

## L'HÉPATITE D

La découverte de l'antigène  $\delta$ , responsable de ce que l'on tend à appeler aujourd'hui l'hépatite D [1] est l'un des progrès récents les plus importants pour notre connaissance de la virologie des hépatites. En bref, c'est en essayant, par immunofluorescence, de détecter les antigènes du virus de l'hépatite B dans le foie, que Rizzetto et ses collaborateurs, en 1977 [2] découvrirent un nouveau système antigène-anticorps distinct des systèmes précédemment identifiés pour le virus B. D'emblée, ils remarquèrent deux caractéristiques fondamentales de l'antigène  $\delta$  et de l'anticorps sérique correspondant (anti- $\delta$ ) : ils n'étaient trouvés que chez des malades atteints d'infection par le virus B et ils semblaient plus fréquents chez les patients souffrant des maladies les plus sévères.

Des travaux ultérieurs, menés conjointement en Italie et aux National Institutes of Health aux États-Unis, ont permis de caractériser l'agent  $\delta$  (ou virus D). Ses caractéristiques sont détaillées dans l'article de C. Bréchet. En bref, c'est un virus de 35-37 nanomètres, composé d'une nucléocapside comportant principalement l'antigène  $\delta$  lui-même et le génome du virus, ainsi que d'une enveloppe qui n'est autre que l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (Ag HBs). Le génome du virus D est un petit ARN qui n'a, lui-même, aucune homologie avec l'ARN de l'hôte ou l'ADN du virus B. Cette structure très particulière de l'agent  $\delta$  correspond à celle d'un virus défectueux étroitement dépendant de la présence de l'antigène HBs pour son assemblage : cette *symbiose* explique que l'agent  $\delta$  ne peut devenir infectieux que chez des personnes préalablement infectées par le virus B. Le virus ainsi constitué possède le sous-type HBs de l'hôte (et non celui du donneur) et il entre en compétition avec le virus B pour sa réplication. Par conséquent, la surinfection par l'agent  $\delta$  d'un hôte Ag HBs positif a pour conséquence une diminution des titres intra-hépatiques et circulants des antigènes du virus B (notamment de l'antigène HBs), et ce malgré l'existence d'une maladie hépatique sévère. L'agent  $\delta$  est donc un cas typique de virus *défectueux* qui ne peut se répliquer qu'avec l'aide d'un autre virus (« helper »), en l'occurrence le virus B [3].

Les caractéristiques cliniques de l'infection sont décrites dans l'article de J. Bernuau. L'infection par l'agent  $\delta$  peut schématiquement survenir dans deux circonstances bien différentes. Dans un premier cas, il y a une *infection simultanée* (ou *coinfection*) par le virus B et l'agent  $\delta$ .

Serge Erlinger —

Professeur d'hépatogastroentérologie à la Faculté Xavier-Bichat (Université Paris-VII), Médecin des Hôpitaux.

## RÉFÉRENCES

1. Jacobson IM, Dienstag JL. The delta hepatitis agent: "viral hepatitis, type D". *Gastroenterology* 1984; 86 : 1614-7.
2. 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 in serum of HBs Ag carriers. *Gut* 1977; 18 : 997-1003.
3. Rizzetto M. The delta agent. *Hepatology* 1983; 3 : 729-37.
4. Mastrup T, Hansson BG, Widell A, Nordenfelt E. Clinical aspects of delta infection. *Br Med J* 1983; 286 : 87-90.
5. Farci P, Smedile A, Lavarini C, et al. Delta hepatitis in inapparent carriers of hepatitis B surface antigen. A disease simulating acute hepatitis B progressive to chronicity. *Gastroenterology* 1983; 85 : 669-73.
6. 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.
7. Govindarajan S, Chin KP, Redeker AG, Peters RL, Fulminant B viral hepatitis: role of delta agent. *Gastroenterology* 1984; 86 : 1417-20.
8. Hadler SC, Monzon M de, Ponzetto A, et al. An epidemic of severe hepatitis due to delta virus infection in Yucpa Indians in Venezuela. *Ann Intern Med* 1984; 100 : 339-44.
9. Hansson BG, Mastrup T, Widell A, Nordenfelt E. Infection with delta agent in Sweden: introduction of a new hepatitis agent. *J Infect Dis* 1982; 146 : 472-8.

## ADRESSE

S. Erlinger : Service d'Hépatologie et Unité de Recherches de Physiopathologie Hépatique (Inserm U-24), Hôpital Beaujon, 92118 Clichy Cedex

Dans cette situation, les manifestations cliniques et biochimiques sont souvent celles d'une infection par le virus B seul. Parfois, 2 pics de transaminases sont observés, correspondant aux événements B et  $\delta$ , respectivement. La présence de l'infection  $\delta$  peut être détectée en démontrant la présence de l'antigène  $\delta$  dans le foie sur un fragment biopsique, ou celle de l'anticorps anti- $\delta$  dans le sérum (sous forme d'une élévation du titre des anti- $\delta$  ou de l'apparition d'anticorps IgM anti- $\delta$ ). Dans le sérum, l'antigène  $\delta$  peut être détecté seulement très brièvement, ou pas du tout. Fait important, si l'infection par le virus B guérit normalement, l'agent  $\delta$  disparaît obligatoirement, puisque ce dernier ne peut se répliquer sans l'aide du virus B. En revanche, si l'hépatite B devient chronique, l'infection par l'agent  $\delta$  peut persister tant que persiste le virus B. Dans un second cas, l'infection par l'agent  $\delta$  peut survenir chez un porteur chronique du virus B (*surinfection*). Dans ce cas, l'infection nouvelle par l'agent  $\delta$  peut se traduire, chez ce porteur chronique, soit par un épisode d'hépatite aiguë [4], soit par la survenue d'une hépatite chronique souvent sévère (alors que le patient était jusque là asymptomatique) [5, 6], soit même par une hépatite fulminante [7]. Une étude menée au Vénézuéla dans une région à forte endémie par le virus B, confirme la fréquence très élevée d'hépatites fulminantes (17%), et d'hépatites chroniques sévères chez les patients infectés par l'agent  $\delta$  [8].

**D**u point de vue épidémiologique, l'infection  $\delta$  survient surtout chez les toxicomanes et les hémophiles polytransfusés. Le mode de transmission est, en effet, très voisin de celui de l'hépatite B. Il existe cependant deux aspects très différents. Il y a, d'une part, des régions d'*endémie* : l'Italie du Sud, le bassin de l'Amazone, certaines zones d'Afrique et du Moyen Orient. La contamination s'opère ici essentiellement de personne à personne par les contacts intimes, notamment sexuels ou familiaux. Dans d'autres régions, l'infection  $\delta$  n'est pas *endémique* : c'est le cas en Amérique

du Nord et en Europe occidentale. La transmission se fait alors principalement par voie percutanée à l'occasion d'une injection intraveineuse ou d'une transfusion. De ce fait, les toxicomanes et les hémophiles sont particulièrement exposés. C'est ainsi, par exemple, qu'en Suède, un pays où l'infection  $\delta$  n'est pas endémique, l'agent  $\delta$  a été introduit dans la communauté des toxicomanes précisément en 1973 [9]. Dans la décennie qui a suivi, la prévalence de l'infection  $\delta$  a atteint 72 % dans cette population, et des cas sont apparus chez des personnes en contact étroit avec des malades [9]. Le *diagnostic* de certitude d'une infection par l'agent  $\delta$  peut être fait soit par la mise en évidence dans le foie de l'antigène  $\delta$ , par immunofluorescence, soit par la détection, dans le sérum, des anticorps anti- $\delta$  par des méthodes radioimmunologiques ou immunoenzymatiques.

**D**ans le foie, l'antigène  $\delta$  est localisé principalement dans le noyau des hépatocytes, mais aussi, à un moindre degré, dans le cytoplasme. Dans le sérum, il existe deux types d'anticorps : l'anticorps de type IgM témoignant d'une contamination récente (quelques semaines à quelques mois), et l'anticorps de type IgG qui témoigne d'une infection plus ancienne. Comme il a été précédemment indiqué, le titre sérique de l'antigène HBs diminue lors d'une infection aiguë par l'agent  $\delta$ , et il peut même devenir indétectable. Puisque l'agent  $\delta$  dépend strictement du virus B pour sa réplication, la meilleure *prévention*, actuellement, de cette infection dans les groupes exposés est, bien évidemment, la vaccination contre l'hépatite B. L'utilisation large de cette vaccination semble être la seule méthode réalisable pour tenter d'obtenir une régression, voire une éradication de l'infection  $\delta$ . Un certain nombre de questions pratiques ont été soulevées. En premier lieu, l'agent  $\delta$  peut-il contaminer des préparations de vaccin contre l'hépatite B, la source de matériel étant du sérum humain ? Heureusement, l'agent  $\delta$

est complètement inactivé par le formol, ce qui rend cette possibilité hautement improbable. Une telle contamination, à ce jour, n'a jamais été observée. En second lieu, chez qui doit-on chercher une infection par l'agent  $\delta$  ? Les candidats les plus évidents sont les porteurs du virus B ayant des manifestations aiguës, les malades atteints d'hépatite aiguë B sévère ou fulminante, les malades ayant une hépatite chronique active HBs positive et les personnes porteuses de l'antigène HBs appartenant à un groupe à haut risque : toxicomanes, polytransfusés.

Finalement, l'agent  $\delta$  a été assez complètement caractérisé pour être considéré comme un virus à part entière. Par conséquent, comme cela a été proposé [1], l'agent  $\delta$  peut être appelé virus de l'hépatite D (VHD), son antigène, l'antigène de l'hépatite D (Ag HD) et l'affection qu'il détermine, l'hépatite virale, type D. Une maladie en passe de devenir une maladie vedette ■

#### \* GLOSSAIRE \*

*Ag HBs* : antigène de surface du virus de l'hépatite B.

*Ac anti-HBs* : anticorps contre l'Ag HBs.

*Ag HBc* : antigène de la nucléocapside (ou « core ») du virus de l'hépatite B.

*Ac anti-HBc* : anticorps contre l'Ag HBc.

*Ag HBe* : antigène produit par la dégradation de l'Ag HBc.

*Ac anti-HBe* : anticorps contre l'Ag HBe.

*VHB* : virus de l'hépatite B (particule de Dane).

*VHD* : virus de l'hépatite D (ou agent  $\delta$ ).

*Ag  $\delta$  (ou Ag HD)* : antigène situé dans la partie centrale du VHD.

*Ac anti- $\delta$*  : anticorps contre l'antigène  $\delta$ .