

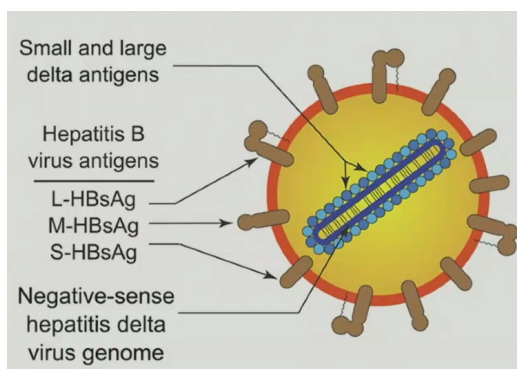
Nouveautés autour de l'hépatite Delta

Pr F. Negro

L'hépatite delta est découverte en 1977 par Mario Rizzetto à Turin. Son génome à ARN est très hétérogène et défectueux: l'infection demande une infection préalable de la cellule par l'hépatite B, car il lui emprunte l'enveloppe.

Il affecte ~5% des personnes HBV+ et accélère la progression vers la cirrhose et le cancer du foie. Le traitement par interféron pégylé reste insuffisant, et les antiviraux épars.

La bonne nouvelle, c'est que le vaccin contre HBV protège aussi contre HDV.



Structure

On trouve un petit génome circulaire au centre.

Une seule protéine est codée par HDV, en deux isoformes structurales.

L'enveloppe est formée des protéines empruntées à HBV.

Le dépistage à la recherche d'anticorps anti-HD fonctionne bien (ELISA), néanmoins, l'infection doit être confirmée par PCR, tout en sachant que ~40% des personnes auront déjà éliminé le virus circulant.

L'hépatite B doit être testée, en sachant que le profil ressemblerait alors à un cas de porteur inactif, avec un taux viral diminué et un HBeAg absent, dû à l'interférence de delta.

Tester les IgM anti-HBc permet de différencier une co-infection aiguë d'une surinfection sur un HBV chronique.

Epidémiologie

En Suisse, des séries de cohortes font l'état de 5-7% de personnes HBV+ qui sont aussi anti-HD positives. L'auteur estime qu'environ 2 '000 personnes sont actuellement infectées par HDV.

L'hépatite delta est sous-diagnostiquée. Le dépistage est recommandé pour toute personne HBV+ et, aux USA, seulement chez les personnes à risques, ce qui a résulté en un dépistage insuffisant.

Cela est rapporté dans une cohorte de 25'000 militaires HBV+, dont seuls 8% sont dépistés pour HDV.

Le JHEP reports publie une étude en faveur du dépistage systématique lors de HBsAg+, et l'orateur note que 60% des personnes testées n'ont pas de facteur de risque connu!

Souvent, à la consultation en hépatologie, le patient arrive testé pour tous les antigènes de l'hépatite B, mais pas pour l'anti-HD! L'orateur nous enjoint de ne pas l'oublier.

Progression

L'hépatite D virale chronique est connue pour accélérer la progression de la maladie hépatique, en particulier vers le cancer hépatocellulaire.

[Alfaite et al](#) démontrent dans une méta-analyse (n=98'000) que le risque de cancer est multiplié par 3, et ce, indépendamment de la présence d'une cirrhose.

Traitement

Une hypothèse logique serait d'inhiber le virus B pour contrer le virus D, mais cela ne semble pas fonctionner.

Trois études sur des patients triplements positifs HIV, HBV et HDV, montrent que, sous antirétroviraux (tenofovir) il y a parfois une disparition de l'ARN viral. Cependant, cela est plutôt dû à la reconstitution immunitaire du patient.

C'est confirmé par une [étude italienne](#) sur des patients HBV et HDV+ (n=49), qui montre que, malgré une inhibition virale B correcte, les issues cliniques liées au VHD ne sont pas modifiées et le risque de cancer, de décès et de décompensation restent élevés.

Il n'y a pas de traitement standardisé pour HDV. L'interféron alpha pégylé est utilisé jusqu'à présent et remboursé sous le schéma de traitement de l'hépatite B, avec 48 semaines par cycle.

Certains auteurs font de nombreux cycles jusqu'à atteindre la guérison..

Évaluer l'efficacité du traitement

C'est un débat en cours, avec des guidelines européennes attendues pour la fin de l'année.

La perte de l'antigène de surface HBsAg est une chimère quasi-inexistante. [Une méta-analyse](#) qui rassemble 13 études sur 475 patients traités par IFN pégylé, montre un résultat proche de 0.

L'absence de détection d'ARN viral D 6 mois après l'arrêt du traitement est un principe tiré du traitement de l'hépatite C. La disparition du virus est atteinte chez 30% des patients sous IFN pégylé, avec parfois quelques réapparitions mais cela reste lié à un meilleur pronostic.

- Baisse de la charge virale D de 2 logs: emprunté d'études sur l'IFN
- Réponse combinée virologique et biochimique: optimal

Perspectives de traitement

La seule activité enzymatique de VHD est effectuée par un ARN, le ribozyme, qui sert à cliver le brin d'ARN produit en diverses parties. Il s'auto-clive.

Bien qu'il existe des molécules visant le ribozyme in vitro, il n'y a pas de développement en ce moment.

Il y a d'autres médicaments, mais ceux-ci ne ciblent pas le virus directement, seulement les processus du corps humain essentiels au développement du virus.

Le Lonafarnib empêche la farnésylation de HDAg, qui permet normalement son insertion dans l'enveloppe, en rendant HDAg partiellement lipophile.

Les REP-2139 sont des polymères d'acides nucléiques qui bloquent l'assemblage et le relargage de HBsAg à 99.99% (en combinaison avec IFN). Cela diminue leur disponibilité pour l'assemblage de HDV.

Ce médicament n'est pas disponible en Suisse, mais il y a des options compassionnelles en négociant directement avec le producteur.

L'étude de phase 2 montre que 4/11 patients ont une diminution durable de l'antigène de surface. C'est prometteur.

Le Bulévertide agit contre HBV et HDV, en empêchant la connexion de la protéine de surface au récepteur NTCP des cellules hépatiques.

Il n'est pas approuvé en Suisse mais approuvé par l'[EMA](#) au niveau compassionnel dès une cirrhose Child A6 (contacter Gilead).

Combiné au TNF, le bulévertide donne de très bon résultats. l'étude de phase deux montre que la combinaison permet la disparition virale chez 50% des patients avec 2mg/jour de bulévertide par injection sous-cutanée.

De façon paradoxale, une dose plus élevée et combinée avec de l'IFN est bien moins efficace.

En traitement seul, c'est 33% des patients qui gardent la clairance virale à 6 mois.

L'étude de phase 3 [MYR302](#) en monothérapie pendant 48 semaines montre un abaissement de >2 logs d'ARN viral et une amélioration des enzymes hépatiques.

Malheureusement, en monothérapie, les résultats ne sont pas maintenus après l'arrêt du traitement. L'EMA recommande de traiter sur une longue durée.

Le professeur Negro reste à disposition jusqu'au 1er octobre, où il partira à la retraite.

A retenir

- Si HBsAg est présent, penser aux anticorps anti-HDV
- L'hépatite D est une maladie chronique grave, avec un risque de carcinome hépatocellulaire 2 à 3x celui d'une mono-infection par VHB
- Le traitement est loin d'être optimal
- De nouvelles molécules voient le jour, deux sont disponibles en Suisse via un programme compassionnel.

Q: La plupart des infections proviennent-elles de personnes migrantes?

Le meilleur moyen d'éviter HDV c'est d'être vacciné contre HBV, surtout dans un pays à haute endémicité.

L'orateur a observé de nombreux patients infectés en provenance d'Asie centrale - Mongolie, Afghanistan - des jeunes, 30 ans et cirrhotiques...



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch