

# Quels espoirs pour l'hépatite delta?

Dr STEFANO GUGLIELMI<sup>a</sup>, Pr Jean-Louis FROSSARD<sup>b</sup> et Dr FRANCESCO NEGRO<sup>b</sup>

Rev Med Suisse 2016; 12: 1415-8

L'hépatite D ou delta est une affection chronique du foie atteignant globalement 15-20 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- $\alpha$  pégylé ne conduit à une éradication virale que dans 25% des cas. Des nouveaux traitements ciblant le cycle vital du virus sont recherchés. On mentionne le Myrcludex-B, qui inhibe l'entrée dans les hépatocytes, le lonafarnib qui empêche l'assemblage de la particule virale et la molécule REP2139 qui, entre autres mécanismes peu clairs, entrave la sortie du virus. Ceci permet d'envisager une meilleure prise en charge d'une affection pour laquelle il n'y a actuellement pas de traitement satisfaisant.

## Is there hope for hepatitis delta?

Hepatitis D or delta is a chronic liver disease globally reaching 15-20M people. Its agent, hepatitis D virus (HDV) requires the presence of hepatitis B virus (HBV) to complete its life cycle. It represents one of the most severe forms of viral hepatitis. Current therapy with pegylated interferon alpha leads to viral eradication only in 25% of cases. New treatments targeting the virus life cycle are sought. For example Myrcludex-B, which inhibits the entry into hepatocytes, lonafarnib which prevents the assemblage of the viral particle and the molecule REP2139 which, among other unclear mechanisms, impedes the exit of the virus. This allows considering a better management of a condition for which there is currently no satisfactory treatment.

## INTRODUCTION

L'hépatite D est provoquée par l'infection de la part du virus de l'hépatite D ou delta (VHD). Ce pathogène est un virus incomplet, qui nécessite la présence du virus de l'hépatite B (VHB) pour compléter son cycle vital chez l'hôte. 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 revoir nos connaissances sur le cycle de vie du virus, de faire le point sur les traitements

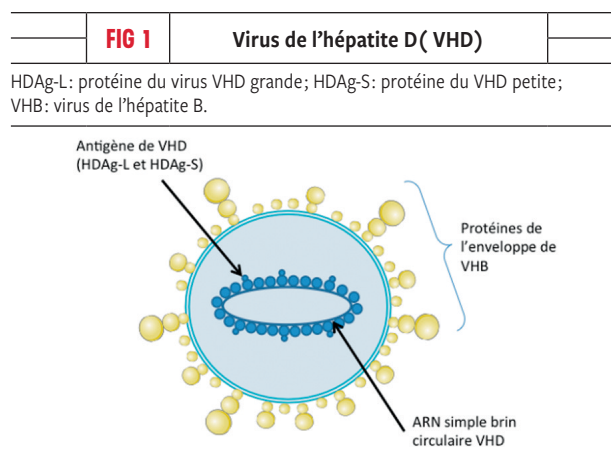
actuels et potentiels futurs permettant d'envisager une amélioration de la prise en charge.

## 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 36nm. Son génome est composé d'un simple brin d'ARN, circulaire, d'environ 1700 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 (Hépatitis D antigen - HDAg) et de l'enveloppe du VHB (figure 1).

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 polymérases de l'hôte (figure 2).

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.<sup>1</sup> 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.<sup>2-4</sup>

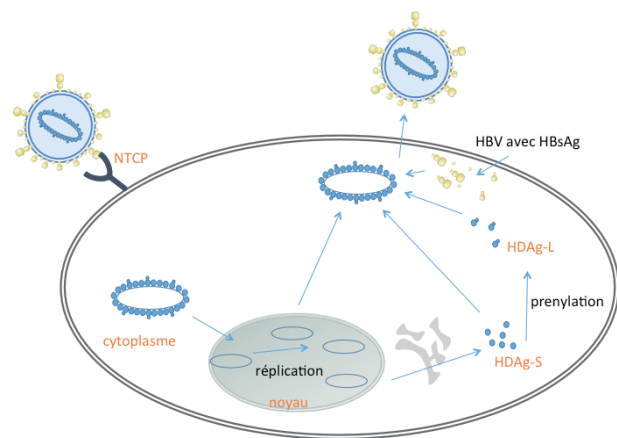


(Adaptée de réf.24).

<sup>a</sup> Service de médecine interne générale, <sup>b</sup> Service de gastroentérologie et hépatologie, HUG, 1211 Genève 14  
stefano.guglielmi@hcuge.ch | jean-louis.frossard@hcuge.ch  
francesco.negro@hcuge.ch

**FIG 2** Cycle de vie du virus de l'hépatite D

NTCP: Na/taurocholate cotransporter polypeptide; HDAG-L: protéine du virus VHD grande; HDAG-S: protéine du VHD petite; HBsAg: protéine de surface du VHB.



(Adaptée de réf.2).

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Selon les données de l'Organisation mondiale de la santé, environ 250 millions de personnes ont une infection chronique à VHB. Dans le monde entier, 30% des cirrhoses et à peu près 53% des carcinomes hépatocellulaires sont attribués à l'hépatite B chronique.<sup>5</sup> L'infection chronique par le VHB est la cause la plus fréquente du carcinome hépatocellulaire au niveau mondial. Or, environ 15-20 millions (environ 5%) des patients porteurs du VHB sont coinfectés par le VHD dans le monde.<sup>6</sup>

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.<sup>7</sup> La vaste majorité des patients actuellement suivis auprès des centres spécialisés sont donc issus de l'immigration des pays à endémicité forte à modérée.

## HISTOIRE NATURELLE

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 monoinfection 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.<sup>6,8</sup> Les patients atteints d'une cirrhose sur VHD sont 10 ans plus jeunes que ceux avec une cirrhose sur monoinfection par VHB.<sup>3</sup> 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.

## DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'infection par le VHD est d'abord établi sur la base de la présence des anticorps totaux dirigés contre la protéine HDAG (anti-HD). L'infection est confirmée par la détection dans le sérum de l'ARN du VHD. On peut aussi colorer l'HDAG par immunohistochimie dans le foie, mais ce test est peu sensible. Tout patient avec un HBsAg circulant devrait être dépisté pour le VHD au moyen d'une recherche sérologique d'anticorps anti-HD.<sup>9</sup> En cas d'hépatite delta confirmée une biopsie hépatique est recommandée afin de déterminer le stade de la fibrose.

## THÉRAPIE

Le VHD n'ayant pas d'enzyme propre, il utilise la machinerie cellulaire de l'hôte pour sa réplication, et ceci complique la recherche d'une cible spécifique pouvant agir uniquement sur la réplication du virus sans être toxique pour l'organisme.

Le but du traitement est de supprimer la réplication du VHD, en traitant directement le virus ou bien en attaquant le VHB. Une des cibles communément acceptées est une virémie VHD indétectable dans le sérum recherchée par PCR, 24 semaines (6 mois) après la fin du traitement, car ceci correspond à une réponse virologique soutenue (RVS).

Plusieurs problèmes font obstacles au succès. Premièrement, l'évidence est insuffisante, car peu d'études ont été réalisées avec un nombre limité de patients: on estime que le nombre total de patients inclus dans les essais clinique se chiffre autour de 1000 environ. Deuxièmement, les différences entre régimes de traitement utilisés rendent la mise en commun des résultats difficile. Troisièmement, la mesure de la virémie du VHD n'a pas été standardisée jusqu'à récemment: les données des différentes études, notamment pour ce qui concerne la dynamique de la virémie pendant traitement, sont difficilement comparables. Finalement, la RVS n'est pas si stable dans la durée qu'on le pensait. Une étude a suivi des patients traités avec l'interféron- $\alpha$  pégylé: 9 patients sur 16, qui avaient obtenu une RVS, ont présenté à nouveau une rechute tardive de la réplication virale VHD sur un suivi de 5 ans.<sup>10</sup> La surveillance à long terme est donc nécessaire après la fin du traitement, même en cas de RVS. De ce fait, la cible la plus fiable pour garantir l'éradication du VHD dans le long terme serait la négativation de l'HBsAg, mais ceci demeure un événement très rare avec les médicaments dont on dispose actuellement.

Les antiviraux ayant comme but l'inhibition de la synthèse de l'ADN du VHB, tels que les analogues nucléos(t)idiques couramment utilisés (entécavir et ténofovir) n'ont pas d'effet sur le VHD.<sup>11</sup>

## INTERFÉRON- $\alpha$ CLASSIQUE

L'interféron- $\alpha$  classique a été le traitement du VHD pendant plusieurs années. Une méta-analyse datant de 2011 regroupant 6 essais cliniques randomisés, pour un nombre total de 201 patients, a montré des résultats médiocres (tableau 1). En effet, la virémie du VHD est détectable 6 mois après la fin du traitement chez 82,6% des patients traités par rapport à 94,8% des

témoins non traités: le taux de RVS après traitement par interféron- $\alpha$  classique est donc de 17%. En plus, cette méta-analyse n'a pas montré d'amélioration histologique significative dans le groupe de patients traités.<sup>11,12</sup> Non seulement les résultats du traitement sont peu satisfaisants, mais ceci est également associé à des effets secondaires sévères tels que la neutropénie, l'anémie, l'asthénie et la dépression.<sup>13</sup>

## TRAITEMENT ACTUEL DU VHD: INTERFÉRON- $\alpha$ PÉGYLÉ

Ce traitement semble donner de meilleurs résultats que l'interféron classique. Le taux de RVS après traitement par interféron- $\alpha$  pégylé est d'environ 25%.<sup>11</sup> Le **tableau 1** rassemble plusieurs études qui ont permis d'arriver à cette conclusion.

**TABLEAU 1** Traitements actuels de l'hépatite D

Peg-IFN $\alpha$ -2a: interféron- $\alpha$ -2a pégylé; Peg-IFN $\alpha$ -2b: interféron- $\alpha$ -2b pégylé; RVS: réponse virologique soutenue; RBV: ribavirine.

Molécules	Modalité de traitement	n	RVS	Références
Interféron- $\alpha$	Hétérogène: Durée entre 3 et 12 mois Dose: entre 3 et 18 Mio d'unités 3 x/semaine	201	17%	Abbas et coll. (méta-analyse) (2011) <sup>12</sup>
Interféron- $\alpha$ pégylé -2a ou -2b	Peg-IFN $\alpha$ -2b 1,5 $\mu$ g/kg/semaine pendant 18 mois	16	25%	Niro et coll. (2006) <sup>17</sup>
	Peg-IFN $\alpha$ -2b 1,5 $\mu$ g/kg/semaine pendant 18 mois + RBV 1-1,2 g/jour pendant 12 mois	22	18%	Niro et coll. (2006) <sup>17</sup>
	Peg-IFN $\alpha$ -2b 1,5 $\mu$ g/kg/semaine pendant 12 mois	14	43%	Castelnau et coll. (2006) <sup>18</sup>
	Peg-IFN $\alpha$ -2b 1,5 $\mu$ g/kg/semaine pendant 12 mois	12	17%	Erhardt et coll. (2006) <sup>19</sup>
	Peg-IFN $\alpha$ -2a 180 $\mu$ g/semaine pendant 12 mois	29	26%	Wedemeyer et coll. (2011) <sup>20</sup>
	Peg-IFN $\alpha$ -2a 180 $\mu$ g/semaine pendant 12 mois + adéfovir 10 mg/jour pendant 12 mois	31	31%	Wedemeyer et coll. (2011) <sup>20</sup>
	Peg-IFN $\alpha$ -2b 1,5 $\mu$ g/kg/semaine pendant 12 mois	48	25%	Gheorghe et coll. (2011) <sup>21</sup>
	Peg-IFN $\alpha$ -2b 1,5 $\mu$ g/kg/semaine pendant 12 mois	277	25%	Samiullah et coll. (2012) <sup>22</sup>
	Peg-IFN $\alpha$ -2a 180 $\mu$ g/semaine pendant 12 mois ou Peg-IFN $\alpha$ -2b 1,5 $\mu$ g/kg/semaine pendant 12 mois	104	23%	Abbas et coll. (2014) <sup>23</sup>

**TABLEAU 2** Traitements futurs potentiels

NTCP: Na/taurocholate cotransporter polypeptide; HDAG-L: grande protéine du VHD; HBsAg: protéine de surface du VHB.

Molécules	Mécanismes d'action	Références
Lonafarnib	Inhibition de la prénylation du HDAG-L	Koh et coll. (2015) <sup>14</sup>
Myrcludex-B	Entrave du lien entre l'AgSHB et le NTCP, bloquant l'entrée du virus dans l'hépatocyte	Bogomolov et coll. (2016) <sup>15</sup>
REP2139	Inhibition de l'assemblage de l'HBsAg	Bazinet et coll. (2015) <sup>16</sup>

Les facteurs prédictifs d'une réponse favorable au traitement avec l'interféron- $\alpha$  pégylé sont l'absence de cirrhose, une virémie VHD < 2,2 x 10<sup>7</sup> copies/ml et un taux faible d'HBsAg. Pendant la thérapie, l'absence de baisse de la virémie à 6 mois prédit l'échec, alors qu'une virémie indétectable est un bon prédicteur de RVS. A ce jour, cependant, il n'y a pas de ligne directrice claire pour l'arrêt de l'interféron- $\alpha$  pégylé en cours de traitement.

## NOUVEAUX TRAITEMENTS POTENTIELS EN COURS DE DÉVELOPPEMENT (tableau 2)

Le lonafarnib 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-L en 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.<sup>14</sup>

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 cotransporter polypeptide, NTCP) nécessaire à l'entrée dans l'hépatocyte.

Les résultats d'un essai clinique avec le Myrcludex-B associé ou non à l'interféron- $\alpha$  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.<sup>15</sup>

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- $\alpha$  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.<sup>16</sup>

## CONCLUSION

L'hépatite D chronique est une pathologie hépatique grave et répandue pour laquelle les traitements actuels sont peu satisfaisants. Des nouvelles pistes sont explorées avec des résultats préliminaires intéressants: cependant, il sera primordial que les nouveaux traitements ne visent pas seulement à une disparition de l'ARN du VHD du sérum, qui pourrait se révé-

ler temporaire en cas de suivi sur le long terme, mais aussi à l'éradication du VHB, avec disparition de l'HBsAg et séroconversion à anti-HBs. Des traitements combinés, utilisant un des nouveaux médicaments associés à l'interféron- $\alpha$  pégylé, semblent très prometteurs, même si les données disponibles doivent être considérées comme étant préliminaires et donc nécessitant une confirmation à large échelle.

**Remerciements:** Les auteurs remercient le Dr Sophie Clément pour son aide à la création des figures.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

#### IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'hépatite delta est une forme sévère d'hépatite virale avec un taux de complications (cirrhose, carcinome hépatocellulaire) élevé
- Tout patient avec une hépatite B active devrait être dépister pour l'hépatite delta
- Le dépistage se fait avec les sérologies d'anticorps antiviral de l'hépatite D (anti-VHD)
- Le traitement actuel par interféron- $\alpha$  pégylé ne conduit à une absence de répllication virale à 6 mois que dans environ un quart des cas, avec par la suite des rechutes fréquentes

- 1 Casey JL, Bergmann KF, Brown TL, et al. Structural requirements for RNA editing in hepatitis delta virus: Evidence for a uridine-to-cytidine editing mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89: 7149-53.
- 2 Abbas Z, Afzal R. Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: A review. *World J Hepatol* 2013;5:666-75.
- 3 \*\* Rizzetto M. The adventure of delta. *Liver Int* 2016;36:135-40.
- 4 \* Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: An update. *Liver Int* 2011;31:7-21.
- 5 Brahmania M, Feld J, Arif A, et al. New therapeutic agents for chronic hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2016;16:e10-21.
- 6 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 hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;136:1629-38.
- 7 Rizzetto M, Ciancio A. Epidemiology of hepatitis D. *Semin Liver Dis* 2012;32: 211-9.
- 8 Fattovich G, Giustina G, Christensen E, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut* 2000; 46:420-6.
- 9 Moradpour D, Negro F. Hépatite D : oubliée mais pas disparue. *Rev Med Suisse* 2010;6:1656-9.
- 10 Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2014;60:87-97.
- 11 Abbas Z, Abbas M. Management of hepatitis delta: Need for novel therapeutic options. *World J Gastroenterol* 2015; 21:9461-5.
- 12 \*Abbas Z, Khan MA, Salih M, et al. Interferon alpha for chronic hepatitis D (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD006002.
- 13 Gaudin J-L, Faure P, Godinot H, et al. The French experience of treatment of chronic type D hepatitis with a 12-month course of interferon alpha-2B. Results of a randomized controlled trial. *Liver* 2008; 15:45-52.
- 14 Koh C, Canini L, Dahari H, 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.
- 15 Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B – first results of a Phase Ib/IIa study. *J Hepatol* Published Online First: 27 April 2016.
- 16 Bazinet M, Pantea V, Ceboatarescu 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.
- 17 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.
- 18 Castelnaud 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.
- 19 Erhardt A, Gerlich W, Starke C, et al. Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha2b. *Liver Int* 2006;26:805-10.
- 20 Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011;364:322-31.
- 21 Gheorghe L, Iacob S, Simionov I, et al. Weight-based dosing regimen of peg-interferon  $\alpha$ -2b for chronic hepatitis delta: A multicenter Romanian trial. *J Gastrointest Liver Dis* 2011;20:377-82.
- 22 Samiullah S, Bikharam D, Nasreen. Treatment of chronic hepatitis delta virus with peg-interferon and factors that predict sustained viral response. *World J Gastroenterol* 2012;18:5793-8.
- 23 Abbas Z, Memon MS, Mithani H, et al. Treatment of chronic hepatitis D patients with pegylated interferon: A real-world experience. *Antivir Ther* 2014;19:463-8.
- 24 Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011; 378:73-85.

\*à lire  
\*\* à lire absolument