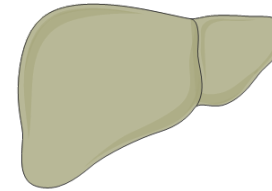


# RCP hépatites virales

Groupe Hospitalier Universitaire Henri Mondor, Créteil, France

**Centre Mondor des Maladies et  
Tumeurs du Foie**

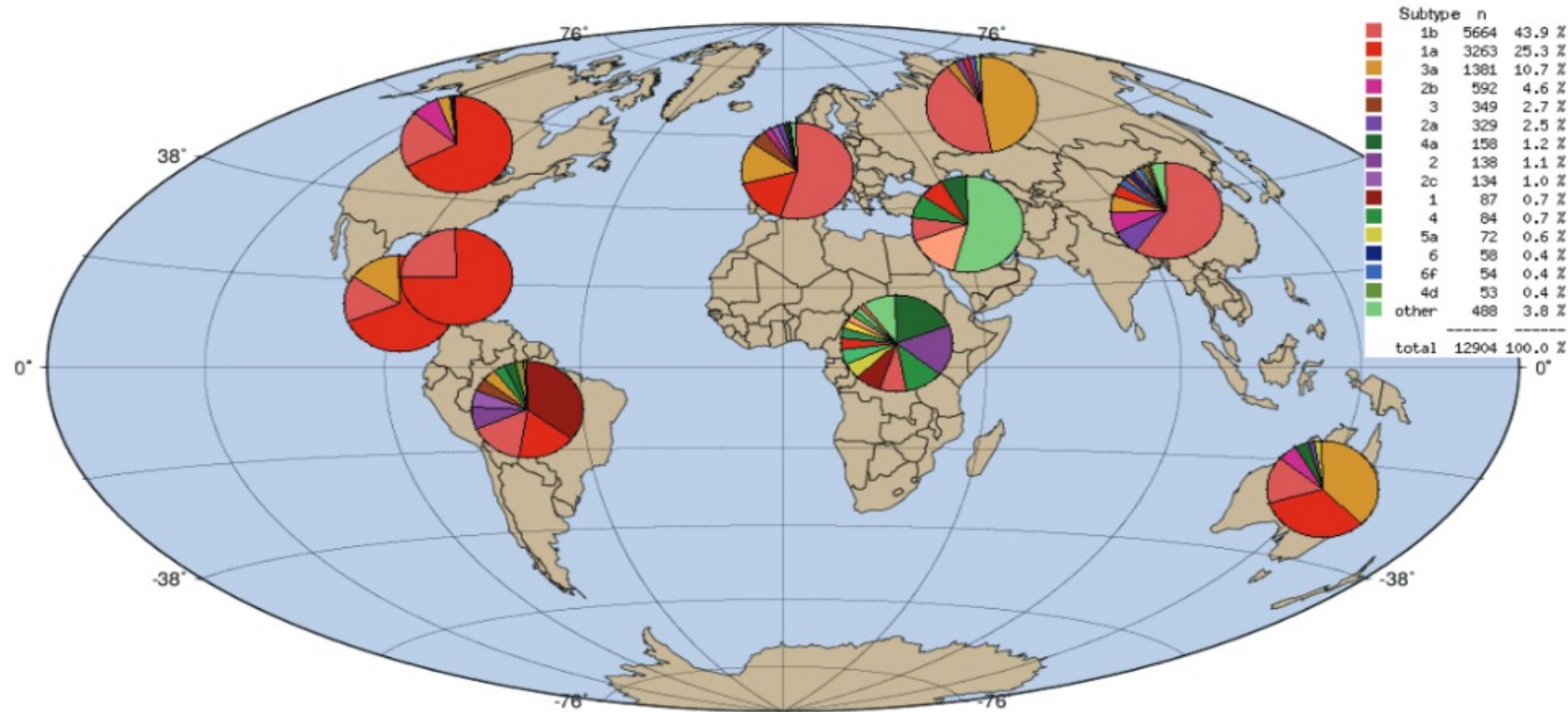


# Patient 1: hépatite C

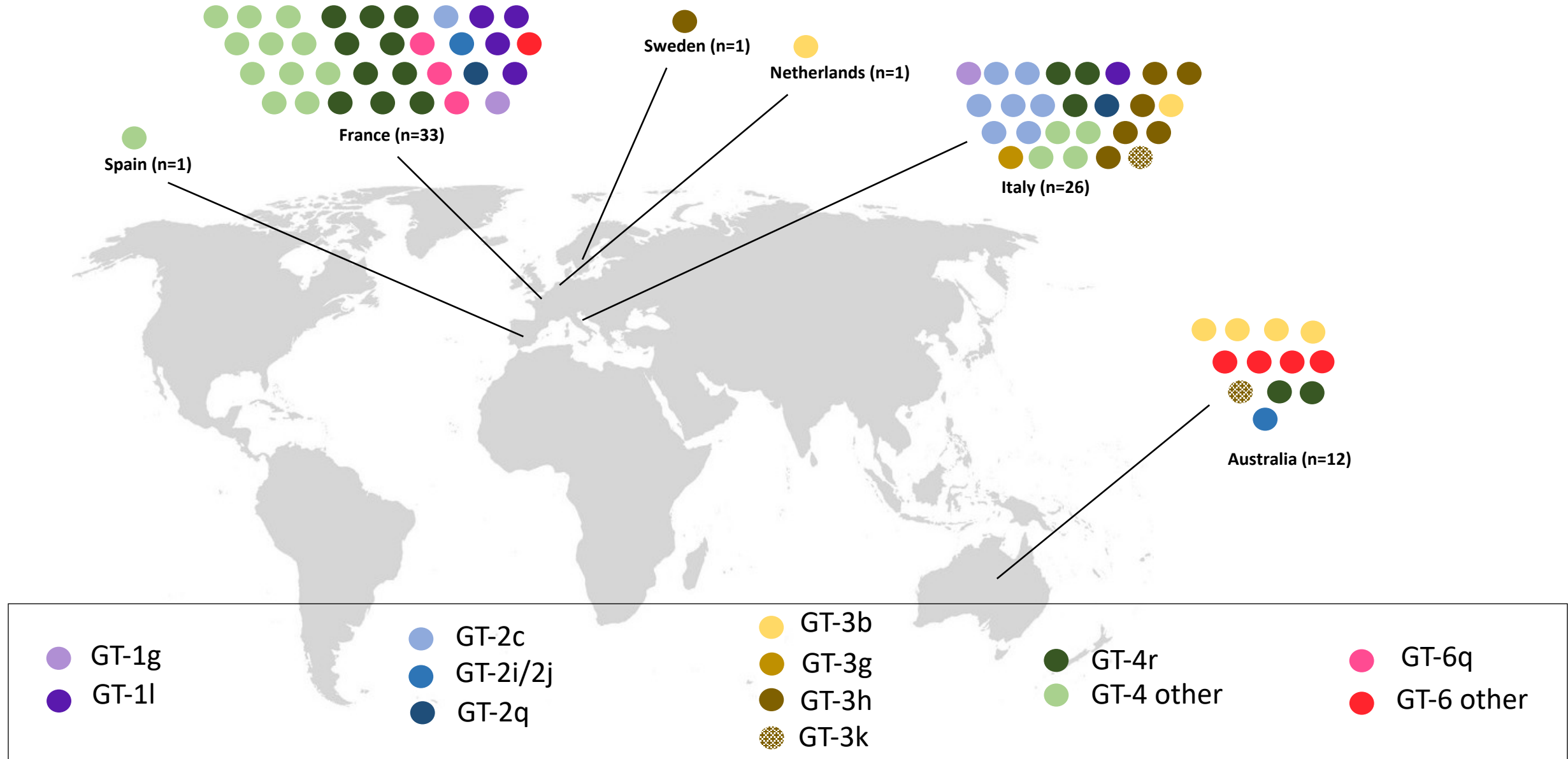
Sexe / age	Homme / 26 ans
Diagnostic	2020
Mode de contamination	Inconnu
Origine géographique	Guinée
Comorbidité	IRC dialysée avec projet de transplantation
Traitement antérieur	Glécaprévir / pibrentasvir 8 semaines
ARN du VHC	6,4 log UI/ml
Génotype	1 non typable
Fibrose	Elastométrie = 7,1 kPa
Interactions médicamenteuses	Aucune
Observance	Excellente

# Grande diversité des sous-types circulant en Afrique et en Asie du Sud-Est

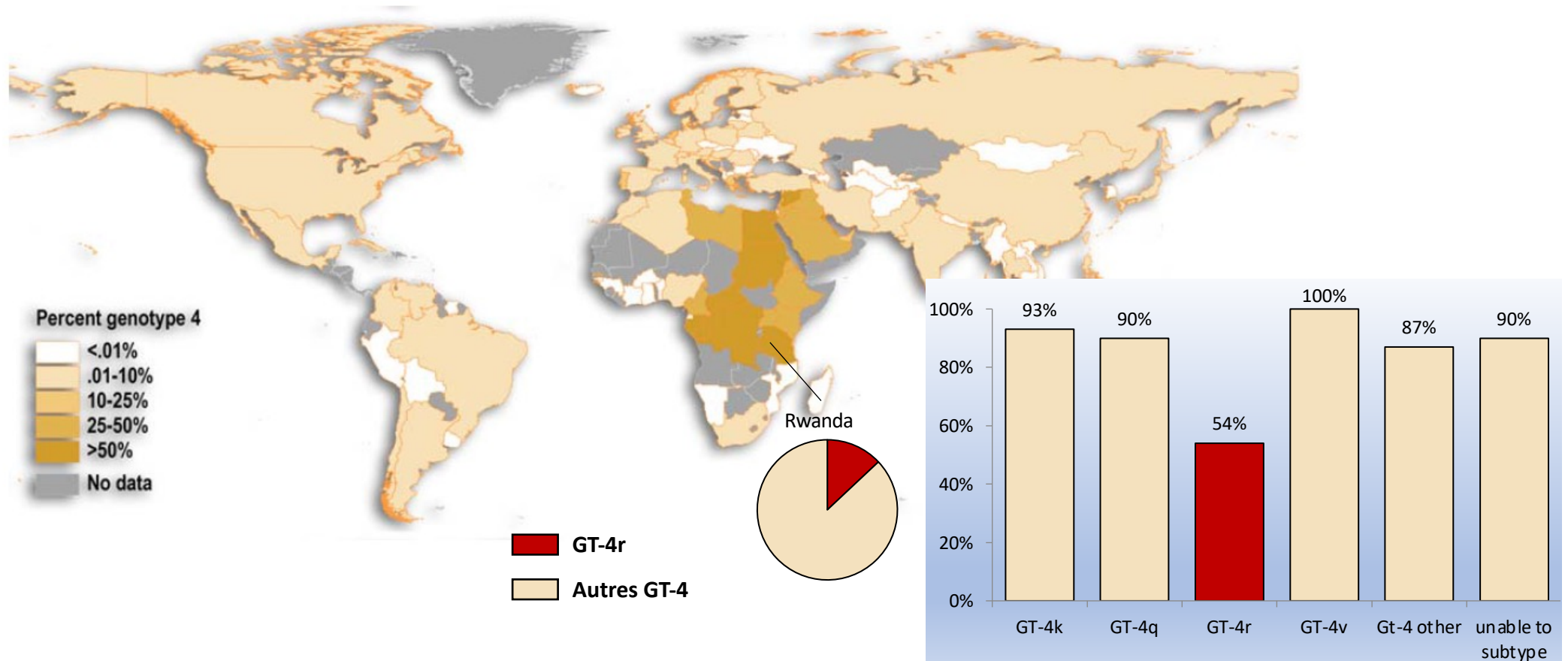
8 génotypes, 84 sous-types connus

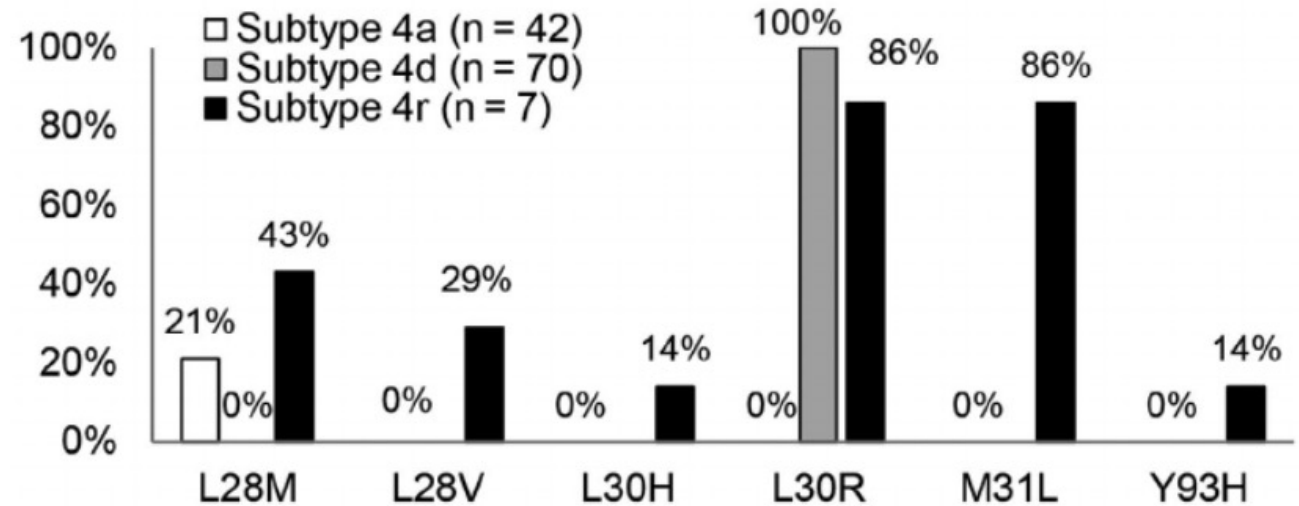


# Etudes épidémiologiques du polymorphisme des GT rares -SHARED



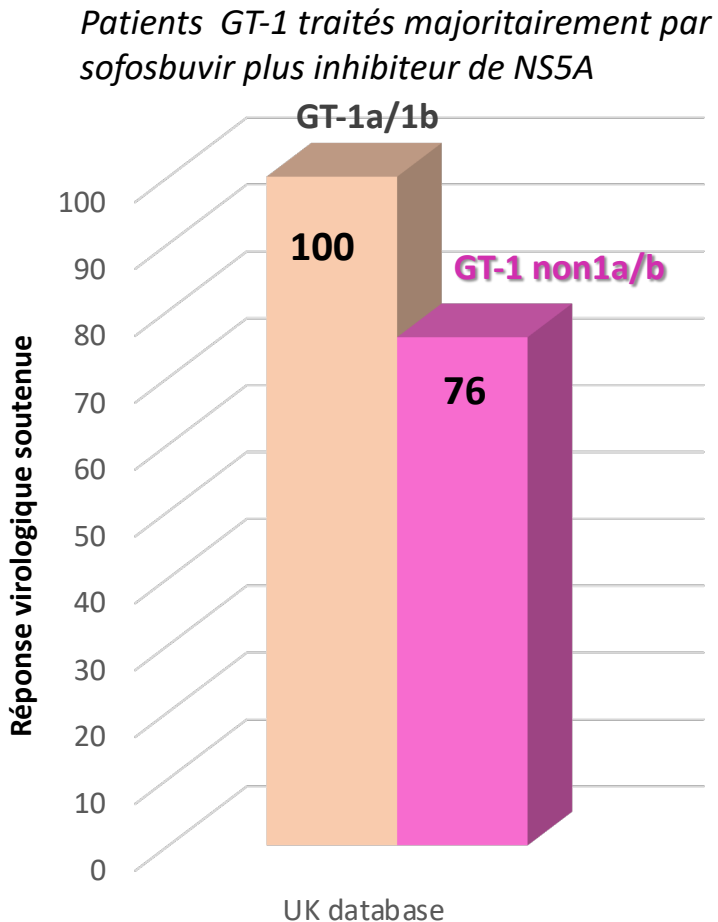
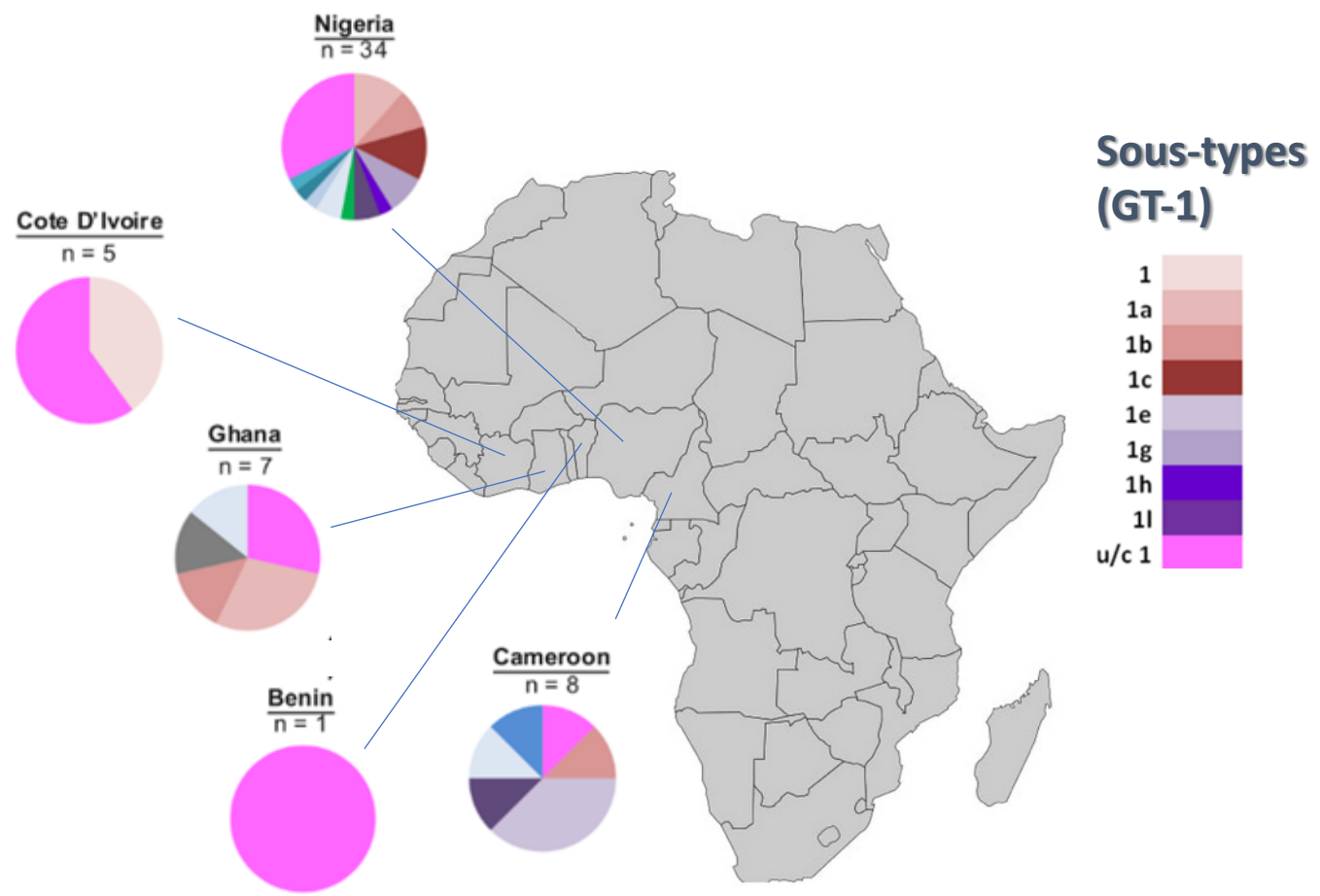
# Echec virologique élevé de la bithérapie (SOF/LDV) vis-à-vis de virus de GT-4r





Fourati S et al. Hepatology. 2019; Dietz J, J virol hepatitis 2020

# Sous-types du VHC GT-1 de patients d'origine africaine résidant en Angleterre





# Recommendations EASL 2020

Type of treatment	Genotype	Cirrhosis status	Prior treatment experience	Sofosbuvir/ velpatasvir	Glecaprevir/ pibrentasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir	Grazoprevir/ elbasvir
Genotype/subtype determination-based treatment	Genotype 1a, 1b, 2, 4, 5 and 6	No cirrhosis	Treatment-naïve	12 weeks	8 weeks	No	12 weeks (genotype 1b only)
			Treatment-experienced				
		Compensated (Child-Pugh A) cirrhosis)	Treatment-naïve		12 weeks		
			Treatment-experienced				
	Genotype 3	No cirrhosis	Treatment-naïve	12 weeks	8 weeks	No	No
			Treatment-experienced		12 weeks		No
		Compensated (Child-Pugh A) cirrhosis)	Treatment-naïve	12 weeks with weight- based ribavirin <sup>a</sup>	8-12 weeks <sup>b</sup>	12 weeks <sup>a</sup>	No
			Treatment-experienced		16 weeks		No
	Subtype 1l, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v or any other subtype naturally harbouring one or several NS5A RASs <sup>c</sup>	No cirrhosis	Treatment-naïve	Unknown	Unknown	12 weeks	No
			Treatment-experienced				
		Compensated (Child-Pugh A) cirrhosis)	Treatment-naïve				
			Treatment-experienced				



# Profil de résistance : CNR hépatites B,C et D

Numéro de dossier : X

Nom : X

Prénom : X

Date de naissance : 26 ans

Prescripteur : Pr D

Adresse : Consultation hépato  
MONDOR

Date et heure de prélèvement : 01/04/2022 à 09h45

Type de prélèvement : sérum

Charge virale à la date de prélèvement : 5.45 log UI/mL

Génotype : (déterminé au CNR) 1 non sous-typable

Traitement(s) antérieur(s) : *réplication post traitement, échec glecaprevir + pibrentasvir*

Cirrhose : (non)

## RESISTANCE DU VHC AUX INHIBITEURS DE PROTEASE

Molécules	Mutation(s) observée(s)	Couleur	Interprétation
Glecaprevir	V36I – S122N		Sensible
Voxilaprevir	V36I – S122N		Sensible

## RESISTANCE DU VHC AUX ANTI-NS5A

Molécules	Mutation(s) observée(s)	Couleur	Interprétation
Velpatasvir	Q24K-L28T-R30S-L31M-Y93S		Résistant
Pibrentasvir	Q24K-L28T-R30S-L31M-Y93S		Sensibilité diminuée

## RESISTANCE DU VHC AUX ANALOGUES NUCLEOTIDIQUES (ANTI-POLYMERASES)

Molécules	Mutation(s) observée(s)	Couleur	Interprétation
Sofosbuvir			Sensible

Technique utilisée :

- Séquençage direct des gènes codant la protéase (NS3), la protéine NS5A, l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (NS5B).
- NGS par technique VELA (Kit Sentosa SQ HCV Genotyping v2.0)

# Quelle stratégie de retraitement?

RAS NS5a

Echec G/P

Dialyse

F2

Projet  
greffe

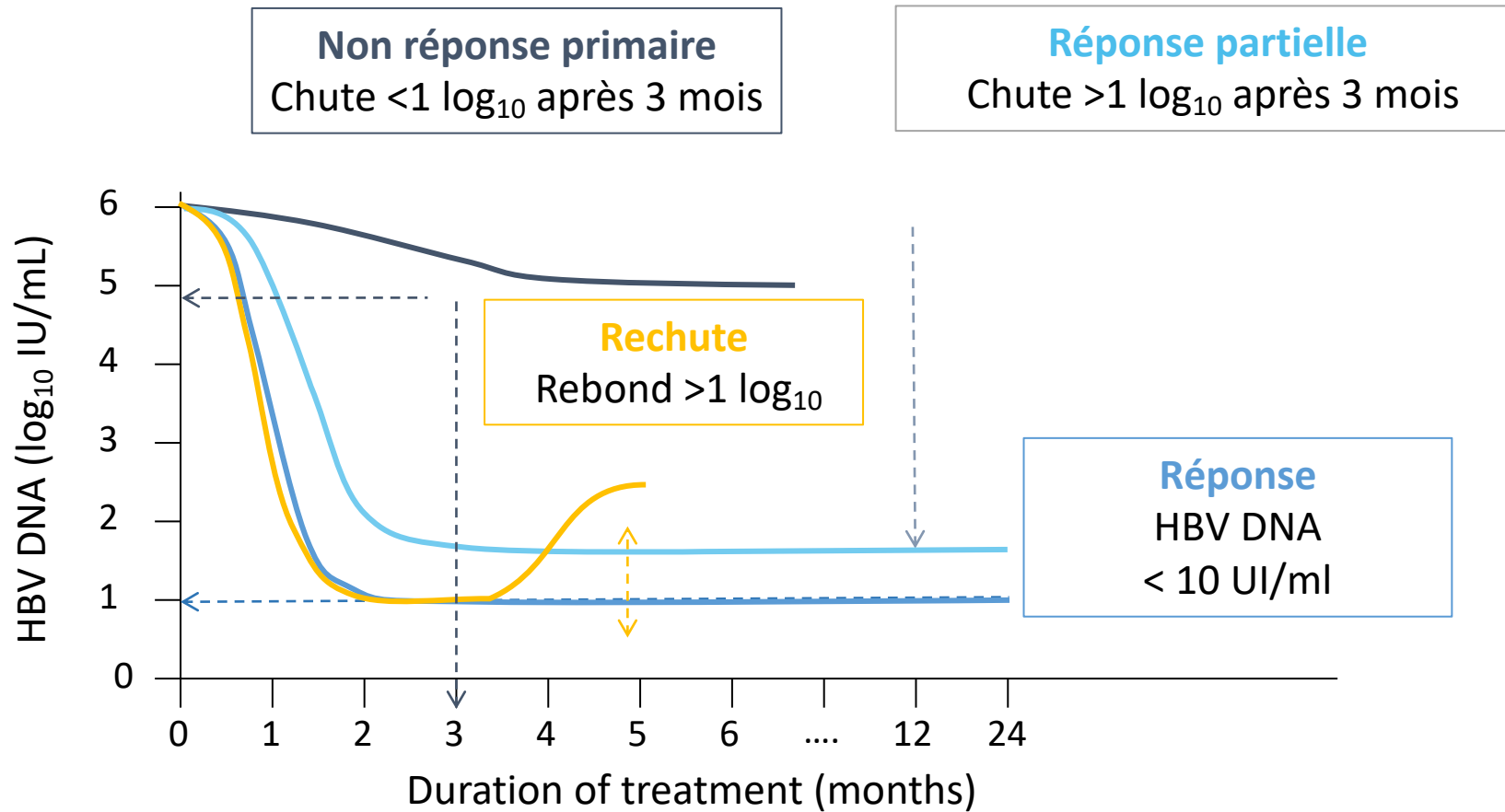
# Quelle stratégie de retraitement?

Décision : SOF 1j/2 + G/P 16 semaines

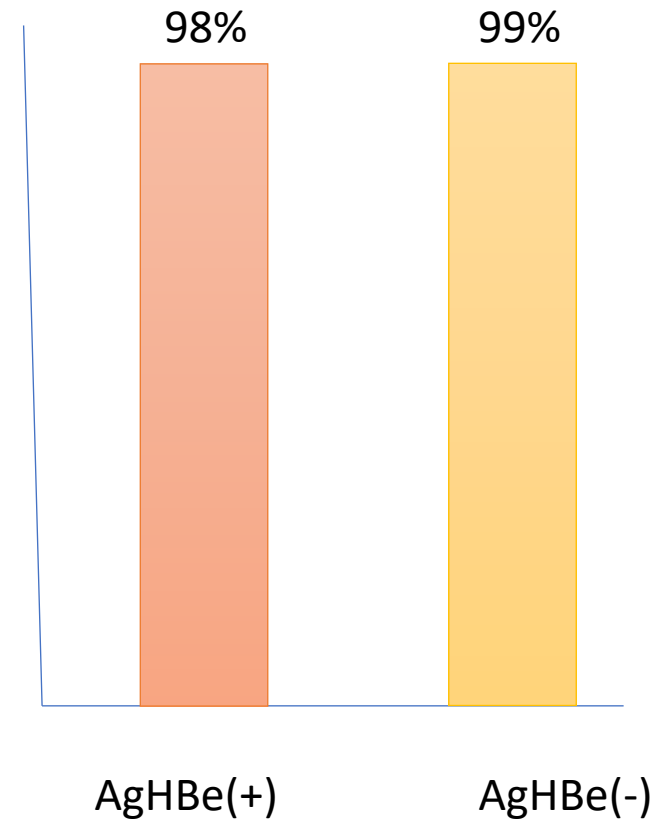
## Patient 2: hépatite B

Sexe / age	Homme / 42 ans
Diagnostic	2017
Mode de contamination	Materno-foetale
Origine géographique	Madagascar
Comorbidité	Aucune
AgHBe	négatif
ADN du VHB initial	22 670 UI/ml
Atteinte hépatique	Elastométrie = 6,9 kpa – Echographie normale
Traitement	TDF 245 mg/j depuis 2015 – observance 100%
ALAT	22 UI/L
DFG	71 ml/min
Réponse virologique	AgHBs = 4050 UI/ml (stable) – ADN VHB ND

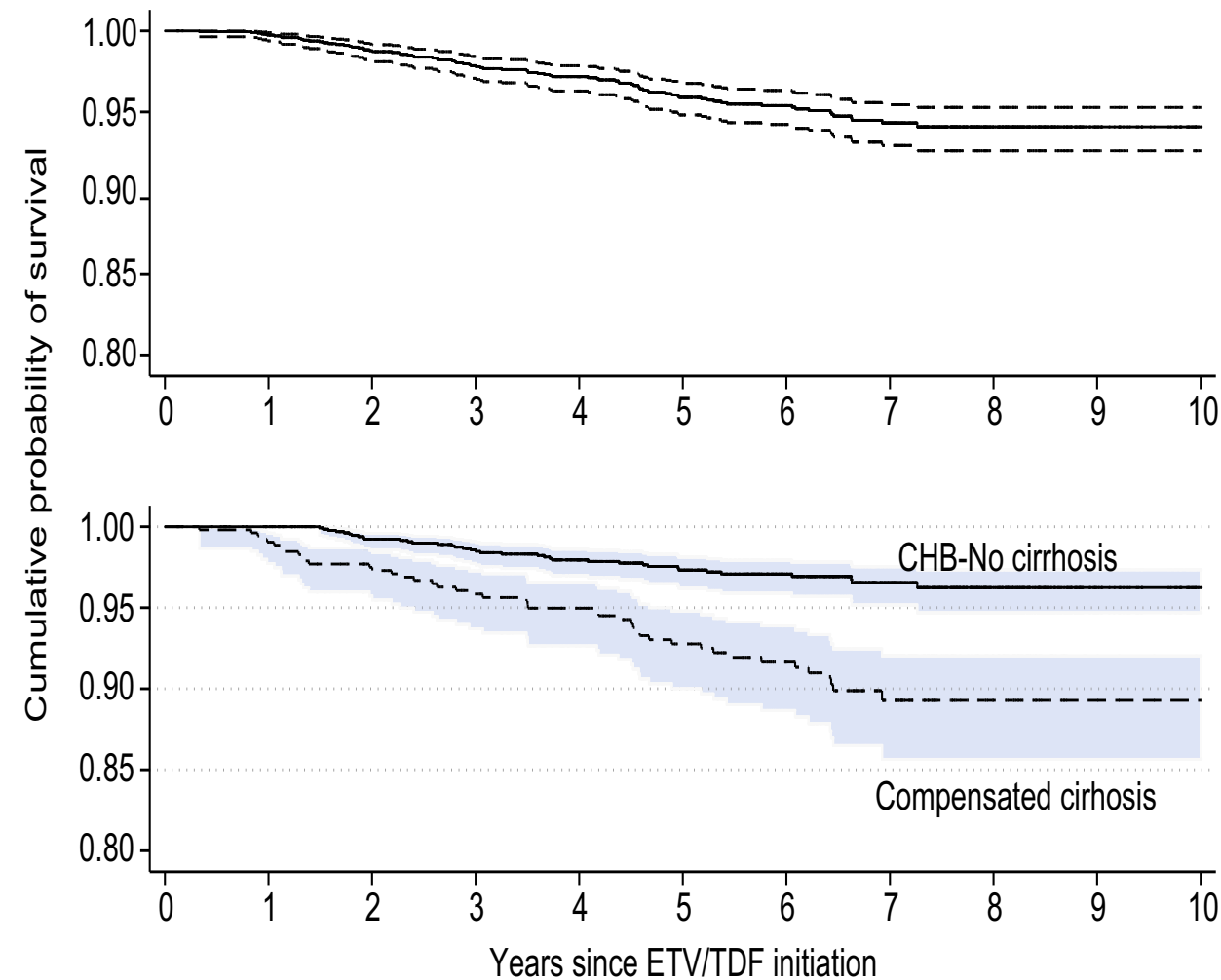
# La virosuppression est quasiment constante



Réponse à 5-10 ans  
Compilation résultats TDF/ETV



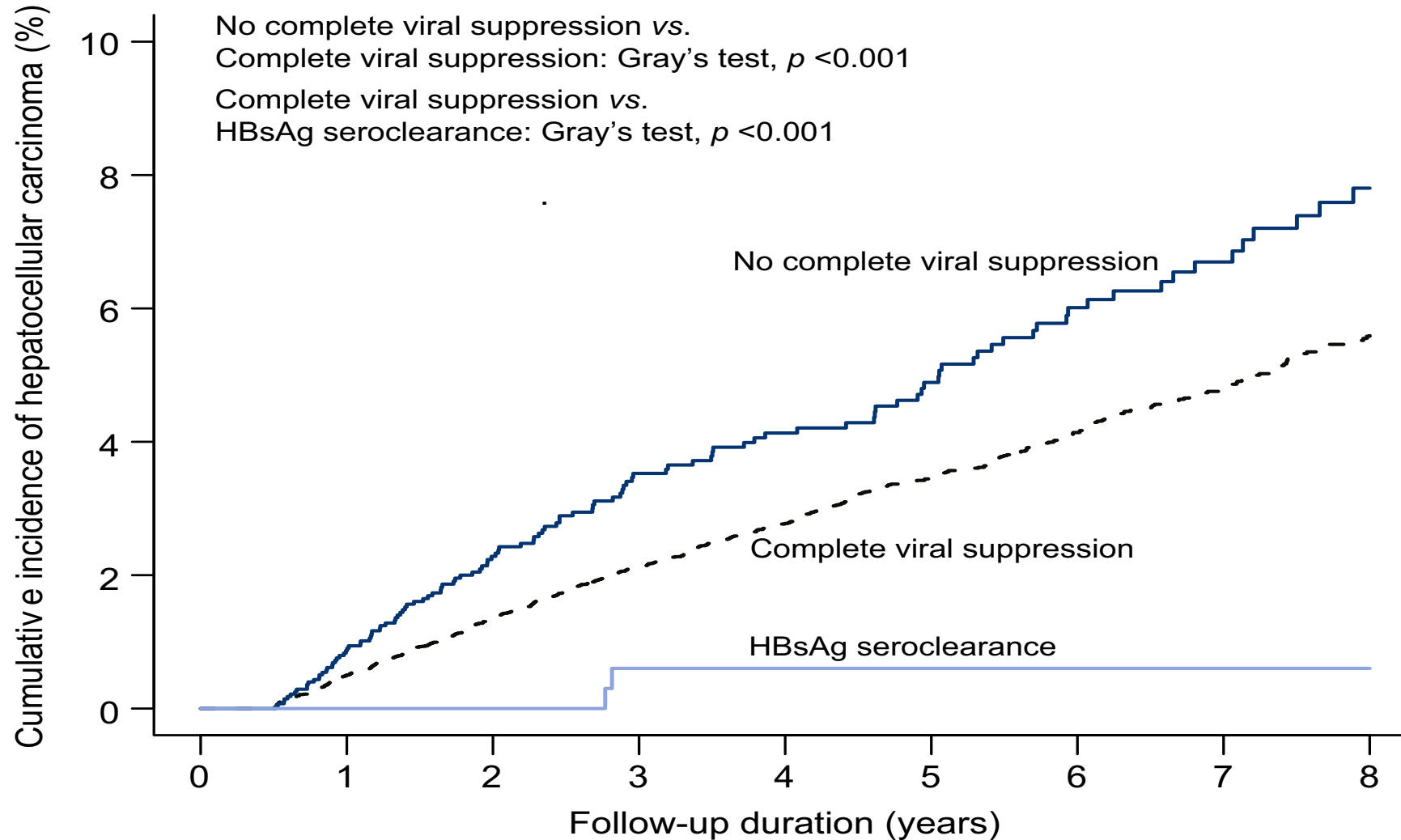
# Survie des malades VHB traités similaire à la population générale



## Comparaison à la population générale

	SMR (95% CI)
All patients (N = 1,951)	0.82 (0.66-1.03)
Males (n = 1,379)	0.78 (0.62-1.01)
Females (n = 572)	1.00 (0.63-1.59)
CHB without cirrhosis (n = 1,379)	0.58 (0.41-0.82)
CHB with cirrhosis (n = 526)	1.22 (0.90-1.66)
Patients without HCC (n = 1,833)	0.58 (0.44-0.77)
Patients with HCC (n = 118)	3.09 (2.13-4.48)

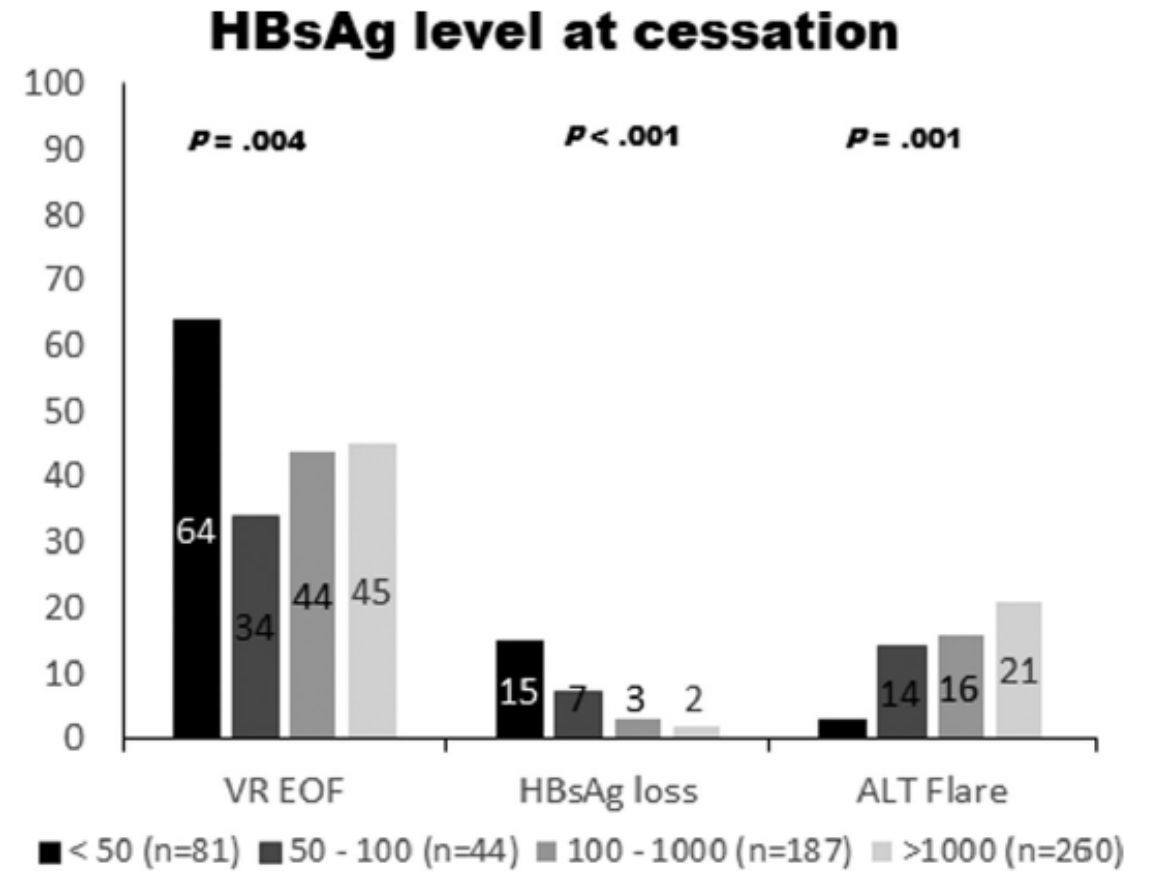
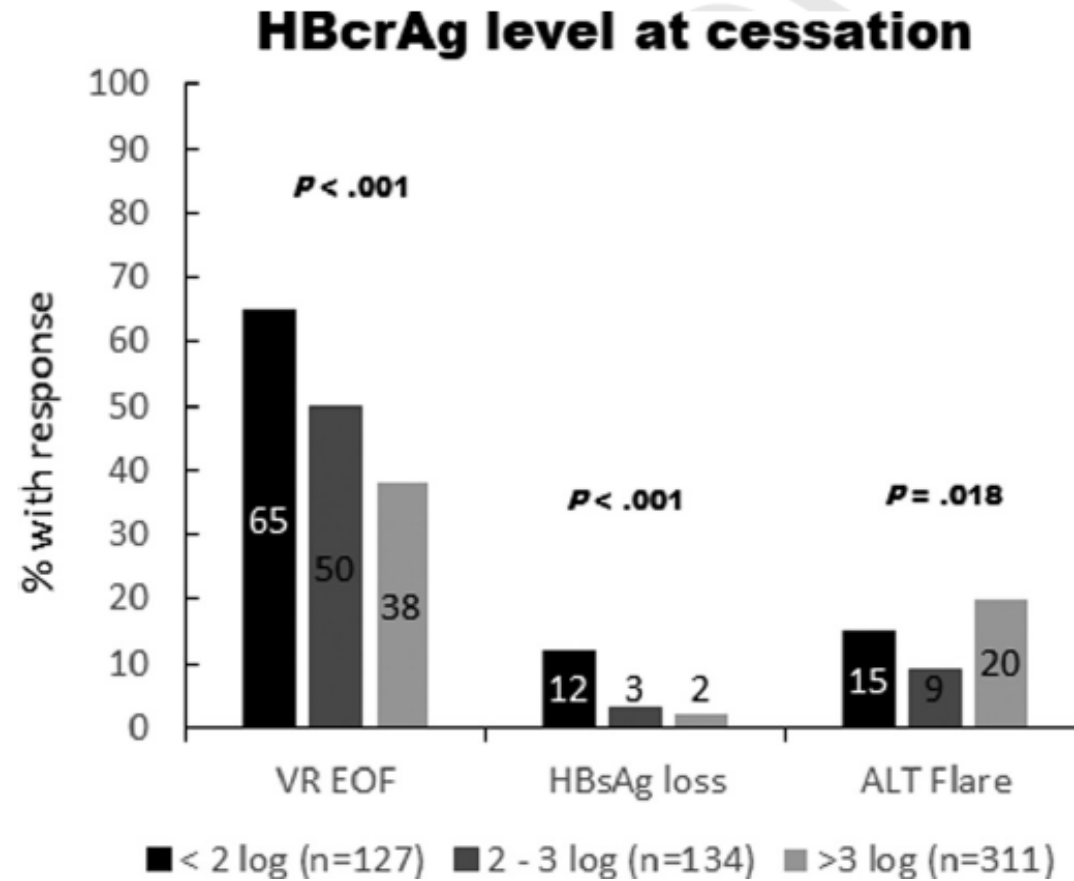
# Peut-on faire encore mieux? La perte de l'AgHBs



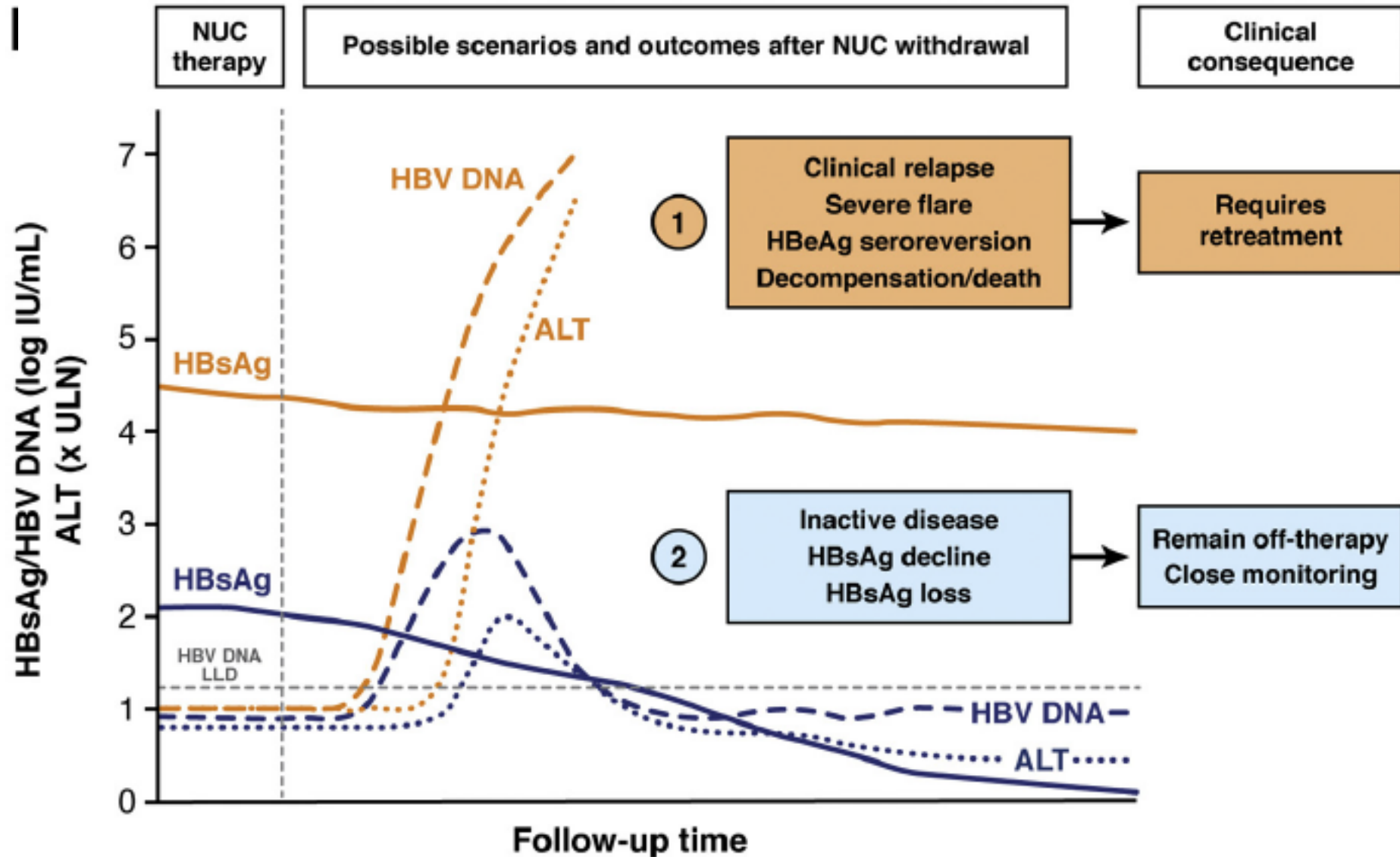


# Prédiction de la réponse durable et de la perte de l'AgHBs

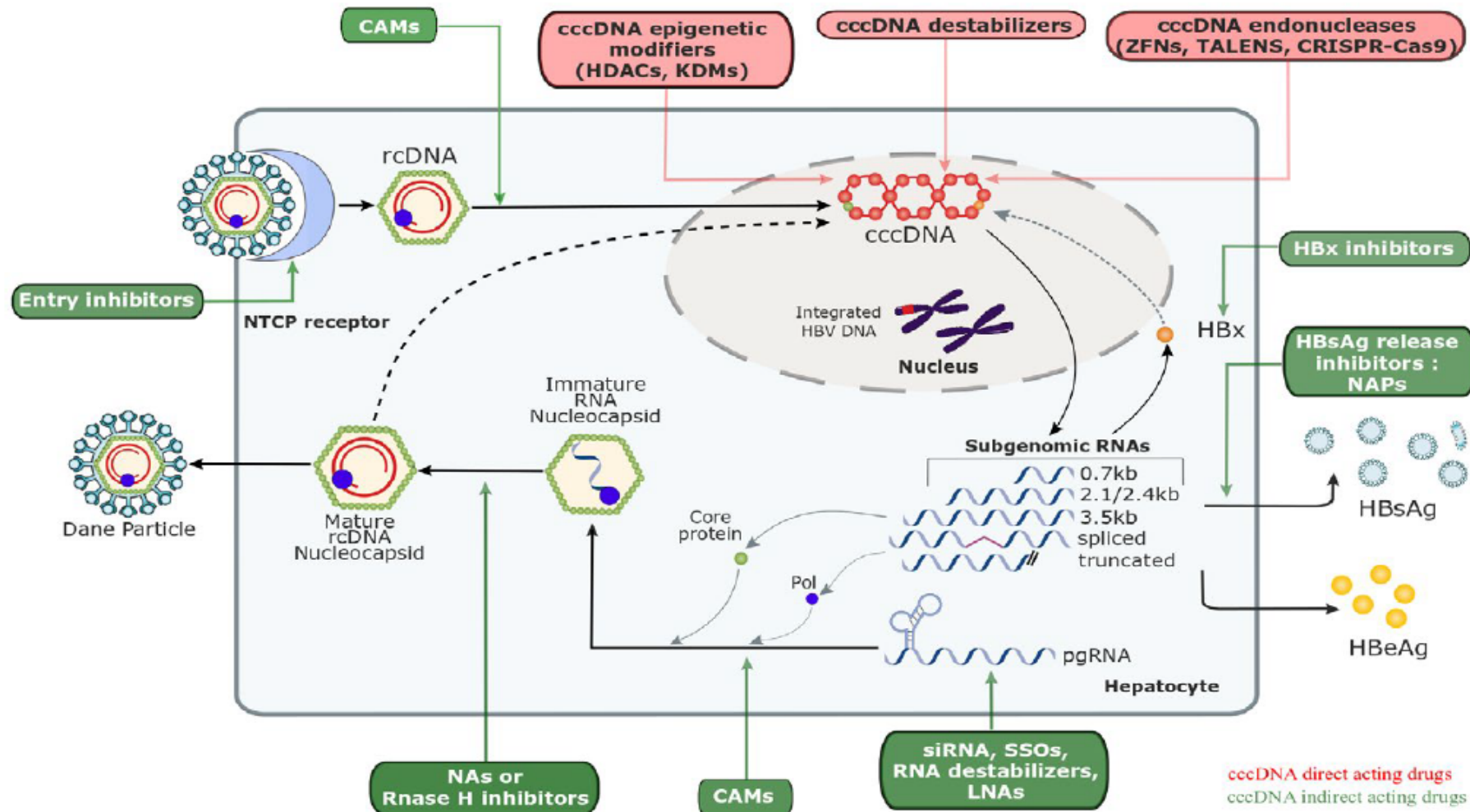
582 malades (Asie 80%) traités 4,5 ans avec suivi longitudinal après interruption du traitement



# Le plus difficile : critères de retraitement de la rechute virologique



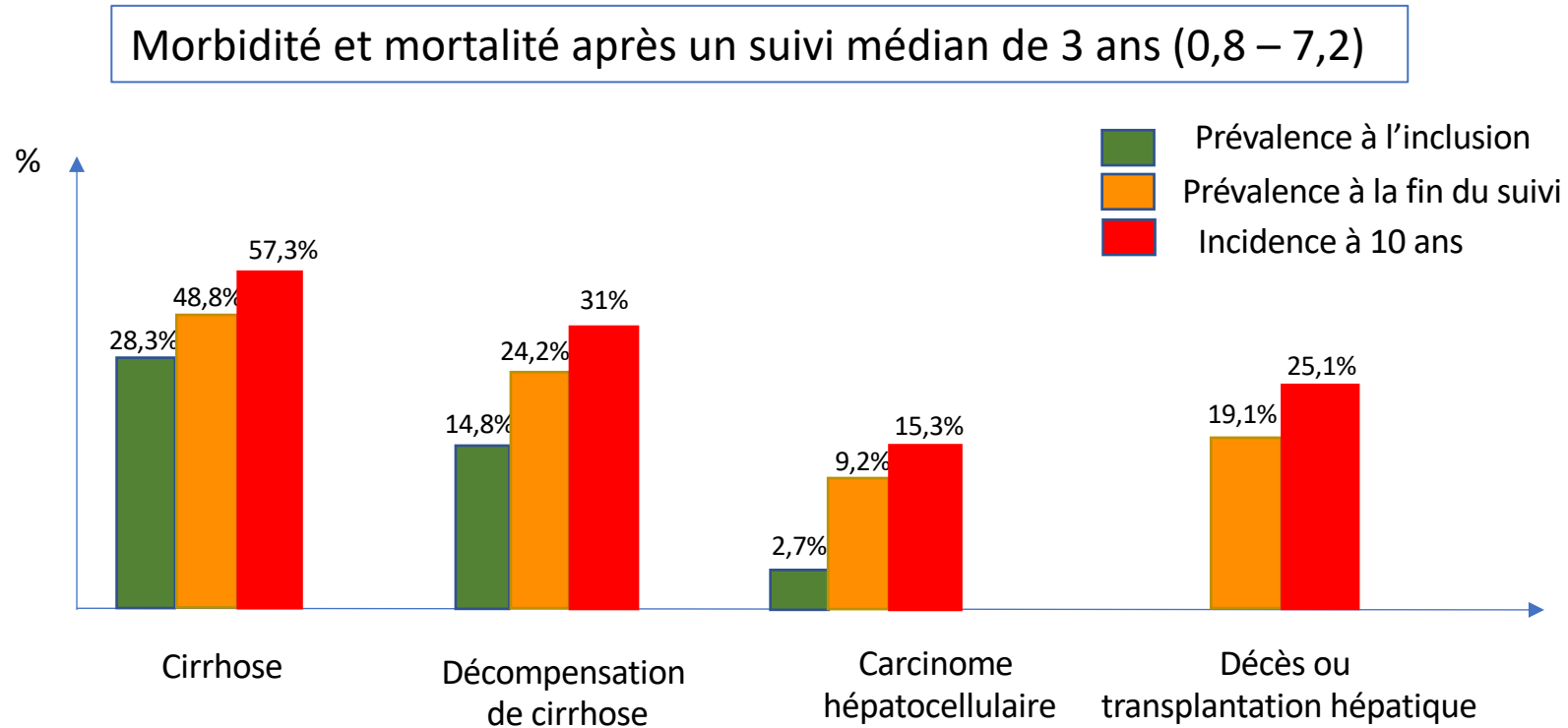
# Les nouvelles cibles thérapeutiques



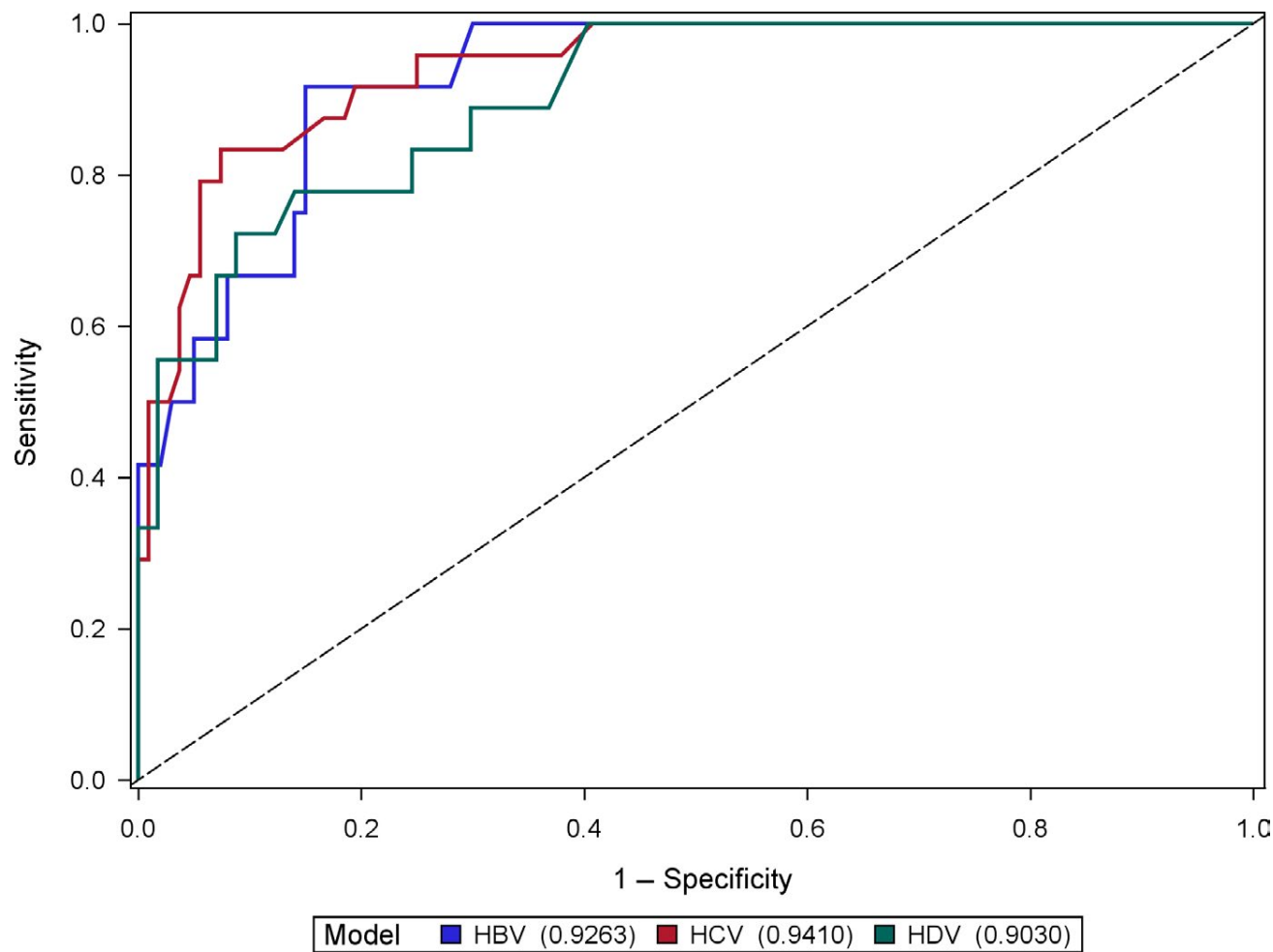
# Patient 3: hépatite B+D

Sexe / age	Femme / 26 ans
Diagnostic	2021
Mode de contamination	Materno-foetale
Origine géographique	Roumanie
Comorbidité	Aucune
AgHBe	négatif
ADN du VHB	480 UI/ml
ARN du VHD	6,7 log UI/ml
Atteinte hépatique	Elastométrie = 7,4 kpa – Echographie normale
ALAT	104 UI/L (2,8N)
Traitement	Jamais traitée

# Histoire naturelle: deltavir



# Intérêt de l'élastométrie

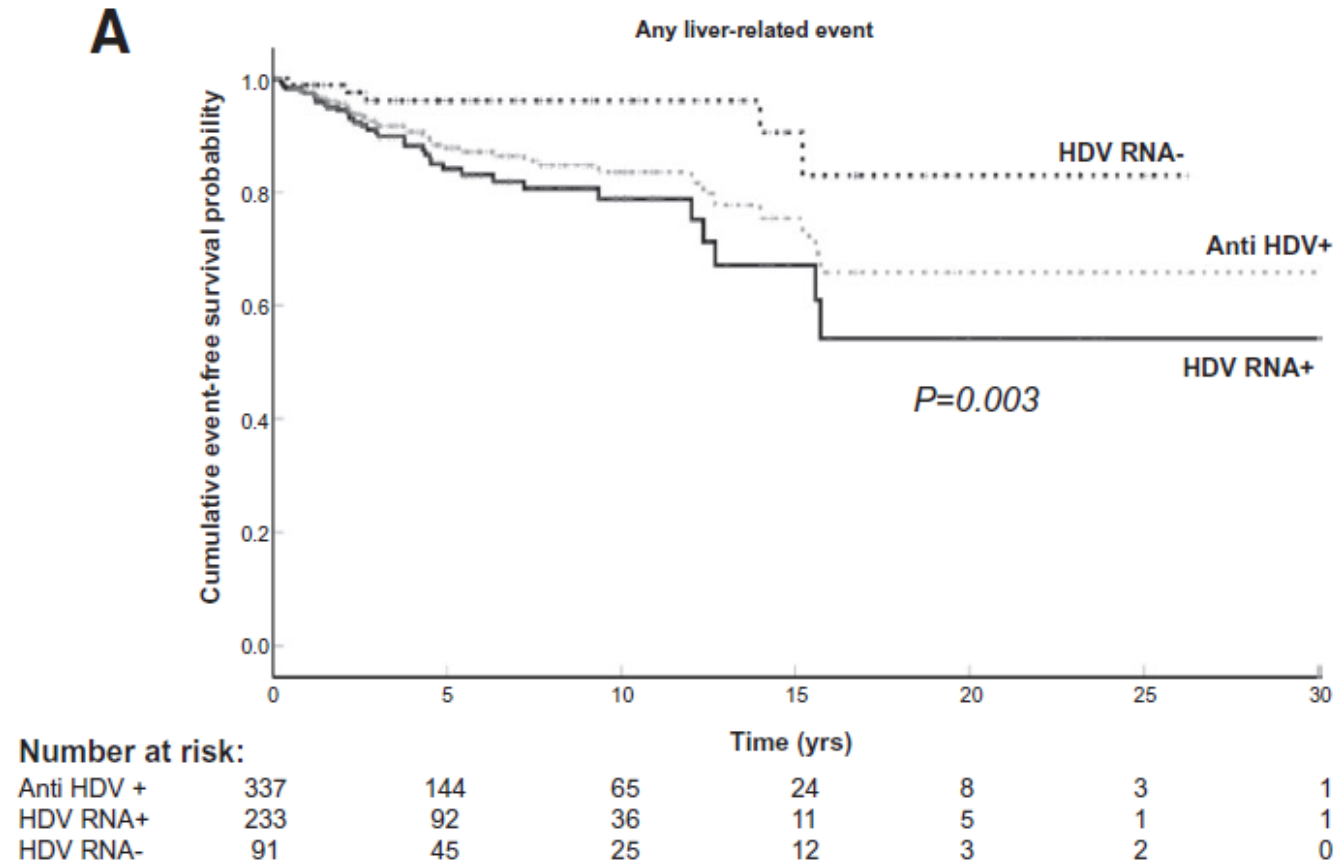


Transient elastography

Cirrhosis vs no cirrhosis

HDV :n=75

# Impact de la replication delta sur le pronostic

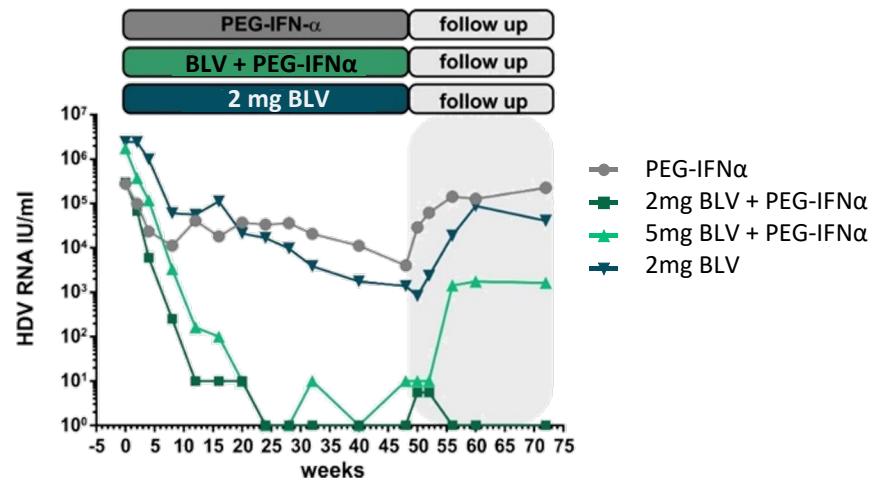




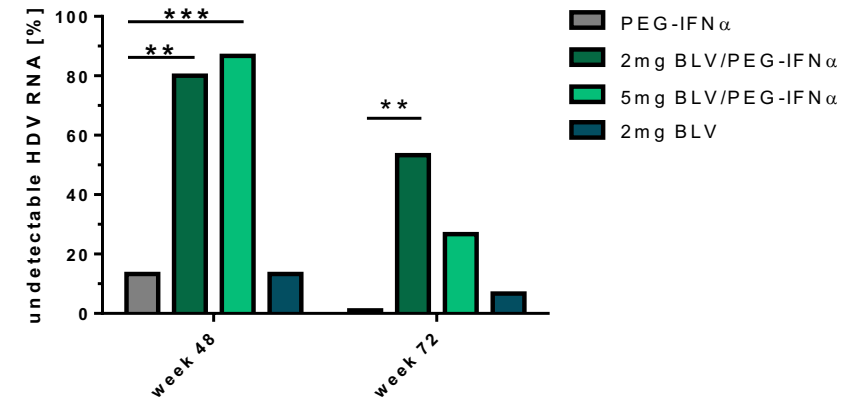
# MYR203

## Résultats de l'étude

### Taux médian de l'ARN du VHD

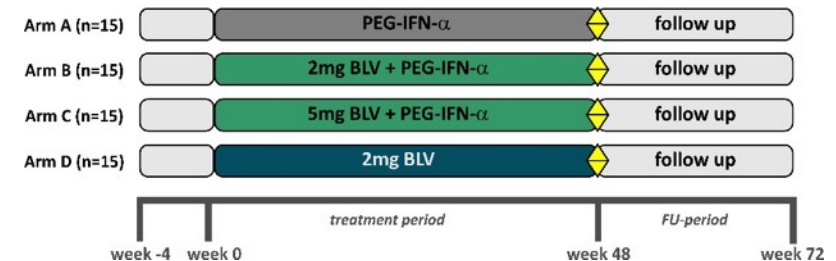


### Taux de patients présentant une indétectabilité de l'ARN VHD à la semaine 72



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

$p^* \leq 0.05$  ;  $p^{**} \leq 0.01$  ;  $p^{***} \leq 0.001$

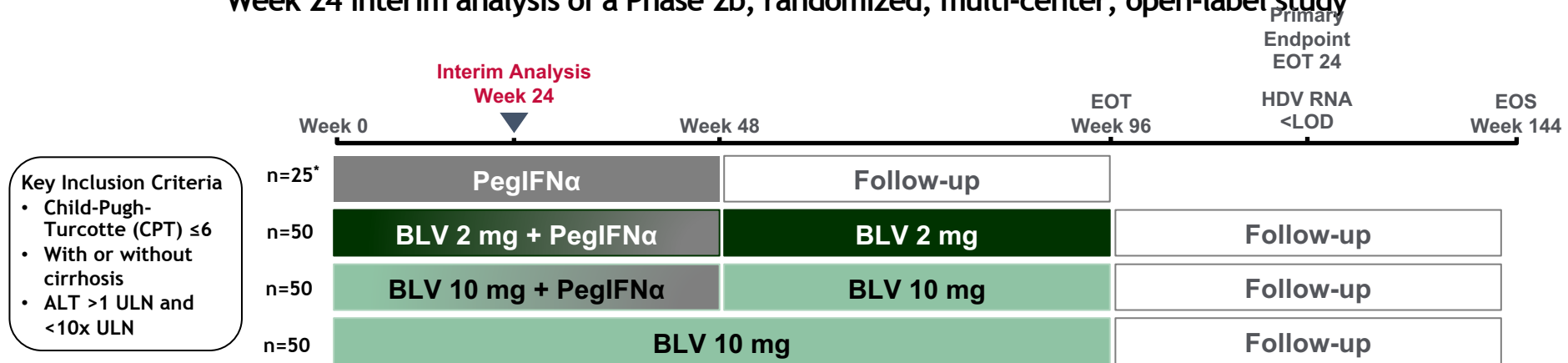


# Safety and Efficacy of BLV Monotherapy and in Combination with PegIFN in Patients with CHD

MYR204 Phase 2b Study for Finite Therapy



Week 24 interim analysis of a Phase 2b, randomized, multi-center, open-label study



Primary endpoint:

- HDV RNA undetectable (<LOD) at Week 24 after EOT

Secondary endpoints:

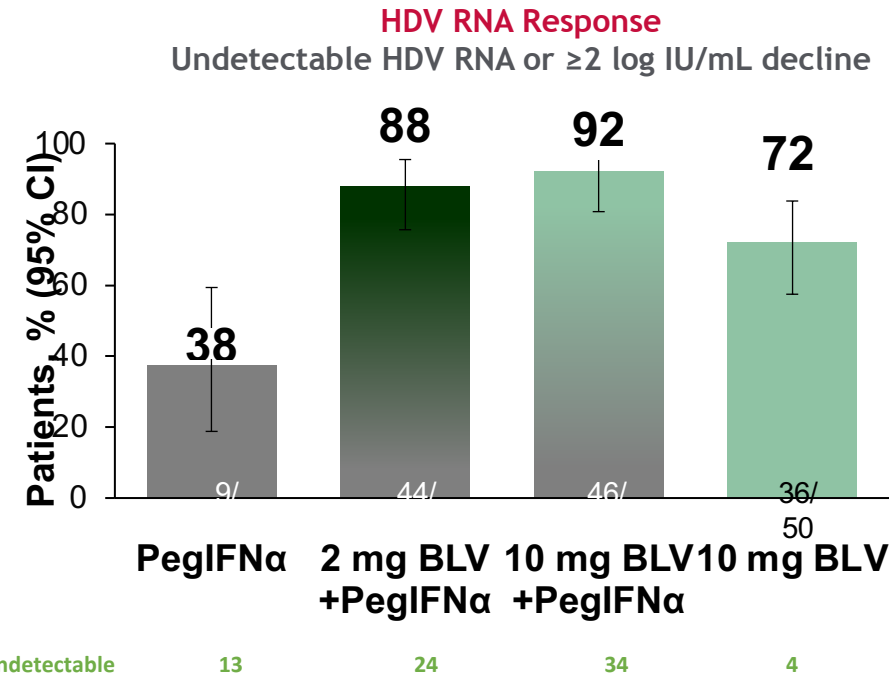
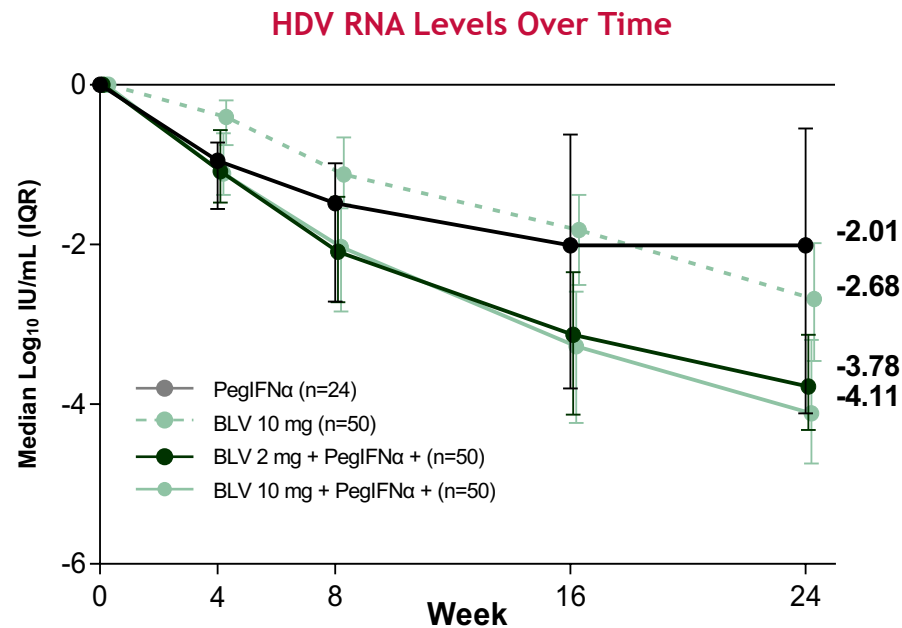
- Undetectable and/or  $\geq 2$ -log IU/mL decline in HDV RNA
- ALT normalization
- Combined response (undetectable HDV RNA or decrease by  $\geq 2$  log<sub>10</sub> IU/mL from BL and ALT normalization)
- Change in liver stiffness by elastography

ALT, alanine aminotransferase; BLV, bulevirtide; EOS, end of study; EOT, end of treatment; HDV, hepatitis D virus; LOD, limit of detection; PegIFN $\alpha$ , pegylated interferon- $\alpha$ ; ULN, upper limit of normal. LOD (limit of detection) 6 IU/mL. ALT normalization defined as Russian sites:  $\leq 31$  U/L for females and  $\leq 41$  U/L for males; all other sites:  $\leq 34$  U/L for females and  $\leq 49$  U/L for males \* 1 patient withdrew before dosing Asselah T, et al. EASL 2021. #2717



# Virologic Response Through 24 Weeks

MYR204 Phase 2b Study for Finite Therapy



**BLV as monotherapy or in combination with PegIFNα led to a higher virologic response compared with PegIFNα monotherapy**

CI, confidence interval; IQR, interquartile range.  
Asselah T, et al. EASL 2021. #2717



# Quelle stratégie de retraitement?

Décision : TDF + PEG IFN + bulevirtide ou inclusion dans un essai clinique (IFN lambda +/- lonafarnib)