



Quoi de neuf dans l'hépatite delta ?

Dr H. Fontaine, Unité d'Hépatologie (Pr S. Pol), Hôpital Cochin

Conflits d'intérêt

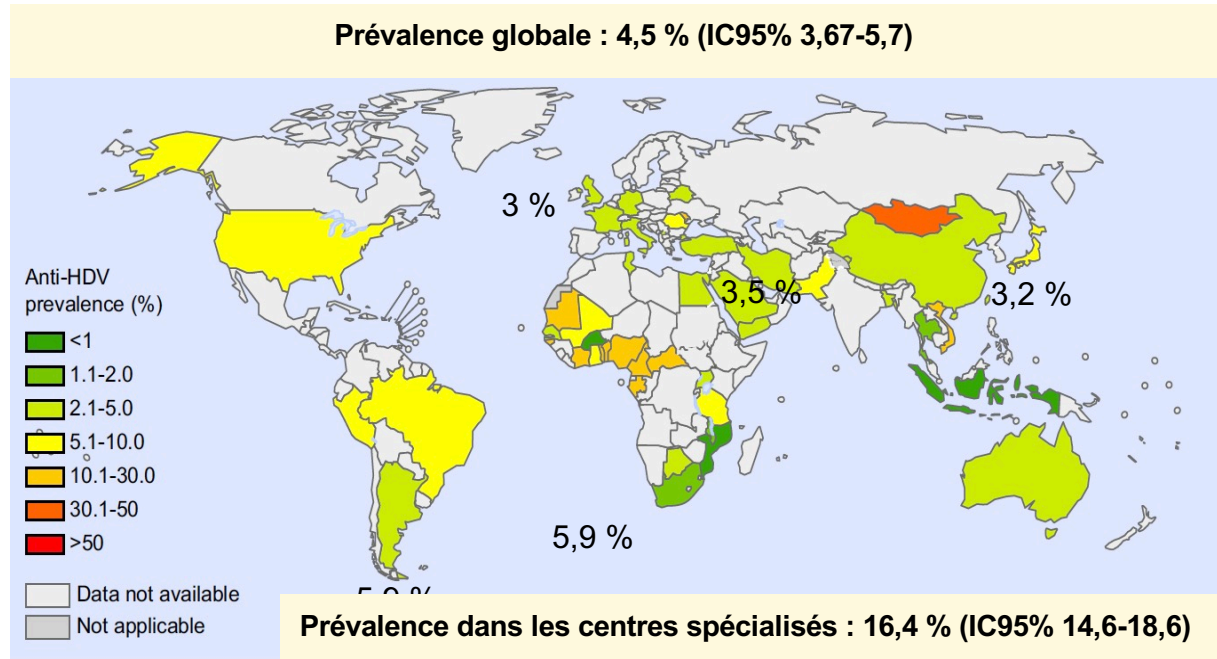
- **Prise en charge à des congrès nationaux ou internationaux : Gilead, Abbvie, MSD, BMS**
- **Participation à des essais thérapeutiques : Gilead, Abbvie, MSD, Janssen, BMS**

Introduction

- Virus de l'hépatite D ou delta identifié en 1977 par Rizzetto chez des patients ag HBs positifs
- Mêmes modes de contamination que le virus de l'hépatite B auquel il est associé
- Evolution plus sévère de l'hépatite D vs hépatite B
- Actualité : nouveau traitement en AMM depuis septembre 2020 (bulevirtide)

Prévalence de l'infection par le VHD : méta-analyse (1)

Estimation, à partir de 282 études sélectionnées, de la séroprévalence de l'hépatite D, dans le monde, chez 120 293 sujets ag HBs + de 395 séries réparties dans 95 pays : variation entre les zones géographiques

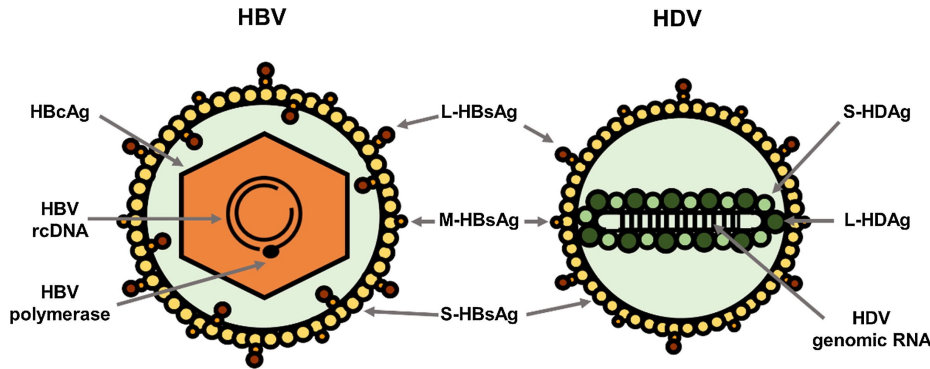


Association de l'infection par le VHD avec :

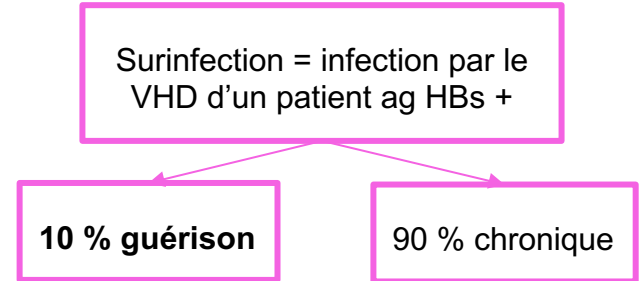
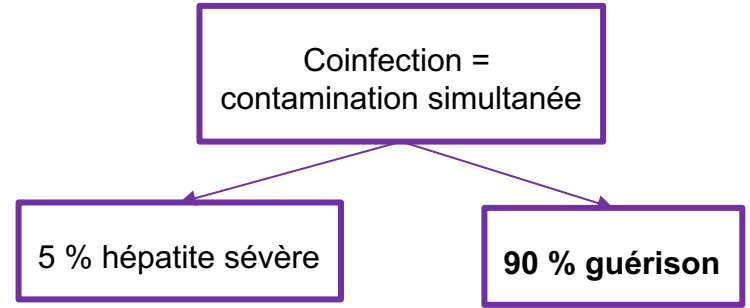
- toxicomanie par voie intra-veineuse
- travailleurs du sexe
- HSH
- co-infection VHC
- co-infection VIH
- carcinome hépatocellulaire
- cirrhose
- hémodialysé

7,015 millions de patients ont une hépatite D chronique avec réplication virale

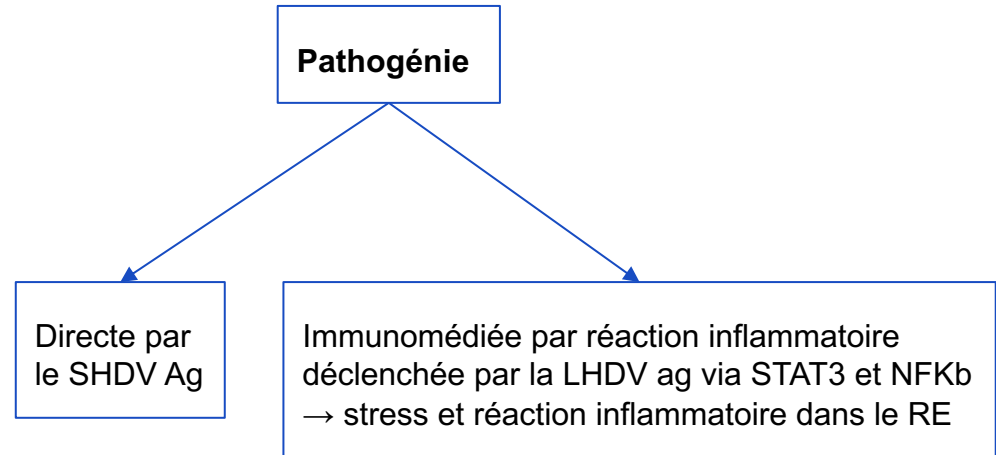
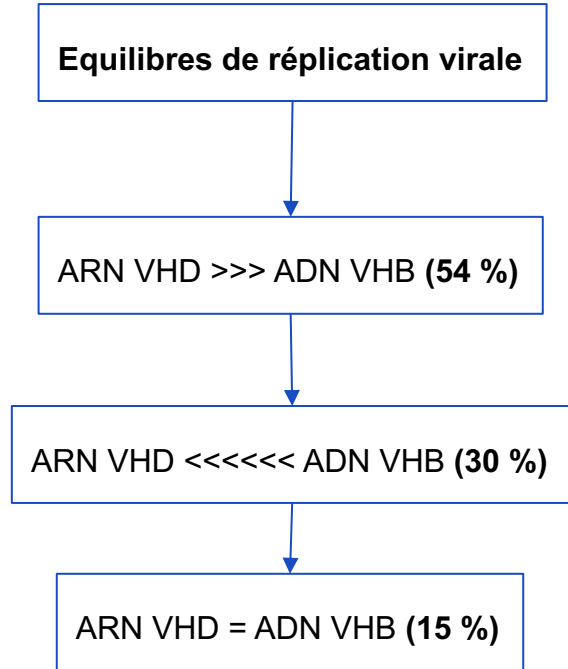
Relation VHB et VHD



Diamètre : 36 nm
Taille : 1,7 kbase
Structure : 1 seul brin circulaire
ARN à polarité négative



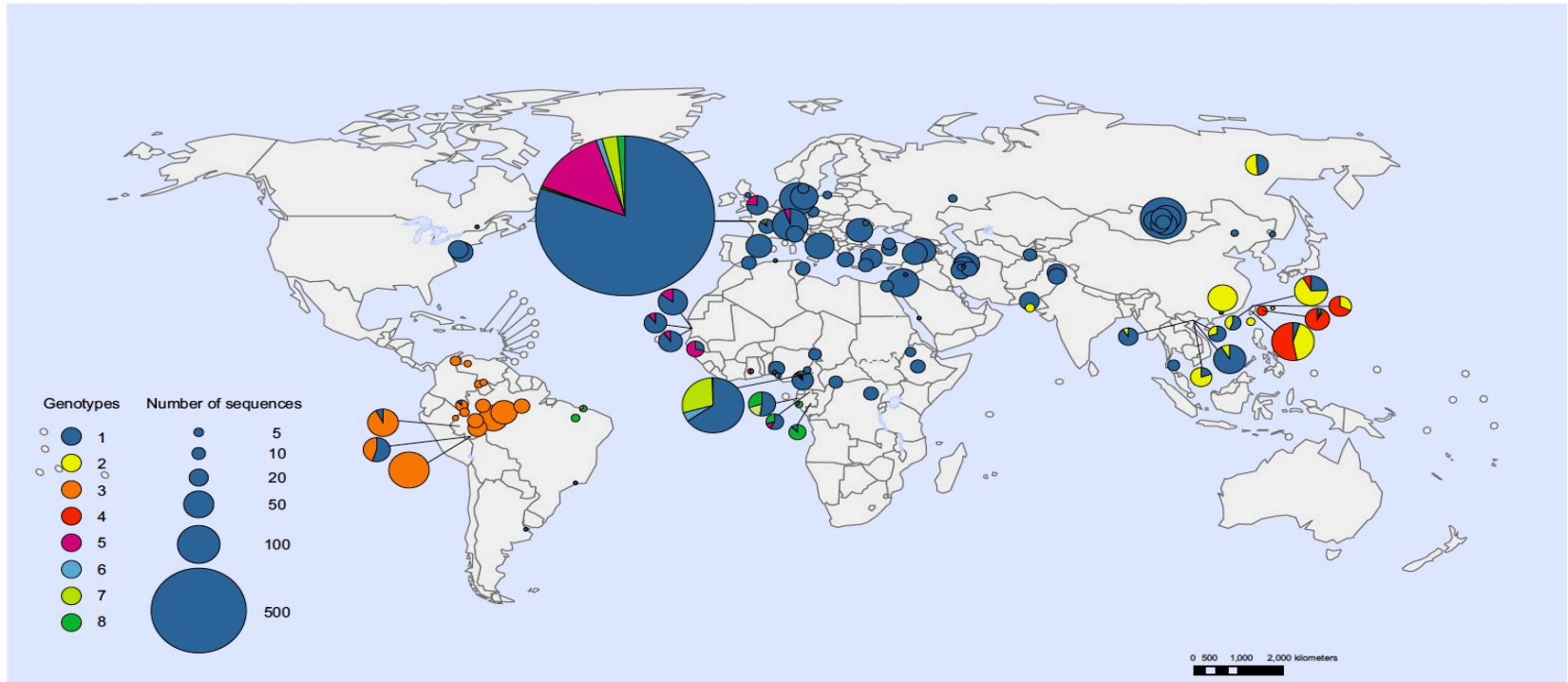
Pathogénie du VHD



Prévalence de l'infection par le VHD : méta-analyse

Distribution des génotypes HDV (d'après les data de GenBank et European Nucleotide Archive Database)

8 génotypes et 2 à 4 sous-types par génotype avec des similitudes de plus de 80 % et 90 % du génome entier, respectivement



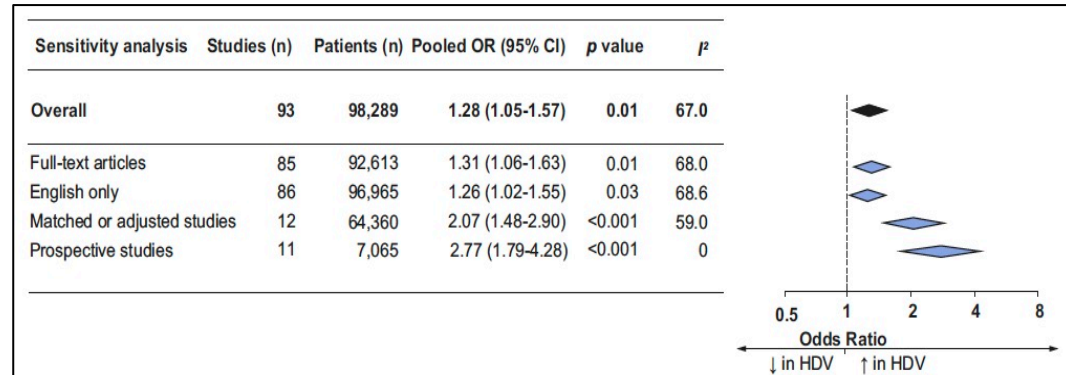
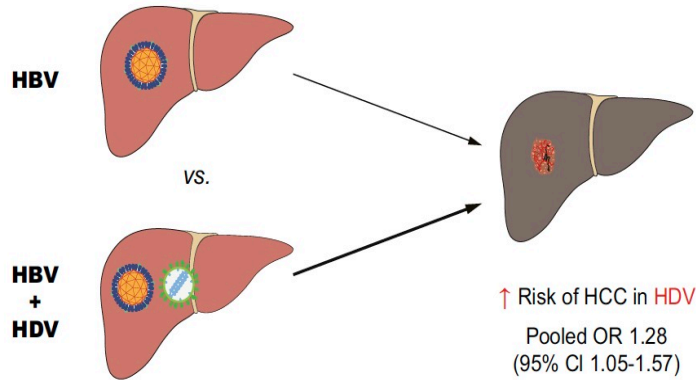
Sévérité de l'infection chronique par le VHD

- **ALAT dans l'hépatite chronique D > hépatite B**
- **Taux d'évolution vers la cirrhose :**
 - 10-15 % à 2 ans
 - 80 % à 5-10 ans
- **Complications de la cirrhose vs infection chronique par le VHB**
 - Taux d'insuffisance hépatique x 2
 - Carcinome hépatocellulaire
 - Risque relatif = 3
 - 20 % des CHC chez les patients Ag HBs +

Risque de carcinome hépatocellulaire

Revue systématique et méta-analyse des études épidémiologiques réalisées chez des patients D vs patients B :
 93 études dont 68 cas-contrôlées incluant 22862 patients et 25 cohortes incluant 75427 patients
 Résultats après sélection de 66 et 15 études, respectivement (dont 11 cohortes prospectives)

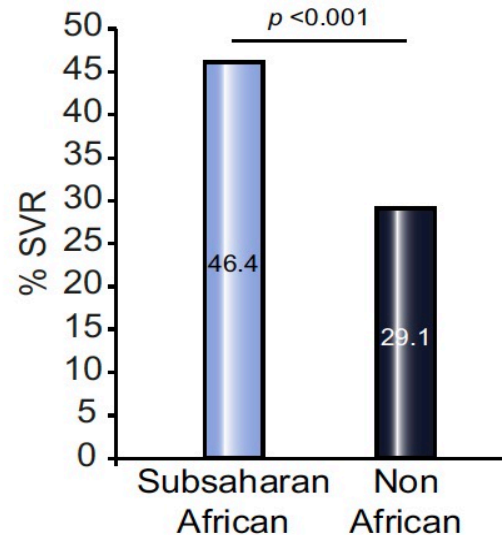
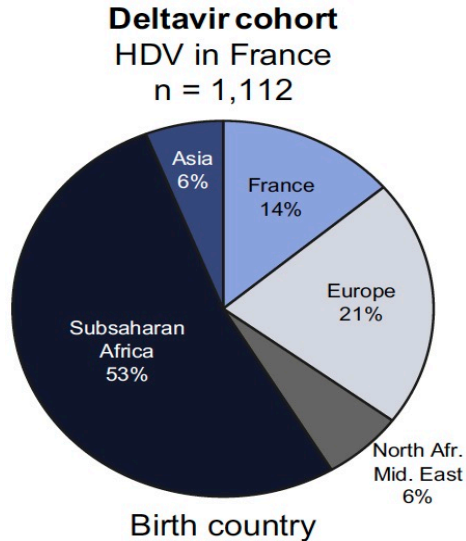
Systematic review
 93 studies, N = 98,289 individuals



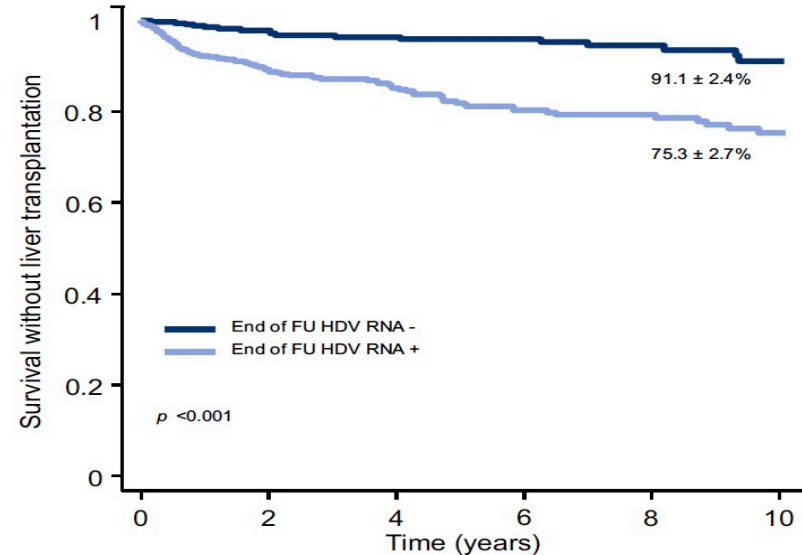
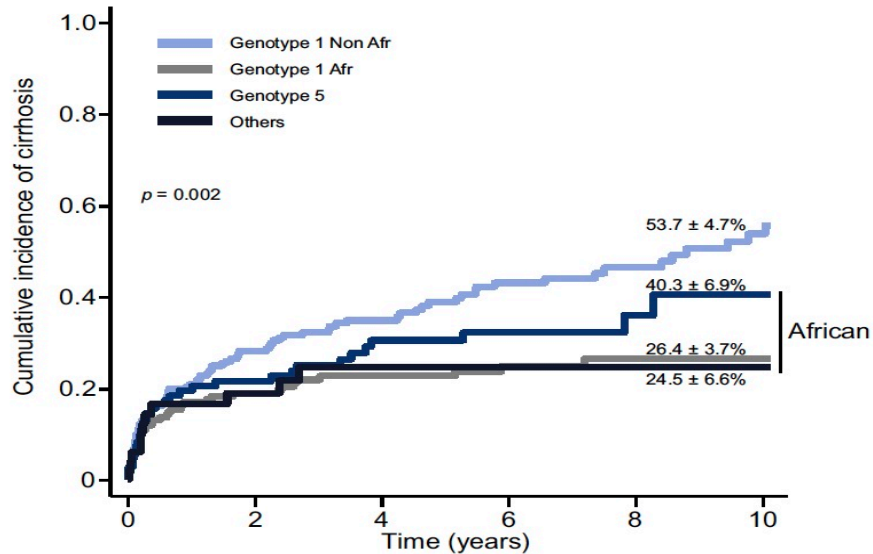
Conclusion : augmentation globale du risque de carcinome hépatocellulaire de 1,28, plus marquée dans les cohortes prospectives (2,77) et chez les patients VIH (7,13)

Hépatite D en France : cohorte Deltavir (1)

Etude nationale rétrospective par le centre de référence de l'hépatite D réalisée chez 1112 patients, -âge moyen 36 ans, 88 % ARN VHD détectable, génotypes : 76 % 1, 18 % 5, 3 % 7, 2 % 6 et 2 % 8 -28 % au stade de cirrhose dont la moitié avaient déjà décompensé au début du suivi -après un suivi médian de 3 ans, 49 % au stade de cirrhose, 24 % décompensations et 9 % de CHC



Hépatite D en France : cohorte Deltavir (2)



Conclusion : le lieu de naissance, la réplication virale et le génotype D sont des facteurs prédictifs de cirrhose, de réponse au traitement et de survie sans transplantation hépatique

Tests non invasifs et hépatite delta

Comparaison des résultats des tests non invasifs (Fibroscan, Fibrotest, rapport ASAT/ALAT, APRI et Fib-4) par rapport à la biopsie hépatique chez 100 patients de l'étude D-LIVR

Valeurs diagnostiques des tests non invasifs pour la prédiction de la cirrhose

Tests non invasifs	Valeurs seuils pour cirrhose	Sujets avec cirrhose n (%)	Sujets sans cirrhose n (%)	Correctement classés n (%)
Fibrotest	> 0,74	15/31 (48,4)	8/63 (12,7)	70/94 (74,5)
	≤ 0,74	16/31 (51,6)	55/63 (87,3)	
Fibroscan	> 13 kPa	14/31 (45,2)	10/50 (20,0)	54/81 (66,7)
	≤ 13 kPa	17/31 (54,8)	40/50 (80,0)	
Score APRI	> 1	26/34 (76,5)	34/66 (51,5)	58/100 (58,0)
	≤ 1	8/34 (23,5)	32/66 (48,5)	
FIB-4	> 3,25	13/34 (38,2)	7/66 (10,6)	72/100 (72,0)
	≤ 3,25	21/34 (61,8)	59/66 (89,4)	
ASAT/ALAT	> 1	4/34 (11,8)	3/66 (4,5)	67/100 (67,0)
	≤ 1	30/34 (88,2)	63/66 (95,5)	

« Les méthodes non invasives de diagnostic de la fibrose hépatique ne sont pas validées en cas d'hépatite delta »
- AFEF Juillet 2020

Conclusion : pas de test non invasif fiable dans l'hépatite D chronique, suggérant une indication large de la biopsie chez ces patients.

Objectifs thérapeutiques

Diminution de l'ARN D ≥ 2 log UI/ml ET normalisation des transaminases

Indéteçtabilité de l'ARN VHD plasmatique au moins 24 semaines après l'arrêt du traitement

Disparition de l'ARN VHD intra-hépatique

Négativation de l'Ag HBs

Séroconversion HBs

Efficacité de l'interféron alpha

Méta-analyse des études publiées sur l'efficacité biochimique, virologique D et sérologique (ag HBs) d'un traitement par interféron d'au moins 48 semaines avec un suivi d'au moins 24 semaines : 13 études sélectionnées (475 patients)

Primary and secondary efficacy endpoints at the end of 24 weeks post-treatment follow-up period.

#	Author	HDV RNA negative ^a	Normal ALT values ^a	HBsAg clearance ^a
1	Abbas et al. (2014)	24 (25%)	24 (25%)	0 (0%)
2	Abbas et al. (2016)	8 (46%)	7 (37%)	0 (0%)
3	Bahcecioglu et al. (2015)	18 (32%)	19 (34%)	NA
4	Boglione et al. (2019)	8 (17%)	NA	NA ^b
5	Castelnau et al. (2006)	6 (43%)	8 (57%)	1 (7%)
6	Erhardt et al. (2006)	2 (17%)	2 (17%)	NA
7	Gheorghe et al. (2011)	9 (25%)	9 (25%)	NA
8	Gulsun et al. (2011)	19 (41%)	22 (48%)	NA
9	Heller et al. (2014)	3 (25%)	3 (25%)	3 (25%)
10	Karaca et al. (2013)	15 (47%)	16 (50%)	0 (0%)
11	Niro et al. (2006)	4 (25%)	3 (19%)	0 (0%)
12	Wedemeyer et al. (2011)	9 (31%)	13 (45%)	0 (0%)
13	Wedemeyer et al. (2019)	14 (23%)	16 (26%)	3 (5%)

^a Number of cases (% total).

^b NA = not available.

Conclusion : réponse insuffisante de l'interféron au cours de l'hépatite D chronique

-29 % de réponse virologique

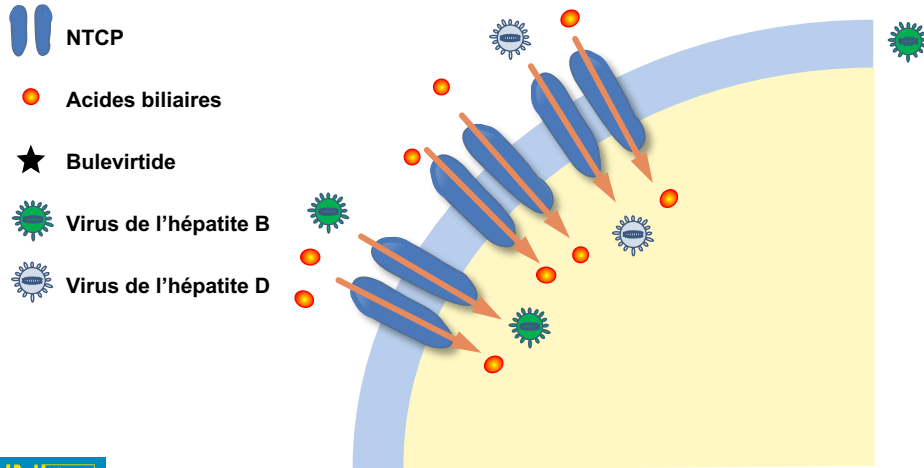
-33 % de réponse biochimique

-1% de négativation de l'Ag HBs

Mécanisme d'action du bulevirtide

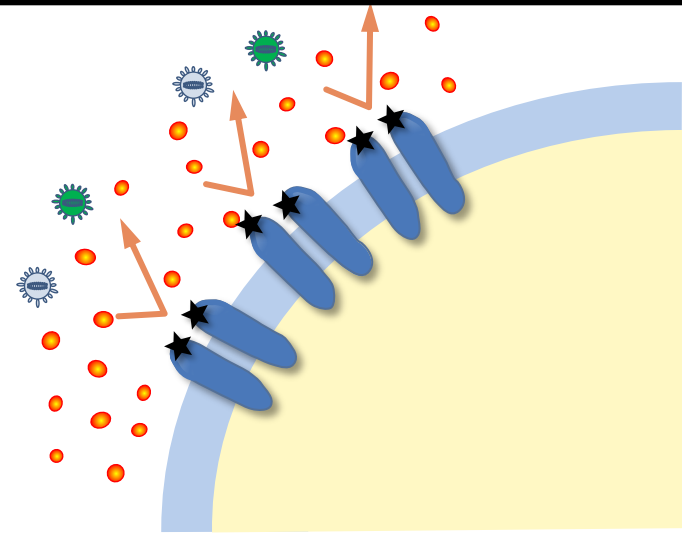
Polypeptide co-transporteur du sodium taurocholate (NTCP)

- Protéine transmembranaire
- Expression forte dans les hépatocytes humains
- Médiateur du transport d'acides biliaires
- Rôle clé dans le mécanisme d'entrée du VHB et VHD à l'intérieur des hépatocytes



Le bulevirtide se fixe et inactive le NTCP

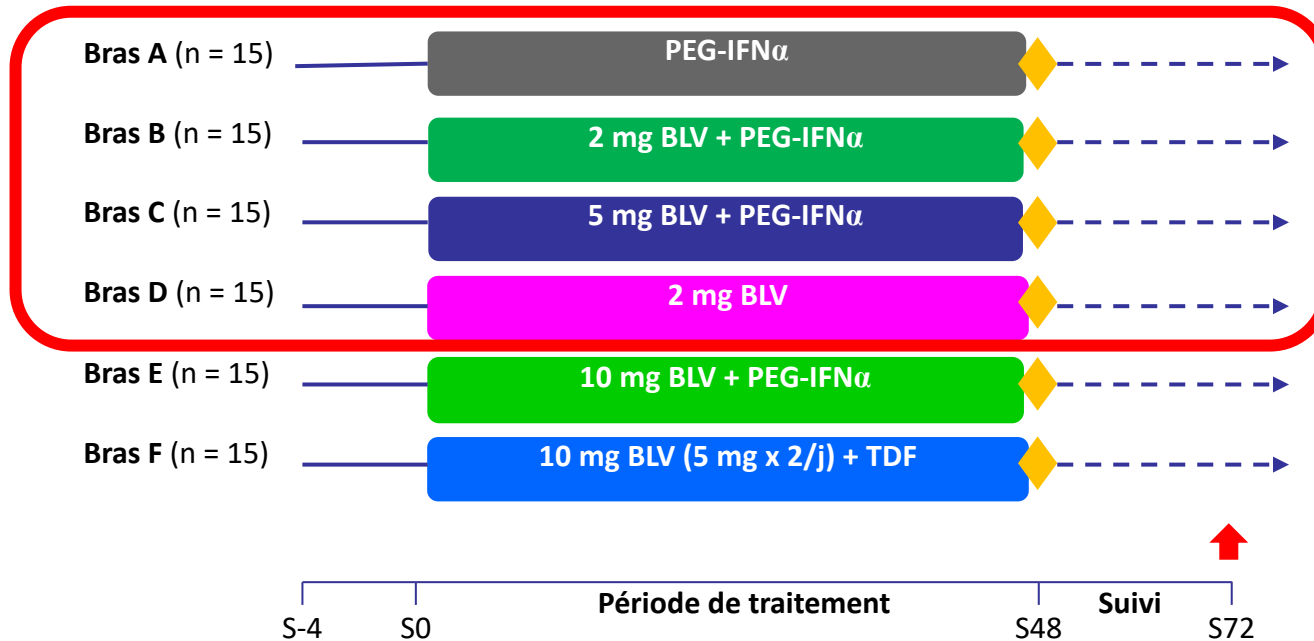
- Bloque le récepteur d'entrée des virus VHB et VHD
- Augmente de façon temporaire les acides biliaires



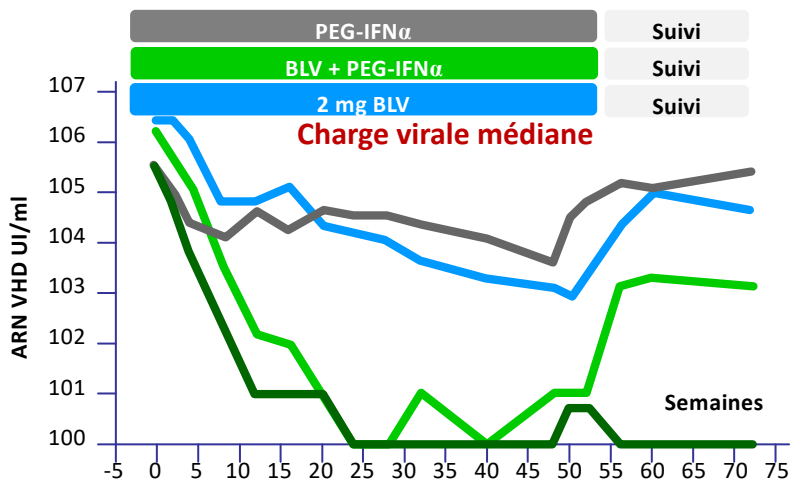
Bulevirtide \pm PEG-IFN dans l'hépatite Delta

MYR 203 : étude de phase II , Bulevirtide (inhibiteur NTCP) \pm PEG-IFN 48 semaines

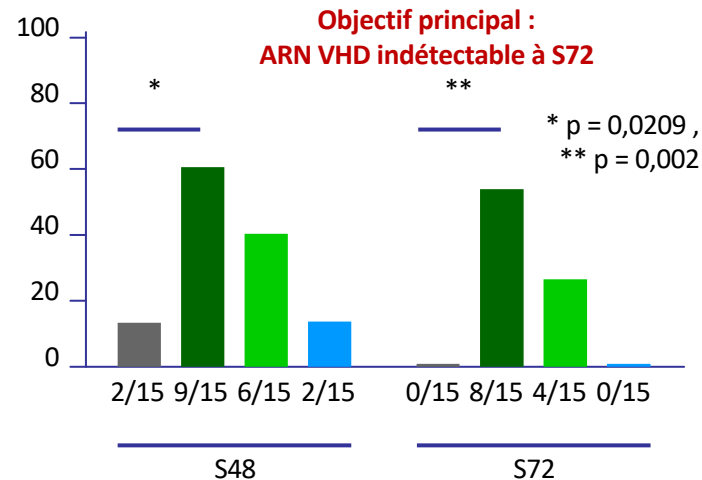
Schéma
de l'étude



MYR 203 – 1^o partie : réponse virologique



Réponse virologique

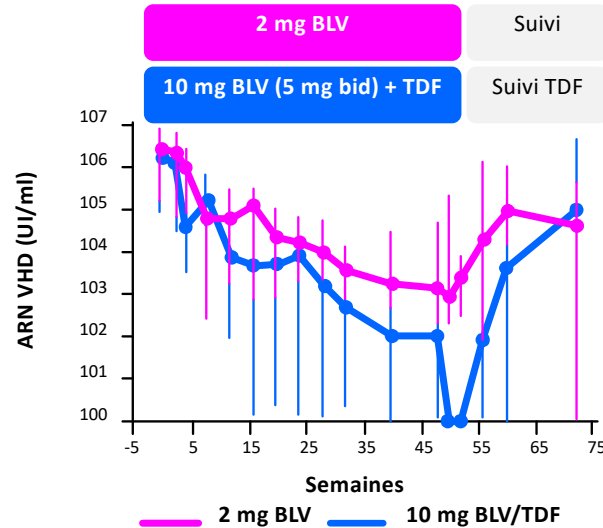
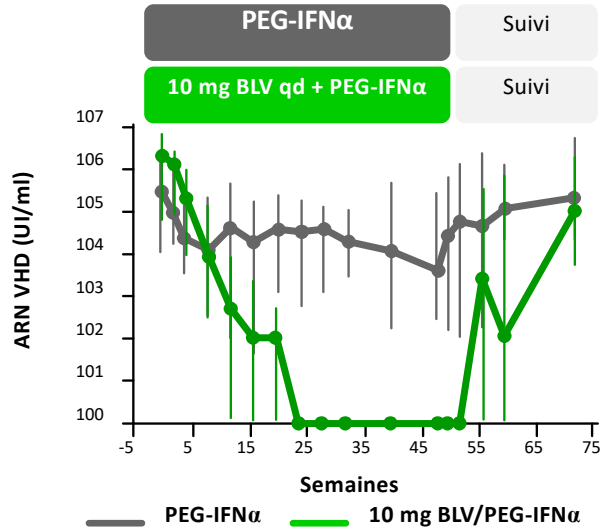


Diminution médiane ARN VHD log	S48	S72
PEG-IFN α	-1,30	-0,26
2 mg BLV + PEG-IFN α	-4,81	-4,04
5 mg BLV + PEG-IFN α	-5,59	-1,48
2 mg BLV	-2,84	-1,08

Conclusion :

- ➔ Bulevirtide : ↓ linéaire de la CV VHD mais 73 % rechutes à l'arrêt
- ➔ Bulevirtide/PEG α : ARN VHD indétectable dans 53 % (2 mg/PEG) et 27 % (5 mg/PEG) à S72
- ➔ Bulevirtide/PEG α : réponse AgHBs à S72 : 40 % (2 mg/PEG) et 13 % (5 mg/PEG)

MYR 203 – 2° partie : réponse virologique



Conclusion :

- la combinaison PEG-BLV est plus efficace que les monothérapies

- en bithérapie, la dose optimale de BLV était de 2 mg/j

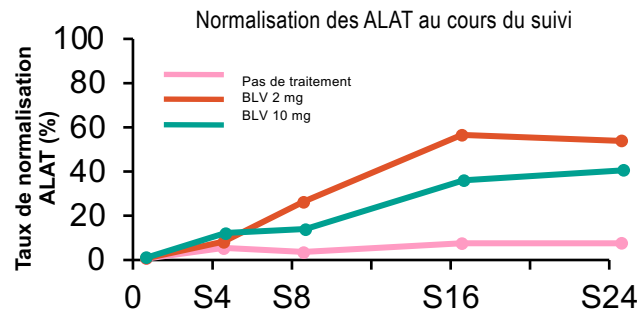
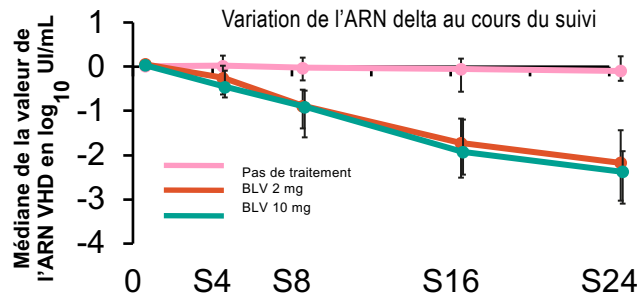
- en monothérapie par BLV, la dose de 10 mg/j de BLV est-elle plus efficace que 2 ?

Réponse virologique : S72	Objectif principal ARN VHD indétectable	↓ > 2 log ₁₀ ou ARN VHD indétectable
PEG-IFN α	0,0 %	0,0 %
2 mg BLV + PEG-IFN α	53,3 %	73,3 %
5 mg BLV + PEG-IFN α	26,7 %	46,7 %
10 mg BLV + PEG-IFN α	6,7 %	33,3 %

Réponse virologique : S72	Objectif principal ARN VHD indétectable	↓ > 2 log ₁₀ ou ARN VHD indétectable
2 mg BLV	6,7 %	33,3 %
10 mg BLV + TDF	33,3 %	46,7 %

Bulévirtide en monothérapie : 2 ou 10 mg/j ?

Analyse intermédiaire à 24 semaines de l'étude MYR 301 multicentrique, ouverte, randomisée, de phase III, comparant l'efficacité et la tolérance d'une monothérapie par 2 ou 10 mg de bulévirtide × 1/jour en sous-cutané vs PBO chez 150 patients



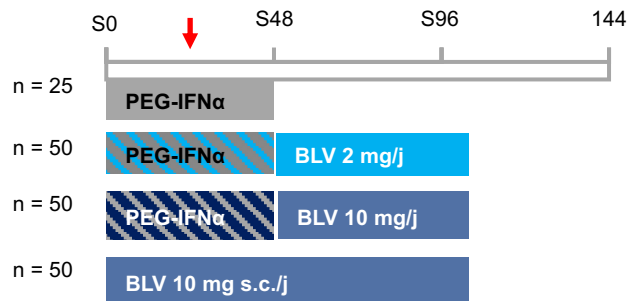
Critère de réponse	PBO (n = 51)	2 mg/j (n = 49)	10 mg/j (n = 50)
ARN VHD indétectable ou diminution ≥ 2 log UI/mL	4 %	55 %	68 %
Normalisation des ALAT	6 %	53 %	38 %
Réponse combinée VHD	0 %	37 %	28 %
Diminution de l'AgHBs ≥ 1 log UI/mL	0 %	2 %	0 %
Perte de l'AgHBs	0 %	0 %	0 %
Variation de l'ADN VHB (UI/mL)	+ 0,025	-0,51	-0,641

Conclusion : la monothérapie par bulévirtide pendant 24 semaines est efficace et bien tolérée, sans supériorité de la posologie de 10 mg/j vs à celle de 2 mg/j

Traitement par bulévirtide, interféron ou en combinaison : résultats intermédiaires de MYR 204

Analyse intermédiaire à 24 semaines de l'étude MYR 204 multicentrique, ouverte, randomisée, de phase IIb, comparant l'efficacité et la tolérance de la monothérapie par peginterféron 180 µg/sem., du bulévirtide seul, ou de l'association des 2 chez 175 patients : -âge moyen 40-41 ans, 71 % d'hommes, 34 % de cirrhotiques, virémie médiane 5,2 et 5,6 log UI/mL, 97 % avec un génotype VHD de type 1

Schéma de l'étude



	Peg	Peg-BLV2	Peg-BLV10	BLV10
↓ AgHBs > 1 log UI/mL	4 %	12 %	8 %	0 %
Variation ADN VHB (log UI/mL)	+0,074	-0,626	-0,324	-0,791
↓ ARN VHD (log UI/mL)	2,01	3,78	4,11	2,68
↓ ARN VHD ≥ 2 log UI/mL ou < seuil	38 %	88 %	92 %	72 %
Normalisation ALAT	13 %	30 %	24 %	64 %
Critère combiné	13 %	30 %	24 %	50 %

Conclusion : un traitement par bulévirtide en monothérapie ou associé à l'interféron est efficace et bien toléré au cours de l'hépatite chronique D, avec une meilleure efficacité virologique en bithérapie, mais sans supériorité de la dose à 10 mg vs 2 mg

AMM et remboursement du traitement par bulevirtide

AMM du bulevirtide 2 mg/j sous-cutané :
Hépatite chronique D
(sérologie et/ou ARN delta positifs depuis plus de 6 mois)

Indication remboursée du post-ATU = indication de l'ATU de cohorte
-hépatite chronique D chez un patient adulte

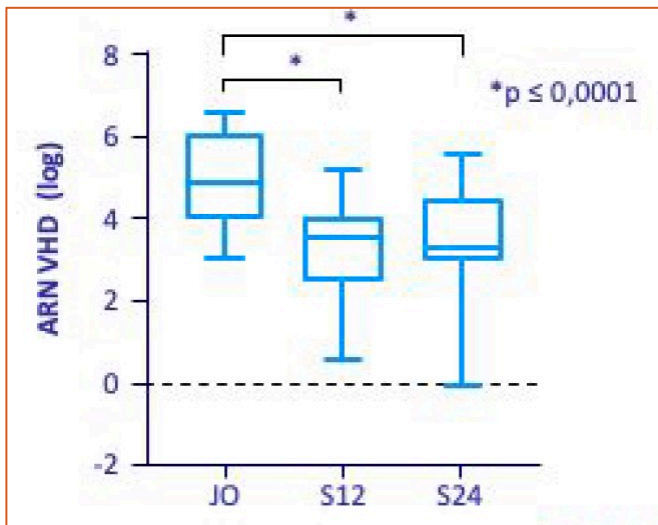
-ET :

- une cirrhose compensée ou
- une fibrose hépatique sévère (grade 3) OU
- une fibrose hépatique modérée (de grade 2) avec une cytolysé hépatique persistante (ALAT \geq 2N depuis au moins 6 mois
(sévérité de la fibrose évaluée par biopsie hépatique ou Fibroscan)

Trithérapie de 24 semaines par IFN pégylé lambda, ritonavir et inhibiteur de la farnesyl transférase

Analyse de l'efficacité et de la tolérance chez 26 patients traités dans une étude ouverte de phase 2 par IFN pégylé lambda 180 microg/semaine, inhibiteur de la farnésyl transférase (IFT) 50 mg/j et ritonavir 100 mg, 2/j pendant 24 semaines avec un suivi de 24 semaines

Réponse virologique



En fin de traitement :

- diminution de l'ARN delta > 2 log chez 77 % (17/22) patients
- ARN VHD indétectable chez 50 % (11/22)

24 semaines après le traitement :

- ARN VHD indétectable chez 23 % (5/22) patients
- amélioration de l'activité histologique chez 55 % (11/22) des patients

Tolérance

5 arrêts de traitements:

- hyperbilirubinémie (4)
- ascite (1)

Effets secondaires :

- 100 % de diarrhée,
- 69 % de nausées,
- 65 % de RGO,
- 63 % ballonnement abdominal

Conclusion : efficacité décevante et tolérance médiocre de cette combinaison

Polymère d'acides nucléiques et interféron pégylé : étude de phase 2

Analyse de l'efficacité et de la tolérance de l'association de polymère d'acides nucléiques (PAN), interféron pégylé, 180 µg /sem SC dans une étude de phase 2, ouverte, non randomisée, monocentrique chez 12 patients co-infectés B-D, Ag HBs > 1000 UI/ml, Ag HBe négatifs, ARN VHD détectable, naïfs, non cirrhotiques

PAN 500mg/sem-15sem	PAN 250 mg/sem + IFN 15 sem	IFN 33 semaines			Suivi 48 semaines
	PAN 2139	Fin de la combinaison	Fin du traitement	FU 48 semaines	Effets secondaires (ES)
↓ Ag HBs (log/J0)	3,31 (1,99)	4,15 (2,24)	3,45 (2,7)	3,06 (2,96)	ES (100 %)
Perte de l'Ag HBs	2 (17 %)	4 (33 %)	5 (42 %)	5 (42 %)	Arrêt pour ES (8 %)
AC Anti-HBs +	5 (42 %)	6 (50 %)	6 (50 %)	5 (42 %)	ES sévères (33 %)
↓ADN VHB (log/J0)	4,21 (1,99)	5,68 (1,14)	5,34 (2,34)	4,51 (3,47)	Anémie (17 %)
ARN VHD indétectable	4 (33 %)	10 (83 %)	9 (75 %)	7 (58 %)	Neutropénie (67 %)
					Thrombopénie (83 %)
					Cytolyse (42 %)
					Hyperbilirubinémie (17 %)

Conclusion : efficacité virologique et sérologique, mais tolérance médiocre

CONCLUSION

Ne pas sous-estimer l'importance de la prévention et du dépistage faciles à optimiser en théorie

En pratique, il manque : de l'**information** des patients et des médecins, des **moyens**, une **organisation** adaptée

Traitements actuels :

-apport du bulevirtide mais beaucoup d'inconnues sur la durée et l'efficacité à long terme du traitement, l'apport de l'association à l'interféron en fonction des caractéristiques du patient (inclure dans les cohortes comme BuleDelta)

Ne pas oublier chez ces patients avec des lésions de fibrose souvent sévères la prévention secondaire

Dépistage et prise en charge des **comorbidités** (alcool, métaboliques, coinfection)

Dépistage des complications :

-de l'hypertension portale (selon les critères de Baveno VI : seuils à 150 000 pq/mm³ et 20 kPa) en cas de fibrose sévère

-du carcinome hépatocellulaire (échographie et AFP/6 mois) si

-fibrose sévère pré-thérapeutique ou antécédent familial au 1^o degré

-patient de plus de 40 ans ou patiente de plus de 70 ans

(OU dès 30 et 60 ans, respectivement, si le taux de plaquettes < 100 000/mm³)