

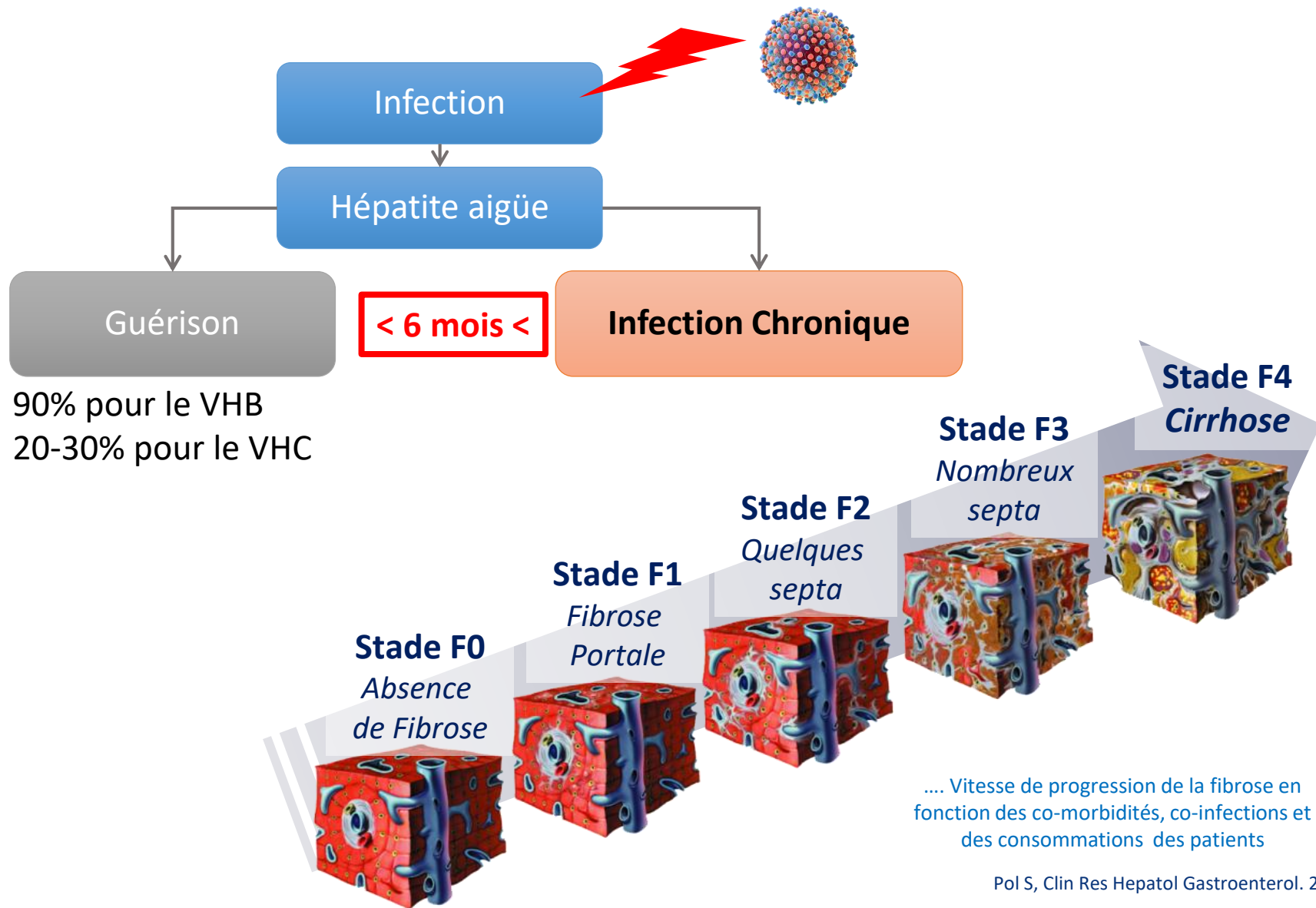


# Les Hépatites Delta

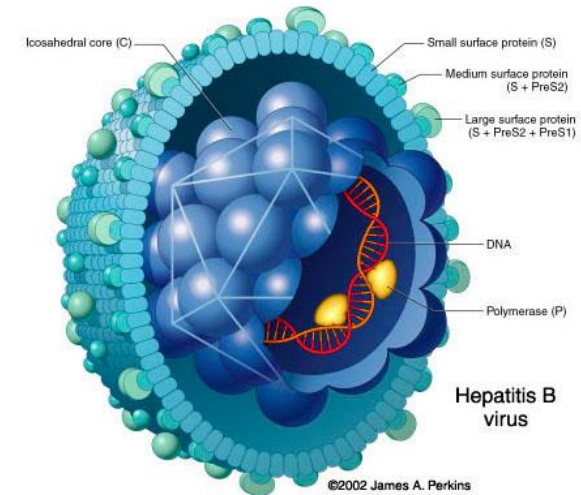
**Dr Sophie Metivier, service d'hépatologie, SELHV , COHEP, CHU Rangueil, Toulouse**



Hépatites	Forme chronique	Mode de contamination	Guérison possible?	traitements	remarque
<b>A</b>	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>B</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
<b>C</b>	Oui	Sang: Injection, transfusion à risque, mère-enfant	<b>OUI</b>	Oui (traitement court) Pas de vaccin	Seule hépatite chronique qui peut être guérie
<b>D</b>	Oui	Sang et fluides corporels (a besoin d'une co-infection avec VHB pour se multiplier)	<b>NON</b>	IFN Prévention par le vaccin du VHB	Considérée comme l'hépatite virale chronique la plus grave
<b>E</b>	Oui si immuno dépression	Transmission via les animaux (viande contaminée) ou oro-fécale (eau contaminée)	<b>OUI</b>	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)

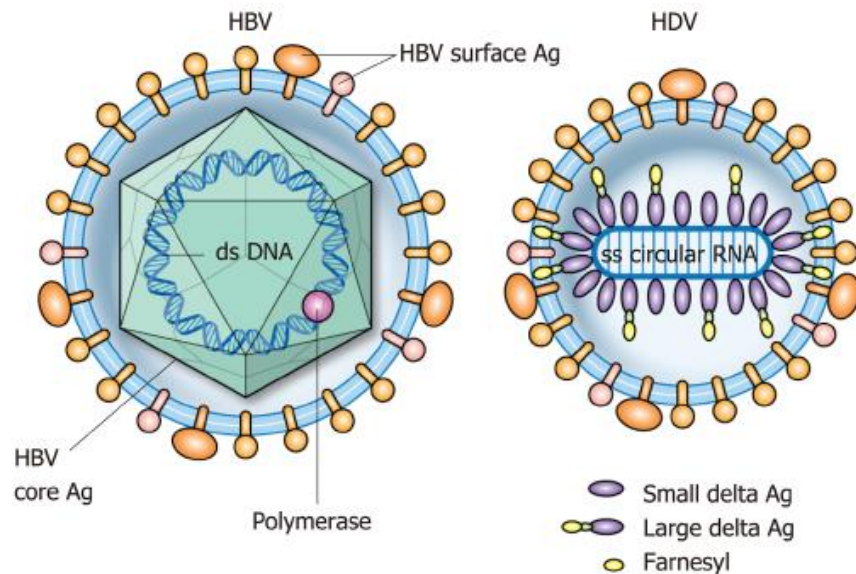


- **Problème de santé mondial**

- ~ 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)

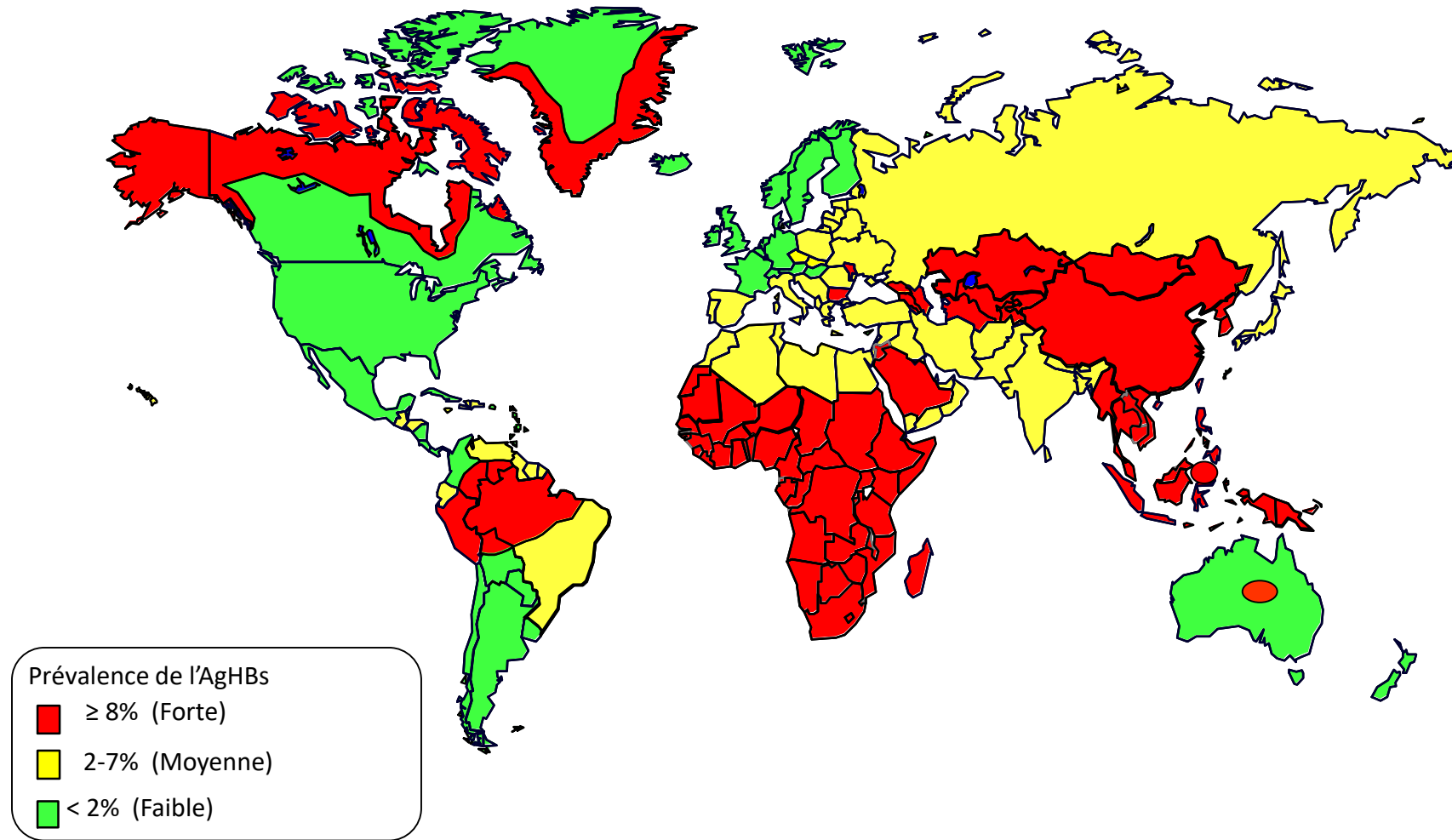
- Le VHD est un petit virus ARN Le génome du VHD est le plus petit génome viral capable d'infecter les mammifères : c'est le seul représentant de la famille deltaviridae



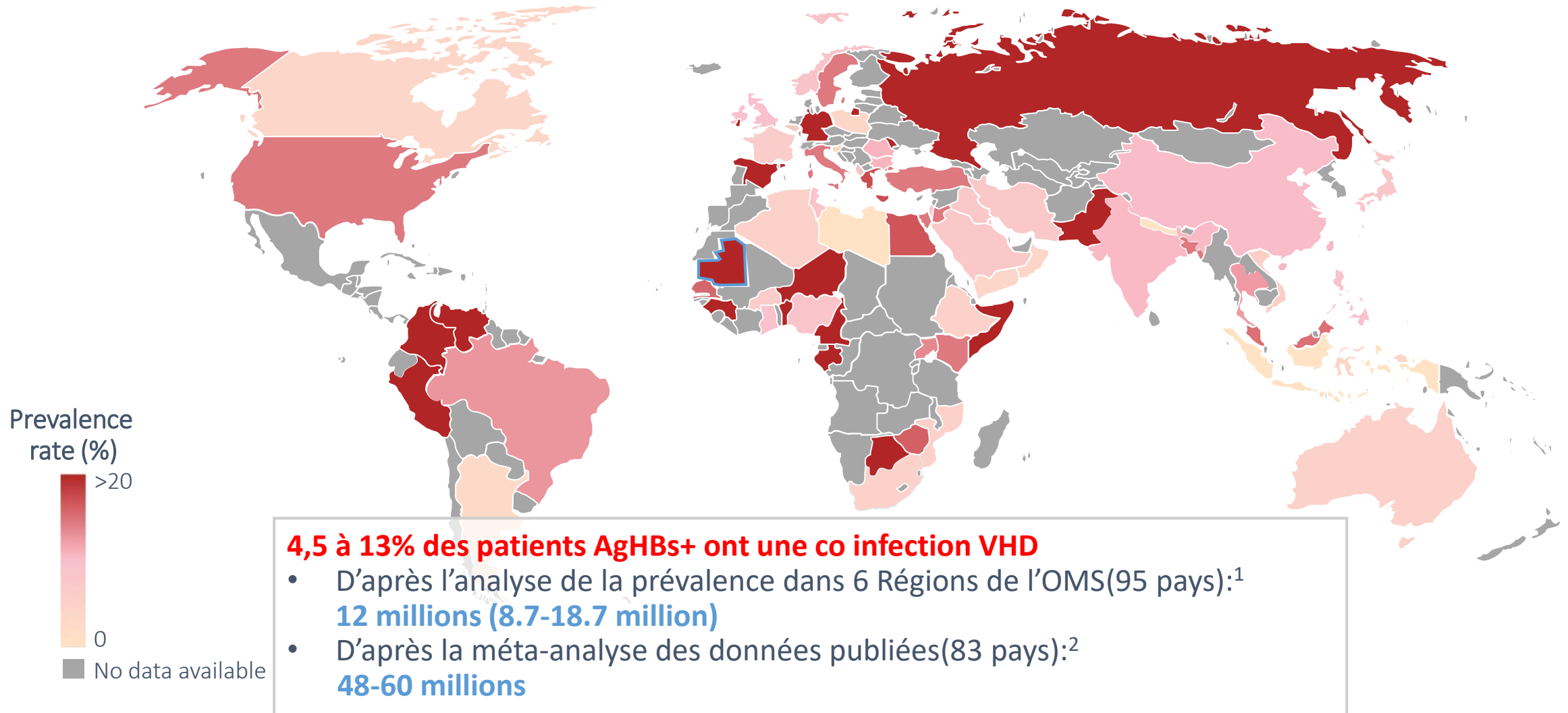
- Il est **incapable** d'infection en l'absence de VHB
- C'est un **virus défectif qui utilise l'enveloppe du virus de l'hépatite B pour s'envelopper**

# 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.

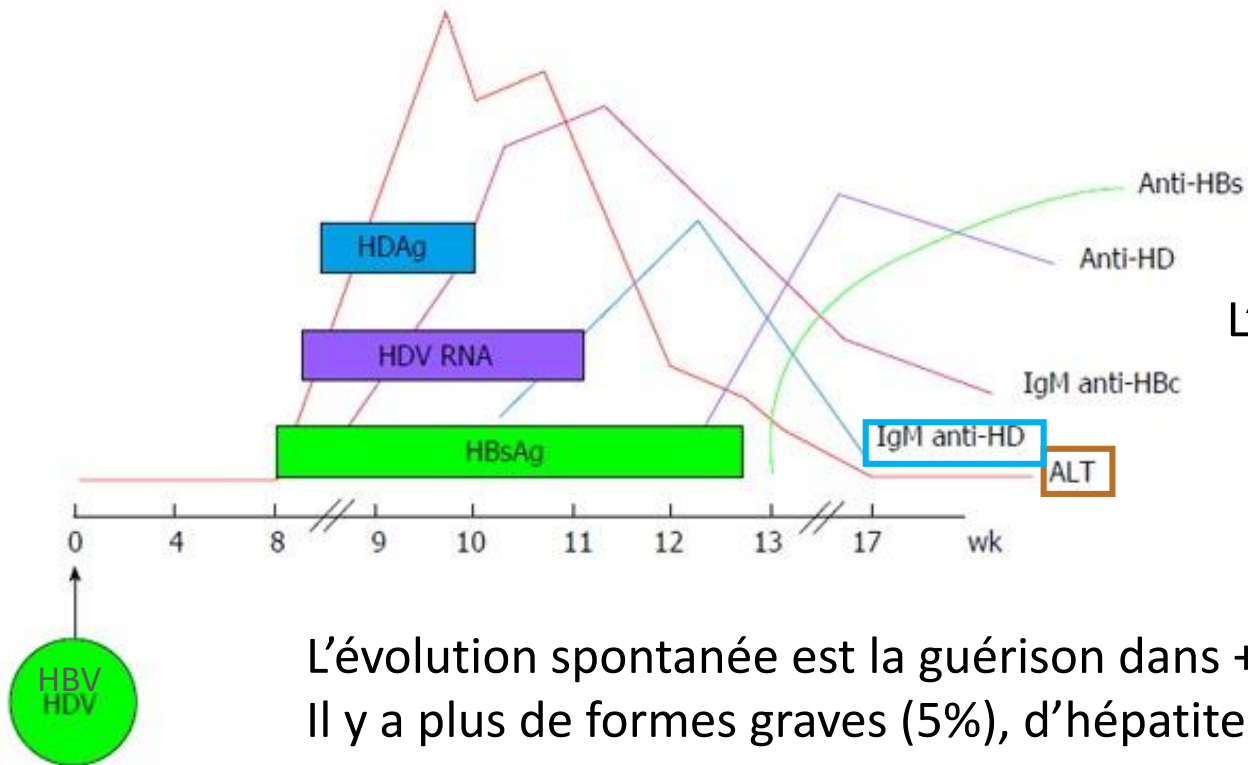
# Epidémiologie en France

- 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

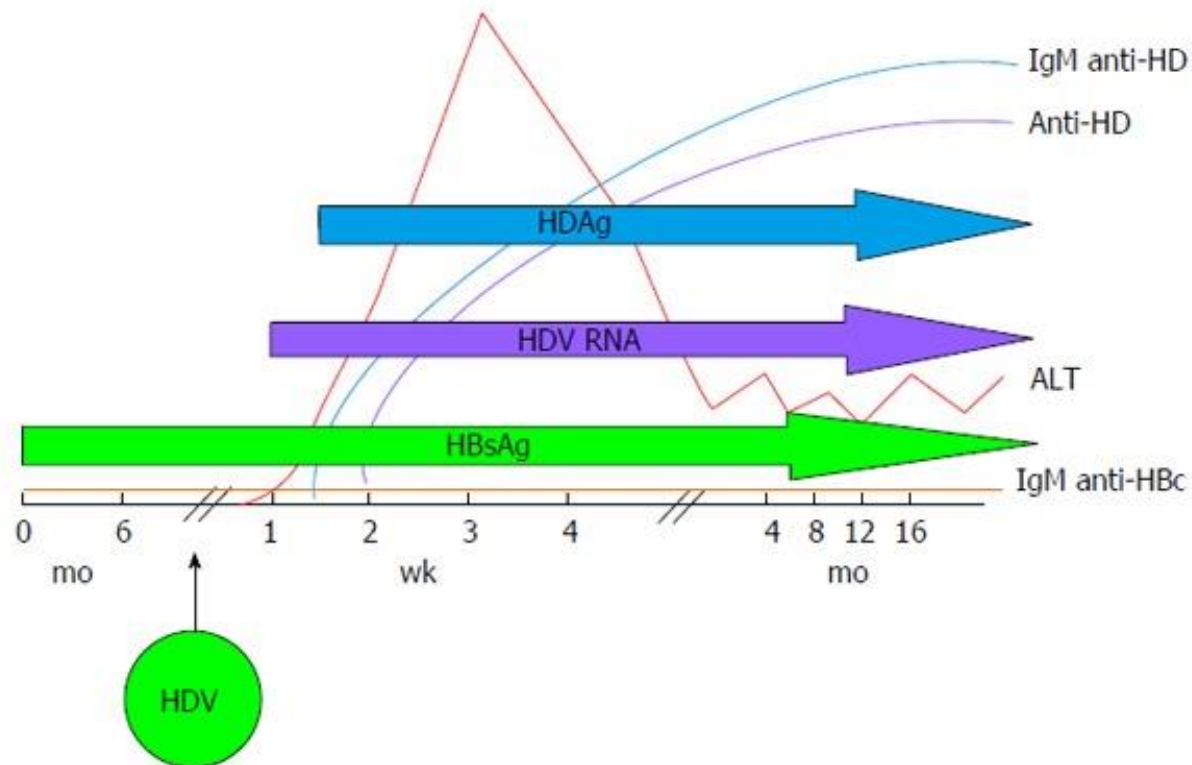


L'élévation des ALT se caractérise par une double phase

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

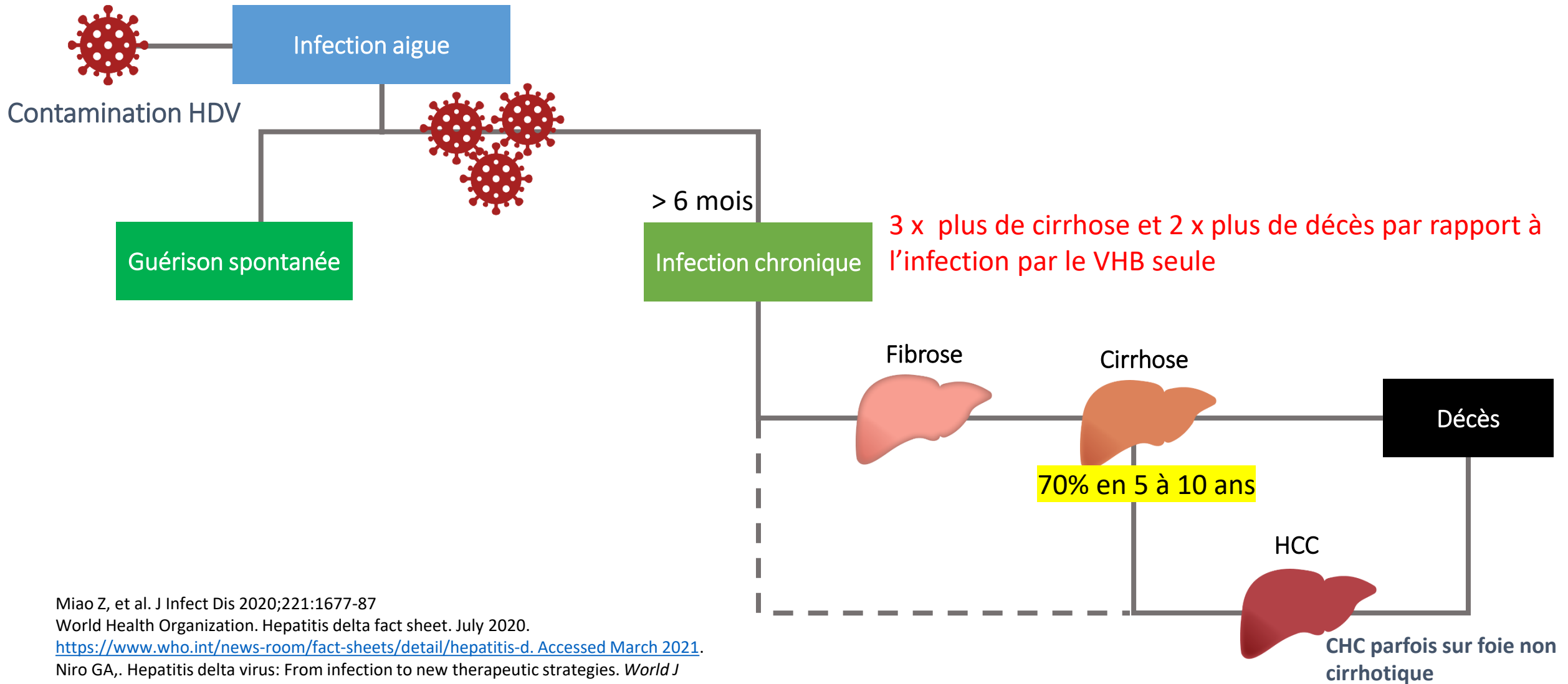
# Modalités de contamination

- 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

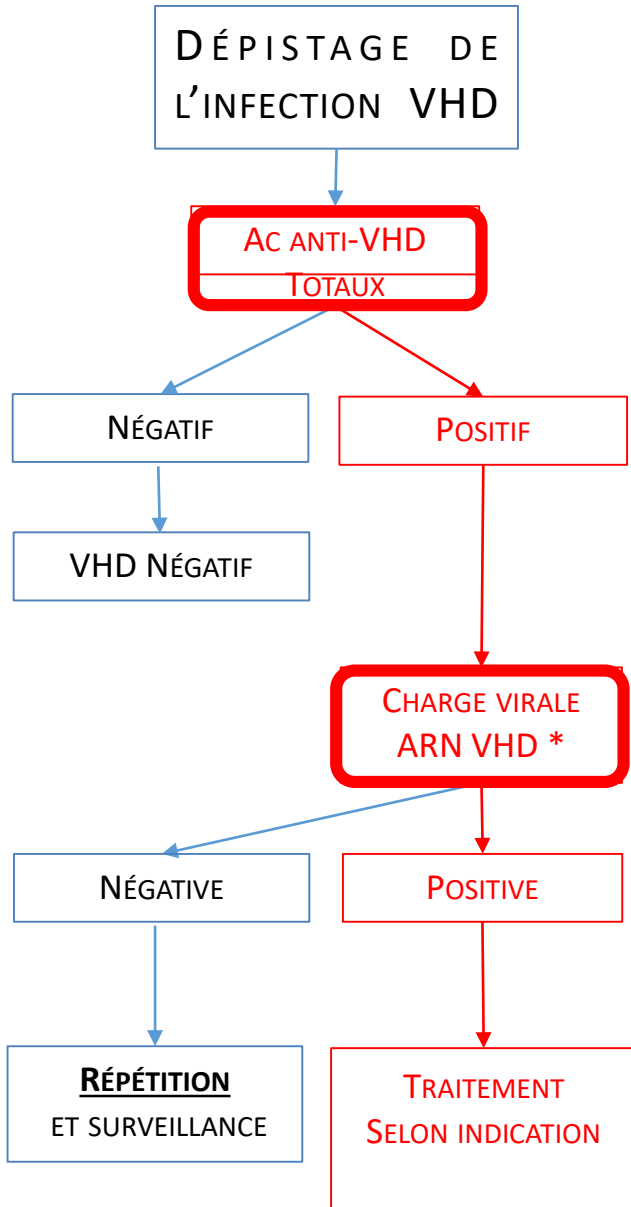
# Diagnostic

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

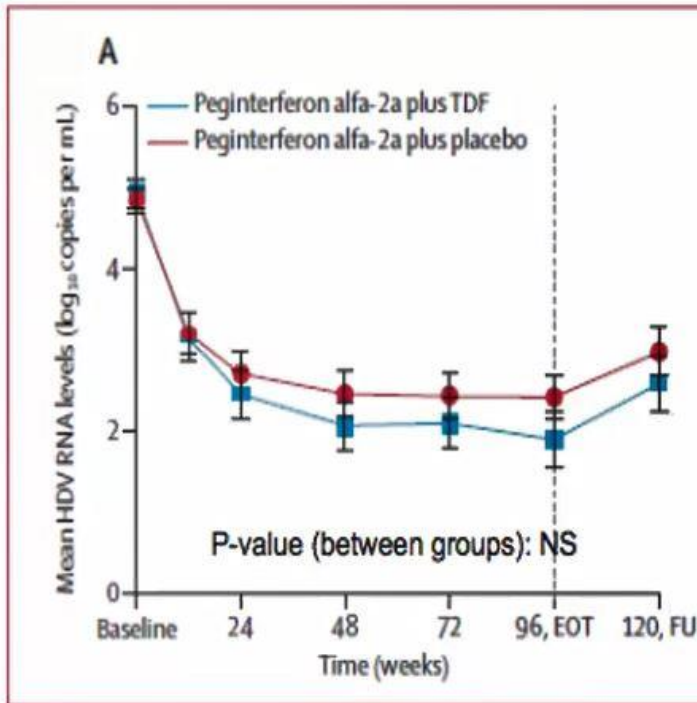
References	Type/dose	No. of patients	Duration of therapy	Duration of follow-up	Overall virological response at EOT (%)	SVR (%)
[28]	Peg-IFN $\alpha$ 2b 1.5 $\mu$ g/kg	14	12 months	16 months	57	43
[29]	Peg-IFN $\alpha$ 2b 1.5 $\mu$ g/kg	16	18 months	6 months	19	25
	Peg-IFN $\alpha$ 2b 1.5 $\mu$ g/kg +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

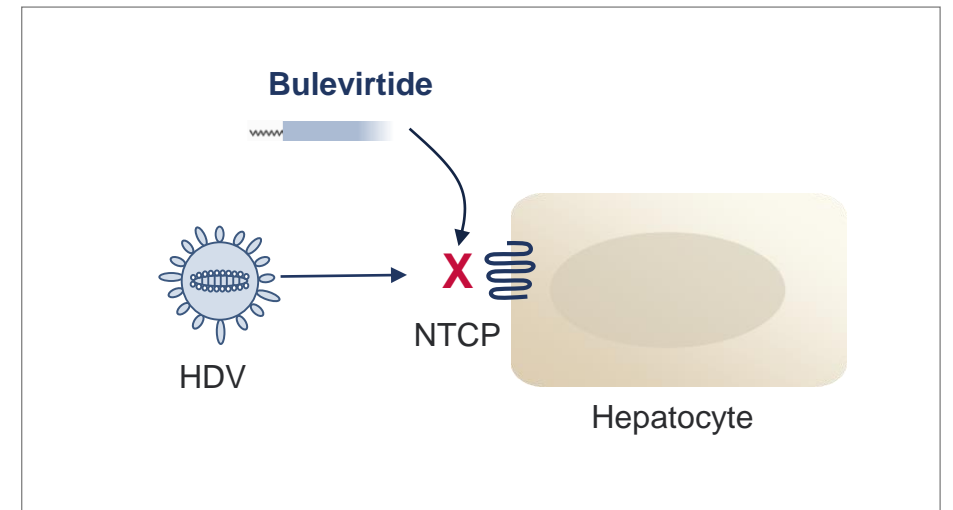
Des rechutes tardives ne sont pas rares (56%)

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

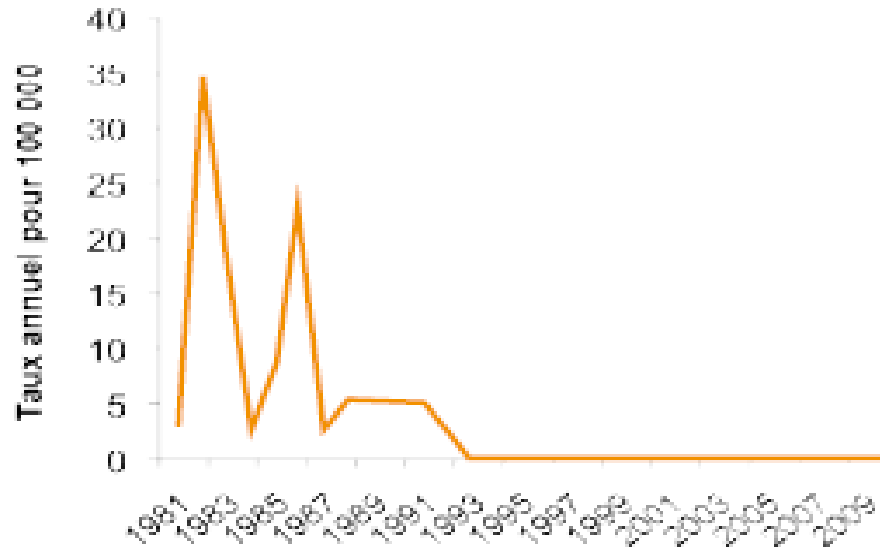
- Chez tout patient VHB, dépister le VHD (sérologie VHD +/- PCR)
- L'hépatite delta est l'hépatite virale la plus grave, elle se complique plus souvent de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire
- Le traitement historique est l'IFN-PEG, qui a toujours sa place dans l'arsenal thérapeutique
- Un nouveau 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

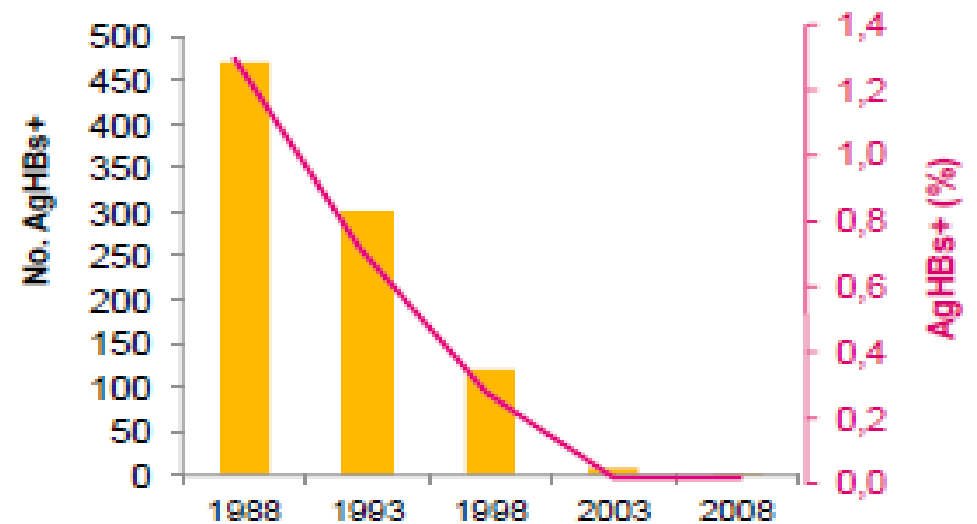
Exemple de l'ALASKA

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