Elimination de l'hépatite B et C en Afrique, une urgence de santé publique

Pr Karine Lacombe, Sorbonne Université

Inserm UMR-S1136

Hôpital Saint-Antoine, Paris, France

Global Burden of Diseases: place des hépatites dans la mortalité globale

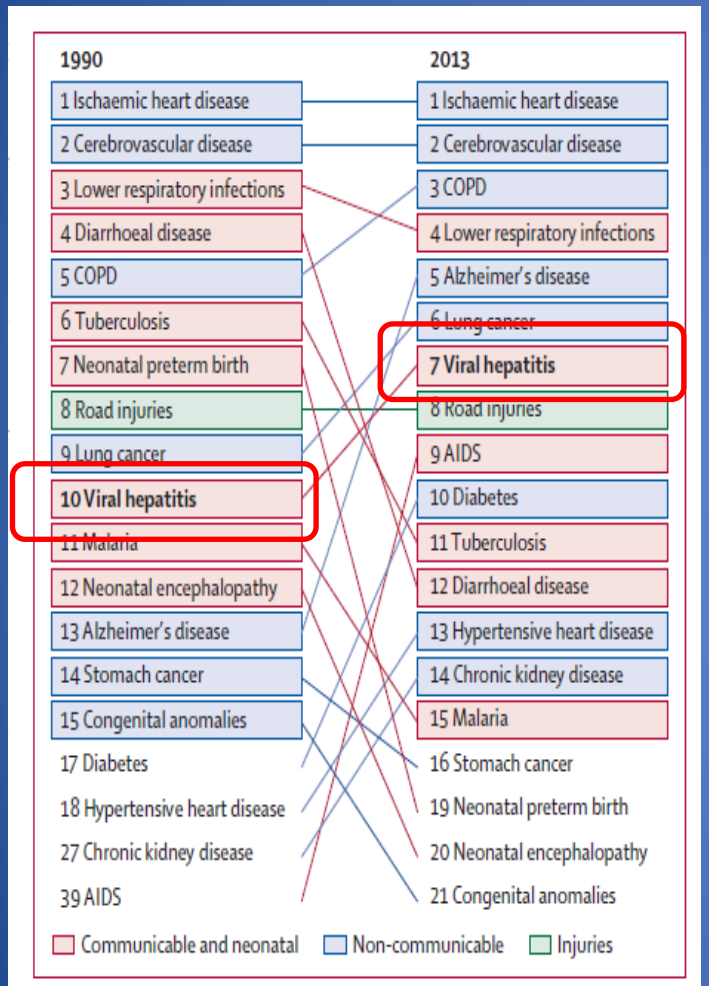
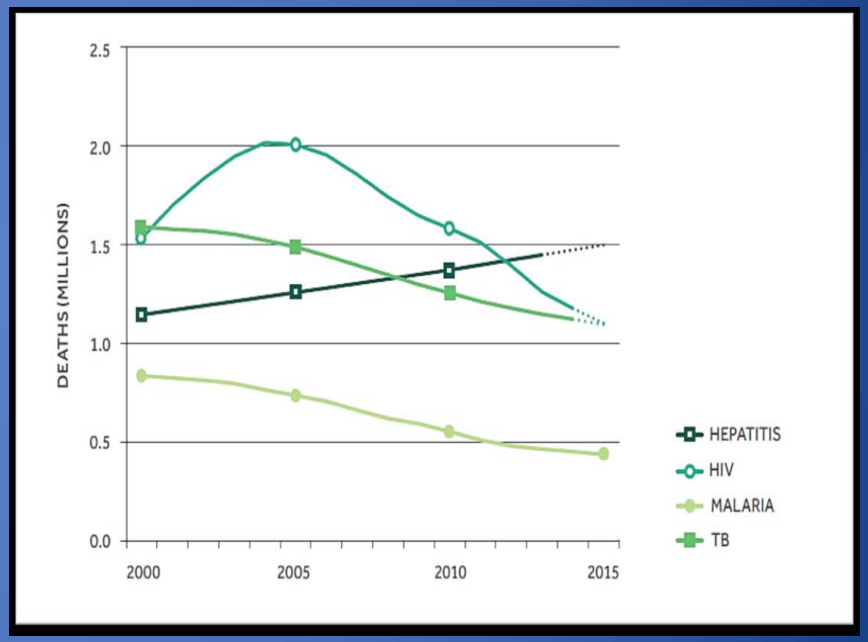


Figure 2: **Leading causes of mortality and trends, 1990–2013**
COPD=chronic obstructive pulmonary disease.



Stanaway, Lancet 2016

Focus sur la mortalité par virus

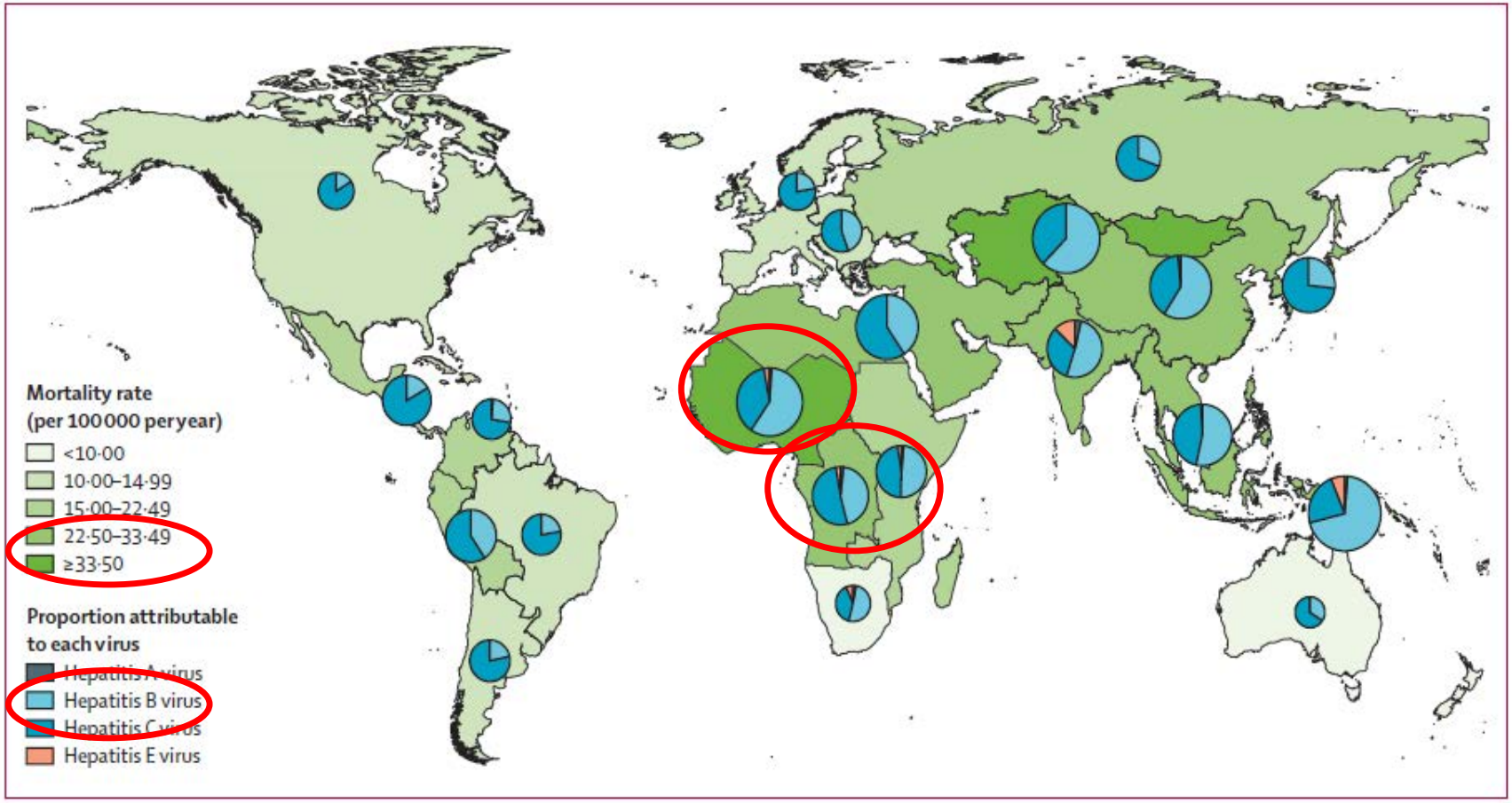
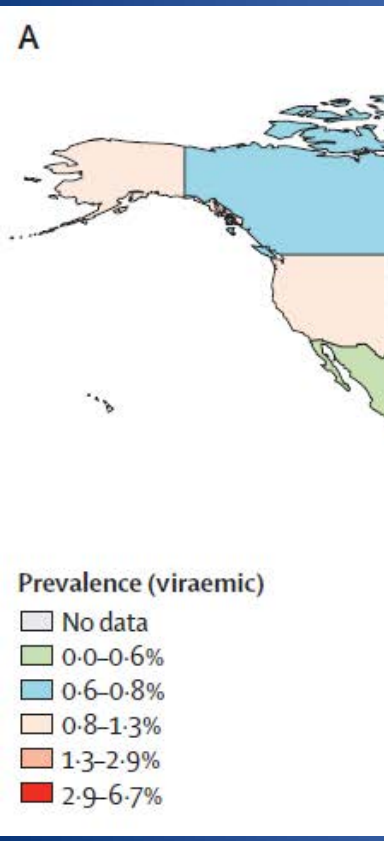
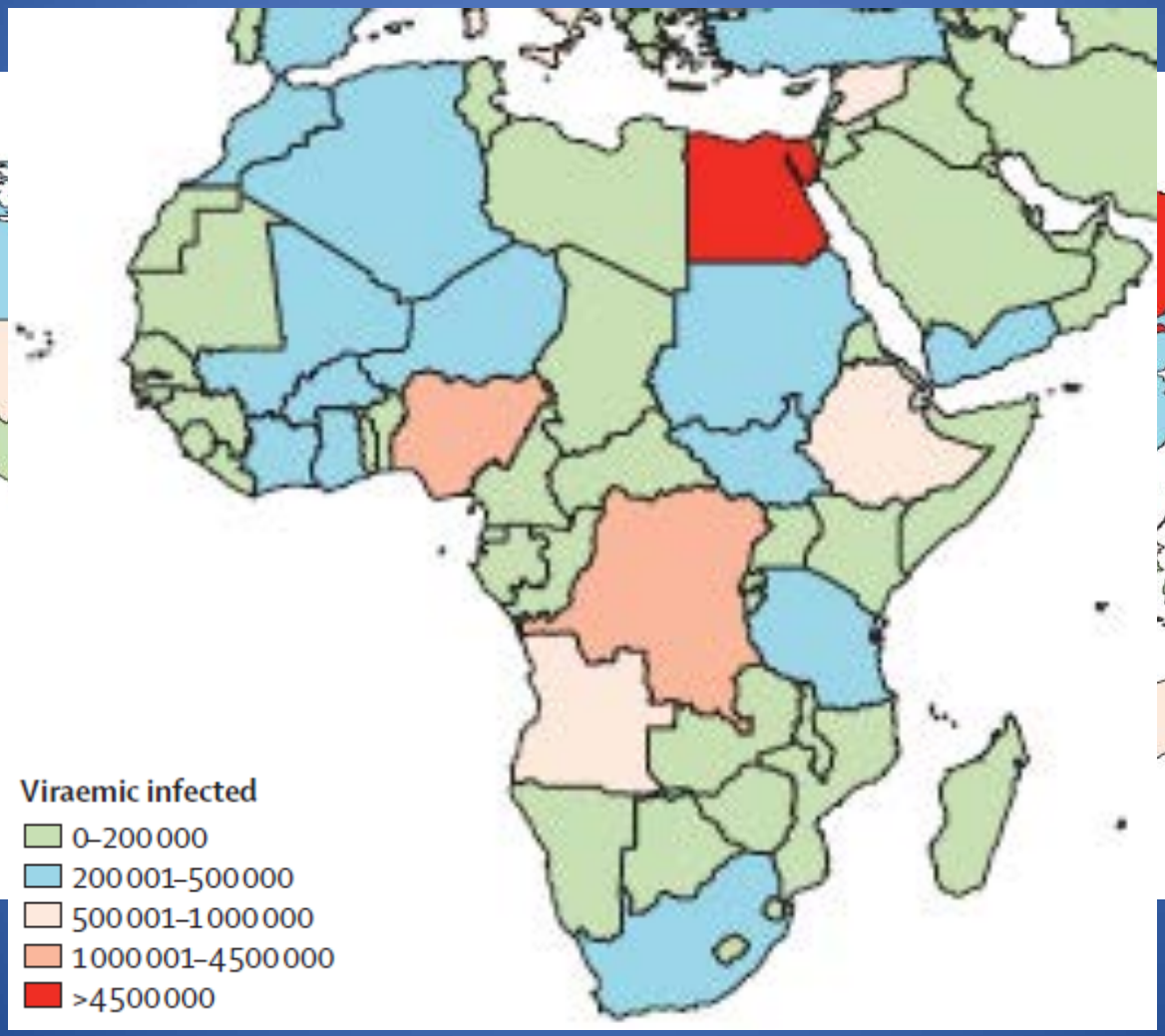


Figure 3: **Map of viral hepatitis-related, age-standardised mortality rate, by GBD region**
Overlaid pie charts indicate each virus type's contribution to the total hepatitis-related mortality; the size of the pie charts are proportional to the region's hepatitis-attributable mortality rate. GBD=Global Burden of Disease.

Stanaway, Lancet 2016

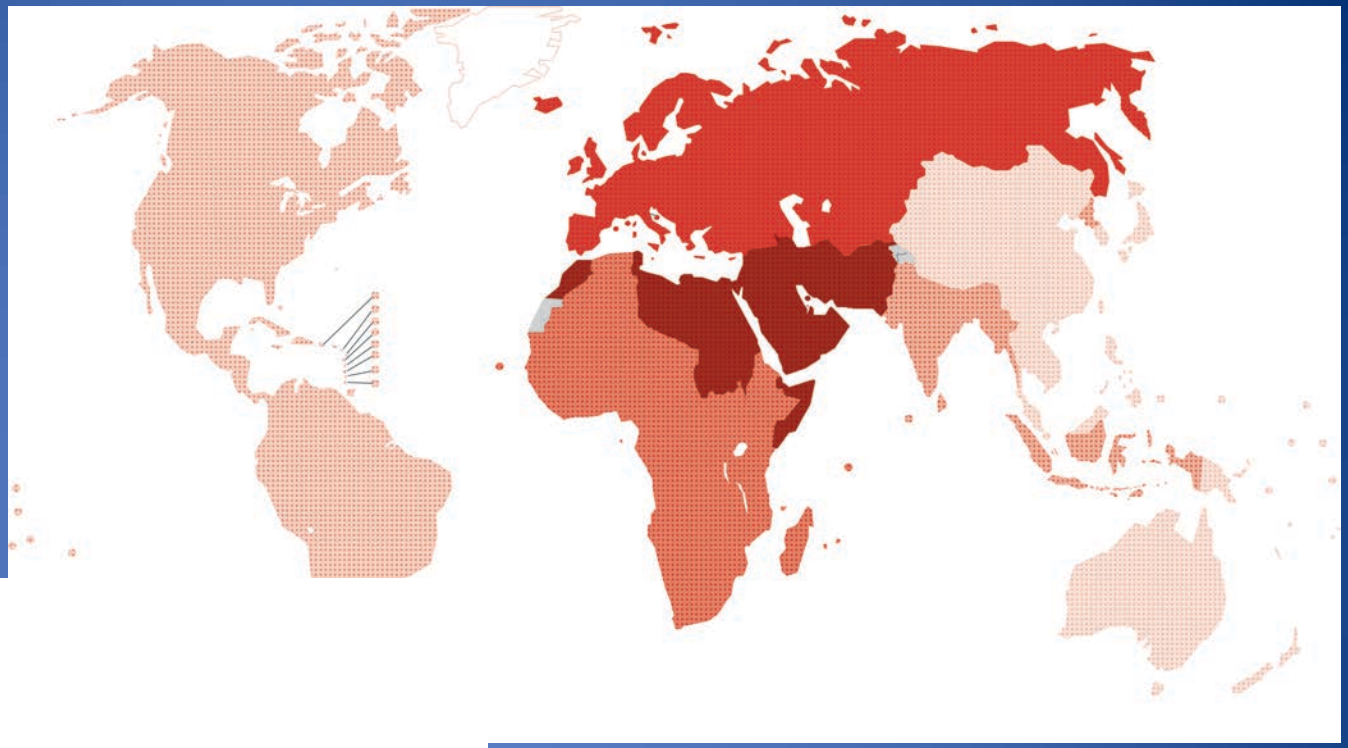
Viroprévalence du VHC

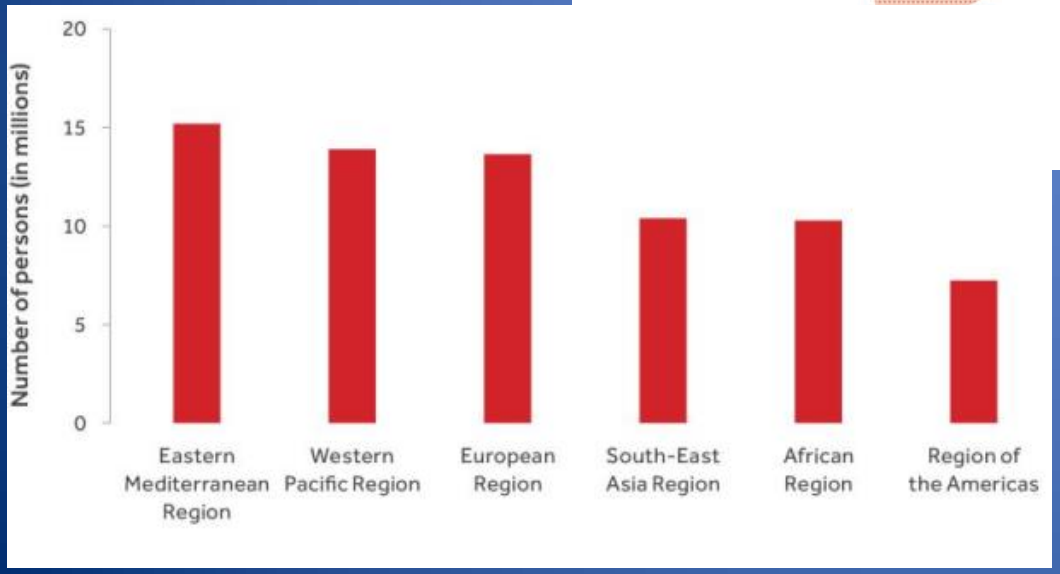




Hépatite C: une épidémie dynamique

Incidence:
1.75 millions nouvelles infections / an (associées aux soins et à l'usage de drogues)





Prévalence:
71 millions de personnes infectées

Cenetr for data Analysis, WHO 2017

Séroprévalence de l'AgHBs, revue systématique 1957 - 2013

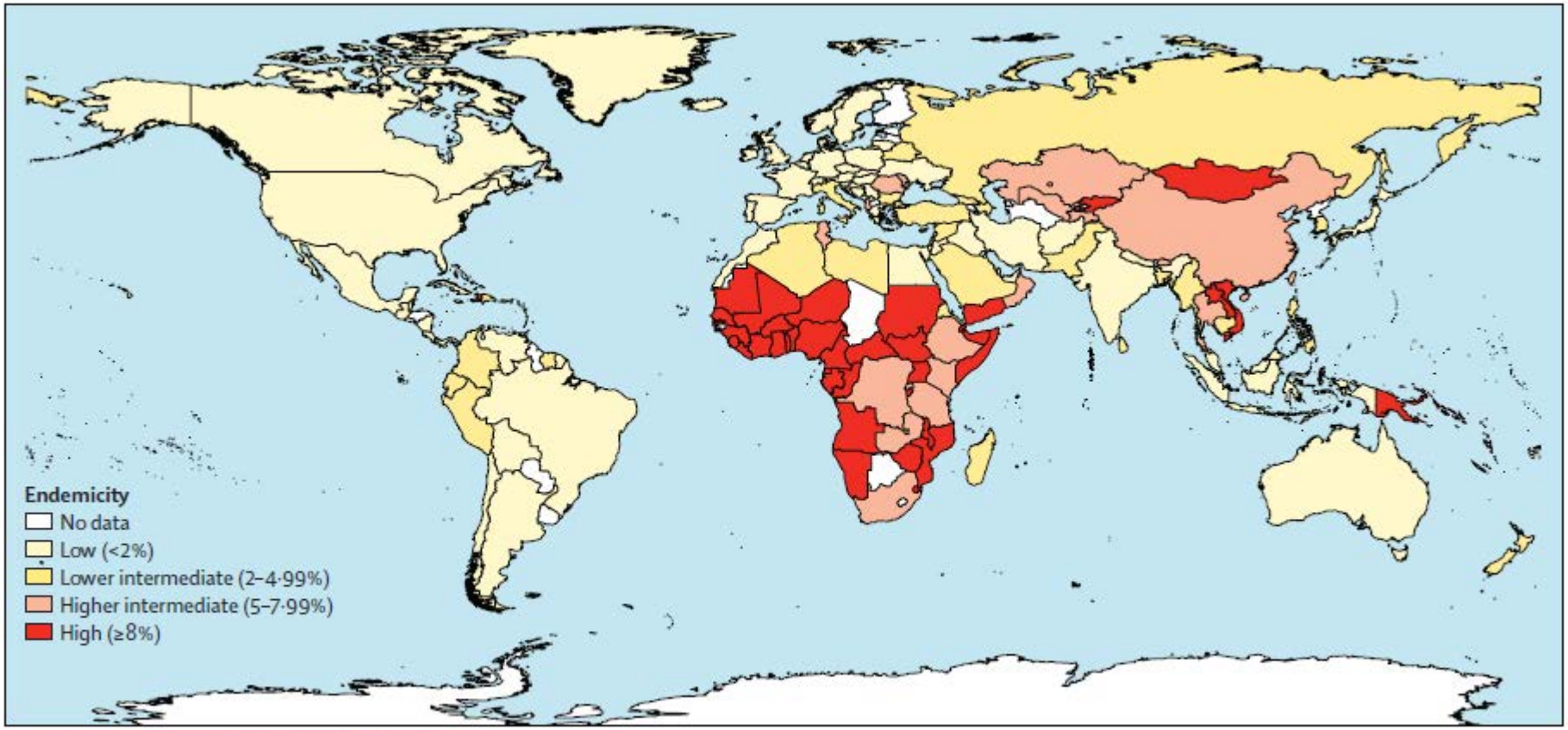
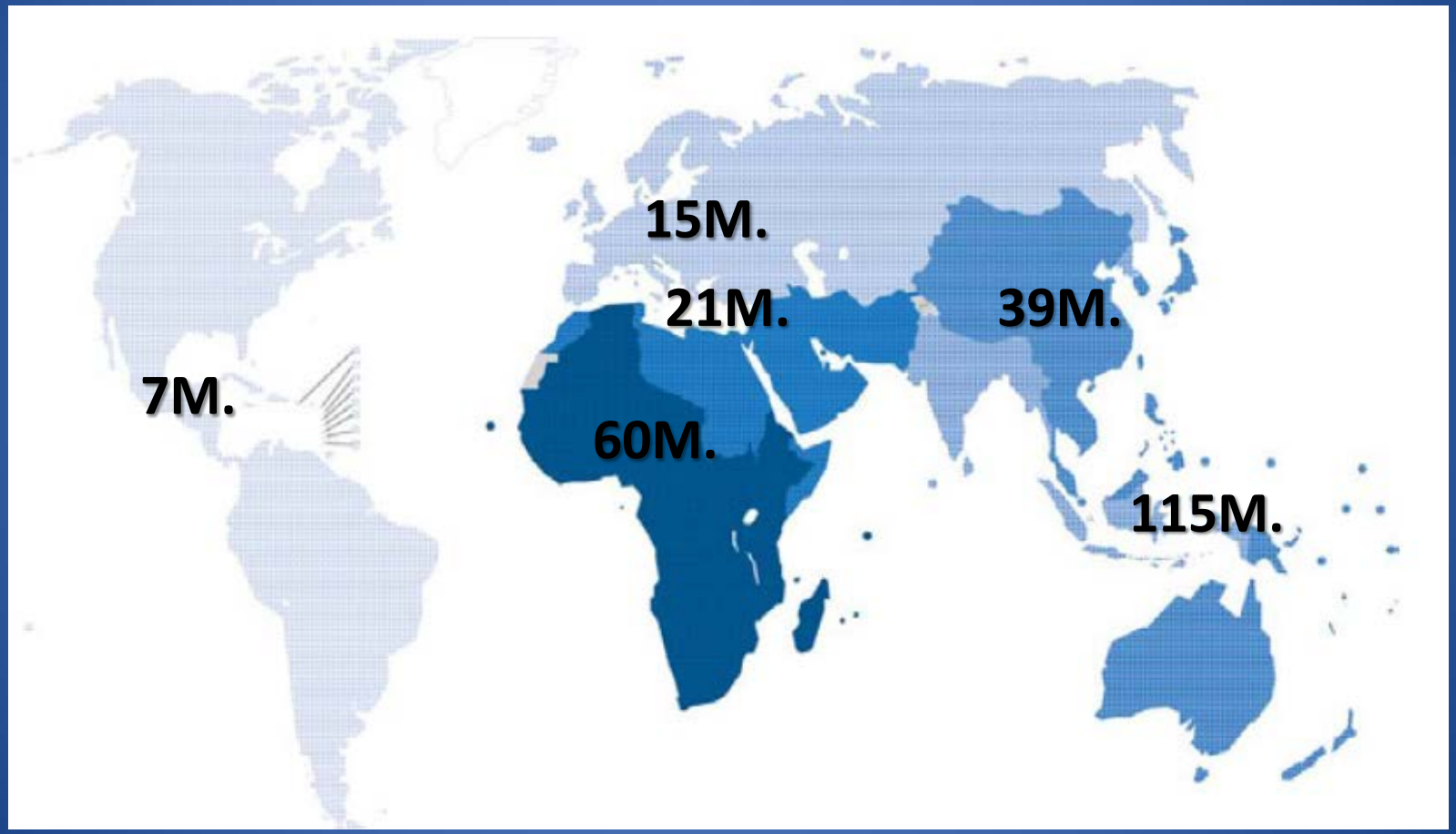


Figure 2: Global HBsAg endemicity (1957–2013)

Schweitzer, Lancet 2015

Hépatite B chronique, un assassin silencieux[1]

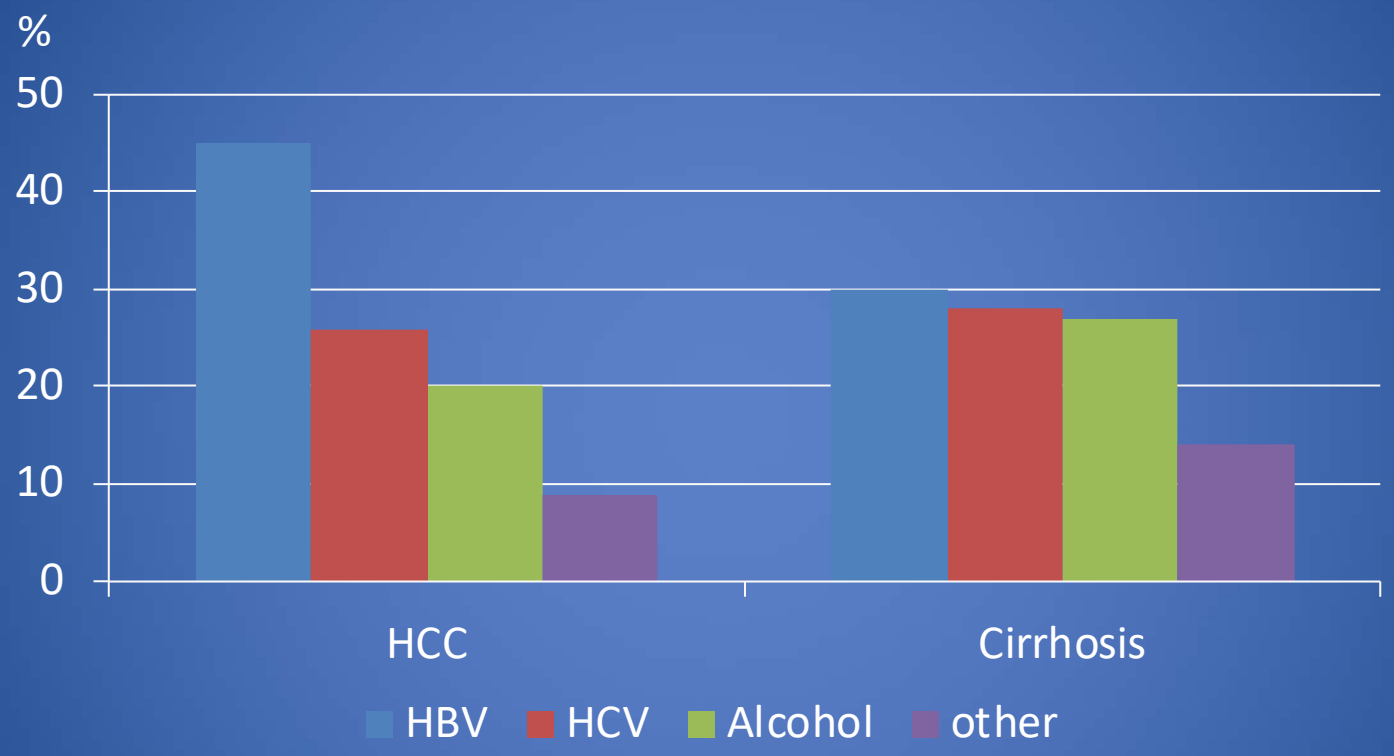


Incidence of HBV in children < 5 years

TOTAL: 257 M.

[1]Lemoine, J Hepatol 2016. [2]Global Hepatitis Report 2017

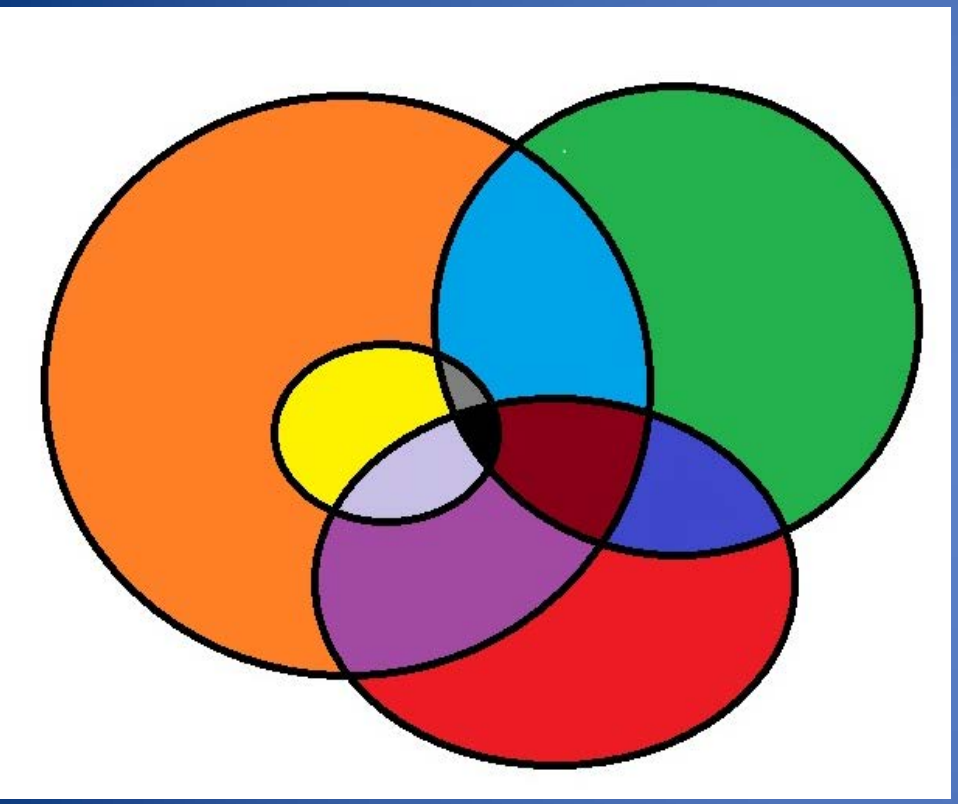
Décès par maladie hépatique



- 810,000 deaths due to HCC
- > 1 millions deaths due to cirrhosis

Cowie B, Hepatol 2013

Enjeux des infectionsmultiples

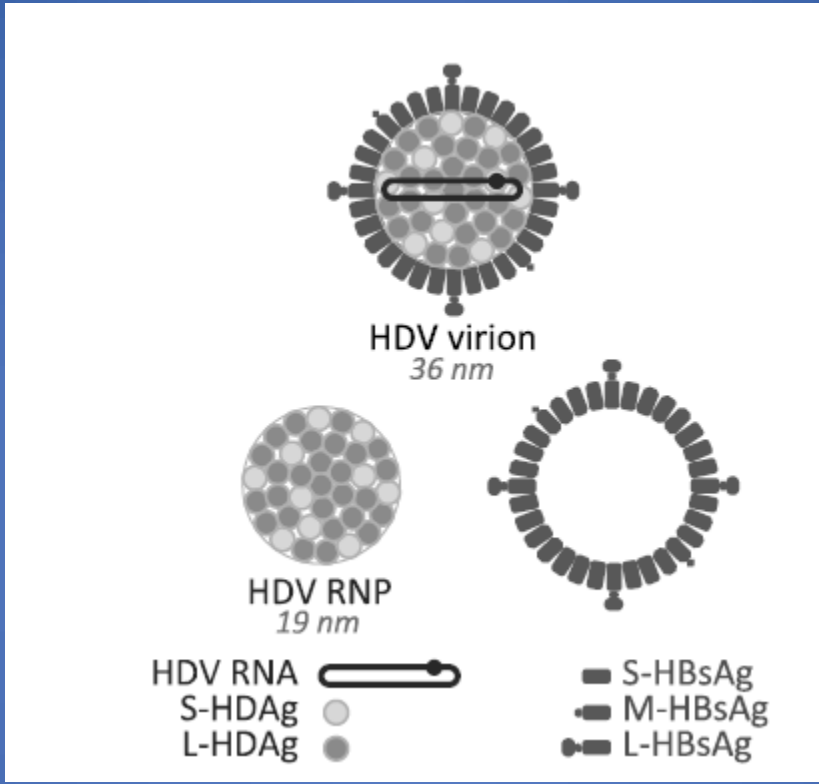


- HBV-HCV Infection : ~ 7-20 M
- HBV-HDV Infection : ~ 15 M
- HBV-HCV-HDV Infection : ~ 5M
- HIV-HBV Infection : ~ 2 - 4 M
- HIV-HCV Infection : ~ 8 M
- HIV-HBV-HDV Infection : ~ 435 000
- HIV-HBV-HCV Infection : ~ 720 000
- HIV-HBV-HCV-HDV Infection : ~ 96 000

HBV infection:	350 millions
HCV infection :	140 millions
HIV infection :	33 millions

Easterbrook P, Lancet 2016. WHO, Facts sheets, 2016

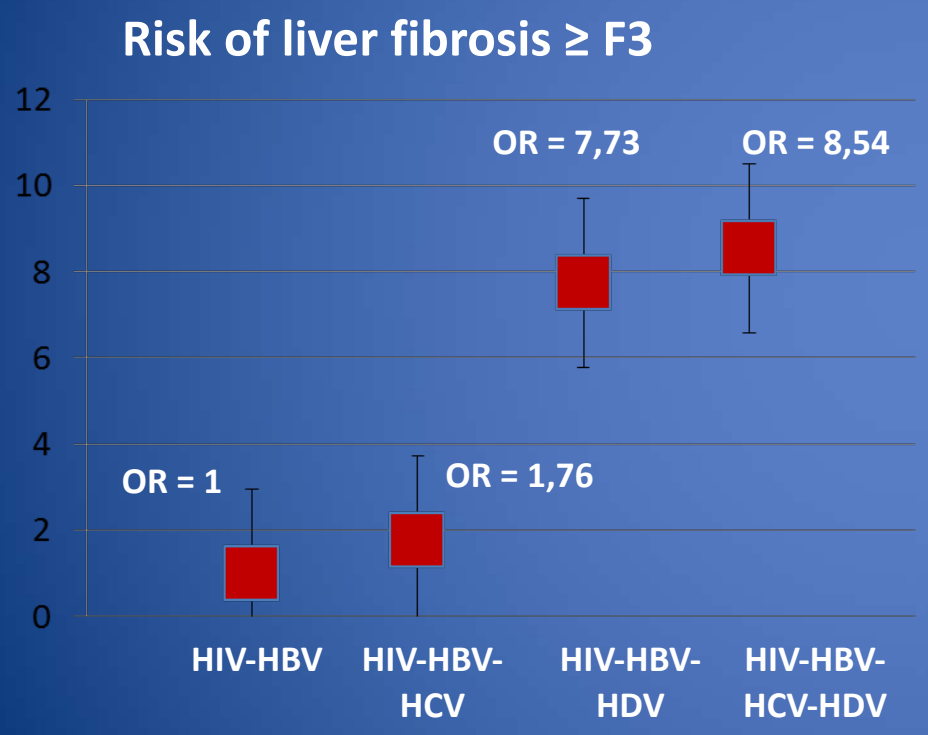
Rapide revue de l' infection Delta



- Defective virus, smallest of all mammalial virus
- High rate of Spontaneaous clearance when acquired at the same time than HBV, but high risk of fulminant hepatitis, lower rate of clearance when superinfection
- Increased risk of severe liver fibrosis and cirrhosis

Sureau, J hepatol 2016

Impact délétère de l'hépatite Delta



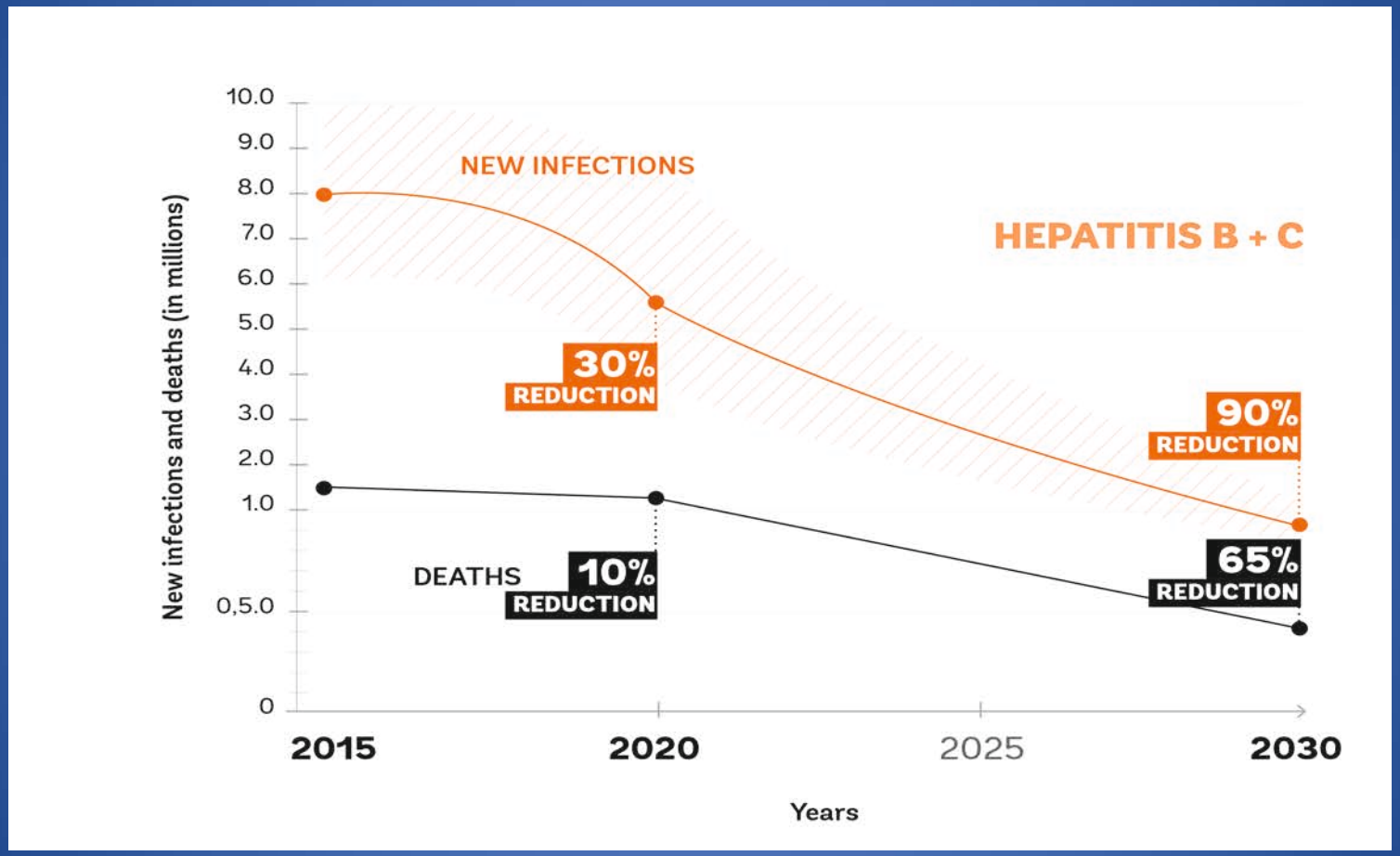
Lacombe K, et al. AIDS 2007

Predictors of clinical outcomes in HDV-infected patients, EUROSIDA

Clinical outcomes	IRR (95%CI)
Progression to death	2,23 (1,17-4,28)
Progression to liver related events	4,44 (1,46-13,55)
Progression to AIDS	1,60 (0,56-4,56)
Progression to AIDS or death	2,17 (1,22-3,87)

Soriano V, et al. AIDS 2011

Éliminer les hépatites virales d'ici 2030: un des objectifs des SDGs

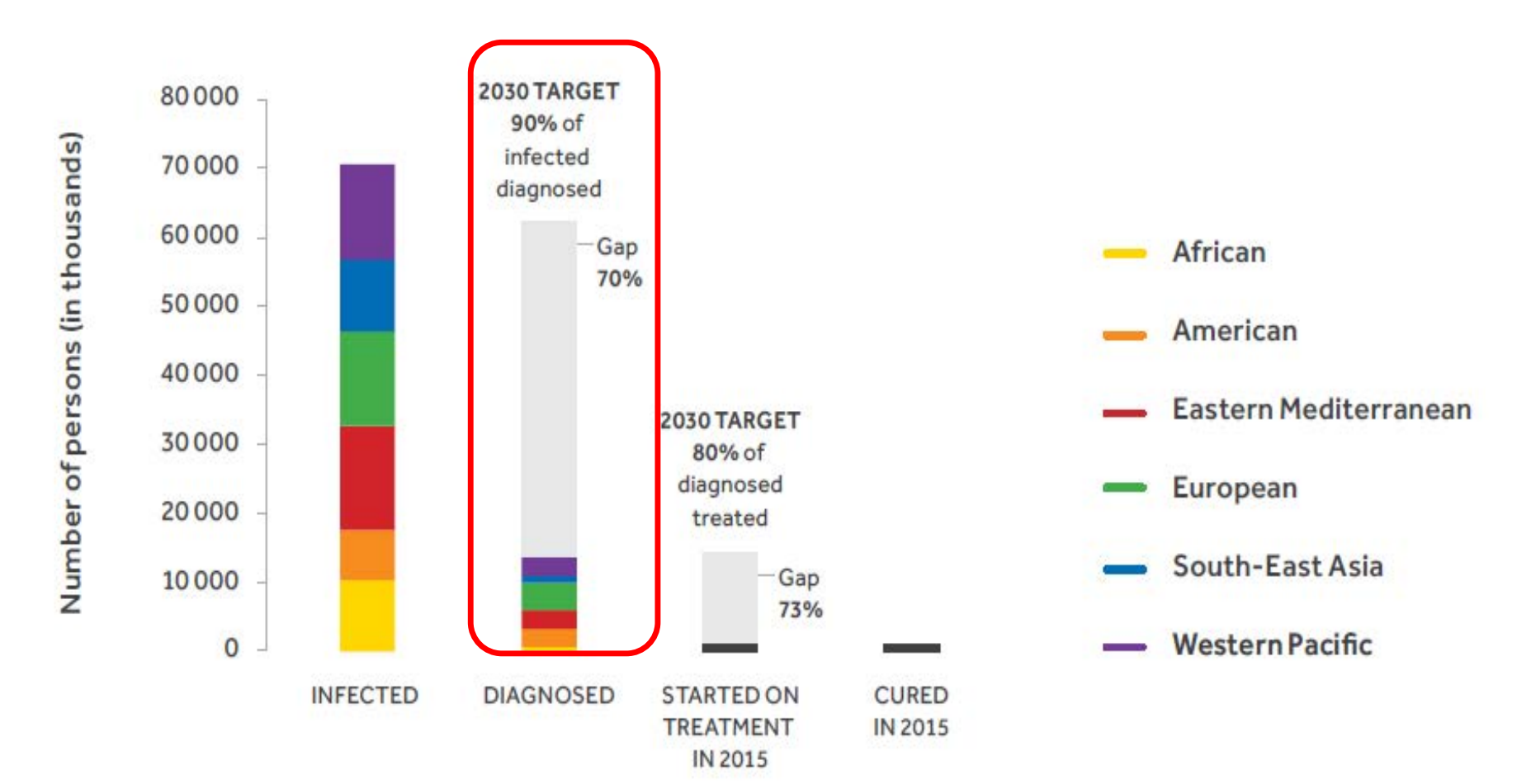


6-10 million infections (in 2015) to 900,000 infections (by 2030)

1.4 million deaths (in 2015) to under 500,000 deaths (by 2030)

Global Report on Hepatitis, WHO, 2017

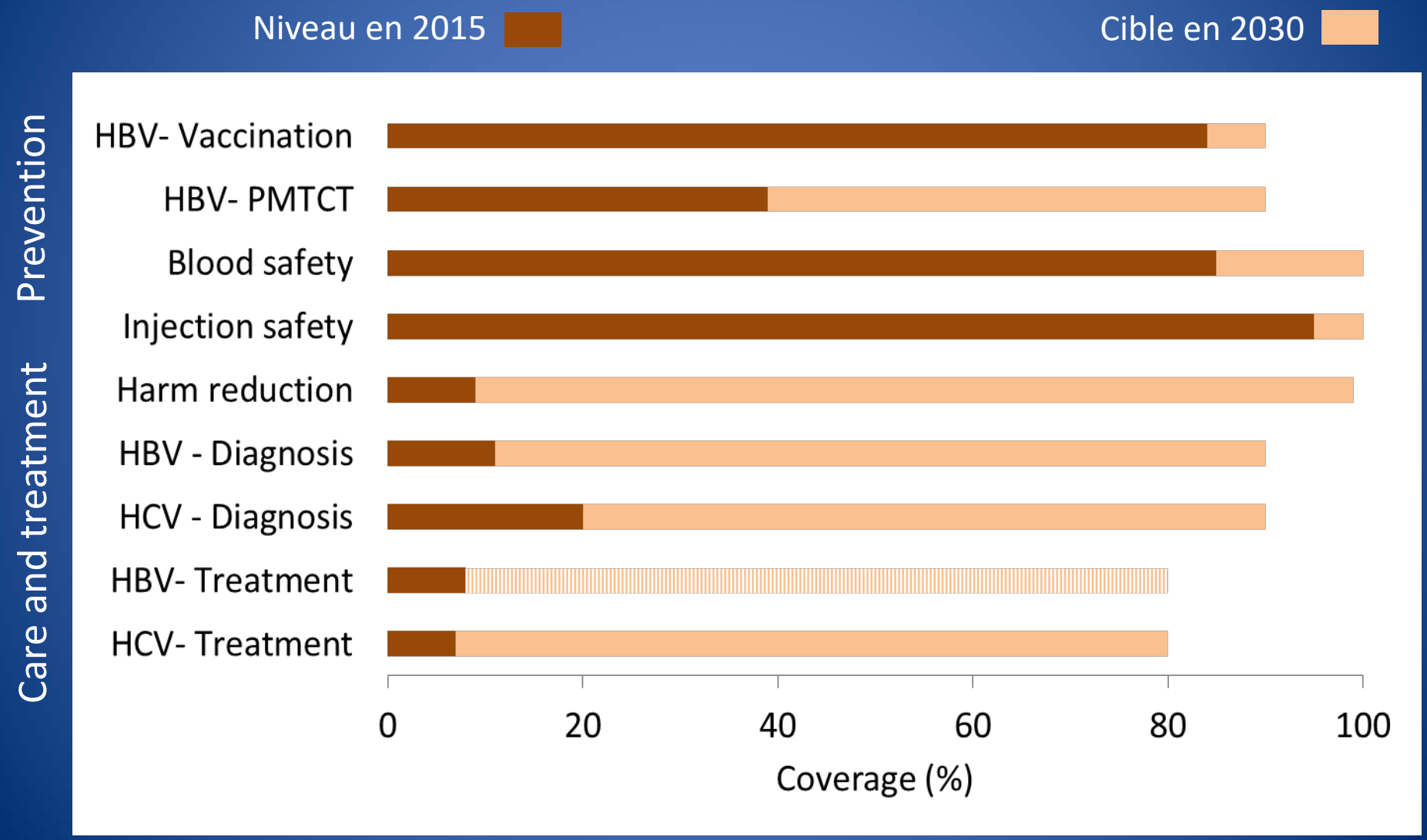
État des lieux dans le monde en 2015



Sources – WHO, work conducted by Center for Disease Analysis

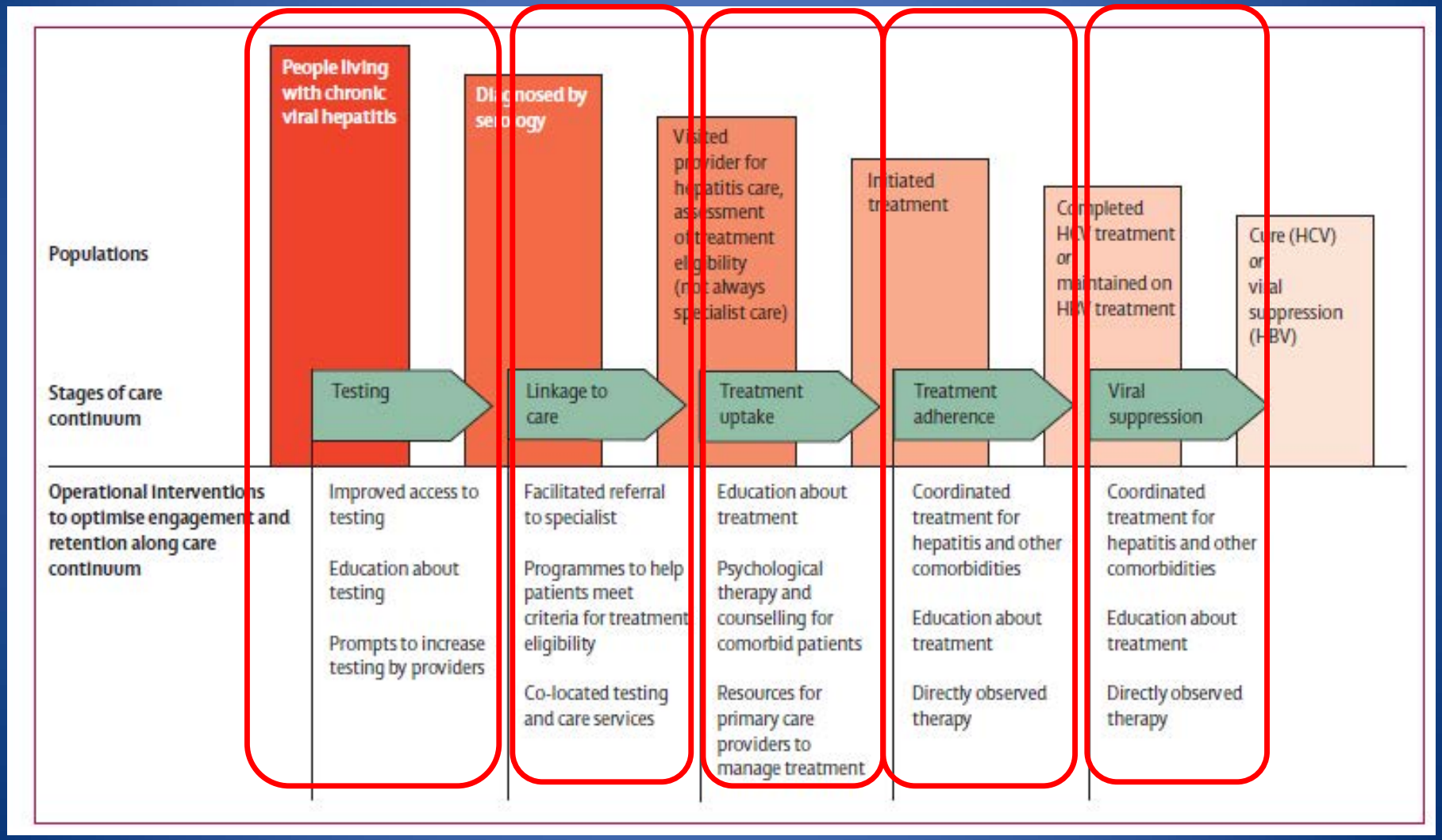
Global Report on Hepatitis, WHO, 2017

Quelles interventions pour quelles cibles ?



Global Report on Hepatitis, WHO, 2017

Csascade de soins: interventions efficaces



Zhou, Lancet Infect Dis 2016

Treatment Africa hepatitis C:
TAC research projet: un projet intrégré

ANRS 12311
CLINICAL TRIAL

DIAGNOSTIC
STRATEGIES
ANRS 12336

TAC
TREATMENT
AFRICA
hepatitis C
ANRS12311

SOCIO-BEHAVIORAL
STUDY

MORBIDITIES
(HBsAg reactivation)
ANRS 12376

COST-EFFICACY
ANRS 12342

Etape 1: des outils de dépistage et de suivi innovants pour l'Afrique Sub-Saharienne

Duchesne L et al. *Journal of the International AIDS Society* 2017, **20**:21446
http://www.jiasociety.org/index.php/jias/article/view/21446 | https://doi.org/10.7448/IAS.20.1.21446

JIAS Journal of the International AIDS Society

Research article

HCV Ag quantification as a one-step procedure in diagnosing chronic hepatitis C infection in Cameroon: the ANRS 12336 study

Léa Duchesne[1§*], Richard Njouom[2*], Frédéric Lissock[2], Gishlaine Flore Tamko-Mella[2], Sandrine Rallier[3], Lila Poiteau[3], Alexandre Soulier[3], Stéphane Chevaliez[3], Guy Vernet[2], Nicolas Rouveau[4], Jean-Michel Pawlotsky[3], Pierre-Marie Girard[1,5] and Karine Lacombe[1,5*]

[§]Corresponding author: Léa Duchesne, Inserm UMR-S1136, 27 rue Chaligny, Paris 75012, France. Tel: +33 6 71 62 66 77. (lea.duchesne@iplesp.upmc.fr)
*These authors have contributed equally to the work

Contexte

- Pays à ressources limitées: 115 millions de personnes infectées mais seulement 1% diagnostiquées (UNITAID 2013)

Méthodes de référence

- Détection des anticorps par sérologie ELISA:
  - Pas de distinction entre infection chronique, aigüe ou déjà guérie
  - Manque de sensibilité pendant la phase de séroconversion
  - Risque de faux négatifs chez les patients immunodéprimés

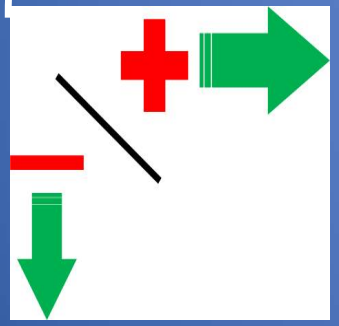
- Evaluation du niveau de réplication du virus par quantification de l'ARN du VHC (PCR)
  - Méthode fiable mais coûteuse

Concept

« multiple visits» *versus* « single-visit »

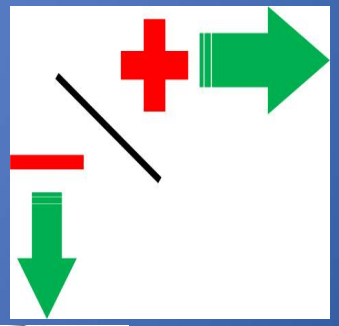
MULTIPLE-STEP ≈ MULTIPLE VISIT

Sérologie VHC



Prevention Counselling/RdR

Test de réplication Virale VHC

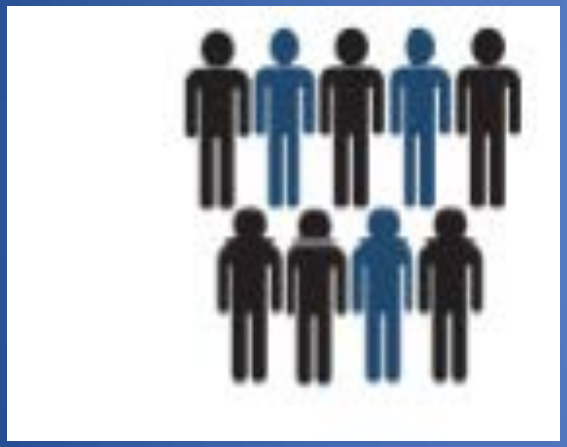


Prevention Counselling/RdR

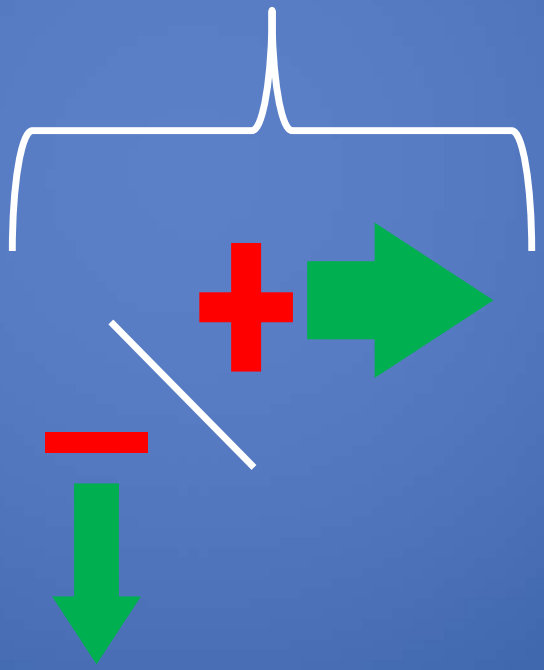
Traitement Counselling /RdR

Concept
« single-visit » *versus* « multiple visits »

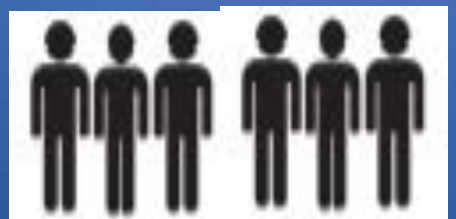
ONE-STEP ≈ SINGLE VISIT



Test de réplication virale VHC



Traitement Counselling/RdR



Prevention Counselling/RdR

Un nouvel outil de dépistage et de suivi du VHC: le cAg VHC

- Antigène core du VHC (AgC):
  - Marqueur indirect de la réplication virale, quantifiable par CMIA
  - Technique moins consommatrice en temps, argent, ressources humaines et technologiques que les techniques de référence

- Un test commercialisé: Abbott ARCHITECT HCV Ag assay
  - Très bonne sensibilité et spécificité
  - Réduction de la fenêtre sérologique
  - Problème de la limite de détection: baisse de sensibilité en-dessous de 3fmol/L, soit environ 1000 UI/mL d'ARN du VHC

- Mais études faites uniquement au Nord, sur de faibles échantillons

Objectifs TAC ANRS 12336

- Objectif principal: Evaluer les performances de la quantification de l'antigène core du VHC (AgC) comme outil de diagnostic et de suivi après traitement de l'hépatite chronique virale C en Afrique

- Objectifs secondaires:
  - Etablir le seuil de détection de quantification de l'AgC permettant d'avoir le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité du test et la quantité d'ARN du VHC correspondante
  - Etudier l'influence des covariables suivantes sur les performances diagnostiques de l'AgC: VHB, VIH, sexe, génoC

Population de l'étude pour l'analyse de performance diagnostique

Sera uniques de patients du Centre Pasteur du Cameroun de Yaoundé

Critère d'éligibilité

- VHC+:
  - Positif en anticorps anti-VHC (Ac)
  - ARN du VHC quantifiable
- VHC-:
  - Sérologie Ac anti-VHC négative
  - OU ARN du VHC indétectable
- Statut VIH connu
- Statut VHB connu
- Pas de traitement anti-VHC

Effectif

Calcul d'effectif

B=10% et α=5%

$$H_0 = \{TPF \leq 0{,}85 \; ou \; FPF \geq 0{,}05\}$$

$n_{VHC+} = 555$

$n_{VHC-} = 476$

Effectif inclus

- 548 VHC+ dont 27 VIH+ et 28 VHB+
- 476 VHC- dont 13 VIH+ et 19 VHB+

Résultats: corrélation AgC/ARN du VHC, par groupe d'infection

Figure 1a: relation entre la quantification de l'Ag core du VHC et l'ARN du VHC chez les mono-infectés

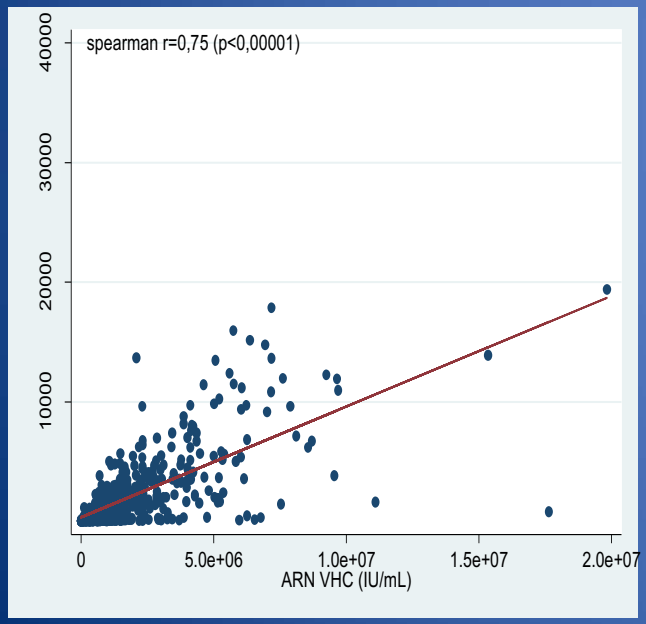


Figure 1b: Corrélation entre la quantification de l'Ag core du VHC et l'ARN du VHC chez les co-infectés VHC-VIH

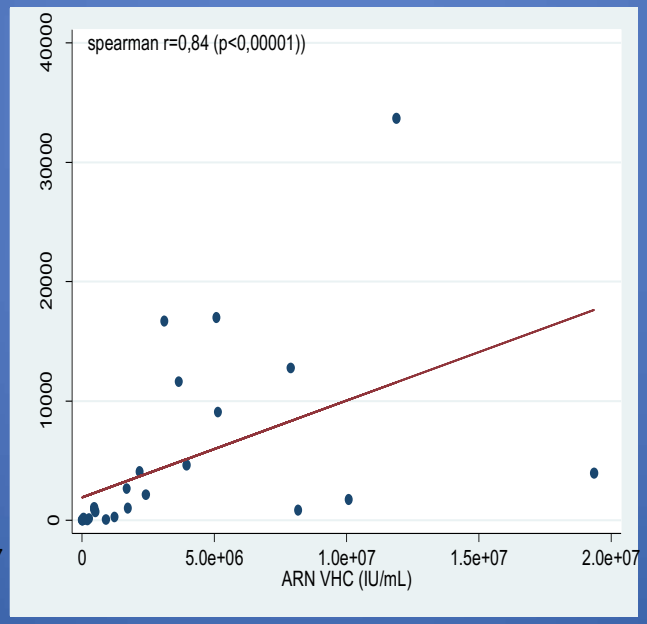
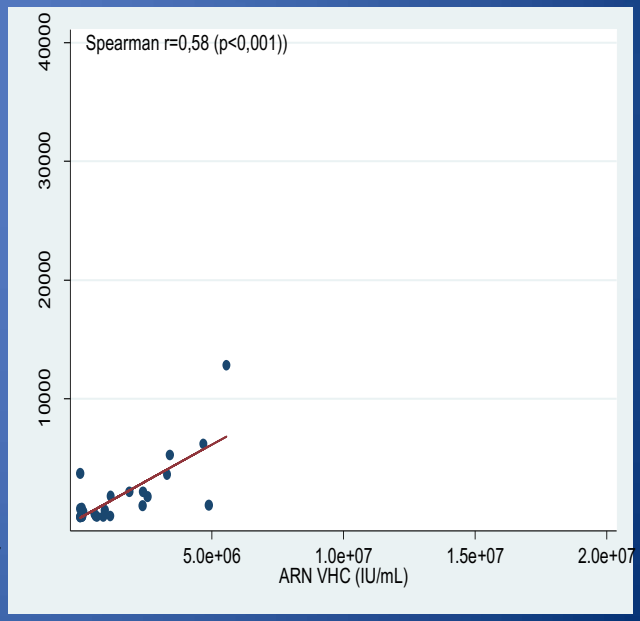


Figure 1c: Corrélation entre la quantification de l'Ag core du VHC et l'ARN du VHC chez les co-infectés VHC-VHB



Résultats: performances globales de l'AgC dans le dépistage de l'hépatite C chronique

	n	Se	Spe	VPP	VPN	AUC	LR+	LR-
Mono	937	95.7	98.8	98.9	95.4	0.9892	79.8	0.044
VIH	40	100	84.6	93.1	100	0.9886	6.5	0
VHB	47	96.4	84.2	90.0	94.12	0.9530	6.1	0.043

Schéma d'étude pour l'analyse de performance de prédiction de guérison

TAC trial[1]: 120 patients from Cameroon, Ivory Coast, Senegal

- HCV infection, no decompensated cirrhosis, +/- HIV and no prior HCV treatment
- Genotypes 1-4 : sofosbuvir + ledipasvir / genotype 2 : sofosbuvir + ribavirin
- Trial period: 2015 - 2017

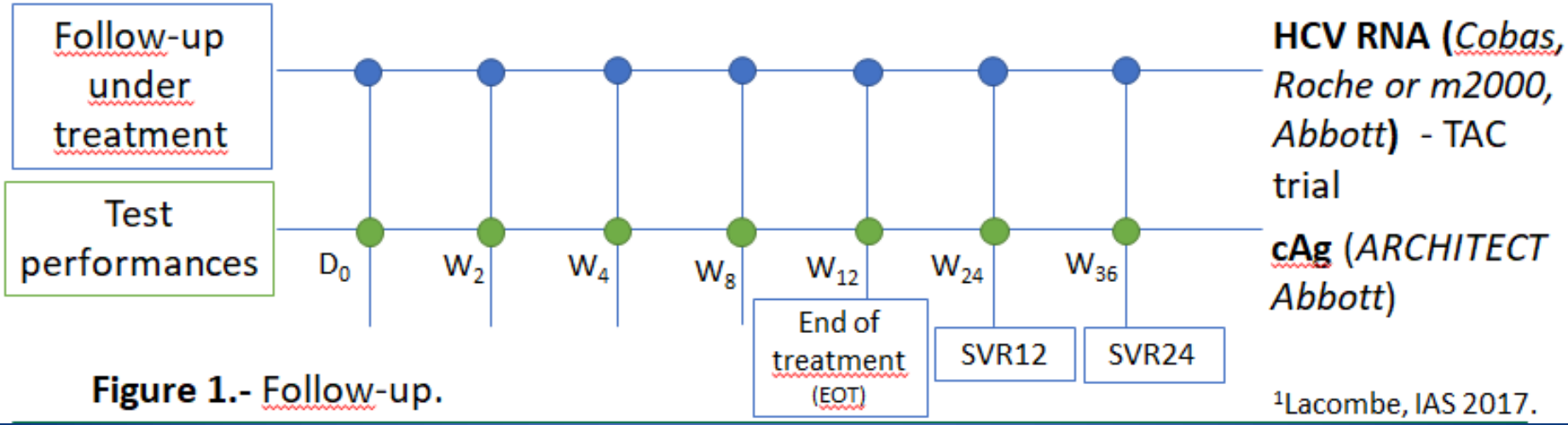


Figure 1.- Follow-up.

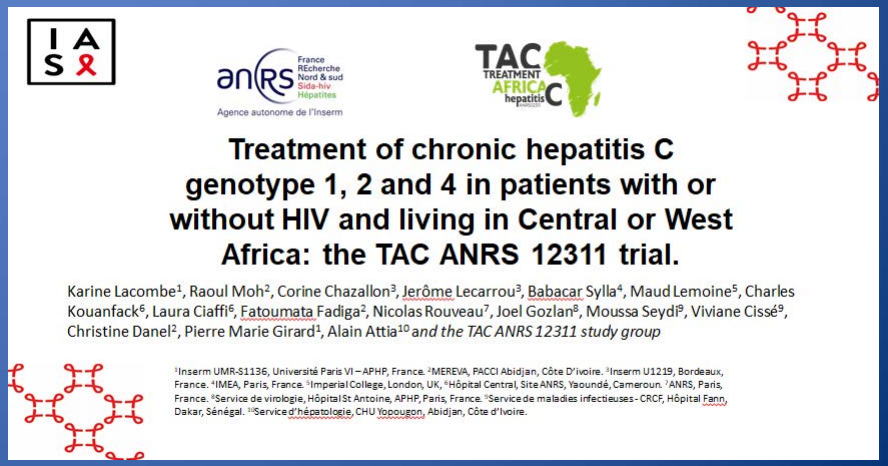
[1]Lacombe, IAS 2017.

Performance du cAg comme outil diagnostique de guérison du VHC

Week	Sensitivity (%)	Specificity (%)
w0, n=118	100	-
w2, n=116	15 (6.74-27.6)	96.83 (89-99.61)
w4, n=117	10.71 (2.27-28.2)	94.38 (87.4-98.2)
w8, n=118	16.67 (2.1-48.4)	98.11 (93.4-99.8)
EOT, n=111	33.33 (4.33-77.7)	99.05 (94.8-100)
SVR12, n=120	**100 (75.3-100)**	**100 (96.6-100)**
SVR24, n=118	**100 (75.3-100)**	**100 (96.6-100)**

10% discordant: RNA levels lower ($p<0.0001$) in FN / TP samples.

Etape 2: des traitements efficaces et bien tolérés en Afrique Sub-Saharienne



Treatment of chronic hepatitis C genotype 1, 2 and 4 in patients with or without HIV and living in Central or West Africa: the TAC ANRS 12311 trial.

Karine Lacombe[1], Raoul Moh[2], Corine Chazallon[3], Jerôme Lecarrou[3], Babacar Sylla[4], Maud Lemoine[5], Charles Kouanfack[6], Laura Ciaffi[6], Fatoumata Fadiga[2], Nicolas Rouveau[7], Joel Gozlan[8], Moussa Seydi[9], Viviane Cissé[9], Christine Danel[2], Pierre Marie Girard[1], Alain Attia[10] *and the TAC ANRS 12311 study group*

[1]Inserm UMR-S1136, Université Paris VI – APHP, France. [2]MEREVA, PACCI Abidjan, Côte D'ivoire. [3]Inserm U1219, Bordeaux, France. [4]IMEA, Paris, France. [5]Imperial College, London, UK, [6]Hôpital Central, Site ANRS, Yaoundé, Cameroun. [7]ANRS, Paris, France. [8]Service de virologie, Hôpital St Antoine, APHP, Paris, France. [9]Service de maladies infectieuses - CRCF, Hôpital Fann, Dakar, Sénégal. [10]Service d'hépatologie, CHU Yopougon, Abidjan, Côte d'Ivoire.

Objectives ANRS12311

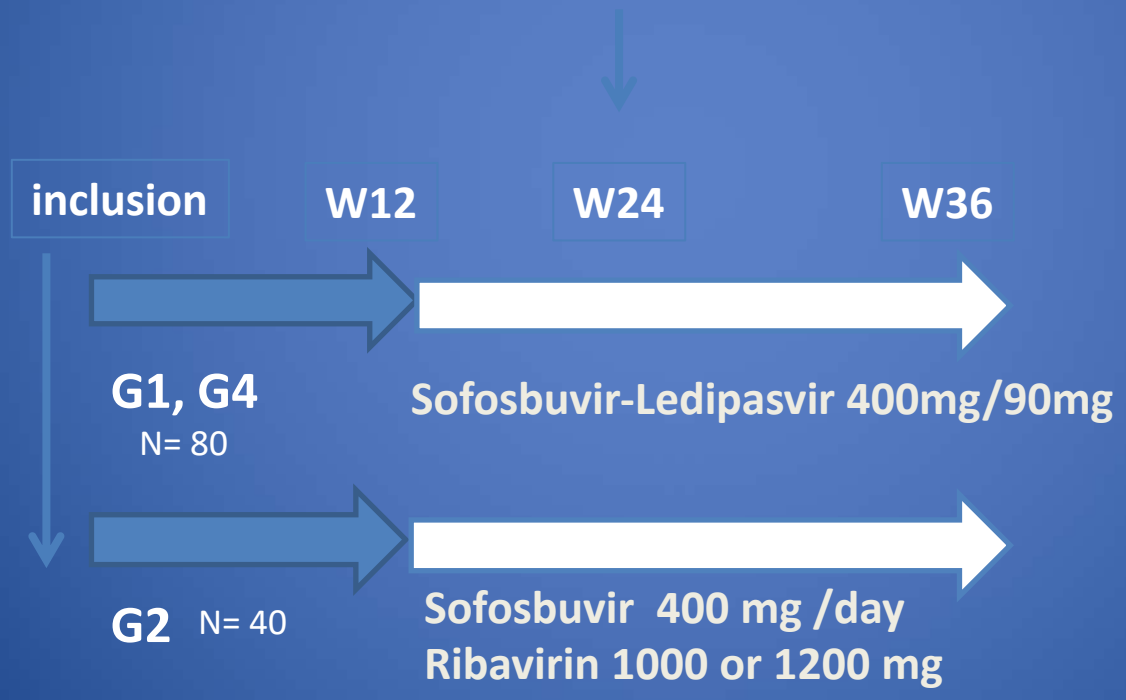
- **Main objective:** Evaluate the efficacy (sustained virological response 12 weeks after end of treatment) of 12-week course of an interferon-free regimen containing sofosbuvir and weight-based ribavirin (genotype 2), sofosbuvir and ledipasvir (genotype 1 and 4) in treatment naïve patients infected with HCV genotype 1,2 or 4 in West and Central Africa (Senegal, Cameroon, Côte d'Ivoire)

- **Secondary objectives:**
  - Clinical and biochemical tolerability and safety
  - On treatment - HCV kinetics and analyse its determinants
  - Sustained virological response 24 weeks after end of treatment (SVR24)

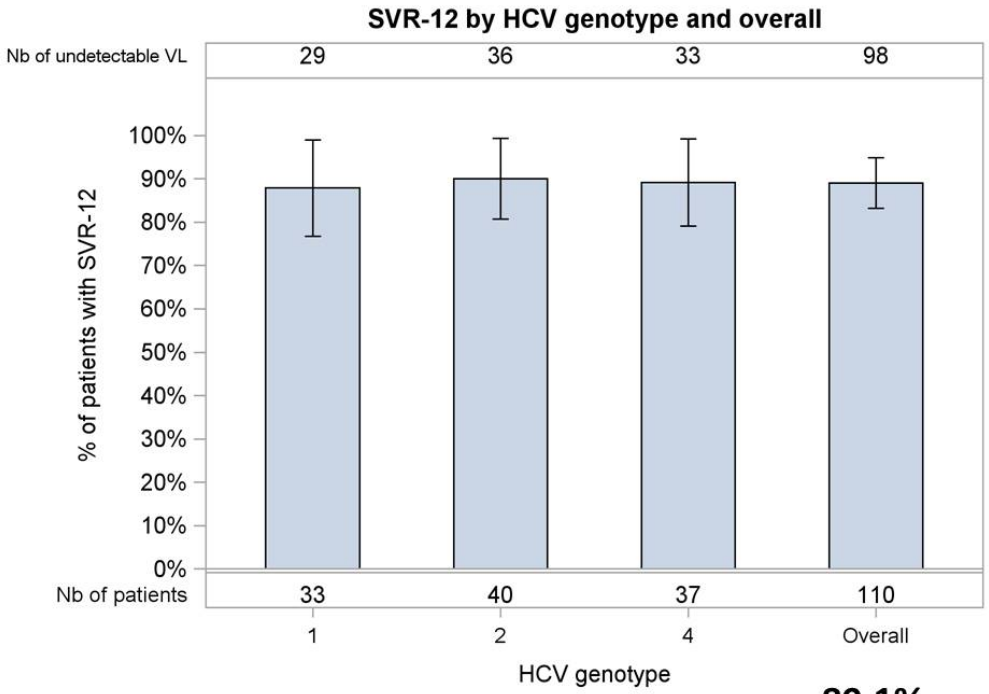
Schéma d'étude

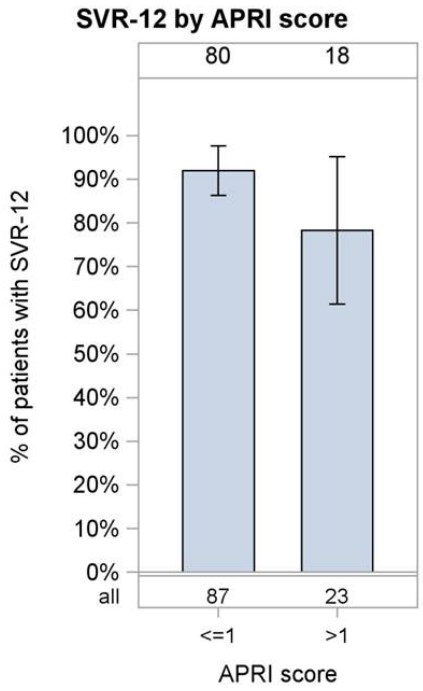
Primary endpoint:
SVR 12

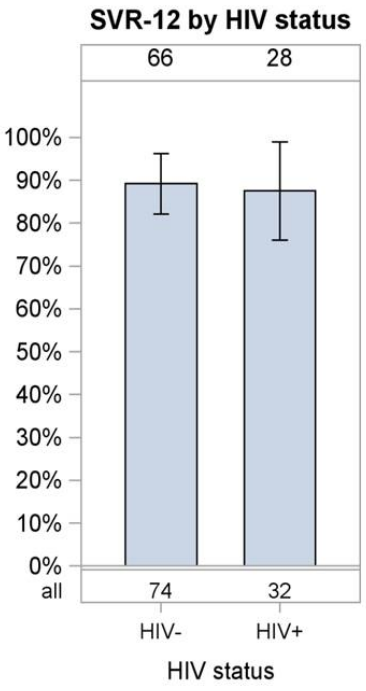
Secondary endpoints
HIV, HCV kinetics, tolerability



Résultats principaux







87,9%
[77.6 - 99.0]

90.0%
[80.7 – 99.3]

89.2%
[79.2 – 99.2]

89.1%
[83.3 – 94.2]

Principes du traitement du VHC

- Confirmation ARN-VHC / cAgVHC > seuil de détection
- Élimination de la présence d'une cirrhose
- Recherche co-infection VIH ou VHB (AgHBs+)
- NFS/plaquettes, fonction rénale + fonction hépatique

➔Introduction traitement pangénotypique (plus besoin de de génotypage!) pour traitement de 8 à 12 semaines

➔ cirrhose un jour = cirrhose toujours = surveiller l'apparition de CHC / semestre (échographie)

Associations thérapeutiques actuelles

Inhibiteurs de protéase

(GrazoPREVIR)
GlecaPREVIR
VoxilaPREVIR

Inhibiteurs de NS5B

SofosBUVIR

Inhibiteurs de NS5A

(DaclatASVIR
LedipASVIR
ElbASVIR)
PibrentASVIR
VelpatASVIR

Étape 4: dépister et guérir l'hépatite C Afrique Sub-Saharienne est coût-efficace

AFRAVIH 2018

9e Conférence Internationale Francophone

VIH/HEPATITES

Du 4 au 7 avril 2018

Bordeaux • Palais des Congrès

Bénéfices à long terme, coût et coût-efficacité d'une stratégie thérapeutique à base de Sofosbuvir pour le traitement de l'hépatite c en Afrique Centrale et de l'Ouest (ANRS 12342)

M. BAUDOIN [1,2], M. NISHIMWE [1,2], M. ESI WOODE [3], G. MARADAN [1,2], M. LEMOINE [4], B. SYLLA [5], C. KOUANFACK [6], P. CARRIERI [1,2], N. ROUVEAU [7], R. MOH [8], M. SEYDI [9], A. ATTIA [10], K. LACOMBE [11], S. BOYER [1] et le groupe d'étude TAC-ECO ANRS 12342.

[1]Aix Marseille Univ, INSERM, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, Marseille, France.
[2]ORS PACA, Observatoire Régional de la Santé Provence-Alpes-Côte d'Azur, F-13006, Marseille, France.
[3]Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, UK.
[4]Imperial College, London, UK.
[5]IMEA, Paris, France.
[6] Faculté de médecine et des sciences Pharmaceutiques, Université de Dschang, Cameroun.
[7]ANRS, Paris, France.
[8]MERVA, PACO Abidjan, Côte d'Ivoire.
[9]CHU Fann, Service des Maladies Infectieuses, Dakar, Sénégal.
[10]Service d'hépatologie, CHU Yopougon, Abidjan, Côte d'Ivoire.
[11]INSERM UMR-S1136, Sorbonne Université, France.

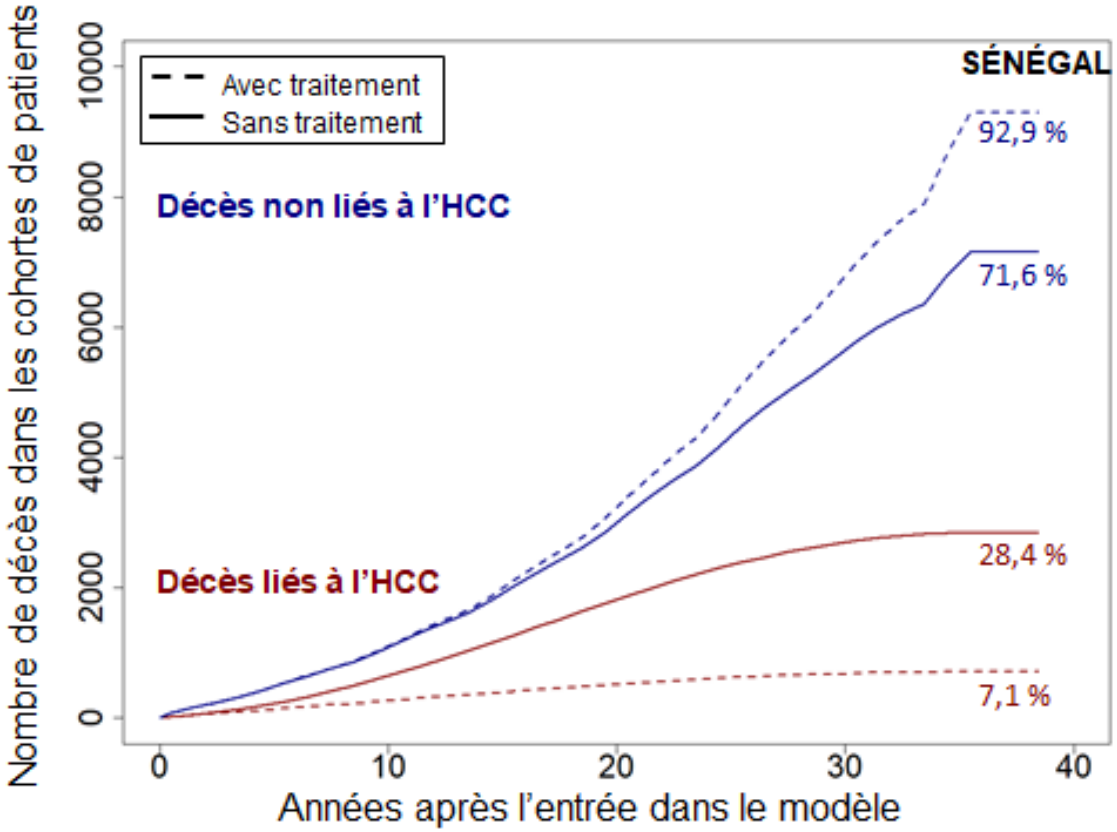
Objectifs

Objectif principal : Evaluer le coût-efficacité d'une stratégie de traitement de l'Hépatite C Chronique **à base de Sofosbuvir** au Sénégal, Côte d'Ivoire et Cameroun.

Objectifs spécifiques :

- Estimer les bénéfices cliniques obtenus par la stratégie de traitement sur le long terme (par rapport à la situation sans traitement).
- Estimer le coût additionnel de la stratégie de traitement sur le long terme (par rapport à la situation sans traitement).
- **Estimer les prix seuils du traitement, c'est-à-dire les prix à partir desquels la stratégie de traitement devient coût-efficace dans les pays d'étude.**

Résultats: Mortalité



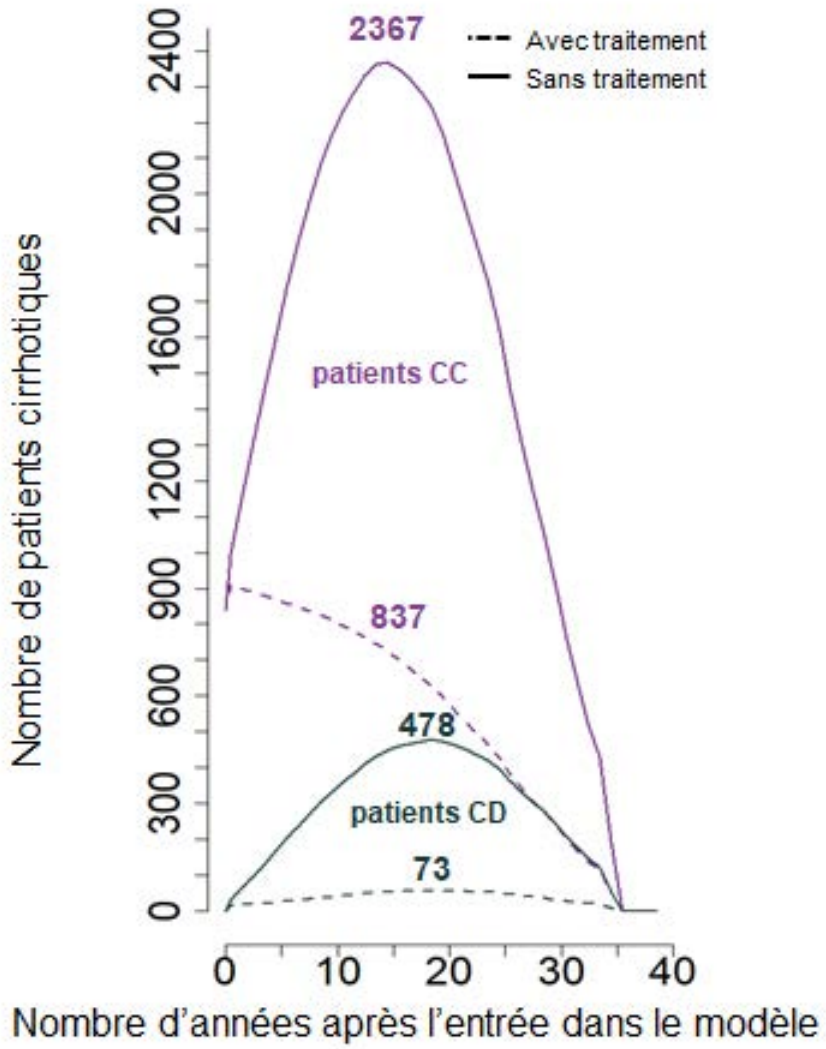
Le traitement **évite 2134**, **1717** et **1966 décès liés à l'HCC** au Sénégal, Côte d'Ivoire et Cameroun.

2,3 Année de Vie par patient sont **Gagnée** (AVG) avec le traitement au Sénégal, **1,7** en Côte d'Ivoire et **2,1** au Cameroun.

L'**espérance de vie** des patients traités est **comparable** à celle en population générale, estimée par l'OMS.

Résultats: Morbibité

Figure 3 : Evolution du nombre de patients cirrhotiques sur la durée de vie (cohorte = 10 000 **patients mono-infectés, Sénégal**)



- après 15 ans : 9% (837) des patients en vie sont au stade de CC contre 30% (2367) sans traitement
- après 20 ans : moins de 1% (73) des patients en vie sont au stade de CD contre 8% (478) sans traitement

⇒ Avec le traitement, **réduction par env. 3 du nombre de patients avec CC et par env. 6,5 du nombre de patients avec CD** en raison de l'absence de progression de la fibrose chez les patients guéris.

Résultat: coût et coût-efficacité

Tableau 1 : Efficacité incrémentale, coûts incrémentaux et coût-efficacité des traitements à base de Sofosbuvir au Sénégal, Côte d'Ivoire et Cameroun (cohorte = 10 000 patients mono-infectés)

	Sénégal	Côte d'Ivoire	Cameroun
Différence moyenne des QALYs [IC 95%], par patient	1,6 [0,8 – 2,5]	1,4 [0,7 – 2,1]	1,5 [0,8 – 2,3]
Différence moyenne [IC 95%] des coûts (€), par patient	773,5 [589,6 – 883,0]	990,5 [820,7 – 1059,6]	1075,2 [942,3 – 1219,4]
ICER (Ratio Incrémental de Coût Efficacité) [IC 95%] (€/QALY)	**472,6 [274,6 – 1058,0]**	**717,4 [434,5 – 1469,3]**	**703,7 [448,9 – 1497,1]**

- Au seuil de 3 fois le PIB / tête (2416,8; 3850,3; 2604,8) : probabilité d'être coût-efficace **> 99,9% dans les trois pays**
- Au seuil d'une fois le PIB / tête (805,6; 1283,4; 868,3) : probabilité d'être coût-efficace = **87,8 % au Sénégal, 94,7 % en Côté d'Ivoire et 61,6 % au Cameroun**
- Prix seuils du traitement (12 semaines) en dessous desquels la stratégie est **très coût-efficace** (certitude de 95%) : **963 € au Sénégal, 948 € en Côte d'Ivoire et 744 € au Cameroun**

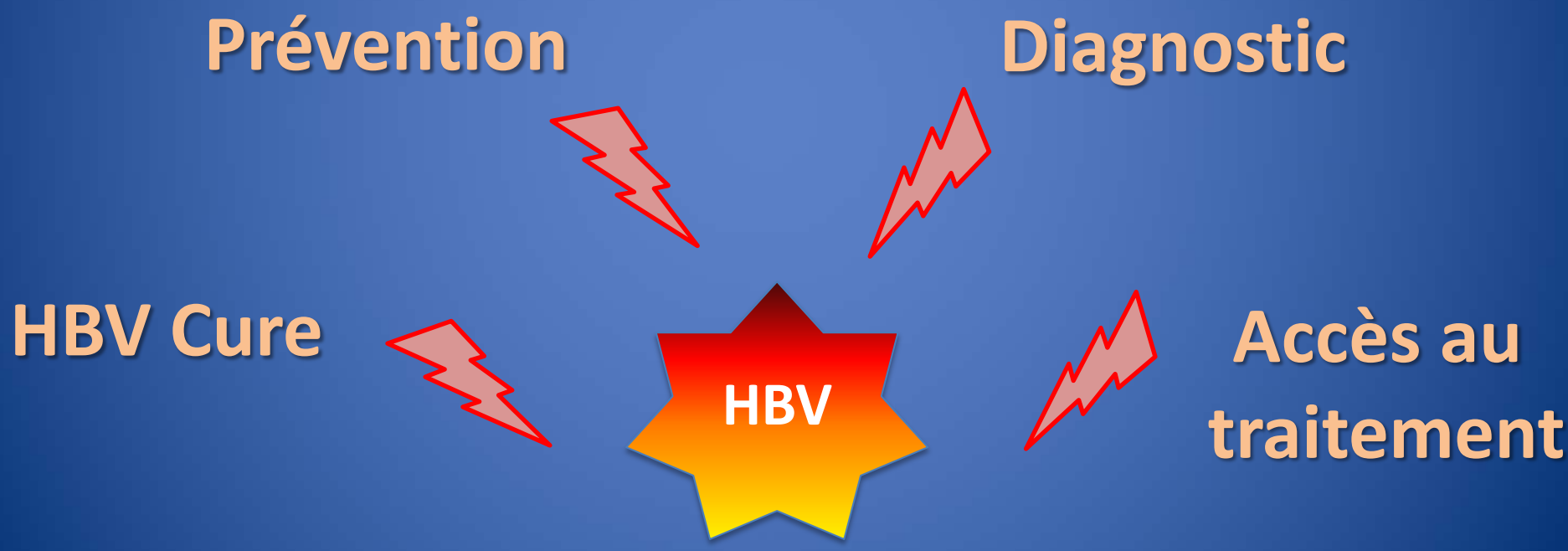
En conclusion pour l'élimination du VHC

- Afrique Sub-saharienne = région à forte endémie d'hépatite C chronique avec une épidémie active (émergence de l'usage de drogues)
- Dépistage: clé de voute du lien aux soins dans un contexte où les solutions thérapeutiques existent pour le VHC
- Des outils biologiques innovants peuvent faciliter le dépistage et le suivi sous traitement
- Dépistage et traitement ont un impact en terme de morbi-mortalité et sont très coût-efficaces

➔ Plaidoyer pour faciliter l'accès au dépistage et au traitement du VHC dans les pays du Sud (gouvernements, organismes internationaux)

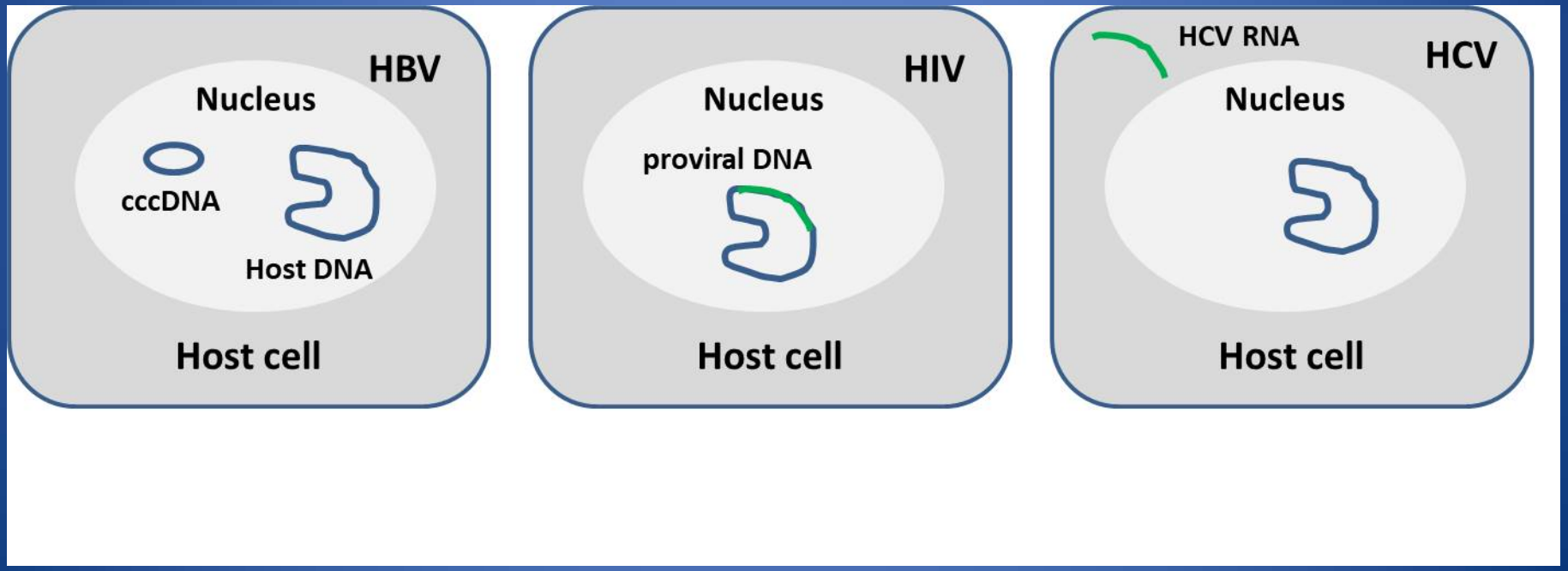
Outils pour l'élimination du VHB

Sans implementation d'outils efficaces,entre 2015 et 2030[1]
63 millions de nouveaux cas de VHB
17 millions de décès liés au VHB



Nagayam, Lancet Glob Health 2016

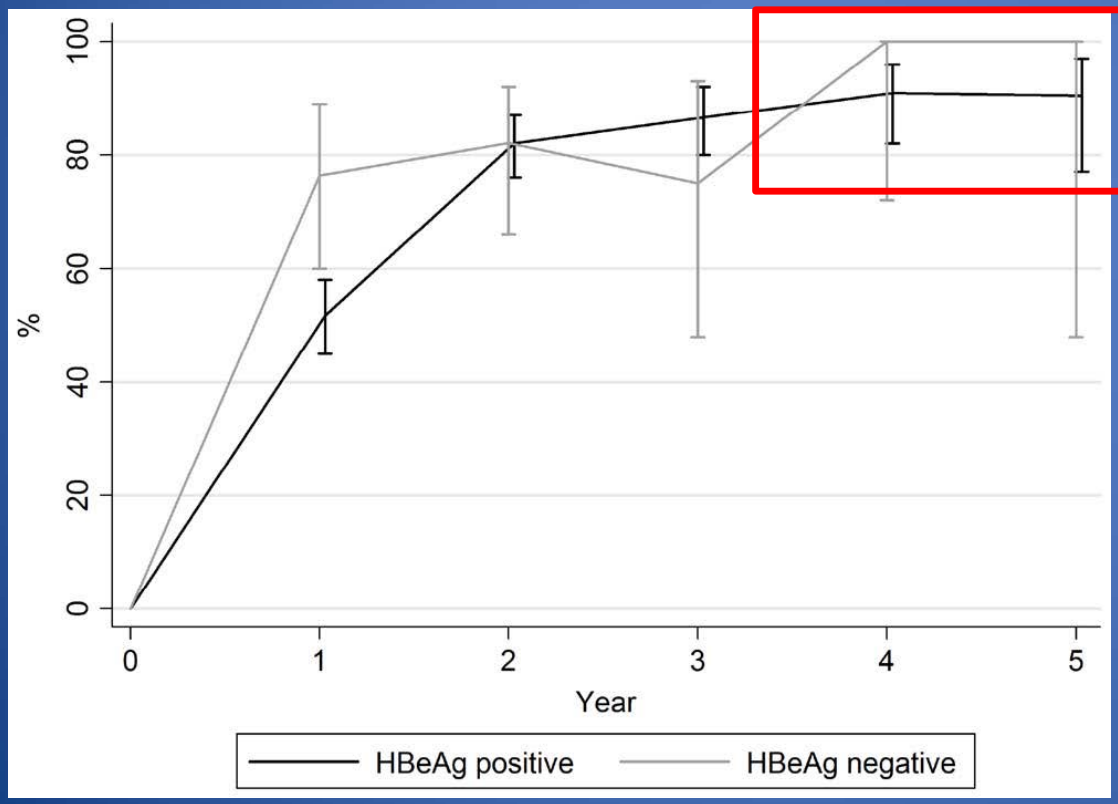
L'élimination du VHB est-elle virologiquement possible ?



[1]Thomas XV. PlosOne 2012.

Efficacité très importante des antiviraux actuels

- Exemple of HIV-HBV coinfection: Meta-analysis on 23 papers including cohorts and clinical trials, n=516 on TDF



A small % continues to have detectable HBV-DNA after extended therapy

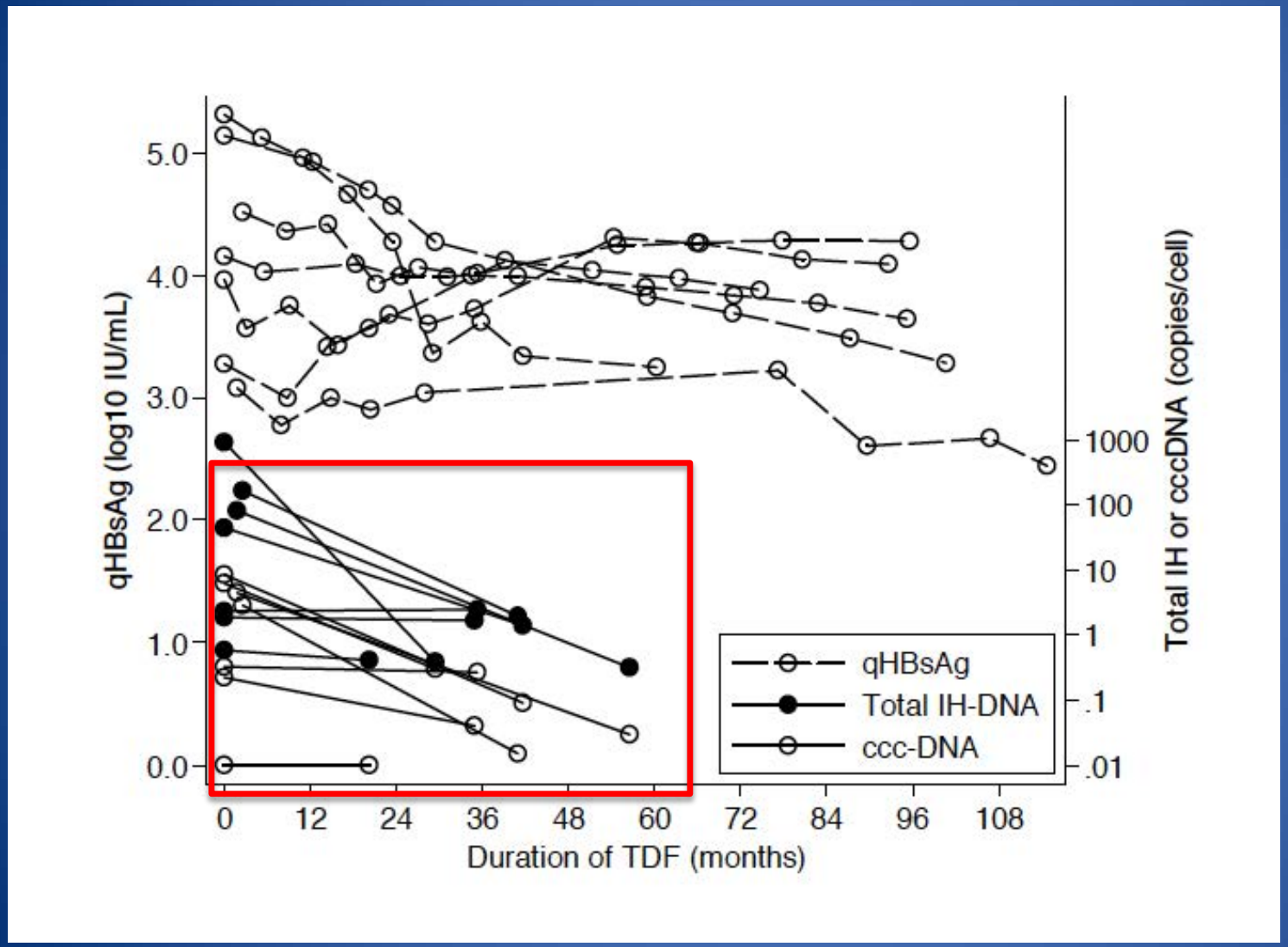
Price H et al., PLoS One 2013

Rappel sur le traitement antiviral B

- Deux analogues nucléos(t)idiques:
  - Entecavir 0,5mg/j (1mg/j si exposition antérieure à la lamivudine)
  - Tenofovir 300mg/j

- Peg-Interferon α2a 180mg/j
  - ALAT élevé
  - AgHBe -
  - ADN-VHB bas
  - (génotype A)
  - Âge < 40 ans

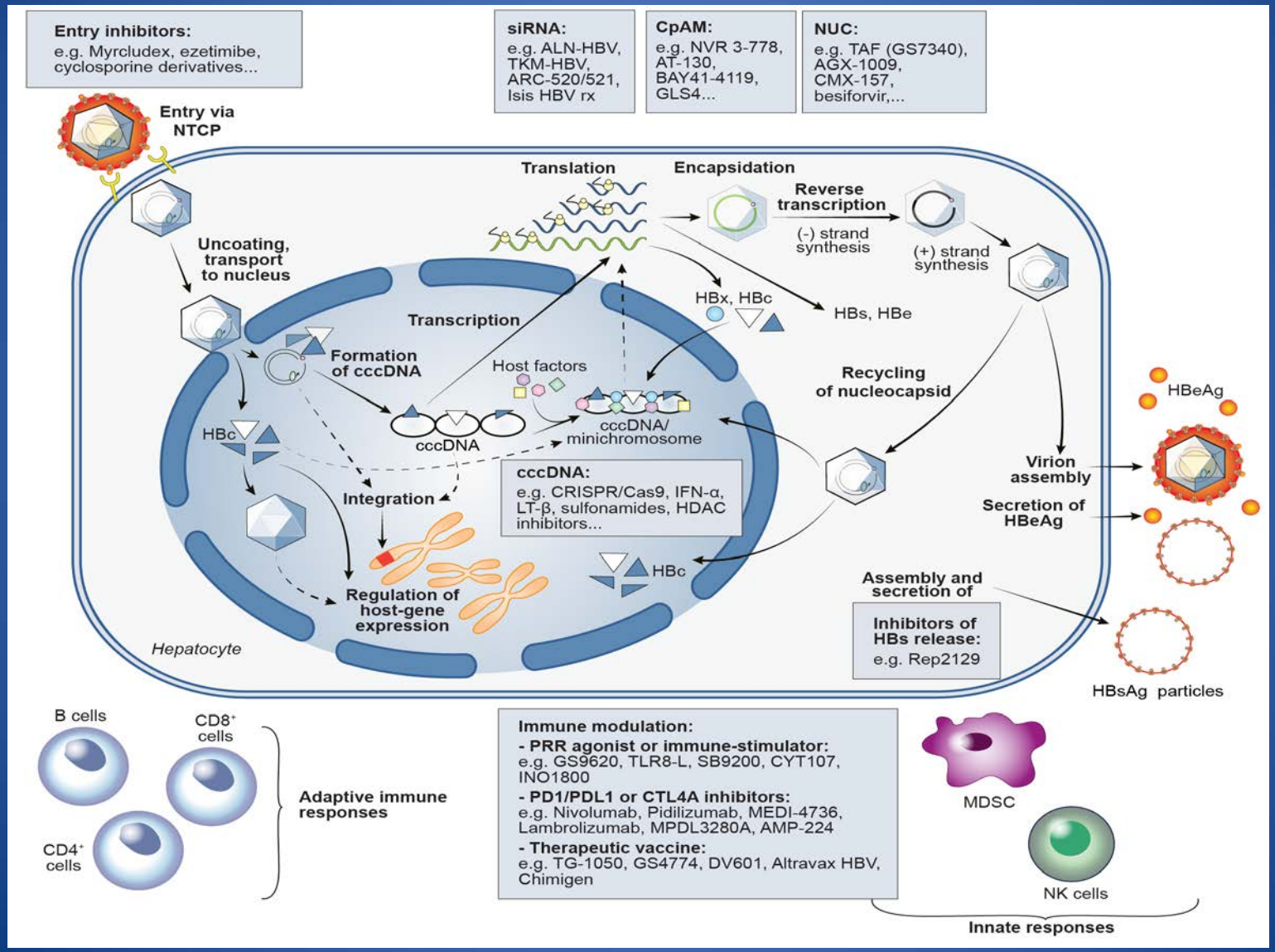
Mais pas de cure fonctionnelle



New round of infection and/or replenishment of the cccDNA pool occur despite « viral suppression »

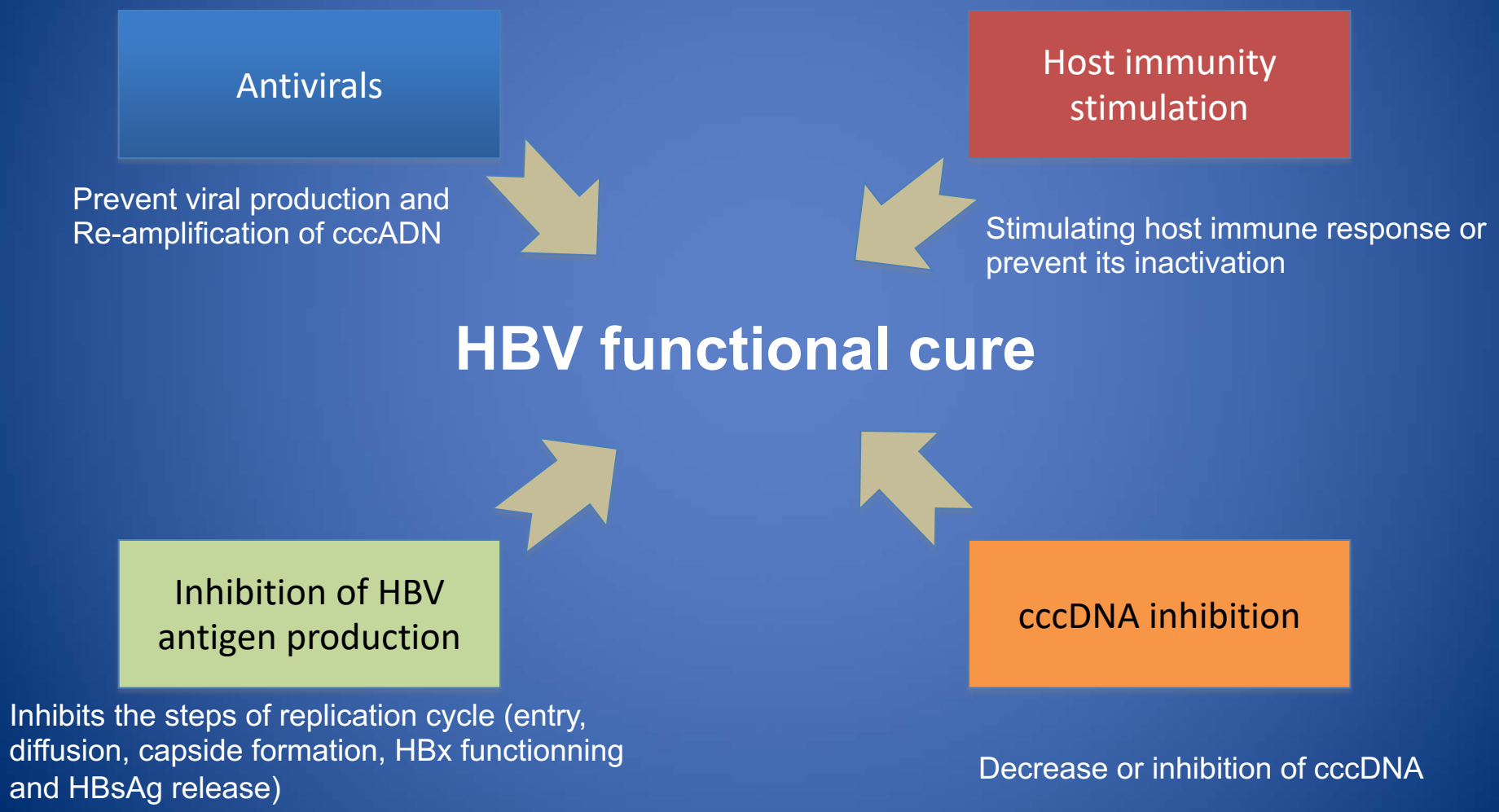
Boyd, J Hepatol 2016

Multiples cibles thérapeutiques

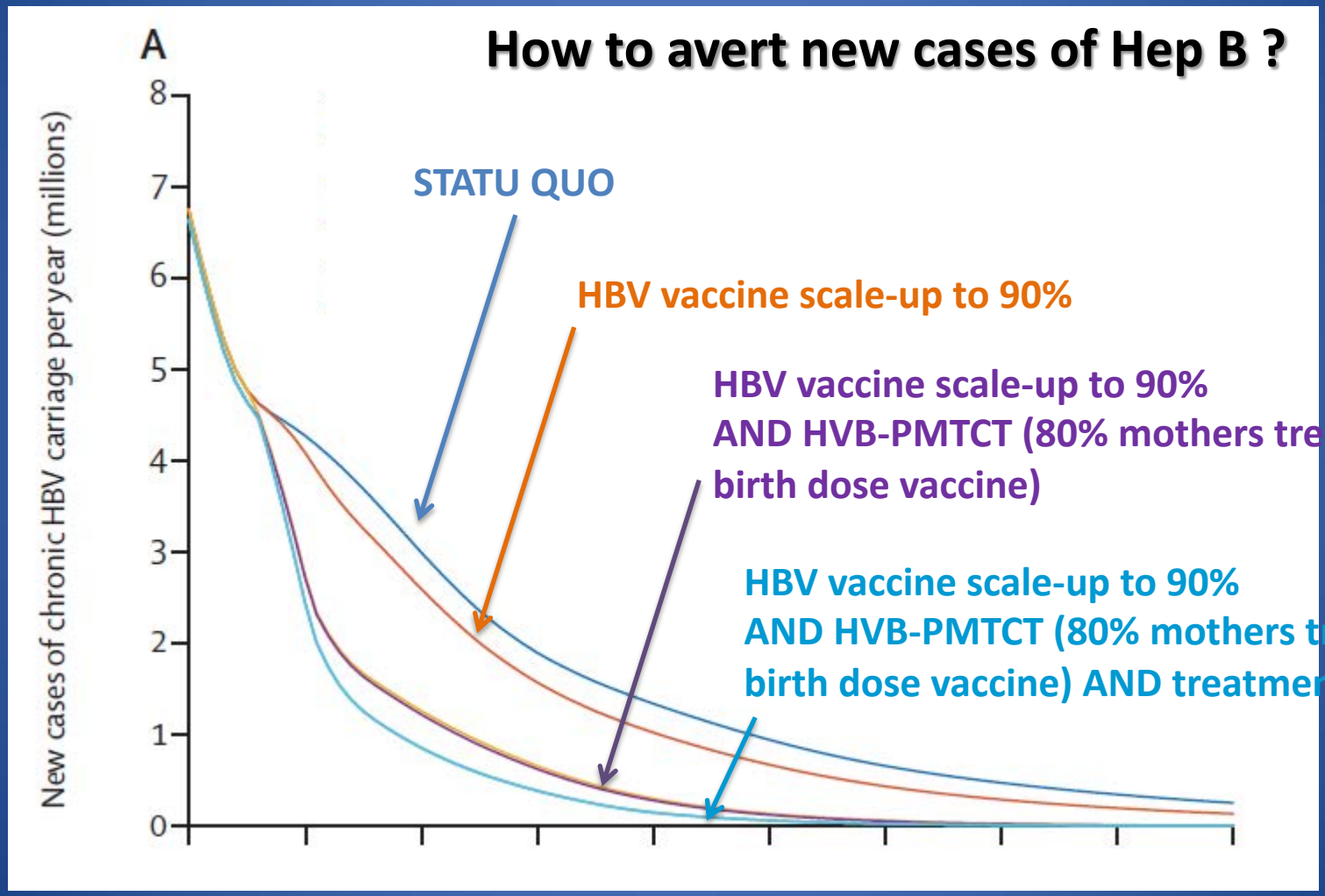


Durantel D. J Hepatol 2016

Stratégies futures de guérison du VHB

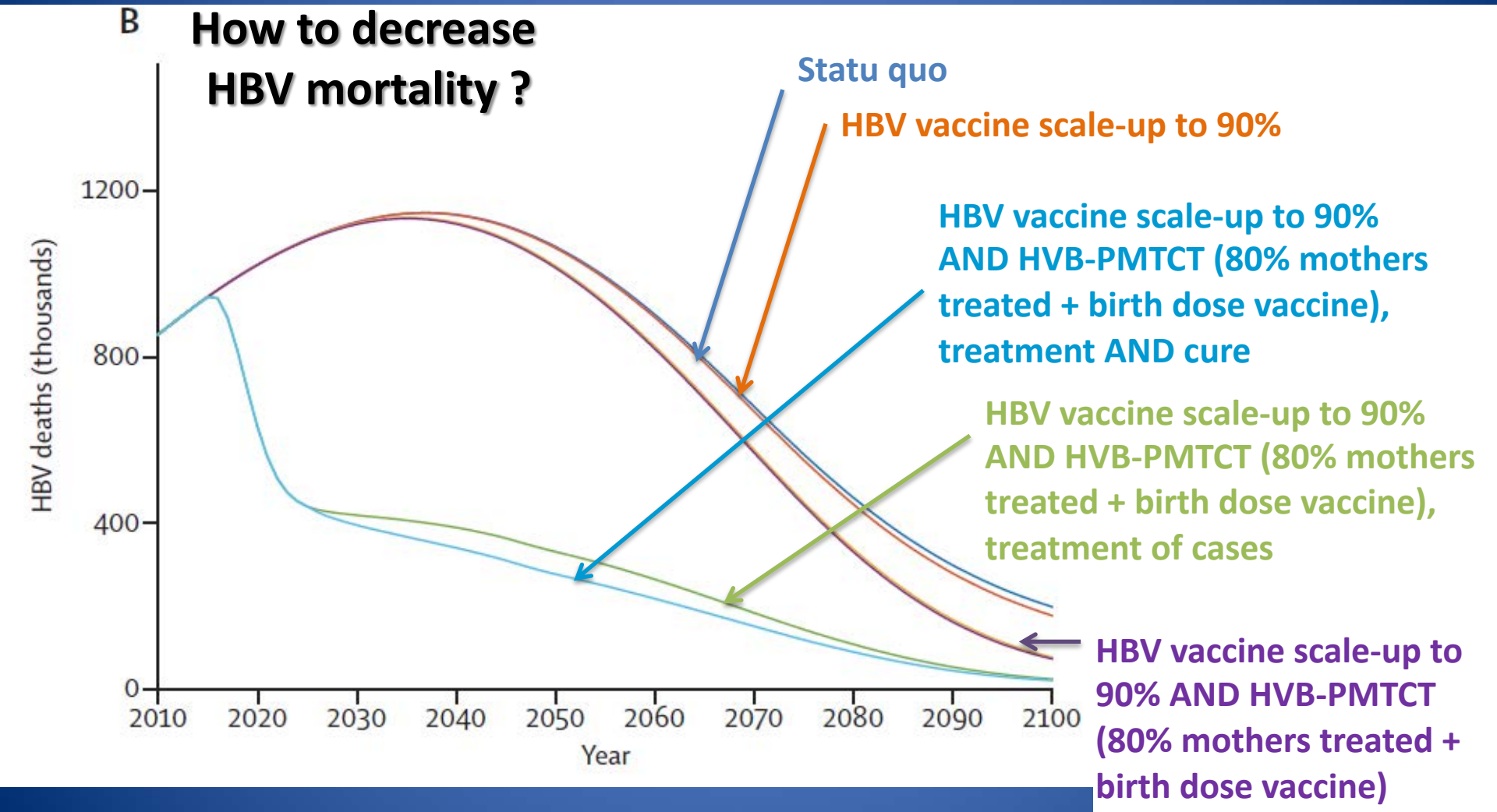


Du laboratoire à la santé publique: comment atteindre les objectifs de l'OMS en 2030 ?



Nagayam S. Lancet Glob Health 2016

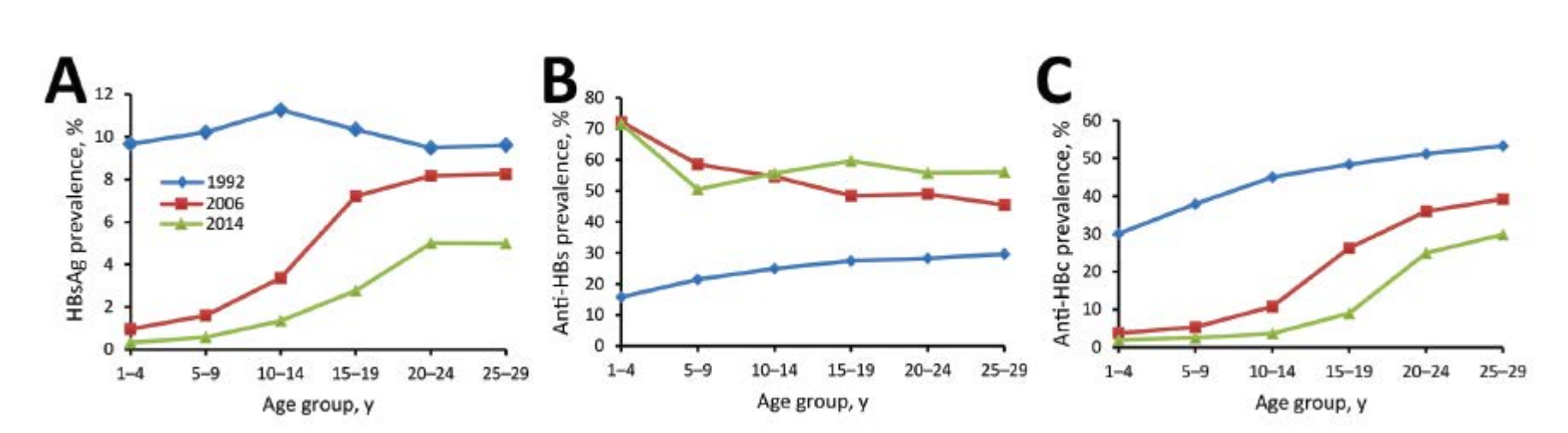
Comment atteindre les objectifs de l'OMS en 2030 ?

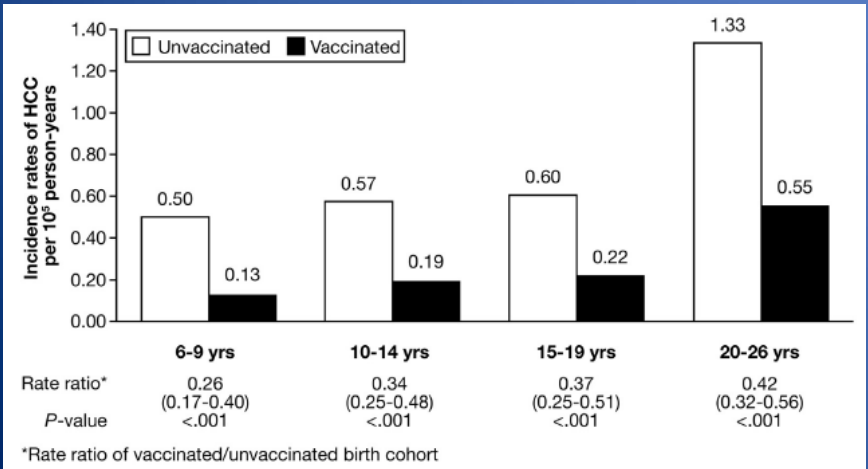


Nagayam S. Lancet Glob Health 2016

Impact de la vaccination à la naissance en Asie

HBsAg and Anti-HBs Ab dynamics in China after global implementation of immunization[1]





Impact of immunization in HCC occurrence in the long term (Taiwan)[2]

[1]Cui, Emerg Inf Dis 2017
[2]Chang, Gastroenterol 2016

VHB: dose à la naissance, un challenge en Africa

HBV birth dose vaccine: administration of the vaccine within the 24 hours of life

= **current WHO recommendation** to prevent perinatal HBV transmission

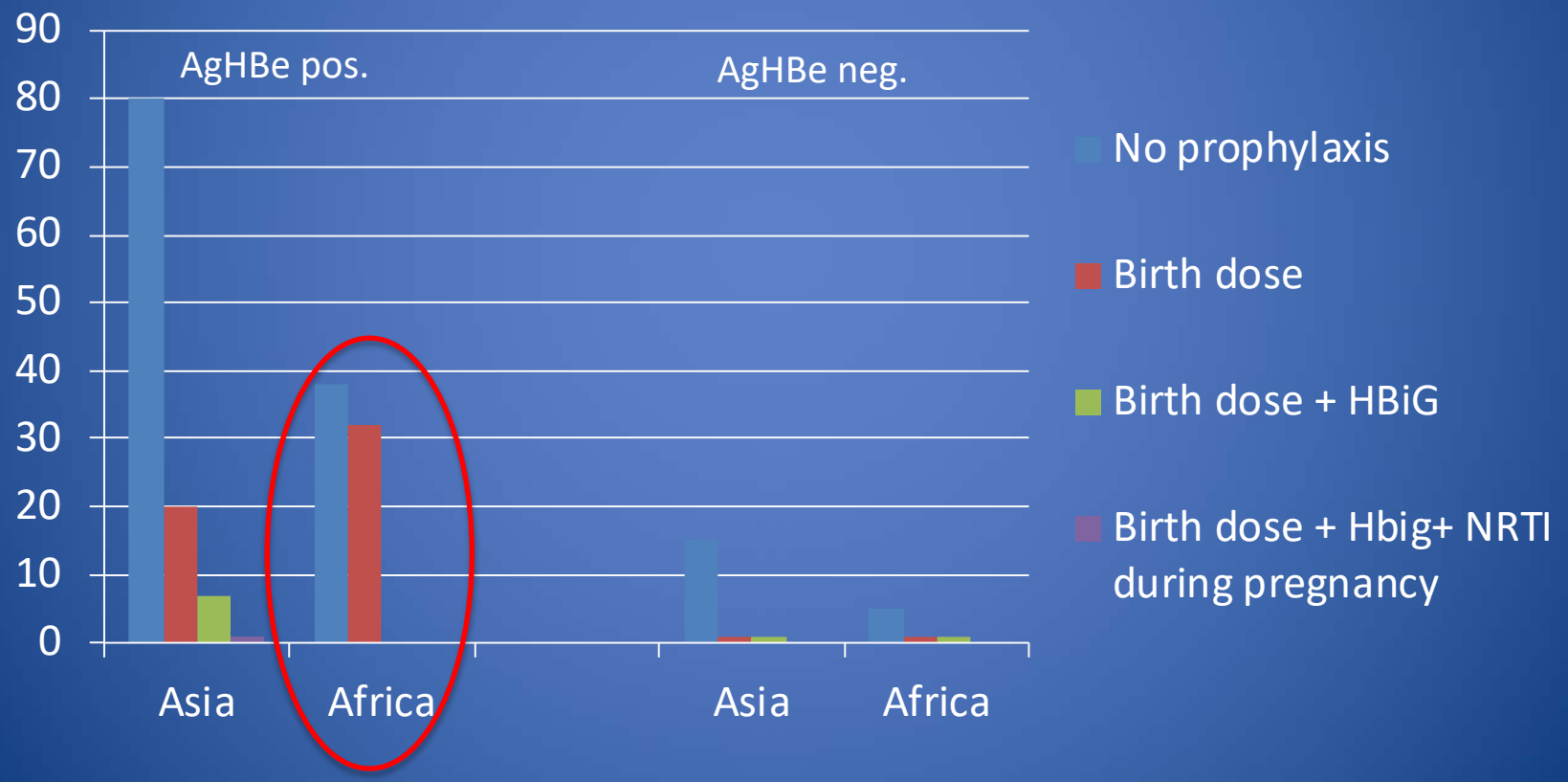
⇒ **Poor coverage:** 39% globally and only 11% in Africa

- 50% of women give birth at home/non-medical centers
- Birth dose vaccine is not provided by the Vaccine Alliance (GAVI) or the local governments
- Cold chain

Hefferman, OFID 2018

PTME-VHB, une histoire sans fin

Birth dose is not enough !



➔ 367 000 newborns infected each year in Africa

➔ twice higher than HIV

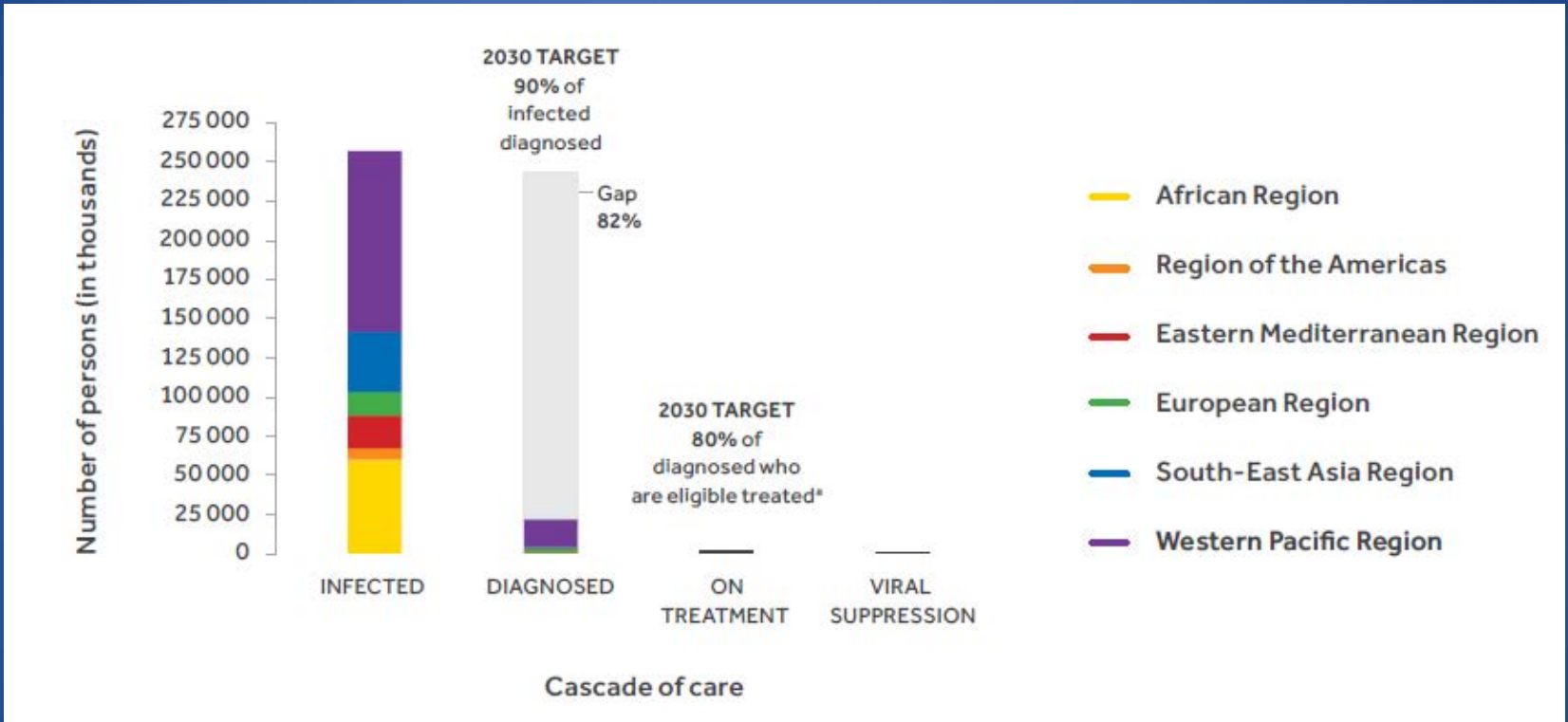
Keane, APT 2017

Dépistage du VHB, un enjeu majeur en Afrique Sub-Saharienne

- Échec de la PTME-VHB dû en partie au faible taux de dépistage du VHB
  - Limite technique:
    - Difficulté à identifier les mères avec VHB très répliquants (POC ADN-VHB ou AgHBe)
    - Quantification de l'ADN-VHB non finançable
  - **Volonté politique**
    - Dépistage payant

- … conduit de façon globale à l'échec de l'identification des patients à traiter

Éligibilité au traitement et couverture thérapeutique, une défaillance majeure



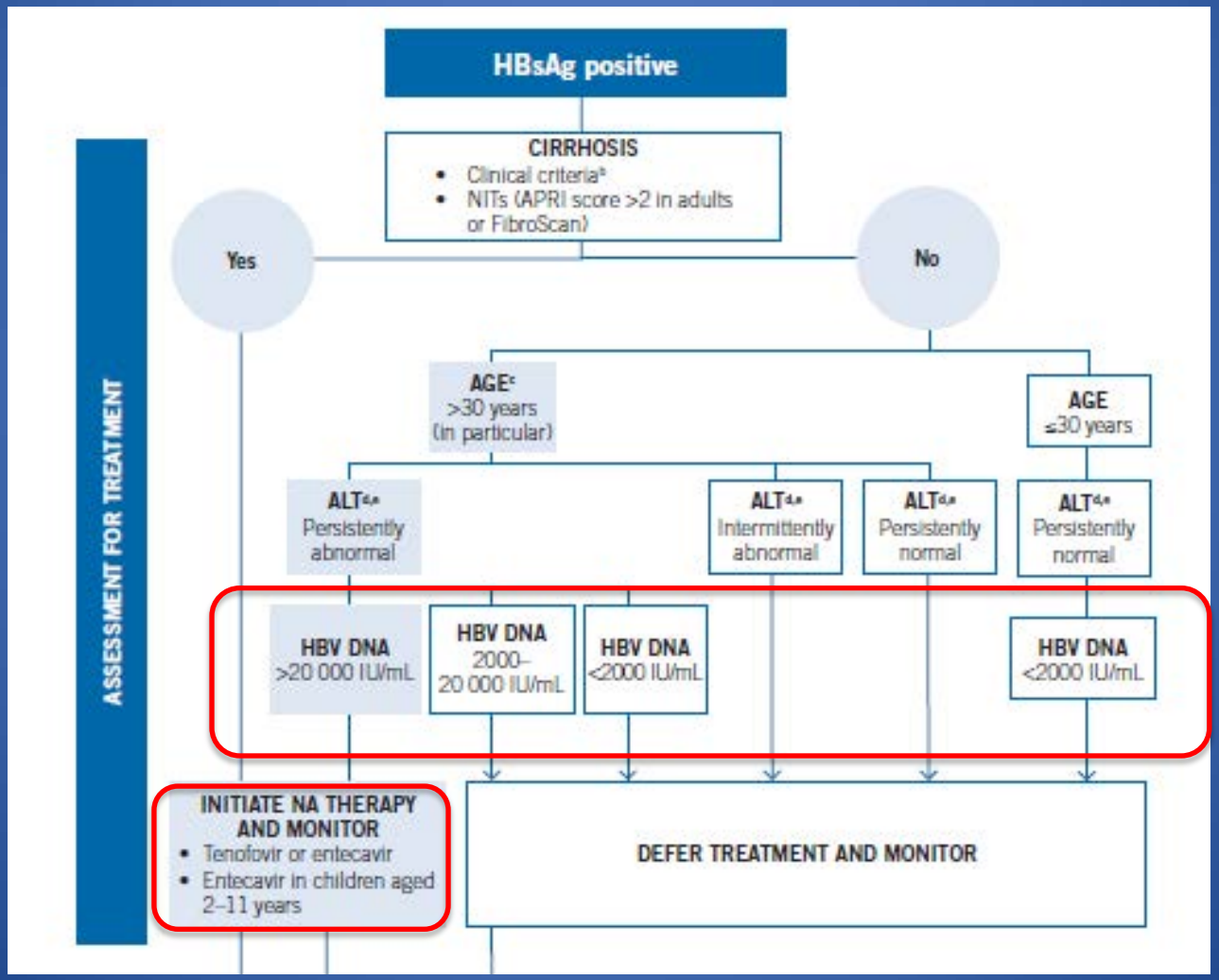
9% des patients AgHBs+ sont informés de leur statut[1]

4 – 9% des patients dépistés ont une indication au traitement[2]

8% de ceux qui ont une indication ont accès au traitement[1]

[1]Global Hepatitis Report 2017. [2]Lemoine, Lancet Glob Health 2016

Recommandations OMS de dépistage et de traitement du VHB



WHO HBV Guidelines 2015

Populations à traiter

ADN-VHB>2000UI/mL
+ ALAT>N
+ Fibrose >F1

Cirrhose

ALAT > 2N
+ ADN-VHB >
20 000UI/mL

Infection chronique HBeAg+
(ancien tolérance immune»)
Age > 30 ans

Infection chronique HBeAg-
Ancien « portage inactif »
Histoire familial de CHC, cirrhose, signes extra-hépatiques

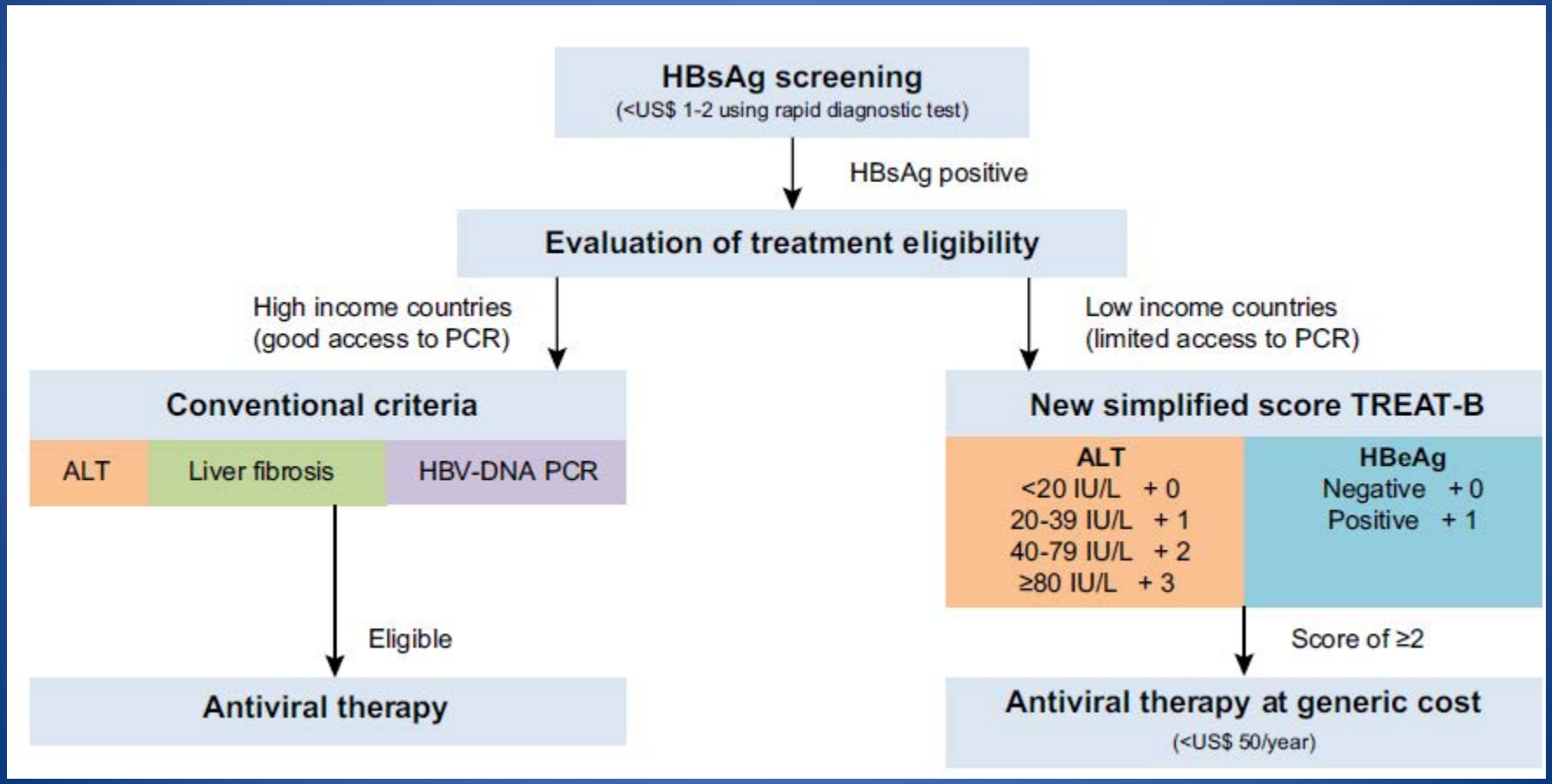
EASL Guidelines, J Hepatol 2017

Nouveaux test moléculaires pour les pays du Sud

- **Use of DBS for HBV-DNA[1]:**
  - Se = 95%, Sp = 99%
- **Use of in-house quantitative PCR[2]:**
  - Developped within the PROLIFICA project in Western Africa
  - Cost = 21€/test (3 to 5-fold less than commercial assays)
- **Use of in-house semi-qualitative PCR[3]**
  - Threshold of detection set to 2000UI/mL
  - Detection of 95% of sample >2200UI/mL and 100% of samples < 1800UI/mL compared to commercial kits
- **POC HBV-DNA in the near future ?**

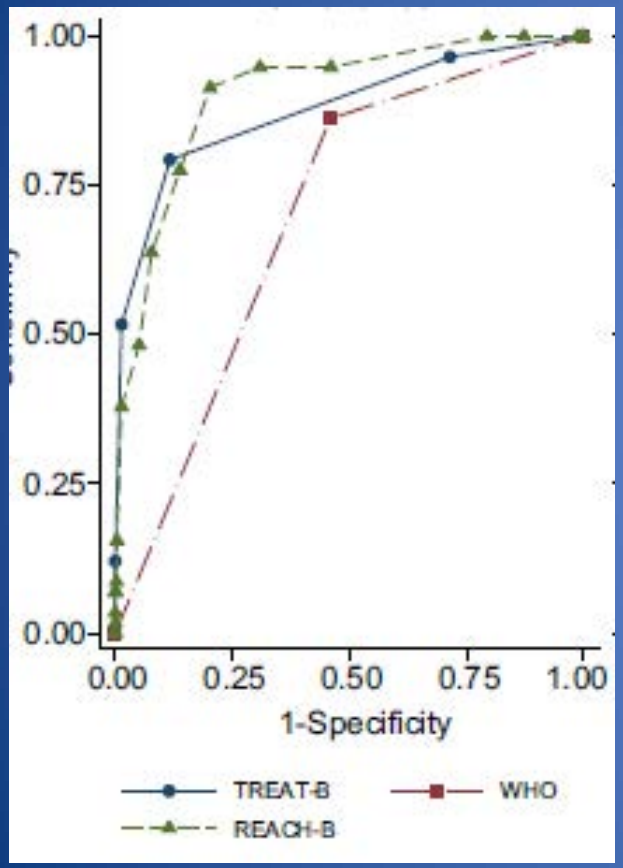
[1]Lange, BMC Infect Dis 2017. [2]Ghosh, J Viral Hepat 2016. [3]Castéra-Guy, J Virol Meth 2017

Un score simple pour déterminer les candicats au traitement



Shimakawa, J Hepatol 2018

Performance du score TREAT-B



	EASL		
	TREAT-B*	WHO	REACH-B*
AUROC (95% CI)	0.88 (0.83–0.93)	0.70 (0.65–0.75)	0.90 (0.87–0.94)
p value**	n.a.	<0.01	0.2
Sen (%)	79	86	91
Spe (%)	88	54	80
PLR	6.8	1.9	4.5
NLR	0.2	0.3	0.1
PABAK (95% CI)	0.75 (0.69–0.81)	0.13 (0.08–0.17)	0.61 (0.54–0.68)

Shimakawa, J Hepatol 2018

En conclusion pour l'élimination du VHB

- Interaction complexe entre hôte et virus : tous les patients n'ont pas d'indication à être traités (du moins en l'absence de traitement curatif)

- Pas de guérison à ce jour mais existence d'un vaccin (au contraire du VHC)

- Elimination: **vaccination (dose naissance) + screening (POC) + PTME-VHB (incluant le traitement des mères) + accès universel au traitement du VHB** ***(± HBV cure)***