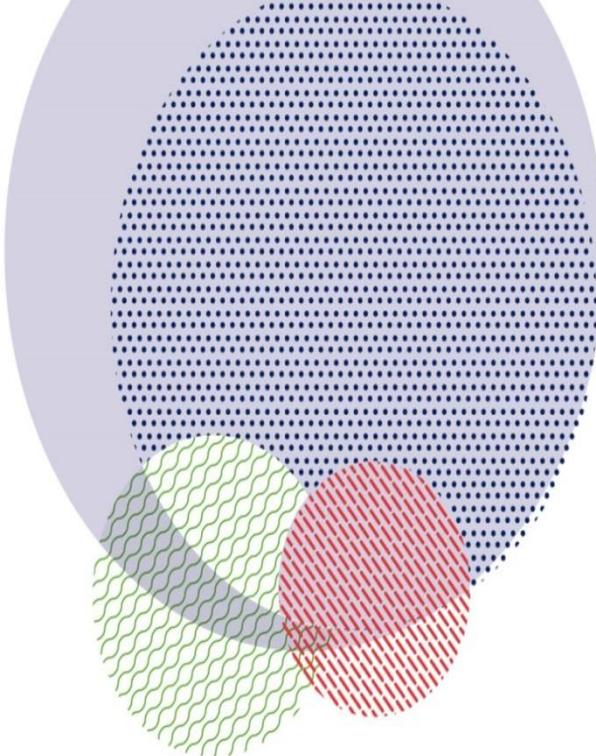




Agence autonome de l'Inserm



La recherche face aux défis du virus de l'hépatite B (VHB) en 2020

Bordeaux, 16 janvier 2020

La recherche sur le VHB

- Contexte épidémiologique mondial
- L'ANRS et les hépatites virales
- Trois enjeux d'aujourd'hui
 - . Recherche sur l'élimination (santé publique)
 - . Recherche sur l'hépatite Delta (clinique)
 - . Recherche sur la guérison (translationnelle)

Philippe Maupas



Naissance

30 juin 1939
Toulon (Var)

Décès

6 février 1981 (à 41 ans)
Tours (Indre-et-Loire)

- Confirme la relation étiologique entre le VHB et le cancer primitif du foie
- Développe le vaccin anti-VHB en France
- Initie un programme de recherche médicale « Prévention Hépatite – Hépatome « au Sénégal

La recherche sur le VHB

- Contexte épidémiologique mondial**

La recherche sur le VHB

- Contexte épidémiologique mondial

Vaccin ancien, hautement efficace, facile à administrer

3 doses + dose à la naissance

Vaccin accessible et universellement utilisé

calendrier vaccinal, GAVI

Sécurité des injections

Réduction des risques

La recherche sur le VHB

- Contexte épidémiologique mondial

Vaccin (du nouveau-né à l'adulte)

Sécurité des injections

Réduction des risques

Impacts démontrés

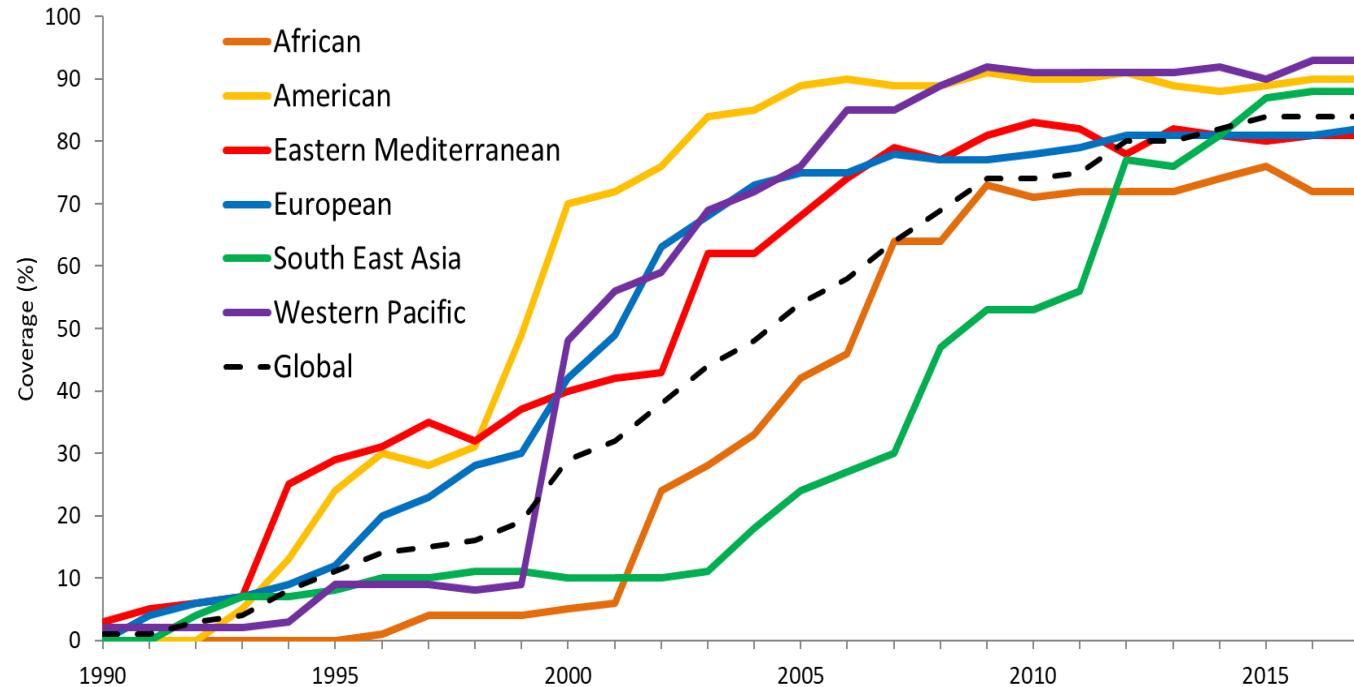


L'hépatite B devrait être une maladie du passé

Coverage of 3rd dose of hepatitis B vaccine, 2017

(source: WHO)

84% global coverage



No progress

Incomplete,
minor actions

Incomplete, but
major actions

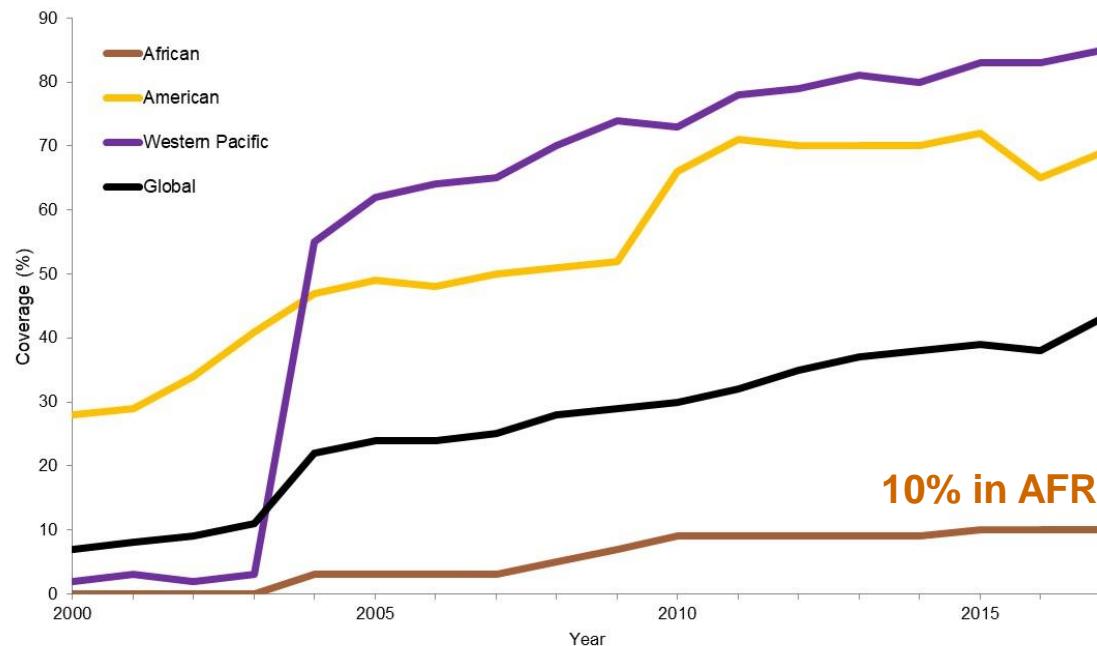
On track, gaps

On track, minor
gaps

Coverage of hepatitis B birth dose, 2017

Source: WHO

From 38% in 2015 to 43% coverage in 2017



10% in AFR

No progress

Incomplete,
minor actions

Incomplete, but
major actions

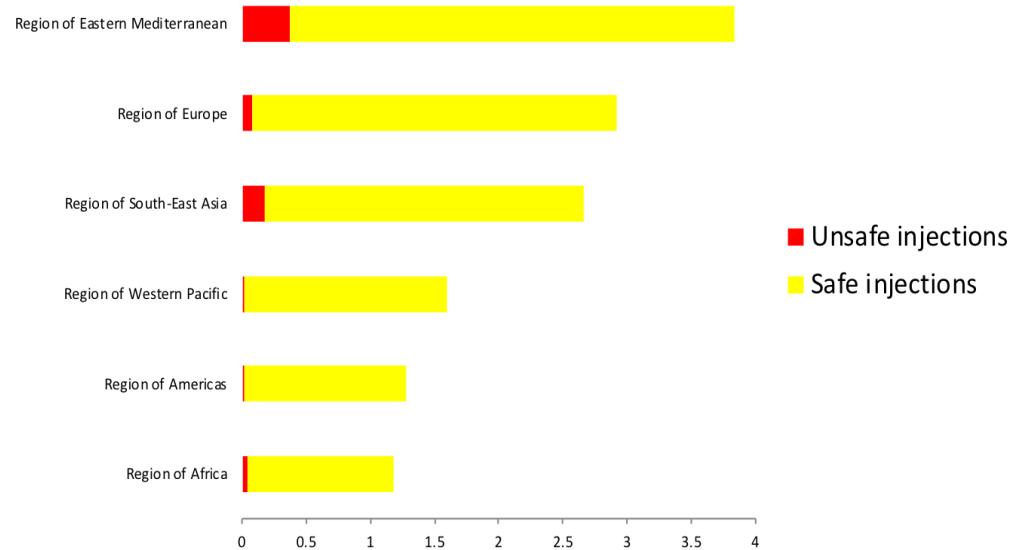
On track, gaps

On track, minor
gaps

Injection safety

Source: WHO

New data from Demographic and Health Surveys:
3.9% Unsafe health care injections worldwide in 2010-2017



No progress

Incomplete,
minor actions

Incomplete, but
major actions

On track, gaps

On track, minor
gaps

Little progress on harm reduction

Source: WHO

Some policy uptake, but...

low coverage of interventions

Of 179 countries with injection drug use:

- 93 (52%) with needle and syringe distribution
- 87 (49%) with opioid substitution therapy

33

syringes/needle sets /PWIDs
/year in 2017

No progress

Incomplete,
minor actions

Incomplete, but
major actions

On track, gaps

On track, minor
gaps

Cascade of care for HBV infection by region, 2016

Source: WHO

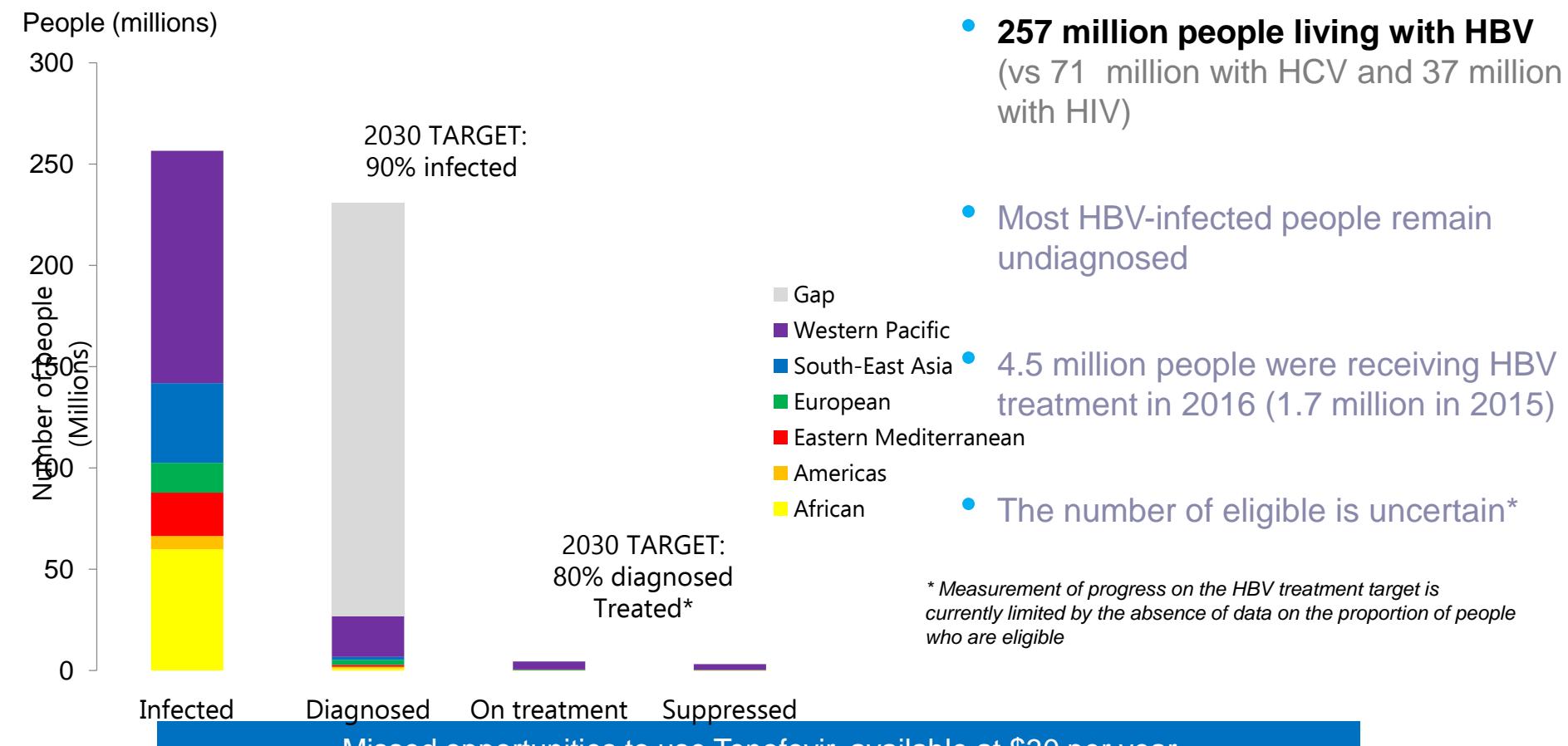
- **257 million people living with HBV**
(vs 71 million with HCV and 37 million with HIV)
- Most HBV-infected people remain undiagnosed
- 4.5 million people were receiving HBV treatment in 2016 (1.7 million in 2015)
- The number of eligible is uncertain*

** Measurement of progress on the HBV treatment target is currently limited by the absence of data on the proportion of people who are eligible*

Missed opportunities to use Tenofovir, available at \$30 per year

Cascade of care for HBV infection by region, 2016

Source: WHO



No progress to date	Incomplete, minor actions taken	Incomplete, but major actions	On track, gaps	On track, minor gaps
---------------------	---------------------------------	-------------------------------	----------------	----------------------

La recherche sur le VHB

- Contexte épidémiologique mondial
- L'ANRS et les hépatites virales

Cibles hépatites virales

En France

Stratégie nationale de santé sexuelle

Elimination du VHC en 2025

Priorité n°15 de la politique nationale de prévention

(mars 2018)

Contexte international (OMS)

Elimination (contrôle ?) des hépatites virales B et C en 2030



ANRS budget - Key figures

- **45.6 M € consolidated budget in 2018**
- **Globally stable in the last 5 years**
- **Main resource: recurrent support from the French ministry of research (80% of overall budget)**
- **Other resources**
- **Caveats:**
 - Researchers and professors are civil servants in France*
 - Other resources may be allocated directly to research institutions*



ANRS budget - Key figures

- **45.6 M € consolidated budget in 2018**
- **Globally stable in the last 5 years**
- **30% viral hepatitis and 70% HIV**
- **25% international (partner developing countries), often with co-funding**
- ***Beginning in 2020, tuberculosis and other sexually transmitted infections are eligible for funding***

7 Actions Coordonnées

pour le brainstorming et le réseautage

AC41

«Interactions hôte/virus»

Présidente

Michaela Müller-Trutwin



AC42

«Virus des hépatites»

Président

François-Loïc Cosset



AC43

«Virologie médicale»

Présidents

Vincent Calvez
Stéphane Chevaliez
Avelin Aghokeng



AC47

«Dynamique et contrôle des épidémies VIH et hépatites»

Présidente

Dominique Costagliola



AC44

«Recherche clinique VIH»

Présidents

Serge Eholié
Olivier Lambotte



AC46

«Sciences sociales et santé publique»

Présidents
Didier Ekouevi
Bruno Spire



AC45

«Recherche clinique sur les hépatites virales»

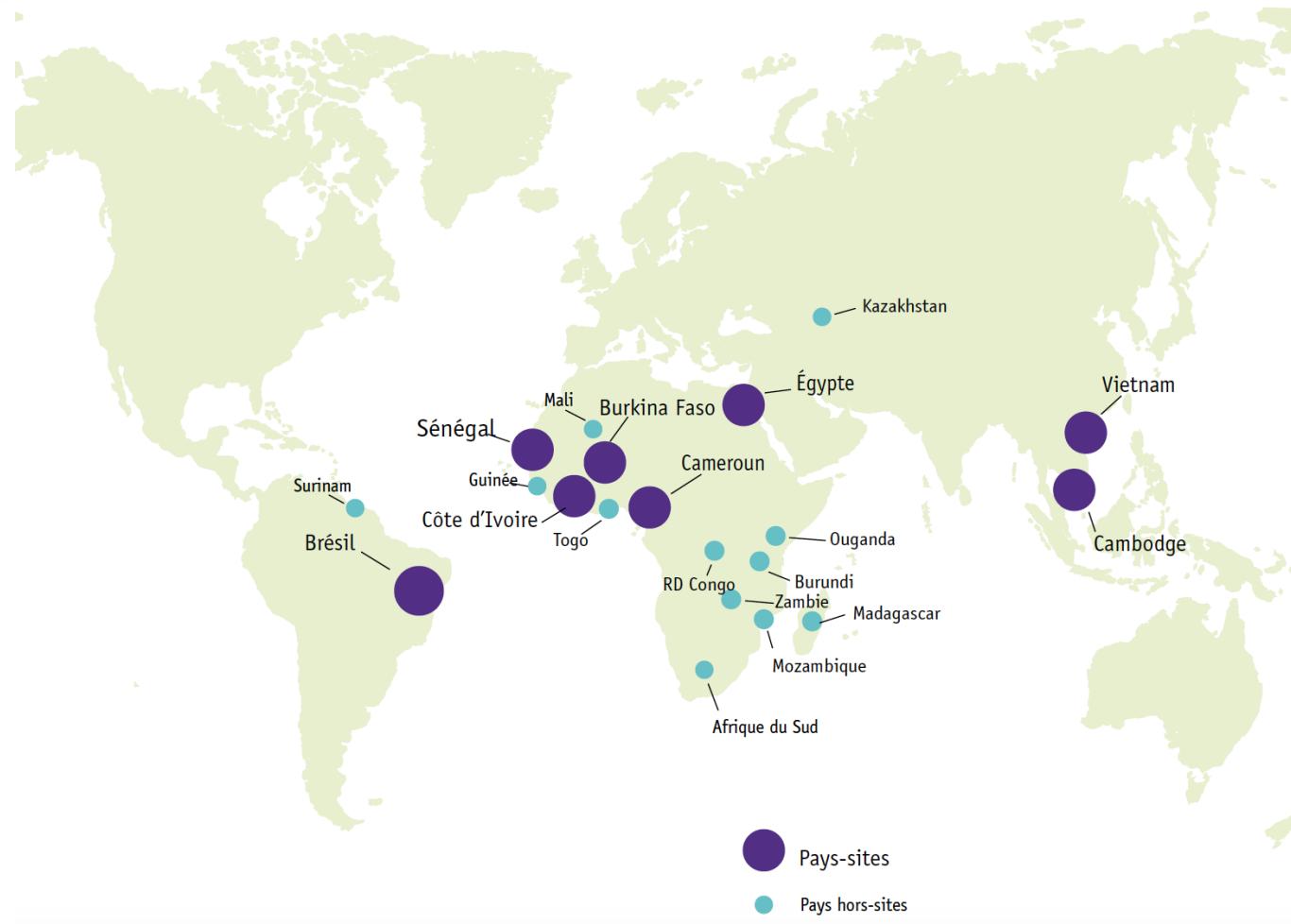
Présidentes
Karine Lacombe
Hélène Fontaine



2 appels à projets par an (4 CSS)

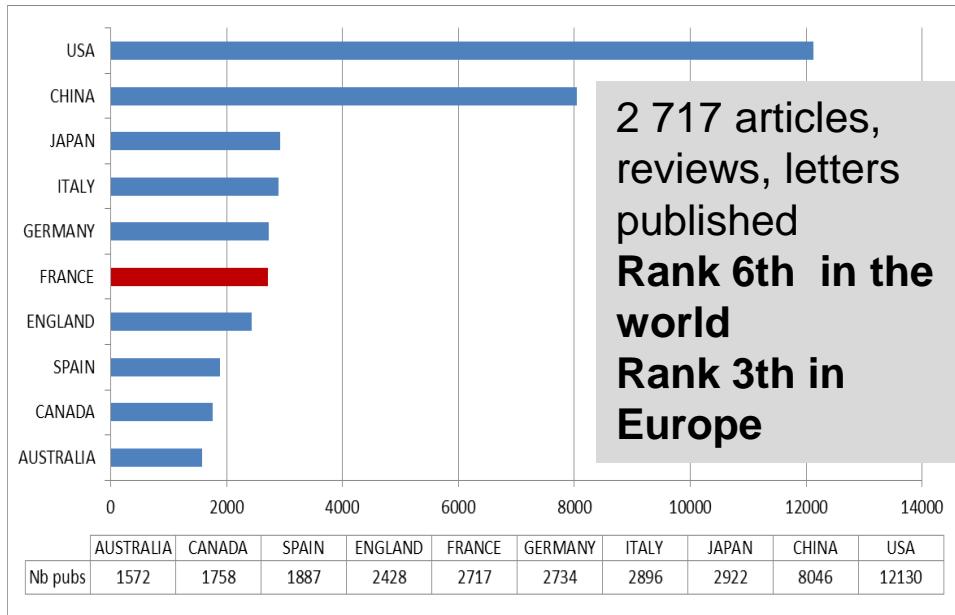
- ❖ CSS VIH Fondamental CSS 11 F. Barin
- ❖ CSS Hépatites Fondamental CSS 12 M. Levrero
- ❖ CSS VIH & Hépatites Recherche Clinique (France & international)
Modalités et stratégies de prévention et de prise en charge CSS 13
M. Bourlière, A. Calmy
- ❖ CSS VIH et Hépatites Santé Publique (France & international)
Connaissance, intervention, impact (épidémiologie & SHS) CSS 14
X, J. Larmarange

L'ANRS À L'INTERNATIONAL



Viral hepatitis

Scientific production & international visibility of French researchers



Top 1%
4.8%

1st world rank

Top 10%
22.2%

1st world rank

Very strong international visibility: French research community leader in the Top 1% and Top 10% rankings



**Une agence de recherche
dans la lutte contre le VIH et les hépatites**

Cinq priorités pour 2018-2020

Cinq priorités de recherche pour l'ANRS pour 2018-2020

1. Contribuer à mieux contrôler les épidémies VIH, VHB, VHC

- Prévention biomédicale
- Dépistage et suivi
- Observation et évaluation

Cinq priorités

1. Contribuer à contrôler les épidémies de VIH et de VHB
2. *Prévenir la transmission du VIH par un vaccin*
3. *Optimiser la vie avec le VIH*

Cinq priorités

1. Contribuer à contrôler les épidémies de VIH et de VHB
2. Prévenir la transmission du VIH par un vaccin
3. Optimiser la vie avec le VIH
4. **Mieux prendre en charge le VHB :**

Hépatite Delta

Du traitement à la guérison (HBV cure)

Cinq priorités

1. Contribuer à contrôler les épidémies de VIH et de VHB
2. Prévenir la transmission du VIH par un vaccin
3. Optimiser la vie avec le VIH
4. Mieux prendre en charge le VHB
5. **Les maladies du foie à l'ère de la guérison thérapeutique du VHC**



**Parution juin 2019
(Français)**

[http://www.anrs.fr/fr/actualites/
614/rapport-dactivite-anrs-
2017-2018](http://www.anrs.fr/fr/actualites/614/rapport-dactivite-anrs-2017-2018)

Executive summary in English



La recherche sur le VHB

- Contexte épidémiologique mondial
- L'ANRS et les hépatites virales
- Trois enjeux d'aujourd'hui
 - . Recherche sur l'élimination (santé publique)

Dépistage multiple et suivi en France

- **Remind** : Une intervention pour promouvoir le dépistage répété du VIH et des IST (hépatites B & C, syphilis, Chlamydia, Neisseria gonorrhœæ) chez les HSH en France
- **Dépistage** : Etat des lieux des pratiques actuelles de dépistage des IST (dont les hépatite A, B, et C) en routine clinique chez les HSH vivant avec le VIH
- **Vaccination** : Perceptions et pratiques vis-à-vis de la vaccination (hépatite A, hépatite B et infections à PVH) chez les HSH en France
- **Makasi** (cf. migrants)

Migrants et populations vulnérables

- **Coquelicot** : Enquête multicentrique, multi sites sur les fréquences et les déterminants des pratiques à risque de transmission des VIH, VHC et VHB chez les **usagers de drogues**
- **Makasi** – une intervention d'empowerment en santé sexuelle pour réduire les vulnérabilités sociales et de santé chez les **immigrés africains et caribéens en Ile-de-France**
- **MaHeVi** : Épidémiologie des hépatites B, C, D et du VIH dans la population générale adulte vivant sur le **fleuve Maroni**, frontière entre la Guyane Française et le Surinam
- **Hépatite B et Hépatite delta en Nouvelle Calédonie** : connaissances et implication des acteurs et patients dans un circuit de santé à l'ère des thérapies émergentes

Les sexualités en France

E3S

Enquête Sexualités et Santé Sexuelle

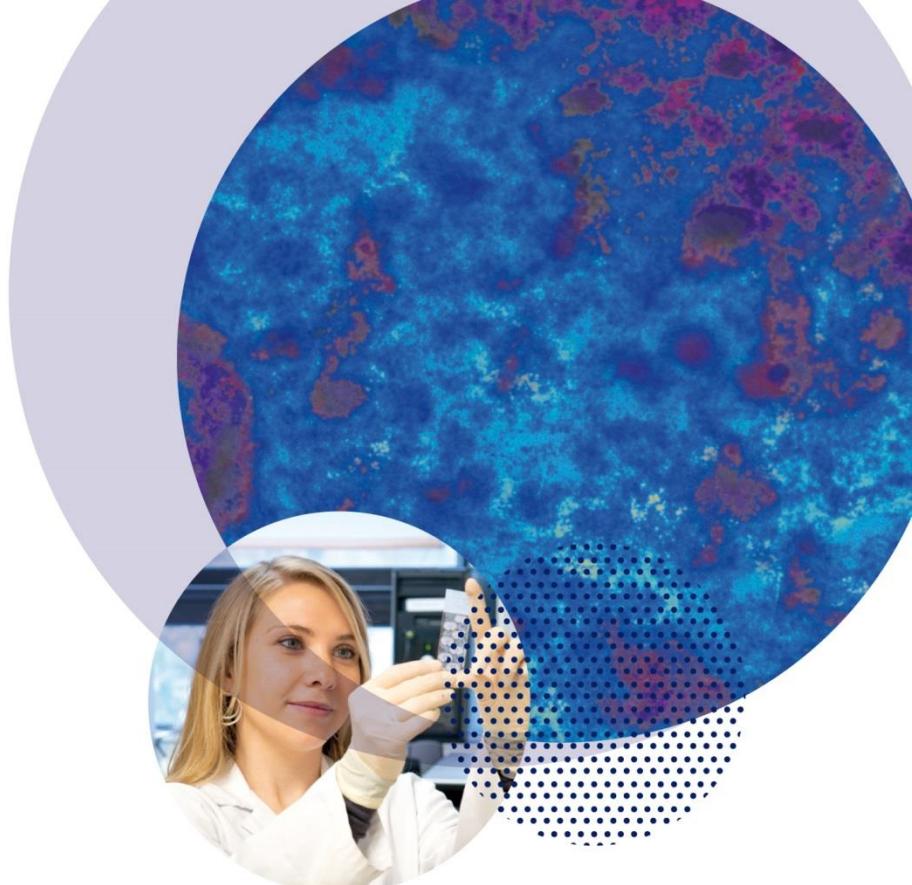
en France métropolitaine et les DROM

2020



France
REcherche
Nord & sud
Sida-hiv
Hépatites

Agence autonome de l'Inserm



Cohorte ANRS CO22 HEPATHER

Therapeutic options for hepatitis B and/or C: a French nationwide cohort study

Investigateur coordonateur :

Stanislas Pol, MD, PhD

Co-investigateur coordonateur :

Hélène Fontaine, MD

Responsable scientifique et méthodologue :

Fabrice Carrat, MD, PhD

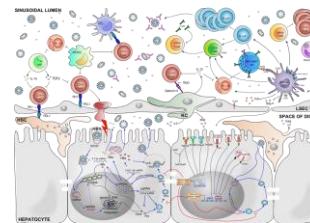
Chef de projet :

Céline Dorival-Mouly



Reorientations after success of HCV treatment

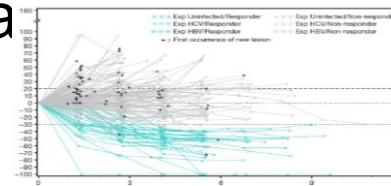
- HBV cure



Entry inhibitors/check point inhibitors/vaccine therapy/
TLR agonist/RNA interference/targetting
cccDNA/core imodulator....

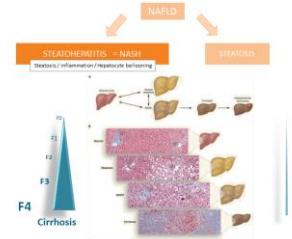
- Hepatocellular carcinoma

Anti-PD1/Anti-PDL1/
Anti-CTL4A....



- Fibrosis

CCR2-CCR5antagonists/ASK1 apoptosis inhibitor..



- Metabolic syndrome

Elafibranor/Obeticholic acid....

In brief, 5 083 HBV patients in Hepather

- 64 % males, 45 years, included 13 years after the diagnosis
- 44 % from Africa, 31 % Europe and 16 % from Asia
- 4 827 HBV, 179 HBV-HDV and 77 HCV-HBV
- A majority of chronic hepatitis B : 531 HBeAg⁺ and 3018 HBeAg⁻
- Fibrosis score at inclusion (in 81 %): 66 % F0-2 and 15 % F3-4 in 66% and 15 %
- 88% of HBeAg⁺ and 70% HBeAg⁻ chronic hepatitis treated with (NUCs)
- During the follow-up so far, 84 HCC and 77 deaths
- Cofactors associated with severe fibrosis, in multivariate analysis:
 - comorbidities (diabetes, HTA), origin (Asia vs Europa and Africa vs Europa) and having received treatment.

La recherche sur le VHB

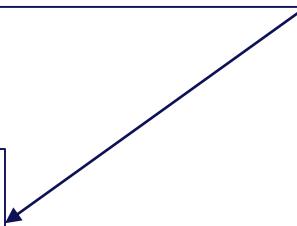
- Contexte épidémiologique mondial
- L'ANRS et les hépatites virales
- Trois enjeux d'aujourd'hui
 - . Recherche sur l'élimination
 - . Recherche sur l'hépatite Delta (clinique)

L'hépatite D en quelques mots

Virus défectif associé au virus de l'hépatite B

Mêmes modes de contamination et mêmes populations à risque

La moins fréquente :
5 % des sujets Ag HBs+



L'hépatite D en quelques mots

Virus défectif associé au virus de l'hépatite B

Mêmes modes de contamination et mêmes populations à risque

La moins fréquente :
5 % des sujets ag HBs+

La plus sévère :
- mortalité,
- cirrhose,
- carcinome hépatocellulaire,
- décompensation de cirrhose

L'hépatite D en quelques mots

Virus défectif associé au virus de l'hépatite B

Mêmes modes de contamination et mêmes populations à risque

La moins fréquente :
5 % des sujets ag HBs positif

La plus sévère :
- mortalité,
- cirrhose,
- carcinome hépatocellulaire,
- décompensation de cirrhose

La plus difficile à traiter :

- 25-30 % d'efficacité virologique prolongée après 48 semaines d'interféron pégylé-alpha 2a
- associée à un meilleur pronostic à long terme

ANRS HD EP01 BuleDelta

Observatoire de l'efficacité et de la tolérance

du traitement par bulevirtide des patients ayant

une infection chronique par les virus des hépatites B et D,

avec une fibrose sévère

ou

une fibrose moyenne associée à une cytolysé hépatique

persistent

ANRS HD EP01 BuleDelta Objectif principal

Efficacité d'un traitement par bulevirtide définie par

- la diminution d'au moins $2 \log_{10}$ de l'ARN VHD
- et la normalisation des ALAT

48 semaines après l'arrêt du traitement

chez des patients avec une hépatite chronique VHB/VHD et une fibrose

Etude ouverte fin 2019

Essai MYR204 (Collaboration Myrpharma - ANRS)

*Étude multicentrique, ouverte, de Phase 2b randomisée
pour évaluer l'efficacité et la sécurité du Bulévirtide
en association avec l'Interféron pégylé alfa-2a
chez les patients atteints d'hépatite chronique à virus
Delta (tous stades de fibrose, sans décompensation)*

La recherche sur le VHB

- Contexte épidémiologique mondial
- L'ANRS et les hépatites virales
- Trois enjeux d'aujourd'hui
 - . Recherche sur l'élimination
 - . Recherche sur l'hépatite Delta
 - . Recherche sur la guérison (translationnelle)

A global scientific strategy to cure hepatitis B

Peter A Revill, Francis V Chisari, Joan M Block, Maura Dandri, Adam J Gehring, Haitao Guo, Jianming Hu, Anna Kramvis, Pietro Lampertico, Harry L A Janssen, Massimo Levrero, Wenhui Li, T Jake Liang, Seng-Gee Lim, Fengmin Lu, M Capucine Penicaud, John E Tavis, Robert Thimme, Members of the ICE-HBV Working Groups*, ICE-HBV Stakeholders Group Chairs*, ICE-HBV Senior Advisors*, Fabien Zoulim

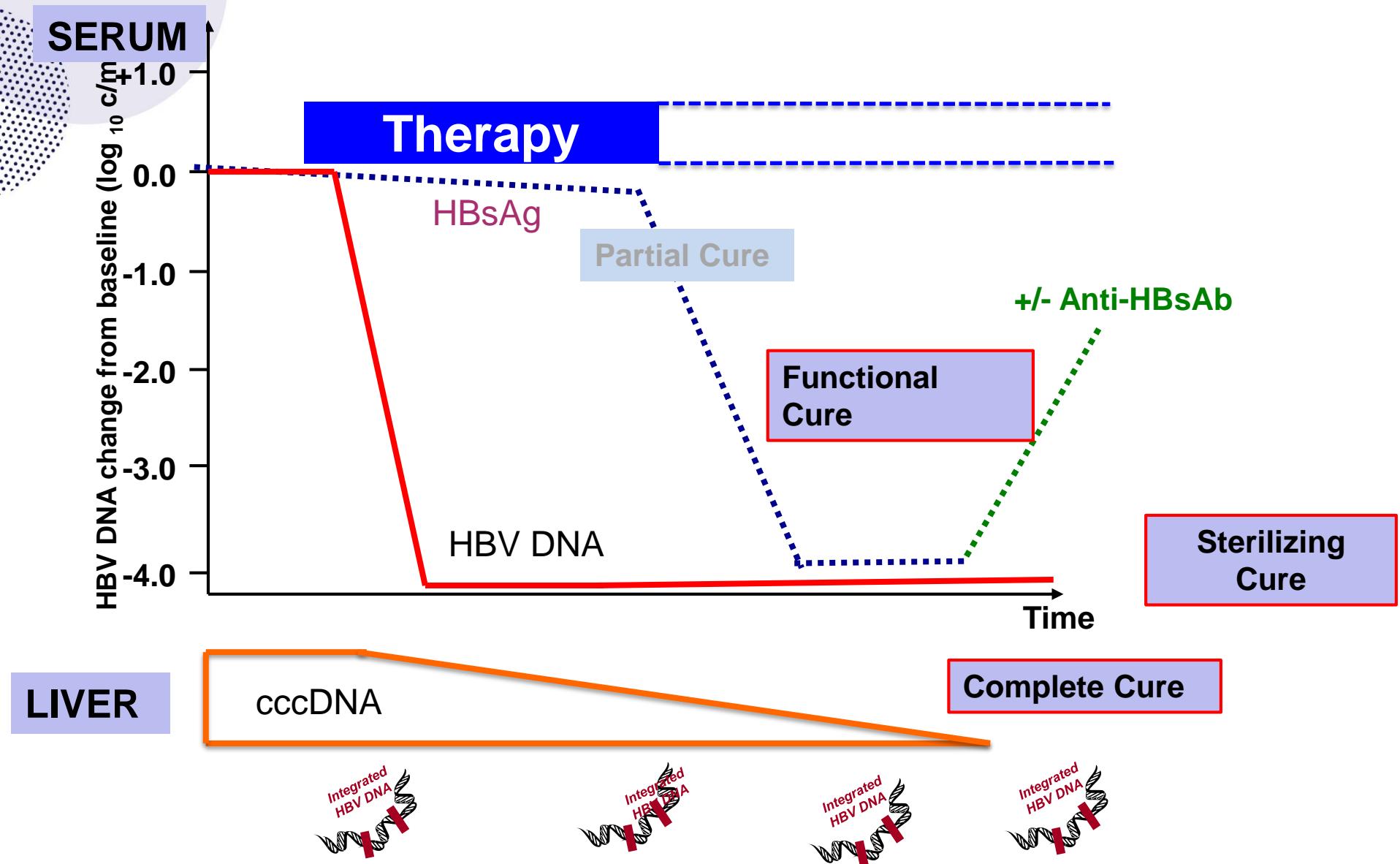
THE LANCET
Gastroenterology & Hepatology

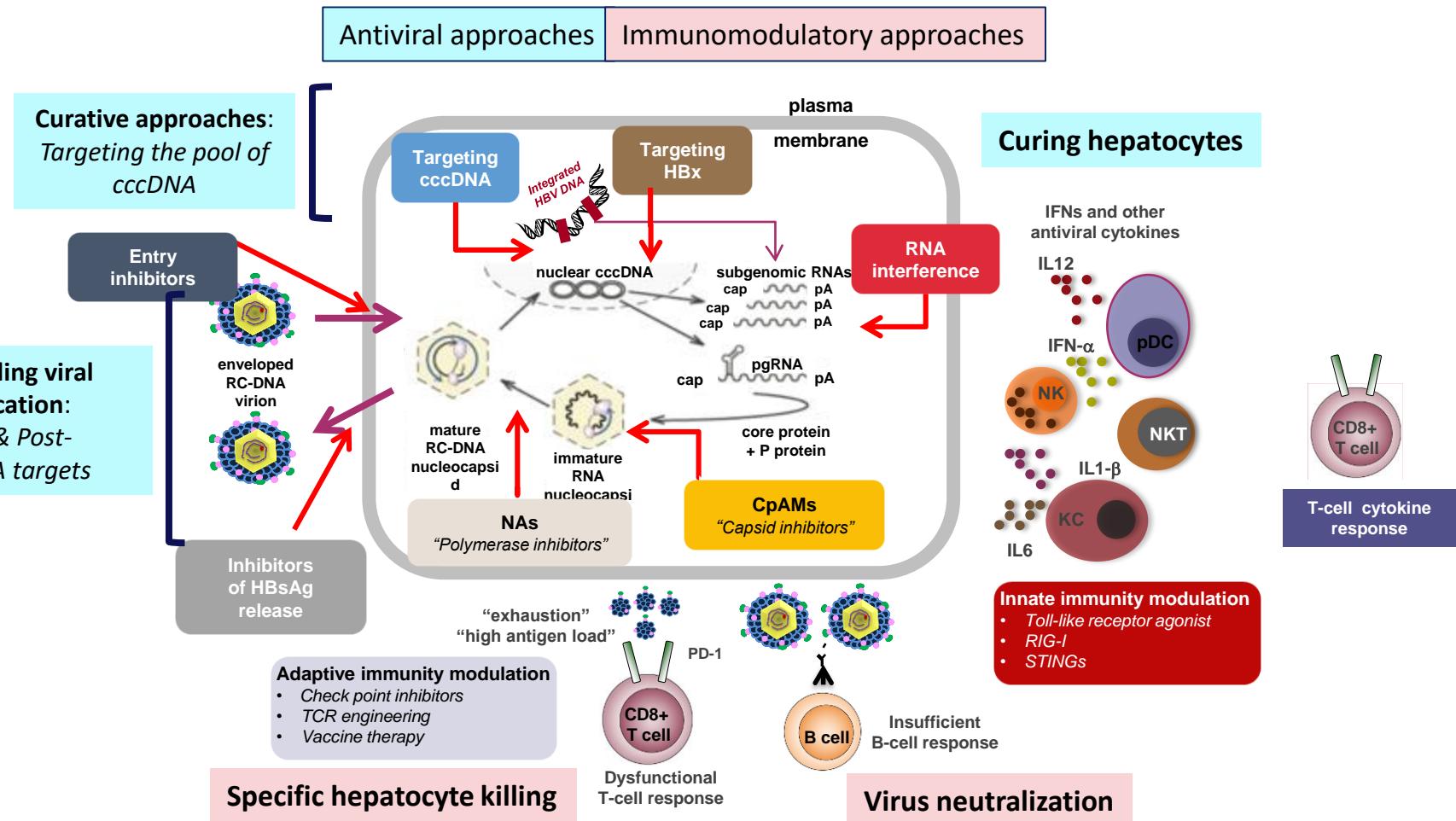
Volume 4, Issue 7, July 2019, Pages 545-558



PROMOTING GLOBAL COLLABORATION IN HBV CURE RESEARCH

What do we want to achieve ?



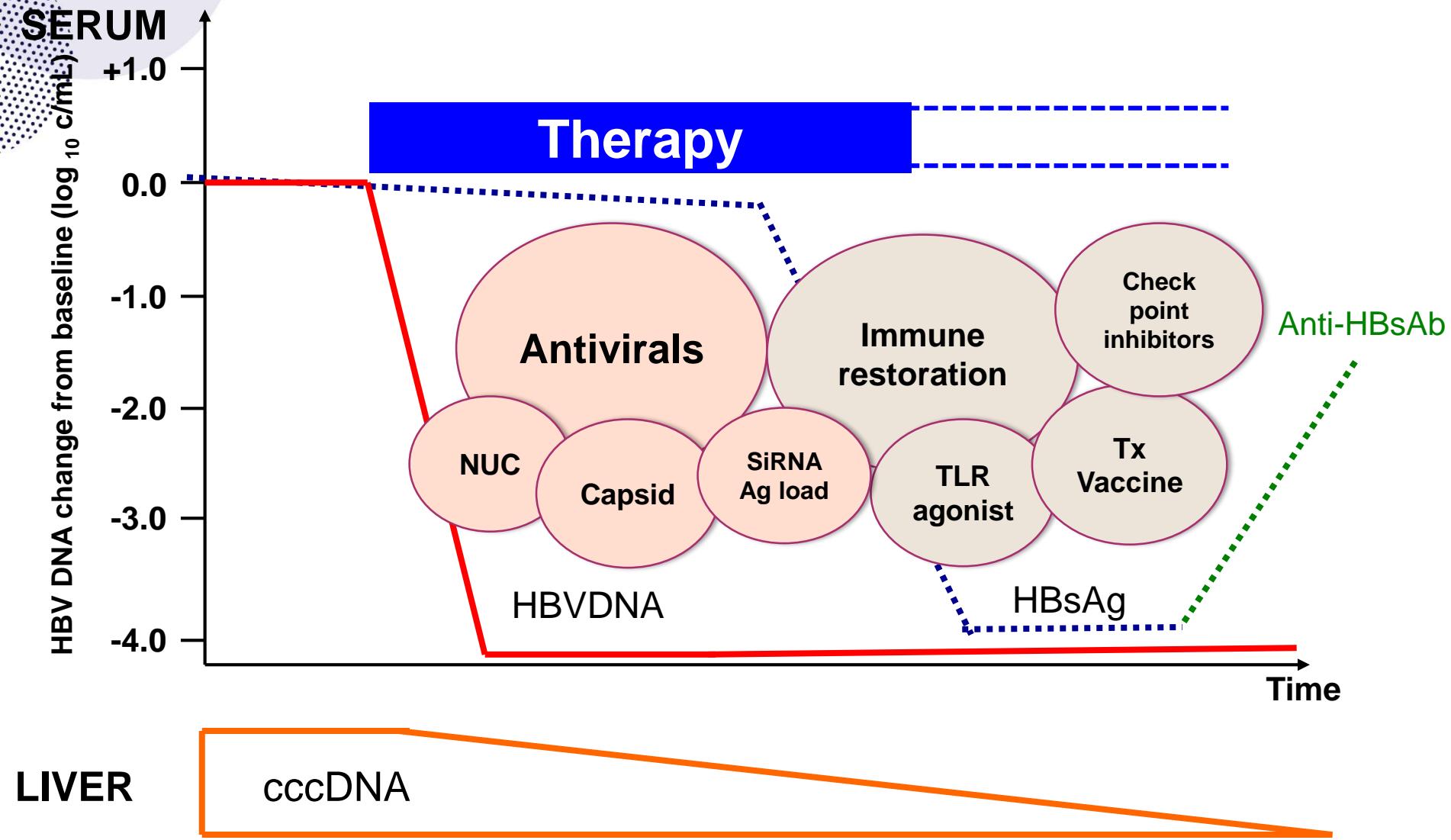


CpAM: core protein allosteric modulators; HBx: hepatitis B X protein; IFN: interferon; IL: interleukin; KC:

Kupffer cells; mAb: monoclonal antibody; NA: nucleos(t)ide analogue; NK: natural killer;

NKT: natural killer T cell; pDC: plasmacytoid dendritic cell; PD-1: programmed cell death-1; TCR: T cell receptor

HBV cure – Towards Combination Therapy

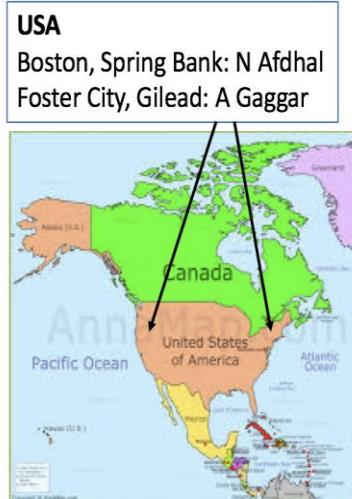


Immune profiling to guide host-directed interventions to cure HBV infections

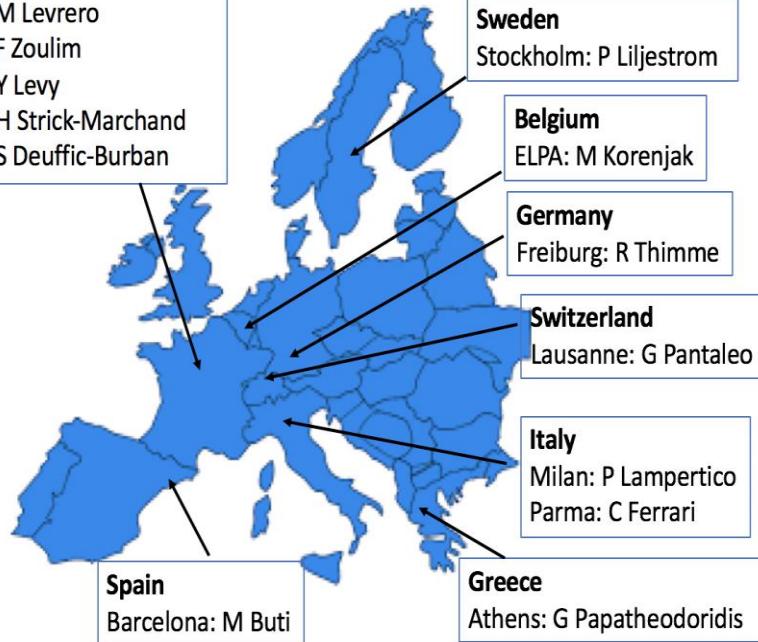
IP-cure-B



Agence autonome de l'Inserm



France
Bordeaux: L Richert
Bordeaux: L Wittkop
Grenoble: E Jouvin-Marche
Lyon: M Levrero
Lyon: F Zoulim
Paris: Y Levy
Paris: H Strick-Marchand
Paris: S Deuffic-Burban



InsermTransfert
F Chung

Objectives (3 / 6)

Develop novel immunotherapeutic treatment concepts to cure chronic HBV infections based on the ***education of the immune responses in the liver*** to make them prone to specific stimulation by a new therapeutic vaccine

Perform a **proof of concept clinical trial** to evaluate novel immune modulators and their combination to **boost innate immunity** and reshape the immune environment in the infected liver to enhance adaptive immune responses by specific stimulation with a therapeutic vaccine

Characterize **immune and viral biomarkers and signatures** in relevant clinical cohorts that will be applied to stratify patients for treatment and monitor responses to host targeted therapies

Programme européen H2020

Démarrage officiel : 28-28 janvier 2020, Lyon

HBV Cure : A quel coût ?

- **Evaluer l'efficacité et le coût-efficacité des futures stratégies de traitement et de guérison de l'hépatite chronique B en France (projet ANRS)**

**7th ANRS
HBV Cure
Workshop**
Lyon, Tuesday May 26th,
2020

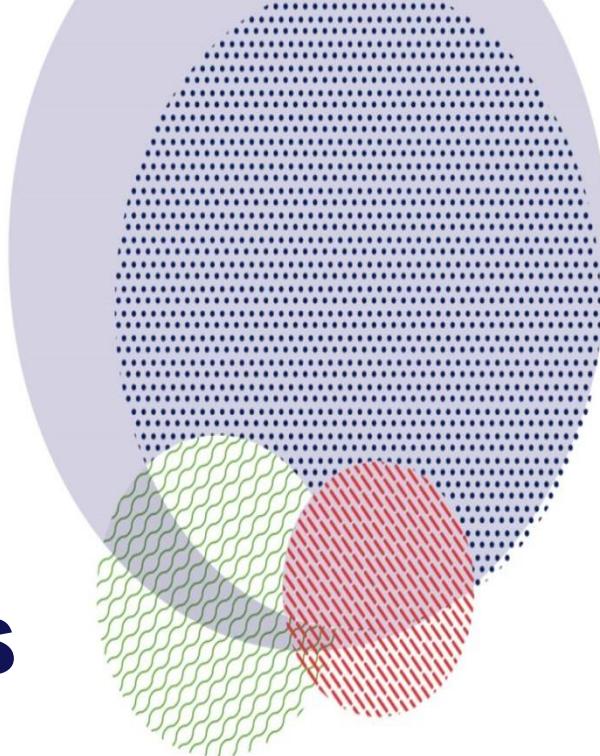


Workshop endorsed by
ICE-HBV
International Coalition to Eliminate HBV





Agence autonome de l'Inserm



Remerciements

Véronique Doré, Livia Pedroza,

Ventzislava Petrov-Sánchez, Claire Rekacewicz

Yvan Hutin, Fabien Zoulim



Agence autonome de l'Inserm

francois.dabis@anrs.fr



@DabisFrancois