

Ateliers Grand Motte, 9 septembre 2022

Prise en charge de l'Hépatite Delta

Georges-Philippe Pageaux
CHU Saint Eloi, Pôle digestif
gp-pageaux@chu-montpellier.fr



Liens d'intérêt

Advisory Board

Intercept, Chiesi, Gilead

Conférences, Symposiums

Astellas, Novartis, Gilead, Abbvie, Ipsen

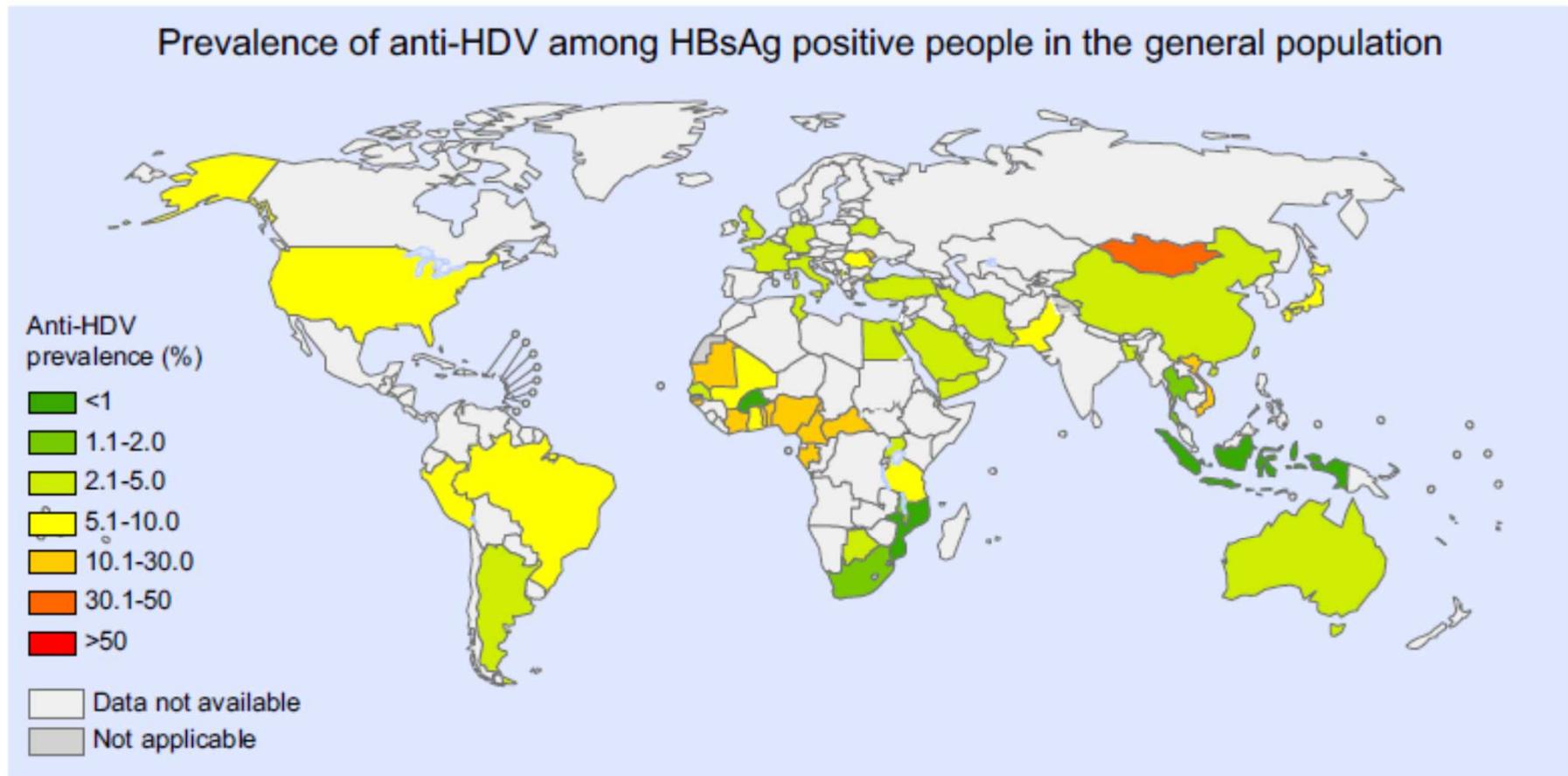
Grant support

Astellas, Novartis

Hépatite virale Delta

- **VHD virus défectif qui dépend du VHB pour sa multiplication**
Pas de D sans B. Toujours rechercher le VHD lors bilan initial VHB
Virus à ARN circulaire simple brin (*Hepadnavirus*)
- **Transmission sanguine ou sexuelle, usagers drogues iv +++ en France**
Bassin Méditerranéen, Europe Est, Cameroun
- **Co-infection BD (potentiellement grave) ou surinfection D sur B**
Si surinfection, passage à la chronicité habituel
Diagnostic = IgM ou IgG anti-Delta et ARN delta ++
Chronicité: cirrhose et CHC
- **Traitement: Interféron pégylé, Bulévurtide (Sep 2020)**

Epidémiologie



Stockdale AJ, J Hepatol 2020

Epidémiologie: les chiffres-clé

Prévalence Mondiale 0.98%

Prévalence <i>globale</i> chez personnes Ag HBs +	14.5%
Prévalence chez personnes Ag HBs + <i>sans FdR</i>	10.6%
Prévalence chez personnes Ag HBs + <i>UDIV</i>	37.5%
Prévalence chez personnes Ag HBs + <i>avec comportements sexuels à risque</i>	17%

Rechercher le VHD chez tout patient porteur du VHB

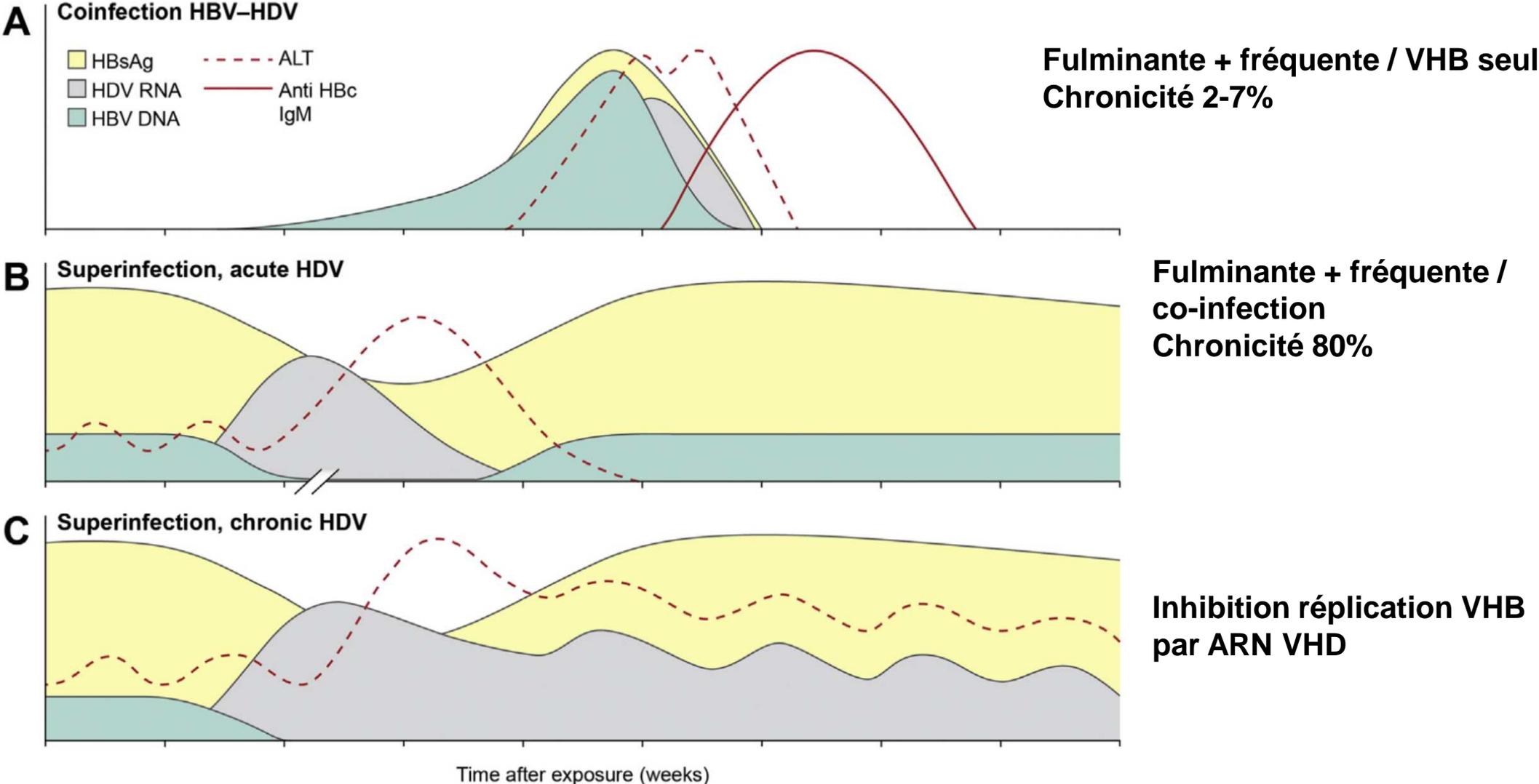
Ig M anti-HDV Se 87% Sp 42%

ARN HDV 93% + si HC

Chen HY, Gut 2019

Hercun J, Gastroenterol Clin N Am 2020

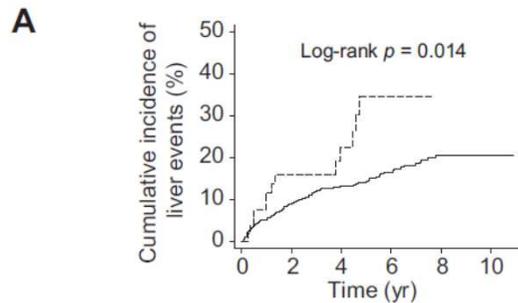
Histoire Naturelle



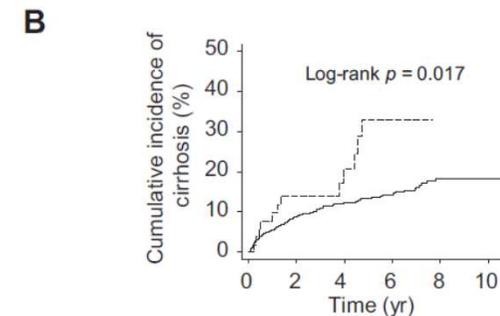
Histoire Naturelle

Fréquence de la cirrhose au diagnostic initial

	HBV-monoinfection (n = 1997)	HDV-co-infection (n = 81)	
Presence of cirrhosis (n*)	1997	81	
Total cases (n, %)	145 (7.3)	16 (19.8)	<0.001
Age at cirrhosis (yr) [†]	55.3 (48.5-63.9)	44.2 (36.6-51.9)	<0.001



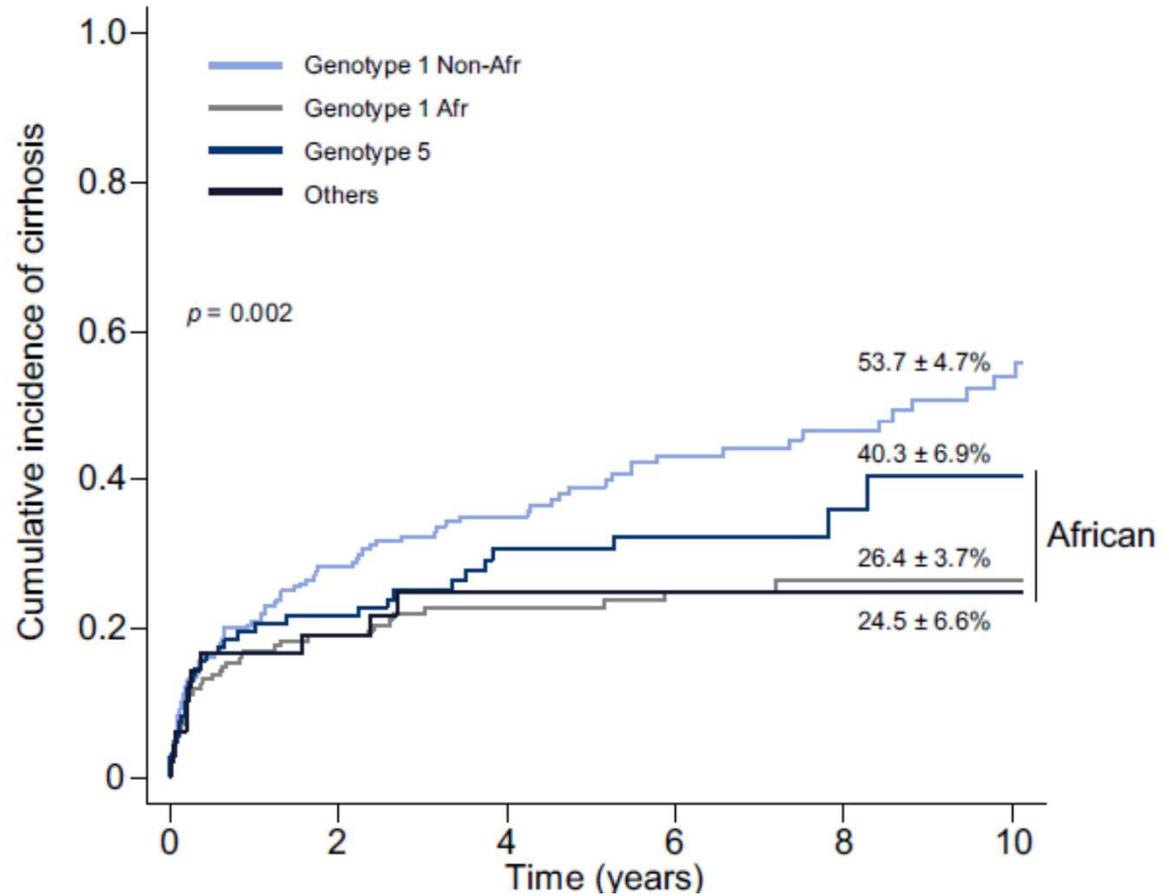
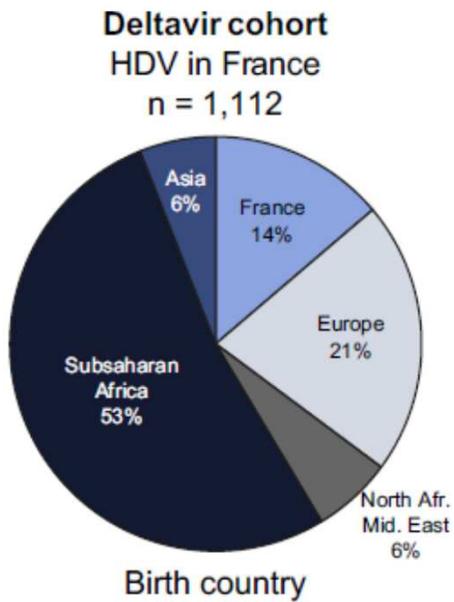
Number at risk	1091	685	434	266	123	36
HBV monoinfected						
HBV/HDV co-infected	53	33	24	7	2	2



Number at risk	1105	693	439	273	123	36
HBV monoinfected						
HBV/HDV co-infected	53	33	24	7	2	2

Manesis EK, J Hepatol 2013

Histoire Naturelle

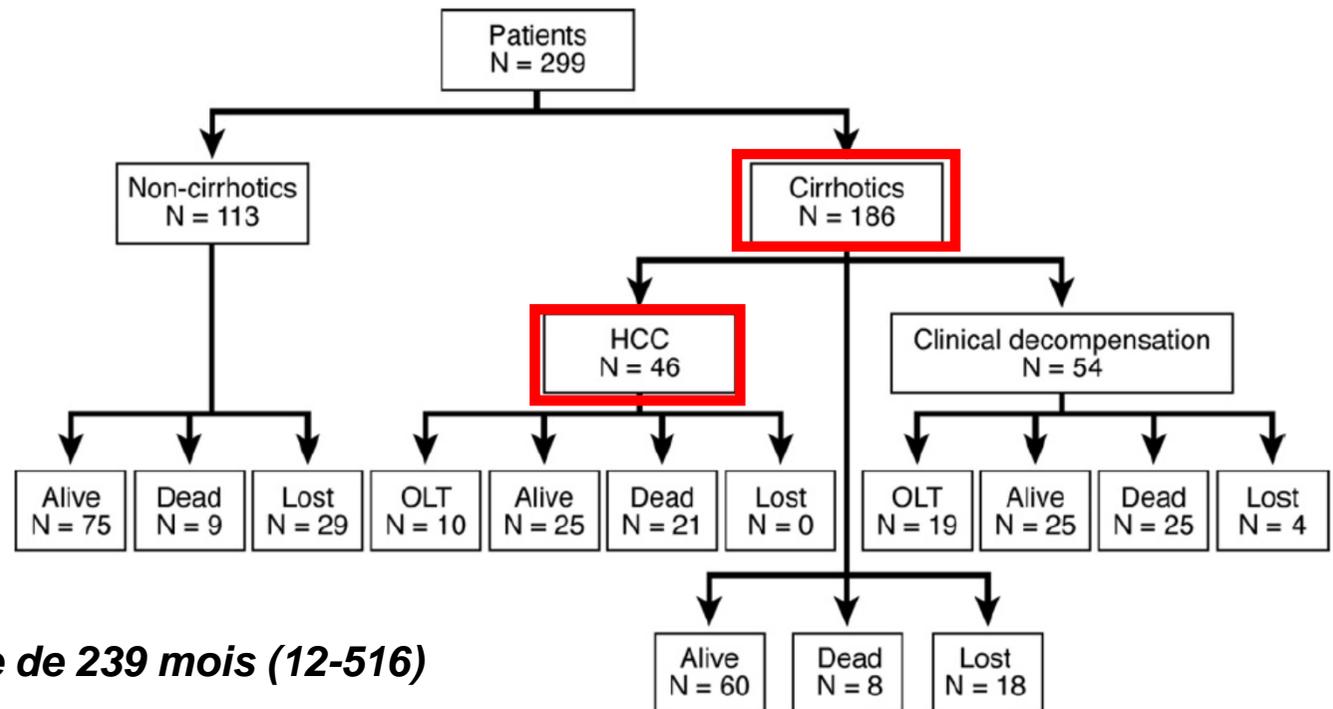


Histoire Naturelle

Fréquence de la cirrhose et du CHC dans le suivi

Baseline

Histologic (n = 251)
F 0 or 1 (n = 80)
F 2 (n = 43)
F 3 (n = 61)
F 4 (n = 67)
Clinical cirrhosis (n = 37)
Clinical chronic hepatitis
(n = 11)
Overall (n = 299)



299 pts suivis pendant une moyenne de 239 mois (12-516)

Romeo R, Gastroenterology 2009

Prise en charge thérapeutique

Il faut la dépister

**Il faut savoir si il y a une cirrhose
compensée? HTP significative?**

Il faut traiter le VHB

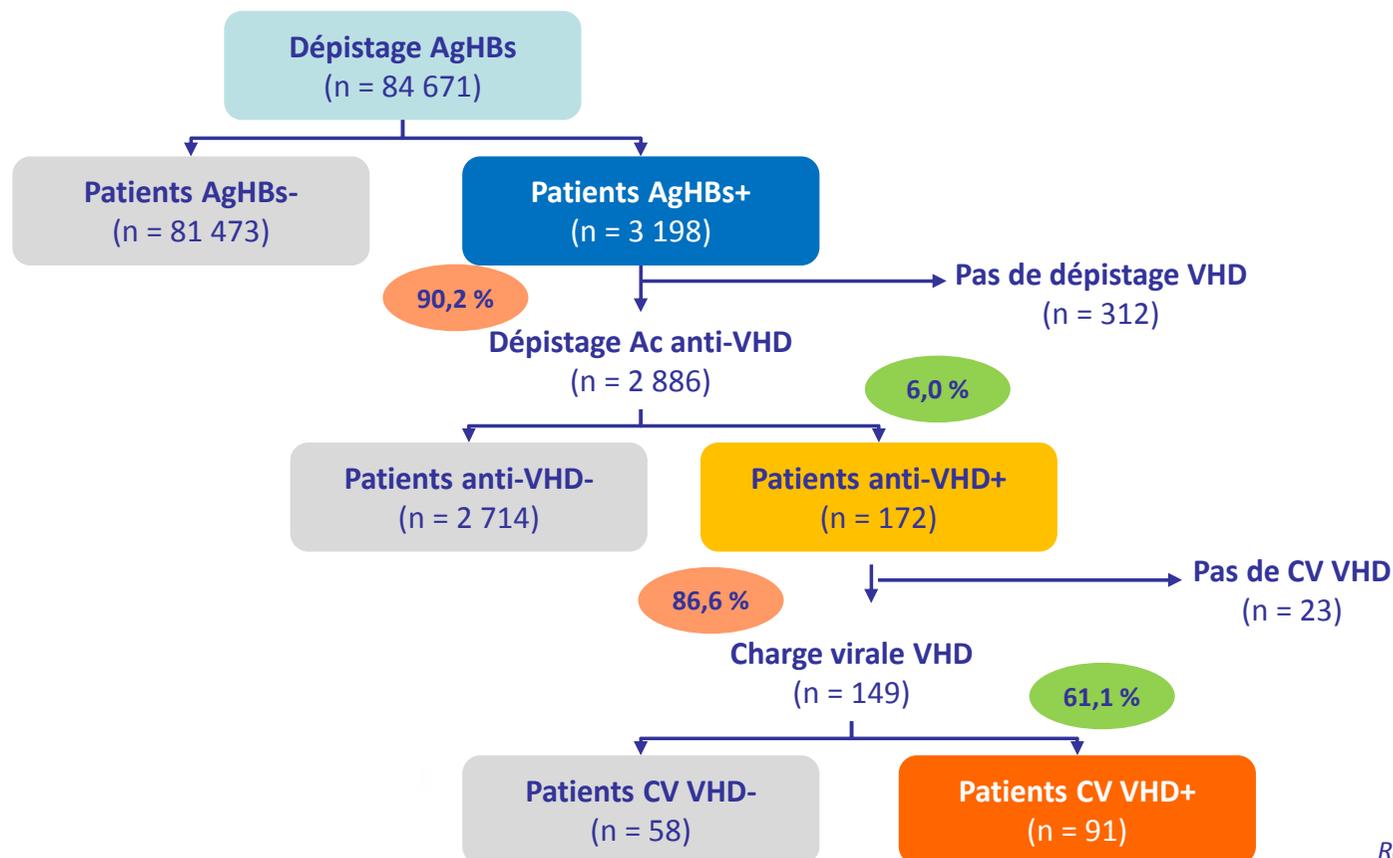
ENTECAVIR, TENOFOVIR: non efficaces sur le VHD!

Avant 2020: Interféron pégylé

Depuis 09/2020: BULEVIRTIDE

Intérêt d'un dépistage réflexe du VHD

- Depuis 2012, mise en place d'un dépistage automatique des anticorps anti-VHD chez tous les patients nouvellement dépistés positifs pour l'antigène HBs à l'Hôpital Avicenne (Bobigny)



Taux de dépistage du VHD :

- 90,2 % Ac anti-VHD
- 86,6 % charge virale VHD

Taux de positivité VHD :

- 6,0 % Ac anti-VHD+
- 61,1 % charge virale VHD+

Prise en charge thérapeutique

Il faut la dépister

**Il faut savoir si il y a une cirrhose
compensée? HTP significative?**

Il faut traiter le VHB

ENTECAVIR, TENOFOVIR: non efficaces sur le VHD!

Avant 2020: Interféron pégylé

Depuis 09/2020: BULEVIRTIDE

Les méthodes non invasives de fibrose sont sub-optimales dans le VHD

- Evaluation prospective des méthodes d'évaluation de la fibrose comparées à la PBH chez des patients porteurs d'une hépatite chronique delta dans une étude de phase III
- 330 patients, 93 patients F4 par PBH
- Marqueurs de fibrose évalués : Fibrotest, Fibroscan, APRI, FIB-4, ASAT/ALAT

Test non invasif	Seuils pour cirrhose	Sujets avec cirrhose, n	Sujets sans cirrhose, n	Correctement classés, n (%)
Fibrotest	> 0,74	27/88	19/220	228/308 (74 %)
	≤ 0,74	61/88	201/220	
Fibroscan	> 13 kPa	36/77	34/171	173/248 (69,8 %)
	≤ 13 kPa	41/77	137/171	
APRI	> 2	25/92	22/237	240/329 (72,9 %)
	≤ 2	67/92	215/237	
FIB-4	> 3,25	27/92	18/237	246/329 (74,8 %)
	≤ 3,25	65/92	219/237	
ASAT/ ALAT	> 1	12/93	22/237	227/330 (68,8 %)
	≤ 1	81/93	215/237	

Prise en charge thérapeutique

Il faut la dépister

Il faut savoir si il y a une cirrhose
compensée? HTP significative?

Il faut traiter le VHB

ENTECAVIR, TENOFOVIR: non efficaces sur le VHD!

Avant 2020: Interféron pégylé

Depuis 09/2020: BULEVIRTIDE

Traitement des hépatites chroniques Delta par Peg-IFN α

Cirrhose = contre-indication

		n	SVR
Niro <i>et al</i> (2006)	Peg-IFN α -2b 1.5 μ g/Kg, qw, 18 mo	16	25%
	Peg-IFN α -2b 1.5 μ g/Kg, qw, 18 mo + RBV 1-1.2 g qd, 12 mo	22	18%
Castelnau <i>et al</i> (2006)	Peg-IFN α -2b 1.5 μ g/Kg, qw, 12 mo	14	43%
Erh			
Wed			
Gheorg			
Samiullah <i>et al</i> (2012)	Peg-IFN α -2b 1.5 μ g/Kg, qw, 12 mo	277	25%
Abbas <i>et al</i> (2014)	Peg-IFN α -2a 180 μ g, qw, 12 mo or Peg-IFN α -2b 1.5 μ g/Kg, qw, 12 mo	104	23%

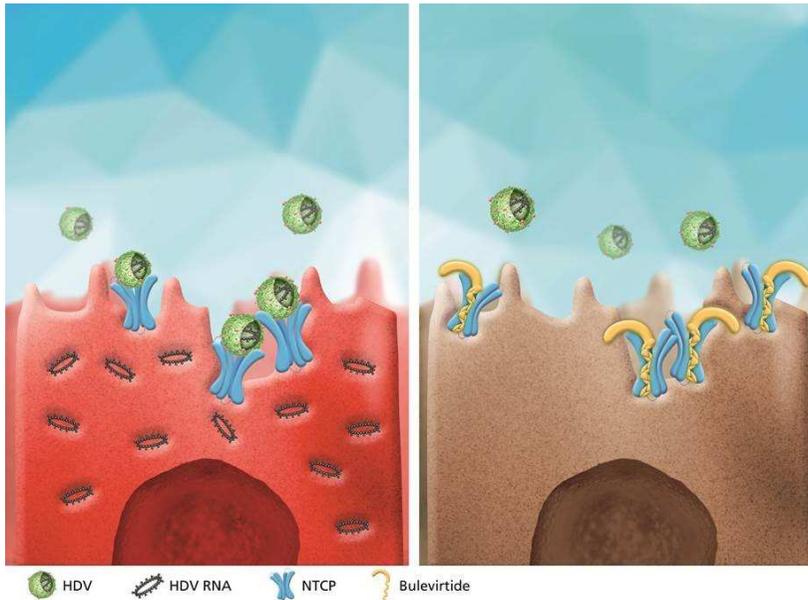
Réponse fin de traitement : 33%
Réponse fin de suivi : 29%
Rechute tardive: 50%
Perte Ag HBs: 10%

Traitement prolongé...

- [Resolution of chronic delta hepatitis after 12 years of interferon alfa therapy.](#) Lau DT, et al. Gastroenterology. 1999. PMID: 10535887

Bulévirtide (BLV)

Un inhibiteur d'entrée



Mode d'action

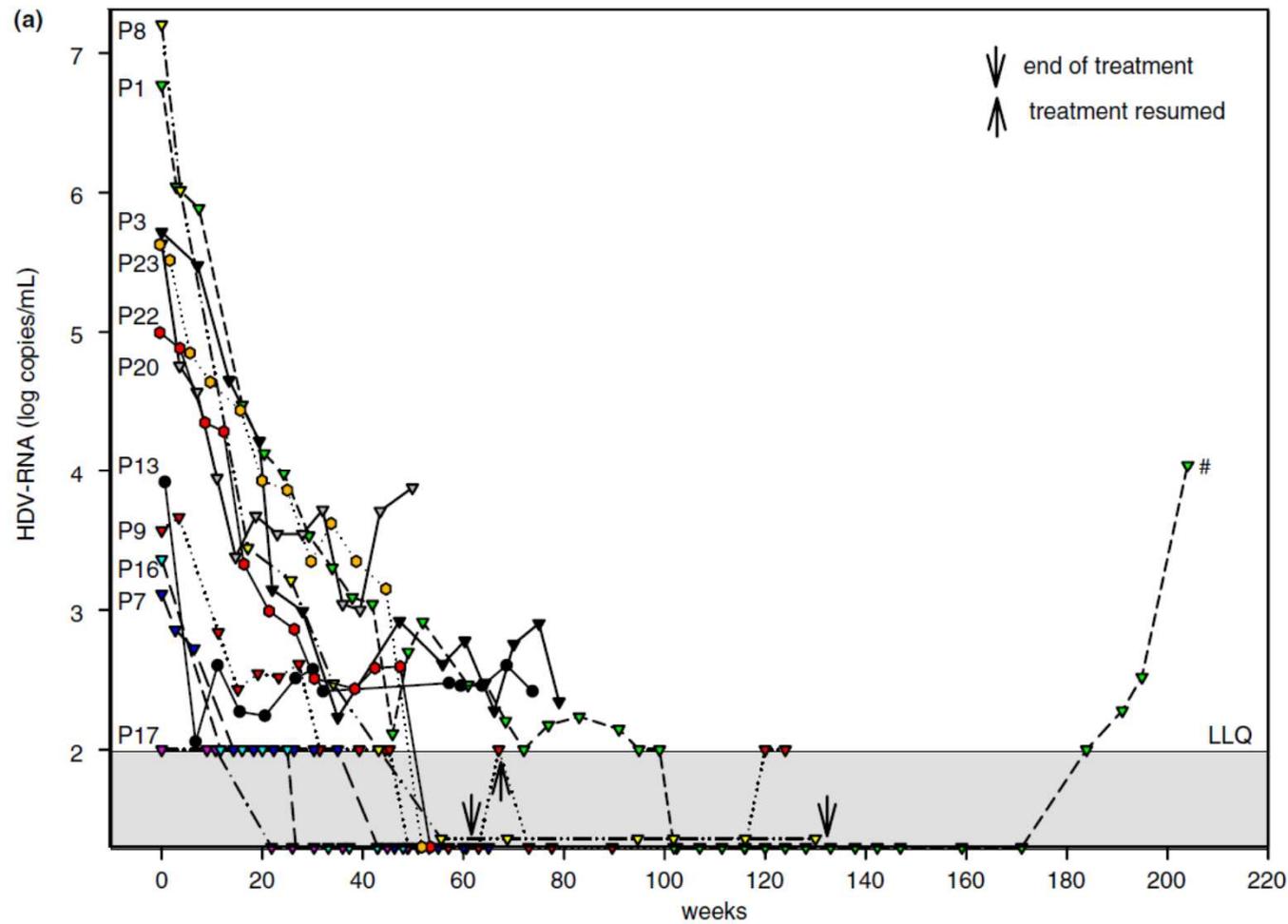
Blocage du NTCP, récepteur d'entrée des virus VHB/VHD :

-> **Prévenir l'infection de novo** des hépatocytes

-> **Bloque la sortie des particules virales** des hépatocytes infectés

BLV = Bulévirtide
NTCP = Sodium taurocholate co-transporting polypeptide
HDV RNA = ARN VHD

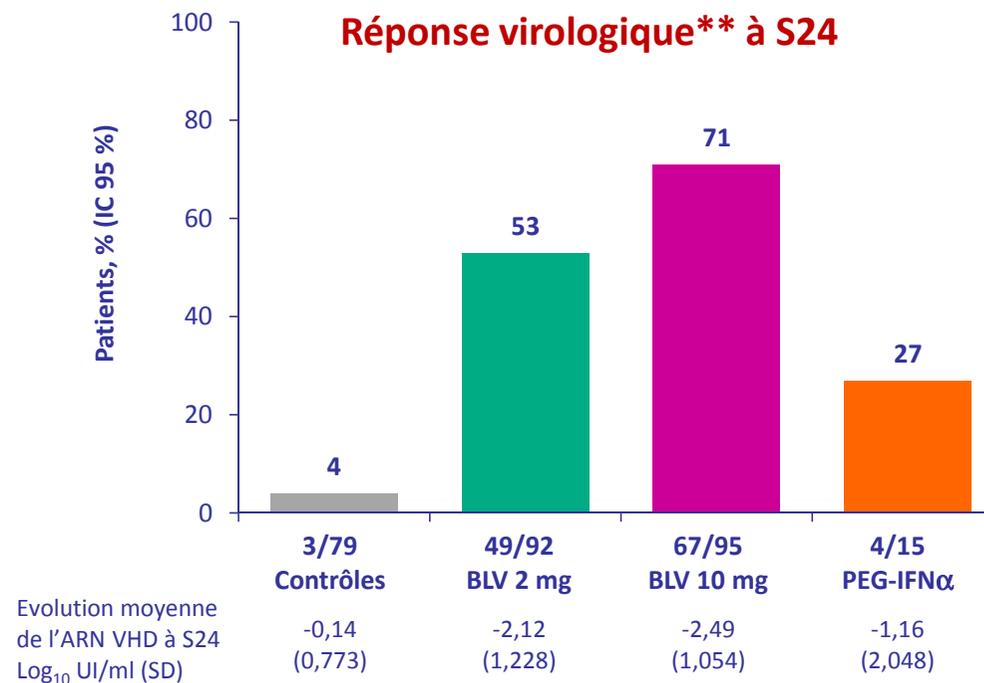
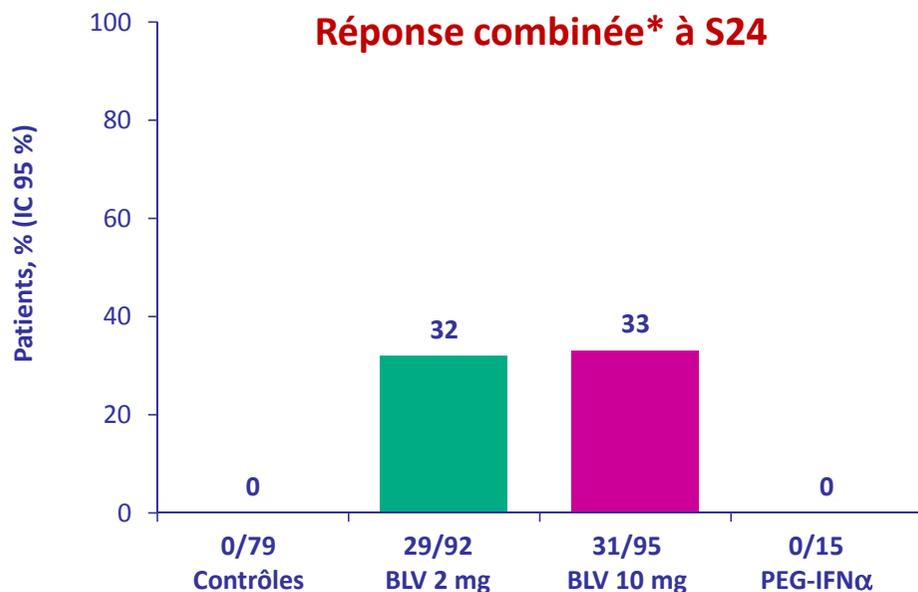
Monothérapie BLV 2 mg



Jachs M, Aliment Pharmacol Ther 2022

Bulévirtide: Analyse intégrée d'efficacité

- But : évaluer l'efficacité de BLV en monothérapie à 2 et 10 mg une fois par jour par voie sous-cutanée pour le traitement de l'hépatite chronique delta en se basant sur les données intégrées de 24 semaines de deux essais de phase 2 et d'un essai de phase 3 : MYR202, MYR203 et MYR301



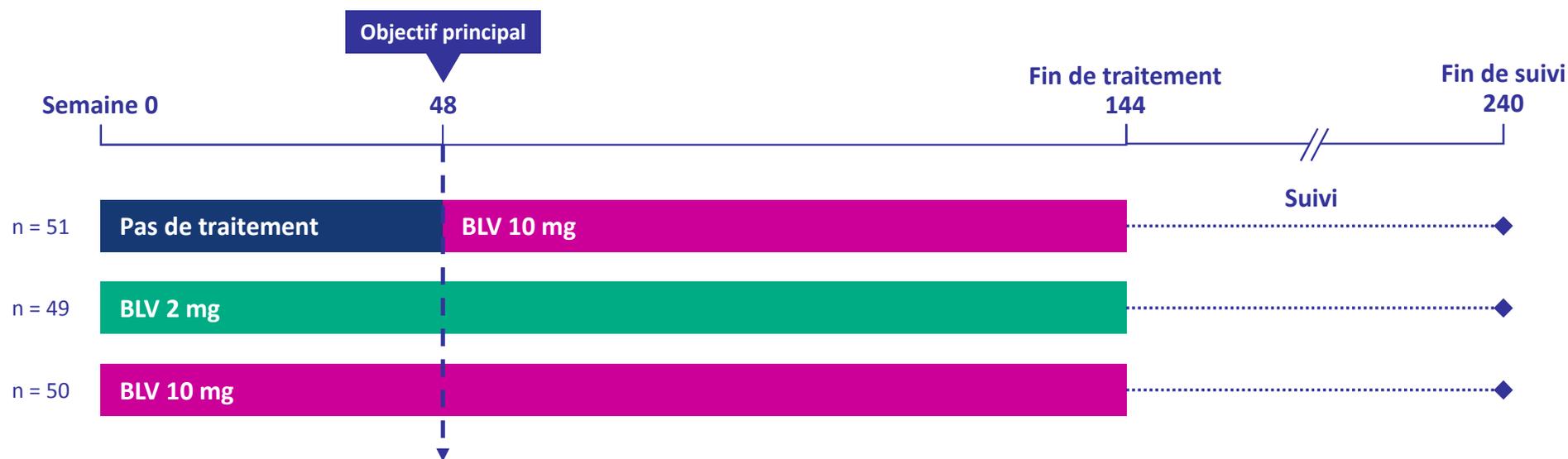
*ARN VHD indétectable ou diminution ≥ 2 log UI/ml et normalisation des ALAT

**ARN VHD indétectable ou diminution ≥ 2 log UI/ml

Lampertico P, Italie, EASL 2022, Abs. SAT351 actualisé

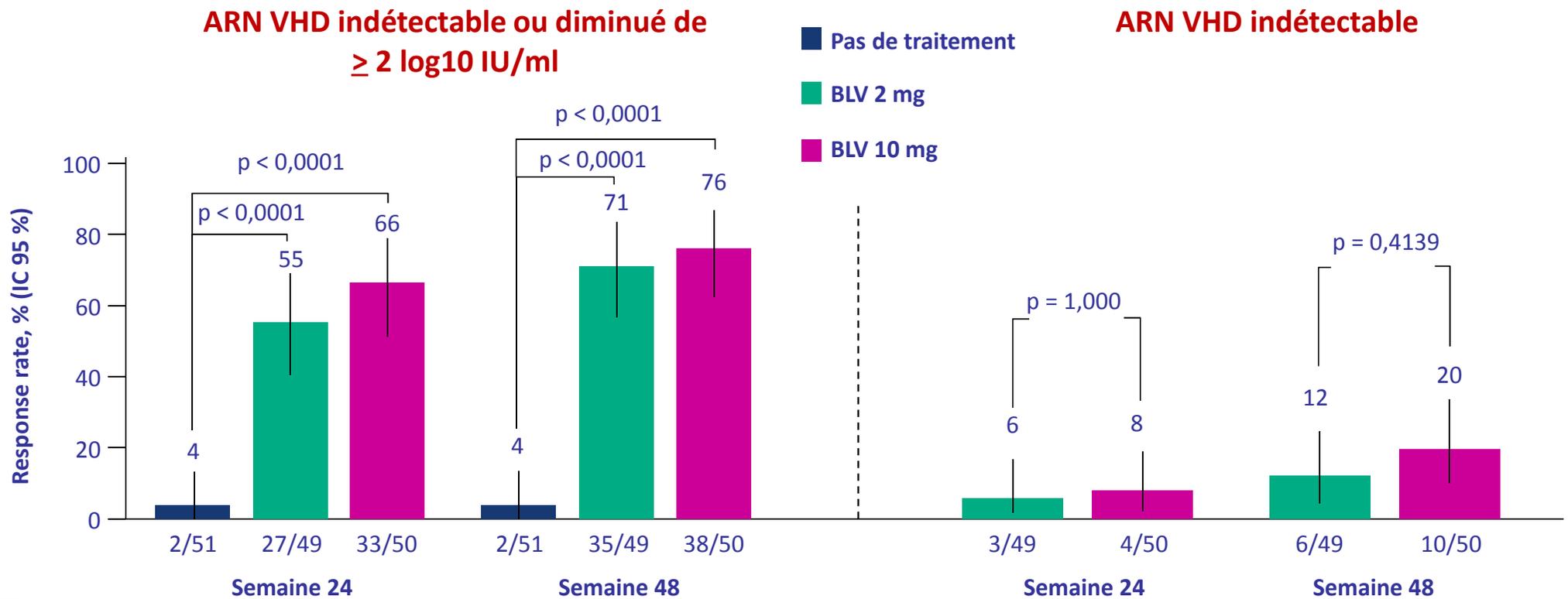
Efficacité et tolérance du bulévirtide à 48 semaines (1)

- Etude de phase 3 (MYR301) comparant l'efficacité et la tolérance du traitement par bulévirtide 2 mg versus 10 mg versus abstention thérapeutique



Effacité et tolérance du bulévirtide à 48 semaines (3)

Réponse virologique



Efficacité et tolérance du bulévirtide à 48 semaines (4)

Tolérance du traitement

Patients avec, n (%)	Pas de traitement (n = 51)	BLV 2 mg (n = 49)
Au moins un effet indésirable	39 (77)	40 (82)
Effet indésirable grave grade 3 ou 4	3 (6)	5 (10)
Au moins un effet indésirable grave	1 (2)*	2 (4) [†]
Arrêt du traitement pour effet indésirable	0	0
Effet indésirable lié au BLV	0	24 (49)
Décès	0	0
Céphalées	0	9 (18)
Vertiges	0	2 (4)
Nausées	2 (4)	3 (6)
Prurit	0	6 (12)
Fatigue	1 (2)	5 (10)
Réaction au point d'injection	0	8 (16)

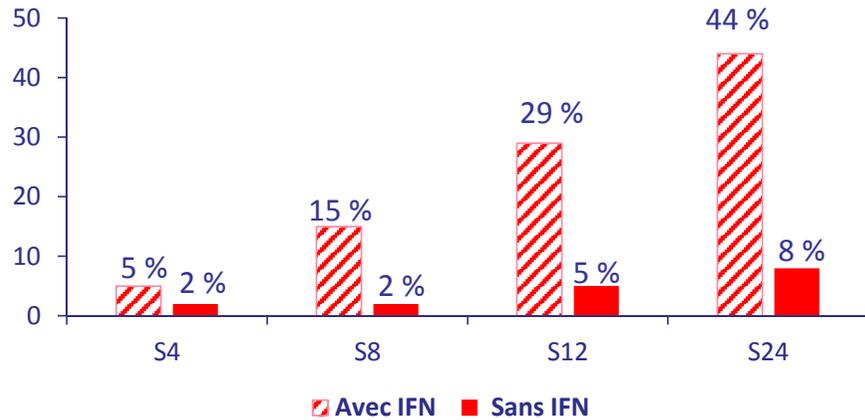
VHD et bulévirtide (BLV) en vie réelle (1)

- Observatoire multicentrique du traitement par BLV en France à partir de septembre 2019 (ATU et AMM conditionnelle)

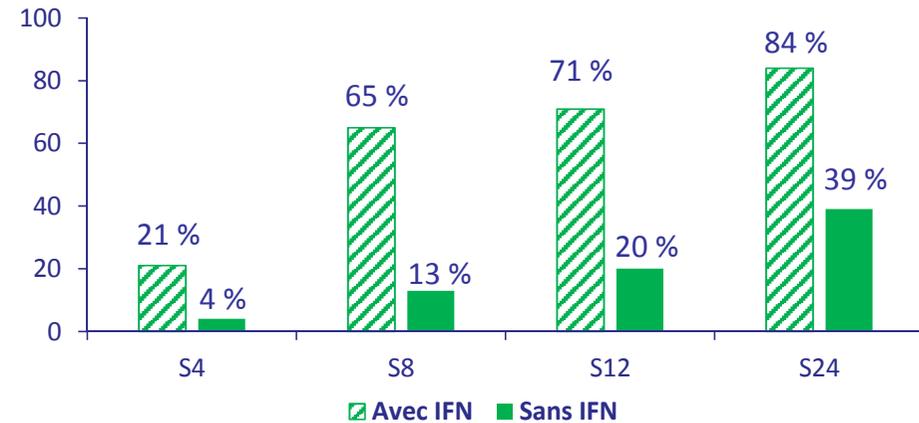
Variables	Global (n = 115)	BLV avec IFN (n = 50)	BLV sans IFN (n = 65)
Age (ans), mean ± SD	41,9 ± 11,0	40,5 ± 10,9	43,0 ± 11,0
Hommes (%)	70,4 %	68,0 %	72,3 %
Cirrhose (%)	55,7	52,0	58,5
Fibroscan (kPa)	14,5 ± 10,2	13,2 ± 9,3	15,6 ± 10,9
ALAT (UI/l)	116 ± 86	128 ± 95	107 ± 79
Plaquettes (G/l)	144 ± 57	149 ± 57	140 ± 58
TP	82 ± 13	83 ± 11	81 ± 14
Albumine (g/l)	41 ± 4	41 ± 4	40 ± 4

VHD et bulévirtide (BLV) en vie réelle (2)

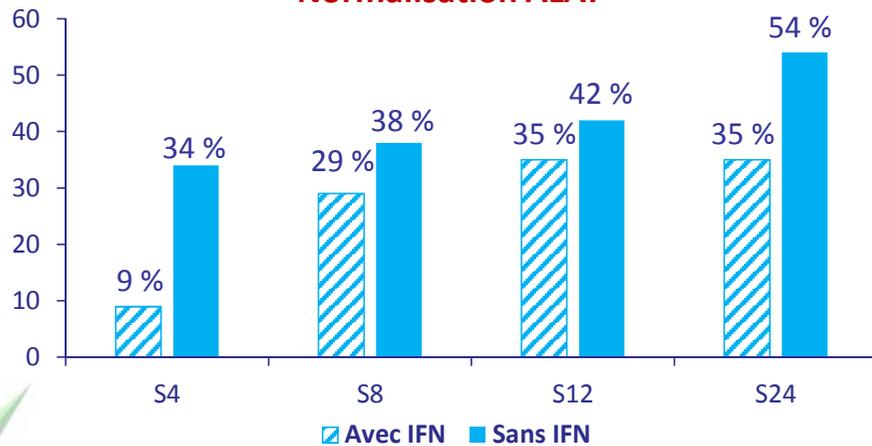
Indétectabilité de l'ARN VHD



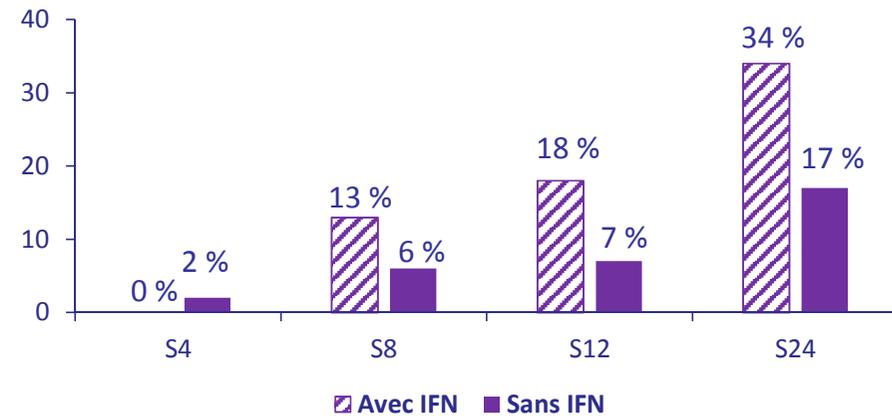
Réponse virologique



Normalisation ALAT



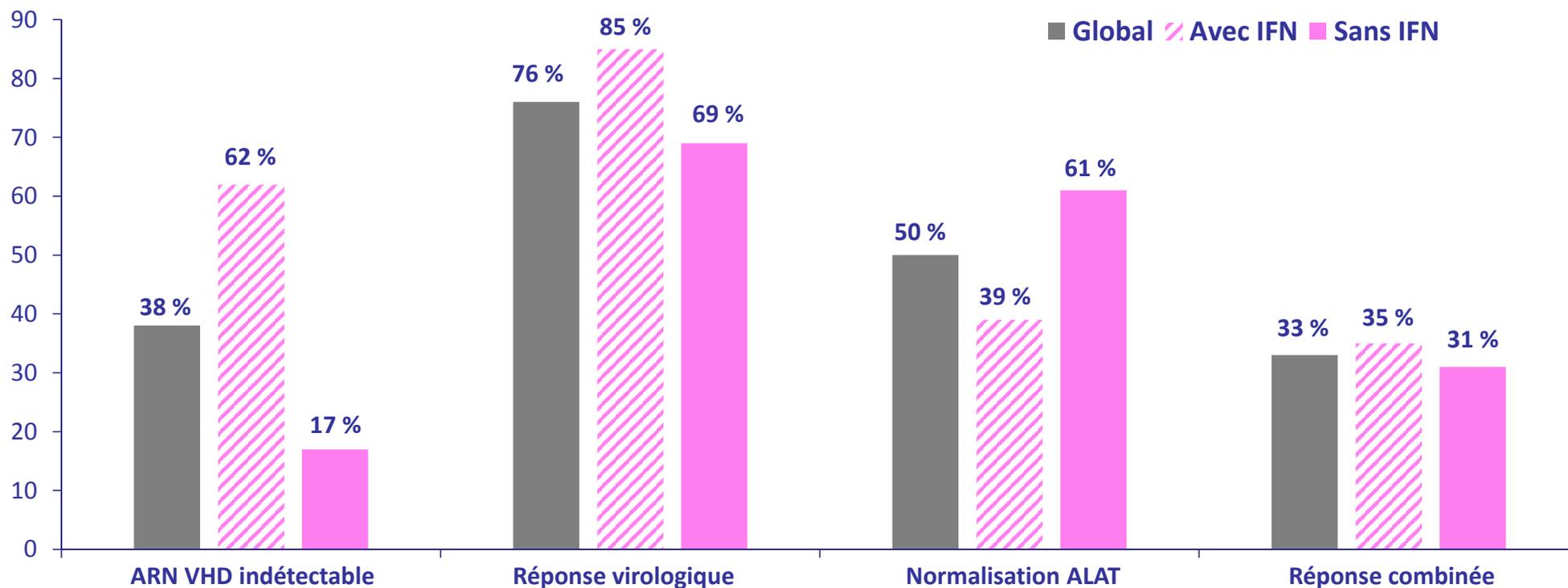
Réponse combinée



Fontaine H, Paris, EASL 2022, Abs. OS093, actualisé

VHD et bulévirtide (BLV) en vie réelle (3)

Efficacité à S48 chez 55 patients (26 BLV + PEG-IFN et 29 BLV)



CONCLUSION

Dépister le virus delta chez tout(e) patient(e) porteur du virus B

Evaluer fibrose: cirrhose O/N

Traiter avec BULEVIRTIDE ± Peg IFN

Améliorer galénique++, préciser durée de traitement