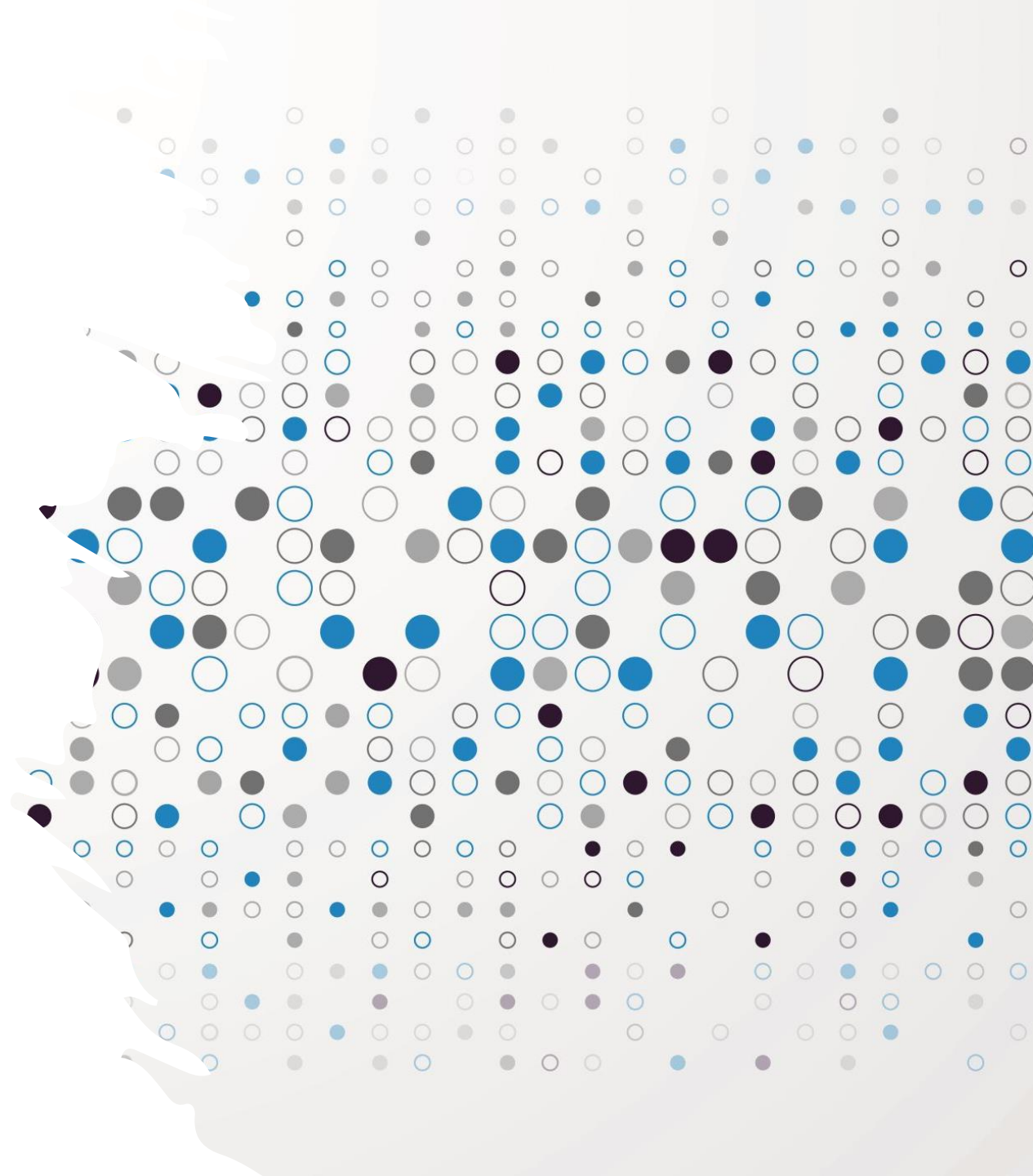


LES HÉPATITES VIRALES DE A À E : VERS DES PRISES EN CHARGE ÉMERGENTES

V LOUSTAUD-RATTI

CHU Limoges

Présidente de la Fédération nationale des Pôles et des
Réseaux Hépatites Virales





HEPATITE A

LES POINTS CLEFS

Hygiène précaire :
eau nourriture

EN FRANCE
1000 CAS
DÉCLARÉS
PAR AN



Voyageurs



Expositions professionnelles



HSH



UVDI, Transfusion

actu

IgM VHA : Se 100%
Pas de recontamination

< 6 ans : 90% asymptomatique

Adultes

❖ *15% Signes persistants ou rechutes sur 6–9 mois*

❖ *1/1000 HF*

++ > 50 ans

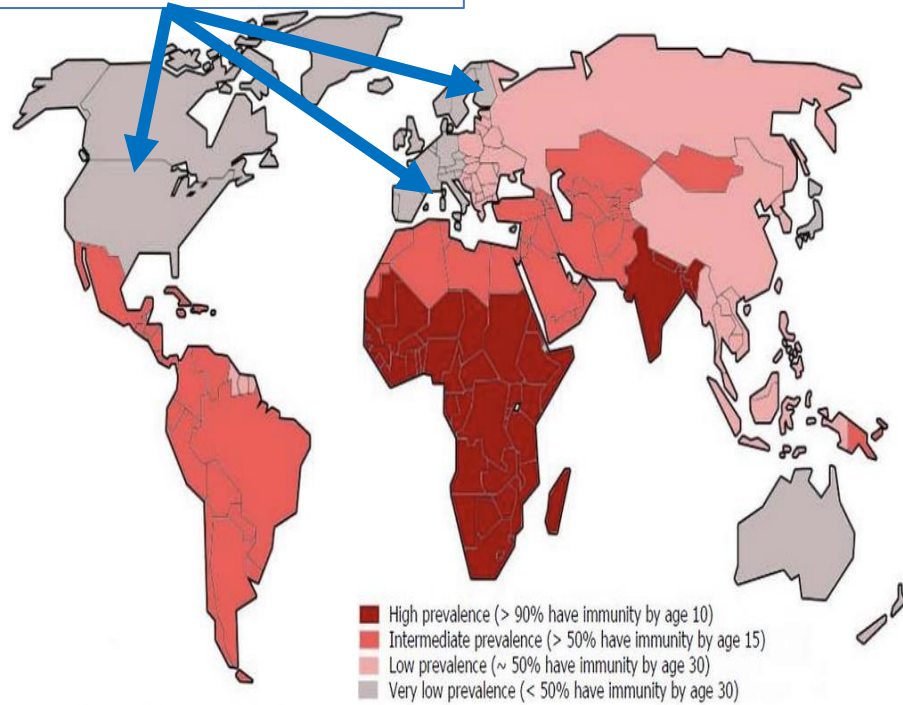
++ *M chronique du foie*

++ *Immunodéficience*

Ex VIH impact sur le traitement

EVOLUTION DE LA SUSCEPTIBILITÉ A L'INFECTION VIRALE A

Taux d'incidence FAIBLE

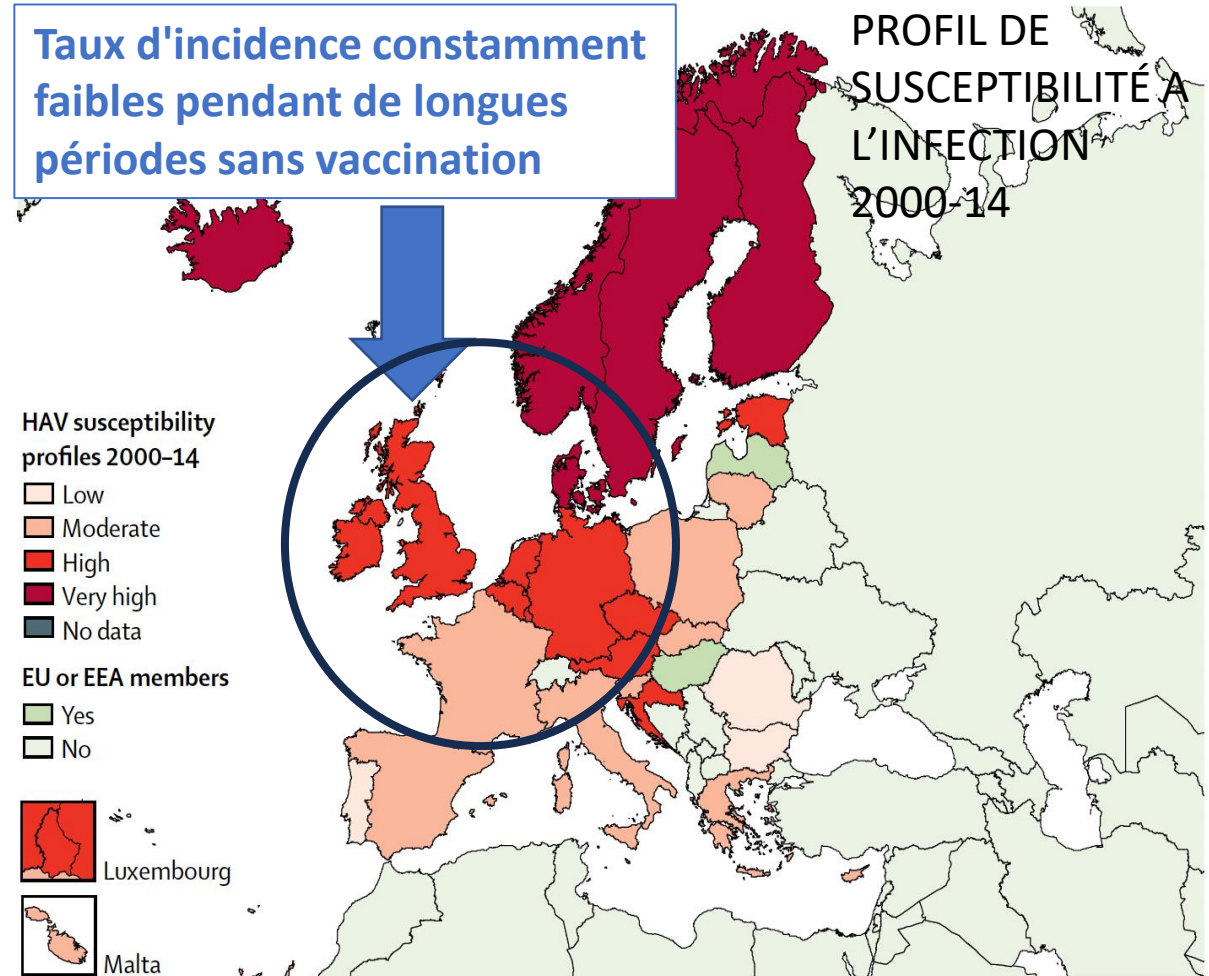


Source: Jacobsen KH. Globalization and the Changing Epidemiology of Hepatitis A Virus. Cold Spring Harb Perspect Med 2018 Mar 2 PMID: 29500305

Prevalence of hepatitis A

Figure 1 Global distribution of hepatitis A.

Taux d'incidence constamment faibles pendant de longues périodes sans vaccination



PROFIL DE SUSCEPTIBILITÉ A L'INFECTION 2000-14

VACCIN A

Les campagnes de vaccination contre les infections par le VHA et le VHB sont au cœur des efforts déployés par l'OMS pour éradiquer l'hépatite à l'échelle mondiale.

Vaccin inactivé 95%

2 inj IM : 6 à 12 mois

AUTORISÉ



11 VACCINS OBLIGATOIRES

Populations à risque

- M chroniques du foie
- Immunodépression
- Professions
 - Crèches, Handicapés
 - Eaux usées
 - Restauration collective
 - Santé
- Homosexuels masculins
- Voyage en zone d'endémie
- Usagers de drogues

**Autour d'un cas index
DÈS CONTAGE < 7J
Ig sans AMM en France**

❖ Remboursé sur prescription à hauteur de 65% à 100% en fonction du risque SAUF VOYAGE

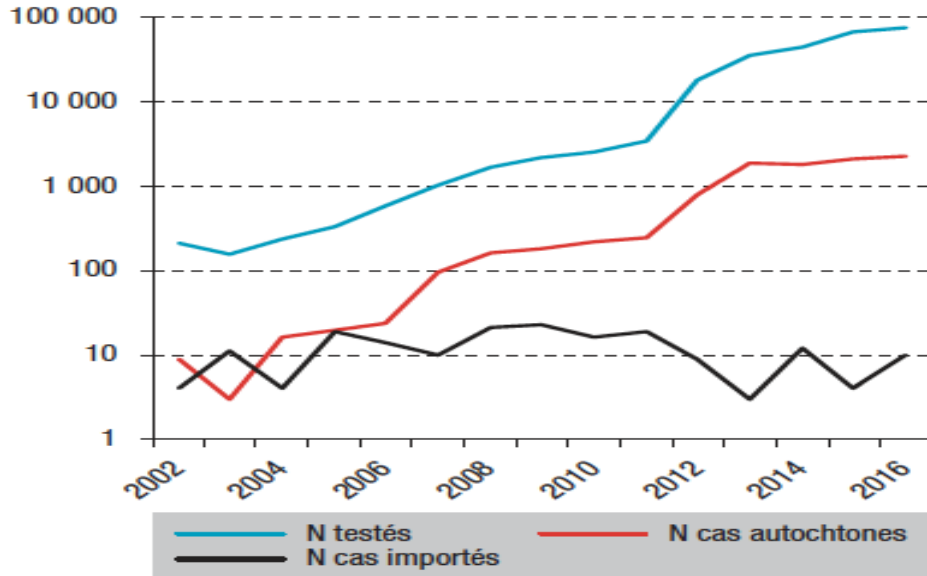


HEPATITE E

POINTS CLEFS EPIDÉMIOLOGIE

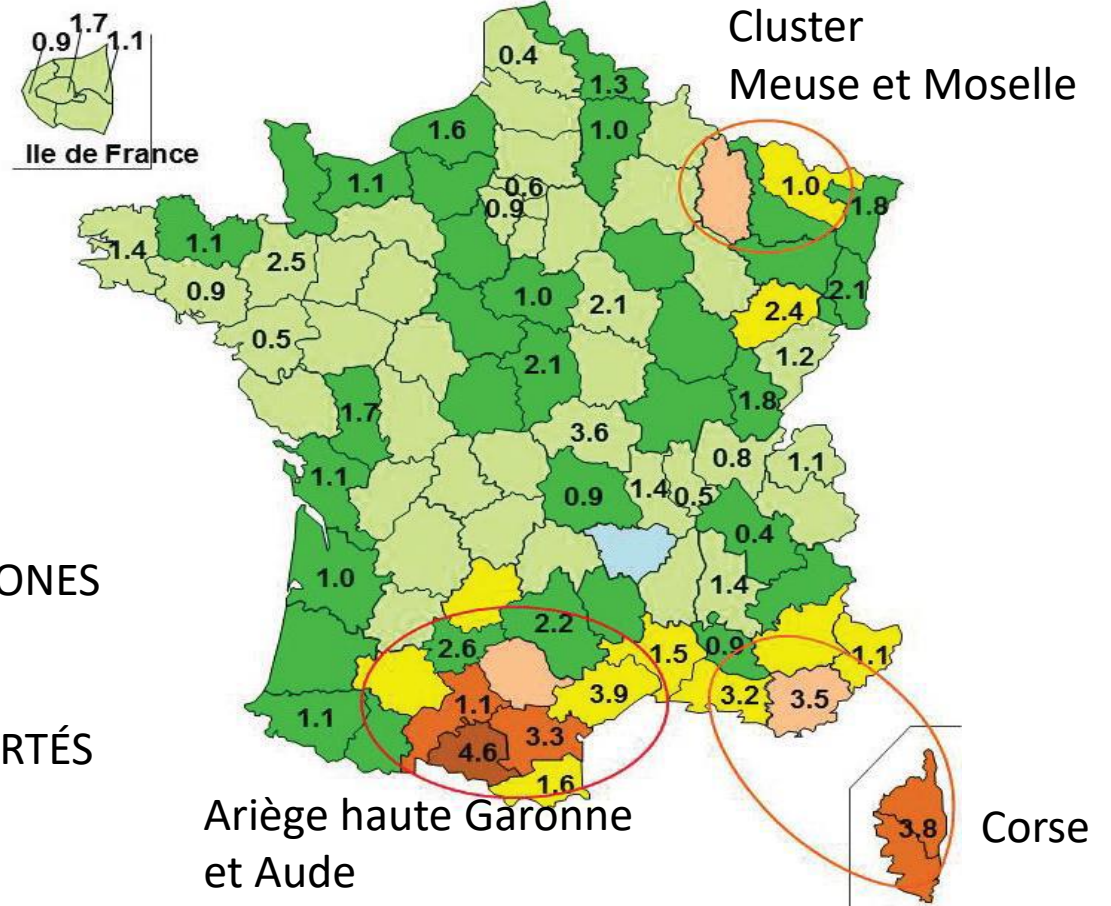
-Première cause d'hépatite aiguë monde
 20M cas, 70000 décès/an
 -France 2302 cas en 2016,
99% AUTOCHTONES

Figure 1
 Évolution du nombre de personnes testées
 et du nombre de cas d'hépatite E diagnostiqués par an,
 France métropolitaine, 2002-2016



Source : Centre national de référence des virus des hépatites à transmission entérique (CNR).

Couturier et al BEH 28 11 sept 2018



← CAS AUTOCHTONES
 ← CAS IMPORTÉS

Donneurs de sang

8 (Haute-Loire) à 86% (Ariège)

Bleu < 10%, vert 20-30%, jaune 30-40%, rose 40-50 %

Orange 60-70%, marron > 70%

Mansuy et al Hepatology 2016

POINTS CLEFS CLINIQUES

G1/G2



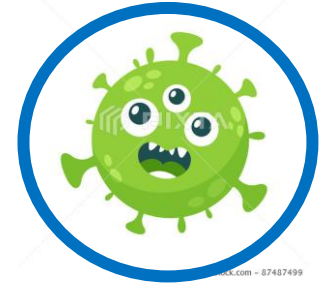
G3/G4



G1/G2



G3/G4



ORO-FÉCAL

PORC INFECTÉ
TS

EPIDÉMIQUE

AUTOCHTONE

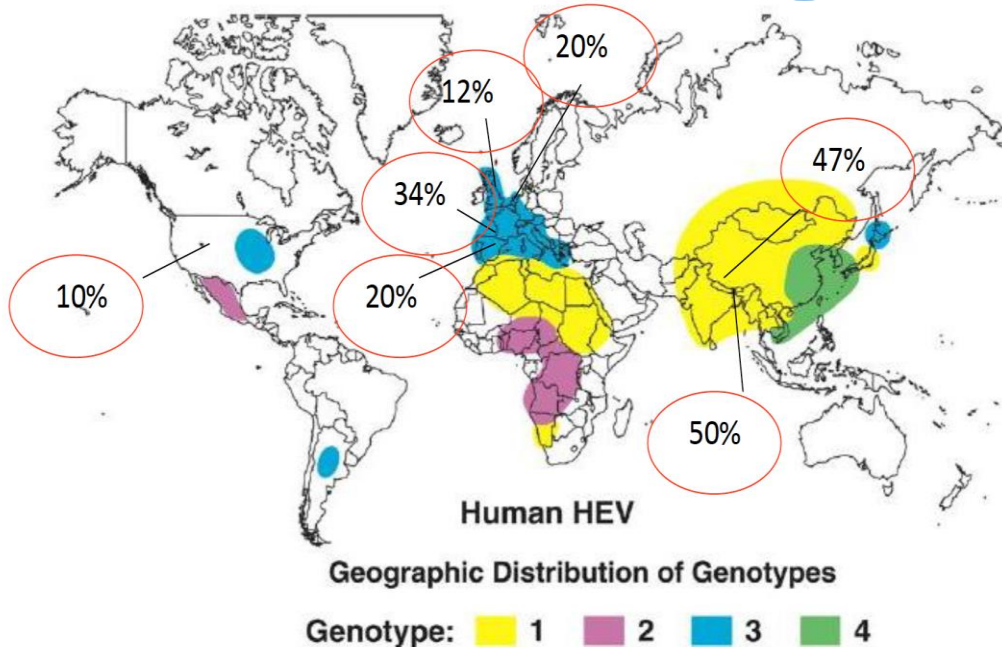
PAS INF CHRONIQUE

INF CHRONIQUE

Mortalité 15-25%
Jusqu'à 70%



Pas de signal
Sauf CIG



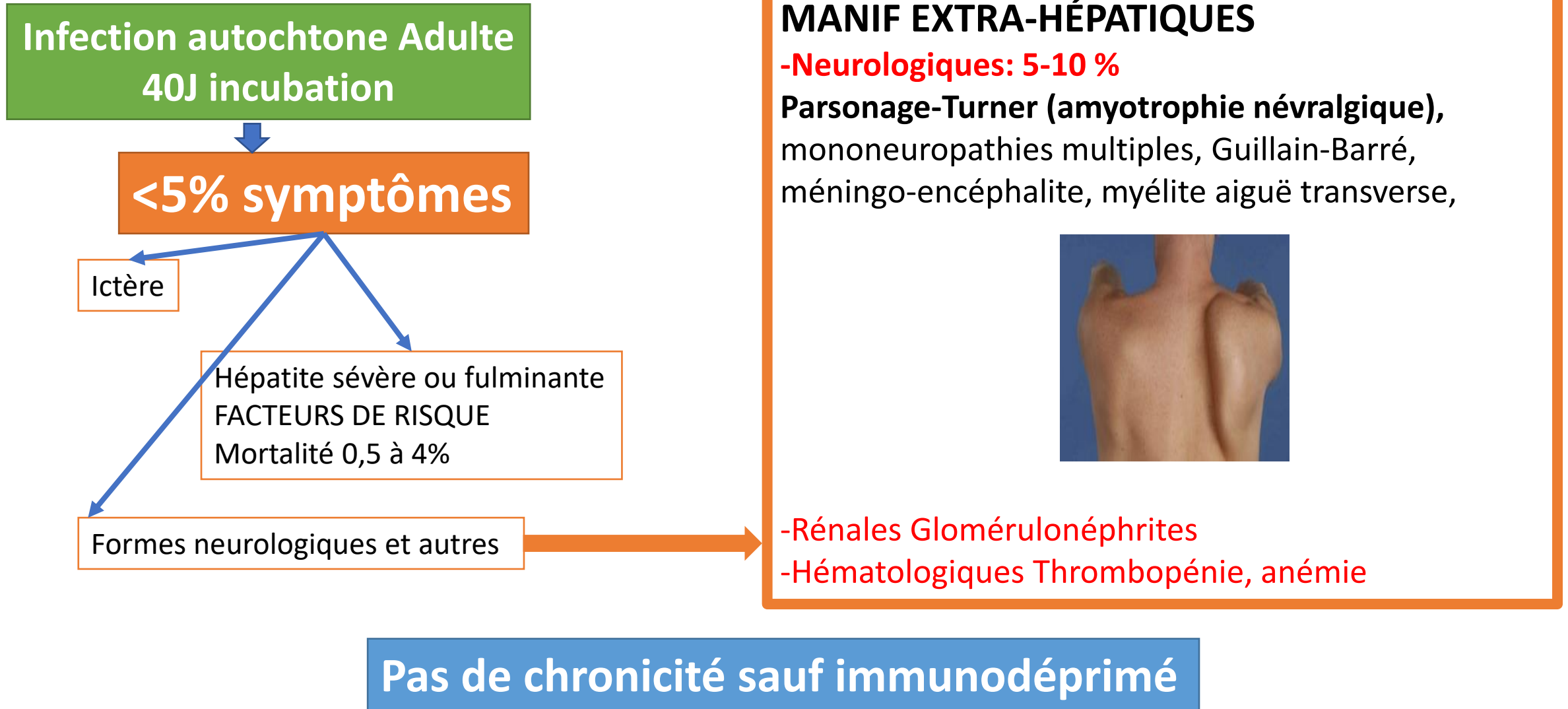
Stramer SL Transfusion 2015

Izopet J Clin Virol 2015

Dalton H Curr Infect Dis Rep 2014

CHOI JW, BMC Infect Dis . 2022 Jan 18;22(1):62.

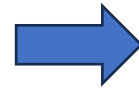
POINTS CLEFS CLINIQUE EN FRANCE



TRAITEMENT SI RISQUE DE CHRONICITÉ

RIBAVIRINE : 600 mg/J à 800 mg/J

- Adapter à la fonction rénale
- Surveiller la NFS
- Mesure de l'exposition ?



SI ECHEC Peg IFN 135 microg/sem 3 mois

QUI TRAITER ?

- TRANSPLANTÉS
- CIRRHOSES
- AUTRES IMMUNODÉPRIMÉS
- >70 ANS
- FORMES NEURO ?

90% de réponses
Si diagnostic précoce
Si on suit l'algorithme

UN VACCIN EXISTE....

Un seul vaccin efficace et sûr
Développé en Chine
non reconnu par la WHO



Nécessité d'essais
Maladies chroniques du foie et immunodéprimés.

Contrôle des flambées dans les grandes épidémies d'origine hydrique (Projet WHO)



HEPATITE B

LE VHB EN FRANCE : SUFFISANT ?

Population Générale

- Ag HBs + : **0,30%** [0,13-0,70]
- 135 706 individus [58 224-313 960]

Populations précaires :

CMUc : **1,98%**

Afrique subsaharienne : **5,81%**

Femmes enceintes

Métropole : **0,15%**

Naissance hors de France : **2,56%**

Baromètre de Santé publique France-BaroTest 2016 :
autoprélèvement sur échantillon représentatif

HAS dépistage prénatal
Pertinence de réalisation 2009

DEPISTAGE SUR FACTEURS DE RISQUE



SEXE

IV



DÉPISTAGE RÉGLEMENTAIRE

➤ **Femme enceinte :**

Ag HBs au 1^{er} trimestre (SEROVACCINATION
DANS LES 12H à la NAISSANCE). 3^e T TDF si virémie > 200 000

➤ **Dons de sang, d'organes, de tissus et de
cellules**

➤ **Accidents d'exposition au sang**

Ac Delta si Ag HBs+

Indications thérapeutiques



**OBJECTIF
FIBROSE**

Basé sur
TRANSAMINASES
CHARGE VIRALE
ACTIVITÉ
FIBROSE

actu

**-PRÉVENIR LA
FIBROSE**

-PRÉVENIR LE CHC

DES STRATÉGIES
DIFFÉRENTES
MAIS COMPLÉMENTAIRES



**OBJECTIF
CANCER**

âge > 30ans ET
PORTAGE PROLONGÉ
VIRÉMIE ÉLEVÉE (ETHNIE)

ATCD familial CHC ou
de cirrhose

Cirrhose compensée ou
décompensée QQ SOIT
la VIRÉMIE
Coinfection

LES OBJECTIFS THÉRAPEUTIQUES EASL, AASLD, APASL

OBJECTIFS VIROLOGIQUES

actu

2. Perte de l'Ag HBs (A1)

HBV CURE

1. Réponse virologique
maintenue sous traitement
antiviral (A1)

Négativer le virus dans le sang

Inhibiteurs de la polymérase virale (NA)

TENOFOVIR ET ENTECAVIR

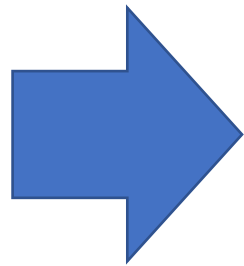
- Barrière de résistance élevée
- Tolérance excellente (suivi rénal)
- ADN VHB - : 96 À 100% à 4 ans,

A vie ?

TAF : pas d'AMM en France (ASMR5) Insuffisance rénale

**SURVIE, PRÉVENTION CANCER,
QUALITÉ DE VIE, TRANSMISSION**

Développement de nouvelles pistes vers la guérison fonctionnelle « HBV cure »



-Nouveaux inhibiteurs de réplication (ex CAM)

-Réduction de l'Ag HBs

*SiRNA, NAPS

*Ac HBs exogènes (EX VIR-3434)

-Stimuler l'immunité

*Vaccins

thérapeutiques

*Stimulants

immunitaires

(TLR7,8, anti PD1)

En développement

VIR-2218 : SiRNA : ciblant les transcrits d'ARNm

- **VIR 1 inj/mois + Peginterféron** : **30% Ag HbS- 15% maintien** après arrêt

- **VIR-2218 + VIR-3434** (90% Ag Hbs- mais rechutesur période courte 12S)

Edward Gane, EASL 2023

LE BEPIROVIRSEN : oligonucléotide antisense

N Engl J Med 2022;387:1957-68

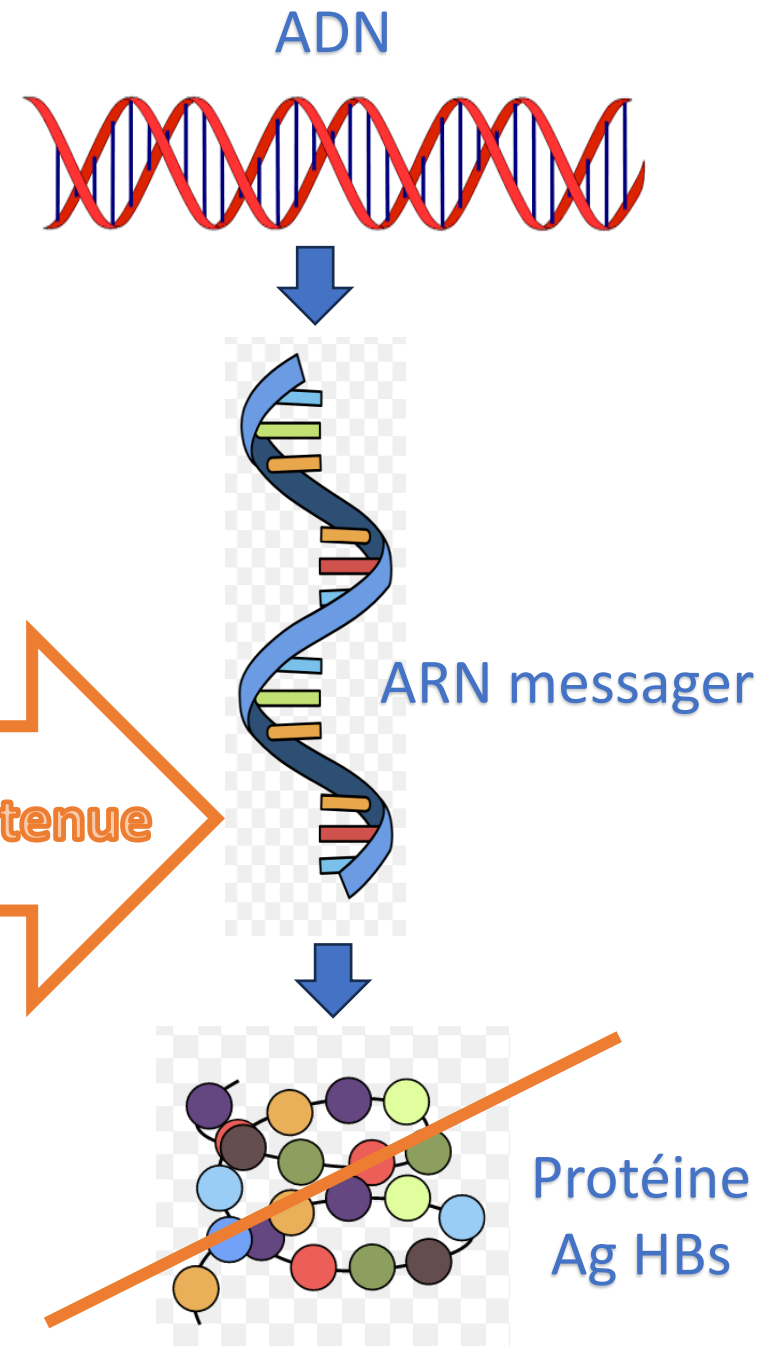
10 % à 20% de HBVcure 24S après arrêt
100% DE MAINTIEN À 6 MOIS

Gadano A, Argentine, EASL 2023, Abs. LBP-15 actualisé

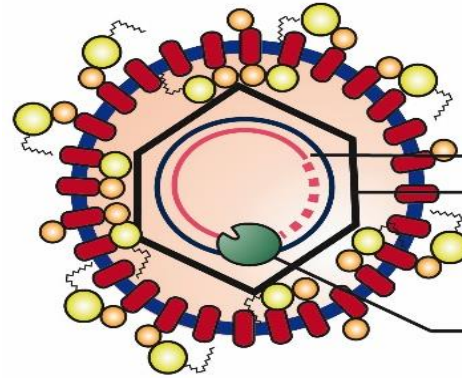
HBVCURE

Réduire l'Ag HBs

10-15% HBV CURE maintenue



**Hepatitis B virion
(42 nm)**



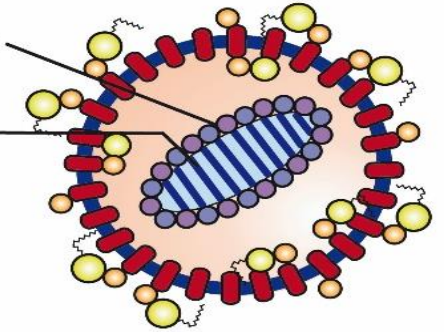
**Hepatitis D virion
(39 nm)**

Delta antigen

genome

core protein

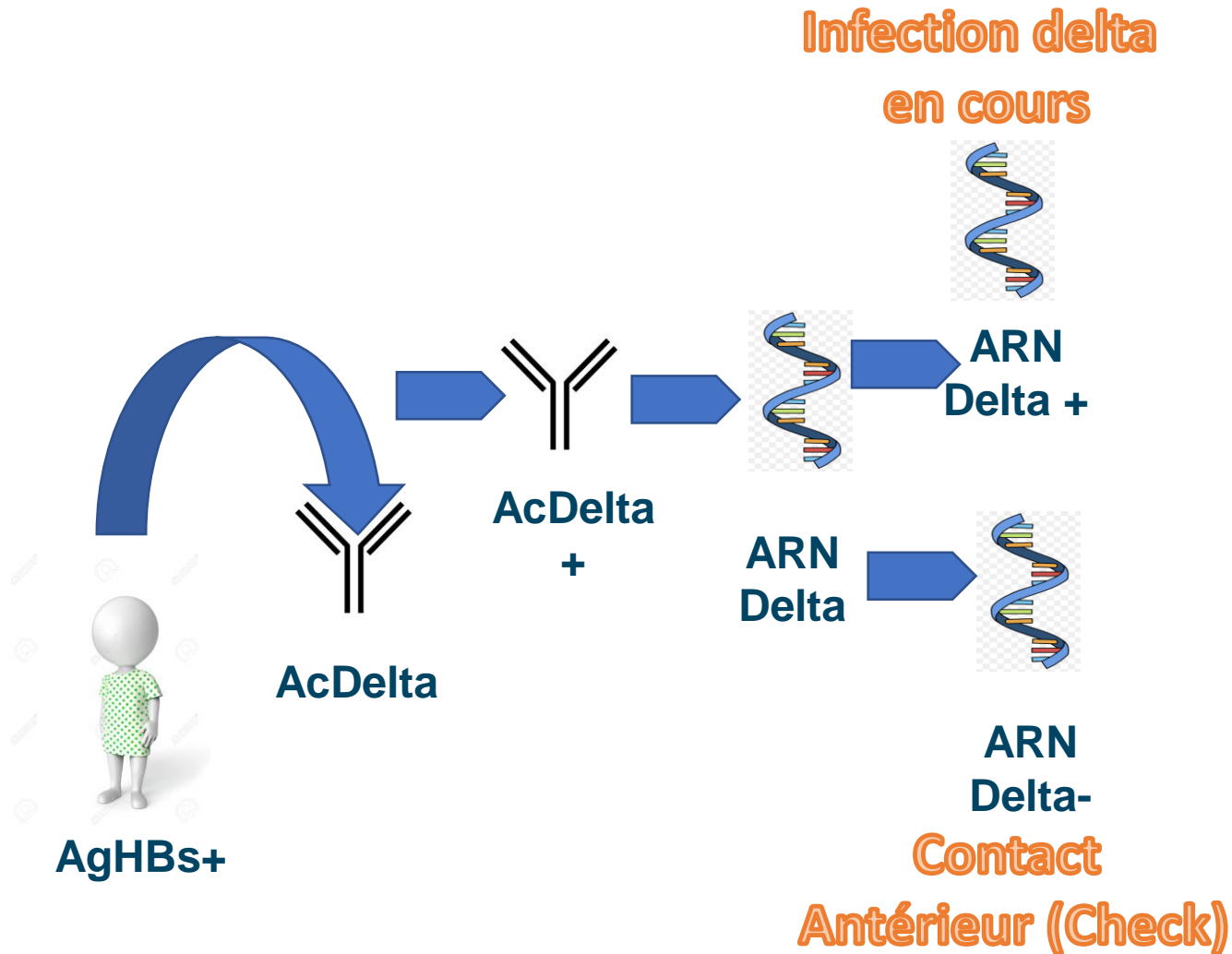
polymerase



**UN VIRUS A ARN QUI EMPRUNTE L'ENVELOPPE DU VIRUS B POUR
ENTRER DANS LA CELLULE DU FOIE ET SE MULTIPLIER**

HEPATITE DELTA

COMMENT DÉPISTER L'HEPATITE DELTA ?



RECOMMANDATION FORTE : DÉPISTER TOUS LES PATIENTS AHBs+*

- Quel que soit le statut AgHBe (*même si profil AgHBe- prédominant habituel*)
- Répéter le dépistage si facteurs de risque (HAS annuellement)
- En cas de poussées cytolytiques inexplicées si AgHBs positif
- Dépister AUSSI les patients sous NUC

*EASL Journal of Hepatology 2017;67:370–98, HGOD, 2022

<https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>; 3. WHO HBV guidelines. March 2015.

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/154590/9789241549059_eng.pdf?sequence=1 (all accessed September 2022).

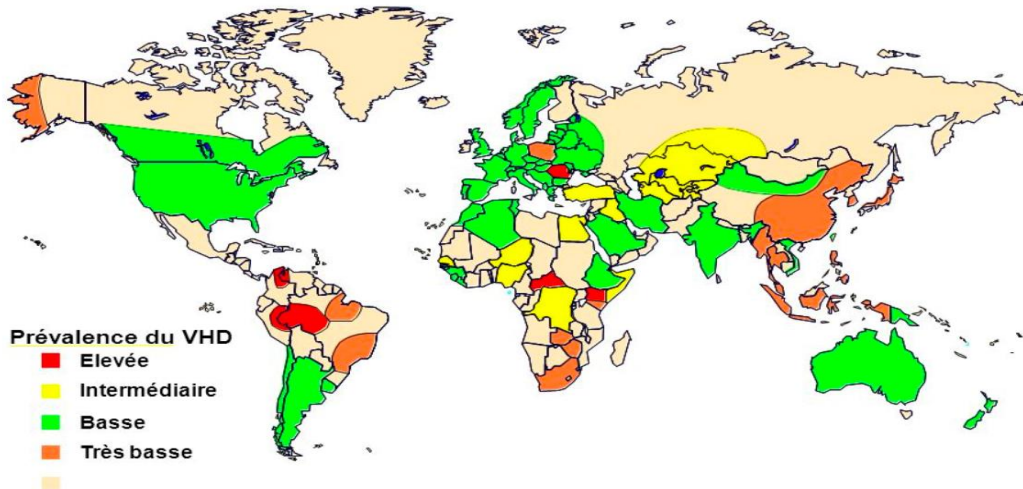
HAS 2017 Examens de biologie médicale de diagnostic et de suivi des hépatites virales B, C et D – Argumentaire

HEPATITE CHRONIQUE DELTA

15 à 25 millions de personnes dans le monde. ¹

80% des surinfections évoluent vers une forme chronique de mauvais pronostic. ²

5 à 10% des VHB+



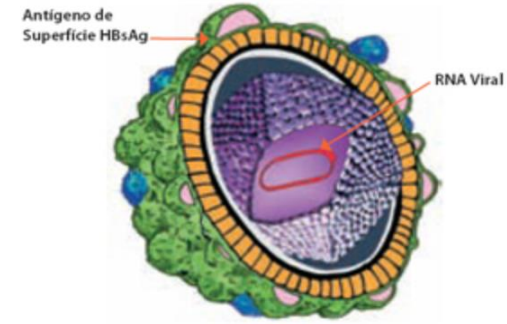
Source: CDC

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

1. WHO, Global hepatitis report, 2017
2. Negro et al., 2014
3. Rizetto et al., 1983

4. Saracco et al., 1987
5. Fattovich et al., 2000
6. Romeo et al., 2009

ET EN FRANCE ?



Prévalence VHD en France dans la population Ag HBs+ (EPIC, INTS, INVS, EPIC) : (1)(2)(3)

-3-4% Ag HBs+
(150-200000)

soit 6 à 8000
patients VHD+

7,8%
VIH/VHB

64% à 88,1% D'ARN+

NOUVEAUX TRAITEMENTS DISPONIBLES !

Test to treat !

Piroth J Hepatology 2010
Boyd A J Virol Hep 2010
Selvant-Delmas A, J Clin Virol 2014

TRAITER CAR C'EST UNE MALADIE GRAVE :

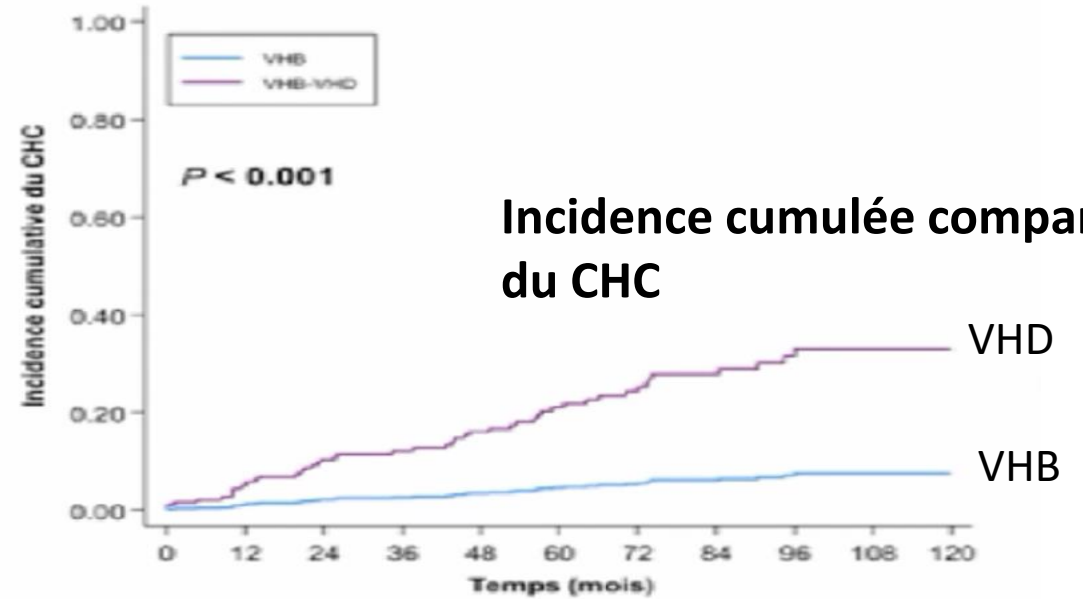
Complications hépatiques: incidence à 10 ans

Complications	Cirrhose	Décompensation Hépatique	CHC	Décès ou TH*
Incidence a 10 ans [95% IC]	57.3 % [53.2;61.4]	31.0 % [27.3;35.2]	15.3 % [12.1;19.3]	25.1 % [21.6;28.9]

Roulot D et al. J Hepatol 2020

* TH: transplantation hépatique

Fig 1: Incidence du CHC après ajustement sur l'âge (Cox)



Incidence à	HBV	HBV-HDV
1 an	1.2%	5.8%
2 ans	2.1%	10.3%
3 ans	2.5%	12.1%
4 ans	3.4%	16.1%
5 ans	4.5%	21.1%

Risque 5 fois plus élevé que pour l'hépatite B à 5 ans

POPULATIONS Ag HBS+ À RISQUE

Immigration principal facteur de risque *: **86%**

- Afrique subsaharienne **52,5 %**
- Asie/Mongolie **5,9%**
- Europe méridionale et orientale **21,3%**
- Afrique du Nord et Moyen-Orient **6,2%**
- Amérique du Sud **0,3%**

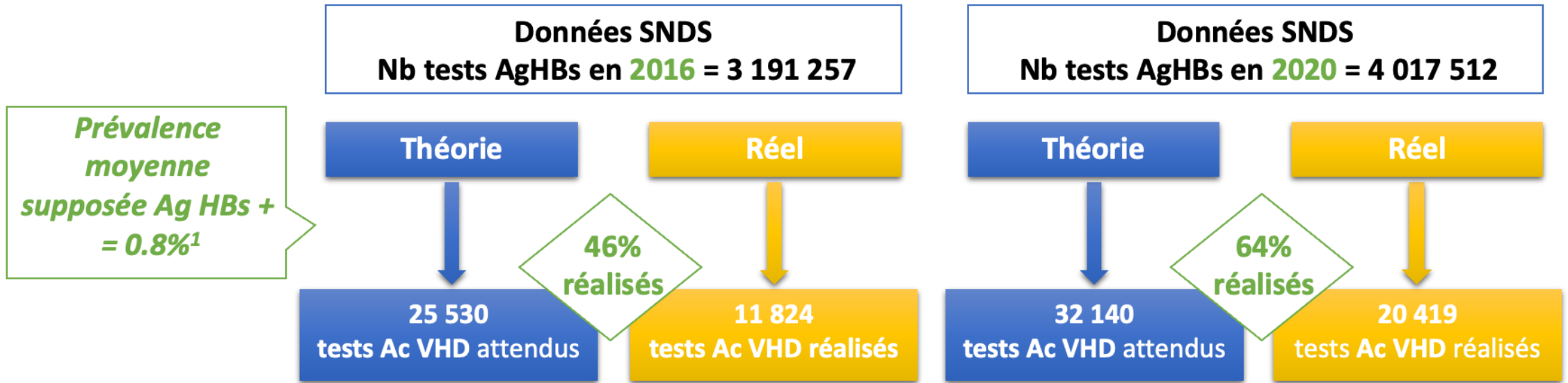
Usage de drogues injectables** **16%**

Risque sexuel** : Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, les professionnel(le)s du sexe **4%**

- Age médian 37 ± 10 ans; 69% des hommes

Coinfections virales		
HCV	955	231 (24%)
HIV	931	180 (19%)
HCV+HIV	894	82 (9%)

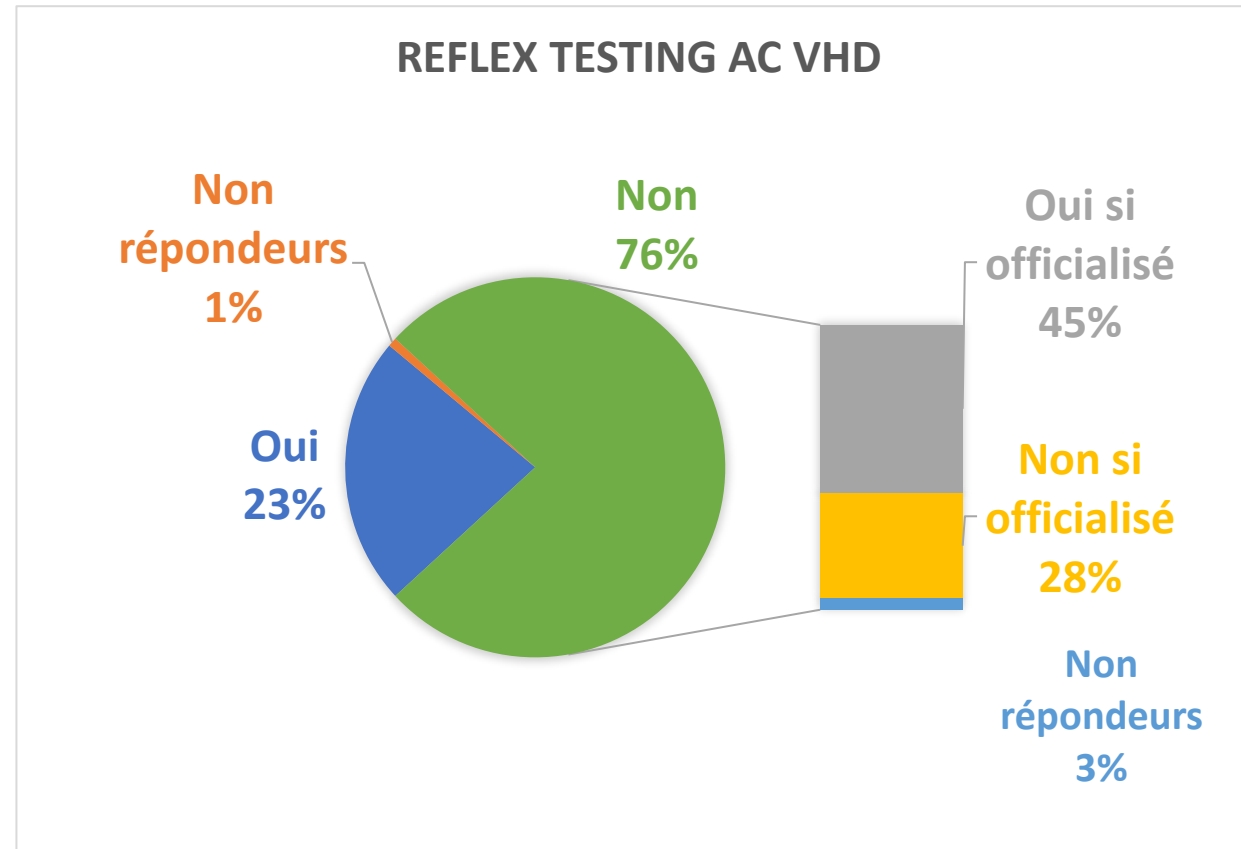
TESTS RÉALISÉS ET TESTS ATTENDUS



Comparaison entre le nombre de tests théoriques et le nombre de tests réalisés

1-Pioche C, et al., LABOHEP STUDY, BEH 11, 15 mai 2018

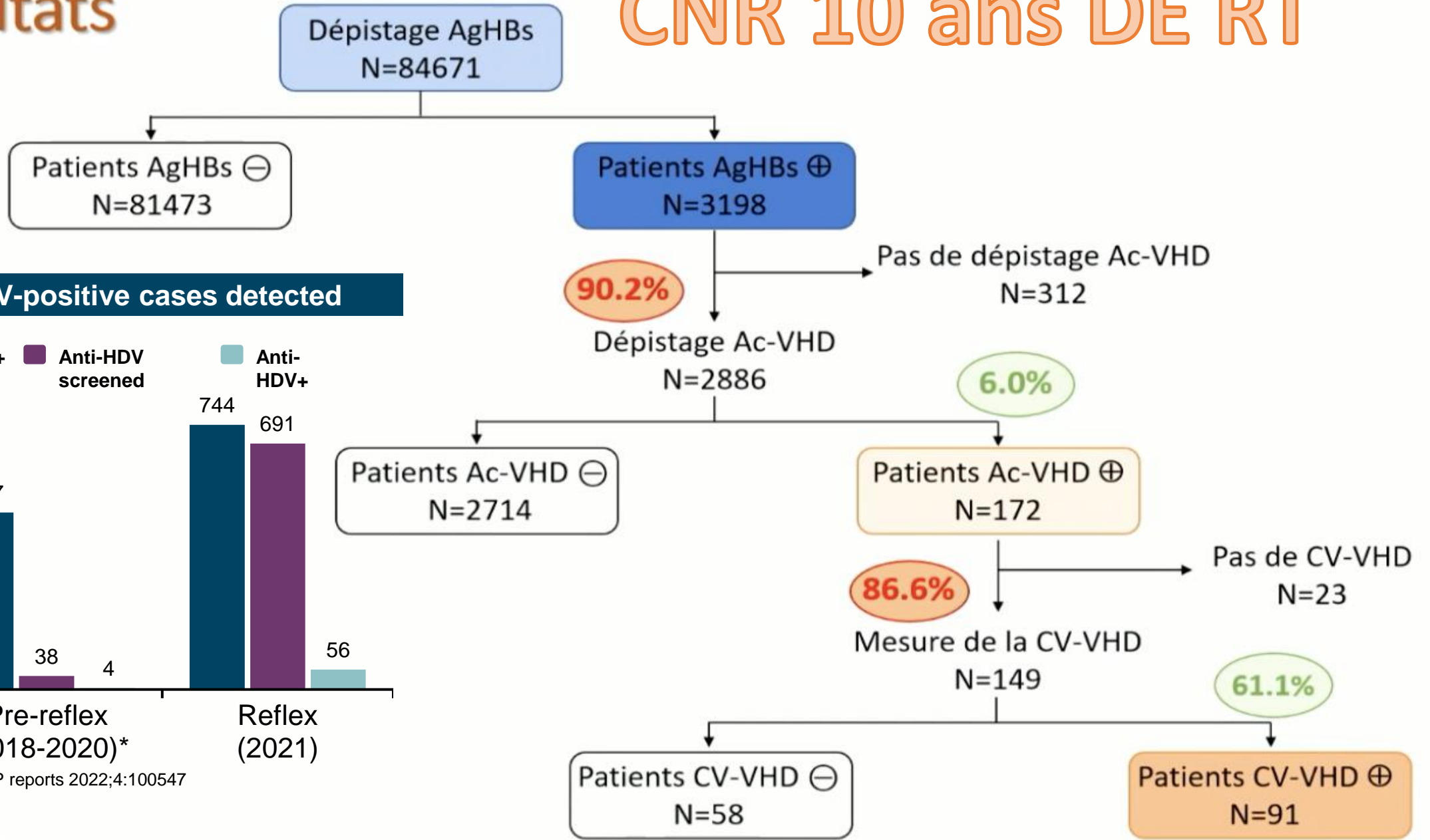
RÔLE DES LABOS ? REFLEX TESTING ETAT DES LIEUX ENQUÊTE FPRH/SFM



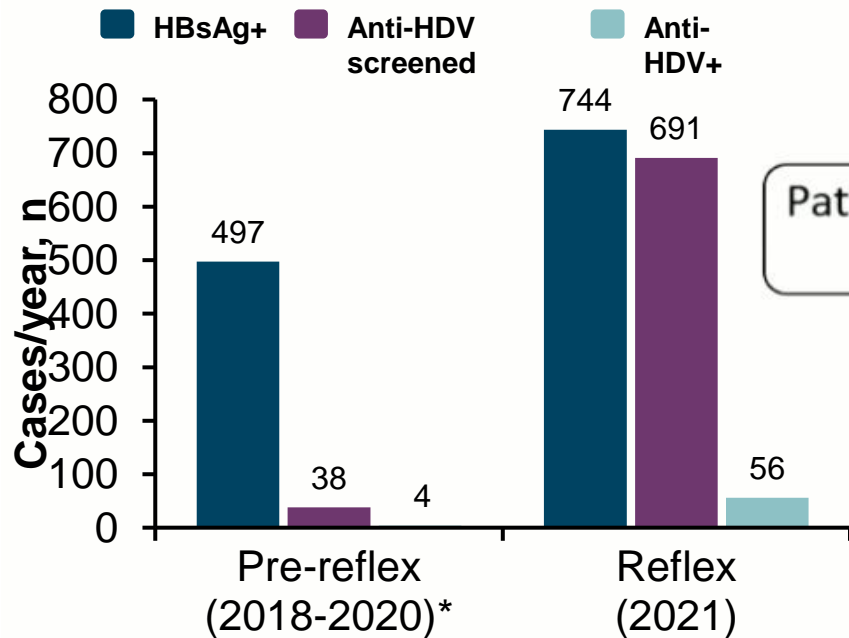
* en dehors des groupes Cerba et Biomnis-Eurofins

Résultats

CNR 10 ans DE RT



Anti-HDV-positive cases detected



Palom A, et al. JHEP reports 2022;4:100547

LES BUVARDS *Dried blood spots (DBS)*

Intérêt clair : tout en un

migration, prisons et santé sexuelle, pays à ressources limitées

Littérature abondante absence de protocole validé publié

Test Roche : cobas® Plasma Separation Card non commercialisé en France coût très élevé ÉVALUÉ au CNR (1)

DBS « maison » (2)

DIFFICULTÉS TECHNIQUES

-Redéfinir les seuils de positivité
-et seuils de quantifications ARN

CNR en cours

Ac Delta

Spécificité 100%
Taux faibles non détectés (ARN-)

(V Delagarde...S Brichler AFEF 2023)

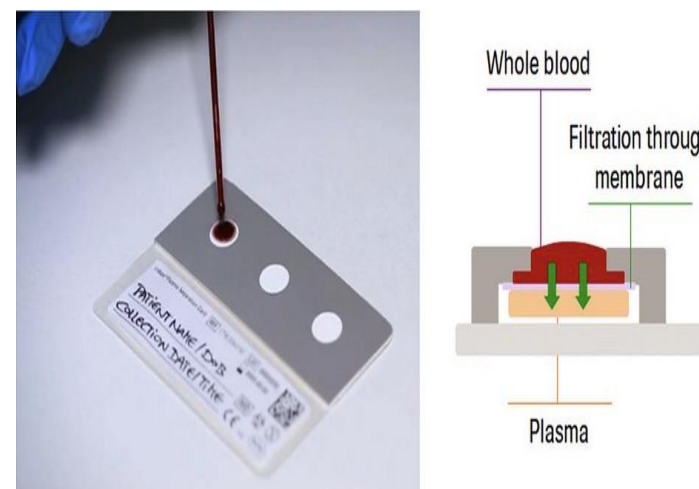
ARN Delta

Spécificité 100%
Sensibilité 98% ↘ 50%
Si CV < 1000 UI/mL

Hors
les
murs



Conservation à température ambiante pendant plusieurs mois



Cobas® Plasma Separation Card (3)

(1) Martínez-Campreci'os et al. Journal of Virological Methods 289 (2021)

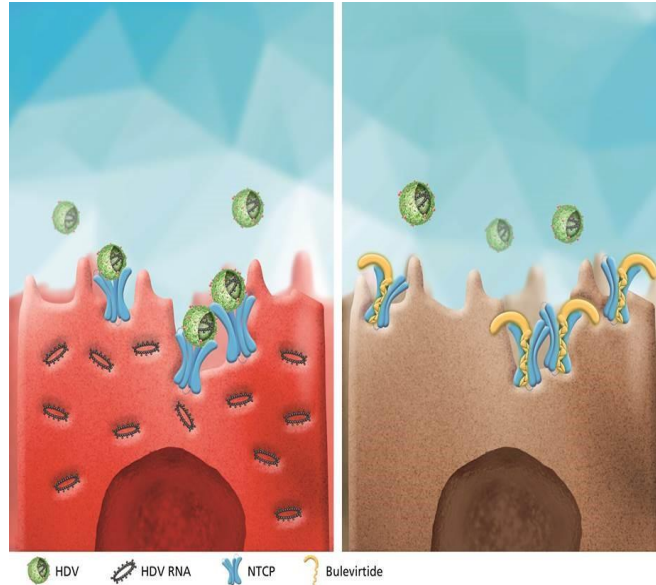
(2) Jackson K, J Med Virol. 2022;94:642-648

BULEVIRTIDE (BLV)

Un inhibiteur d'entrée

Mode d'action

Blocage du NTCP, récepteur d'entrée des virus VHB/VHD :



2 mg/J en sous cutané

- **Peu d'effets secondaires :**
- **Réactions locales** au site d'injection (5%)
- **Après l'arrêt du traitement possible augmentation des ALT ++**
- **Fibrose avancée**

On n'avait que le PegIFN

Réponse virologique

25% M6 post-ttt

Mais

Rechute tardive > 50%

Perte AgHBs dans 10% des cas = marqueur de guérison VHD

Enquête Barodelta
Observance à 2 ans : 78%
Persistance 68%
15% de patients non autonomes

ETP

BLV = Bulevirtide

NTCP = Sodium taurocholate co-transporting polypeptide

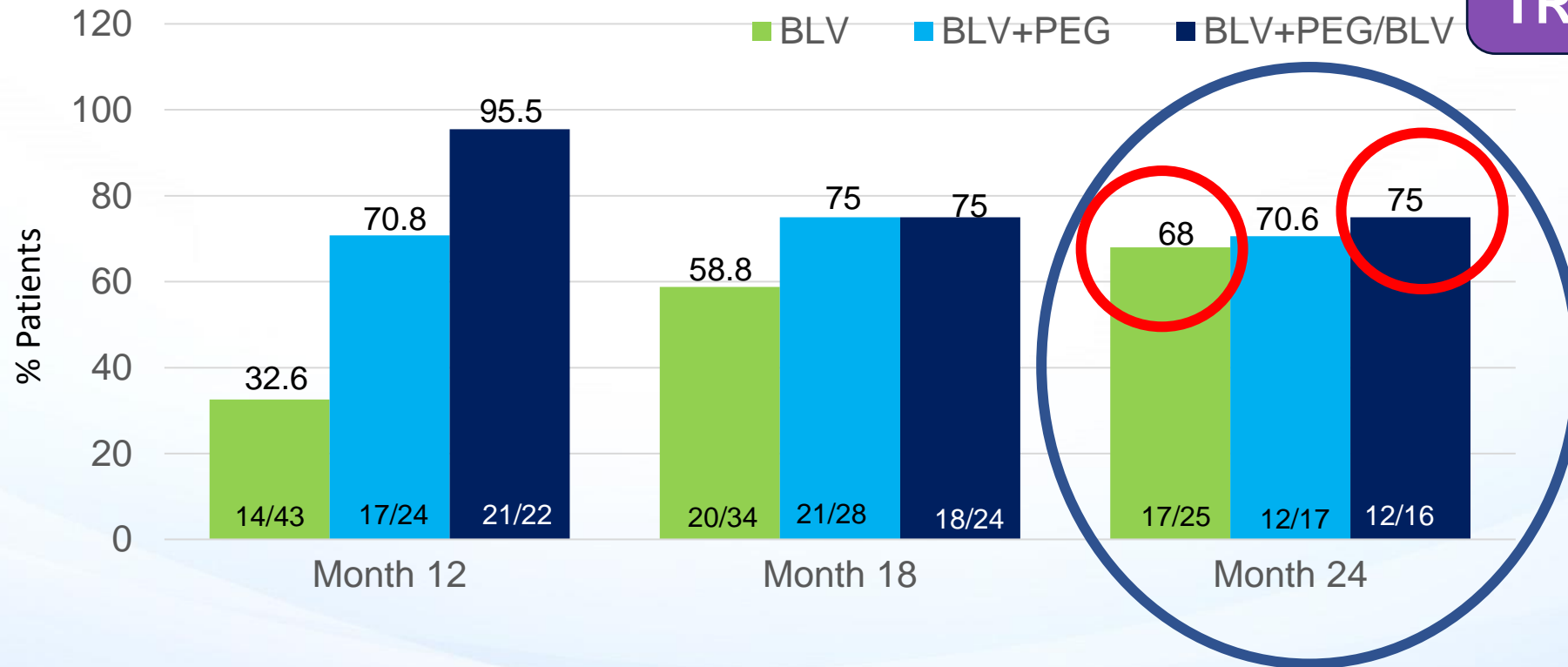
HDV RNA = ARN VHD

OUI MAIS EST-CE QUE ÇA MARCHE ?

AVEC OU SANS IFN ?

COHORTE ATU RÉPONSE VIROLOGIQUE 2 ANS

ON
TREATMENT

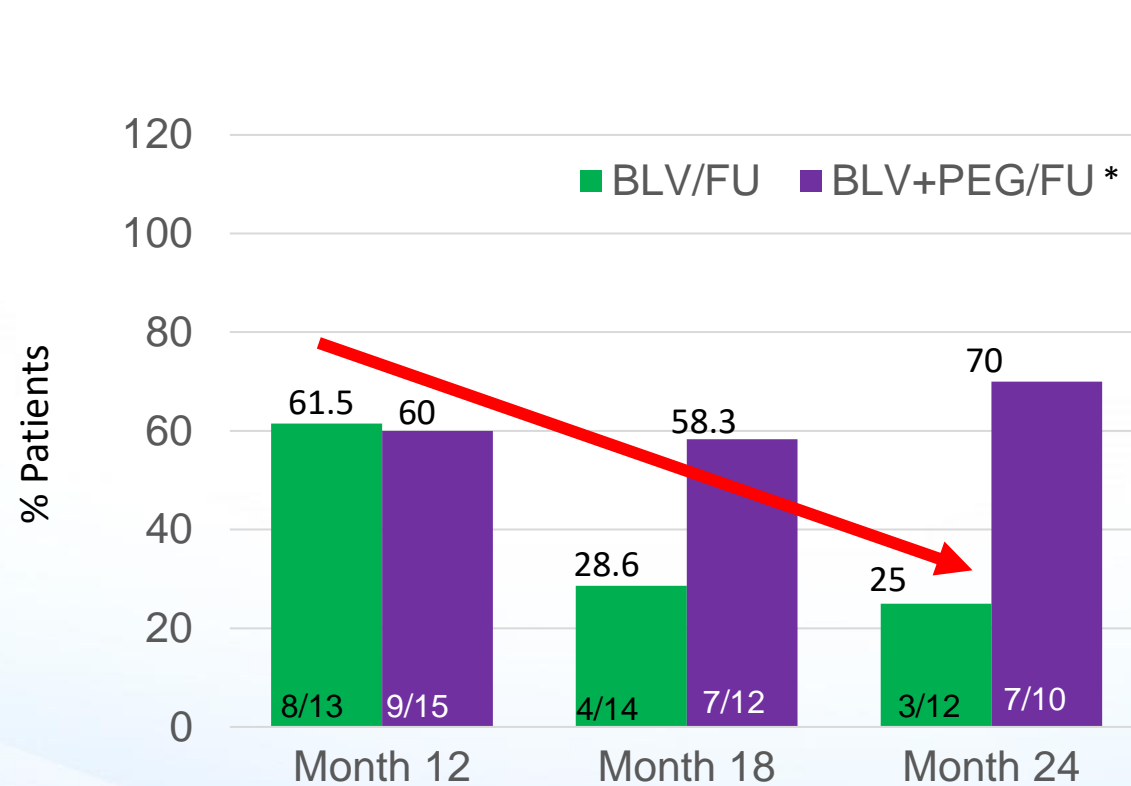


Pas de
résistance
décrite



68% des patients qui poursuivent le BLV en monothérapie ont une réponse virologique à 24 mois

RÉPONSE VIROLOGIQUE APRES ARRET DU TTT AVEC IFN ?



A 18 et 24 mois, l'arrêt du BLV en monothérapie à M12 induit un taux élevé de rechutes

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Mise à jour suite à publication JO 27 août 2022

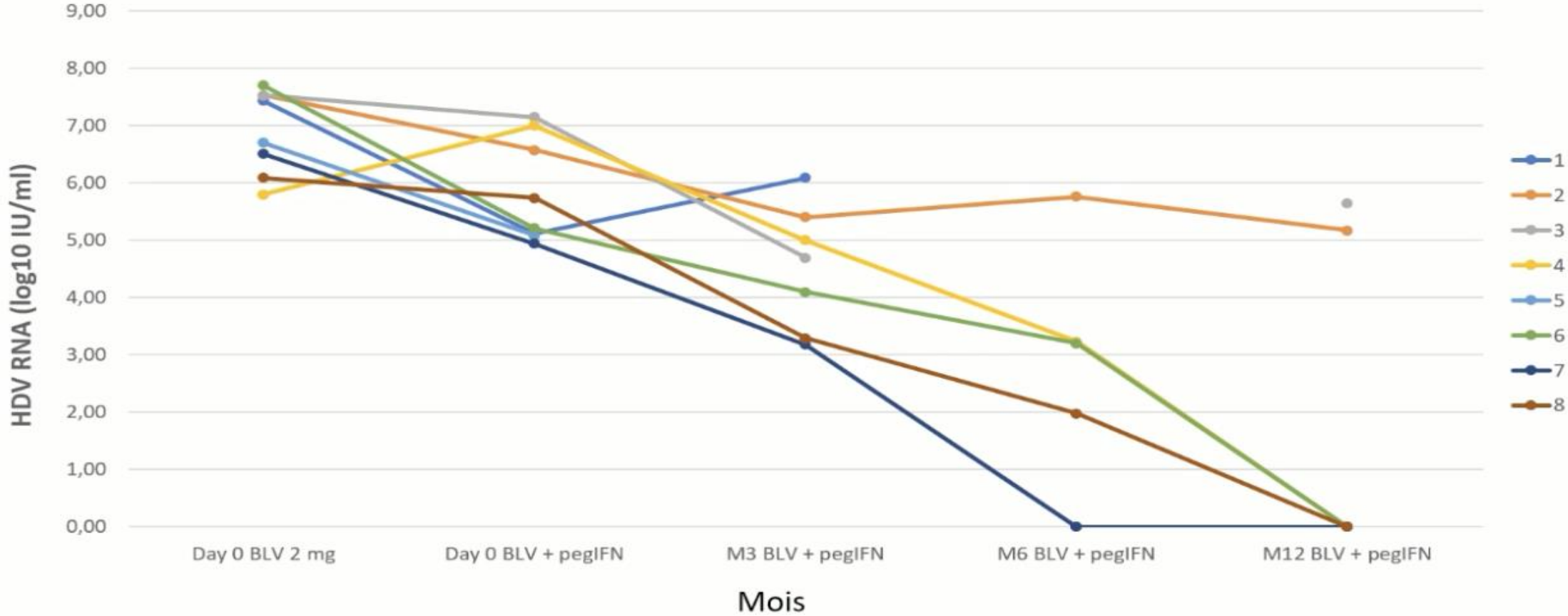
- Prescription hospitalière hépatologues, internistes, infectiologues
- Disponible uniquement en rétrocession **prise en charge 100%**
- Hépatite delta compensée avec traitement de fond du VHB** *en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à l'interféron pégylé*

RCP OBLIGATOIRE

*Quid de l'association avec le peg ? Quand arrêter ? Traiter tous les stades de fibrose ?
Recommandations HAS 2023*

Evolution de l'ARN VHD chez les patients après "add-on" pegIFN α

Adjoindre l'IFN chez les patients ayant une diminution de moins de 2 logs de diminution à M3



HAS 2023 points clefs

Les indications de traitement sont un ARN VHD positif, associé à une activité et/ou une fibrose significative (METAVIR \geq A2 et/ou \geq F2)

La stratégie thérapeutique actuellement recommandée malgré l'absence de données suffisantes est l'association IFN-PEG/BLV pendant au moins 48 semaines.

Une éducation thérapeutique est nécessaire pour assurer l'utilisation optimale de l'IFN-PEG et du BLV.

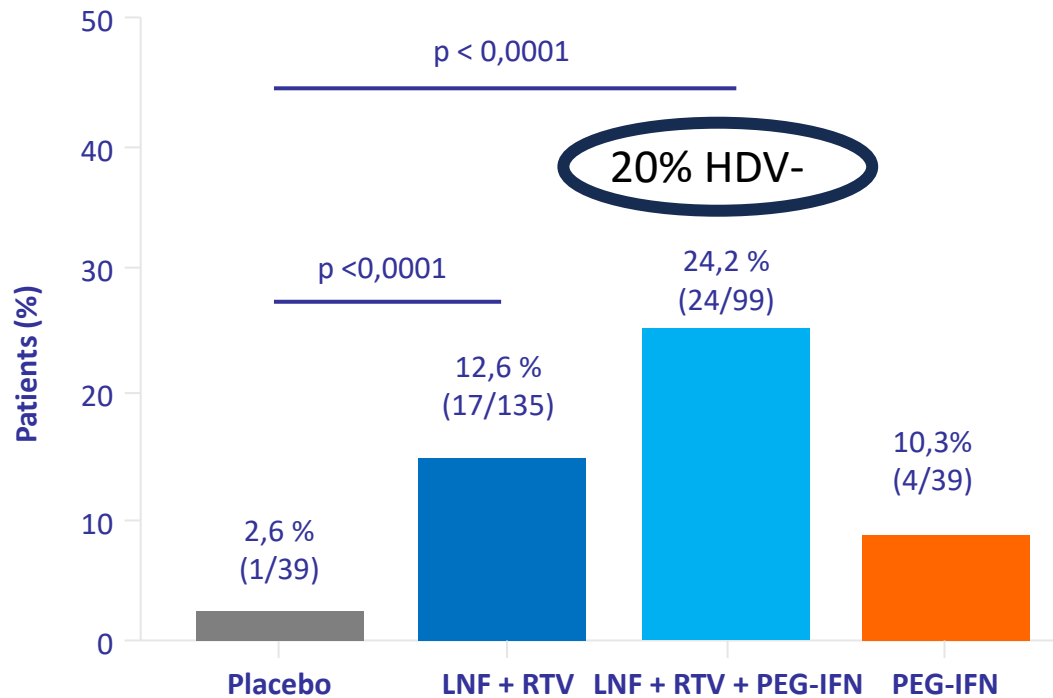
D-LIVR : traitement de l'hépatite Delta par lonafarnib : un traitement fini ?

Le lonafarnib est un inhibiteur de prénylation. Il empêche l'assemblage du virus D

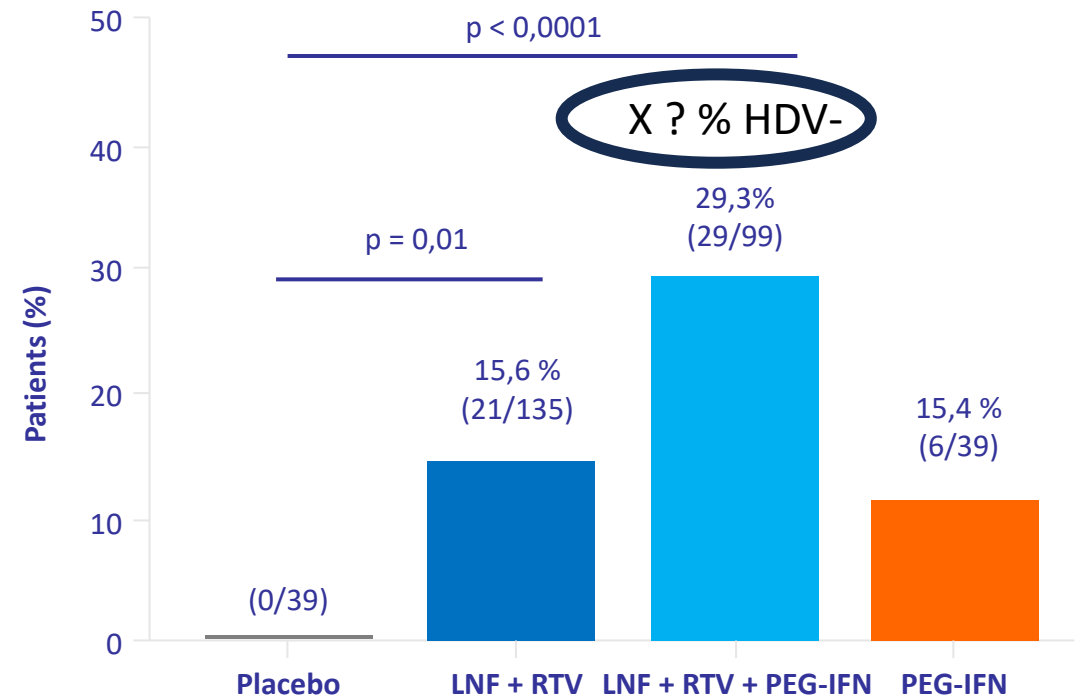
Réponse combinée pendant le suivi chez les patients ayant terminé le traitement et le suivi (n = 313)

20% arrêt de traitement
Phase II Grade 2 and 3 nausées et diarrhée si dose 50 mg X2 : 22%

Réponse combinée à la semaine 48

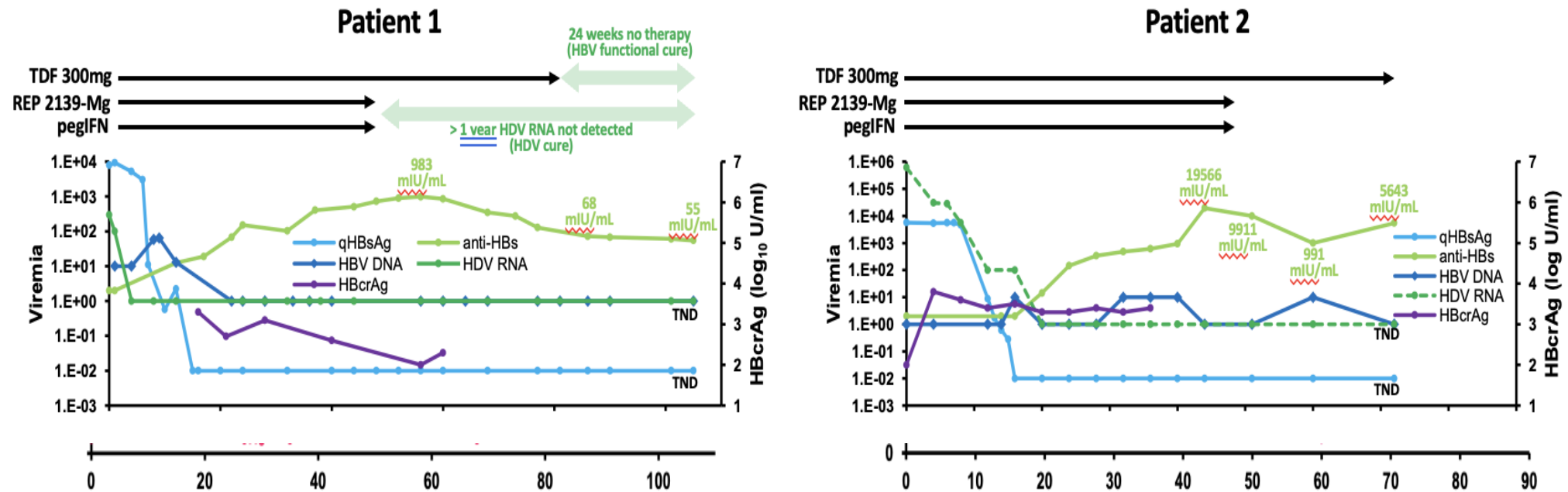


Réponse combinée à la semaine 72



REP 2139 : patients cirrhose

REP 2139-Mg bloque l'assemblage des particules sous-virales du VHB et l'enveloppement du VHD



12/15 patients : plus de 50% de diminution de l'ARN viral avec réponse Ag HBs par rapport à baseline

7/9 réponses virologiques et 5/9 ARN- à S24

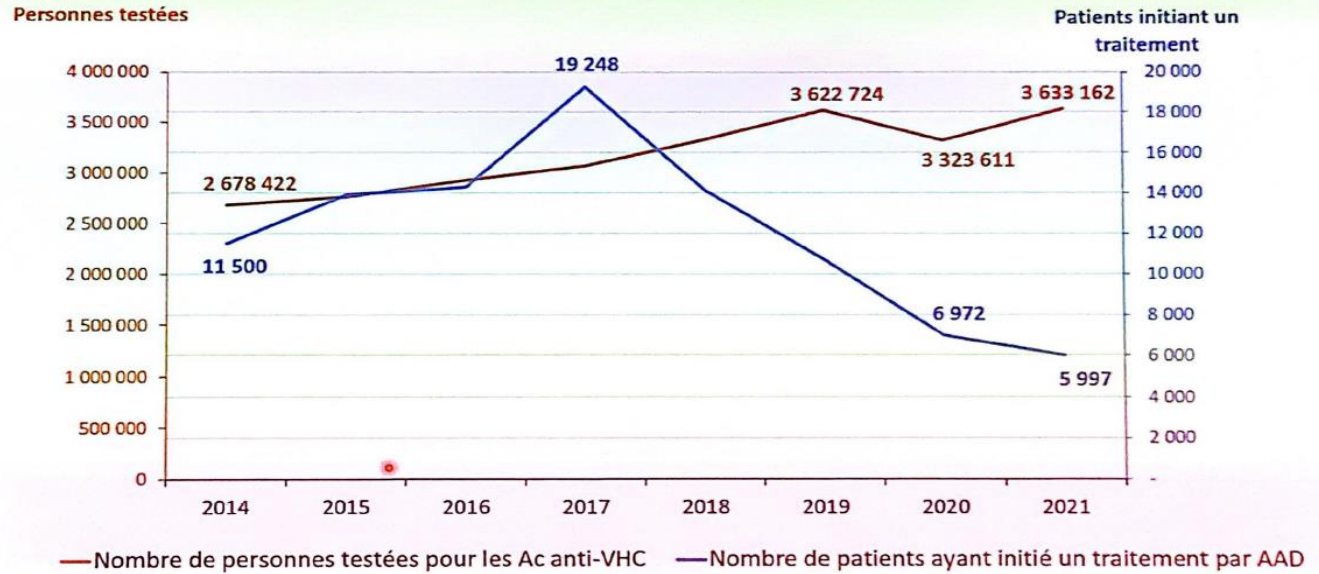
Parmi les 5 patients ayant négativé la virémie 3 « functional cure » avec Ag HBs - et 2 séroconversions HBs



HEPATITE C

ETAT DES LIEUX EN FRANCE

Résultats : évolution annuelle du **dépistage** et des **initiations d'AAD**



Nombre de patients restant à traiter
En 2023



<https://www.savoir-c-guerir.com/barometre/>

LE CONCEPT DE « ALLER VERS » ET DE « ALL INCLUSIVE »

L'expérience scanvir

**Sur 1 journée dédiée
Equipe
pluridisciplinaire**

**Concept NOVA
Consortium
Européen
ACHIEVE**



Un entretien individuel (bilan addicto, social et administratif) + réduction des risques



Dépistage VHC/VHB/VIH



Dépistage Fibrose (+évaluation des comorbidités)



PCR VHC délocalisée en temps réel



Prescription immédiate du traitement anti-VHC

Depuis 2017 : 100 journées, 704 participants, 7 structures

☐ **Acceptabilité TROD 84,4%**

☐ **27,5 % TRODVHC+** (1,8 % TROD VHB+,
1,2 % TROD VIH+)

☐ **56,5% avec profil réplcatif pour le
VHC**

☐ **80,4% traités pour le VHC**

☐ **Acceptabilité Fibroscan 98,2%**

☐ **19,6% de Fibrose avancée (>8 KPa)
dont 50% avec fibrose sévère (>12 KPa)**

- ☐ Sexe ratio 2,71, âge médian 46 ans
- ☐ Consommation tabac 72.8%, alcool 65.9%, cannabis 41.7%, drogues injectables 12.6%
- ☐ 32.2% sous traitements substitutifs.



Protocole local ES* et EMH** Perpignan :

« Prescription par des IDE des antiviraux directs de l'hépatite C dans le cadre du parcours simplifié HAS »

1/ Prescription IDE selon parcours simplifié AFEF

2/ Suivi infirmier clinique

3/ Prescription du bilan biologique de suivi

❑ Prérequis: IDE ayant au moins 3 années d'expérience service expert de lutte contre les hépatites virales / équipe mobile hépatites

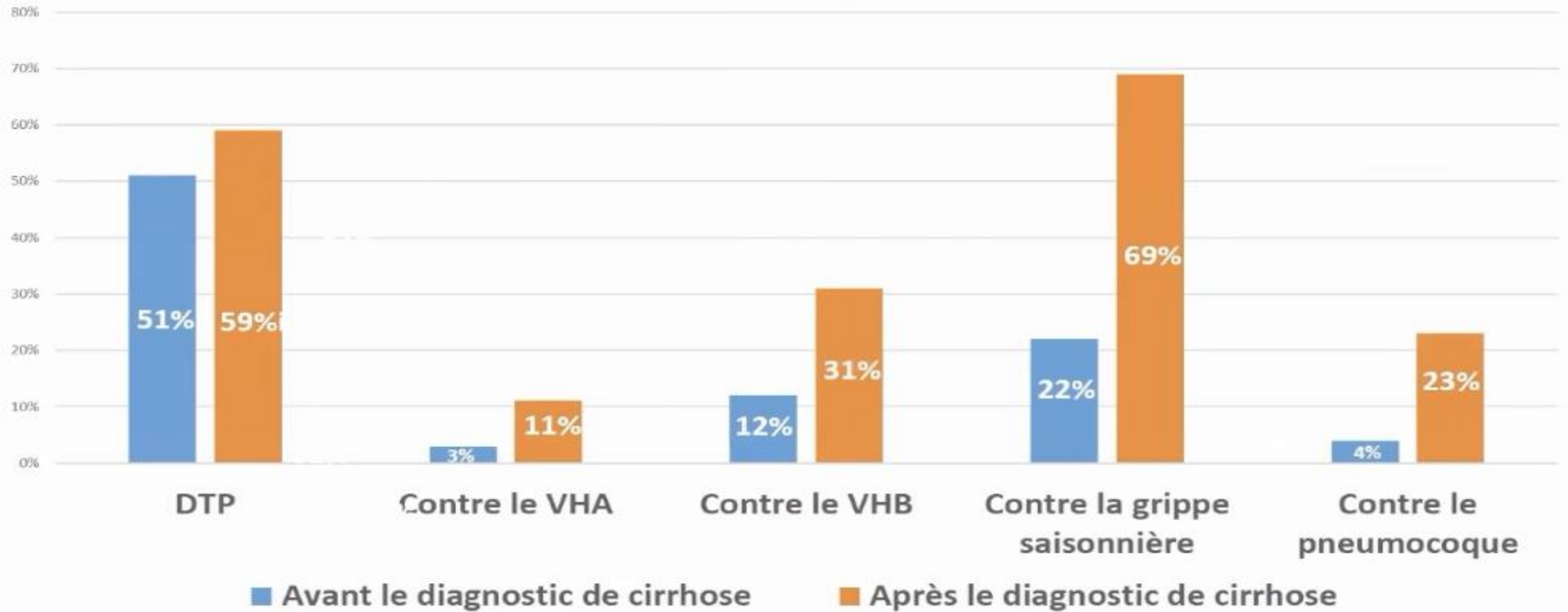
Résultats 26/01/23 au 01/10/23

- 65 patients traités
- 28% de recontaminations
- **31 traités selon protocole AAD (48%)**
- 35% de recontaminations



IL FAUT VACCINER : VACCIN AFEF 2023

Couverture vaccinale



PERSPECTIVES

- **Projet HAS collaboratif** sur la biologie délocalisée
- **Dépôt projet européen SPEARHEAD** sur le Reflex Testing en France du Delta
- **Dépistage de l'hépatite delta** sur les sites PAR BUVARD
- **Création d'une formation GenXpert nationale: PCR Délocalisée**
- **Protocole local de prescription AAD par IDE**
- **Etudes ancillaires** sur la Fibrose/Stéatose : FIBRAVAL, SCANFIB



MERCI POUR VOTRE ATTENTION