

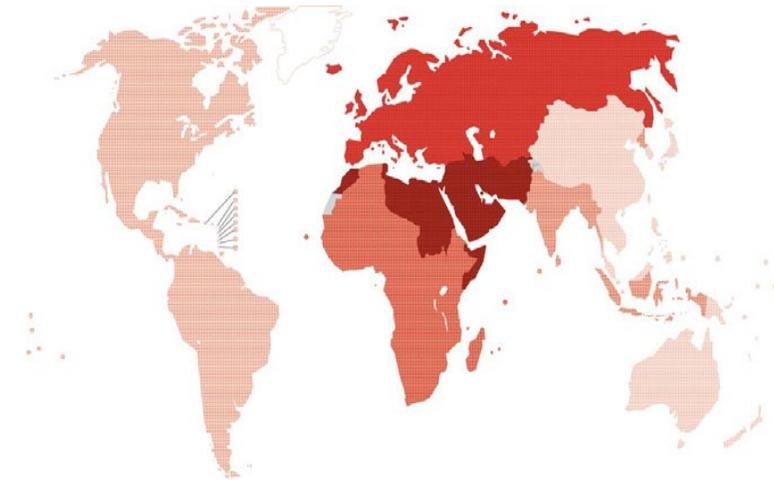
Hépatites virales, actualités 2021

Journées d'actualisation CIFASSIH-COREVIH 23/09/2021

Valérie Canva, Centre Expert Hépatites CHU Lille

Hépatite C

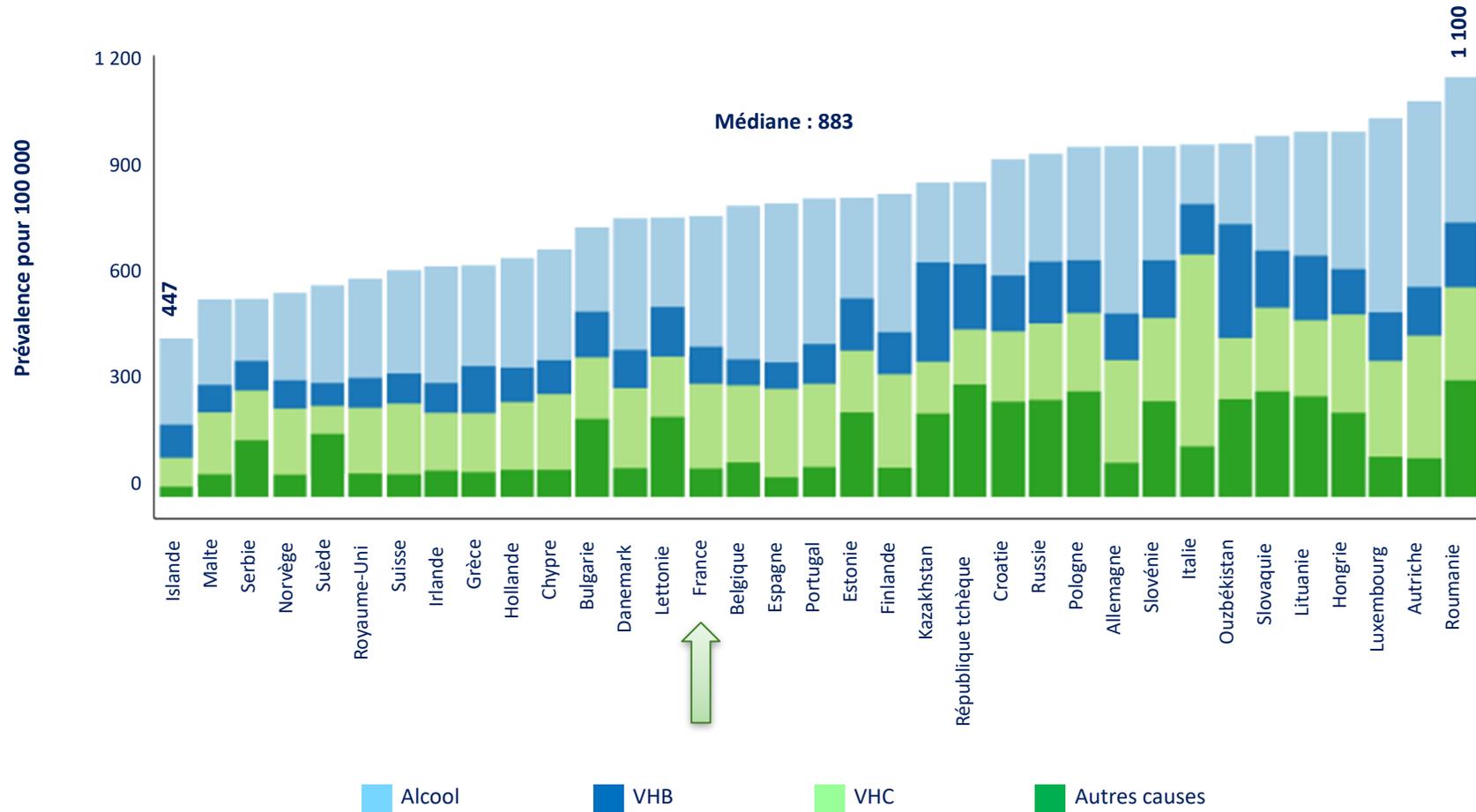
- Actualisation OMS, données épidémiologiques
 - Plus de 1 750 000 nouvelles infections en 2015 (absence d'hémovigilance et risque parentéral lié à l'usage de drogues)
 - 1 % de la population mondiale (71 millions)
 - 2,3 millions de sujets co-infectés VIH/VHC



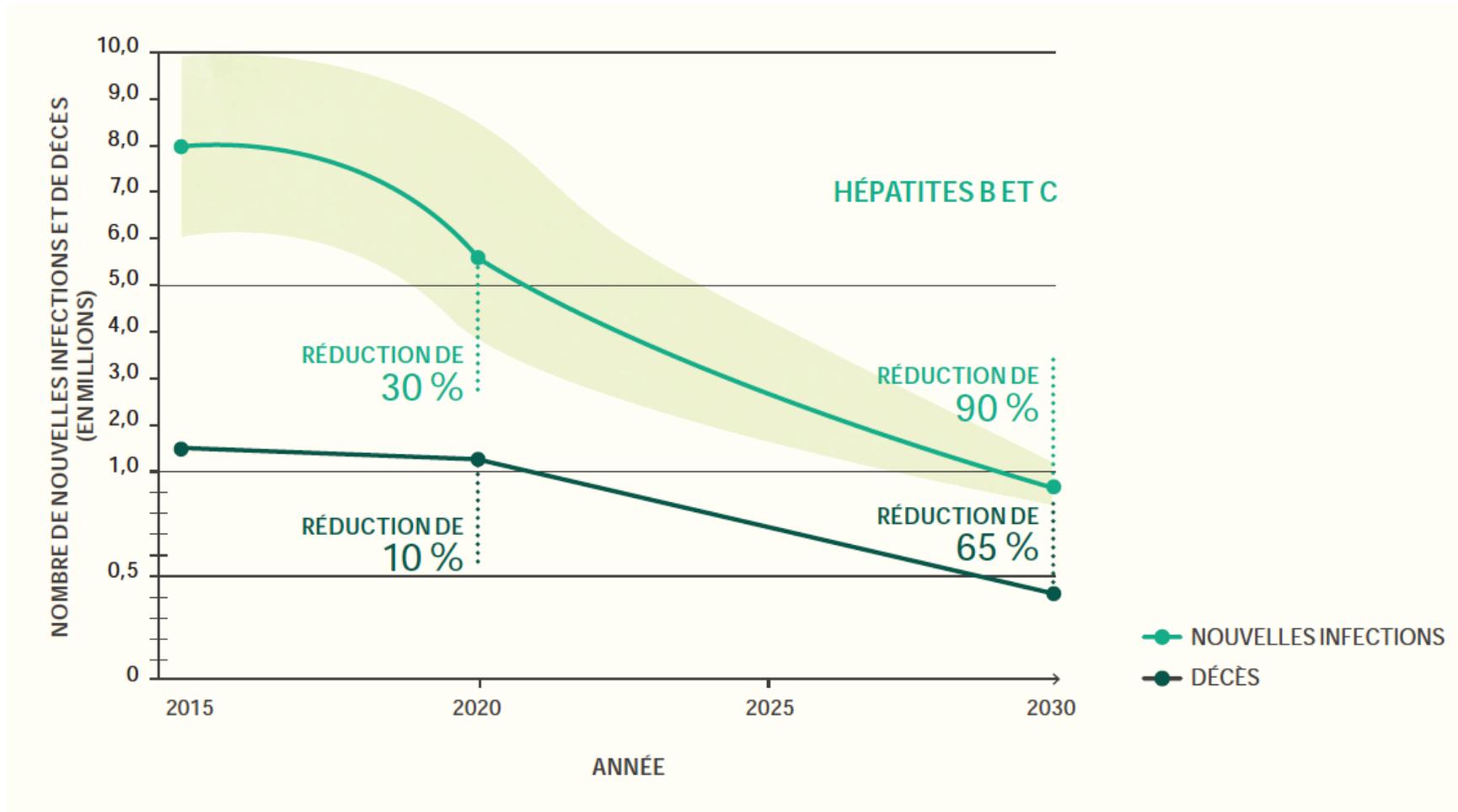
Incidence of HCV infection

WHO region	Map key	Incidence rate (per 100 000)		Total number (000)	
		Best estimate	Uncertainty interval	Best estimate	Uncertainty interval
Afrique		31,0	22,5–54,4	309	222–544
Amériques		6,4	5,9–7,0	63	59–69
Moyen Orient		62,5	55,6–65,2	409	363–426
Europe		61,8	50,3–66,0	565	460–603
Asie du Sud-Est		14,8	12,5–26,9	287	243–524
Ouest Pacifique		6,0	5,6–6,6	111	104–124
Total		23,7	21,3–28,7	1 751	1 572–2 120

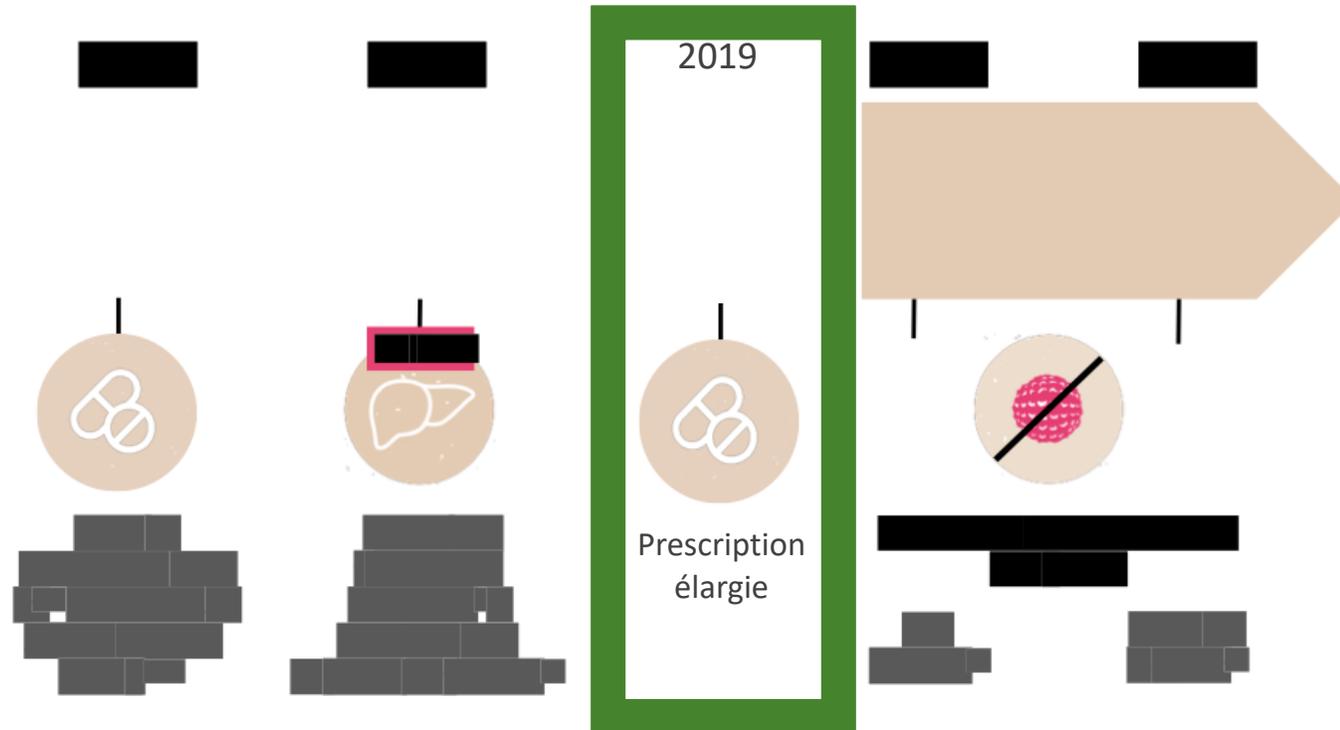
Epidémiologie des hépatopathies en Europe



Elimination de l'infection par le VHC



Changement de paradigme



Créer collaboration avec CSAPA/CAARUD et structures populations vulnérables
Formation des généralistes/psychiatres

- Evaluation pré-thérapeutique fibrose
- Suivi thérapeutique

Traitement VHC, ne pas se tromper

Accès universel
au traitement

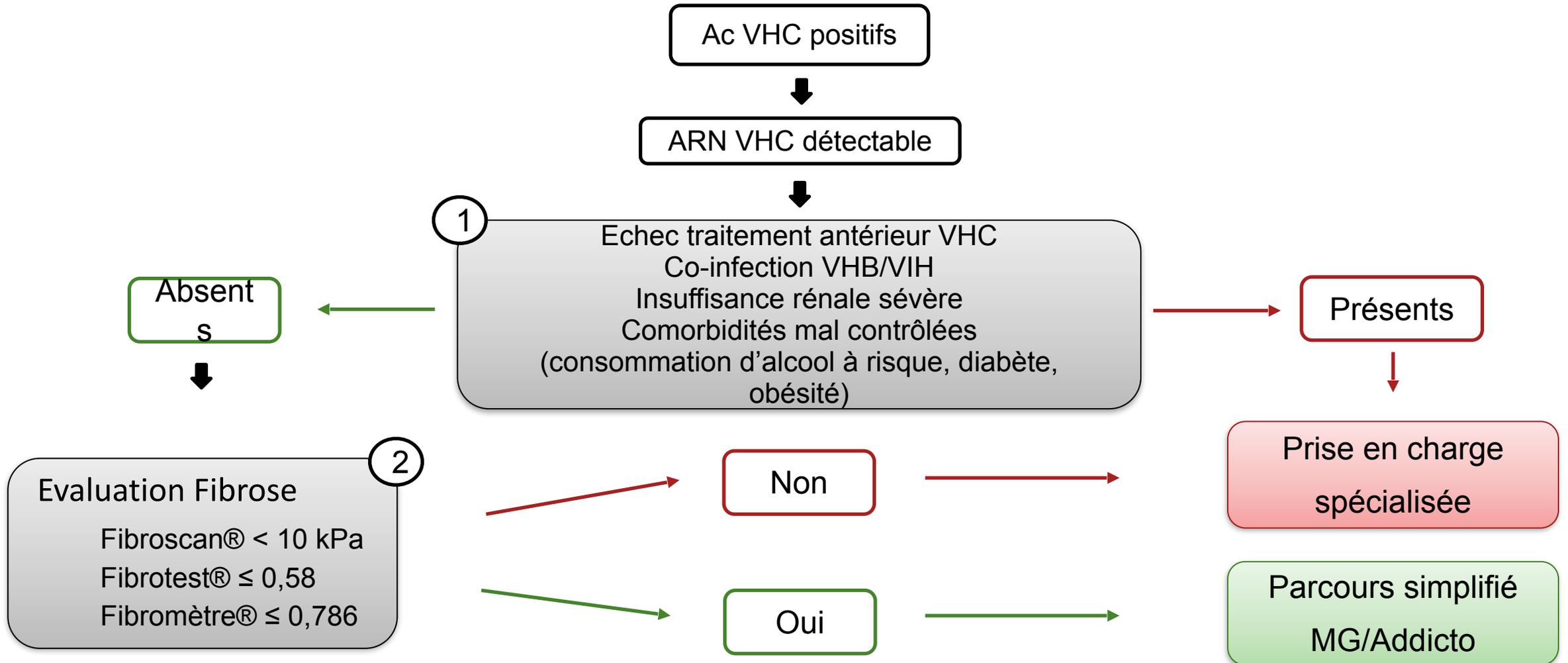
+

≠

Traitement
à l'aveugle

Stratégies
pan-génomiques

Parcours simplifié, quelle procédure?



Importance de l'évaluation de la fibrose



primordiale indispensable
dans le bilan initial suivi



→ [redacted]

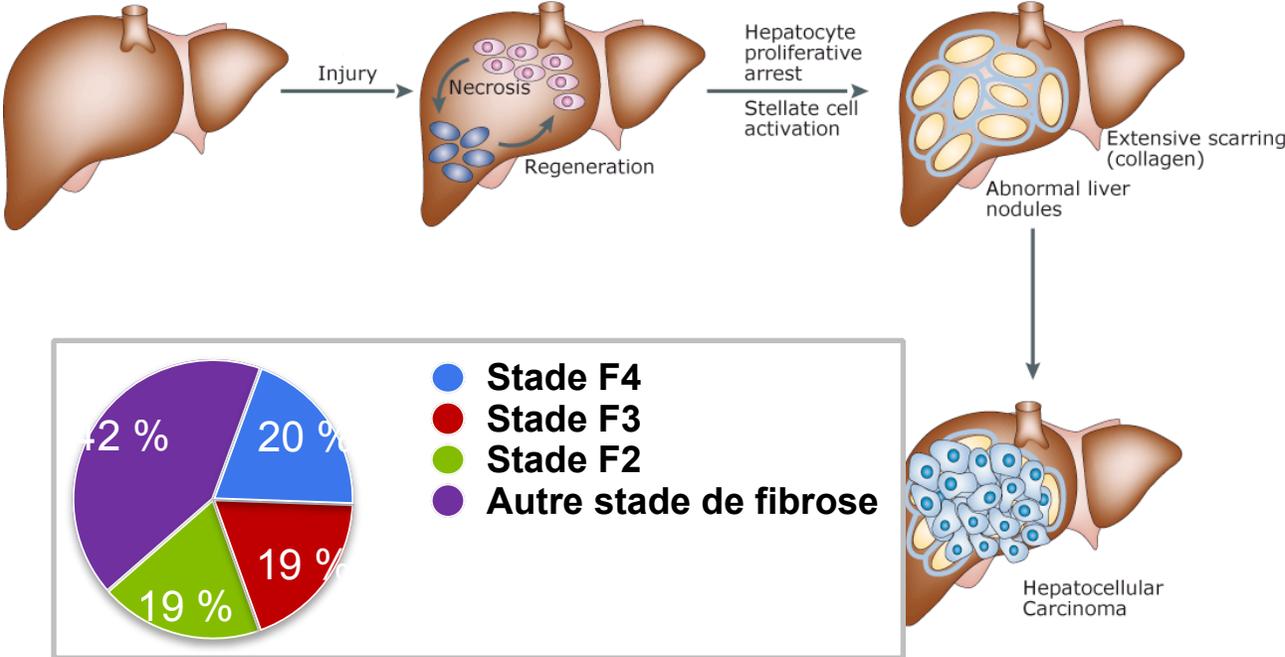
→ [redacted]



→ [redacted]

→ [redacted]

Evaluation de la fibrose



De Lédinghen, AFEF 2016

Adapted from Farazi PA et al. 2006

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 pendant le traitement
- Insister sur la nécessité d'une observance optimale au traitement

Glécaprèvir/Pibrentasvir

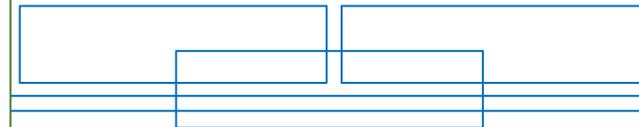
- Glécaprèvir 100mg : Inhibiteur pan-génotypique de NS3/4A
- Pibrentasvir 40mg : Inhibiteur pan-génotypique de NS5A

G1 à 6 – Naïfs/Peg-RBV-Sof

F0-F4
8 semaines

G3 pré-traités Peg-RBV-SOF
16 semaines

Ordonnance bizonne



Glécaprèvir/Pibrentasvir
3cp/j en 1 prise, avec de la
nourriture, toutes les 24h

QSP 8 (16) semaines

Sofosbuvir/Velpatasvir

- Sofosbuvir 400mg : Inhibiteur pan-génotypique de NS5B
- Velpatasvir 100mg : Inhibiteur pan-génotypique de NS5A

G1 à 6 – Naïfs/Peg-RBV-Sof

F0-F4
12 semaines

Ordonnance bizonne

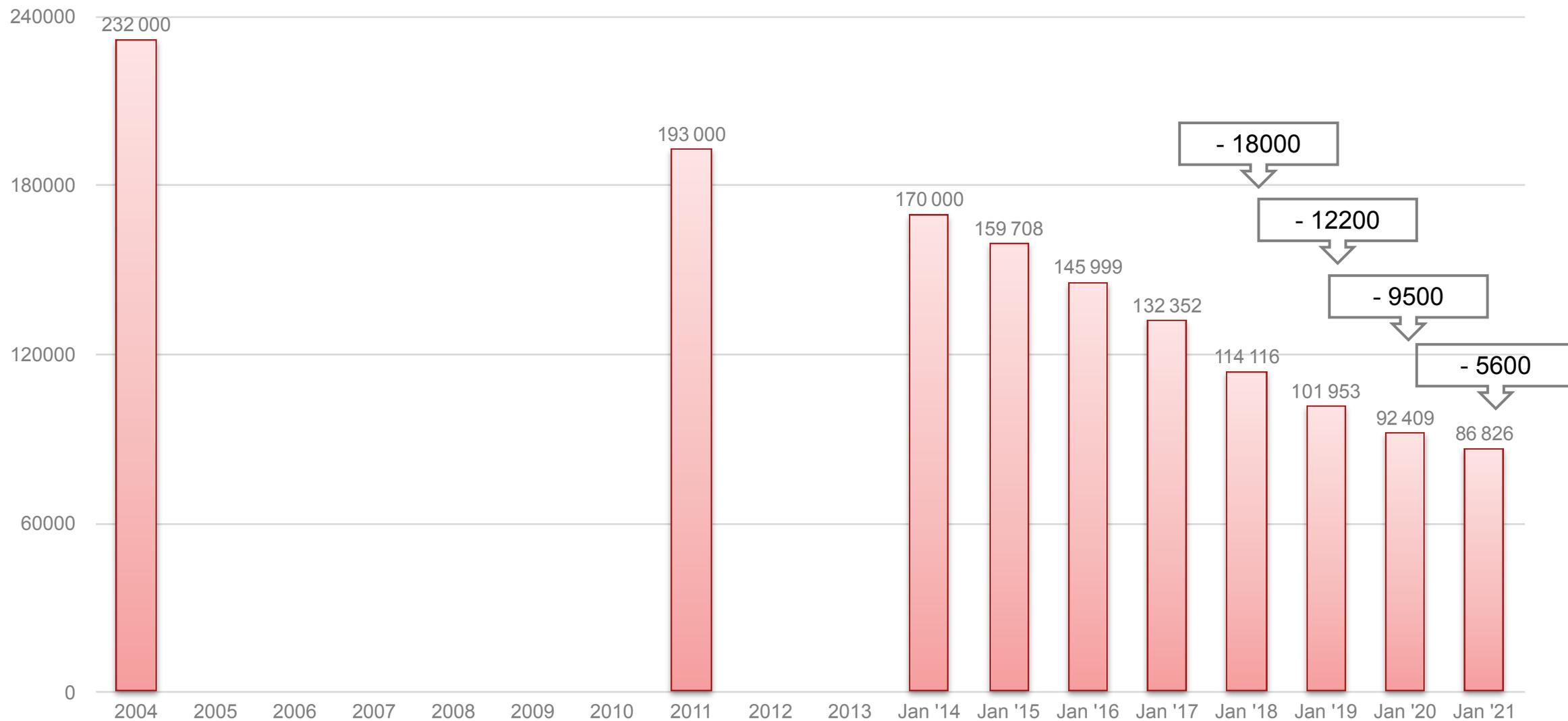
Velpatasvir/Sofosbuvir
1cp/j avec ou sans nourriture
toutes les 24h

QSP 12 semaines

Élimination virale C en France

- L'élimination de l'infection par le VHC en France avant 2025 est l'affaire de tous.
- Toutes les initiatives de prise en charge en fonction des ressources locales ou régionales sont nécessaires.
- Le dépistage universel au moins une fois dans la vie est recommandé

Où en sommes-nous en France au 1er janvier 2021 ?



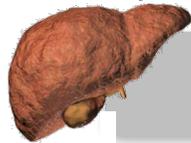
Le dépistage systématique devient une obligation
en cas de facteurs de risques



Hépatite B-Delta



L'hépatite D chronique est la forme la plus grave **d'hépatite virale**. ¹



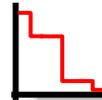
Environ **15 à 25 millions** de personnes sont infectées dans le monde. ²



70 % des patients développent une cirrhose du foie en 5 à 10 ans. ^{3,4}



L'hépatite D chronique est caractérisée par un taux de **mortalité 2 à 3 fois plus élevé** et conduit à un carcinome hépatocellulaire. ^{5,6}



80% des surinfections évoluent vers une forme chronique et sont associées à un mauvais pronostic. ⁷

¹ Wedemeyer et al., 2010

² WHO, Global hepatitis report, 2017

³ Rizetto et al., 1983

⁴ Saracco et al., 1987

⁵ Fattovich et al., 2000

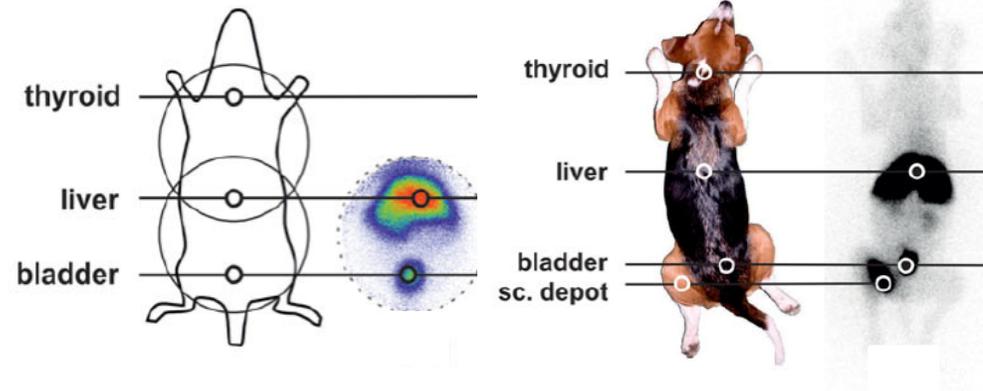
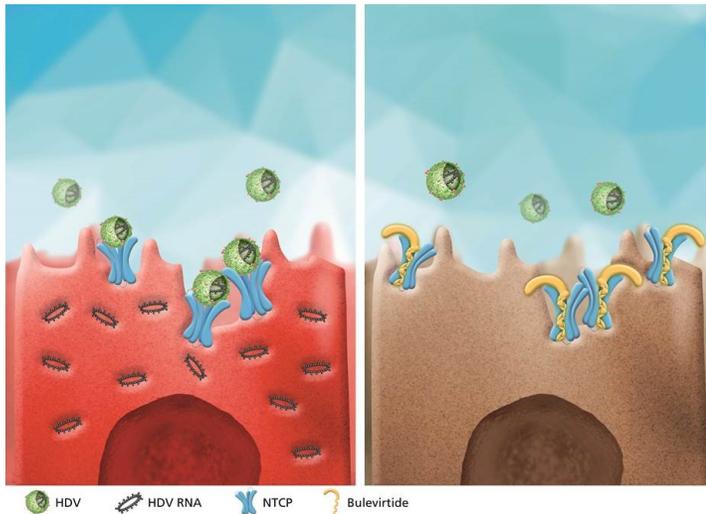
⁶ Romeo et al., 2009

⁷ Negro et al., 2014

<https://www.chirurgie-portal.de/innere-medizin/leberfibrose.html>

Bulévirtide

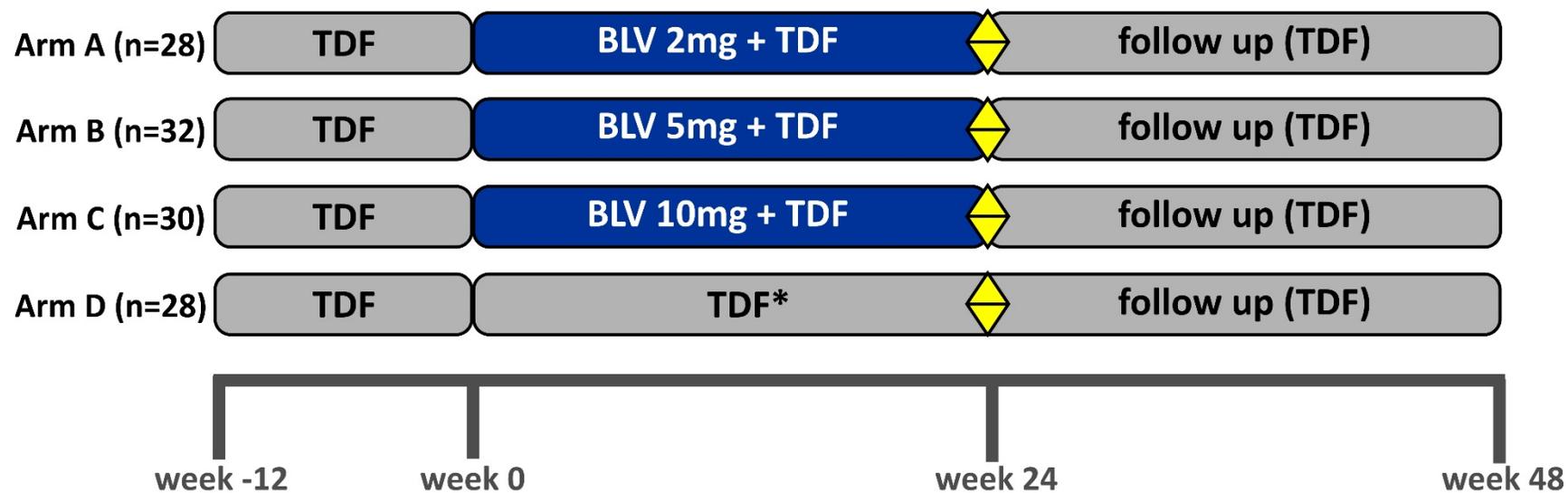
- Puissant inhibiteur d'entrée par blocage du NTCP, récepteur d'entrée des virus VHB & D
 - Prévenir l'infection *de novo* des hépatocytes
 - Remplacer des hépatocytes infectés par des cellules naïves protégées contre l'infection,
 - Eviter la propagation du virus dans le foie.
- Accumulation spécifique au niveau du foie et faible probabilité d'effets en dehors de l'organe cible



Liaison *in vivo* du BLV chez le rat Wistar rat et le chien Beagle

MYR-202

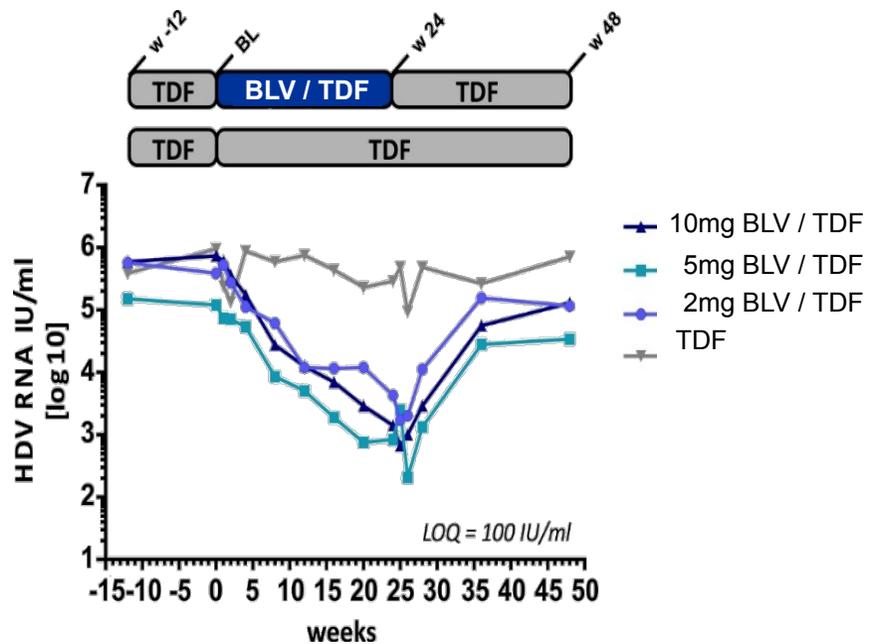
- Essai de phase II, randomisé, multicentrique (Allemagne et Russie), en ouvert
- 120 patients randomisés en 4 bras
- Auto-injections SC de Bulévirtide (BLV) en association au Ténofovir (TDF)
- Critère principal de jugement : ARN VHD indétectable ou diminution $\geq 2\log_{10}$ UI/ml à S24



* Observation (TDF)

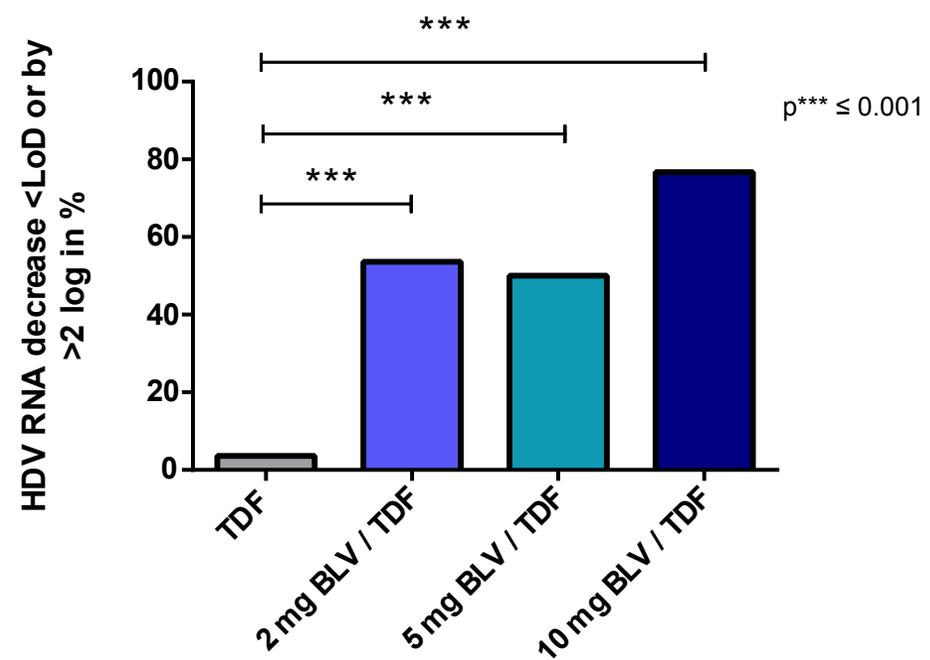
MYR-202

Taux médian de l'ARN VHD



Diminution linéaire de l'ARN VHD dans tous les groupes BLV+

Taux de diminution de l'ARN VHD ≥ 2 log₁₀ UI/mL ou une indétectabilité à S24



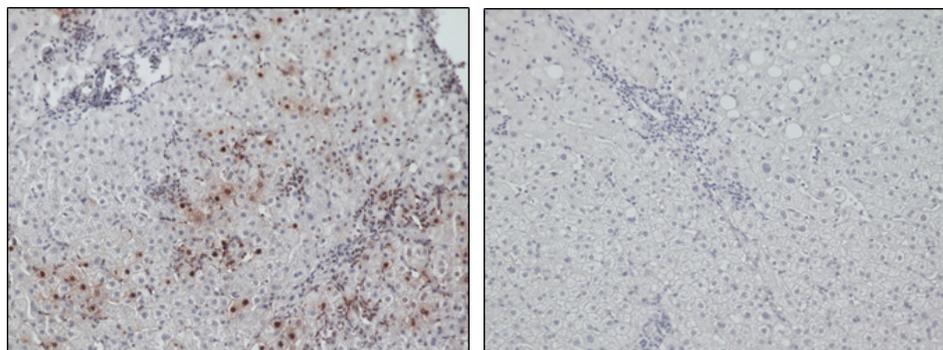
Atteinte significative du critère d'évaluation principal dans tous les groupes BLV

MYR-202

Immuno-histochimie

Avant traitement

Semaine 24

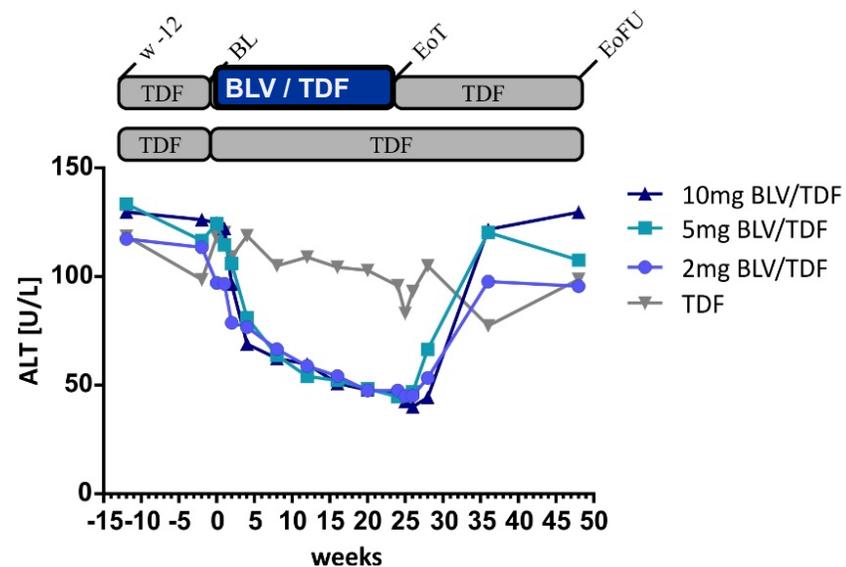


HDAg; coloration HE; traitement avec 10 mg de BLV pendant 24 semaines en comparaison au niveau de référence (avant traitement)

Diminution des hépatocytes Ag HD positifs

Coloration HE = Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine
EoT = End of Treatment; EoFU = End of Follow up

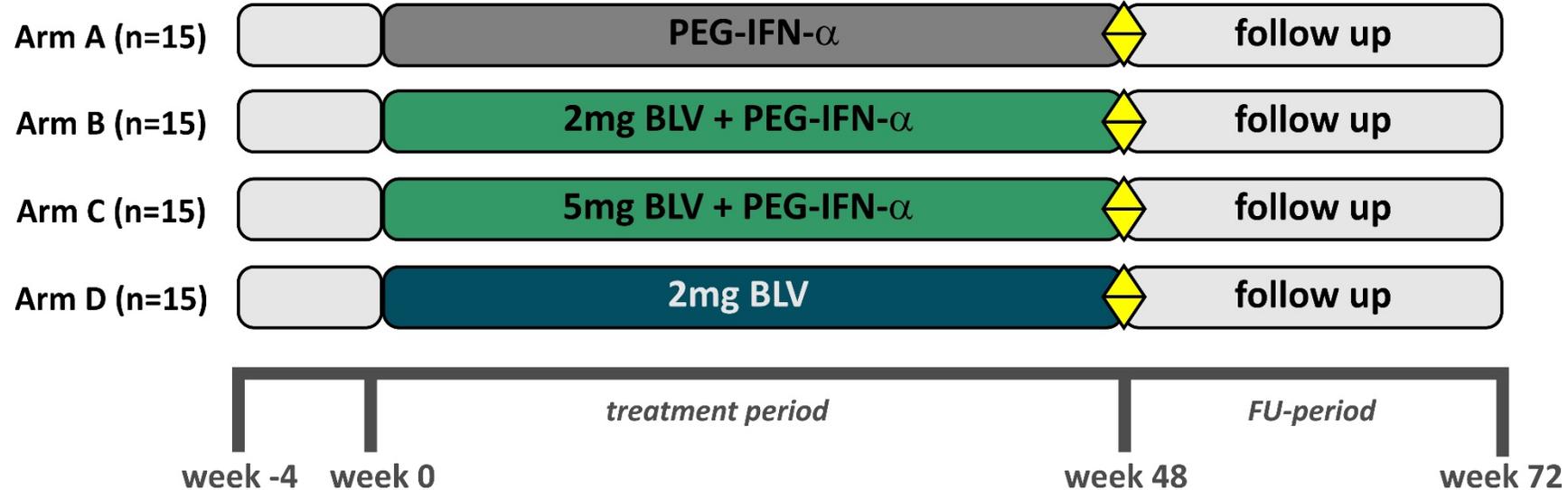
Niveau moyen d'ALT



Diminution ALT dans tous les groupes BLV+
Ré-augmentation à l'arrêt du BLV

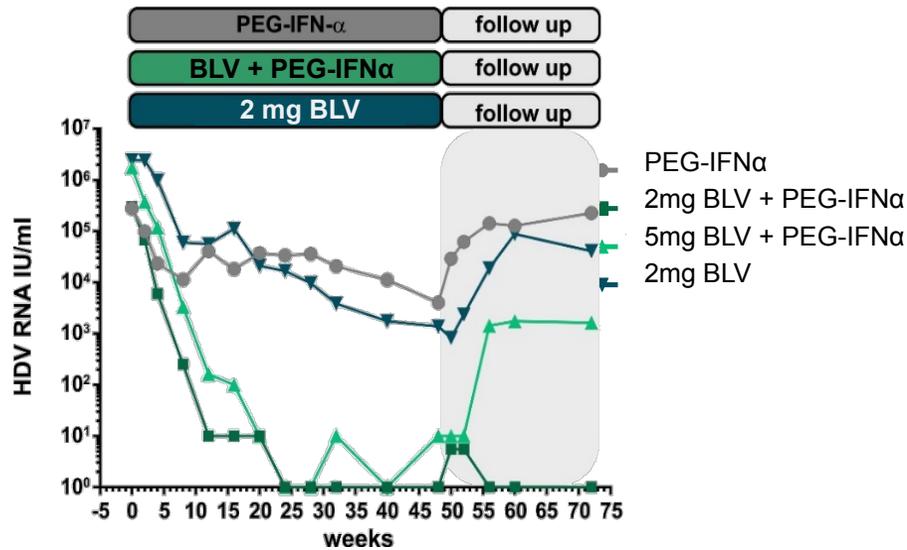
MYR-203

- 60 patients randomisés en 4 bras
- Essai de phase II, randomisé, multicentrique (Russie), en ouvert
- Auto-injection sous-cutanée du BLV par les patients
- Critère d'évaluation principal : ARN VHD indétectable à la semaine 72

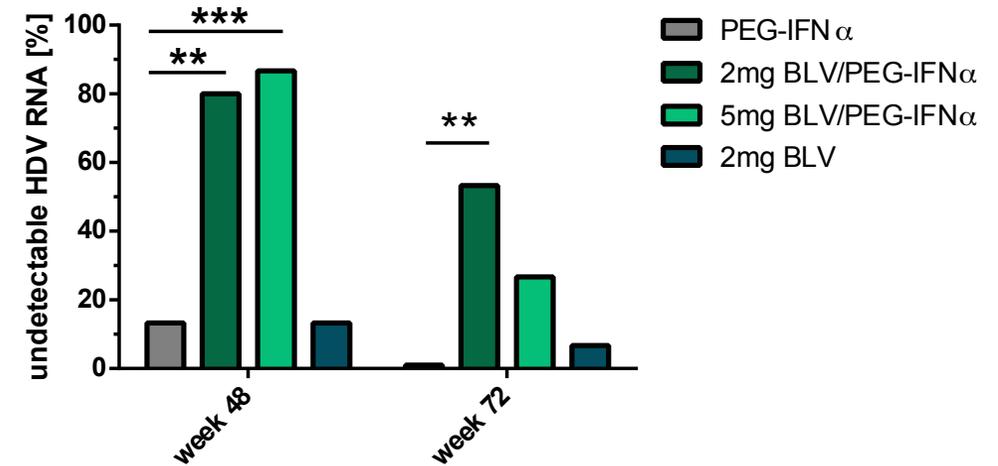


MYR-203

Taux médian de l'ARN du VHD



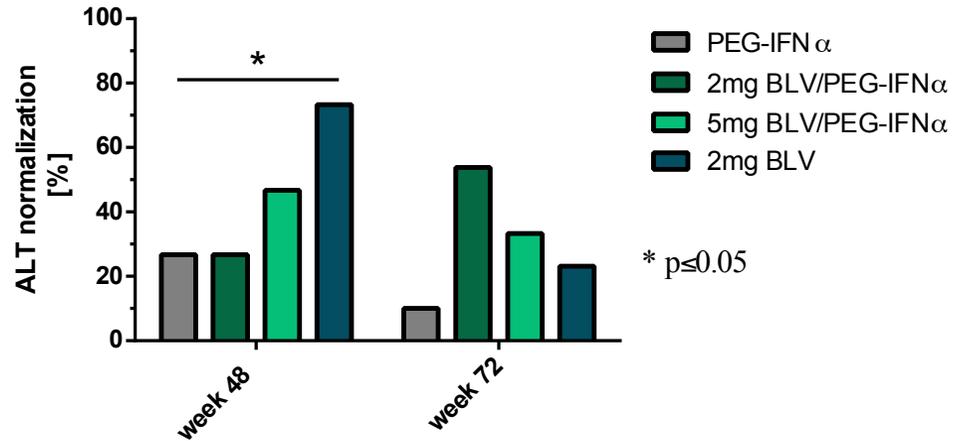
Taux de patients présentant une indétectabilité de l'ARN VHD à la semaine 72



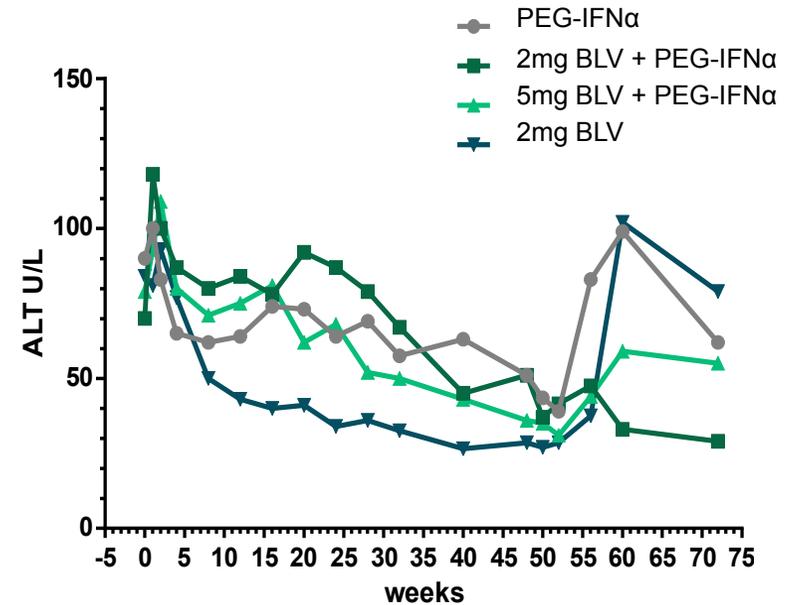
→ Diminution linéaire de l'ARN du HDV sous BLV, effet synergique en association avec le PEG-IFN α

MYR-203

Taux de patients présentant une normalisation du taux d'ALT



Niveau d'ALT sérique moyen

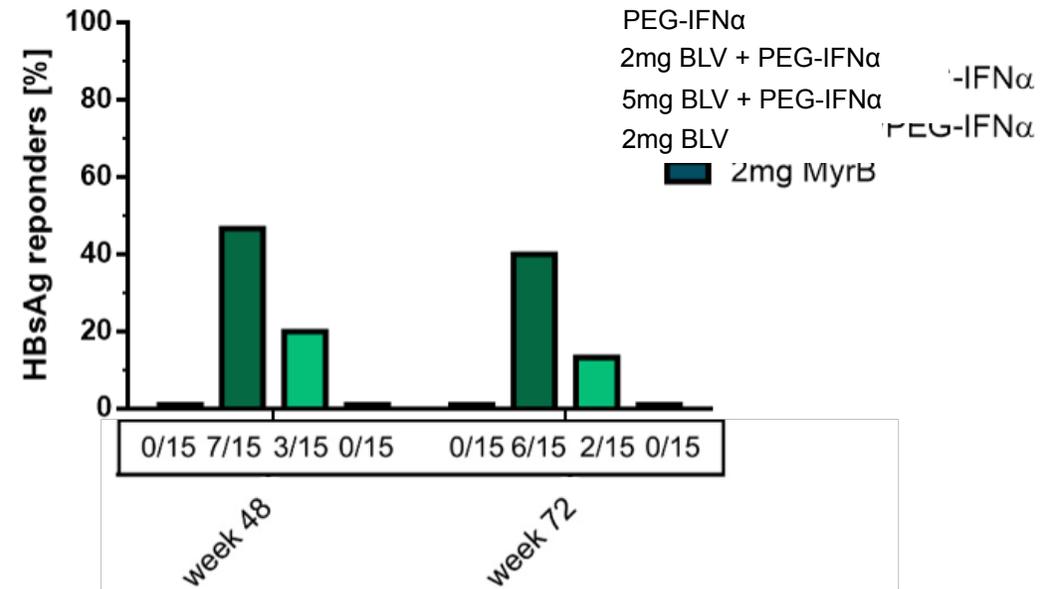
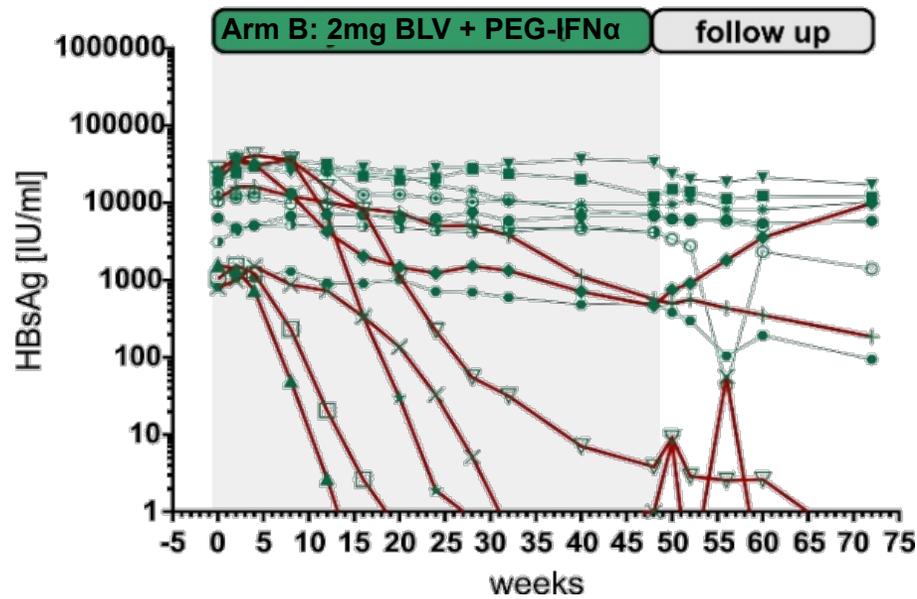


→ Les ALT tendent vers une normalisation sous traitement et ré-augmentent durant la période de suivi

p* \leq 0.05 ; p** \leq 0.01 ; p*** \leq 0.001

MYR-203

Impact sur le niveau des HBsAg



→ L'association de 2 mg BLV + PEG-IFNα induit une réponse HBsAg chez 46 % des patients.

Points-clés de l'avis de la CT, place stratégie thérapeutique

Bulevirtide est une option thérapeutique de 1^{ère} ou 2^{ème} intention, en association à un traitement de fond contre le VHB (analogue nucléosidique ou nucléotidique) dans la prise en charge de l'infection chronique du 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) et en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à l'interféron alpha pégylé



Durée optimale non connue mais **recommandation d'un maintien au long cours**



Nécessité d'un maintien d'un traitement optimal concomitant contre le VHB car :

- Risque de réactivation du VHB en cas de contrôle de la réplication du VHD par Bulevertide car le VHD inhibe la réplication du VHB

Dispositif post-ATU

- L'indication remboursée du post-ATU :

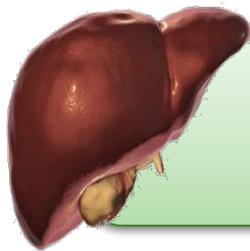
Patients adultes atteints d'une hépatite Delta chronique et :

- **présentant une cirrhose hépatique compensée, ou une fibrose hépatique sévère (fibrose de grade 3 évaluée par biopsie hépatique ou Fibroscan)**
- **Ou présentant une fibrose hépatique de grade 2 (évaluée par biopsie hépatique ou Fibroscan) avec cytolyse hépatique persistante (ALT \geq 2N depuis au moins 6 mois)**

- Le traitement ne doit être envisagé que chez les patients infectés par le VHD depuis au moins 6 mois, tel qu'évalué par un test positif pour l'ARN du VHD et/ou les anticorps anti-VHD.

Conclusion

- La monothérapie avec le Bulévirtide est une stratégie sûre et prometteuse dans le traitement de l'hépatite D chronique
- La combinaison BLV + Peg-IFN α montre des effets synergiques



Espoir réel de contrôle de l'histoire naturelle voire de guérison