



Journal Homepage: -[www.journalijar.com](http://www.journalijar.com)

## INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)

Article DOI:10.21474/IJAR01/10955  
DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/10955>



### RESEARCH ARTICLE

#### QUOI DE NEUF A PROPOS DE L'HEPATITE VIRAL D:MISE AU POINT

Maryame Elkhayari, Nada. Lahmidani, Hakima Abid, Mariya Lahlali, Asmae Lamine, Mounia Elyousfi,  
Dafr-Allah Benajah, Mohammed El Abkari and Adil Ibrahim  
Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Sidi Mohamed Ben Abdallah de Fès.

#### Manuscript Info

##### Manuscript History

Received: 12 March 2020  
Final Accepted: 14 April 2020  
Published: May 2020

#### Abstract

Copy Right, IJAR, 2020,. All rights reserved.

#### Introduction:-

L'hépatite D est provoquée par l'infection de la part du virus de l'hépatite D ou delta (VHD), Cet infection à VHD ne survient qu'en cas d'infection par le VHB qui lui permet d'entrer et de sortir de l'hépatocyte.

On parle de coinfection si l'infection par les 2 virus B et D est simultanée (situation rare); et on parle de surinfection si le patient est déjà porteur chronique du VHB et s'infecte secondairement par le VHD (situation beaucoup plus fréquente).

Le mode de transmission est similaire au VHB : sang et produits dérivés, contact sexuel et transmission périnatale.

L'infection primaire peut se manifester par une hépatite aiguë sévère, pouvant évoluer vers une hépatite chronique et ses conséquences à long terme, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Le diagnostic se fait par un test de dépistage visant les anticorps anti-VHD (anti-HD) dans le sérum, et l'infection est confirmée par la détection du génome viral (ARN du VHD).

**Le but de cet article est de faire le point sur l'infection à HVD, essentiellement sur les perspectives thérapeutiques:**

#### Épidémiologie:

Selon les données de l'Organisation mondiale de la santé, environ 250 millions de personnes ont une infection chronique à VHB.[1]

Or, environ 15-20 millions (environ 5 %) des patients porteurs du VHB sont co-infectés par le VHD dans le monde. [2]

En fait, une revue récente a estimé une prévalence alarmante du VHD d'environ 62-72 millions de personnes dans le monde [3].

Avec la mise en œuvre d'une vaccination contre le VHB, l'incidence de l'hépatite D a constamment diminué dans les pays développés, en particulier en Europe du Sud.

Cependant, les immigrants provenant de régions où le VHD reste endémique réintroduisent l'infection.[4]

**Corresponding Author:- Maryame Elkhayari**

Address:- Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Sidi Mohamed Ben Abdallah de Fès.

**Historique:**

L'hépatite delta a été découverte en 1977 par Rizzetto et al, qui ont mis en évidence un nouvel antigène, nommé delta (AgHD), sur des biopsies hépatiques des patients atteints d'une hépatite B chronique. [5]

Ils ont ainsi pu démontrer que ce nouvel antigène n'était présent que sur les biopsies des patients positifs pour l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs), et en particulier en cas d'atteinte hépatique sévère. L'antigène delta isolé à partir du foie de ces patients a été utilisé pour mettre en évidence des anticorps anti-delta circulants dans le sérum des autres patients, d'origines géographiques différentes, et corrélés après en ce avec la maladie hépatique chronique [6, 7, 8].

**Cycle de vie et caractéristiques du virus de l'hépatite D:**

Le virus de l'hépatite D est un petit virus d'un diamètre d'environ 36 nm. Son génome est composé d'un simple brin d'ARN, circulaire, d'environ 1 700 nucléotides en longueur.

C'est un virus incomplet : il est autonome pour sa réplication à l'intérieur de l'hépatocyte, mais il nécessite l'enveloppe du virus de l'hépatite B, qui est la protéine de surface du VHB (l'HBsAg) pour assembler ses virions, en permettre leur sortie des hépatocytes et en réinfecter des nouveaux.

Le virion est composé de l'ARN génomique, de la seule protéine propre au virus (Hépatite D antigène – HDAG) et de l'enveloppe du VHB.

Pour leur entrée dans les hépatocytes, le VHD exploite un contact entre l'antigène de surface (HBsAg) et le cotransporteur polypeptidique du taurocholate de sodium (Na taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP) présent à la surface des hépatocytes. La réplication a lieu dans le noyau des hépatocytes et utilise les polymérase de l'hôte. L'HDAG de l'hépatite D est l'unique protéine du virus. Il en existe deux isoformes, la petite (HDAG-S) et la grande (HDAG-L). Elles sont codées par un unique cadre de lecture sur un ARN messager. L'HDAG-S est un élément essentiel à la réplication qu'il promeut, alors que l'HDAG-L est un inhibiteur dominant négatif de la réplication et est essentiel pour l'assemblage des virions. Une étape également importante est une modification post-traductionnelle de l'HDAG-L, consistant en sa prénylation. Cette étape est un élément critique pour l'assemblage des virions. [9, 10]

**Histoire naturelle:**

L'évolution est différente selon le cas sur-infection ou co-infection :

En cas de co-infection, une hépatite aigüe modérée, évoluant le plus souvent vers la guérison. En cas de surinfection, l'hépatite aigüe est plus marquée, évoluant dans plus de 70% des cas vers une hépatite chronique. [11]

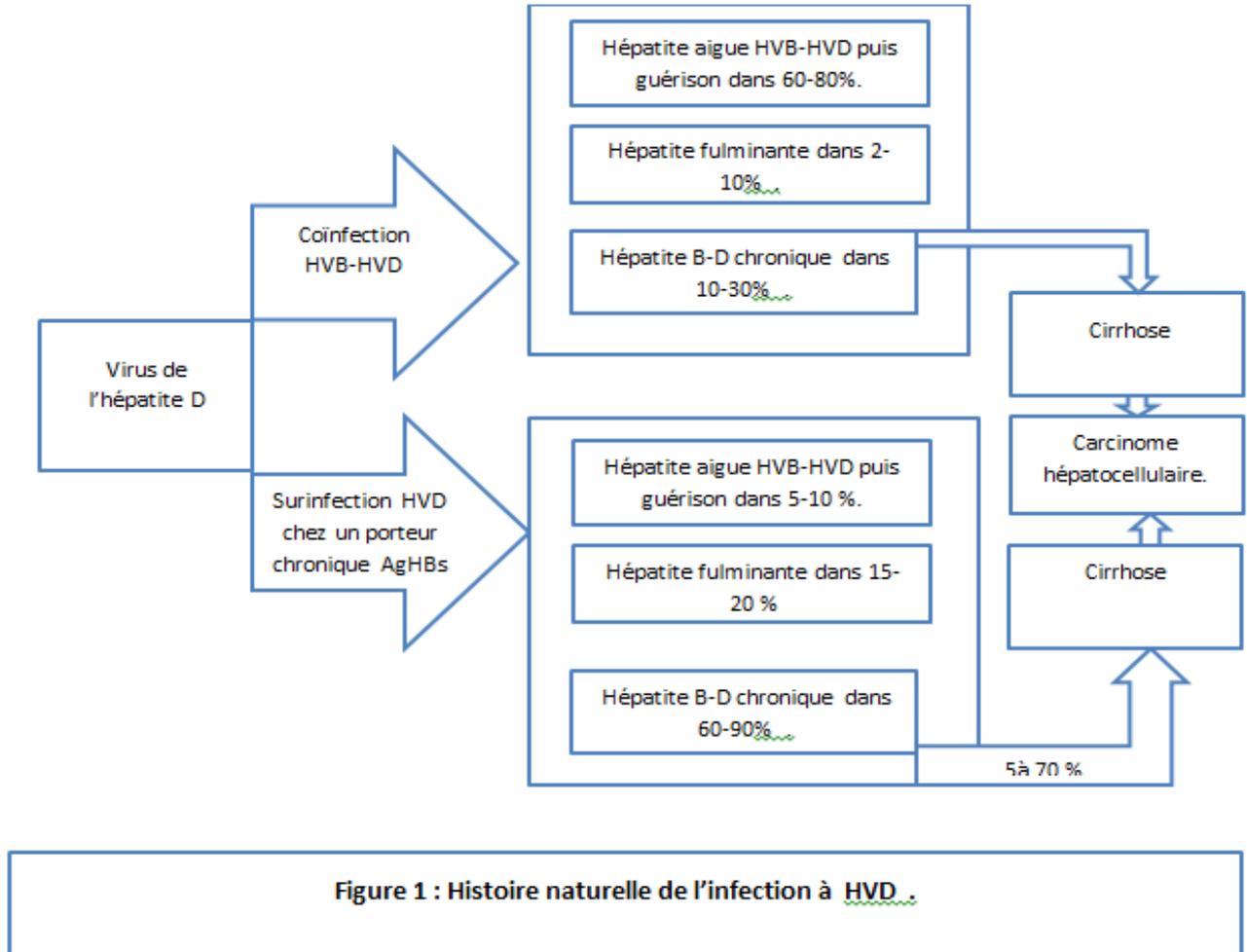
Les hépatites chroniques B-Delta sont plus sévères que les hépatites chroniques B avec une évolution plus rapide vers la cirrhose et un risque accru de décompensation hépatique et de carcinome hépatocellulaire (CHC).

Non seulement le virus de l'hépatite D est pathogène pour l'hôte, mais les personnes infectées ont tendance à en subir les conséquences à long terme plus précocement qu'en cas de mono-infection par le VHB. L'hépatite chronique D, en fait, évolue vers une cirrhose à un taux annuel de 4 %. La réplication persistante du VHD est le seul facteur prédictif de la mortalité liée à l'atteinte hépatique.

Les patients atteints d'une cirrhose sur VHD sont 10 ans plus jeunes que ceux avec une cirrhose sur mono-infection par VHB.

D'autres facteurs de risque pour une progression de l'hépatite D, en plus de la réplication active du VHD, sont la réplication du VHB, la consommation abusive d'alcool, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le syndrome métabolique. [11]

Voir Figure 1 Ci-dessous



### Diagnostic et evolution:

#### Chez qui doit –on rechercher le virus HVD?

Longtemps considérée comme une maladie restreinte aux patients originaires de régions géographiques endémiques ou ayant des antécédents d'abus de drogues par voie intraveineuse, Dans les suites du changement actuel de l'épidémiologie de l'hépatite delta, un consensus s'est développé pour recommander le screening du VHD de tous les patients infectés par le VHB, y compris les porteurs « asymptomatiques ».

Celui-ci doit être réalisé au moins une fois dans l'histoire de la maladie, idéalement au moment du diagnostic d'hépatite B mais aussi en cas d'aggravation de l'évolution de celle-ci (en cas d'exacerbation aiguë, d'aggravation de la progression de l'hépatite chronique ou de décompensation de cirrhose par exemple). [12,13]

#### Quels sont ses symptômes principaux ?

1. Comme l'hépatite B, l'hépatite B-Delta est le plus souvent asymptomatique.
2. La co-infection B-D est plus sévère que la mono-infection par le VHB. Il existe un risque accru d'hépatites sévères et fulminantes avec apparition d'un ictère, d'une insuffisance hépatique pouvant justifier une transplantation hépatique en urgence.
3. L'évolution des hépatites B-Delta est également plus sévère que celle des hépatites chroniques B avec une évolution plus rapide vers la cirrhose qui se complique plus souvent avec apparition d'ascite et risque accru de cancer du foie (CHC).

#### Comment peut-on la diagnostiquer ?

1. Le diagnostic d'infection Delta repose sur la recherche d'anticorps totaux anti-delta (sérologie) qui doit être

- systématique chez tout patient infecté par le VHB. [13]
2. Il faut ensuite détecter et surtout quantifier la charge virale HDV par des techniques à présent mieux standardisées pour apprécier l'importance de la présence du virus. [14]
  3. On peut aussi colorer l'HDAG par immunohistochimie dans le foie, mais ce test est peu sensible. [15]

#### Comment Évaluer la maladie hépatique ?

1. Une fois le diagnostic d'hépatite delta chronique établi, l'atteinte hépatique doit être évaluée pour tous les patients, afin de poser l'indication de traitement. La biopsie hépatique n'est pas nécessaire au diagnostic de l'infection par VHD, mais est encore la référence pour l'évaluation du stade et de l'activité de la maladie du foie et est réalisée dans la majorité des centres avant le début d'un traitement par interféron [16].
2. Les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose (comme l'élastométrie impulsionnelle) n'ont pas été validées pour les patients atteints d'une hépatite delta chronique, mais sont proposés dans un nombre croissant de centres [17].
3. L'utilisation de scores cliniques de fibrose dans l'évaluation de ces patients doit être aussi prudente, les résultats des études cliniques étant encore contradictoires [18].

#### Comment on peut traiter l'HVD ?

1. Malgré les progrès récents remarquables dans les traitements des hépatites virales, le traitement des hépatites Delta reste décevant. Les antiviraux qui contrôlent la réplication du VHB sont inefficaces contre le VHD. [19]
2. L'interféron alpha pégylé (Peg-IFNa) est actuellement le seul traitement commercialisé ayant une activité antivirale contre le VHD. Les recommandations actuelles pour l'hépatite chronique D sont de traiter au moins 48 semaines, avec une dose de 180 mg par semaine, mais la durée optimale de traitement n'est pas définie. En pratique, il faut poursuivre le traitement tant que la virémie Delta et la quantité d'AgHBs diminue ce qui peut parfois prendre plusieurs années.
3. Dans les études contrôlées où la durée de traitement a été d'au moins 48 semaines, les taux de réponse virologique soutenue 6 mois après l'arrêt du traitement sont décevants et varient de 25 à 30%. [20]
4. Des nouveaux traitements potentiels sont en cours de développement comme :

**Le Ionafarnib** est une molécule empêchant la prénylation de l'HDAG-L, l'addition d'un résidu lipophile de farnésyl sur une cystéine à l'extrémité C-terminale de l'HDAG-Len permet l'ancrage à l'enveloppe lors de l'assemblage du virion, d'où l'intérêt de pouvoir bloquer de façon spécifique cette réaction. Une étude a démontré que ce traitement permet une diminution du taux d'ARN circulant après 28 jours de traitement. Par contre, il provoque des effets secondaires importants sous forme de diarrhées et de nausées. [21]

**Le Myrcludex-B** est un fragment acétylé de 47 acides aminés de la région pre-S1. Il a pour but d'empêcher de façon compétitive la liaison entre le virus et les hépatocytes en agissant sur la liaison entre l'antigène de surface (HBsAg) et le polypeptide cotransporteur de taurocholate de sodium (Na / taurocholate cotransporteur polypeptide, NTCP) nécessaire à l'entrée dans l'hépatocyte. [21]. Les résultats d'un essai clinique avec le Myrcludex-B associé ou non à l'interféron-a pégylé ont démontré un effet antiviral encourageant, avec une baisse de la virémie VHD de 10 fois après 24 semaines de traitement, et ce chez la plupart des patients. [22]

**Le polymère d'acide nucléique REP 2139** fait partie d'une nouvelle classe de médicaments. Il s'agit de polymères amphipathiques synthétisés à partir d'oligonucléotides phosphorothioates, résistant à la digestion par les nucléases de l'hôte. De façon intéressante, ils interagissent avec leur cible de façon indépendante de leur séquence. Le REP 2139 inhibe surtout l'assemblage de particules virales contenant l'HBsAg : de ce fait, il est actif contre les VHB et VHD. Les résultats préliminaires d'une étude ont démontré une réduction significative du niveau de la virémie VHD de 12 patients coinfectés par les VHB et VHD et traités de façon séquentielle par REP 2139 et interféron-a pégylé, avec aussi disparition de l'HBsAg et séroconversion à anti-HBs dans certains cas. Cependant, les résultats définitifs de cette étude très prometteuse ne sont pas encore disponibles. [23]

5. En pratique et à l'heure actuelle, tous les patients co-infectés par le VHB et le VHD doivent être traités avec PegIFNa, même si le taux de réussite de ces traitements est faible.
6. Dans la mesure du possible, l'inscription dans ces nouveaux essais cliniques doit être considérée, soit comme une sauvetage de l'échec de PegIFNa ou pour améliorer le taux de réussite des traitements en des patients naïfs. [19]

#### Quels sont les malades à traiter ? [3]

1. pour les personnes présentant des taux élevés d'ARN du VHD et une maladie hépatique active (comme le montre des taux élevés d'ALAT et/ou une hépatite chronique lors de la biopsie du foie).
2. Les Patients doit être traitée précocement, en cas de fibrose avancée.

3. Les porteurs asymptomatiques du VHD avec des taux d'ALAT constamment normaux ne nécessitent pas de traitement, mais doivent être surveillés pour détecter les signes d'activité de la maladie . (par exemple, tous les six mois).

#### **Comment surveiller HVD en post traitement ?[3]**

1. Après un an de traitement, si l'ARN du VHD devient indétectable avec ALAT normale, le traitement de l'IFN peut être interrompu et les répondeurs doivent être contrôlés avec l'ARN du HDV et l'ALAT tous les 3 à 6 mois pendant 1 an et tous les 6 mois par la suite.
2. Pendant le suivi, si rechute de l'hépatite D avec un ARN HDV positif et un taux d'ALAT élevé, Il faut envisager des thérapies expérimentales pour le VHD.
3. Toutefois, si l'ALAT reste normal malgré l'ARN du HDV détectable, une surveillance étroite d'ALAT tous les 3 mois est indiquée.
4. Les thérapies expérimentales sont des options raisonnables si l'ALAT devient élevée au cours du suivi.
5. Des thérapies expérimentales doivent également être envisagées pour les non-répondants avec une diminution de <2 log de l'ARN des HDV après 24 semaines.
6. Si le patient obtient une diminution de plus de 2 log mais l'ARN du HDV détectable à la fin d'une année de thérapie, le PegIFN-a peut être prolongé d'une autre 6 mois à 1 an. Si l'ARN du HDV est toujours positif après une période prolongée de PegIFN-a, l'essai clinique avec une nouvelle thérapie est fortement recommandé.

#### **Comment Prévenir l'infection à HVD ?[24]**

1. Les modes de transmission de l'hépatite delta sont les mêmes que ceux de l'hépatite B hormis la transmission périnatale.
2. Les mesures de réduction de risque de transmission périnatale, lors des procédures médicales et dans le cadre d'usage de drogue ou de contact sexuel sont donc efficaces pour limiter la transmission des deux virus.
3. L'utilisation de la vaccination VHB, tant chez les enfants que chez les adultes est le meilleur moyen de limiter la diffusion du VHD et de permettre la diminution de la prévalence. Celle-ci doit être proposée à toutes les personnes ayant un contact proche avec des patients infectés par le VHB ou le VHD.

#### **Conclusion:-**

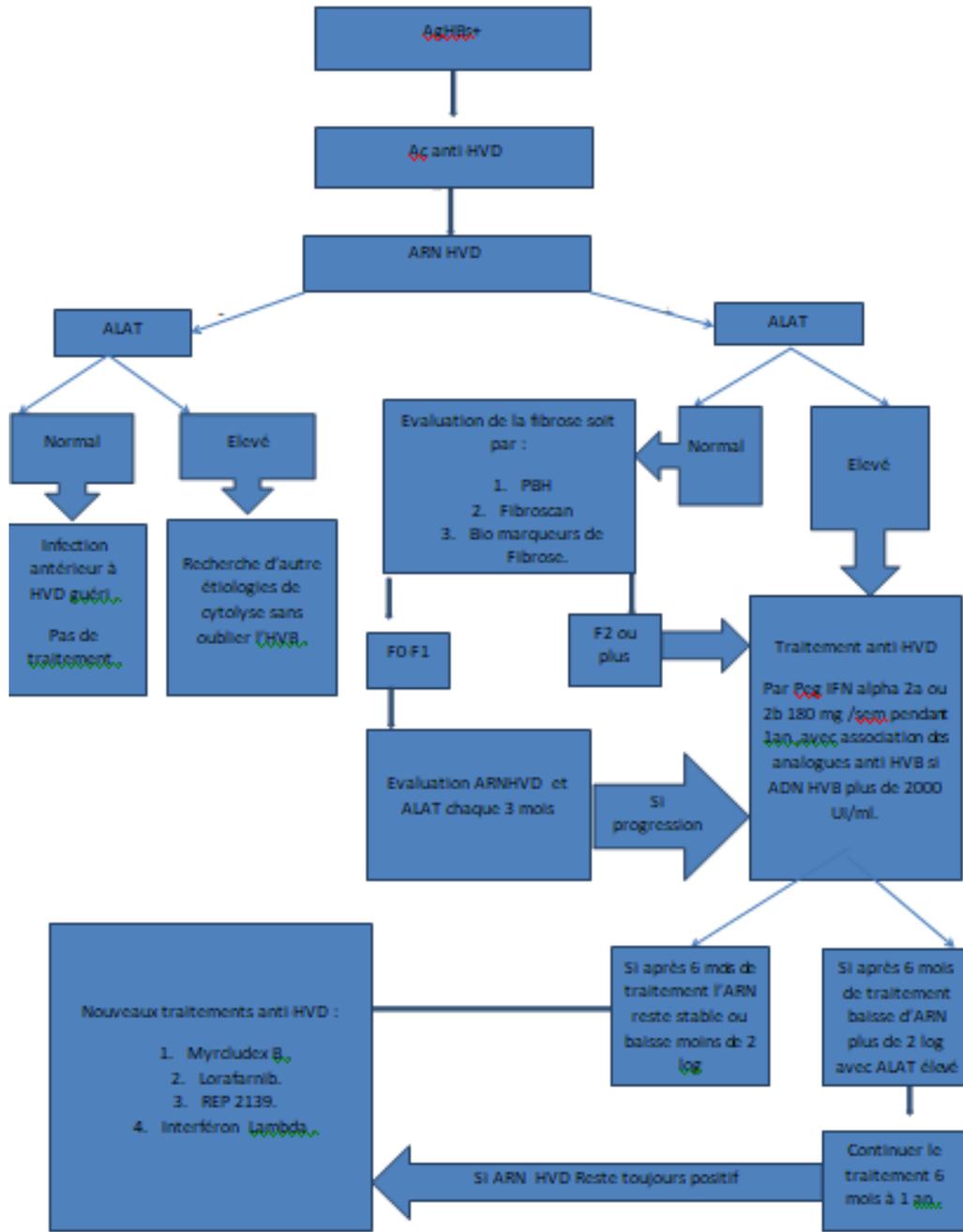
L'hépatite D ou delta est une affection chronique du foie atteignant globalement 15 à 20 millions de personnes. Son agent, le virus de l'hépatite D (VHD) nécessite la présence du virus de l'hépatite B (VHB) pour compléter son cycle vital.

Elle représente une des formes les plus sévères d'hépatite virale. Le traitement actuel par interféron-a pegyle ne conduit à une éradication virale que dans 25 % des cas.

Des nouveaux traitements ciblant le cycle vital du virus sont recherchés.

#### **Points essentielles:**

1. Dépister VHD chez tout patient AgHBs+ .
2. Un seul traitement recommandé à l'heure actuelle : Peg-IFN, décevant
3. Plusieurs essais cliniques encourageants:
  - a) Inhibiteur d'entrée: Mycludex B
  - b) Inhibiteur d'assemblage: Lonafarnib
  - c) Polymères Acides nucléiques: NAPs
4. Meilleur traitement: Vaccination anti-VHB



**References:-**

1. Brahmania M, Feld J, Arif A, et al. New therapeutic agents for chronic hepatitis ,B. Lancet Infect Dis 2016;16:e10- 21.
2. Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, et al. A 28-Year study of the course of hepatitis B infection : A risk factor for cirrhosis and hepatocellularcarcinoma. Gastroenterology 2009;136:1629- 38.
3. Pir Ahmad Shah, Saad Choudhry et al , An update on the management of chronic hepatitis D, Gastroenterology Report, 7(6), 2019, 396–402 .
4. Rizzetto M, Ciancio A. Epidemiology of hepatitis D. Semin Liver Dis 2012;32: 211- 9.
5. RizzettoM, CaneseMG, AricòS, CrivelliO, TrepoC, BoninoF, 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(12):997–1003.

6. Rizzetto M, Shih JW, Gocke DJ, Purcell RH, Verme G, Gerin JL. Incidence and significance of antibodies to delta antigen in hepatitis B virus infection. *Lancet* 1979 ;2(8150):986–90.
7. Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL. Epidemiology of HBV associated delta agent: geographical distribution of anti-delta and prevalence in polytransfused HBsAg carriers. *Lancet* 1980;1(8180):1215–8.
8. Rizzetto M, Hoyer B, Canese MG, Shih JW, Purcell RH, Gerin JL. Delta agent: association of delta antigen with hepatitis B surface antigen and RNA in serum of delta-infected chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77 (10):6124–8.
9. Abbas Z, Afzal R. Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus : A review. *World J Hepatol* 2013;5:666-75.
10. Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus : An update. *Liver Int* 2011;31:721.
11. Fattovich G, Gut 2000 , journées françaises de luttres contre les hépatites virales .
12. European Association For The Study Of The Liver .EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57(1):167–85.
13. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus .*Lancet* 2011;378 (9785):73–85
14. Olivero A, Smedile A. Hepatitis delta virus diagnosis. *Semin Liver Dis* 2012;32(3):220–7.
15. Moradpour D, Negro F. Hépatite D : oubliée mais pas disparue. *Rev Med Suisse* 2010;6:1656- 9.
16. Wranke A, Heidrich B, Ernst S, Calle Serrano B, Caruntu FA, Curescu MG, et al. Anti-HDV IgM as a marker of disease activity in hepatitis delta. *PloS One* 2014;9(7):e101002.
17. Soriano V, Vispo E, Sierra-Enguita R, Mendoza de C, Fernández-Montero J V, et al. Efficacy of prolonged tenofovir therapy on hepatitis delta in HIV-infected patients. *AIDS Lond Engl* 2014;28(16):2389–94.
18. Calle Serrano B, Großhennig A, Homs M, Heidrich B, Erhardt A, Deterding K, et al. Development and evaluation of a baseline-event-anticipation score for hepatitis delta. *J Viral Hepatol* 2014;21(11):e154–63.
19. Abbas Z, Abbas M. Management of hepatitis delta: Need for novel therapeutic options. *World J Gastroenterol* 2015; 21:9461- 5.
20. European Association for Study of Liver Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 370–398
21. STEFANO et al , GUGLIELMI al, Jean-Louis FROSSARD et al et FRANCESCO NEGRO et al , *Rev Med Suisse* 2016 ; 12 : 1415-8
22. Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor mycludex B , first results of a Phase Ib / II study. *J Hepatol* Published Online First : 27 April 2016.
23. Bazinet M, Pantea V, Cebotarescu V, et al. Significant reduction of HBsAg and HDV RNA by the nucleic acid polymer REP 2139 in caucasian patients with chronic HBV / HDV co-infection. *J Hepatol* 2015; 62:S257- 8.
24. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-hepatitis-d-virus-infection/print>, Treatment and prevention of hepatitis D virus infection. 2020.