

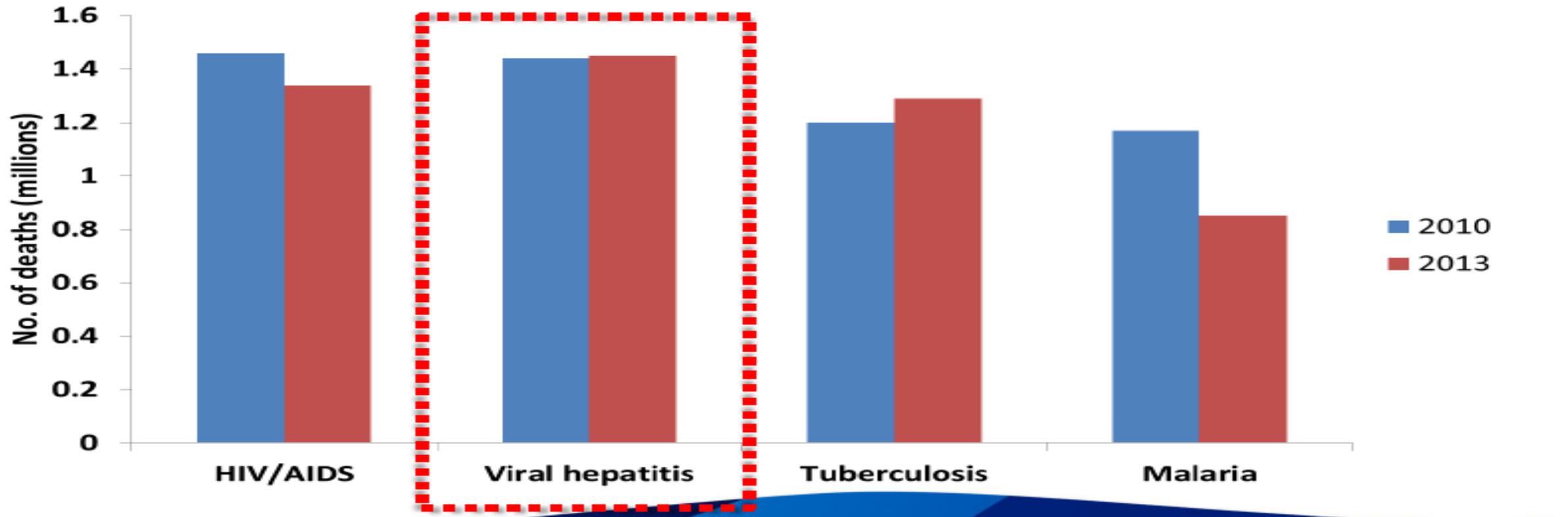
# Le virus de l'hépatite Delta: Mise au point 40 ans après sa découverte

# Sommaire

1. Le Virus de l'hépatite Delta (VHD)
2. Histoire naturelle de l'infection par le VHD
3. Prévalence de l'infection par le VHD dans le monde et en Afrique
4. Marqueurs et algorithme de diagnostic de l'infection par le VHD
5. Traitements actuels et futures
6. Conclusion

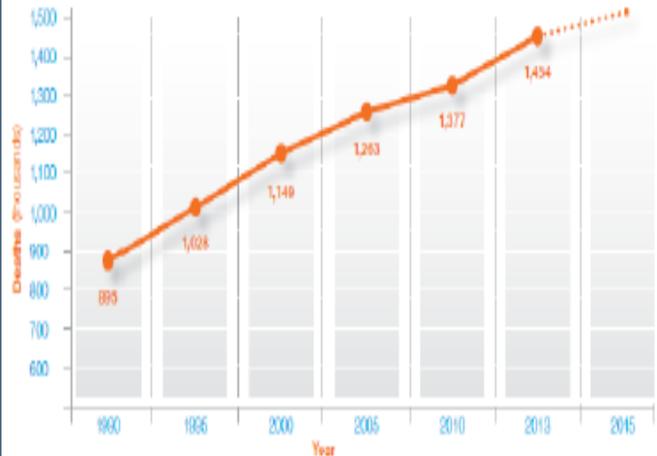
# Hépatites virales : un fardeau mondial élevé et croissant

Chiffres mondiaux de décès attribuables en 2010 et 2013 aux VIH/sida, hépatites virales, paludisme et tuberculose



# Les hépatites virales chroniques B, C et D sont les plus concernées

Viral hepatitis kills more than 1.4 million people a year, yet there is a remarkable lack of global awareness and action to combat the disease.

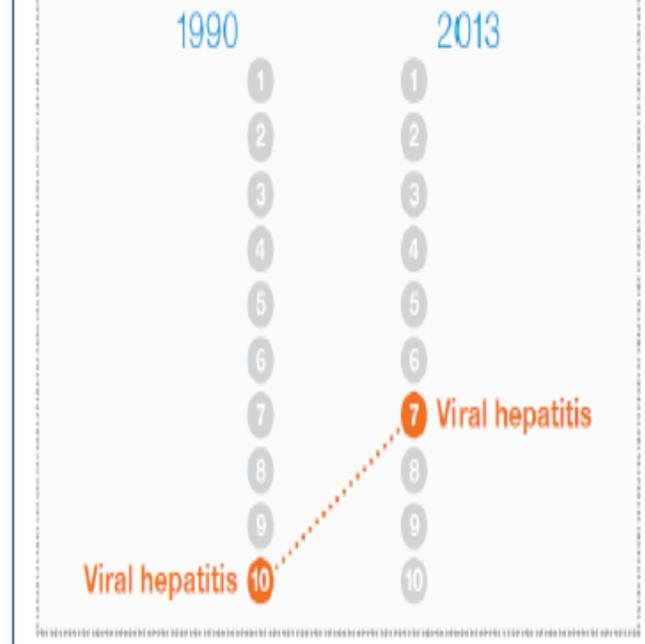


400 million persons with chronic HBV or HCV infection

✓ 240 millions porteurs chroniques du VHB

Highest prevalence in Asia and Africa

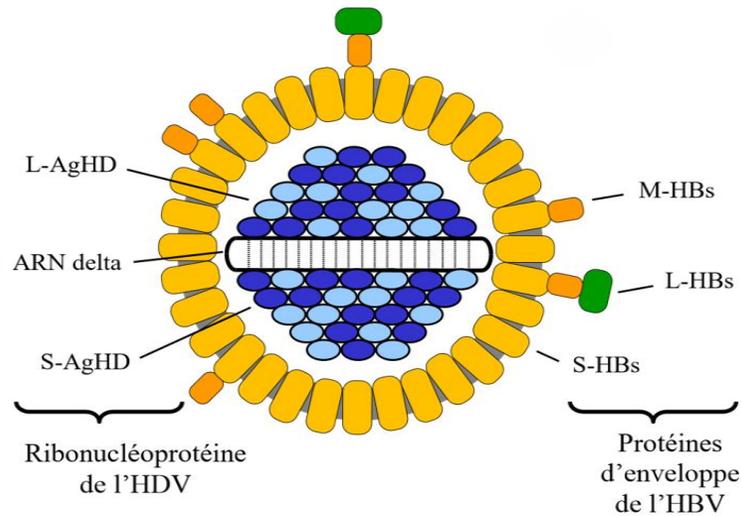
## TOP 10 LEADING CAUSES OF MORTALITY 1990-2013\*



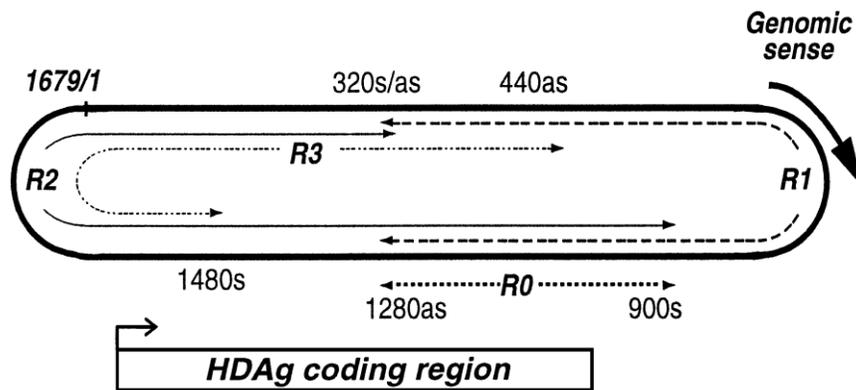
✓ 185 millions de porteurs chroniques du VHC

✓ 15 à 20 millions co-infectés par le VHB/VHD

# Le Virus de l'hépatite Delta (VHD)

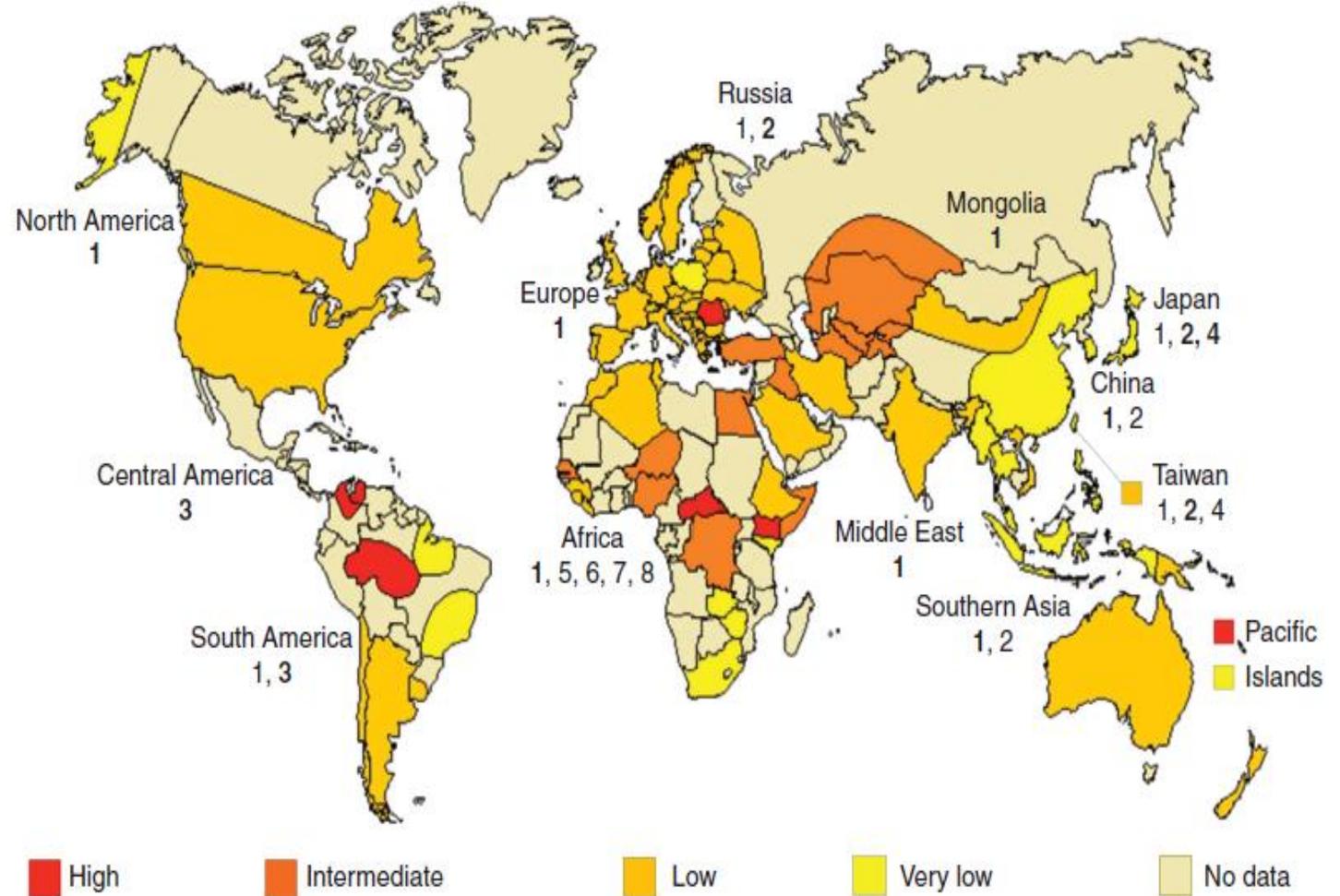
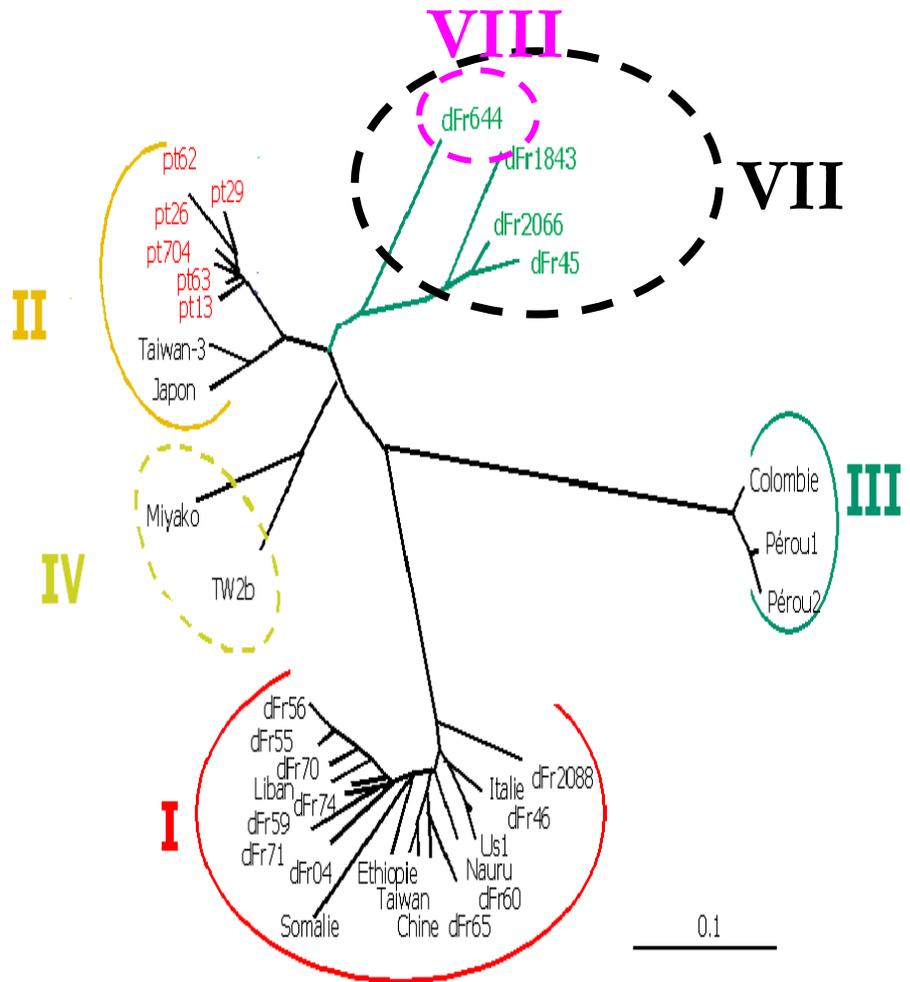


- ✓ Découvert en 1977 par Rizzetto chez des patients Italiens AgHBs positifs.
- ✓ Pas de position taxonomique bien définie (Virus satellite du VHB, Genre Deltavirus)
- ✓ Virus sphérique d'environ 36 nm de diamètre avec enveloppe ancrée dans les glycoprotéines du VHB
- ✓ Nucléocapside est composée de 2 formes protéiques (Protéine Delta et Protéine de l'enveloppe du VHB)



- ✓ Génome : ARN circulaire monocaténaire polarité Neg
- ✓ Taille: 1700 pb
- ✓ Possédant un seul cadre de lecture ouverte

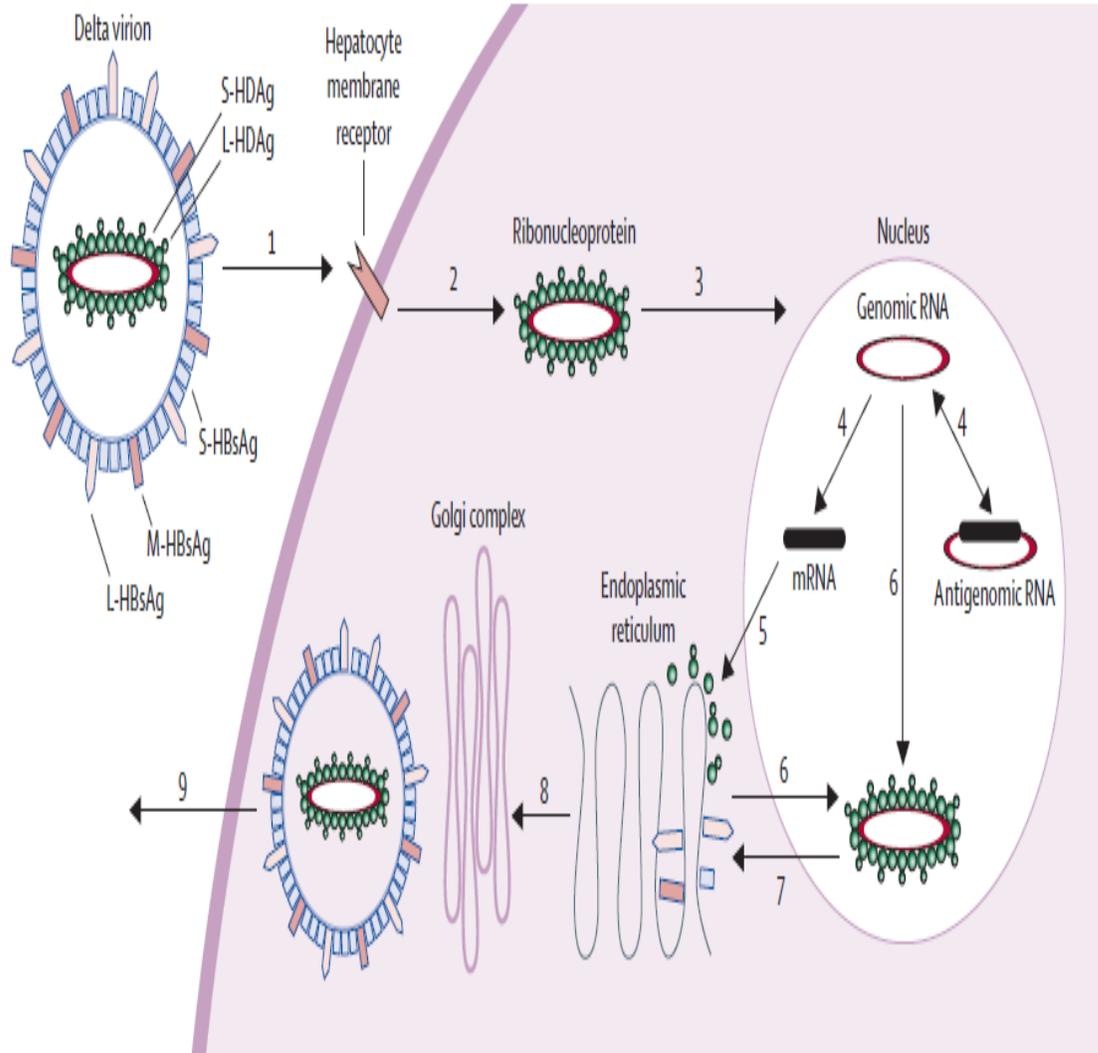
# Forte variabilité génétique du VHD et répartition géographique hétérogène des génotypes



8 génotypes décrits dans le monde

# Cycle de multiplication du VHD

Essentiellement dans le foie

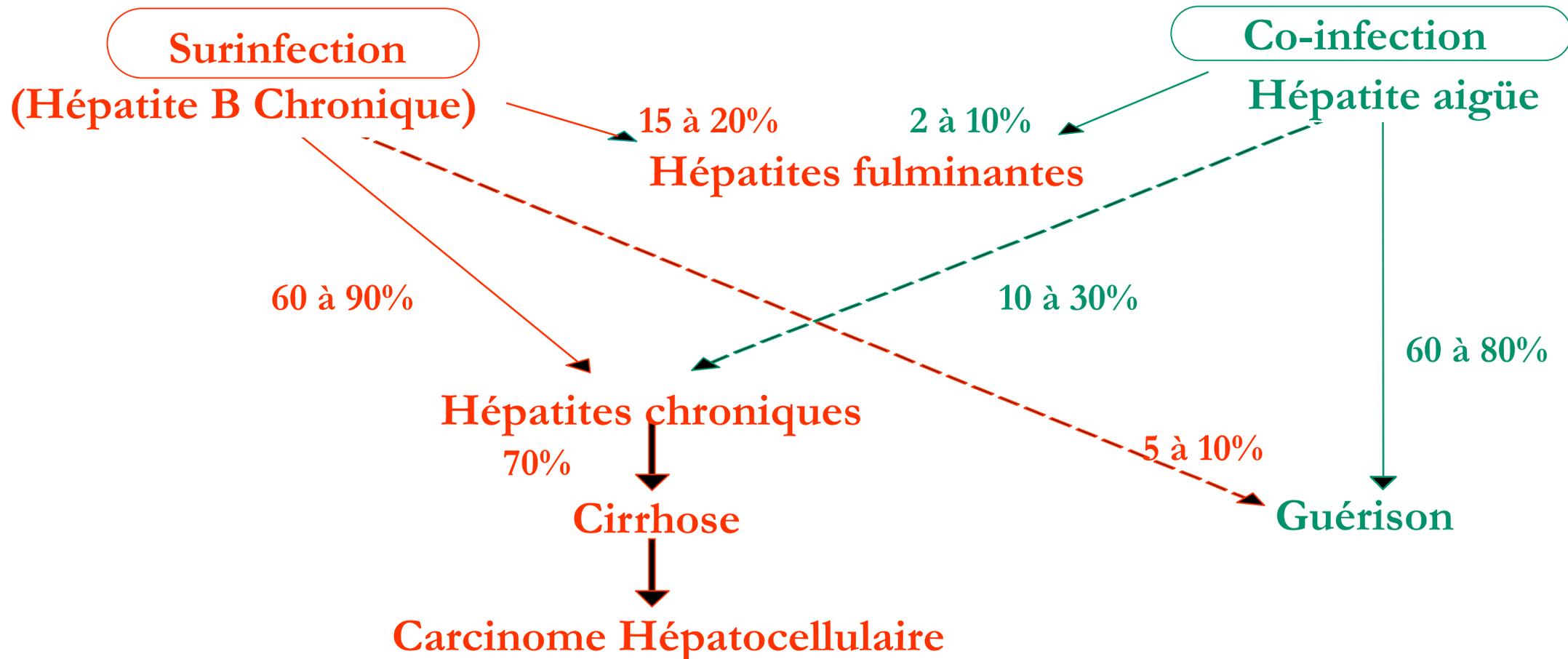


- (1) Attachement du virion au récepteur de l'hépatocyte
- (2) Libération de la RNP dans le cytoplasme de l'hépatocyte
- (3) Déplacement de la RNP vers le noyau de l'hépatocyte
- (4) Transcription de l'ARN génomique en ARN antigénomique (modèle pour réplication de nouveaux génome circulaire) et en 'ARNm (contenant le cadre de lecture ouvert)
- (5) Transport de l'ARNm vers le cytoplasme où il est traduit au niveau du réticulum endoplasmique en protéines de l'Ag Delta
- (6) Transport des protéines de l'Ag Delta au noyau où les deux formes d'Ag Deltat s'associent aux nouveaux transcrits d'ARN génomique pour former de nouvelles RNP;
- (7) Transport des nouveaux RNP vers le cytoplasme où le L-AgD facilite l'association avec les protéines d'enveloppe du VHB dans le RE pour former de nouvelles particules virales;
- (8) Bourgeonnement de nouvelles particules au niveau de l'AG
- (9) Transport hors de l'hépatocyte

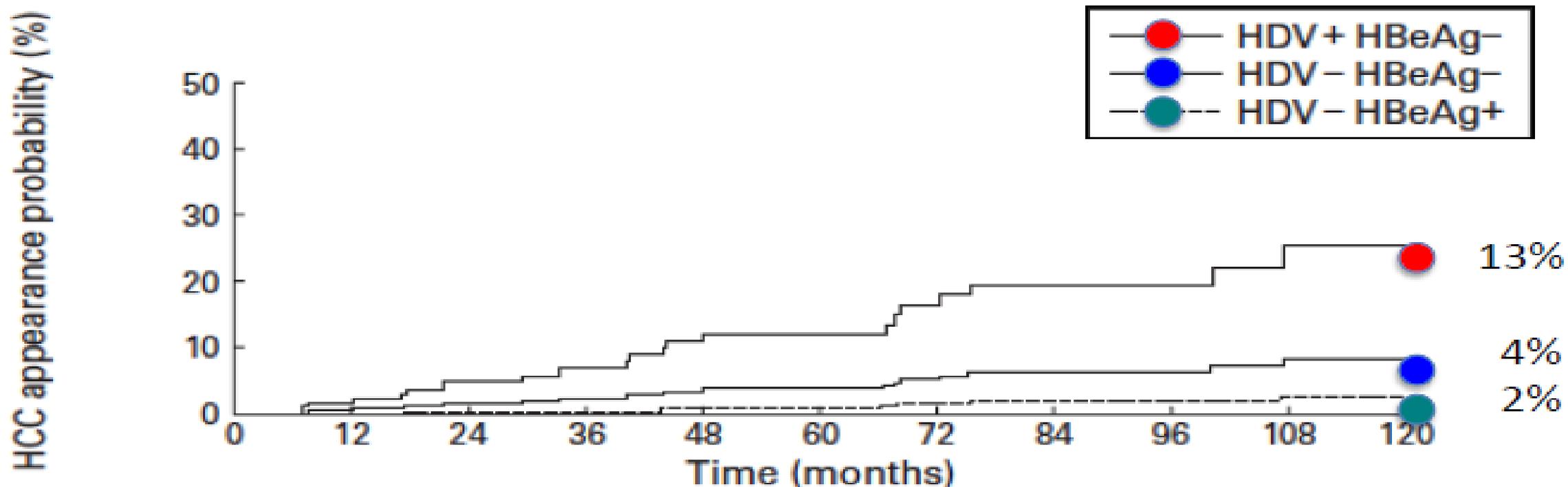
# Histoire naturelle de l'infection par le VHD

L'infection VHD ne survient que chez les patients infectés par le VHB selon deux cas de figure :

**Coinfection** (simultanée des deux virus) ou **Surinfection** (chez un patient porteur du VHB)



# 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

RESEARCH ARTICLE

Open Access



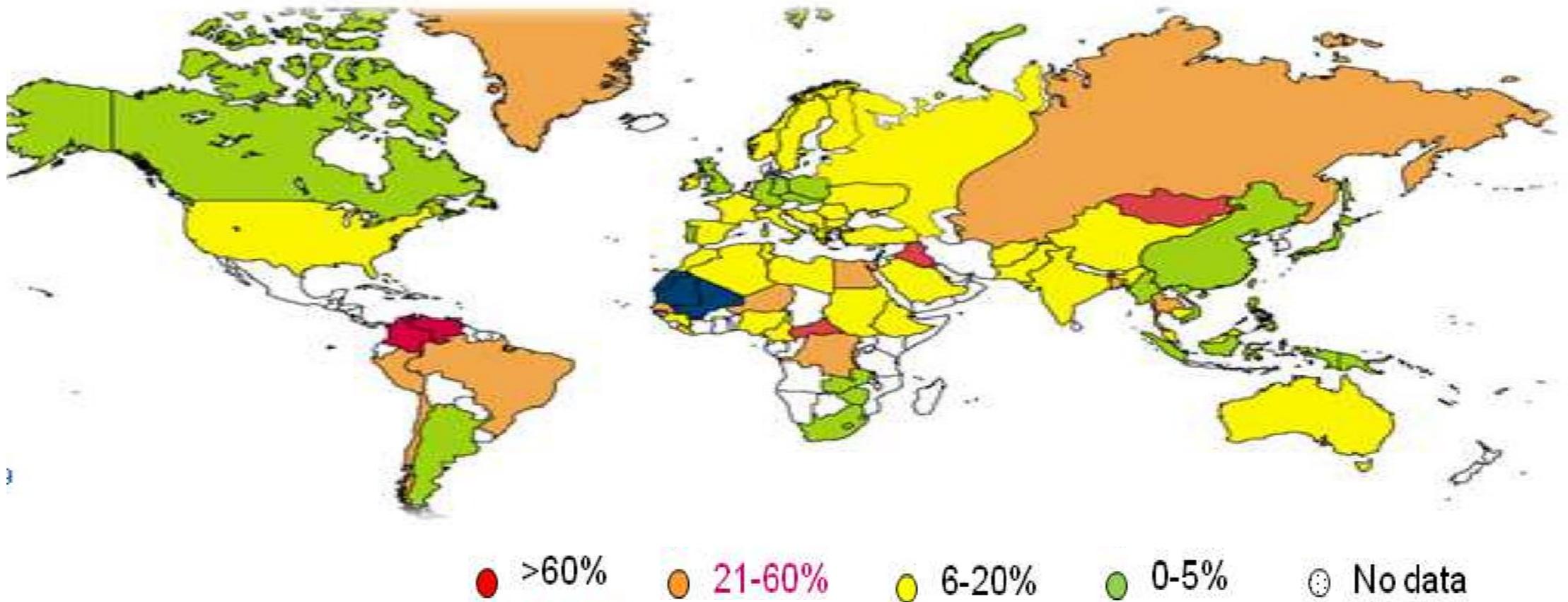
# A prominent role of Hepatitis D Virus in liver cancers documented in Central Africa

Marie Atsama Amougou<sup>1</sup>, Dominique Noah Noah<sup>2</sup>, Paul Fewou Moundipa<sup>3</sup>, Pascal Pineau<sup>4</sup> and Richard Njouom<sup>1\*</sup>

Hepatitis markers	Controls		HCC cases		Unadjusted HCC risk		Adjusted HCC risks	
	No	%	No	%	OR	(95 % CI)	OR	(95 % CI)
HBV status								
HBsAg positive	9	10.6	58	65.9	16.3	7.2-37.1	141.7	11.5-1747.6
HBeAg positive	1	11.1	5	8.6	11.2	0.6-207.3	38.79	4.04-305.2
Anti-HBc positive	67	78.8	73	82.9	1.31	0.6-28	0.68	0.03-16.7
Anti-HBs positive	59	69.4	23	26.1	0.16	0.8-3.2	0.56	0.018-15.1
HCV status								
Anti-HCV positive	3	3.5	23	26.1	9.7	2.7-33.6	51.9	3.8-711.03
HDV status								
Anti-HDV positive HBV-related	1	11.1	24	41.1	5.72	0.75-39.27	5.65	0.66-48.16
Anti-HDV positive	1	1.17	24	27.27	29.3	4.1-1231	35.65	3.66-682.16

# Prévalence des anticorps anti-VHD dans le monde

- ✓ Prévalence: 5% à 10%
- ✓ 240 millions de porteurs du VHB, environ 15-20 millions sont porteurs de l'VHD



(Radjef *et al*, 2004); (Rizetto *et al*, 2009)

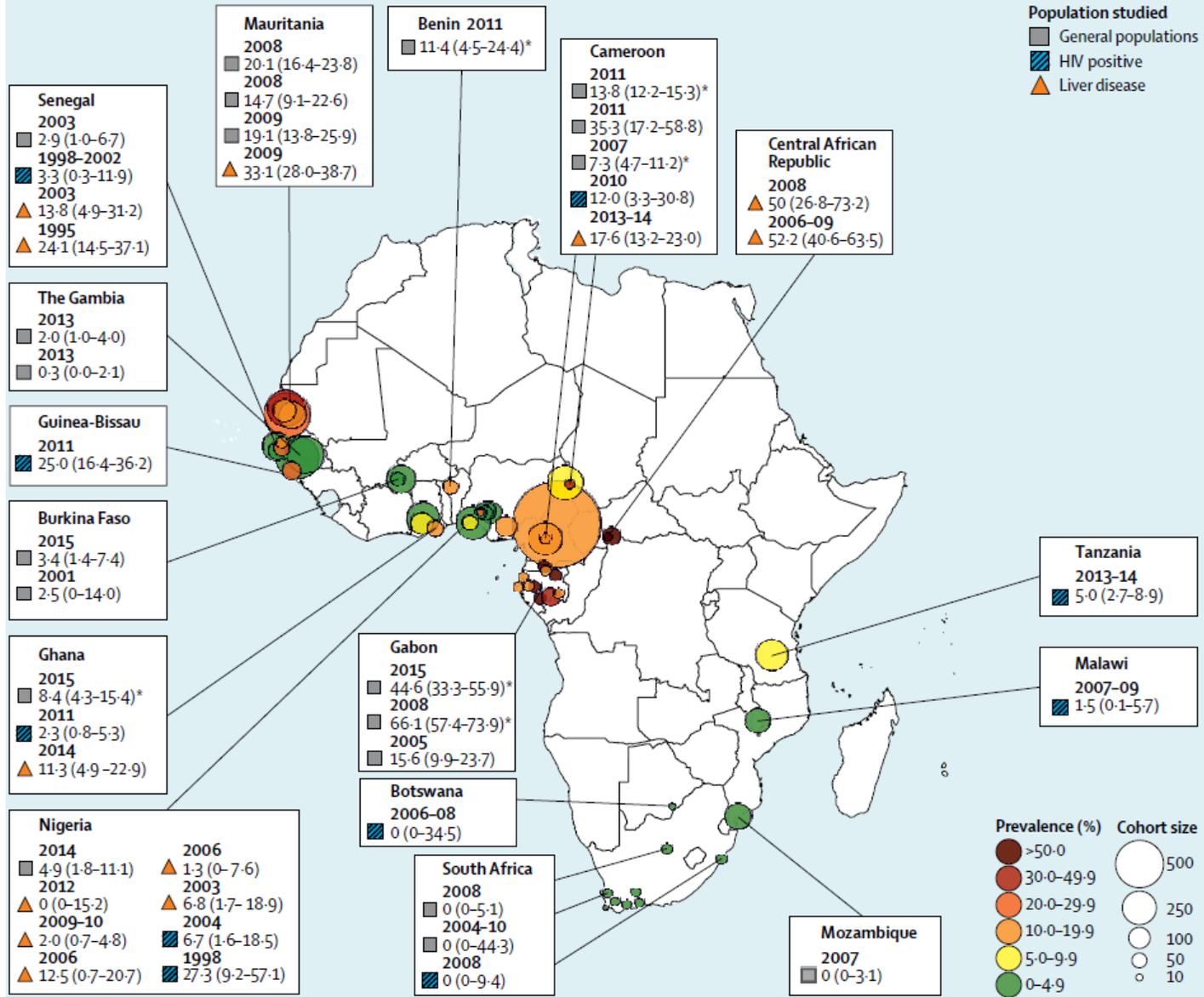
# Evolution de l'épidémiologie du VHD en Europe

- ✓ 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%**
  - ✓ **France: 3 à 4% ( 100 à 150 nouveaux patients VHD répliquants /an)**

## Causes:

- ✓ Immigration depuis zones de forte endémie+++
- ✓ Toxicomanie IV

# Prévalence des anticorps anti-VHD en Afrique SA



## 1. Afrique Centrale

✓ Pop Gén: 25.64% (12.09–42.00)

✓ CHC: 37.77% (12.13–67.54)

## 2. Afrique Ouest :

✓ Pop Gén : 7.33% (3.55–12.20)

✓ CHC: 9.57% (2.31–20.43)

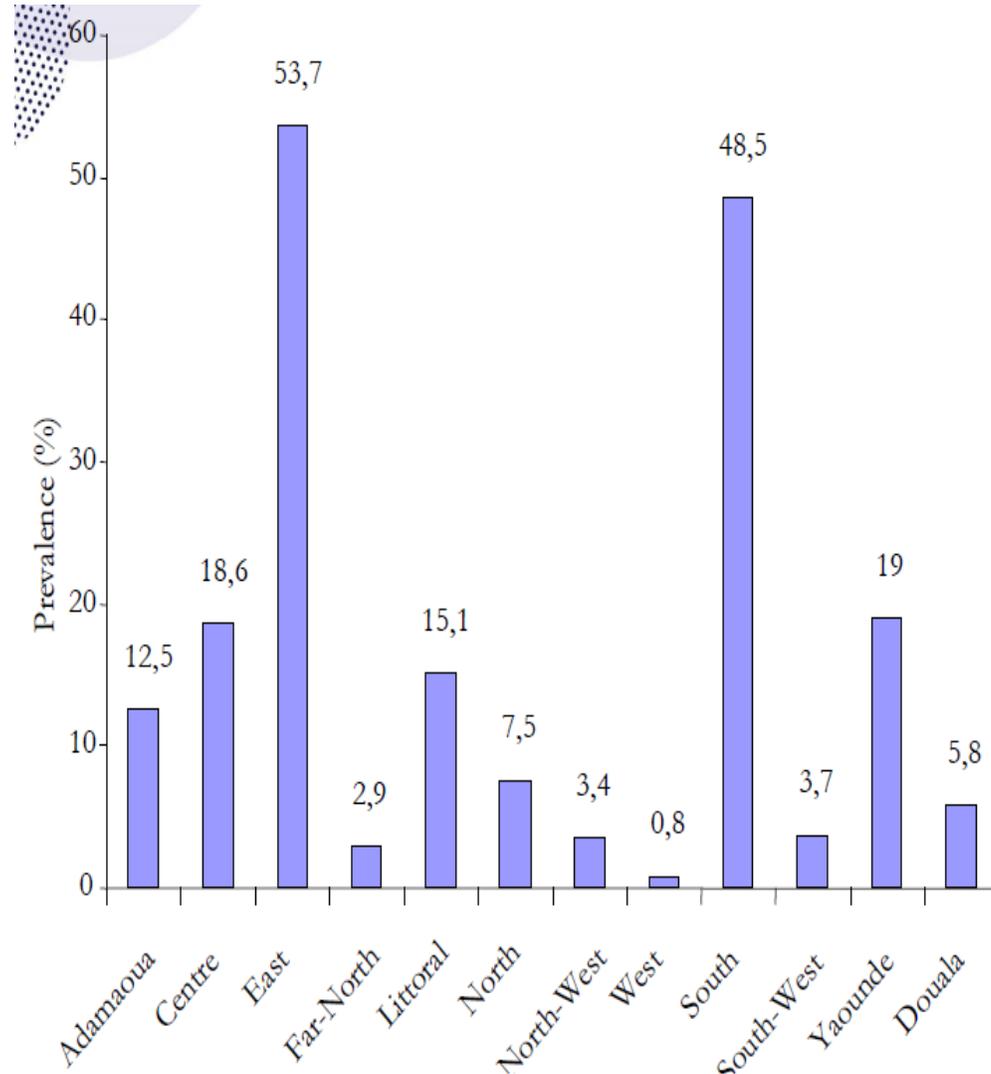
## 3. Afrique Est et Sud:

✓ Pop Gén : 0.05% (0.00–1.78)

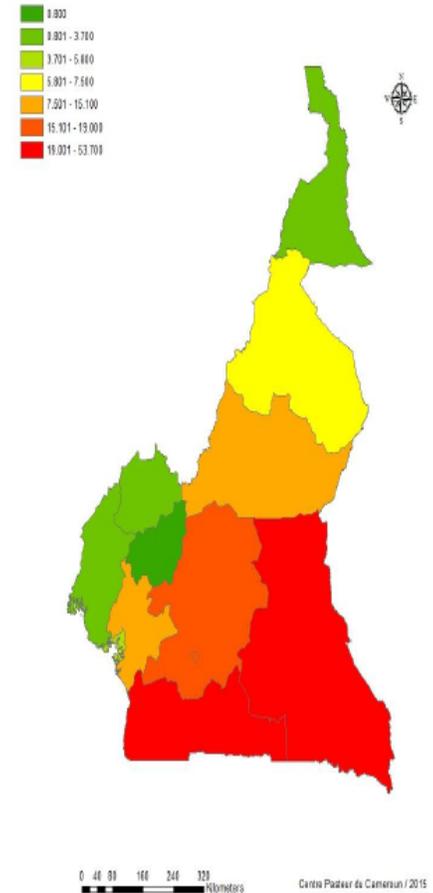
# Prévalence des anticorps anti-VHD au Cameroun : Etude ANRS 12289

## EDS 2011, N= 15.000, 15-59 ans

	VHD (95 %CI)	P
<b>Sexe</b>		
Men	11.1 (8.8 – 14.0)	0.4
Women	9.7 (7.5 – 12.6)	
<b>Residence</b>		
Urban	10.6 (8.0 – 14.0)	0.95
Rural	10.5 (8.2 – 13.4)	
<b>Statut HIV</b>		
Positive	24.4 (11.7 – 39.6)	<0.05
Negative	9.9 (8.3 – 11.9)	
<b>Total</b>	<b>10.5 (8.7 – 12.7)</b>	

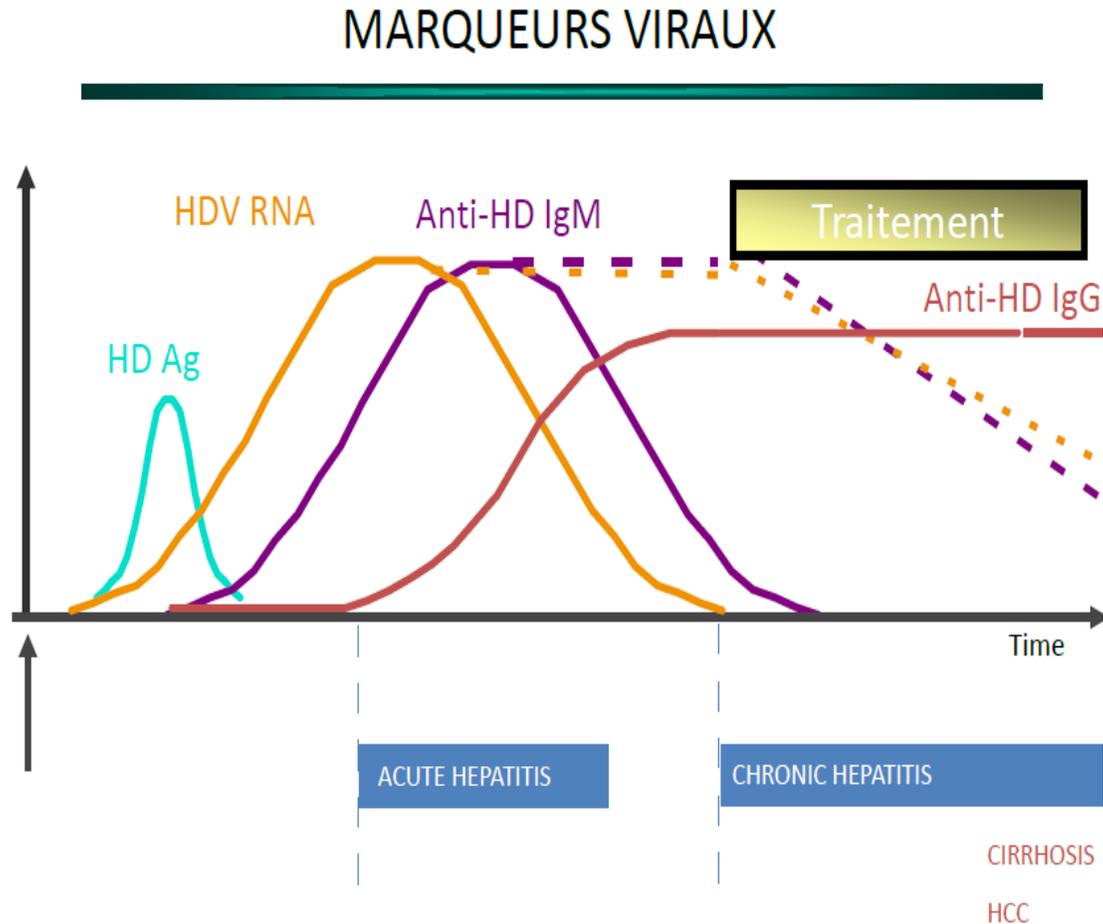


Prévalence des hépatites D au Cameroun (en %)



# Marqueurs du diagnostic de l'infection par le VHD

Essentiellement biologique



- ✓ **Diagnostic indirect :**
  - ✓ **Ac anti VHD Totaux**
  - ✓ **Ac anti VHD IgM +++**
    - ✓ Persistance = infection chronique +++
    - ✓ NB : peuvent manquer chez certains patients africains
- ✓ **Diagnostic direct :**
  - ✓ **Ag delta : fugace++**
  - ✓ **ARN delta**
    - ✓ RT-PCR +++
  - ✓ Quantification par PCR en temps réel +++
  - ✓ Génotypes VHD ?
    - ✓ Séquençage

**Marqueurs VHB : Ac anti-VHB IgM et Ag HBs**

# Interprétation des résultats des marqueurs du diagnostic de l'infection par le VHD

Clinical illness	Serologic results <sup>a</sup>						Interpretation	
	HBV		HDV			Total anti-HD		
	HBsAg	IgM anti-HBc	HDAg	IgM anti-HD				
Acute hepatitis	+ or -	+	-	-	-	-	Acute HBV	
	+ or -	+	+	or	+	or	+	HBV-HDV coinfection
	+	-	+	or	+	or	+	HDV superinfection
Chronic hepatitis	+	-	-	-	-	-	Chronic HBV	
	+	-	-	-	+	+	Chronic HBV-HDV	
None (asymptomatic)	+	-	-	-	+	+	Occult chronic HBV-HDV	
	+	-	-	-	-	+	Chronic HBV with quiescent HDV	

# Algorithme de diagnostic de l'infection chronique par le VHD

Seulement chez les personnes AgHBs Positives

Faire Ac anti VHD totaux (IgG)

Neg

Rendre VHD Neg

Pos

Ac anti VHD IgM  
ARN VHD  
(RT-PCR Qualitative ou Quantitative)

IgM (-) et ARN(-)

Infection Ancienne et Résolue

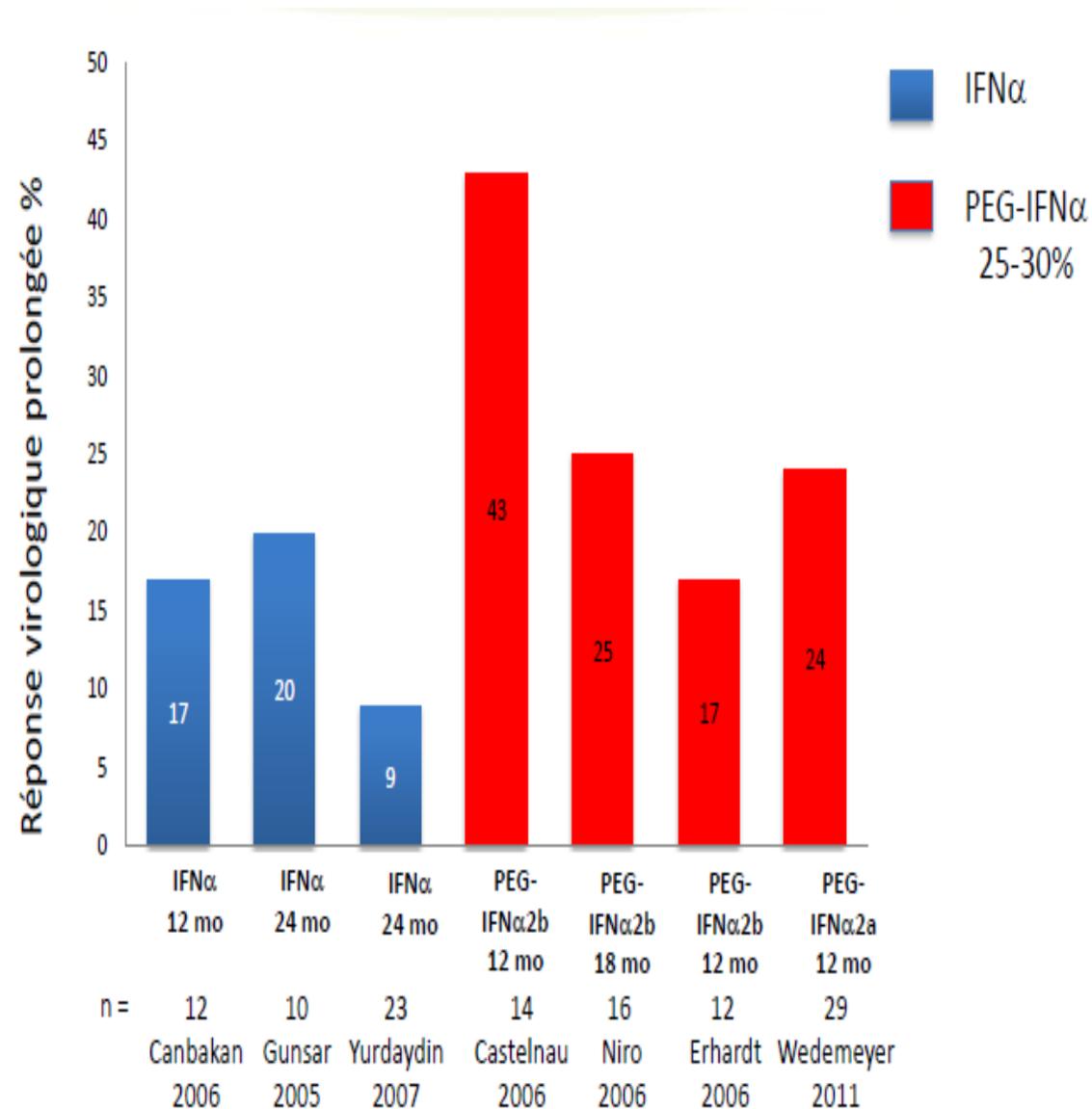
IgM (-) et ARN(+)

Infection Aiguë ou Chronique

IgM (+) et ARN(+)

Infection Aiguë ou Chronique

# Traitement de l'hépatite chronique Delta en 2017



## 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
- ✓ Rechutes fréquentes à l'arrêt du traitement

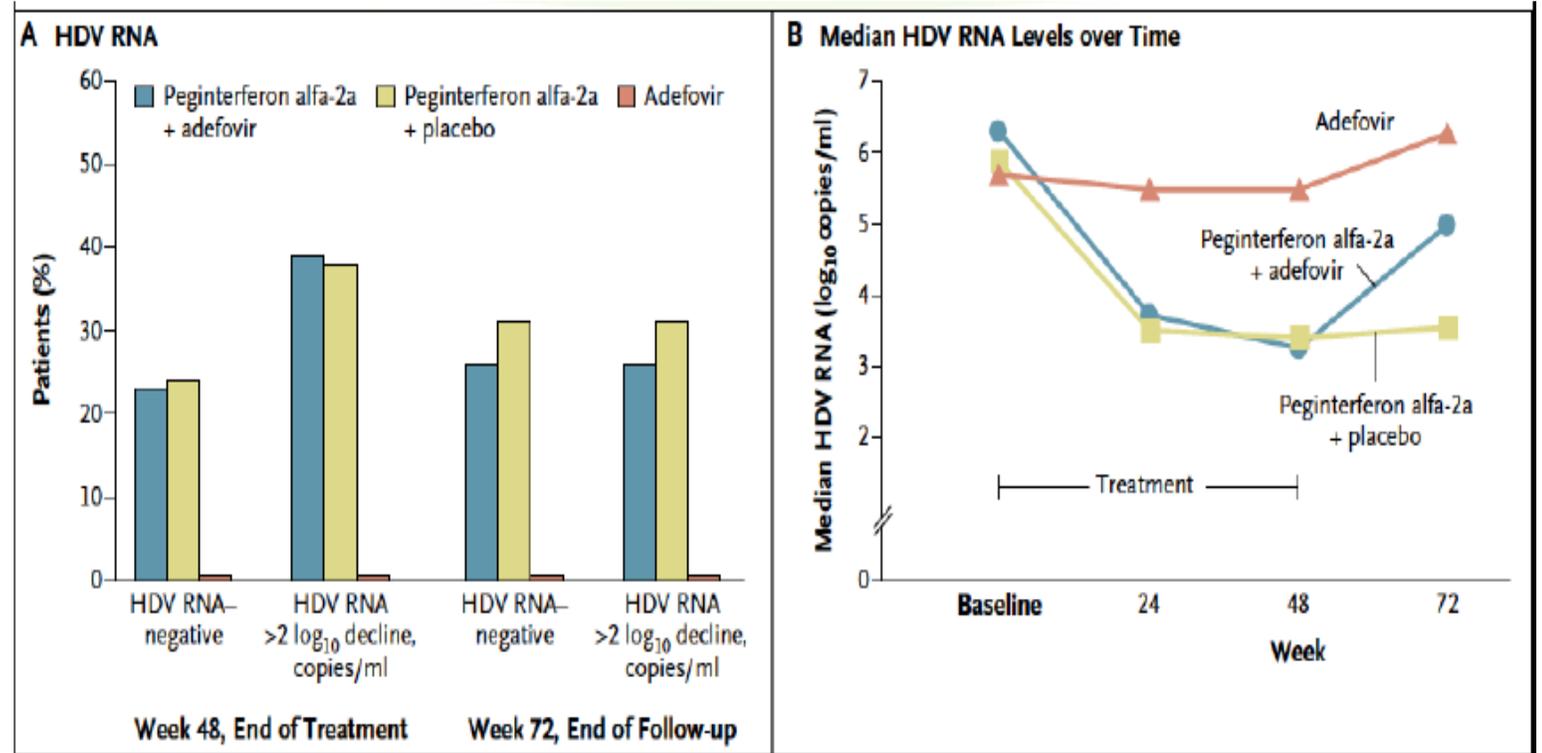
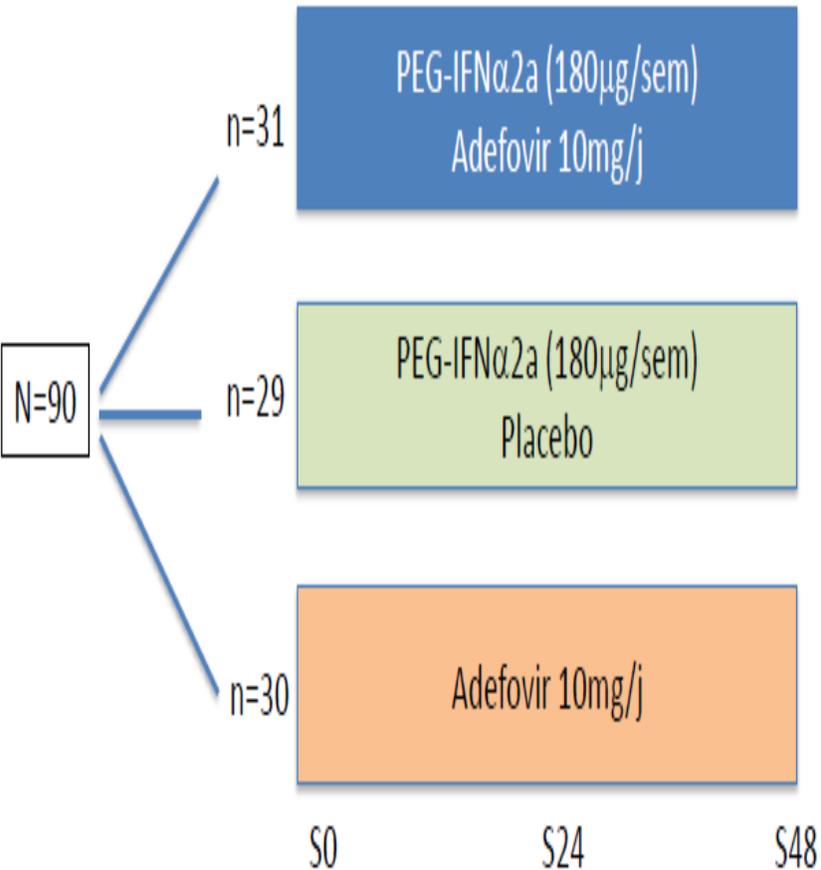
## Analogues nucléos(t)idiques seuls

- ✓ Inefficaces sur réplication VHD
- ✓ Associés à Peg-IFN si réplication VHB
- ✓ Utiles pour  $\downarrow$  qAgHBs

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

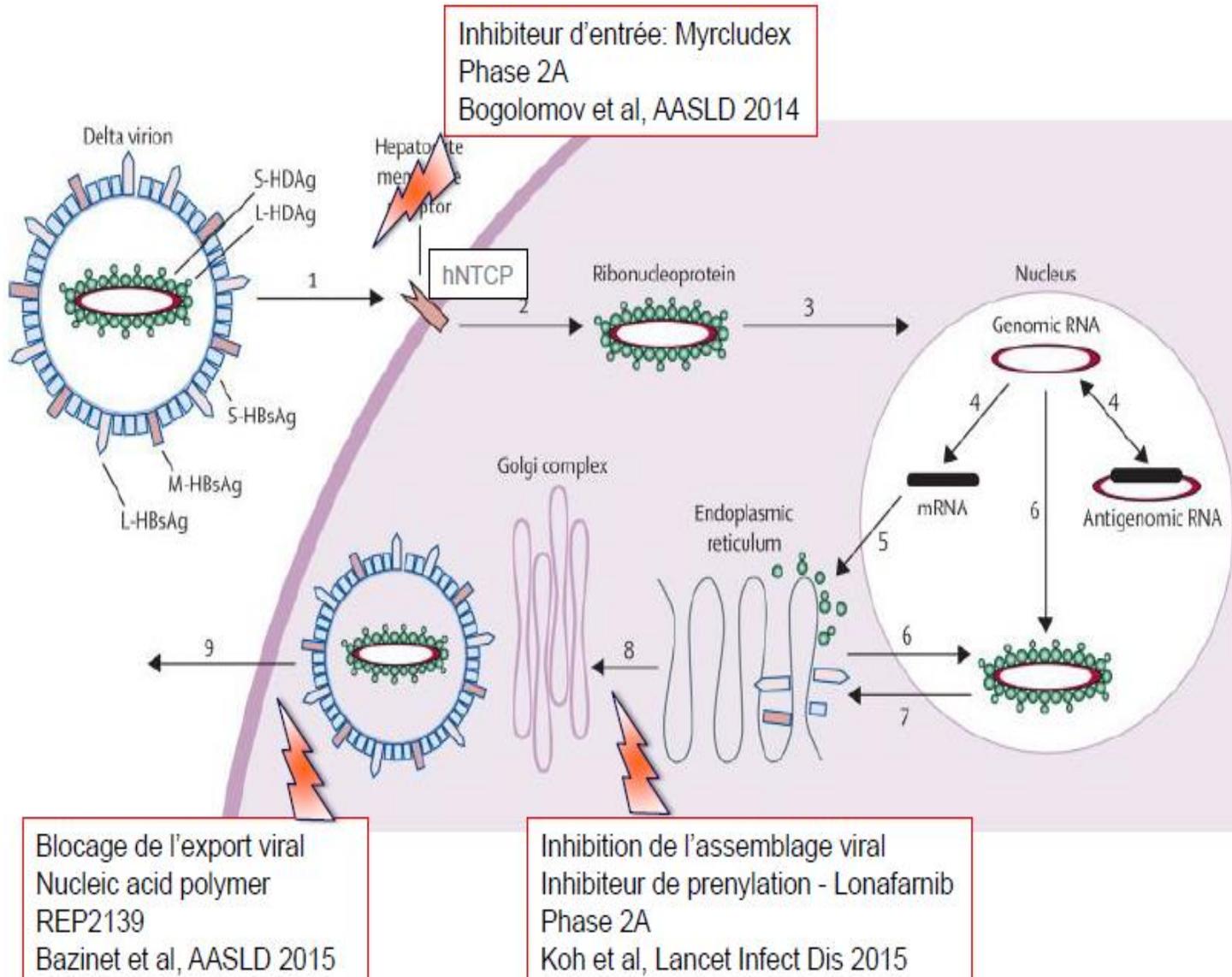
Etude HIDIT-1 randomisée contrôlée, multicentrique internationale (Allemagne, Turquie, Roumanie, Grèce)

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



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

# Nouvelles cibles thérapeutiques pour le VHD



✓ Inhibiteur du récepteur d'entrée  
VHB et VHD : **Myrcludex B**

✓ Inhibiteur d'assemblage du VHD  
: **Lonafarnib**

✓ Bloqueur de l'export virale :  
**Nucleic Acid Polymers (NAPs)**

**Etudes en Phase 2A**

# Conclusion : « Take home message »

**Infection à VHD est un fardeau mondial élevé et croissant**

- ✓ N'infecte qu'en présence de l'AgHBs du VHB
- ✓ Provoque la forme la plus grave d'hépatite virale avec évolution rapide vers CHC
- ✓ Pays d'Afrique Centrale les plus touchés

**Diagnostic essentiellement biologique par recherche AcIgD suivi AcIgM et/ou ARN VHD**

- ✓ Dépister systématiquement tout patient AgHBs+
- ✓ Difficulté d'accès au test ARN VHD (Nécessité de sa vulgarisation)

**Un seul traitement en 2017: Peg-IFN, décevant**

- ✓ Plusieurs essais cliniques encourageants en cours (Inhibiteur d'entrée: Myrcludex B; Inhibiteur d'assemblage: Lonafarnib; Polymères Acides nucléiques: NAPs)

**Meilleur traitement: Vaccination anti-VHB**