

Les hépatites dues au virus D

Cet article traite des aspects cliniques, histologiques et épidémiologiques de l'hépatite D. Celle-ci est due à l'infection par l'agent δ (ou virus D). Elle ne peut survenir que chez un patient infecté préalablement ou simultanément par le virus de l'hépatite B. Dans les deux cas, l'infection par le virus D paraît aggraver l'hépatite B.

Jacques Bernuau

Médecin de l'hôpital Beaujon.

Le virus de l'hépatite D (VHD), initialement dénommé agent δ , est un virus défectueux dont l'expression requiert l'assistance obligatoire du virus de l'hépatite B (VHB) et, singulièrement, la présence de l'antigène de surface de ce virus (AgHBs). L'évolution d'une infection par le VHD est donc inéluctablement liée à celle d'une infection simultanée par le VHB. Moins de dix ans après sa découverte par Rizzetto [1], le VHD est maintenant reconnu comme une cause fréquente de lésions hépatiques, aiguës ou chroniques, de l'homme. La mise au point de méthodes sensibles de détection des marqueurs du VHD a permis l'étude de l'infection expérimentale de certains animaux, le diagnostic et

la compréhension des lésions hépatiques humaines et la connaissance de l'épidémiologie du virus.

Les marqueurs du virus D

L'antigène δ , seul antigène du VHD identifié à ce jour, peut être détecté dans le foie, par immunofluorescence [1] ou par des techniques immunoenzymatiques, et dans le sérum par radioimmunologie [2] ou enzymoimmunologie. Dans le foie, il siège principalement dans le noyau des hépatocytes infectés par le VHD (*fig. 1*), plus rarement dans leur cytoplasme. Les anticorps anti- δ sériques peuvent être détectés par radioimmunologie [2] et par une technique immunoenzymatique de sensibilité supérieure à celle du

ADRESSE

J. Bernuau : Unité de Recherches de Physiopathologie Hépatique, Inserm U 24, hôpital Beaujon, 92118 Clichy Cedex.

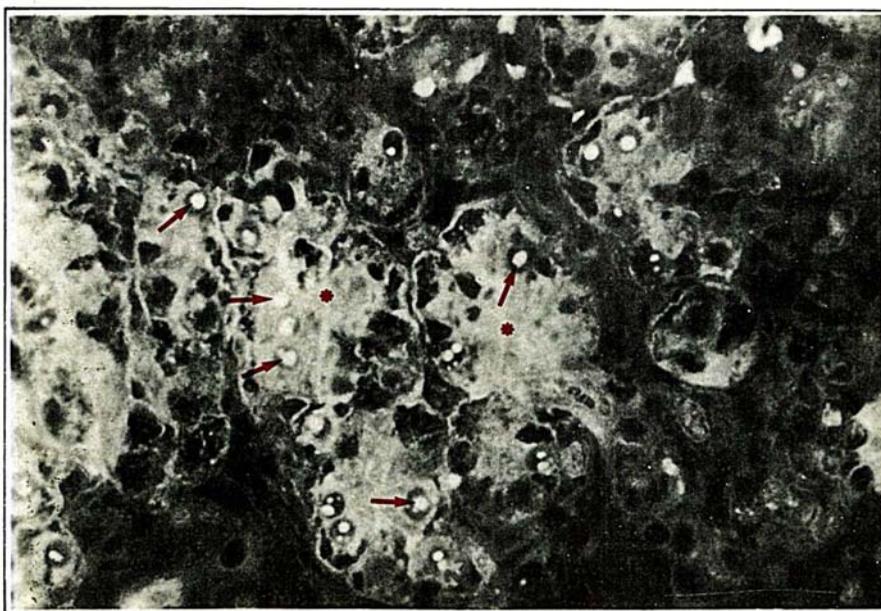


Figure 1. Examen histologique et en immunofluorescence directe du foie au cours d'une hépatite aiguë D. Un anti-sérum anti- δ humain (fourni aimablement par le docteur Rizzetto) a été appliqué au fragment hépatique. Noter la fluorescence brillante des noyaux hépatocytaires (flèches) indiquant la présence de l'antigène δ . La fluorescence cytoplasmique (*) n'est pas spécifique et correspond à des lipofuscines. Cliché du docteur Claude Degott.

RÉFÉRENCES

1. Rizzetto M, Canese MG, Arico S *et al.* Immunofluorescence detection of a new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977; 18 : 997-1003.
2. Rizzetto M, Shih JW-K, Gerin JL. The hepatitis B virus-associated delta antigen (δ): isolation from liver, development of solid phase radioimmunoassays for delta and anti-delta and partial characterization of delta. *J Immunol* 1980; 125 : 318-24.
3. Shattock AG, Morgan BM. Sensitive enzyme immunoassay for the detection of delta antigen and anti-delta, using serum as the delta antigen source. *J Med Virol* 1984; 13 : 73-82.
4. Smedile A, Lavarini C, Crivelli O, Raimondo G, Fassone M, Rizzetto M. Radioimmunoassay detection of IgM antibodies to the HBV-associated delta (δ) antigen: clinical significance in δ detection. *J Med Virol* 1982; 9 : 131-8.
5. Bréchet C. L'agent delta : biologie et pathobiologie. *Médecine-Sciences* 1985; 1 : 66-8.
6. Rizzetto M, Canese MG, Gerin JL, London WT, Sly DL, Purcell RH. Transmission of the hepatitis B virus-associated delta antigen to chimpanzees. *J. Infect Dis* 1980; 141 : 590-602.
7. Purcell RH, Gerin JL, Rizzetto M, Ponzetto, Bonino F, London WT. Experimental transmission of the delta agent to chimpanzees. In: Verme G, Bonino F, Rizzetto M, eds. *Viral hepatitis and delta infection*. New York: Alan R Liss, 1983 : 79-89.
8. Rizzetto M, Shih JWK, Gocke DJ, Purcell RH, Verme G, Gerin JL. Incidence and significance of antibodies to delta antigen in hepatitis B virus infection. *Lancet* 1979; 2 : 986-90.
9. Smedile A, Saracco G, Caredda F *et al.* Epidemiological and clinical features of fulminant delta hepatitis. In: Verme G, Bonino F, Rizzetto M, eds. *Viral hepatitis and delta infection*. New York: Alan R Liss, 1983 : 237-43.
10. Raimondo G, Smedile A, Gallo L, Balbo A, Ponzetto A, Rizzetto M. Multicentre study of prevalence of HBV-associated delta infection and liver disease in drug-addicts. *Lancet* 1982; 1 : 249-51.
11. Govindarajan S, Valinluck B. Serological study of acute B hepatitis with "relapse". *Hepatology* 1984; 4 : 1050 (résumé).
12. Smedile A, Dentico P, Zanetti A *et al.* Infection with the delta (δ) agent in chronic HBsAg carriers. *Gastroenterology* 1981; 81 : 992-7.
13. Moestrup T, Hansson BG, Widell A, Nordenfelt E. Clinical aspects of delta infection. *Br Med J* 1983; 286, 87-90.
14. Govindarajan S, Chin KP, Redeker AG, Peters RL. Fulminant B viral hepatitis: role of delta agent. *Gastroenterology* 1984; 86 : 1417-20.
15. Smedile A, Farci P, Verme G *et al.* Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* 1982; 2 : 945-7.
16. Shattock AG, Fielding JF. Exacerbation of chronic liver disease due to hepatitis B surface antigen after delta infection. *Br Med J* 1983; 286 : 1279-80.

test radioimmunologique [3]. Un test radioimmunologique spécifique des anticorps anti- δ de type IgM a été développé [4].

Le génome du VHD est un acide ribonucléique (ARN) de petite taille [5]. Dans le sérum de sujets (ou d'animaux) infectés par le VHD, l'ARN du virus et l'antigène δ sont toujours inclus à l'intérieur de particules portant, en surface, une spécificité antigénique HBs [5]. Cette constitution hybride de la particule virale du VHD atteste de la symbiose obligatoire entre VHB et VHD et explique que toute infection par le VHD ne puisse se développer que chez des sujets ayant une antigénémie HBs. Celle-ci survient au cours des infections, aiguës ou chroniques, par le VHB. Le critère diagnostique d'infection aiguë par le VHB est la détection de l'anticorps de type IgM vis-à-vis de l'antigène de la nucléocapside (« core ») du VHB (IgM anti-HBc). La guérison de cette infection aiguë est marquée par la disparition, parfois très précoce, de l'AgHBs sérique et l'apparition détectable de l'anticorps anti-HBs. En l'absence d'IgM anti-HBc détectable, l'antigénémie HBs témoigne d'une infection chronique par le VHB; celle-ci peut coexister avec une hépatite chronique, persistante ou active, avec une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire. L'antigène soluble de la nucléocapside du VHB (AgHBe) est souvent détecté dans le sérum des patients ayant une hépatite chronique active et une multiplication virale. L'anticorps anti-HBe est souvent détecté dans le sérum des patients n'ayant pas (ou plus) d'hépatite chronique active et de multiplication virale. Seul l'acide désoxyribonucléique (ADN) du VHB est un marqueur fidèle de la réplication du virus. L'expression intrahépatique de l'antigène δ est constamment associée à des lésions, aiguës ou chroniques, du foie.

Co-infection

Dans le cas d'une co-infection par le VHD au cours d'une infection aiguë par le VHB, les marqueurs sériques δ coexistent avec l'IgM anti-HBc (fig. 2). Chez le chimpanzé, l'infection par le VHD peut être transmise

par l'inoculation simultanée des deux virus ou par inoculation retardée du VHD lors de la phase d'antigénémie HBs de l'infection aiguë par le VHB [6]. La synthèse hépatique d'antigène δ est toujours précédée de l'antigénémie HBs, et précède elle-même une antigénémie δ proportionnelle à la synthèse hépatique [6] et ne durant que quelques jours. Elle est suivie par l'apparition, souvent transitoire, d'anticorps sériques anti- δ , de titre généralement faible, tandis que l'antigène δ est encore détectable dans le foie [6]. La co-infection aiguë par le VHB et le VHD peut entraîner un épisode unique d'hépatite correspondant à l'expression simultanée des deux virus, ou un double épisode d'hépatite correspondant à l'expression successive de chacun d'eux [7]. Chez certains animaux, l'infection aiguë par le VHD se réduit à une synthèse hépatique d'antigène δ sans qu'une antigénémie, ni les anticorps anti- δ soient détectés dans le sérum [6].

Chez l'homme aussi, la pathogénicité du VHD est dépendante du degré de réplication du VHB. Quand l'infection aiguë par le VHB est limitée, l'hépatite aiguë qui en résulte est bénigne et l'antigénémie HBs relativement brève. Dans cette éventualité, l'antigénémie δ et les anticorps anti- δ ne sont détectés, par radioimmunologie, que dans moins de 5 % des cas [8, 9]. L'apparition d'IgM anti- δ est souvent seule détectable car elle n'est pas suivie (peut-être du fait de la brièveté de l'antigénémie δ) de l'apparition d'IgG anti- δ [4]. Dans de rares cas, un anticorps anti- δ associé à un anticorps anti-HBs est détecté en l'absence d'AgHBs, témoignant rétrospectivement d'une co-infection récente et guérie par les deux virus [10]. Le plus souvent, la co-infection par le VHD d'une hépatite aiguë bénigne due au VHB est cliniquement inapparente, mais quand la maladie clinique et l'élévation des aminotransférases sériques sont biphasiques, ce rebond est très suggestif de la co-infection par le VHD [11]. La co-infection par le VHD d'une infection aiguë par le VHB n'augmente pas le risque d'infection chronique par le VHB [12, 13] et ne comporte qu'un risque fai-

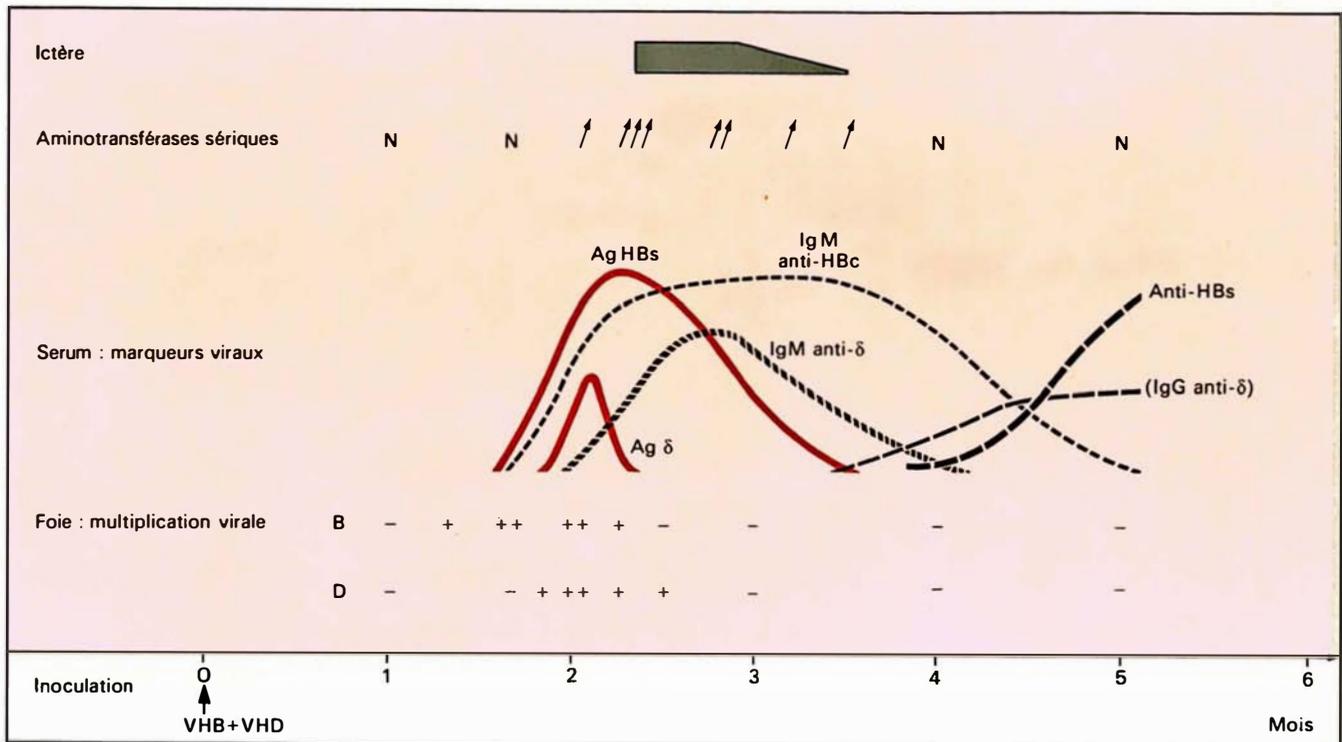


Figure 2. Hépatite aiguë commune avec co-infection par le virus de l'hépatite D (VHD) et par le virus de l'hépatite B (VHB). Dans le foie, la multiplication du VHB précède celle du VHD. Dans le sérum, l'antigénémie HBs précède une brève antigénémie δ. Dans les premières semaines de l'ictère, l'IgM anti-HBc et l'IgM anti-δ sont présentes simultanément. Ultérieurement, la détection de l'anticorps anti-HBs succède à la disparition de l'antigène HBs et indique l'immunisation vis-à-vis du VHB. La détection de l'IgG anti-δ est inconstante.

Légende. - : absent; + : présent; N : normal; ↑ : augmenté.

ble d'hépatite chronique due au VHD [12].

L'infection aiguë par le VHB entraîne parfois, chez l'homme, une hépatite fulminante (HF), conséquence d'une nécrose étendue du foie. Dans cette éventualité, une antigénémie δ est détectée, par radioimmunologie, dans 0 à 40% des cas [9, 14]; dans 50% des cas, la détection radioimmunologique de l'anticorps anti-δ total (IgM + IgG) est négative alors même que celle de l'IgM anti-δ est positive [14, 15]. L'AgHBe est détecté chez 40% environ des malades ayant une HF associée à des marqueurs sériques δ [9]. L'effet aggravant d'une co-infection par le VHD sur l'évolution de l'infection aiguë par le VHB a été proposé par certains auteurs pour expliquer la plus grande prévalence des marqueurs sériques δ au cours des HF par rapport aux hépatites aiguës bénignes dues au VHB [14,

15]. Cette interprétation, contestée par d'autres auteurs [16, 17], n'explique pas pourquoi le taux de survie des malades atteints d'HF tend à être plus élevé quand existe une co-infection par le VHD qu'en son absence [9, 14].

Surinfection

Dans le cas d'une surinfection par le VHD au cours d'une infection chronique par le VHB, les marqueurs sériques δ ne sont pas associés à l'IgM anti-HBc. De plus, du fait d'une quantité abondante et immédiatement disponible d'AgHBs, une synthèse intrahépatocytaire massive d'antigène δ survient rapidement [18]. Chez le chimpanzé porteur chronique asymptomatique de l'AgHBs, cette synthèse hépatique est constamment associée à une antigénémie δ durant deux à trois semaines, à une hépatite et à une

diminution de l'antigénémie HBs et de l'antigène HBc dans le foie [6]. La répétition de l'administration d'antigène δ au chimpanzé ayant déjà une surinfection par le VHD accroît la sévérité des lésions hépatiques [19]. Cette séquence démontre à la fois le rôle pathogène du VHD et son influence inhibitrice sur la multiplication du VHB [6]. Le développement d'une infection chronique par le VHD n'a jamais été observé chez le chimpanzé bien que la synthèse hépatique d'antigène δ puisse se prolonger pendant six mois [7]. Chez les sujets porteurs chroniques du VHB, la surinfection par le VHD entraîne toujours une aggravation des lésions hépatiques. Cette surinfection est souvent responsable d'une hépatite aiguë commune, parfois biphasique [13], d'évolution favorable [12, 13], au début de laquelle une diminution du titre de l'antigène HBs sérique

RÉFÉRENCES

17. Papaevangelou G, Tassopoulos N, Roumliotou-Karayannis A. Delta infection with hepatitis B. *Lancet* 1983; 2 : 917.
18. Hoyer B, Bonino F, Ponzetto A. Properties of delta-associated ribonucleic acid. In: Verme G, Bonino F, Rizzetto M, eds. *Viral hepatitis and delta infection*. New York: Alan R Liss, 1983 : 91-7.
19. Gerin JL, Ponzetto A, London WT, Sly DL, Purcell RH. Serial passage of the delta agent (δ) in chimpanzees. *Fed Proc* 1982; 41 : 445 (résumé).
20. Carreda F, D'Arminio Monforte A, Rossi E *et al.* Prospective study of epidemic delta infection in drug addicts. In: Verme G, Bonino F, Rizzetto M, eds. *Viral hepatitis and delta infection*. New York: Alan R Liss, 1983 : 245-50.
21. Rizzetto M, Verme G, Recchia S *et al.* Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of the delta antigen. An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment. *Ann Intern Med* 1983; 98 : 437-41.
22. Caporaso N, Del Vecchio-Blanco C, Servillo F *et al.* Role of delta infection in the progression to chronicity of acute HBsAg positive hepatitis. *Gastroentérol Clin Biol* 1984; 8 : 646-50.
23. Stöcklin E, Gudat F, Krey G *et al.* δ antigen in hepatitis B: immunohistology of frozen and paraffin-embedded liver biopsies and relation to HBV infection. *Hepatology* 1981; 1 : 238-42.
24. Govindarajan S, Kanel GC, Peters RL. Prevalence of delta-antibody among chronic hepatitis B virus infected patients in the Los Angeles area: its correlation with liver biopsy diagnosis. *Gastroenterology* 1983; 85 : 160-2.
25. Chen D-S, Lai M-Y, Sung J-L. δ agent infection in patients with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma—an infrequent finding in Taiwan. *Hepatology* 1984; 4 : 502-3.
26. Shattock AG, Kelly MG, Fielding J, Arthurs Y. Epidemic hepatitis B with delta-antigenemia among Dublin drug-abusers. *Ir J Med Sci* 1982; 151 : 334-8.
27. Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL. Epidemiology of HBV associated delta antigen: geographical distribution and prevalence in poly-transfused HBsAg carriers. *Lancet* 1980; 1 : 1215-8.
28. Marinucci G, Valeri L, Di Giacomo C, Morganti D. Spread of delta (δ) infection in a group of haemodialysis carriers of HBsAg. In: Verme G, Bonino F, Rizzetto M, eds. *Viral hepatitis and delta infection*. New York: Alan R Liss, 1983 : 151-4.
29. Hadler SC, De Monzon M, Ponzetto A *et al.* Delta virus infection and severe hepatitis. An epidemic in the Yucpa indians of Venezuela. *Ann Intern Med* 1984; 100 : 399-44.

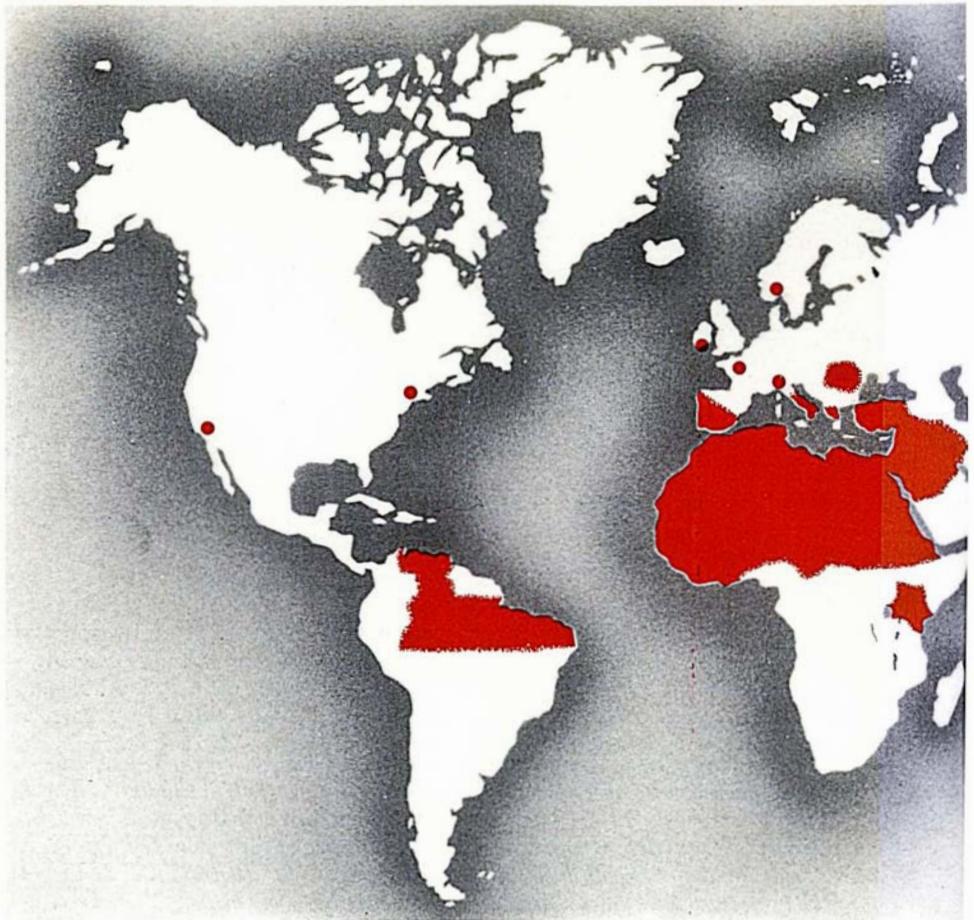


Figure 3. Distribution géographique de l'infection par le virus de l'hépatite D. La zone de plus forte endémie connue est l'Italie du Sud. La prévalence de l'infection est élevée dans les autres pays du pourtour méditerranéen, en Roumanie, en Afrique et au Moyen-Orient, ainsi que dans le bassin de l'Amazonie (zones colorées). La prévalence de l'infection est également élevée dans les grandes métropoles où la toxicomanie est fréquente •

est fréquente; elle aboutit parfois à la séroconversion AgHBs/anti-HBs [13]. Parfois, la surinfection par le VHD provoque une HF [9, 14] au cours de laquelle (a) la détection radioimmunologique de l'antigène δ est habituellement négative [9, 14], (b) la détection radioimmunologique d'un anticorps anti- δ (la seule IgM anti- δ dans 50 % des cas) est, en règle, positive [14, 15], et (c) l'AgHBe sérique est détecté dans 25 % des cas et l'anti-HBe dans 75 % des cas [9, 13]. Les surinfections par le VHD représentent de 20 à 50 % des HF avec marqueurs sériques δ [9, 14, 15]. Le développement d'une hépatite chronique due au VHD est probablement l'évolution la plus fréquente de la surinfection par ce virus des porteurs chroniques du

VHB. Le risque en paraît accru quand la surinfection survient après la séroconversion AgHBe/anti-HBe [20]: l'anti-HBe est détecté dans 80 % des cas [21], mais l'AgHBe reste longtemps détectable chez certains malades [22]. L'antigène δ intrahépatique est détectable chez 90 % des malades atteints d'hépatite chronique due au VHD [21]; une antigénémie δ n'est habituellement pas détectable, mais des anticorps anti- δ sont présents, souvent à un titre élevé [8]. La multiplication du VHB est souvent réduite ou absente, expliquant que l'AgHBe ne soit pas détectable dans les hépatocytes [21]; toutefois, la persistance de la multiplication du VHB peut être observée [23], même en présence d'anti-HBe dans le sérum. Plusieurs constatations histologi-



ques suggèrent que le VHD est, à l'opposé du VHB, directement cytopathogène pour les hépatocytes. Des lésions dégénératives existent dans un certain nombre d'hépatocytes autour des espaces portes et au niveau de formations nodulaires [21] : ces hépatocytes morphologiquement lésés n'expriment généralement pas l'antigène δ tandis que les hépatocytes exprimant cet antigène n'ont pas d'altérations cytoplasmiques [21]. Enfin, aucune cellule inflammatoire n'est observée autour des hépatocytes lésés [21]. Chez certains malades, souvent héroïnomanes, des lésions hépatiques sévères, à la fois nécrotiques et inflammatoires, suggèrent l'association de l'effet pathogène des 2 virus [21]. L'hépatite chronique due au VHD est souvent inaugurée par un épisode clinique d'hépatite aiguë [21]; elle est remarquable par sa sévérité et la lésion hépatique est habituellement celle d'une hépatite chronique active [21, 24]; une cirrhose est présente dans les 2/3

des cas au moment du diagnostic [21]. La prévalence des marqueurs sériques du VHD est rare, inférieure à 5%, chez les malades atteints de carcinome hépatocellulaire [25].

La dépendance du VHD par rapport au VHB explique que les voies de transmission des 2 virus soient identiques. Le risque de transmission parentérale est élevé avec les dérivés du sang provenant de donneurs multiples et avec le sang des héroïnomanes [10]. L'héroïnomanie par voie parentérale est certainement le premier mode de diffusion du VHD dans le monde occidental [26]. La transmission sexuelle est le principal facteur de transmission intrafamiliale. Ainsi, les groupes à haut risque d'infection par le VHB sont-ils superposables à ceux des sujets à haut risque d'infection par le VHD : héroïnomanes, hémophiles et autres polytransfusés, partenaires sexuels des porteurs chroniques d'AgHBs. La distribution planétaire du VHD est irrégulière (fig. 3). Sa prévalence est élevée dans les pays d'Europe du Sud, l'Italie du Sud en particulier [27], d'Afrique et du Moyen-Orient. Sa prévalence est faible dans les pays d'Europe du Nord, mais aussi dans le Sud-Est asiatique bien que la prévalence de l'infection chronique par le VHB y soit élevée. Dans tous les pays, la prévalence de l'infection par le VHD est élevée parmi les populations à haut risque précédemment énumérées. Des épidémies d'infection par le VHD ont été observées chez des hémodialysés [28] et dans des populations indiennes rurales Yuca du Vénézuéla [29].

Il faut noter que les études séroépidémiologiques du VHD sont influencées par certains facteurs méthodologiques. D'une part, la prévalence de l'infection par le VHD est influencée par la prévalence des sujets atteints d'hépatopathie inclus dans les populations étudiées. D'autre part, ces études sont basées sur la détection dans le sérum de l'antigène δ et de l'anticorps anti- δ total; de ce fait, elles méconnaissent la plupart des infections aiguës bénignes par le VHD au cours desquelles ne se développe qu'une production transitoire d'IgM anti- δ ■

Summary

Hepatitis D virus (HDV) is a defective virus whose expression exhibits an absolute requirement for hepatitis B surface antigen (HBs) and is always associated with acute or chronic liver disease. Coinfection by HDV of an acute type B hepatitis may be detected by serological means; it may follow a benign or fulminant course; it is suspected clinically when the course of acute hepatitis is biphasic; it carries a low risk of chronic HDV infection. Superinfection by HDV of a chronic infection by the hepatitis B virus (HBV) results in acute hepatitis, sometimes fulminant, and carries a high risk of chronic HDV infection. Chronic liver disease due to HDV is often a severe form of active chronic hepatitis which does not respond to immunosuppressive therapy. Persons at high risk for HDV infection are those at high risk for HBV infection, especially intravenous drug abusers and their sexual contacts, and polytransfused patients. Distribution of HDV is worldwide, but predominates in the southern European countries, particularly the south of Italy, and in the Middle-East.

TIRÉS A PART

J. Bernuau : Unité de Recherches de Physiopathologie Hépatique, Inserm U 24, hôpital Beaujon, 92118 Clichy Cedex.