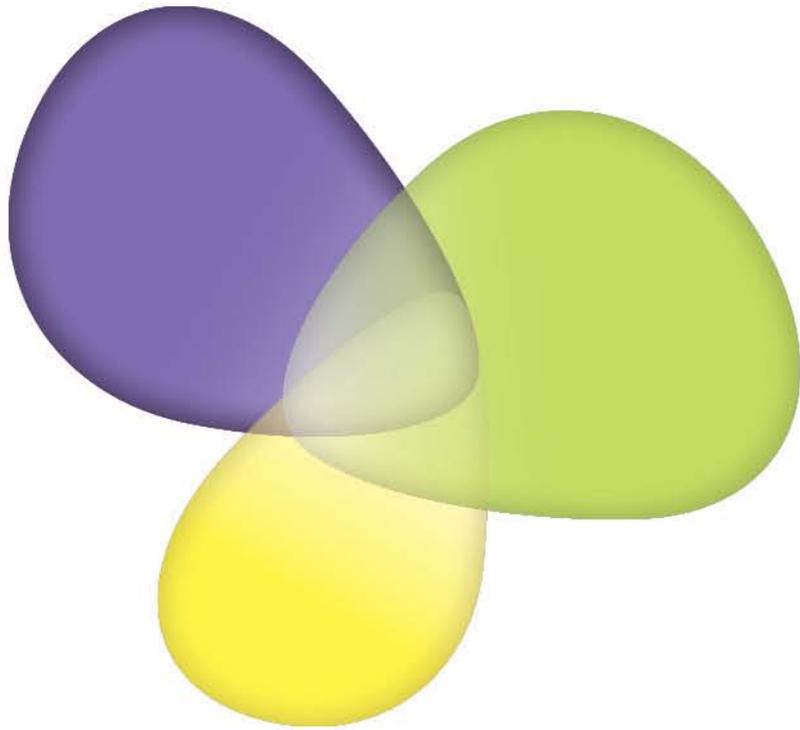


# Journée nationale de lutte contre les hépatites virales

## Quelles perspectives ?

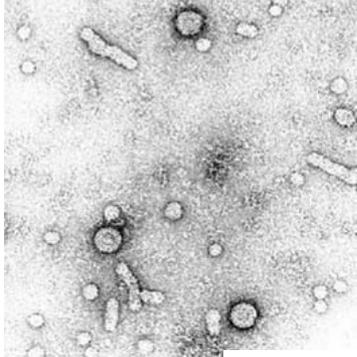
2 juin 2015



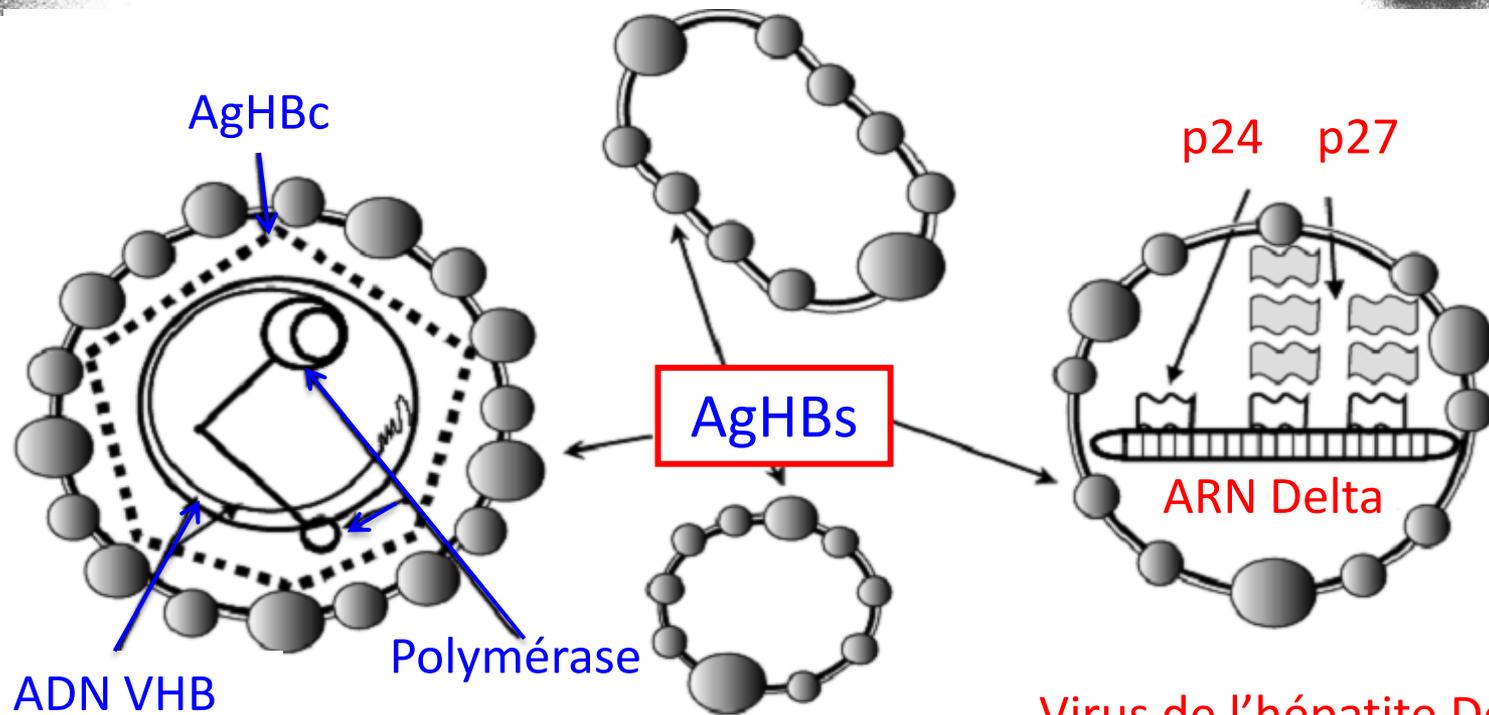
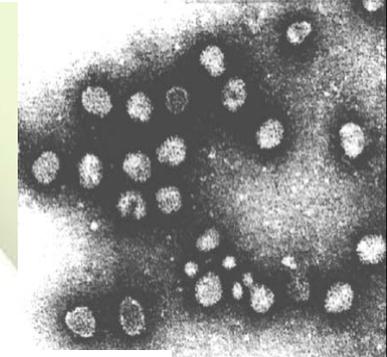


Dominique ROULOT  
Unité d'Hépatologie  
Hôpital Avicenne, Bobigny

# Traitement des hépatites chroniques Delta : Actualités et Perspectives



# VHD satellite du VHB



ADN VHB

Polymérase

Virus de l'hépatite B

Virus de l'hépatite Delta

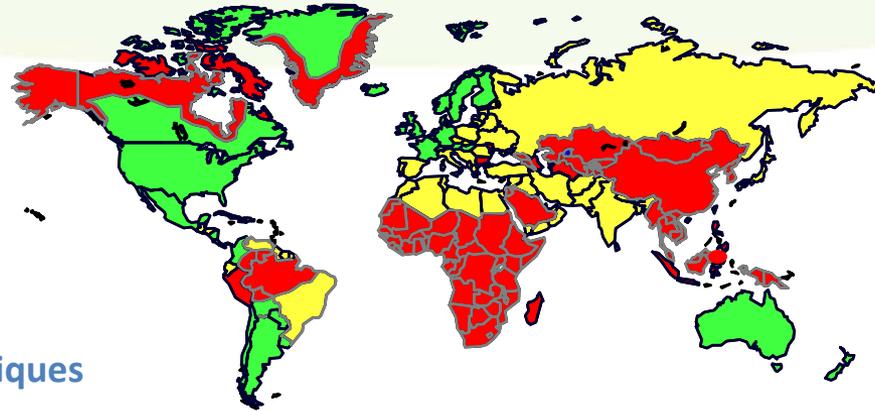
pas d'enzyme virale

pas d'agent anti-viral direct



# Répartition mondiale de l'infection VHB et VHD

- 2 milliards de sujets infectés par le VHB
- 240 millions de porteurs chroniques
- 1 million décès/an

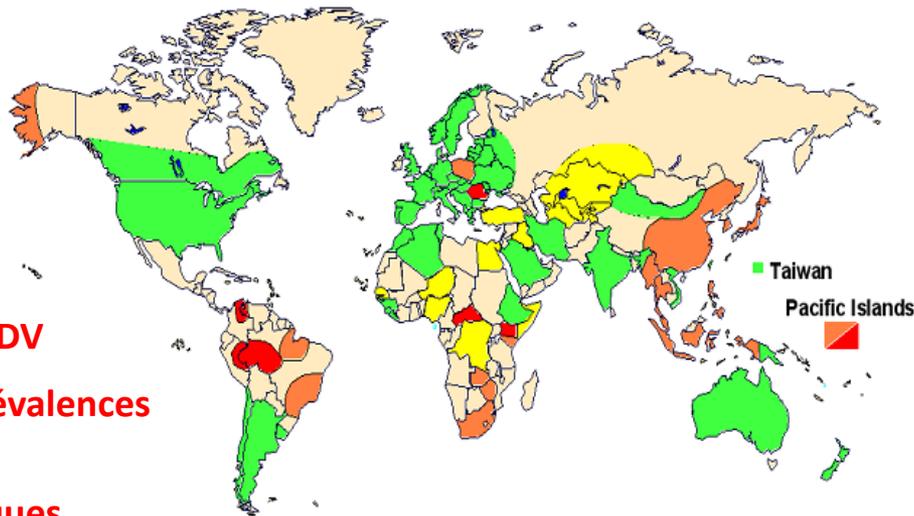


## VHB

Prévalence de l'AgHBs

- Forte >8%
- Moyenne = 2-7%
- Faible < 2%

- 5-10% HBV infectés HDV
- 15-20 millions coinfectés HBV/HDV
- Pas de corrélation entre les prévalences HBV et HDV
- Peu de données épidémiologiques



## VHD

Prévalence de l'HDV

- Forte
- Intermédiaire
- Faible
- Très faible
- Pas de données



# Prevalence of Hepatitis D Viral Infection in Europe



# Evolution de l'épidémiologie du VHD en Europe

- 1970-80: prévalence élevée
- 1990: diminution car vaccination VHB
- 2000: a vanishing disease?
- 2007: résurgence du VHD
  - Allemagne 8-10%
  - Londres 8.5%
  - Italie: 8.6% {24% (1983)-14% (1992)-8.3% (1997)}
- Causes:
  - Immigration depuis zones de forte endémie+++
  - toxicomanie IV

*Wedemeyer H, Hepatology 2010; Cross J Med Virol 2008*



# Hépatite Delta en France

## Données épidémiologiques

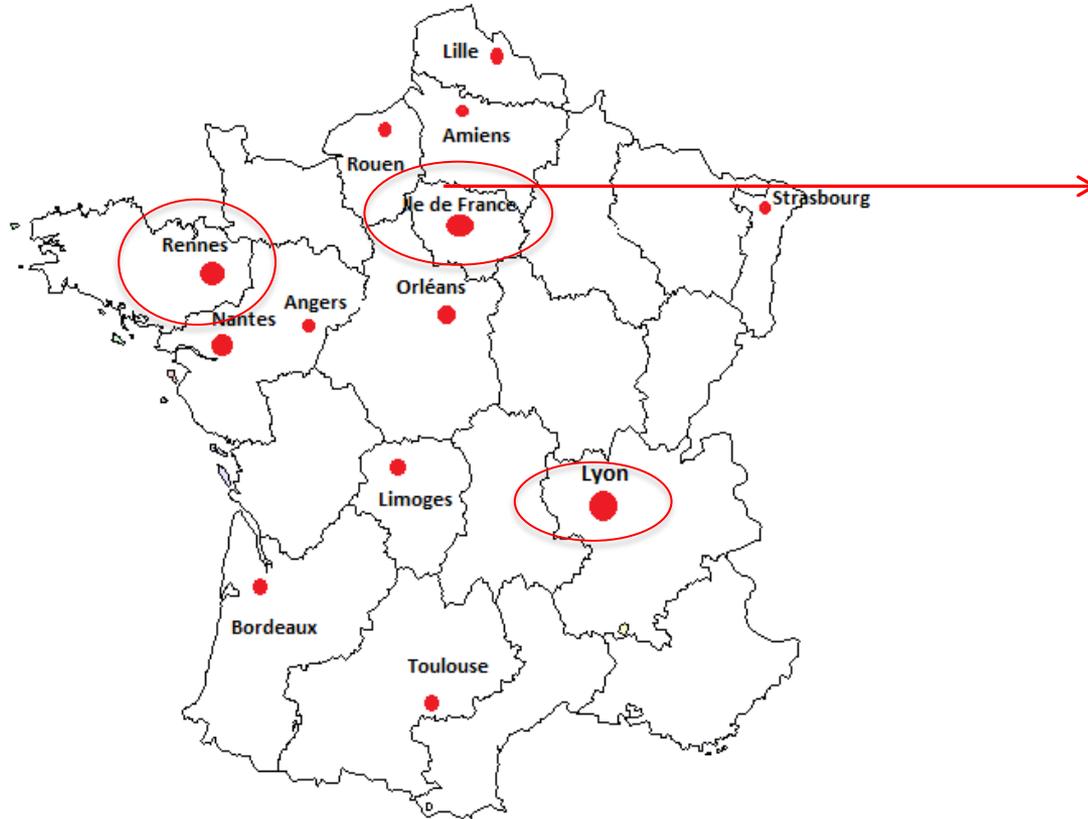
- Prévalence VHD chez les patients AgHBs+ :
  - Etude EPIB 2008: 2.9% (VIH-), 12.6% (VIH+)
  - Cohorte HIV/HBV (n=308): 7.8%
  - Observatoire VHB InVS (2008-9): 3%
  - Avicenne (2004-12): 3.6%
- Prévalence VHD en France: 3 à 4% patients AgHBs+
- Base de données LA-CNR (AVC):
  - 100 à 150 nouveaux patients VHD répliquants /an

*Piroth J Hepatol 2010; Boyd J Viral Hepat 2010*

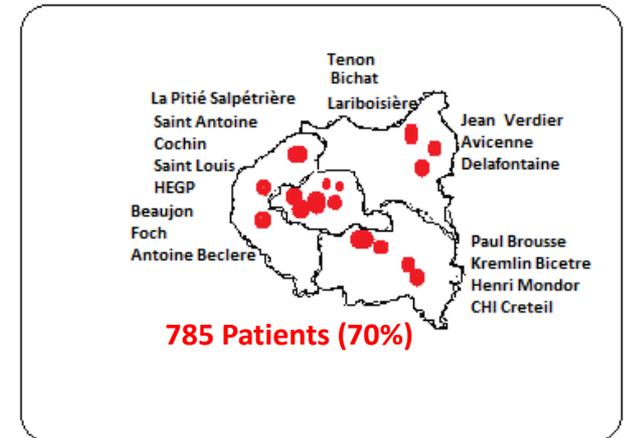


# Etude Deltavir

## 1112 patients VHD+



n= 35 centres participants

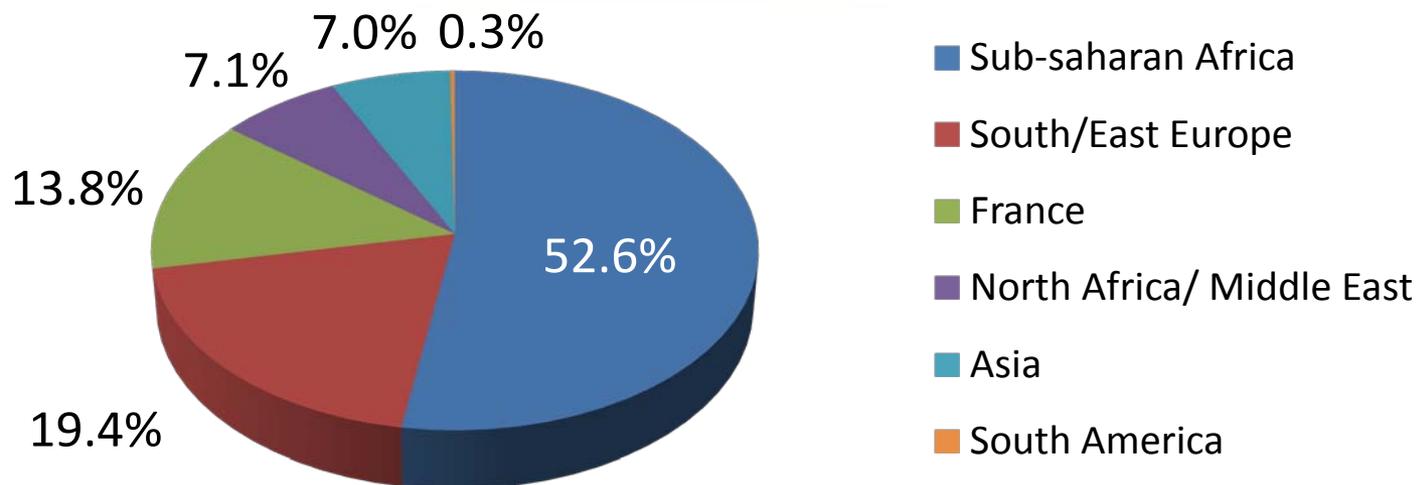


n=18 centres APHP



# Etude Deltavir: épidémiologie

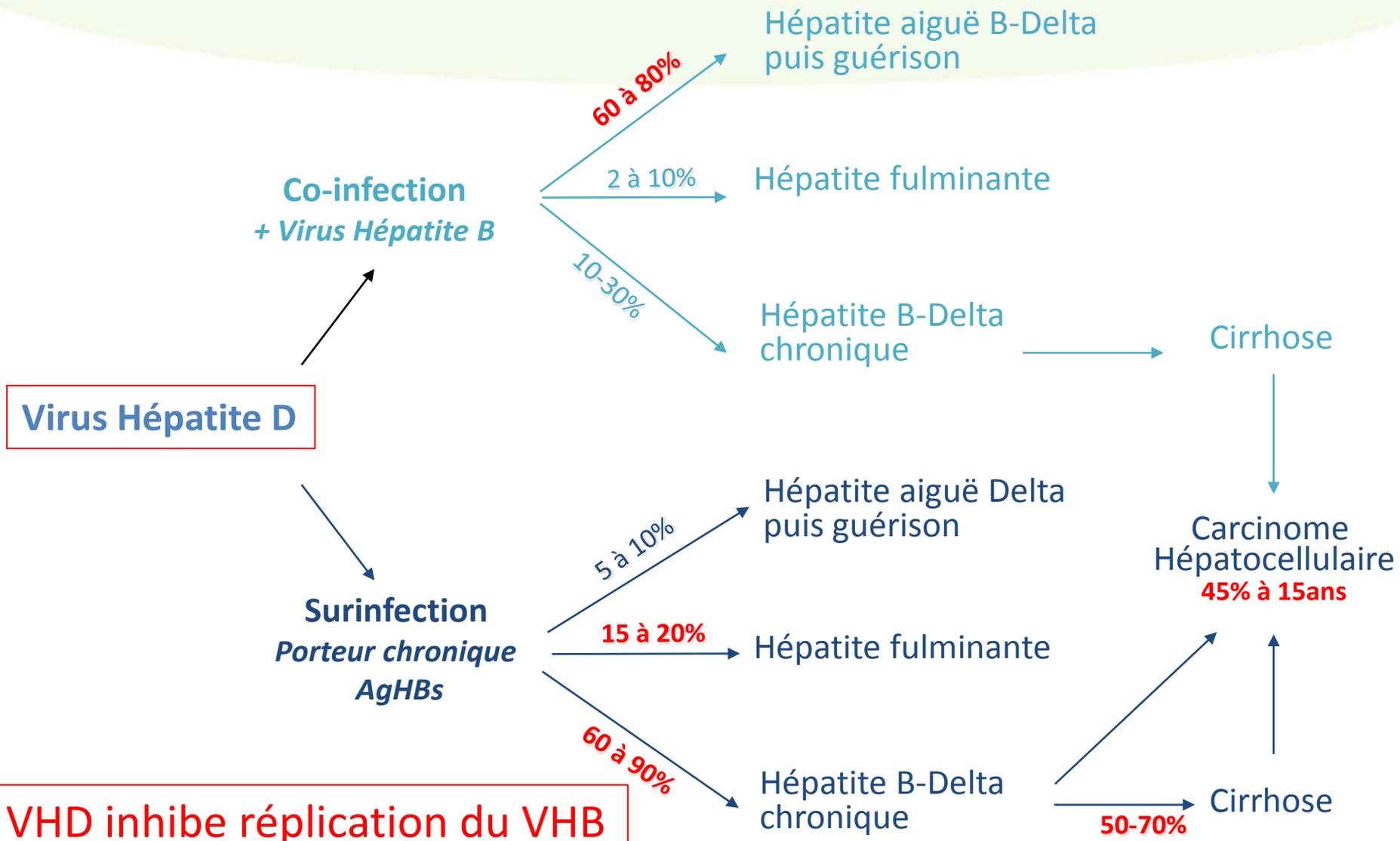
- 86% des patients migrants majorité d'Afrique sub-saharienne



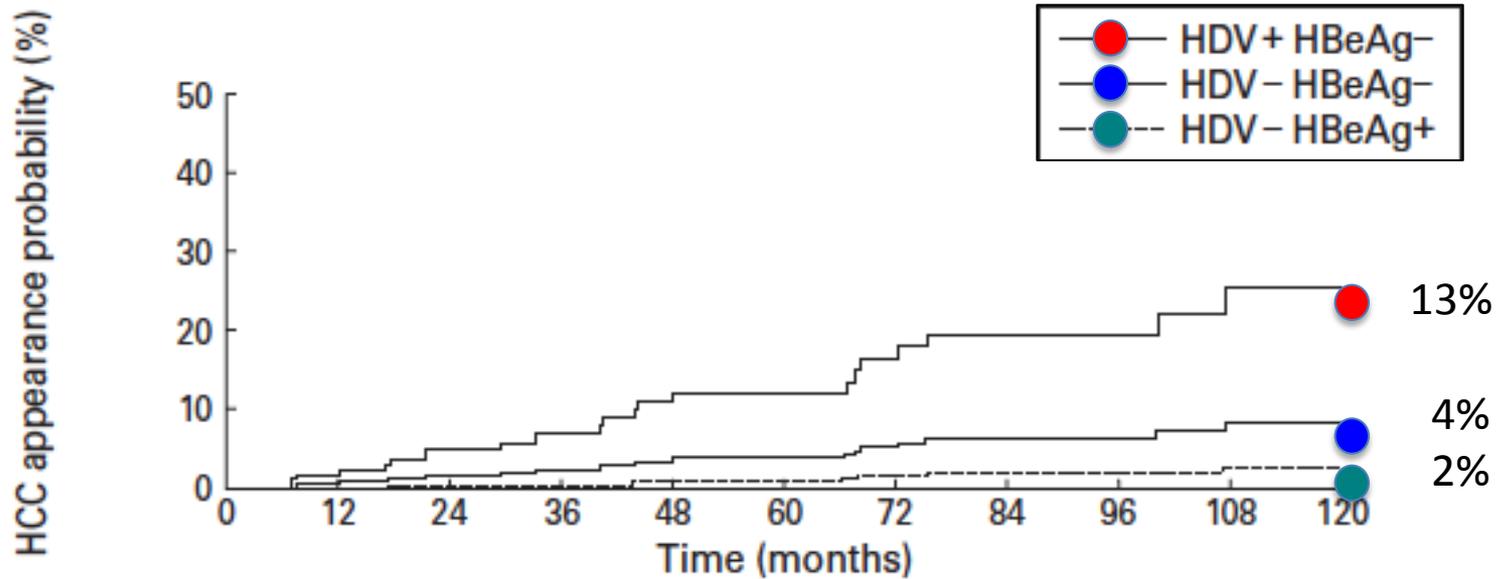
Mode transmission du VHD	N (%)
Naissance pays endémie	780 (74%)
Toxicomanie IV	165 (16%)
Iatrogénique/Parentérale	58 (6%)
Sexuelle	47 (4%)



# VHD: histoire naturelle



# Hépatite Delta: la plus sévère des hépatites virales chroniques



200 cirrhoses B, suivi médian 6.6 ans  
Incidence plus élevée du CHC à 5 ans si coinfection B+D  
VHD: risque CHC x 3; mortalité x 2

*Fattovich G, Gut 2000*



# Deltavir: sévérité de l'hépatopathie

Suivi médian : 4.4 ans [0,8-8,9]

Status clinique	Initial	Fin de suivi
Cirrhose	28.3%	48.8%
Décompens. hépatique	14.8%	24.2%
CHC	2.7%	9.2%
Décès ou TH*	-	19.1%

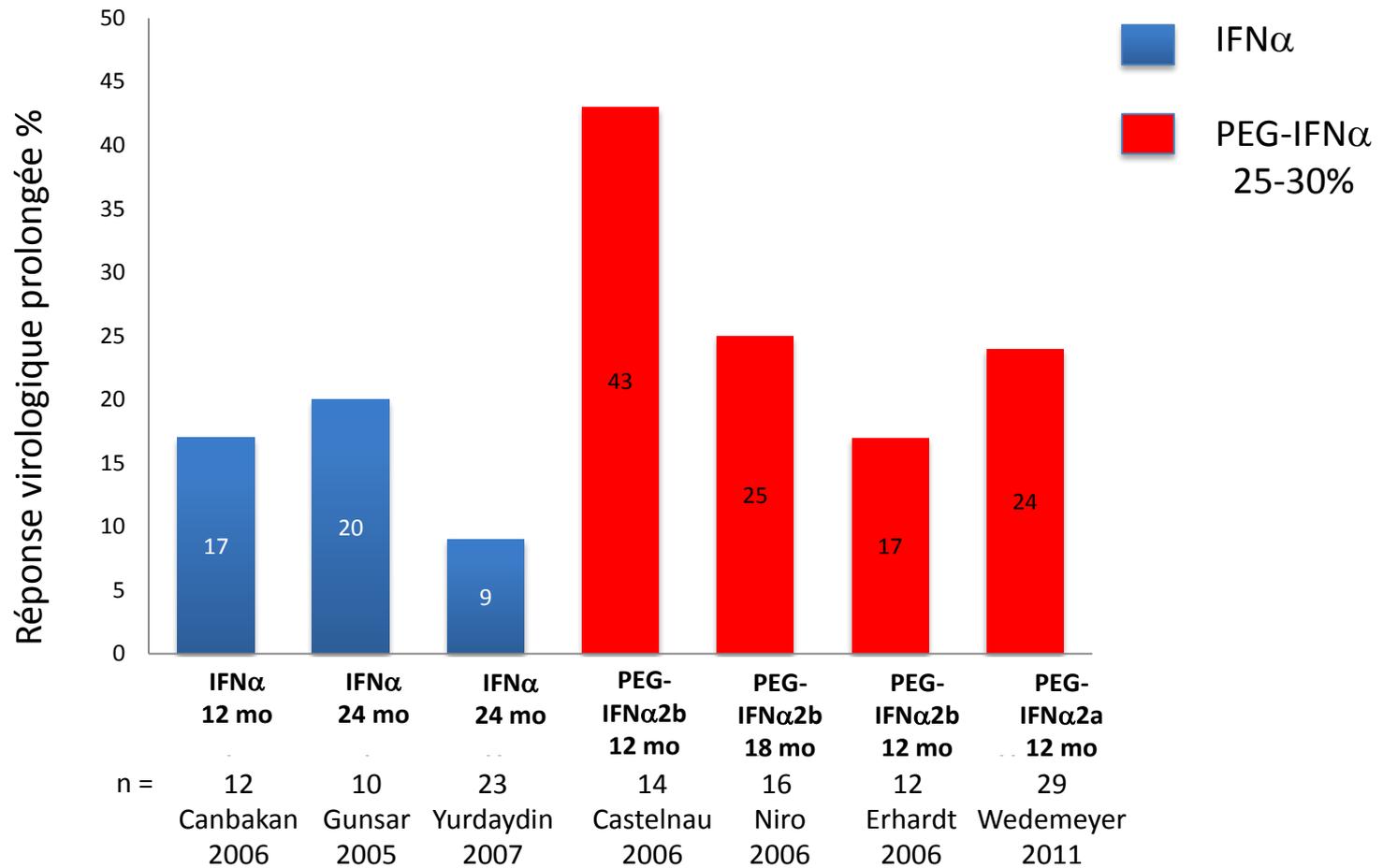
En fin de suivi:

- 584 pts traités par IFN ou Peg-IFN
- 33% d'entre eux sont ARN VHD négatifs

\* TH: transplantation hépatique



# Traitement de l'hépatite Delta par Peg-IFN $\alpha$

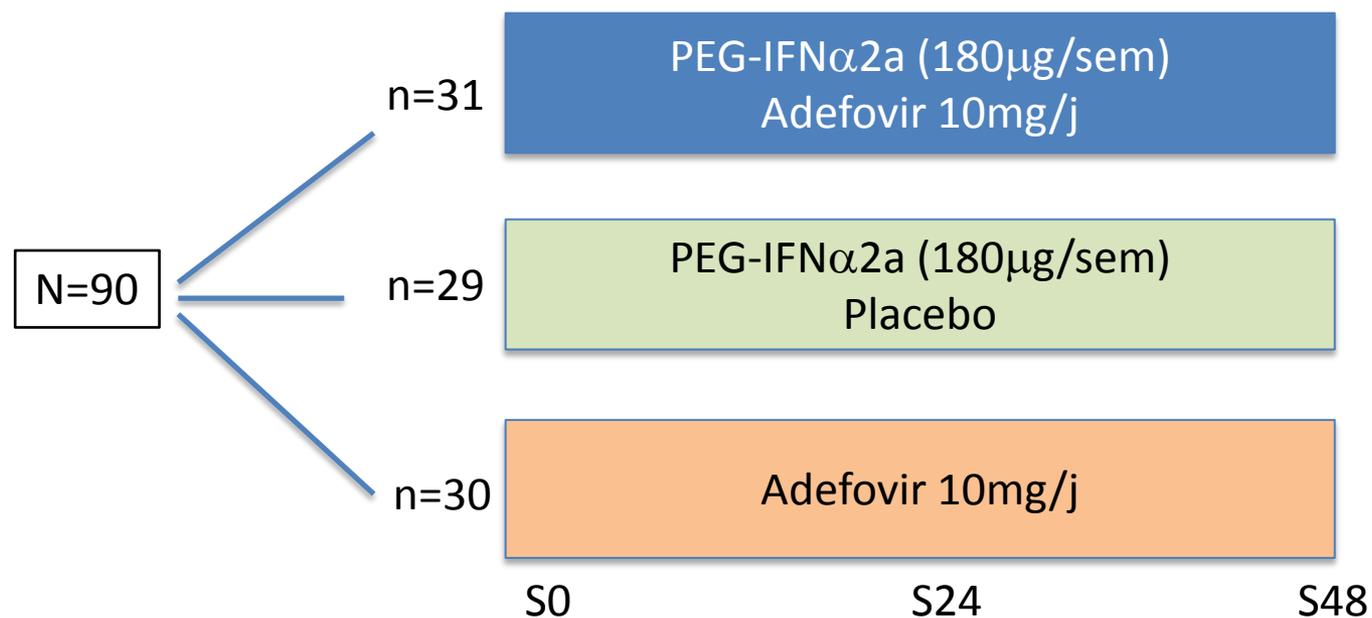


# Traitement de l'hépatite Delta en 2015

- Un seul traitement: Peg-IFN (180 $\mu$ g/sem)
  - $\geq 12$  mois, fonction qAgHBs
  - pas de règle d'arrêt; pas de définition de RVP
  - facteurs prédictifs de réponse ?
  - objectif: perte AgHBs
  - $< 10\%$  perte AgHBs et  $< 30\%$  ARN VHD indétectable
- Analogues nucléos(t)idiques seuls
  - inefficaces sur réplication VHD
  - associés à Peg-IFN si réplication VHB
  - utiles pour  $\downarrow$  qAgHBs



# HIDIT 1: Peg-IFN $\alpha$ 2a et Adéfovir



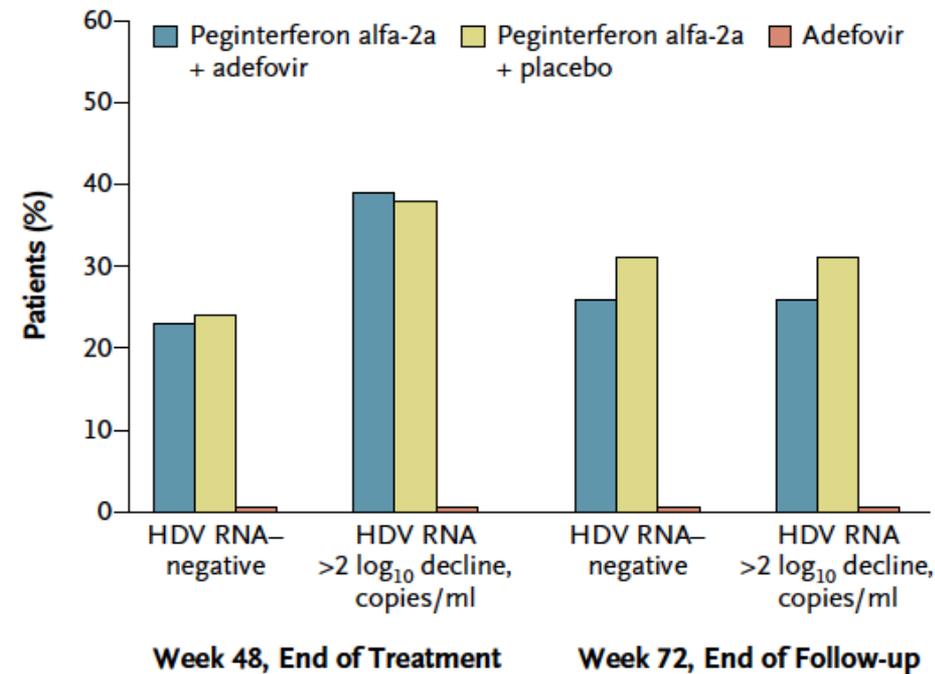
Etude HIDIT-1 randomisée contrôlée, multicentrique internationale  
(Allemagne, Turquie, Roumanie, Grèce)

*Wedemeyer H, NEJM 2011*

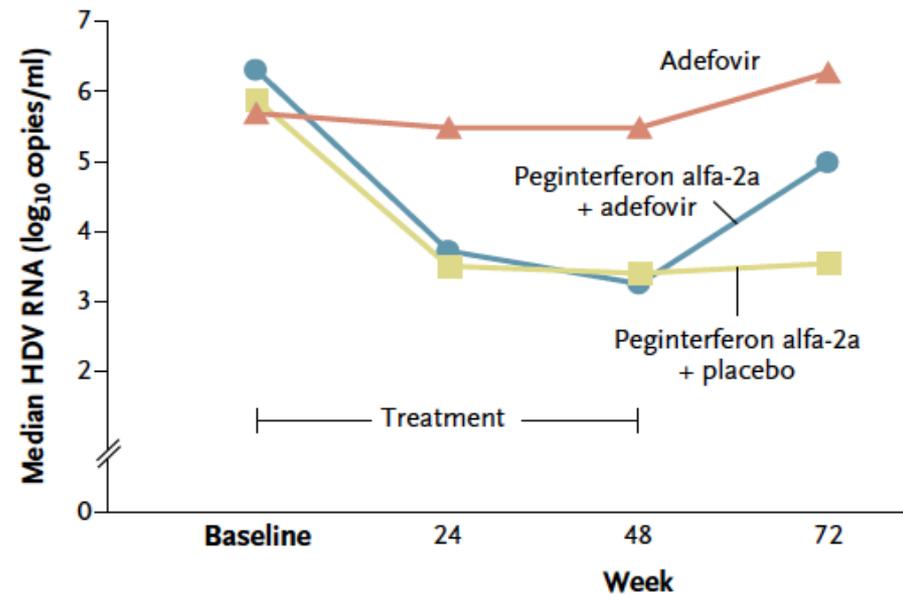


# Traitement Hépatite Delta par PegIFN $\alpha$ 2a: ~25% clairance ARN VHD

**A HDV RNA**



**B Median HDV RNA Levels over Time**

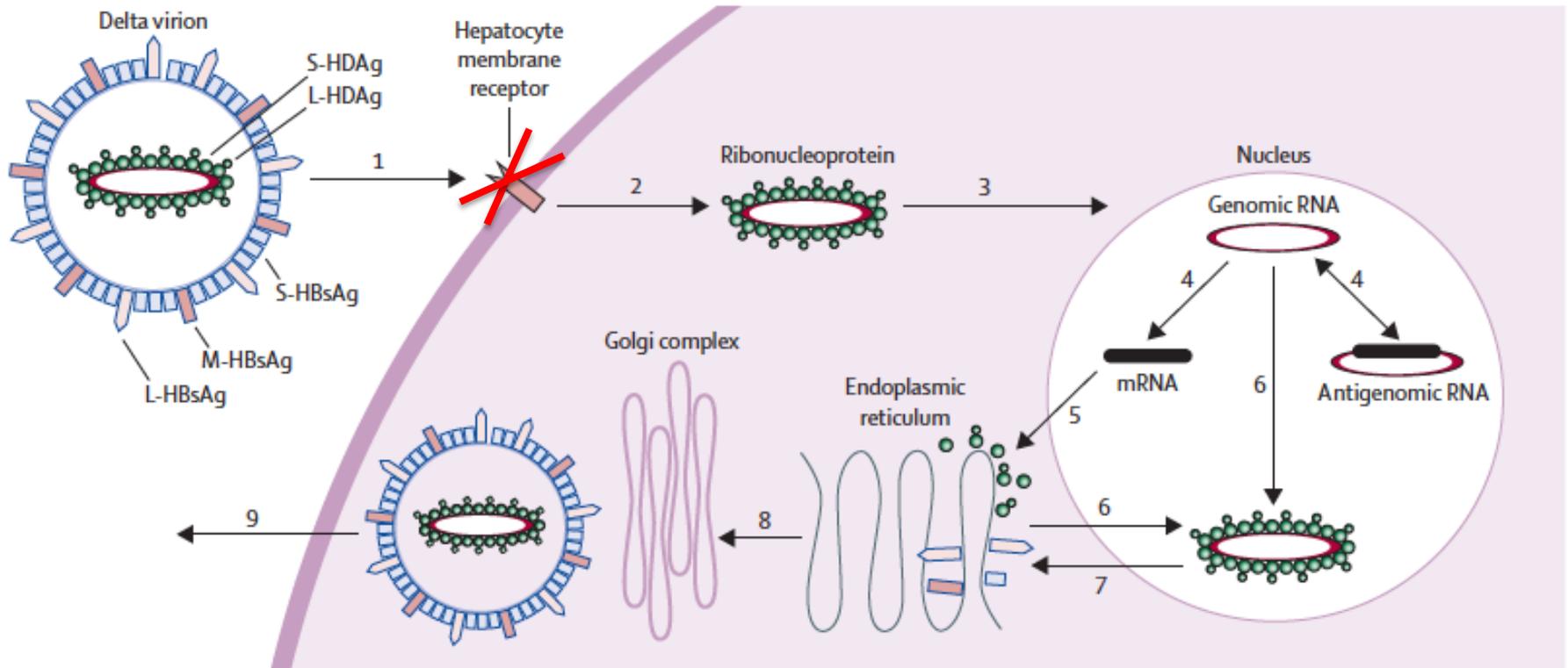


- PegIFN $\alpha$ 2a-Adéfovir: diminution plus importante qAgHbs
- Rechute virologique tardive > 24sem après arrêt Peg-IFN (56% des cas)

Wedemeyer H, NEJM 2011; Heidrich B, Hepatology 2014



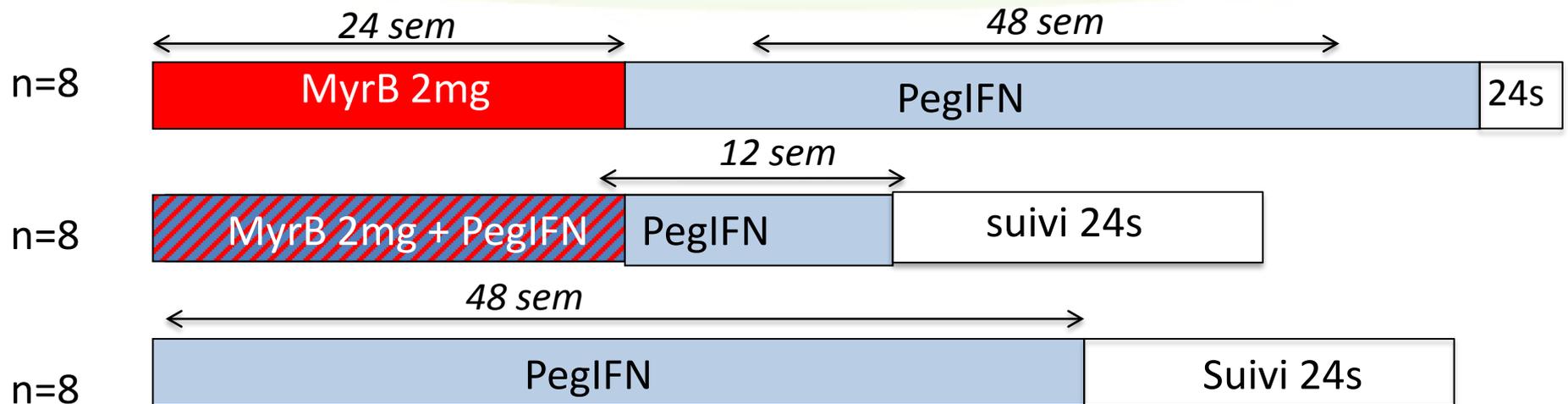
# Myrcludex B, inhibiteur du récepteur d'entrée VHB et VHD



- Lipopeptide dérivé de la protéine pré-S1 du VHB
- Liaison et inhibition du récepteur NTCP (récepteur VHB et VHD)



# Etude pilote Myrcludex B (n=24 VHD+)

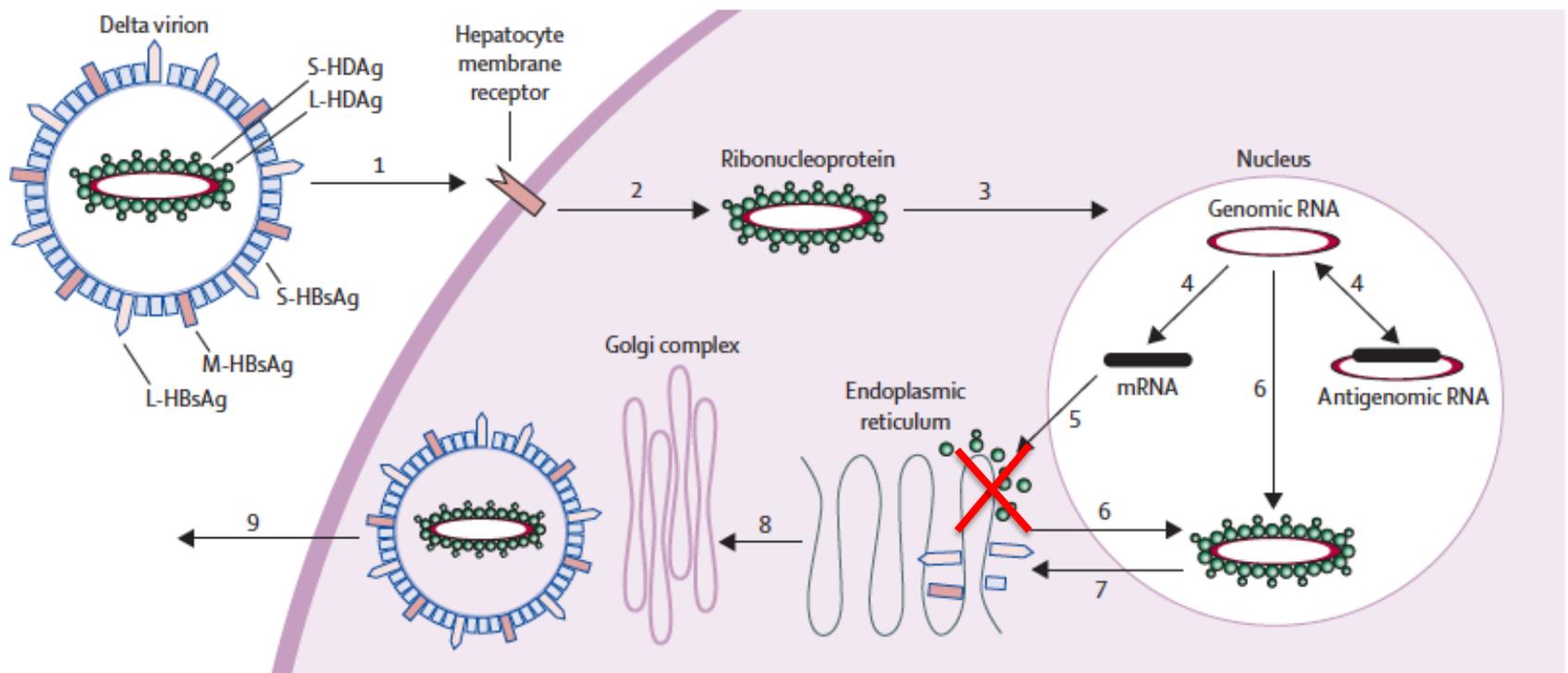


- Bonne tolérance Myrcludex 2mg seul ou avec IFN $\alpha$
- $\downarrow$  ARN VHD > 1log chez 6/7 patients sous mono et 7/7 sous Myrcludex/IFN $\alpha$
- Négativation ARN VHD chez 5 patients sous Myrcludex/IFN
- Pas d'effet sur taux d'AgHBs

**Traitement prolongé par Myrcludex seul ou avec Peg-IFN $\alpha$  peut éliminer hépatocytes infectés par VHD chez les coinfectés VHB-VHD**



# Inhibiteur d'assemblage du VHD: Lonafarnib



*Hughes SA, Lancet 2011*

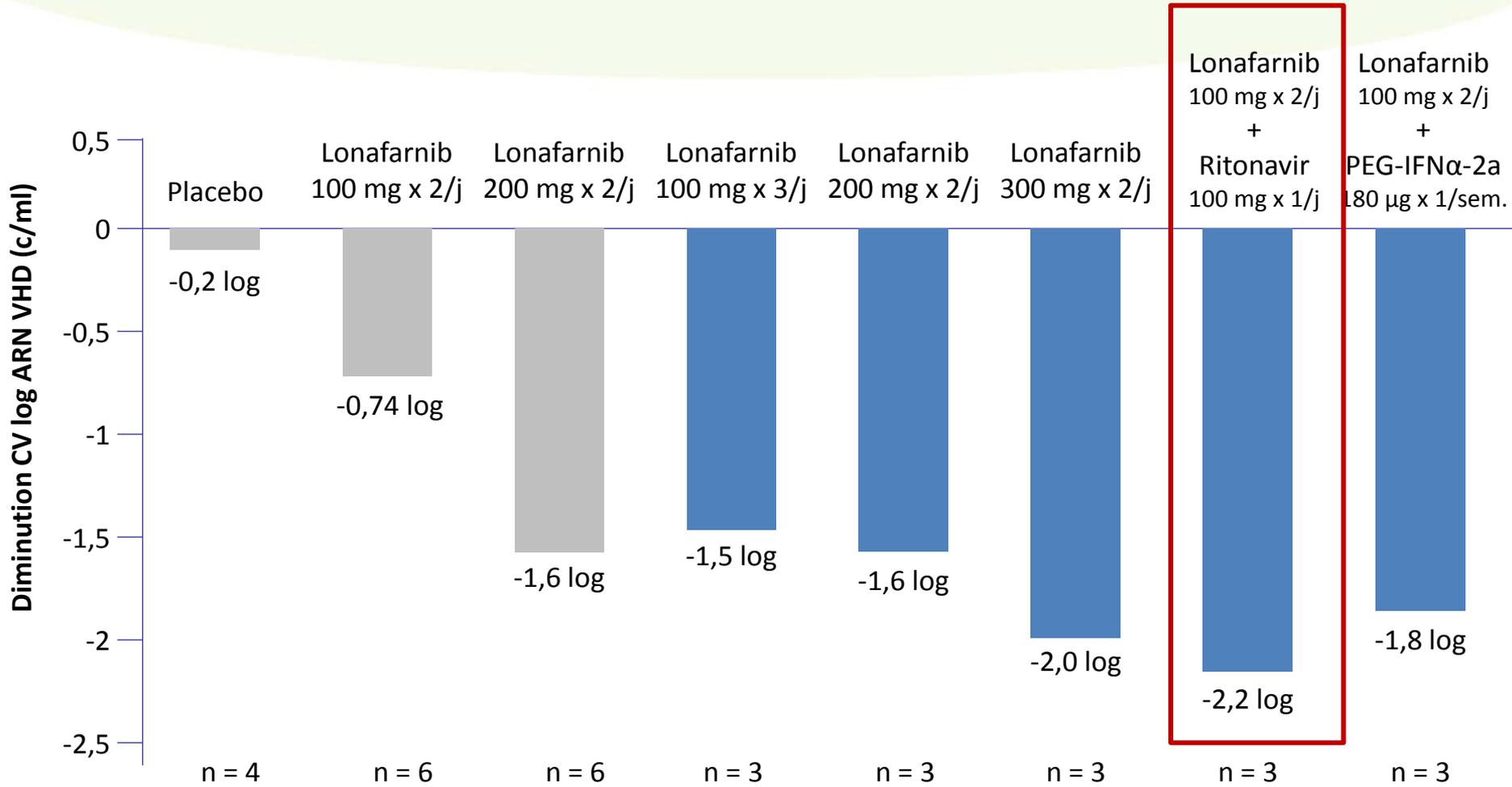
- Inhibe farnesylation de grande protéine Delta
- bloque assemblage et empaquetage particules virales

*Bordier B, JCI 2003*



# Lonafarnib (LNF) vs LNF + Ritonavir vs LNF +PegIFN

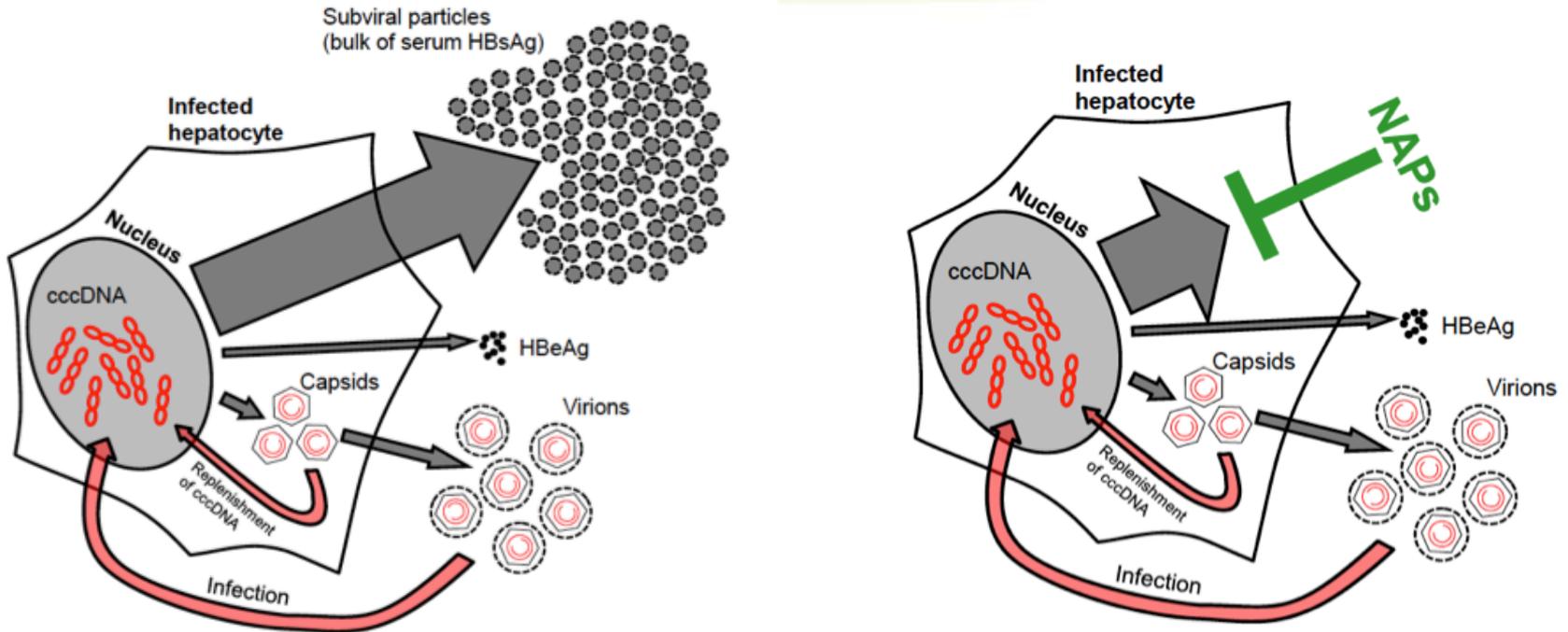
## Réduction ARN VHD après traitement de 28j



LNF+RTN: meilleure association pour ↓ARN HDV, normalisation ALT et tolérance



# Nucleic Acid Polymers (NAPs)



2 mécanismes anti-VHB et anti-VHD:

- bloque l'entrée VHB-VHD
- bloque formation particules sous-virales (PSV)  
d'ou ↓ production de VHD dérivée de l'assemblage PSV



# Réduction AgHBS et ARN VHD par le NAP REP 2139 chez patients caucasiens VHD+ (n=12)

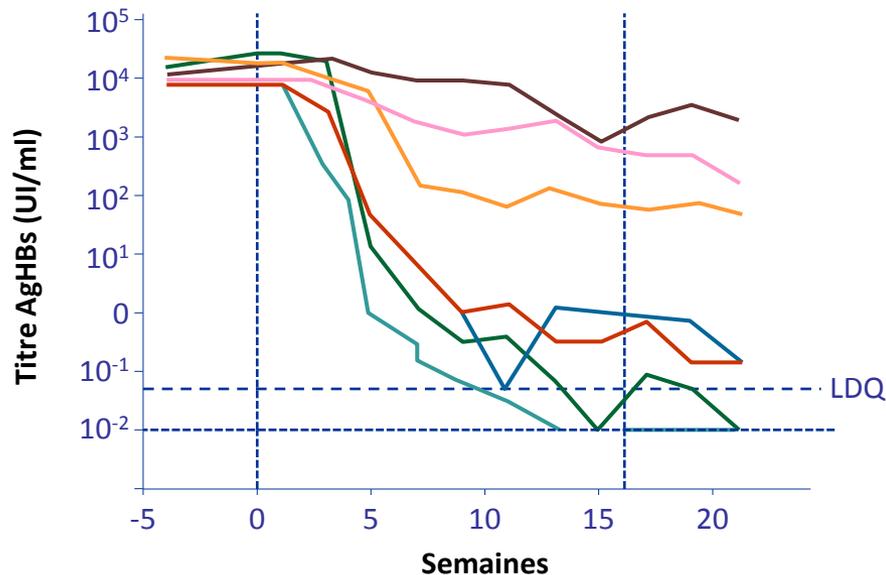
REP 2139-Ca  
500 mg i.v. 1x/s 15 sem.

REP 2139-Ca  
250 mg i.v. 1x/s 15 sem.

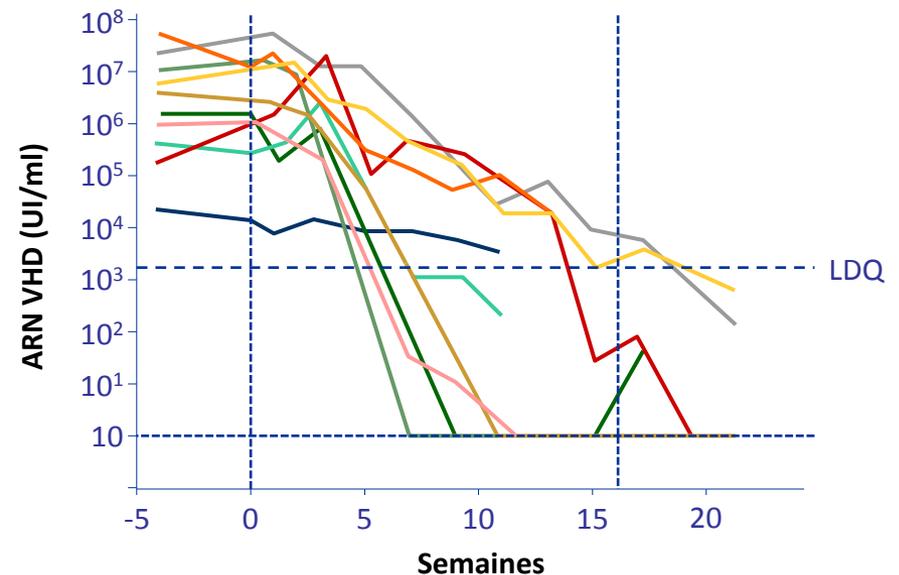
PEG IFN- $\alpha$ -2a (Pegasy)  
180  $\mu$ g 1x/s SC 48 sem.

**suivi**  
4, 12 et 24 semaines

### AgHBS



### ARN VHD



Bazinet M et al, abs LO2,EASL 2015

# Hépatite Delta : les points importants

- Dépister VHD chez tout patient AgHBs+
- Un seul traitement en 2015: Peg-IFN, décevant
- Plusieurs essais cliniques encourageants:
  - Inhibiteur d'entrée: **Myrcludex B**
  - Inhibiteur d'assemblage: **Lonafarnib**
  - Polymères Acides nucléiques: **NAPs**
- Meilleur traitement: Vaccination anti-VHB

