



Hépatite D : oubliée mais pas disparue



Rev Med Suisse 2010; 6: 1656-9

D. Moradpour
F. Negro

Pr Darius Moradpour
Service de gastro-entérologie
et d'hépatologie
CHUV, 1011 Lausanne
Darius.Moradpour@chuv.ch

Pr Francesco Negro
Service de gastro-entérologie et
d'hépatologie
Département de médecine interne
Service de pathologie clinique
Département de médecine génétique
et de laboratoire
HUG, 1211 Genève 14
Francesco.Negro@hcuge.ch

Hepatitis D: forgotten but not gone

Hepatitis D virus (HDV) is a subviral agent which depends on the envelope proteins (HBsAg) of hepatitis B virus (HBV). Therefore, hepatitis D is observed only in patients infected with HBV. Chronic hepatitis D is the least frequent albeit most severe form of chronic viral hepatitis. A resurgence of chronic hepatitis D has been observed in Northern and Central Europe, mainly due to immigration of patients from regions with high prevalence. Every HBsAg-positive patient should be screened for concurrent HDV infection. Standard treatment consists of pegylated interferon- α for at least one year. Sustained virological response rates are approximately 20%. Liver transplantation should be considered in patients with advanced cirrhosis or limited hepatocellular carcinoma. Preventive measures for hepatitis D are the same as for hepatitis B.

L'hépatite D est détectée uniquement chez des patients infectés avec le virus de l'hépatite B. L'hépatite D chronique est la moins fréquente, mais la plus sévère des hépatites virales chroniques. Une recrudescence a été observée ces dernières années en Europe du Nord et centrale, principalement du fait de l'immigration de patients de régions à haute prévalence. Tout patient avec un HBsAg positif devrait être dépisté pour une co-infection par le virus de l'hépatite D. Le traitement standard consiste en interféron α pégylé pendant au moins un an, ce qui aboutit à une réponse durable auprès d'environ 20% des cas. La transplantation hépatique devrait être considérée pour les patients avec une cirrhose décompensée ou un carcinome hépatocellulaire limité. Les mesures de prévention sont identiques pour les virus de l'hépatite B et D.

INTRODUCTION

L'hépatite D chronique est la forme la moins fréquente des hépatites virales chroniques mais néanmoins la plus sévère. Le pathogène responsable est le virus de l'hépatite D ou δ (VHD), un virus défectif qui nécessite la présence simultanée d'une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) pour sa survie dans l'hôte. Même si la prévalence du VHD avait diminué dans les pays occidentaux au début des années 1990, suite à l'introduction de la vaccination contre le VHB et à d'autres mesures de

prévention, on observe depuis plusieurs années une recrudescence en Europe du Nord et centrale due à l'immigration de patients en provenance de régions avec un haut taux d'endémicité. Cette revue fait le point sur la virologie, l'épidémiologie, l'histoire naturelle ainsi que la thérapie et la prévention de l'hépatite D.

VIROLOGIE

Le VHD a été découvert en 1977¹ et cloné ainsi que séquencé en 1986.² Il s'agit d'un agent défectif dont la réplication a lieu indépendamment du VHB^{3,4} (figure 1) mais qui nécessite néanmoins l'expression de la protéine de l'enveloppe (HBsAg) du VHB pour l'assemblage de ses propres particules virales. Une infection par le VHD est donc observée uniquement chez les individus qui sont simultanément infectés par le VHB. Le VHD possède un génome très petit (environ 1700 nucléotides) à ARN circulaire dont on distingue aujourd'hui huit génotypes différents. Le génome code seulement pour deux protéines virales, les antigènes δ (*Hepatitis D antigen* – HDAG) de petite et de grande tailles (195 et 214 acides aminés, respectivement). Le premier est nécessaire pour la réplication du génome viral alors que le deuxième est essentiel pour la production de particules virales.

Le génome a la particularité de posséder un ribozyme qui clive l'ARN viral de manière autocatalytique et qui est essentiel pour la réplication virale. L'ARN messenger viral contient un seul cadre de lecture qui code pour les deux formes de l'HDAG. Une série d'observations a fait évoquer l'hypothèse que le VHD se

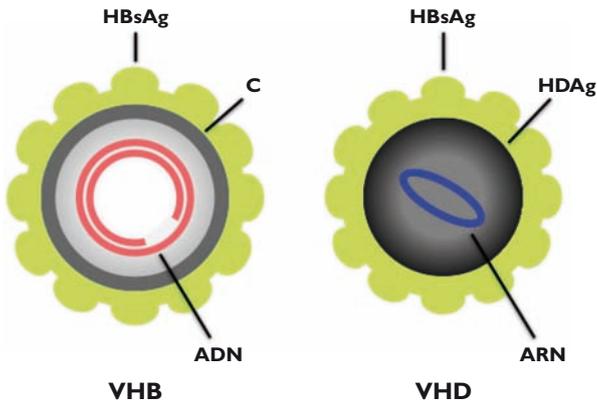


Figure 1. Représentation schématique des virus de l'hépatite B (VHB) et D (VHD)

C: core; HDAG: δ antigène (Hepatitis D antigen).

serait développé au cours de l'évolution à partir du transcriptome humain.⁵

En résumé, on peut constater que la réplication du VHD est fortement dépendante d'enzymes cellulaires, le ribozyme représentant la seule activité catalytique virale. Il est donc très difficile de développer des inhibiteurs spécifiques de la réplication du VHD. De plus, il a été démontré récemment que le VHD peut interférer avec la voie de signalisation de l'interféron α (IFN- α).⁶

ÉPIDÉMIOLOGIE

On estime que globalement 5% des porteurs du VHB sont co-infectés par le VHD c'est-à-dire 15-20 millions de personnes dans le monde.^{4,7,8} Comme le VHB, le VHD est transmis par voie parentérale. La prévalence de l'infection par le VHD a diminué de manière significative dans le monde occidental, surtout dans le bassin méditerranéen, suite à l'introduction de campagnes de vaccination contre le VHB, le dépistage de produits sanguins ainsi que le dépistage de l'HBsAg au cours de la grossesse. Avec l'immigration croissante en provenance de l'Europe de l'Est et des Etats de l'ex-Union soviétique, on observe cependant, depuis plusieurs années, une recrudescence de l'hépatite D chronique, surtout en Europe du Nord et centrale.^{8,9}

HISTOIRE NATURELLE

En principe, on fait la distinction entre la co-infection, au cours de laquelle le VHB et le VHD sont transmis conjointement, et la surinfection, lorsqu'un porteur de VHB est infecté par le VHD (figure 2).^{4,7,8} Dans les deux cas, l'hépatite aiguë peut évoluer de manière sévère, voire fulminante. Si l'élimination spontanée des deux virus est la règle chez l'adulte avec une co-infection VHB-VHD, la surinfection VHD évolue en infection chronique dans environ 90% des cas. Puisque c'est le VHD qui domine habituellement dans cette situation, on parle d'une hépatite D chronique. Une alternance de la dominance entre le VHD et le VHB au long cours a été démontrée récemment chez certains patients.¹⁰

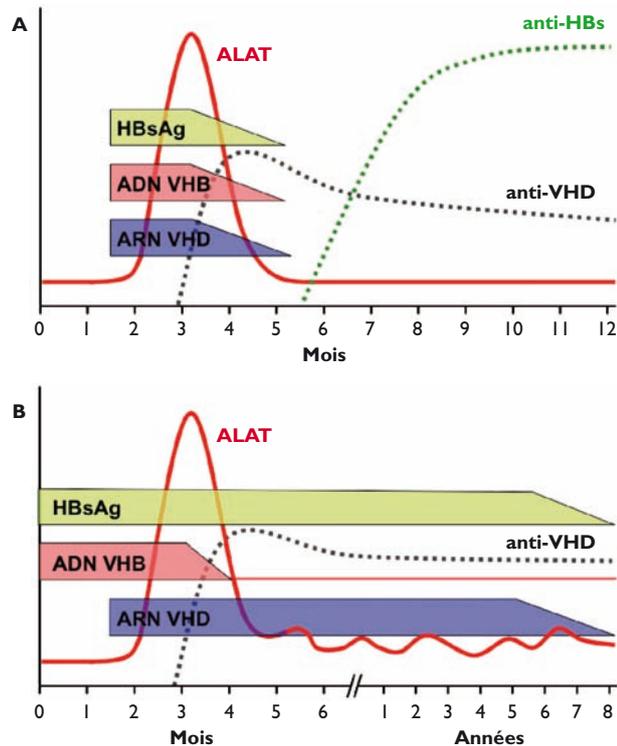


Figure 2. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite D (VHD)

A. Co-infection VHB-VHD; B. Surinfection VHD.
ALAT: alanine aminotransférase.

Les connaissances de l'histoire naturelle et des cofacteurs de progression sont encore limitées. L'hépatite D chronique est marquée chez une grande proportion de patients par une progression fréquente et rapide vers la cirrhose hépatique et un risque accru de développement de carcinome hépatocellulaire (CHC). Il n'est donc pas rare de trouver une cirrhose hépatique, voire un CHC déjà chez des patients âgés de 20-30 ans qui ont été infectés durant la petite enfance. Il existe néanmoins des patients dont l'évolution est plus favorable, avec des cirrhoses bien compensées pendant de longues périodes.

DIAGNOSTIC

L'infection VHD est souvent méconnue dans la pratique clinique. Il faudrait donc dépister tout patient nouvellement diagnostiqué avec une infection par le VHB pour la présence d'anticorps anti-VHD. Au Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) et aux Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), ce dépistage se pratique automatiquement chaque fois qu'un HBsAg positif est documenté pour la première fois. Une suspicion d'hépatite D doit être évoquée notamment dans les situations résumées dans le **tableau 1**.

La recherche sérologique d'anticorps anti-VHD représente l'outil de dépistage et de diagnostic primaire privilégié. Une infection active par le VHD peut être confirmée par la détection d'ARN viral dans le sérum. Une PCR quan-



Tableau 1. Situations dans lesquelles une infection par le virus de l'hépatite D (VHD) doit être suspectée

- Hépatite chronique active avec HBsAg positif et ADN VHB (virus de l'hépatite B) faible ou indétectable
- Exacerbation d'une hépatite B chronique avec des anti-HBc IgM négatifs
- Hépatite B aiguë sévère ou fulminante

titative en temps réel est à présent disponible au CHUV (www.chuv.ch/imul/imu-collaborations-hbv_resistance_testing.htm, pour toutes informations complémentaires et formulaire de demande d'examen). Alternativement, la présence de l'HDAg peut être mise en évidence par immunomarquage dans la biopsie hépatique.

L'ADN du VHB est typiquement très faible, voire négatif dans les cas d'hépatite D chronique. La virémie VHD peut varier de plusieurs ordres de grandeur, sans corrélation certaine avec l'activité de l'hépatite ou la réponse au traitement antiviral. L'HBeAg est typiquement négatif, les anti-HBe positifs.

Une biopsie hépatique est recommandée afin d'évaluer le degré d'activité nécro-inflammatoire et le stade de la fibrose.

TRAITEMENT

Les options thérapeutiques pour l'hépatite D chronique restent malheureusement limitées.^{8,11} Comme la réplication du VHD et la production d'HBsAg ne dépendent pas de la transcriptase inverse du VHB, les analogues nucléosidiques et nucléotidiques contre le VHB ne sont pas actifs contre le VHD. Les études cliniques effectuées avec l'IFN- α conventionnel ont montré que des doses plus élevées et des durées de traitement prolongées par rapport à l'hépatite B chronique sont nécessaires, avec des rechutes souvent observées à la fin du traitement. Des rémissions à long terme ont néanmoins été observées avec ce type de traitement, avec une régression de la fibrose hépatique par rapport à la situation précédant l'introduction du traitement.¹²

Des études plus récentes utilisant l'interféron α pégylé (PEG-IFN- α), aux posologies habituelles pour le traitement de l'hépatite B ou C chronique, ont montré des taux de réponse soutenue d'environ 20% après un traitement d'un an.¹³⁻¹⁶ Le PEG-IFN- α pendant au moins un an représente donc le traitement de choix pour l'hépatite D chronique.

Les études effectuées ce jour avec des traitements combinés d'IFN- α ou de PEG-IFN- α avec des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques ou la ribavirine n'ont pas montré d'amélioration des taux de réponse par rapport à la monothérapie par IFN- α ou PEG-IFN- α . Des études sont néanmoins en cours avec les nouveaux analogues nucléosidiques et nucléotidiques, plus puissants.

Les critères d'évaluation du traitement sont encore peu définis aujourd'hui. Les études susmentionnées avec le PEG-IFN- α ont défini une réponse à six mois après l'arrêt du traitement comme critère de réponse soutenue. En ce

qui concerne l'évolution à long terme, on ne dispose toutefois que de quelques données isolées chez des patients traités par l'IFN- α .

Il est recommandé de déterminer l'ARN VHD de manière quantitative tous les trois à six mois sous traitement. Il n'existe cependant pas de règles d'arrêt du traitement bien définies comme on les connaît pour le traitement de l'hépatite C. Une prolongation de la durée du traitement pourrait néanmoins être discutée si l'on observe une réponse virologique tardive.

La détermination quantitative de l'HBsAg sous traitement représente une méthode prometteuse.¹⁷

La transplantation hépatique représente une bonne option pour les patients avec une cirrhose décompensée et/ou un CHC limité, c'est-à-dire remplissant les critères de Milan (un nodule de moins de 5 cm ou ≤ 3 nodules de moins de 3 cm). La récurrence de l'infection par le VHB et, par conséquent, aussi par le VHD, peut être évitée de manière efficace grâce à une prophylaxie utilisant les immunoglobulines et les analogues nucléosidiques et nucléotidiques.

Les patients avec cirrhose hépatique nécessitent une surveillance stricte de CHC, consistant en une ultrasonographie abdominale et une détermination de l' α -foetoprotéine tous les six mois.

PRÉVENTION

Dans la mesure où le VHD utilise l'enveloppe du VHB, les modalités de prévention sont identiques pour les deux virus et comprennent la vaccination contre le VHB, le dépistage des produits sanguins, le dépistage d'HBsAg pendant la grossesse, etc.

CONCLUSION

Bien que l'hépatite D ait connu une recrudescence au cours de ces dernières années, elle est souvent méconnue dans la pratique clinique. Des aspects importants de la virologie moléculaire, de la pathogenèse et de l'histoire naturelle sont encore inconnus. De plus, les données épidémiologiques en Europe du Nord et centrale restent limitées. La standardisation des outils diagnostiques et l'optimisation du traitement actuellement disponible représentent des priorités. Il sera néanmoins indispensable de développer de nouvelles stratégies antivirales afin d'améliorer les taux de réponse qui demeurent à l'heure actuelle insatisfaisants. ■

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier vivement M^{me} Malika Binggeli pour son excellente assistance éditoriale.



Implications pratiques

- > L'hépatite D est observée uniquement chez des patients infectés avec le virus de l'hépatite B (VHB)
- > L'hépatite D chronique est la moins fréquente, mais la plus sévère des hépatites virales chroniques. On observe depuis plusieurs années une recrudescence en Europe du Nord et centrale
- > Tout patient avec un HBsAg positif devrait être dépisté pour le virus de l'hépatite D (VHD) au moyen d'une recherche sérologique d'anticorps anti-VHD
- > Une hépatite D chronique doit être particulièrement recherchée dans les situations suivantes: hépatite active avec HBsAg positif et ADN VHD faible ou indétectable, exacerbation d'une hépatite B chronique avec des anti-HBc IgM négatifs, hépatite B aiguë sévère ou fulminante
- > Le traitement actuel consiste en interféron- α pégylé durant au moins un an. Il n'est cependant curatif qu'après de 20% des patients environ
- > Une transplantation hépatique doit être envisagée chez les patients ayant une cirrhose avancée ou un carcinome hépatocellulaire limité
- > Les mesures préventives contre l'hépatite D sont les mêmes que celles contre l'hépatite B

Bibliographie

- 1 Rizzetto M, Canese MG, Arico S, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977;18:997-1003.
- 2 Wang KS, Choo QL, Weiner AJ, et al. Structure, sequence and expression of the hepatitis delta viral genome. *Nature* 1986;323:508-14.
- 3 Taylor JM. Hepatitis delta virus. *Virology* 2006;344:71-6.
- 4 * Rizzetto M. Hepatitis D: Thirty years after. *J Hepatol* 2009;50:1043-50.
- 5 Salehi-Ashtiani K, Luptak A, Litovchick A, et al. A genomewide search for ribozymes reveals an HDV-like sequence in the human CPEB3 gene. *Science* 2006;313:1788-92.
- 6 Pugnale P, Paziienza V, Guilloux K, Negro F. Hepatitis delta virus inhibits alpha interferon signaling. *Hepatology* 2009;49:398-406.
- 7 Farci P. Delta hepatitis: An update. *J Hepatol* 2003;39:S212-S219.
- 8 * Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: Update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:31-40.
- 9 Wedemeyer H, Heidrich B, Manns MP. Hepatitis D virus infection: Not a vanishing disease in Europe! *Hepatology* 2007;45:1331-2.
- 10 Schaper M, Rodriguez-Frias F, Jardi R, et al. Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D. *J Hepatol* 2010;52:658-64.
- 11 Negro F, Lok ASF. Treatment and prevention of hepatitis D virus infection. www.uptodate.com
- 12 Farci P, Roskams T, Chessa L, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: Regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2004;126:1740-9.
- 13 Erhardt A, Gerlich W, Starke C, et al. Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha2b. *Liver Int* 2006;26:805-10.
- 14 Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: Relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006;44:728-35.
- 15 Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2006;44:713-20.
- 16 Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos G, et al. 72 week data of the HIDIT-1 trial: A multicenter randomised study comparing peginterferon alpha-2a plus adefovir vs. peginterferon alpha-2a plus placebo vs. adefovir in chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2007;46 (Suppl. 1):S4.
- 17 Brunetto MR. A new role for an old marker, HBsAg. *J Hepatol* 2010;52:475-7.

* à lire
** à lire absolument