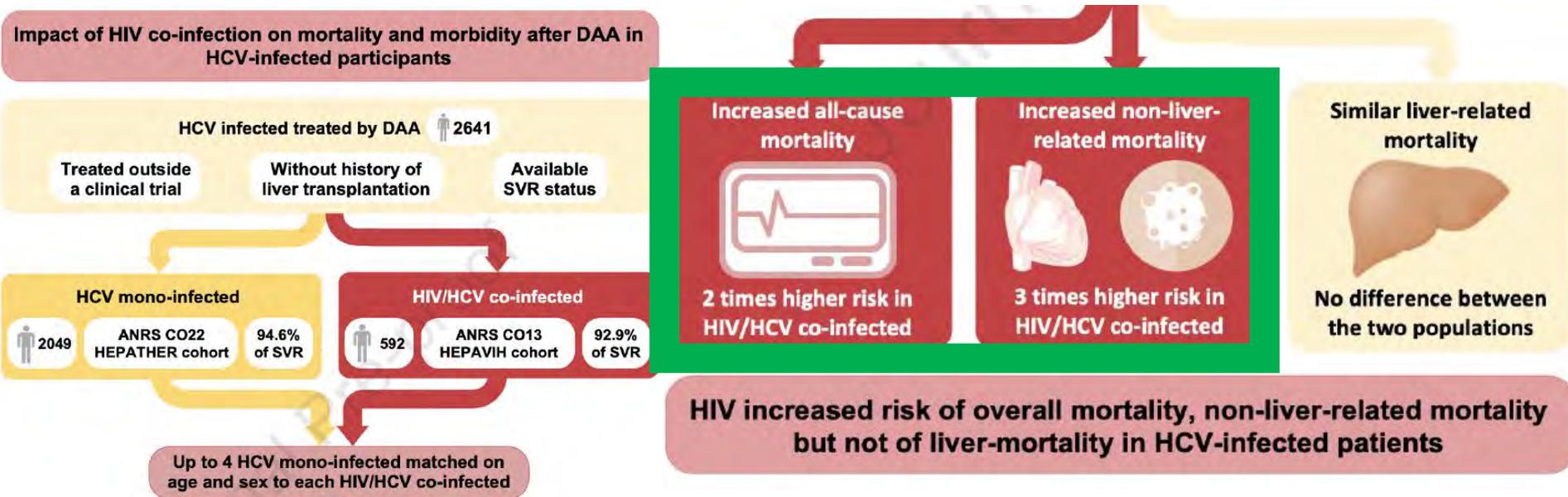
Cirr/< 3.25	2546	2444	2328	1500	192
Cirr/≥ 3.25	4987	4587	4164	2699	551
No cirr/< 3.25	16818	16348	15586	8392	561
No cirr/≥ 3.25	4682	4468	4197	2200	279

→ 4^{ème} problème = rester vigilant

Il y a un net bénéfice au traitement... **MAIS**



VIH

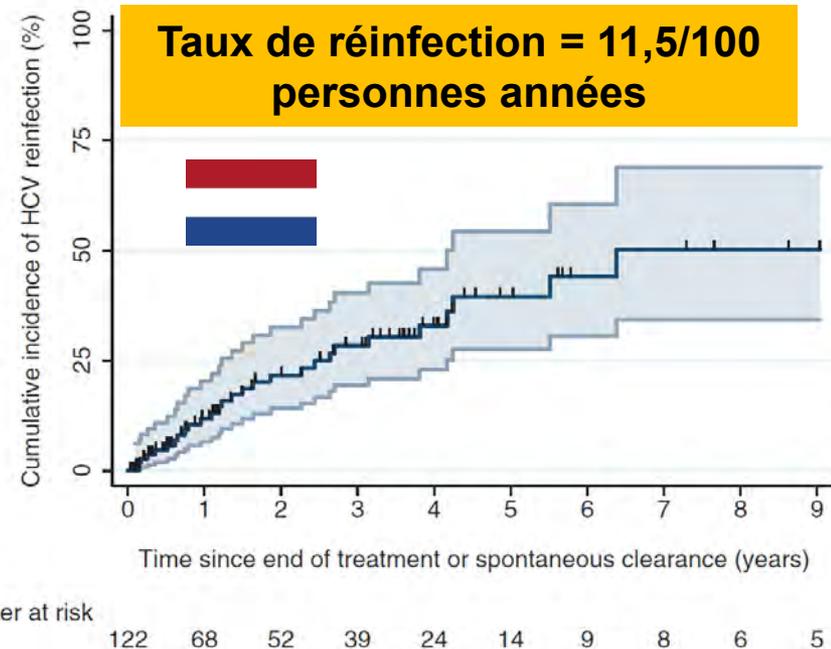
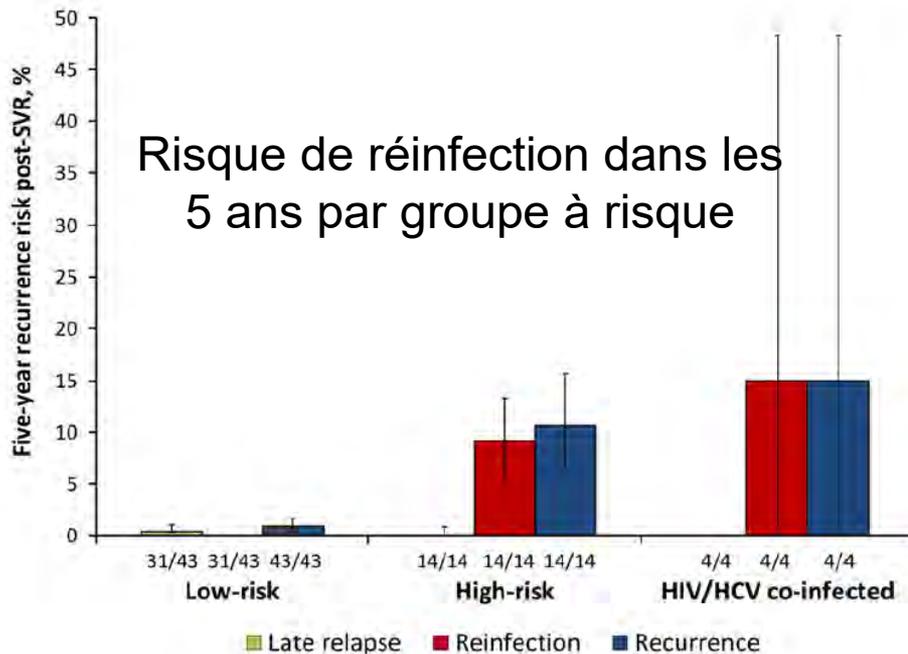


→ 4^{ème} problème = rester vigilant

Il y a un net bénéfice au traitement.... **MAIS**



REINFECTIONS



→ 5^{ème} problème = prévenir

→ Réduction 75% du risque relatif de réinfection

Needle and syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing HCV transmission among people who inject drugs: findings from a Cochrane Review and meta-analysis

Lucy Platt¹, Silvia Minozzi², Jennifer Reed³, Peter Vickerman⁴, Holly Hagan³, Clare French⁴, Ashly Jordan³, Louisa Degenhardt⁵, Vivian Hope⁶, Sharon Hutchinson⁷, Lisa Maher⁸, Norah Palmateer⁷, Avril Taylor⁹, Julie Bruneau¹⁰ & Matthew Hickman⁴

Impact des traitements substitutifs aux opiacés + programme d'échange sur l'incidence VHC chez les UDIV

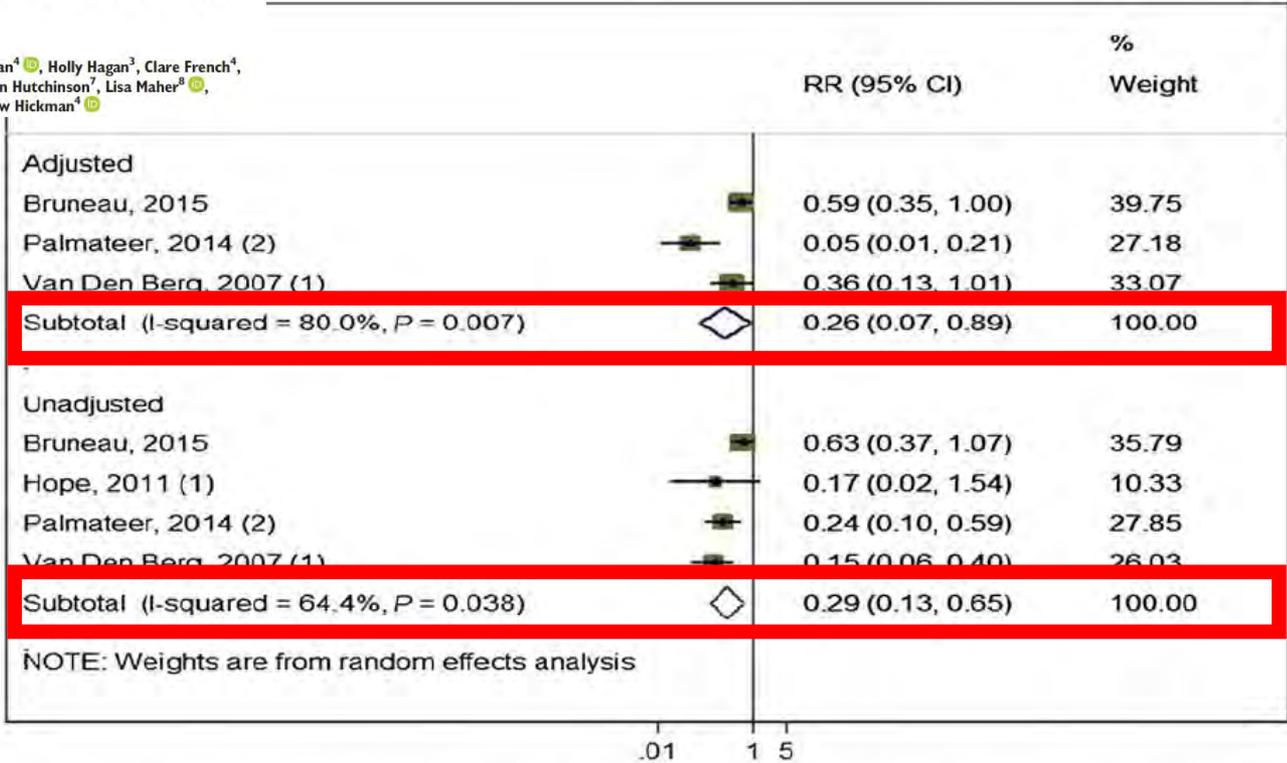


Figure 5 Impact of opioid substitution therapy (OST) combined with high-coverage needle and syringe programmes (NSP) from studies adjusting for confounders and all pooled estimates [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

→ 5^{ème} problème = prévenir

TasP

Rate of HCV reinfection following HCV treatment scaleup
assuming various rates of treatment uptake (IVDU)

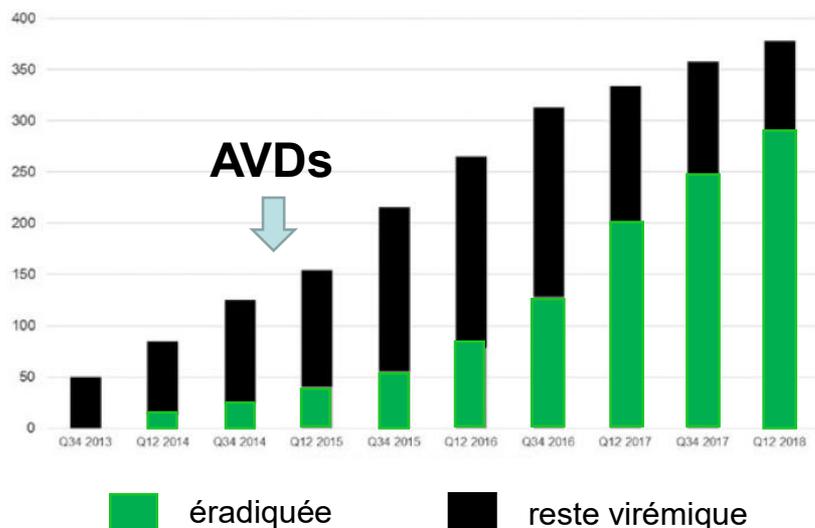
- Gouverner, c'est prévoir
→ (re)traiter, c'est prévenir
→ re-traiter, c'est avancer
- On ne peut voir des réinfections qu'en traitant
- On ne peut voir disparaître les réinfections qu'en re-traitant

A legend showing two rows of colored boxes corresponding to treatment uptake rates. The first row uses shades of red and pink, and the second row uses shades of yellow, cyan, blue, purple, and green. Each box is followed by its corresponding percentage: Treat 1%, Treat 2%, Treat 4%, Treat 8%, and Treat 10%.

 Treat 1%	 Treat 2%	 Treat 4%	 Treat 8%	 Treat 10%
 Treat 1%	 Treat 2%	 Treat 4%	 Treat 8%	 Treat 10%

Adapté de Ravazzi H /Martinello, Curr HIV/AIDS Rep (2017)

Microélimination

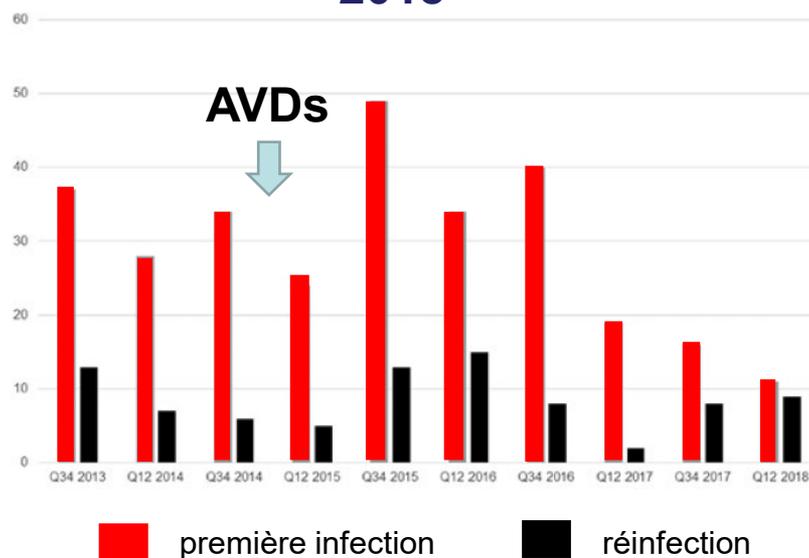


Virémie VHC après un premier épisode d'hépatite C aiguë, HSH VIH+ 2013-2018

Réduction:
78% incidence 1^{ère} hépatite C aiguë
68% incidence globale VHC



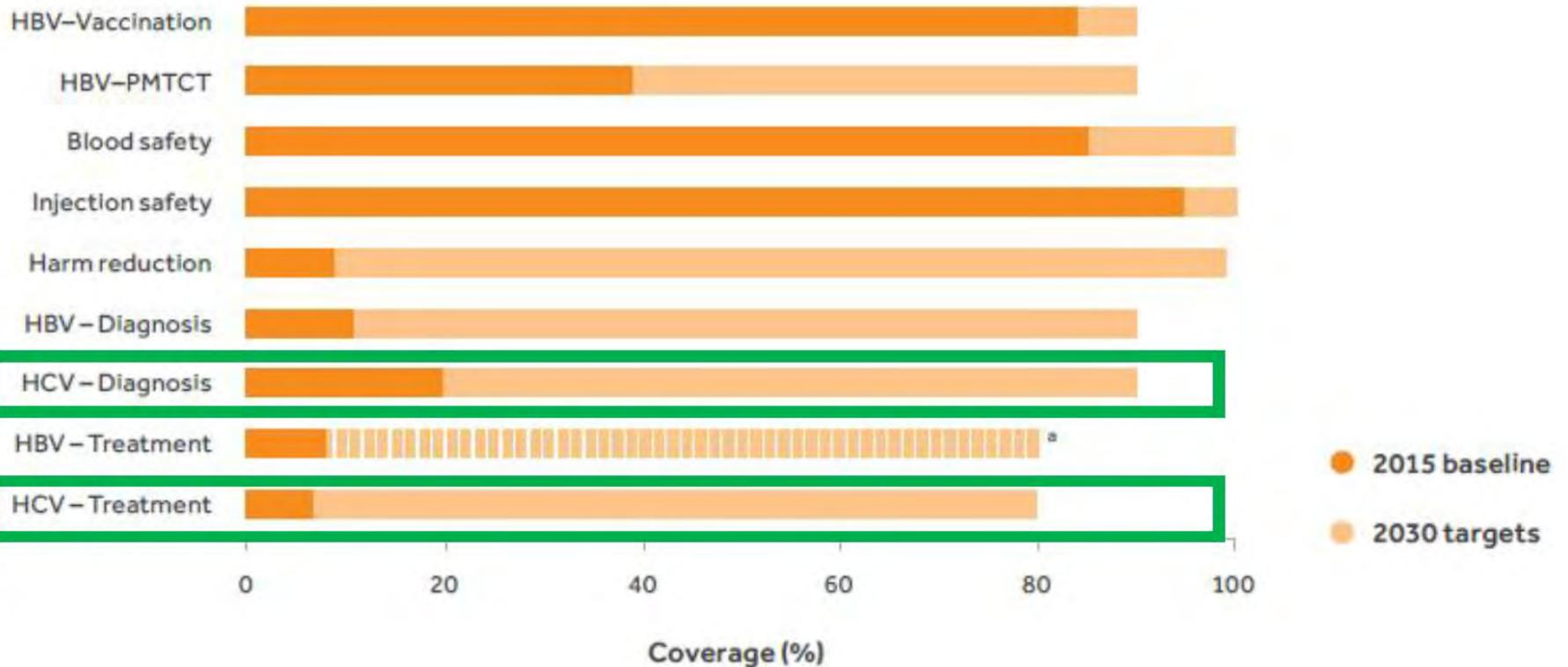
Premières infections et réinfections VHC, HSH VIH+ 2013-2018



Macro-élimination

THE ROAD TO ELIMINATION BY 2030

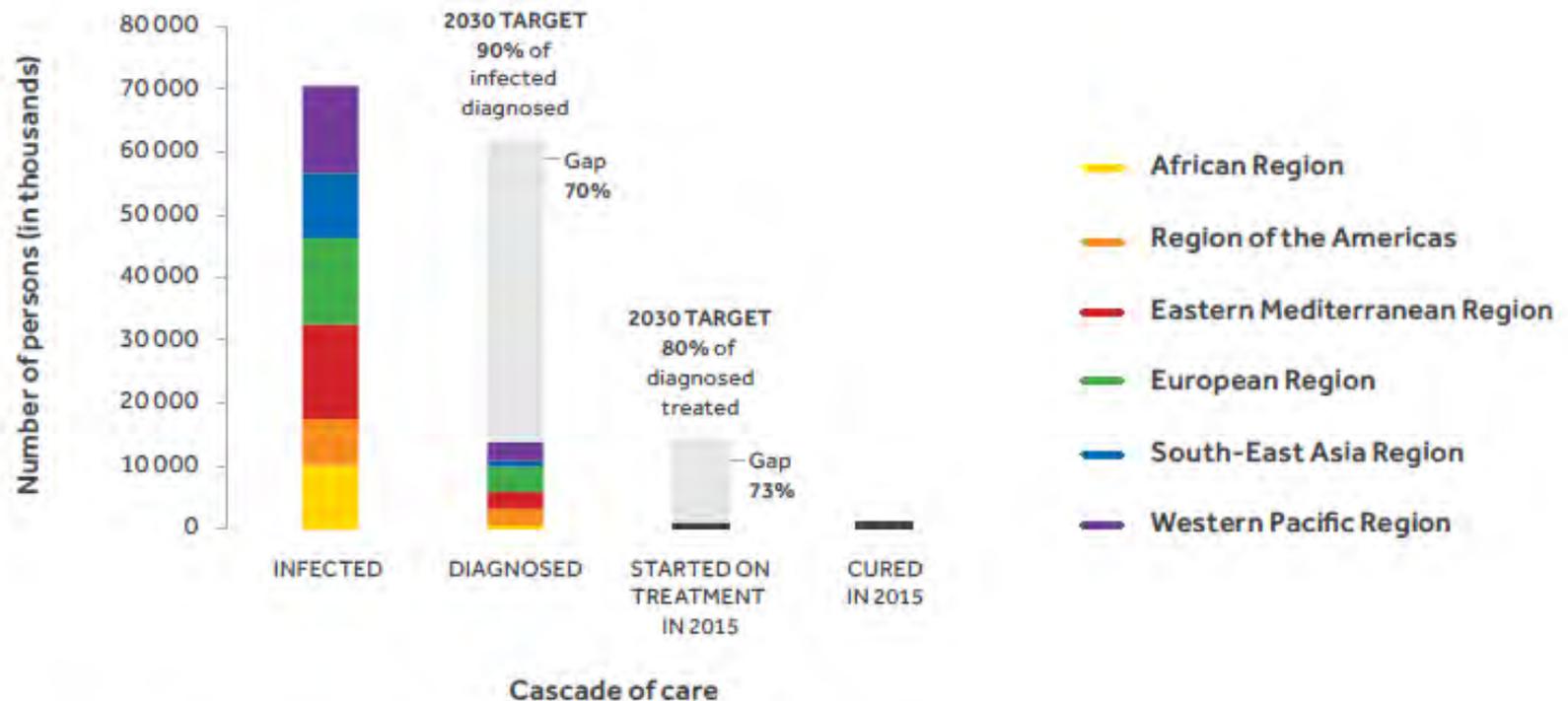
Fig. 12. Global Health Sector Strategy on viral hepatitis: 2015 baseline towards the 2030 targets



Macro-élimination

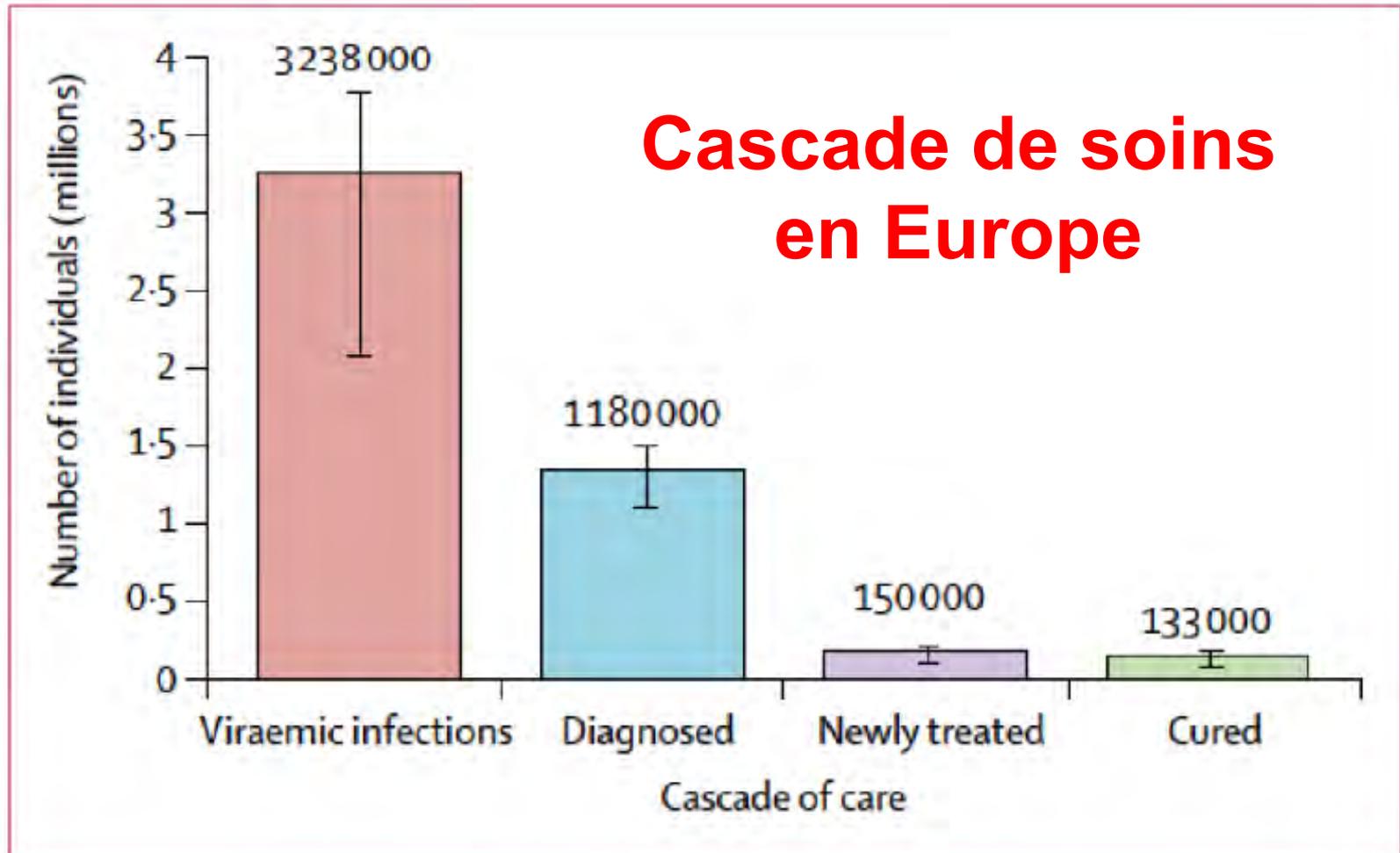
THE ROAD TO ELIMINATION BY 2030

Fig. 8. Cascade of care for HCV infection, by WHO region, 2015



Source: WHO estimates, conducted by the Center for Disease Analysis. See Annex 2.

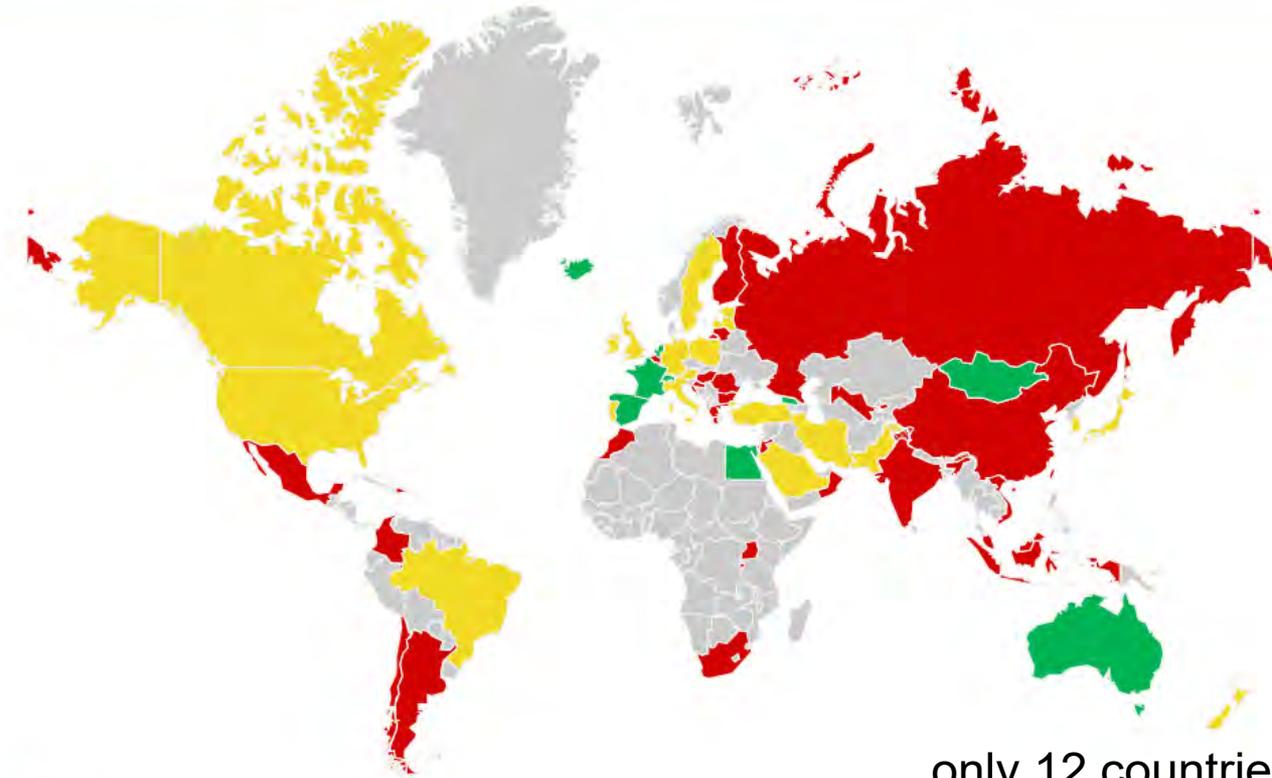
Macro-élimination



Macro-élimination

Countries on-track to eliminate hepatitis C by 2030

Countries on-track to eliminate hepatitis B in children under 5 by 2030



- Countries where elimination is unachievable given present policy
- Countries who treat $\geq 3\%$, with or without fibrosis restrictions
- Countries who treat $>7\%$ of the infected population and have no fibrosis restrictions
- No data available

only 12 countries are on track to eliminate hepatitis C

Macro-élimination

Pourcentage de patients traités en 2016 dans les pays du top 10

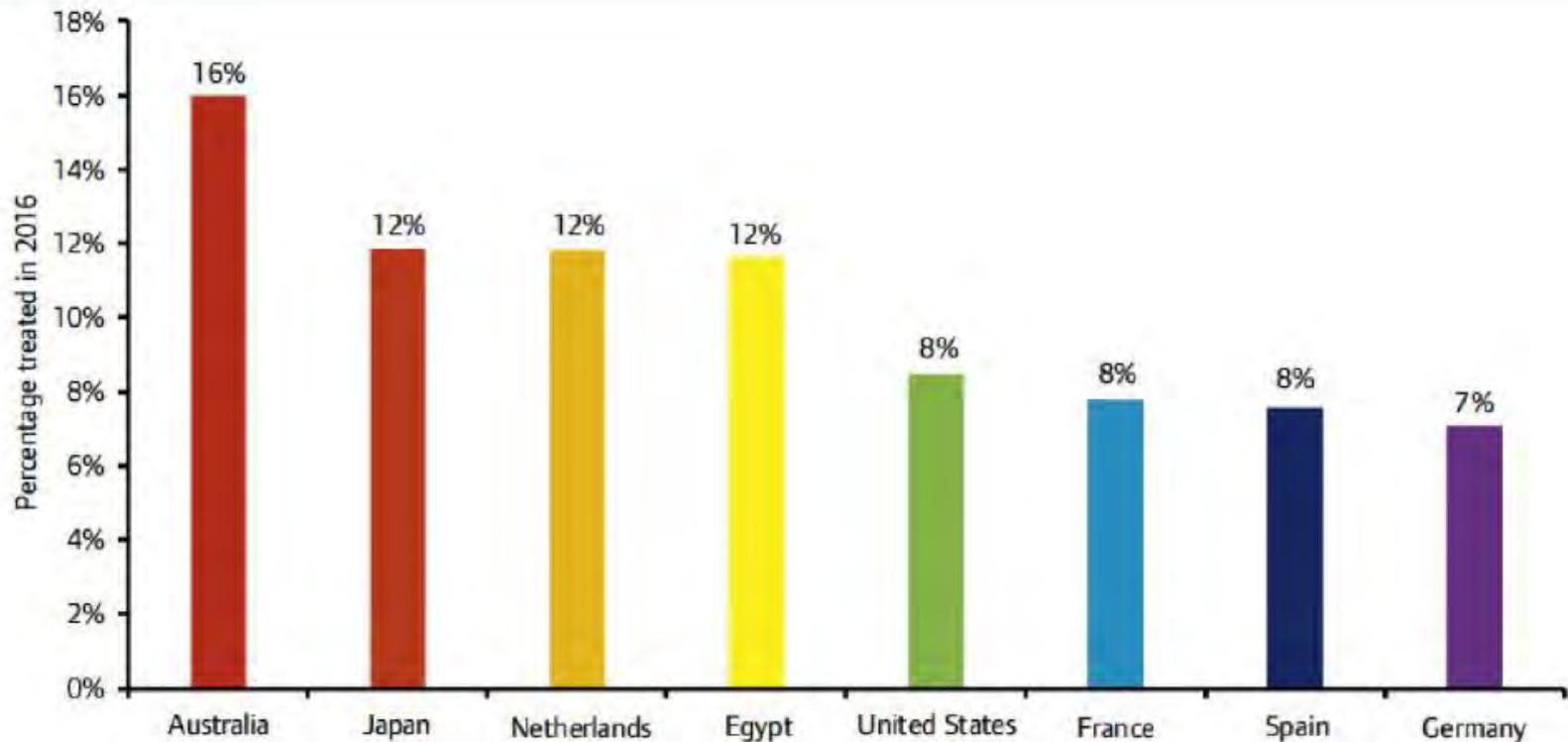
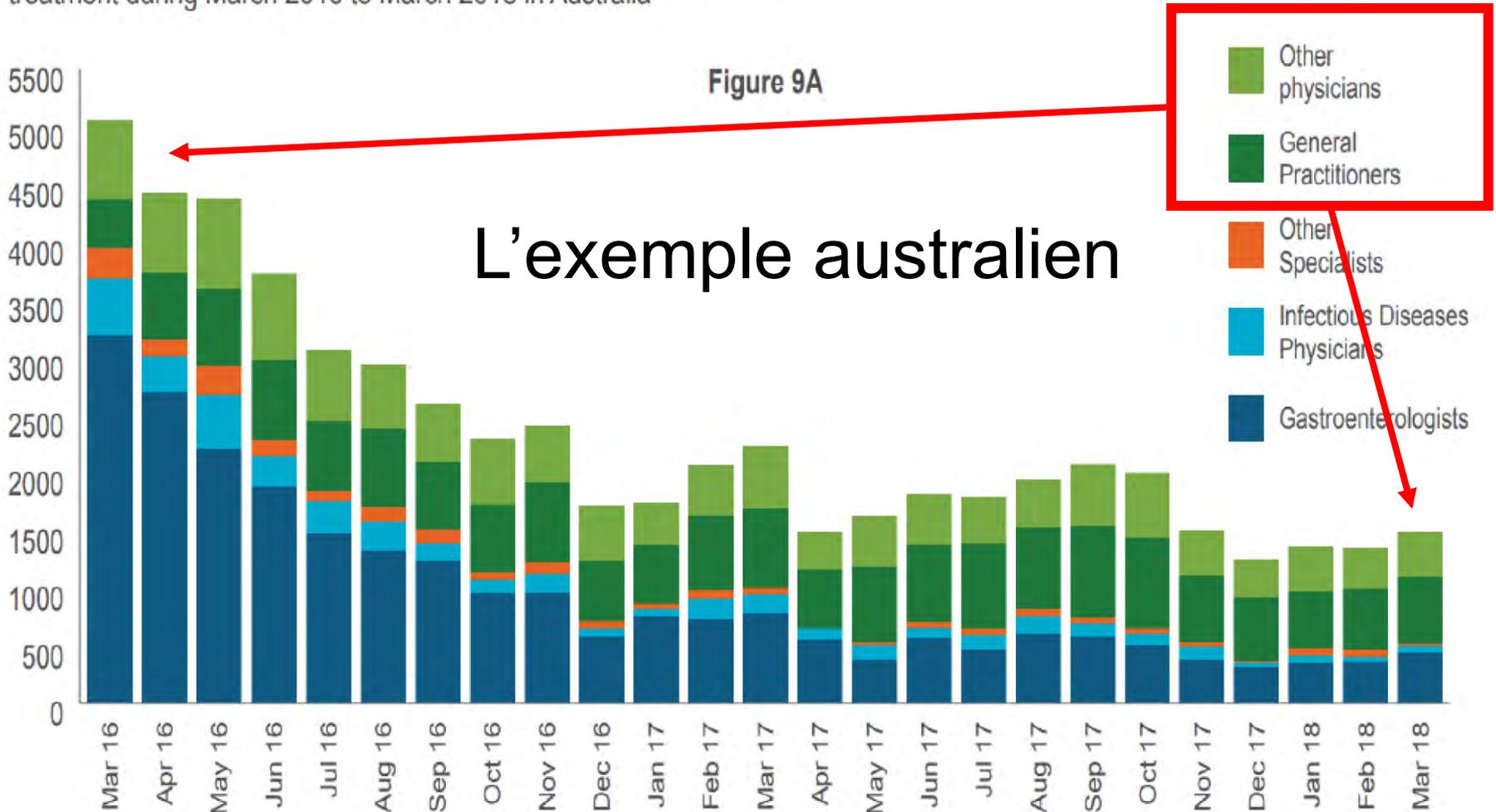


Figure 4. Graph showing the eight countries treating the most people by percentage in 2016. Countries with a viraemic population <1000 (Iceland and Qatar) were excluded from this analysis

Macro-élimination

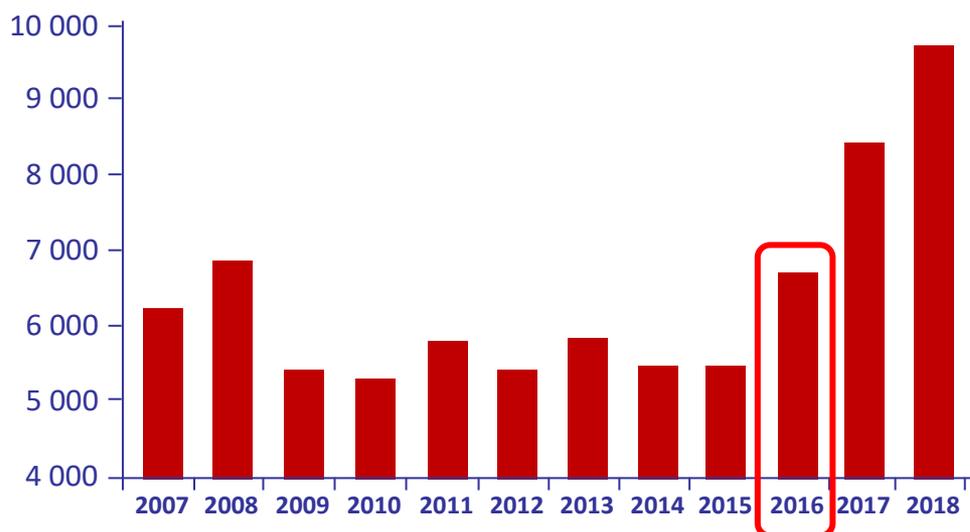
Figure 9: Absolute frequency (A) and relative frequency (B) of prescriber types in each month for individuals initiating DAA treatment during March 2016 to March 2018 in Australia



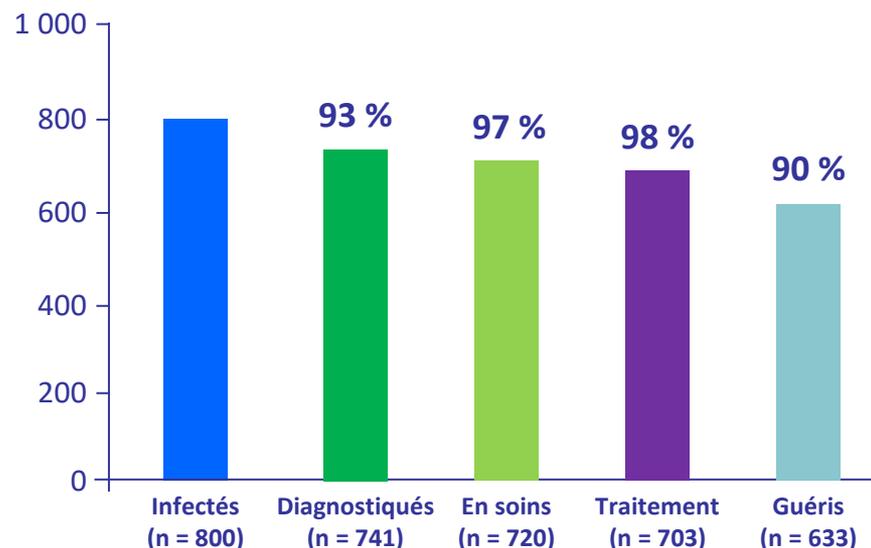
Elimination de l'hépatite C en Islande : c'est fait !

- En 2015, environ 800 à 1 000 personnes (usagers de drogues dans plus de 90 % des cas) étaient infectés en Islande
- Grâce à une politique associant dépistage, traitement et prévention, l'objectif de l'OMS de diminuer l'incidence de l'infection par le VHC de 80 % a été atteint

Nombre de sérologies réalisées par an



Cascade de soins



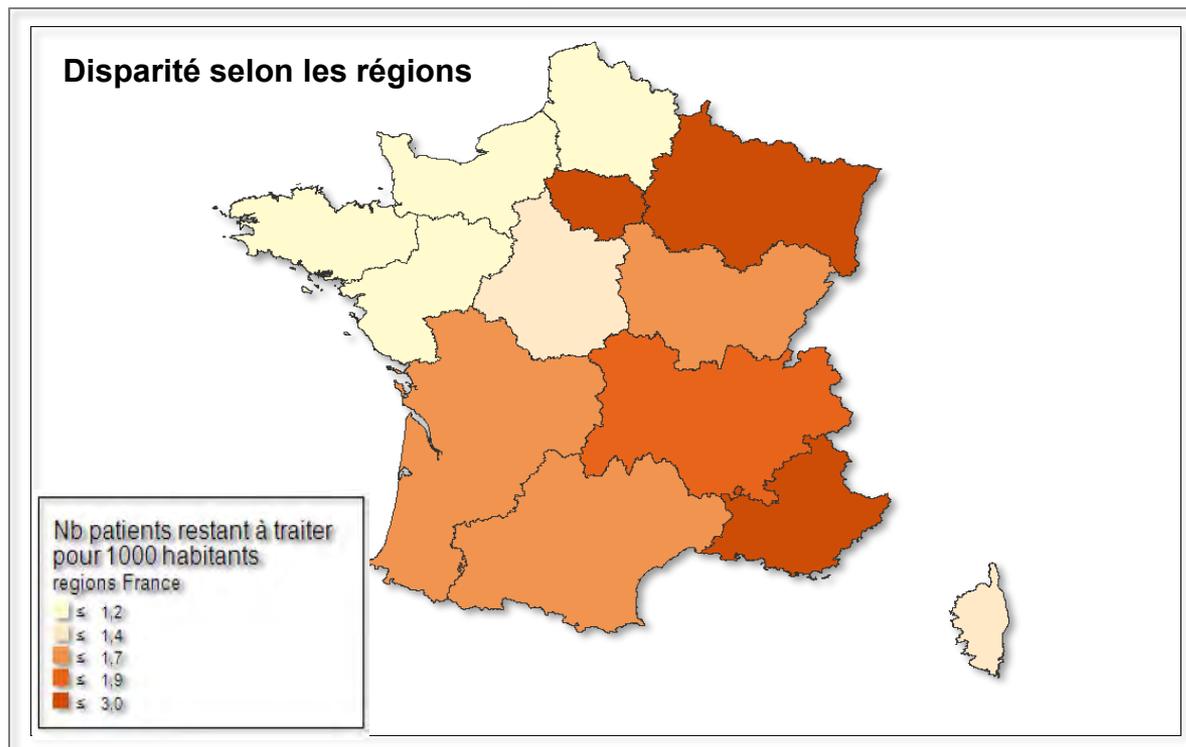
➔ Dans l'histoire de l'hépatite C, l'Islande restera le premier pays à avoir éliminé cette infection de son territoire. Bravo!



THE ROAD TO ELIMINATION BY ~~2030~~

2025

1,8 patients pour 1000 habitants restent à traiter en 2019



Source : Estimation calcul IQVIA selon données publiques > populations considérées : population générale hors transfusés avant 1992, détenus, UDI, migrants précaires rapportés à la population totale de la région

► Disparité selon les populations !

Prévalence
ARN anti
VHC ⁴



0,09%

Pop. Générale



1,0%

Migrants
précaires

Des populations à risque



29,6%

Usagers de drogue par
voie intraveineuse



4,8%

Population Carcérale
(Prévalence Anti-VHC) ⁵

Macro-élimination... oui mais



The impact of COVID-19 on hepatitis elimination

**Chris Wingrove, Lucy Ferrier, Cary James, Su Wang*

www.thelancet.com/gastrohep Vol 5 September 2020

World Hepatitis Alliance (WHA)

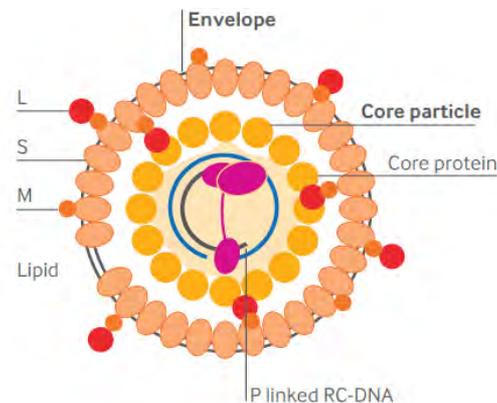
- A 13-question online questionnaire
- From March 30 to May 4, 2020,
- 132 self-selecting individuals responded to the survey from 32 countries across all WHO global regions (USA = 64 (48%) responses)

Results

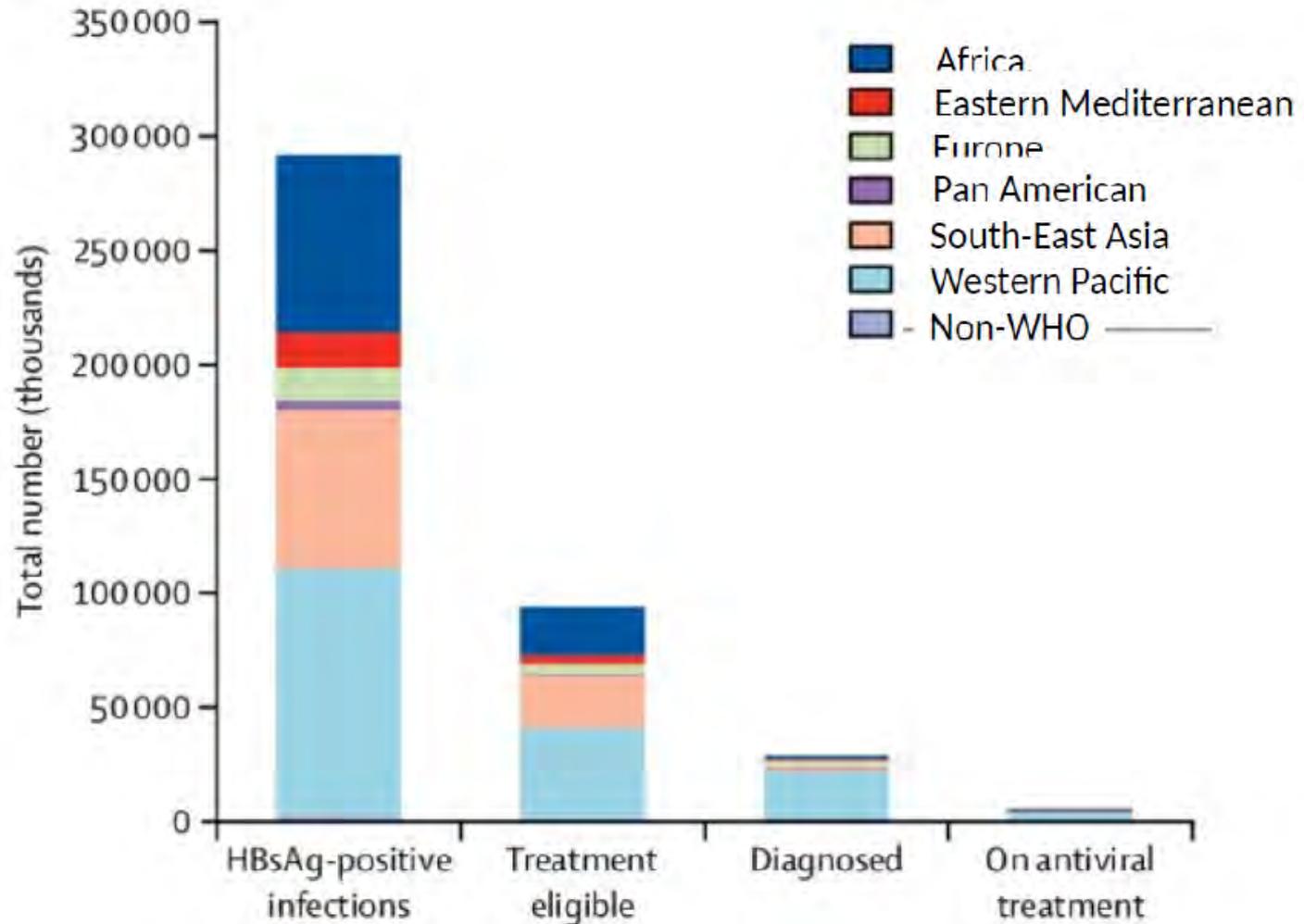
- 47 (**36%**) : people were **able to access viral hepatitis testing**.
- 23 (**34%**) of 68 respondents outside the USA : people on treatment for hepatitis were **unable to access their medications at this time**.
- 39 (**30%**) : **adequate information on COVID-19 had been provided** to people living with viral hepatitis in their country.



L'hépatite B: objectif élimination?

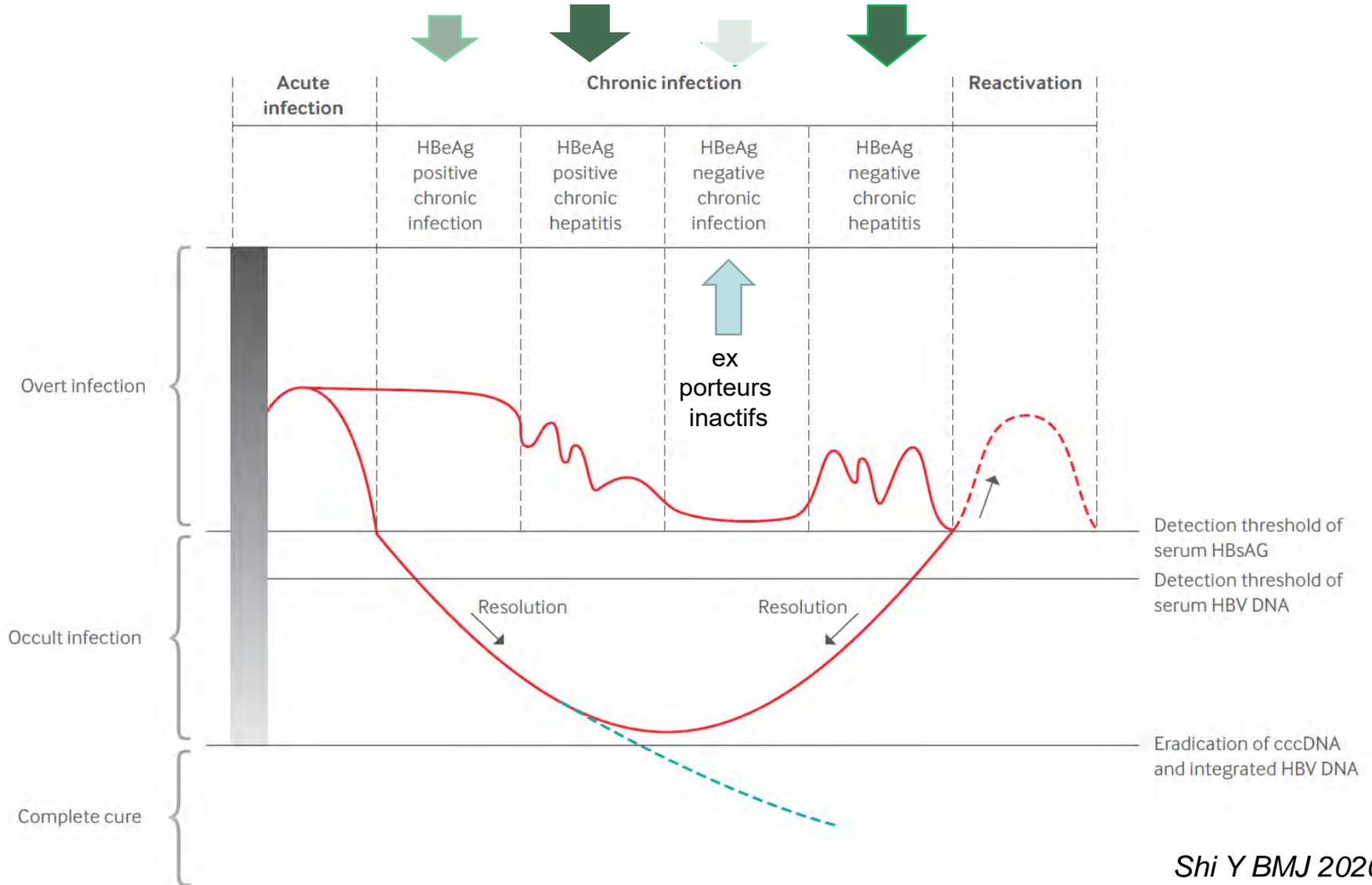


257 millions de personnes AgHBs+ dans le monde

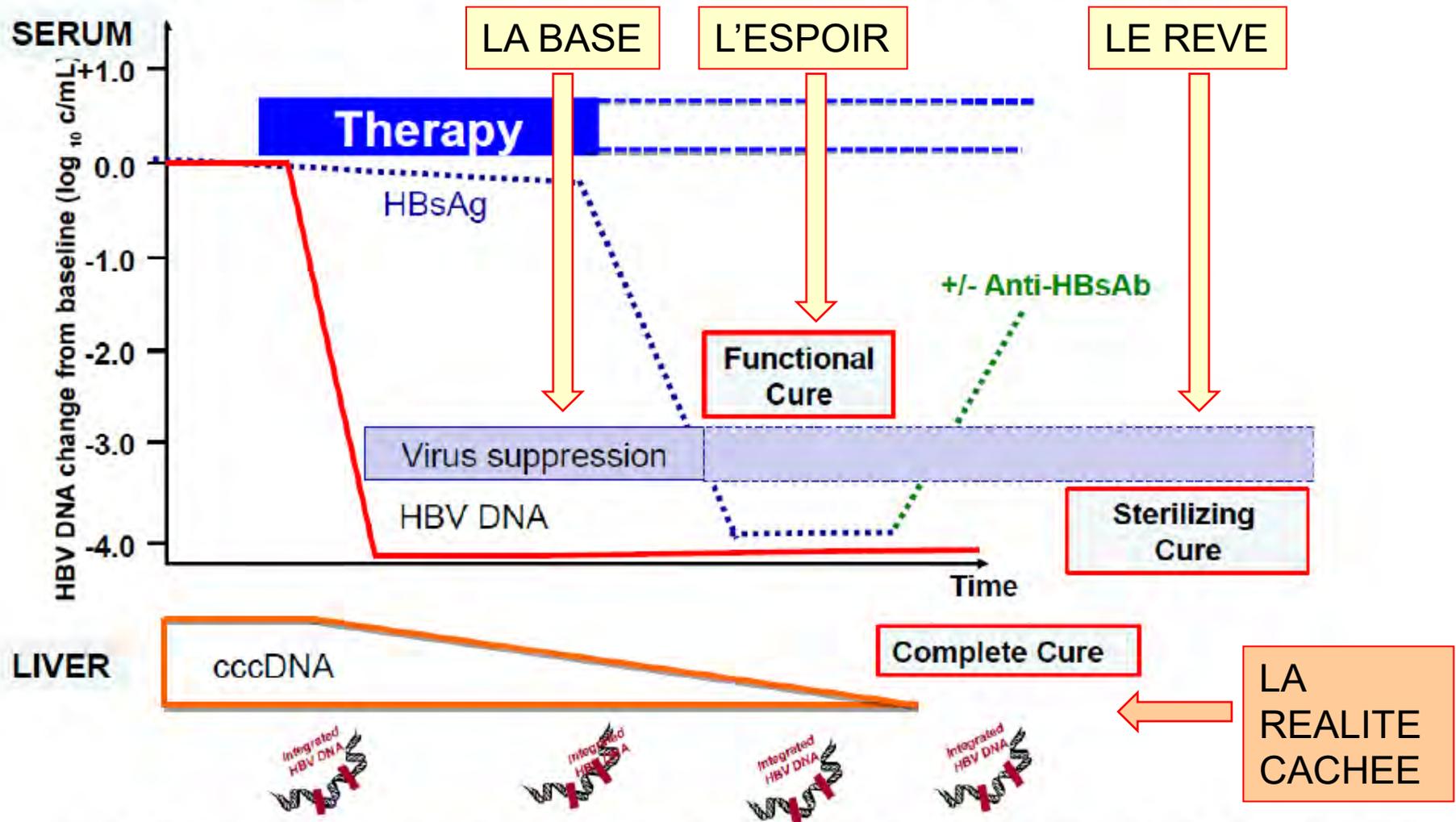


L'hépatite B chronique

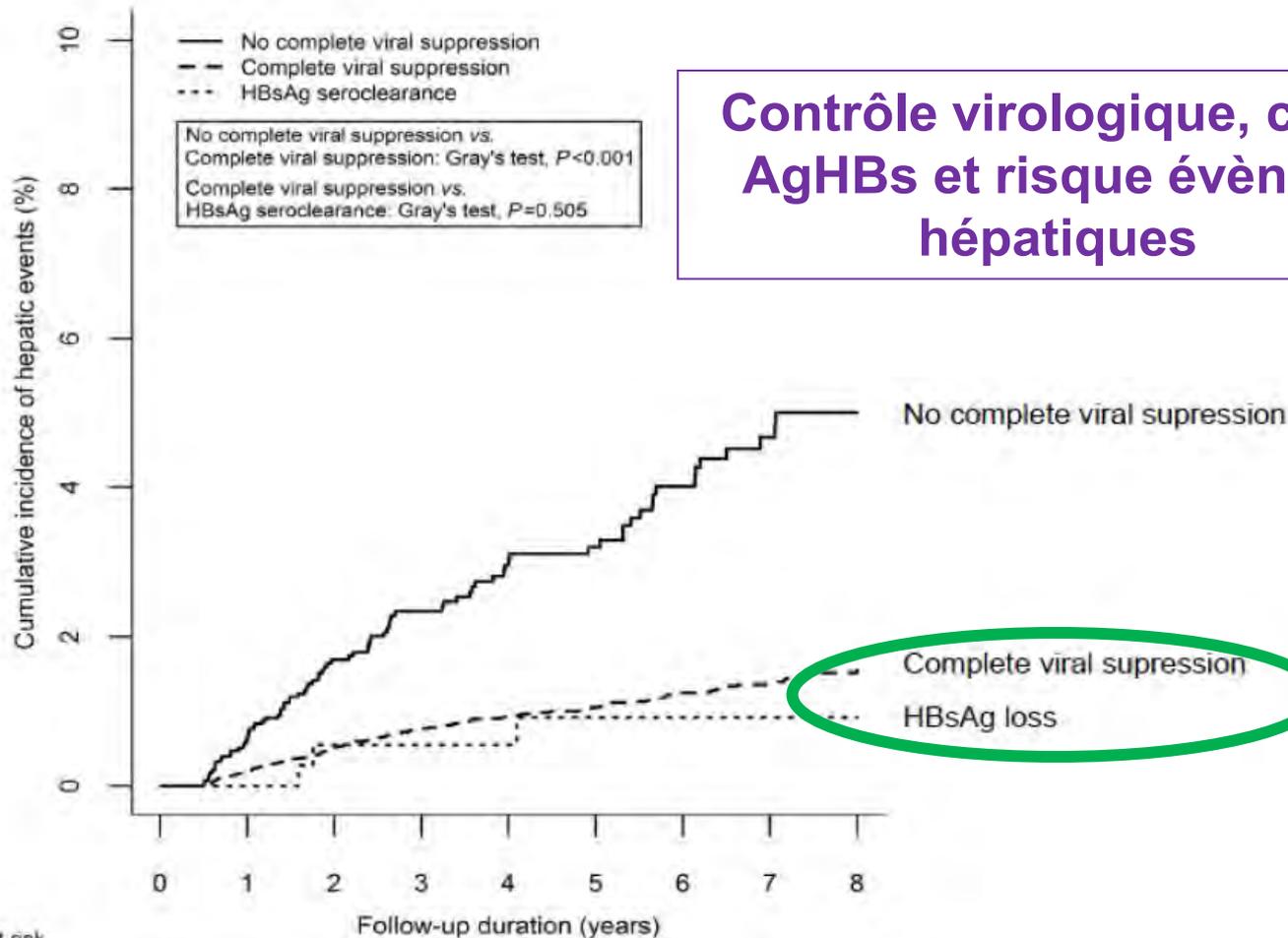
Traitement anti-VHB



Quels biomarqueurs/objectifs thérapeutiques? Pour quels bénéfices?



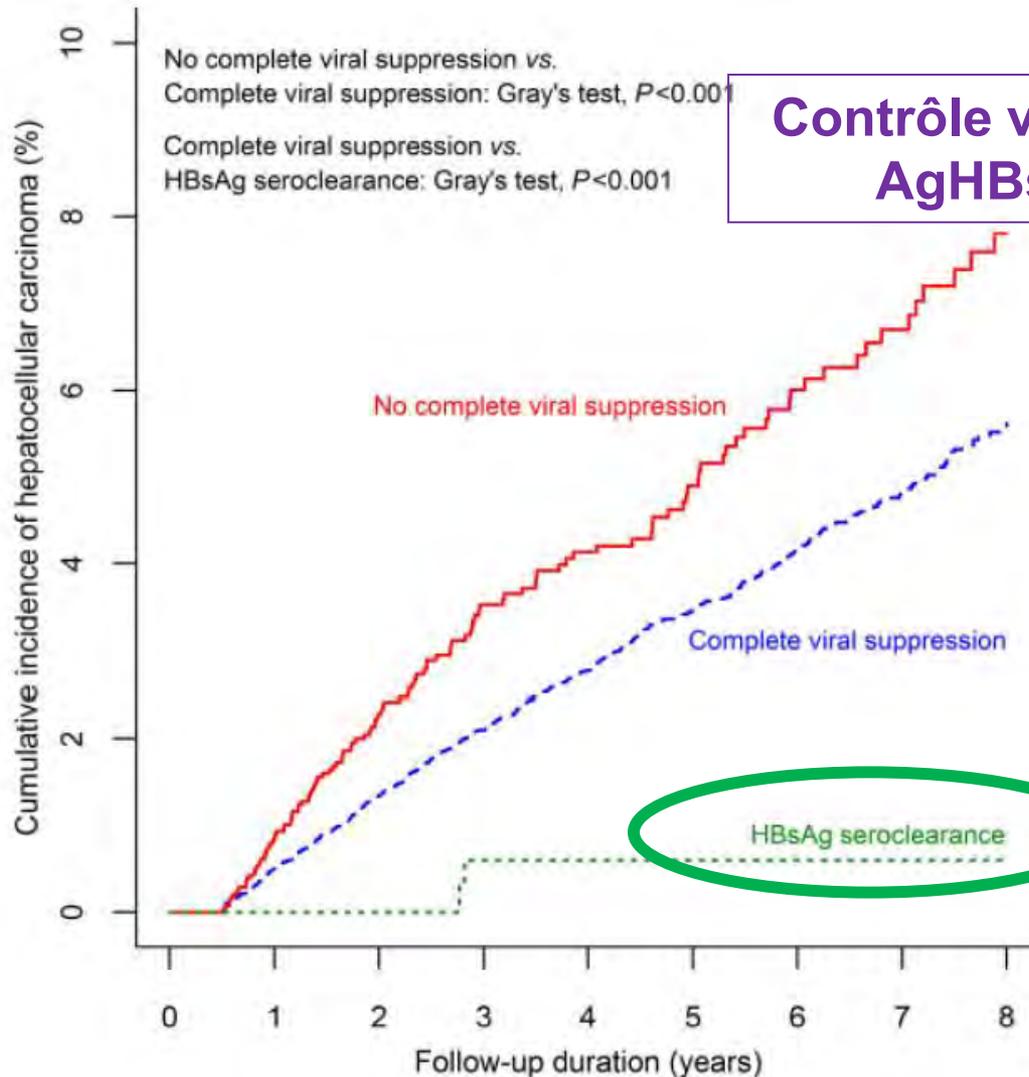
Quels biomarqueurs/objectifs thérapeutiques? **CONTRÔLE VIROLOGIQUE** ou **CLAIRANCE AgHBs**?



Contrôle virologique, clairance
 AgHBs et risque évènements
 hépatiques

Number at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8
No complete viral suppression	2765	2725	2010	1571	1236	1017	759	551	394
Complete viral suppression	17122	17059	15185	12846	10610	8588	6417	4485	2996
HBsAg seroclearance	376	376	353	319	273	230	183	127	80

Quels biomarqueurs/objectifs thérapeutiques? **CONTRÔLE VIROLOGIQUE** ou **CLAIRANCE AgHBs**?



Contrôle virologique, clairance AgHBs et risque HCC

Quels biomarqueurs/objectifs thérapeutiques? **CONTRÔLE VIROLOGIQUE ou CLAIRANCE AgHBs?**

Clairance AgHBs et risque HCC

Endpoint	RR and 95% CI		RR	Lower limit	Upper limit	P-value
	0.5	1.0				
LD (K = 7)			0.28	0.13	0.59	.001
HCC (K = 26)			0.30	0.20	0.44	<.001
LT/Death (K = 13)			0.22	0.13	0.39	<.001
FCE (K = 28)			0.31	0.23	0.43	<.001

Figure 3. Comparison of RRs from individual meta-analyses. FCE, first clinical event; HCC, hepatocellular carcinoma; LD, liver decompensation; LT, liver transplantation; prstnt, hepatitis B surface antigen persistent; P-Y, person-years; RR, rate ratio; srclr, hepatitis B surface antigen seroclearance.

Tous les risques divisés par 3 !

Quels biomarqueurs/objectifs thérapeutiques? CONTRÔLE VIROLOGIQUE ou CLAIRANCE AgHBs?

Facteurs prédictifs clairance AgHBs

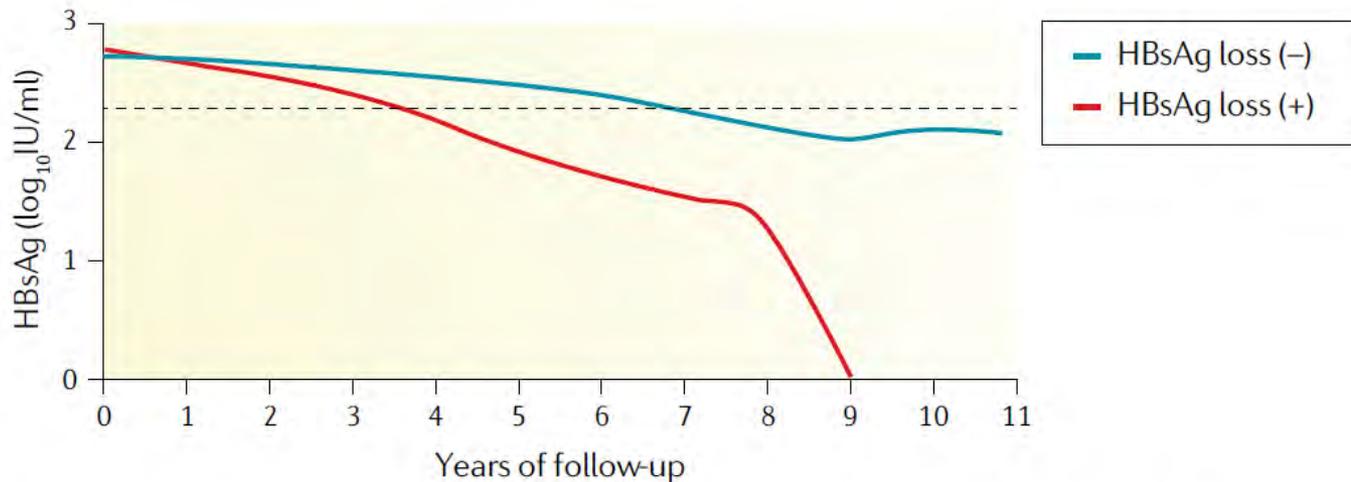


Fig. 3 | **HBsAg kinetics in inactive HBeAg-negative chronic HBV infection.** The serial changes of serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in patients with HBsAg loss (red line) and without HBsAg loss (blue line) during long-term follow-up are shown. Both show gradual decreases of HBsAg over time. The declines tend to accelerate after a level of <200 IU/ml is achieved and, when precipitous HBsAg decline (>1 log₁₀ IU/ml in 2 years or >0.5 log₁₀ IU/ml in 1 year) occurs, leads to HBsAg loss in 1–3 years. The horizontal dashed line indicates a threshold level of 200 IU/ml (2.3 log₁₀ IU/ml). HBeAg, hepatitis B e antigen. Data from REF.²⁷.

Quels biomarqueurs/objectifs thérapeutiques? CONTRÔLE VIROLOGIQUE ou CLAIRANCE AgHBs?

Facteurs prédictifs clairance AgHBs

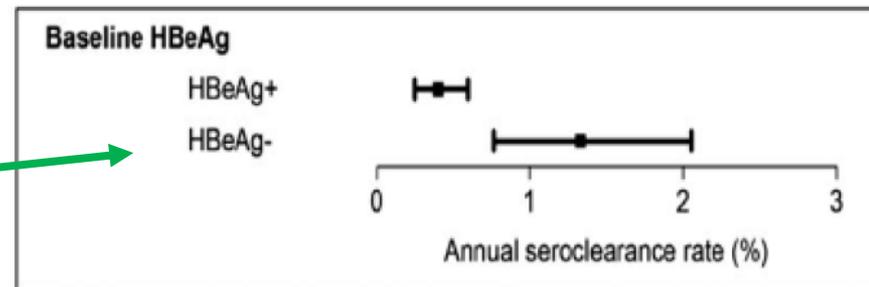
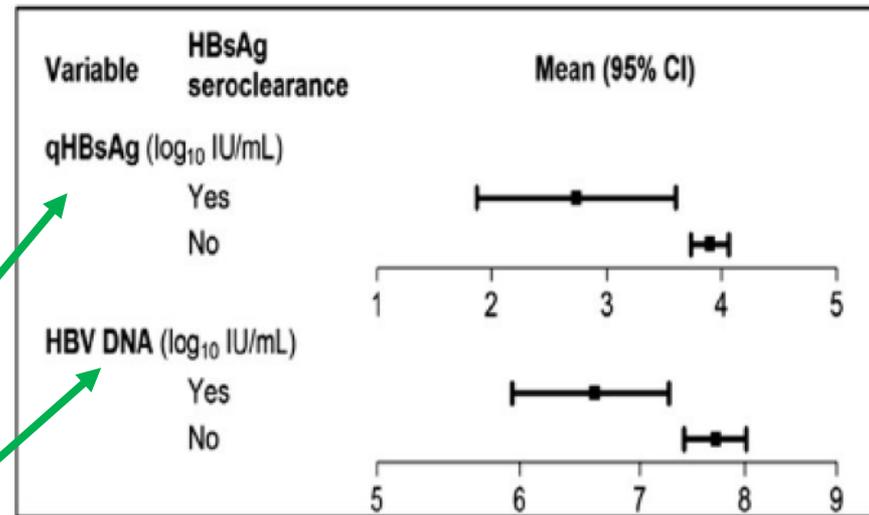
Incidence annuelle
clairance AgHBs:

1,02%
(0,79-1,27)



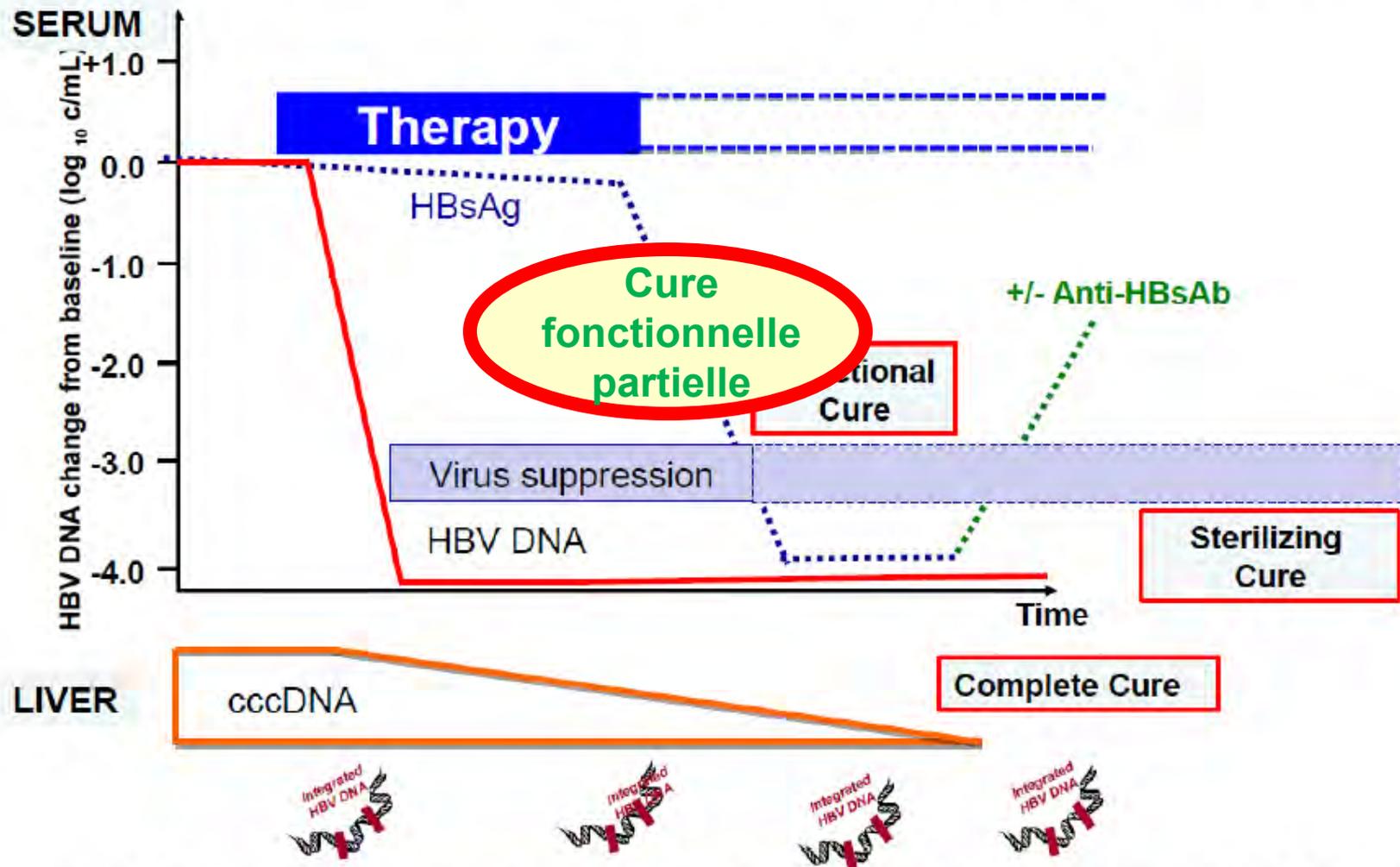
Facteurs prédictifs
positifs =

- qAgHBs bas
- ADN VHB bas
- AgHBe négatif



Quels biomarqueurs/objectifs thérapeutiques?

DOIT ON ATTENDRE LA GUERISON FONCTIONNELLE?



VHB = Arrêter le traitement ?

Si GUERISON FONCTIONNELLE/PARTIELLE

EASL guidelines on NUC cessation

- NAs should be discontinued after confirmed HBsAg loss, with or without anti-HBs seroconversion (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).
- NAs can be discontinued in non-cirrhotic HBeAg-positive CHB patients who achieve stable HBeAg seroconversion and undetectable HBV DNA and who complete at least 12 months of consolidation therapy. Close post-NA monitoring is warranted (Evidence level II-2, grade of recommendation 2).
- Discontinuation of NAs in selected non-cirrhotic HBeAg-negative patients who have achieved long-term (≥ 3 years) virological suppression under NA(s) may be considered if close post-NA monitoring can be guaranteed (Evidence level II-2, grade of recommendation 2).

Perte AgBs
(TOUS)

**Séroconversion HBe
et ADN VHB
indétectable > 12 mois**
(non cirrhotiques AgHBe
positifs)

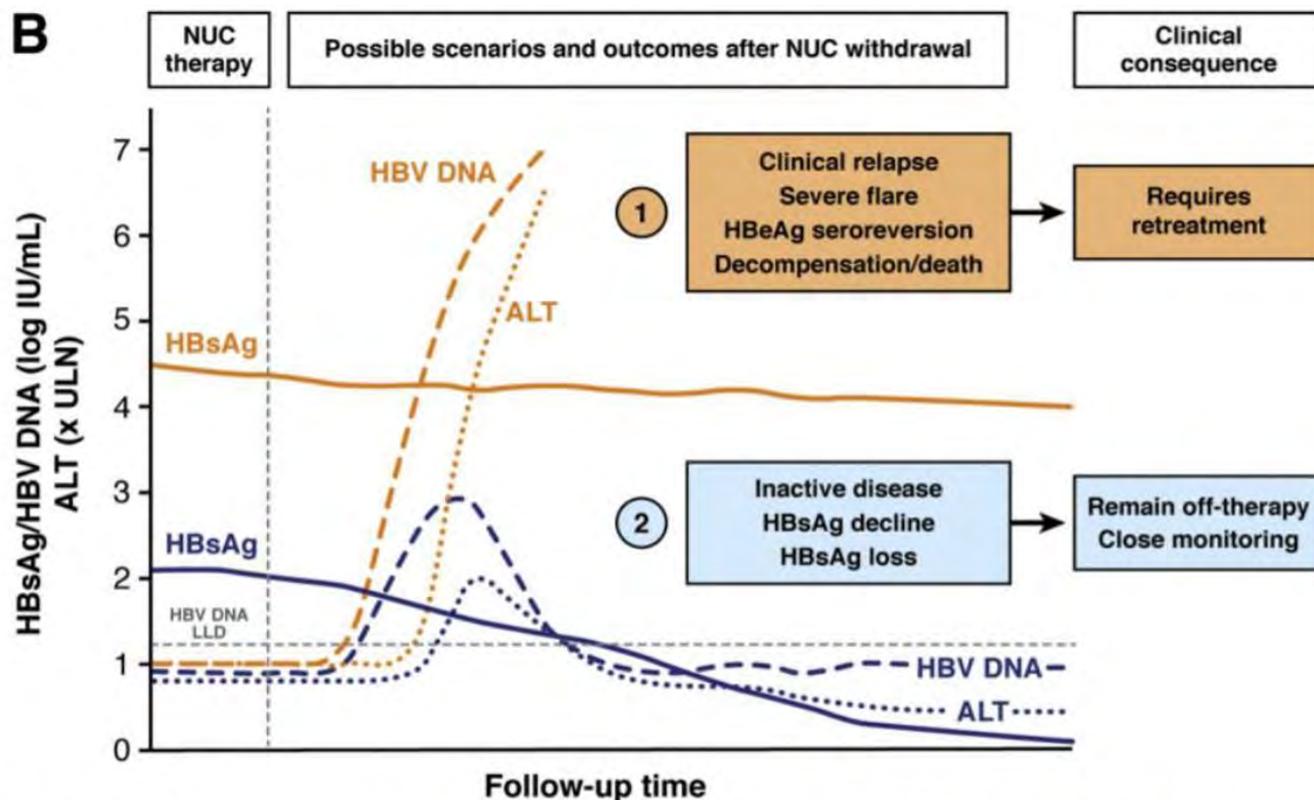
**ADN VHB
indétectable > 3 ans**
(non cirrhotiques AgHBe
negatifs)

VHB = Arrêter le traitement ?

Si GUERISON FONCTIONNELLE/PARTIELLE



En pratique (cohorte canadienne 67 patients)
Application des recommandations



50 à 60%
(extr: 18-72%)

20 à 30%
Perte AgHBs
extr: 0-25%)

Figure 1. Key points in nucleos(t)ide analogue cessation strategy (A) and clinical scenarios after nucleos(t)ide analogue withdrawal in patients with chronic hepatitis B (B).

VHB = Arrêter le traitement ?

Si GUERISON FONCTIONNELLE/PARTIELLE

Facteurs prédictifs potentiels de réponse soutenue après arrêt

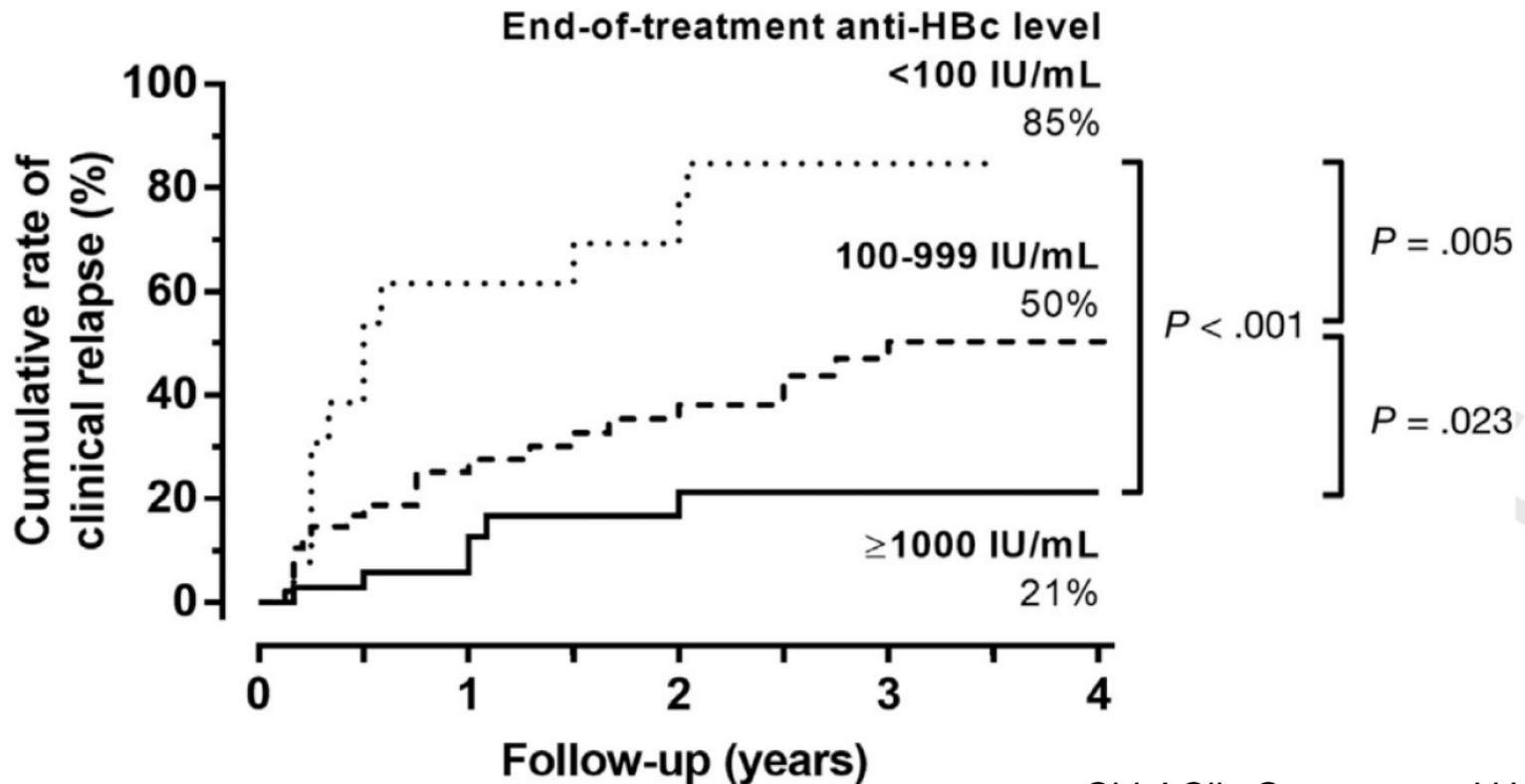
Host Factor	Virus Factor	Treatment Factors
Age	HBV genotype	Treatment or consolidation duration
Genetic and Immune markers	Baseline serum HBV DNA	Time to undetectable serum HBV DNA
	Baseline serum HBsAg	Duration of Viral suppression under Nucs
	HBsAg level at end of therapy	Type of Nucs (ETV vs TDF)
	HBcrAg levels at end of therapy	
	HBV RNA level at end of therapy	

VHB = Arrêter le traitement ?

Si GUERISON FONCTIONNELLE/PARTIELLE

Taux d'anticorps anti-HBc

Taux d'Ac HBc et risque rechute à l'arrêt du traitement



Quels nouveaux objectifs thérapeutiques?

AUTOUR DE LA GUERISON FONCTIONNELLE

EN
« AVAL »

EN
« AMONT »



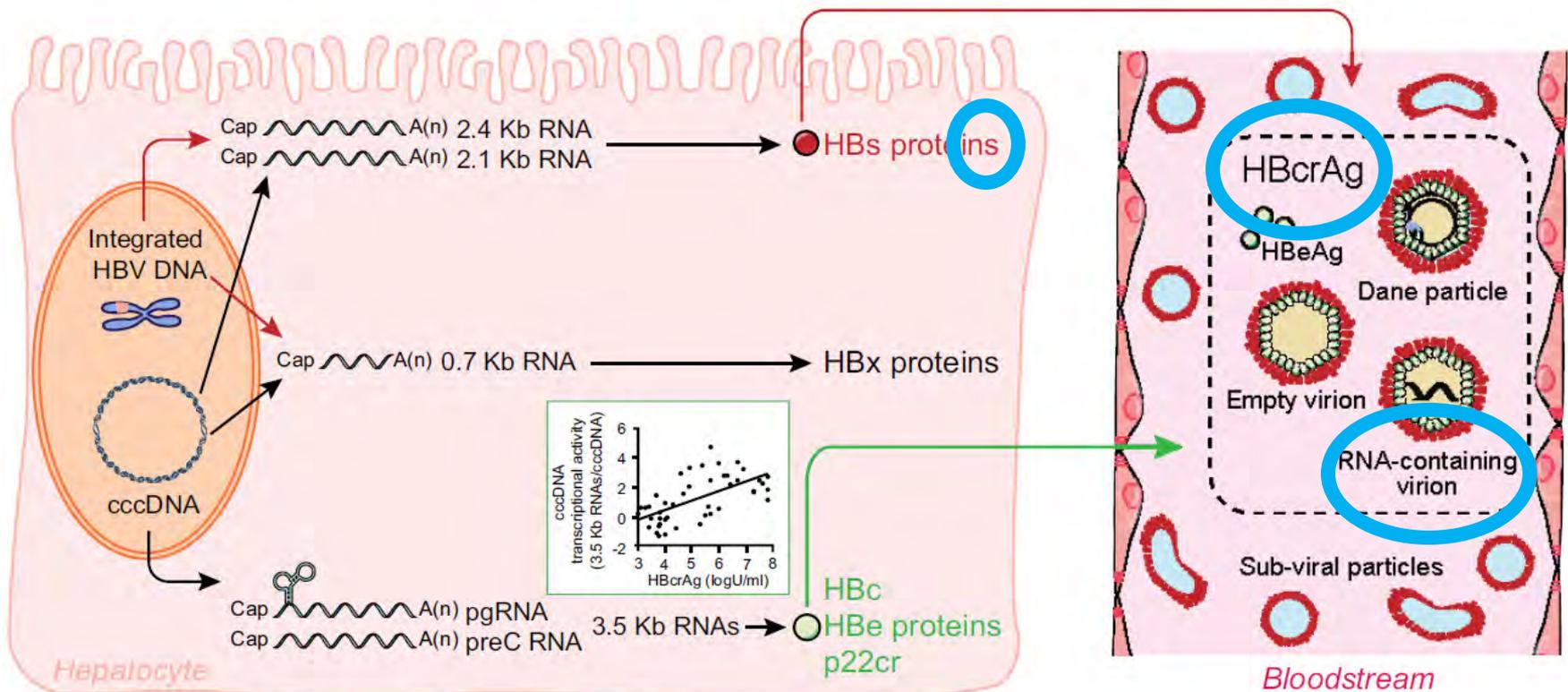
Table 1. 'Cures' in HBV and their definitions.^{1,2}

	Sterilising 'cure'	Idealistic functional 'cure'	Realistic functional 'cure'	Attainable partial functional 'cure'
Clinical scenario	Never infected	Recovery after acute HBV	Chronic HBV with HBsAg loss	Inactive carrier off treatment
HBsAg	Negative	Negative	Negative	Positive
Anti-HBs	Negative/Positive	Positive	Positive/negative	Negative
HBeAg	Negative	Negative	Negative	Negative
Serum HBV DNA	Not detected	Not detected	Not detected	Low level or not detected
Hepatic cccDNA, transcription	Not detected Not active	Detected Not active	Detected Not active	Detected Low level
Integrated HBV DNA	Not detected	Detected?	Detected	Detected
Liver disease	None	None	Inactive, fibrosis regress over time	Inactive
Risk of HCC	Not increased	Not increased	Declines with time	Risk lower vs. active hepatitis

Anti-HBs, antibody to HBsAg; cccDNA, covalently closed circular DNA; HCC, hepatocellular carcinoma.

Quels nouveaux objectifs thérapeutiques?

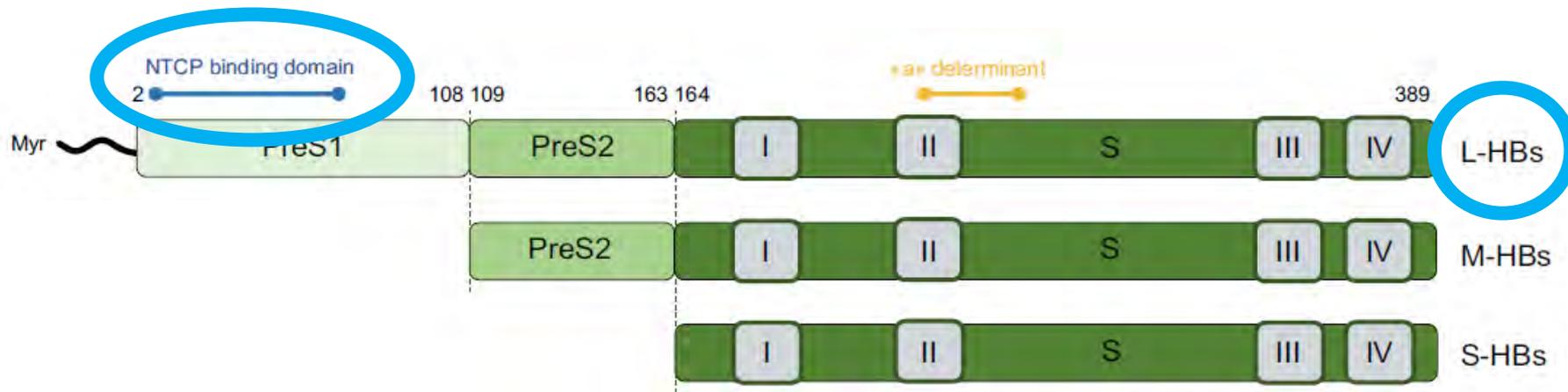
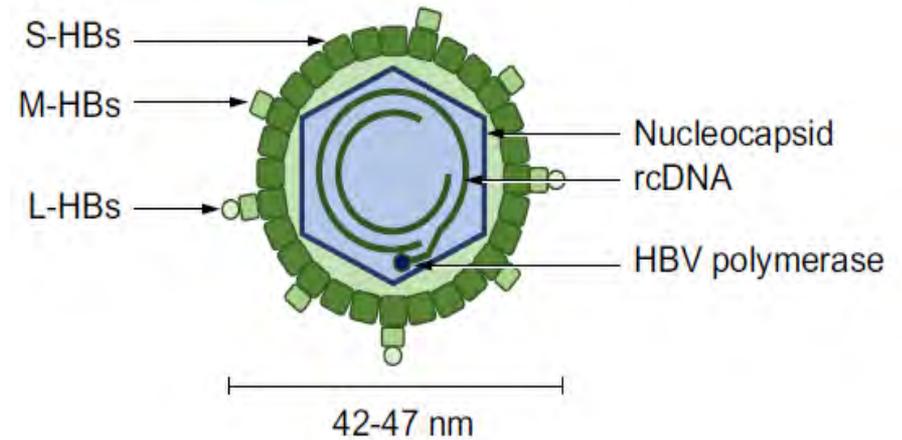
AUTOUR DE LA GUERISON FONCTIONNELLE



Quels nouveaux objectifs thérapeutiques?

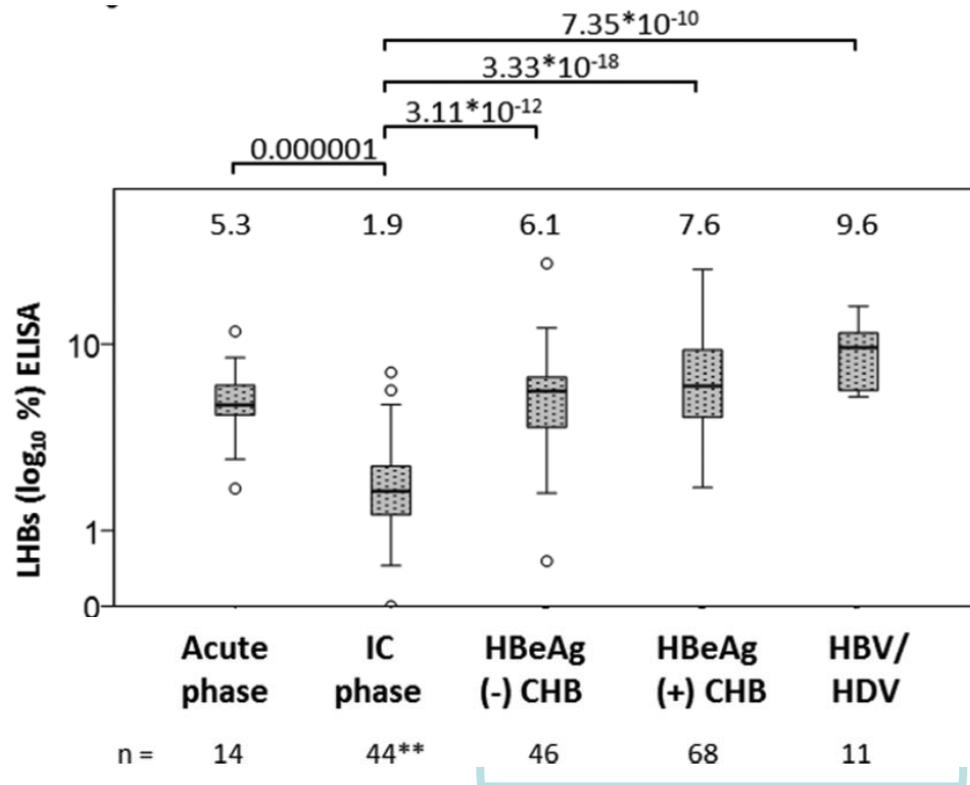
AUTOUR DE LA GUERISON FONCTIONNELLE

« les » Ag HBs



Quels nouveaux objectifs thérapeutiques?

AUTOUR DE LA GUERISON FONCTIONNELLE

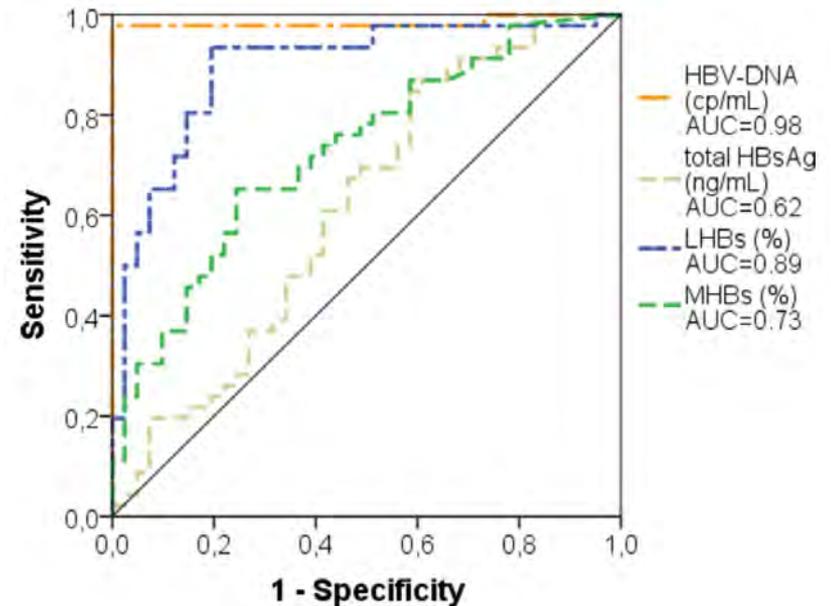


Porteurs inactifs

(= infection chronique AgHBe-)

Hépatite chronique

Large AgHBs

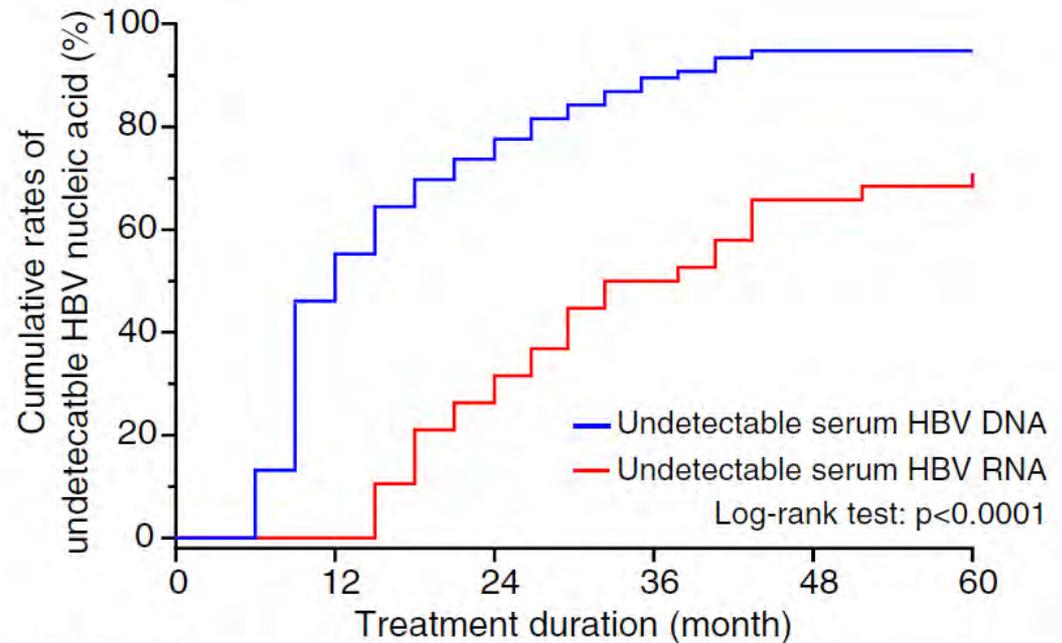
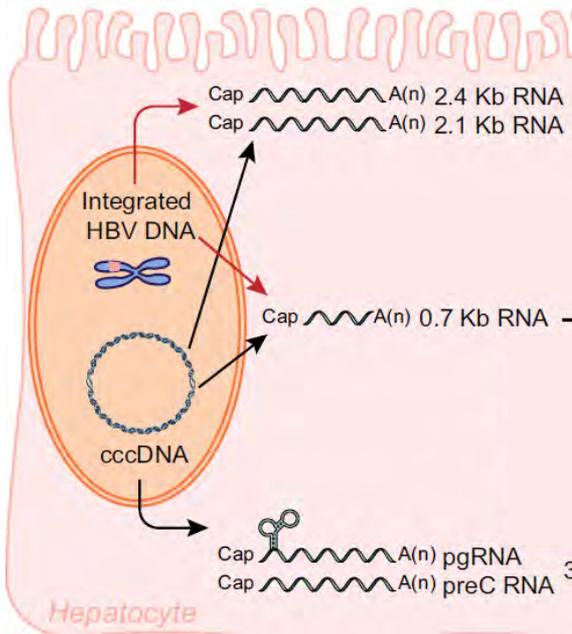


**Corrélation avec
infection chronique
AgHBe neg**

Quels nouveaux objectifs thérapeutiques?

AUTOUR DE LA GUERISON FONCTIONNELLE

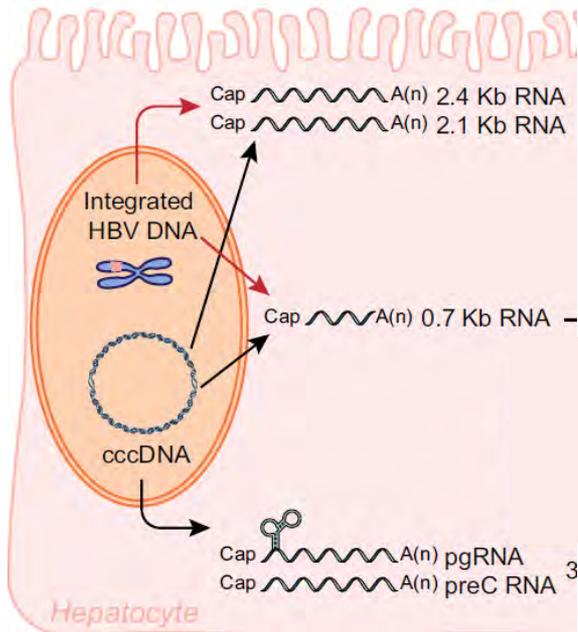
ARN VHB



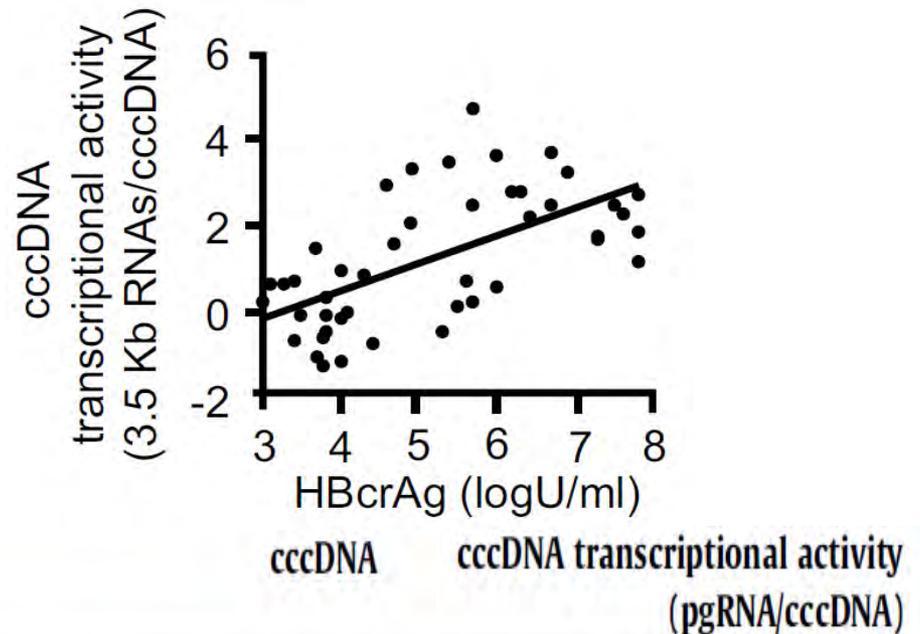
	0	12	24	36	48	60
Number of patients:	76	76	76	49	42	34
Cummulative rate of patients (%)						
Undetectable HBV DNA:	0.00	55.26	77.63	89.47	94.73	94.73
Undetectable HBV RNA:	0.00	0.00	31.57	50.00	65.78	71.05

Quels nouveaux objectifs thérapeutiques? AUTOUR DE LA GUERISON FONCTIONNELLE

Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg)



tHBV-DNA



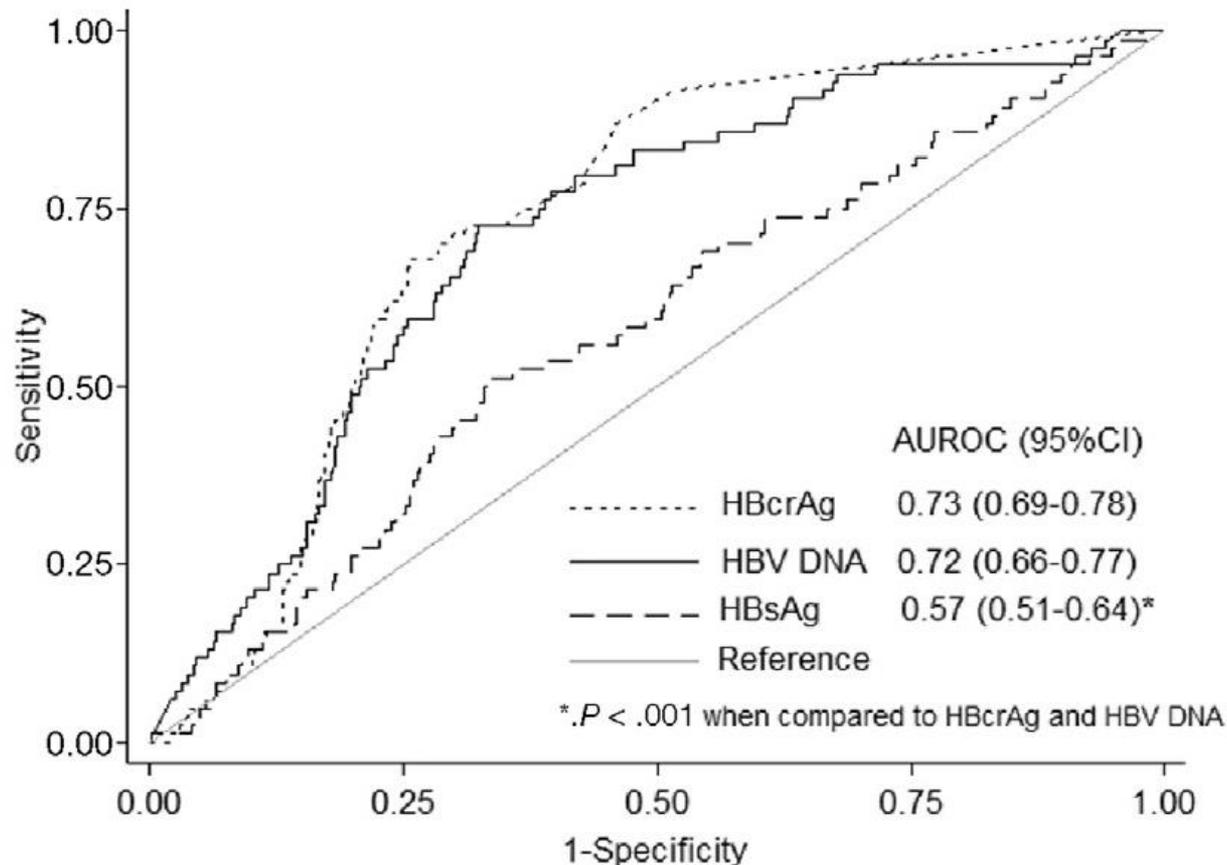
ALL¹

HBcrAg	$R = 0.85; p < 0.0001$	$R = 0.74; p < 0.0001$	$R = 0.52; p < 0.0001$
qHBsAg	$R = 0.38; p = 0.003$	$R = 0.26; p = 0.044$	$R = 0.29; p = 0.023$
Serum HBV DNA	$R = 0.78; p < 0.0001$	$R = 0.57; p < 0.0001$	$R = 0.25; p = 0.015$

Quels nouveaux objectifs thérapeutiques?

AUTOUR DE LA GUERISON FONCTIONNELLE

Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg)



**Valeur
prédictive
HCC à 10
ans
(cohorte 2666
personnes)**

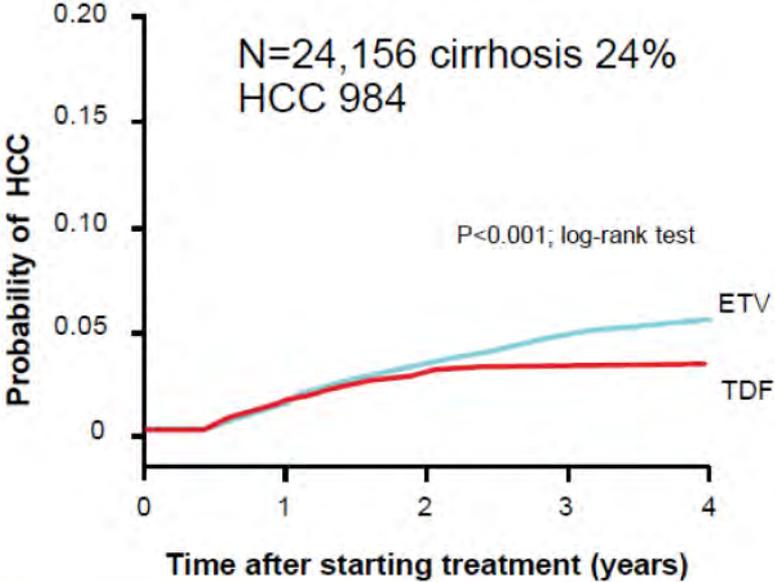
Quel traitement: TDF > ETV?



Risque HCC

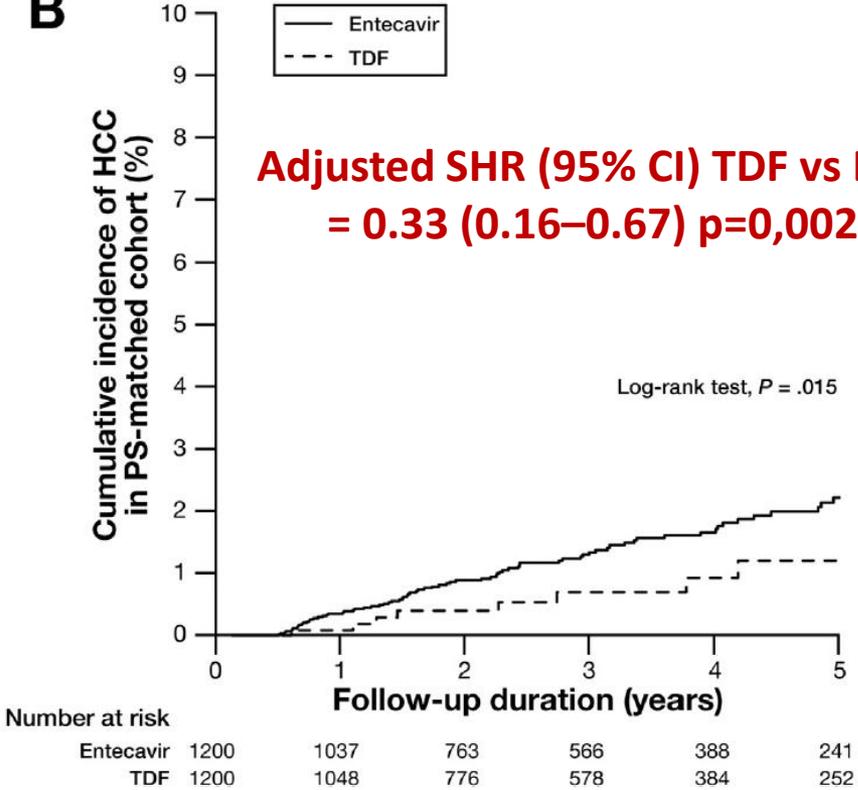


Nationwide cohort



	Events n	Events/100 patient-years	HR	P-value
ETV	567	1.07	Reference	<0.001
TDF	350	0.66	0.62 (0.54-0.70)	

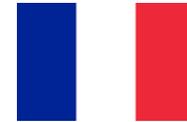
B



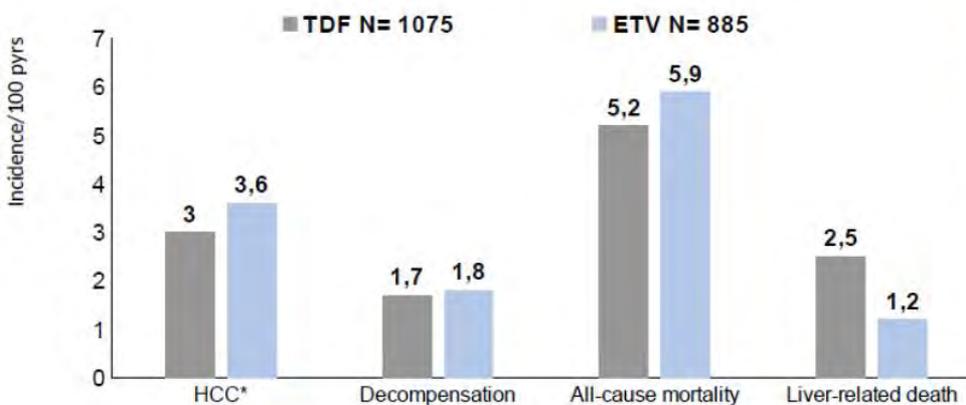
Quel traitement: TDF = ETV?

ANRS HC022 HEPATHER

1960 patients traités en moyenne 45 mois



Event Incidence Rates



*Cases of HCC: 12/4039 in TDF group; 12/3345 in ETV group

Hazard Ratio (TDF vs ETV)

	Multivariate** HR (95% CI)	IPW HR (95% CI)
HCC	1.1 (0.5-2.5)	1.1 (0.5-2.4)
Decompensation	1.1 (0.4-2.7)	0.8 (0.4-1.8)
All-cause mortality	1.1 (0.6-1.9)	1.2 (0.7-1.9)
Liver-related death	1.3 (0.6-2.8)	1.5 (0.8-3.0)

**adjusted for: age, gender, geographic origin, prior cirrhosis decompensation, fibrosis score, ALT, AST, platelet count, prothrombin time, diabetes, arterial hypertension, time from first treatment, time from start of treatment

Quel traitement: TDF > ETV?

Effects of Tenofovir vs Entecavir on Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2020; ■■■■

Won-Mi

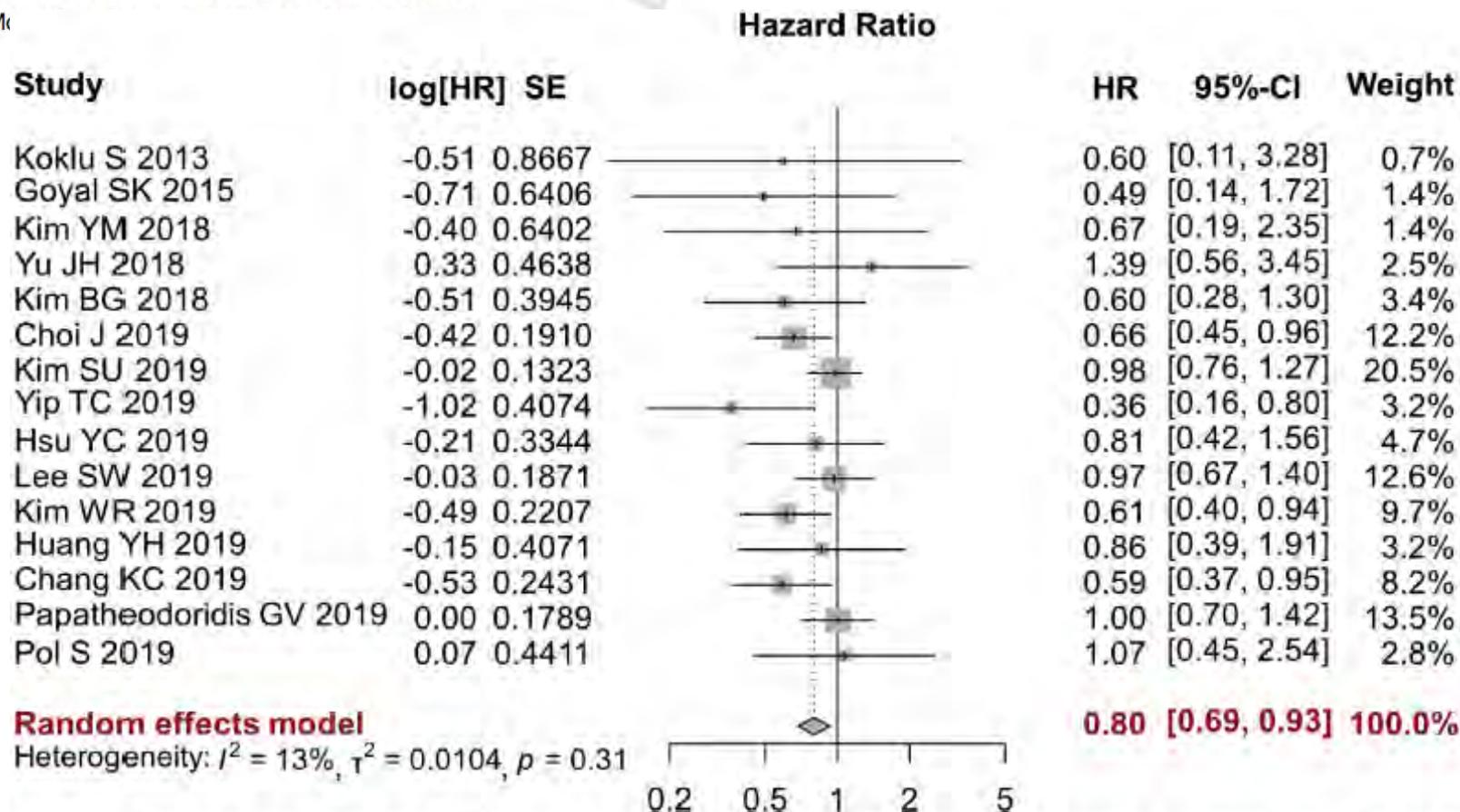


Figure 1. Pooled hazard ratio for hepatocellular carcinoma incidence between tenofovir disoproxil fumarate and entecavir treatment in chronic hepatitis B patients. HR, hazard ratio.

Quel traitement: ETV + PEG-IFN?

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

2020



Entecavir Plus Pegylated Interferon and Sequential Hepatitis B Virus Vaccination Increases Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance: A Randomized Controlled Proof-of-Concept Study

Jeong-Hoon Lee, Yun Bin Lee, Eun Ju Cho, Su Jong Yu, Jung-Hwan Yoon, and Yoon Jun Kim

Clairance
AgHBs à
S100

Week: 0 4 8 12 28 48 52 56 60 76 100

Entecavir

E + sVIP group
(n = 37)

Peg-IFN alfa-2a: once a week for 48 wk

HBV vaccination: at wk 52, 56, 60, and 76



16,2%

Entecavir

E + cVIP group
(n = 37)

Peg-IFN alfa-2a: once a week for 48 wk

HBV vaccination: at wk 4, 8, 12, and 28



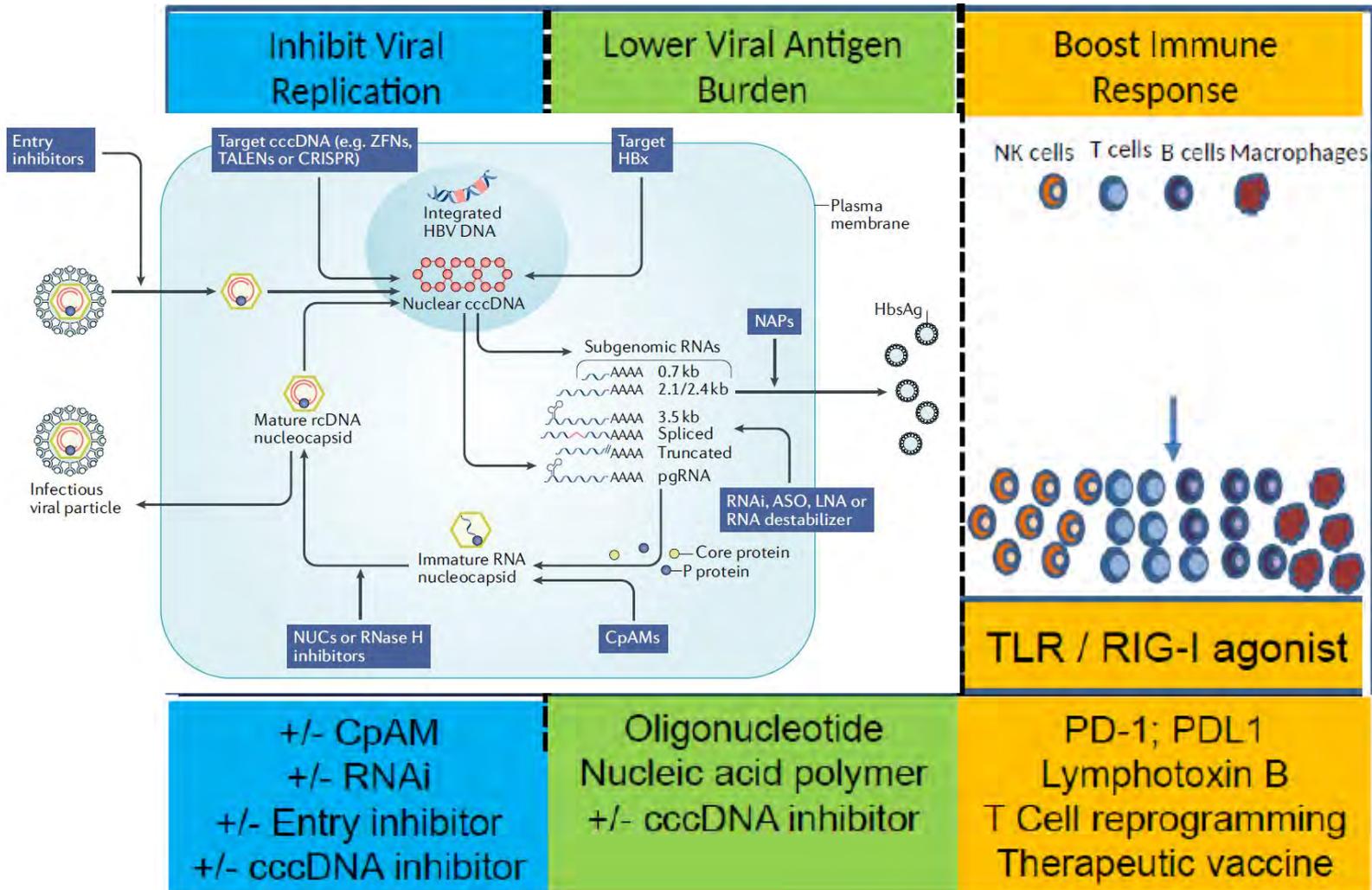
5,4%

Control group
(n = 37)

Entecavir

0%

Nouveaux concepts thérapeutiques



Zoulim F

Nouveaux concepts thérapeutiques

Compound	Phase of development	Comments / Data
HBV entry inhibitors		
NTCP inhibitor, Mycludex B (Myr Pharmaceuticals)	Phase III (Hepatitis D) Phase I/II (Hepatitis B)	Strong effect on serum HDV RNA levels, induced ALT normalisation under monotherapy. ¹¹¹
Cyclosporine analogues	Preclinical	Several cyclosporine derivatives inhibited HBV infection with a sub-micromolar IC ₅₀ with no inhibition of bile acid uptake. ¹¹²
Targeting cccDNA (Destabiliser, epigenetic regulators, endonucleases)		
cccDNA destabiliser, ccc_R08 (Roche)	Preclinical	First-in-class orally available HBV cccDNA destabiliser achieved sustained HBsAg and HBV DNA suppression in a mouse model. ⁶⁴
Targeted endonuclease, CRISPR/CAS9	Preclinical	Cleavage of cccDNA by Cas9 showed reduction in both cccDNA and other parameters of viral gene expression and replication <i>in vitro</i> ⁶⁵
Targeting HBx		
CRV431 (ContraVir)	Phase I	Cyclophilin inhibitor that prevents Cyclophilin A-HBx complex formation and HBV replication. ¹¹³
Nitazoxanide (Romark)	Phase II	First-in-class thiazolide originally developed as antiprotozoal agent. Inhibits HBV transcription from cccDNA by targeting the HBx-DDB1 interaction. ⁷⁰ A pilot trial showed antiviral efficacy. ¹¹⁴
Inhibition of gene expression / gene silencing		
<i>Antisense oligonucleotides and locked nucleic acids</i>		
GSK3389404 (GlaxoSmith Kline)	Phase II	Methoxyethyl antisense oligonucleotide conjugated to N-acetylgalactosamine moieties. Acceptable safety and pharmacokinetic profile in phase I. ⁷²
Locked nucleic acid platform-based single-stranded oligonucleotides (Roche)	Preclinical	Liver-targeted, single-stranded oligonucleotide therapeutics based on the locked
<i>RNA interference</i>		
ARC-520 (Arrowhead)	Development discontinued	
JNJ-3989 (Janssen) formerly ARO-HBV-1001 (Arrowhead)	Phase I/II	
AB-729 (Arbutus)	Preclinical	
ALN-HBV (Alnylam)	Preclinical	Profound and durable HBsAg silencing <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> . ¹¹⁶
<i>Targeting the viral RNA post-transcriptional regulatory element</i>		
Dihydroquinolinizone compounds	Preclinical	Specific blockage of the production of HBV DNA and viral antigens. ^{74,75,117}
RG7834 (Roche)		
AB-452 (Arbutus)		
Core protein (Capsid) assembly modulators (CpAMs)		
NVR 3-778 (Novira, Janssen Pharmaceutica)	Development discontinued	First in-class CpAM showed reduction of HBV DNA and HBV RNA, greater effect in combination with PEG-IFN. ⁷⁹
ABI-H0731 (Assembly Bioscience)	Phase IIa	CpAMs showed high antiviral efficacy in phase I and IIa studies with >2 log decline of HBV DNA. HBV RNA decline is stronger with CpAM (ABI-H0731) compared to NA therapy. ¹¹⁸⁻¹²⁴
RO7049389 (Roche)	Phase II	
JNJ-56136379 (Janssen)	Phase II	
AB-506 (Arbutus)	Phase I	
ABI-H2158 (Assembly Bioscience)	Phase I	
GLS4JHS (Jilin University)	Phase I/II	
EDP-514 (Enanta)	Preclinical	
GLP-26 (Emory University)	Preclinical	
ABI-H3733 (Assembly Bioscience)	Preclinical	
HBsAg release inhibitors		
Nucleic acid polymers (REP compound series) (Replicor)	Phase II	Small studies with REP compounds (i.v. application) in combination with TDF and PEG-IFN in HBV mono-infected and HBV/HDV co-infected patients show strong HBsAg decline. ^{81,82}

30 molécules en voie d'évaluation
>10 en phases cliniques

Prévention transmission mère enfant

Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis

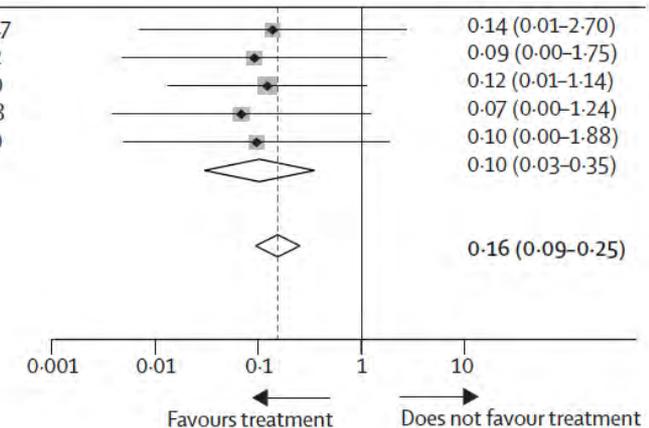
Lancet Infect Dis 2020

Anna L Funk, Ying Lu, Kyoko Yoshida, Tianshuo Zhao, Pauline Boucheron, Judith van Holten, Roger Chou, Marc Bulterys, Yusuke Shimakawa

A	Country	Treatment start, gestational weeks	Treatment end, weeks post partum	Treated group (n/N)	Control group (n/N)	Odds ratio (95% CI)
Jourdain et al (2018) ^{14*}	Thailand	26-29	8	0/149	3/147	0.14 (0.01-2.70)
Lin et al (2018) ^{24†}	China	24	4	0/58	4/52	0.09 (0.00-1.75)
Liu et al (2017) ²⁶	China	28-30	0	1/20	6/20	0.12 (0.01-1.14)
Pan et al (2016) ¹³	China	30-32	4	0/92	6/88	0.07 (0.00-1.24)
Yu (2018) ²⁷	China	24	4	0/30	4/30	0.10 (0.00-1.88)
Subtotal ($I^2=0.0\%$, $p=0.997$)						0.10 (0.03-0.35)

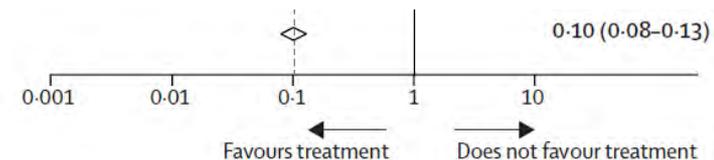
Overall randomised controlled trials and non-randomised studies of interventions ($I^2=0.0\%$, $p=0.972$)

Essais randomisés
OR= 0,16

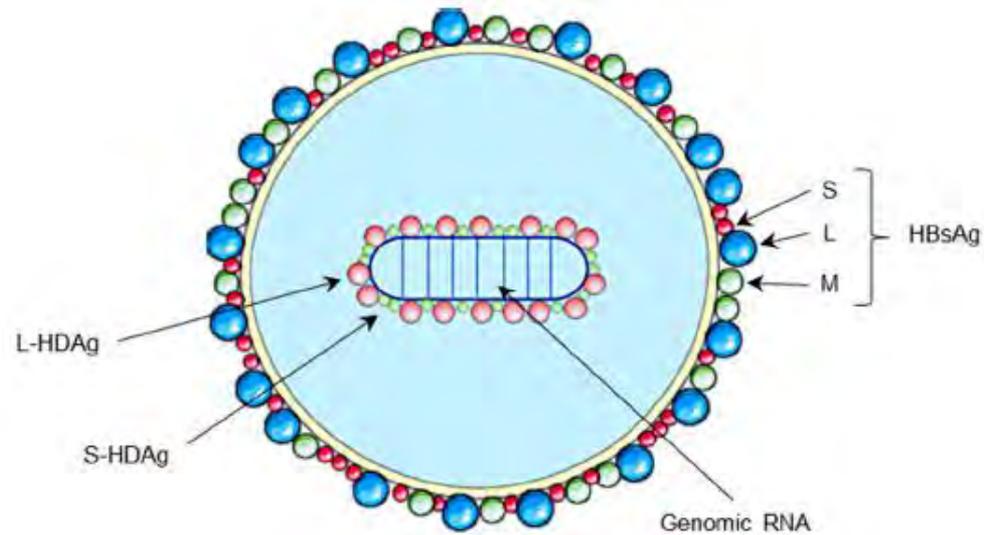


Overall for randomised controlled trials and non-randomised studies of interventions ($I^2=0.0\%$, $p=0.999$)

Toutes études
OR= 0,10



Hépatite delta



Seroprévalence VHD en 2017-2018

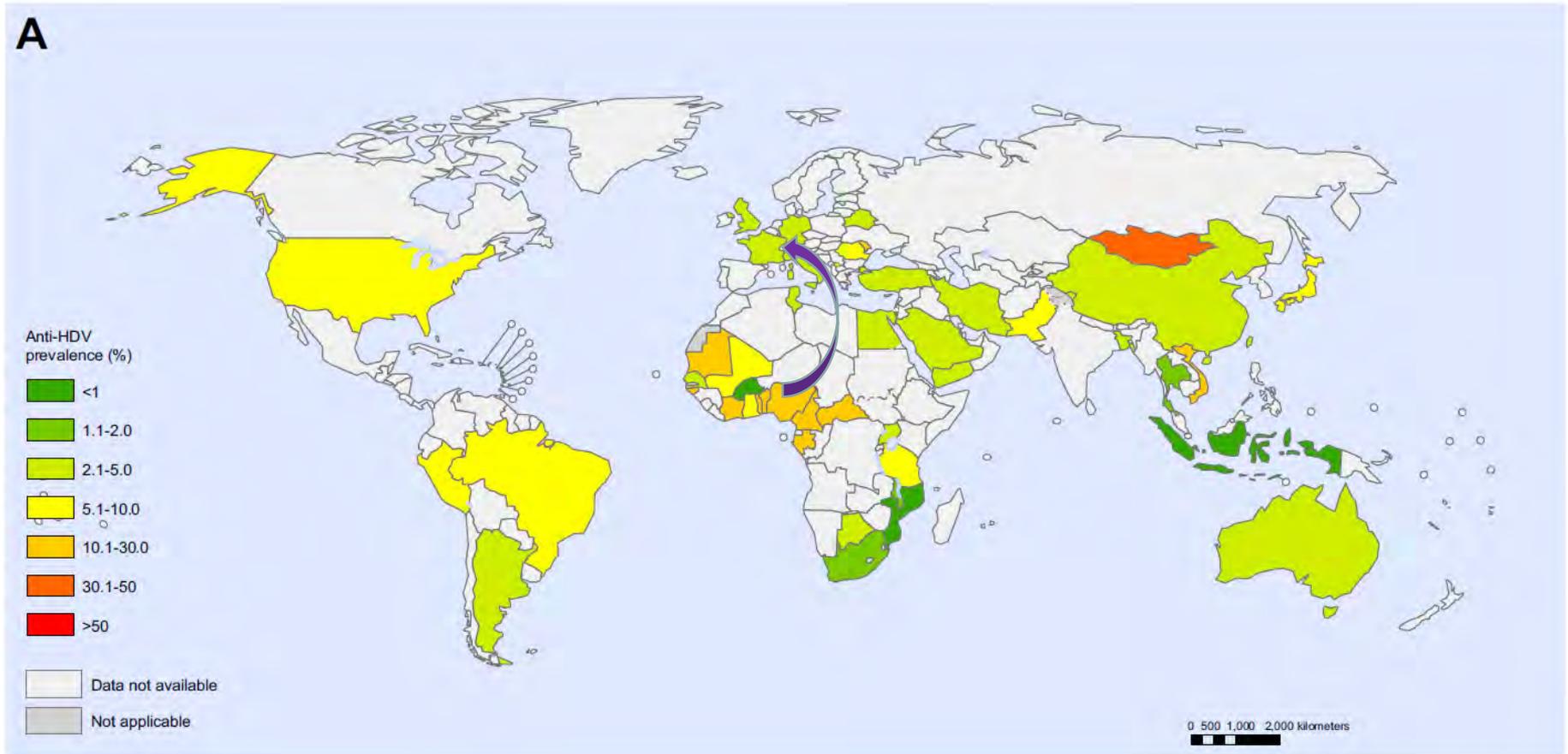
General population

Location	Studies (n)	Events	Tested (n)	Prevalence (%)	95% CI
Europe					
France	1	22	18 553	0.12	0.08 to 0.18
Global total	14	311	48 752	1.06	0.46 to 1.89

HBsAg carriers without risk factors such as intravenous drug use (IVDU) and high-risk sexual behaviours (HRSB)

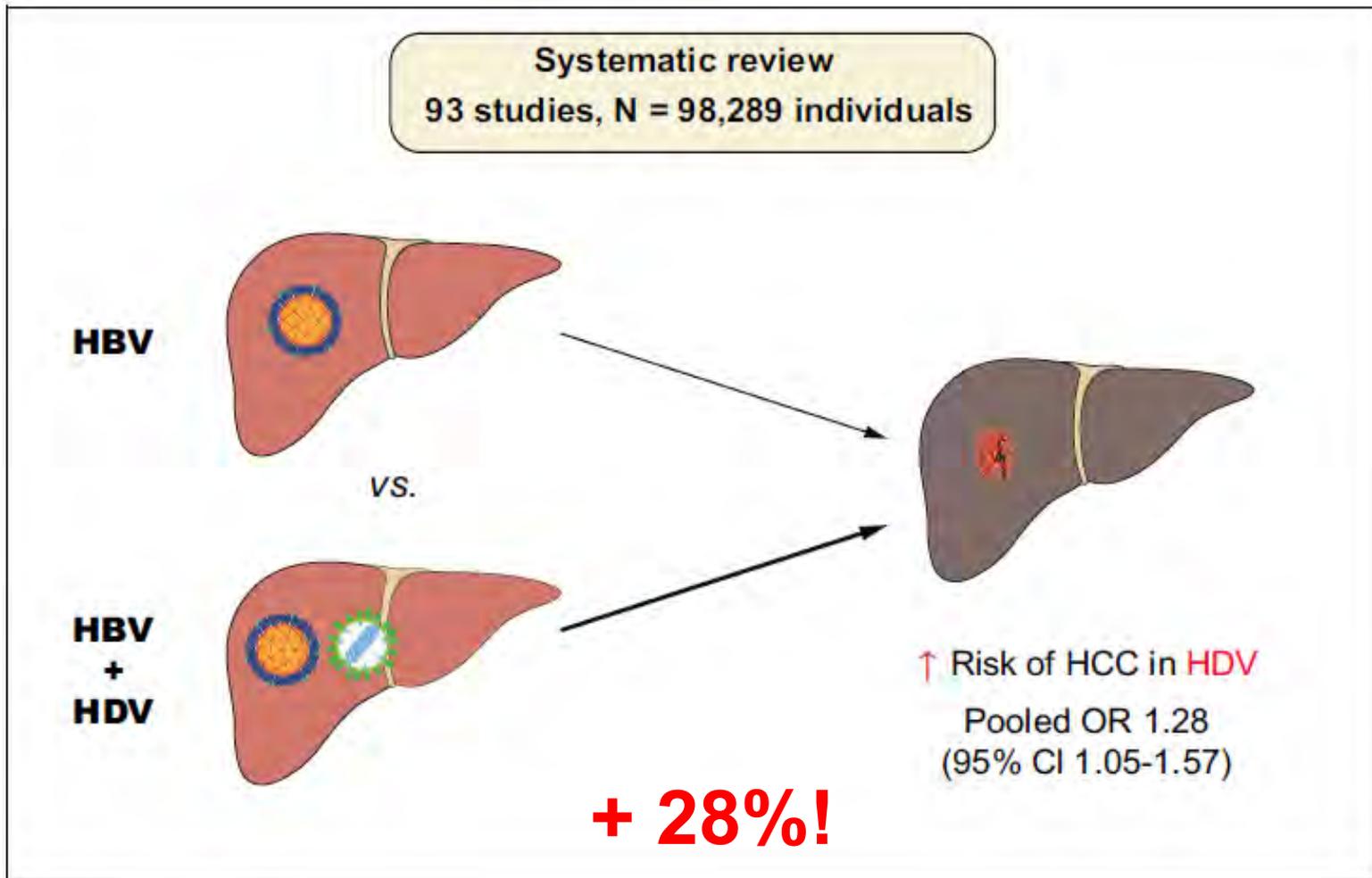
Location	Studies (n)	Events	Tested (n)	Prevalence (%)	95% CI
France	1	22	742	2.96	1.97 to 4.45
Italy	2	215	2620	8.11	7.09 to 9.19
Spain	6	13	969	1.01	0.01 to 2.94
	36	2289	24 405	7.66	4.42 to 11.59

Incidence croissante en France?



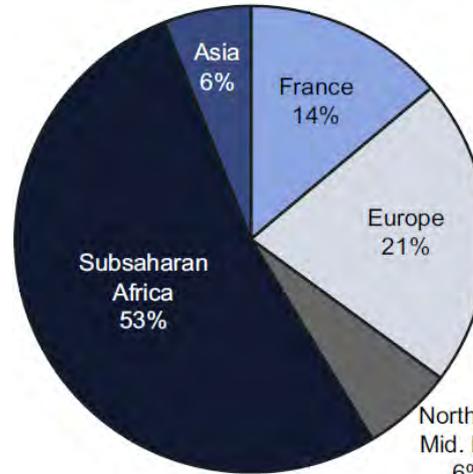
Country-level estimates of anti-HDV prevalence among HBsAg-positive people. (A) General populations

Virus delta et devenir clinique

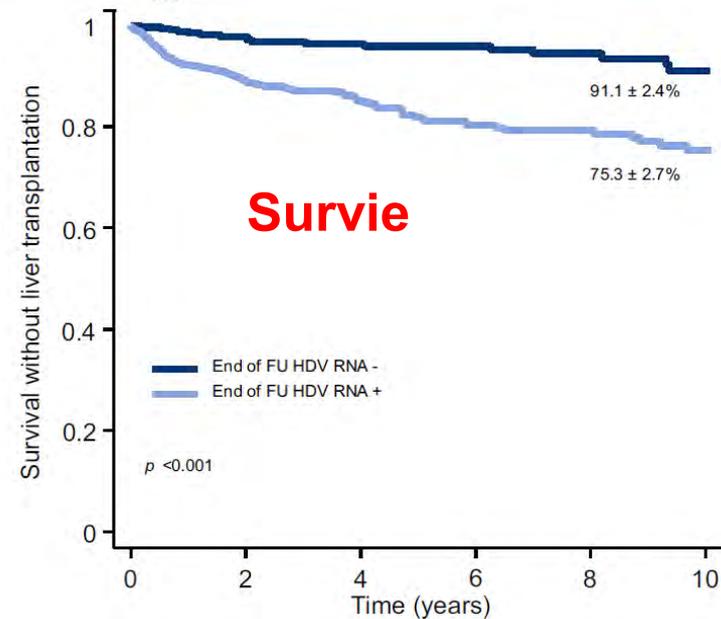
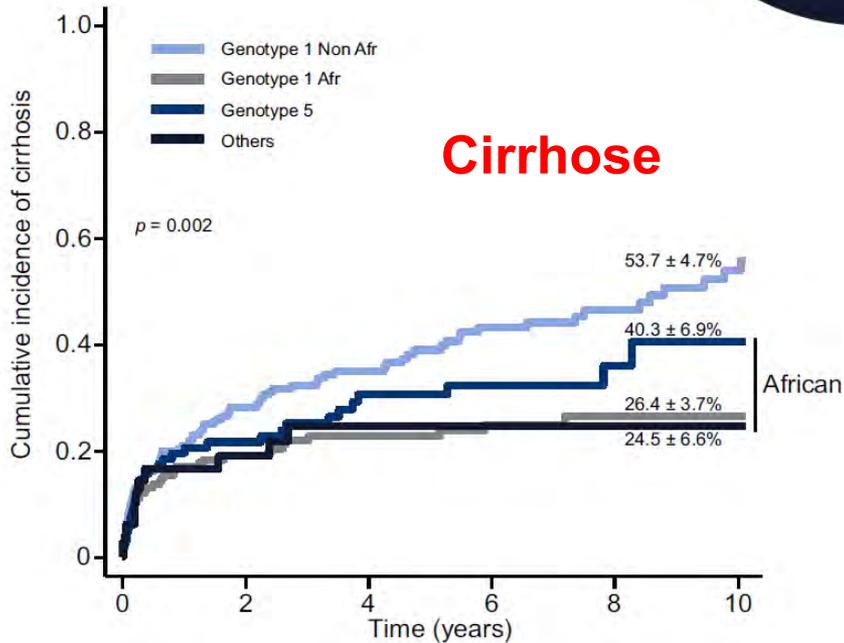
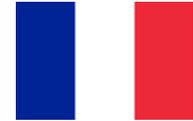


Virémie delta et devenir clinique

Deltavir cohort
 HDV in France
 n = 1,112

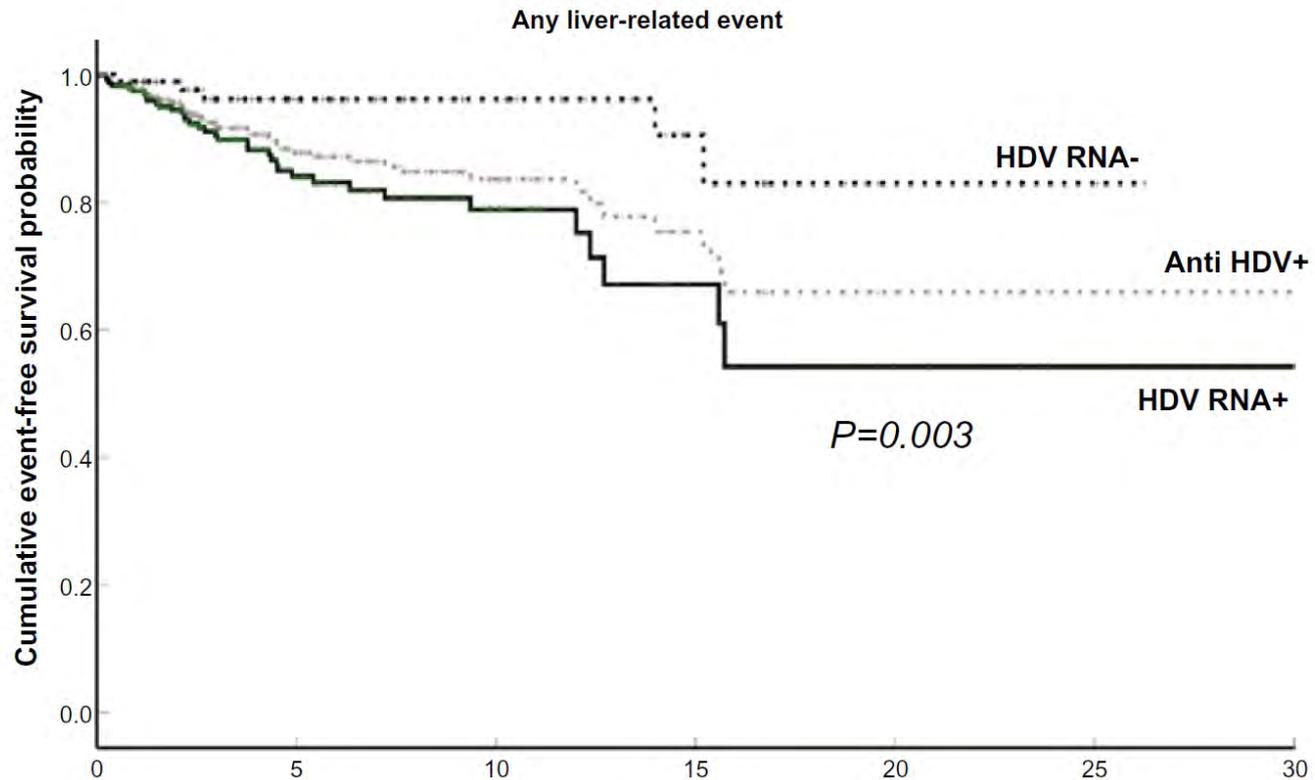


Birth country



Virémie delta et devenir clinique

A



Number at risk:

	0	5	10	15	20	25	30
Anti HDV +	337	144	65	24	8	3	1
HDV RNA+	233	92	36	11	5	1	1
HDV RNA-	91	45	25	12	3	2	0

Les nucléos(t)ides: une solution?

Table 3 Baseline factors related to patients with and without HDV RNA viremia at enrollment among anti-HDV seropositive subjects

HDV RNA seropositivity	Yes, <i>n</i> = 26	No, <i>n</i> = 44	<i>P</i> value	Logistic regression analysis		
				OR	95% CI	<i>P</i> value
ETV/TDF/other NUCs, <i>n/n/n</i>	16/2/7	23/5/14	0.74	—	—	—

Table 4 Factors associated with anti-HDV antibody seroclearance during follow-up among patients who were seropositive for anti-HDV at enrollment

Anti-HDV seroclearance	Yes, <i>n</i> = 6	No, <i>n</i> = 37	<i>P</i> value	Cox-regression analysis		
				HR	95% CI	<i>P</i> value
HBsAg decline per year (IU/mL/year) [†]	191.8 (295.6)	104.8 (614.0)	0.48			
HBsAg loss at the time of anti-HDV seroclearance or last visit, <i>n</i> (%)	0/5 (0)	0/37 (0)	-			
NUCs use duration (years, mean [SD])	2.7 (2.2)	3.7 (1.2)	0.17			
NUCs discontinuation at the time of anti-HDV seroclearance or last visit, <i>n</i> (%)	1 (16.7)	7 (18.9)	1.000			

→ non!

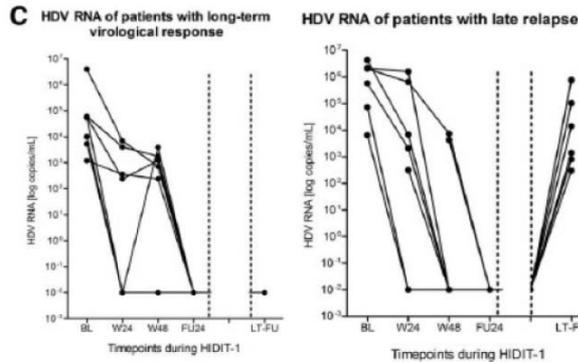
PEG-IFN +/- TDF?

- Etude HIDDIT1 : PEG-IFN et rechutes...

30% environ de répondeurs sous PEG-IFN



Rechute HDV DNA après S24 chez répondeurs = 56% (9/16)



Heidrich J Hepatol 2014

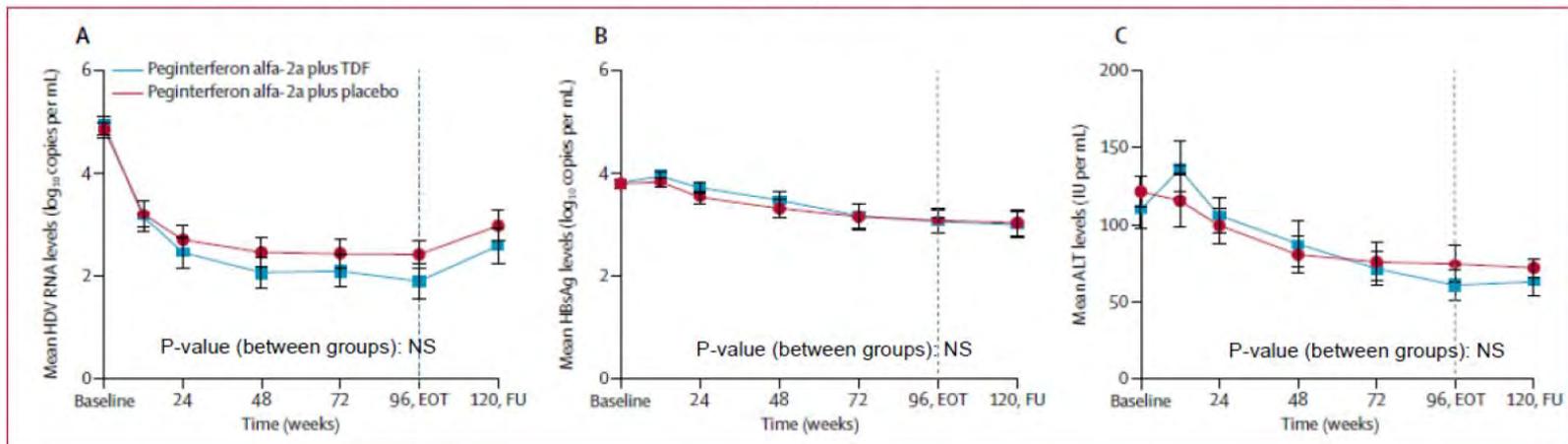
- Etude HIDDIT2 : PEG-IFN 96 semaines

Wedemeyer Lancet Inf Dis 2019

HDV-RNA levels

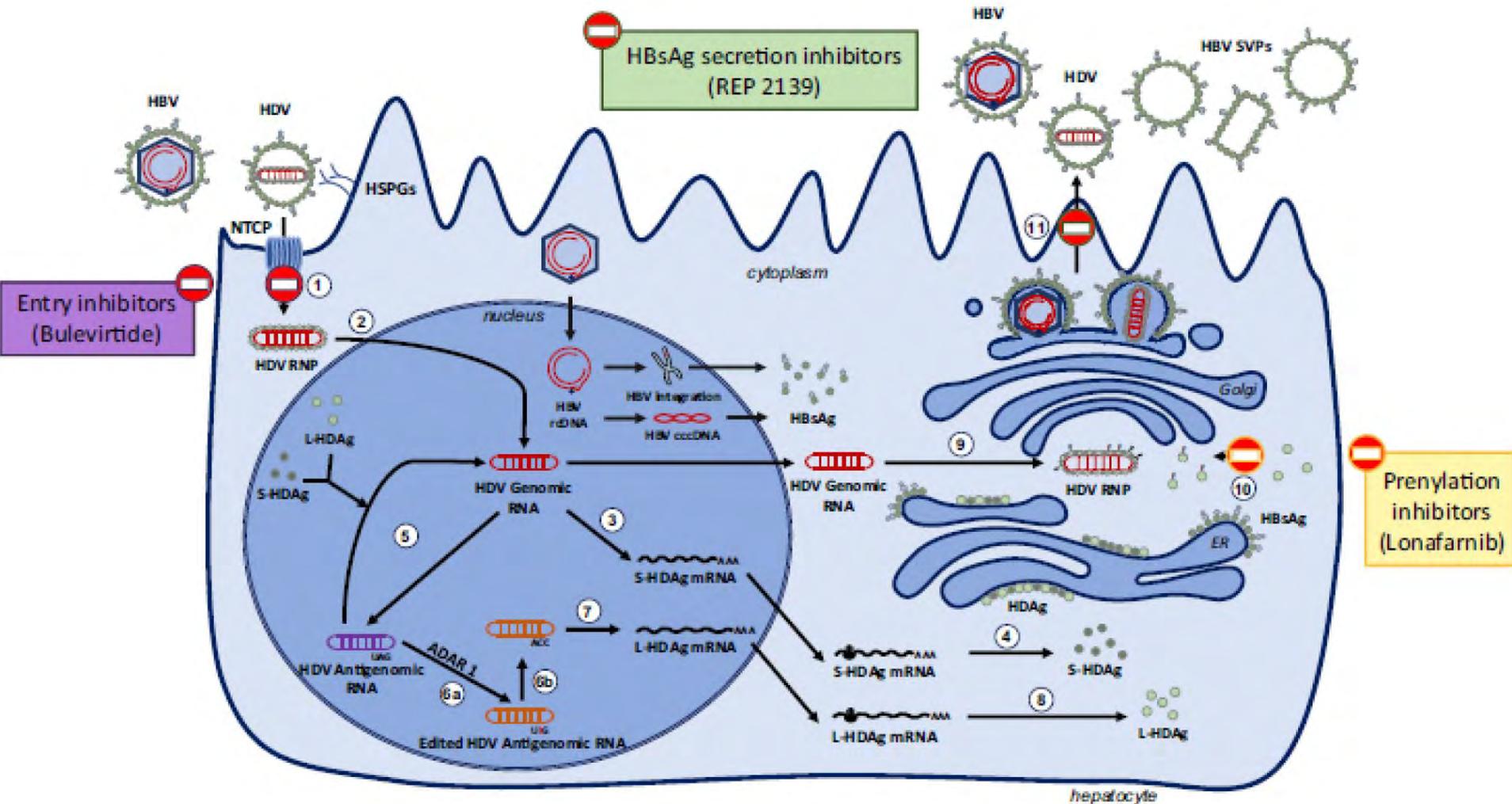
HBsAg levels

ALT levels



➔ Pas d'intérêt ajout TDF

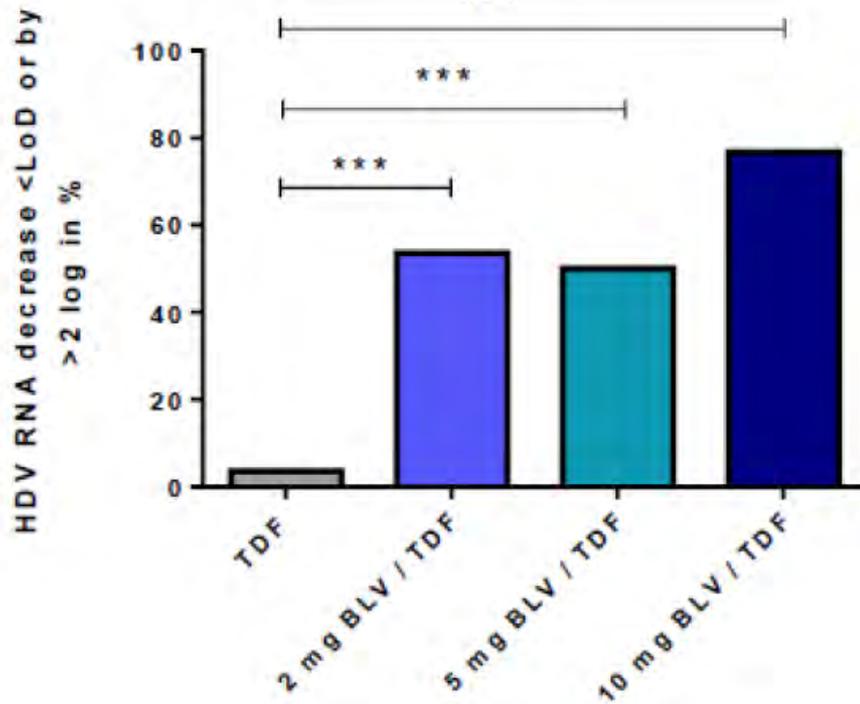
Les nouvelles cibles



Bulevirtide (Hepcludex*)

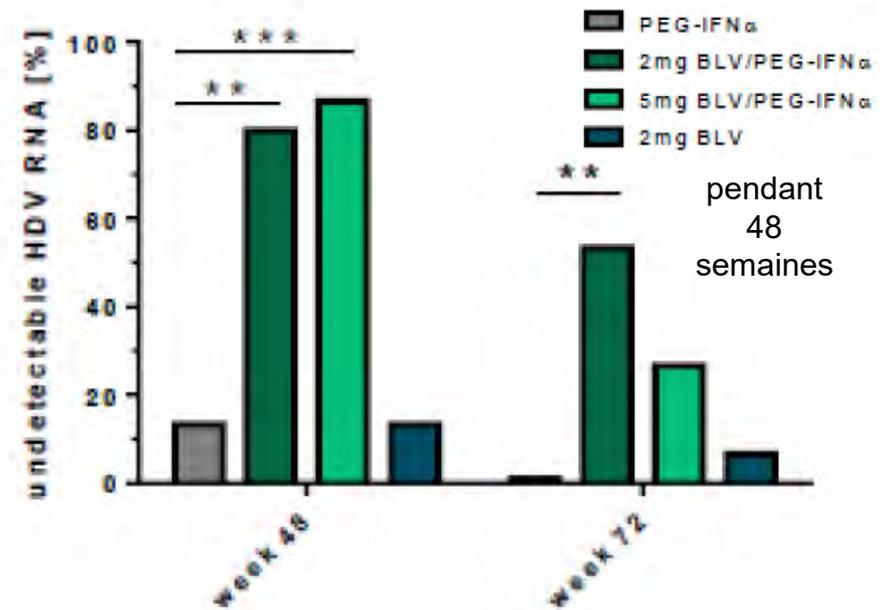
AMM 31/7/2020

MYR202



S24

MYR203

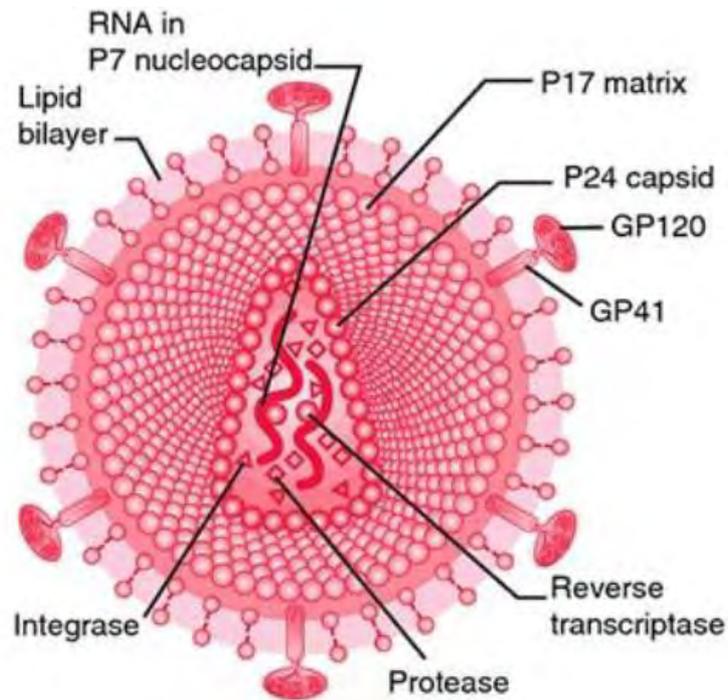


S72



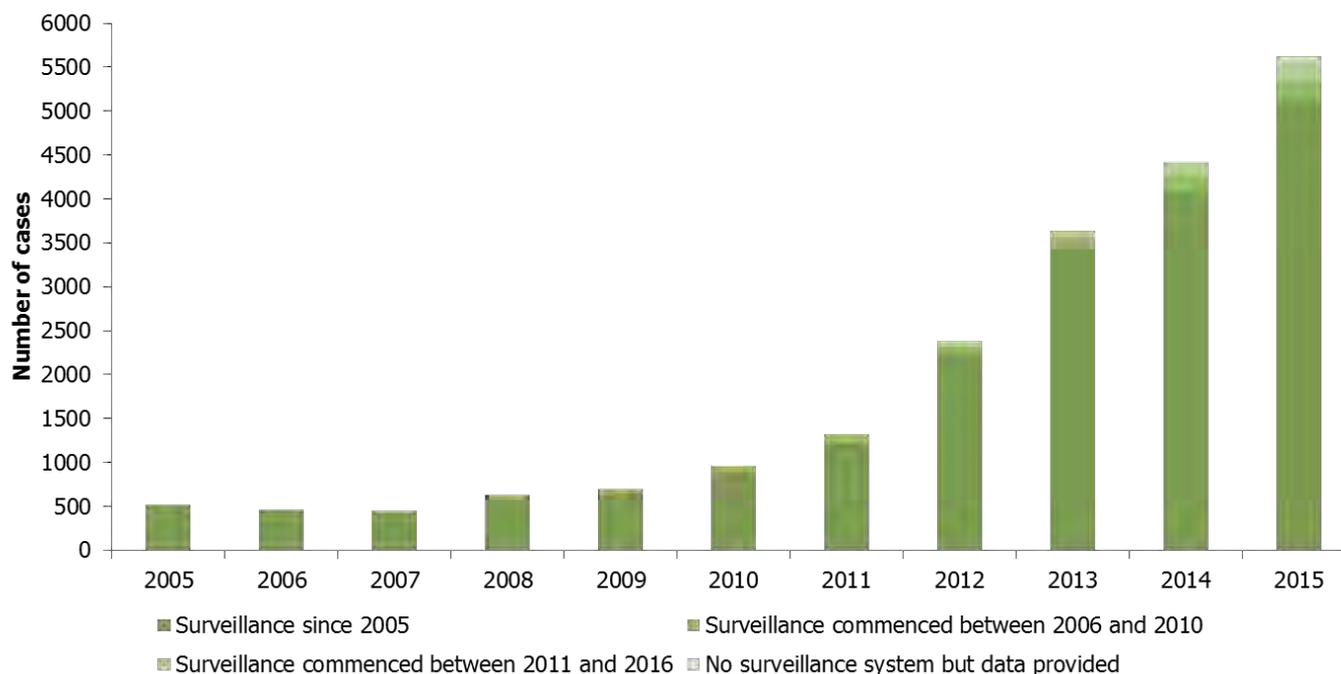
AMM conditionnelle le 31/7/2020 en Europe /
ATU arrêtée en France le 14/9/2020

Hépatite E



Une incidence croissante

Number of laboratory-confirmed cases of HEV by year and start of surveillance, 22 EU/EEA Member States, 2005–2015*



- 10-fold increase 2005–2015 due locally acquired infections
- 78% of cases reported from France, Germany and UK

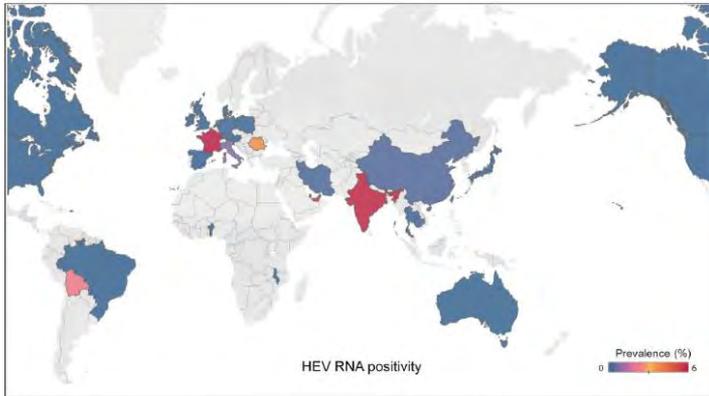
Une incidence **LOCALE** croissante

Confirmed cases of hepatitis E by travel history and year, 15 EU/EEA Member States 2005–2015*

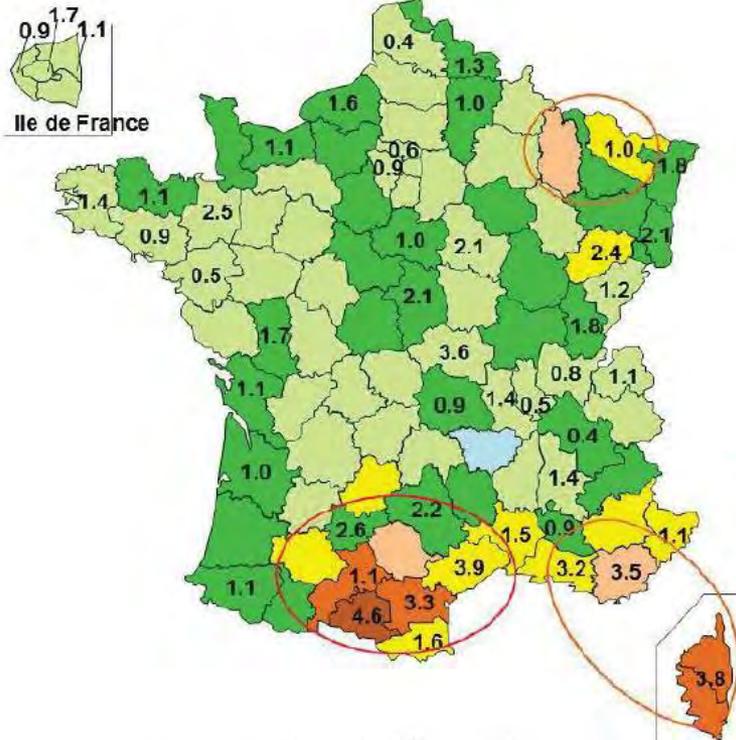


*Data on travel history available for: Austria, Croatia, Czech Republic, Estonia, France, Hungary, Italy, Latvia, Poland, Portugal, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, United Kingdom (England, Wales, Northern Ireland);

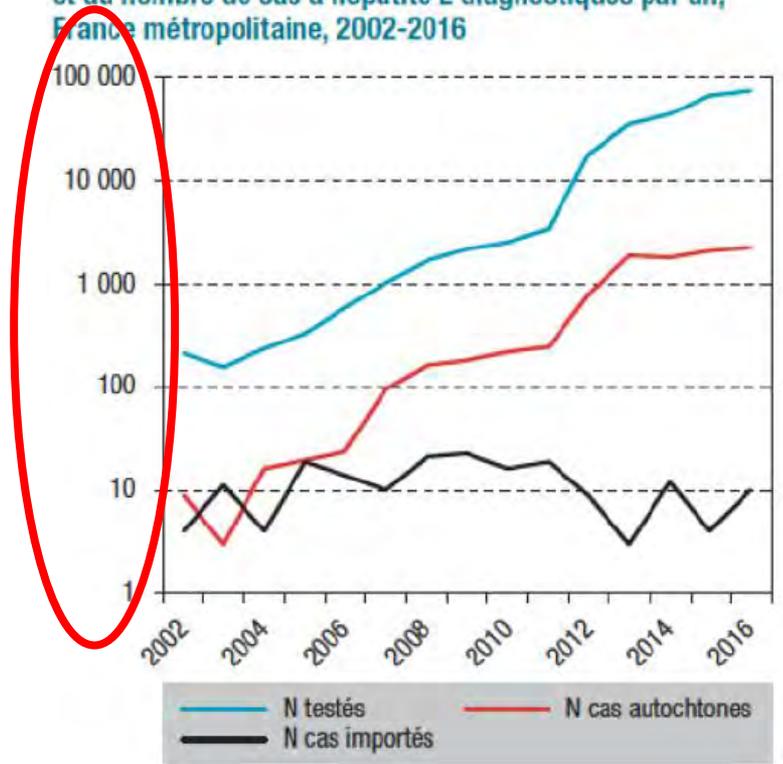
Une incidence croissante en France



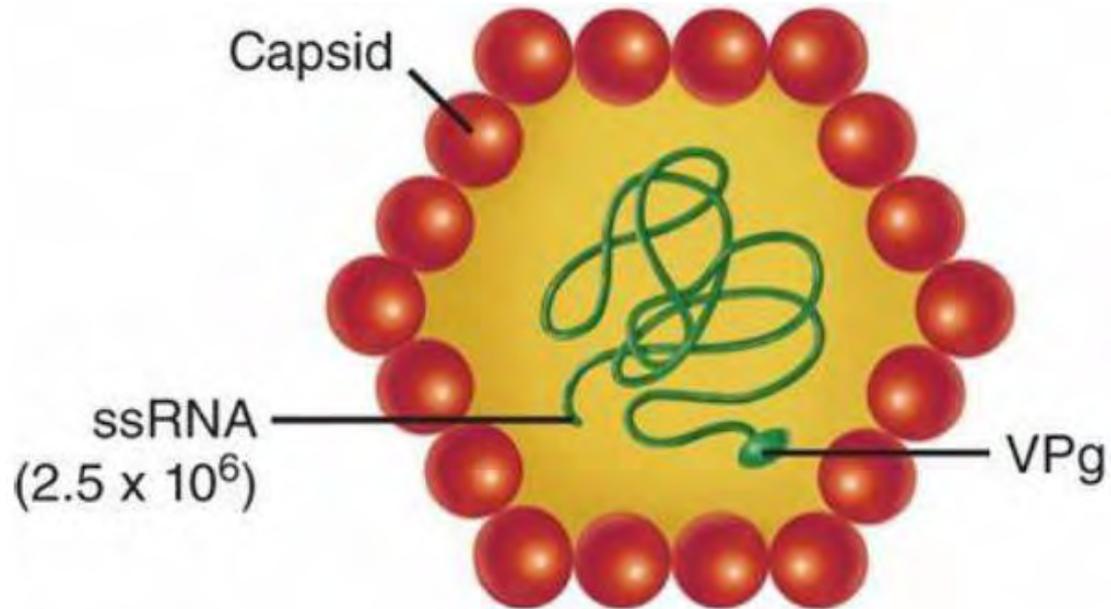
Li P Liver intern 2020



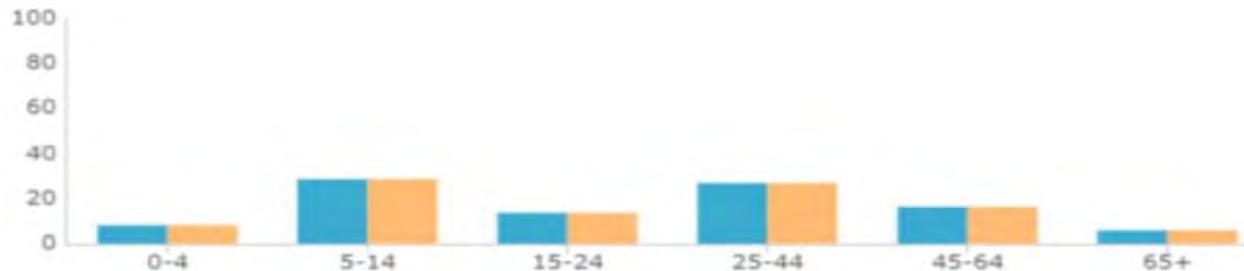
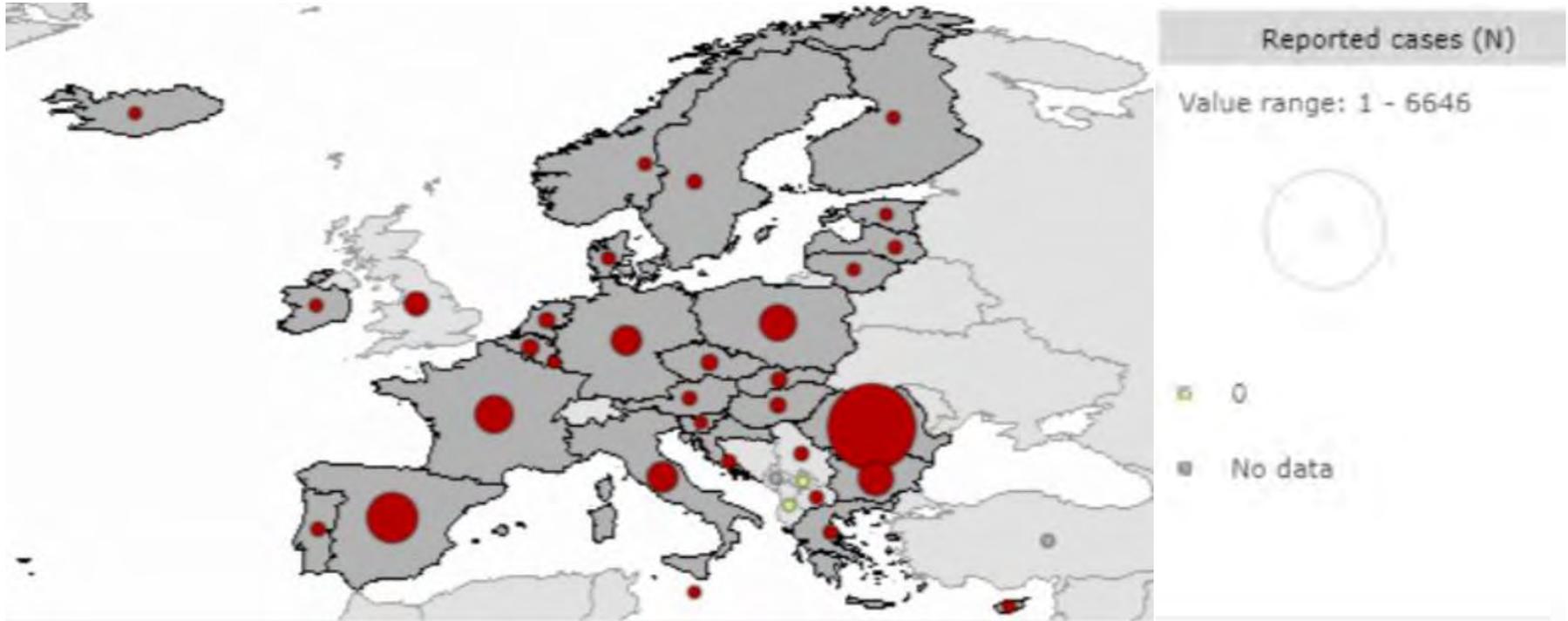
Evolution du nombre de personnes testées et du nombre de cas d'hépatite E diagnostiqués par an, France métropolitaine, 2002-2016



Hépatite A



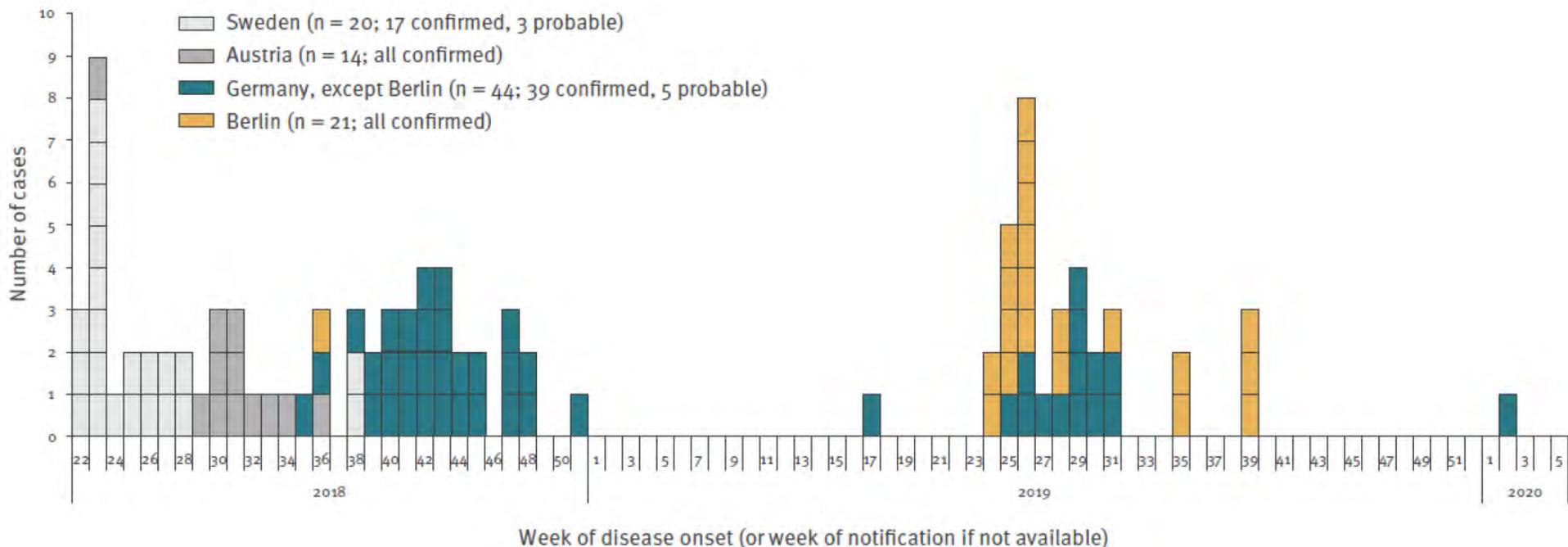
Toujours active



Le retour du plombier polonais?

Resurgence of an international hepatitis A outbreak linked to imported frozen strawberries, Germany, 2018 to 2020

FIGURE 1
Hepatitis A outbreak cases by week of symptom onset, Sweden^a, Austria^a and Germany, 2018–2020



Conclusions

Hépatites C et B (et delta): objectif élimination

- **Hépatite C** = traitement curatif
 - Incrémenter le dépistage
 - Faciliter le lien au soin et au traitement - stratégie TasP
 - A l'échelon individuel = rester vigilant!!!!
- **Hépatite B** = prévention+++ - vaccin... traitement curatif?
 - Objectif souhaitable = guérison fonctionnelle
 - Objectifs intermédiaires de guérison fonctionnelle partielle
 - Intérêt de marqueurs complémentaires (taux AchBc, ARN VHB, L AgHBs, AgHBcr)
 - Objectif visé = guérison totale
 - Nouvelles stratégies thérapeutiques au-delà des viro-supresseurs
- **Hépatite Delta** = dépister et traiter (bulevirtide... et au-delà...)
- **Hépatite E** attention!!! Et **hépatite A**: toujours présente!

Merci de votre attention

