

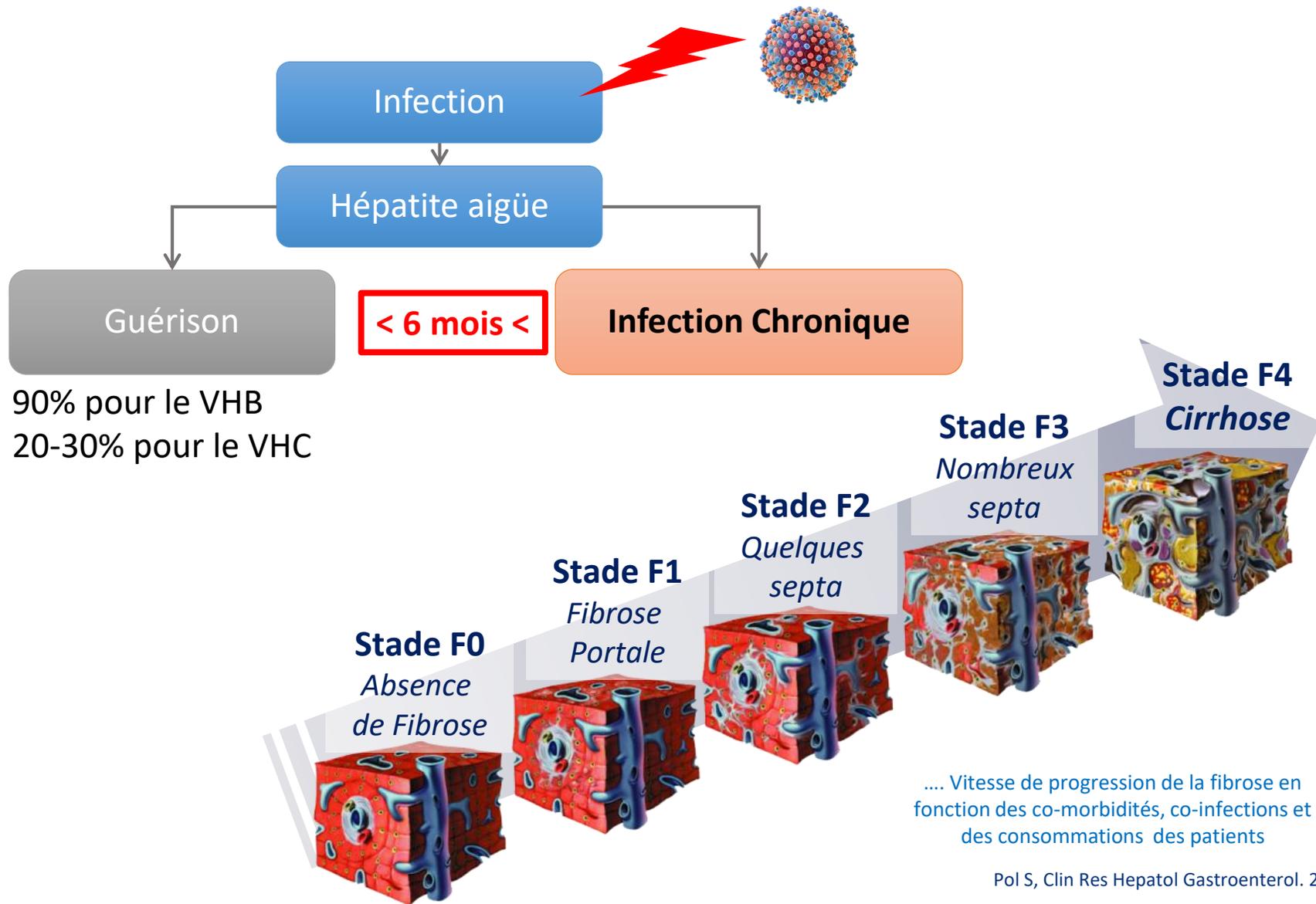


Les Hépatites Delta

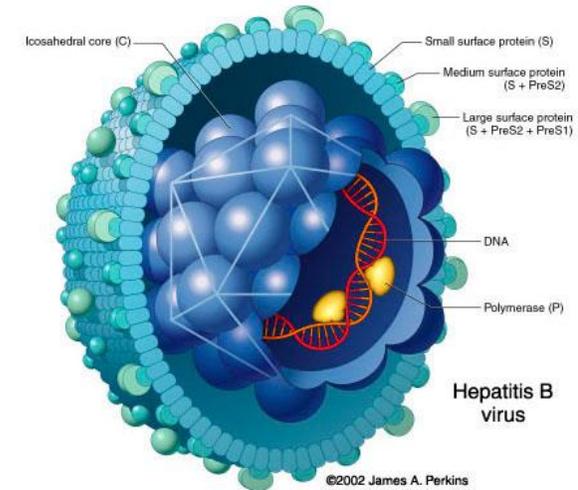
Dr Sophie Metivier, service d'hépatologie, SELHV , COHEP, CHU Rangueil, Toulouse



| Hépatites | Forme chronique | Mode de contamination | Guérison possible? | traitements | remarque |
|-----------|--------------------------|--|--------------------|---|---|
| A | Non | Transmission orale : - directe - indirecte : aliments ou eau contaminés | Oui | Non Vaccin disponible | En général, manifestations cliniques bénignes et guérison. Patient est immunisé ensuite. Rares cas de manifestations graves avec pronostic vital engagé (hépatite fulminante) |
| B | Oui | Mère-enfant lors de l'accouchement Contacts sexuels Injection, transfusions à risque | Non si chronique | Oui (traitement chronique) Vaccin disponible | Hépatite virale la plus répandue dans le monde |
| C | Oui | Sang: Injection, transfusion à risque, mère-enfant | OUI | Oui (traitement court) Pas de vaccin | Seule hépatite chronique qui peut être guérie |
| D | Oui | Sang et fluides corporels (a besoin d'une co-infection avec VHB pour se multiplier) | NON | IFN Prévention par le vaccin du VHB | Considérée comme l'hépatite virale chronique la plus grave |
| E | Oui si immuno dépression | Transmission via les animaux (viande contaminée) ou oro-fécale (eau contaminée) | OUI | Pas de vaccin | inflammation du foie habituellement bénigne, mais pouvant cependant être à l'origine de formes graves |



Le virus de l'hépatite B (VHB)

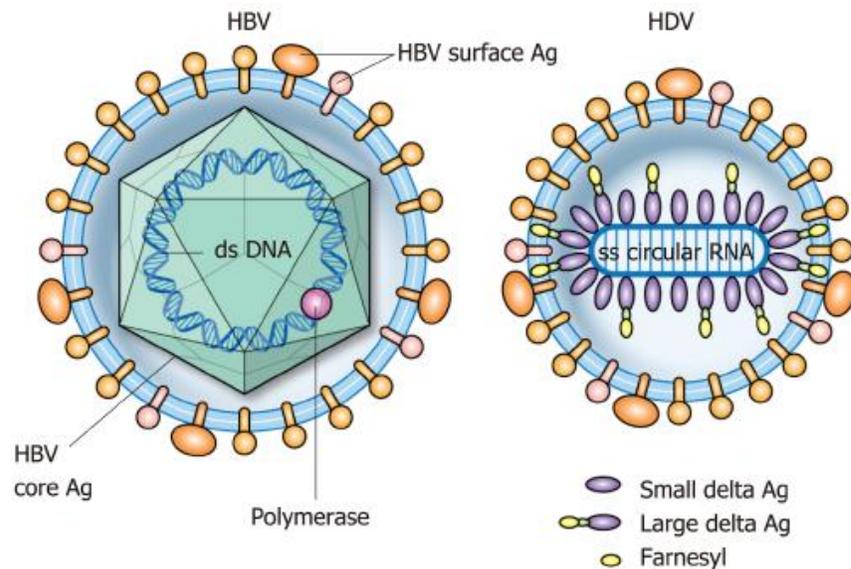


- **Problème de santé mondial**

- ~ 1/3 de la population mondiale a été en contact avec le VHB
- 280 millions de porteurs chroniques du VHB
- > 1 millions de décès/an liés à la cirrhose VHB ou au CHC
- 5-10% des indications à la transplantation hépatique

Le virus de l'hépatite Delta (VHD)

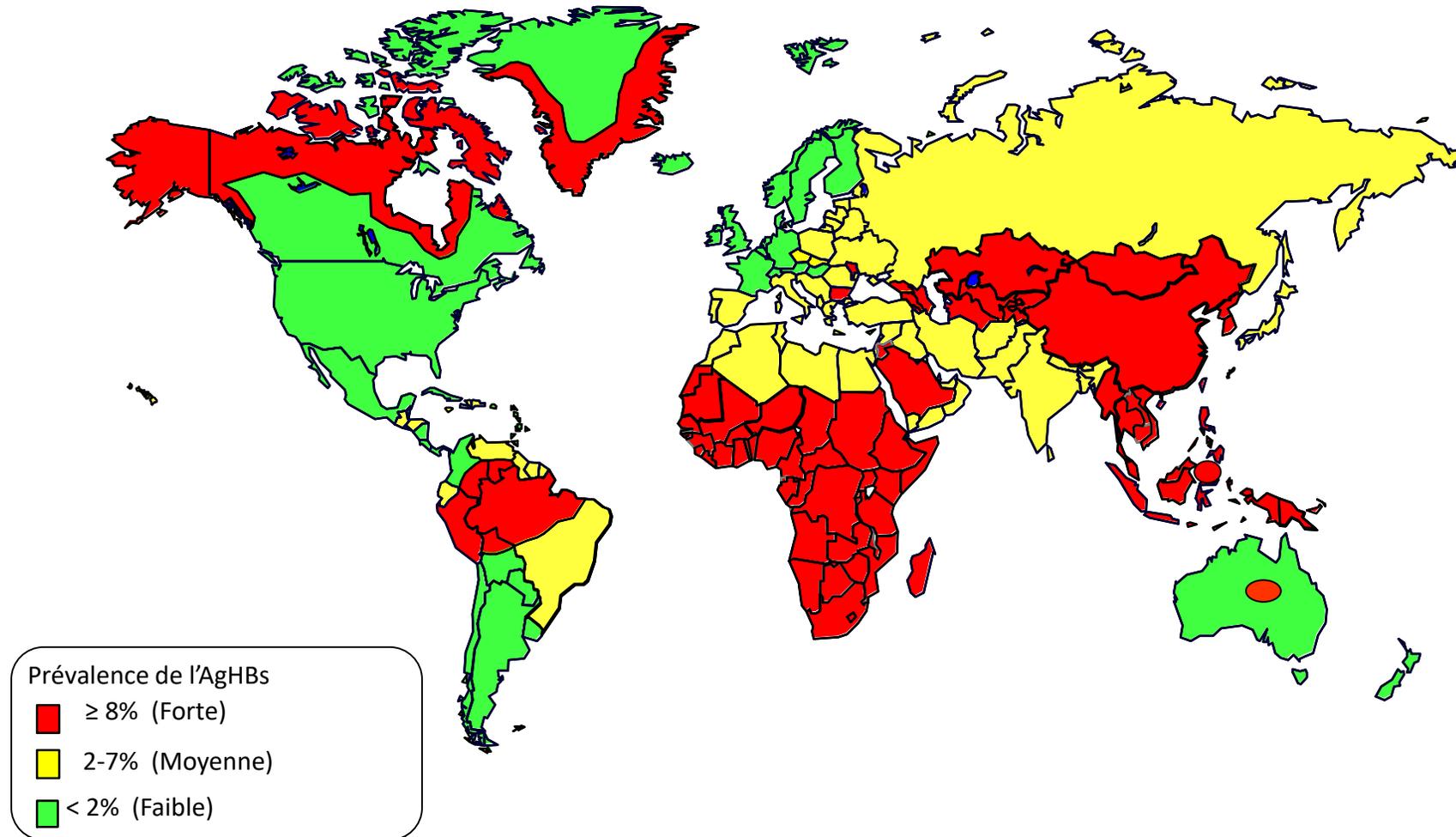
- Le VHD est un petit virus ARN Le génome du VHD est le plus petit génome viral capable d'infecter les mammifères : c'est le seul représentant de la famille deltaviridae



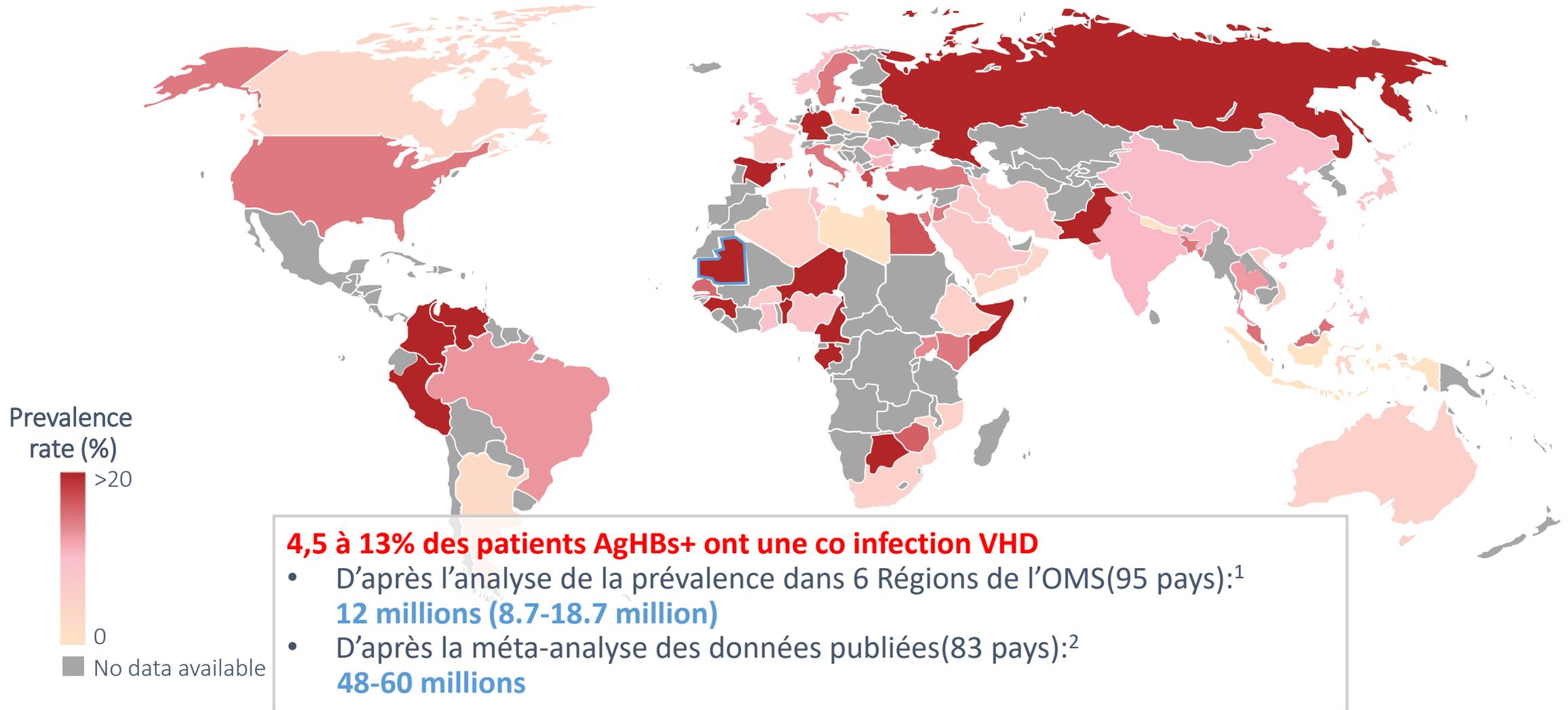
- Il est **incapable** d'infection en l'absence de VHB
- C'est un **virus défectif qui utilise l'enveloppe du virus de l'hépatite B pour s'envelopper**

Distribution géographique de l'hépatite B

Données mondiales



Prévalence de l'Hépatite Delta chez les patients VHB+



1. Stockdale AJ, et al. J Hepatol 2020;73:523-3;
2. Miao Z, et al. J Infect Dis 2020;221:1677-87.

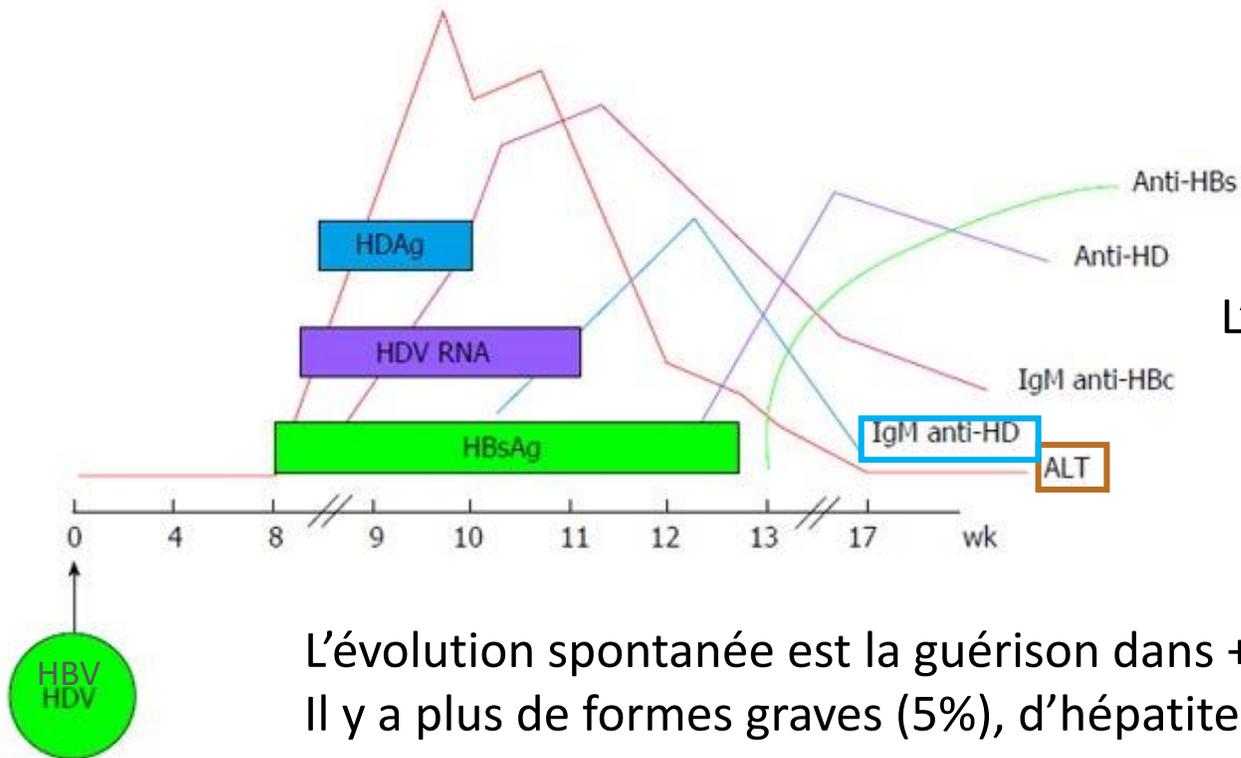
Prevalence of HDV in HBsAg-positive patients from Ref 2.
HBsAg: hepatitis B surface antigen; HDV: hepatitis delta virus; WHO: World Health Organization.

Epidémiologie en France

- l'estimation de la prévalence de l'hépatite chronique B en population générale métropolitaine en 2016 est de 0,3%, soit 135 700 personnes
- 17,5% des porteurs chroniques de l'hépatite B ignorent leur infection
 - Il n'est pas possible de dépister le virus D si on a pas dépisté le VHB
- 4,5 % des patients VHB ont une infection à VHD en France
- Le dépistage permet de prendre en charge les personnes infectées. Il permet également de **vacciner** celles non immunisées et à risque.

Modalités de contamination

- Co infection VHB VHD :
 - Infection concomitante par les deux virus

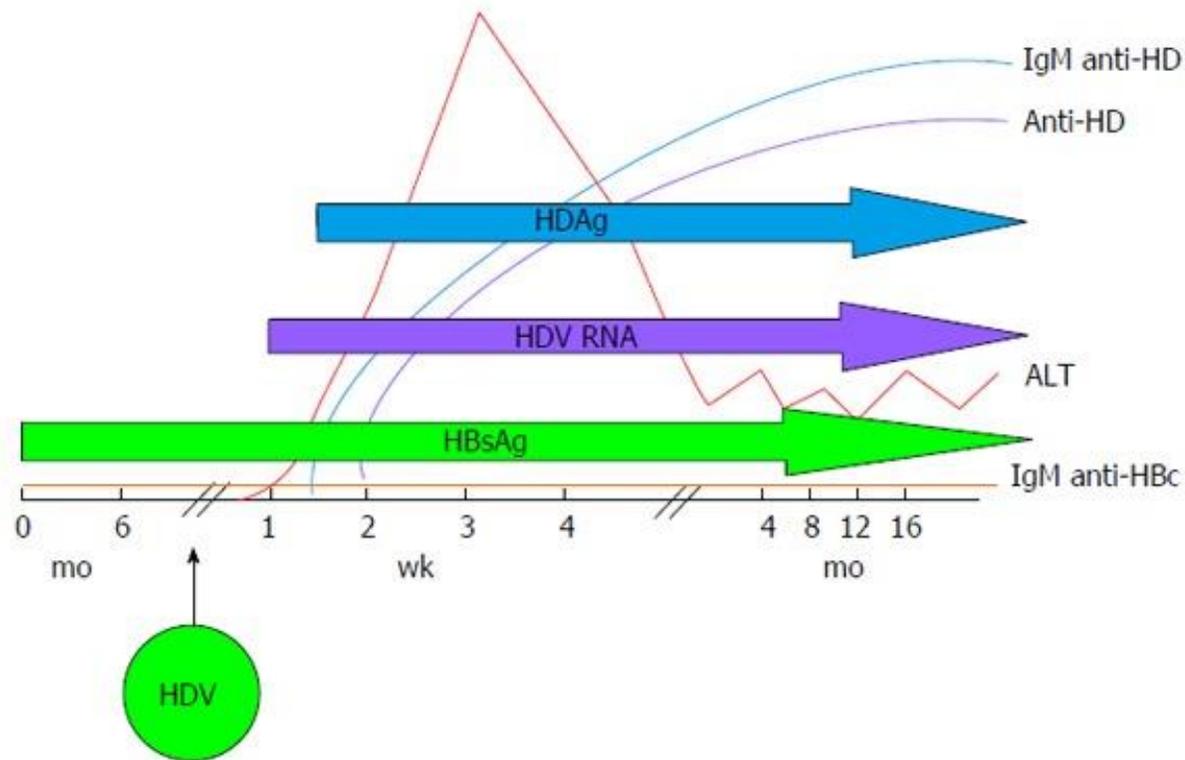


L'élévation des ALT se caractérise par une double phase

L'évolution spontanée est la guérison dans + de 90% des cas
Il y a plus de formes graves (5%), d'hépatites fulminantes

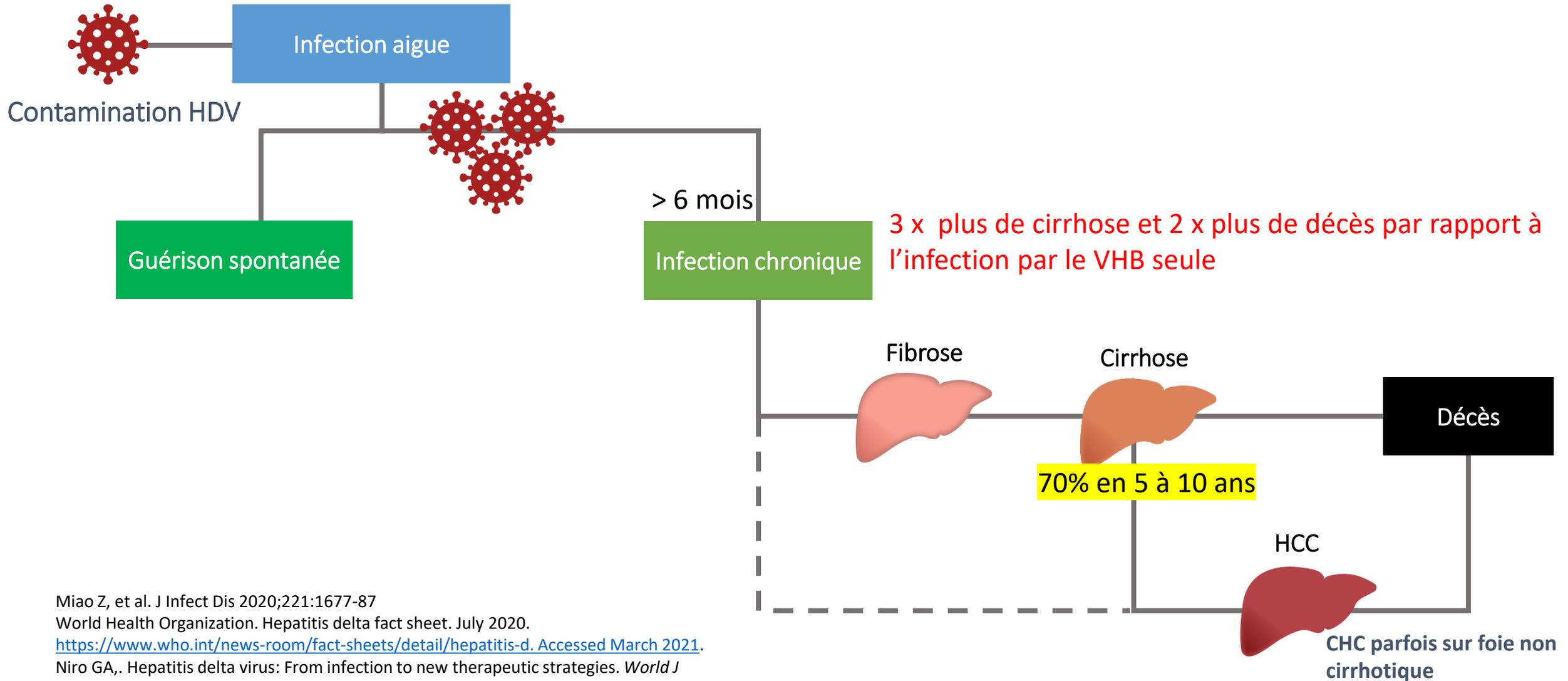
Modalités de contamination

- Surinfection : l'infection par le VHD survient chez un porteur chronique du VHB



- peut se présenter comme une hépatite aiguë chez un porteur chronique du VHB jusqu'alors inconnu (sévère 30%)
- Évolution : guérison possible mais **passage à la chronicité dans plus de 70% des cas.**

Histoire naturelle de l'hépatite B /D



Miao Z, et al. J Infect Dis 2020;221:1677-87

World Health Organization. Hepatitis delta fact sheet. July 2020.

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d>. Accessed March 2021.

Niro GA,. Hepatitis delta virus: From infection to new therapeutic strategies. *World J Gastroenterol* 2021; 27(24): 3530-3542

Farci P, Niro GA. Clinical features of hepatitis D. *Semin Liver Dis.* 2012;32:228-236

HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; HCC: hepatocellular carcinoma; HDV: hepatitis delta virus.

Le VHD en France: Etude DELTAVIR

Cohorte multicentrique française 1112 patients inclus : 68% d'hommes ; âge moyen 36 ans

86 % de migrants: Afrique sub saharienne (52%), Europe du Sud et de l'est (21%), Afrique du nord 6% ; Asie 6%

VHC+ 24,2% , VIH 19,3% , VHB-HDV-VHC-VIH 9 %

28 % de cirrhose , 15% décompensée, 3% de CHC à la prise en charge initiale



48 % de cirrhose , 24% décompensée, 9% de CHC après un suivi médian de 3 an

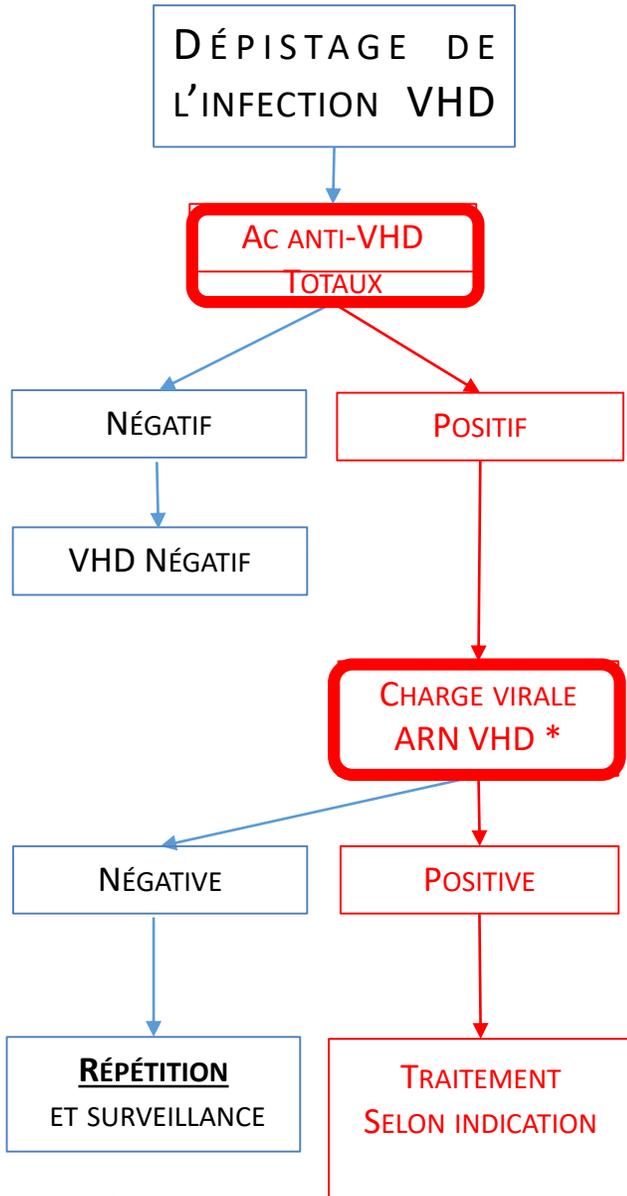
Diagnostic

Sérologie VHD (IgG) pour le **dépistage**

- Pour toute découverte d'AgHBs
- En cas de cytolyse inexpiquée chez un patient AgHBs connu

ARN VHD (charge virale) : examen de référence pour le **diagnostic** et la prise en charge des patients, mais attention à la méthode (faux négatifs)

Diagnostic de l'infection à VHD



**À L'AIDE D'UN KIT VALIDÉ

Qui dépister?

AFEF*
(2020)

- Tout patient AgHBs+
- Dépistage répété si F de R, baisse inexpliquée de la charge virale B, apparition d'une cytolyse

Ne pas oublier d'évaluer l'infection à VHB

*AFEF guidelines. July 2020: <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/07/DNI-VERSION-FINALE-RECO-2020.pdf>

Evaluation de la Fibrose en cas d'hépatite D

- Le gold standard reste la biopsie

3. Les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique ne sont pas validées en cas d'hépatite delta (B2)

ACCORD FORT

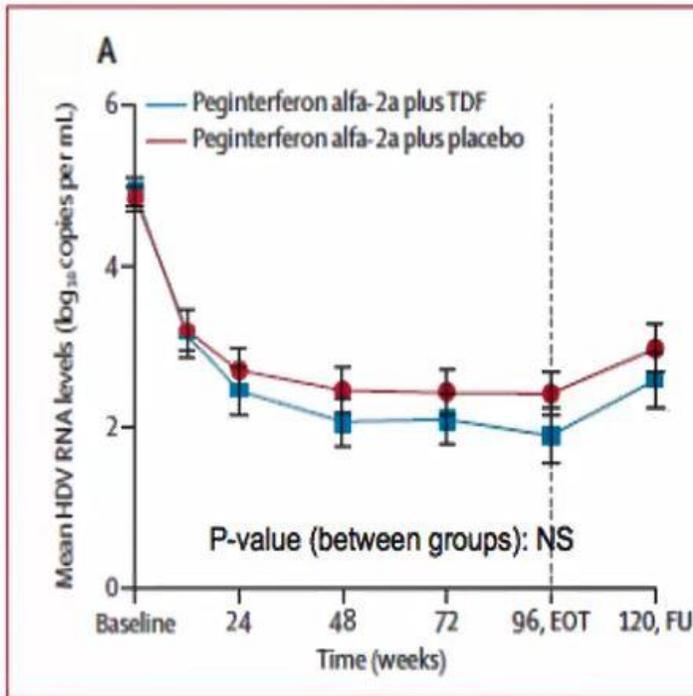
L'interferon Pégylé

| References | Type/dose | No. of patients | Duration of therapy | Duration of follow-up | Overall virological response at EOT (%) | SVR (%) |
|-------------------|--|---------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---|-------------------|
| [28] | Peg-IFN α 2b 1.5 μ g/kg | 14 | 12 months | 16 months | 57 | 43 |
| [29] | Peg-IFN α 2b 1.5 μ g/kg | 16 | 18 months | 6 months | 19 | 25 |
| | Peg-IFN α 2b 1.5 μ g/kg + RBV | 22 | 12 months | 6 months | 9 | 18 |
| [30] | Peg-IFN α 2b 1.5 μ g/kg | 12 | 12 months | 12 months | - | 17 |
| [31] | Peg-IFN α 2b 1.5 μ g/kg | 49 | 13 months | 26 months | 33 | 25 |
| [32] | Peg-IFN α 2b 1.5 μ g/kg | 11 | 24 months | 6 months | 56 | - |
| | | 7 | 12 months | 6 months | 57 | |
| [33] | Peg-IFN α 2a 180 μ g | 29 | 12 months | 6 months | 24 | 31 |
| | Peg-IFN α 2a 180 μ g + adefovir 10 mg/day | 31 | 12 months | 6 months | 23 | 24 |
| | Adefovir 10 mg/day | 30 | 12 months | 6 months | 0 | 0 |
| [34] | Peg-IFN α 2b | 277 enrolled (238 evaluated) | 48 weeks | 24 weeks | 29.8 | 29.4 |
| [35] | Peg-IFN α 2a 180 μ g or peg-IFN α 2b 1.5 μ g/kg | 32 | 24 months | 6 months | 50 | 47 |
| [36] | Peg-IFN α 2a + tenofovir | 59 | 96 weeks | 24 weeks | 48 | 29 |
| | Peg-IFN α 2a + placebo | 61 | 96 weeks | 24 weeks | 33 | 21 |
| [37] | Peg-IFN α 2a 90-270 μ g/week | 13 | 6-240 weeks (median, 140 weeks) | - | - | 39 (3 lost HBsAg) |
| [38] ^a | Peg-IFN α 2a 180 μ g + entecavir 0.5 mg/day | 22 | 48 weeks | 48 weeks | 95 | 95 |
| [39] | Peg-IFN α 2a | 41 | 12 months | | 39 | 37 |
| | Peg-IFN α 2b | 15 | 12 months | | 13 | 13 |
| [40] | IFN or peg-IFN | 99 | 6-126 months (median, 24 months) | 24-225 months (median, 55 months) | - | 35.3 |

Aujourd'hui seul le PEG IFN alpha 2a est disponible pour le traitement des hépatites

Traitements longs

HDV-RNA levels



Etude HIDIT 1 et 2: 48 à 96 semaines de PEG INF +/- analogue (TDF pour le VHB)

Après deux ans de traitement 31% des patients avaient une réponse virologique « soutenue »

Le profil de tolérance est médiocre

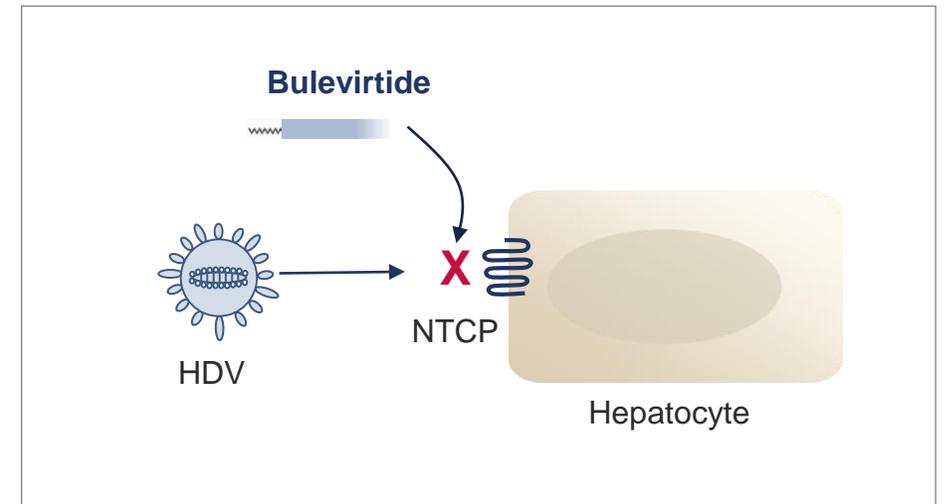
Des rechutes tardives ne sont pas rares (56%)

HDV-RNA negative at week 120:

31% vs 23% (p=NS)

Bulevirtide

- **Se lie au NTCP**, récepteur d'entrée des virus VHB/VHD qui:
- -> **Prévenir l'infection de novo des hépatocytes**



Bulevirtide

- Boîte de 30 flacons de 2 mg de Bulévirtide (poudre blanche) à *conserve* (2-8°C) avant la reconstitution à l'abri de la lumière
- *rétrocession en pharmacie hospitalière*
- *Prescription hospitalière par Hepato, gastro entérologue, infectiologue, interniste*
- **1 injection sous-cutanée par 24h +/- 4h**, après reconstitution, cuisses ou abdomen
- *coût d'un traitement mensuel : environ 11 800 € (prix de l'ATUc)*

- *Excellent profil de tolérance*



Comment considérer le bulevirtide?

- **Durée?**

- Avec ou sans interféron?
- ou en association avec un analogue NUC

- Objectifs du traitement:
 - Idéal: diminution de la charge virale $D > \text{ou} = 2 \text{ Log}$ et normalisation des transaminases sous traitement
 - Satisfaisant: diminution de la charge virale $D > \text{ou} = 2 \text{ Log}$ / charge virale de base

- Surveillance sous traitement: charge virale B, D , bilan hépatique tous les 3 mois, AgHBs

- Questions: durée optimale de traitement?
 - Des études de traitement prolongé sont en cours

En conclusion

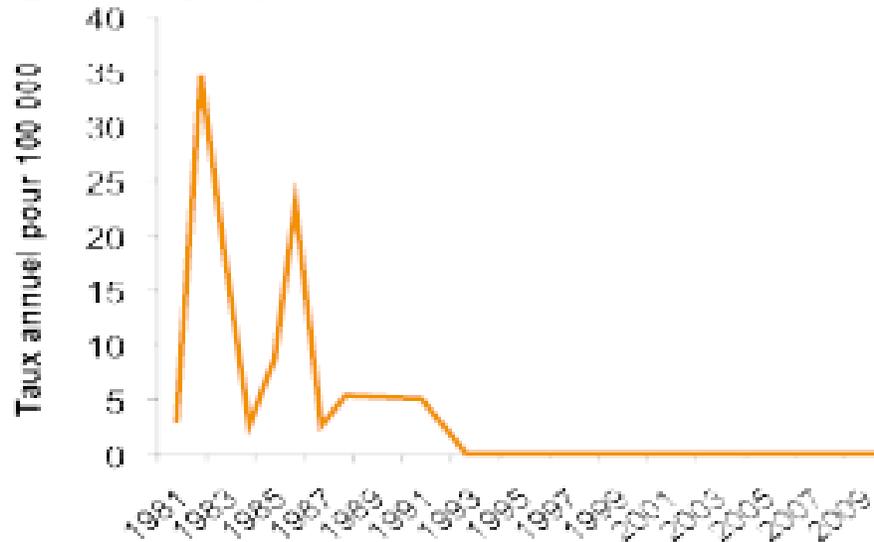
- Chez tout patient VHB, dépister le VHD (sérologie VHD +/- PCR)
- L'hépatite delta est l'hépatite virale la plus grave, elle se complique plus souvent de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire
- Le traitement historique est l'IFN-PEG, qui a toujours sa place dans l'arsenal thérapeutique
- Un nouveau traitement a reçu l'AMM, le Bulevirtide, bien toléré, en injections s/c /j, à reconstituer
- Il faut l'associer à un traitement du VHB
- il faut poursuivre le traitement tant qu'il en résulte un bénéfice clinique
- La vaccination du VHB reste le meilleur traitement préventif du VHD

Vaccin du VHB systématique et cancer

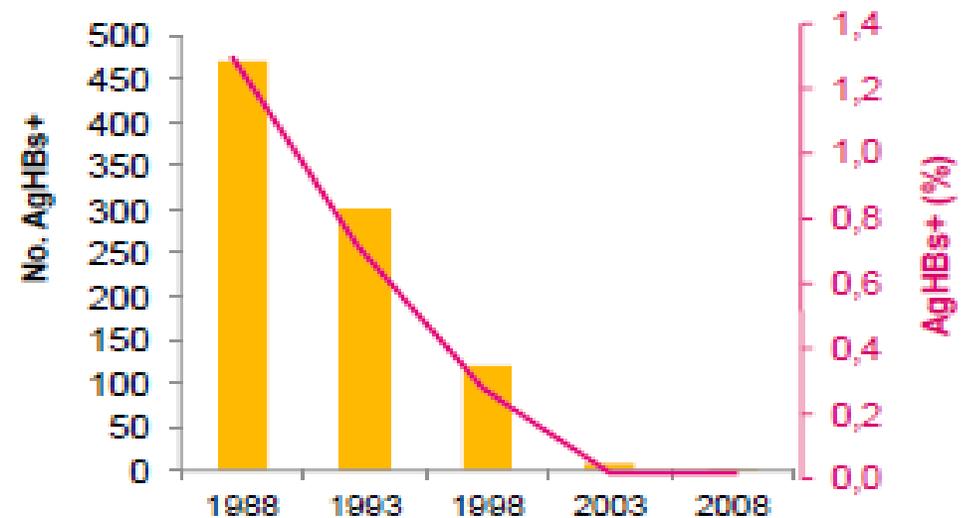
Exemple de l'ALASKA

Dans les années 1970 : prévalence de l'AgHBs 6 à 20 %, avec prévalence élevée de CHC survenant dans 1/3 des cas avant 30 ans. À partir de 1984, programme de vaccination systématique des nouveau-nés, dépistage de masse et vaccination de rattrapage des séronégatifs.

Incidence annuelle des hépatites B aiguës symptomatiques chez les enfants



Prévalence de l'hépatite B chronique chez les enfants de moins de 20 ans



➤ Incidence annuelle du CHC chez les enfants de moins de 20 ans entre 1970 et 2008