

# Virus de l'hépatite D (delta)

F. Le Gal, D. Roulot, P. Dény

Le virus de l'hépatite D ou delta (HDV) est un virus défectif et satellite du virus de l'hépatite B (HBV). L'infection HDV ne survient qu'en cas d'infection HBV qui fournit l'enveloppe virale. On parle de co-infection si l'infection par les deux virus est simultanée ; on parle de surinfection si le patient est déjà porteur chronique du HBV et s'infecte secondairement par HDV. L'hépatite B/delta est la plus sévère des hépatites virales chroniques par l'accélération des processus de fibrogenèse, l'augmentation du risque de cirrhose et de ses complications et du risque de carcinome hépatocellulaire. Outre la sérologie IgG et IgM anti-delta, l'évaluation de l'infection virale s'analyse en quantifiant l'acide ribonucléique (ARN) viral par amplification quantitative du génome ARN (rt-qPCR), qui se standardise. Enfin le traitement souvent basé sur l'interféron alpha et sa forme pégylée (Peg- $\alpha$ IFN), trop faiblement efficace, s'ouvre à présent en recherche vers plusieurs voies : l'inhibition de l'entrée à travers la liaison au récepteur taurocholate cotransporting polypeptide, et le blocage de l'assemblage par l'inhibition de la farnésyl transférase cellulaire. Après les progrès obtenus sur le traitement des infections virales chroniques HCV et HBV, l'évolution rapide des données justifie à présent de maintenir à jour les connaissances sur l'HDV.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** HDV ; HBV ; Hépatite virale ; Cirrhose ; Carcinome hépatocellulaire ; Interféron ; Inhibiteurs de farnésyl transférase ; Inhibiteurs d'entrée

## Plan

■ Introduction – Généralités virologiques	1
■ Épidémiologie	1
Répartition géographique	1
Variabilité génétique et épidémiologie	3
■ Réplication intracellulaire de l'HDV	4
■ Histoire naturelle	5
■ Prélèvements et examens à effectuer pour le diagnostic	5
Diagnostic spécifique	5
Diagnostic non spécifique	6
■ Traitement actuel et perspectives thérapeutiques	7
Interféron	7
Inhibiteurs d'entrée	7
Inhibiteurs de la farnésyl transférase cellulaire	7
Polymères d'acides nucléiques	7
■ Conclusion	8

## ■ Introduction – Généralités virologiques

Le virus de l'hépatite D ou delta (HDV) est un agent infectieux découvert en Italie à la fin des années 1970, par Rizzetto <sup>[1]</sup>. Il décrit pour la première fois l'antigène delta (HDAg) dans le foie de patients italiens atteints d'hépatite B chronique sévère. L'HDAg est distinct des antigènes de surface (HBsAg) et de capsid (HBcAg)

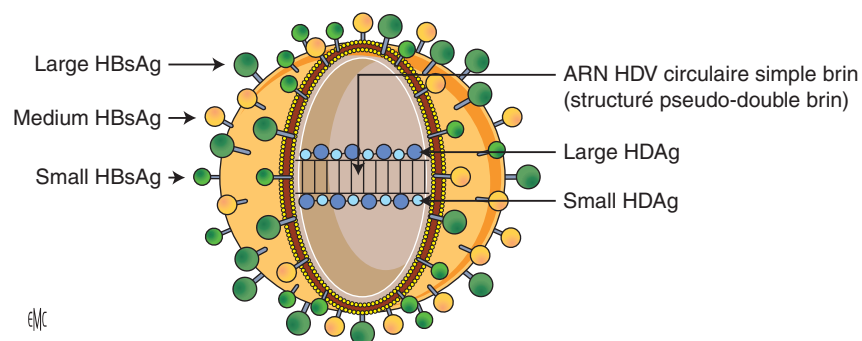
du virus de l'hépatite B (HBV). La particule virale delta est une chimère de composants propres (acide ribonucléique [ARN] HDV et protéines delta) insérés dans l'enveloppe du virus auxiliaire HBV portant l'HBsAg, responsable du bourgeonnement et de la diffusion du virus (Fig. 1) <sup>[2]</sup>. L'ARN viral circulaire simple brin, le plus petit génome des virus infectant les mammifères (1,7 Kb), acquiert une configuration secondaire pseudo-double brin, mais à la différence des viroïdes des plantes, code pour une protéine dont les deux isoformes p24 et p27 ont des rôles complémentaires et s'expriment séquentiellement dans le cycle viral : initialement, la petite protéine (S-HDAg) est cruciale dans la réplication de l'ARN viral ; la grande protéine (L-HDAg), synthétisée secondairement, intervient dans l'assemblage viral. Le modèle de l'infection par l'HDV est unique dans le monde des virus à ARN <sup>[3]</sup>. Sans position taxonomique certaine, l'HDV est classé dans le genre *Deltavirus* dont il est le seul représentant (Tableau 1).



## ■ Épidémiologie

### Répartition géographique

L'infection par l'HDV est un problème de santé publique. Sa prévalence se superpose à l'endémie HBV, malgré de grandes disparités géographiques entre les deux virus. Globalement, la prévalence de l'infection HDV est estimée entre 5 % à 10 % du nombre de patients porteurs de l'HBsAg. Cependant, la prévalence de l'HDV n'est pratiquement pas décrite dans de nombreux pays (représentés en jaune sur la Fig. 2). Ainsi, sur le plan mondial, pour environ 257 millions de personnes infectées chroniquement par l'HBV, 12,5 à 25 millions d'individus auraient rencontré



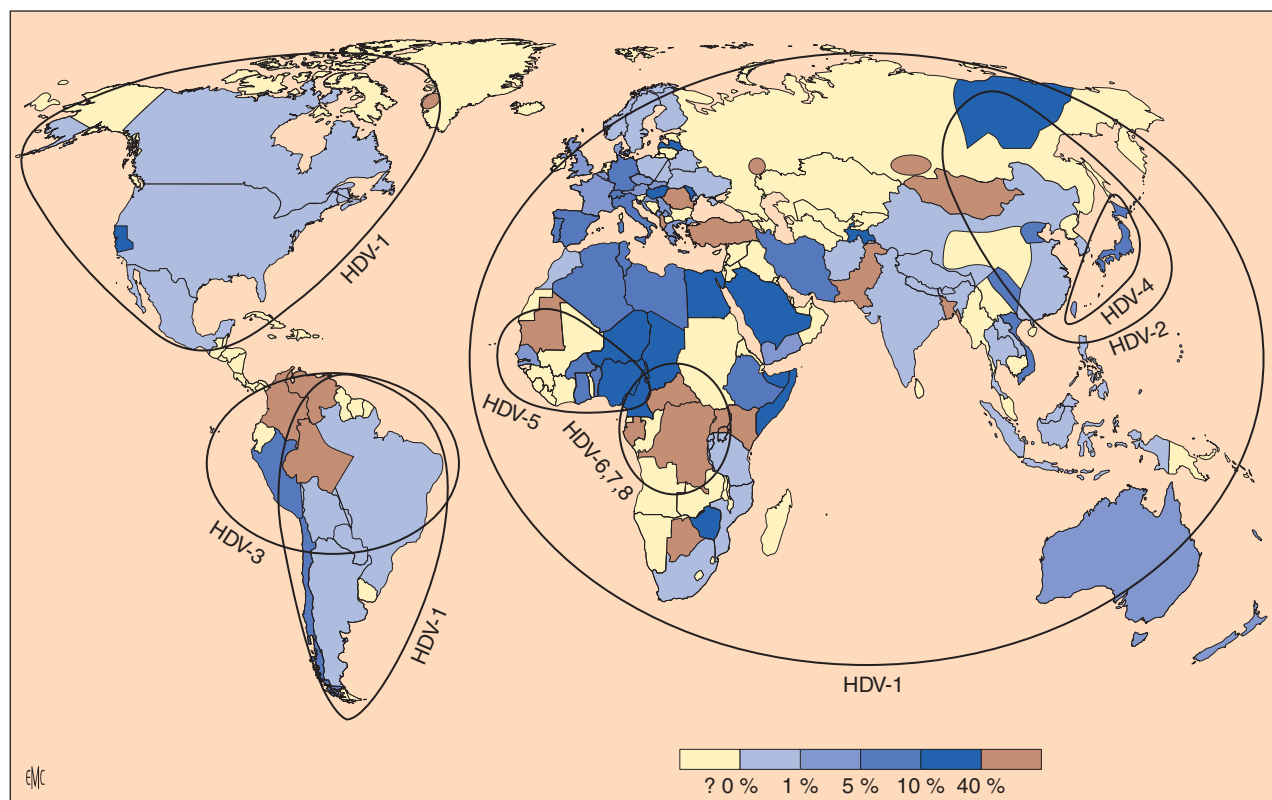
**Figure 1.** Virus de l'hépatite D. La particule virale du virus de l'hépatite D (delta) est une chimère entre des composants internes propres au virus : acide ribonucléique (ARN) génomique delta monocaténaire circulaire de 1700 nucléotides associés en ribonucléoprotéine avec les protéines delta – la petite (S-HDAG) et la grande (L-HDAG) – et des composants externes dérivés des enveloppes du virus auxiliaire, le virus de l'hépatite B. Les trois formes protéiques portant l'antigène de surface (HBsAg) sont présentes dans des proportions rappelant celle des enveloppes vides présentes dans le sérum lors de l'infection HBV.

**Tableau 1.**

Position taxinomique comparée du virus de l'hépatite B (HBV) et du virus de l'hépatite D (HDV).

Nom international	Spécificité	Famille virale	Genre	Génotype	Infection naturelle animale	Génome
<i>Hepatitis B virus</i>	Virus à part entière	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Orthohepadnavirus</i>	8 génotypes + recombinants	Primates	ADN circulaire partiellement double brin Approximativement 3200 nucléotides
<i>Hepatitis D virus</i>	Agent sous-viral satellite	?	<i>Deltavirus</i>	8 génotypes + recombinants	?	ARN monocaténaire circulaire avec structure secondaire pseudo-double brin Approximativement 1700 nucléotides

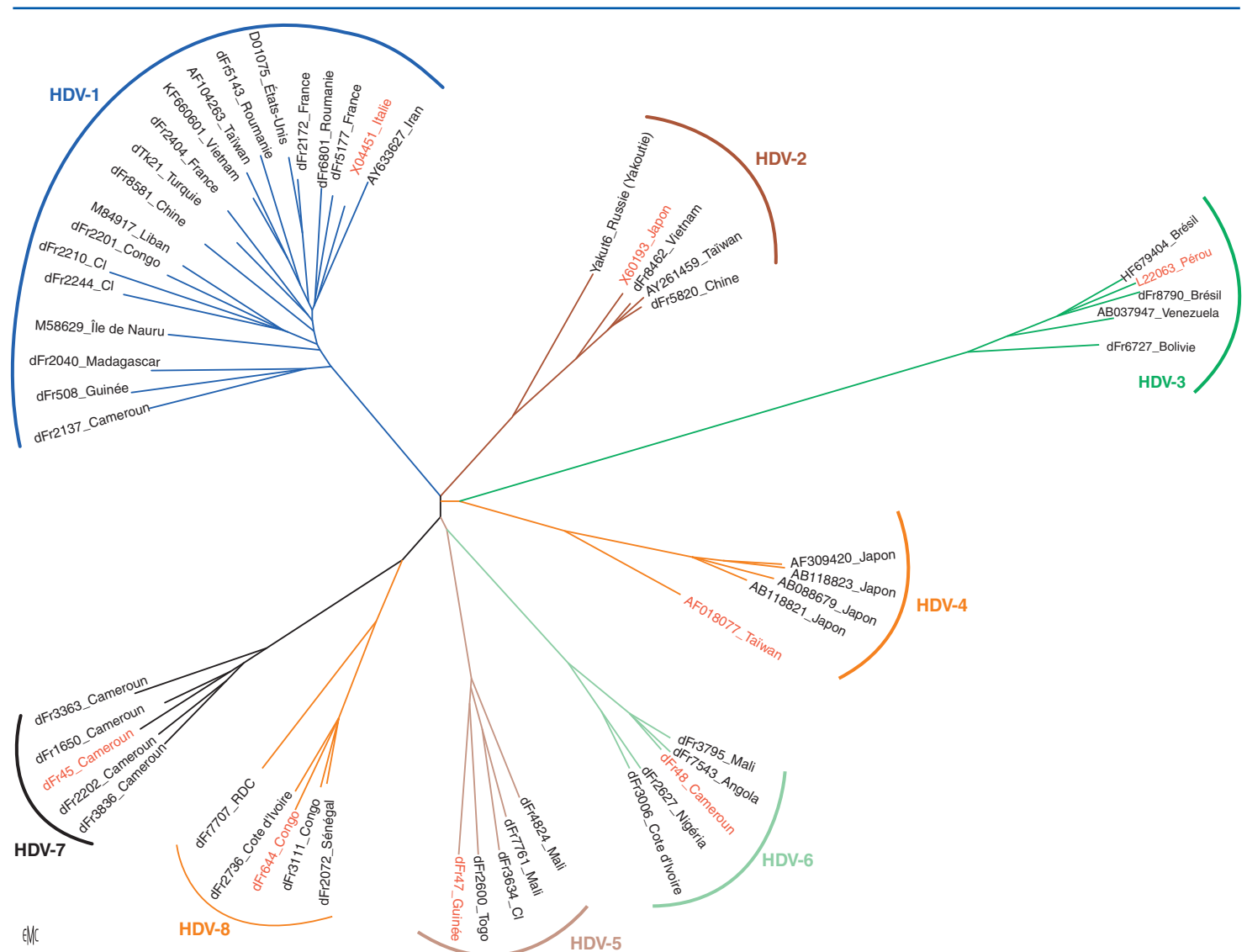
ADN : acide désoxyribonucléique ; ARN : acide ribonucléique.



**Figure 2.** Représentation schématisée de la prévalence d'anticorps anti-HD chez les patients porteurs chroniques de l'antigène de surface (HBsAg) (257 millions de personnes selon l'Organisation mondiale de la santé [OMS]). La prévalence globale du virus de l'hépatite D (HDV) qui représenterait une estimation de 5 à 10 % de cette population HBsAg positive découle d'études parfois ponctuelles et a été colorée par pays ou régions selon un gradient du clair au sombre. Cette vision montre une répartition assez diffuse du virus delta avec de fortes disparités de prévalence. Il importerait de pouvoir mieux caractériser les régions laissées en jaune où l'information manque. L'origine et la répartition des huit génotypes HDV sont indiquées au sein de zones géographiques entourées.

HDV. Les zones de forte prévalence, limitées géographiquement, comprennent certains pays d'Afrique (République centrafricaine, Mauritanie, etc.), le nord de l'Amérique du Sud (essentiellement la région amazonienne) et l'Asie centrale incluant la Mongolie et le Pakistan. Ces zones indiquent une prévalence de « marqueurs

delta » chez plus de 40 % des porteurs chroniques de l'HBsAg (Fig. 2). Les zones de prévalence intermédiaire sont situées également en Afrique, en Asie, en Océanie (îles de Nauru, de Kiribati et archipel d'Okinawa) et sur le pourtour méditerranéen (anciennement Italie et Grèce, et à présent Albanie, Moyen-Orient, Égypte,



**Figure 3.** Représentation radiale d'une analyse phylogénétique de souches de virus de l'hépatite D ( $n = 55$ ). L'analyse menée par appréciation de la distance génétique entre isolats est représentée selon la longueur des différentes branches. Cette analyse permet de visualiser les huit différents génotypes, cinq d'entre eux (HDV-1, -5, -6, -7, -8) caractérisant les isolats de patients d'origine africaine, laissant émettre l'hypothèse d'une origine africaine du virus HDV puis une diffusion aux différents continents à l'occasion des migrations humaines.

etc.), ainsi que l'Europe de l'Est (Roumanie) et le sud-est de la Turquie. Pour ces zones intermédiaires, plus de 10 % des porteurs de l'HBsAg ont des marqueurs delta. L'Europe du Nord et de l'Ouest, les États-Unis d'Amérique, et plus récemment Taïwan constituent des zones de faible prévalence, où le virus circule essentiellement au sein de populations à risque (sujets originaires de régions de forte endémie [3], usagers de drogues par voie intraveineuse [4], partenaires sexuels multiples [5], patients vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine [VIH] [6], etc.). De façon surprenante, l'infection par HDV est peu répandue en Inde et dans le sud-est asiatique (Laos, Cambodge, certaines régions de Chine), malgré la forte prévalence d'HBV dans cette partie du monde. Cependant, dans ces pays, cette prévalence pourrait varier rapidement. Chez les porteurs chroniques de l'HBV, l'infection delta est susceptible de survenir en « foyers » d'endémie localisés au sein de communautés (villages, population insulaire, etc.) ; le mode de transmission évoqué est alors intrafamilial, survenant dans l'enfance.

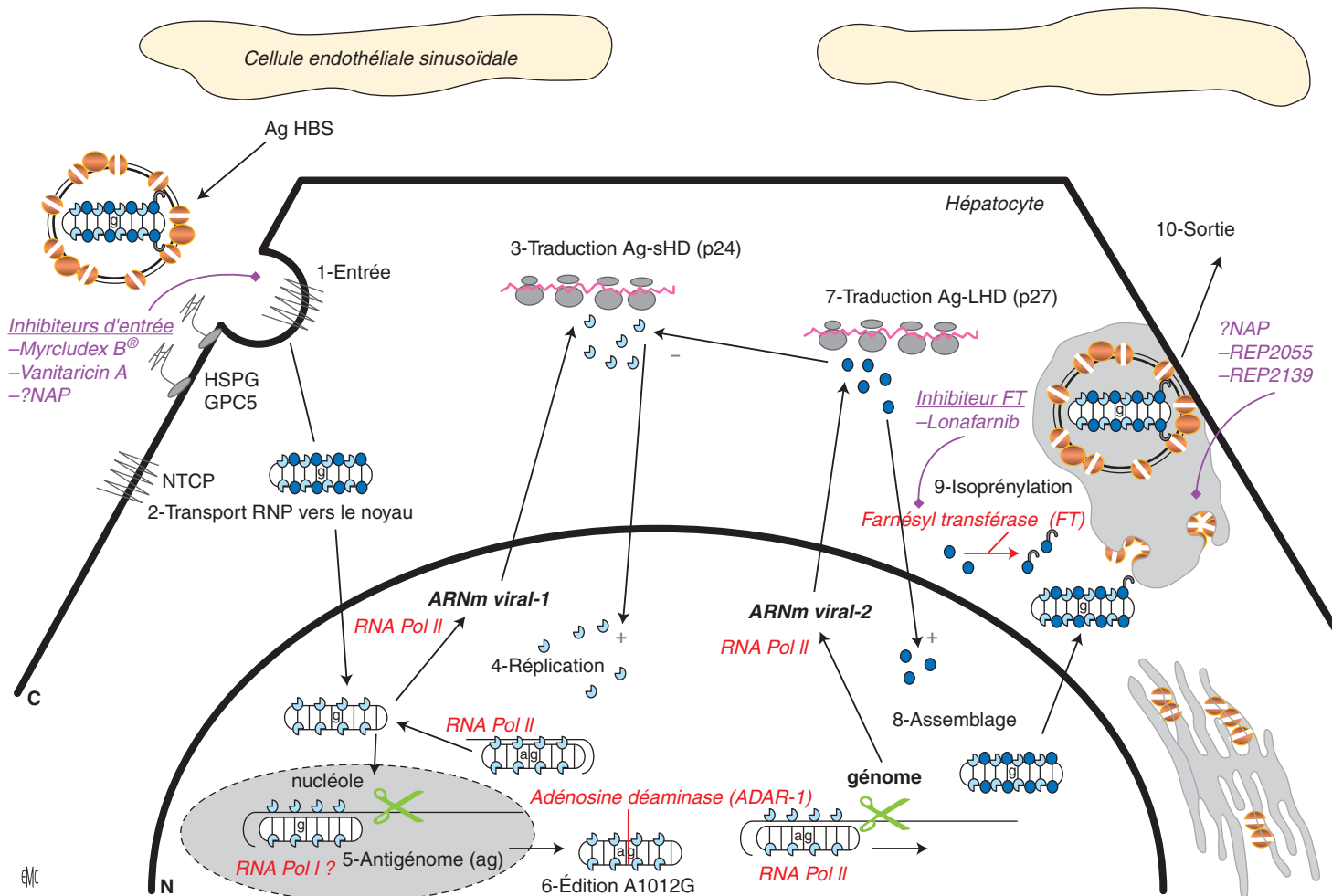
### Variabilité génétique et épidémiologie

Le génome d'HDV est un ARN circulaire monobrin de polarité négative. Le taux de substitution nucléotidique varie de  $3 \times 10^{-2}$  à  $3 \times 10^{-3}$  par nucléotide et par an. Cette évolution est plus rapide en phase aiguë de la maladie ou en cas d'échappement thérapeu-

tique. Cette variabilité génétique définit une classification virale en « clades » et/ou « génotypes », et sur le plan individuel une circulation des populations virale en « quasi-espèces ».

L'analyse phylogénétique des séquences génomiques de différents isolats viraux détermine la classification des HDV en huit génotypes entre lesquels la différence en nucléotides (dissimilarité) est de 20 à 35 % environ (Fig. 3) [7]. Les virus HDV de génotype 1 (HDV-1) sont de loin les plus répandus et sont retrouvés partout dans le monde (Fig. 2). Les HDV-2 sont retrouvés dans les régions extrême-orientales du globe, réparties entre le Japon, Taïwan et en Sibérie (Yakoutie). HDV-3 est décrit en Amérique du Sud, confiné au bassin amazonien. HDV-4, second génotype asiatique, est retrouvé à Taïwan et au Japon, en particulier dans l'archipel d'Okinawa. Ont été décrits les génotypes 5, 6, 7 et 8 chez des patients d'origine africaine subsaharienne. Le type 5 était plutôt présent chez les patients originaires d'Afrique de l'Ouest, tandis que les autres génotypes soulignaient l'Afrique centrale. De façon intéressante, ces résultats ont été confirmés par des travaux effectués localement et à côté du type 1, ubiquitaire, présent en Afrique, ces isolats attestent d'une origine probablement africaine du virus HDV. Très récemment, la présence de quatre isolats HDV-8 retrouvés au nord du Brésil évoque la possibilité de lien entre les déracinements esclavagistes et l'introduction d'HDV-8 dans le Nouveau Monde, il y a plusieurs siècles [8].

La possibilité d'un lien entre génotype viral et sévérité de la maladie hépatique a été évoquée. Il a été suggéré que les



**Figure 4.** Représentation schématique en dix étapes de la répllication du virus de l'hépatite delta dans l'hépatocyte, que l'on peut résumer par une répllication intranucléaire d'un virus à acide ribonucléique (ARN) de polarité négative. Pour la clarté du schéma, la répllication du virus de l'hépatite B (HBV) n'est pas représentée. L'entrée virale suivrait les mêmes processus que celle du virus de l'hépatite B. Le virus de l'hépatite delta ne codant pour aucune protéine à activité répllicative, la répllication du génome et sa transcription reposent sur des enzymes cellulaires, dont l'ARN polymérase cellulaire de type II (RNA Pol II). La sortie virale va dépendre de signaux d'export nucléaire de la grande (large) protéine L-HDAG, de l'isoprénylation conférant une orientation membranaire de la ribonucléoprotéine (RNP) et surtout du bourgeonnement spontané des antigènes HBs dans les voies de sécrétion de la cellule. C : cytoplasme ; N : noyau ; NAP : polymères d'acides nucléiques ; ARNm : ARN messager.

hépatites delta liées à HDV-1 ou HDV-3 puissent être plus sévères que celles dues à HDV-2. À l'inverse, certaines hépatites delta de l'île de Rhodes liées à HDV-1 auraient un pouvoir pathogène limité. HDV-3 est responsable d'épidémies d'hépatites fulminantes avec stéatose micro- et macrovésiculaire. Le suivi rétrospectif d'une cohorte de 1112 patients en France (Roulot, communication personnelle) soulève l'hypothèse d'une évolution fibrosante plus sévère liée à HDV-5 comparativement au HDV-1 infectant les patients africains. Compte tenu du caractère satellite de l'infection HDV, l'HBV auxiliaire pourrait également participer au pouvoir pathogène. Par exemple, une coévolution des HBV et HDV dans des zones isolées est probable. Ainsi, dans le bassin amazonien, où des épidémies d'hépatites virales aiguës B sont associées à une infection delta, les infections réunissent principalement, mais non exclusivement, HDV-3 et HBV-F.

## ■ Répllication intracellulaire de l'HDV

La répllication s'effectue dans les cellules de mammifères, mais pas dans des cellules aviaires soulignant des facteurs spécifiques de restriction d'hôte. L'hypothèse d'une répllication dans des plantes n'a pas été confirmée. Au sein des mammifères, cependant, le virus delta peut s'envelopper dans les enveloppes vides

d'*orthohepadnavirus* de la marmotte, du singe laineux et même d'une espèce de chauves-souris [9], montrant une large spécificité d'interactions liée en partie à la dernière boucle cytosolique de l'HBsAg [10]. Une proposition de schéma de répllication intrahépatocytaire est décrite sur la Figure 4.

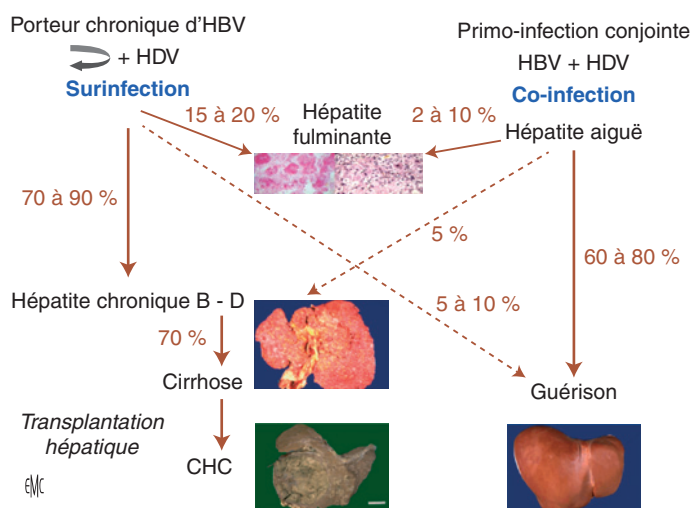
Il y a peu de travaux concernant la physiopathologie de l'hépatite delta. Si l'on regarde la répllication cellulaire du virus delta, on peut souligner les éléments suivants (Fig. 4) [3] :

- le cycle viral est particulier : d'une part l'entrée virale est dépendante des enveloppes de l'HBV qui utilisent des molécules d'héparanes sulfates (comme le glypican 5) pour l'adsorption et le récepteur humain spécifique : *sodium (Na) taurocholate cotransporting polypeptide* (hNTCP), présent dans les jonctions interhépatocytaires pour la pénétration [11]. La répllication de ce virus à ARN par un mécanisme de double cercle roulant est intranucléaire et utilise au moins l'ARN cellulaire polymérase de type 2. L'ARN viral peut également adopter une structure tertiaire « ribozyme » dotée d'une activité d'autoclivage. De plus, l'ARN antigénomique dans sa forme circulaire est le substrat d'une enzyme cellulaire l'ARN déaminase agissant sur les ARN double brin (ADAR-1), aboutissant à l'expression de la grande protéine delta (Fig. 4) [12]. Enfin, après assemblage de la ribonucléoprotéine (RNP), liée en partie à la farnésylation (isoprénylation) de la protéine L-HDAG [13], la sortie virale est liée au bourgeonnement et à l'exocytose des HBsAg du virus auxiliaire.



## ■ Histoire naturelle (Fig. 5)

Après inoculation parentérale ou transmission par voie sexuelle, le foie est l'organe cible. Les modifications anatomopathologiques d'hépatite aiguë ou chronique sont en partie liées aux processus inflammatoires de l'hépatite. Ces lésions sont similaires aux autres hépatites virales à l'exception de certaines formes de stéatose, mais se caractérisent par une accélération de la fibrogenèse. De fait, une



**Figure 5.** Il existe deux modes d'infections par le virus de l'hépatite D (HDV). La co-infection définit la primo-infection conjointe avec les deux virus chez un patient non protégé par la vaccination HBV ; à l'image de la mono-infection HBV, l'hépatite aiguë B et delta passe dans ce cas rarement à la chronicité ; cependant, une hépatite aiguë sévère, voire fulminante s'observe dans un plus grand nombre de cas que lors de la mono-infection HBV isolée. La surinfection survient lorsque le patient déjà infecté par l'HBV de façon chronique, se surinfecte par le virus delta. Dans ce cas, si le patient survit à l'infection aiguë HDV, la chronicité des deux infections est la règle accélérant les processus susceptibles de détruire l'architecture du foie et de stimuler la cancérogenèse. CHC : carcinome hépatocellulaire.

interaction entre le HDV et les voies du *transforming growth factor bêta* (TGF- $\beta$ ) est évoquée [14].

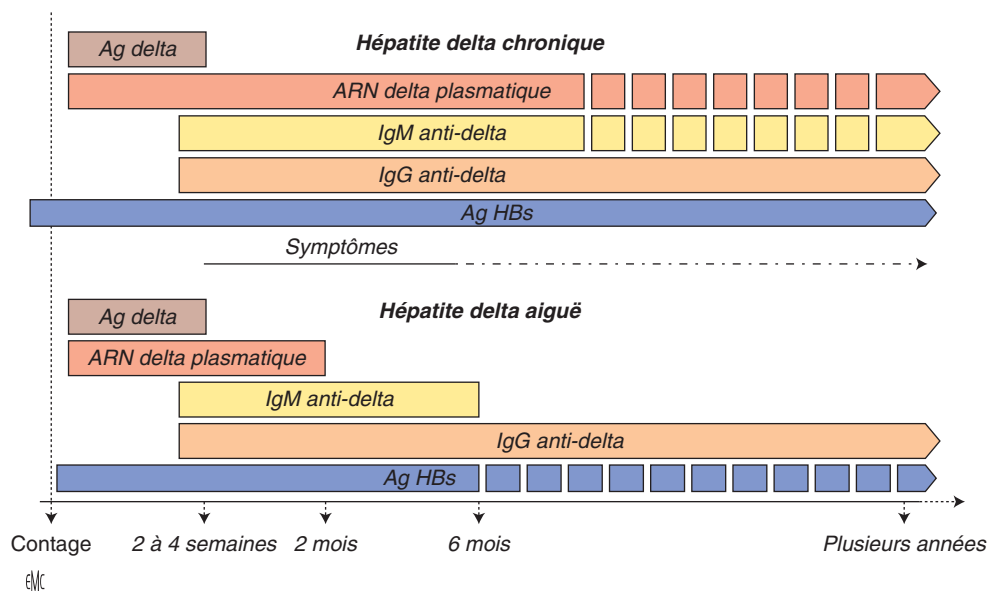
Les maladies virales liées aux infections HBV et HDV sont plus sévères qu'en cas d'infections HBV isolée. La *co-infection* avec les deux virus est susceptible de conduire à des formes aiguës fulminantes pouvant entraîner le décès du patient en quelques jours en l'absence de transplantation hépatique (Fig. 5). Cependant une guérison dans 60 à 80 % des cas s'observe. La *surinfection*, primo-infection par l'HDV d'un porteur chronique de l'HBV, conduit d'une part également à des hépatites aiguës sévères ou fulminantes et d'autre part à des hépatites chroniques B-delta, qui, comparées aux formes HBV isolées, s'individualisent par l'accélération des processus de fibrogenèse, un risque de cirrhose plus important, une décompensation plus précoce de la cirrhose avec mortalité accrue et un risque accru de carcinogenèse. Les thérapeutiques basées sur l'interféron sont relativement peu efficaces avec seulement 20 à 30 % de réponses virologiques soutenues six mois après l'arrêt du traitement [15], évoquant une éradication virale delta. Cependant, il est important de contrôler à distance l'indétectabilité de la réplication de l'HDV, car les rechutes tardives sont possibles.

Il faut suspecter une infection par HDV quand l'hépatite B chronique s'aggrave. Dans ce cas, la réplication de l'HDV peut s'associer à une diminution de la virémie HBV appréciée par l'acide désoxyribonucléique (ADN) viral HBV quantitatif. Cela pourrait en partie être secondaire à la stimulation par l'HDV des gènes de réponse à l'interféron dont les produits pourraient limiter la réplication HBV et/ou un effet anti-transcriptionnel direct des protéines delta.

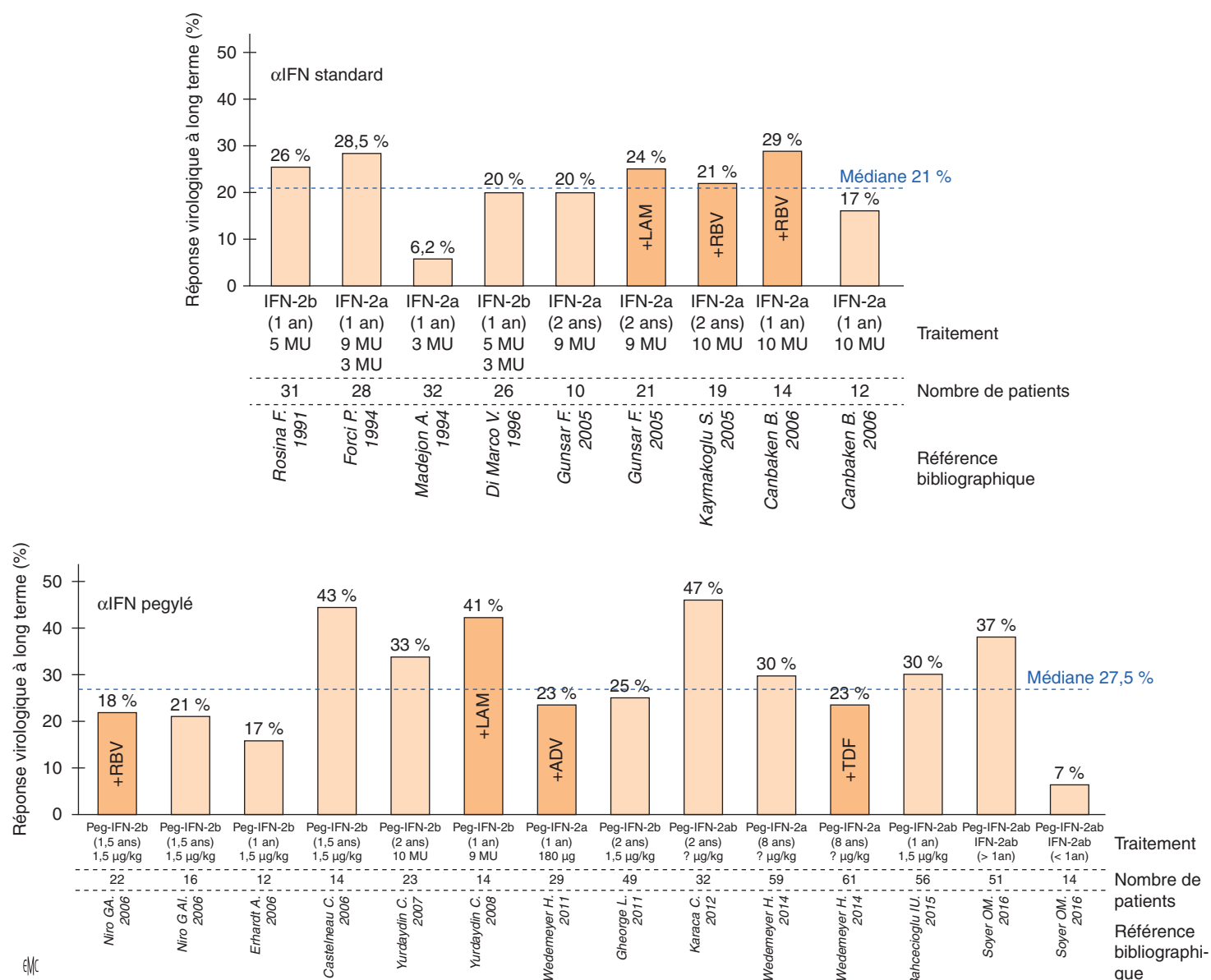
## ■ Prélèvements et examens à effectuer pour le diagnostic

### Diagnostic spécifique (Fig. 6)

Si l'infection HBV est connue, il faut évoquer d'emblée une surinfection : les deux composantes du diagnostic virologique direct (recherche d'antigènes viraux et recherche de génome) et indirect (recherche d'anticorps antiviraux) sont applicables pour confirmer une infection HDV.



**Figure 6.** Étude des marqueurs sérologiques delta au cours de l'infection HDV : en cas d'infection chronique HBV (*en haut*), l'AgHD peut être détecté dans le sérum lors de la surinfection, mais souvent de façon tellement transitoire qu'un résultat négatif n'élimine pas l'infection et qu'il vaut mieux dans ce cas privilégier la recherche d'anticorps totaux anti-HD. En règle générale, ce résultat est positif et il convient de vérifier si la réplication virale est présente et/ou si les immunoglobulines M (IgM)-anti-HD sont retrouvées. En effet, contrairement aux infections virales classiques, les IgM anti-HD persistent lors de l'infection chronique. En cas d'infection aiguë (*en bas*), on associe à la recherche de l'antigène de surface (Ag HBs), une recherche d'acide ribonucléique (ARN) HDV qui reste le marqueur le plus sensible dans le compartiment plasmatique. La disparition spontanée de l'ARN viral signe l'infection aiguë résolutive retrouvée principalement en cas de co-infection. La persistance d'IgG anti-delta en l'absence de détection d'ARN HDV de façon reproductible signe une infection résolutive à HDV.



**Figure 7.** Résultat en pourcentage de la réponse virologique à long terme des principales études cliniques de l'efficacité d'un traitement par l'interféron alpha (*en haut*) ou de l'interféron alpha pégylé (*en bas*) pour une infection chronique B-delta ; la médiane de réponse virologique à long terme se situerait aux alentours de 21 % et de 27,5 % en fonction du type de traitement, respectivement. αIFN : interféron alpha ; RBV : ribavirine ; LAM : lamivudine ; ADV : adéfovir ; TDF : ténofovir.

Dans le sérum, de façon hiérarchisée, on doit privilégier la recherche d'anticorps totaux anti-delta par technique *enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa) ou de chimioluminescence (Fig. 6). En effet, au cours de l'infection delta à la fois les immunoglobulines de classe G (Ig G) et M anti-HD sont décelables. De plus, les IgM anti-HD sont présentes également en cas d'infection chronique delta ; la détection d'anticorps totaux anti-HD est donc très sensible.

Une fois l'infection delta confirmée on peut :

- préciser la présence des IgM anti-HD spécifiques par des techniques basées sur une immunocapture (prélèvement sur tube sec) [16-18] ;
- détecter et surtout quantifier la charge virale HDV par des techniques à présent mieux standardisées pour apprécier la réplication virale (prélèvement sur tube éthylène diamine tétraacétique [EDTA]) [19] ;
- de façon générale, en dehors d'une immunodépression sévère, on renonce à rechercher l'HDAG dans le sérum car sa détection est antérieure à la symptomatologie clinique et sa sensibilité, très faible.

En cas de suspicion de co-infection par HBV et HDV (facteur de risque, etc.), il faut s'assurer de l'infection HBV [20] et confirmer l'infection HDV comme précédemment [3]. Les IgM anti-HBc

à titre élevé associées aux marqueurs HDV évoqueraient la co-primo-infection B et D. Classiquement et dogmatiquement, la définition de l'infection chronique delta repose sur la persistance des marqueurs des infections B et delta chez l'individu au-delà d'une période de six mois.

Dans le foie, si une biopsie hépatique est pratiquée, la détection des HDAG dans le noyau des hépatocytes est un bon marqueur de l'infection virale. De plus, la biopsie apprécie le degré de fibrose, d'inflammation et de stéatose associée.

## Diagnostic non spécifique

Le bilan hépatique est perturbé en particulier en cas d'hépatite aiguë sévère où le taux des transaminases sériques (alanine aminotransférase [ALAT] et aspartate aminotransférase [ASAT]) peut être très élevé avec une augmentation de la bilirubine. L'étude de la coagulation et du facteur V précise le degré de sévérité de l'atteinte hépatique. Par comparaison aux infections HCV et aux mono-infections HBV, une partie des marqueurs sériques simples non invasifs de fibrose semble moins performant en cas d'hépatite delta pour graduer la fibrose [21]. L'intérêt de la mesure de l'élasticité hépatique et des autres associations de marqueurs sériques de fibrose reste à étudier.

## ■ Traitement actuel et perspectives thérapeutiques <sup>[22]</sup>

### Interféron

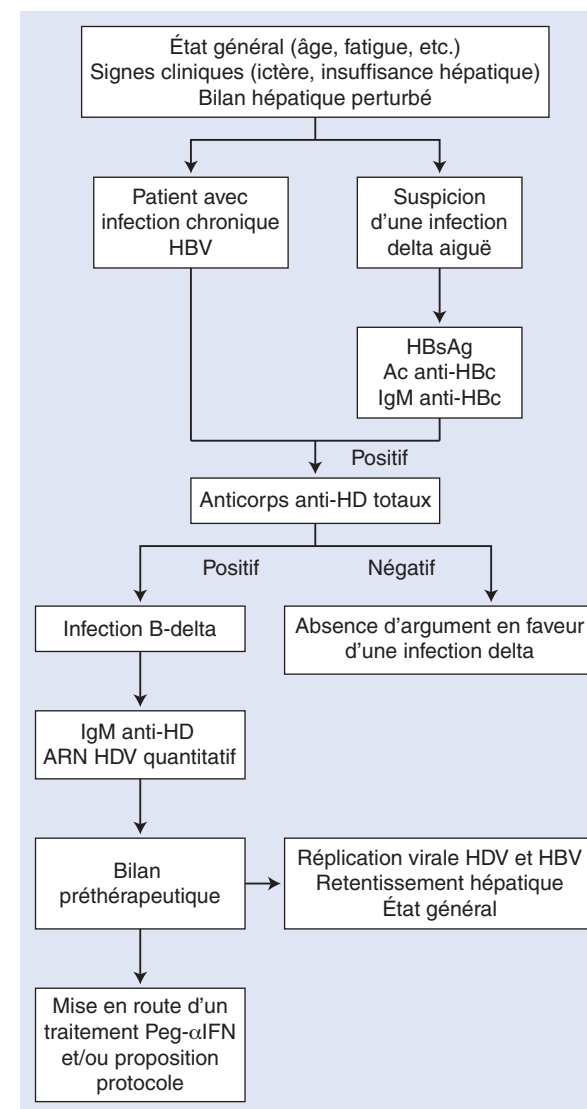
Seuls l'interféron (IFN) et l'interféron pégylé (Peg- $\alpha$ IFN) ont l'autorisation de mise sur le marché pour l'infection delta. La Figure 7 résume l'efficacité des traitements six mois après l'arrêt de l'interféron ou de sa forme pégylée sur la disparition de l'ARN viral selon les différentes études. Malheureusement, en ajoutant à l'interféron des analogues de nucléosides ou de nucléotides, on n'améliore pas la réponse virologique à long terme dans l'infection HDV <sup>[15,23]</sup>. On note à présent que la disparition de l'HBsAg devient l'objectif majeur du traitement. Par ailleurs, l'approche thérapeutique est en grande mutation depuis la découverte du récepteur aux virus HBV et HDV. De plus, la meilleure connaissance du cycle viral appuie les projets d'utilisation d'inhibiteurs de farnésylation. Enfin, la découverte récente de l'action potentielle de polymères d'acides nucléiques au sein de toutes petites cohortes est encourageante.

### Inhibiteurs d'entrée

Myrcludex B est un peptide synthétique myristylé correspondant aux acides aminés 2-48 du domaine préS1 de l'AgHBs. Le Myrcludex B<sup>®</sup> inhibe l'entrée d'HBV en se fixant sur le récepteur hNTCP (Fig. 4). Myrcludex B abolit l'infection des cellules HepaRG différenciées et dans des modèles animaux. Après une injection sous-cutanée, la biodisponibilité du Myrcludex B<sup>®</sup> est de 85 % <sup>[24]</sup>. Un essai randomisé de phase IIA où le Myrcludex B<sup>®</sup> a été prescrit pendant 24 semaines avant ou en même temps que le Peg- $\alpha$ IFN prescrit 48 semaines chez des patients infectés par HDV indique chez la majorité des patients évaluables une diminution de plus d'un log<sub>10</sub> de la charge virale pendant Myrcludex B<sup>®</sup> ; cependant, la poursuite de l'interféron en monothérapie s'associe très majoritairement à la réascension de la charge virale <sup>[25]</sup>. Ces données sont préliminaires, mais montrent que l'inhibition de l'entrée du B et du delta par un peptide compétitif est possible chez l'homme et encourage le développement d'essais randomisés avec une administration plus longue de Myrcludex B<sup>®</sup>.

### Inhibiteurs de la farnésyl transférase cellulaire

En liaison avec la partie carboxyterminale de L-HDAG contenant la boîte C<sub>211</sub>XXQ, une enzyme cellulaire la farnésyl transférase ancre un groupement de 15 carbones de façon covalente sur l'atome de soufre de la cystéine 211 (Fig. 4). En addition du signal d'export nucléaire, cette modification post-traductionnelle oriente la ribonucléoprotéine du virus HDV vers les membranes cellulaires où bourgeonnent les HBsAg, ces derniers agissant comme un « taxi » pour exporter les RNP HDV hors de la cellule. Dans les systèmes de cultures cellulaires du HDV, la farnésylation de L-HDAG est importante pour l'assemblage des particules virales. De fait, la mutation C211A du motif CXXQ abolit l'assemblage de l'HDV comme le font les traitements avec les inhibiteurs de farnésyl transférases. Ainsi FTI-277 (5 mmol/l) inhibe la production d'HDV des HDV de génotypes 1 et 3 en hépatocytes primaires. De plus, les injections intrapéritonéales de 50 mg/kg par jour bloquent la réplication de l'HDV dans des modèles de souris transgéniques pour l'HBV surinfectées <sup>[26]</sup>. Chez l'homme, des inhibiteurs de farnésyl transférases ont été développés dans le cadre de molécules anti-oncogène K-Ras. Ces produits ont un potentiel d'action anticancer modéré. Pour l'HDV, une étude de phase IIA randomisée en double aveugle indique une décroissance du titre de l'HDV ARN avec un effet dose chez 14 patients traités pendant 28 jours par le lonafarnib à 100 mg ou 200 mg, respectivement de -0,75 à -1,54 log<sub>10</sub> <sup>[17]</sup>. Cependant, des troubles gastro-intestinaux associés à une perte de poids de plus de 2 kg dans le groupe recevant 200 mg/j incitent un passage en phase III avec l'ajout de ritonavir, interagissant avec le cytochrome p450 3A4, dans le but de baisser la dose du lonafarnib, en mainte-



**Figure 8.** Arbre décisionnel. Stratégie diagnostique d'une infection au virus de l'hépatite D (delta). Ac : anticorps ; IgM : immunoglobulines M ; ARN : acide ribonucléique ; Peg- $\alpha$ IFN : interféron alpha pégylé.

nant une bonne concentration sérique et son efficacité, tout en augmentant la tolérance digestive.

### Polymères d'acides nucléiques

Les polymères d'acides nucléiques (NAP) sont des oligonucléotides phosphorothiolés, pour lesquels le groupement hydroxyle de la liaison phosphodiester est remplacé par un atome de soufre pour améliorer à la fois leur stabilité et leurs propriétés amphipatiques. Ils interagissent en fonction de leurs longueurs (> 20 nt) et de façon indépendante de la séquence, avec des hélices alpha également amphipatiques avec les glycoprotéines de surface de type 1 d'un grand nombre d'agents infectieux (parasites, levures, virus) et avec les protéines prions. Ces composés peuvent se concentrer dans le rein et le foie, et 40 % de la dose totale s'accumule dans le foie. Dans le modèle de l'infection du canard de Pékin par l'HBV du canard, l'activité des NAP contre le virus pourrait correspondre aux étapes pré- et postentrées et ne semble pas résulter d'une immunostimulation <sup>[27]</sup>. Chez des patients du Bangladesh, certains dérivés ont été administrés dans des essais ouverts non randomisés avec une réduction de l'HBsAg et de l'HBV ADN <sup>[28]</sup>. Des résultats préliminaires ont été obtenus à partir de chez 12 patients moldaves infectés par HDV. De façon intéressante, parmi les 12 patients recevant le composé REP2139, pour 15 semaines, suivi de 60 semaines de Peg- $\alpha$ IFN, six avaient une réduction importante de l'HBsAg et ont développé des anticorps anti-HBs



décelables ; on peut émettre l'hypothèse qu'une décroissance importante de l'excrétion de l'HBsAg contribue à bloquer la libération de l'HDV à partir des cellules infectées du foie et à désinhiber le système immunitaire (Fig. 8).

## ■ Conclusion

L'infection par le HDV demeure une infection hépatotrope très originale avec un agent infectieux particulier, satellite, calquant son entrée sur celle du HBV. Depuis sa découverte, fin des années 1970, de nombreuses spécificités ont été explorées qu'il s'agisse des structures ribozymes de son ARN, de la capacité d'édition de l'ARN antigénomique conduisant à la synthèse de deux isoformes protéiques et de son mode de réplication intranucléaire. Découverte dans les années 1990, la farnésylation arrive seulement récemment en clinique dans le but d'inhiber la sortie virale par des inhibiteurs de farnésyl transférase, dont il faut vérifier l'absence de toxicité hépatique. Une meilleure connaissance du cycle cellulaire et du rôle des modifications post-traductionnelles des protéines delta est susceptible d'entraîner la découverte de cibles originales et de mieux comprendre les détournements des enzymes cellulaires en particulier des ARN polymérase.

Certains pays en particulier en développement sont cruellement touchés par le virus HDV et il importe que les découvertes des pays développés profitent rapidement aux zones touchées avant la survenue de complications hépatiques mortelles chez les patients. Un effort éthique et financier devient donc une gageure dans la lutte contre l'HDV au-delà de la généralisation de la vaccination anti-HBV, qui prévient pour les jeunes générations également l'infection HDV chez le sujet protégé.

**Déclaration de liens d'intérêts :** Paul Dény : conférences : invitation en qualité d'intervenant pour Gilead.

Dominique Roulot : essai clinique : en qualité d'investigateur principal Cohorte Deltavir ANRS.

Frédéric Le Gal déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



## ■ Références

- [1] Rizzetto M. The adventure of delta. *Liver Int* 2016;**36**(Suppl. 1): 135–40.
- [2] Taylor JM, Purcell RH, Farci P. Hepatitis D (Delta) virus. In: Fields Virology. Philadelphia: WB Saunders; 2013. p. 2222–41.
- [3] Alfaiate D, Dény P, Durantel D. Hepatitis delta virus: from biological and medical aspects to current and investigational therapeutic options. *Antiviral Res* 2015;**122**:112–29.
- [4] Hsieh MH, Wang SC, Hsieh MY, Huang CF, Yeh ML, Yang JF, et al. Hepatitis D virus infections among injecting drug users with and without human immunodeficiency virus infection in Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 2016;**32**:526–30.
- [5] Lin HH, Lee SS, Yu ML, Chang TT, Su CW, Hu BS, et al. Changing hepatitis D virus epidemiology in a hepatitis B virus endemic area with a national vaccination program. *Hepatology* 2015;**61**: 1870–9.
- [6] Soriano V, Grnt D, d' Arminio Monforte A, Horban A, Leen C, Poveda E, et al. Hepatitis delta in HIV-infected individuals in Europe. *AIDS* 2011;**25**:1987–92.
- [7] Le Gal F, Gault E, Ripault MP, Serpaggi J, Trinchet JC, Gordien E, et al. Eighth major clade for hepatitis delta virus. *Emerg Infect Dis* 2006;**12**:1447–50.
- [8] Santos MD, Gomes-Gouvea MS, Nunes JD, Barros LM, Carrilho FJ, Ferreira Ade S, et al. The hepatitis delta genotype 8 in Northeast Brazil: The North Atlantic slave trade as the potential route for infection. *Virus Res* 2016;**224**:6–11.
- [9] Drexler JF, Geipel A, Konig A, Corman VM, van Riel D, Leijten LM, et al. Bats carry pathogenic hepadnaviruses antigenically related to hepatitis B virus and capable of infecting human hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;**110**:16151–6.
- [10] Komla-Soukha I, Sureau C. A tryptophan-rich motif in the carboxyl terminus of the small envelope protein of hepatitis B virus is central to the assembly of hepatitis delta virus particles. *J Virol* 2006;**80**:4648–55.
- [11] Yan H, Zhong G, Xu G, He W, Jing Z, Gao Z, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *eLife* 2012;**1**:e00049.
- [12] Casey JL. Control of ADAR1 editing of hepatitis delta virus RNAs. *Curr Top Microbiol Immunol* 2012;**353**:123–43.
- [13] Glenn JS. Prenylation of HDAG and antiviral drug development. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;**307**:133–49.
- [14] Choi SH, Jeong SH, Hwang SB. Large hepatitis delta antigen modulates transforming growth factor-beta signaling cascades: implication of hepatitis delta virus-induced liver fibrosis. *Gastroenterology* 2007;**132**:343–57.
- [15] Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, Degertekin H, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011;**364**:322–31.
- [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**:e101002.
- [17] Koh C, Canini L, Dahari H, Zhao X, Uprichard SL, Haynes-Williams V, et al. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *Lancet Infect Dis* 2015;**15**:1167–74.
- [18] Poggio PD, Colombo S, Zaccanelli M, Rosti A. Immunoglobulin M anti-hepatitis D virus in monitoring chronic hepatitis delta. *Liver Int* 2011;**31**:1598.
- [19] Le Gal F, Brichler S, Sahli R, Chevret S, Gordien E. First international external quality assessment for hepatitis delta virus RNA quantification in plasma. *Hepatology* 2016;**64**:1483–94.
- [20] Soussan P, Le Pendeven C. Virus de l'hépatite B. *EMC - Biologie médicale* 2010:1–11 [Article 90-55-0110].
- [21] Takyar V, Surana P, Kleiner DE, Wilkins K, Hoofnagle JH, Liang TJ, et al. Noninvasive markers for staging fibrosis in chronic delta hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;**45**:127–38.
- [22] Abeywickrama-Samarakoon N, Cortay JC, Dény P. The hepatitis D satellite virus of hepatitis B virus: half-opening a new era to control viral infection? *Curr Opin Infect Dis* 2016;**29**:645–53.
- [23] Abbas Z, Memon MS, Umer MA, Abbas M, Shazi L. Co-treatment with pegylated interferon alfa-2a and entecavir for hepatitis D: a randomized trial. *World J Hepatol* 2016;**8**:625–31.
- [24] Blank A, Markert C, Hohmann N, Carls A, Mikus G, Lehr T, et al. First-in-human application of the novel hepatitis B and hepatitis D virus entry inhibitor myrcludex B. *J Hepatol* 2016;**65**:483–9.
- [25] Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, Macievich M, Kokina K, Petrachenkova M, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: first results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol* 2016;**65**:490–8.
- [26] Bordier BB, Ohkanda J, Liu P, Lee SY, Salazar FH, Marion PL, et al. In vivo antiviral efficacy of prenylation inhibitors against hepatitis delta virus. *J Clin Invest* 2003;**112**:407–14.
- [27] Noordeen F, Scougall CA, Grosse A, Qiao Q, Ajilian BB, Reaiche-Miller G, et al. Therapeutic antiviral effect of the nucleic acid polymer REP 2055 against persistent duck hepatitis B virus infection. *PLoS One* 2015;**10**:e0140909.
- [28] Al-Mahtab M, Bazinet M, Vaillant A. Safety and efficacy of nucleic acid polymers in monotherapy and combined with immunotherapy in treatment-naïve Bangladeshi patients with HBeAg+ chronic hepatitis B infection. *PLoS One* 2016;**11**:e0156667.



F. Le Gal.

Pôle de biologie, pathologie et produits de santé, CHU de Paris-Seine-Saint-Denis, France.

Laboratoire associé au Centre national de référence de hépatites B, C et delta, CHU de Paris-Seine-Saint-Denis, France.

D. Roulot.

Unité d'hépatologie, Hôpital Avicenne, CHU de Paris-Seine-Saint-Denis, France.

UFR Santé médecine et biologie humaine, Université Paris 13, 74, rue Marcel-Cachin, 93017 Bobigny cedex, France.

P. Dény (paul.deny@inserm.fr).

Pôle de biologie, pathologie et produits de santé, CHU de Paris-Seine-Saint-Denis, France.

UFR Santé médecine et biologie humaine, Université Paris 13, 74, rue Marcel-Cachin, 93017 Bobigny cedex, France.

Centre de recherches en cancérologie de Lyon, Inserm, U1052, UMR CNRS 5286, 151, cours Albert-Thomas, 69424 Lyon cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Le Gal F, Roulot D, Dény P. Virus de l'hépatite D (delta). EMC - Biologie médicale 2018;13(3):1-9 [Article 90-55-0120-A].

**Disponibles sur [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)**



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos/  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations



Cas  
clinique

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur [em-consulte.com](http://em-consulte.com) et [em-premium.com](http://em-premium.com) :

### **1 autoévaluation**

[Cliquez ici](#)

### **4 arbres décisionnels**

#### **Arbre 1**

Virus de l'hépatite D.

[Cliquez ici](#)

#### **Arbre 2**

Stratégie diagnostique d'une infection au virus de l'hépatite D (delta).

[Cliquez ici](#)

### **1 vidéo/animation**

[Cliquez ici](#)