

Aspects Virologiques du SARS-CoV-2 et de l'Hépatite Delta: Comprendre pour Agir

Pr Jean-Michel Pawlotsky



CNR des Hépatites Virales B, C et Delta
Laboratoire de Virologie
Institut Mondor de Recherche Biomédicale (INSERM U955)

Hôpital Henri Mondor (AP-HP)
Université Paris-Est
Créteil

Liens d'Intérêt

- **Abbvie**
- **Arbutus**
- **Assembly Biosciences**
- **Gilead**
- **Merck**
- **Memo Therapeutics**
- **Regulus**

**Comment comparer des virus qui
n'ont strictement rien à voir ?**

C NEWS

22:31 DIRECT

DEMAIN
0815

PHILIPPE
JUVIN



COVID : LA MENACE DU DELTA PLANE

BALKANY

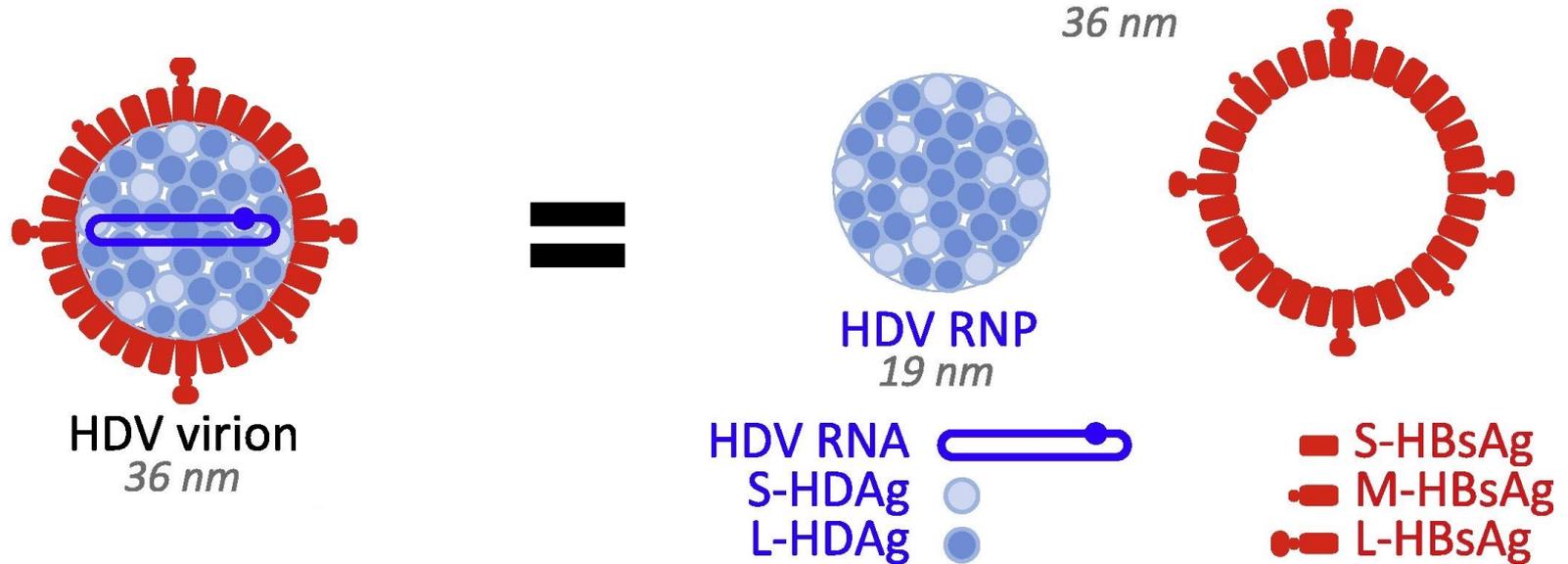
Les Balkany avaient été condamnés à 4 et 5 ans d'emprisonnement et 100 000 euros d'amende pour blanchiment de fraude fiscale aggravé en mai 2020.

Le Virus de l'Hépatite Delta

Caractéristiques Générales

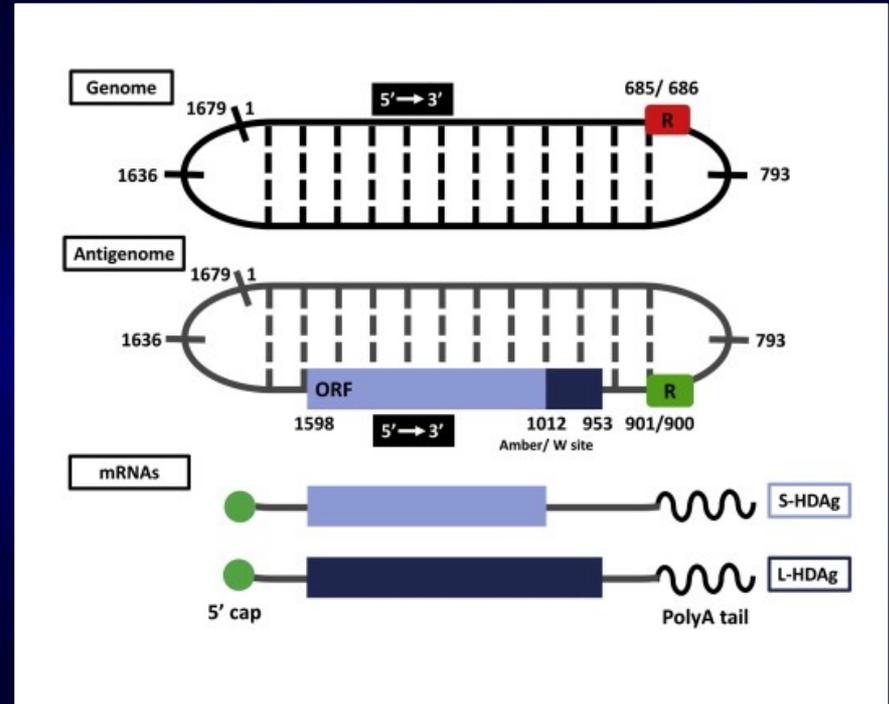
- **Le VHD se réplique exclusivement dans le foie**
- **L'infection par le VHD est toujours associée à une infection par le VHB (interférence virale, double étiologie de la maladie hépatique)**
- **Le VHD est associé aux formes les plus agressives d'hépatites virales aiguës ou chroniques**

Structure du VHD

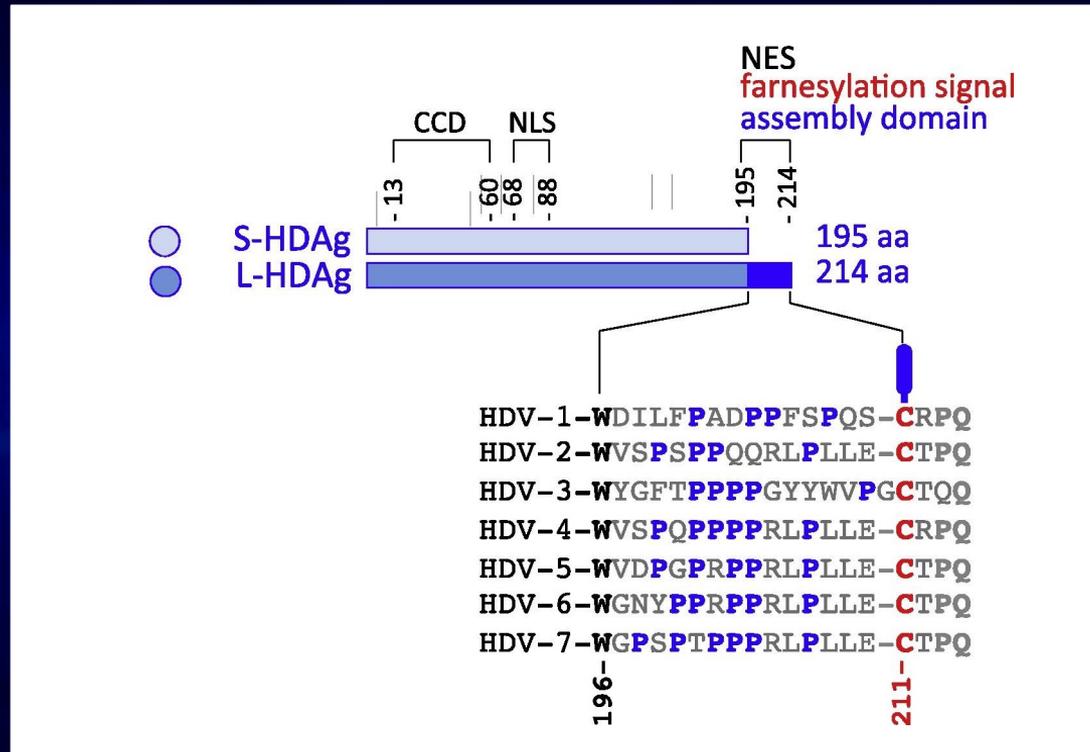


Structure du VHD

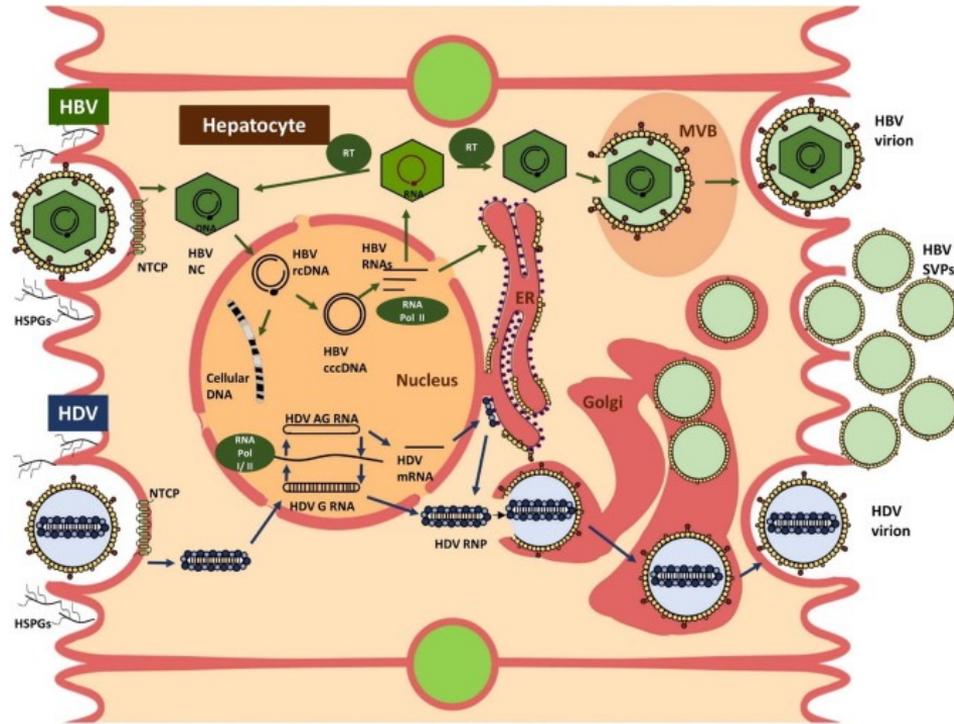
- ~1700 nt
- Structure en bâtonnet non ramifiée liée à l'étendue de l'appariement intramoléculaire des bases
- R: ribozyme auto-clivant
- ORF: cadre de lecture de la protéine HDAg
- Traduction des ARNm:
 - S-HDAg de l'ARNm non édité
 - L-HDAg de l'editing de l'anti-génome au site Amber/W site par ADAR1



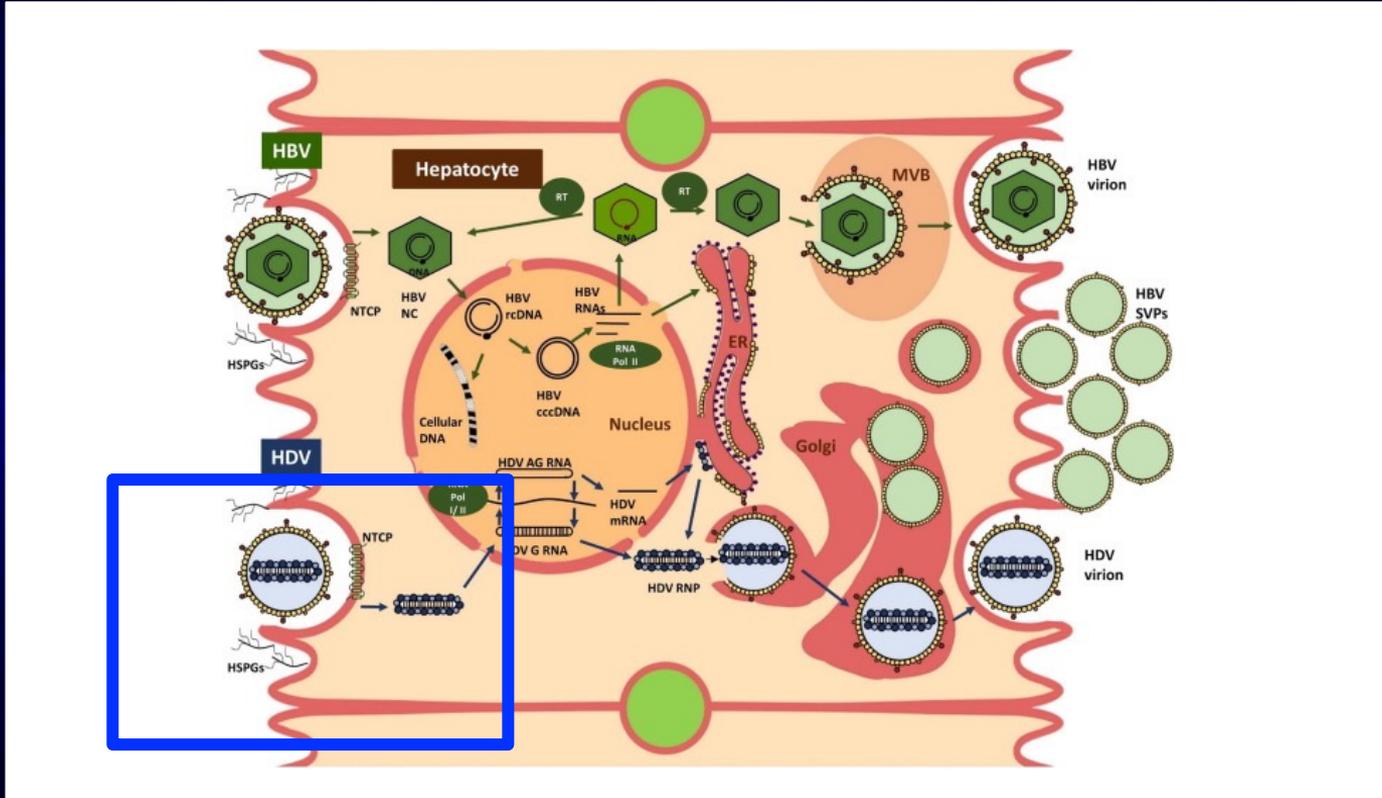
Structure des Protéines du VHD



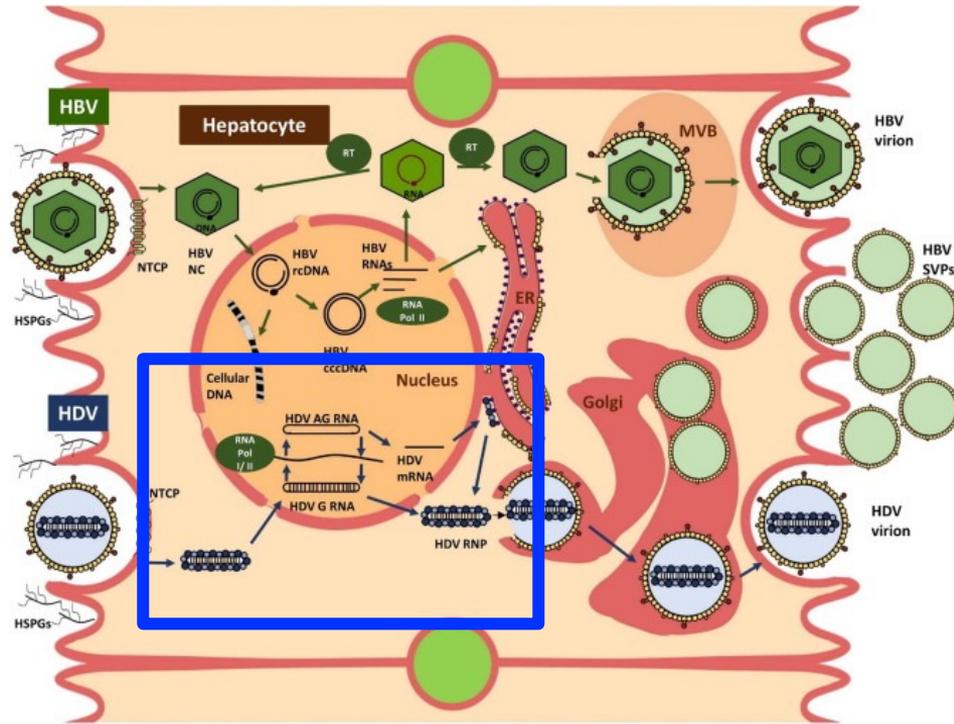
Cycle Cellulaire du VHD



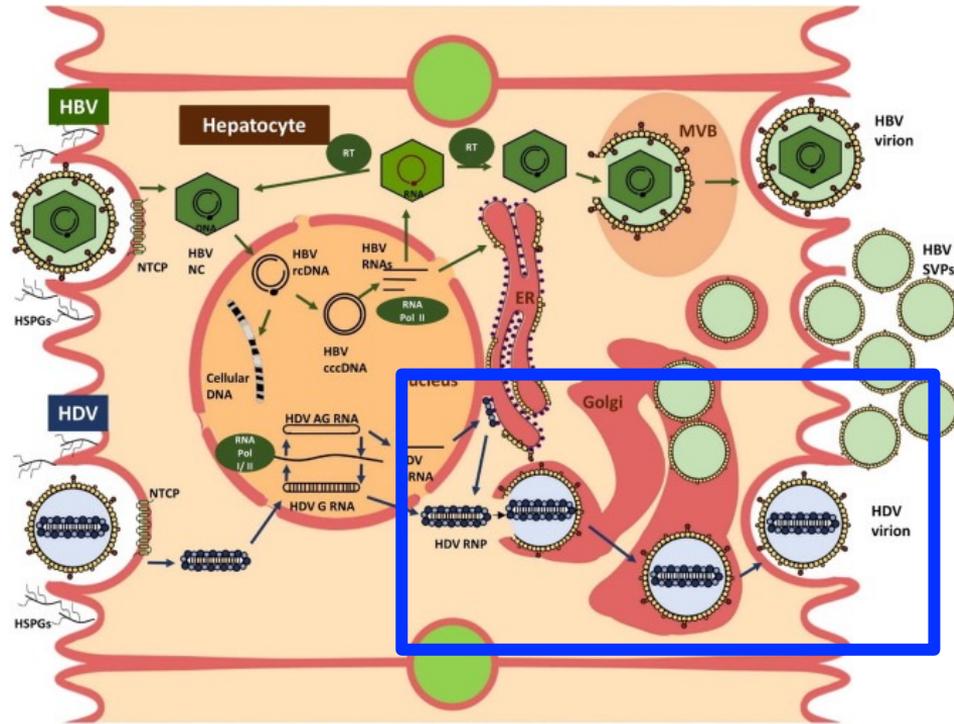
Cycle Cellulaire du VHD



Cycle Cellulaire du VHD

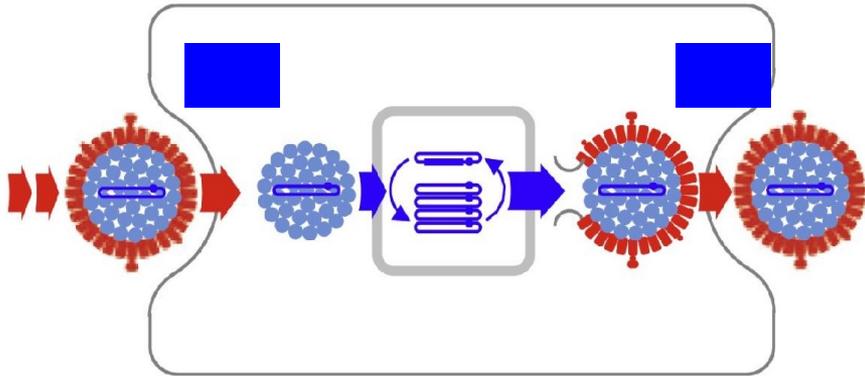


Cycle Cellulaire du VHD

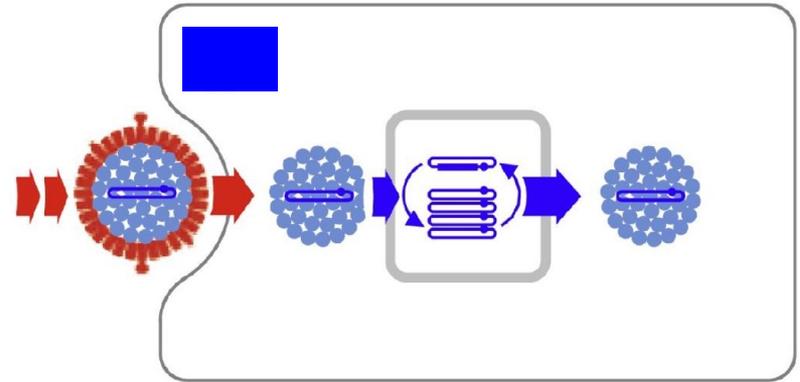


Cycle du VHD et Infection par le VHB

Cellules infectées par le VHD et par le VHB
INFECTION VHD PRODUCTIVE



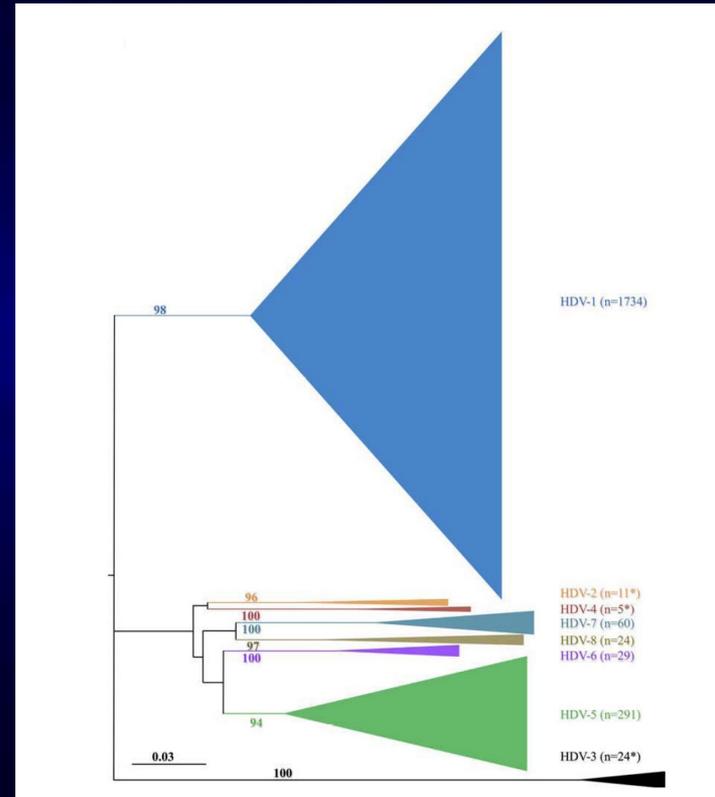
Cellules infectées par le VHD non infectées par le VHB
INFECTION VHD ABORTIVE*



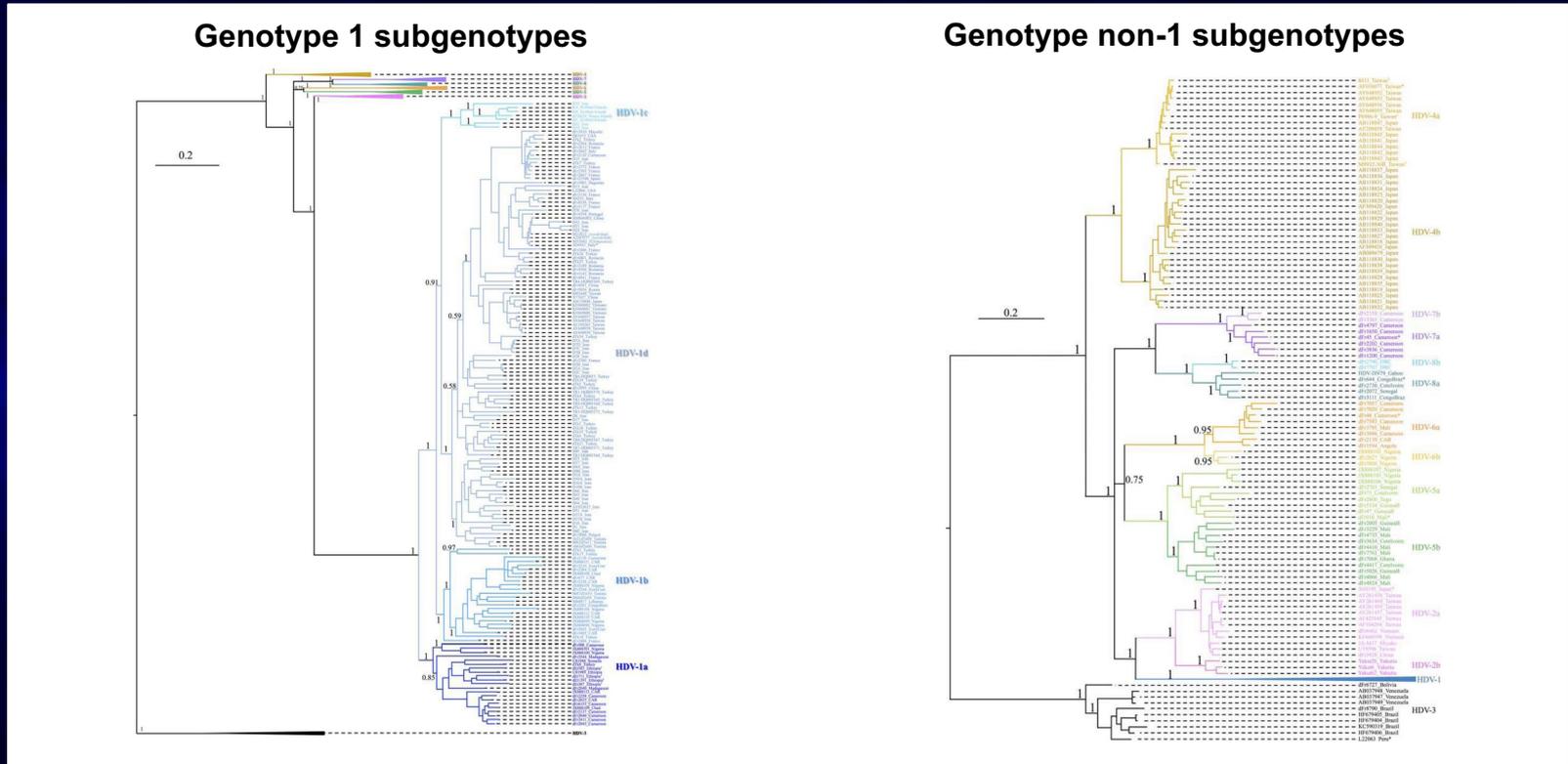
* L'ARN du VHD peut survivre dans des cellules non infectées par le VHB pendant au moins 6 semaines avant que la propagation du VHD ne reprenne en cas d'infection ultérieure par le VHB

Génotypes et Sous-Types du VHD

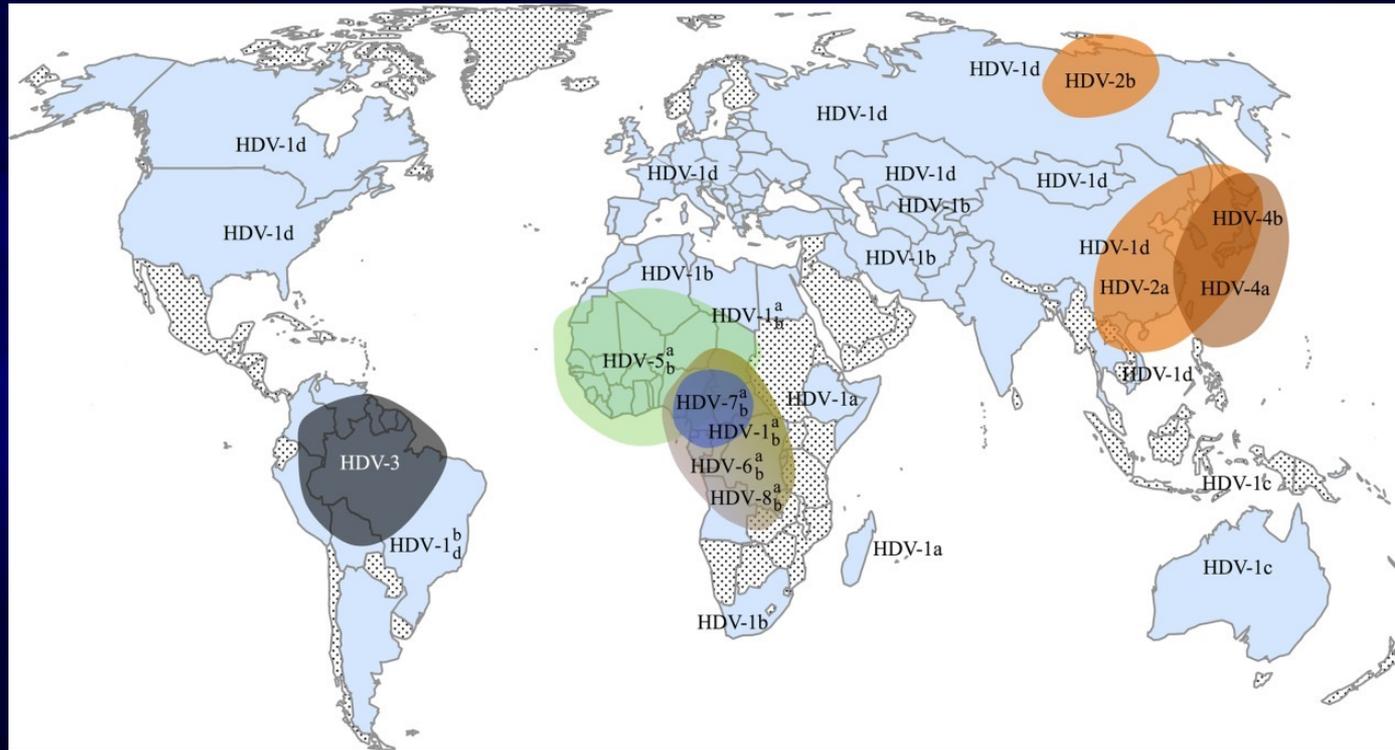
Analyse phylogénique de
2,152 séquences du VHD



Génotypes et Sous-Types du VHD



Génotypes et Sous-Types du VHD



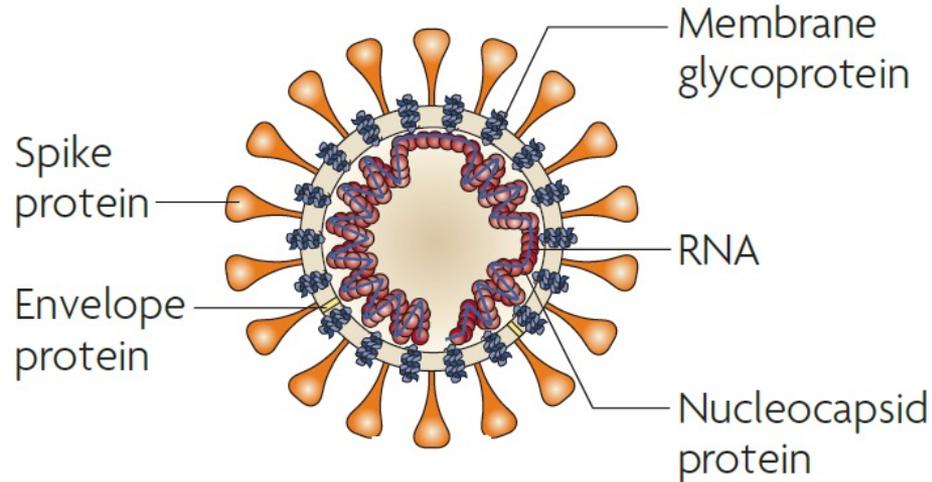
Le Virus SARS-CoV-2

Virus SARS-COV-2

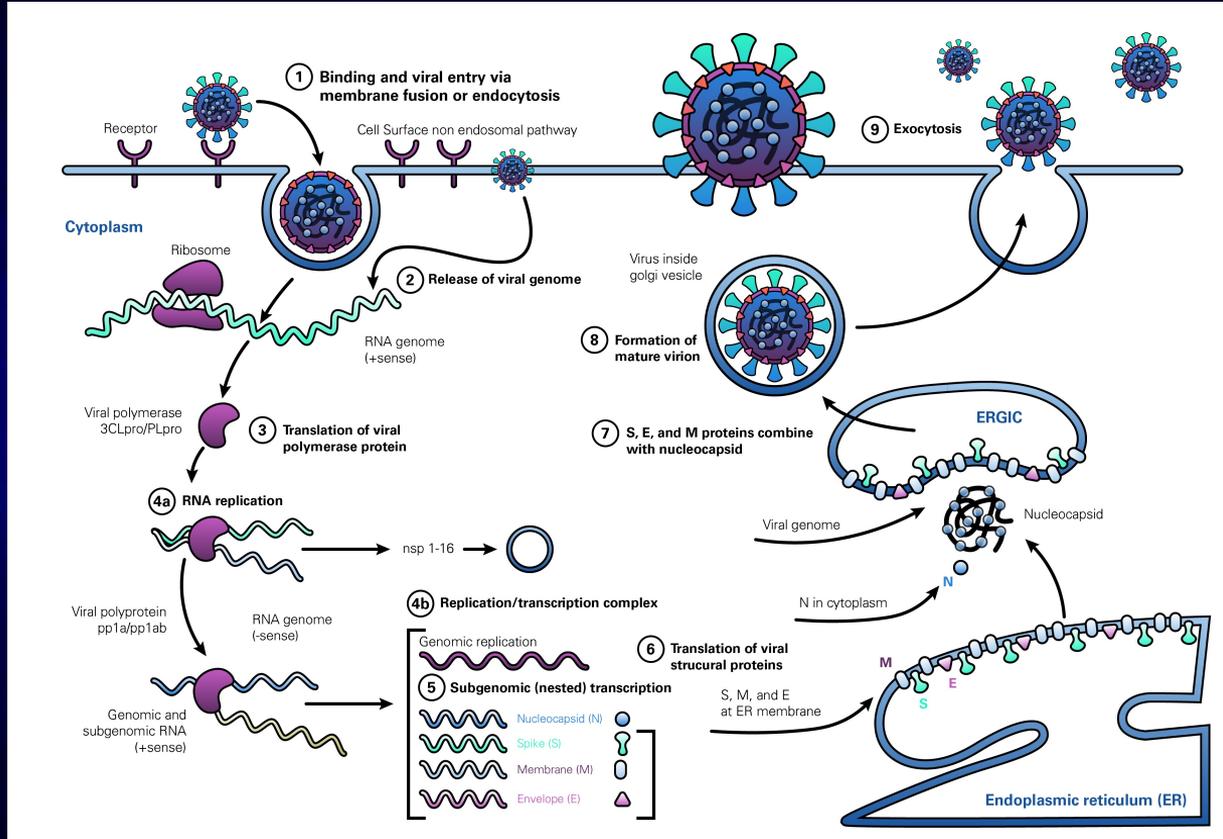
- Virus à ARN enveloppé appartenant à la famille des *Coronaviridae*, genre Betacoronavirus
- 7 espèces de coronavirus connues chez l'homme
- Le virus SARS-CoV-2 partage:
 - 80% d'identité génétique avec le virus SARS-CoV-1
 - 96% d'identité génétique avec un virus de chauve-souris (*Rhinolophus affinis*)

Virus SARS-COV-2

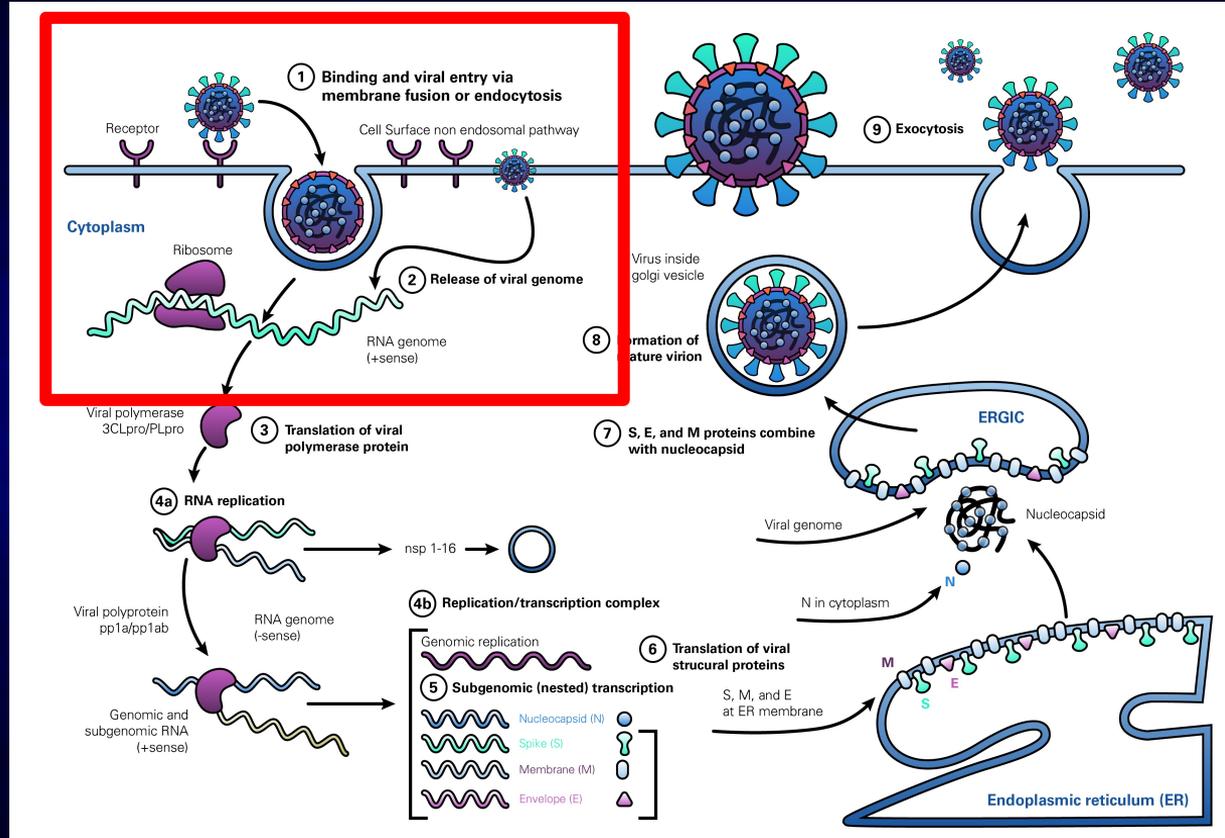
Structure des coronavirus



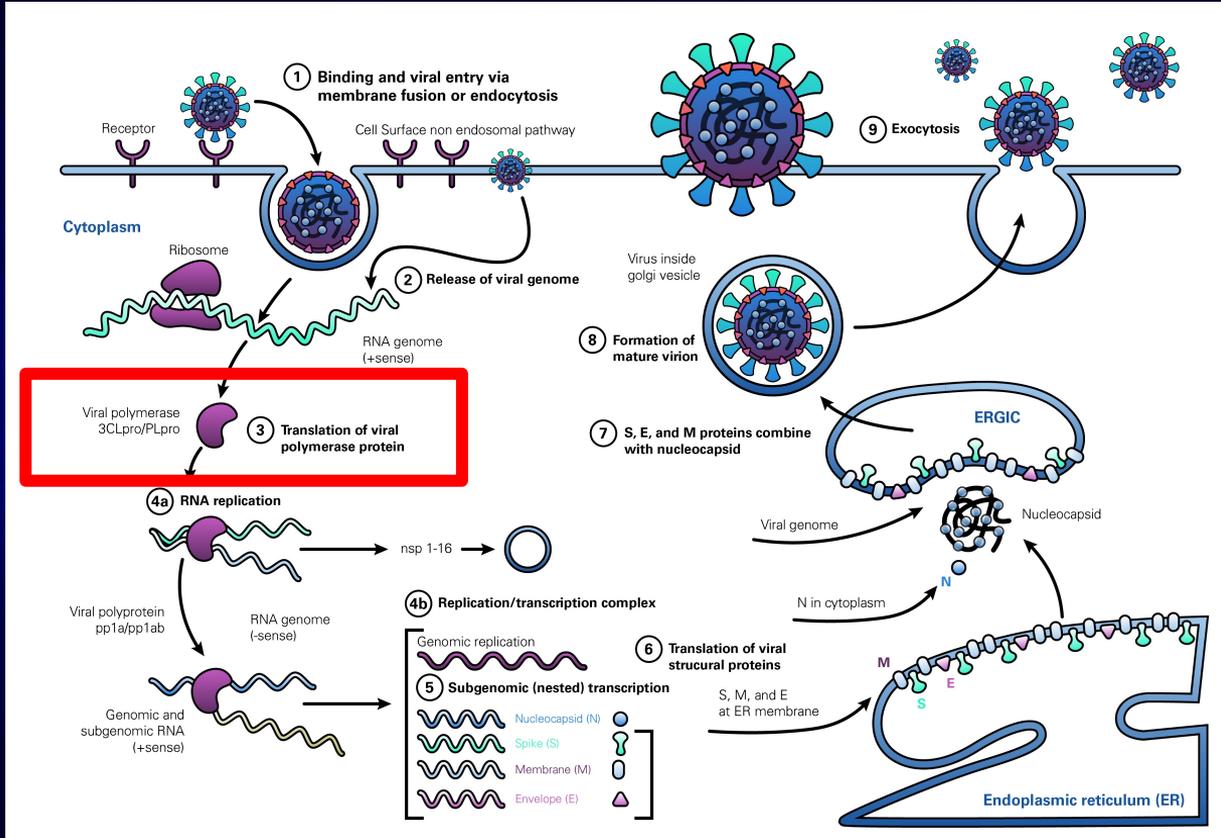
Cycle Viral du SARS-CoV-2



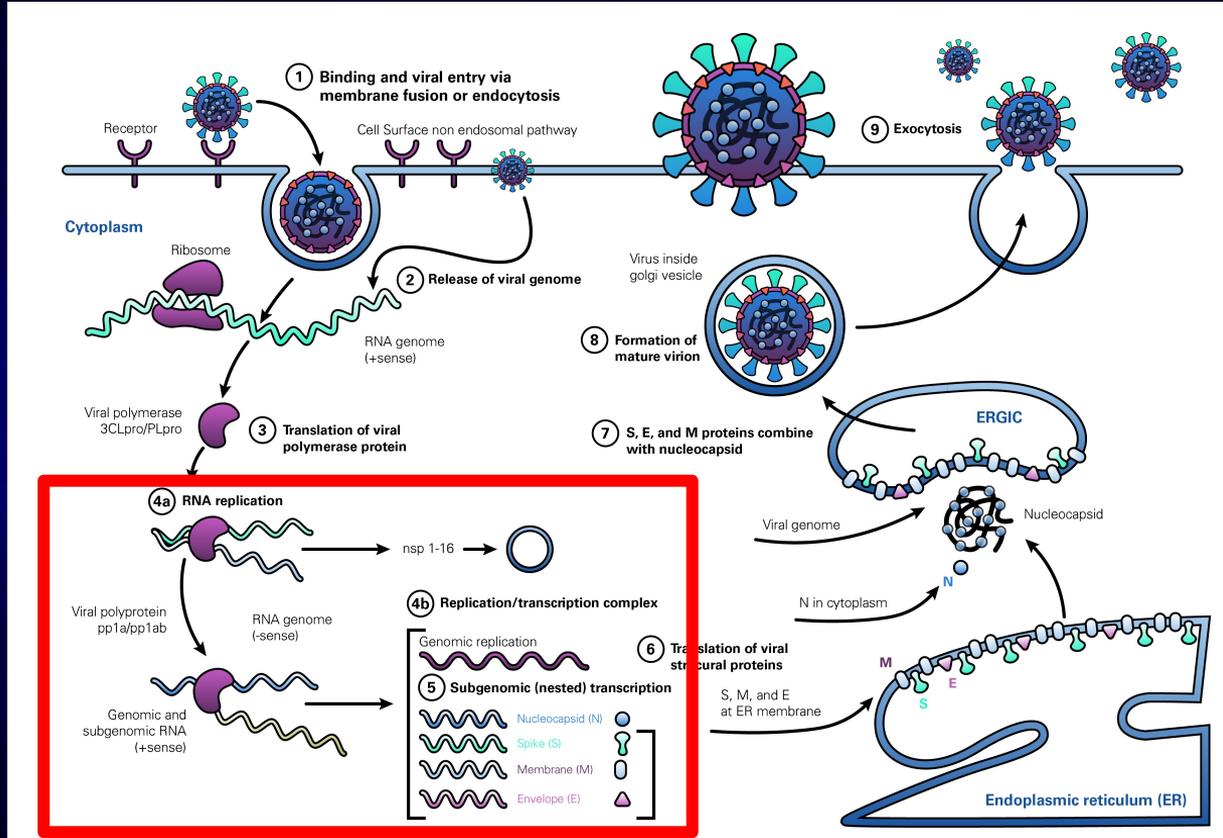
Cycle Viral du SARS-CoV-2



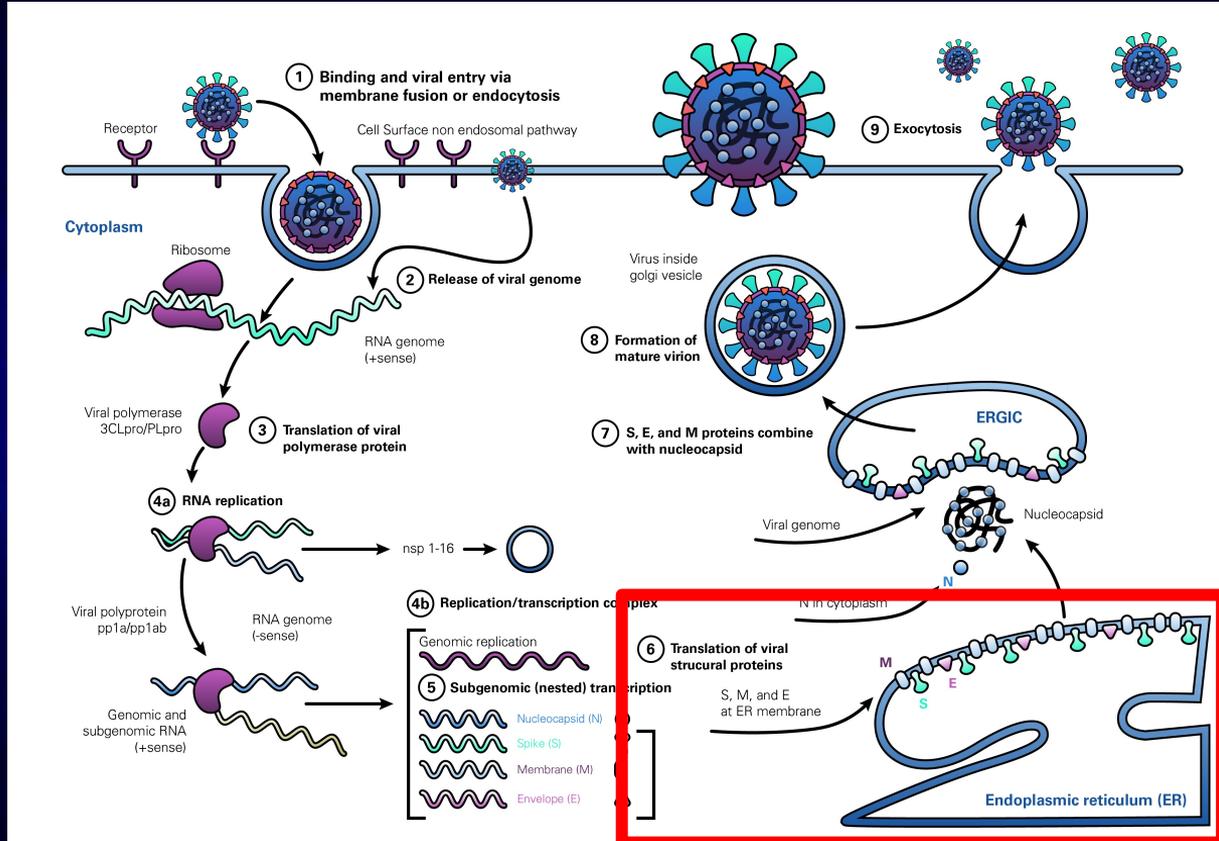
Cycle Viral du SARS-CoV-2



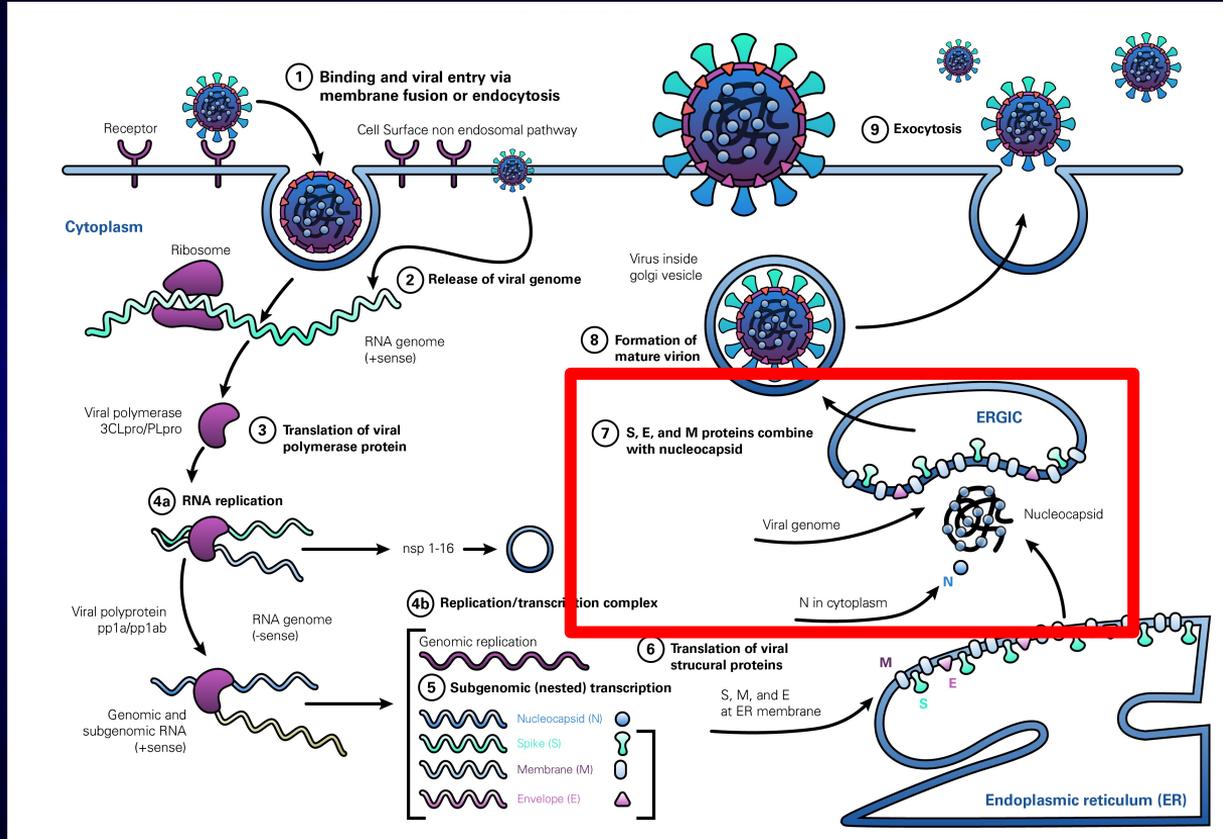
Cycle Viral du SARS-CoV-2



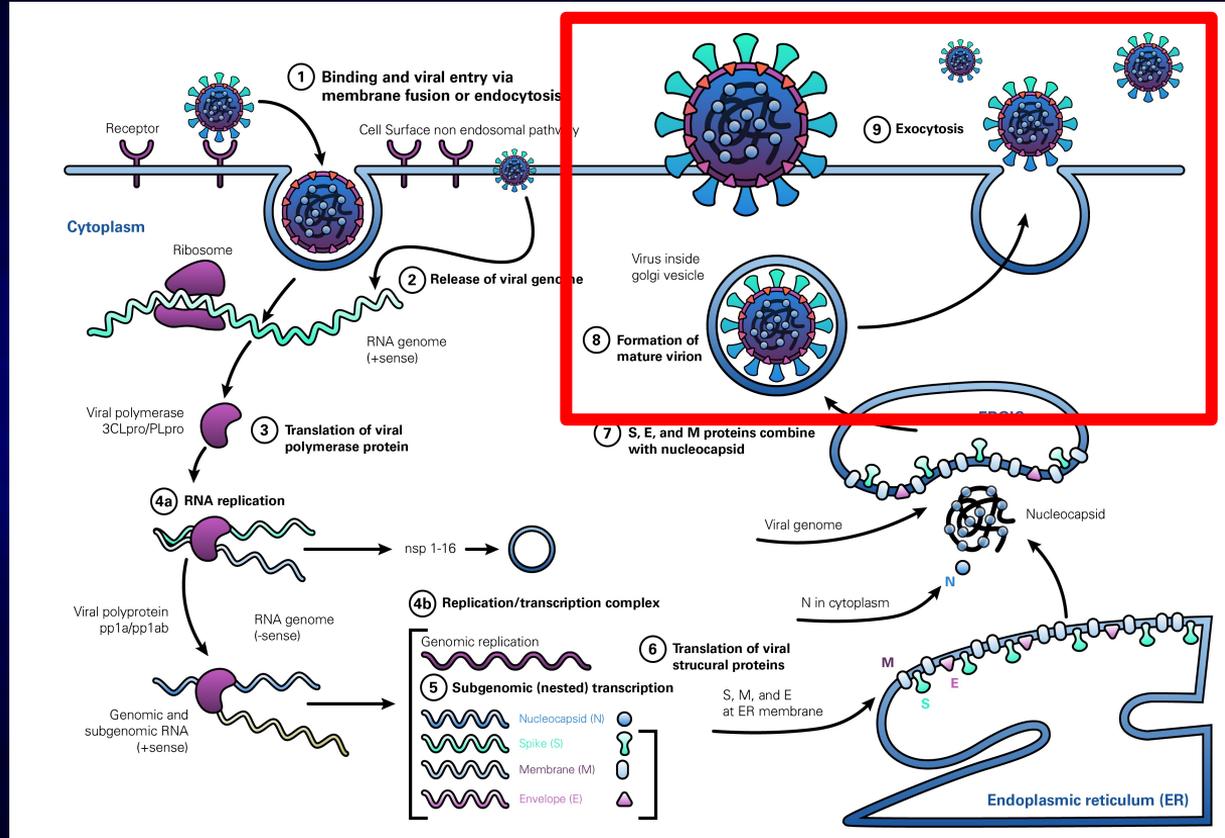
Cycle Viral du SARS-CoV-2



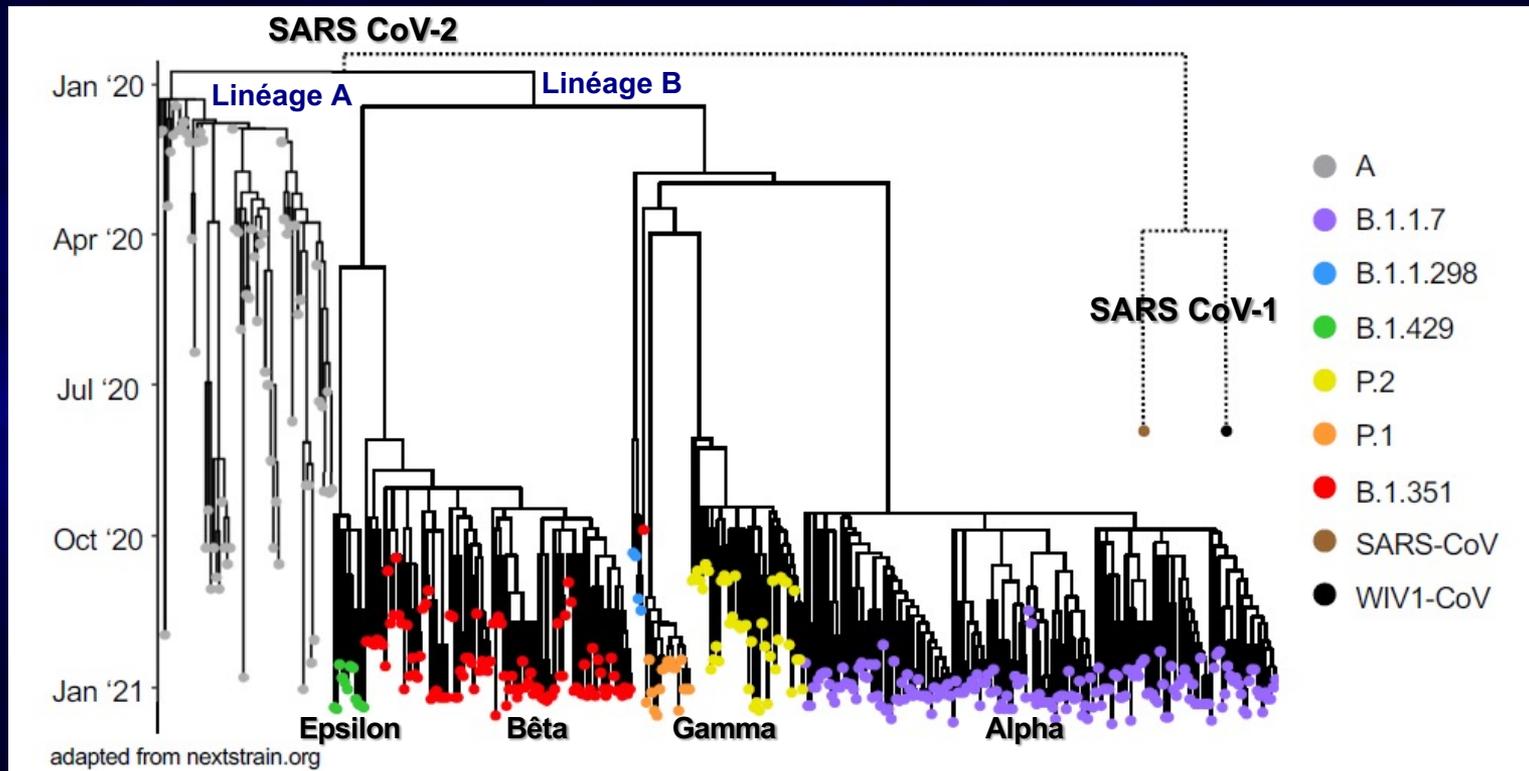
Cycle Viral du SARS-CoV-2



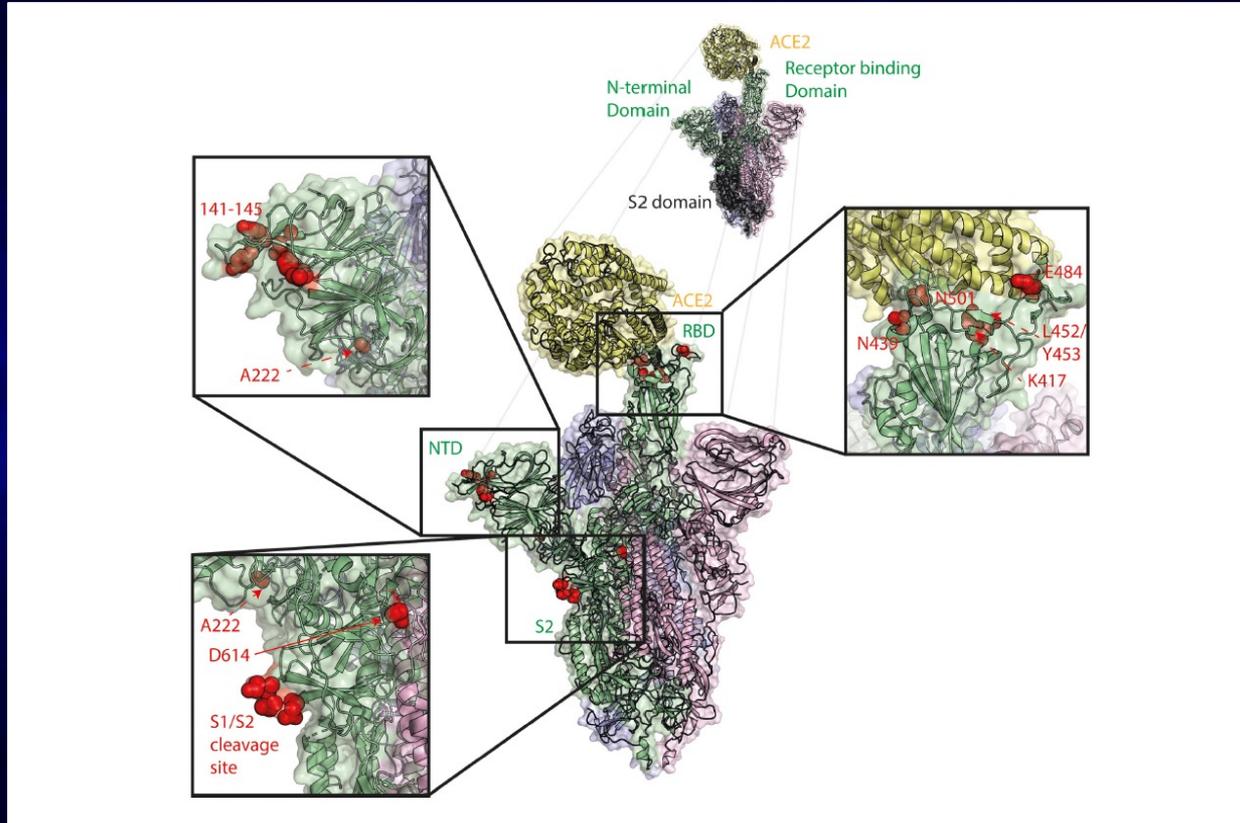
Cycle Viral du SARS-CoV-2



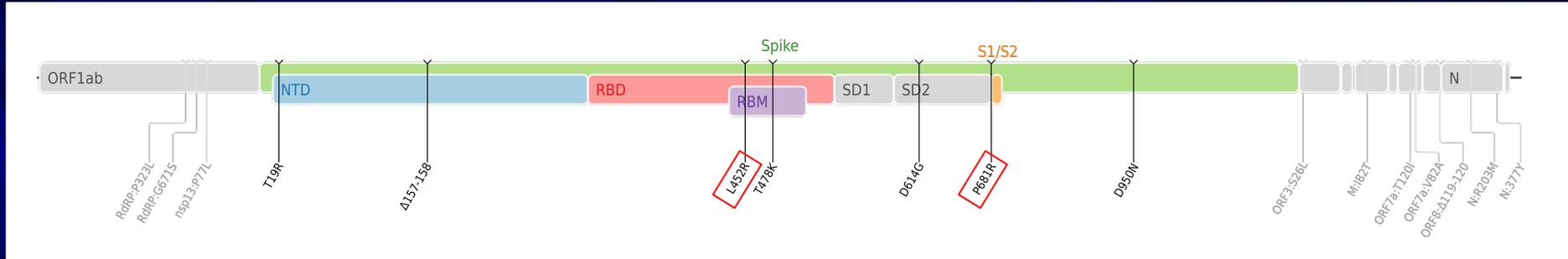
Variants du SARS-CoV-2



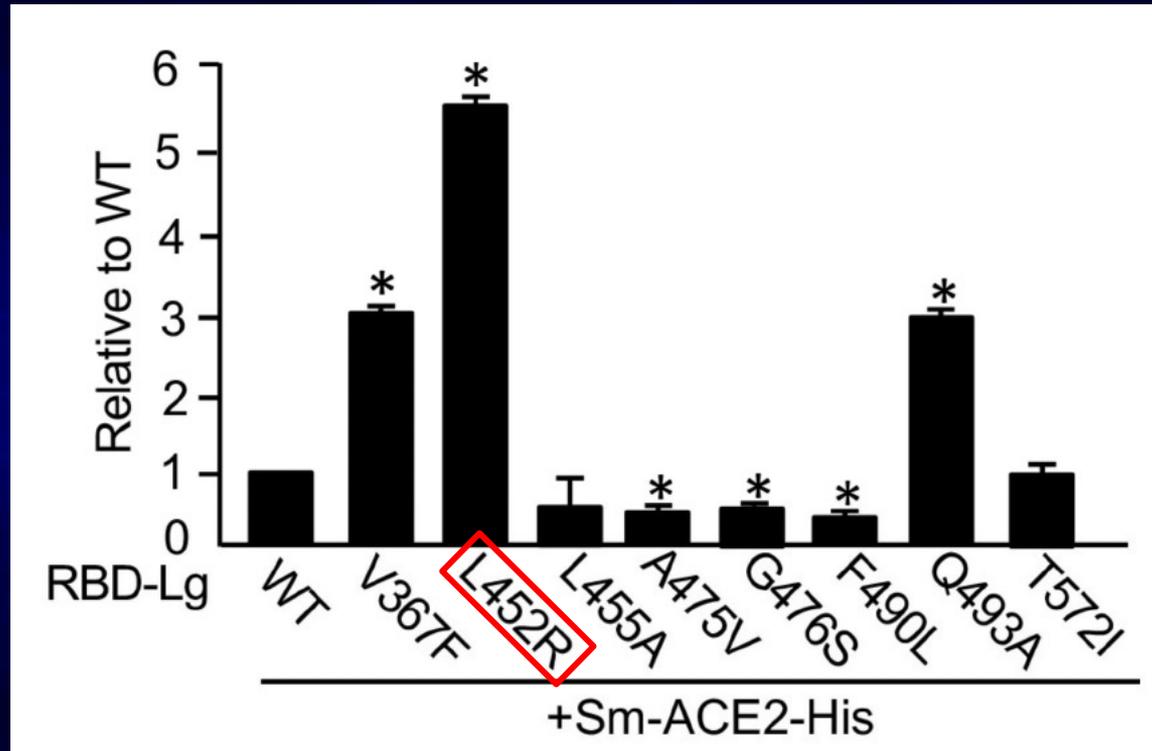
Mutations de la Protéine Spike



Variant Delta – Protéine Spike

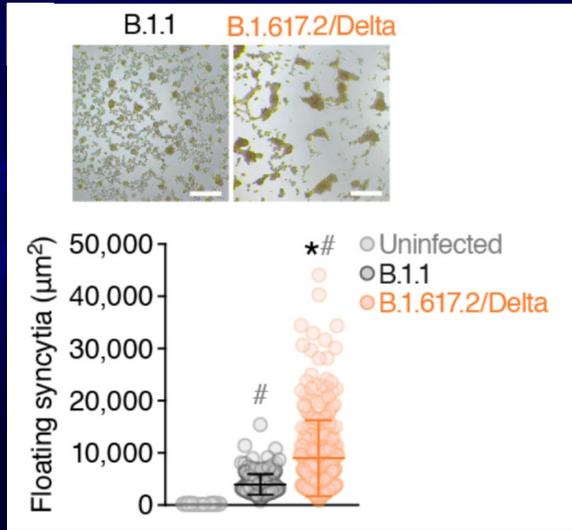


Affinité d'Attachement de RBD-L452R à ACE2

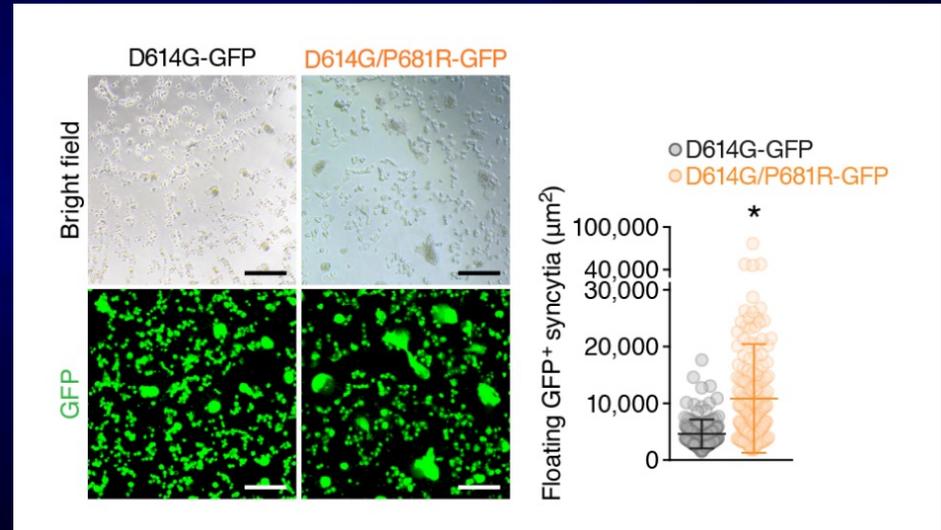


Capacité Fusogène (Formation de Syncytia) du Variant Delta – Rôle de P681R

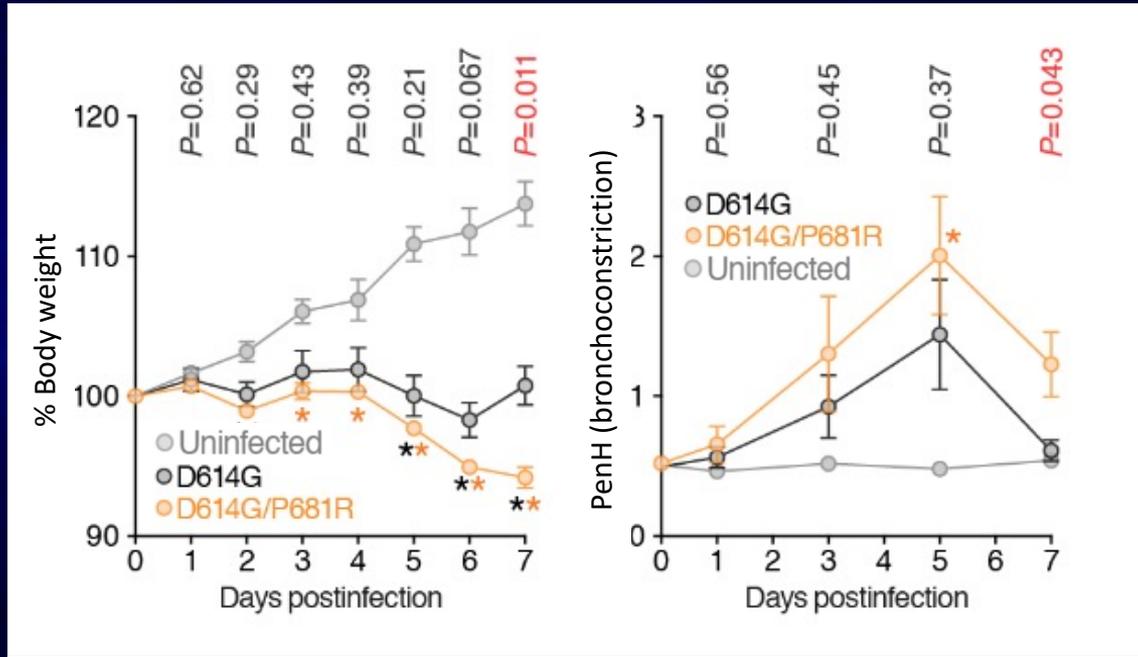
Capacité fusogène du variant Delta



Rôle de la mutation P681R dans le gain de capacité fusogène



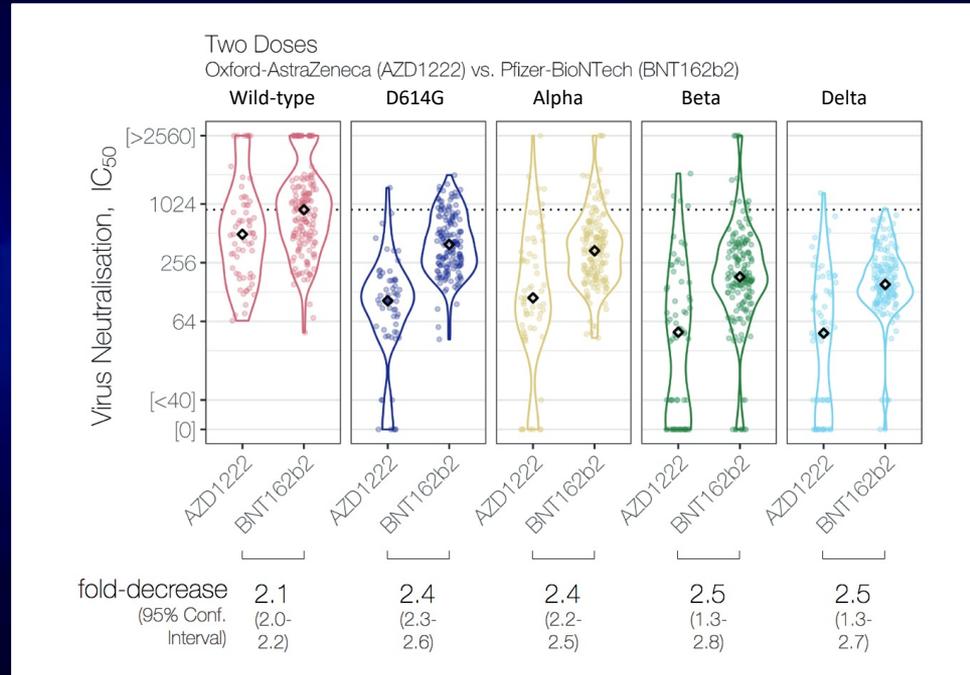
Pathogénicité du Variant Delta chez le Hamster – Rôle de P681R



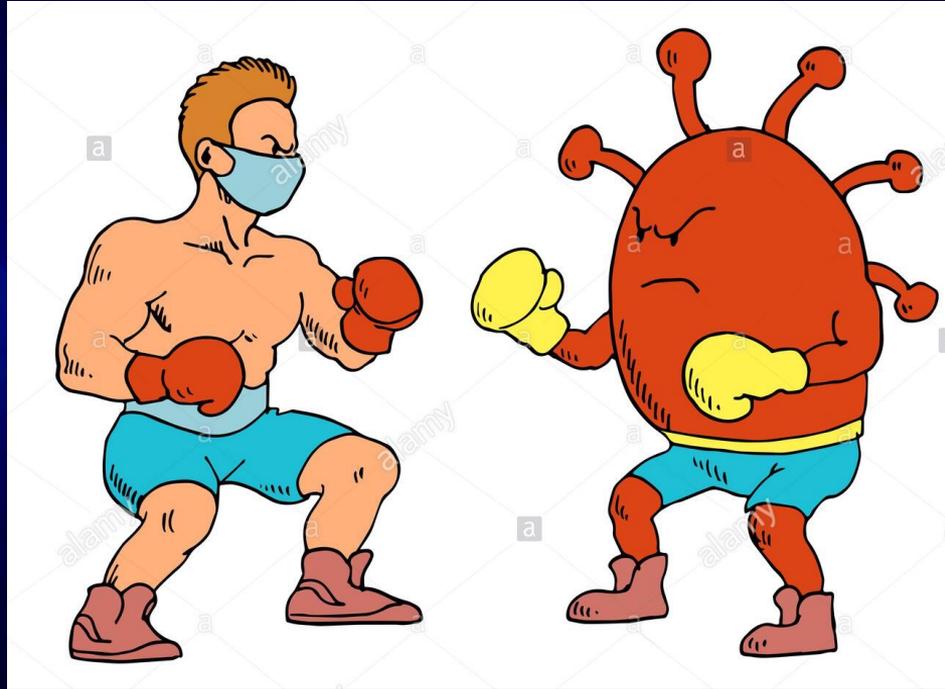
Pathogénicité des Variants de SARS-CoV-2 chez l'Homme

- La maladie COVID-19 est une maladie immunologique
- La gravité de la maladie n'est pas liée à l'effet cytopathogène du virus
- Il n'existe pour l'instant aucun argument probant permettant de penser que tel ou tel variant est responsable de formes plus sévères de la maladie, en présence de nombreux facteurs épidémiologiques confondants

Sensibilité des Variants aux Anticorps Neutralisants Induits par la Vaccination



VHD *versus* COVID...



Cibles Principales



Physiopathologie de la Maladie Virale

- Effet cytopathique:

- VHD:

- Pas d'effet cytopathique

- SARS-CoV-2:

- Effet cytopathique (variable *in vitro* selon les variants)
 - Joue un rôle au cours de la phase virale de la maladie

- Réponse immunitaire

- VHD:

- Atteinte hépatique résultant de la réponse immunitaire à l'infection chronique qu'elle n'a pu éliminer

- SARS-CoV-2:

- Atteinte respiratoire résultant de la réponse immunitaire à l'infection aiguë qu'elle est capable d'éliminer

Physiopathologie de la Maladie Virale

- Effet cytopathique:

- VHD:

- Pas d'effet cytopathique

- SARS-CoV-2:

- Effect cytopathique (variable *in vitro* selon les variants)
 - Joue un rôle au cours de la phase virale de la maladie

- Réponse immunitaire

- VHD:

- Atteinte hépatique résultant de la réponse immunitaire à l'infection chronique qu'elle n'a pu éliminer

- SARS-CoV-2:

- Atteinte respiratoire résultant de la réponse immunitaire à l'infection aiguë qu'elle est capable d'éliminer

Physiopathologie de la Maladie Virale

- Effet cytopathique:

- VHD:

- Pas d'effet cytopathique

- SARS-CoV-2:

- Effect cytopathique (variable *in vitro* selon les variants)
 - Joue un rôle au cours de la phase virale de la maladie

- Réponse immunitaire

- VHD:

- Atteinte hépatique résultant de la réponse immunitaire à l'infection chronique qu'elle n'a pu éliminer

- SARS-CoV-2:

- Atteinte respiratoire résultant de la réponse immunitaire à l'infection aiguë qu'elle est capable d'éliminer

Traitement et/ou Prévention ?

VHD



Mécanisme immunologique
entretenu par l'infection chronique



Traitement antiviral ++



Vaccination prophylactique
(vaccin contre le VHB)

SARS-CoV-2



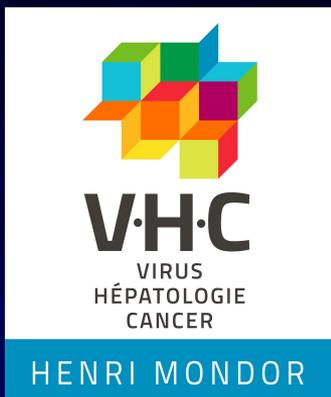
Mécanisme immunologique déclenché
par la guérison de l'infection aiguë



Vaccination "atténuante" (limite
les symptômes de la maladie),
imparfaitement prophylactique ++



Traitement antiviraux inefficaces



Visitez notre site web

www.vhc-henrimondor.com/en



Suivez-moi sur Twitter

@JMPawlotsky