Prise en charge des Hépatites Virales

M.-N. Hilleret

30 mars 2023

Diplôme Universitaire de Thérapeutiques Anti-infectieuses

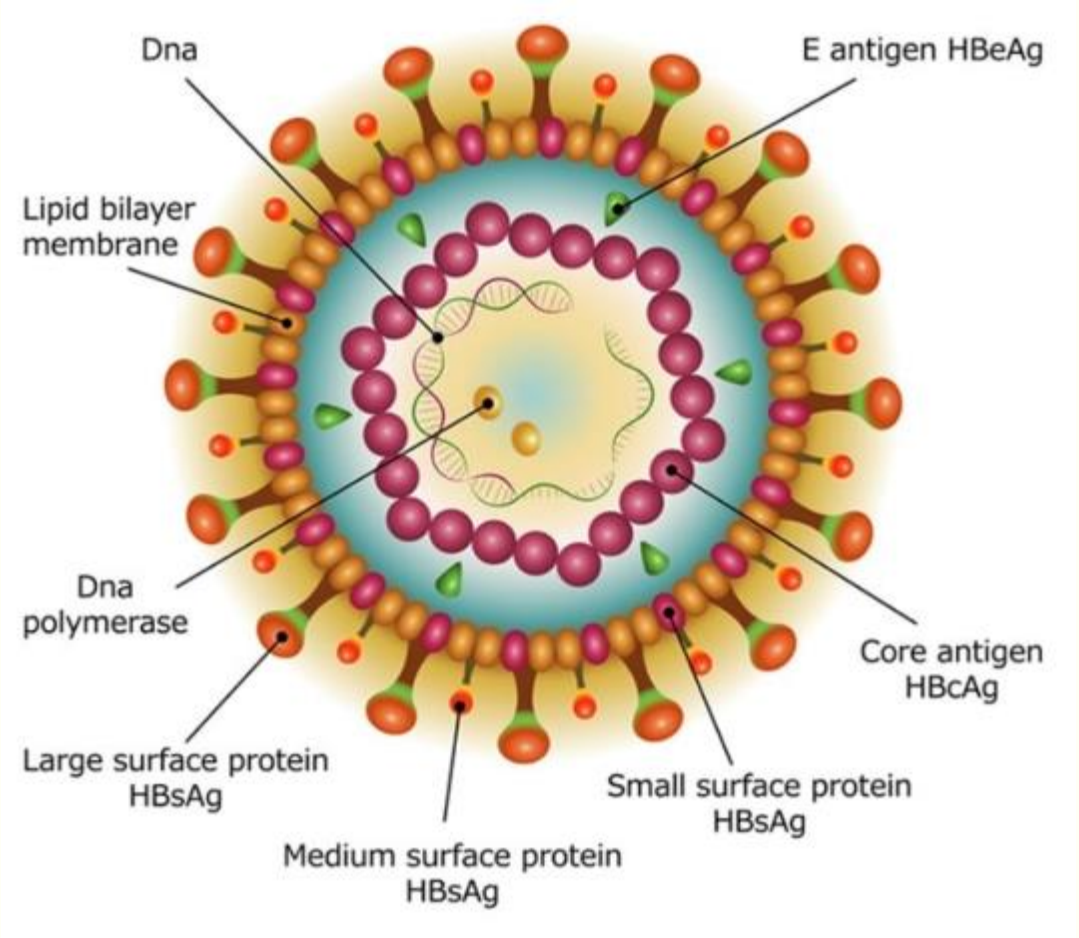
Grenoble

2022-2023

VHB

Virologie

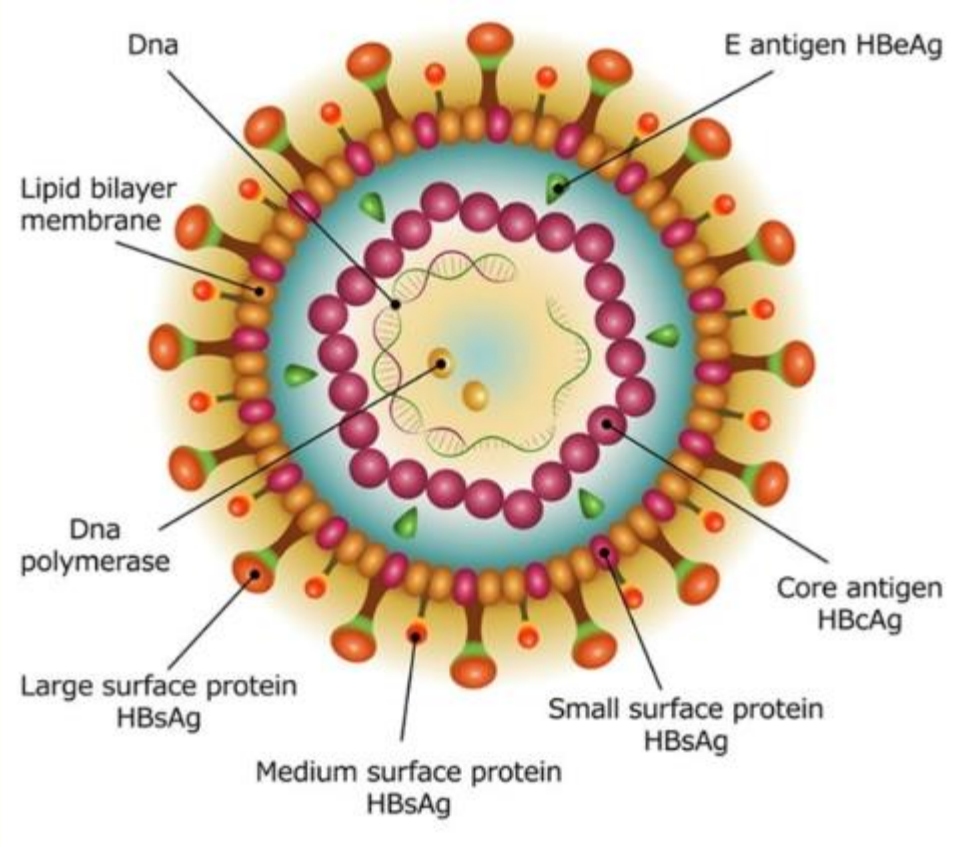
Virus à **ADN**
Famille : Hepadnaviridae
Réplication via une transcriptase inverse
Virus **enveloppé**, résistant dans l'environnement



La forme circulante comporte :

- Une **enveloppe** : protéine de surface (Ag Hbs, associé aux lipides)
- **Nucléocapside** : protéines du corps (Ag HbC), ADN viral, polymérase virale.

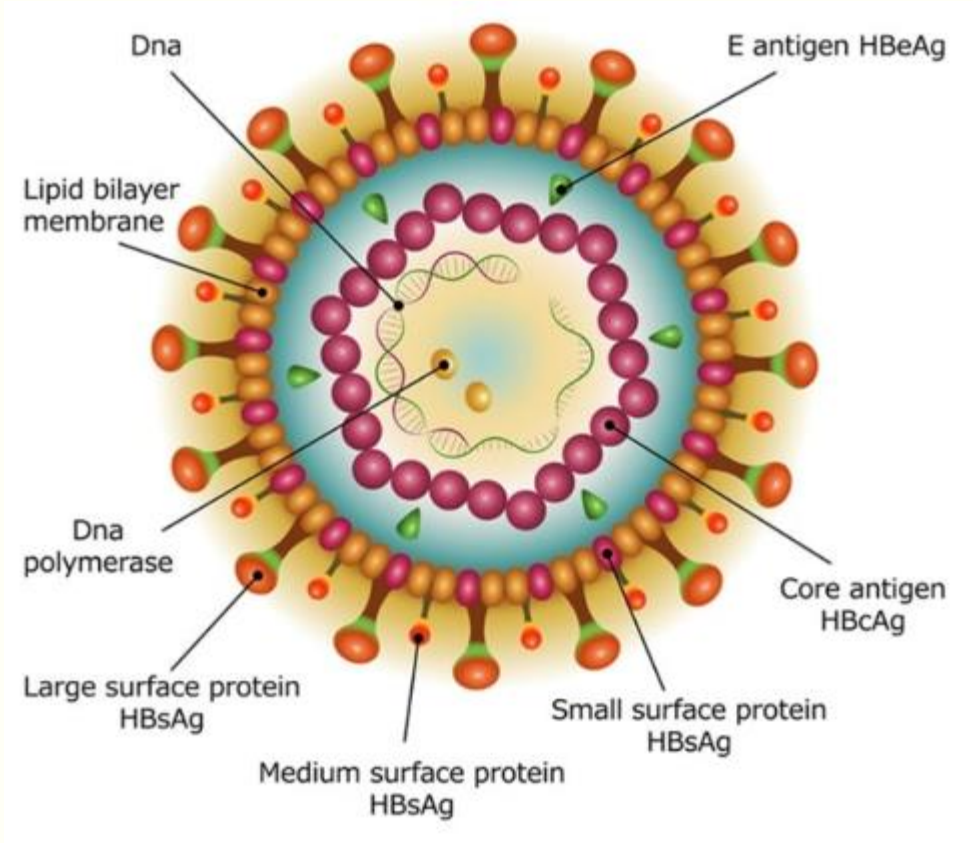
Virion + capside + enveloppe = particule de Dane



ADN circulaire, partiellement double brin, codant pour 7 protéines différentes

Réplication et l'assemblage viral : exclusivement au sein de l'hépatocyte

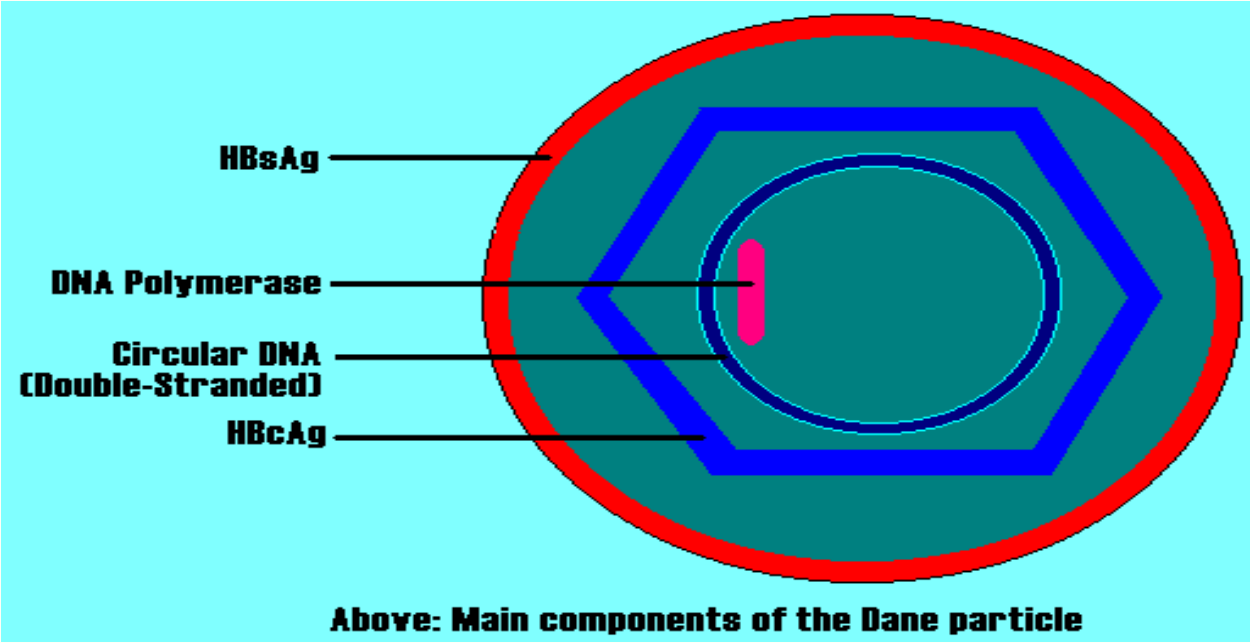
Le gène codant pour l'Ag Hbc code également pour l'Ag Hbe : gène pré C/C.

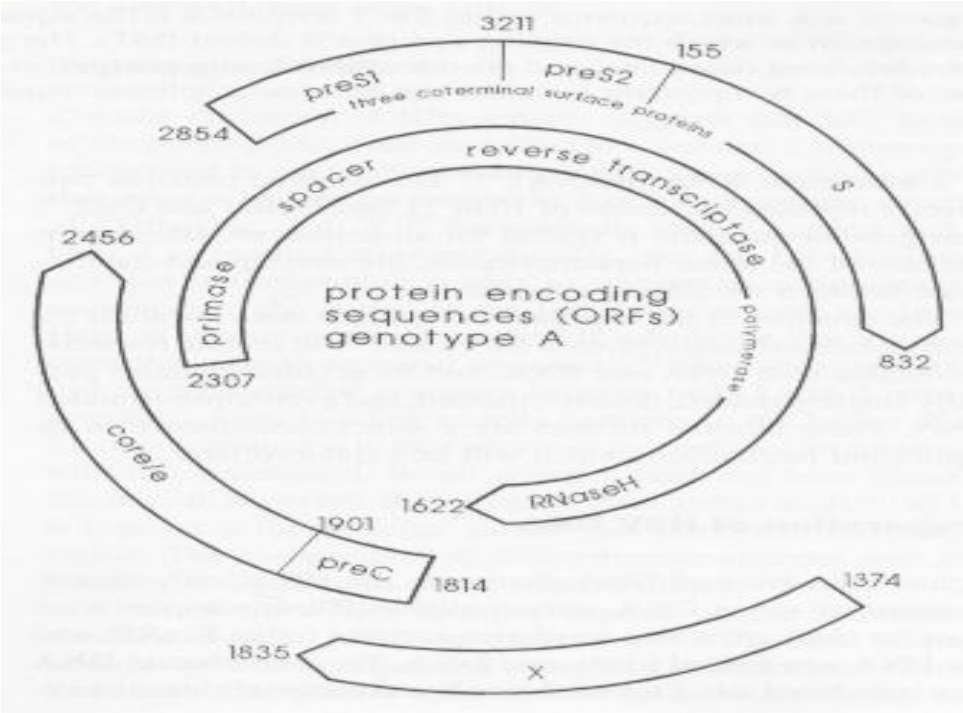


Le virus de l'hépatite B

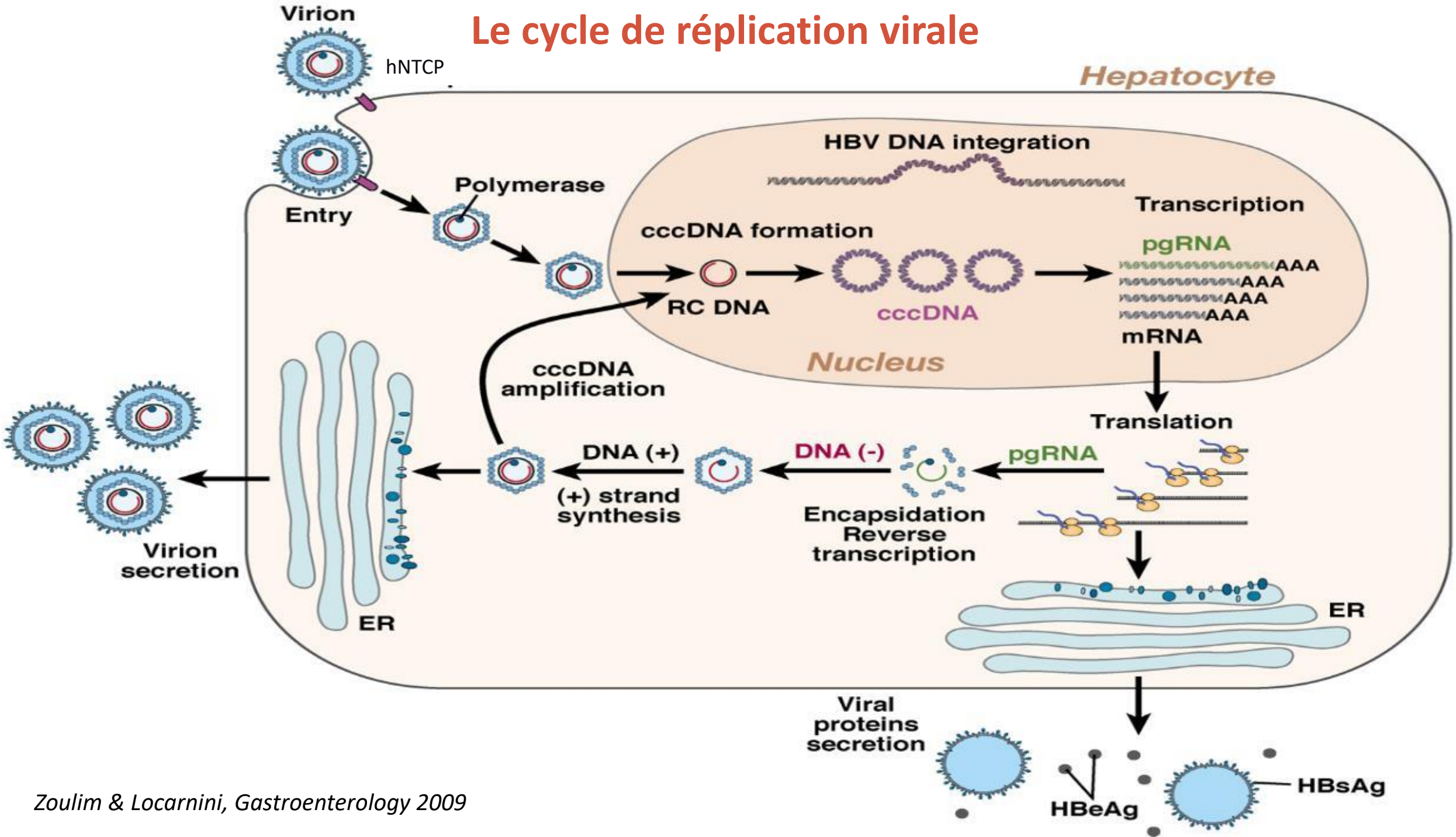
- **FAMILLE** : *Hepadnaviridae,* seul représentant humain

- **VIRUS RESISTANT :**
  - 7 jours dans l'environnement
  - pendant 5 mn à 100°C, 10 h à 60°C
  - à la congélation.



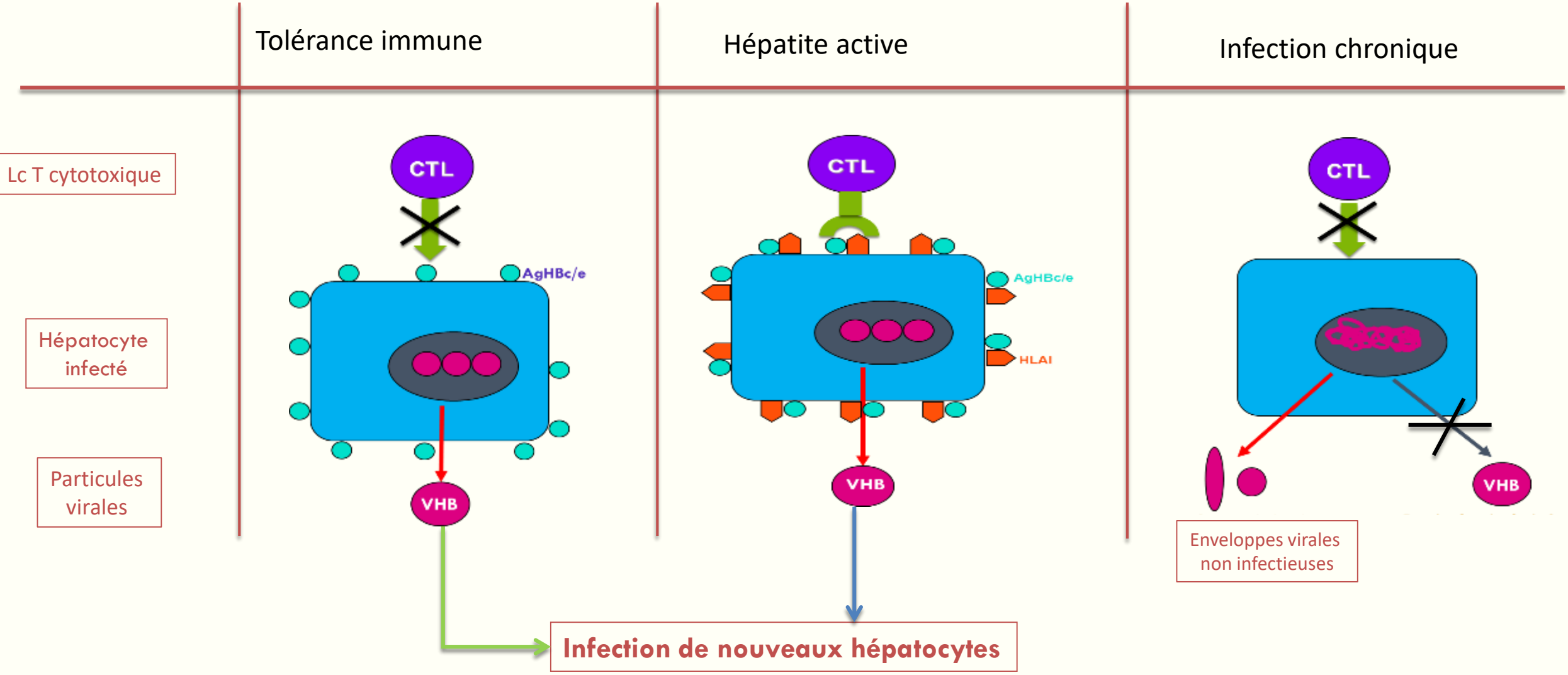


Le cycle de réplication virale



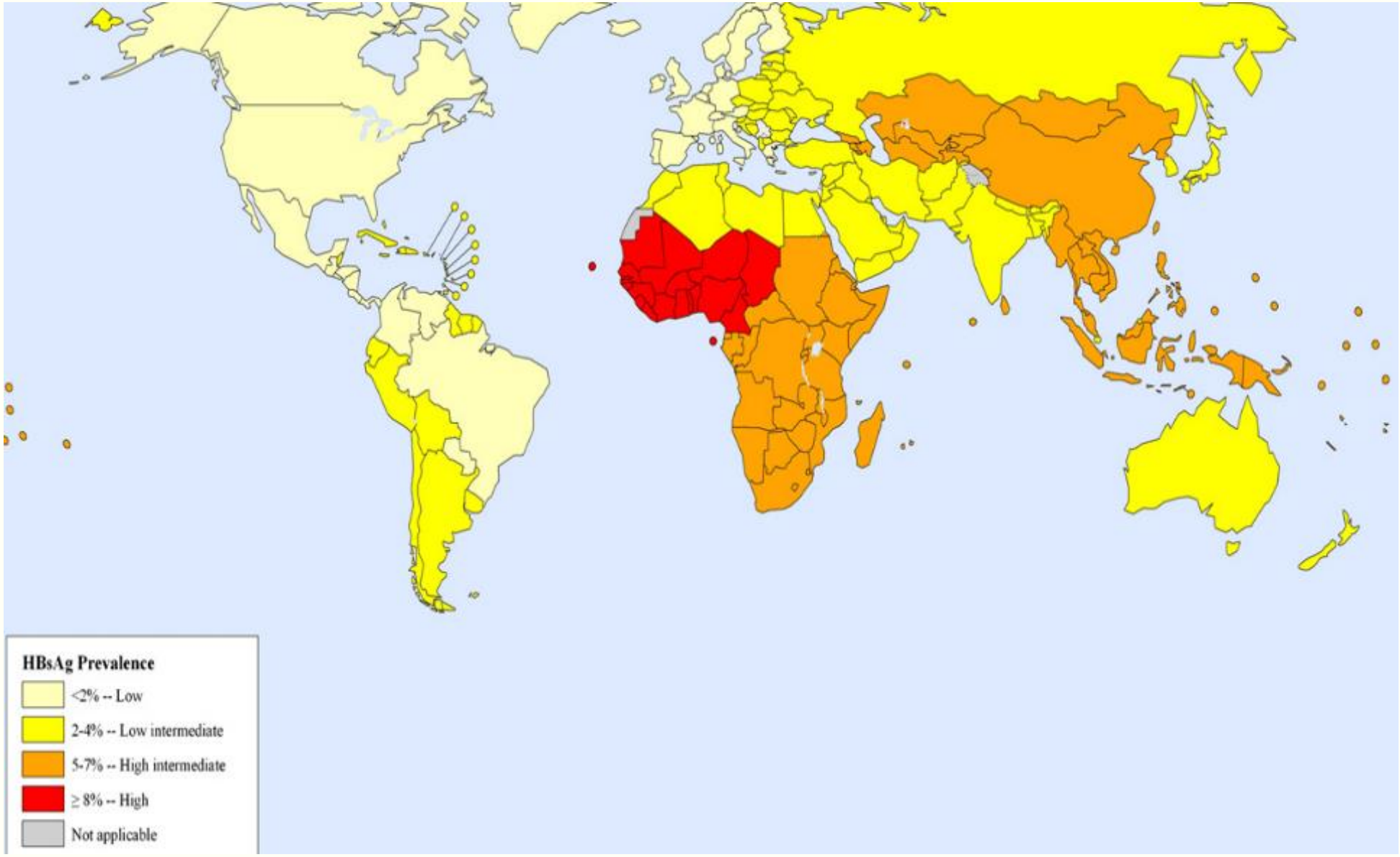
Zoulim & Locarnini, Gastroenterology 2009

Portage chronique de l' AgHBs : physiopathologie



Epidémiologie

VHB: 250 millions de porteurs chroniques dans le monde



Ott et al, Vaccine 2012

Épidémiologie de l'hépatite B en France

Prévalence de l'AgHBs estimée sur un échantillon de 14416 assurés sociaux (2004)

- ✓ Prévalence Ag HBs : 0,65% (280821 personnes)
  - Homme : 1,1% femme : 0,21%
  - Bénéficiaires CMU : 1,8%

- ✓ Prévalence ds Ac anti-HBc : 7,3%
- ✓ 80% des infections chroniques sont associées à la présence d'un Ac anti HBe

- ✓ Prévalence femmes enceintes 0,65% (0,3 – 2,72)
- ✓ 20% des 6000 nouveau-nés de mère HBs échappent à la vaccination →infectés chroniques

- ✓ En 2001: taux de décès attribuable au VHB: 2,2/100000, soit 1327 décès *(Marcellin et al J Hepatol 2008; 48:200-7)*

- ✓ Nombre de cas d'hépatite B aiguë symptomatique : 1021 à 1622 / an

- ✓ **44,8% des personnes porteuses de l'Ag HBs connaissent leur statut**

BEH 2009; Mai, 20-21, BEH 2013; Mai, 210-213; BEH 2016; Mai, 237-243

Transmission de l'hépatite B

Transmission verticale (périnatale)[1]

90 % des nourrissons infectés développent une infection chronique

- De la mère à l'enfant (périnatale)

Transmission horizontale[1]

6 % des personnes infectées après l'âge de 5 ans développent une infection chronique

- D'enfant à enfant
- Aiguilles contaminées
- Partage d'objets personnels : brosse à dents, rasoir
- Contacts sexuels
- Professionnels de santé
- Transfusion sanguine

Modes de transmission du virus de l'hépatite B

	Nombre de cas (N=260)	%
Aucune exposition à risque rapportée	97	**37,3**
Exposition sexuelle	100	**38,5**
*Partenaire sexuel Ag HBs positif**	*24*	*9,2*
Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes	*42*	*21,0* [a]
*Partenaires sexuels multiples**	*59*	*22,7*
Voyage en zone d'endémie du VHB*	56	**21,5**
Soins invasifs (dialyse, chirurgie, greffe…)*	14**	**5,4**
Porteur chronique de l'Ag HBs dans l'entourage familial*	12	**4,6**
Tatouage, piercing	13	**5,0**
Séjour en institution*	6	**2,3**
Usage de drogues*	12	**4,6**
Exposition professionnelle*	5	**1,9**

Répartition des expositions à risque au cours des 6 mois précédant le diagnostic d'hépatite B aiguë, déclaration obligatoire, 2012-2014, France

BEH 2016; Mai, 237-243

Transmission verticale au cours de la grossesse

- **Taux général de transmission verticale : 10-20%**

AgHBs (+), AgHBe (+) :	70-90%
AgHBs (+), AgHBe (-), Ac antiHBe (+) :	10%

- **Mesure de prévention habituelle :**

Vaccin HBIG + VHB :	AgHBe (+) :	5-10%
	AgHBe (-) :	0%

Tovo PA *et al*, Curr Opin Infect Dis. 2005; 18: 216-66

Recommandations européennes 2017

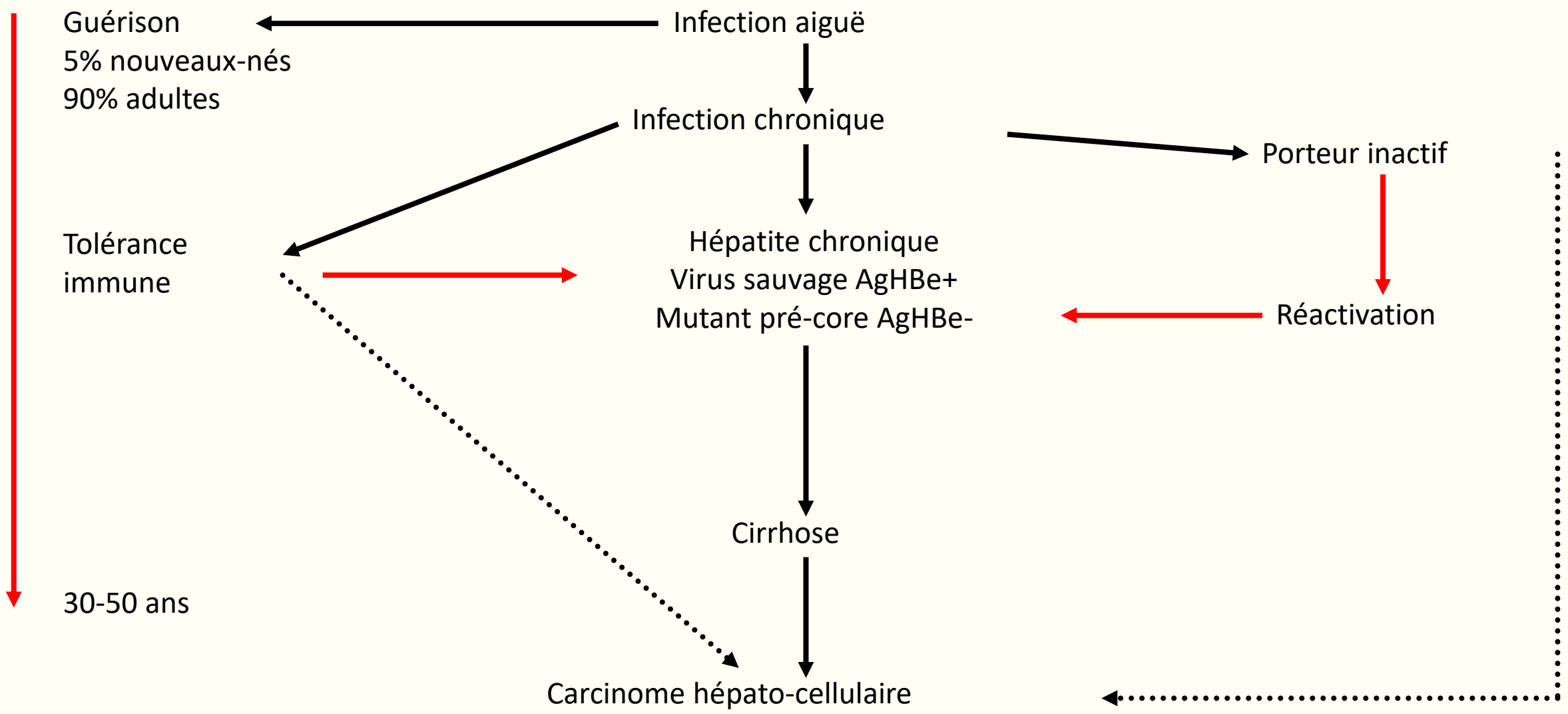
1. Dépistage HBsAg 3eme trimestre de la grossesse
2. Evaluation de la fibrose chez la femme en age de procreer=> si fibrose minime, retarder le debut de traitement antiviral
3. Femme enceinte porteuse d'une hepatite chronique B et fibrose avancée ou cirrhose => traitement par tenofovir
4. Si traitement en cours : maintenir un traitement par tenofovir ou adaptation pour privilegier ce traitement
5. **Si charge virale > 200,000 IU/ml ou HBsAg levels [4 log10 IU/ml,debuter un traitement par tenofovir a SA 24-28 a poursuivre jusqu'à 12 semaines après l'accouchement**
6. Absence de contre indication a l'allaitement chez les femmes Ag HBs positive, avec ou sans traitement par tenofovir

Récapitulatif de prise en charge :

Grossesse		Action
Dépistage positif Ag HBs (connu ou 6ème mois de grossesse)	SA 12	Consultation hépatologique RAPIDE Prescrire : transaminases, Ag HBe, Ac anti HBe, ADN VHB en PCR
Consultation hépatologie	SA 14-24	Proposition CAT quant au traitement antiviral et consignes quant à l'allaitement
Suivi avant terme	SA24-SA38	Transaminases mensuelles Au minimum au dernier mois de grossesse : ⁻ADN VHB, ⁻Ag HBs, Ac anti HBe, Ag HBe, ⁻Transaminases
Accouchement		Sérovaccination dans les 24ères heures: ⁻Ig Anti HBs 100 UI ou 30 UI/kg (poids<2000g) IM 1ère injection vaccinale IM dans l'autre cuisse
Suivi enfant	1ère année	Vaccination M1-M6 Si prématurité : M1 M2 M6 Prévoir une sérologie au mieux entre 1 et 4 mois post vaccination ou lors du bilan à 1 an comportant : ⁻Ag HBs ⁻Anticorps anti HBs
Suivi maternel	Accouchement – M6	Transaminases mensuelles, ADN VHB à 3 mois et consultation hépatologie 3 mois après l'accouchement. Si Traitement en cours : suivi habituel par le spécialiste

VHB
Histoire naturelle

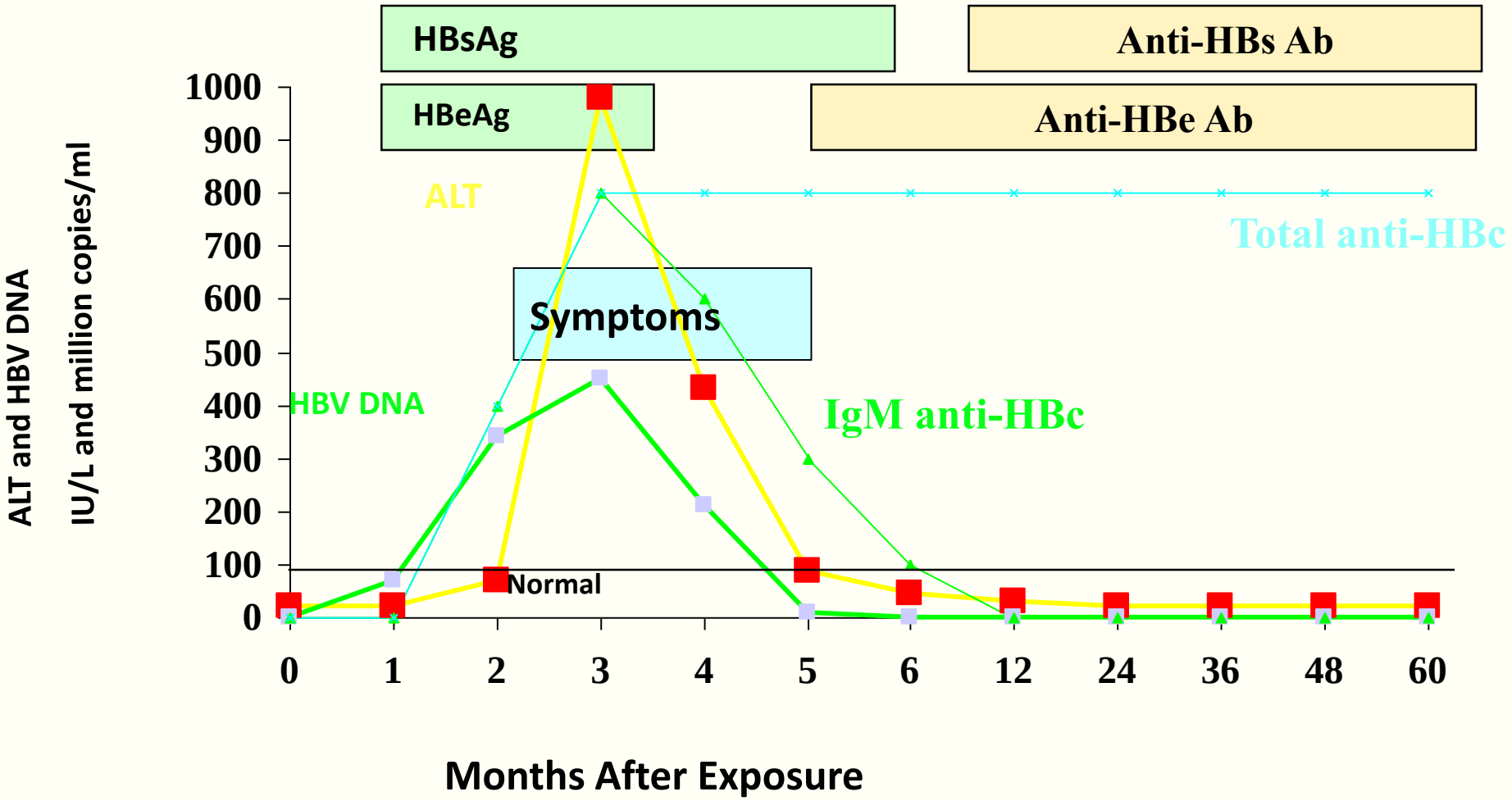
Histoire naturelle de l'hépatite B



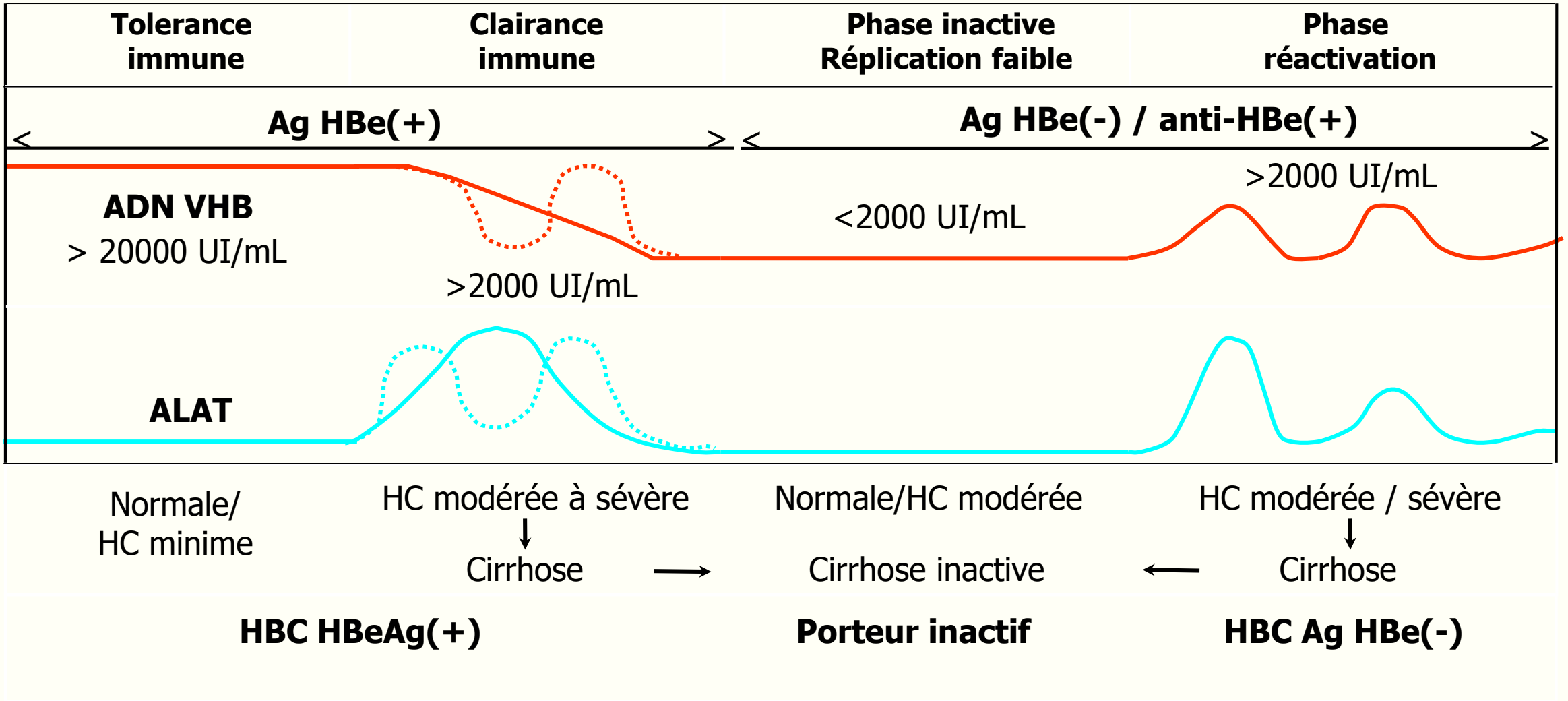
HEPATITE B AIGUE

- ✓ Incubation 1 à 6 mois
- ✓ Le plus souvent asymptomatique
  - Évolution plus fréquente vers la chronicité
- ✓ Prodromes:
  - Maladie sérique : arthralgies, urticaire, acrodermatite etc...
- ✓ Formes ictériques : + graves que VHA et VHC
  - Durée de l'ictère : jusqu'à 4 mois
- ✓ Evolution : chronicité 5 à 10%
- ✓ Hépatites fulminantes < 1%

Diagnostic biologique de l'hépatite B aigue



Histoire naturelle de l'infection chronique VHB



Adapted from Fattovich G. Sem Liver Dis. 2003;23:47-58

Histoire naturelle du VHB - Nouvelle nomenclature

Marqueurs VHB
AgHBs
AgHBe/anti-HBe
HBV DNA

Maladie Hepatique
Paramètres biochimiques: ALAT
Marqueurs de fibrose: marqueurs non invasifs (elastography or biomarkers) ou biopsie dans certains cas.

+ échographie

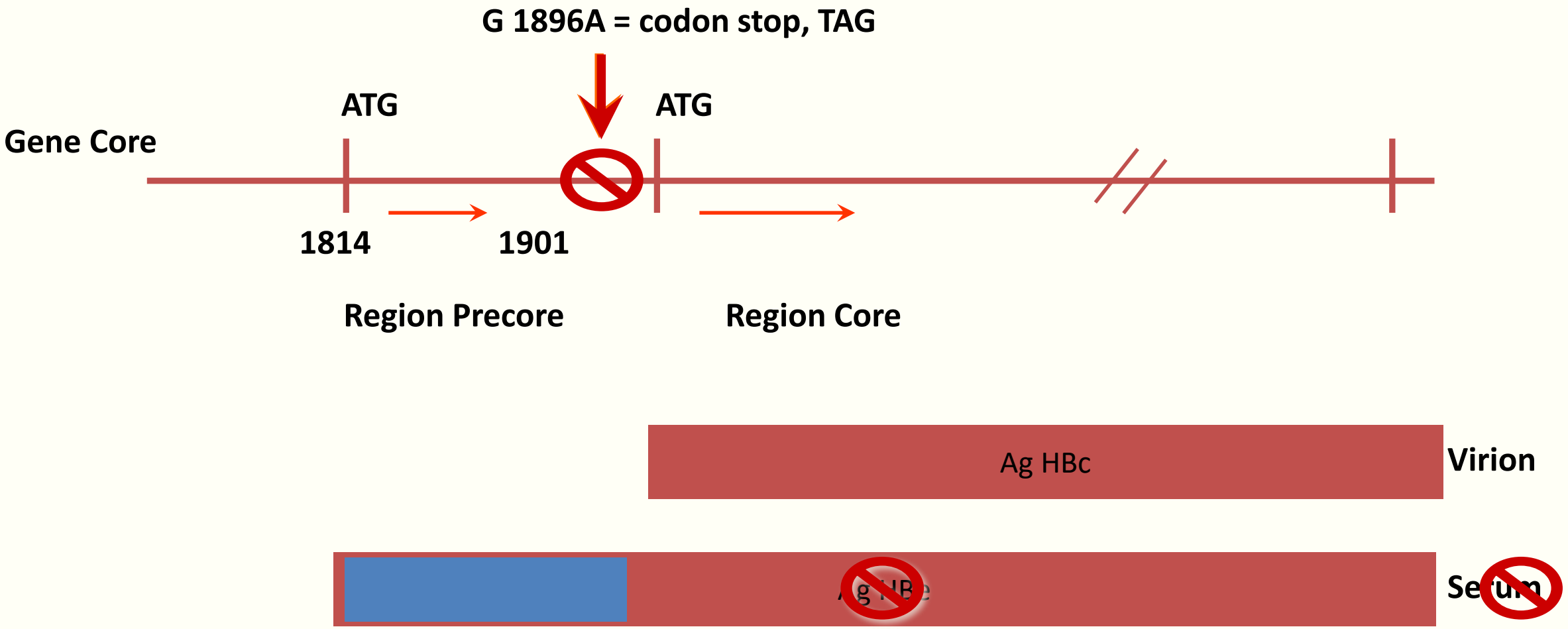
	Infection chronique Ag HBe positive	Hépatite chronique Ag HBe positive	Infection chronique Ag HBe négative	Hépatite chronique Ag HBe négative	Ag HBS – Infection occulte
Ag HBs (titre)	Elevé	Elevé/Intermediaire	Bas	Intermediaire	
Ag HBe	Positif	Positif	Negatif	Negatif	
ADN VHB	$>10^7$ UI/mL	10^4-10^7 UI/mL	<2,000 UI/mL°°	>2,000 UI/mL	
ALAT	Normales	Elevées	Normales	Elevées*	
Lésions hépatiques	Absente /minime	Modérées/sévères	Absentes	Modérées/sévères	
Ancienne terminologie	Tolérance immune	Clairance immune Ag HBe positif	Porteur inactif	Hépatite chronique AgHBe negatif	

- De façon persistente ou intermittente

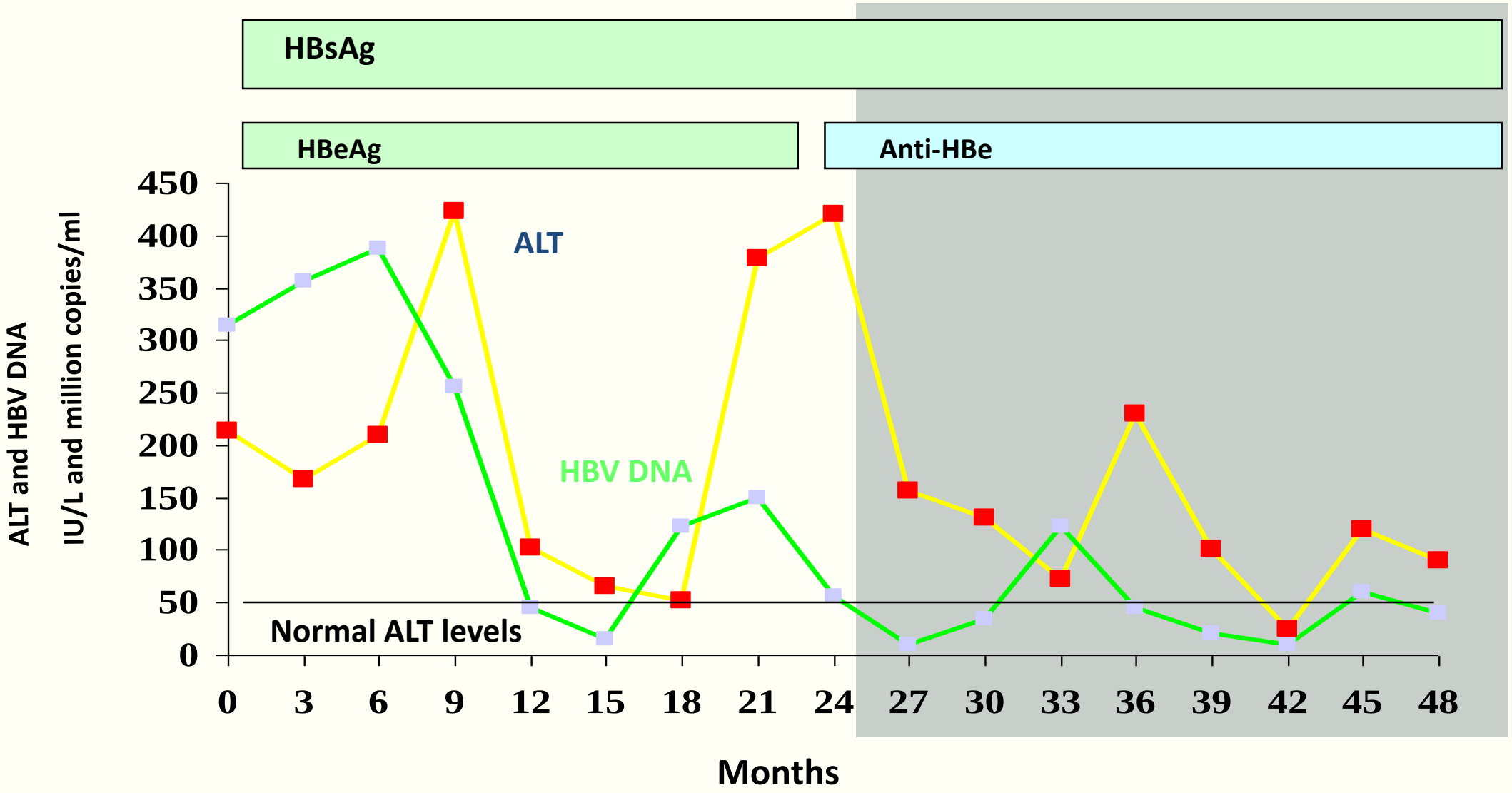
°° **L'ADN du VHB peut être entre 2000 et 20 000 UI/ml chez certains patients sans signes d'hépatite chronique**

EASL 2017 CPG HBV, J Hepatol 2017

Ag HBe et mutations Pré-core



Hépatite B chronique associée à un AgHBe négatif (mutant pre-core)



Traitements

Objectifs du traitement – Critères d'efficacité

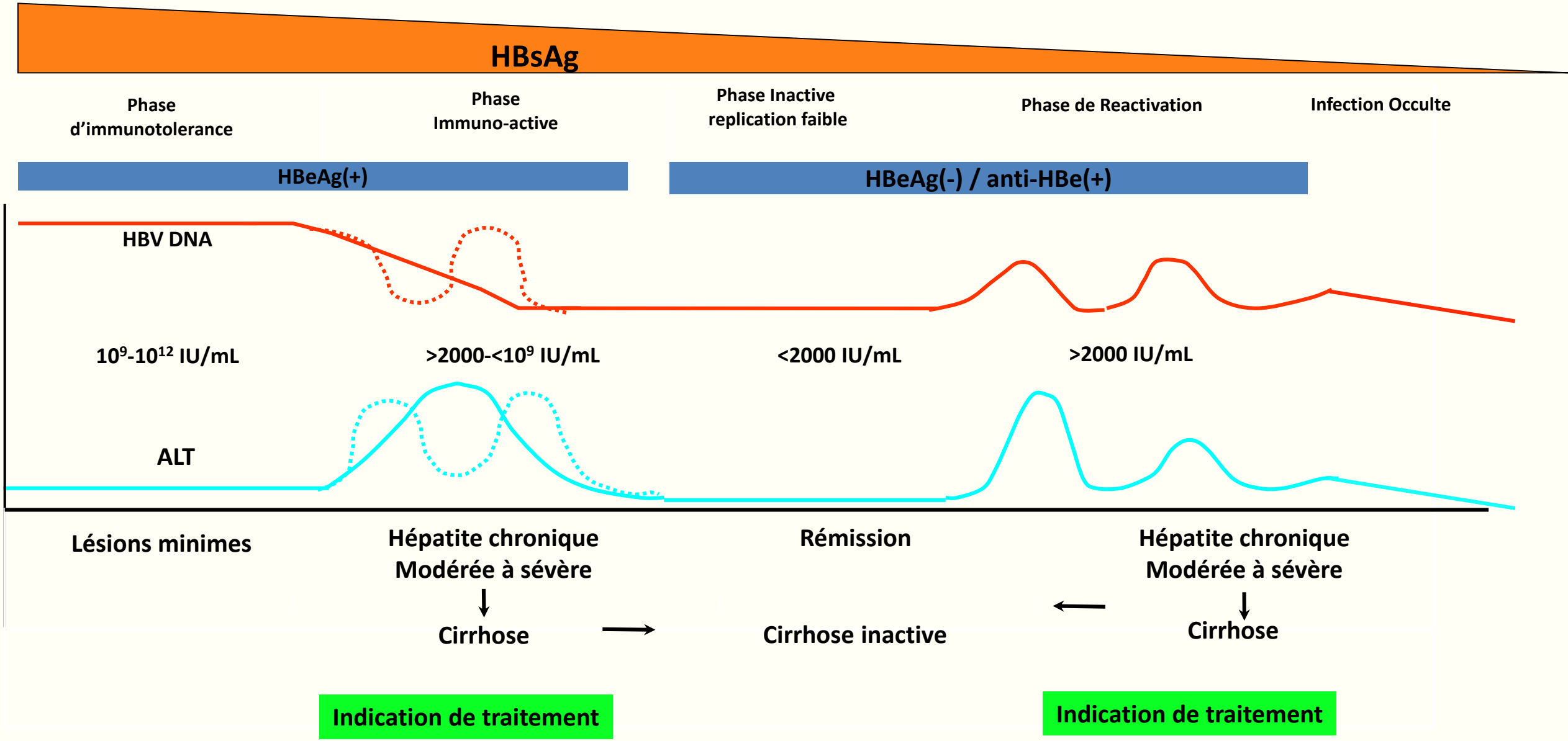
1) L'obtention d'une **indétectabilité à long terme de l'ADN du VHB** représente **l'objectif principal** de toutes les stratégies thérapeutiques actuelles.

2) La **perte de l'Ag HBe**, avec ou sans séroconversion HBe, chez les patients Ag HBe positifs est un **objectif pertinent**, dans la mesure ou elle est souvent associé à un controle immunologique partiel de l'infection VHB.

3) Une réponse biochimique, définie par une **normalisation des ALAT**, doit être considérée comme un **objectif complémentaire**, qui est atteint chez la majorité des patients présentant une indétectabilité prolongée de l'ADN du VHB.

4) **La perte de l'Ag HBs**, avec ou sans séroconversion HBs, représente l'objectif optimal, dans la mesure ou elle est le signe d'une profonde inhibition de la réplication virale B et de l'expression des protéines virales.

EASL 2017 CPG HBV, J Hepatol 2017



EASL Clinical Practice Guidelines, J Hepatol 2012

Indications du traitement

1) **Tous les patients ayant une hépatite chronique Ag HBe positif ou négatif**, caractérisée par un ADN VHB >2000 UI/ml, des ALAT > N et une activité nécroticoinflammatoire au minimum modérée ou de la fibrose, **doivent être traités**.

2) Les patients avec **cirrhose compensée ou décompensée doivent être traités**, quel que soit le niveau de réplication viral et indépendamment du niveau de la valeur des ALAT.

3) Les patients avec un **ADN VHB >20 000 UI/ml et des ALAT >2xN doivent être traités indépendamment du degré de fibrose.**

4) Les patients avec un **infection chronique VHB Ag HBe positive**, caractérisée par des ALAT constamment normales et un haut niveau de réplication viral, **peuvent être traités** s'ils sont agés de plus de 30 ans, indépendamment de la sévérité de l'atteinte hépatique.

5) Les patients avec une **infection chronique VHB** AgHBe positive ou AgHBe negative ayant des **antécédents familiaux de CHC ou de cirrhose** ou des **manifestations extra hépatiques peuvent être traités** même en l'absence des critères classiques d'indication thérapeutique.

EASL 2017 CPG HBV, J Hepatol 2017

Les antiviraux ayant l'AMM pour le traitement de l'hépatite B chronique

Classes	
Analogues de Nucleosides	• Lamivudine (Zeffix) • **Entecavir (Baraclude)** •
Analogues de Nucleotides	• Adefovir dipivoxil (Hepsera) • **Tenofovir disoproxil fumarate (Viread)**
Cytokines	• **Pegylated Interferon alfa-2a (Pegasys)**

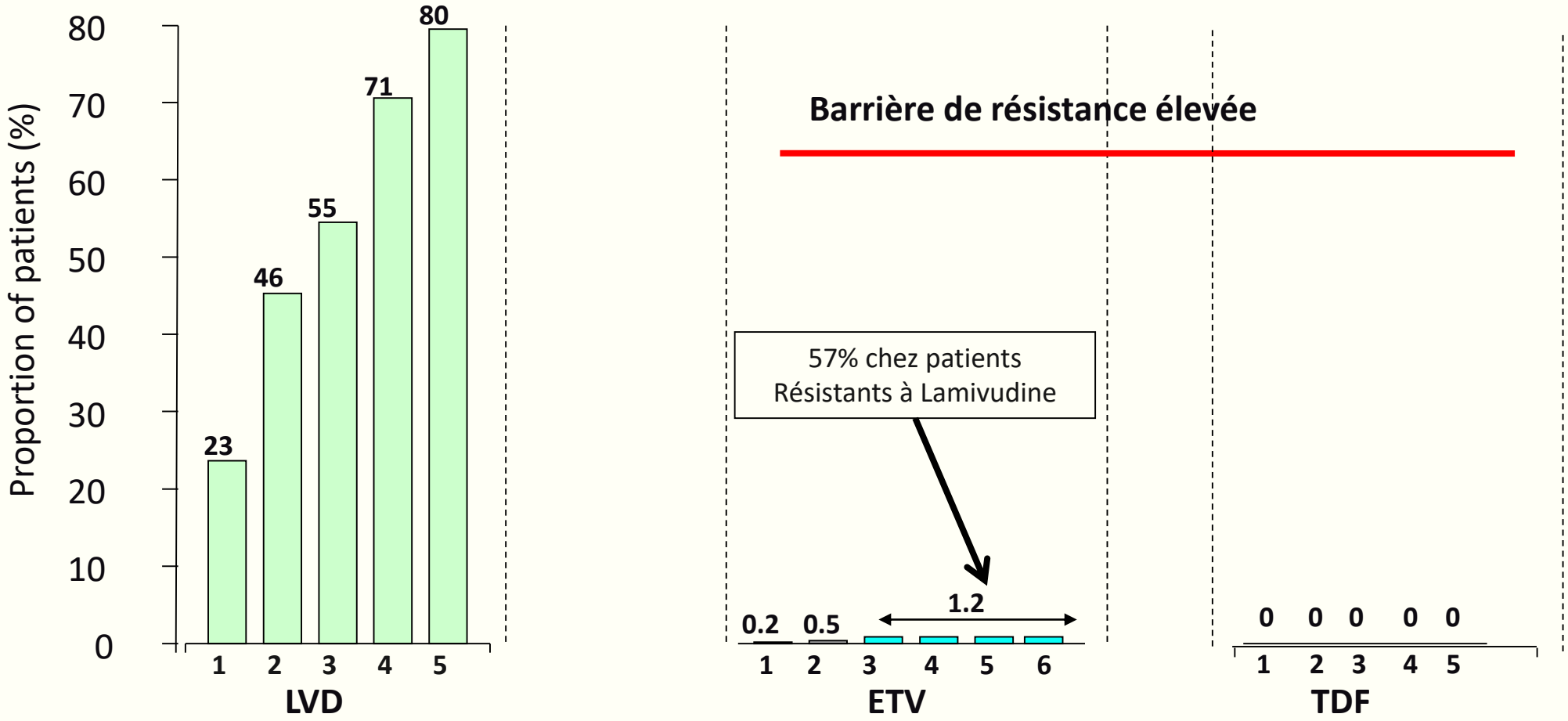
Résultats des antiviraux (semaine 48 de Traitement, phases III)

	Entecavir[1,2]	Tenofovir[3]	PEG-IFN α-2a[4,5]
HBeAg positive	n = 354	n = 176	n = 271
HBV DNA undetectable	67%	76%	25%[a]
HBeAg seroconversion	21%	21%	27%
ALT normalisation	68%	68%	39%
HBsAg loss	2%	3.2%	2.9%[b]
HBeAg negative	n = 325	n = 250	n = 177
HBV DNA undetectable	90%	93%	63%[a]
ALT normalisation	78%	76%	38%
HBsAg loss	0.3%	0%	0.6%[b]

Results at 48 weeks
[a] HBV DNA < 400 copies/mL; [b] At 72 weeks

1. Chang T-T, et al. N Engl J Med 2006;354:1001–10.
2. Lai C-L, et al. N Engl J Med 2006;354:1011–20.
3. Marcellin P, et al. N Engl J Med 2008;359:2442–55.
4. Lau GKK, et al. N Engl J Med 2005;352:2682–95.
5. Marcellin P, et al. N Engl J Med 2004;351:1206–17.

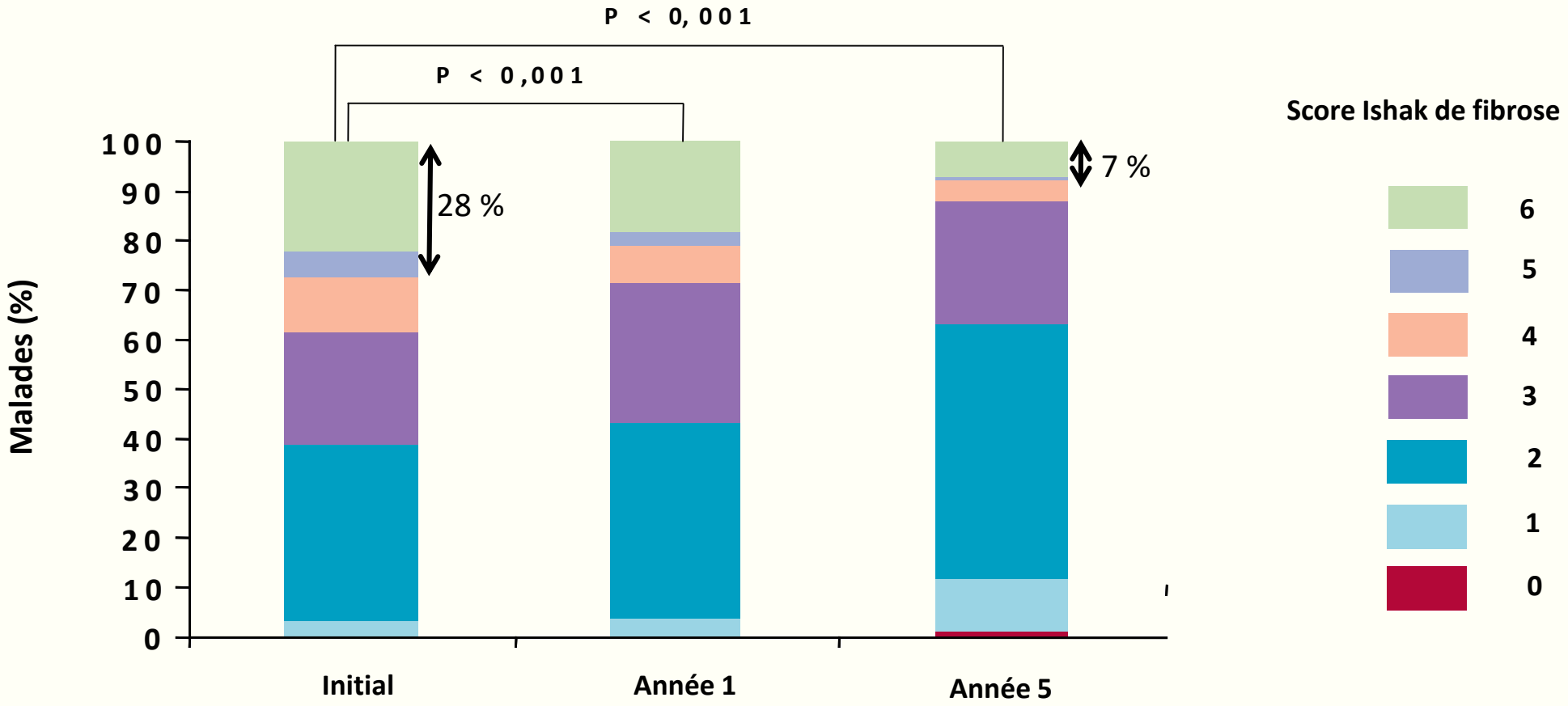
Résistance virologique avec la lamivudine (LVD), (LdT), entecavir (ETV) et le tenofovir (TDF)



Gish, Jia, Locarnini & Zoulim, Lancet ID 2012

Régression de la fibrose sous antiviraux

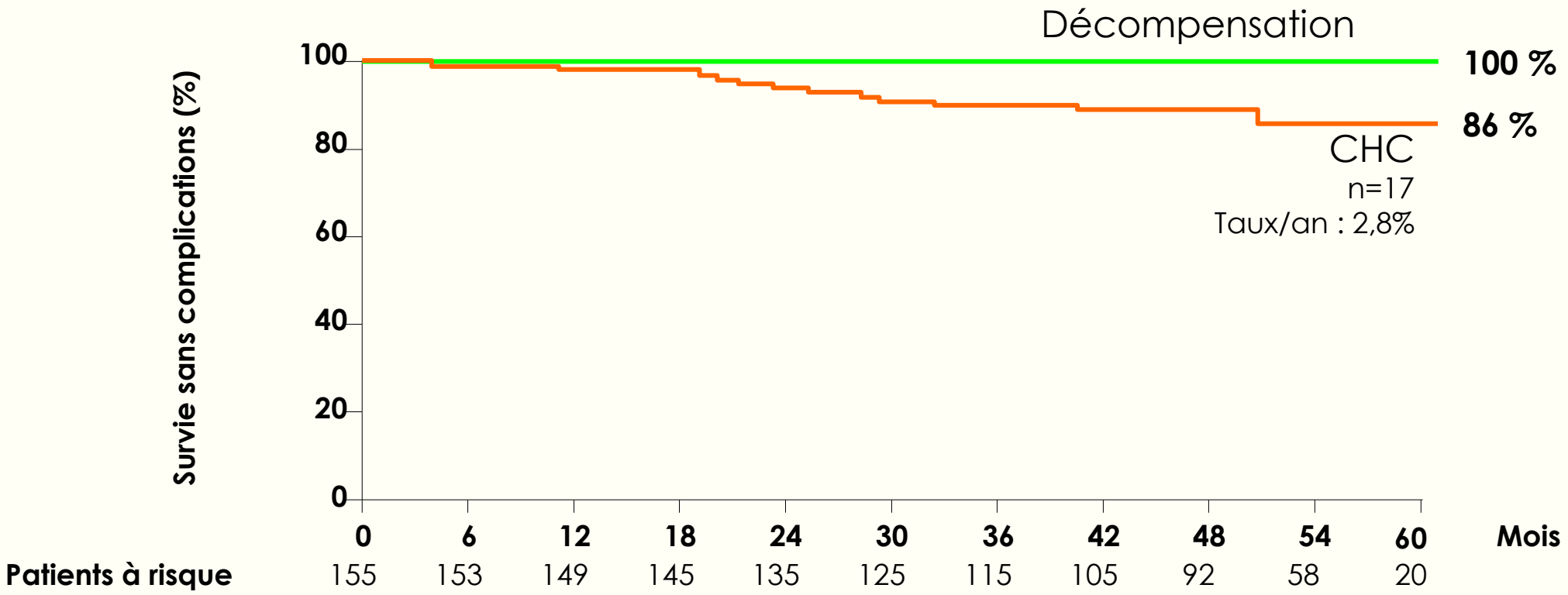
- **Malades avec cirrhose (Score Ishak ≥5) : 28% (96/348) à la période initiale, 7% (25/348) à 5 ans de traitement**
- **51% des patients présentent une régression de la fibrose dont 71/96 patients cirrhotiques (Score d'Ishak ≥ 5)**



Marcellin P, et al. Lancet 2013; 381: 468–75

Impact du traitement antiviral sur la décompensation hépatique et la survenue du CHC

- 418 patients sous ETV, 100% virosuppression à 5 ans
- Aucune décompensation, 17 CHC (2.8%/an) chez pts cirrhotiques



Lampertico P, et al. AASLD 2012:Abstract 366

Surveillance des patients traités par ETV, TDF ou TAF

Recommandations:

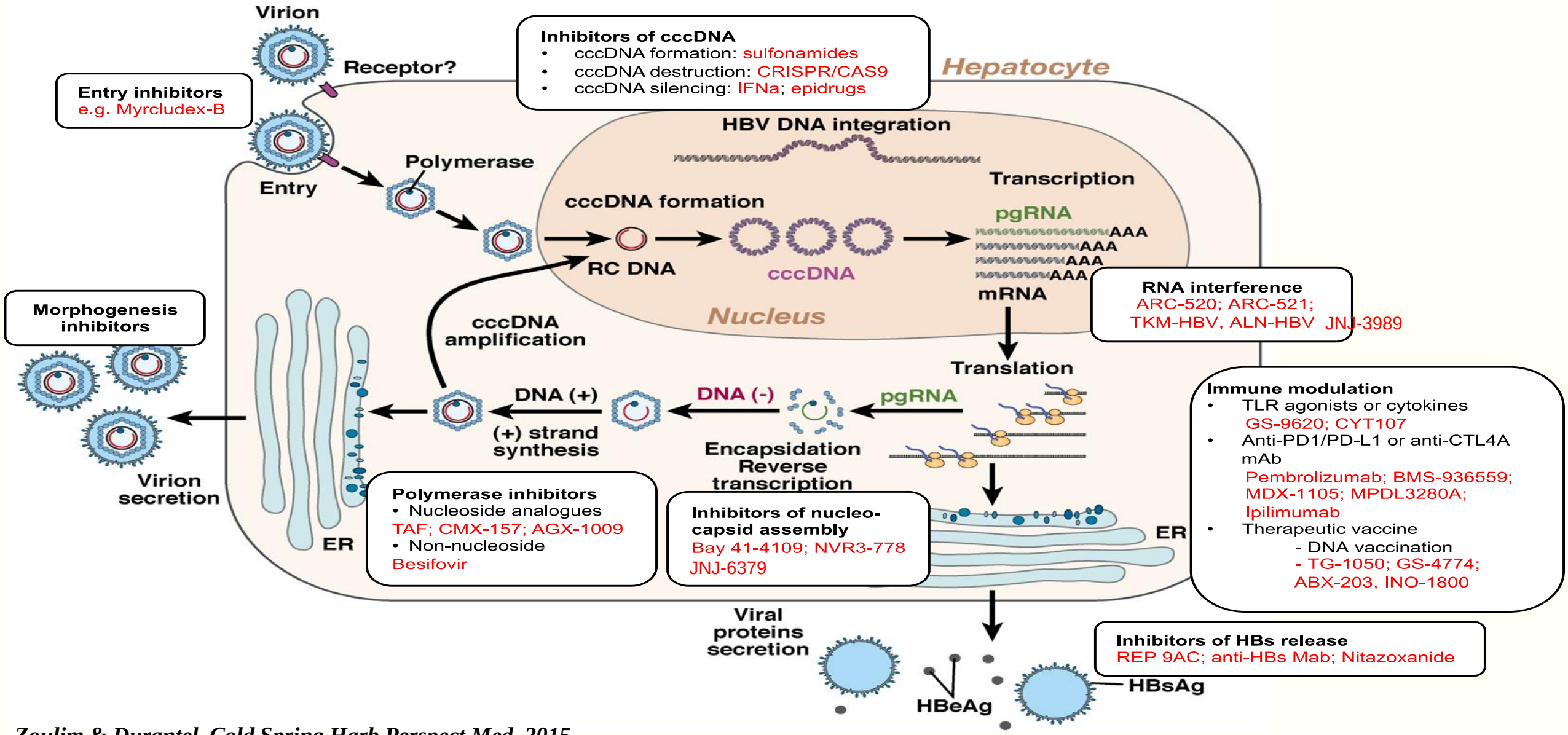
1) Tous les patients traités par NUC doivent être suivis avec une évaluation régulière des ALAT et de l'ADN VHB.

2) Les patients à risque d'atteinte rénale recevant un NUC et tous les patients, indépendamment du risque rénal, traités par TDF, doivent bénéficier d'une **surveillance rénale périodique incluant au moins une estimation du DFG et la phosphatémie.**

3) Chez les patients traités par TDF présentant une pathologie rénale ou osseuse ou étant à risque d'une de ces pathologies, un relai par ETV ou TAF doit être envisagé en fonction de l'exposition préalable à la LAM.

EASL 2017 CPG HBV, J Hepatol 2017

Nouvelles cibles et traitements futurs du VHB



Zoulim & Durantel, Cold Spring Harb Perspect Med. 2015

HBF Drug Watch, available at: http://www.hepb.org/professionals/hbf_drug_watch.htm

Points clés:

- ✓ **Maladie fréquente, grave et souvent méconnue**
  - 280 000 porteurs chroniques en France (1300 décès par an)
  - 1ère cause de cancer du foie dans le monde
  - Souvent asymptomatique, ou symptômes non spécifiques
  - 60 000 personnes connaissent leur maladie, 20 000 sont traitées

- ✓ **Persistance virale**
  - Pas d'éradication du génome viral
  - Surveillance prolongée, possibilité de réactivations

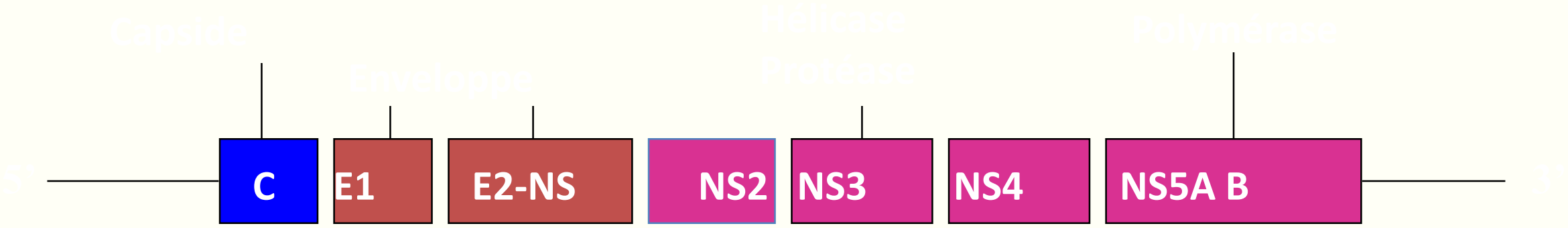
- ✓ **Différentes formes d'hépatites en fonction de l'interaction virus /hôte**
  - Portage inactif / hépatite chronique / cirrhose / cancer du foie

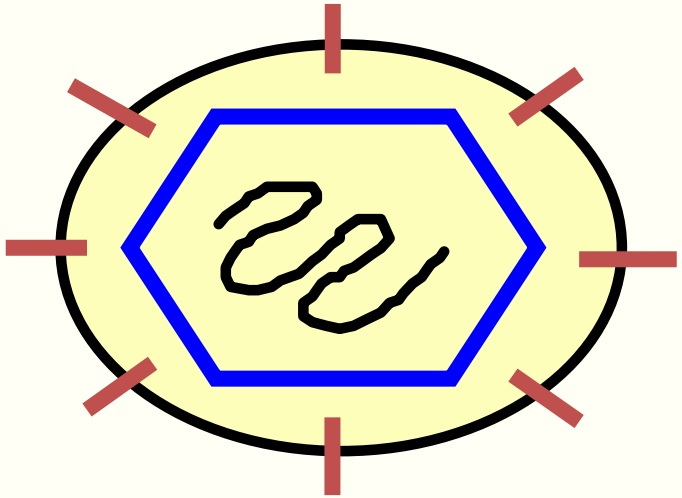
- ✓ **Traitements efficaces mais le plus souvent au long cours**

- ✓ **Dépistage et vaccination**

HÉPATITE C

Virus de l'Hépatite C





- Identifié en 1989
- ARN simple brin, virus enveloppé
- Grande variabilité génétique :

  Genotype : 1,2,3,4,5,6, 7

  Sous types(a,b,c…), quasi espèces…

Vecteur de transmission : SANG

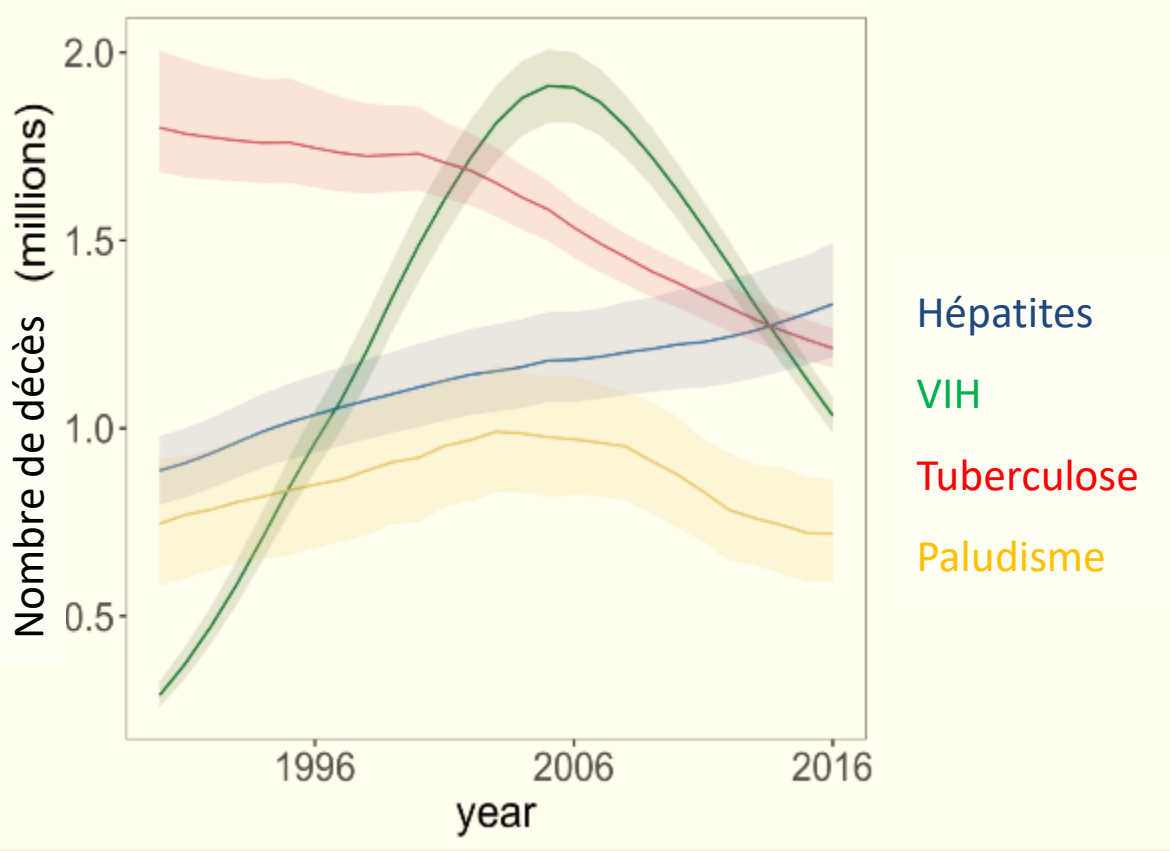
Recommandations pour l'élimination de l'infection par le VHC en France

AFEF
SOCIETÉ FRANÇAISE D'HÉPATOLOGIE

Introduction

- ✓ Les recommandations AFEF (Association Française pour l'Etude du Foie) publiées en mars 2018 visent à obtenir le plus rapidement possible l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) en France, si possible avant 2025.

Nombre de décès dans le monde entre 2000 et 2016



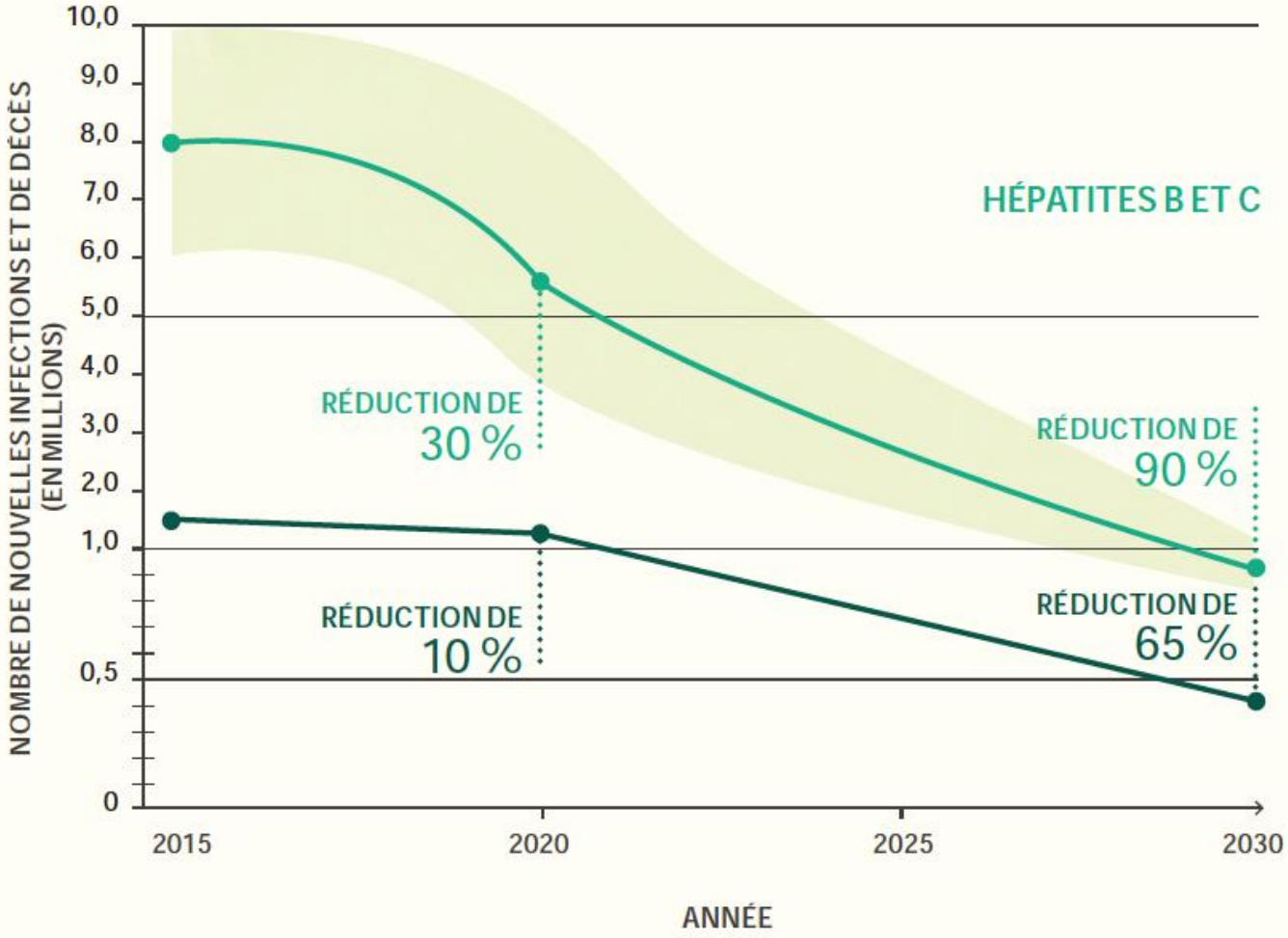
7ème cause de décès dans le monde en 2013
47 % liés au virus B et 48 % liés au virus C

Epidémie en France

120 000 patients restent à traiter

Plus de la moitié ne sont pas dépistés

Objectif : élimination de l'infection par le VHC



Source : Global Burden of Disease

Envisageable

Méthodes diagnostiques simples

Traitements efficaces

A condition d'intensifier

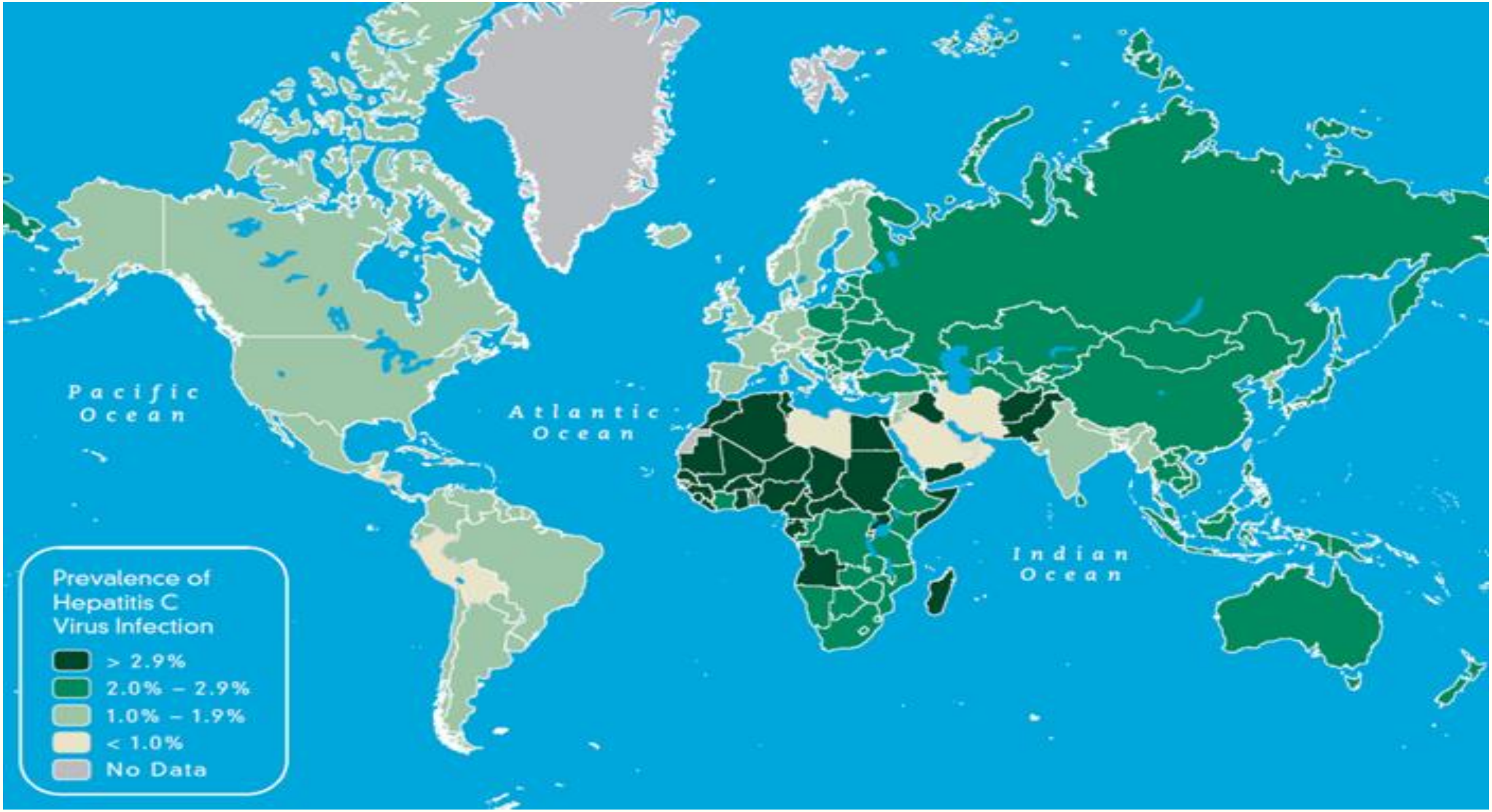
les politiques de dépistage

et d'ouverture au traitement

NOUVELLES INFECTIONS

DÉCÈS

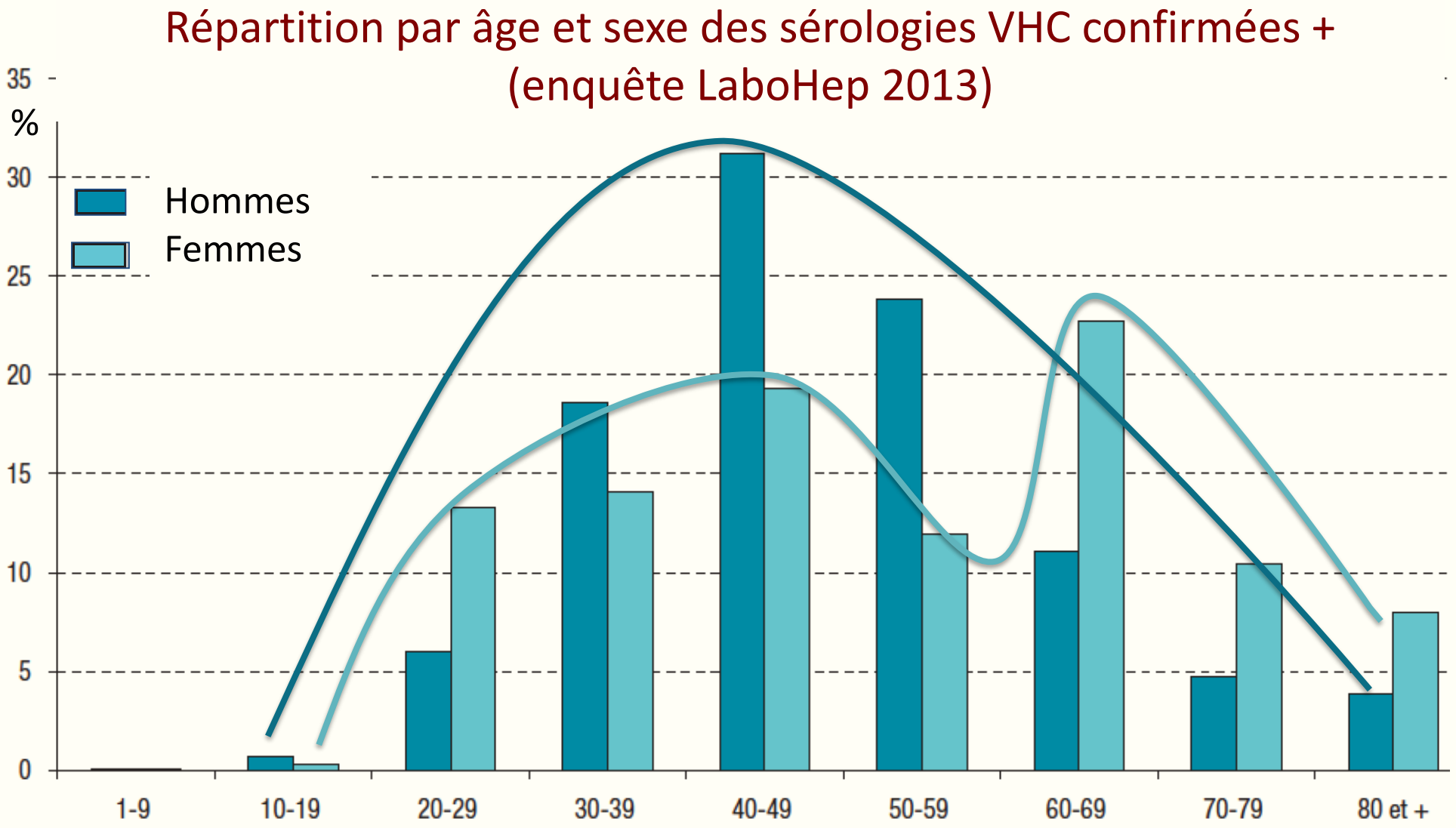
Epidémiologie


Pacific Ocean
Atlantic Ocean
Indian Ocean
Prevalence of Hepatitis C Virus Infection
> 2.9%
2.0% – 2.9%
1.0% – 1.9%
< 1.0%
No Data

En France

- Ac anti VHC 0,84% (Sud est = 1%)
- Portage chronique du virus : 0,53% population générale
  - 65% soit 232 196 personnes
- Précarité : CMUc 2,49%vs 0,74%
- Nouvelles contaminations par usage de drogue : 2700 à 4400/ an
- 2600 décès/an (cirrhose cancer du foie)

Prévalence de l'hépatite C en France



Pioche C, et al. Bull Epidémiol Hebd. 2016;(13-14):224-9

Estimation du nombre de malades par groupe à risque

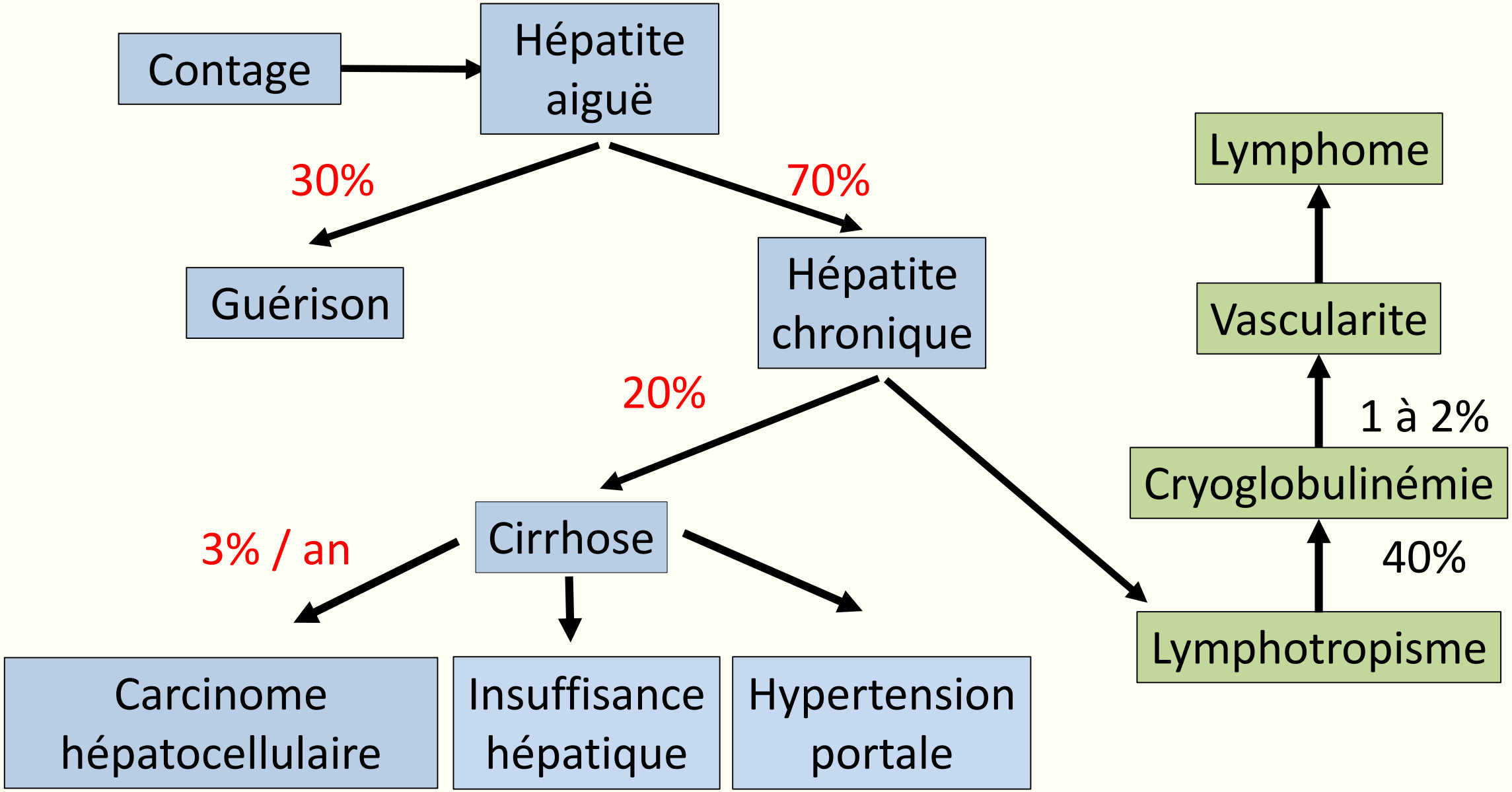
Sous-groupe	Effectif	Prévalence Ac anti-VHC	Prévalence ARN-VHC	Médiane Ac anti-VHC	IC 95% Ac anti-VHC	Médiane ARN VHC
UD IV	148 000	63.8	29.6	94 450	87 732-100 900	43 860
UD non IV	132 000	4.9	2.2	6 325	3 573-10 155	2 935
Transfusés <1992	2 831 391	3.41	2.1	93 219	44 652-167 123	59 859
Immigrés	4 938 439*	1.83	1.0	90 035	75 151-108 902	51 166
Reste de la population	38 114 942	0.15	0.09	58 718	39 587-83 579	33 210
Population totale	**46 164 772**	**0.75**	**0.42**	**344 503**	**287 373-423 549**	**192730**

Pioche C, et al. Bull Epidémiol Hebd. 2016;(13-14):224-9

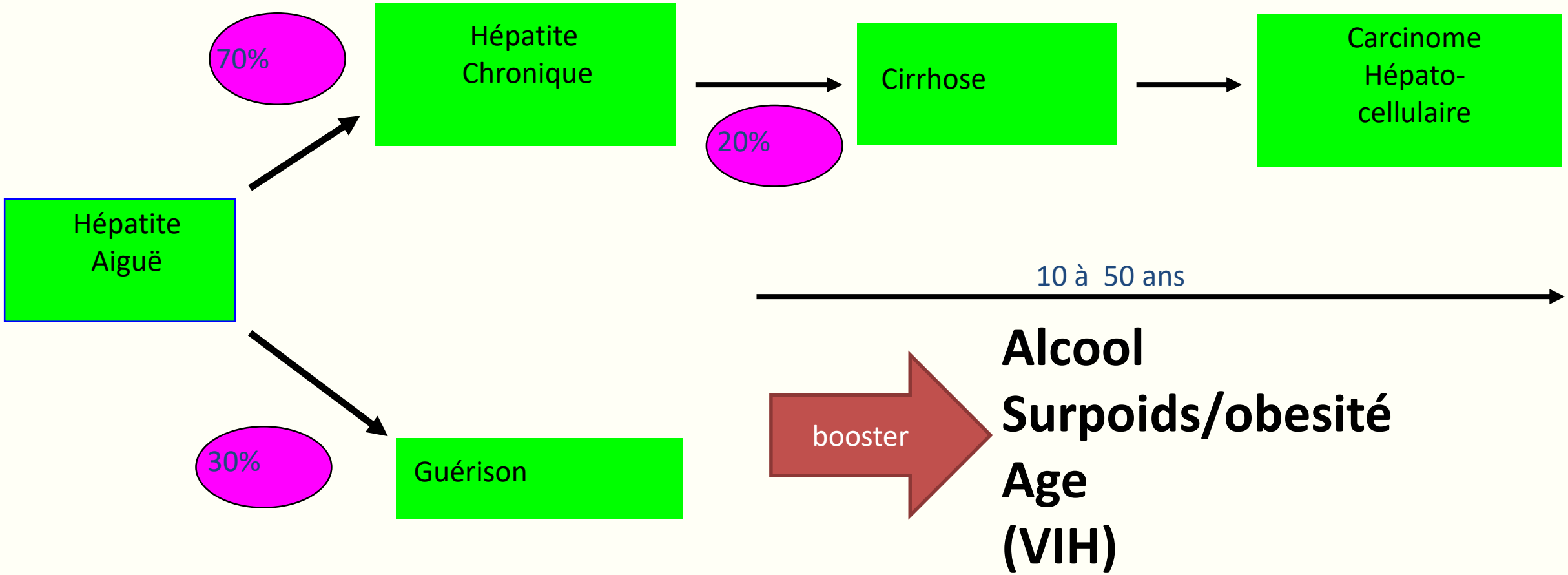
* : données INSEE sur la population d'immigrés **légaux**

Histoire naturelle

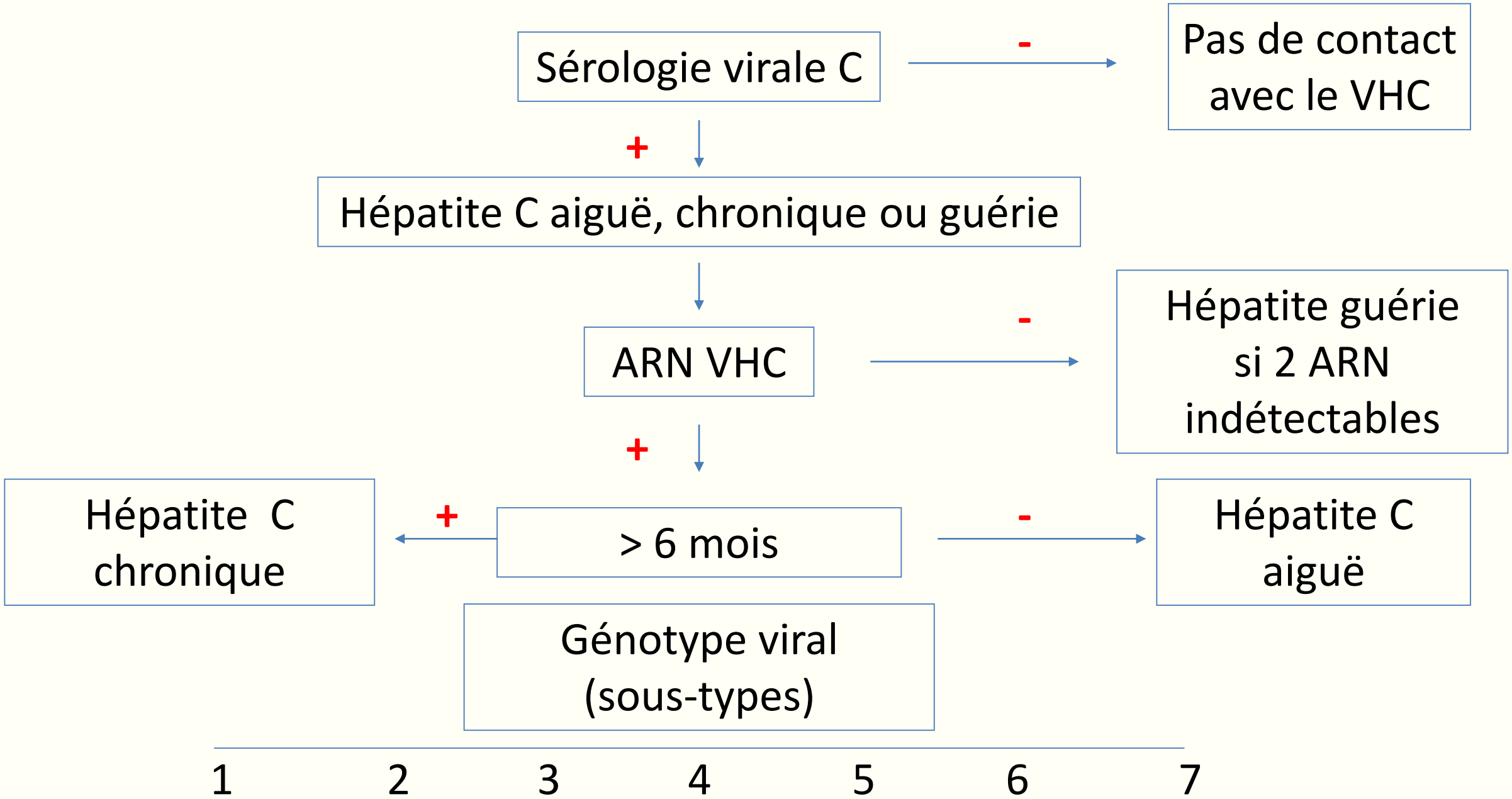
Histoire naturelle de l'infection virale C



Histoire naturelle de l'hépatite C



Tests virologiques



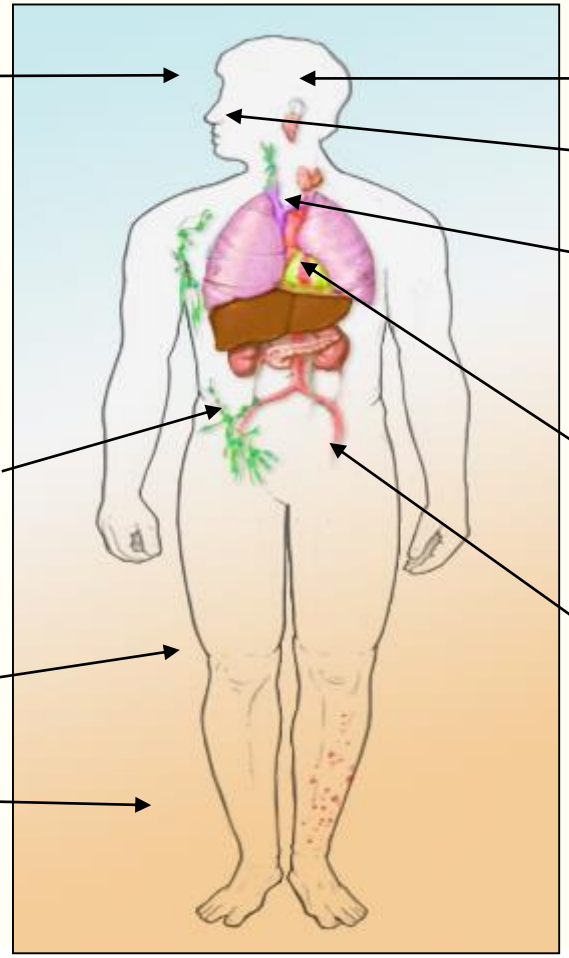
Manifestations cliniques

Manifestations extra-hépatiques de l'infection VHC

Association certaine

- Fatigue chronique
- Syndrome de Sjögren
- Lymphoprolifération
- Porphyrie cutanée tardive (3 %)
- Glomérulonéphrite membranoproliférative (4,8 %)
- Vascularite cryoglobulinémique (7%)
- Arthralgies, myalgies, polyarthrite inflammatoire
- Neuropathie

Hépatite C



Association possible

- Dépression (24 %)
- Ulcères de cornée
- Dysthyroïdie
- Lichen plan (4,3 %)
- Fibrose pulmonaire
- Diabète de type 2 (15 %)
- Vascularite systémique
- Thrombocytémie auto-immune

Cacoub P et al- Dis Liver Dis 2014

Evaluation de la maladie hépatique

Pourquoi diagnostiquer la sévérité de la maladie hépatique ?

- ✓ Conditionne le suivi
  - Dépistage du carcinome hépatocellulaire
  - Dépistage de l’hypertension portale

Quelle méthode utiliser ?

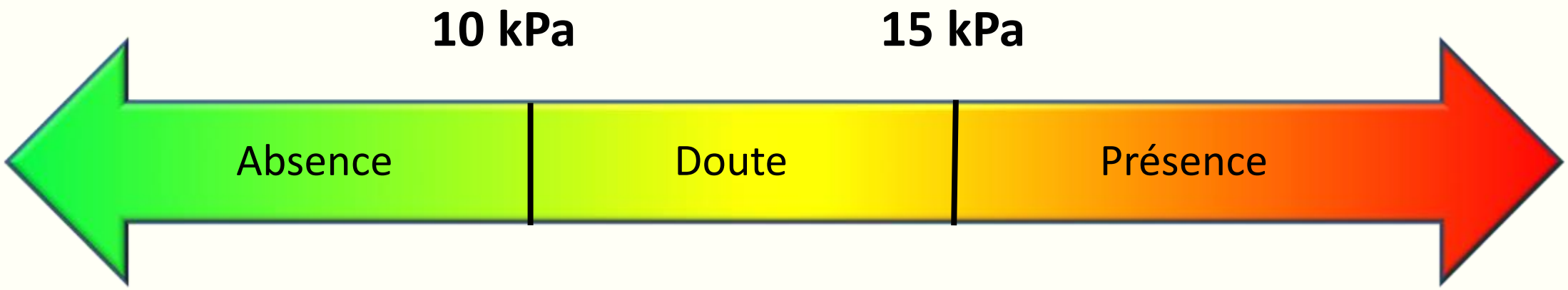
- ✓ Tests sanguins
  - Fibrotest®
  - Fibromètre®

- ✓ Méthodes physiques : élasticité hépatique (FibroScan®)

=> Cout des méthodes prise en charge si patient en ALD

Diagnostic de maladie hépatique sévère

- ✓ L'élasticité hépatique seule est suffisante
- ✓ Si indisponible, tests sanguins



EASL guidelines. J Hepatol 2015

Pourquoi traiter ?

Guérir du VHC signifie …

Définition de la guérison

ARN indétectable 12 semaines après l'arrêt du traitement

Mais aussi….

1. Guérison clinique = disparition des symptômes (généraux, extra-hépatiques)

2. Guérison hépatique = régression de la fibrose

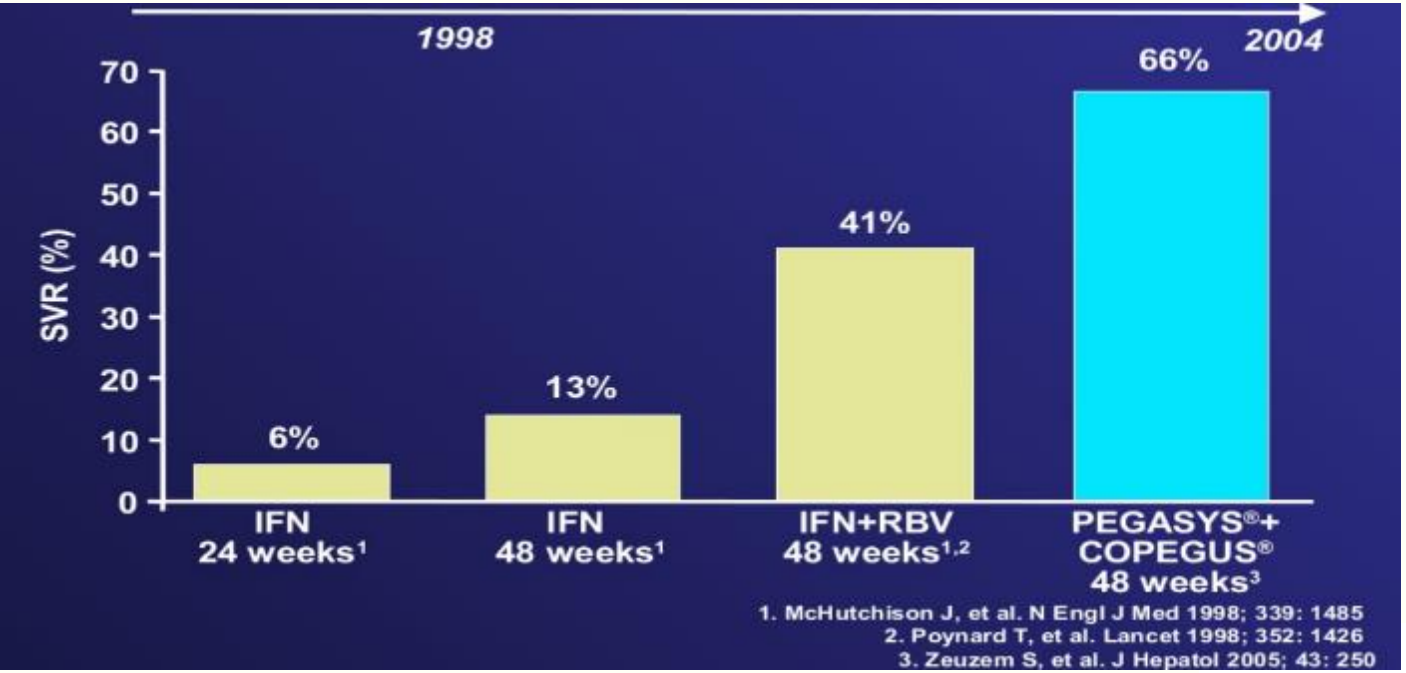
3. Guérison hépatique = régression de la cirrhose

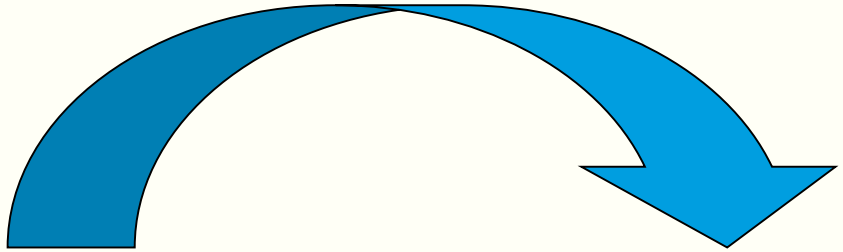
4. Prévention primaire et secondaire des complications de la cirrhose

5. Diminution des complications extra-hépatiques

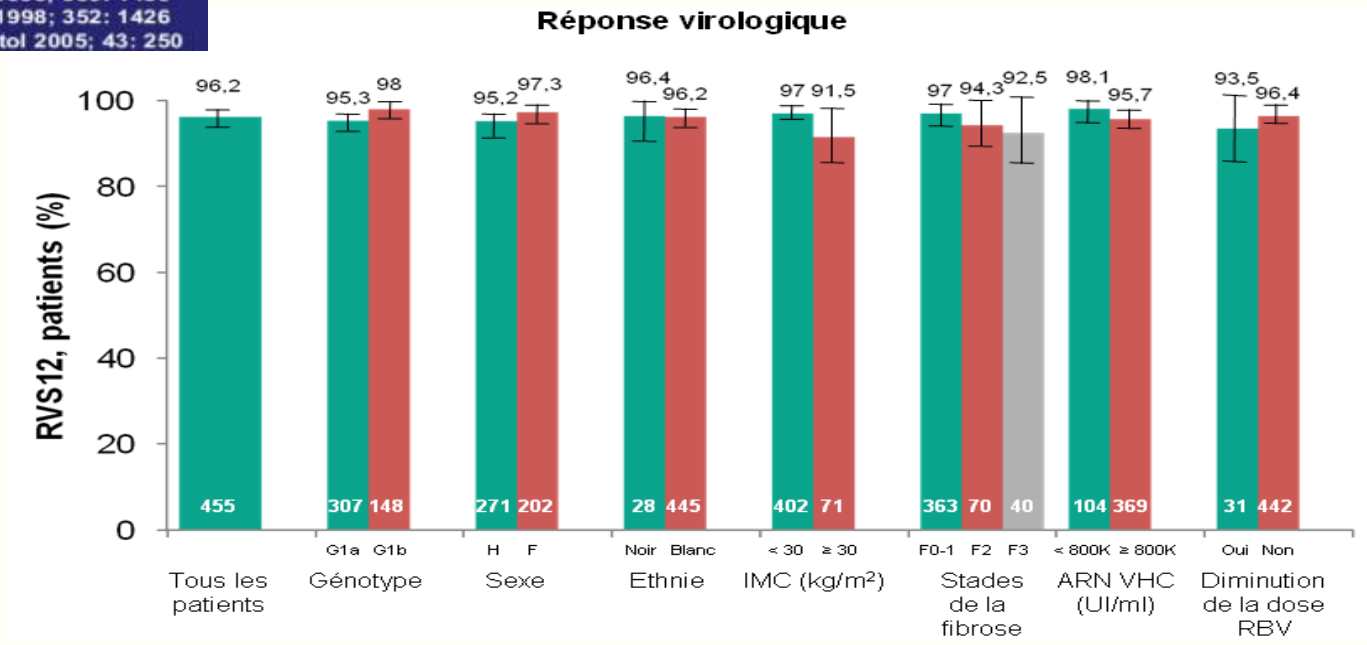
6. Diminution de la contamination

La révolution des traitements anti-VHC

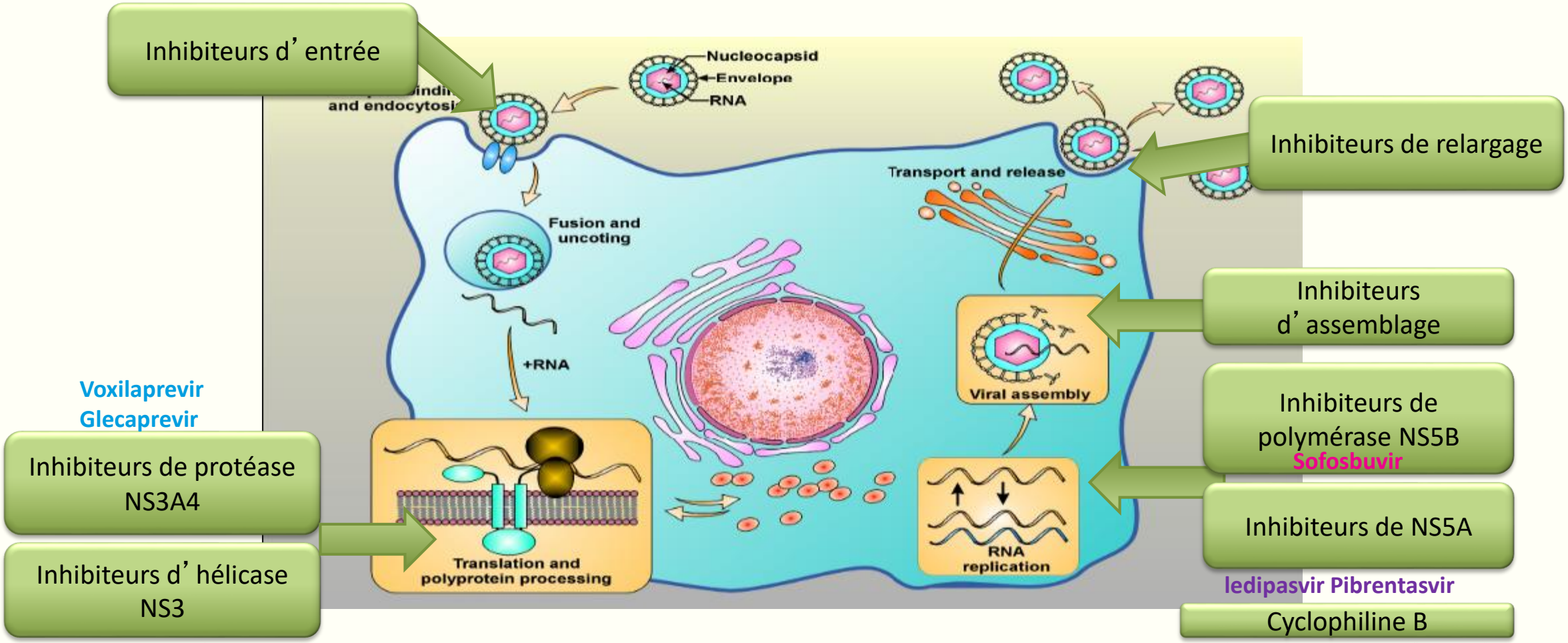




Traitement non retenu si ≥ **95% de RVS**



Les cibles potentielles des agents antiviraux



Asselah T et al. Liver International 2009

Traitements disponibles

Médicaments	Présentation	Posologie
Ribavirine	Comprimés à 200 ou 400 mg	1000 mg/j si poids < 75 kg 1200 mg/j si poids ≥ 75 kg
Sofosbuvir (Sovaldi®)	Comprimés à 400 mg	1 comprimé par jour
~~Daclatasvir (Daklinza®)~~	~~Comprimés à 30 et 60 mg~~	~~1 comprimé par jour~~
Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Ledipasvir 90 mg	1 comprimé par jour
~~Dasabuvir (Exviera®)~~	~~Comprimés à 250 mg~~	~~1 comprimé matin et soir~~
~~Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir (Viekirax®)~~	~~Comprimés avec Paritaprevir 75 mg, ritonavir 50 mg et Ombitasvir 12,5 mg~~	~~2 comprimés une fois par jour~~
Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier®)	Comprimés avec Grazoprevir 100 mg et Elbasvir 50 mg	1 comprimé par jour
Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®)	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Velpatasvir 100 mg	1 comprimé par jour
Glecaprevir + Pibrentasvir Maviret®	Comprimés avec Glecaprevir 100 mg et Pibrentasvir 40 mg	3 comprimés une fois par jour
Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir Vosevi ®	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Velpatasvir 100 mg et Voxilaprevir 100 mg	1 comprimé par jour

PANGENOTYPIQUES

2017

Fin 2018

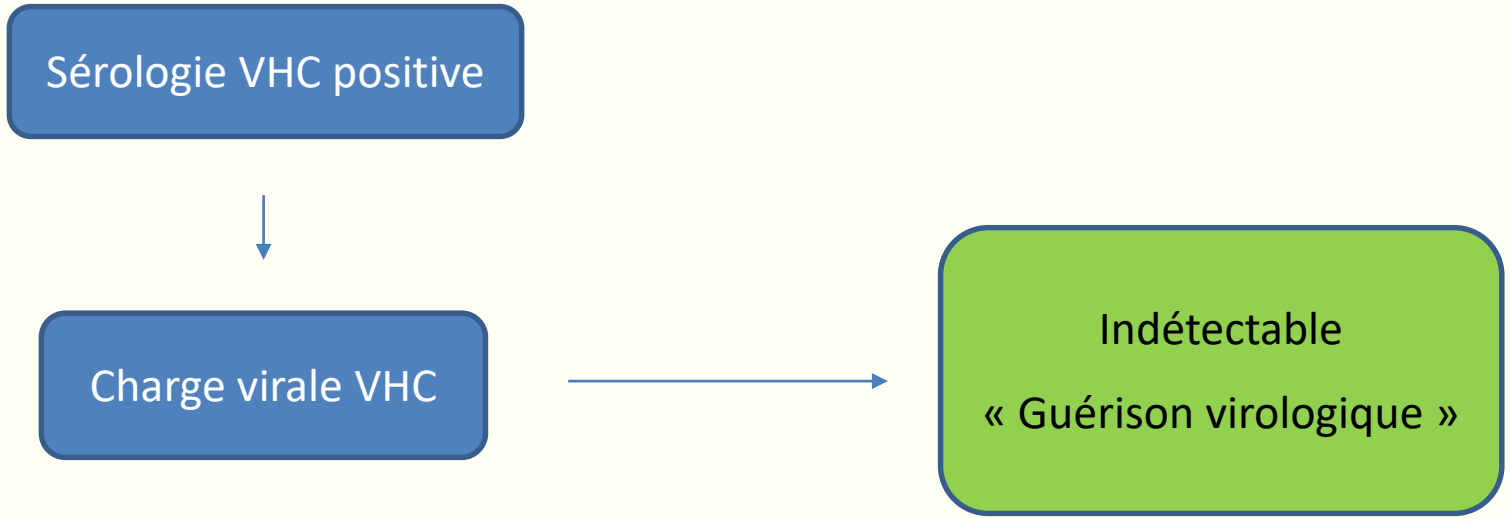
Bilan initial

- ✓ Charge virale du VHC, génotype du VHC (optionnel), antigène HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc, sérologie VIH
- ✓ NFS plaquettes, ASAT, ALAT, GGT, bilirubine, DFG, albumine, taux de prothrombine, INR
- ✓ Bilan d'hépatopathie chronique selon le contexte
- ✓ Evaluation de la sévérité de la maladie hépatique : Fibroscan® ou Fibrotest® ou Fibromètre®

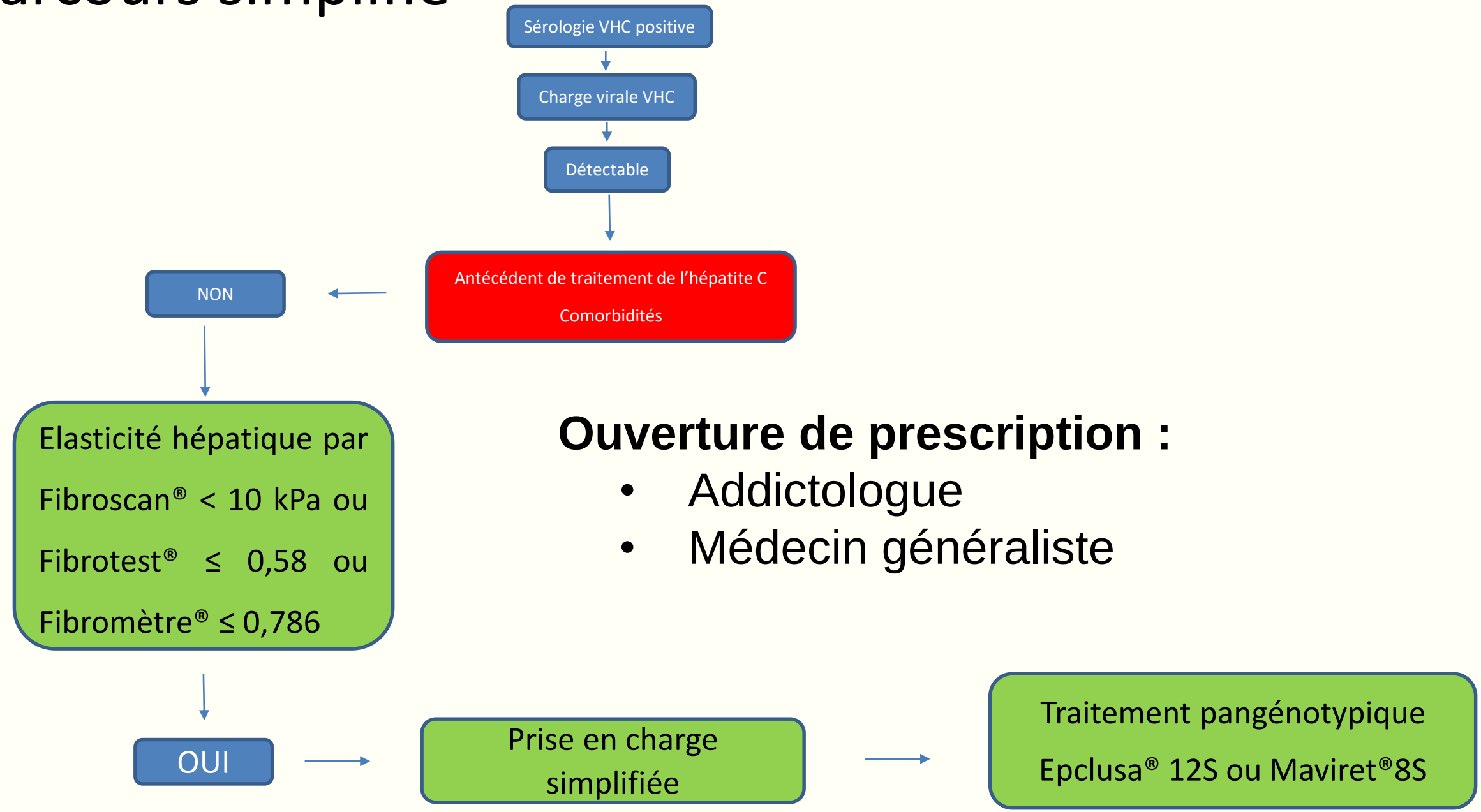
Prise en charge dans un parcours simplifié

Le parcours simplifié, pour qui ?

- ✓ Absence de co-infection VHB et/ou VIH
- ✓ Absence d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73m²)
- ✓ Absence de comorbidité hépatique mal contrôlée
- ✓ Absence de maladie hépatique sévère
- ✓ Absence de traitement antiviral C antérieur


Sérologie VHC positive
Charge virale VHC
Indétectable
« Guérison virologique »

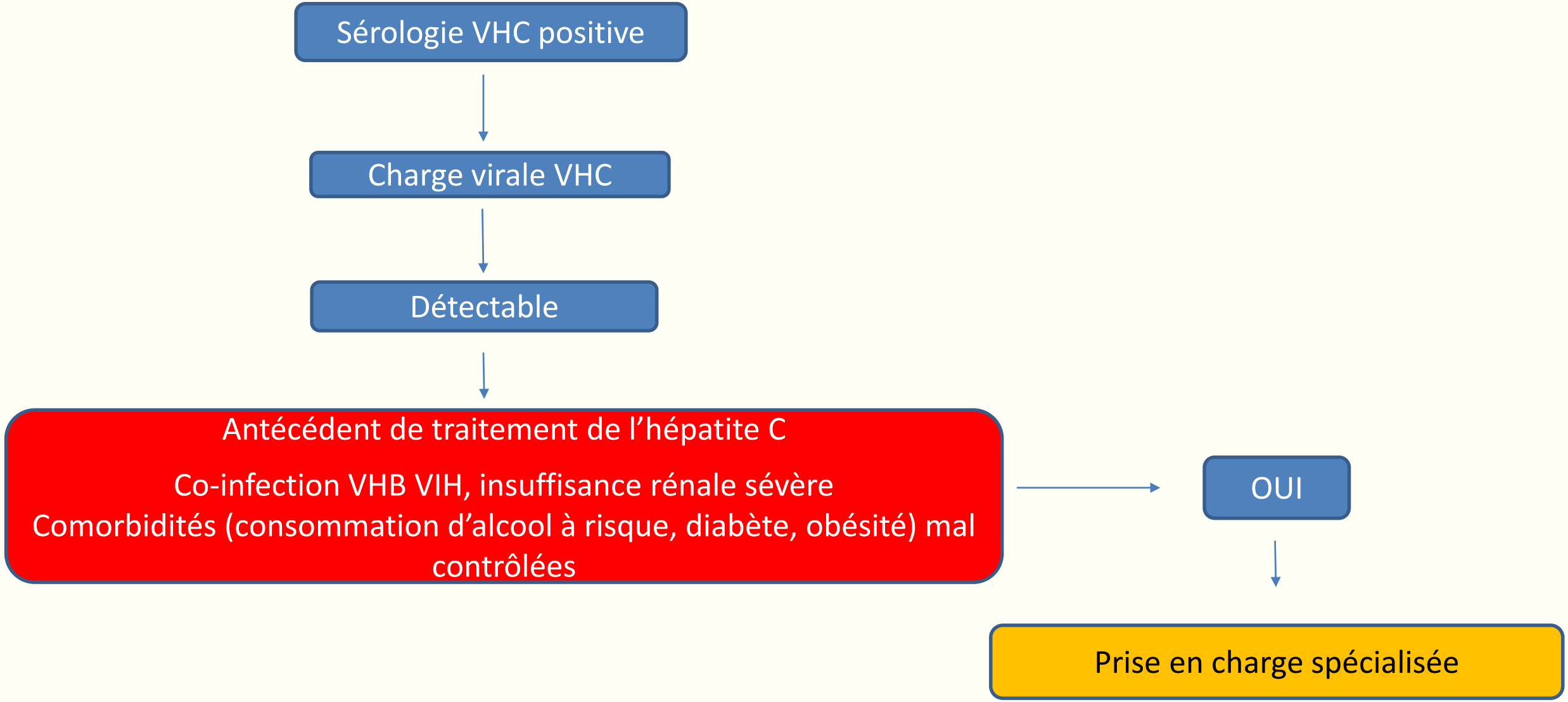
Parcours simplifié



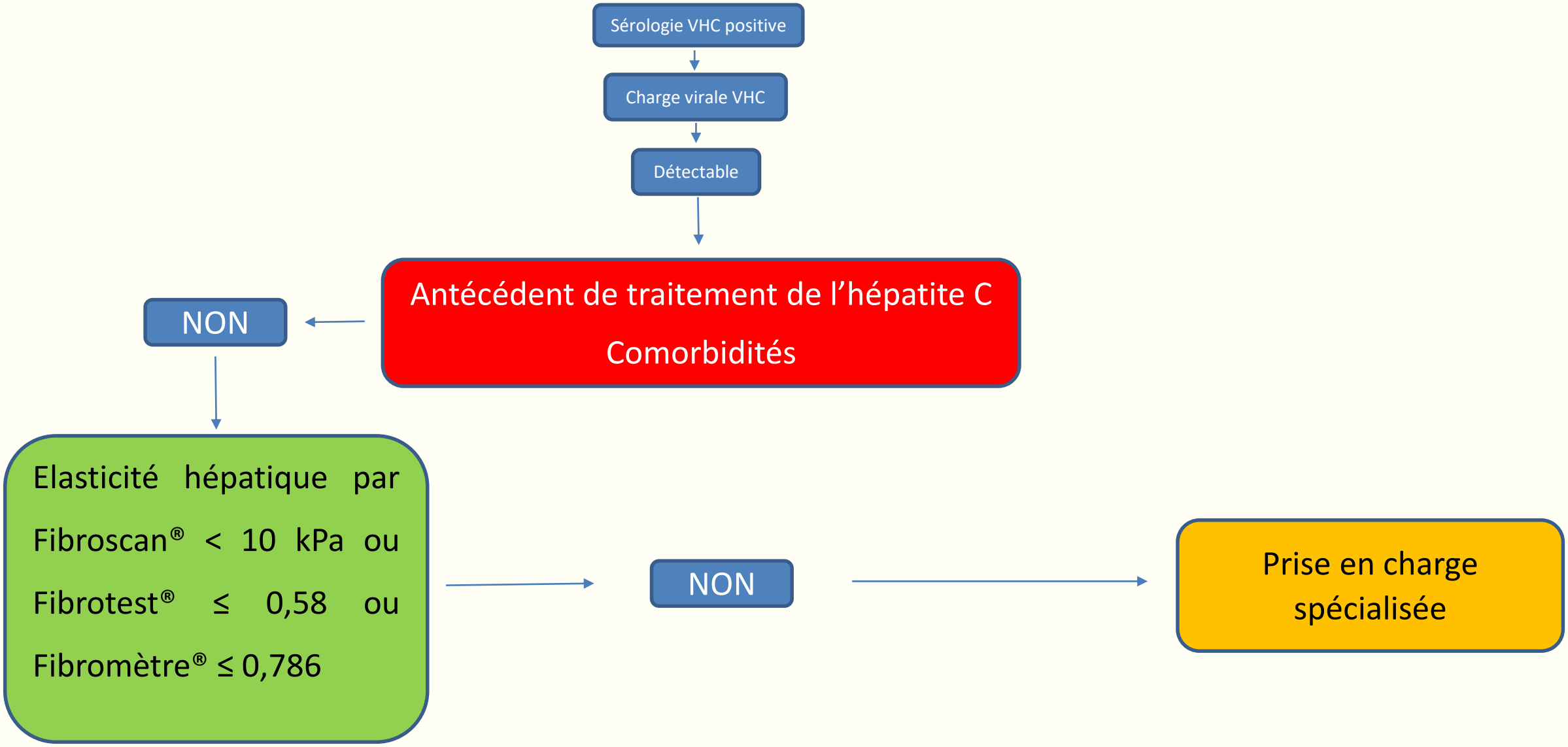
Ouverture de prescription :

- Addictologue
- Médecin généraliste

Parcours simplifié



Parcours simplifié



Avant de débuter le traitement

- ✓ Rechercher d'éventuelles interactions médicamenteuses (www.hep-druginteractions.org ou application smartphone HEP iChart)
- ✓ Enquêter sur l'automédication et sur la médecine naturelle (millepertuis, compléments alimentaires...)
- ✓ S'assurer de l'absence de consommation de pamplemousse ou d'orange sanguine pendant le traitement
- ✓ Insister sur la nécessité d'une observance optimale au traitement

Traitement

- ✓ Obtention ALD
- ✓ Ordonnance bizone

- ✓ **Sofosbuvir-Velpatasvir : Epclusa® 1 cp par jour pendant 12 semaines**

OU

- ✓ **Glecaprevir – Pibrentasvir : Maviret® 3 cp par jour en une prise, avec de la nourriture, pendant 8 semaines**

Interactions médicamenteuses

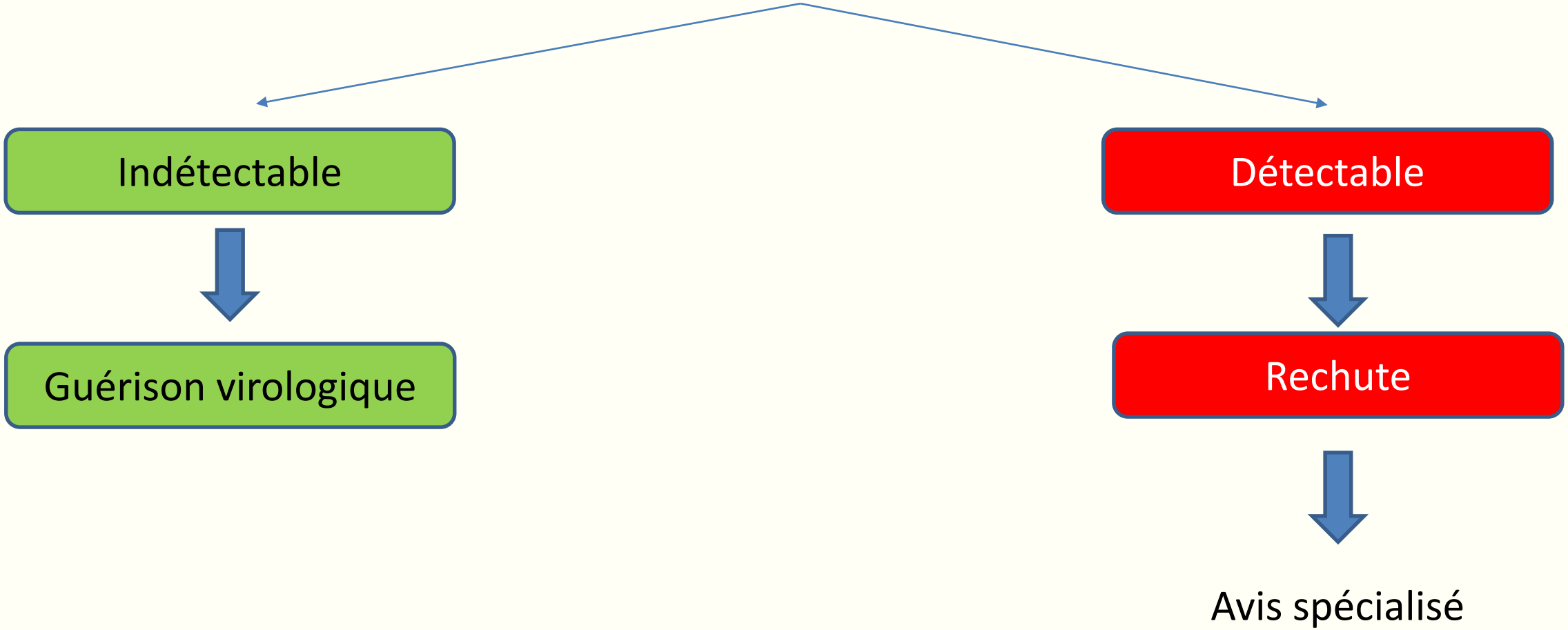
- ✓ Evaluer toutes les interactions médicamenteuses potentielles

www.hep-druginteractions.org
Application smartphone HEP iChart

- ✓ Les consultations mensuelles permettent de poser à chaque fois la question de l'introduction d'un nouveau médicament
- ✓ Ne pas oublier inhibiteurs de la pompe à protons, pamplemousse, orange sanguine, millepertuis…
- ✓ Ne pas oublier la naturopathie et l'auto-médication

Après le traitement

Charge virale du VHC 12 semaines après l'arrêt du traitement



Faut-il l'avis d'une RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) ?

- ✓ Les RCP sont utiles pour les cas les plus complexes :
  - Polymedication complexe
  - Co-infection avec le VHB
  - Insuffisance rénale avec DFGe < 30 ml/min/1,73m2 ou dialyse
  - Cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C
  - Transplantation d'organe
  - Carcinome hépatocellulaire
  - Echec d'un précédent traitement par agent antiviral direct

Suivi après réponse virologique soutenue (RVS)

- ✓ Après RVS, les patients **sans maladie hépatique sévère** et **sans comorbidité hépatique** (consommation d'alcool, syndrome métabolique, VHB) ne nécessitent **plus de surveillance particulière**
- ✓ Après RVS, les patients sans maladie hépatique sévère mais **avec comorbidité hépatique** (consommation d'alcool, syndrome métabolique, VHB) doivent bénéficier d'un suivi hépatologique à long terme
- ✓ Chez les patients avec des **comportements à risque** de réinfection, une détermination régulière de la charge virale du VHC est recommandée

Suivi après réponse virologique soutenue (RVS)

Maladie hépatique sévère
ou absence d'évaluation pré-thérapeutique

↓

Dépistage du carcinome hépato-cellulaire
et d'hypertension portale
Dépistage et prise en charge des co-morbidités hépatiques

Echographie-Doppler/6 mois

Endoscopiec /
Betabloquants selon
Baveno VII

Tests non invasifs de fibrose non fiable pour l'évaluation de la régression de la fibrose

Infection aiguë par le VHC

- ✓ L’objectif du traitement dès le diagnostic est de limiter la transmission du VHC, sans attendre une éventuelle guérison spontanée chez un patient qui a souvent des facteurs de risque de transmission (UD, HSH) et d’aider à son élimination

- ✓ L’éducation thérapeutique doit être associée afin d’expliquer au patient les facteurs de risque de contamination et de transmission, et les moyens de prévention

Infection aiguë par le VHC

- ✓ Les hépatites aiguës virales C doivent être traitées dès leur diagnostic, sans attendre le passage à la chronicité

- ✓ Pour traiter l'hépatite aiguë virale C, les mêmes schémas thérapeutiques que ceux utilisés dans le traitement de l'hépatite chronique virale C sont recommandés

Elimination de l’infection par le VHC

Dépistage universel

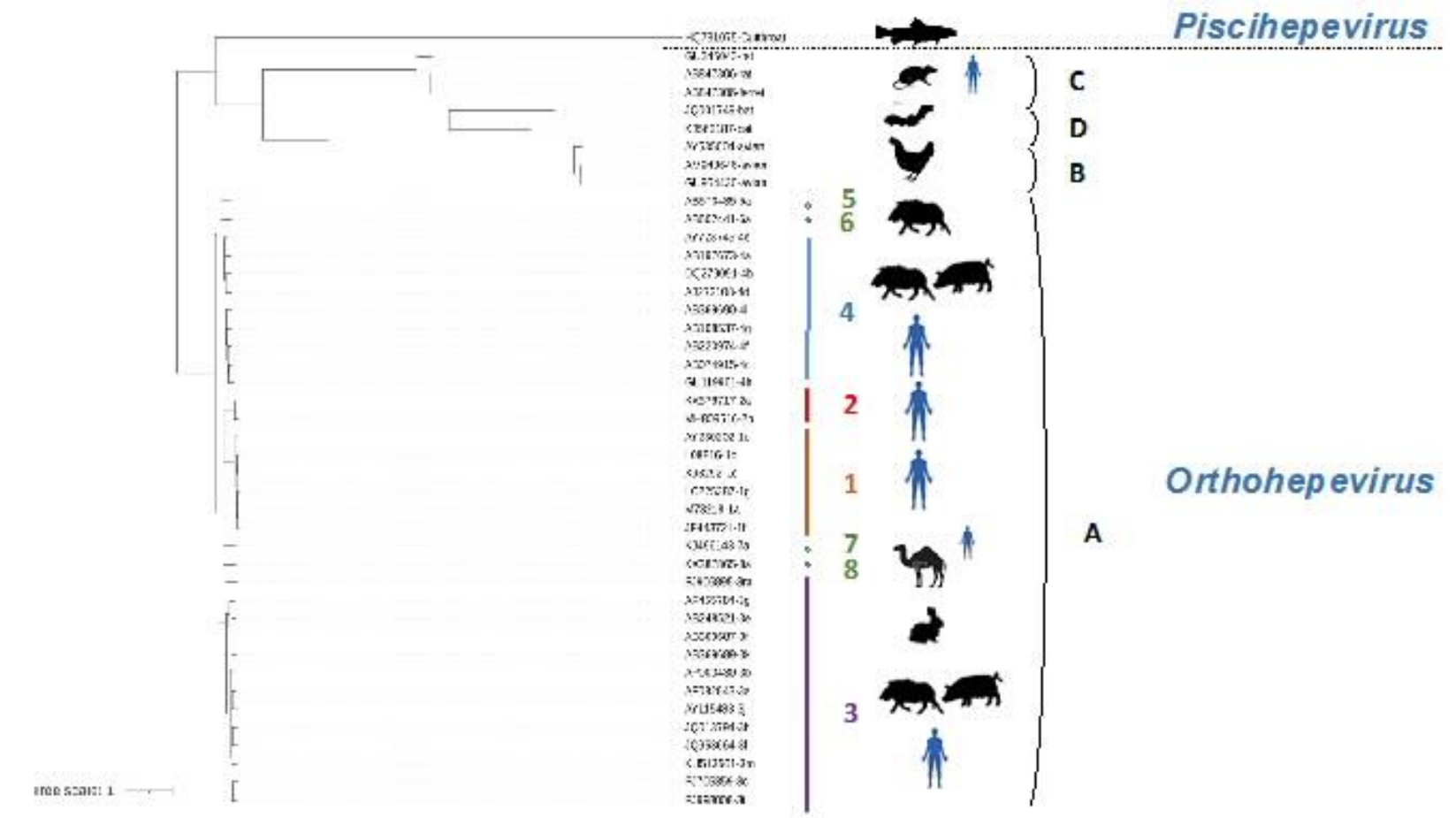
- ✓ Le dépistage universel de l'hépatite C est une étape indispensable pour espérer une élimination du VHC en France avant 2025.
- ✓ Le dépistage de chaque adulte au moins une fois dans sa vie est nécessaire pour atteindre cet objectif.
- ✓ Actuellement non recommandé par l'HAS /recommandation d'expert

HÉPATITE E

Epidémiologie

- ✓ Première cause d'hépatite aiguë
  - Dans le monde, en Europe, en France
- ✓ 20 millions cas/an
  - 3.3 millions de formes symptomatiques
  - 44 000 morts en 2015
- ✓ En Europe: 2 millions/an
- ✓ En France : 2600 cas en 2019 (97 % autochtones)

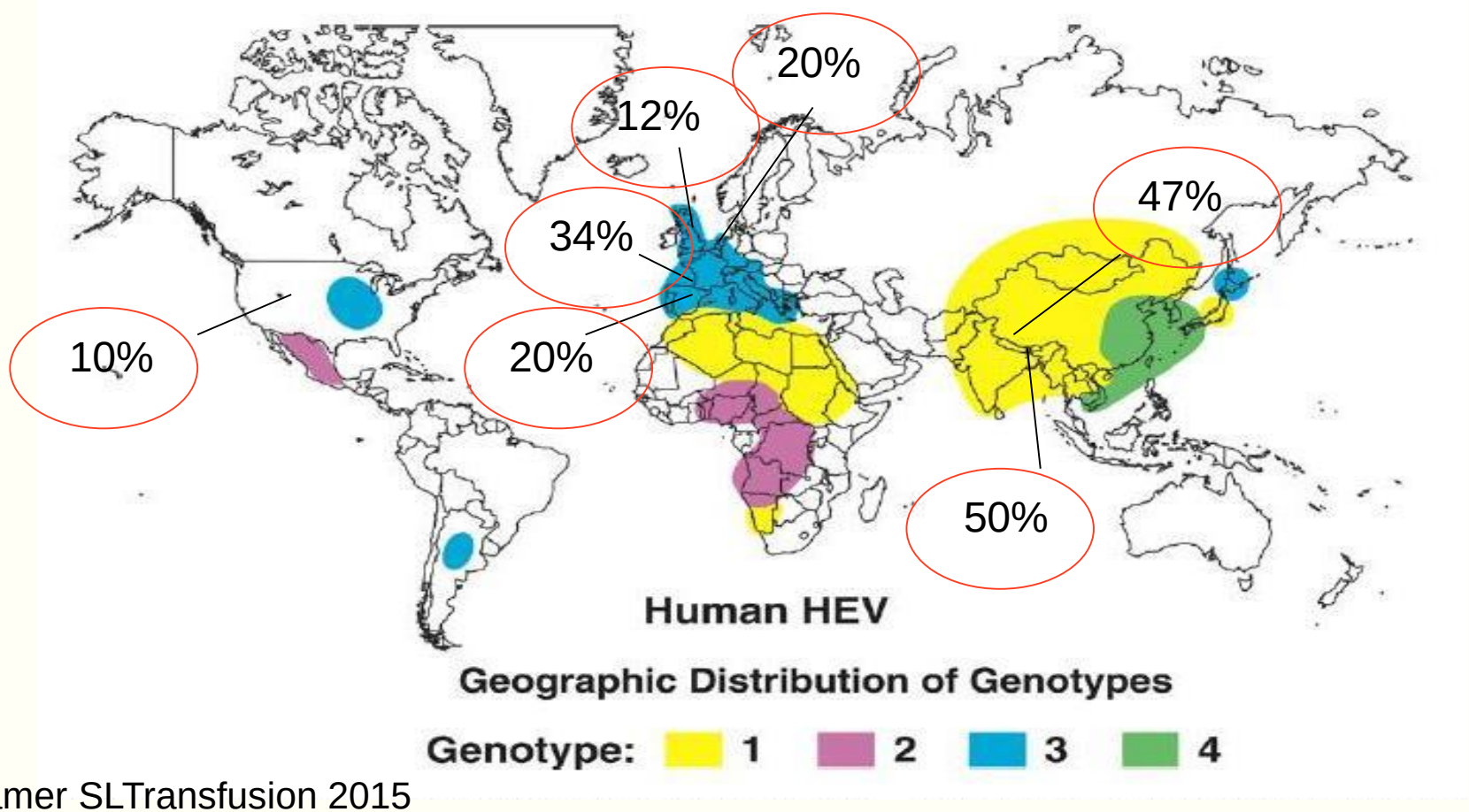
WHO. HEV fact sheet 27 Jul 2020
EASL guidelines 2018 vol 68 1256
CNR Toulouse France



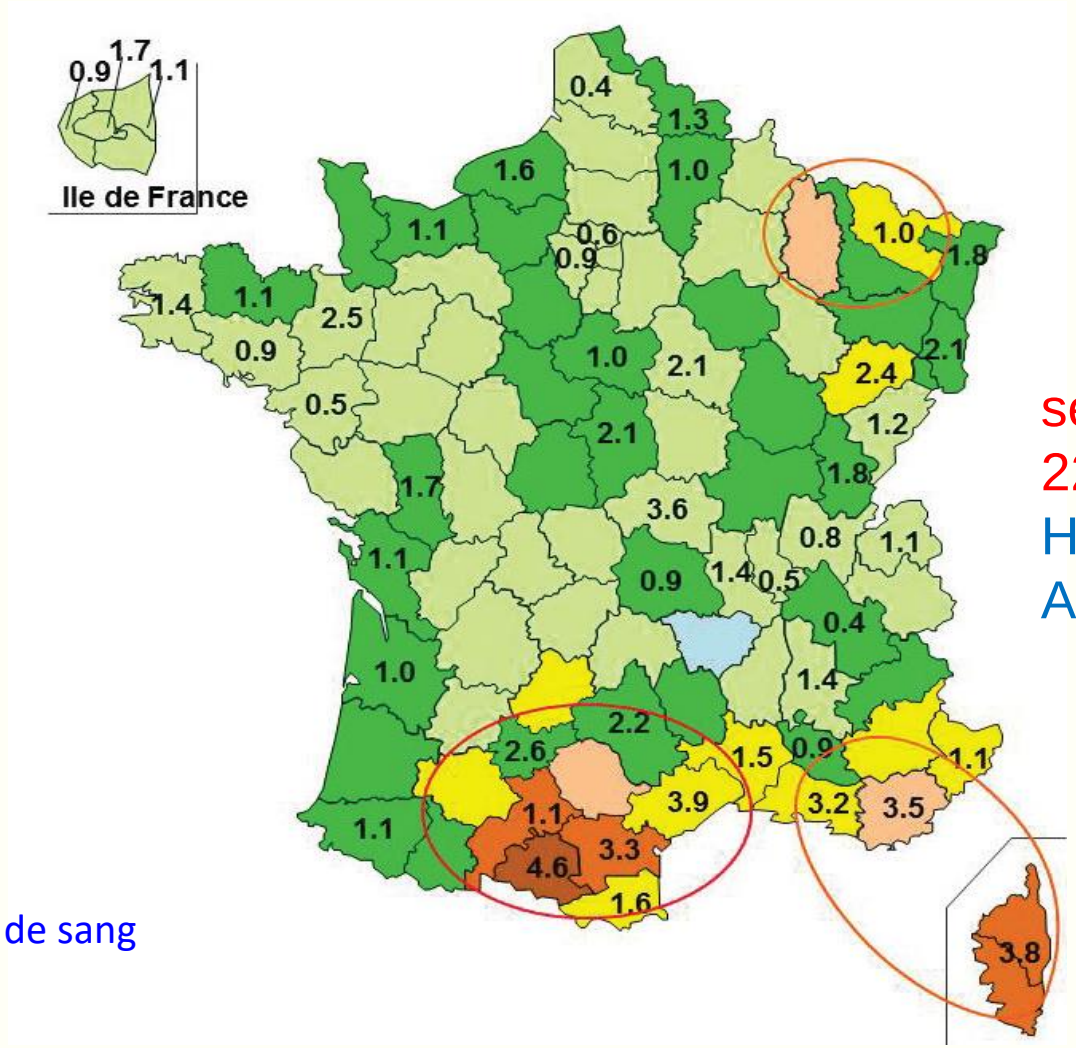
Famille hepeviridae, 2 genres *Piscihepevirus* et *Orthohepevirus* (4 espèces)
Virus non enveloppé dans les selles, quasi enveloppé dans le sang
Les souches qui infectent l'homme appartiennent au genre Orthohepevirus
8 génotypes, 31 soustypes

Smith DB, Izopet J, Nicot F, et al. Update: *J Gen Virol*. 2020

Séroprevalence



Stramer SLTransfusion 2015
Izopet J Clin Virol 2015
Dalton H Curr Infect Dis Rep 2014



séroprévalence IgG :
22,4 % en France
Haute Loire : 8%
Ariège : 86,4%

Séroprevalence chez les donneurs de sang

Bleu < 10%
vert 20-30%
jaune 30-40%,
rose 40-50 %
orange 60-70%,
marron > 70%

Mansuy et al Hepatology 2016

Importance des génotypes

Characteristics	HEV 1 and 2	HEV3 and 4
Source of infection	Obligate human pathogen	Zoonotic Blood supply
Route of infection	Faecal-oral via infected water	Consumption of infected pork Blood supply
Outbreaks	Yes	No
Clinical attack rate	1:5	< 1:10
Demographics	Mainly affects young adults	Mainly affects older men Male:female ratio 3:1
Chronic infection	No	Yes in immunosuppressed individuals
Occurrence of second HEV infection	Yes	Yes
Neurological sequelae	Yes	Yes

Larrue H Liver International 2021

Modalités de transmission (France)

Figatelles corses
58% ARN VHE positives

Colson JID 2010

Saucisses de foie de Toulouse
44% ARN VHE positives

Mansuy EID 2011

Tableau 1

Investigations d'épisodes de cas groupés d'hépatite E, France métropolitaine, 2005-2016

Région	Année	Source des données	Population	Nombre de cas autochtones confirmés	Source suspectée [référence]
Provence-Alpes-Côte d'Azur	2005-2006	Ddass, CNR	Zone géographique définie : plaine du Gapeau (Var) N=ND [a]	N=6 Symptomatiques [b] (6)	Environnementale (eau, légumes souillés) [8]
Provence-Alpes-Côte d'Azur	2007	Cire Sud	Repas commun familial N=4	N=3 Symptomatique [b] (1)	Figatelli consommés crus [rapport d'investigation non publié]
Provence-Alpes-Côte d'Azur	2007-2009	AP-HM, Marseille	Repas communs familiaux N=18	N=7 Symptomatiques [b] (2)	Figatelli consommés crus [13]
Métropole	2008-2009	CNR	Cas isolés/groupés familiaux N=ND [a]	N=10	Figatelli, saucisses de foie de porc, charcuterie corse [rapports d'activité CNR 2008-2010, non publiés]
Provence-Alpes-Côte d'Azur	2009	Cire Sud	Repas commun N=4	N=1 Symptomatique [b] (1)	Figatelli consommés crus [rapport d'investigation non publié]
Midi-Pyrénées	2011	Cire Midi-Pyrénées	Personnel bloc opératoire N=59	N=7 Symptomatique [a] (0), avec atteinte neurologique (1)	Non identifiée [14]
Provence-Alpes-Côte d'Azur	2011	Cire Sud, AP-HM (Marseille)	Cas isolés/groupés familiaux diagnostiqués par deux hôpitaux N=ND [a]	N=11 Symptomatiques [b] (8)	Figatelli consommés crus [15]
Franche-Comté	2012	Cire Bourgogne Franche-Comté	EHPAD [c] (Territoire Belfort) N=132 lits et 90 employés	N=4 (2 résidents, 2 personnels) Symptomatique [b] (1)	Non identifiée [16]
Centre	2013	Cire Centre	Repas commun festif N=15	N=2 Symptomatique [b] (1)	Jambon fumé « maison » par l'un des convives et consommé cru [rapport d'investigation non publié]
Bretagne	2013	Cire Ouest	Repas commun mariage N=111	N=17 Symptomatique [b] (4)	Cochon grillé farci (foie de porc, légumes, semoule) [2]
Auvergne	2015	Cire Auvergne	Village (200 habitants)	N=7 Symptomatique [b] (1)	Puits privé connecté au réseau public d'eau [17]

[a] Non documenté ; [b] Présence d'un ictère ; [c] Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes.

Transmission (génotype 3)

✓ Transfusion : donneurs virémiques

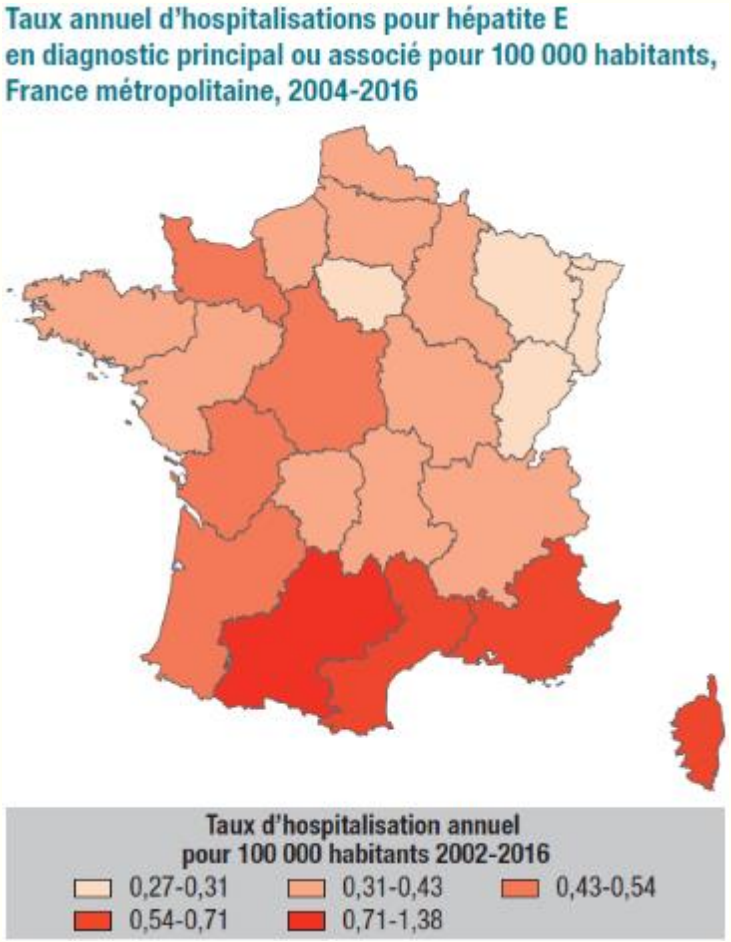
- Allemagne 1/1240, Pays-Bas 1/762, France 1/800

Vollmer T J Clin Microbiol 2012
Hogema BM Transfusion 2015,
Gallian P Transfusion 2017

- US 1/9500
  - 18,829 donneurs
  - 6 regions différentes
  - 2 donneurs pos dans le Midwest
  - Séroprévalence 9 % (MP Biochemicals)

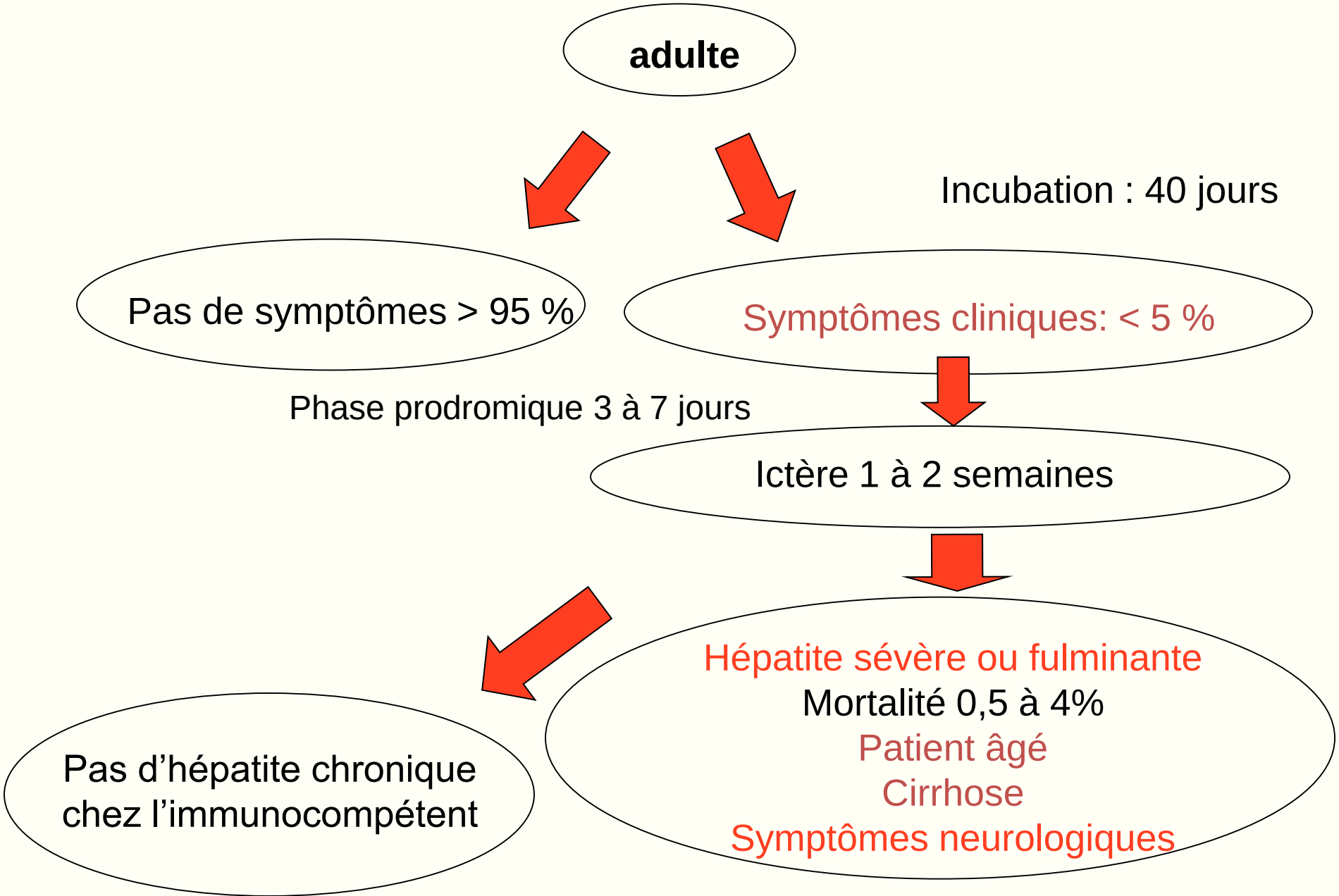
Stramer SL Transfusion 2015

Une hépatite émergente



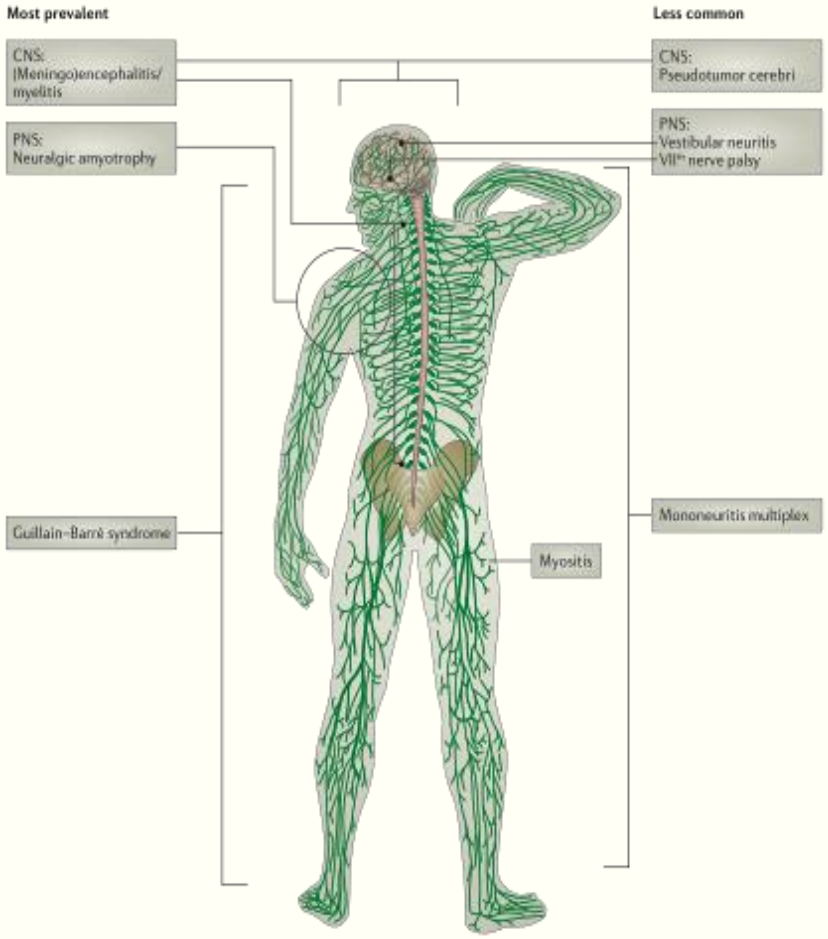
- ✓ Transmission oro-fecale:
  - Eau contaminée par des excrements
  - Viande porc, gibiers(cervidés, sangliers..etc)
- ✓ Virus a ARN
- ✓ Seroprevalence :
  - donneurs de sang 22,4 %(1% IgM positifs)
  - 1/3 population mondiale infectée
- ✓ Genotype 3
- ✓ Infection chronique possible chez ID
- ✓ Clinique :
  - Possibilité de forme neurologique sévère
- ✓ Diagnostic IgM(5-6 mois post contamination) Ig G
- ✓ PCR Sang : présence d'une infection active (en particulier chez ID)
- ✓ PCR selles : utilisation pour le monitorage de la réponse au traitement

La clinique : HEV-3, HEV-4

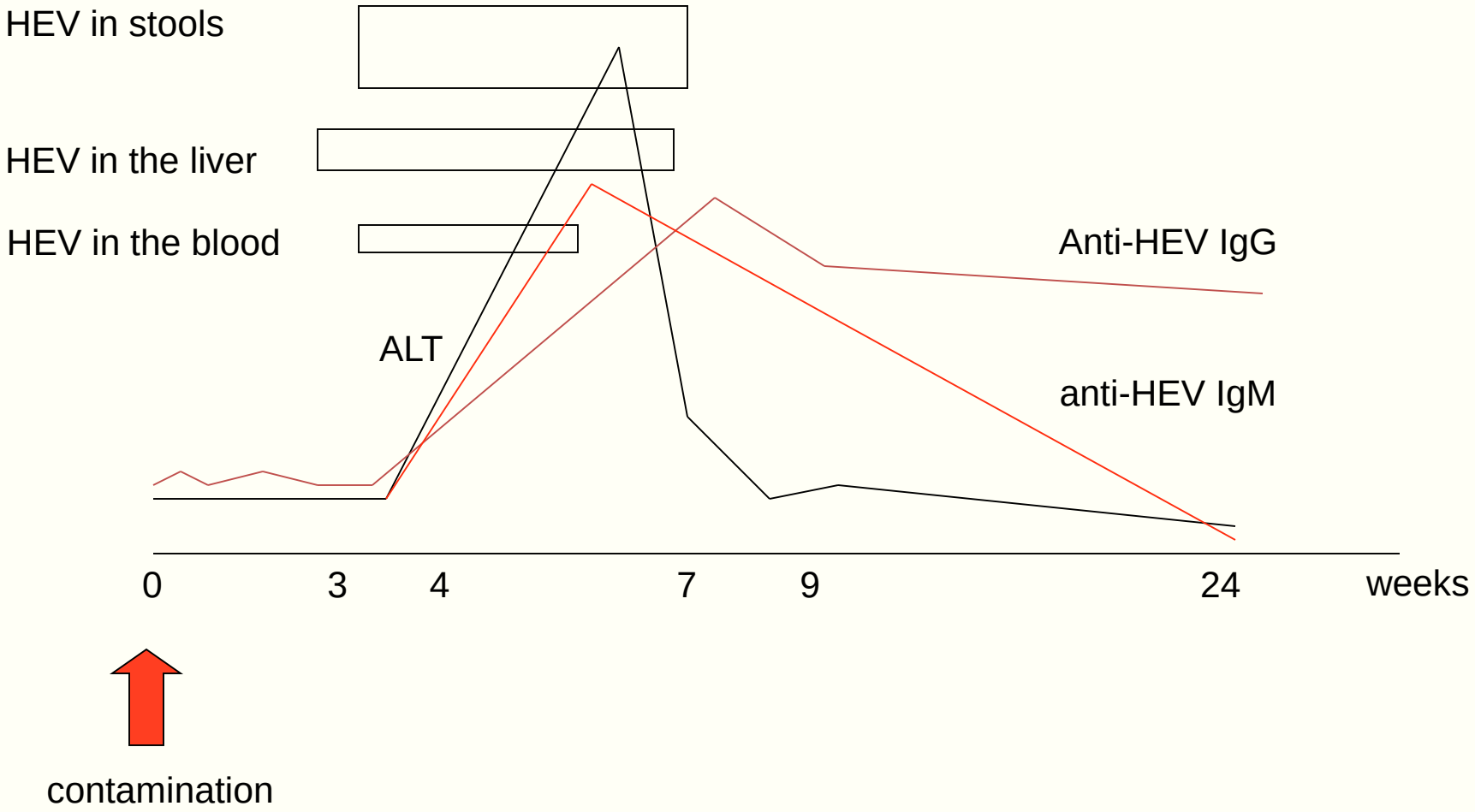


La clinique HEV-3 et HEV-4

Patients immunocompétents	N = 137
Age	53 ± 14
Homme	66 %
Hospitalisation	74,5 %
Asthénie	85,4 %
Ictère	43 %
Atteinte neurologique	16.5 %



Abravanel et al J Infection 2018


HEV in stools
HEV in the liver
HEV in the blood
Anti-HEV IgG
ALT
anti-HEV IgM
0
3
4
7
9
24
weeks
contamination

Formes graves chez le patient cirrhotique

Variables	Severe form (encephalopathy) (n = 7)	Mild form (no encephalopathy) (n = 33)	Univariate analysis
Age (Year)	65 ± 11	56 ± 18	NS
Sex (M/F)	5/2	25/8	NS
Active alcohol abuse > 40g/day (Yes/no)	5/2	6/27	p = 0.04
Chronic liver disease (Yes/no)	6/1	4/29	p < 00005
Lengh of hospitalisation (Days)	21 ± 18	6±6	p < 0.0005
Death (Yes/no)	5/2	0/33	p < 0.0005
Aspartate transaminase AST* (< 35 IU/L)	3181 ± 1512	1833 ± 1498	p = 0.037
Alanine transaminase ALT* (< 45 IU/L)	3239 ± 2003	2498 ± 1855	NS
Alkaline phosphatase (100-280 IU/L)			NS
γGT (11-60 IU/L)			0.053
Bilirubin(μmol/L)			0.0005
Prothrombin index (%)[Φ]	37 ± 16	78 ± 24	p < 0.0005
Accelerin (%)[Φ]	56 ± 24	112 ± 41	p = 0.002

Mortalité dans le groupe ECP : 71%

Péron J Viral Hepat 2007

L'hépatite E chronique

- ✓ Formes chroniques et risque d'évolution vers la cirrhose
  - Patients transplantés,
  - SIDA,
  - Hémopathies
- ✓ Peu de symptômes
- ✓ Elévation modérée des transaminases (2xN)
- ✓ PCR obligatoire
- ✓ Evolution chronique : 60 % chez les transplantés

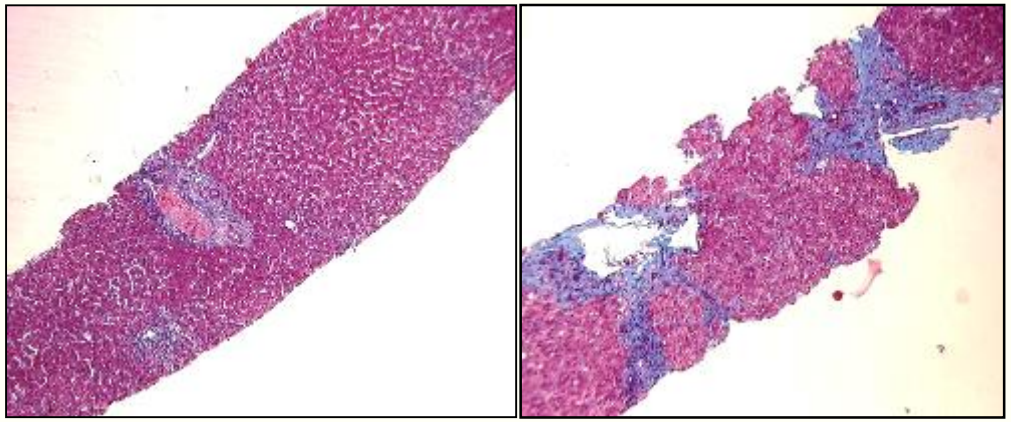
Kamar NEJM 2008, Gérolami NEJM 2008

L’hépatite virale E chez les transplantés : risque de cirrhose

-Aggravation de la fibrose

- Métavir : de 1 (1-2) to 2 (1-3)

-3 patients ont développé une cirrhose : 2 patients sont DCD de complications de la cirrhose



Kamar Am J Transplant 2008
Gérolami NEJM 2008
Haagsma Liver Transplant 2008
Haagsma Liver Transplant 2009
Pischke Liver Transplantation 2009

Hépatite E et traitement

- ✓ Eviter traitements hépatotoxiques : paracetamol +++
- ✓ Indication traitement :
  - Forme grave
  - Immunodéprimé : seul population décrite porteur chronique (transplantés rénaux++)

GASTROENTEROLOGY 2010;139:1612–1618

CLINICAL—LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT

Ribavirin Therapy Inhibits Viral Replication on Patients With Chronic Hepatitis E Virus Infection

NASSIM KAMAR,[*,‡,§] LIONEL ROSTAING,[*,§,‖] FLORENCE ABRAVANEL,[§,‖,¶] CYRIL GARROUSTE,[*] SEBASTIEN LHOMME,[¶] LAURE ESPOSITO,[*] GRÉGOIRE BASSE,[*,§] OLIVIER COINTAULT,[*] DAVID RIBES,[*] MARIE BÉATRICE NOGIER,[*] LAURENT ALRIC,[#] JEAN MARIE PERON,[§,**] and JACQUES IZOPET[§,‖,¶]

Traitement de l'hépatite chronique E (hors AMM)

- ✓ 3 mois de ribavirine
  et 3 mois de plus si PCR M3 dans les selles est positive.

- ✓ En cas de rechûte : 6 mois de plus

- ✓ Ajout d'interféron en cas de résistance à la ribavirine possible chez certains patients sélectionnés (néoplasie hémato +++, SIDA +++, transplantés hépatiques +) prendre l'avis d'experts +++

- ✓ - facteurs de risque de rechute
  - Taux de lymphocyte bas en début de traitement par ribavirine
  - VHE détectable dans le sérum à M1
  - Réduction de dose de riba du fait d'une mauvaise tolérance
  - VHE dans les selles en fin de traitement +++

EASL guidelines 2018 J Hepatol vol 68 1256, Debing Y Gastroenterology 2014, Kamar Clin Inf Dis 2019, Kamar N NEJM 2014, Abravanel CID 2014, Kamar Clin Inf Dis 2019

Original Article

Ribavirin for Chronic Hepatitis E Virus Infection in Transplant Recipients

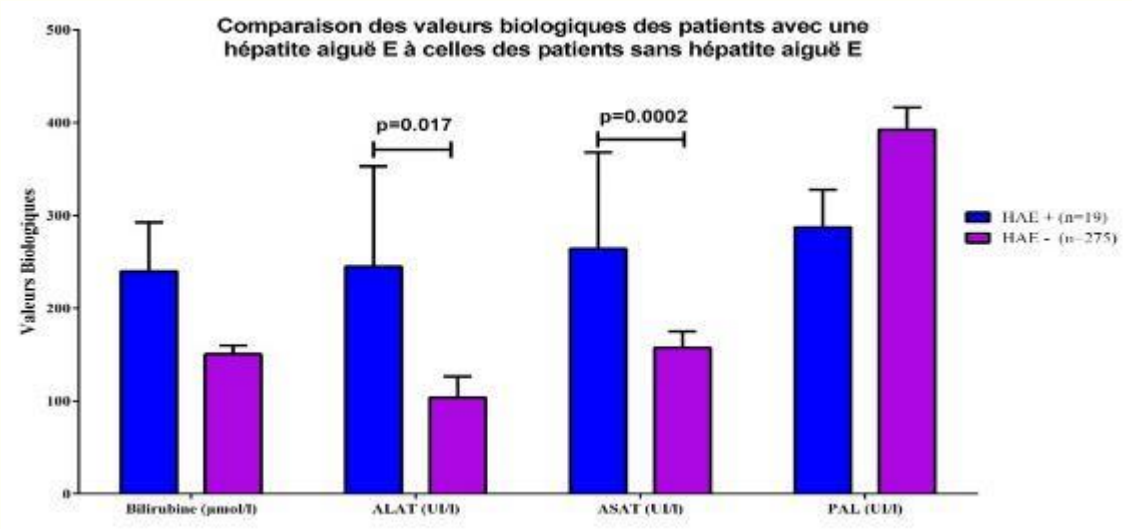
Nassim Kamar, M.D., Ph.D., Jacques Izopet, Pharm.D., Ph.D., Simona Tripon, M.D., Michael Bismuth, M.D., Sophie Hillaire, M.D., Jérôme Dumortier, M.D., Ph.D., Sylvie Radenne, M.D., Audrey Coilly, M.D., Valérie Garrigue, M.D., Louis D'Alteroche, M.D., Matthias Buchler, M.D., Ph.D., Lionel Couzi, M.D., Ph.D., Pascal Lebray, M.D., Sebastien Dharancy, M.D., Ph.D., Anne Minello, M.D., Maryvonne Hourmant, M.D., Ph.D., Anne-Marie Roque-Afonso, M.D., Ph.D., Florence Abravanel, Pharm.D., Ph.D., Stanislas Pol, M.D., Ph.D., Lionel Rostaing, M.D., Ph.D., and Vincent Mallet, M.D., Ph.D.

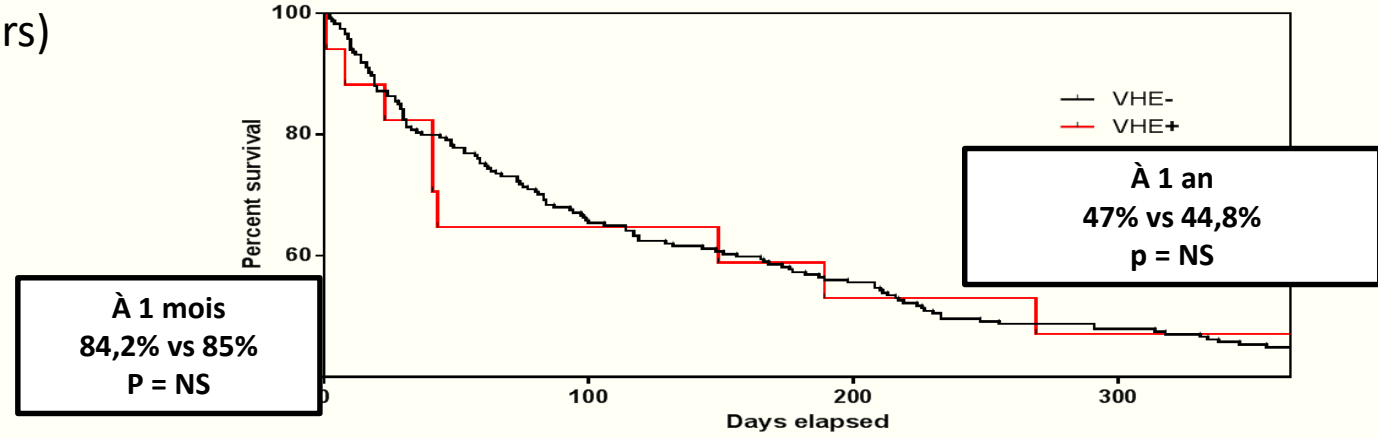
N Engl J Med
Volume 370(12):1111-1120
March 20, 2014

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Hépatite aigue E au cours de la cirrhose décompensée

- 294 patients hospitalisés pour décompensation de cirrhose
- Child Pugh C10
- Prévalence Ig G VHE 45,9 %
- Prévalence hépatite aigue E 6,49%(19/294)
- 9 patients avait PCR VHE positive
- 6/9 traités par ribavirine :
  - Traitement jusqu'à négativation virémie (6-40 jours)
  - 3 décès
  - Bonne tolérance





CA-04 Blasco-Perrin et al.

HEPATITE DELTA

Hépatite delta

- ✓ Virus défectif nécessitant infection par le VHB => mêmes voies de contamination

- ✓ Découverte : Rizzetto 1977
  - Biopsie hépatique cohorte patient italiens
  - Mise en évidence nouvel antigène intranucléaire

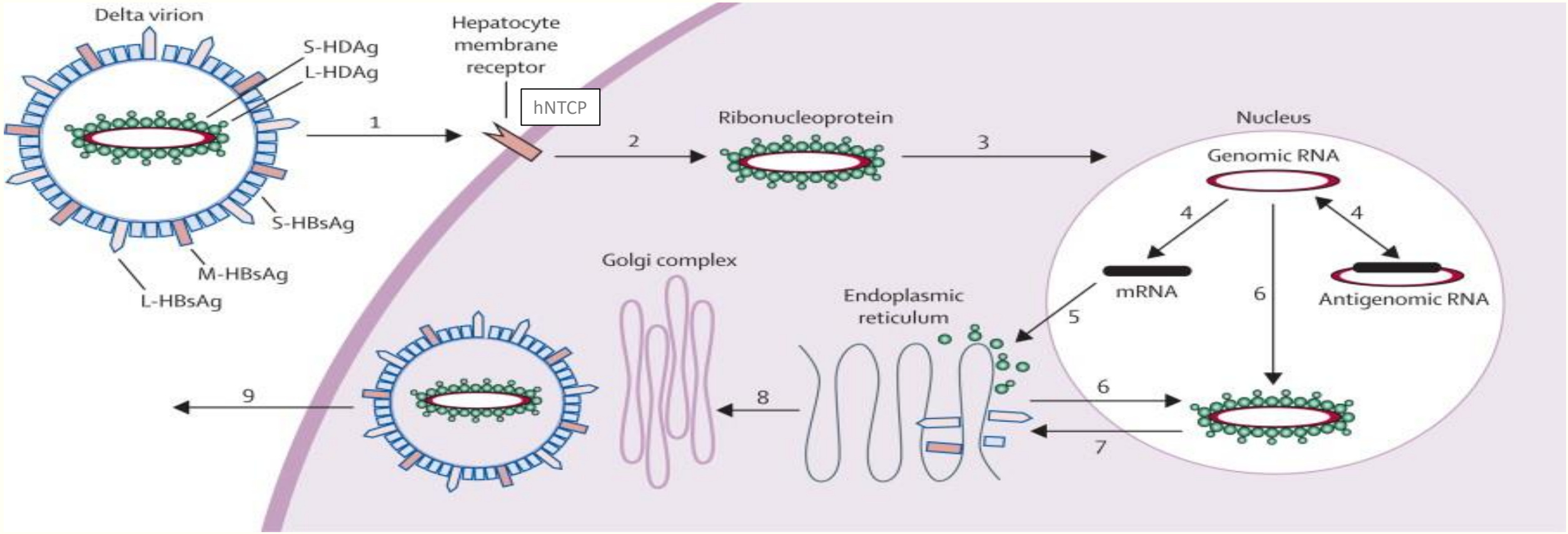
- ✓ *Co-infection :* transmission simultanée virus B et virus D :
  - ➔ 3 % de formes chroniques
  - Ac anti-Delta
  - IgM anti-HBc

- ✓ *Surinfection* : transmission du VHD chez sujet déjà infecté par le VHB :
  - 90-95 % forme chronique
  - Absence IgM anti HBc
  - évolution plus rapide vers la cirrhose

Rizzetto Gut 1977; 18 : 997-1003

Virologie

Le virus Delta et le cycle de réplication

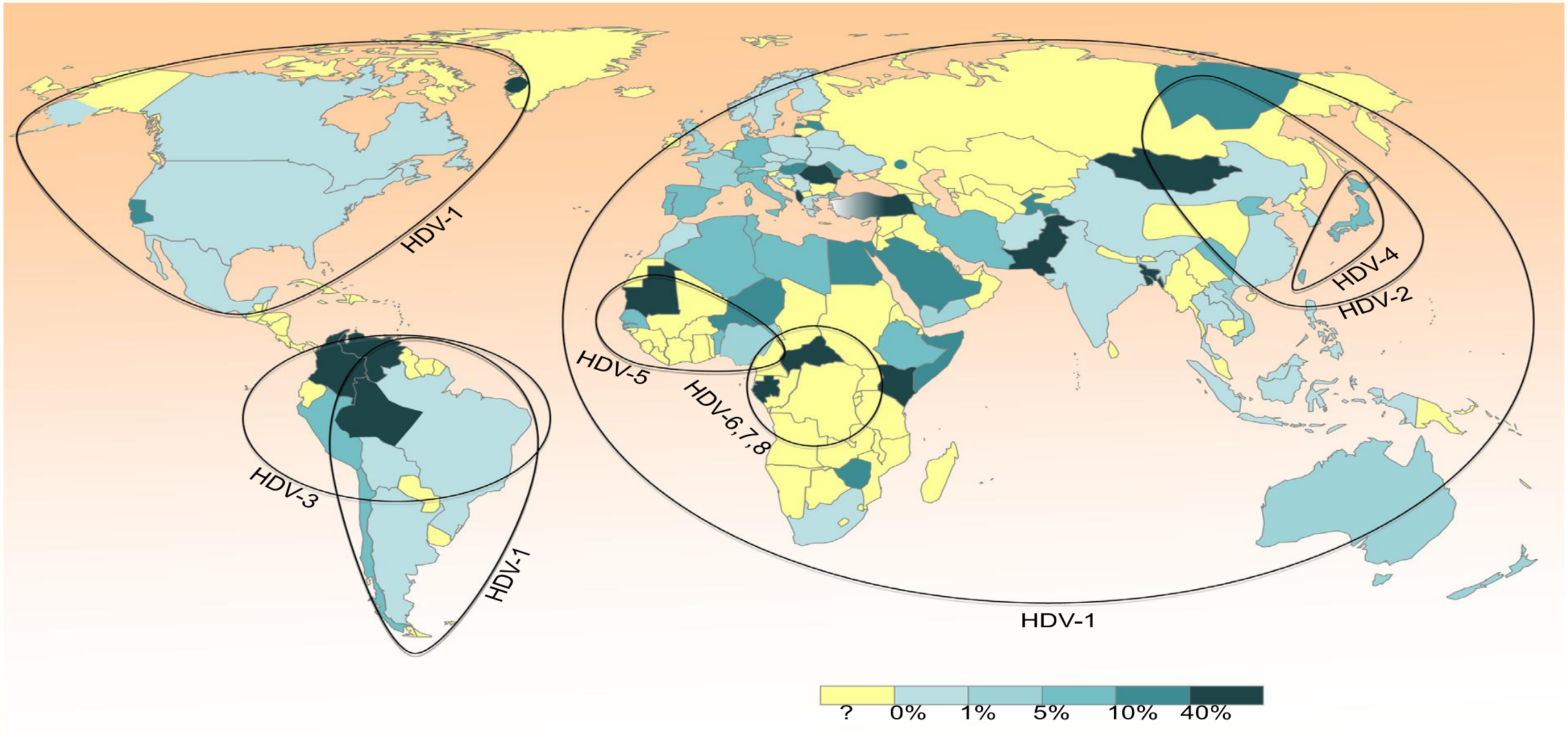


Virus à ARN (-) - 1,6 Kb – proche des viroides des plantes

Sarah A Hughes, et al. Lancet 2010: Volume 378, Issue 9785, 2011, 73–85

Epidémiologie

Prévalence du VHD et répartitions des génotypes



D. Alfaiate et al./Antiviral Research 122 (2015) 112–129

Epidémiologie

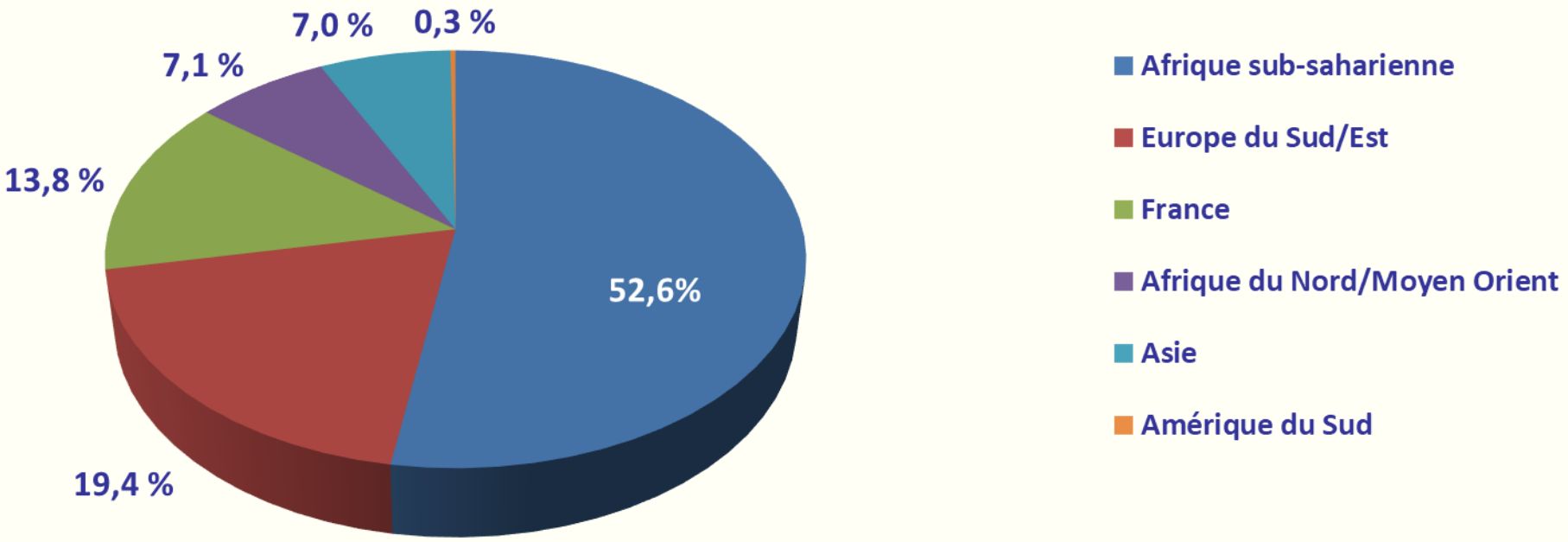
- ✓ 5% des porteurs chroniques du VHB (460 millions)
- ✓ 20 millions de personnes infectées par le VHD
- ✓ Hétérogénéités géographiques (%AgHBs+) :
  - Italie du sud 23%
  - Grèce 27%
  - Taiwan 15%
  - Espagne 10%
  - USA 5%
  - Alaska 1-3%
- ✓ Diminution actuelle du nombre de cas = vaccination VHB

Taylor JM; Virology 344 (2006) 71-76

L'hépatite delta en France

- ✓ Cohorte multicentrique française, patients suivis dans les centres de référence des hépatites virales
- ✓ 1 112 patients inclus
- ✓ 86 % de migrants
- ✓ Génotypes : VHD-1 : 76 %, VHD-5 : 18 %
- ✓ 28 % de cirrhose
- ✓ Suivi médian 4,4 ans

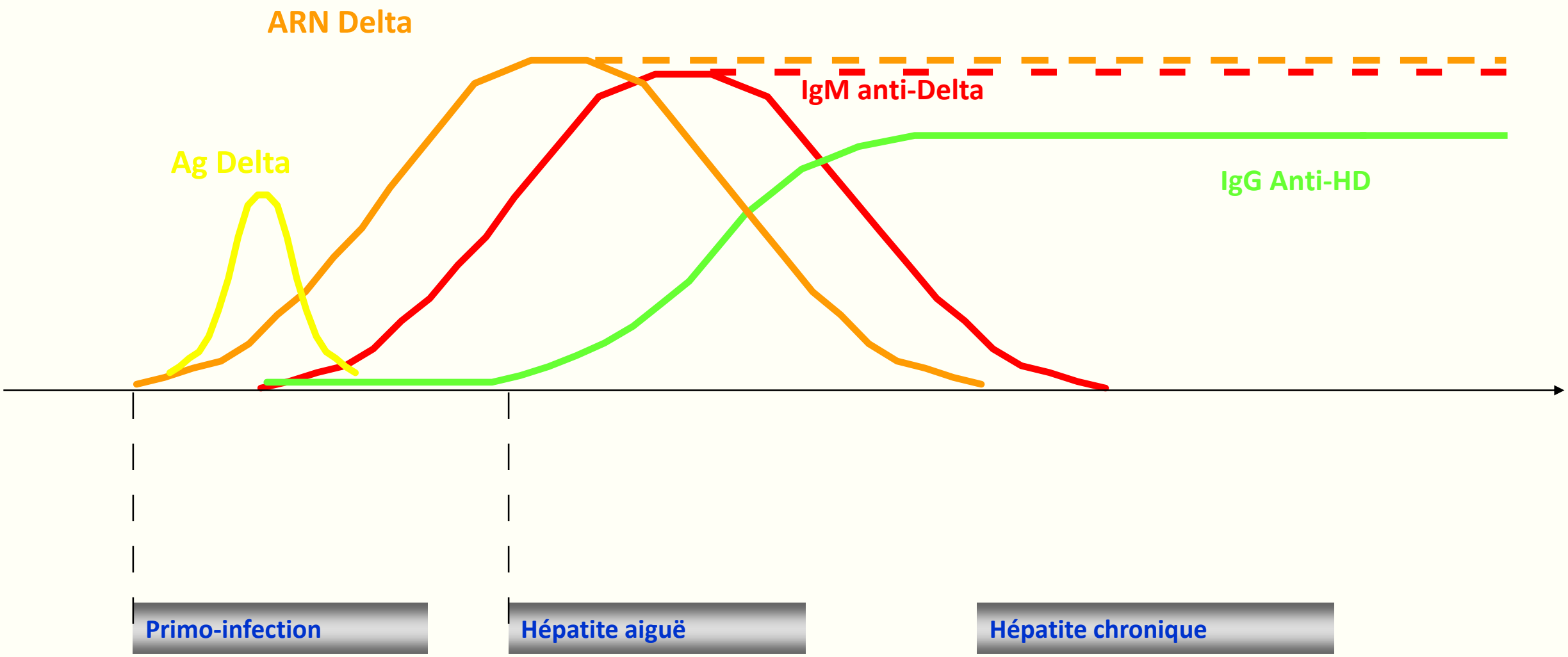
Origine des patients



Roulot D, Bobigny, EASL 2015, Abs. P0600 actualisé

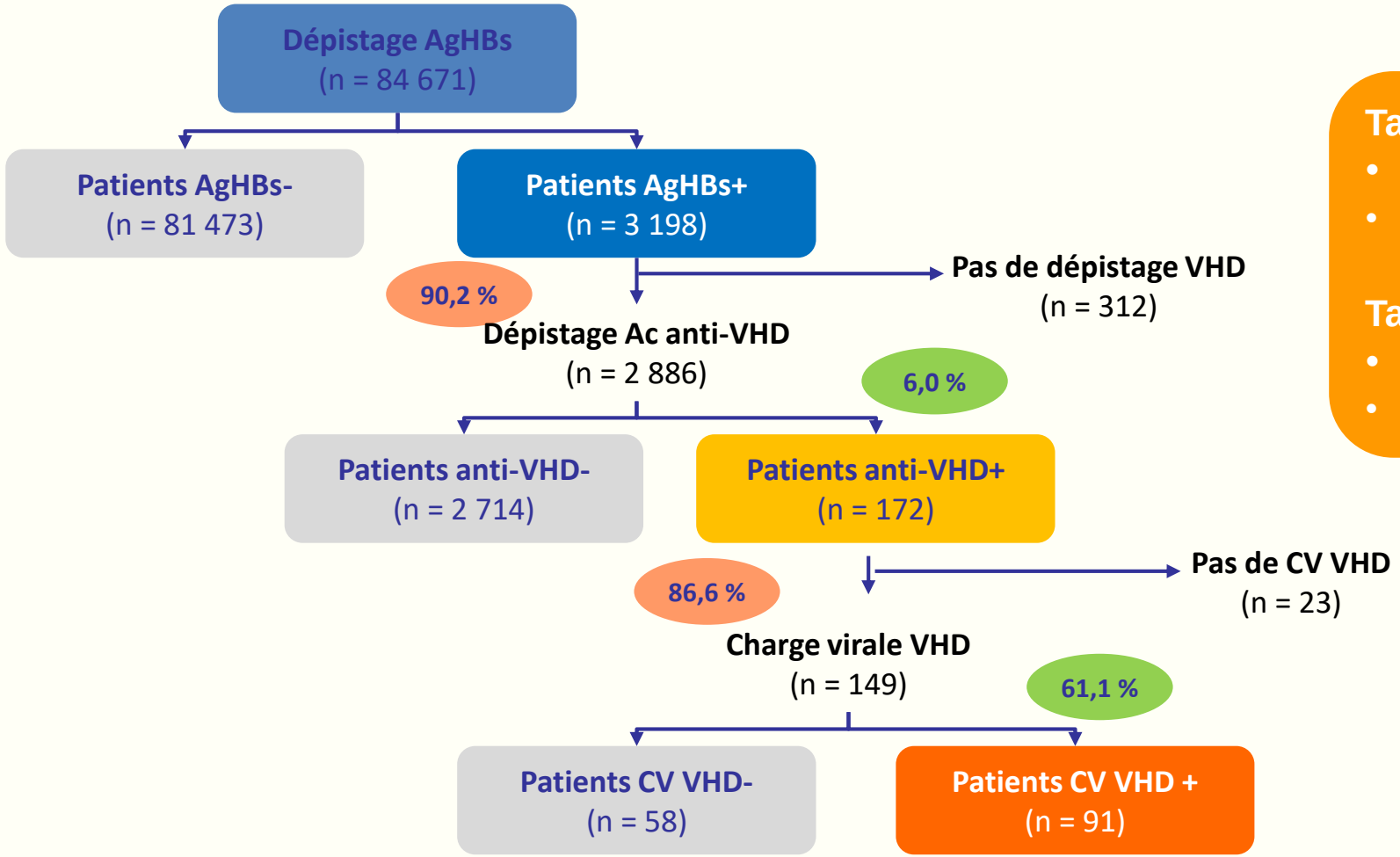
Diagnostic

Diagnostic


ARN Delta
IgM anti-Delta
Ag Delta
IgG Anti-HD
Primo-infection
Hépatite aiguë
Hépatite chronique

Intérêt d'un dépistage réflexe du VHD

- ✓ Depuis 2012, mise en place d'un dépistage automatique des anticorps anti-VHD chez tous les patients nouvellement dépistés positifs pour l'antigène HBs à l'Hôpital Avicenne Bobigny



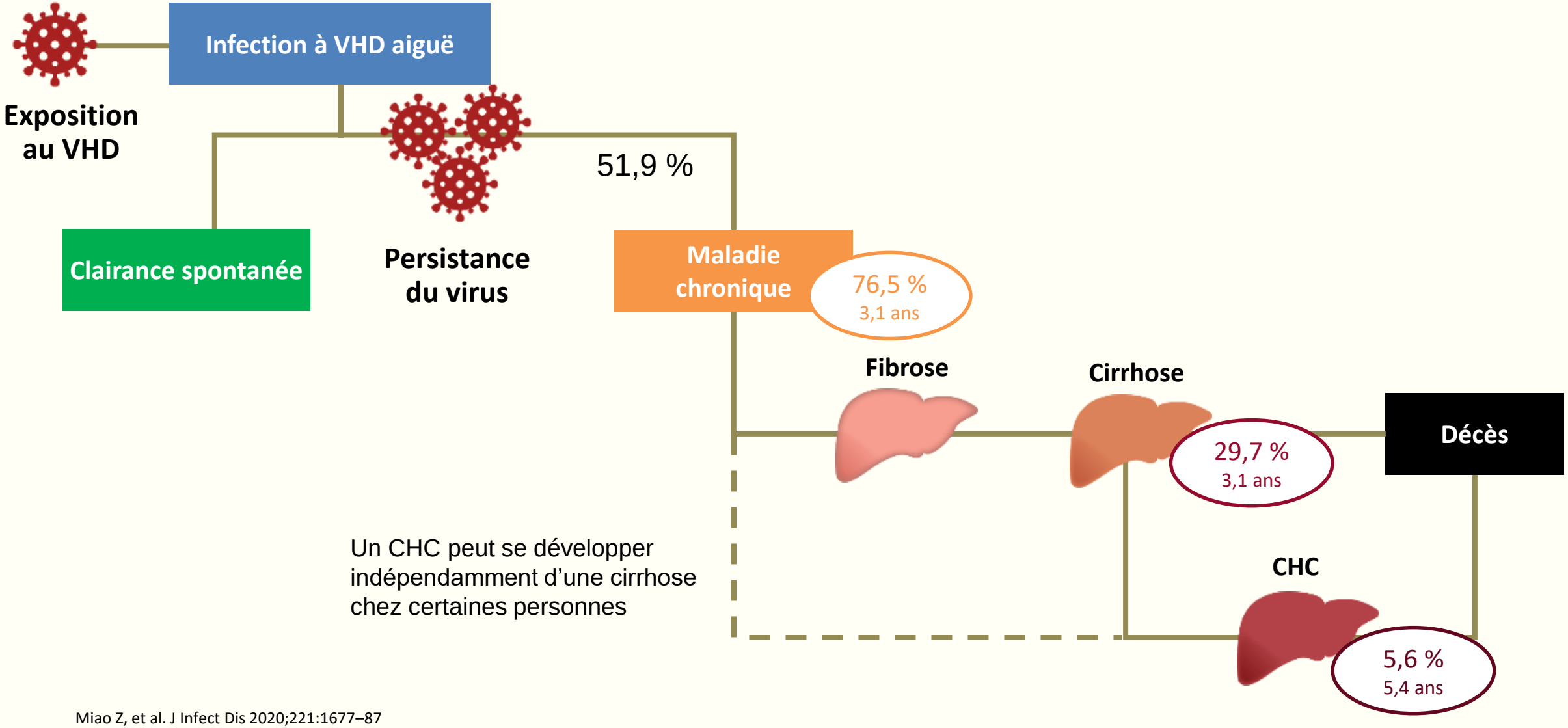
Taux de dépistage du VHD :
- 90,2 % Ac anti-VHD
- 86,6 % charge virale VHD

Taux de positivité VHD :
- 6,0 % Ac anti-VHD+
- 61,1 % charge virale VHD+

Roulot D, Bobigny, EASL 2022, Abs. THU355 actualisé

VHD
Histoire naturelle

Évolution clinique de l'hépatite delta



Miao Z, et al. J Infect Dis 2020;221:1677–87
Organisation mondiale de la Santé. Hepatitis delta fact sheet. Juillet 2020 (consulté en janvier 2021)

CHC : carcinome hépatocellulaire ; VHD : virus de l'hépatite delta.

Histoire Naturelle et Aspects Cliniques

Hépatite chronique Delta

Comparée à

Hépatite chronique B

↓ réplication du VHB

- Phénomène d'interférence virale;
- ↓ charge virale VHB;
- ↓ réplication VHB dans le tissu hépatique (rcDNA, cccDNA and pgRNA).

- Krogsgaard, K et al. Hepatology 1985;
- Sachper M et al. J Hepatology 2010;
- Pollicino T. J Virol 2011.

↑ sévérité hépatique

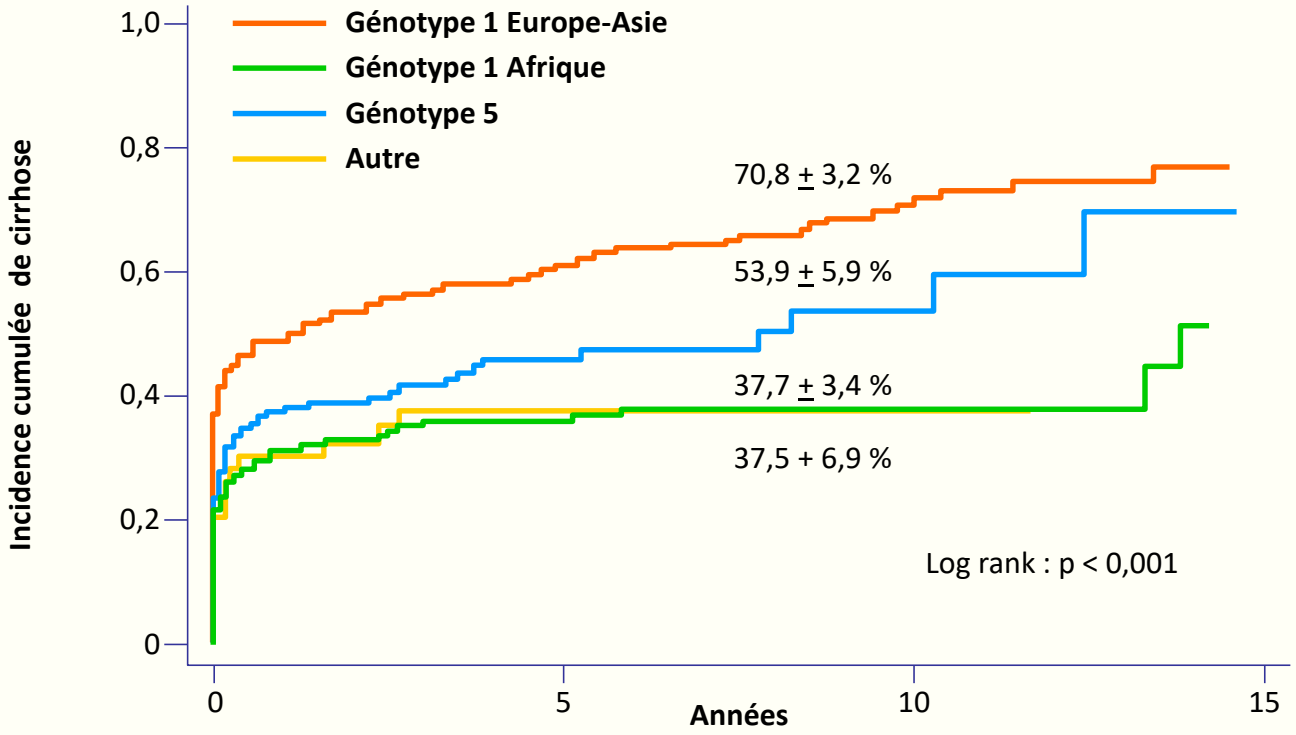
- ↑ Hépatites Fulminantes (x10);
- Accélération de la progression de la fibrose;
- ↑ décompensation de cirrhose;
- ↑ risque de CHC;
- ↑ mortalité hépatique.

- Cross T. J Med Virol 2008;
- Fattovich G. Gut 2000;
- Romeo R. Gastroenterology 2009;
- Ji J. JNCI 2012;

Histoire naturelle de l'hépatite delta en France

Risque de progression vers la cirrhose

✓ Incidence à 10 ans 57,3 % (IC 95 % : 53,3-61,4)



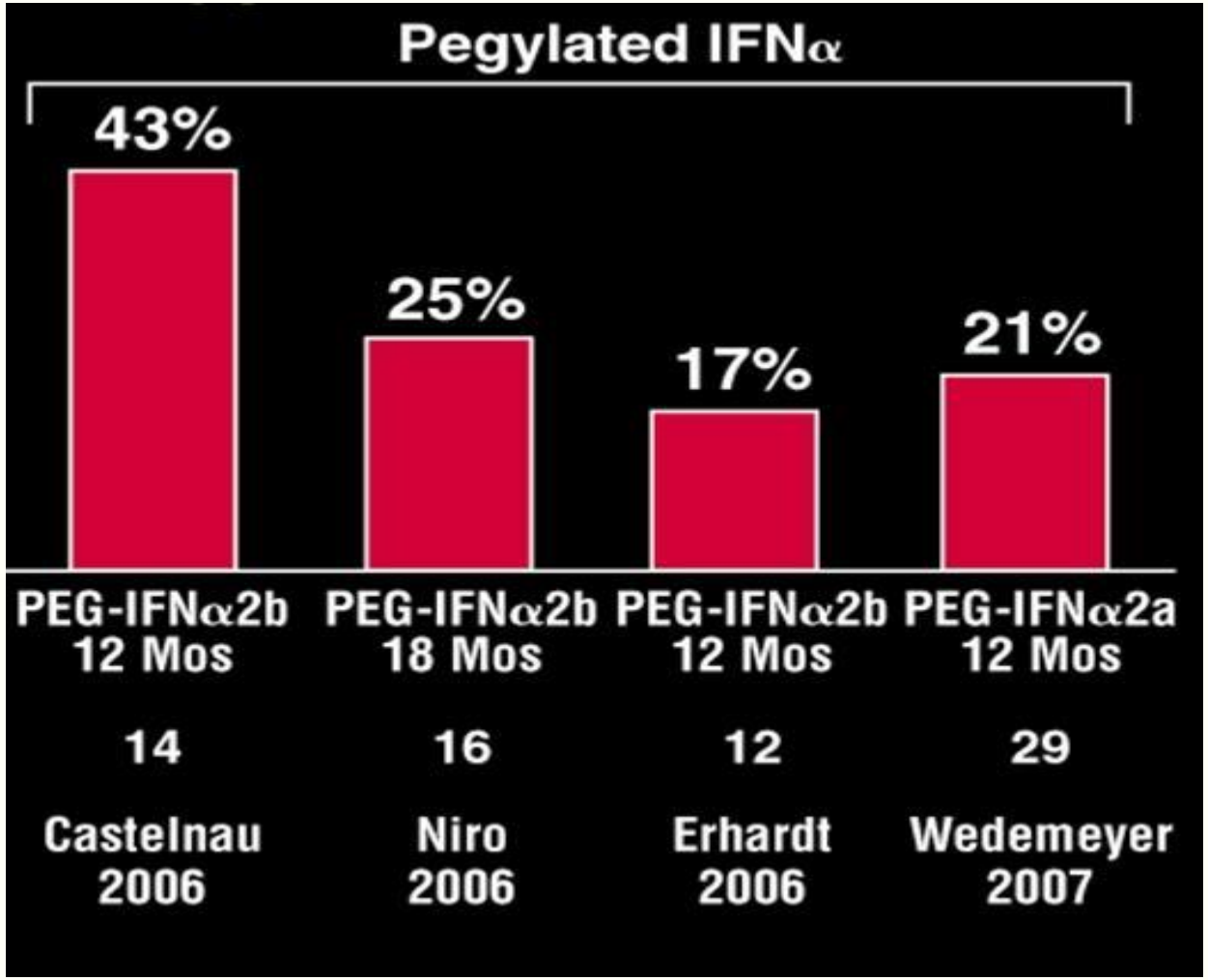
Patients à risque (évènements)

387	(217)	72	(13)	25	(4)	9
244	(82)	73	(2)	20	(2)	6
146	(62)	40	(3)	9	(2)	0
54	(19)	11	(0)	4	(0)	2

Roulot D, Bobigny, EASL 2015, Abs. P0600 actualisé

Traitements

Efficacité de l'IFN dans le traitement de l'hépatite Delta



PEG-Interferon alpha

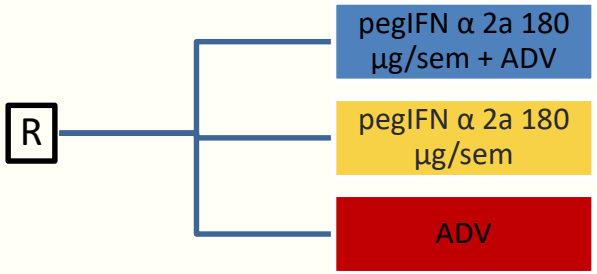
- Durée : 48-96 semaines
- Réponse virologique prolongée : 17- 47% des cas

Erhardt Liver International 2006
Niro et al., Hepatology 2006
Castelnau et al., Hepatology 2006
Ormeci et al., Hepatogastroenterology 2011
Karaca C et al., Antiviral Therapy 2013

Traitement: pegIFNα +/-NUC: Essai HIDIT 1

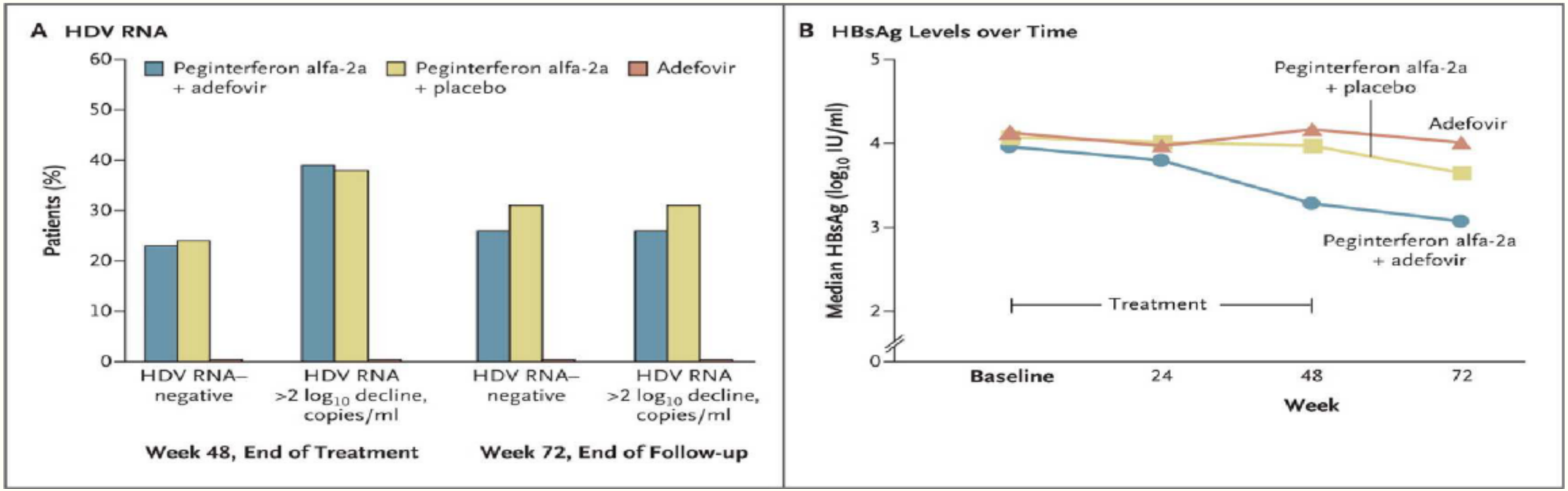
Etude randomisée, contrôlée, multicentrique, internationale: PEG IFN/ ADV/ PEG + ADV

- n=90, VHB/VHD, ARN VHD+, Ac VHD+



Réponse virologique

Evolution du titre d'Ag HBs



- Confirmation du taux de réponse de 30%
- Pas de supériorité du bras combiné
- Gain sur AgHBs?

2/90 patients séroconversion anti-HBs (bras pegIFN+ADV)

Wedemeyer H et al. N Engl J Med. 2011;364:322-31

Prise en charge des patients co-infectés VHB-VHD

Recommendations:

1) **L'Interféron pégylé alpha 2a** pour une durée minimale de 48 semaines est actuellement le traitement de référence pour les patients co-infecté B-Delta ayant une maladie hépatique compensée.

2) Le traitement par **Interféron pégylé alpha 2a peut être poursuivi jusquà 48 semaines** indépendamment de la réponse observée sous traitement **s'il est bien toléré.**

3) **L'alternative actuelle est la prescription de bulevirtide 2mg SC (HEPCLUDEX ®) depuis le 2eme trimestre 2020, en association ou non avec l'interferon pegylé.**

4) Chez les patients co-infectés B-Delta qui ont **une réplication virale B persistante**, un **traitement par analogue de nucléos(t)ides** DOIT être envisagé.

EASL 2017 CPG HBV, J Hepatol 2017

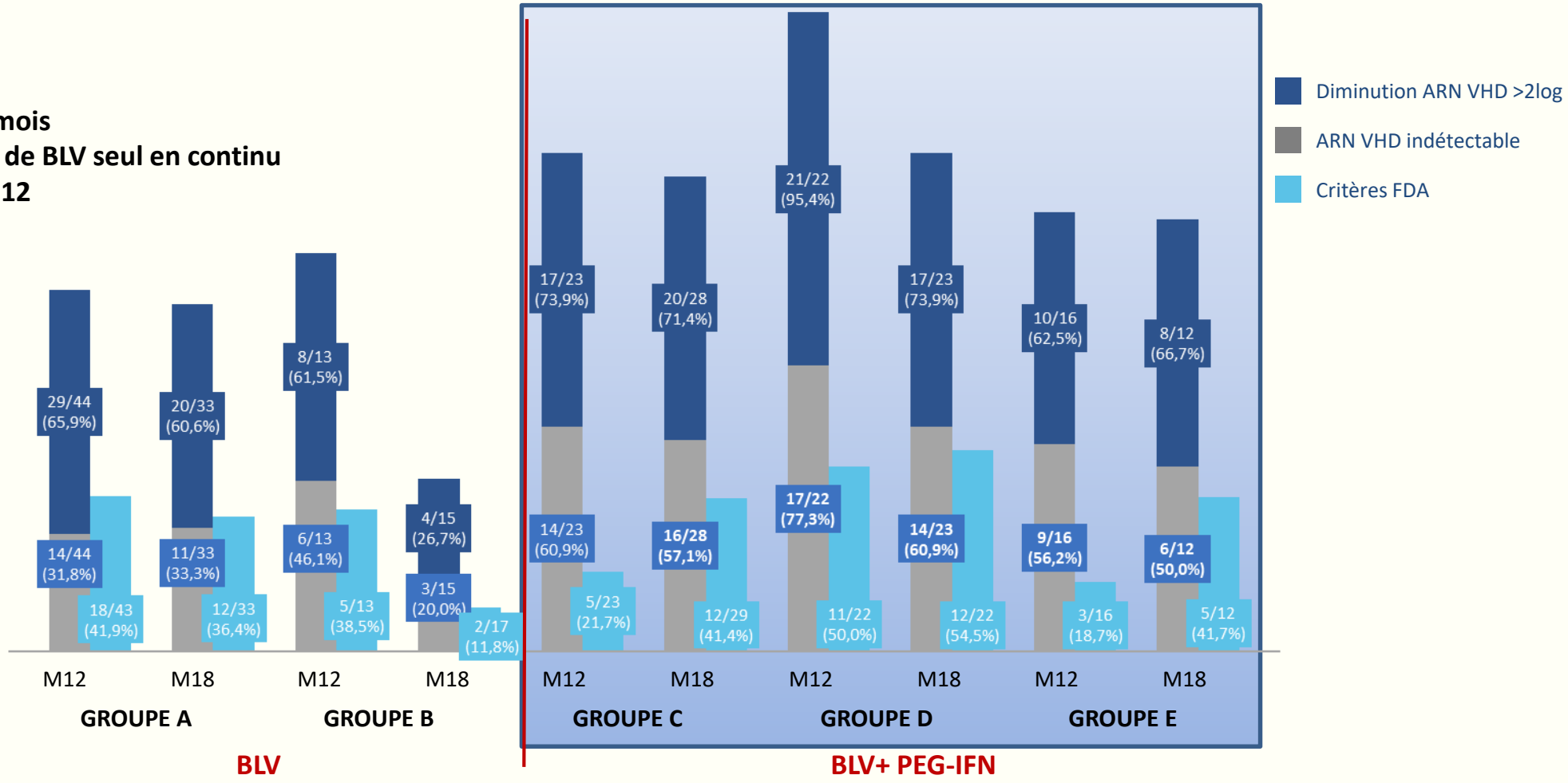
Conditions accès au bulevirtide

- ✓ **Conditions de délivrance : 2mg SC/j**
- ✓ Bonne tolérance globale (asthénie modérée
- ✓ AMM européenne conditionnelle : 31/07/2020
- ✓ Dispositif post ATU : 14/09/2020
- ✓ Publication du prix et remboursement au JO : 27/08/2022
  - AMM : traitement de l'infection chronique par le virus de **l'hépatite delta (VHD) chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum) :**
    - **quel que soit leur stade de fibrose**
    - **en association à un traitement de fond contre le VHB ;**
    - **et en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à l'interféron alpha pégylé.**
  - Prix : 235,616 € par jour (prix limite de vente aux établissements de santé)
  - Nécessité d'une décision de RCP dédiée aux hépatopathies virales
  - Limitée aux médecins expérimentés dans la prise en charge des patients ayant une infection chronique par le VHD.

Bulevirtide : Réponse à 18 mois

Réponse virologique et/ou biochimique après 12 et 18 mois

A. BLV seul en continu 18 mois
B. BLV seul arrêté au mois 12
C. PEG-IFN + BLV en continu 18 mois
D. PEG-IFN + BLV (12 mois) suivi de BLV seul en continu
E. BLV + PEG-IFN arrêté au mois 12



Critères FDA: ARN-VHD indétectable ou diminution ARN VHD > 2 log_{10} ET ALAT normales (< 40 UI/L)

de Lédinghen V, Bordeaux, EASL 2022, Abs. SAT373 actualisé

Lonafarnib/ritonavir

- ✓ 50 mg matin et soir PO
- ✓ ATU

Lonafarnib, inhibiteur d'assemblage du VHD

- Inhibe la farnesylation de la grande protéine Delta
- Bloque l'assemblage et l'empaquetage des particules virales

<u>Schéma actuel « idéal »</u> : Lonafarnib / Ritonavir +/- IFN Pegylé + NUC

Lonafarnib (LNF) combination with peg IFNλ diminished triphasic HDV kinetic pattern seen under lambda monotherapy: the *LIFT* HDV study

BACKGROUND & AIMS

- **L**ambda **I**nter**F**eron combination **T**herapy (***LIFT***) is safe and tolerable for up to 6 months in most patients with HDV
- **AIM:** Characterize HDV RNA, HBV DNA, HBsAg and ALT kinetics during and after LNF and pegIFNλ combination therapy

METHODS

- Open-label Phase 2a study in patients with chronic HDV (N=26)

LNF 50 mg + RTV 100 mg oral twice daily and pegIFNλ 180 mcg SC weekly for 24 weeks

↓

All patients on background tenofovir or entecavir

↓

Post-therapy monitoring for 24 weeks

- Kinetic data obtained weekly for the first 4 weeks, then every 4 weeks during and post-treatment*
- HDV RNA measured by Robogene 2.0†

RESULTS

Pre-treatment	Mean	IQR
HDV RNA	4.9 log IU/mL	1.6
ALT	80 U/L	45
HBsAg	3.8 log cp/mL	0.5

- 3 patients completed <24 weeks (12, 16 and 20 weeks)
- 14 (54%) patients had pre-treatment HBV DNA target not detected (TND)
  - 6 (43%) maintained HBV serum levels at TND
  - 8 (57%) had transient increases or fluctuations from baseline TND
  - 12 patients had mean pre-treatment HBV DNA 2.6 log IU/mL (IQR 0.38)
  - 8 (67%) maintained high levels throughout treatment
  - 4 (33%) dropped to TND
- All patients had transient ALT increase during therapy (mean 6-fold) from upper limit of normal (40 IU/mL)

*HDV kinetic phase changes defined as a 2-fold change in slope; †Limit of quantification (LOQ) = 14 cp/mL

Duehren S, et al. ILC 2022; OS092

Safety Profile

MOST ADVERSE EVENTS WERE GRADE 1

Most Common Adverse Event								
Nausea	Diarrhea	Anorexia	Abdominal Bloating	GERD	Fatigue	Weight Loss	Anemia	Hyperbillrubinemia
69%	100%	46%	63%	65%	42%	31%	23%	19%

Dose Reduction/Discontinuation			
	Hyperbillrubinemia	Anemia	Ascites
Dose Reduction	1	1	
Discontinuation	4		1

- Most of the GI AEs were Grade 1 in nature and subsided by Week 4 of therapy
- Per protocol discontinuation was mostly due to known side effects related to Lambda

Koh et al. AASLD **2020**

REP 2139 (ATU, actuellement suspendue)

Long term follow-up REP301*

Patients entered into trial		12
End of treatment HBsAg response	> 1 log below baseline	9
	< 1 IU/mL	6
	<0.05 IU/mL	5
HDV RNA response	> 5 log below baseline	12
	target not detected	11
Patients currently completed treatment and ≥ 1.5 years of follow-up		11
HBsAg ≤ LLOQ		4 (3 @ FW2Y)
HBV DNA < LLOQ		6 (5 @ FW2Y)
HDV RNA target not detected		7 (6 @ FW2Y)

At 1 year follow-up:

7/11 (65%) HDV RNA TND, 9/11 (82%) >2 log10 reduction from BL

- 8 with normal ALT/AST
- 5 with declining or normal hepatic stiffness
- 5 with HBsAg ≤ LLOQ
- 5 with HBV DNA < LLOQ

At 3,5 years follow-up:

7/11 (65%) HDV RNA TND, 9/11 (82%) >2 log10 reduction from BL

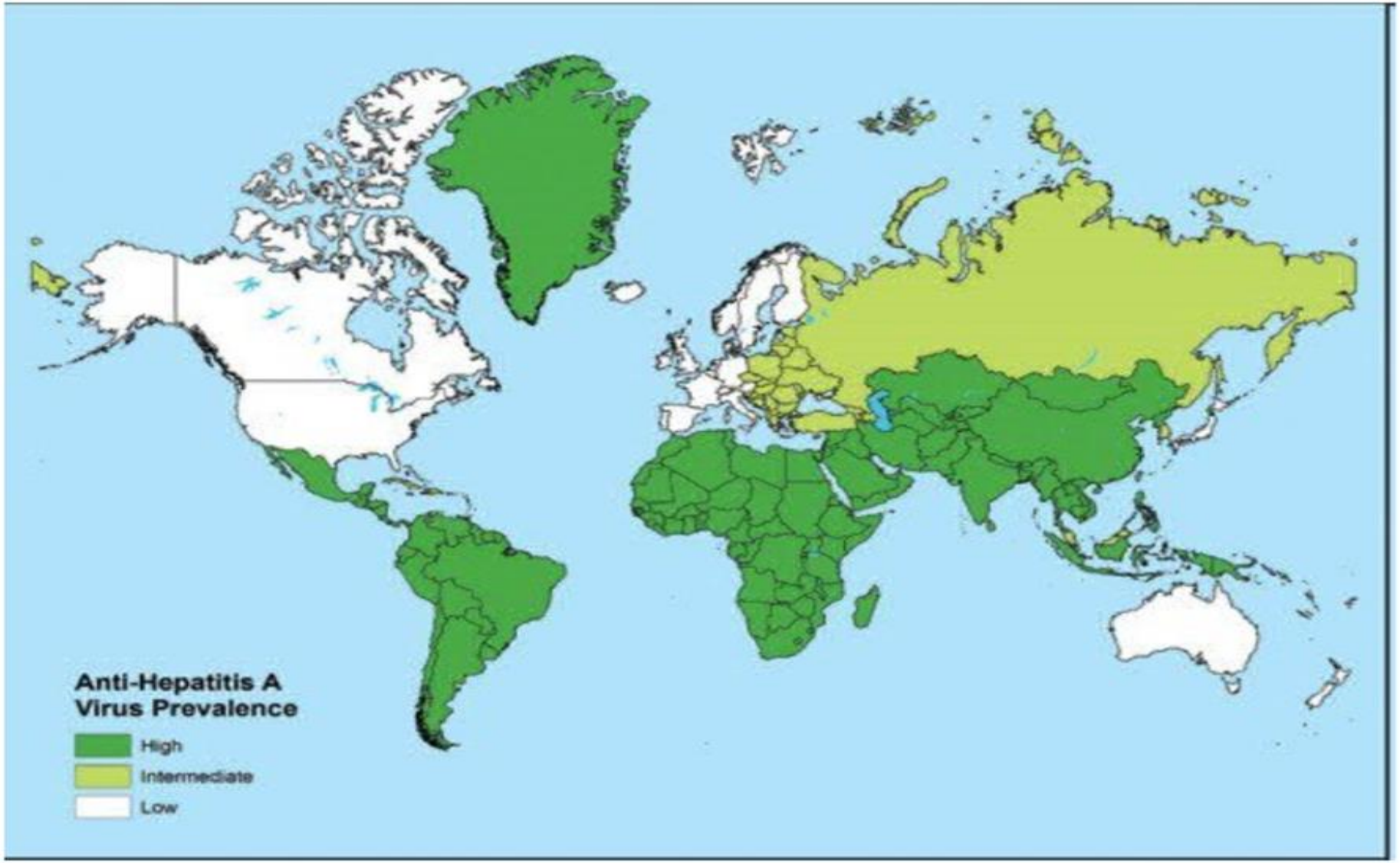
- 8 with normal ALT/AST
- 6 with declining or normal hepatic stiffness
- 4 with HBsAg ≤ LLOQ
- 5 with HBV DNA < LLOQ

Bazinet M et al. Hepatol Commu 2021; 5: 182-202

Points clés:

- Maladie peu fréquente en France mais souvent « oubliée »
- Dépister le VHD chez **TOUS** les patients infectés par le VHB
- **Maladie hépatique sévère** et évolution fréquente vers la cirrhose
- Actuellement seul le **traitement par BULEVIRTIDE** est recommandé (AMM, durée ?)
- **Nouveaux concepts thérapeutiques** en cours d'évaluation

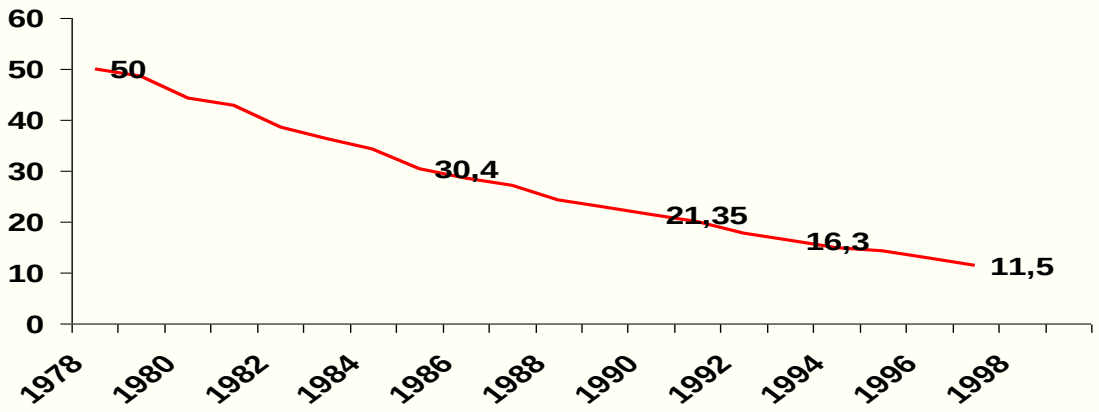
HÉPATITE A



http://wwwn.cdc.gov/travel/image.ashx?i=255

Hépatite A : Épidémiologie

- Anti-HAV :
  - 20 ans : 11.5%
  - 50 ans : 50-60%
- Transmission : oro-fecale
  - Aliments/eaux souillés
- Dépend du niveau d'hygiène
  - Hygiène des mains++
- France : voyages en zone d'endémie
- Formes graves chez les sujets âgés



Diagnostic et clinique

- ✓ **Diagnostic Ac anti-HAV IgM (3 mois)**
- ✓ **Elimination du virus dans les selles**
- ✓ **Clinique :**
  - **Hépatite A :**
    - **la plus symptomatique des hépatites :**
    - **Phase pré ictérique :** asthénie, céphalée, anorexie, nausée, douleurs abdominales, Fievre, Sd pseudo-grippal(arthralgies++), urticaire+
    - **Ictère :** maximum en 5 a 10 jours(durée 2 a 6 semaines)
- ✓ **Hépatite fulminante: 1°/°°**

Prévention

- ✓ HAVRIX (SKB): 1440 µg /VAQTA (Merck)/AVAXIM
- ✓ 1 injection
- ✓ Rappel : 6-18 mois puis 10 ans (?)
- ✓ Forme enfant
- ✓ TWINRIX : association hepatiteB et hepatite A

- ✓ Indications : Voyageurs, Militaires, Chaîne alimentaire, Garderie