

Influence de l'infection par le virus de l'hépatite D sur le profil évolutif de l'infection par le virus de l'hépatite B à Cotonou

A.R. KPOSSOU^{1,2}, A.M.O. ZOMAHOUN^{1,2}, F. SOGBO^{1,2}, R.K. VIGNON^{1,2}, C.N.M. SOKPON^{1,2}, J. SEHONOU^{1,2}, D. AFFOLABI^{1,2}

1. Faculté des Sciences de la Santé, Université d'Abomey-Calavi, Bénin
2. Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM) de Cotonou, Bénin

Résumé

Introduction : L'infection par le virus de l'hépatite D (VHD), virus satellite du virus de l'hépatite B (VHB), entraîne une hépatite plus sévère et une progression plus rapide vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC). Les données sur cette infection sont rares au Bénin. Le but de cette étude était de déterminer l'influence de l'infection par le VHD sur l'évolution de l'hépatite B chez les sujets infectés par le VHB à Cotonou.

Méthodes : Au total, 156 sujets âgés de plus de 15 ans porteurs d'Ag HBs et naïfs à tout traitement antiviral ont été inclus de juin à octobre 2016 dans le plus grand hôpital public (Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou Maga) et l'une des plus grandes cliniques privées (Polyclinique Atinkanmey) à Cotonou. Les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et paracliniques étaient recueillies pour chaque patient à l'aide d'un questionnaire ; puis un échantillon de sang était prélevé pour la recherche des anticorps anti-VHD totaux et la charge virale B.

Résultats : Les anticorps anti-VHD étaient présents chez 6 patients sur les 156 (3,8%). Pour les formes non compliquées il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les VHD+ et les VHD- (immunotolérants : $p > 0,999$, porteurs inactifs : $p = 0,269$ et hépatites B chroniques actives non compliquées : $p = 0,702$). Pour les formes compliquées, 50% (3/6) des sujets infectés par le VHD avaient une cirrhose contre 7,3% (10/150) des sujets non infectés par le VHD ($p = 0,015$). Par rapport au CHC, il était présent dans 33,3% (2/6) chez les VHD+ versus 6,7% (11/150) chez les VHD- ($p = 0,159$).

Conclusion : Les sujets co-infectés VHB-VHD évoluaient significativement plus vers la cirrhose que les sujets mono-infectés au VHB. L'évolution vers l'hépatocarcinome semblait aussi plus fréquente chez les co-infectés, mais ceci reste à prouver par des études incluant davantage de patients.

Mots-clés :
Hépatite virale B,
hépatite virale D,
cirrhose,
carcinome
hépatocellulaire

Abstract

Influence of hepatitis D virus infection on the evolutionary profile of hepatitis B virus infection in Cotonou

Introduction: Infection with hepatitis D virus (HDV), a satellite virus of hepatitis B virus (HBV), leads to more severe hepatitis and faster progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Data on this infection are scarce in Benin. The purpose of this study was to determine the influence of HDV infection on the progression of hepatitis B in HBV-infected subjects in Cotonou.

Methods: A total of 156 subjects over 15 years of age with HBsAg and naïve to any antiviral treatment were included from June to October 2016 in the largest public hospital (Hubert Koutoukou Maga

Keywords:
viral hepatitis B,
viral hepatitis D,
cirrhosis,
hepatocellular
carcinoma

National Hospital and University Centre) and one of the largest private clinics (Atinkanmey Polyclinic) in Cotonou. Sociodemographic, clinical and paraclinical characteristics were collected for each patient using a questionnaire; then a blood sample was collected for total HDV antibody testing and viral load B.

Results: Anti-HDV antibodies were present in 6 of the 156 patients (3.8%). For uncomplicated forms there was no statistically significant difference between HDV+ and HDV- (immunotolerant: $p > 0.999$, inactive carriers: $p = 0.269$ and uncomplicated chronic active hepatitis B: $p = 0.702$). For complicated forms, 50% (3/6) of subjects infected with HDV had cirrhosis compared to 7.3% (10/150) of subjects not infected with HDV ($p = 0.015$). Compared to CHC, it was present in 33.3% (2/6) of VHD+ versus 6.7% (11/150) of VHD- ($p = 0.159$).

Conclusion: Subjects co-infected with HBV-HDV were significantly more likely to develop cirrhosis than mono-infected subjects with HBV. Progression to hepatocarcinoma also appeared to be more frequent in co-infected patients, but this remains to be proven by studies involving more patients.

Introduction

Les hépatites virales représentent actuellement la principale cause de décès par maladie infectieuse dans le monde au même titre que la tuberculose [1]. En effet, en 2015, ces affections avaient causé 1,34 millions de décès, essentiellement par la cirrhose et d'hépatocarcinome [1, 2].

Avec à lui seul plus de 880.000 décès dans le monde en 2015, le Virus de l'Hépatite B (VHB) joue le rôle le plus important [3]. L'Afrique subsaharienne, zone de forte endémicité d'hépatite B avec une prévalence du VHB supérieure à 8%, est particulièrement concernée par ce fléau mortel [1].

A côté du VHB, le virus de l'hépatite D ou delta (VHD), un virus satellite du VHB contribue à cette mortalité [4]. Le VHD se transmet essentiellement par voie percutanée (exposition au sang) ou sexuelle. Cette transmission peut se faire soit simultanément avec le VHB (co-infection conduisant souvent à des formes aiguës résolutives) soit survenir chez un patient déjà porteur du VHB (surinfection conduisant plus souvent à des formes chroniques) [5].

Comparativement à l'hépatite B seule, l'infection par le VHD se traduit par une hépatite aiguë ou chronique beaucoup plus grave et une progression plus rapide vers la cirrhose et le CHC [5, 6]. La co-infection VHB/VHD est un

problème de santé publique dans le monde avec 15 à 20 millions de sujets atteints [7]. En Afrique subsaharienne, la prévalence du VHD est des plus élevées, avec 7,33% en Afrique de l'Ouest et 25,64% en Afrique centrale [8]. Au Bénin, les données sur l'infection par le VHD sont rares. A notre connaissance, aucun travail n'y a étudié l'influence éventuelle du VHD sur le VHB.

La présente étude avait pour but de déterminer l'influence de l'infection par le VHD sur le profil évolutif de l'infection par le VHB chez les sujets infectés par le VHB à Cotonou.

Matériel et méthode d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale descriptive et analytique menée de juin à octobre 2016 dans deux centres de santé à Cotonou : le service d'hépatogastroentérologie du Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM), le plus grand hôpital du Bénin, et la Polyclinique Atinkanmey (PA), une des plus grandes cliniques privées de la ville.

Elle a inclus 156 sujets âgés de plus de 15 ans, porteurs chroniques d'Ag HBs et naïfs de tout

traitement anti-VHB, admis dans ces centres durant la période d'étude.

Parmi eux, 95 (60,9%) provenaient du CNHU-HKM et 61 (39,1%) de la PA.

Le consentement éclairé préalable des patients a été obtenu.

Les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et paracliniques (taux de transaminases, Ag HBe et anticorps anti-HBe, sérologie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), sérologie du virus de l'hépatite C (VHC), taux de plaquettes, alphafoetoprotéine, résultats d'échographie abdominale ou scanner thoraco-abdominal) ont été recueillies pour chaque patient à l'aide d'un questionnaire.

Un prélèvement sanguin a été ensuite réalisé pour le dosage des anticorps anti-VHD totaux et la charge virale du VHB. Les informations non disponibles chez le sujet, telles que les données cliniques et paracliniques, ont été recueillies dans son dossier médical.

En tout, 156 patients étaient inclus. Nous les avons classés selon le profil évolutif. Ainsi nous avons distingué les formes non compliquées et les formes compliquées. Les formes non compliquées comprenaient les porteurs inactifs (Ag HBe négatif, transaminases normales, et charge virale B < 2000 UI/ml), les hépatites B chroniques actives non compliquées (Ag HBe positif ou négatif, transaminases élevées et/ou charge virale B $\geq$ 2000 UI/ml) et les immunotolérants (Ag HBe+, transaminases normales, charge virale B > 2.000.000 UI/ml).

Les formes compliquées prenaient en compte les patients au stade de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire (CHC). Le diagnostic de cirrhose reposait sur des critères non invasifs à savoir un score APRI > 2 (APRI pour ASAT to Platelet Ratio Index = $\text{ASAT/LS-ASAT} \times 100/\text{Taux de plaquettes}$; ASAT : Aspartate Aminotransférase, LS-ASAT : Limite supérieure des ASAT fournie par le laboratoire, taux de plaquettes en Giga/litre).

Le diagnostic de CHC reposait aussi sur des critères non-invasifs : nodule ou masse hépatique d'aspect évocateur à l'imagerie avec injection de produit de contraste chez un cirrhotique, ou bien nodule ou masse hépatique associé à un taux d'alphafoetoprotéine $\geq$ 400 ng/ml. Les données ont été saisies dans le logiciel EpiData version 3.1 et l'analyse des données a été faite avec le logiciel Stata version 12.0. Pour les comparaisons, le test de Fisher exact a été utilisé ; un $p < 0,05$ traduisait une différence statistiquement significative.

Résultats

Caractéristiques épidémiologiques

La population d'étude était majoritairement de sexe masculin (104/156 soit 66,7%), avec une sex-ratio de 2.

La médiane d'âge était de 36 ans avec une prédominance des cas dans la tranche d'âge de 25 à 44 ans (95/156 soit 60,9%).

Des 156 patients, 6 avaient des anticorps anti-VHD positifs (3,8%). Il y avait une co-infection VHB-VIH et deux cas de co-infection VHB-VHC. Pour la suite de cet article, nous distinguerons deux types de sujets : les sujets infectés par le VHB mais dont la recherche d'anticorps anti-VHD est négative et que nous désignons par VHD-, et les sujets infectés par le VHB et le VHD que nous désignerons par VHD+.

Profil évolutif de l'hépatite B chez les sujets infectés par le VHD comparativement aux sujets non infectés par le VHD.

Ces données sont résumées dans le tableau I. Nous notons qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les profils évolutifs des VHD+ et des VHD- pour les formes non-compliquées d'hépatites B.

Et cela est vrai aussi bien pour les immunotolérants ($p > 0,999$), les porteurs inactifs ($p = 0,269$) que pour les hépatites B chroniques actives non-compliquées ($p = 0,702$).

Tableau I :
Profils évolutifs
des patients porteurs
chroniques d'Ag HBs selon
le statut VHD positif ou
négatif à Cotonou

Profils évolutifs		Statut		p (Fisher)
		VHD+ n (%)	VHD- n (%)	
Formes non-complicées	Portage inactif			
	Oui	2 (33,3)	78 (64,5)	0,269
	Non	4 (66,7)	43 (35,5)	
	Hépatite chronique active non-complicée			
	Oui	1 (16,7)	41 (33,9)	0,702
	Non	5 (83,3)	80 (66,1)	
	Immuno-tolérance			
	Oui	0 (0,0)	2 (1,7)	> 0,999
	Non	6 (100,0)	119 (98,3)	
Formes compliquées	Cirrhose			
	Présente	3 (50,0)	10 (7,3)	0,015
	Absente	3 (50,0)	140 (92,7)	
	CHC			
	Présent	2 (33,3)	11 (6,7)	0,159
	Absent	4 (66,7)	139 (93,3)	

Par contre, concernant les formes compliquées, sur les six sujets VHD+, trois (50%) présentaient une cirrhose versus 7,3% (10/150) chez les sujets VHD-, avec une différence statistiquement significative ($p = 0,015$).

Lorsque nous considérons la sous-population de sujets au stade de cirrhose dans l'étude, trois sur treize étaient VHD+ (23,1%) versus trois VHD+ sur 143 patients non cirrhotiques (2,1%).

Par rapport au CHC, il était présent dans 33,3% (2/6) chez les VHD+ versus 6,7% (11/150) chez les VHD- ; cependant, cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,159$).

Lorsque nous considérons les sujets atteints de CHC, deux sur 13 (15,4%) étaient VHD+ versus 2,8% de VHD+ (4/143) en l'absence de CHC.

Discussion

Il ressort de ce travail les formes compliquées d'hépatite B étaient plus fréquentes chez les VHD+ que chez les VHD-, et de manière statistiquement significative pour la cirrhose ($p = 0,015$). Ces résultats sont conformes aux données de la littérature.

Dans l'étude menée par LUNEL-FABIANI et al en 2009 en Mauritanie [9], la fréquence de la cirrhose était de 10,6% chez les VHD+ versus 2,6% chez les VHD- ($p \leq 0,002$).

Dans la même étude, l'hépatomégalie, les signes d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale étaient plus fréquentes chez les VHD+ par rapport aux VHD- ($p < 0,001$). GORDIEN en 2015 en France [5] rapportait que l'hépatite D était une maladie sévère avec 28% de cirrhose histologique, 15% un épisode

(ou plus) de décompensation hépatique et 2,7% de cas de CHC. Au Vietnam en 2018, BINH et al [10] trouvaient que l'ARN du VHD était significativement plus présent chez les cirrhotiques (20%) que chez les cas de CHC (12%) et les formes chroniques d'hépatite B non-complicquées (9%), avec un $p = 0,017$. Par ailleurs ces auteurs précisait que les cirrhoses en cas de VHD+ étaient plus souvent de stade Child C que Child A ($p = 0,047$).

Dans la présente étude, la fréquence du VHD est de 23,1% chez les cirrhotiques et 15,4% chez les patients ayant un CHC. Ces résultats sont comparables à ceux de PIOCHE et al en France en 2011 [11] (32% des formes sévères d'atteinte hépatique) et de DEGERTEKIN et al en Turquie en 2005 [12] (32,5% chez les cirrhotiques et 23% chez les sujets ayant un CHC). De plus, plusieurs études retrouvent un pourcentage d'évolution cirrhogène élevé, entre 70 et 80% des cas après 15 ans d'évolution à comparer aux 15 à 30% des hépatites chroniques B [13]. Le VHD est donc un facteur favorisant la cirrhose hépatique chez les patients atteints d'hépatite B, et sa pathogénie est mieux connue de nos jours [6]. Le VHD ne se réplique que dans le foie, et seulement en présence du VHB. Sa pathogénicité est donc limitée à cet organe. Il induit les hépatites les plus sévères, allant de formes totalement asymptomatiques à des défaillances hépatiques aiguës [6, 7]. C'est la forme la plus grave d'hépatite virale chronique car elle évolue plus rapidement vers le carcinome hépatocellulaire et le décès [7, 14]. L'hépatite chronique D est en effet caractérisée par un infiltrat inflammatoire et une fibrose progressive aboutissant à la cirrhose [6]. Dans des études longitudinales européennes [14], le risque de progression vers la cirrhose était trois fois plus important chez les sujets co-infectés VHB-VHD que chez les mono-infectés VHB. De même, chez les cirrhotiques B, les risques de CHC et de mortalité

étaient respectivement 3 fois et 2 fois plus élevés chez les co-infectés VHB-VHD que chez les mono-infectés au VHB [13].

Les limites de ce travail sont le faible effectif de patients, surtout des cas de VHD, ce qui en diminue la puissance. Par ailleurs l'étude était transversale, et donc l'évolution des patients n'a pas été suivie sur la durée. Les données sur la mortalité n'étaient pas recueillies. Cependant, ce travail a le mérite de mettre en exergue que les co-infectés VHB-VHD présentaient une maladie plus sévère que les patients mono-infectés.

Ceci doit inciter à la recherche systématique du VHD chez les patients Ag HBs+ et à proposer traitement précoce en cas de co-infection VHB-VHD.

Ce traitement repose sur l'interféron pégylé alpha, les analogues nucléotidiques ou nucléosidiques anti-VHB étant inefficaces [15]. De nouvelles classes thérapeutiques plus prometteuses (dont les inhibiteurs d'entrée du VHD comme Myrcludex B) sont en cours d'étude [15]. La prévention de l'infection par le VHD repose essentiellement sur la vaccination contre le VHB, qui doit se faire idéalement à la naissance [7]. La prévention passe aussi par les mesures visant à éviter l'exposition aux produits sanguins.

Conclusion

Cette étude montre que les sujets VHD+ avaient statistiquement plus tendance à évoluer vers la cirrhose (50%) que les VHD- (7,3%). L'hépatocarcinome semblait également plus fréquent chez les sujets VHD+ mais une étude de plus grande envergure est nécessaire pour le prouver. La recherche systématique du VHD devrait être réalisée chez les sujets Ag HBs+ afin de prendre en charge plus précocement ces patients dont l'évolution de la pathologie hépatique est plus péjorative.

Références

1. **WORLD HEALTH ORGANIZATION.** Global Hepatitis Report 2017. Geneva, WHO, 2017, 83 p.
2. **SCHWEITZER A., HORN J., MIKOLAJCZYK R.T., KRAUSE G., OTT J.J.** Estimations Worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection : a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*, 2015, 386,1546-1555.
3. **WORLD HEALTH ORGANIZATION.** Global Health Estimates 2015: Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2015. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html
4. **FLORES R., RUIZ-RUIZ S., SERRA P.** Viroids and hepatitis delta virus. *Semin Liver Dis.*, 2012 , 32, 201-210.
5. **GORDIEN E.** L'infection par le virus de l'hépatite delta. *Données françaises récentes. Bull épidémiol Hebd.* 2015 ;(19-20) :347-52.
6. **SUREAU C., NEGRO F.** The hepatitis delta virus : Replication and pathogenesis. *Journal of Hepatology*, 2016, 64, S102-S116.
7. **WORLD HEALTH ORGANIZATION.** Hepatitis D. Fact sheets. 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d>.
8. **STOCKDALE A.J., CHAPONDA M., BELOUKAS A., et al.** Prevalence of hepatitis D virus infection in sub-Saharan Africa : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health*, 2017, 5, e992-1003.
9. **LUNEL-FABIANI F., MANSOUR W., AMAR A.O., et al.** Impact of hepatitis B and delta virus co-infection on liver disease in Mauritania: a cross sectional study. *J Infect.*, 2013, 67(5), 448-457.
10. **BINH M.T., HOAN N.X., TONG H.V., et al.** HDV infection rates in northern Vietnam. *Scientific Reports*, 2018, 8, 8047.
11. **PIOCHE C., BROUARD C., CHEVALIEZ S., et al.** Hépatite chronique B : prise en charge en France entre 2008 et 2011. *Bull Epidémiol Hebd.*, 2014, 12, 352-359.
12. **DEĞERTEKİN H., YALÇIN K., YAKUT M.** The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute and chronic liver diseases in Turkey: an analysis of clinical studies. *Turkish J Gastroenterol.*, 2006, 17(1), 25-34.
13. **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(3), 420-426.
14. **FATTOVICH G., BOSCARO S., NOVENTA F., et al.** Influence of hepatitis deltavirus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis B. *J. Infect. Dis.*, 1987, 155, 931-935.
15. **FARCI P., NIRO GA.** Current and future management of chronic hepatitis D. *Gastroenrol. Hepatol. (N Y)*, 2018, 14(6), 342-351.



sur internet

www.santetropicale.com/manelec/fr/index.asp